

薬物治療による糸球体 size barrier の変化

小児慢性腎炎の治療法の開発に関する研究 小児慢性腎炎の薬物療法に関する研究

本田 西 男, 菱田 明, 池谷直樹, 長瀬 光昌*

腎生検を施行した延べ15人の腎炎患者に対し、プレドニゾロンとインドメタシン治療を行ない、その投与前後で各分子量からなる中性デキストランのクリアランスを施行し、size barrier の変化を検討した。尿蛋白減少群では size barrier は正常方向に復したが、尿蛋白非減少群では有意な変化はみられなかった。

size barrier, 中性デキストランの C_{Dex}/C_{In}

1. 序 言

蛋白尿は、腎糸球体病変の指標として広く用いられている。しかし、糸球体基底膜を蛋白質が透過し易くなっている機序については不明な点が多い。さらにステロイドやその他の薬物により蛋白尿が減少する場合には糸球体基底膜の蛋白透過性がどう変化するかについても明らかでない。

糸球体には分子サイズに応じて篩い分け、蛋白質を透過させない size barrier が存在すると考えられている。この size barrier の変化については、各種分子量の中性デキストランを用い、それらのクリアランスから推定する方法が用いられている。

今回、我々は薬剤による size barrier の変化をみる目的で、腎炎患者で薬剤投与前後に中性デキストランのクリアランスを行い、その変化を検討した。

2. 対象・方法

健常人5人と腎生検にて確診した腎炎患者、延べ15人を対象とした。

治療薬としてはプレドニゾロンまたはインドメタシンを用いた。

プレドニゾロン投与群は、微小変化群2例、

増殖性腎炎3例、膜性腎症5例の計10例である。投与前クリアランスを施行し、その後プレドニゾロン40mgを4週間以上投与した後漸減し、20mgの維持量となった時点で2回目のクリアランスを施行した。

インドメタシン投与群は、微小変化群2例、増殖性腎炎3例の計5例である。インドメタシン50mgを2週間投与前後で2回のクリアランスを施行した。

クリアランスの施行時には、安静臥床下イヌリン60mg/kg、各種分子サイズのデキストランからなる中性デキストラン40, 130mg/kgを点滴静注し、40分間の平衡期間の後、40分間のクリアランスを行った。採取した血液・尿を、セファクリルS-300を用いて2-3Åずつ分画し、イヌリンおよび各分画のデキストランをアンスロン法で測定し、中性デキストランとイヌリンのクリアランス比(C_{Dex}/C_{In})を求めた。

3. 成 績

治療により尿蛋白量が50%以上減少した群(尿蛋白減少群)50%以下の減少にとどまった群(尿蛋白非減少群)について症例数とイヌリンクリアランス(C_{In})の結果を示すと

浜松医科大学第1内科, 帝京大学医学部第1内科*

N. Honda, A. Hishida, N. Ikegaya, M. Nagase*

First Department of Medicine, Hamamatsu University School of medicine.

* First Department of Medicine, Teikyo University School of medicine.

表1の如くなる。プレドニゾロン投与により C_{In} は有意な変化を示さなかった。インドメタシンにより尿蛋白減少した群では C_{In} の約20%の減少, 尿蛋白非減少群では約36%の C_{In} の低下を認めた。

プレドニゾロン投与前後の C_{Dex}/C_{In} の変化は図1, 2に示す通りである。尿蛋白減少群(図1)では, 治療前, 35 Å 前後の C_{Dex}/C_{In} が健康人に比し低下し, 59 Å のデキストラン C_{Dex}/C_{In} が上昇する傾向を示していたが, 治療後, これらは正常方向へ変化した。すなわち, C_{Dex}/C_{In} は35 Å 前後で有意に上昇し, 59 Å で低下傾向を示した。

一方, 尿蛋白非減少群では, 35 Å 前後および59 Å デキストランの C_{Dex}/C_{In} は有意な変化を示さなかった。

インドメタシン投与例は, 全体として例数が少ないが, 尿蛋白減少群では35 Å 前後のデキストランの C_{Dex}/C_{In} の正常方向への有意な増加, 59 Å デキストランの C_{Dex}/C_{In} の低下を認めた。一方, 尿蛋白非減少群では治療前後で有意な変化を認めなかった。

