

mediator 制御による治療の可能性

— gabexate mesilate のネフローゼ症候群への投与 —

日 大 第 2 内 科

大井洋之, 関 正人, 波多野道信

序言

ネフローゼ症候群の治療において副腎皮質ホルモンは第1選択の薬剤で、これに抵抗性を示した場合には免疫抑制剤、抗血小板剤などが使用されているが難治性で低蛋白血症が持続する症例もしばしば経験する。gabexate mesilate (gabexate) は藤井らにより合成された protease inhibitor であり^①。現在肺炎、DIC の治療に使用されているが、我々はこの multiprotease inhibitor としての作用に注目し腎疾患への適応を考えた。ネフローゼ症候群のなかで副腎皮質ホルモンに抵抗性を示したもの、合併症や高令者で副腎皮質ホルモンの適応としなかったもの、治療中に急激な腎機能の悪化をみた症例に gabexate を使用し効果を認めたので報告する。

対象及び方法

対象は入院中の、ネフローゼ症候群を示した以下の12例である。症例1: FGS 18歳男 症例2: Minimal change 20歳男 症例3: 膜性腎症 45歳男 症例4: Minimal change 16歳男 症例5: SLE 23歳女 症例6: IgA 腎症 19歳女 症例7: ネフローゼ症候群(組織型不明) 41歳男 症例8: SLE 43歳男 症例9: SLE 36歳女 症例10: SLE 29歳女 症例11: 紫斑病性腎炎 65歳男 症例12: メサングウム増殖性腎炎 37歳男。症例1から症例7は副腎皮質ホルモンに抵抗性を示したもの、症例8から症例10は治療中腎機能の悪化をみたもの、症例11は高令者で腎機能低下も認められ未治療のもの、症例12は入院当初より gabexate を単独で投与した症例である。症例3, 症例11, 症例12に対しては gabexate を単独使用

した。gabexate は1日1000mgを持続点滴するか又は500mgを1日2回点滴し、2週間施行した。投与前1週間より併用薬剤の量は変えず週3回の1日尿蛋白の平均値、週1回の腎機能、血清総蛋白、コレステロール、fibrinogen、血小板数、 β thromboglobulin を測定し変動を student t test (paired t) で検定した。

成績

図1に gabexate 投与による1日尿蛋白の推移を示す。症例1, 4, 7, 8, 11, 12の6例で投与後1週目の尿蛋白減少率は50%以上となった。投与前に比べ投与後1週目、2週目で統計学的に有意に尿蛋白の減少をみている。効果のあった症例では gabexate 投与後数日で尿蛋白の減少を認めた。腎機能の変化を creatinine clearance (Ccr) でみると図2のように gabexate 投与前と比べ1週後、2週後ともに統計学的に有意な変動はなかった。しかし、症例9のSLEでは gabexate 投与により Ccr 11.2ml/min が2週目には 62.7ml/min と著明な改善が得られた。臨床検査値では、total protein 及び total cholesterol が2週目で有意な改善を認めたが fibrinogen, platelet, β -thromboglobulin には有意な変動はなかった。(図3) 副作用としては症例11, 12, で静脈炎が出現した。次に症例を呈示する。

症例1 (図4)

巣状糸球体硬化症の患者である。プレドニンの投与にて尿蛋白は一時、一日2g以内となったが25mgに減量すると増悪した。pulse therapy も行なったが低蛋白血症が増悪し腹水も出現。gabexate 1000mgの持続点滴を行

なったところ尿蛋白10g以内となり腹水も消失したが中止により、プレドニンは増量しているものの漸増し再度1000mgの投与で1日1g前後にコントロールされた。

症例12 (図5)

入院当初よりgabexateを単独投与した症例で、メサングウム増殖性腎炎であった。gabexate使用数日で尿蛋白減少し2週目には一時陰性化したが生投与中止しdipyridamoleで経過したところ1週間で再発し再投与にて尿蛋白の減少をみた。しかし静脈炎を起こしgabexateは中止しプレドニン投与開始し寛解を得た。

