

第 3 回 日本臨床薬理学会 1982年12月 3～4 日 浜松

腎 炎 と 抗 凝 固 療 法

松 山 公 彦* 長 瀬 光 昌* 池 谷 満*
 木 村 正 人* 大 山 邦 雄* 須 藤 睦 雄*
 本 田 西 男* 吉 利 和*

従来 heparin, warfarin などの抗凝固剤は腎機能低下抑制を主目的として使用され、抗血小板剤もそれに加えて用いられている。しかし、近年抗血小板剤はそのほか抗蛋白尿効果のあることも知られている。そこで今回我々は heparin, warfarin などの腎機能に対する効果のほか、抗血小板剤の単独投与によっても一部抗蛋白尿効果を認めたと報告する。また、抗血小板剤投与前後における β -トロンボグロブリン (以下 β -TG), circulating platelet aggregates ratio (以下 CPAR), 血小板凝集能を測定し、抗蛋白尿効果との関連につき検討した。

対象 抗血小板剤の抗蛋白尿効果をみる目的で非ネフローゼ型腎炎 35 例に対して塩酸 dilazep 300 mg/日を 10 例に、dipyridamole 300 mg/日を 25 例に 8 週間投与した。また、steroid で完全寛解に至らなかったネフローゼ症候群 5 例に塩酸 dilazep 300 mg/日を併用した。一方、腎機能低下の抑制効果をみる目的で組織学的に予後の悪い例および腎機能低下群 12 例に対し heparin, warfarin, steroid に抗血小板剤を併用した抗凝固療法を施行した。なお、 β -TG は R.I.A. 法により、CPAR は Wu & Hoak らの方法に基づき platelet count (EDTA-formalin)/platelet count (EDTA) で求め、血小板凝集能は ADP 終濃度 1.0, 1.5, 10 μ M で測定した。また、尿蛋白減

少については投与前値の 25% 以上減少したものを効果ありと判定し、 β -TG, CPAR の正常値は 50 ng/ml 以下、0.8 以上とし、血小板凝集能は ADP 終濃度 1.0 μ M で 2 次凝集を示したものを亢進とした。

成績 抗血小板剤の抗蛋白尿効果は、塩酸 dilazep 投与群で 10 例中 3 例、dipyridamole 投与群で 25 例中 9 例に認められ、全体の 34% に有効であった。また、steroid で完全寛解に至らなかったネフローゼ症候群に対する抗血小板剤の投与は 5 例中 1 例のみに有効であった。塩酸 dilazep 単独群の投与前後の β -TG, CPAR の変化をみると、 β -TG は投与前 69 \pm 20 ng/ml、投与後 70 \pm 18 ng/ml とほぼ不変であり、CPAR は投与前 0.82 \pm 0.05、投与後 0.92 \pm 0.06 と上昇傾向を示したが有意差はなかった。同様に steroid 併用群でみると、 β -TG は低下傾向を示し、CPAR は上昇傾向を示したが有意差はなかった。しかし、塩酸 dilazep 単独群において抗蛋白尿効果と β -TG, CPAR の関係をみると、実線で示した抗蛋白尿効果のある症例は投与前いずれも β -TG 50ng/ml 以上の高値および CPAR 0.8 以下の低値を示し、投与後 3 例中に 2 例が正常化した。また、破線で示した尿蛋白減少がなかった症例は、大半が投与前において β -TG, CPAR が正常であった。一方、dipyridamole の血小板凝集能と抗蛋白尿効果の関係をみると、蛋白尿減少の認められた 9 例はいずれも投与前血小板凝集能亢進状態であり、その中で 7 例が投与後正常化を認めた。

