

小児期腎不全における保存療法

— 経口吸着炭素製剤 (AST₁₂₀) 投与の試み —

酒井 糾、高良聰子、熊野和雄、飯高喜久雄*

北里大学病院 腎センター

1. 序 言

我が国における慢性腎不全患者は、1984年末現在では、59811人¹⁾に達している。そのうち19才以下の小児は628人¹⁾で全国の1%を占めている。また、1984年度に新たに透析療法に導入された年間小児患者は、174人でやはり成人の1%を占め、年々約1%の割合で透析導入されていることになる。

近年では、血液浄化療法の進歩により、小児であっても透析療法が比較的容易となり、また最近では、持続的携帯型腹膜透析 (CAPD) も導入されて、小児の慢性腎不全に光明をもたらしている。しかし、その非生理的な体液の変化や、blood access の困難性、カテーテル挿入に伴うトラブルなど種々の問題点も多々あり、やはり保存的療法で腎不全の進行を抑え、少しでも透析導入を遅らせることは重要なことである。したがって、従来の食事療法の見直しや、保存期におけるパラメーターのとり方をはじめ、さらに薬剤による保存的治療も積極的に行われるようになってきた。

経口吸着炭素製剤 (AST₁₂₀: 呉羽化学工業) は、腸管を通して尿毒症物質 (uremic toxin) を吸着させ、排便と共に排出させようとの試みでつくられた製剤である。これまでの対療療法のための薬剤に比べて、²⁾ 攻めの治療ともいえるべき積極的療法といえよう。

表1、2²⁾に AST₁₂₀ の性状や特徴を示した。小児腎不全症例において、本剤を使用する機会を得たので、その効果などについて、我々の経験を述べる。

第1表 AST₁₂₀ の性状

1. 本 質
球形微粒炭素 C
2. 性 状
直径 0.2~0.4 mm の球形微粒子
黒色で臭いおよび味はない。
水、有機溶剤には全く溶けない。
消化酵素、腸内細菌などによる分解は受けない。
低~中分子量物質、とくに塩基性、両性物質に対して、
消化管内の共存物質 (胆汁酸など) の存在下でも高い吸着性を示す。
消化酵素類の吸着性は非常に小さい。
高純度 (局方薬用炭純度規格などに適合)。
便を凝集させる作用 (便秘性) は認められない。
経口服用後、消化管内を通過し便とともに排泄される。

第2表

A: 吸着性 (胆汁酸共存下) (測定例)

Substrates*	Oral adsorbent (AST ₁₂₀)	Conventional charcoal
Octopamine	100	55
Dimethylamine	11	5
Methyl guanidine	13	10
β -Aminoisobutyric acid	6	0.5
γ -Aminobutyric acid	7	0.8
β -Aspartylglycine	30	10

* 腎、肝疾患時の内因性有害物質 mg/g at 5 mg/d/

B: 消化酵素の吸着性 (測定例)

Enzymes En	Oral adsorbent (AST ₁₂₀)	Conventional powder charcoal
Pepsin	5	85
Chymotrypsin	4	62
Aminopeptidase	1>	10
Amylase	1>	5
Lipase	3	35

mg/g at 1 mg/d/

2. 対象及び方法

対象は、北里大学病院小児科及び泌尿器科で管理されている9～16才までの小児慢性腎不全患者8例で、男子7例、女子1例である。原疾患は、腎低形成5例、嚢胞腎1例、糸球体腎炎2例、単状糸球体硬化症(FGS)1例と膜性増殖性腎炎(MPGN)1例であった。図1に全症例と投与時の状態を示した。

症例	年齢(歳)	性別	原疾患	S CRTN (mg/dl)	AST ₁₂₀ 投与期間(月)
1	Y.O.	16	M	hypoplasia	2.2
2	T.M.	16	M	hypoplasia	2.6
3	K.I.	13	M	hypoplasia + hydronephrosis	4.8
4*	T.S.	16	M	hypoplasia	4.2
5*	O.M.	16	M	hydronephrosis	8.1
6*	Y.W.	16	M	PCK	8.1
7*	K.K.	10	M	NS(FGS)	1.8
8*	N.C.	9	F	MPGN	2.8

*有効例 HD: 血液透析療法

第1図 AST₁₂₀投与症例の原疾患および開始時の血清クレアチニン値と投与期間

発症から腎不全期に至るまでの期間は、症例個々によって異っており、各々その疾患に合わせた治療が行われている。

腎不全期の食事療法は、必要エネルギーより20%減じたエネルギー量、蛋白質はエネルギー量の8～10%塩分3～5g、水分とカリウムは症状により制限、ある時期によっては低リン食(P=500mg/日以下)とした³⁾。

