

5) 急性腎不全 (乏尿性急性腎不全)

新潟大学第二内科学教室 (主任: 荒川正昭教授)

青池 郁夫・高野 吉行
下条 文武・荒川 正昭Acute Renal Failure
(oliguric acute renal failure)Ikuo AOIKE, Yoshiyuki TAKANO, Fumitake GEJYO
and Masaaki ARAKAWA*Department of Medicine (II), Niigata University School of Medicine*
(Director: Prof. Masaaki ARAKAWA)

Ulinastatin, which was purified from fresh human urine, has broad spectrum of enzyme activities inhibition. It was already reported that ulinastatin showed diuretic action and protecting effect on the renal tubules. We assessed the effects of ulinastatin on oliguric acute renal failure. Four cases of oliguric acute renal failure treated with ulinastatin. Urine volume, creatinine clearance and urinary NAG index were significantly recovered after the treatment. These results suggest that ulinastatin may be a useful drug for the treatment of oliguric acute renal failure.

Key words: oliguric acute renal failure, ulinastatin, Ccr, NAG index.

乏尿性急性腎不全, ウリナスタチン, クレアチニン, クリアランス, NAG 指数.

I 緒 言

急性腎不全とは、これまで正常に機能していた腎が、急速にその機能を喪失し、ホメオスタシスが破綻した状態と定義することが出来る。本症は内科、外科何れの領域でも度々みられる重篤な疾患であり、また最近は高度の医療技術の発達と普及により、治療にともなう医原的疾患の一つとして注目されている。

II 急性腎不全の分類

急性腎不全は、その原因または病態により、腎前性、腎性、腎後性の3型に分類される。また、尿量の面から

は、一日尿量が400ml以下の乏尿性腎不全と、400ml以上の非乏尿性腎不全に分けることが出来る。

III 急性腎不全の鑑別

急性腎不全の発症時に、血清および尿中電解質や浸透圧を測定することにより、腎前性と腎性を鑑別することが出来る。表1¹⁾は、一般に用いられている急性腎不全の鑑別の指標を示す。腎前性急性腎不全の特徴は、尿の浸透圧がある程度以上に保たれ、また、尿中Na排泄が低く抑えられていることである。このことは腎の重要な機能である濃縮と再吸収が保たれていることを示している。腎実質性の障害が強くなれば、これらの腎機能

Reprint requests to: Ikuo AOIKE,
Department of Medicine (II), Niigata
University School of Medicine, Niigata
City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学第二内科学教室 青池 郁夫

表1 腎前性、腎性急性腎不全の鑑別

指 標	腎前性	腎 性
尿滲透圧 (Uosm), mOsm/kg・H ₂ O	>500	<350
尿中 Na(UNa), mEq/l	< 20	> 40
尿/血清尿素比 ($\frac{U}{P}$ urea)	> 8	< 3
尿/血清クレアチニン比 ($\frac{U}{P}$ crea)	> 40	< 20
RFI (renal failure index) =UNa/ $(\frac{U}{P})$ cre	< 1	> 1
FE _{Na} (fractional excretion of filtered sodium) = $(\frac{U}{P})$ Na/ $(\frac{U}{P})$ cre×100	< 1	> 1

は低下し、等張尿や尿中 Na 排泄の増加を認めるようになる。FENa (fractional excretion of filtered sodium) と RFI (renal failure index) は、腎前性と腎性の鑑別の指標として有用である。しかし、フロセミドなどの利尿薬を使用していると、尿中への電解質排泄の増加や尿浸透圧の低下があり、各種パラメーターの評価には注意を要する。

IV ショック腎

ショック腎とは、その病態から腎前性および腎性急性腎不全に属し、その発生機序については、循環因子と尿細管因子に大別することが出来る。循環因子としては、脱水や出血などによる血圧や循環血漿量の急激な低下があり、主に腎前性の要素により腎循環が障害され、腎機能低下をきたした状態である。もし、その原因が速やかに改善されれば、腎機能低下は多くの場合可逆的であり、ショック腎の多くは、循環因子によるものと考えられる。しかし、ショック状態が遷延した場合には、腎血流量の低下や虚血により、糸球体濾過量の持続的な減少や尿細管の障害など腎性因子が加わり、さらに重篤な状態を招く。

V 急性腎不全の対策

急性腎不全の対策は、第一に腎機能を正しく評価して、腎機能低下例には、適切な水電解質管理を行い、不適当な薬剤の投与を避けることなど、急性腎不全の発症を予防することが重要である。不幸にして急性腎不全が発症

