

糸球体腎炎における indomethacin 投与効果

池谷 満, 菱田 明, 長瀬光昌, 本田西男

浜松医大第一内科

1. 序言

腎炎患者を対象とした indomethacin の抗蛋白尿効果については Michielson の報告¹⁾ 以来, 臨床報告がいくつかなされている。しかし臨床適応につながるその作用機序についてはなお不明な点が残されている。

蛋白尿の発生機序に関する糸球体側の因子として, (1)腎血行動態, (2)electrostatic charge selective barrier, (3)size selective barrier の3つが上げられる。今回我々は前2因子に対し indomethacin がいかなる作用を有するかを, 馬杉腎炎で検討した。実験腎炎での作用機序検討を行なうに先立ち, 臨床例での有用性も確認した。

2. 対象・方法

I. 臨床例での検討

腎生検が施行された慢性糸球体腎炎患者7名を対象に, indomethacin 75~100 mg/日を2週間以上投与し, 投与前後での尿蛋白量の変化を観察した。うち6例について血清クレアニン濃度の変化を比較検討した。

II. 馬杉腎炎による検討

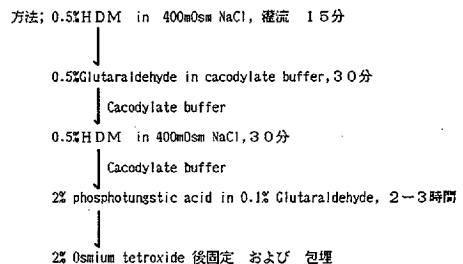
a) Indomethacin 持続投与実験

Spiro の方法²⁾により分離されたラット GBM を抗原とし, その1mgを complete Freund's adjuvant と共にアヒルに4回免疫, 蛍光抗体間接法にて1000倍以上の力価を有する抗血清を得た。このアヒル抗ラットGBM血清を Wistar系ラットに0.5ml静注し, 馬杉腎炎を作成した。indomethacin は, 抗血清静注10日目より5mg/kg/日を10日間1日2分割で腔内投与した。対照

群として, 実験群と同数の8匹に, リン酸緩衝液投与のみで馬杉腎炎を作成した。採尿は隔日週3回24時間施行し, 実験群・対照群との間で単位尿中クレアチンあたりの尿蛋白量, すなわち U-PRO/U-CRT 比を測定し尿蛋白の比較を行った。実験最終日には尿中プロスタグランディンE量を測定し, 屠殺時血液生化学的検討も行なった。組織学的検討では光顕的観察に加え, 図1に示す方法で電顕 hexadimethyl bromide (以後HDM) による糸球体基底膜の陰荷物質の染色を施行した。電顕HDM染色の結果は, 6.6万倍に拡大撮影された電顕写真上, Videoplan^Rを用いて, GBMの内・外透明層のHDM粒子数とその分布する範囲のGBM面積から, HDM粒子数/GBM面積(μ^2)値を求めた。これに加えて5mg/kg/日のindomethacin投与が正常ラットに与える影響を知るべく, indomethacin投与およびリン酸緩衝液投与対

図1

電顕HDM (Hexadimethrine bromide) 染色



観察: GBM単位面積あたりの内外透明層のHDM粒子数

照正常ラット各5匹を作成し、その結果を馬杉腎炎で得られたものと比較検討した。

a) Indomethacin 静注急性実験

抗血清静脈注射14日後の馬杉腎炎作成ラットを用い、ネブタール麻酔下にて2.5 mg/kgのindomethacinを急速静注、その後2.5 mg/kg/3hrの持続注入を追加し、indomethacin投与前後1~3時間でのイヌリンクリアランスの変化と尿蛋白総排泄量の変化とを対比検討した。

mg/dl, クレアチニン 0.69 ± 0.04, 0.75 ± 0.04 mg/dl, 24時間 クレアチニンクリアランス 4.98 ± 0.59, 4.66 ± 0.30 l/日といずれも有意差を認めなかった。また尿中プロスタグランディンE量についても両群間で差が認められなかった。

一方組織学的には、光顕上 indomethacin 投与群においてメサングウム介在現象および absorption droplet 出現頻度の減少傾向が認められ、無作為抽出された60コの糸球体の細

3. 成績

I. 臨床例での検討

Indomethacin 投与時の慢性糸球体腎炎患者における尿蛋白および血清クレアチニンの変化を表1に示す。対象例は全例、増殖性糸球体腎炎の組織所見を呈していた。対象7例中4例に尿蛋白の減少が認められた。4例中1例で、血清クレアチニンの上昇がみられた。

