

腎疾患における蛋白分解酵素阻害剤の効果

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

関 正人 大井洋之

主としてステロイド剤に抵抗性を示したネフローゼ症候群21例に Gabexate mesilate (Gm) を1~3週間投与し、尿蛋白2g以上のIgA腎症5例に Camostat mesilate (Cm) を3カ月間投与した。Gmは短期間で尿蛋白, Ccr, 血清蛋白の有意な改善が得られた。Cmでは3例に軽度の尿蛋白の改善が得られた。

Nephrotic syndrome, protease inhibitors,

研究方法

ネフローゼ症候群, 特に, ステロイド剤に抵抗性を示した症例を中心に, Gabexate mesilate (Gm) 投与について, 及び heavy proteinuria を示した IgA 腎症患者に Camostat mesilate (Cm) を投与した成績を報告する。臨床的にこれら薬剤治療に関して現時点での意義づけをまとめるとともに, 動物実験などから若干の考察を加えてみる。

Gm, を投与した症例を表1に示す。

表①

GABEXATE MESILATE	
原発性 15例	続発性 6例
微小変化群 2	ループス腎炎 5
メサンギウム増殖性腎炎 4	紫斑病性腎炎 1
IgA 1	
膜性腎症 2	
膜性増殖性腎炎 1	
FGS 2	
ネフローゼ症候群 3	
(腎生検未施行)	
CAMOSTAT MESILATE	
IgA 5例	
(一日尿蛋白2g以上)	

入院当初より Gm を投与したメサンギウム増殖性腎炎1例を除き他はいずれもステロイド治療に抵抗性を示したもの、

急速な腎機能の悪化をみたもの、合併症, 年齢などよりステロイドをみあわせた症例である。Gm 1日1000mgを点滴静注し7日間~21日間経過観察した。尿蛋白に関しては週3回の平均値を投与前後で比較した。Cmは, 外来通院している1日2g以上の尿蛋白を示したIgA腎症5例に, 単独で600mgを服用させ, 3カ月間経過観察した。動物実験では, 図1のごとくCationized BSAを用いたChronic serum sicknessをウサギに作った。連日BSA静注2週間後の光頭, 螢光, 尿タンパクをGm群4例, 生食群4例で比較した。in vitroでの白血球機能に対するGm, Cmの影響も検討した。(図2)デキストラン, リンフプレップにて顆粒球を分離しHANKS液に1×10⁶/mlに調整し, ルミノール依存chemiluminescenceをopsonized zymosan (10mg/ml) 刺激後10分間の積算値でみた。

<結果>

Gm, Cm投与後の尿タンパク減少率を図③に示す。Gmでは, 単独投与

日本大学医学部第2内科

Masato Seki, Hiroyuki Ohi

2nd. internal medicine, Nihon univ. School of Medicine.

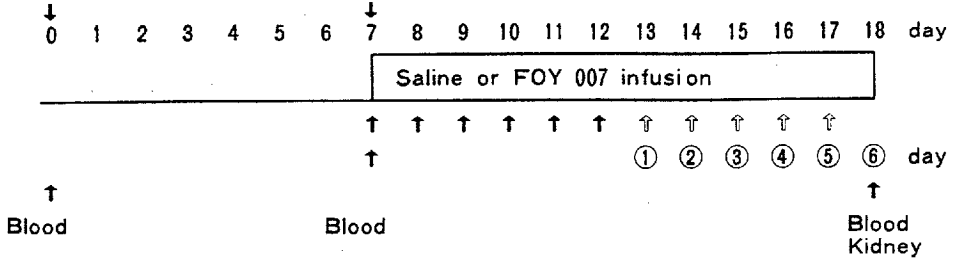
図 ①

EXPERIMENTAL SCHEDULE

1. Animals ; male New Zealand white rabbits weighing 2.5-2.8kg
2. Induction of nephritis and treatment

Immunization ; cationic-BSA 1mg + endotoxin 1 μ g/1ml/body (i.v.)

open FOY 007 10mg/kg/hr, iv.



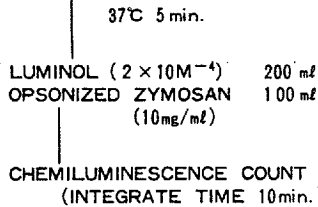
↑ : Cationic-BSA 25mg/2ml/body(i.v.) ; 7-12day ; 6times

↑ : Cationic-BSA 50mg/4ml/body(i.v.) ; 13-17day ; 5times

図 ②

INFLUENCE OF GABEXATE M. (camostat m.) ON RESPIRATORY BURST

GRANULOCYTES $1 \times 10^6/ml$ 200ml
 GABEXATE M. OR CAMOSTAT M. 100ml
 (CONTROL : HANKS)



2例を含む5例で50%以上の減少率を認め、他は大半が変化を認めず、有効例と無効例にはっきり分かれた。アルブミン投与例は除いたため例数が少なく、どの病型に効果があるかまでは検討できなかった。Cmでは50%以上のものはなく3例がやや有効であった。腎機能に関して検討すると、Gmで著効を示した5例とも腎機能は低下せず、また、FGS, ループス腎炎, メサンギウム増殖性腎炎の3例では腎機能の改

図 ③

	尿蛋白減少率		
	50%以上	49%~26%	25%以下
Gabexate mesilate			
● 減少変化群	●		●
○ メサンギウム増殖性腎炎	○		●
● IgA			●
● 膜性腎症			●
● 膜性増殖性腎炎		○	
● FGS	●		
● ループス腎炎	●		●
○ 糸球体腎炎	○		
Camostat mesilate			
○ IgA		○ ○ ○	○ ○
○ u-p > 2.0g		○ ○ ○	○ ○

○ 併用薬なし
 ● Steroids + Gabexate m.