した場合には、速やかに保存的治療を行い、病状によっては、早期に透析治療を考慮する。また、腎不全の治療とともに、原疾患の治療を十分に行うこと、さらに高血圧、感染、消化管出血などの合併症の出現にも十分注意しなければならない。

VI ウリナスタチン療法

最近、ヒトの新鮮尿中より精製純化された多価酵素阻害薬であるウリナスタチン (ミラクリッド[®])²⁾ の利尿効果³⁾ および尿細管保護作用⁴⁾⁵⁾ が報告されている。我々は乏尿性急性腎不全に対してウリナスタチン療法を試み、その有効性を確認した。

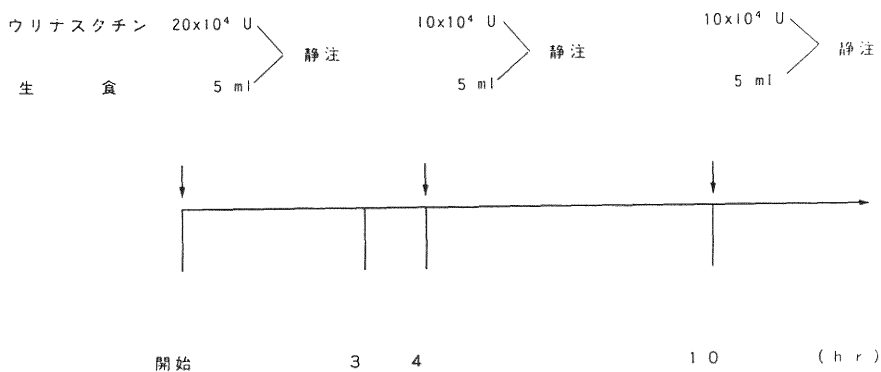
表2にウリナスタチンを使用した腎前性および腎性乏尿性急性腎不全の4例を示した。投与方法は、図1に示す様に、初回にウリナスタチン20万単位、ついで4時間後に10万単位、以後6時間毎に10万単位を、各々5mlの生理食塩水に溶解して静注した。またウリナスタチン静注前後においては、その他の治療の変更は行わなかった。利尿効果の評価には、内因性クレアチニンクリアランス (Ccr) および時間尿量を時間輸液量で補正した corrected Urinary Volume (c-UV) (時間尿量 ml/hr/時間輸液量 ml/hr) を用い、また尿細管保護作用の指標としては NAG index を用いた。

図2、図3にその結果を示した。Ccr では、ウリナスタチン静注3時間後、改善傾向が認められた (図2)。また c-UV では、図3および表3に示した様に、静注1時間後に、全例が改善傾向を示した。さらに NAG index についても、図4の如くウリナスタチン投与後24時間までに、全例で改善が認められた。表3に、ウリナスタチン静注前および3時間後の平均動脈血圧と心拍数を示したが、いずれも静注前後に明らかな変化は認められなかった。

ウリナスタチンについて石原らは、エンドトキシン・ショック時の利尿作用について⁶⁾、また宮原らは、イスの出血性ショックにおいて、本剤静注による腎機能の回

表2 腎性及び腎前性乏尿性急性腎不全

症例	年齢 (才)	性	原因	血清尿素窒素 (mg/dl)	血清クレアチニン (mg/dl)
1	67	男性	造影剤	71	7.3
2	78	男性	重症火傷	106	5.2
3	78	男性	脱水, 抗生剤	121	8.4
4	64	女性	不明	73	2.0