II. 馬杉腎炎による検討

a) Indomethacin 持続投与実験

馬杉腎炎に対する indomethacin 10日間持続投与時の尿蛋白の変化を図2に示す。Indomethacin 投与群では、対照群に比し、投与7日目および10日目において U-PRO/U-CRTの有意な減少が認められた。血液生化学的には、対照馬杉腎炎群および indomethacin 投与馬杉腎炎群でそれぞれ、BUN 33.6 ± 2.4, 33.9 ± 1.6

図2

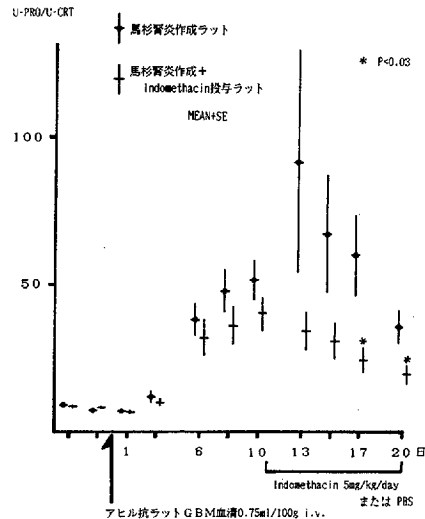


表1

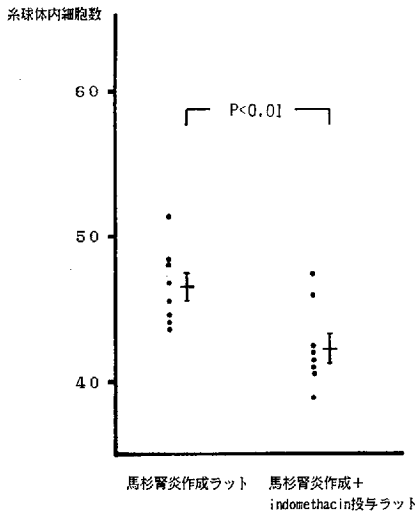
症例	腎生検所見	尿蛋白量 (g/日)		血清クレアチニン濃度 (mg/dl)	
		投与前	投与中	投与前	投与中
B. J. (30才, ♂)	増殖型腎炎	1.79±0.32 (n=6)	2.36±0.21 *	1.20±0.14 (n=4)	1.28±0.05 n.s.
S. N. (23才, ♀)	増殖型腎炎	1.95±0.26 (n=12)	0.34±0.20 ***	0.88±0.08 (n=10)	1.05±0.17 n.s.
A. T. (32才, ♂)	増殖型腎炎	1.70±0.25 (n=10)	1.33±0.25 **	1.26±0.10 (n=9)	1.54±0.11 *
K. S. (25才, ♀)	増殖型腎炎	2.20±1.41 (n=4)	0.74±0.30 n.s.	1.03±0.05 (n=4)	1.20±0.08 **
M. K. (40才, ♀)	増殖型腎炎	2.85±1.06 (n=4)	1.11±0.24 ***	0.85±0.07 (n=2)	0.90±0.14 n.s.
K. Y. (37才, ♂)	増殖型腎炎	1.11±0.52 (n=10)	1.28±0.19 n.s.	1.37±0.12 (n=3)	1.40±0.08 n.s.
M. Y. (34才, ♀)	増殖型腎炎	3.04±1.07 (n=6)	1.43±0.54 ***	-----	-----

*: P<0.05

**: P<0.03

***: P<0.01

図3



胞数を測定し、その平値を実験群と対照群とで比較すると、図3の如く indomethacin 投与群において糸球体内細胞数の減少を認めた。電顕 HDM 染色で観察された GBM 内・外透明層の陰荷電物質については、図4に示すように、馬杉腎炎 indomethacin 投与群、非投与対照群との間で HDM 粒子数/GBM 面積 (μ^2) 値に有意差がみられなかった。なお馬杉腎炎 indomethacin 非投与対照群では正常対照ラットに比し基底膜内・外透明層における HDM 粒子数の減少傾向が認められた。

b) Indomethacin 静注性実験

Indomethacin 投与後の尿蛋白量の減少は、イヌリンクリアランスの減少と強い相関を示した(図5)。

4. 考察

临床上、indomethacin が尿蛋白を減少させることについては、すでにいくつか報告されている。この尿蛋白減少効果は GFR の低下を伴うことが多く、GFR の低下が尿蛋白減少の主因であると考えられてきた。確かに今回の我々の検討でも、馬杉腎炎に対する静注性実験で