薬剤については、水酸化アルミニウムゲル、活性型ビタミンD、利尿剤、降圧剤、アシドーシスに対する重曹などが主体であった。

方法としては、腎不全小児例を対象とし、血清クレアチニン値や原疾患にかかわらず投与した。投与方法や投与量についての一定の基準は決められていないが、我々は下記の如く行った。

体重25kg 6錠(1.2g)/日

40kg 12錠(2.4g)/日

50kg 18錠(3.6g)/日(成人量)

で開始し、その後3～4週の経過をみて、適

宜3錠(0.6g)ずつ増量した。

内服方法は、1日3分服とし、他剤の内服時間を避け食間とした。

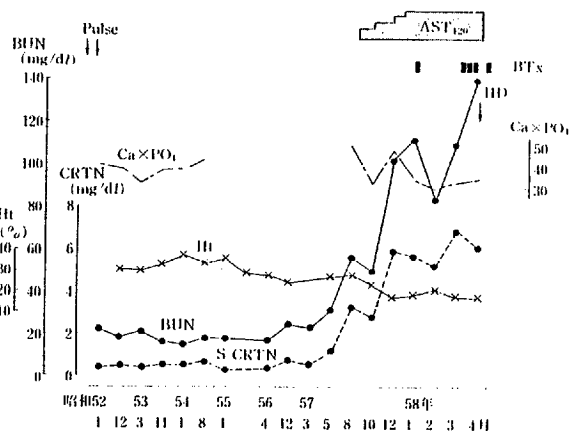
投与後1カ月、3カ月目に食欲、吐気、めまい、動悸、易疲労感、痒痒症、便秘など、副作用についてのアンケートを行った。

(投与効果の判定)

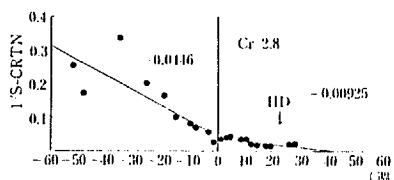
血清クレアチニン値(S-CRTN)の逆数を経時的にプロットし、その相関係数を求め、統計的に5%以下の危険率で傾斜をみた。

投与前60週までの傾斜と投与後の傾斜を比較検討し、投与後の傾斜が小さくなったもの、すなわち腎不全の進行のスピードが緩徐になったものを著効と判定した。

図2、図3は症例8の臨床経過と血清クレアチニン値の逆数の経時変化を示してある。AST₁₂₀投与前後の傾斜が著明である。



第2図 症例8 N.C. 9.F. 9歳の臨床経過



第3図 血清クレアチニンの逆数の経時変化
AST₁₂₀投与前後の傾斜の差が明瞭である。

3. 成績 (結果)

小児期腎不全患者 8 例に経口吸着炭素製剤 (AST₁₂₀) を投与し、5 例 (63%) に効果がみられた。図 1 に示したように患者 (1)~(3) は無効、(4)~(8) は有効と判定した。

投与量は、1 日 1.8 g ~ 6 g までであったが 内服困難例はなかった。

また食欲、吐気などの自覚的な副作用については、腎不全進行の症状によると思われる動悸が 1 例に認められたが、その他服用に伴う症状を呈したものはなかった。成人例にみられたような便秘、軟便は認められず、一過性の食欲増進が 3 例にみられた。

4. 考 察

1964 年に、血液中の老廃物を除去しようとして、はじめて活性炭が臨床的に用いられた。それは活性炭のカラムに直接血液を通したため、血液が凝固しやすく、炭粉が血中にでる欠点があったが、1966 年には、活性炭の粒子を薄膜で包むマイクロカプセル化に成功した。現在では血液吸着療法 (direct Hemoperfusion DHP) として、肝不全、薬物中毒などでよく用いられている。

この活性炭を経口剤として、消化管から血中の老廃物、尿毒症物質を吸着させる目的でできたものが AST₁₂₀ である。

腎不全マウスによる実験では、非投与群に対して投与群は約 2 倍生存日数が延長したという²⁾。また、成人例の投与報告でも、SCRTN 6mg/dl から、50% の患者が透析導入されるまでの期間は対照群で 4.5 カ月、ATS₁₂₀ 投与群で 14 カ月以上であったという。SCRTN 8 mg/dl の場合は、対象群で 2 カ月、投与群で 12 カ月であったと報告⁴⁾ されている。