考案

protease inhibitorであるgabexateはthrombin, plasmin, kallikrein, C1r, C1s, 血小板凝集能の抑制が知られている。^①腎炎、ネフローゼ症候群の進展には各種のmediatorの関与がわかっており、gabexateのmulti-protease inhibitorとしての作用は腎疾患の治療に試みるべき薬剤と考えた。抗thrombin作用、血小板凝集抑制があるためヘパリン同様に腎機能の改善に期待がもたれ、我々はまず腎機能の低下した紫斑病性腎炎にgabexateを使用したが生投与には変化を認めず尿蛋白の減少が得られた。^②今回の検討でgabexate使用1週後で有意な尿蛋白の減少が得られたがこの機序に関しては不明である。臨床的特徴として腎機能を低下させずにまた使用後数日で効果が出現することが挙げられる。

凝固線溶系、補体系をはじめとするmediatorは密接に関連しておりgabexateの作用部位が複数であることも一つのメリットと考えられる。

gabexateは血中での代謝が速く、24時間投与が理想的だが、今回の検討では1日2回の点滴投与でも臨床効果が得られている。代謝速度の検討では血中半減期は短いが生投与への集積度が最も高いことから腎局所での効果も考えられる。^③

効果の認められた症例ではプレドニンの投与又はcamostat mesilateの経口投与を行

ないreboundと思われる増悪はなく臨床的に有用な治療法と思われた。今回の検討ではどのようなネフローゼが適応となるかは症例も少なく不明であり今後検討したい。

結論

protease inhibitorであるgabexate mesilateを治療抵抗性のネフローゼ症候群に投与し有効であった。

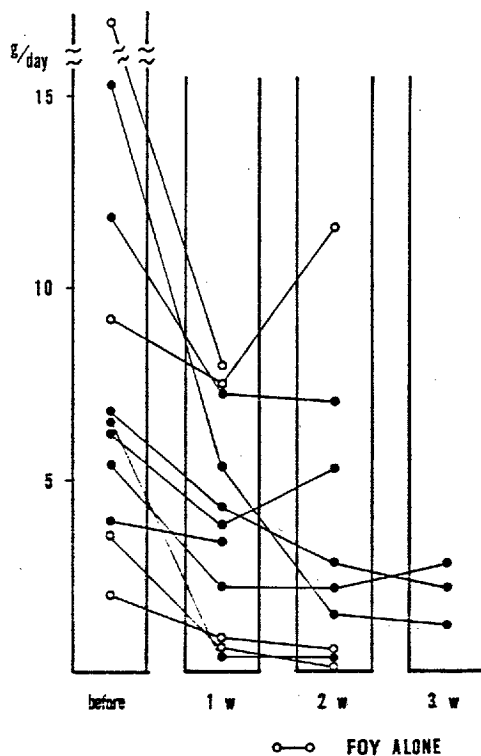
参考文献

- ① Tamura Y, Hirado M, Okamura K, Minato Y, and Fujii S.: Synthetic inhibitors of trypsin, plasmin, kallikrein, thrombin, C1r, and C1 esterase. *Biochimica et Biophysica Acta*. 484; 417-422, 1977.
- ② 関 正人, 大井洋之, 波多野道信: ネフローゼ症候群におけるgabexate mesilate投与の試み. *腎と透析*, 19; 377-381, 1985.
- ③ 杉山正康, 宮本 積, 米沢秀利, 松岡康夫: Etyl p-(6-guanidinohexanoyloxy)benzoate methansulfonate (FOY)の吸収, 分布, 排泄および代謝に関する実験. *応用薬理*, 9; 733-742, 1975.

