糖尿病患者に対する Thromboxane Synthetase Inhibitor (OKY-046) の臨床的効果

小野 百合* 三沢 和史* 工藤 守* 中川 昌一**

Clinical effects of a thromboxane synthetase inhibitor (OKY-046) on diabetic patients

Yuri ONO*, Kazushi MISAWA*, Mamoru KUDO*
and Shoichi NAKAGAWA**

Key words: thromboxane, diabetes mellitus, renal function,
thromboxane synthetase inhibitor, diabetic
nephropathy

It is known that in diabetic patients with microangiopathy, the potency of blood coagulation and thromboxane production are activated. A specific thromboxane synthetase inhibitor, OKY-046 was given to 15 diabetic patients to study its effects on platelets, blood coagulation-fibrinolysis and renal function.

Plasma thromboxane B₂ tended to decrease after administration of OKY-046. Plasma 6-keto PGF_{1α} indicated a significant increase after 1 month. Plasma thromboxane B₂/6-keto PGF_{1α} ratio showed a significant decrease after 2 weeks, with a gradual increase thereafter. Urinary thromboxane B₂ also showed a significant decrease after 2 months. As the renal function, urinary β₂-microglobulin (β₂MG) showed a significant decrease after 2 months. In view of urinary β₂MG and NAG levels which are said to be the early indices of nephropathy, OKY-046 was markedly effective in 3 cases, effective in 10 cases, ineffective in 2 cases and no aggravation. In view of blood β₂MG which is said to reflect glomerular filtration rate, the drug was markedly effective in 2 cases, effective in 1 case and ineffective in 12 cases with no aggravation.

We conclude that OKY-046 suppresses thromboxane production, activates PGI₂ production and reduces thromboxane B₂/6-keto PGF_{1α} ratio in diabetic patients, suggesting to have an effect to improve diabetic nephropathy.

* 斗南病院内科〔〒060 札幌市中央区北1条西6丁目〕, Department of Internal Medicine, Tonan Hospital, Sapporo, Japan.

** 北海道大学医学部内科学第二講座, The Second Department of Internal Medicine, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo, Japan.

目 的

糖尿病性細小血管症に Thromboxane (TX) 代謝異常が密接に関与していることが推定されている¹⁻²⁾。今回、われわれは TX 合成酵素阻害剤である OKY-046 を糖尿病患者に投与し、その効果につき特に、糖尿病性腎症を改善しうるか否かにつき臨床的に検討したので報告する。

I. 方法と対象

対象は28~78歳の糖尿病患者15名(男11名, 女4名, 平均年齢 47.6 ± 4.0 歳 (Mean $\pm$ S.E), 平均罹病期間 12.3 ± 1.7 年)で, OKY-046 は 800 mg/日を分4 にて2 カ月間経口投与した。

II. 結 果

1) 血漿 TXB_2 は, 投与開始後低下する傾向を示した。血漿 6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ は投与開始後1 カ月目に有意な増加を示した ($p < 0.05$)。血漿 $\text{TXB}_2/6\text{-keto PGF}_{1\alpha}$ 比は, 投与開始後2 週間目にて有意に低下し ($p < 0.05$), その後徐々に上昇を示した。

2) 尿中 TXB_2 は有意の低下を示した ($p < 0.05$) (図1)。

3) 尿中 $\beta_2\text{-microglobulin}$ ($\beta_2\text{MG}$) は投与開始後2 カ月目に有意に低下した ($p < 0.05$) (図2)。

4) 血小板数, 平均血小板容積, ADP 凝集能, PAF 凝集能, Collagen 凝集能, Epinephrine 凝集能, 血液粘度, Fibrinogen 量, HbA_{1c} , 尿中 N-acetylglucosaminidase (NAG), 尿中タンパク量, 尿中 Albumin 量, 尿中 Na 排泄量, 血清クレアチニン値, 血中 $\beta_2\text{MG}$ は投与前後において有意の変化を認めなかった。

5) 尿中 $\beta_2\text{MG}$, または NAG の減少効果において, 著効(両者とも前値の20%以上低下)3名, 有効(一方が前値の20%以上低下)10名, 無効2名で, 増悪(両者とも前値の20%以上増加)は認めなかった。一方, 血中 $\beta_2\text{MG}$ の減少効果においては, 著効(20%以上低下)2名, 有効(10%以上低下)1名, 無効12名で, 増悪(20%以上増加)は認めなかった。

Fig. 1 Plasma thromboxane B_2 (TXB_2), plasma 6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$, plasma $\text{TXB}_2/6\text{-keto PGF}_{1\alpha}$ ratio, and urinary TXB_2 , before and at 2 weeks, 1 month, 2 months after administration of OKY-046.

III. 考 案

TX は他の血管系と同様に腎血管を収縮させ, また逆に PGI_2 は腎血流を増加させるといわれている³⁾。OKY-046 は $\text{PGH}_2\text{—TXA}_2$ の経路のみを選択的に阻害し, $\text{PGH}_2\text{—PGI}_2$ の経路を阻害しないので, TX のみを減少させ, さらに PGI_2 も上昇させる⁴⁾。TX 合成酵素阻害剤の腎に与える影響としては, これまで, 尿中への Na 排泄の増加⁵⁾, 糖尿病実験動物にて尿中タンパク排泄の減少⁶⁾, IDDM において尿中微量 albumin 排泄の減少⁷⁾等が報告されている。われわれの成績では糖尿病性腎症の早期指標であ

Fig. 2 Urinary β_2 -microglobulin, before and after administration of OKY-046.