* 開始 10 時間目以後は、6 時間毎にウリナスタチン 10 万単位の静注を行った。

図 1 方 法

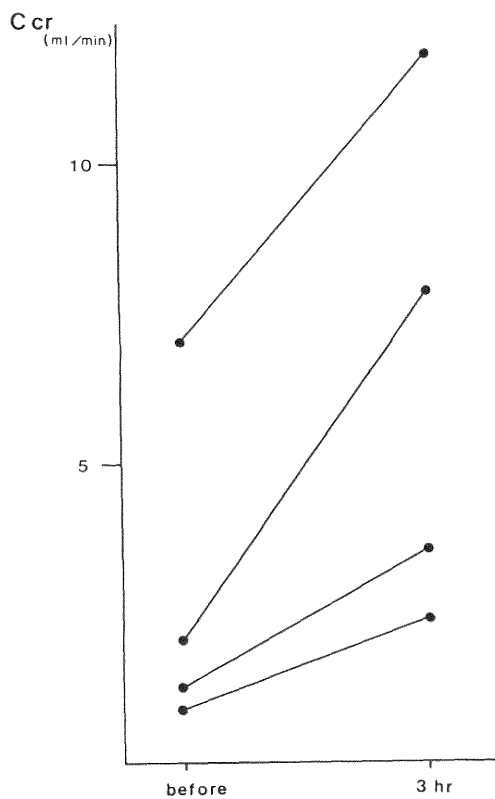


図 2 ウリナスタチン静注前後での Ccr 変化

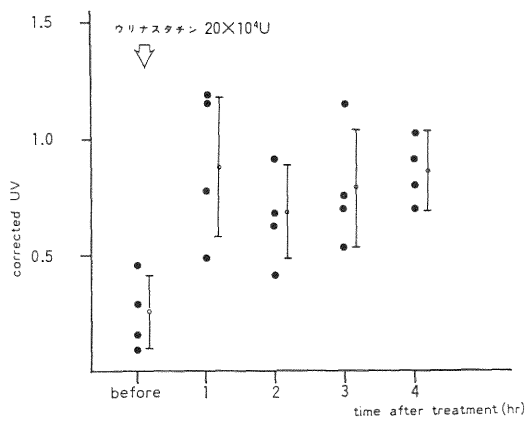


図 3 ウリナスタチン静注後の corrected UV 変化

表 3 ウリナスタチン静注前後の平均動脈血圧と心拍数の変化

	平均動脈血圧(mmHg)	心拍数(/分)
静注前	86.6±23.0	74.7±24.1
3時間後	79.4±18.0	77.3±25.2

(mean±SD)
n = 4

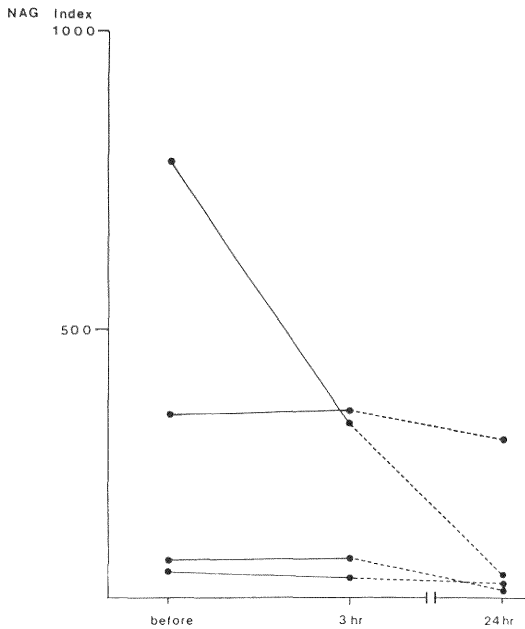


図4 ウリナスタチン静注前後での NAG Index 変化

復⁷⁾を報告している。さらに、玉熊らは、ヒトの各種ショックにおいて、本剤による尿量の増加を報告した⁸⁾。我々が乏尿性急性腎不全について検討した結果、尿量の増加と Ccr の改善を認め、治療上有効であると思われた。また尿細管保護作用については、組織学的には検討していないが、生化学的には、尿中 NAG 活性値の低下と、NAG index の改善を認めている。今回、心機能の詳細な評価は行い得なかったが、平均動脈血圧と心拍数には著変なく、心血管系に対する明らかな影響は認められなかった。

ウリナスタチンは、利尿作用の他に、尿細管保護作用という従来の薬剤にはなかった作用を有し、急性腎不全の治療法として有効であると思われた。

参 考 文 献

- 1) 下条文武, 荒川正昭: 腎不全, 内科, 50(4): 659~664, 1982.
- 2) Muramatsu, M., Mori, S., Matuzawa, Y., Horiguchi, Y., Nakanishi, Y. and Tanaka, M.: Purification and characterization of urinary trypsin inhibitor, UTI 68, from normal human urine, and its cleavage by human uropepsin. J, Biochem. 88: 1317~

1329, 1980.

