原 著

BSA 腎炎における urokinase, ancrod の投与効果

井田 隆* 小坂 佳子* 白木 正紀*
吉村吾志夫* 栗山廉二郎* 戸村 成男*
出浦 照国* 阿部 恒男* 武内重五郎*

The effect of urokinase and ancrod on acute BSA induced
nephritis in rabbits

Takashi IDA*, Yoshiko OSAKA*, Masanori SHIRAKI*,
Ashio YOSHIMURA*, Renjiro KURIYAMA*, Shigeo TOMURA*,
Terukuni IDEURA*, Tsuneo ABE* and Jugoro TAKEUCHI*

Key words : BSA nephritis, urokinase, ancrod, intravascular
coagulation

The role of intravascular coagulation in the progression of immune complex induced nephritis (BSA nephritis) was examined in the albino rabbits, and the effects of urokinase and ancrod were tested.

Non-treated group revealed hyperfibrinogenemia, high level of serum FDP and low plasminogen activator activity accompanying endocapillary proliferation after BSA treatment.

By daily infusion of urokinase (3,000U/day), the activity of plasminogen activator was conserved and the glomeruli showed more mild lesions than that of non-treated group.

By ancrod infusion (2U/kg/day; iv), the degree of endocapillary proliferation decreased accompanying hypofibrinogenemia.

These results suggest that intravascular coagulation plays an important role of BSA nephritis.

はじめに

ウシ血清アルブミン (bovine serum albumin :
BSA) 投与によるイエウサギ (以下ウサギ) 実

験腎炎を対象とし、腎炎の発症・進展によおよ
す糸球体血管内凝固の意義を 検討し、さらに
urokinase (UK), ancrod の投与効果も 検索し
た。

* 東京医科歯科大学第二内科〔〒113 東京都文京区湯島1-5-45〕, The Second Department of Internal Medicine, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan.

I. 方 法

体重3.0~3.5kgのウサギを用い、BSA 3mgと complete Freund's adjuvant で感作したのち、合計750mgの BSA を2回に分け静脈内投与し、コントロール群とした(9羽)¹⁾。また、同様操作のほか、連日 UK 3,000U (i.v.) の投与を行った群を UK 群(9羽)、BSA 投与開始日に 0.5U/kg とその1時間後に 1U/kg、その後は連日 1U/kg×2 の ancrod を投与した群を ancrod 群(5羽)とした。凝血学的検査は未処置時、14日目前後に採取した血液を用いた。検査項目は血漿 fibrinogen (Fbg)、血中 FDP, euglobulin lysis area (ELA) あるいは euglobulin lysis time (ELT), streptokinase 加 euglobulin lysis area (Eug+SK) (標準平板法: Std, 加熱平板法: Htd), PT, PTT, serial thrombin time (STT) である。

腎組織学的検討は14日目前後に採取した検体を用い、おもに光顕所見で行い、endocapillary proliferation, extracapillary proliferation, capillary thrombosis, interstitial cell infiltration,

vascular thrombosis それぞれの項目を、0度; なし、0.5度; 所見を認めるが疑わしい、1度; 軽度、2度; 中等度、3度; 高度に分類した。

II. 成 績

Fbg はコントロール、UK 群で BSA 投与後に有意の増加を呈した。一方、ancrod 群は有意に低下した(図1)。PT はコントロール群では一定の変化はなく、UK 群では短縮、ancrod 群で延長と3群で異なった動きがみられた。PTT はコントロール群で有意の($P < 0.05$)延長化が生じたが、他の2群では一定の変化は認められなかった。FDP は3群すべてに BSA 投与後の増加傾向が生じたが、統計的に有意であったのはコントロール群のみであった。

ELT あるいは ELA で測定した plasminogen activator 活性は、コントロール群で有意の($P < 0.025$)低下が生じたが、UK, ancrod 群は一定傾向を呈さなかった。Eug+SK(Std) で測定した plasminogen proactivator 活性は、UK, ancrod 群で BSA 投与後に有意の増加を示し、コントロール群は一定の傾向は認めなかった。

Fig. 1 Changes of plasma fibrinogen after BSA treatment

Table 1 Histological changes

	Control	UK-treated	Ancrod-treated
Endocapillary proliferation	0 0 2 6 1	0 0 3 6 0	0 1 3 1 0
Extracapillary proliferation	6 3 0 0 0	6 2 1 0 0	5 0 0 0 0
Capillary thrombosis	3 3 2 1 0	1 5 3 0 0	2 2 1 0 0
Interstitial cell prolif.	6 1 2 0 0	7 0 2 0 0	5 0 0 0 0
Vascular thrombosis	4 2 1 2 0	1 1 7 0 0	4 1 0 0 0
Histological grade	0 0.5 1 2 3	0 0.5 1 2 3	0 0.5 1 2 3

