

抗血小板剤の蛋白尿抑制効果について

本田 西 男

浜松医科大学 第一内科

1) 目 的

糸球体腎炎の発症・進展に免疫反応が関与することは衆知の事実であるが、これに随伴して起る血小板凝集・血栓形成が糸球体障害におよぼす影響も無視できない。近年とくに本邦では血小板凝集抑制剤が蛋白尿に効果を有することが指摘されている。本研究ではこの効果の機序を検討することを目的として行った。

2) 対象および方法

I) 臨床的検討

蛋白尿 1.0g / 日以上 の症例 25 例を対象とし、ジピリダモールの蛋白尿抑制効果を検討した。血小板凝集能測定は ADP を 0.5 μ M, 1.0 μ M, 1.5 μ M, 9 μ M を夫々加え、ブライトン凝集能測定機を用いて測定し、1.5 μ M 以下の ADP 添加により二次凝集を起すものを亢進と判定した。また凝集能測定は薬剤投与（8 週間）前後に測定を行い、投与量は 300 mg / 日とした。尿蛋白抑制の基準としては 3 日間連続で 1 日蛋白排泄量を測定し、投与後の平均値が投与前のその 50 % 以下に低下している 3 例を有効と判定した。以上の結果から、抗血小板剤投与の蛋白尿抑制効果と、血小板凝集能との関連を比較検討した。また全例に薬剤投与前に腎生検を行った。II) 実験的検討

ラットにアミノヌクレオシド（AN）を 1 回静注し、（10mg / 100g 体重）ネフローゼ状態を惹起した。抗血小板剤と

してジピリダモール、ジラゼップを夫々 20mg / 100g 体重、50mg / 100g 体重の割合で毎日 2 回経口投与を行った。薬剤投与はジピリダモールは AN 静注と同時に、ジラゼップは AN 静注 4 週間あるいは静注と同時に開始した。尿中ラットアルブミンは免疫拡散法により測定した。またジピリダモール投与効果検討においては免疫沈澱法による尿中 γ -グロブリンの測定も行った。糸球体基底膜（GBM）の陰荷電を検討するためにルテニウム赤（RR），臭化ヘキサジメトリン（HDM）の滲流染色による観察を行った。GBM 内透明層、外透明層における内透明層、外透明層の RR または HDM の単位面積あたりの陽性顆粒を算出し、陰荷電の指標とした。

3) 結 果

I) 臨床的検討

血小板凝集能正常例は 7 例、亢進例は 9 例であった。凝集能正常例のうち蛋白尿が改善したものは皆無であった。また凝集能が亢進例で薬剤投与によって凝集能が正常化した 9 例中 7 例は蛋白尿も改善した。凝集能が改善しなかった 9 例のうち 7 例は蛋白尿も改善しなかった。また血小板凝集能と腎生検組織像との間にはとくに密接な関連がみられなかった。

