

免疫抑制薬(2)

福井大学医学部内科学(1) 教授
山内 高弘

福井大学医学部内科学(1) 臨床助教
森田 美穂子

福井大学理事・副学長
上田 孝典

ミゾリビンとシロリムス, エベロリムス

高尿酸血症のほとんどは原発性であるが、薬物投与に合併して二次性に高尿酸血症が生じることがある。薬物性高尿酸血症においても原発性と同様に尿酸産生過剰型、尿酸排泄低下型、混合型に大別される。いずれにおいても痛風発作、腎臓を中心とする臓器障害の予防を治療の目的とする¹⁾。本稿ではミゾリビン、シロリムス、エベロリムスという免疫抑制薬を扱う。

ミゾリビン

ミゾリビンはイミダゾール系の核酸関連物質で、核酸のプリン合成系を阻害する代謝拮抗薬である。1984年に「腎移植における拒否反応の抑制」、1990年に「ループス腎炎」、1992年に「関節リウマチ」、1995年に「原発性糸球体疾患を原因とするネフローゼ症候群」に対する承認を順次取得した(表1)。現在、幅広く免疫抑制薬として使用されている。

1. 作用機序

細胞の核酸合成には*de novo*経路と*salvage*経路があり、リンパ球は主に*de novo*経路に依存している。ミゾリビンはリンパ球細胞内で、モノリン酸体にリン酸化された後、プリン*de novo*合成系のイノシン酸(IMP)からグアニル酸(GMP)に至る経路において、IMPデヒドロゲナーゼ(IMPDH)を特異的に競合阻害しGMP合成を阻害する²⁾。ミゾリビンは細胞周期S期においてDNA合成を抑制し、Tリンパ球およびBリンパ球の分裂・増殖を阻害することにより細胞性免疫および液性

表1. ミゾリビンの適応

- | |
|---|
| 1. 腎移植における拒否反応の抑制 |
| 2. ループス腎炎
(持続性蛋白尿、ネフローゼ症候群または腎機能低下が認められ、副腎皮質ホルモン剤のみでは治療困難な場合に限り) |
| 3. 関節リウマチ
(過去の治療において、非ステロイド性抗炎症薬さらに他の抗リウマチ薬の少なくとも1剤により十分な効果の得られない場合に限り) |
| 4. 原発性糸球体疾患を原因とするネフローゼ症候群
(副腎皮質ホルモン剤のみでは治療困難な場合に限り。また、頻回再発型のネフローゼ症候群を除く) |