

注目される サリドマイド療法

新興感染症とサリドマイド

ギラ・カプラン

聞き手：佐多保彦 株式会社東機質 代表取締役社長

佐多：今朝の新聞記事に「米国でフィリピンから輸入したカニクイザル100匹の一部がエボラウイルスに感染し発病した」とありました。このうち50匹は日本に輸入される予定だったということです（1996年7月23日付朝日新聞）。

日本でもヒットした映画『アウトブレイク』は、昨年のザイールでのエボラ出血熱の大流行を予言していましたね。

カプラン：ええ。『アウトブレイク』は、かなりハリウッド的なフィクションを含んでいますが、原作の『ホットゾーン』は面白いだけでなく、読む価値があります。サイエンス・フィクション（科学小説）ではなく、真に科学的で、リアリティがあります。1989年、ヴァージニアの保管所で研究用のサルがエボラでつぎつぎに死に、関係者にも感染する可能性が高かったので、施設内の約500匹が全て殺されました。その事件が題材です。

佐多：エボラやエイズをはじめ、日本で今、大問題になっている病原性大腸菌O-157や狂牛病とCJD（クロイツフェルト・ヤコブ病）との関連、医原性の感染症なども含め、我々は今後ますます新しくて深刻な感染症の問題に直面すると思います。

カプラン：その通りです。今、新興病原菌（emerging pathogen *1）に関する緊急会議が相次いで開催されています。これらの問題が今後、世界的な関心事になっていくことは明かです。全ての感染症が、抗生物質の投与によって治療できるという考えは非常に傲慢（ごうまん）です。薬剤耐性菌がつぎつぎに出てくるだけでなく、抗生物質でHIV（ヒト免疫不全ウイルス）などに対処することはできないからです。

佐多：エイズはHIV感染によって、免疫機能が徐々に破壊され、肺結核やカリニ肺炎などの日和見感染症（*2）を起こすわけですが、この状態に先生が実践されているサリドマイドが効くというニュースは非常にショッキングです。とうに禁止されていると思われていたサリドマイドが、また使用されるようになるには、どのような経緯があったのでしょうか。

カプラン：そもそもサリドマイドは、1957年にドイツで開発されました。鎮静や妊娠初期のつわりに効果があったのですが、深刻な副作用がありました。つまり、妊娠中サリドマイドを精神安定剤として服用した女性に先天異常の子供が生まれ、薬が回収されるまでに



Gilla Kaplan / ギラ・カプラン

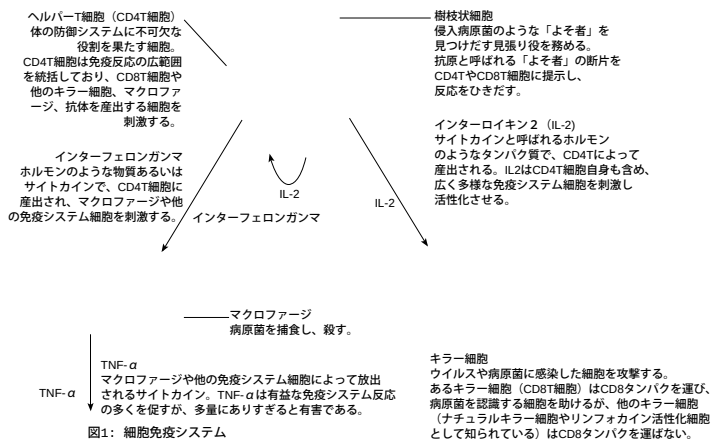
南アフリカ生まれ。イスラエルで育つ。ノルウエーの大学で生物学を学び、1975年、マクロファージ（食食細胞）の研究により学位取得。現在、米国ロックフェラー大学細胞生理学免疫学研究所準教授。専攻は免疫病理学。

ヨーロッパで11カ国、アフリカで7カ国など、世界中で多くの悲劇がおきました。アメリカではFDA（食品医薬局）の認可が遅れ、遂に使用されませんでした。その後、マーケットからは姿を消したものの、実はごく限られた範囲での試用は続けられていたのです。

ハンセン（癩^{らい}）病の症状の一つに、ENL（erythema nodosum leprosum 癩性結節性紅斑）という皮膚症状があります。関節炎、神経炎、血管炎、腎臓病、発熱を伴う非常に痛いものです。ある時また使ったサリドマイドが実によく効き、ENLがほとんど消えました。けれども、サリドマイドがなぜ癩の症状を緩和するのか、そのわけはわかりませんでした。ただ経験的に有効だからという理由で、特別の許可を得、癩の患者のためにだけ使用されてきました。

私達はこの複雑なメカニズムを実験室で、試験管の中で研究しました。その結果、1991年、癩患者の血液中のTNF- α （tumor necrosis factor alpha 腫瘍壊死因子アルファ）が、サリドマイドによって抑制されていることを発見しました。TNF- α はマクロファージが病原菌を捕食する時に放出するサイトカインです（図1）。免疫反応に必要な不可欠なものでありながら、多く出過ぎると、発熱や消耗、体重減少などの原因になり、患者が病氣とたたかう力をはなはだしく阻害してしまいます。癩病や肺結核、エイズによる日和見感染症の患者の血液中にはたくさんのTNF- α が出ています。その消耗の結果として、患者が亡くなってしまうのだと考えられます。私達はエイズ患者、エイズと肺結核の合併患者に投薬し、良い結果を得ています（図2）。