Table 2 Summary of coagulopathic examination

	Control	UK-treated	Ancrod-treated
Fibrinogen	↑	↑	↓
FDP	↑	↗	↗
PT	→	↓	↑
PTT	↑	↑	↗
Plasminogen activator	↓	→	→
Plasminogen proactivator	→	↑	↑
Plasminogen	→	↗	→

↑ increase → no change ↗ tendency of increase ↓ decrease

Plasminogen 量を反映する Eug+SK (Htd) は 3 群いずれも一定の変化を生じなかった。なお、STT は 3 群すべて有意の延長がみられた。

腎組織所見は、endocapillary proliferation の程度がコントロール群で平均 1.9, UK 群で 1.7, ancrod 群で 1.1 と UK, ancrod 群での軽快傾向をみたが、統計的には有意でなかった。Extracapillary proliferation は平均値がコントロール群; 0.22, UK 群; 0.17, ancrod 群; 0 であったが、有意差はなかった。Capillary thrombosis はコントロール, UK 群いずれも平均 0.61, ancrod 群; 0.4 であった。Vascular thrombosis はコントロール群; 0.72, UK 群; 1.3, ancrod 群; 0.01 であった (表 1)。

III. 考 察

現在、ヒト腎炎で血管内凝固が 1 つの増悪因子とされる根拠としては、1) 形態学的に fibrin

体が腎糸球体に見出される、2) 血管内凝固の反映と考えられる FDP が血中、尿中で増加している²⁾³⁾、3) ある種腎疾患患者で radioisotope でラベルした Fbg, 血小板の血中消失率が高く、しかも腎への摂取が多い⁴⁾⁵⁾などの事実がある。

凝血学的検査では (表 2), コントロール群に投与後の高 Fbg 血症, PTT 延長, 高 FDP 血症, plasminogen activator 活性低下が生じ, intravascular coagulation の存在が推測される。Ancrod 投与により, BSA 投与後もむしろ Fbg は低下し, plasminogen activator を含む線溶能は保持された。なお, PT の延長が認められたが, おもに Fbg 低下のための延長と考える。UK 投与では, 高 Fbg 血症は生じたが, FDP は不変, plasminogen activator 活性の保持, proactivator 活性の増加と ancrod 群と同様に線溶能の保持が認められた。

以上の結果から, UK, ancrod は凝血学的に BSA 投与後の consumption coagulopathy の出現を防いだことが推察される. UK は FDP 増加が少なかったことから, 早期の血栓溶解により, 血栓形成が生ずるより強い血栓形成傾向を予防し, ancrod はその脱 Fbg 酵素としての薬理作用により, fibrin 血栓の形成を抑制したと考えられる.

さらに, 統計的には有意ではなかったが, UK, ancrod 群での腎組織障害の程度の軽快傾向が観察されたことは, 腎血管内凝固が BSA 腎炎における腎障害の1つの因子であることが示唆される.

ま と め

BSA 腎炎を用い, 腎血管内血液凝固の意義を凝血学的, 腎組織学的に検討した. BSA 投与により高 Fbg 血症, 高 FDP 血症, 線溶能低下を伴う腎炎が生じた. UK, ancrod 投与が凝血学的および腎組織学的に改善傾向を生じたことは, BSA 腎炎における血管内凝固の関与が示唆される.

文 献

- 1) 井田 隆, 他: BSA 腎炎の urokinase 投与効果の検討. J. Med. Enzymol., **3**; 301~310, 1979.
- 2) Michielsen, P., et al.: Significance of urinary excretion of fibrin degradation products during treatment of glomerulonephritis. Clin. Nephrol., **5**; 105~113, 1976.
- 3) Tomura, S., et al.: Glomerulonephritis. Proceedings International Symposium. Tokyo, Univ. of Tokyo Press, pp. 393~409, 1979.
- 4) Clark, W.F., et al.: Intrarenal platelet consumption in the diffuse proliferative nephritis of systemic lupus erythematosus. Clin. Sci. Mol. Med., **49**; 247~252, 1975.
- 5) Wardle, E. N.: A study of intravascular coagulation in immune complex glomerulonephritis by use of ^{131}I -labelled fibrinogen and ^{125}I -labelled antigen. Clin. Sci. Mol. Med., **45**; 35~50, 1973.

●葉酸研究の完全なる集大成!

葉 酸 — 基礎と臨床

編集 京都大学内科教授 内野治人 岐阜歯科大学内科教授 外林秀紀
専門医18氏分担執筆

A5判 484頁 図172 表104 定価9,800円(千200円)

101 東京都千代田区神田多町2-11

科学評論社

振替口座東京 7-102026
電話 03-252-7768