

慢性腎疾患患児に対するメシル酸カモスタットの使用経験

小児慢性腎疾患の予防・管理に関する研究 小児慢性腎疾患の予防と管理基準に関する研究

小沢寛二、富沢修一^{*}、竹内 衛、柳本利夫、丸山 茂、鈴木利雄

要約：蛋白分解酵素阻害剤の腎疾患への治療応用の試みとして、メシル酸カモスタットを慢性腎疾患患児6例に使用し臨床的效果を検討した。その結果ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の4歳男児例に投与2カ月後より尿蛋白の減少と腎機能・尿管障害改善を認めた。

メシル酸カモスタットはステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の治療において、サイクロスポリン-Aにより状態を整えた後の蛋白尿減少などに有用であると考えた。

見出し語 (Key words)：メシル酸カモスタット, ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群, 蛋白尿減少, サイクロスポリン-Aの後療法.

研究方法

近年、蛋白分解酵素阻害剤の腎疾患への治療応用が試みられており、腎障害進行防止や蛋白尿・血尿の減少改善の報告も散見される。今回われわれは同系の薬剤として、メシル酸カモスタットが小児にも使用しやすい経口薬として開発されたことから、慢性腎疾患患児6例に使用し治療効果を検討した。

対象は現在国立療養所新潟病院に入院している慢性腎疾患患児の4例と、外来で経過を観察している2例である(表1)。

表1、Camostat mesilate の使用例

症例 No.・氏名	年齢・性別	診断・病歴	メシル酸カモスタット 使用量・期間	併用治療・薬剤	効果
1 S. T	4 男	ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 Proliferative mesangial GN	300mg/day 8ヶ月投与継続中	Diuretic: 50mg/day Warfarin: 2mg/day	尿蛋白減少・腎機能改善 尿管障害改善
2 T. K	12 男	ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 FSGS	300mg/day 1ヶ月投与継続中	Diuretic: 200mg/day Warfarin: 2mg/day	尿蛋白減少傾向あり
3 S. K	10 女	慢性腎炎 Sclerosing GN	300mg/day 8ヶ月投与継続中	Diuretic: 200mg/day	腎障害は進行している
4 M. O	12 女	免疫増殖性腎炎 Focal mesangial proliferation ISKOC III-a	300mg/day 2ヶ月投与継続中	Plasma Exchange Diuretic: 200mg/day	経過観察中
5 N. I	17 女	免疫増殖性腎炎 Focal mesangial proliferation ISKOC III-a	600mg/day 6ヶ月投与継続中	Plasma Exchange Diuretic: 200mg/day	経過観察中
6 H. I	13 男	ループス腎炎 Severe mesangial GN	600mg/day 3ヶ月投与継続中	Prednisolone: 10mg/day	尿蛋白減少傾向あり

方法はこれら患児に対して、メシル酸カモスタットを1日300mgまたは600mg投与し臨床的效果を検討した。

結果

臨床的に効果があったと思われる症例1について、その経過を記す。

症例1：4歳男児、昭和58年8月30日生
現病歴：昭和61年3月26日、感冒症状が現われ、2日後には乏尿と浮腫に気付いた。

そのため3月29日に特発性ネフローゼ症候群を疑われ入院した。

入院時検査(表2)では高度の蛋白尿と低アルブミン血症より、ネフローゼ症候群と診断した。その他は、僅かな血尿を認めたが補体低下や免疫複合体は存在しなかった。

治療経過：Prednisoloneを60mg/m²/dayで投与を開始した。蛋白尿は投与10日目頃より減少し始めたが、完全には消失せず1日1.0g程度で続き、投与20日目頃より再度増加した。そのためChlorambucilとDypyridamoleのそれぞれを2mg/dayと75mg/dayで併用したが、尿蛋白は増加を続け、さらにUNとCreatininも上昇し高血圧も現われた。

そこでPrednisoloneを中止し、Warfarinを1mg/dayで投与を開始したが、出血傾向が著明になったため、同剤を中止せざるを得なくなった(図1)。

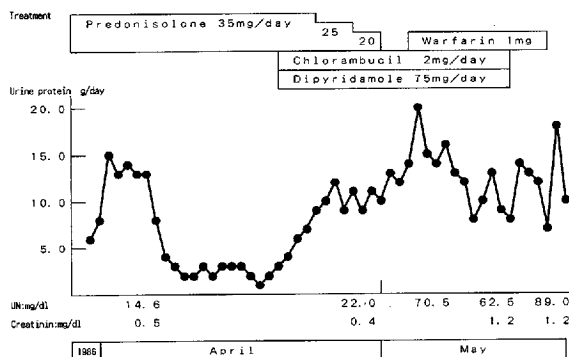
国立療養所新潟病院小児科・新潟大学小児科・国立療養所新潟病院小児科

Kanji Ozawa, *Shuichi Tomizawa, Mamoru Takeuchi, Toshio Yagimoto, Sigeru Mariyama, Yukio Suzuki
Niigata Byouin National Sanatorium, *Department of Pediatrics, Niigata University school of medicine & Niigata Byouin National Sanatorium

