

小児腎疾患とワーファリン療法

丸山 剛史, 宮平つね子, 生駒 雅昭, 小板橋 靖, 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. 序言 各種腎疾患の進展増悪に糸球体内血液凝固の関与が指摘され, 腎炎の進展予防または治療目的にも各種の抗凝血薬剤療法や線溶療法が行われ, その有効性についても報告されている。今回, 我々はクマリン系抗凝血薬剤であるワーファリンを長期投与した各種腎疾患患児において, 尿所見の改善からみた臨床効果について検討した。また, ワーファリン投与量や投与期間についても検討を加えた。

2. 対象・方法 対象の49例をステロイド剤併用の有無別に I 群と II 群に分けて表 1 に示す。内訳はステロイド剤を併用した各種腎疾患の I 群27例とワーファリンを単独で使用した20例の IgA 腎症を含む II 群22例である。また, いずれの症例でも蛍光抗体法で糸球体内にフィブリン沈着が確認されている。対象の年齢は2歳から17歳, 男児32名女児17名である。微少変化型ネフローゼ症候群(MCNS)の2例はいずれも所謂ステロイド抵抗性または依存性であり, 残る I 群の症例の多くもヘパリン・ワーファリン療法施行以前のステロイド剤中心の内服療法では十分な効果を認めなかったものである。ワーファリンの使用法は単独使用例から多剤併用例まで多岐にわたるため, まず第一にヘパリン療法の後療法として各種薬剤とともにワーファリンを使用したMCNS-2例, 巣状分節状糸球体硬化症(FSGS)-3例, 瀰慢性増殖性腎炎(DPGN)-3例, 膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)-4例, IgA 腎症(IgA)-4例, 紫斑病性腎炎(PN)-1例, ループス腎炎(LN)-1例の18例の治療効果について検討した。

次に, ワーファリンを長期使用した33例の IgA

表 1. 各種腎疾患における
ワーファリン使用例の内訳

	I 群	II 群
	ステロイド併用	ステロイド併用無
M C N S	2	0
F S G S	3	0
D P G N	3	0
M P G N	4	0
I g A	13	20
P N	1	2
L N	1	0
計	27	22

MCNS: minimal change nephrotic syndrome
 FSGS: focal segmental glomerulosclerosis
 DPGN: diffuse proliferative g.n.
 MPGN: membranoproliferative g.n.
 IgA: IgA nephropathy
 PN: purpura nephritis
 LN: lupus nephritis

腎症のみについて, 本剤の有効性, 投与量, 副作用およびステロイド剤併用時における薬理効果について検討を加えた。

なお, ワーファリンの投与法は朝夕2回の内服とし, 治療当初はトロンボテスト(TT)値を20~30%以下に保つようにトロンボテストにて投薬量を決定した。なお, 対象全例における平均投薬期間は75週である。

効果判定基準: 表2のように蛋白尿・血尿の

表 2. 蛋白尿, 血尿の分類基準

蛋白尿(g/日)	強度	血尿 (スコア)
3.0 ≧	+++	試判 (4)
1.0 ≧ < 3.0	++	検定 (3)
0.5 ≧ < 1.0	+	紙に (2)
0.1 ≧ < 0.5	±	法よ (1)
0 ≧ < 0.1	-	のろ (0)

程度を- ~ +++の5段階に分類し、2段階以上の尿所見改善を臨床効果有効と判定して、症例数に対する改善例数の比を尿所見改善有効率とした。血尿については0~4のスコアをつけ数式化しても現わした。

3. 成績 ①ヘパリン療法の後療法としてのワーファリン使用症例の治療成績；表3に前療法としてのヘパリン療法に引き続き後療法としてワーファリンを使用した症例の内訳を示す。表にはヘパリン療法施行時の年齢と腎炎発症または発見時の年齢およびネフローゼ症候の有無、蛋白尿、血尿の程度、腎機能(GFR)並びに治療内容、治療効果を示した。多くの症例がネフローゼ症候群または高度の蛋白尿を伴っていたが、GFRは症例3, 4, 5の巣状分節状糸球体硬化症(FSGS)の3例と症例17の紫斑病性腎炎(PN)の1例で低下がみられたほかは、全例正常範囲だった。前療法では全例がヘパリンとステロイド剤が使用され、後療法でもほとんどの例がステロイド剤を使用し、また多くの例でエンドキサンやディピリダモールが使用された。治療効果としての予後では、MCNSの2例が尿所見の