- 3) 大西治男, 小雀浩司, 延原正弘: 蛋白分解酵素阻害剤 Urinastatin (Miraclid) の薬理作用. 応用薬理, 31(3): 663~375, 1986.
- 4) 樋口千恵子, 佐中 孜, 杉野信博: 阻血性急性腎不全に対するウリナスタチンの効果. 腎と透析, 24(1): 119~122, 1988.
- 5) 平良隆保, 出浦照國, 吉村吾志夫, 橋本泰樹, 川越昭三: 急性腎不全に対するウリナスタチンの効果 腎と透析, 24(3): 105~107, 1988.
- 6) 石原弘規, 矢尾光憲, 宮原 孝, 松木明知, 尾山力: 尿中トリプシン阻害剤 MR-20 のエンドトキシンショックに及ぼす影響.
- 7) 宮原 孝: 尿中トリプシン阻害薬 MR-20 の出血性ショック時の循環動態. 内分泌機能に及ぼす影響. 麻酔, 32(8): 943~955, 1983.
- 8) 玉熊正悦, 他: 各種ショック疾患に対する MR-20 の臨床的研究. 救急医学, 8(5): 619~624, 1984.

司会 有難うございました。ショック腎の方からのアプローチでございますが、どなたか、御質問でございますでしょうか。……。どうぞ。

諸 第二外科の諸ですけれども、最後のウリナスタチンの作用機序で、近位尿細管の保護といいますが、どういう保護が考えられているのか、それから、投与して3時間ですが、それで1.5倍の尿量が得られない症例は省いていますけれども、ウリナスタチンの効果の限界といえますか、どの辺で考えておりますか。透析しなくても様子が見れそうな患者に投与しているという風な印象が、ちょっと持ったものですから。

青池 まず尿細管保護の方からですが、動物実験で、プロキロ5万単位という大量投与でも形態学的にはよく保存されているとの報告がございます。どの程度かということに関しては、長期的に NAG 等をみて、尿細管の保護作用を評価した方が適当だろうと思います。要するに、尿細管の細胞が破壊されないといいますが、NAG の流出を抑えるというのが、この薬剤の効果ではないかと思っています。それから急性腎不全で最初から透析しなければならぬ症例も確かに多くありますけれども、例えば脱水があったとか、保存的治療で改善が望める症例に対して、ウリナスタチンを投与するのではなくて、従来の利尿剤ですとか、輸液療法とかと併用した訳です。単剤で利尿効果を見たものはありませんでした。

司会 よろしいですか。他にございますか。どうぞ。

湯沢 産婦人科の湯沢と申します。ウリナスタチンについてですけれども、腎毒性の強いシスプラチンなどを抗癌剤に使っている訳です。そうすると一過性の急性腎不全のような状態ができるのですけれども、そういうのに対する予防的効果というのはいかがでしょうか。

青池 確か、東大の方で肺癌に対するシスプラチンの投与の時に予防的に投与して、従来の投与しなかった群に較べて腎機能が保たれたという報告が出ております。

シスプラチンなどを用いる時は、根本的には、できるだけ輸液をしてやるというのが一番いいんだろうと思います。それに保護作用を期待してウリナスタチンを投与するのは、薬理作用としては非常にならざるを得ないかと思えます。保険の問題などがありますので必ずしも全例に行ない得ないかもしれません。

司会 有難うございました。それでは、最後のシンポジストによります「産科ショックとその対策」ということで、産婦人科学教室の湯沢先生、お願い致します。

6) 産科ショックとその対策

済生会新潟病院産科婦人科学教室 湯沢 秀夫・村越 毅
大野 正文・高桑 好一
竹内 正七

Treatment of Pregnancy Shock

Hideo YUZAWA, Takeshi MURAKOSHI,
Masayuki OHNO, Koichi TAKAKUWA,
and Shoshichi TAKEUCHI

Obstetrics & Gynecology,
Niigata University School of Medicine

“Shock” consists of damage or injury of multiple organs due to anoxic states caused by ischemic change of tissues. Obstetrical shock is most of abnormal bleeding and following DIC, and few of bacterial endotoxins during prenatal or postnatal course.

In case of obstetrical shock, a fetus, receiving nutrition or oxygen from its mother, is naturally considered to suffer from a serious damage, as well as its mother. If pregnant woman was occurred in shock, preferred to maternal rescue. However if possible, fetal survival have to be taken into consideration. Thus, the absolutely different point of obstetrical shock from one of other fields is taken care of the two lives.

Key words: Obstetris shock, freatment of shock.

Reprint requests to: Hideo YUZAWA, M.D.,
Department of Obstetrics and Gynecology
Saiseikai Niigata General Hospital 1-3239-4
Tamachi Niigata City Niigata, 951, JAPAN.
TEL (025) 228-6161

別刷請求先: 〒951 新潟市田町一丁目 3239
済生会新潟病院産婦人科 湯沢 秀夫