

急性糸球体腎炎における各種抗血小板薬の効果と作用機転

成田光陽, 小山哲夫, 鈴木理志, 中村日出子, 小林正貴, 東條静夫
筑波大学臨床医学系内科

1. 序言

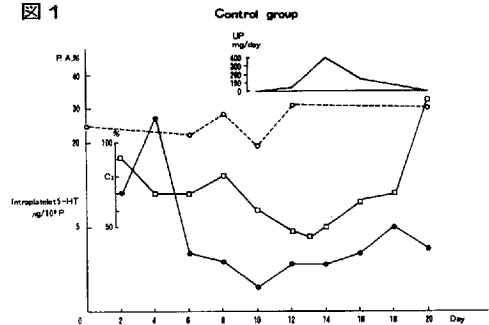
血小板は血栓形成はもとより, prostaglandins 合成, 血管作動性アミン, 血小板関連物質の放出, 食食作用など多機能を有するユニークな細胞である¹⁾。近年炎症と深く関連していることが注目されており, また血小板は多くの炎症の mediator を有することからも炎症に深く関与しており, 糸球体腎炎においてもその発症, 進展に関与しているものと考えられている²⁾。

家兎急性血清病腎炎においては血管の透過性の亢進が生じていることが知られており, これは血小板よりの血管作動性アミン (histamine, 5-HT) の放出により生じ, そのために流血中の免疫複合体が腎糸球体に沈着し易くなるとされている (図1)³⁾。この放出反応機序は抗原が感作された好塩基球に結合することにより放出される platelet activating factor (PAF) を介して, 血小板より血管作動性アミンが放出され⁴⁾, またその際, 流血中の好塩基球の減少と脱顆粒が生ずることが報告されている⁵⁾。血小板よりの血管作動性アミンの放出機序について従来より補体の関与がないといわれていたが, 抗補体剤 (C1r, C1s 抑制剤) である FUT-175 の投与により, 血小板からの 5-HT の放出ならびに腎炎の惹起が抑制されることから, 血小板の C3 レセプターと免疫複合体を介しての放出機序も否定出来ない⁶⁾。

そこで我々は特異的抗 PAF 剤である etizolam ならびに非特異的抗 PAF 剤で

ある PGI₂ を投与することにより, 家兎急性血清病腎炎における PAF の関与を検討した。

図 1



2. 対象・方法

1) *in vitro*: 正常家兎より得た PRP (platelet rich plasma) に種々の濃度の PGI₂, etizolam を PAF 凝集を惹起させる前に添加し, 血小板の凝集阻止能を検討した。また洗浄血小板に各濃度の PGI₂, etizolam を加え, PAF による 5-HT 放出抑制効果を検討した。

2) *in vivo*: 家兎 (体重 3kg) に牛血清アルブミン (BSA) を 250 mg/kg 静注することにより急性血清病腎炎を惹起した。この系に PGI₂ を各々 36, 72 μg/kg/日 静注法にて, また etizolam を 30mg/kg/日 を経口法にて 2 日目より 20 日間投与した。検討項目としては尿蛋白量を King-sbury-Clark 法で, 経時的に血小板中, 血漿中の 5-HT を OPT-HCl 法にて測定した。また ADP, PAF による血小板凝集能を

測定した。組織学的検索として顕微鏡では細胞増生を、蛍光抗体法では免疫複合体の沈着量を検討した。

3. 成績

1) *in vitro* の系では PGI₂, etizolam も濃度依存性に PAF による血小板凝集, 5-HT 放出を抑制した(図 2, 3)。

図 2 Platelet Aggregation (PAF 4 × 10⁻⁸ M) (in vitro)

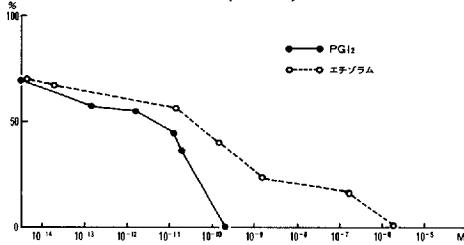
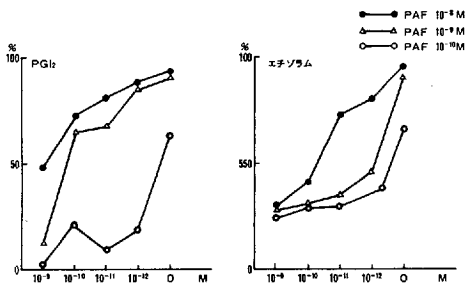


図 3 5-HT 放出率 (in vitro)



2) *in vivo* の系では etizolam 30 mg/kg/日の投与により有意に PAF による血小板凝集を抑制したが, ADP 凝集に関しては抑制効果は認められなかった。PGI₂ は ADP, PAF による血小板凝集の両者を有意に抑制したが, その程度は軽微であった(図 4)。etizolam は腎炎発症の際に認められる血小板よりの 5-HT 放出を一部抑制したが, 完全な放出抑制は出来なかった。PGI₂ もほぼ同様な成績であった。惹起された腎炎は対照, 無処置腎炎群に比して細胞増生, 免疫複合体の沈着は抑制されたが(表 1), dipyridamole, FUT-175 に比

