

腎炎・ネフローゼの治療における抗アレルギー剤, mildな免疫調節剤, ステロイド効果増強剤の臨床的考察

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治療の開発に関する研究

長沢俊彦, 中林公正, 蓬田 茂

塩酸アゼラスチン, TI-31, 柴苓湯の3種類の薬剤の腎炎・ネフローゼに対する治療効果を検討した。いずれの薬剤も単独投与では蛋白尿, 腎機能の改善は著しい効果を示さなかった。しかし, まだ投与症例数が少ないので, 今後種々の病型の腎炎・ネフローゼについて検討を試みる価値のある薬剤と思われる。

塩酸アゼラスチン, TI-31, 柴苓湯

研究方法

対象症例はステロイド治療を未施行の発症後まもない微小変化型ネフローゼ(MCNSと略す)2例, 無症候性蛋白尿・血尿を呈するIgA腎炎4例, ステロイド治療を含む多種類の治療薬に反応しない膜性腎炎2例である。

塩酸アゼラスチン(アゼブチン[®])は1回2mg, 朝夕2回計4mgの経口投与, TI-31は1回50~150mg, 1日2回朝夕計100~300mgの経口投与, 柴苓湯は1回3g, 1日3回計9g毎食後経口投与した。塩酸アゼラスチンはMCNS2例に, TI-31はIgA腎炎4例に, 柴苓湯はステロイド抵抗性の膜性腎炎2例に投与した。

投与期間は副作用のみられないかぎり, 1ヶ月以上, 最高6ヶ月間投与した。

塩酸アゼラスチン投与例では, 投与前後の2回, 末梢静脈血中のLTC₄, LTD₄, LTB₄の定量(HPLCとRIA法の併用, 三菱油化メディカルサイエンス)を行なった。

TI-31投与例では経時的に血清IgA, 血清IgA型immune complex(IgA-IC)及び末梢血T細胞のsubsetを測定した。

結果

1. MCNSに対する塩酸アゼラスチンの効果
症例FK, 17歳, 女子(図1) 発症後約2

週間目に塩酸アゼラスチンの単独投与を開始したが, 尿蛋白の減少は全くみられなかったので, 2週間後にプレドニソン(PSL)を併用した。

PSL投与開始2週間で蛋白尿は消失したがPSL減量に伴って1回再発した。塩酸アゼラスチンは6ヶ月間投与を続けた。薬物投与開始前血清IgEは高値であったが, 投与後ほぼ正常値に戻った。治療開始前後で血清LTC₄, LTB₄値の変動がみられた。

症例KR, 28歳, 男子(図2) 本例も発症後ただちに塩酸アゼラスチンの単独投与を開始したが, 尿蛋白の減少がみられず, やむなく2週間後にPSLを併用した。約1月後に尿蛋白は著明に改善し, その後再発をみていない。塩酸アゼラスチンは6ヶ月間投与を続けた。

本例では血清IgEの高値はみられなかった。薬物投与前後の血清ロイコトリエンではLTB₄の上昇がみられた。

2. IgA腎炎に対するTI-31の効果

IgA腎炎4例のうち, 1例で蛋白尿の減少と血清IgA値の低下が認められたが, その他の3例には無効であった。有効であった1例と無効であった1例を呈示する。

症例MW, 45歳, 女子(図3) 12年前にチャンス血尿で発症し, その時点の腎生検光顕は軽

杏林大学第一内科

Toshihiko Nagasawa

Kyorin Univ. School of Med. Int Med I

度のびまん性メサンギウム増殖性腎炎像を呈していたIgA腎炎である。その後、種々の薬物治療に反応せず、尿蛋白1~3g/日出現し、Ccr 72cc/分の状態でTI-31を100mg/日より投与を開始した。6週後200mg/日、さらに4週後300mg/日に増量、その後再び200mg/日に減量して投与を続けた。図3にみるごとく、尿所見は、血尿は不変であったが、蛋白尿は200~300mg/日投与の時点で減少傾向を示した。

しかし、その後再び元に戻っている。血清免疫学的に血清IgA値は有意の減少、血清IgA-ICも減少の傾向を示したが、末梢血T細胞 subsetsには有意の変動がみられなかった。

症例SM, 37歳, 男子(図4) 約5年前にチャンス血尿で発症し、その時点の腎生検光顕は軽度のびまん性メサンギウム増殖性腎炎像を呈していたIgA腎炎である。各種の薬物治療に反応せず、蛋白尿0.6~1g/日が出現し、Ccr 82cc/分の状態でTI-31の投与を開始した。

TI-31の投与量を100, 200, 300mg/日と増量して約半年間経過を観察したが、尿所見及び免疫血清学的に有意の変動は認められなかった。

3. 治療抵抗性の膜性腎炎に対する柴苓湯の効果

症例AK, 49歳, 男子(図5) 約2年前にネフローゼ症候群で発症した膜性腎炎で、図5に示すようにPSL, デビリダモール, メシルギャベキセート, γ -グロブリン, 硫酸デキストラン, ウロキナーゼなど種々の薬物治療に抵抗し、徐々にCcrが低下しつつある。