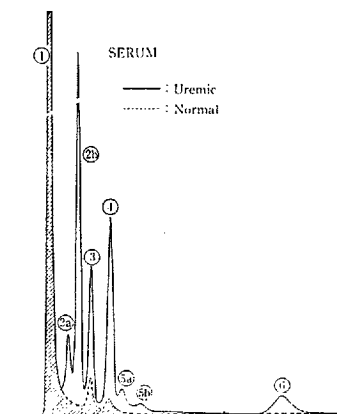
腎不全の進行について、Mitch⁵⁾ や Rutherford⁶⁾ らによると、血清クレアチニン値の逆数は腎不全進行に直線的相関を示しある一定期間後の状態を予測できるとしている。

実際には、直線的には相関しない症例も一部にはあるが、現時点ではこの判定法が一般的に認められ用いられている。

我々の 8 症例において、1/SCRTN の経時的变化で ATS₁₂₀ の治療効果をみると (図 1 参照)、有効は 8 例中 5 例 (63%) であったが、無効であった 3 例は ATS₁₂₀ 投与開始時の S-CRTN はそれぞれ、2.2、2.6、4.8mg/dl と比較的低い値のものであり、相関係数も他の 5 例の約 1/10 で進行の度合いが緩徐であった。したがって、発症時からの傾斜を求めるか、今後さらに長期経過観察することによって、判定が変化するものと思われる。

また症例 7 は急速に進行した type であったが、透析導入後も ATS₁₂₀ 内服を続け、週 1 回の透析療法が 5 カ月間可能であった。これはコントロールの目安がないのでなんともいいがたいが、今後透析患者や CAPD 患者にも補足的な効果をもたらすのではないかとということが示唆される。

また、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) による血清分析では、腎不全患者に特有なピークとして、2a、2b の成分が認められ、このピークは透析後は減少している (図 4)²⁾。



第 4 図 血清の HPLC パターン

腎不全血清では正常血清と明らかに違う 2a、2b、5a、5b、6 成分が検出される。
1 は albumin、3 は uric acid、4 は creatinine と考えられている。

ATS₁₂₀ 内服患者の血清においても、同様の変化がみられている。この2a、2bの変化をみるのも腎不全進行の速度を判断する目安となりうるので、現在種々検討されている。

その他、血清コレステロール値の減少やヘマトクリット値の上昇などもみられることもあるといわれているが、我々の症例では変化はみられなかった。

また、生体に必要なホルモンの吸着についてT₃、T₄、PTH、ビタミンA、Dなどについて検討したが吸着は認められなかった。

今回の治療対象について全経過を通じての印象では、応々にして成り行き任せになりがちな慢性腎不全の管理にあって、患者自身に対しても努力目標を設定するうえにかなり効果があったように思われた。

例えば、側面的効果として保存期における積極的治療として各自が希望をもち、小児でも多量の薬剤にもかかわらず、よく内服し外来受診も欠かさないなど、自己管理を徹底させる上できわめて有効であり、精神的心理的支えの重要性も浮き彫りにされたことは興味ある点であった。

5. 結 論

小児慢性腎不全患者8例に、保存的療法としてATS₁₂₀を投与した。5例(63%)に効果が認められ、今後透析導入を遅らせるのに十分期待がもてると思われた。

投与方法、投与期間、投与量については今後さらに検討を重ねたい。

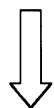
6. 参考文献

- 1) 人工透析研究会(編)わが国の慢性透析法の現況(1984年12月31日現在)。
- 2) ATS₁₂₀ 解説書、基礎編、第一版、呉羽化学。
- 3) 酒井 糾：慢性疾患の生活管理、小児診療、45、131、1982

- 4) 小出桂三、遠山純子、井上昇、越川昭三、秋沢忠男、高橋健、日高三郎、田所昌夫、山根至二、山崎善弥：透析導入前の治療—経口吸着剤の使用を中心として—、透析会誌、15、89-103、1982

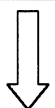
- 5) Mitch WE. and Wasler M : A simple method of estimating progression of chronic renal failure. The Lancet 18 : 1326-1328、1976

- 6) Rutherford WE. Blondin J. Miller JP. Greemalt AS. and Vavrra JD : chronic progressive renal disease : Rate of change of serum creatinine concentration, Kidney Intern. 11、62-70、1977



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

小児慢性腎不全患者 8 例に、保存的療法として ATS120 を投与した。5 例(63%)に効果が認められ、今後透析導入を遅らせるのに十分期待がもてると思われた。

投与方法、投与期間、投与量については今後さらに検討を重ねたい。