

蛋白分解酵素阻害剤による慢性糸球体疾患の治療 — メシル酸カモスタットによる蛋白尿抑制効果 —

中山秀英, 白土 公, 島田憲明, 谷口 裕, 藤戸和孝, 長沢正樹, 小出 輝
順天堂大学医学部内科腎臓

序 言

諸種腎疾患において発生および進展機序に糸球体内凝固系が密接に関与していることは、動物モデルおよび臨床例で示されている。このことから、慢性糸球体腎炎をはじめとする糸球体疾患に対する治療として抗凝固・線溶剤や抗血小板剤などの薬剤が使用され、その有効性が報告されている。

今回、われわれは線溶系、凝固系およびキニン系などに対し蛋白分解酵素阻害剤として作用するメシル酸カモスタット(MC)に注目し、慢性糸球体疾患への治療を試みた。その結果、興味ある成績が得られたので報告する。

対象・方法

1. 対象

当科に入院した各種腎疾患6例, 男2例, 女4例を対象とした。年齢は16歳~63歳, 平均年齢は34歳である。内訳は以下の如くである。症例1: 微少変化型 29歳 男, 症例2: IgA腎症 35歳 男, 症例3: 慢性糸球体腎炎(組織型 unclassified) 16歳 女, 症例4: 妊娠中毒症(純粋型) 38歳 女, 症例5: 糖尿病性腎症 63歳 女, 症例6: 良性反復性血尿 23歳 女。これらのうち, 症例1, 2および4はネフローゼ症候群(ネ症)を呈し, なかでも症例1および2はステロイド治療抵抗性であった。

2. メシル酸カモスタット投与方法

治療薬としてMC600mg/日を経口で, 単独ないしは他剤と併用投与した。1部の症例ではメシル酸カベキサート(MG)1000mg/日を1~2週間静脈内に持続点滴したのち, 経口投与し

た。原則として投与前2週間より投薬内容はプレドニゾロン(PLS)の減量を除いては変更しなかった。

3. 臨床検査

1日尿蛋白量および尿沈渣は毎日測定し, 腎機能, 血小板数, fibrinogen, FDP, 血清総蛋白などの血液・生化学的検査は毎週施行した。一方, β -thromboglobulin, 血小板凝集能および血清補体価などの免疫学的検査は隔週測定した。

4. アシノスクレオシド・ネフローゼラットの作成とメシル酸カモスタット投与

ネフローゼラットはWistar系雄性ラット(体重約300g)に体重100gあたり1.5mgのpuromycinを連日10日間皮下注射して作成した。ラットは4群に分け, 各群3匹より構成した。MC25, 50mg/kg/日あるいはMG12.5mg/kg/日のいずれかをpuromycin投与前日より1日1回, 連日11日間尾静脈内に注射した。対照群には生食水を注射した。

5. Anionic sitesの検討

ネフローゼラットはpuromycin 10回投与後に屠殺し, 腎を摘出した。摘出腎についてpolyethyleneimine 浸透法を用いて糸球体基底膜のanionic sitesを検索した。

成 績

1. ネフローゼ症候群患者における成績

まず最初にステロイド治療抵抗性ネ症を呈した2例(症例1, 2)における治療経過を示す。症例1は微少変化型ネ症の再発で入院した(図1)。前回入院時と同様, 当初はPSLに反応し,

尿蛋白の急速な減少が認められたためPSLを減量、ジゼラップついでサイクロフォスファミドを併用投与した。しかし、尿蛋白は消失せず、PSLの減量に伴い尿蛋白の増加傾向を認めた。MG持続点滴を2週間施行した結果、尿蛋白は0.2g/日に著減した。以後MCに切り換え経口投与した結果、10日後には尿蛋白は消失した。症例2は腎不全を伴うIgA腎症である(図2)。PSL、ジピリダモールに反応せず、4.1~6.7g/日の尿蛋白が持続するためMCを投与した。投与6日目より尿蛋白の減少が認められ、10日目には2.0g/日前後に減少した。同時に、血清クレアチニンおよびクレアチニン・クリアランス(Ccr)の改善が認められた。症例4は妊娠34週で死産後、2週間を経過しても3.5g/日前後の尿蛋白が持続するためMCを単独投与した。投与10日後には尿蛋白は20mg/dlと急速な減少を認めた。