表2、入院時検査
(昭和61年3月29日)

【検尿】	蛋白	++++	【生化学】	UN	15.8 mg/dl
	沈渣	RBC 8-10/HPF WBC 20-30/HPF		Cre	0.5 mg/dl
【検血】	RBC	496 x 10 ⁴ /mm ³	【血清】	T.C	262 mg/dl
	Hb	13.0 g/dl		CRP	(-)
	Ht	40.9 %		ESR	66-89 mm/hr
	WBC	9,700/mm ³		IgG	598 mg/dl
	Plt	27.0x 10 ⁴ /mm ³		IgA	78 mg/dl
【生化学】	TP	3.7 g/dl		IgM	115 mg/dl
	Alb	1.7 g/dl		IgE	551 IU/ml
	α ₂ -gl	46.0 %		CH ₅₀	37 U/ml
	γ-gl	30.3 %		C ₃	38 mg/dl
		9.5 %		C ₄	83 mg/dl
				CIC	1.0 μg/ml以下

図1、入院当初の臨床経過



その後、対症療法を続けながら昭和61年11月よりCyclosporin-Aを5mg/kg/dayを8週間投与し、高血圧・高窒素血症の改善を認めた。

腎生検所見：腎生検は昭和62年3月に施行した。光顕所見では約20個の糸球体が観察され、ほぼ半数にメサングイウムの増殖性変化を認めたが、半数は硝子化糸球体と硝子化しつつある糸球体であった(図2-1)。また間質への細胞浸潤も多くみられた(図2-2)。

図2-1：腎生検所見、HE染色 X250



図2-2：腎生検所見、PAM染色 X250



蛍光抗体所見ではIgGとC₃の沈着を糸球体係蹄壁にfocal & segmentalに認め、瀰漫性にfibrinogenやα₂-macroglobulinなどの沈着を認めた。

電顕所見では足突起の癒合は存在したが、Electron dense depositsはみられなかった。

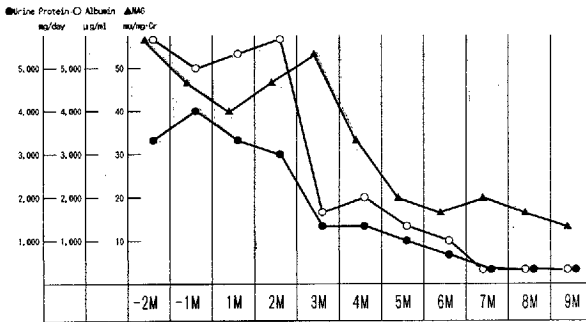
メシル酸カモスタット投与後の経過：メシル酸カモスタットは昭和62年6月中旬より投与した。同剤投与直前の検査所見(表3)では、1日3-4gの尿蛋白と尿中NAGの高値、低アルブミン血症・α₂-macroglobulinやα₂/γグロブリン比の上昇がみられた。

表3、Camostat mesilate 投与前の検査所見
(昭和62年6月11日)

【検尿】	蛋白	520mg/dl	【検血】	RBC	451 x 10 ⁴ /mm ³
早朝尿	Albumin	12,400 μg/ml		Hb	12.2 g/dl
	沈渣	RBC 0~1 /HPF WBC 5~6 /HPF		Ht	34.7 %
【生化学】	NAG	44.7mu/mg-Cr		WBC	8,300/mm ³
	TP	5.1 g/dl		Plt	34.7 x 10 ⁴ /mm ³
	Alb	3.0 g/dl	【血清】	CRP	0.03mg/dl
	α ₂ -gl	58.5 %		ESR	38 mm/hr
	γ-gl	22.3 %		IgG	408 mg/dl
	α ₂ /γ	6.4 %		IgA	60 mg/dl
	α ₂ -macroglobulin	600mg/dl		IgM	181 mg/dl
	UN	16.0 mg/dl		IgE	18 IU/ml
	Cre	0.4 mg/dl		CH ₅₀	34 U/ml
B ₂ -microglobulin	2.1mg/l			C ₃	34 mg/dl
α ₁ -microglobulin	43.5mg/l			C ₄	72 mg/dl
				CIC	1.0 μg/ml以下
			【腎機能】	CCr	69 ml/min

