

膵炎治療の変遷（蛋白分解酵素製剤）

— 蛋白分解酵素製剤は膵炎に無効 —

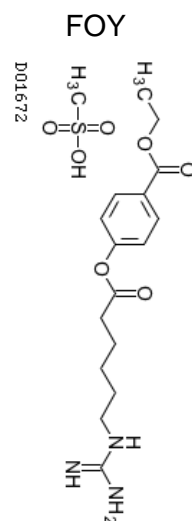
<https://l-hospitalier.github.io>

2019.10

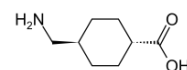
感染対策の基礎知識

#212

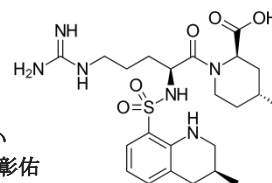
あれほど期待したトラジロールと FOY だが 2019 年には静注用 FOY 500mg の適応症は DIC のみ (100mg は適応症に膵炎)。その DIC も「敗血症ガイドライン 2016」p262 には**敗血症 DIC に蛋白分解酵素製剤**を投与するか？の問に対しエキスパートの回答は「推奨」0%、「弱く推奨」0%、「**行わない**」を弱く推奨 5.3%、「**行わない**」を推奨 5.3%と推奨されず（ヘパリンも根拠がなく有害、#191 参照）。一時「理論的に正しい」とされた蛋白分解酵素製剤は：【**Trasylol** **トラジロール（アプロニチン）**】1987 年バイエル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）で FOY 類似の抗プラスミン薬、大規模外科手術（冠動脈バイパス）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膵炎の治療にも FOY 同様に使用された。2007 年北米の **BART** 試験 (**B**lood **C**onservation **U**sing **A**ntifibrinolytics in a **R**andomized **T**rial) で岡本夫妻開発のトランサミンやイプ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、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抗凝固を阻害、APTT、PT を延長、血小板凝集も阻害するセリンプロテアーゼ阻害剤。後続で開発されたものに**メシル酸ナファモスタット（フサン）**があり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 への使用が検討されたが上記のように蛋白分解酵素は DIC に推奨されない。2000 年以前にはすでにトラジロール経静脈投与が膵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 年サントリーニ島会議で蛋白分解酵素阻害剤は**膵炎に無効**と結論。2010 年の 1 年間、健康保険の DPC 全国統計データベース 3373 例の膵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（急性膵炎診療ガイドライン 2015 年 p135）。KEGG (**K**yoto **E**ncyclopedia of **G**enes and **G**enomes) で調べると「**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。但し出典は「6. 丸石製薬：＜膵炎＞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！急性膵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蔵書を調べてみると①ハリソン原書 6 版 1970 年 (internal student edition^{*1}、学生時購入) 1582p に「ウシ唾液腺のポリペプチド (Trasylol) が急性膵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。実験膵炎に有効だが発症前に投与する必要がある。(人の?) 死亡率に改善は認められない」と。胃管吸引と IVH 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膵臓の障害を減少させる (2283p)。IVH は避け、経鼻経管栄養が感染を防ぐ」と (日本語 3 版、原書 17 版は経管栄養を薦めるも懐疑的) ③ハリソン 5 版 (原書 19 版) は 4 版とほぼ同様。【**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^{*2}が 1962 年合成した分子量 157 のアミノ酸でフィブリンに拮抗してプラスミノゲンと結合、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せず。プラスミンは血栓溶解酵素だが炎症にも関与。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) として量販される一方、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→プラスミンの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} 人道上の理由から米国が海賊版の出版を貧しい敗戦国日本の医学生に限り黙認した？講義の最後に教官が「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。違法の心配はない。書店にはないから」と。紙質は粗悪で小生の本には KOGAKUSHYA COMPANY tokyo と記載。^{*2} アルガトロバンも岡本彰佑、歌子夫妻が 1978 年合成した分子量約 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。