消失(寛解)を認め、当初より腎機能の低下がみられていたFSGSでは2例が増悪、1例が不変、瀰慢性増殖性腎炎では寛解、尿所見の軽減(軽快)、不変がそれぞれ1例だった。また、MPGNでは1例が寛解、2例が軽快、1例が増悪、IgA腎症では3例が寛解、1例が軽快で、当初より腎機能の低下がみられていた紫斑病性腎炎では更に増悪し、ループス腎炎では寛解がみられた。

以上、腎機能低下の認められた症例では良い成績は得られなかったが、それ以外の各種腎炎に対してのヘパリン療法の後療法としての治療効果は比較的良好であった。図1に症例16のIgA腎症の治療経過を示す。ワーファリン単独使用にて一旦尿蛋白は減少したが、血尿は不変で、途中、少量4者療法なども行ったが、大きな変化はなかった。経過中、腎生検や皮下出血の出現のためにワーファリンを中断したが、その際、TT値の上昇と尿蛋白の増加がみられた。治療72週頃よりパルス・ヘパリン療法を施行、その後ステロイド、エンドキサン、ヘパリンを使用し、82週頃よりワーファリンを再開した。90週頃より蛋白血尿は明らかに改善し、110週頃より尿所見は消失した。

表3.

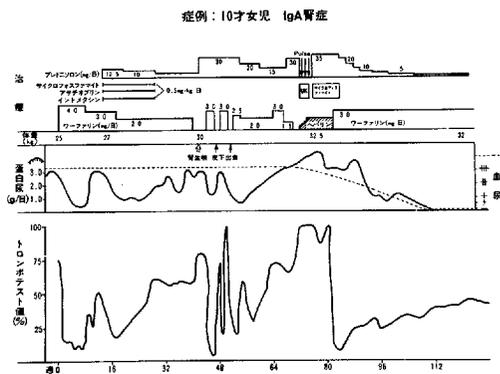
後療法としてのワーファリン使用症例の内訳

症例	年齢	性別	発症年齢(発症時)	蛋白尿(mg/d)	血尿(RBC/HPF)	腎機能(L/D)	前療法	後療法	予後
1. MCNS	18(4)	♂	+	8	-	WNL	P/♀	→ ST	寛解
2. #	14(13)	♂	+	20	10	WNL	★	→ ST	寛解
3. FSGS	2(1)	♂	+	7	30	20	ST/EDU/DP/♀	→ DP	増悪
4. #	2(2)	♂	+	5	-	30	ST/EDU/UA/♀	→ ST/EDU	増悪
5. #	12(12)	♀	-	3	20	60	★	→ ST/DP	不変
6. MPGN	8(7)	♀	+	7	多数	WNL	★/DP	→ ST/EDU/DP	不変
7. #	9(6)	♂	+	5	-	WNL	★	→ ST/I/DP	寛解
8. #	19(10)	♀	+	7	多数	WNL	★	→ ST/EDU/DP	軽快
9. MPGN	10(10)	♀	+	9	多数	WNL	★	→ ST/EDU/DP	寛解
10. #	11(10)	♂	+	5	多数	WNL	P/♀	→ ST/DP	軽快
11. #	12(11)	♀	-	0.5	多数	WNL	P/♀	→ ST/DP	軽快
12. #	18(6)	♂	+	10	30	WNL	★/EDU/DP	→ ST/DP	増悪
13. IgA	4(3)	♂	+	3	20	WNL	P/DP/♀	→ ST	寛解
14. #	8(6)	♂	+	3	多数	WNL	★/DP	→ ST/EDU/DP	軽快
15. #	11(10)	♀	-	0.2	多数	WNL	ST/EDU/I/UA/♀	→ ST/EDU/I	寛解
16. #	12(10)	♀	+	3	多数	WNL	★/EDU	→ ST/EDU/I	寛解
17. PN	18(14)	♀	+	8	多数	60	★	→ SU/EDU	増悪
18. LN	14(14)	♂	+	10	多数	WNL	★	→ ST/EDU/DP	寛解

★: パルス、ウロキナーゼ、ヘパリン療法。
P: パルス療法。 ST: ステロイド剤。
EDU: エンドキサン。 I: インドメタサン。
UK: ウロキナーゼ。 DP: ディピリダモール。

② IgA腎症に対するワーファリン療法の成績；ワーファリンを長期使用した33例の内ステロイド併用のI群は13例、ステロイド非併用ワー

図1.