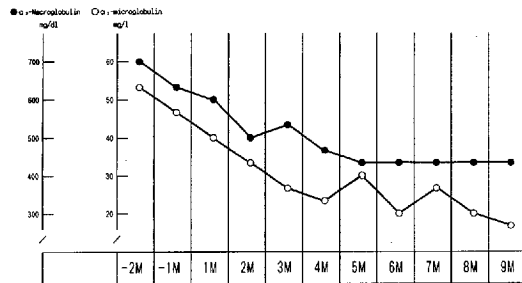
メシル酸カモスタットは1日300mgを投与した。投与2カ月後から尿蛋白は減少し始めた。同時に血清総蛋白も上昇した。週1回50ml補充していたアルブミンも投与5カ月後には2週1回、投与7カ月後には中止し得た。NAGは4カ月後から減少した(図3)。

図3、Camostat mesilate 投与後の尿蛋白
尿中Albumin・NAGの変化



血清 α_2 -macroglobulin値は投与前600mg/dl以上であったが、投与5か月後には400mg/dl代に低下していった。 α_1 -microglobulinの減少もみられた(図4)。

図4、Camostat mesilate 投与後の α_2 -macroglobulin値と α_1 -microglobulinの変化



メシル酸カモスタット投与9か月後の検査成績を表4に示した。

表4、Camostat mesilate 投与後の検査成績 (昭和63年2月9日)

【検尿】	蛋白	14mg/dl	【検血】	RBC	522 x 10 ⁴ /mm ³
早朝尿	Albumin	85 μg/ml		Hb	12.4 g/dl
	沈渣	RBC 0~1 /HPF		Ht	37.3 %
		WBC 7~8 /HPF		WBC	8,400/mm ³
	NAG	11.7μu/mg·Cr		Plt	33.4 x 10 ⁴ /mm ³
【生化学】	TP	6.9 g/dl	【血清】	CRP	0.1 mg/dl
	Alb	4.5 g/dl		ESR	18 mm/hr
		64.8 %		IgG	1306 mg/dl
	α_2 -gl	12.1 %		IgA	111 mg/dl
	γ -gl	10.5 %		IgM	184 mg/dl
	α_2 / γ	1.15		IgE	84 IU/ml
	α_2 -macroglobulin	425mg/dl		CH ₅₀	3.8 U/ml
	UN	15.0 mg/dl		C ₄	54 mg/dl
	Cre	0.3 mg/dl		C ₃	103 mg/dl
	B ₂ -microglobulin	2.4mg/l		CIC	1.0 μg/ml以下
	α_1 -microglobulin	19.4mg/l	【腎機能】	CCr	100 ml/min

本例は現在、食事や生活も徐々に制限を解除して経過を観察している。

他の症例の臨床経過：症例3は300mg/dayを8か月投与継続中であるが、血清Creatinin値は1.5mg/dlから2.5mg/dlへ上昇しており、臨床的効果は認めていない。

症例5は血漿交換により、紫斑の消失と蛋白尿の減少がみられた²⁾。その後尿蛋白が再度増加したため、血漿交換を続けつつ同剤を併用し、蛋白尿・血尿は改善傾向にある。

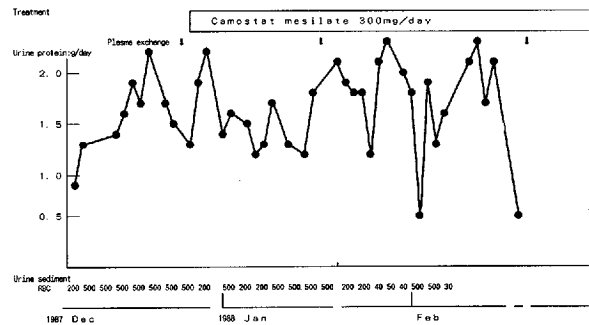
症例4も5と同じ方法で施行している。観察期間が短いではっきりした効果は判定し難いが、蛋白尿・血尿に従来みられなかった変化がある(図4)。

症例6も血漿交換に臨床的効果のみた例であるが³⁾、再燃した蛋白尿の治療に使用した。本例も症例5と同じ方法で施行しているが、投与期間が短いではっきりした効果は認めていない。

