



肺炎治療の変遷（2）

— 蛋白分解酵素阻害剤は肺炎に無効 —

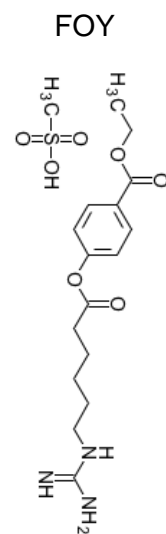
<https://l-hospitalier.github.io>

2019.10

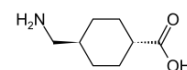
感染対策の基礎知識

#212

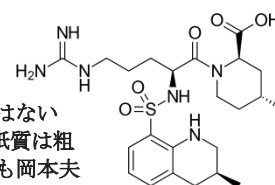
期待したトラジロールと FOY だが今は静注用 FOY 500mg の適応症は DIC のみ(100mg は適応症に肺炎)。DIC も「敗血症ガイドライン 2016」p262 には**敗血症 DIC に蛋白分解酵素阻害剤**を投与するか？の質問に対しエキスパートの回答は「推奨」0%、「弱く推奨」0%、「**行わない**」を弱く推奨 5.3%、「**行わない**」を推奨 5.3%。ヘパリンも根拠がなく有害(#191 参照)。一時肺炎治療に「理論的に正しい」とされた蛋白分解酵素製剤は：【**Trasylol トラジロール（アプロニチン）**】1987 年バイエル発売の線溶系蛋白プラスミンを分解する蛋白分解酵素（プロテアーゼ）の抗プラスミン薬、線溶系をブロックして大規模外科手術（冠動脈バイパスなど）の出血を減少させるので欧米では止血剤として、日本では出血性、細菌性の急性循環不全が適応症で急性肺炎の治療にも使用された。2007 年北米の **BART 試験（Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial）**で岡本夫妻開発のトランサミンやイブシロンを対照とする無作為割り当て試験で優秀な止血効果を示したが、最終結果で全死因死亡率が 1.5 倍以上上昇した結果、市場から撤退（回収）。【**FOY（メシル酸ガベキセート）**】は分子量約 400 のポリペプチド。ヘパリンと異なり ATIII を必要とせずトロンビンと Xa 因子を阻害して血液凝固を阻害、APTT、PT を軽度延長、血小板凝集も阻害するセリンプロテアーゼインヒビター。後続で開発された**メシル酸ナファモスタット（フサン）**は抗凝固作用だけでなく抗線溶（抗プラスミン）活性もあるので線溶亢進型 DIC への効果が期待されたが、現在は DIC に蛋白分解酵素阻害剤は推奨されない（上記）。2000 年以前にはすでにトラジロール静脈投与が肺炎に対し有効とは認められず FOY についても死亡率の変化は認められなかった。この結果を受けて 1997 年の**サントリーニ島²**(伊)会議で蛋白分解酵素阻害剤は**肺炎に無効**と結論。国内では 2010 年の 1 年間、健保 DPC 全国データベース 3373 例の肺炎治療データが解析され **FOY 使用群で医療費の有意な増加**を認めたが、**入院期間、死亡率に変化がない**ことが 2013 年発表された（急性肺炎診療ガイドライン 2015、p135）。添付文書には FOY は「**比較臨床試験を含む臨床試験において、疼痛、圧痛や血清アミラーゼ値、尿アミラーゼ値の改善が認められ、有効率は 76.6%（196/256 例）を示す。**」[6]とあるが、出典は「6. 丸石製薬：＜肺炎＞臨床成績集計（社内資料）」。査読を通過していない文献は引用しないのがお約束！急性肺炎の蛋白分解酵素阻害剤による治療の根拠が薄弱なので自分の蔵書を調べてみると①ハリソン原書 6 版 1970 年（学生時購入の internal student edition^{*1}）p1582 に「ウシ唾液腺のポリペプチド(Trasylol)が急性肺炎の治療にヨーロッパで広く(extensively)用いられる。Trasylol はカリクレイン／トリプシンを阻害。発症前投与で実験肺炎に有効だが、(人の)死亡率に改善は認められない」。同書は胃管吸引と IVH を推奨②ハリソン日本語 4 版（原書 18 版）2013 年では「gabexate mesilate (FOY) は死亡率に影響しないが脾臓の障害を減少させる(p2283)。IVH は回避すべきで経鼻経管栄養が感染を防ぐ」と(日本語 3 版、原書 17 版でも経管栄養を薦めるもいささか懐疑的)③ハリソン 5 版（原書 19 版）は 4 版と同様。【**トラネキサム酸（トランサミン）**】神戸大の岡本彰佑、歌子夫妻^{*3}が 1962 年合成した分子量 157 のアミノ酸でフィブリンと拮抗してプラスミノゲンに結合、線溶系を阻害する抗プラスミン剤（止血剤）。作用点はプラスミンのみでトリプシンその他には作用しない。プラスミンは血栓溶解酵素だが炎症にも関与、経験的に皮膚のシミに有効であることがわかり、肝斑に有効な**美白剤トランシーノ**名で処方箋不要の 1 類医薬品（OTC）として大量に販売。また抗プラスミンによる抗炎症作用の風邪薬として広範に処方される。プラスミノゲン→プラスミン線溶系は血栓症防止機構でトラネキサム酸の血栓症の危険についての警告がないが、金沢大血液呼吸器内科 HP には「**トランサミンは血栓症という極めて重要な副作用**がありうる点を熟知しておく必要があります」と記載。



トラネキサム酸
(トランサミン)



アルガトロバン
(ノバスタン、スロンノン)



^{*1} 人道的見地から米国が貧しい敗戦国日本の医学生に限り**海賊版**を黙認？講義の最後に教官が「違法行為ではないから、お金に余裕がある人は教室の外に立っているおじさんに注文しなさい。書店には置いてない」と。紙質は粗悪で小生の本には KOGAKUSHYA Tokyo とある。^{*2} 副脾管（サントリーニ管）に因む？^{*3} アルガトロバンも岡本夫妻が 1978 年に合成した分子量約 500 の抗凝固薬。ATIII を必要とせず直接プロトロンビンを阻害して血液凝固を阻止。