

1. ヘパリン・ウロキナーゼ・パルス併用療法中の凝固・線溶系の変動

2. lipo PGE₁ の使用経験

小板橋 靖, 生駒雅昭, 宮平つね子, 柴若継雄, 清水興一*

聖マリアンナ医科大学 小児科,

* 国立小児病院研究検査科病理

1. ヘパリン・ウロキナーゼ・パルス併用療法中の凝固・線溶系の変動

緒 言

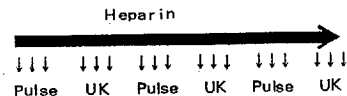
私共は従来ヘパリン・ウロキナーゼ療法中の凝固系・線溶系の変動に注目し、ヘパリン使用中にウロキナーゼ1万単位/Kg 3日連日投与することにより、 α_2 -プラスミンインヒビター(α_2 -PI)が投与3日目に60%に低下し、プラスミノーゲンも有意に低下し、線溶亢進状態が準備されることが確認できた。しかし、 α_2 -マクログロブリン、 α_1 -アンチトリプシン、フィブリノーゲンおよびアンチロンビンⅢは明らかな変動は認められず、ウロキナーゼ療法中の線溶系の指標には α_2 -PIが最適であることを既に報告した¹⁾。そこで今回は、ヘパリン・ウロキナーゼ・パルス併用療法中の凝固系・線溶系の変動に注目し、パルス療法が併用されても有用な線溶亢進状態が惹起できるか検討した。

方 法

症例は従来の治療に抵抗性を示した慢性腎炎6症例で、ヘパリン・ウロキナーゼ・パルス併用療法のプロトコールは図1に示すように、ヘパリンは350~450単位/Kg/日を持続静注し、活性化部分トロンボプラスチン時間APTTを1.5~2倍に維持し、併用するウロキナーゼは1万単位/Kg/日を朝夕分2で1~2時間かけて持続静注し、3日連日を1クールとした。パルス療法はメチルプレドニゾン20mg/Kg/日を2時間かけて持続静注し、3日連日を1クールとした。ヘパリン持続点滴中に、パルスとウロキナーゼを1クールづつ交互に3クールづつ施行した。それぞれの採血は朝のパルスあるいはウロキナーゼ投与直前に施行

された。プラスミノーゲン、フィブリノーゲン、 α_2 -マクログロブリン、 α_1 -アンチトリプシンおよびアンチロンビン-Ⅲの各定量は免疫拡散板法(Behring-werke社製)により、また α_2 -PIの定量は持田製薬製抗血清を用いて免疫拡散板法により測定した。

図1.



結 果

ウロキナーゼ療法中(図2. UKで示される) α_2 -PIは60~70%台に低下し、パルス療法中(図中Pで示される)は90~100%台に回復し、本療法中著しい動揺が観察された。プラスミノーゲンはUK療法中やや低下する傾向は認められるが、明らかな変動は観察されない。フィブリノーゲンはPとUKの回数を重ねる度に漸減し、開始前の60~70%台に低下した。一方、 α_2 -マクログロブリン、 α_1 -アンチトリプシンおよびアンチロンビンⅢは本療法中やや低下傾向はあるが著変は認められない。以上、本療法中は α_2 -PIとフィブリノーゲンの変動が目立った。

考 察

ヘパリン・ウロキナーゼ・パルス併用療法中の各凝固・線溶因子の変動を観察した結果、 α_2 -PIがウロキナーゼ療法中一過性にその都度著減し、フィブリノーゲンは本併用療法中漸減することより、ウロキナーゼ療法中は線溶亢進状態が準備されることが確認された。つまり、パルス療法との併用においても、ウロキナーゼ1万単位/Kg/日使用することにより、使用中は線溶亢

進状態が得られることが確認された。

従来のヘパリン・ウロキナーゼ療法時の凝固・線溶因子の変動と比較すると、ウロキナーゼにより α_2 -PIは消費されても、パルス療法により α_2 -PIの産生が追いつき、急速に投与前値に復帰するものと推察される。さらにフィブリノーゲンはパルス・ウロキナーゼの回を重ねる度に漸減することから、消費に産生が追いつかず漸減するものと推察される。本併用療法中の α_2 -PIおよびフィブリノーゲンの変動より、明らかな線溶亢進状態が惹起されたと考えられたが、プラスミノゲンの明らかな変動が観察されなかった理由として、パルス療法中はプラスミノゲンの産生が亢進するためではないかと推察された。十分な線溶亢進状態を得るには充分量の血中プラスミノゲンが必要であり、ウロキナーゼとパルス療法は互いに足を引っ張り合うことはなく、パルスにより血中プラスミノゲンは増加し、ウロキナーゼにより充分消費され、線溶亢進状態が得られるのではないかと推察された。