症例2も観察期間は短い、尿蛋白は減少してきている。

また、今回同剤を用いた症例には、現在のところ特別な副作用の経験はなく、使用しやすい薬剤との印象を受けている。

図4、症例4の臨床経過



考案

メシル酸カモスタットは線溶系・凝固系・キニン系などに対して蛋白分解酵素阻害剤として作用することが知られており、慢性腎疾患への治療応用としては蛋白尿減少効果⁴⁾・腎害防止効果⁵⁾などが報告されている。

同効のメシル酸ガベキセートにも有効治験例の報告はあり、われわれもステロイド剤がなか

なか効かなかった年長女児例に同剤を併用し、奏功したことを経験している¹⁾。しかし、同剤は注射薬であること・溶解剤の水分量の多いこと・配合禁忌などの制約のあること・高価なことなどがあり使いにくい製剤との印象を受けていた。

一方、メシル酸カモスタットは経口薬であり効果・副作用について問題なければ、制約は少なく小児にも使用しやすい治療薬と成り得る。

今回検討した6例のうち、症例1は特に臨床的に有効性を認めた。中山ら⁴⁾はメシル酸カモスタットが有効であった3例で投与の10日後には尿蛋白の減少をみているが、われわれの症例では明らかな蛋白尿の減少には2カ月かかっている。その点本例は気管支炎を合併しやすかったことや組織変化の重症度に左右されたのかも知れない。このことから本剤はある程度長期に投与して、その効果判定をするべきとも考えた。また本例では腎機能と尿細管障害の改善もあわせ認められるが、症例3では腎不全の進行防止には無効であった。

以上より症例によっては本剤が有効に作用する可能性があり、特にステロイド抵抗性ネフローゼ症候群ではCyclosporine-Aで状態を整えたあとの後療法として有用であるかも知れない。

参考文献

- 1) 富沢修一、大塚武司：ステロイド治療中にみられた急性膀胱炎の1治験例。小児科臨床、33:763-770, 1980.
- 2) Yagimoto, T., Tomizawa, S., Takeuchi, M., Yoshikawa, H., Hashimoto, K., Oosawa, S., Ozawa, K., and Sakai, K.: Plasmapheresis in a case of Henoch-Schoenlein purpura nephritis. Therapeutic Plasmapheresis (VIII), edited by Oda T, Schattauer, Stuttgart (in press).
- 3) 富沢修一、竹内 衛、柳本利男、千葉高正、吉川秀人、小沢寛二：血漿交換を治療早期より施行した1男児例。医療、41:608-614, 1987.
- 4) 中山秀英、白土 公、島田憲明、谷口 裕、藤戸和孝、長沢正樹、小出 輝：蛋白分解酵素阻害剤による慢性糸球体疾患の治療—メシル酸カモスタットによる蛋白尿抑制効果—。厚生省心身障害研究小児慢性腎疾患の予防・管理・治療に関する研究 昭和61年度研究業績報告書、28-31, 1987.
- 5) 木本成昭、七里真義、富田公夫、飯野靖彦、吉山直樹、武内重五郎、椎貝達夫：腎障害の進行におよぼすCamostat mesilateの効果について。日腎誌、29:1501, 1987.

Abstract

Effects of Camostat mesilate therapy in children with chronic glomerulonephritis.
Kanji Ozawa, Shuuiti Tomizawa*, Mamoru Takeuti, Toshio Yagimoto, Shigeru Maruyama, Yukio Suzuki

Effects of treatment with Camostat mesilate on 6 children with chronic glomerulonephritis were studied. All of them received Camostat mesilate 300 or 600 mg a day.

Clinical beneficial change was observed in a 4 year old boy with steroid-resistance nephrotic syndrome. He was treated with cyclosporine-A for 8 weeks. After this treatment, hypertension and azotemia were improved. But, proteinuria which was revealed 3-4 g a day, has been continued. After 2 months of Camostat mesilate administration, proteinuria was decreased significantly (0.1 g a day after 9 months).

This result suggested Camostat mesilate may be useful for the treatment of steroid resistance nephrotic syndrome.

Niigata Byouin National Sanatorium,* Department of Pediatrics, Niigata University school of medicine & Niigata Byouin National Sanatorium.



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



要約: 蛋白分解酵素阻害剤の腎疾患への治療応用の試みとして、メシル酸カモスタットを慢性腎疾患患児 6 例に使用し臨床的效果を検討した。その結果ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の 4 歳男児例に投与 2 ヶ月後より尿蛋白の減少と腎機能・尿細管障害改善を認めた。メシル酸カモスタットはステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の治療において、サイクロスポリン-A により状態を整えた後の蛋白尿減少などに有用であると考えた。