る尿中 β_2 MG の改善, 一部症例で尿中 NAG, および糸球体濾過率を反映するといわれている血中 β_2 MG⁸⁻¹⁰⁾ の改善を認めた。これらの改善は TXB₂/6-keto PGF_{1 α} 比の改善とともに, 投与後 2 週間目頃より認められ, TXB₂/6-keto PGF_{1 α} 比再上昇後の投与後 2 カ月目にもさらに改善した。これは TXB₂/6-keto PGF_{1 α} 比が低下し, 腎血流量が改善した後も腎機能回復に暫くの時間を要するためと思われ, 長期投与が可能となればより一層の改善が, また腎症の比較的早期より投与されれば, 予防的効果も期待できると思われる。

IV. 結 論

TX 合成酵素阻害剤は糖尿病患者において TX 産生を抑制し, さらに 6-keto PGF_{1 α} 産生を亢進させて TXB₂/6-PGF_{1 α} 比を低下させ, 糖尿病性細小血管症としての腎機能障害を改善する効果をもつものと推定される。

文 献

- 1) Takahashi, R., Shiraki, M., Morita, I., Ito, H., Murota, S. and Orimo, H.: Platelet thromboxane synthesizing activity in non-insulin-dependent diabetes: Correlation with diabetic retinopathy and diabetic treatment. Prostaglandins Leucotrienes Med., **17**; 149~158, 1985.
- 2) Harrison, H.E., Reece, A.H. and Johnson, M.: Decreased vascular prostacyclin in experimental diabetes. Life Sci., **23**; 351~356, 1978.
- 4) 岡原 猛, 安部陽一: 腎とプロスタグランディン. 代謝, **18**; 353~361, 1981.
- 5) 内藤 惇, 平工誠治, 久我哲郎: (E)-3-[4-(1-imidazolylmethyl) phenyl]-2-propenoic acid hydrochloride monohydrate(OKY-046)および sodium (E)-3-[4-(3-pyridylmethyl) phenyl]-2-methyl-propenoate (OKY-1581) の Thromboxane 合成酵素阻害作用と治療薬としての可能性. 応用薬理. **27**; 267~287, 1984.
- 5) Papanicolaou, N., Gkika, E.L., Gkikas, G., and Bariety, J.: Selective inhibition of renal thromboxane biosynthesis increased sodium excretion rate in normal and saline-loaded rats. Clin. Sci., **68**; 79~82, 1985.
- 6) 洞 和彦, 岩下久美子, 小野正孝, 佐藤清隆, 寺島益雄, 古川 猛, 小口寿夫, 古田清市, 重松秀一: ラット糖尿病性腎症に対する経口 Thromboxane A₂ (TXA₂) 阻害剤 OKY-046 の薬剤効果 (第 2 報). 第 27 回日本腎臓学会総会抄録, 1984.
- 7) Barnett, A.H., Wakelin, K., Leatherdale, B. A., Britton, J.R., Polak, A., Bennett, J., Toop, M., Rowe, D. and Dallinger, K.: Specific thromboxane synthetase inhibition and albumin excretion rate in insulin-dependent

diabetes. Lancet, **16**; 1322~1325, 1984.

- 8) 皆上宏俊, 中山秀隆, 青木 伸, 小森克俊, 黒田義彦, 牧田善二, 種田紳二, 三沢和史, 織田一昭, 栗原義夫, 工藤 守, 中川昌一: 糖尿病性腎障害における尿中 N-acetyl- β -D-glucosaminidase と血中・尿中 β_2 -microglobulin の臨床的意義. 糖尿病, **26**; 111~117, 1983.
- 9) 加賀 薫, 小高真美, 新実光朗, 南川 豊: 糖

尿病患者における尿中 NAG (N-acetyl- β -D-glucosaminidase) 活性と β_2 -マイクログロブリンの臨床的評価. 基礎と臨床, **17**; 2296~2302, 1983.

- 10) 伏見尚子: 糖尿病性細小血管症の Index とし
ての β_2 -microglobulin. 最新医学, **37**; 128~133, 1982.

●治療指針と問題点を解説する！

急性白血病の化学療法 —基礎と臨床—

編集 京都大学内科教授 内野治人ほか 専門医33氏分担執筆
A 5判 268頁 図106 表65 定価6,800円(〒200円)

最近の急性白血病化学療法の進歩は著しいものがあり, 新しい薬剤の開発と作用機序の解明, 量, 種類, 使い方など, 臨床のための数々の基礎的研究が全世界的にわたって集積された。本書はそれらの研究を整理して, ルーチン化できるものは治療指針として設立し, しかも現在の問題点を浮き彫りにして解説し, 今後の研究に資した。

●内容: [急性白血病化学療法の基礎] 第1章 白血病細胞の分化と化学療法, 第2章 抗白血病剤の作用機序と臨床効果, 第3章 造血器腫瘍細胞培養株の薬剤感受性度, 第4章 細胞回転と化学療法, 第5章 急性白血病における新しい治療法の試み, 第6章 染色体分析からみた急性非リンパ性白血病化学療法の二, 三の問題点, [急性白血病化学療法の臨床] 第1章 成人急性白血病の化学療法, 第2章 小児の急性リンパ性白血病の治療, 第3章 血球成分の輸血療法, 第4章 出血症状とその治療, 第5章 感染症の治療, 第6章 無菌病室による急性白血病治療, 第7章 無菌室治療における腸管内無菌化処置, 第8章 白血病の顆粒球機能異常と感染症化学療法, 総括。