しかし臨床効果は様々であり、今後症例を重ね、どのような症例に本併用療法を施行すべきか、その適応について検討したい。

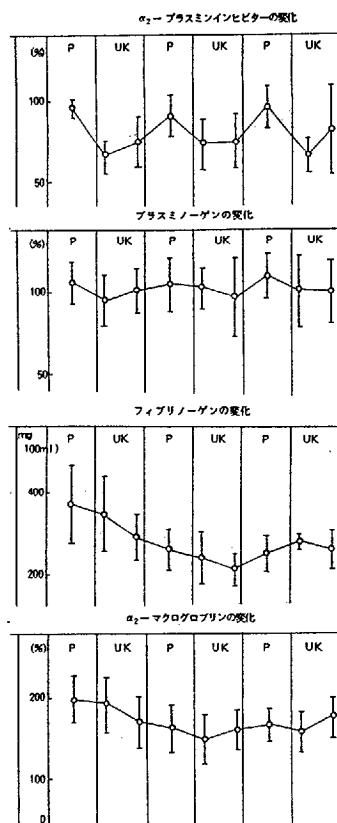
2. lipo PGE₁の使用経験

緒 言

近年、各種抗血小板薬がステロイド抵抗性ネフローゼ症候群および各種慢性腎炎に使用され、その蛋白尿減少効果が注目されてきている。また、血小板および血管内皮細胞内のプロスタグランジンの代謝系が詳細に判明し、その各種代謝産物の血小板機能に及ぼす影響も判明してきております。プロスタグランジンの代謝産物のいくつかはその抗血小板作用および血管拡張作用が期待されて臨床的に応用されてきている。

私共は、従来のプロスタグランジンE₁（以下PGE₁）製剤に比較して、少量の静脈内投与でも十分な効果が期待されるリポプロスタグランジンE₁（lipo PGE₁）を各種腎疾患に使用する機会を得た。lipo PGE₁は栄養輸液として臨床上広く使用されている静注用脂肪乳剤粒子中にPGE₁

図 2.



を溶解した製剤で、従来のPGE₁製剤に比較して肺で失活され難く、少量の静脈投与でも十分な効果が期待されている²⁾。そこで私共は、lipo PGE₁を小児各種腎疾患に使用し、蛋白尿減少および糸球体機能におよぼす効果を中心に検討しさらに抗血小板効果も検討した。

方 法

対象は表1に示すように7症例でIgA腎症2症例、巣状糸球体硬化症、small kidney、ステロイド抵抗性の特発性ネフローゼ、紫斑病性腎炎、左腎形成不全+右水腎症の各1例である。投与前のクレアチニンクリアランスはIgA腎症の1症例を除いてすべて80 ml/min/1.73m²以下と低下していた。

lipo PGE₁の投与量は0.2 μg/Kgを10ml/Kgの5%グルコースに溶解し、2時間で点滴静注し、2~3週間連日投与した。臨床効果を検討

するために、尿中蛋白量、血清総蛋白、総コレステロールおよび内因性クレアチンクリアランス (Ccr) を定期的に測定し、投与前1週間、投与中および投与後2週間のそれぞれ各期間ごとに平均値を求め、各検査項目ごとに lipo PGE₁ 投与効果を比較した。つまり、尿中蛋白量は投与前に比較して20%以上の減少率をもって有効とし、血清総蛋白は20%以上の上昇率、総コレステロールは20%以上の減少率、また、Ccr は20%以上の上昇率を持ってそれぞれ有効と判定した。また、Ccr の測定は、各期間とも同量の水分負荷とするために、投与前、投与中および投与後のいずれも5%のグルコース10ml/Kgを2時間で点滴静注後、完全排尿を確認した上で、すべて施行された。血漿β-TGおよび血小板凝集能検査のための採血は、投与期間中は lipo PGE₁ 投与開始直前に施行された。

表 1.