プレドニゾロンおよびインドメタシン投与前後の尿蛋白の変化と, 59 Å デキストランの C_{Dex}/C_{In} の変化との相関をみると両者には正の有意な相関を認めた(図3)。一方, 35 Å

前後デキストランの変化と尿蛋白の変化との間には有意な相関を認めなかった。

4. 考 察

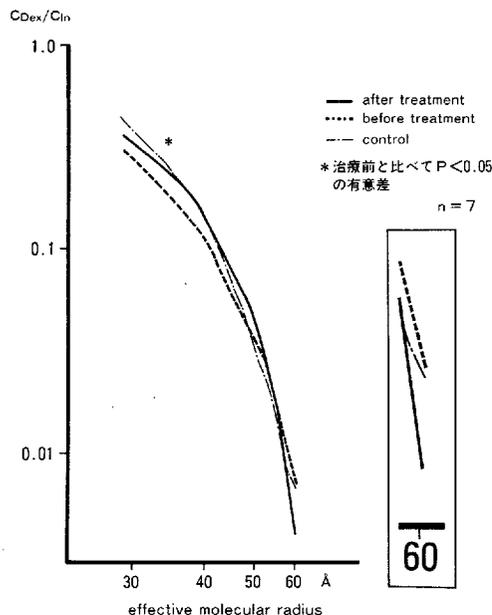
尿蛋白の減少を目的として, プレドニゾロン, インドメタシンなどが広く投与されている。しかし, これら薬剤がどのような機序を介して尿蛋白を減少せしめるかについては明らかでない。尿蛋白出現機序を病態生理学的視点から整理すると, (1) 毛細血管壁の size barrier の障害, (2) 毛細血管壁の charge barrier の障害, (3) 腎血行動態の変化, などに分類される。今回, 我々は, 各種サイズの中性デキストランを用い, 薬剤投与前後の size barrier の状態を観察した。中性デキストランは電荷を持たないため, そのクリアランスは, charge barrier の影響を受けないとされている。また, 尿細管で再吸収されないため, 中性デキストランのクリアランスは, 毛細血管壁でのデキストランの透過性を反映していると考えられている。中性デキストランのクリアランスの変化は, 毛細血管壁にあると想定される pore size の変化を必ずしも意味するものではないが, 臨床的には size barrier の変化の指標として用いられている。

表 1

治療後尿蛋白減少	プレドニゾロン群	インドメタシン群
50%以上の 症例数	7	3
C_{In} (ml/min)の前後	62.7 ± 11.2 → 58.1 ± 7.8	70.3 ± 18.9 → 55.1 ± 10.3
50%以下の 症例数	3	2
C_{In} の前後	45.1 ± 2.4 → 62.4 ± 12.3	95.6 ± 2.7 → 60.9 ± 6.2

図 1

プレドニゾン投与後尿蛋白減少50%以上投与前後の fractional clearance (C_{Dex}/C_{In}) の比較



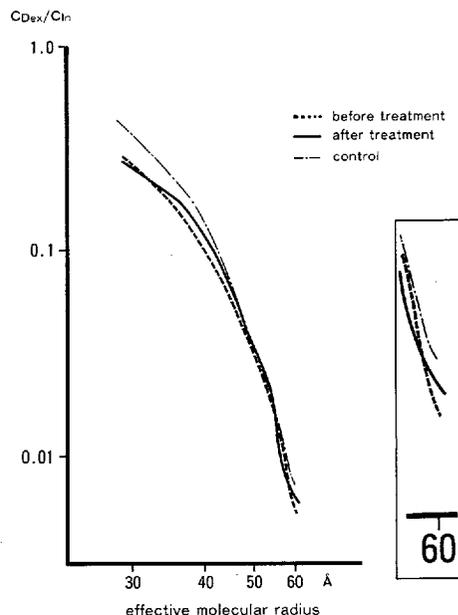
尿蛋白出現機序については、各組織病型別、組織障害度などによって異なることが示されており、薬剤による尿蛋白減少機序を検討する上では腎組織病型別に評価することが望ましい。今回の我々の検討では、症例数が少なく組織病型別の評価は行い得なかった。しかし、それでも次に述べるような、いくつかの点を明らかにし得た。