して腎炎抑制効果は弱い傾向にあった⁶⁾。

図 4

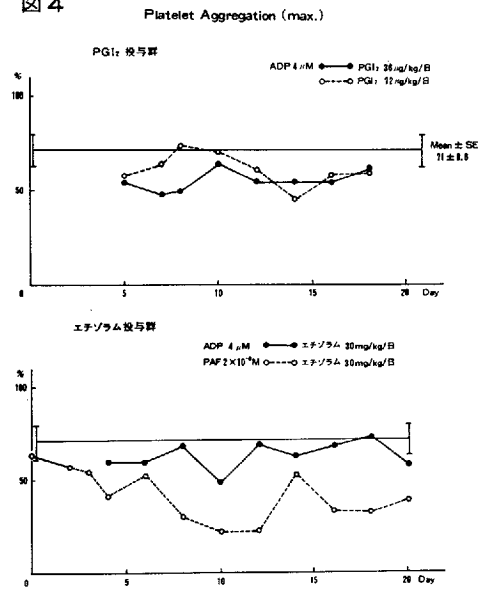


表 1

	Urinary Protein (+)	I F (IgG)	Cell Proliferation (nuclei/glomerulus) Mean ± S.D.
Control group	3/4	## ## ## +	125.8 ± 4.7
PGI ₂ 36 mg/kg/B	2/4	## + + ± +	100.0 ± 1.8
PGI ₂ 12 mg/kg/B	1/4	± - + ±	90.2 ± 5.3
Etizolam 30 mg/kg/B	1/4	± - + -	83.6 ± 7.3

4. 考案

家兔急性血清病腎炎の系に抗血小板剤である dipyridamole (phosphodiesterase の抑制, adenosine potentiator, PGI₂ 産生増強) や dilazep-HCl (膜安定化作用) を投与することにより, この放出反応が抑制され, 尿蛋白の出現, 細胞増殖

など腎炎の発症が抑制される^{6,7)}。dipyridamoleには抗PAF作用は認められないといわれている。etizolam, すなわち特異的抗PAF剤の効果についてはex vivoでのPAFによる凝集を有意に抑制しても腎炎の発症は有意だが、軽度抑制されたにすぎない。PGI₂の場合血中持続時間が極めて短時間である可能性もあり、PGI₂の効果については今後の検討を要する。また血小板より放出される血小板関連物質のなかには細胞増殖因子や基底膜と親和性を有するとされている陽性荷電物質があり、これも腎炎惹起に関与しているものと考えられている。各種抗血小板剤はその作用機転が複雑であり、PAFに対して、非特異的抗PAF剤であるPGI₂やdiazepam-HClは作用機序に関しては不明の点が多々あるが、炎症のmediator放出の抑制^{6,7,8)}、陰性荷電層の保持⁹⁾、活性酸素に対するscavenger作用等が考えられている¹⁰⁾。

血小板の関与についての研究はprostaglandin, prostacyclin, leukotrieneなどの生成、PAFの役割あるいは血小板の関連因子の研究など近年長足の進歩をとげている。糸球体腎炎の場でも炎症の重要な因子としての血小板の役割が目ざされており、また近年種々の抗血小板剤が開発され、糸球体腎炎の治療の一翼を担いつつある。今後さらにこの方面の研究の発展が期待される。

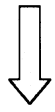
5. 結論

家兎急性血清病腎炎における血小板の関与、その際認められる血管作動性アミンの放出機序ならびに腎炎惹起にはPAFはその一部を担っているものと考えられるが、免疫複合体-補体による血小板の活性化、あるいは基底膜の荷電状態等多くの因子が関与している可能性が示唆された。

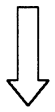
6. 参考文献

- 1) Gordon J.L. and Milner A. J.: Blood platelets as multifunction cells, in Platelet in Biology and Pathology, edited by Gordon J.L., Elsevier/North-Holland Biological Press 1977.
- 2) Geroge C.R.P., Clark W.F. and Cameron J.S.: The role of platelets in Glomerulonephritis, in Advances in Nephrology. Vol.5, edited by Hamberger J., Crosnier J. and Maxwell M.H., Year Book Medical Publisher 1975.
- 3) Henson P.M. and Cochrane C.G.: Acute immune complex disease in rabbits. The role of complement and of a leukocyte-dependent release of vasoactive amines from platelets. J. Exp. Med. 133;554, 1971.
- 4) Benveniste J., Henson P.M. and Cochrane C.G.: Leukocyte-dependent histamine release from rabbit platelets: The role of IgE, basophils and platelet-activating factor. J. Exp. Med. 136;1356, 1972.
- 5) Camussi G., Tetta C., Deregibus M.C., Bussolino F., Segoloni G. and Vercellone A.: Platelet-activating factor (PAF) in experimentally-induced rabbit serum sickness: Role of basophil-derived PAF in immune complex deposition. J. Immunol. 128;86, 1982.

- 6) Koyama A., Inage H., Sano M., Narita M., Tojo S., Nield G.H. and Cameron J. S.: Platelet involvement in the nephritis of acute serum sickness in rabbits: protection by dipyridamole and FUT-175. Clin. Exp. Immunol. 61;388, 1986.
- 7) Inage H., Koyama A., Narita M. and Tojo S.: Effects of dilazep dihydrochloride (Dilazep) and its dose-dependent influence on rabbit acute serum sickness nephritis. Jap. J. Nephrol. 27;1256, 1985.
- 8) Camussi G., Tetta C., Coda R., Segoloni G.P. and Vercellone A.: Platelet-activating factor-induced loss of glomerular anionic charges. Kidney Int. 25; 73, 1984
- 9) Nagase M., Kumagai H. and Honda N.: Suppression of proteinuria by dipyridamole in rats with aminonucleoside nephropathy. Renal Physiol. 7;218, 1984.
- 10) Aoyagi K., Nagase S., Narita M. and Tojo S.: The role of active oxygen on methylguanidine synthesis in isolated rat hepatocytes. Kidney Int. in press.



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

家兔急性血清病腎炎における血小板の関与,その際認められる血管作動性アミンの放出機序ならびに腎炎惹起には PAF はその一部を担っているものと考えられるが,免疫複合体一補体による血小板の活性化,あるいは基底膜の荷電状態等多くの因子が関与している可能性が示唆された。