

非ステロイド系抗炎症剤 (NSAID) の治療効果とその作用機序に関する研究

研究代表者 成田光陽 研究協力者 小山哲夫, 稲毛博実

筑波大学臨床医学系内科

1. 序言 慢性腎炎の治療は病型によって異なるが、ステロイド・免疫抑制療法他、現在主として抗血小板療法、非ステロイド系抗炎症剤 (NSAID) 療法が行われている。

現在頻用されている酸性 NSAID は非常に速効性で、強力な蛋白尿減少効果を有している。その副作用としては腎機能の低下、浮腫、尿量の減少などが指摘されているが、NSAID の尿蛋白減少効果の機序との関係は未だ明確でない。本研究は種々の NSAID の臨床的効果並びに NSAID 投与による腎病態の変化について検討し、NSAID の尿蛋白減少効果の機序について若干の考察を加えた。

2. 対象・方法 対象は慢性腎炎患者 31 例で、酸性 NSAID としては azapropazone, piroxicam を使用し、塩基性 NSAID として tiaramide を用いた。臨床効果の判定基準として、尿蛋白減少効果については、 $D = [1 - (\text{投与後尿蛋白排泄量} - \text{投与前} 1 \text{ 週間尿蛋白排泄量}) \div \text{投与前} 1 \text{ 週間尿蛋白排泄量}] \times 100 (\%)$ を用い、 $D \geq 50$ を著効、 $50 > D \geq 25$ を有効とした。腎機能については、 $D = [1 - (\text{投与後 Ccr 値} - \text{投与前 Ccr 値}) \div \text{投与前 Ccr}] \times 100 (\%)$ を用い、D 値が 25% 以上減少したものを腎機能低下とした。

これらの NSAID を腎機能に応じて投与量を加減しながら、或は血中濃度を測定しながら使用することによりその最少有効量を求め、かつその際の腎病態、特に腎機能 (GFR, RPF)、尿蛋白、血中・尿中 prostaglandins (PG)、血小板放出反応の推移を検討した。PG の測定は

radioimmunoassay 法を用いた。血小板よりの 5-H T 放出反応は OPT 塩酸法を用いて蛍光法により測定した。

3. 成績 1) azapropazone の臨床効果については表 1 のごとくで、尿蛋白減少効果は 58.3% が著効、25% が有効であり、16.7% が不変であった。一方腎機能に関しては、14.7% が不変であり、58.3% が低下した。

表 1 成績 (アザプロバゾン)

症例	蛋白尿	腎機能
1	➡	➡
2	➡	➡
3	➡	◇
4	➡	◇
5	➡	◇
6	◇	◇
7	➡	➡
8	➡	◇
9	➡	◇
10	➡	➡
11	➡	◇
12	◇	➡
評価	➡ 50% 以上減少 7/12 (58.3%) ➡ 25-50% 減少 3/12 (25.0%) ◇ 不変 2/12 (16.7%)	◇ 不変 7/12 (41.7%) ➡ 減少 5/12 (58.3%)

しかしながら、投与量を減ずる事により、腎機能の低下を来すことなしに尿蛋白減少を来す事が可能である。このことは図 1 のごとく尿蛋白の変化率を横軸に、Ccr の変化率を縦軸にとり、投与直後 (図 1-a) と投与量を調節した 3 週間目 (図 1-b) との比較で、腎機能の低

下と尿蛋白の減少が解離し、尿蛋白減少効果が著名となることから明らかである。

図1-a 尿蛋白と腎機能の変化率の経過

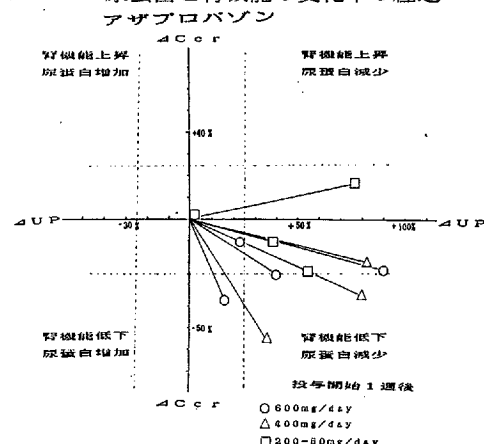
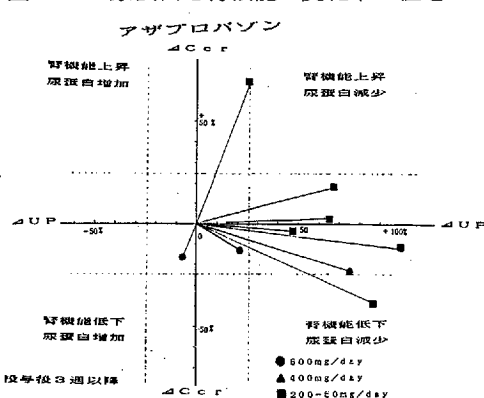