II) 実験的検討

AN 静注後 3 日頃より尿中アルブミンは増加しはじめ、9 日頃にピークに達し、

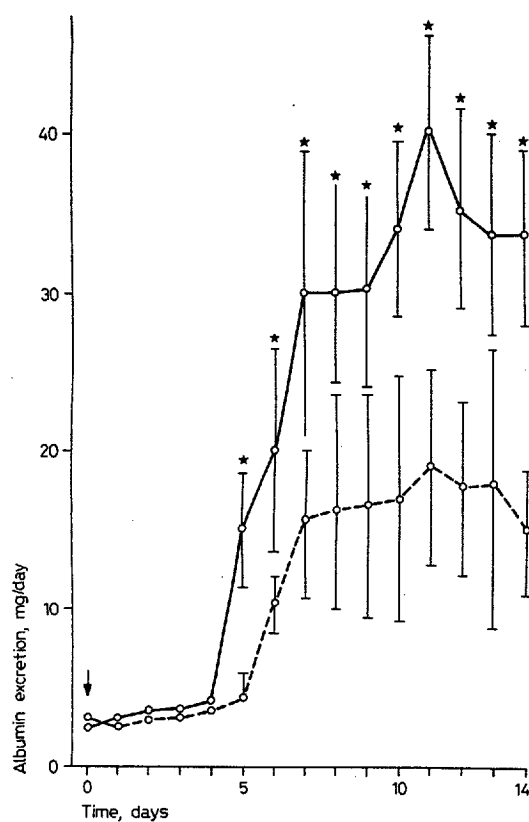


図1 (左) 24時間アルブミン尿中排泄量、実線はAN静注のみ、点線はジピリダモール投与AN群を示す。

図1 ↑

図2 (右) 24時間尿中IgG排泄量、実線はAN静注のみ、点線はジピリダモール投与AN群を示す。

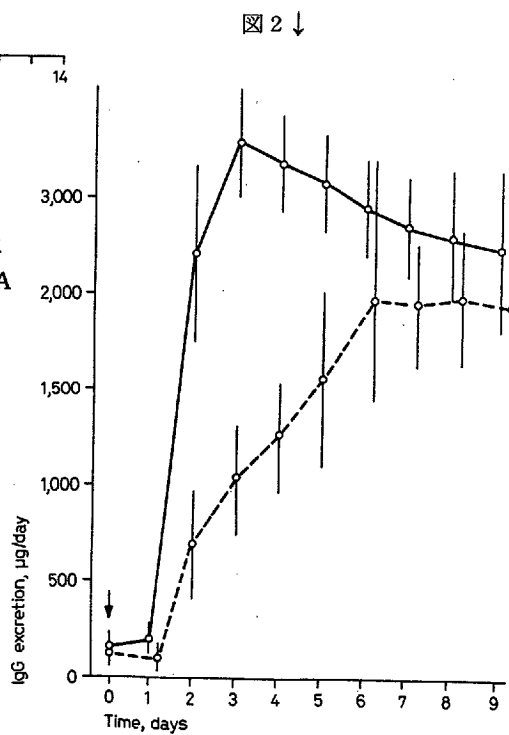


図2 ↓

その後減少傾向を示した。ジピリダモール投与群ではアルブミン尿は完全に抑えきれなかったが、有意に減少した。(図1) また α -グロブリンは同様に抑制傾向がみられたが、統計的には有意の差がみられなかった。(図2) GBMの陰荷電は本群ではRRで染色したが、AN静注後経時的に低下した。しかしジピリダモール投与群ではこの陰荷電減少がとくに内透明層で抑えられた。(図3)。

ジラゼップ投与による検討では、AN静注と同時に本剤投与を開始した群では、有意なアルブミン尿の改善は得られなかった。しかしAN静注4週間前に本剤の投与を開始すると、アルブミン尿は有意に抑制された。(図4) HDM染色によるGBMの陰荷電染色はジラゼップ投与をAN静注前に開始した群と非投与群で行ったが、投与群では内透明層、外透明層とも陰荷電減少が抑えられた。(図5)

4) 考察および結語

糸球体腎炎の発症・進展においては、血小板は血栓形成による糸球体障害のほか、血小板より遊離する陽荷電蛋白、セロトニンなどのいわゆる炎症仲介物質によっても組織障害を起す。とくに本邦においては血小板凝集抑制剤の効果として腎機能低下に対する効果のほか、抗蛋白尿効果についても注目をあびている。蛋白尿の出現は糸球体の荷電障壁と深い関連を有するが、このさい上記の血小板由来の陽荷電物質が荷電障壁の陰荷電を低下させて蛋白尿の出現に一部寄与していることも否定出来ない。今回の検討で臨床的に本剤の蛋白尿抑制効果と血小板凝集能蛋白尿抑制効果が関連あったこと、また実験には蛋白尿抑制効果とGBMの陰荷電消失抑制効果の関連がみとめられたことは上記の可能性を示唆するものと思われる。

