

トロンボキサンA₂ 合成酵素阻害剤 OKY-046 による 慢性糸球体腎炎の治療

(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の開発に関する研究)

中山秀英*, 石黒 望*, 藤戸和孝*, 小出 輝*

トロンボキサンA₂ 合成酵素阻害剤である OKY-046 による蛋白尿抑制効果を慢性糸球体腎炎患者で検討した。

16例中 8例において600mg/日投与により蛋白尿の消失ないしは抑制が認められた。腎組織型の内訳は微少変化型 1例, IgA腎症 4例および膜性腎症 3例であった。IgA腎症では糸球体組織変化が軽度なものに効果が認められた。

Key words : トロンボキサンA₂ 合成酵素阻害剤, OKY-046

糸球体腎炎はその大部分が免疫学的機序により発症し, 糸球体内血液凝固・線溶系, 補体系などの炎症修飾因子に加え, 近年ではアラキドン酸カスケードも密接に関連しあい進展するものと考えられている。そこで, 今回われわれは強力な血管収縮, 血小板凝集作用を有するトロンボキサンA₂ (TXA₂)を合成するTXA₂ synthetaseを選択的に抑制するOKY-046に注目し, 慢性糸球体腎炎への治療を試みた。その結果, 興味ある成績が得られたので報告する。

研究 方法

1. 対象

腎生検により組織診断し得た慢性糸球体腎炎16例, 男7例, 女9例を対象とした。年齢は17~66歳, 平均年齢は40歳である。選択条件は尿蛋白量が1g/日以上持続し, クレアチニン・クリアランス(Ccr)が50ml/min以上を示す症例を選んだ。腎組織型の内訳は微少変化型1例, IgA腎症8例および膜性腎症7例である。IgA腎症はWHO-Aが1例, -B3例, -C4例であった。膜性腎症はstage Iが5例, stage II~III 2例であり, これらのうち3例はネフローゼ症候群を呈していた。

2. OKY-046投与方法

治療薬としてOKY-046(小野薬品)600mg/日を6ヶ月間経口で単独ないしは併用投与した。単独投与はIgA腎症7例および膜性腎症1例に対し行なわれた。併用投与はプレドニゾロンに追加併用する形式で行なわれ, 抗血小板薬, 非ステロイド性消炎剤などは使用しなかった。

3. 臨床検査

入院時では1日尿蛋白量および尿沈渣は毎日測定し, 外来通院時ではユリンメートを使用し2週間毎に測定した。腎機能, 血小板数, 血清総蛋白などの血液・生化学的検査および血清補体価などの免疫学的検査は1ヶ月毎に施行した。尿中トロンボキサンB₂(TXB₂)および6-keto-PGF_{1α}はRIA法で3ヶ月毎に測定した。尿蛋白減少率は投与6ヶ月後で判定した。

結 果

1. OKY-046投与による蛋白尿抑制効果

OKY-046投与による1日尿蛋白量の変化を図1に示す。平均尿蛋白量は投与3ヶ月後ならびに6ヶ月後ではそれぞれ2.2±1.8g/日, 2.1±2.0g/日を示し, 投与前値(2.8±1.6g/日)に比較し有意(P<0.01)に減少していた。とくに, 尿蛋白量1~2g/日の症例10例におい

* 順天堂大学医学部内科腎臓

Shuei Nakayama*, Nozomi Ishiguro*, Kazutaka Fujito* and Hikaru Koide*

Juntendo University School of Medicine, Nephrology

ては6ヶ月後の時点で7例において50%以上の尿蛋白量の減少が認められ、また1例においては47%の減少が観察された。OKY-046投与による蛋白尿抑制効果が認められたこれらの症例の内訳は微小変化型1例、IgA腎症4例(WHO-A 1例、-B 3例)、膜性腎症3例(stage I 2例、II~III 1例)であった。図2にIgA腎症:WHO-Aにおける治療経過を示す。投与前、平均尿蛋白量は1.7g/日、各視野多数の顕微鏡的血尿に加えて硝子、顆粒ならびに赤血球円柱が認められたが、腎機能は正常であった。OKY-046を単独投与した結果、2ヶ月後より尿蛋白は0.5g/日に著減し、3ヶ月目より消失、6ヶ月目の現在も陰性化が持続している症例である。これに伴って血尿も各視野1~5あるいは5~10個に、円柱に関しても硝子円柱を時に認める程度に改善した。また、OKY-046投与による尿中TXB₂/6-keto-PGF_{1α}比の低下も同時に確認された。図3はIgA腎症:WHO-Bにおける治療経過である。この症例ではOKY-046をプレドニゾンに追加、併用投与した。投与後1ヶ月目では平均尿蛋白量は1.3g/日から0.9g/日に減少傾向を示し、3ヶ月目以降は0.5g/日前後に著減した。しかし、前症例とは異なり、血尿および尿円柱における改善は認められなかった。

一方、IgA腎症のなかでも糸球体組織変化の強いWHO-Cに分類された4例においてはOKY-046投与による蛋白尿抑制効果は認められなかった。

2. TXB₂および6-keto-PGF_{1α}の尿中

排泄におよぼすOKY-046の影響

OKY-046単独投与と症例における尿中TXB₂および6-keto-PGF_{1α}の変化を表1に示した。投与によりTXB₂の有意な減少と6-keto-PGF_{1α}の有意な増加が認められた。