人間はエイズウイルスと共存していかなければならないわけですから、サリドマイドの投与によって、病状を緩和し、寿命を少しでも延ばし、QOL（生活の質）を改善できれば、一歩前進と言えるでしょう。**佐多：**そうですね。ところで、先生はなぜハンセン病の研究に興味をもたれたのですか。



カプラン: 私はもともと細菌生理学を学び、特に細胞内寄生 (※3) に興味をもっていました。寄生菌と宿主との関係を調べるうえで、鼠癩菌というマウスの抗酸菌が病巣のどこにいて、どのように肉芽腫を構築していくかなどを電子顕微鏡を使って観察していました。癩には、癩種型、結核型、ボーダーライン型などいくつかの型があり、その型によって、病巣の細胞の構造や活性化状況、免疫状況などがはっきり違います。そのため抗原に対する免疫反応の仕組みが非常に解かりやすいのです。しかし、マウスの癩とヒトの癩とは全く違いますので、ロックフェラー大学留学後は、ヒトの癩を、南アフリカ、タイ、フィリピンなどでも研究し、14年間続けています。

佐多: ハンセン病の研究の中からサリドマイドの有効性のメカニズムが解明されていったわけですね。今後は、ハンセン病、肺結核以外の病気にもサリドマイドが使われるのでしょうか。

カプラン: TNF- α が出るほとんどの病気にサリドマイドは有効でしょう。今私達は3つのプロジェクトを進めています。

ひとつは、局所の炎症が生体に与えるダメージをどのように抑えるかということです。例えば結核性の髄膜炎です。現在アフリカのある地域では子供人口の約1%が髄膜炎に罹っています。病気が進むと、患者の髄液の中に炎症性の細胞やリンパ球などが集まって来てしまい、重篤になって死んでしまいます。それをサリドマイドを使って抑えられないかという研究です。また、エイズ患者がサイトメガロウイルス肺炎やカリニ肺炎などを合併したとき、血液中にTNF- α がたくさん出てしまうためにエイズがさらに悪化するというメカニズムを抑えられないか、という研究です。

第2には、サリドマイドのアナログ (類似体) を見つけて、TNF- α 抑制により効果的な薬を開発すること。

第3には、研究目的にサリドマイドを使うことです。例をあげますと、関節リウマチの病巣部にはインターロイキン1、TNF- α など、いろいろなサイトカインがでます。そこに試験的にサリドマイドを使うことによって病態がどう変わるかを調べ、病態とサイトカインとの関係を研究します。

佐多: サリドマイドがエイズに有効という情報がエイズコミュニティに流れた結果、ボランティアやHIV感染者自身が、サリドマイドをブラジルから個人輸入し配付しているそうですが。



カプラン: 不法に薬を入手し個人的に使用することが多くなると、私達は臨床試験のデータを収集分析できなくなります。それで、エイズコミュニティに働きかけて、サリドマイドのモニタリングの必要性を理解してもらうようにしています。

いずれにせよ私は免疫学者ですから、やはり主要な興味は免疫反応です。しかし、多くの医師や生理学者がフィールドワークに従事しながらも、病原菌の分子生物学や遺伝子研究に目をうばわけているとしたら、それは大きな問題です。私達にとって、感染症の患者と病気そのものを理解することが、最も重要で興味深いことです。

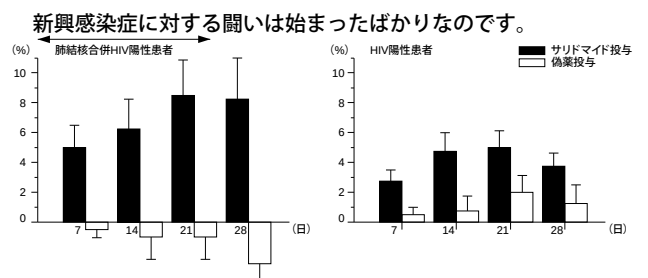


図2: サリドマイド療法の効果 体重増加
Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology
Vol.11, No.3, 1996

※1: ウイルス出現の最も重要な原因はウイルスの突然変異ではない。人間の作りだした条件によって、すでに存在しているウイルスが地理的あるいは生物種間の境界を越えることである。すなわち、人間や動植物の世界的大移動、急激に進む都市化、地球の温暖化、農業習慣、水の管理、現代医学などによる。(『ウイルスの反乱』青土社1996)

※2: 感染抵抗力の低下時、非病原微生物による感染がおこること。エイズ、白血病、悪性リンパ腫瘍、癌、糖尿病などの患者、免疫抑制剤、抗癌剤、放射線による療法の際、および長期抗生物質投与による菌交代症などにもなる。

※3: ウイルスの急性感染には通常、インターロイキン、サイトカインの増大、特異的な抗体の放出、ウイルス・タンパク質の一部が感染細胞の表面に姿を現すなどのサインが出る。しかしウイルスと細胞、つまり寄生物と宿主とが特殊な共生関係にあると、免疫系から隠れた状態となり、これらのサインが現れずに、ウイルスが何年も細胞内で生き続ける。