症例の概要

| 症例 | 年齢 | 性別 | 病 歴 | 組織所見 |
|----|-----|----|--------------------|---------------------|
| 1 | 7歳 | 女 | IgA腎症 | DPGN with 60% cres. |
| 2 | 13歳 | 女 | 異状糸球体硬化症 | FGS |
| 3 | 13歳 | 男 | Small Kidney | Hypoplastic Kidney |
| 4 | 8歳 | 男 | IgA腎症 | FSGN |
| 5 | 13歳 | 男 | ステロイド抵抗性の特異抗体ネフローゼ | MCNS |
| 6 | 13歳 | 男 | 深部膿瘍腎炎 | DPGN |
| 7 | 16歳 | 男 | 空腎形成不全・糸球腎症 | |

結 果

① 臨床効果に関して (表2)

尿蛋白減少効果は7症例中4症例に20%以上の減少効果が確認され、総蛋白上昇効果は2症例、総コレステロール減少効果は1症例に認められるにすぎなかった。しかし、lipo PGE₁ 使用中のCcrの上昇は、5症例に認められたが、20%以上の上昇は3症例に認められた。これらの3症例はCcrの改善症例と判定された。

② Ccrの変動に関して (図3)

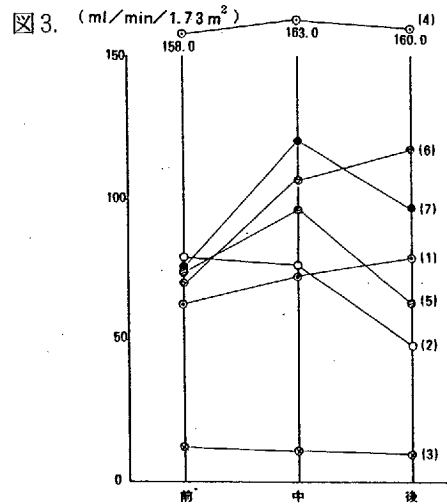
使用前のCcrの平均は62.5±23.0で使用中は80.5±35.2で、使用後は68.7±33.8である。使用中Ccrは大きく上昇するが、使用後はほぼ使用前の値に復帰している。使用後の上昇を保

っていたのは3症例であった。

表 2.

Lip. PGE₁ 療法の治療効果

| 症例 | 利尿効果 | 尿蛋白減少 | 総蛋白上昇 | 総コレステロール減少 | Ccrの改善 |
|----|------|-------|-------|------------|--------|
| 1 | + | + | + | - | - |
| 2 | + | + | - | - | - |
| 3 | - | - | - | - | - |
| 4 | + | + | - | - | - |
| 5 | + | + | + | + | + |
| 6 | + | - | - | - | + |
| 7 | - | - | - | - | + |
| | 5/7 | 1/7 | 1/7 | 1/7 | 5/7 |



③ lipo PGE₁の変動 (図4)

投与前の血漿β-TGは平均59±29ng/mlで正常よりやや高く、投与中は平均40±17ng/mlと低下し、これは5%の危険率で有意な低下であった。投与後は平均61±28ng/mlでほぼ投与前値に復帰した。

同様に血小板凝集能は、ADP 2×10⁻⁶Mで観察すると、投与前平均67±17%で投与中は平均48±12%と5%の危険率をもって有意に低下し、投与後は平均70±17%と高値を示した。

考 案

私共は各種腎疾患7症例に lipo PGE₁ を使用し、使用中5症例にCcrの上昇を認め、20%

以上の上昇が3症例に認められた。しかし、使用後のCcrは7症例平均すると使用前と大差無く、3症例に使用後の上昇維持が認められた。また使用中の蛋白尿減少効果は4症例に認められた。PGE₁には蛋白尿減少効果は認められないとするNiwa³⁾らの報告とは異なるが、NiwaらはPGE₁を使用し、私共はlipo PGE₁を使用しているので剤型の違いであるかもしれない。また、私共はlipo PGE₁を単独では使用せず、抗凝固剤のワーファリン、ヘパリン、ステロイド剤、ウロキナーゼなどの併用療法であり、蛋白尿減少効果およびCcr改善効果はlipo PGE₁によると即断はできない。

私共は従来のPGE₁のほぼ1/2量を使用した。β-TGおよび血小板凝集能を観察する限り、抗血小板効果は発揮されていると確認した。β-TGおよび血小板凝集能検査のための採血はlipo PGE₁投与直前に施行されており、前回のlipo PGE₁投与後22時間は経過している。従って、抗血小板作用が最も弱い時点の検査であり、投与直後の検査であればさらに充分な抗血小板効果が発揮されていたものと推察される。このように、従来のPGE₁に比してはるかに少量で抗血小板効果が発揮できるのは、本剤が脂肪乳剤に包まれているためであるが、腎疾患に使用するに当たり、0.2 μg/Kg/日が適切な薬用量と言えるか否か、またCcrの改善のみならず、蛋白尿減少効果も認められているので、更に症例を増して今後検討したい。