善が得られた。表②に示すように尿タンパク, クレアチンクリアランス, コレステロール, 血清総蛋白値で統計学的に有意な改善が得られたが, fibrinogen, β TG では有意な変化はなかった。Cmでは腎機能に変化は認められなかった。

動物実験では、Gmは持続的な点滴静注が必要なことより手技上の問題でGm例が3例となり、controlでは1日1000mg以上の尿タンパクであった

表③

U-PROTEIN	8.21±6.05	4.34±3.46
n=16	P<0.01	
Ccr.	59.16±32.8	70.14±32.42
n=20	P<0.05	
CHOLESTEROL	371.33±131.55	342.89±121.22
n=18	P<0.05	
T. PROTEIN	4.78±0.85	5.11±0.99
n=19	P<0.05	
PLATELET	29.0±10.9	29.27±9.1
n=19	N.S.	
FIBRINOGEN	440.06±177.8	393.88±194.67
n=17	N.S.	
βTG	117.29±58.2	108.43±63.72
n=7	N.S.	

が、1例で50 mg/day と尿タンパクの抑制が認められた。また、光顕像では control にくらべ尿タンパク減少例では著明な白血球の減少を認めた。蛍光所見では、尿タンパクの抑制のあったものでも IgG, C3 の顆粒状の沈着を基底膜に認めた。

chemiluminescenceでは、Gm, Cm, いずれも表③のように control にくらべ表③

CONCENTRATION (ng/ml)	CHEMILUMINESCENCE COUNT (X100)	
	Cabexate m.	Camostat m.
1×10 ⁻³	3522	4029
10 ⁻⁵	1201	3822
10 ⁻⁷	3306	4297
10 ⁻⁹	3627	4445
	4131	9047

べ抑制効果のあることがわかった。

<考察>

ステロイド剤の初期投与に抵抗性を示した症例を中心に Gm 剤を使用し、短期的な効果を判定した。特に重症のネフローゼ症候群を示した FGS 2 症例では、1例は尿蛋白減少及び臨床所見も改善され、他の1例では尿蛋白の判定はできなかったが腎機能改善効果があり、両例とも治療後は通常の治療

法で維持した。現時点での Gm 治療効果の特徴及び対象は表④のように考えている。

表④

臨床効果 (GABEXATE M) の特徴

1. 単独投与症例で尿蛋白陰性化した症例があった。
2. 効果発現が早く、短期間で効果を判定できる。
3. EFFECTIVE なものでは、50%以上の尿蛋白減少効果があった。
4. 腎機能の低下例はなかった。

問題点

1. 点滴速度により血管炎を起こす。(2/21)
2. 医療経済面
3. 尿蛋白減少機序は不明である。

対象

1. ステロイド治療に抵抗性を示した症例。
2. ネフローゼ増悪期に治療として短期的に行う。治療後は CONVENTIONAL な治療や CAMOSTAT M. で維持する。

Gmの薬理作用として抗トロンピン、抗血小板作用、抗補体作用などがあり、腎障害の mediator に対しての作用を期待した。今回の検討では Gm 治療前後では尿蛋白、クレアチニンクリアランス、血清蛋白では統計学的に改善があったがフィブリノーゲン、βTG、補体系蛋白の変動に差はなかった。臨床検査データから統計学的に mediator の動きはとらえられなかったが、動物実験では、Gm 投与し尿蛋白の少なかった腎で多核白血球 (PMN) の浸潤がコントロールにくらべ少なかった。PMN は immune complex や補体の作用により活性化され、lysosomal proteases や活性酸素により尿素蛋白が出現するとされており、① Gm, Cm などの protease inhibitor と PMN 機能の検討が重要と思われる。PMSF 等の

protease inhibitorがPMNの respiratory burst を抑制する報告もあり、
②今回我々も Gm 及び Cm は opsonized zymosan 刺激によるルミノール依存性 chemiluminescence を抑制できた。

<文献>

1. Kaysen, G. A., Myers, B. D., Couser, W. G., Rabkin, R., and Felts, J. M. : Biology of disease-Mechanisms and consequences of proteinuria. *lab. Invest.*, 54 : 479-498, 1986.
2. Kitagawa, S., Takaku, F. and Sakamoto, S. Evidence that proteases are involved in superoxide production by human polymorphonuclear leukocytes and monocytes. *J. Clin. Invest.* 65 : 74-81, 1980



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



主としてステロイド剤に抵抗性をしめしたネアローゼ症候群 21 例に Gabexate mesilate(Gm)を 1~3 週間投与し,尿蛋白 2g 以上の IgA 腎症 5 例に Camostat mesilate(Cm)を 3 ヶ月間投与した。Gm は短期間で尿蛋白,Ccr,血清蛋白の有意な改善が得られた。Cm では 3 例に軽度の尿蛋白の改善が得られた。