プレドニゾンおよびインドメタシン両薬剤による治療前後では、 C_{Dex}/C_{In} は同様の変化を示した。すなわち、両薬剤で50%以上の尿蛋白減少をきたした群では、いずれも35 Å前後デキストランの C_{Dex}/C_{In} が正常方向へ、有意に上昇した。また59 Åデキストランの C_{Dex}/C_{In} は低下傾向を示した。一方、尿蛋白非減少群ではこうした C_{Dex}/C_{In} の変化を認めなかった。

アルブミンの径は約36 Åとされており、59

図 2

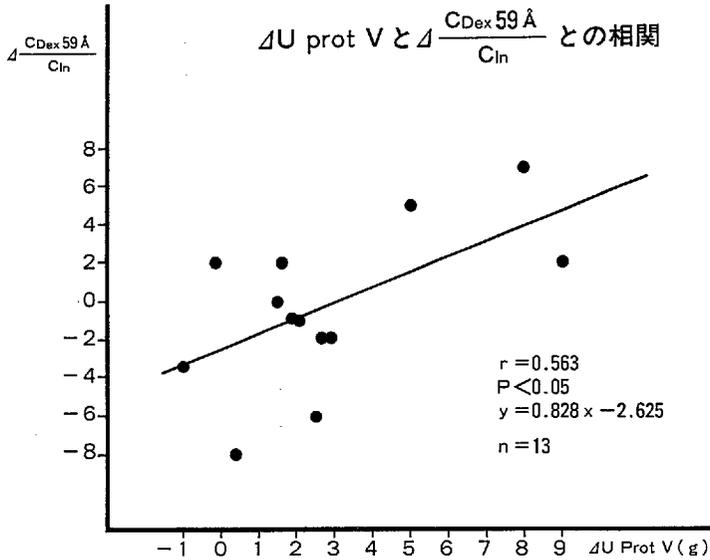
プレドニゾン投与後尿蛋白減少50%以下投与前後の fractional clearance の比較



Åという大きなデキストランのクリアランスの減少は、治療によって大きな分子径をもつ分子の通過が抑制されるように変化していることを示唆している。さらに、治療による59 Åデキストランの C_{Dex}/C_{In} の変化と、尿蛋白の変化との間の相関をみると、59 Åデキストランの C_{Dex}/C_{In} が大きく変化する例でより強い尿蛋白の減少が認められ、両者の間に有意な正の相関を認めた。このことは、治療による尿蛋白の減少効果の少なくとも一部が、大分子に対する毛細血管壁の透過性の低下に起因することを示している。

C_{Dex}/C_{In} の結果は、治療により尿蛋白が減少した群で35 Å前後のデキストランのクリアランスが上昇していることを示している。この変化は有意ではあるが、変化の方向としては尿蛋白減少効果と逆の方向への変化である。35 Åデキストランの C_{Dex}/C_{In} の変化の

図 3



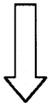
意味付けは不明であるが、この変化が尿蛋白減少の原因となっているとは考え難い。

5. 結 語

プレドニゾロン、インドメタシン投与前後に、中性デキストランのクリアランスを施行し次の結果を得た。即ち両薬剤投与後、糸球体毛細血管のサイズによる篩い分け機構は正常方向へ回復しており、このことが尿蛋白減少効果の一役を担っている可能性がある。

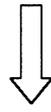
6. 参 考 文 献

- (1) H. Kumagai, A. Hishida, M. Nagase, N. Honda:
Mechanisms of steroid-enhanced proteinuria in nephrotic patients. Japanese Journal of Nephrology 29: 277 ~ 281, 1987.
- (2) O. Shemesh, J. C. Rass, W. M. Deen, G. W. Grant, and B. D. Myers:
Nature of the Glomerular Capillary Injury in Human Membranous Glomerulopathy.
J. Clin. Invest. 77: 868 - 879, 1986.
- (3) Myers. B. D., T. B. Okarma, S. Friedman, C. Bridges, J. Ross, S. Asseff, and W. M. Deen:
Mechanisms of proteinuria in human glomerulonephritis.
J. Clin. Invest. 70: 732 - 743, 1982.



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



腎生検を施行した延べ 15 人の腎炎患者に対し、プレドニゾロンとインドメタシン治療を行ない、その投与前後で各分子量からなる中性デキストランのクリアランスを施行し、size barrier の変化を検討した。尿蛋白減少群では size barrier は正常方向に復したが、尿蛋白非減少群では有意な変化はみられなかった。