3. 腎機能におよぼすOKY-046の影響

4例において投与6ヶ月後にCcrの改善が観察されたが、全体(n=16)としては投与前および6ヶ月後の平均値はそれぞれ96±29ml/min、

96±31ml/minを示し、変動は認められなかった。

4. OKY-046投与時における臨床検査値

投与前および投与中に血液・生化学的、免疫学的ならびに凝固・線溶系、血小板系の諸検査を施行し比較検討したが、有意な変動は認められなかった。

考 察

この研究では血管収縮、血小板凝集作用を有するトロンボキサンの産生を阻害し腎炎を治療しようとする試みがなされた。この試みではTXA₂合成酵素を選択的に抑制するOKY-046、(E)-3-[4-(1-imidazolylmethyl)phenyl]-2-propenoic acid(小野薬品)が治療薬剤として使用された。この薬物はTXA₂合成酵素を抑制するが、シクロオキシゲナーゼや血小板凝集抑制・血管拡張作用を有するPGI₂合成は抑制しないことを特徴とするものである。

今回検討した慢性糸球体腎炎16例中8例においてOKY-046投与は明らかな尿蛋白抑制をもたらした。それらは、微小変化型1例、IgA腎症4例および膜性腎症3例であった。この抑制効果は多く症例において投与2ヶ月目頃より認められ、3ヶ月以降で著明となった。また、プロスタグランディンの尿排泄パターンの検討でもTXB₂の減少とPGI₂の代謝産物である6-keto-PGF_{1α}の増加が同時に観察された。

そして、一部の症例ではあるがCcrの明らかな改善が認められ、他の症例においても少なくとも腎機能の悪化をきたすことはなかった。これらの観察は丹羽らのヒト糸球体腎炎におけるあるいはLianosらのラット実験腎炎におけるトロンボキサン合成酵素阻害剤投与の成績と一致している。

したがって、これらの点を考え合わせるとOKY-046による尿蛋白抑制の機序は血小板凝集抑制にもとづく糸球体内血液凝固抑制およびTXA₂減少、PGI₂増加などにより総合的にもたらされると考えられる。また、本剤の適応に

関しては尿中TXB₂排泄増加例に加えて、著者らの今回の検討で明らかにされたように軽微な糸球体組織変を有する微小変化型やIgA腎症などに対して本剤の投与が考慮されるべきと考えられる。

文 献

- 1) Lianos, E.A., Andres, G.A., and Dunn, M.J. : Glomerular prostaglandin and thromboxane synthesis in rat nephrotoxic serum nephritis. J. Clin. Invest. 72 : 1439 - 1448, 1983.
- 2) 丹羽利充, 野村知秀, 小沢裕子, 前田憲志, 柴田昌雄 : 慢性糸球体腎炎患者における thromboxane A₂ 代謝と選択的 thromboxane A₂ 合成酵素阻害剤の臨床効果. 日腎誌, 29 : 655 - 665, 1987.

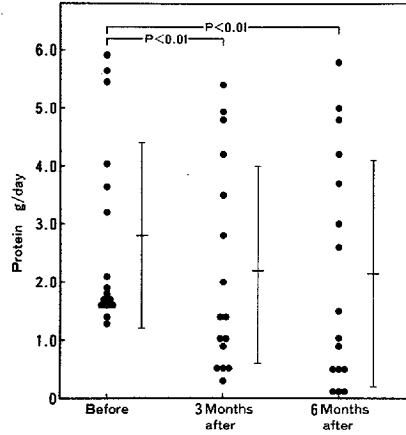


図1 OKY-046 治療による蛋白尿抑制効果

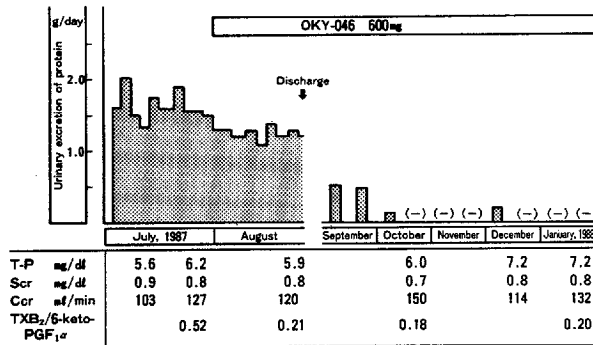


図2 IgA腎症 : WHO-A (17歳 : 男)

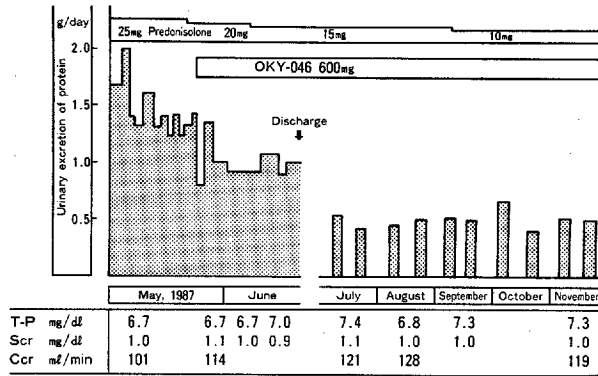
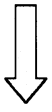


図3 IgA腎症：WHO-B（21歳：男）

表1 TXB₂ および 6-keto-PGF_{1α} の尿中排泄
におよぼす OKY-046 の影響

	Before	3Months	6Months
TXB ₂ (ng/day)	162 ± 91	66 ± 32*	82 ± 31*
6-keto-PGF _{1α} (ng/day)	259 ± 100	351 ± 102*	366 ± 124*

* P < 0.05



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



トロンボキサンA2合成酵素阻害剤であるOKY-046による蛋白尿抑制効果を慢性糸球体腎炎患者で検討した。

16例中8例において600mg/日投与により蛋白尿の消失ないしは抑制が認められた。腎組織の内訳は微小変化型1例, IgA腎症4例および膜性腎症3例であった。IgA腎症では糸球体組織変化が軽度なものに効果が認められた。