☒ 1

u-protein

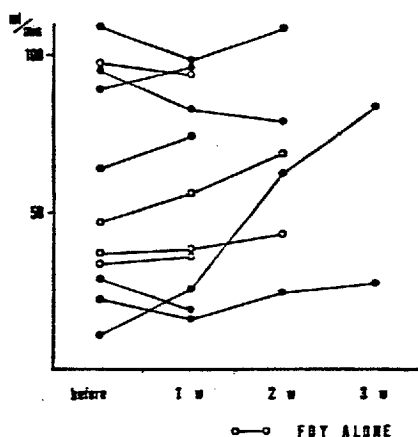
$p=0.02$ N.S.



☒ 2

Ccr

N.S. N.S. N.S.

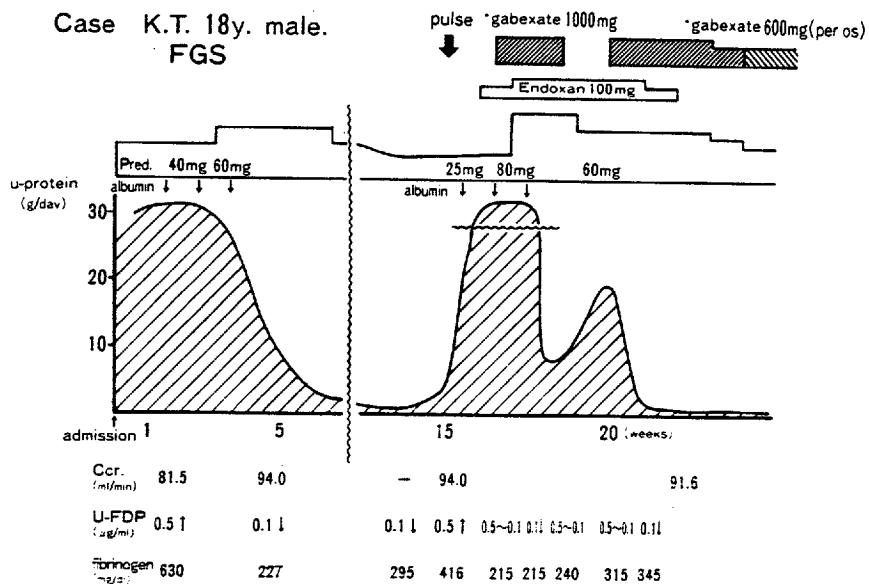


☒ 3

	1 W	2 W
u-protein	$p < 0.02$	$p < 0.05$
Ccr	N.S.	N.S.
Total protein	N.S.	$p < 0.05$
Cholesterol	N.S.	$p < 0.05$
Fibrinogen	N.S.	N.S.
Platelet	N.S.	N.S.
β TG	N.S.	N.S.

☒ 4

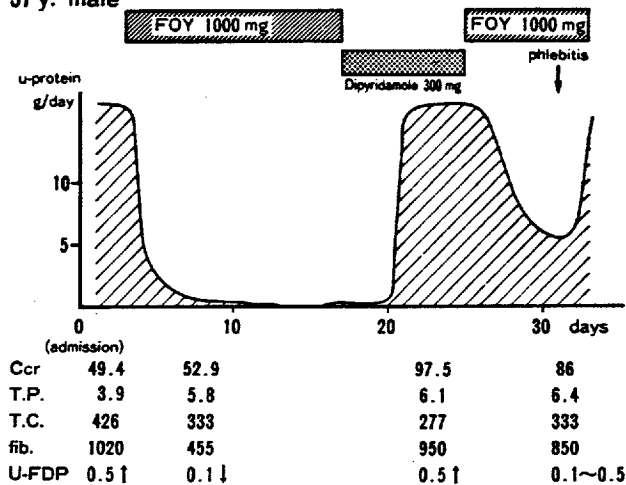
Case K.T. 18y. male.
FGS



☒ 5

mes. proliferative GN.

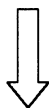
37y. male





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

protease inhibitor である gabexate mesilate を治療抵抗性のネフローゼ症候群に投与し有効であった。