図4

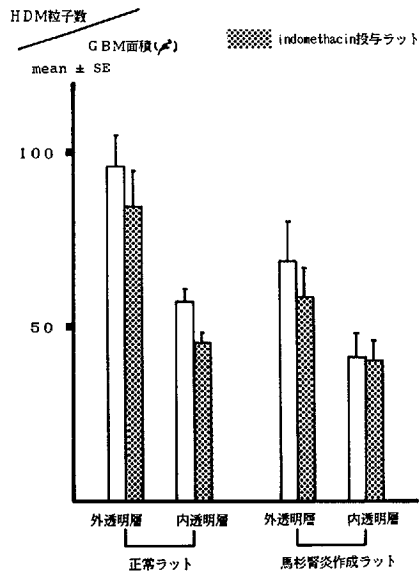
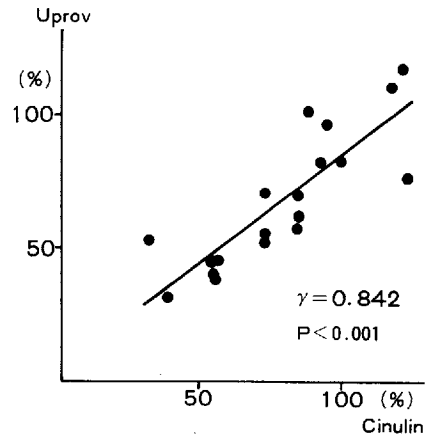


図5



イヌリンクリアランスの低下が尿蛋白排泄量の減少を伴っていた。このことは GFR の低下が尿蛋白減少の一因となっていることを示唆している。

しかし Michielson の報告においても、また我々の検討からも、indomethacin 投与時にみられる尿蛋白減少を全て GFR の低下に帰するこ

とはできない。そこで今回我々は、先にあげた腎血行動態の変化と共に、蛋白尿出現に關与する糸球体側の因子、すなわち size selective barrier と charge selective barrier のうち後者に及ぼす indomethacin の効果につき検討を加えた。charge selective barrier の検討を臨床例で行なうことはむずかしいので、この薬物の臨床効果が最もできやすいとされている増殖性腎炎のモデルである馬杉腎炎を用いて、実験を行なった。charge selective barrier の増減については、基底膜内・外透明層の陰荷電物質と結合するとされる HDM で染色し、電顕レベルでその粒子数を測定する方法をとった。この結果、indomethacin 投与により尿蛋白減少がみられた馬杉腎炎において、対照馬杉腎炎例と比較し charge selective barrier の変化を認めえなかった。このことは、indomethacin では、ペルサンチン³⁾と異なり、charge selective barrier の修復が尿蛋白減少の主因となっている。

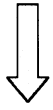
一方、indomethacin が糸球体内細胞増殖を抑制していたことは、糸球体内での炎症過程の修飾に indomethacin が關与しうる可能性を示唆している。

5. 結論

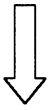
- (1) 増殖型糸球体腎炎を呈した7名の患者に indomethacin 50 ~ 100 mg/日を投与し、うち4名に尿蛋白の減少をみた。
- (2) 馬杉腎炎ラットでは indomethacin 投与による蛋白尿減少が、臨床例同様みられた。
- (3) 馬杉腎炎モデルにおける抗蛋白尿効果は、charge selective barrier の変化を介するものではないこと。
GFR の低下も一部關与する可能性があることなどが示唆された。
- (4) Indomethacin は馬杉腎炎での糸球体内細胞増加を抑制していた。

〔文献〕

- 1) Michielsen, P., Verberckmoes, R. and Hemeruckx, W. : Treatment of chronic glomerulonephritis with Indomethacin. Proc. 4th Int. Congr. Nephrol., Stockholm, p92-101, 1969.
- 2) Spiro, R. G. : Studies on the renal glomerular basement membrane; preparation and chemical composition. J. Biol. Chem. 242 : 1915-1920, 1967.
- 3) Nagase, M., Kumagai, H. and Honda, N. : Suppression of proteinuria by dipyridamole in rats with amino-nucleoside nephropathy. Renal Physiology. 7 : 218-226, 1984.



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



5. 結論

- (1) 増殖型糸球体腎炎を呈した 7 名の患者に indomethacin 50 ~ 100mg/日を投与し, うち 4 名に尿蛋白の減少をみた。
- (2) 馬杉腎炎ラットでは indomethacin 投与による蛋白尿減少が, 臨床例同様みられた。
- (3) 馬杉腎炎モデルにおける抗蛋白尿効果は, charge selective barrier の変化を介するものではないこと。
GFR の低下も一部関与する可能性があることなどが示唆された。
- (4) Indomethacin は馬杉腎炎での糸球体内細胞増加を抑制していた。