2. 非ネフローゼ症候群患者における成績

症例3は平均尿蛋白2.6g/日の排泄をみた症例である。MCの単独投与を3週間試みた。投与1週間後に尿蛋白は1.2g/日への減少を認めたが、一過性でありその後再び2.0g/日前後への増加をきたした。症例5は腎不全(Ccr 8.6 ml/分)を伴う糖尿病性腎症である。ジピリダモールに加えMCを投与したが、尿蛋白の減少は認められなかった。症例6ではMG持続点滴1週間にて顕微鏡的血尿は消失、以後MC投与に切り換え血尿消失は持続していたが、退院後再発をきたした。

3. メシル酸カモスタト投与時における

臨床検査

ネ症および非ネ症においてMC投与前および投与中の凝固・線溶系、血小板系の諸検査を検討したが、有意な変動は認められなかった。また、投与によるCcrの減少も認められなかった。

4. アミノヌクレオシド・ネフローゼラット

における尿蛋白排泄におよぼすメシル酸カモスタトの影響

微量変化型ネ症においてMCによる明らかな

蛋白尿減少効果が観察されたので、アミノヌクレオシド・ネフローゼモデルにおける尿蛋白におよぼす影響を検討した。対照群に比較し、MC投与群では尿蛋白排泄量が抑制される傾向が認められた(図3)。特に50mg/kg/日投与群では第9~11日にかけて尿蛋白排泄量が350~380mg/日とほぼplateau状態となり、他3群に比較し蛋白尿抑制傾向が明らかになった。

5. Anionic sitesにおよぼすメシル酸カモスタトの影響

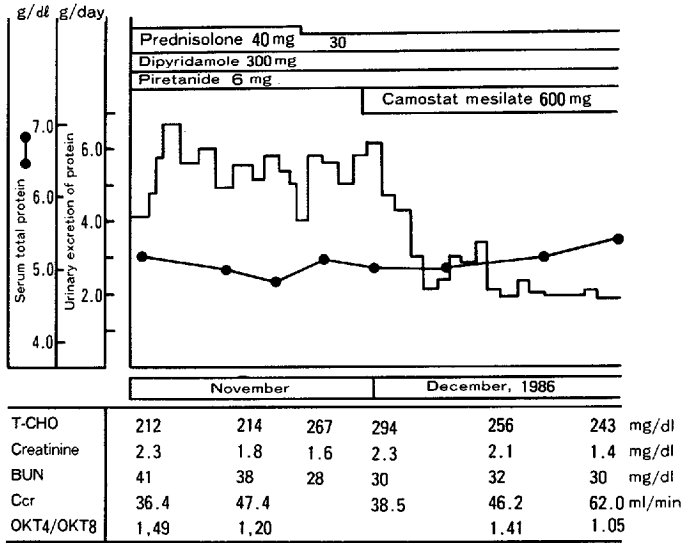
アミノヌクレオシド・ネフローゼラットから摘出した腎について糸球体基底膜のanionic sitesの算定を行なったが、今回の実験では対照群およびMC投与群間に差異は認められなかった。

考 察

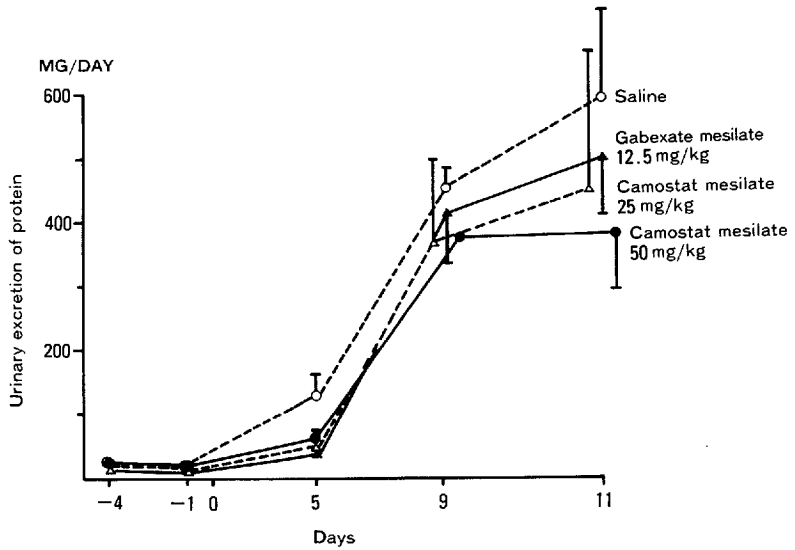
今回検討した6例中3例においてMC投与は明らかな尿蛋白抑制をもたらした。それらは、微量変化型、IgA腎症および妊娠中毒症によるネ症であった。この抑制効果はいずれの症例においても投与後3~5日から認められ、7~10日で著明となった。臨床的検討に引き続き行なわれたアミノヌクレオシド・ネフローゼモデルを用いた実験的検討においても、ラットへのMC投与は同様に蛋白尿抑制をもたらした。投与が有効であった臨床例においては前述した様にその基礎疾患は多様であった。また投与前および尿蛋白抑制効果が顕著となった時期に腎機能、線溶系・凝固系および血小板凝集能に関する諸検査を施行し比較検討したが、有意な変動は見出し難かった。