ファリン単独使用のⅡ群は20例で、平均年齢はⅠ群10.7歳、Ⅱ群11.2歳であった。投薬開始時の尿所見はⅠ群が全例蛋白血尿例に対し、Ⅱ群では20例中5例の血尿単独例が含まれていた。また、平均投薬期間はⅠ群72週、Ⅱ群80週、観察期間はⅠ群124週、Ⅱ群165週であった。図2に7才女児の治療経過を示す。ワーファリン投与開始後尿蛋白量は半減し、ステロイド剤併用により蛋白尿と血尿はともに軽減化した。経過中ステロイド剤の追加投与により、TT値が10%以下と低下したため、ワーファリン投薬量を半減し、TT値を20~30%台に保った。その後、ステロイド剤の減量に伴いTT値が50%以上に上昇し尿所見増悪を認めたため、ワーファ

リンを増量しTT値を20~50%に保つことで尿所見は再び改善した。図3に7歳男児の治療経過を示す。ワーファリン投与により、尿蛋白減少したが、途中無断で抜歯を行い、歯肉出血が続いたため、ワーファリンを中断、その際TT値の増加に伴い尿蛋白増加を認めた。その後ワーファリンを減量して再投与し、20週以降より蛋白尿は消失、さらに、70週以降は血尿も消失した。そして、ワーファリンは1年間投与して中止したが、中止後4年の現在でも尿所見は正常である。図4にⅠ群のステロイド併用群におけるワーファリン投薬開始後の週数別にみた尿所見改善有効率を示す。白丸点線は蛋白尿改善有効率を、黒丸点線は血尿改善有効率を、実線は各週の対象者残存率を表わす。有効率が一定して50%を越えてきたのは、蛋白尿では26週以降に対し、血尿は82週以降と改善有効週が遅れていた。図5にⅡ群のステロイド非併用群についての尿所見改善有効率を示す。白三角点線は蛋白尿、黒三角点線は血尿を表わす。有効率50%を越えてきたのは、蛋白尿では16週以降に対し、血尿は78週と改善有効週が遅れていた。また、ワーファリン投与開始時と最終時における、1日平均尿蛋白量はⅠ群で2.4gから0.6gに、Ⅱ群では0.8gから0.4gに減少していた。同じく、平均血尿スコアはⅠ群で3.8から2.1、Ⅱ群で3.6から2.2に減少していた。観察期間を6ヶ月以内と以降にわけて、尿所見改善有効性をみると、蛋白尿は、Ⅰ群では長期になる程有効例が増加していたのに対し、Ⅱ群では短期有効例の方が多かった。一方、血尿は両群ともに、長期な程有効例が増加していた。さらに、各例において尿蛋白改善が認め初められてきた週の平均週は、Ⅰ群18週、Ⅱ群10週であり、その際の1日平均のワーファリン投薬量はⅠ群0.06mg/Kg、Ⅱ群0.13mg/Kgで、またその時の平均TT値はⅠ群31.2%、Ⅱ群25.2%で全例が50%以下であった。また、TT値50%を示す際の体重(Kg)あたり平均投薬量はⅠ群0.05mgに対し、Ⅱ群0.1mgで、同じくTT値10%では1

図2.

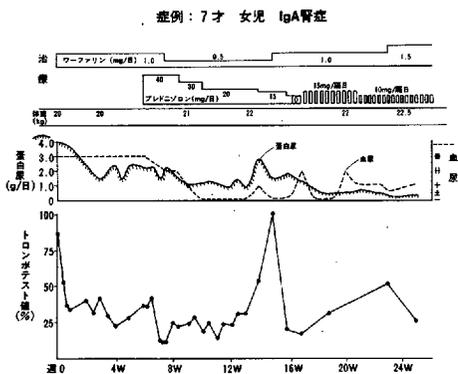


図3.