* 浜松医大第一内科

☎431-31 浜松市半田町 3600

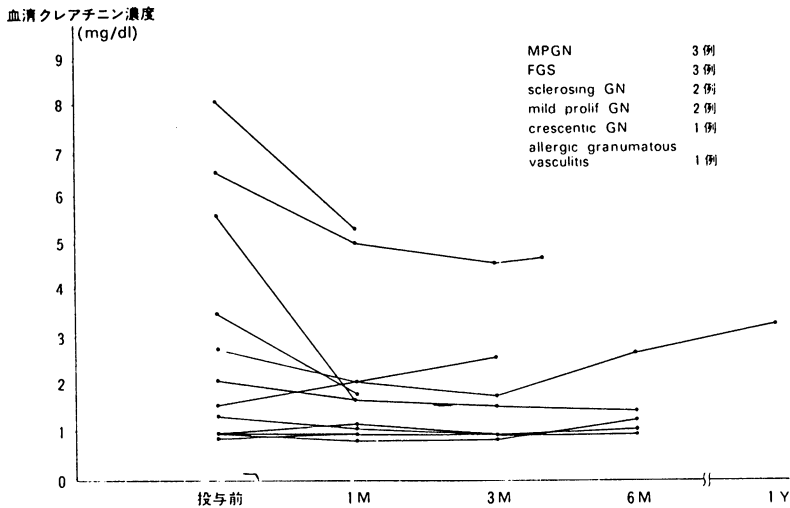


Fig. 抗凝固療法群における腎機能推移 (N=12).

また、抗蛋白尿効果が得られなかった16例中14例の血小板凝集能は投与前後で不変であった。抗凝固療法群における1ヵ月から1年間にわたる腎機能推移を図に示したが12例中9例に血清クレアチニンの低下或いはクレチニン・クリアランスの上昇をみた。一方、膜性増殖性腎炎と半月体形成腎炎の2例が経過中血清クレアチニンの上昇をきたし、残り1例は正常不変であった。これは比較的短期間の経過観察ではあるが、75%に有効性を認め、抗凝固療法施行後1ヵ月の β -TG、CPARの変化をみると、いずれも上昇傾向を示したが有意差はなかった。

考察 抗蛋白尿効果が得られた症例は、 β -TG、CPARの投与前値がそれぞれ50ng/ml以上、0.8以下と血小板凝集亢進を示唆しており、 β -TGおよびCPARは抗血小板剤の適応を判断する参考となると考えられる。しかしながら、CPARの上昇が必ずしも抗蛋白尿効果と一致せず、また β -TGが尿蛋白の減少がみられた症例で依然として正常より高値を示した例もあり、抗血小板剤の効果については、血小板凝集の抑制機序を介する他に、毛細管壁に直接作用するという可能性も考えられる。また、抗血小板剤のheparin, warfarin, steroidとの併用は、腎機能低下

の予防により有効であると考えられる。

結論 ①慢性糸球体腎炎に対する抗血小板剤の抗蛋白尿効果は、抗血小板剤単独群34%、steroid併用群20%に有効性を認めた。2)塩酸dilatsep 300 mg/日を8週間投与し、1A, 2群にCPARの上昇がみられたが有意差はなく、 β -TGは一定の傾向を示さなかった。3)1A群の尿蛋白減少群は、投与前の β -TG、CPARには各々 $134 \pm 56 \mu\text{g/ml}$ 、 0.70 ± 0.03 と異常値を示したのに対し、非減少群では $40 \pm 5 \mu\text{g/ml}$ 、 0.87 ± 0.06 と正常を示した。また、尿蛋白減少群では、投与前後で β -TGの有意な低下を認めた。4)Dipyridamoleによる血小板凝集能抑制を示した9例中7例に抗蛋白尿効果を認めた。②抗凝固療法群において75%に腎機能改善を認めた。

文献

- 1) Wu, K. K. et al.: A new method for the quantitative detection of platelet aggregates in patients with arterial insufficiency. *Lancet*, 2: 924 (1974).
- 2) Woo, K. T. et al.: β -thromboglobulin and platelet aggregates in glomerulonephritis. *Clin. Nephrol.*, 14: 92 (1980).