また、lipo PGE₁使用中の副作用に関しては、注射部位の軽い血管炎を1症例に認めたが、他に問題はなかった。

なお、本剤は聖マリアンナ医科大学第1内科学教授 水島 裕先生の御好意により提供を受けたことを付記し、ここに深謝の意を表したい。

文 献

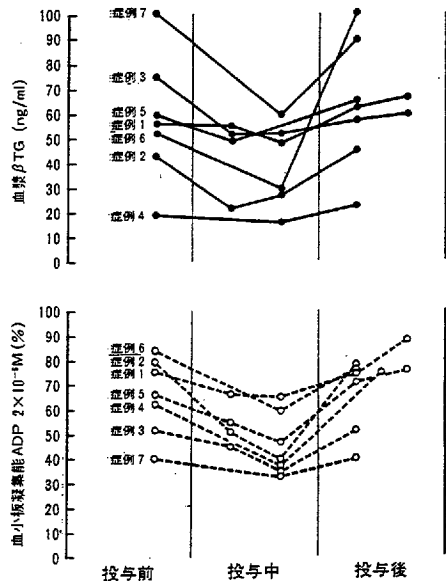
1. 小坂橋 靖, 丸山 剛史, 生駒 雅昭, 宮地 良和, 山田 兼雄, 水原 春郎, 川合志緒子, 倉辻 忠俊, 清水 興一

:腎疾患におけるα₂-plasmin inhibitor測定の臨床的意義, 日腎誌, 25: 1035~1043, 1983.

2. 水島 裕, 星 恵子, 金子久美子, 柳川 明, 東海林洋子, :リボソームとリピッドマイクロソフェアの臨床応用, 日本医事新報, No.3096: 15~19, 1983.
3. Niwa, T., Asada, H., Yamamoto, N., Maeda, K., Shibata, M. and Yamada, K.: Double-blind crossover study of prostaglandin E₁ infusion therapy in patients with chronic glomerulonephritis, Abstracts of IX international congress of nephrology, 116A, Los Angeles, Carifornia, 1984.

図 4.

Lipo PGE₁投与前, 投与中, 投与後における血漿βTG, 血小板凝集能の変動





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



緒言

私共は従来ヘパリン・ウロキナーゼ療法中の凝固系・線溶系の変動に注目し、ヘパリン使用中にウロキナーゼ 1 万単位/kg 3 日連日投与することにより、2- プラスミンインヒビター(2- PI)が投与 3 日目に 60%に低下し、プラスミノーゲンも有意に低下し、線溶亢進状態が準備されることが確認できた。しかし、2- マクログロブリン 1- アンチトリプシン、フィブリノーゲンおよびアンチトロンピン は明らかな変動は認められず、ウロキナーゼ療法中の線溶系の指標には 2-PI が最適であることを既に報告した。そこで今回は、ヘパリン・ウロキナーゼ・パルス併用療法中の凝固系・線溶系の変動に注目し、パルス療法が併用されても有用な線溶亢進状態が惹起できるか検討した。

近年、各種抗血小板薬がステロイド抵抗性ネフローゼ症候群および各種慢性腎炎に使用され、その蛋白尿減少効果が注目されてきている。また、血小板および血管内皮細胞内のプロスタグランディンの代謝系が詳細に判明し、その各種代謝産物の血小板機能に及ぼす影響も判明してきております。プロスタグランディンの代謝産物のいくつかはその抗血小板作用および血管拡張作用が期待されて臨床的に応用されてきている。

私共は、従来のプロスタグランジン E1(以下 PGE1)製剤に比較して、少量の静脈内投与でも十分な効果が期待されるリポプロスタグランジン E1(lipo PGE1)を各種腎疾患に使用する機会を得た。lipo PGE1 は栄養輸液として臨床上広く使用されている静注用脂肪乳剤粒子中に PGE1 を溶解した製剤で、従来の PGE1 製剤に比較して肺で失活され難く、少量の静脈投与でも十分な効果が期待されている。そこで私共は、lipoPGE1 を小児各種腎疾患に使用し、蛋白尿減少および糸球体機能におよぼす効果を中心に検討しさらに抗血小板効果も検討した。