この時点で柴苓湯9g/日を投与し、目下5ヶ月間経過したが、尿蛋白, Ccrは一定に保たれている。

症例YA, 59歳, 男子(図6) 約2年前にネフローゼ症候群で発症した膜性腎炎で、図6に示すようにPSL, デビリダモール, γ -グロブリン, ウロキナーゼに加えてシクロスポリン, ミゾリピン(ブレヂニン[®])で治療したが、

いずれも無効であった。最近Ccrの低下が著しく、この状態で柴苓湯9g/日の投与を開始した。現在投与開始後5ヶ月間経過しているが、蛋白尿とCcrには好転はみられない。しかし、この間にPSLは10mg/日より5mg/日に投与量を減量した。

考察

1. 塩酸アゼラスチンについて 塩酸アゼラスチンはフタラゾン誘導体で、すでに花粉症、気管支喘息などのI型アレルギー性疾患の治療に広く用いられている薬剤である。その薬理効果はロイコトリエン(LT)の産生・遊離の抑制、ヒスタミンなど化学伝達物質の遊離抑制・直接拮抗作用があげられている。¹⁾ 本剤をMCNSに投与した理由は、MCNSの症例には血清IgE高値例が多いこと、LTC₄, LTD₄には強い血管透過性亢進作用があり、MCNSのGBM透過性亢進にLTの関与があれば、それを抑制しようと考えたからである。

実験的に、ラット糸球体にはlipoxigenase活性のあること、⁴⁾アミノヌクレオシド腎症の単離糸球体でLTC₄の産生が亢進しており、⁵⁾この腎症の蛋白尿はlipoxigenase阻害薬で抑制されることが知られている。しかし、MCNSの蛋白尿に対して塩酸アゼラスチンの単独投与は無効であった。今後はMCNSに対する適応としてPSL維持療法に併用して再発防止に有効か否か検討すること、増殖性腎炎に投与して抗炎症効果を示すか否か検討することが課題として残されよう。

2. TI-31について TI-31は新しく開発された抗炎症作用と免疫調節作用を有するピリミジン誘導体である。炎症反応に及ぼす影響として、①アジュバント関節炎の抑制、②好中球 superoxide 産生の抑制、免疫反応に及ぼす影響として、①リンパ球幼若化反応の抑制、②抗体産生の抑制、③サブレッサーT細胞活性の増強、④アルサス反応の抑制、などがある。²⁾ 本剤はすでに慢性関節リウマチの滑膜炎に対して抑制的に働くことが知られている。

本剤の免疫調節作用はシクロスポリン、シクロホスファミドのように強力ではないが、それだけに副作用も殆んど認められず、長期の使用に耐えることができる。そこで、本剤をIgA腎炎の血清IgA値や病因と関係のあるIgA-ICの低下、Tリンパ球機能異常の改善を目的に、蛋白尿を伴うIgA腎炎の治療に試みてみた。結果は1例で血清IgAとIgA-ICの低下と蛋白尿のある程度の改善が認められたが、3例では無効であった。長期投与で副作用は全くみられなかった。免疫調節剤はその至適投与量の決定が重要であり、本剤でもなお投与量の検討が必要である。本剤のようなmildな免疫調節作用を有する薬剤は今後腎炎・ネフローゼの免疫抑制治療の中で、補助的な役割を果たす可能性があり、今後腎炎の病型別に症例数を増してこの点を検討することも必要と思われる。

3. 柴苓湯について 柴苓湯は99中にサイコ79とその他の生薬12種類を含有する和漢薬である。主成分のサイコサポニンにはステロイド様作用と抗炎症作用のあることが知られており、³⁾すでにMCNSの再発防止などに応用されている。今回は、すでに多くの薬物治療が無効でPSLの維持量投与を行なっている膜性腎炎に本剤の投与を試みた。その理由は、たえずGBM上皮下に新たに形成される免疫複合体の形成を抑制する目的でPSLの長期投与が膜性腎炎症例には行なわれるので、PSL投与量の節約効果を狙ったものである。

結果的に2例とも本剤投与による尿所見と腎

機能の改善は認められなかったが、症例AKでは蛋白尿、Ccrとも安定した状態を示し、症例YAではPSL投与量の減少に成功している。本剤の直接効果はなかったが、なんらかの補助的役割は果しているように思われる。