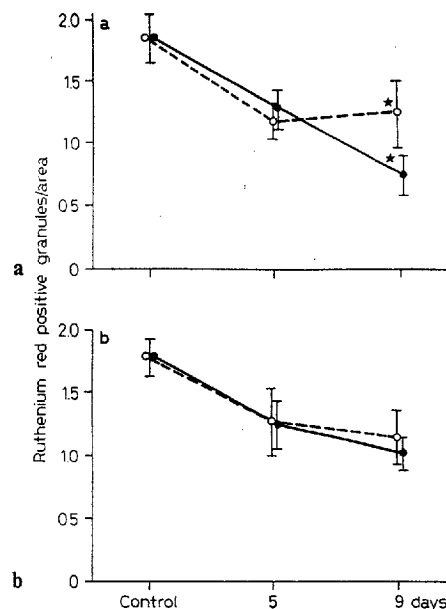
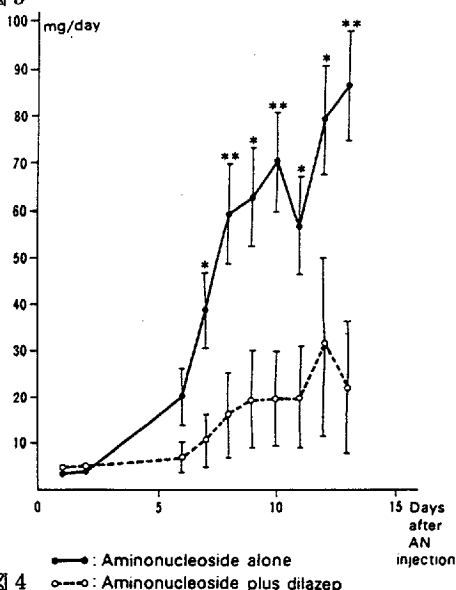


図3



●—●: Aminonucleoside alone
○---○: Aminonucleoside plus dilaazep

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ $M \pm S.E.$

図3 (右上) RR陽性顆粒数

a: 内透明層 b, 外透明層

図4 (右下) 24時間アルブミン尿中排泄量。
実線はAN静注のみ、点線はジラゼップ投与AN群を示す。

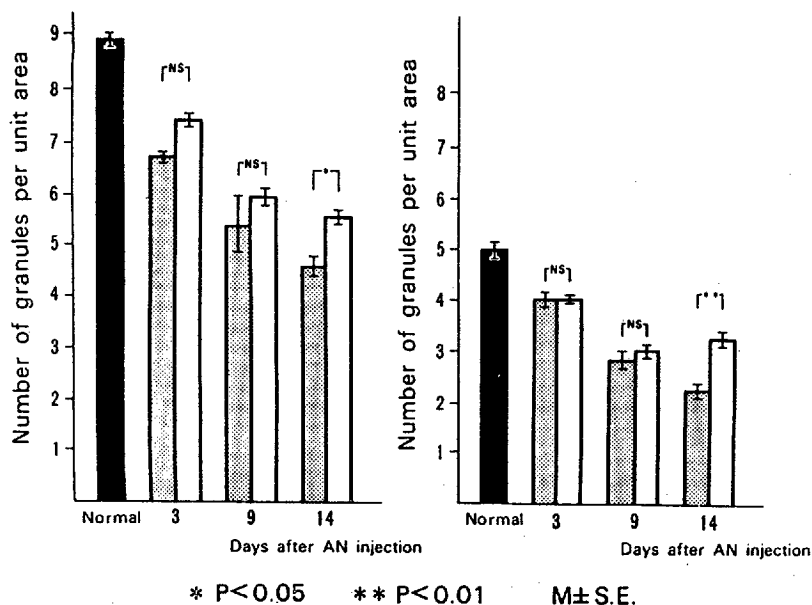
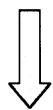


図5. 外透明層(左)内透明層(右)のHDM陽性顆粒数、
白柱はジラゼップ投与ANラット、斜線柱はAN静注のみのラットを示す。

5) 参考文献

- 1) Weiss H.J. : Platelets, Pathophysiology and Antiplatelet Drug Therapy, P. 12-18, Alan R. Liss Inc., New York, 1983.
- 2) Movat H.Z. : The Inflammatory Reaction, P. 89-98, Elsevier, 1985.
- 3) Nagase M., Kumagai H., and Honda N. : Suppression of Proteinuria by Dipyridamole in Rats with Aminonucleoside Nephropathy, Renal Physiology, 7:218-226, 1984.
- 4) Nagase M., Kobayashi S., Sakakibara K. and Honda N. : Amelioration of albuminuria induced by dilazep administration in aminonucleoside nephrosis of rats, Japn. J. Nephrol., 27:385-391, 1985.



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



1)目的

糸球体腎炎の発症・進展に免疫反応が関与することは衆知の事実であるが、これに随伴して起る血小板凝集・血栓形成が糸球障害におよぼす影響も無視できない。近年とくに本邦では血小板凝集抑制剤が蛋白尿に効果を有することが指摘されている。本研究ではこの効果の機序を検討することを目的として行った。