図1-b 尿蛋白と腎機能の変化率の経過



2) piroxicamの臨床効果についてはazapropazoneと同様であり、表2のごとく尿蛋白減少著明のもの60%、やや減少したもの20%であり、また腎機能の減少したものが20%に認められた。piroxicamではazapropazoneに比し、比較的腎機能の低下率が低く、投与3週間目と殆ど変化を認めなかった(図2-a, b)。

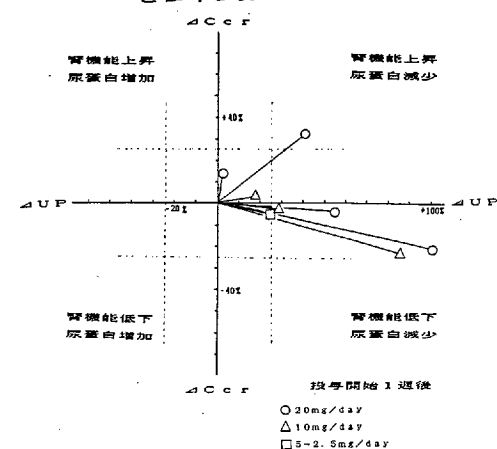
3) 塩基性NSAIDである塩酸 tiaramide ではその臨床効果は酸性NSAIDに比して弱く、表3のごとく尿蛋白の減少効果は22.2%に認められたが、腎機能の低下率も低値であり、33.3%であった。尿蛋白の減少と腎機能の低

下は酸性、塩基性NSAIDともに認められた。

表2 成績(ピロキシカム)

症例	蛋白尿	腎機能
1	○	○
2	●	○
3	●	○
4	●	●
5	●	●
6	●	○
7	●	○
8	●	○
9	●	○
10	○	○
評価	● 50%以上減少 8/10(80.0%) ● 25-50%減少 2/10(20.0%) ○ 不変 2/10(20.0%)	不変 8/10(80.0%) 減少 2/10(20.0%)

図2-a 尿蛋白と腎機能の変化率の経過



4) NSAID(piroxicam)投与前後の血中、尿中PGの推移については図3のごとく、PGF2α, PGE₂ともに有意に低下する。

5) NSAID投与前後の血小板中、血漿中の5-HT、即ち血小板よりの5-HT放出反応を検討してみると、NSAID投与によりその

放出反応は有意に抑制されていた (図 4)。

図 2-b 尿蛋白と腎機能の変化率の経過

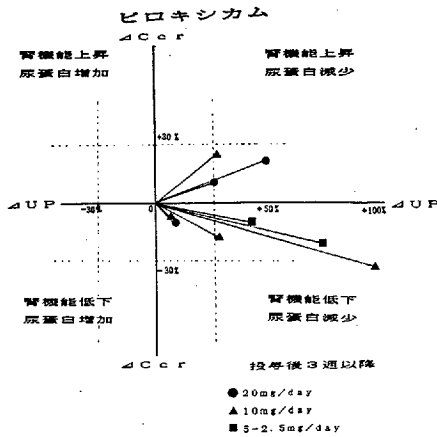


表 3 成 績 (塩酸チアラミド)

症 例	蛋白尿	腎 機 能
1	○	○
2	○	➡
3	➡	➡
4	○	○
5	○	○
6	➡	➡
7	○	○
8	○	○
9	○	○
評 価	➡ 50%以上減少 2/9(22.2%) ➡ 25-50%減少 0/9(0%) ○ 不変 7/9(77.8%)	○ 不変 6/9(66.7%) ➡ 減少 3/9(33.3%)

4. 考察 腎疾患に対する治療法で現在広く用いられているものは、ステロイド・免疫抑制療法を除けば、抗血小板療法と NSAID がその大半を占めている。特に小児期を含め慢性に経過する腎炎においては、副作用が少なく、かつ長期間使用に耐えるものであることが望まれる。NSAID はその尿蛋白減少効果が顕著であることより、古くから使用されている薬剤である

図 3

ピロキシカムによる血中 PG 関連物質の変動 ピロキシカムによる血中 PG 関連物質の変動

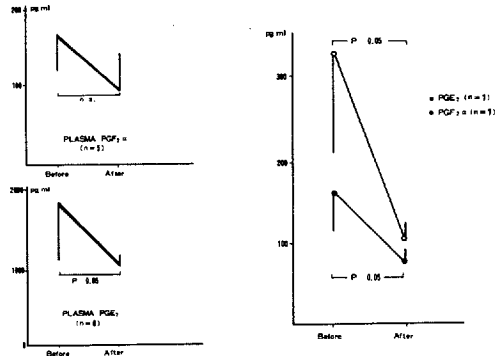
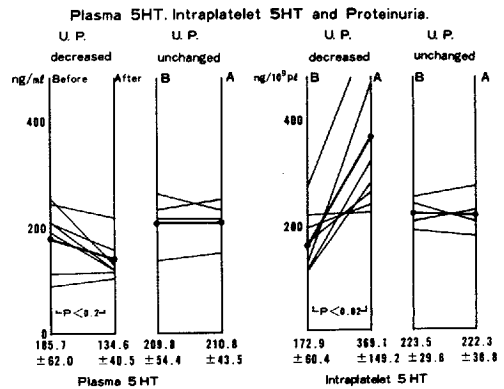