したがって、これらの点を考え合わせるとMCによる蛋白尿抑制の機序を直ちに決定することは困難であるが、少なくとも今回の検討からこの抑制効果が腎血流量の減少によりもたらされるものではないと言える。本剤のもつ凝固・線溶系に対する阻害作用を介しての機序のほかに、下記の様な可能性も考えられる。本剤の類縁体であるMGはヒト多核白血球の活性酸素産生能を抑制しうることが示めされている。そして、

☒ 2 T.K. 35Y MALE IgA NEPHROPATHY
NEPHROTIC SYNDROME



☒ 3 EFFECT OF CAMOSTAT MESILATE ON URINARY EXCRETION OF PROTEIN IN AMINONUCLEOSIDE NEPHROSIS



蛋白尿発現におよぼす活性酸素の役割が近年 Rehan らにより提唱されている。このことから、MC も腎局所における多核白血球の活性酸素生能を抑制しうるのではないかと、またこれとは別に白血球の活性化を介して thrombin に対する血小板の感受性を低下せしめる様な protease(s) の分泌を促進させるのではないかと等の可能性が考えられる。これらの点については、今後詳細に検討されるべきであろう。

結 論

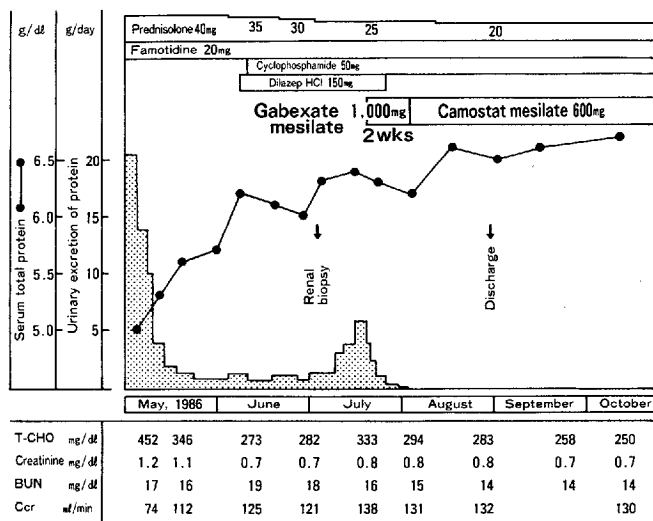
蛋白分解酵素阻害剤であるメシル酸カモスタットによる蛋白尿抑制効果について検討し下記の結果を得た。

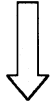
- 1) 治療抵抗性ネフローゼ症候群 2 例および妊娠中毒症 1 例において 600mg/日投与により蛋白尿の消失ないしは抑制が認められた。
- 2) アミノヌクレオシド・ネフローゼラットにおいては 50mg/kg/日投与により蛋白尿が抑制される傾向が認められた。

参 考 文 献

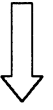
- 1) 加山直宏, 阪口喜美子, 藤井節郎: FOY-305の蛋白分解酵素阻害作用(I) - in vitroでの生化学的検討 - 現代医療, 12(臨): 1-10, 1980.
- 2) Rehan, A., Johnson, K.J., Wiggins, R. C., Kunkel, R.G., and Ward, P.A.: Evidence for the role of oxygen radicals in acute nephrotoxic nephritis. Lab. Invest. 51: 396-403, 1984.
- 3) 末松誠, 永田博司, 三浦総一郎, 大塩力, 関塚永一, 石井裕正, 石井公道, 藤城保男, 土屋雅春: 侵襲時微小循環障害における局所血中多形核白血球 respiratory burst および脂質過酸化反応の変動. 血管, 9: 119-125, 1986.

図1 Y.M. 29y Male Minimal Change Nephrotic Syndrome





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



結論

蛋白分解酵素阻害剤であるメシル酸カモスタットによる蛋白尿抑制効果について検討し下記の結果を得た。

1)治療抵抗性ネフローゼ症候群2例および妊娠中毒症1例において600mg/日投与により蛋白尿の消失ないしは抑制が認められた。

2)アミノヌクレオシド・ネフローゼラットにおいては50mg/kg/日投与により蛋白尿が抑制される傾向が認められた。