文献

- 1) 森田 寛：ケミカルメディエーター遊離抑制薬の評価と使用法，Medical Practice, 4:387-390, 1987.
- 2) Komoria, K., Tsuchimoto, M., Naruchi, T., Okimura, T. and Yamamoto, I.: Immunopharmacological profile of TEI-3096: A New Immunomodulator. J. Immunopharmacology. 4:285-301, 1982-83.
- 3) 阿部博子：実験的ネフローゼ症候群に対する柴苓湯の作用，漢方医薬，11:15-21, 1987.
- 4) Jim, K., Hassid, A., Sun F. and Dunn, M. J.: Lipoxigenase activity in rat kidney glomeruli and glomerular epithelial cells. J. Biol. Chem. 257:10294-10299, 1982.
- 5) 宗 正敏，後藤哲也，味村啓司，森下 茂，湯川 進，野本 拓，牧 良孝：ラット aminonucleoside 腎症に対する5-lipoxygenase 阻害薬の効果，医学のあゆみ，134:35-36, 1985.

abstract

Clinical observations on the effects of anti-allergic drug, mild immunomodulator and the drug which enhances steroid action in the field of nephritis and nephrotic syndrome.

Toshihiko Nagasawa*

The effect of azelastin hydrochloride (anti-allergic drug) on minimal change nephrotic syndrome, TI-31 (a new immunomodulator) on IgA nephropathy and Sairei-To (enhancement of steroidal effect) on membranous nephropathy was examined. Each one of these drugs could not reduce proteinuria or increase depressed renal function when administered alone. As the number of cases examined were few (8 cases), further evaluations are needed to conclude whether these drugs can contribute to the treatment of glomerulonephritis.

*杏林大学第一内科 (Kyorin Univ. School of Medicine, Int. Med I)

図 1

F. K. 17歳 ♀ MCNS

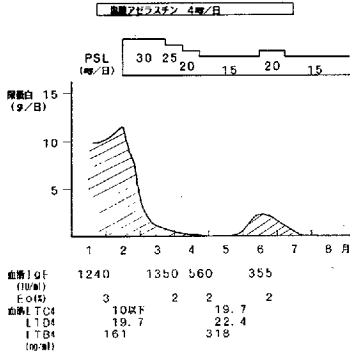


図 2

K. R. 28歳 ♂ MCNS

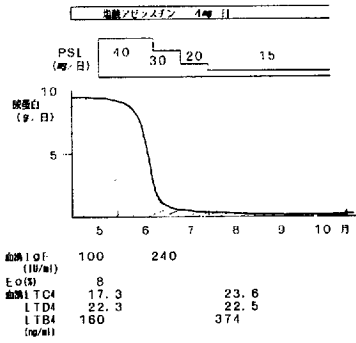


図 3

M. W. 45歳 ♀ IgA腎炎

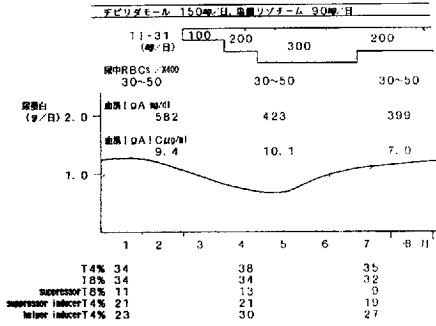


図 4

S. M. 37歳 ♂ IgA腎炎

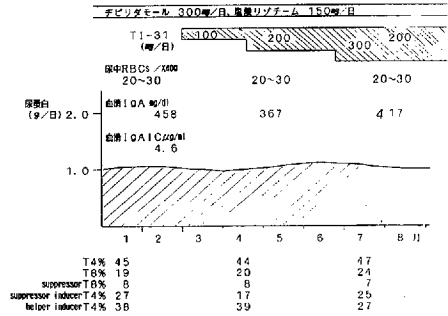


図 5

A. K. 49歳 男性腎炎

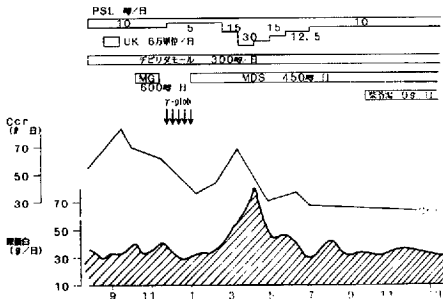
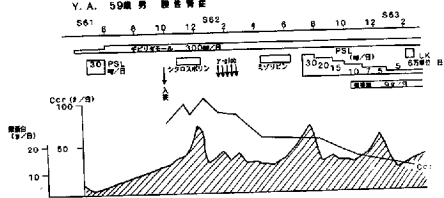


図 6

Y. A. 50歳 男性腎炎





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



塩酸アゼラスチン, TI-31, 柴苓湯の3種類の薬剤の腎炎・ネフローゼに対する治療効果を検討した。いずれの薬剤も単独投与では蛋白尿, 腎機能の改善は著しい効果を示さなかった。しかし, まだ投与症例数が少ないので, 今後種々の病型の腎炎・ネフローゼについて検討を試みる価値のある薬剤と思われる。