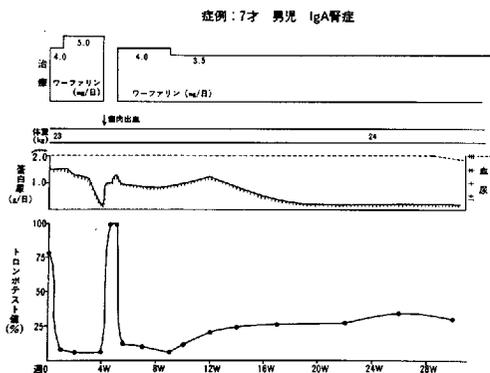


図4.

尿所見改善よりみたWarfarin投薬開始後週数別の有効率
I群：ステロイド併用群

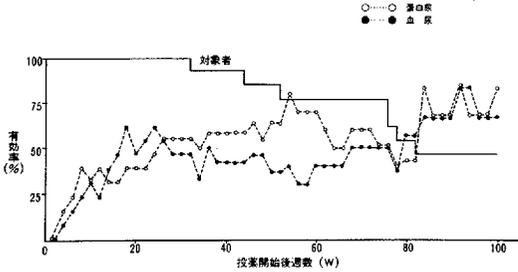
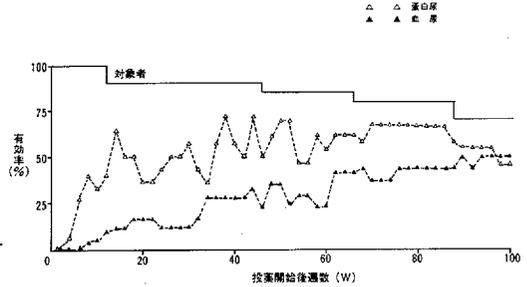


図5.

尿所見改善よりみたWarfarin投薬開始後週数別の有効率
II群：ステロイド非併用群



群0.08mgに対しII群0.14mgであり、ステロイド併用のI群では非併用のII群と比べ、約半量の投与量でTT値のコントロールが可能だった。

4. 考察 ステロイド併用群、非併用群の双方の小児期IgA腎症において、ワーファリンによる治療効果があると考えられた。また、多剤を併用した各種の慢性腎炎においてもヘパリンの後療法としてのワーファリンの使用は意義があると思われた。ワーファリンの投薬に際しては、TT値を20~30% (投薬量として、1日0.1mg/Kg前後)に保ち少なくとも数ヶ月間使用することが望ましいと思われた。そして、ステロイド併用時はワーファリンの投薬量を約1/2に減量する必要があると考えられた。また、尿所見改善後にワーファリンを急激に中断した例では、尿所見増悪を示すリバウンド例が多く見られた。さらに、持続する鼻出血などの副作用が数例に見られたが、その際のTT値はいずれも10%以下であった。以上、上記の投薬量およびTT値を指標とすることにより、IgA腎症を始めとして各種腎疾患において安全なワーファリン療法がなされるものと思われた。

5. 結果 慢性腎炎におけるヘパリンの後療法としてのワーファリン療法は有意義であった。小児期IgA腎症においてワーファリンによる治療効果が認められた。

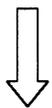
6. 参考文献

- 1) Kinkaid-Smith, P.: The treatment of chronic mesangiocapillary (membrano-proliferative) glomerulonephritis with impaired renal function. Med. J. Aust., 2: 587-592, 1972.
- 2) Zimmerman, S. W., Moorthy, A. V., Dreher, W. H., Friedman, A. and Varanasi, V.: Prospective trial of warfarin and dipyridamole in patients with membranoproliferative glomerulonephritis. Am. J. Med., 75: 920-927, 1983.
- 3) 小山哲夫, 成田光陽: 腎疾患に対する抗凝固療法とくにWarfarin長期療法の治療効果と適応について, 日腎誌, 25: 76-79, 1983.
- 4) 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 α_2 -plasmin inhibitor 測定 of 臨床的意義, 日腎誌, 25: 1035-1043, 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



1.序言 各種腎疾患の進展増悪に糸球体内血液凝固の関与が指摘され、腎炎の進展予防または治療目的にも各種の抗凝血薬剤療法や線溶療法が行われ、その有効性についても報告されている。今回、我々はクマリン系抗凝血薬剤であるワーファリンを長期投与した各種腎疾患患児において、尿所見の改善からみた臨床効果について検討した。また、ワーファリン投与量や投与期間についても検討を加えた。