図 4



が、その副作用として消化器障害、造血器障害、腎障害、特に腎機能の低下、浮腫、乏尿があり、その使用にあたり、注意を要する薬剤である。NSAID の尿蛋白減少効果についての作用機序は抗血小板剤同様不明の点が多い。第一に Michielsen らは酸性 NSAID が強力に腎 PG の産生を抑制することから、angiotensin の存在下、腎血流量の低下を来し、ひいては GFR の低下により尿蛋白は減少すると報告している。確かに NSAID を投与することにより明らかに腎機能、GFR の低下を来すが、今回の成績でも明らかに必ずしも尿蛋白減少効果と腎機能低下作用とは平行しておらず、投与量の減少により腎機能の低下を来すことなく尿蛋白

の減少をもたらすことが可能であり、極端な場合、本剤中止後、腎機能が正常化してもその効果が持続する。すなわち、この現象は必ずしも腎機能の低下とは関係なく、しかも、PGの産生に無関係とされている塩基性 NSAID においても同様の現象が生じる事からも、この効果をPGのみに帰することはかなり無理があると考えられる。第二に本剤は広義には抗血小板剤であり、我々の成績でも、抗血小板剤と同様に血小板よりの5-HT放出を抑制することが判明している。これらの薬剤は5-HTをはじめ、種々の mediator、特に毛細血管の透過性因子の放出を抑制することが知られており、本剤も抗血小板剤と同様にGBMのいわゆる charge barrier の保持に働くとの報告も考慮すれば尿蛋白減少効果の機序の一つと考えられる。第三に本剤は多核白血球の migration を抑制し、活性酸素の発生を抑制する事が知られており、同様に尿蛋白減少効果の機序として関与しているものと思われる。第四に、腎炎などによる renal mass の減少に伴う腎血流の代償性変化、即ち hyperfiltration (vascular resistance の低下、腎血流量の増加による hydraulic pr. の増加、ultrafiltration coefficient (Kf) の増加) を来し、腎障害を進展させる事が知られているが、NSAID はこの代償機能を抑制することにより尿蛋白の減少および腎障害の進展を阻止する可能性が考えられている。

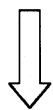
このように NSAID の尿蛋白減少効果については諸説が推測されているが、本研究において明らかなように、PG系の関与やGFRの低下のみでは説明がつかず、多数の因子が関与しているものと考えられる。

5. 結論 NSAID の尿蛋白減少効果の作用機序としてはGFRの低下、毛細血管の透過性の調節、炎症反応の減弱、腎血流状態の変化等による機序が考慮される。慢性に経過する腎疾患では薬物療法の効果は基本的には原疾患の natural course にどのような影響を与えたか

により定まる。かかる点を考慮すれば、腎疾患に対する本療法の意義については短期効果のみでなく、長期にわたる controlled trial による説明が必須であると考えられる。

6. 文献

- 1) Michielsen, P., Verberckmoes, R. : Treatment of proteinuria with an anti-inflammatory drug. Abstracts, 3rd Int. Congr. Nephrol. Washington, p342, 1966.
- 2) Michielsen, P. et al. : Treatment of chronic glomerulonephritis with indomethacin. Proc. IVth Int Cong Nephrol. Stockholm, p92, 1970.
- 3) 上田泰他 : 糸球体腎炎における Indomethacin 療法の評価 : 日腎誌、16 : 351, 1976.
- 4) 鍋本他 : 非ステロイド系抗炎症剤アザプロバゾンの腎炎に対する効果 (第一報) 日腎誌、19 : 421, 1977.
- 5) 東條静夫他 : 腎疾患時における Piroxicam 療法。腎と透析、15 : 559, 1983.
- 6) 成田光陽 : ネフローゼ症候群—治療、新腎炎のすべて。本田西男編、p255, 1971.
- 7) Garella, S. et al. : Renal effects of prostaglandins and clinical adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory agents. Medicine, 63 : 165, 1984.
- 8) Kutyrina, I.M. et al. : Effects of indomethacin on the renal function and renin-aldosterone system in chronic glomerulonephritis. Nephron, 32 : 244, 1982.
- 9) Michielsen, P., Varenterghem, V. : Proteinuria and nonsteroidal anti-inflammatory drugs., Adv. Nephrol. 12 : 139-150, 1983.



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 NSAIDの尿蛋白減少効果の作用機序としてはGFRの低下、毛細血管の透過性の調節、炎症反応の減弱、腎血流状態の変化等による機序が考慮される。慢性に経過する腎疾患では薬物療法の効果は基本的には原疾患のnatural courseにどのような影響を与えたかにより定まる。かかる点を考慮すれば、腎疾患に対する本療法の意義については短期効果のみでなく、長期にわたるcontro11ed trialによる解明が必須であると考えられる。