柴苓湯が奏効したネフローゼ症候群の2例： 微小変化型と膜性腎症

小野 孝彦^{ab} 森 典子^b 武曾 恵理^c

a 静岡県立大学薬学部分子病態解析学，静岡，〒422-8526 静岡市駿河区谷田52-1

b 静岡県立総合病院腎臓内科，静岡，〒420-0881 静岡市葵区北安東4-27-1

c 田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科，大阪，〒530-8480 大阪市北区扇町2-4-20

Two Cases of Nephrotic Syndrome with Rapid Response to Saireito : Minimal Change and Membranous Nephropathy

Takahiko ONO^{ab} Noriko MORI^b Eri MUSO^c

a Department of Molecular Medicine, University of Shizuoka School of Pharmaceutical Sciences, 52-1 Yada, Suruga-ku, Shizuoka 422-8526, Japan

b Department of Nephrology, Shizuoka General Hospital, 4-27-1 Aoi-ku, Shizuoka 420-0881, Japan

c Department of Nephrology, Kitano Hospital, Tazuke Kofukai Medical Research Institute, 2-4-20 Ohgimachi, Kita-ku, Osaka 530-8480, Japan

Abstract

We report two cases of nephrotic syndrome successfully treated with saireito. The first patient developed massive proteinuria of 5.2 g/day, was diagnosed with minimal-change nephrotic syndrome upon renal biopsy, and rapidly improved with saireito treatment for 2 months to the reduced urinary protein level of 0.3 g/day. Urinary protein increased to 2.0 g/day just after discharge, then again decreased and was brought to remission soon thereafter. The second patient with biopsy-proven idiopathic membranous nephropathy maintained nephrotic syndrome remission for 8 years with the treatment of small-dose prednisolone, an immunosuppressant, and an angiotensin II receptor blocker, then relapsed with 4.4 g/day proteinuria. In this patient, proteinuria was reduced after 4 weeks with the above combination therapy plus saireito to 1.3 g/day, then remitted again soon thereafter. The former patient presented with mild discomfort and opposition when the subcostal region was pressed; the latter patient presented with apparent discomfort and opposition together with moderate leg edema. Because rapid remission of massive urinary protein with saireito treatment was observed in these patients, we report here and discuss possible mechanisms.

Key words : nephrotic syndrome, membranous nephropathy, minimal-change nephritic syndrome, saireito, proteinuria

要旨

ネフローゼ症候群に柴苓湯が奏効した2症例を経験した。症例1は5.2 g/日の多量の蛋白尿を呈し、柴苓湯の単独投与を開始し、その後の入院精査にて腎生検による組織型は微小変化型であったが、尿蛋白は入院中に減少し続け、投与開始の2ヵ月後に0.3 g/日に至った。外来治療に移行して2.0 g/日に増加したものの、再び減少し完全寛解に至った。症例2は8年前にネフローゼ症候群を呈し腎生検で特発性膜性腎症と診断され、少量プレドニゾロン、免疫抑制薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬等の併用にて寛解していたが、経過中、4.4 g/日の蛋白尿を呈して再発し、柴苓湯の併用にて4週間後1.3 g/日となり、その後寛解した。身体所見および漢方医学的所見として症例1は軽度の胸脇苦満を認め、症例2は中等度の浮腫とともに胸脇苦満も明瞭であった。今回の症例におけるすみやかな寛解経過から、考える柴苓湯の作用機序を考察し報告する。

キーワード：ネフローゼ症候群，膜性腎症，微小変化型ネフローゼ症候群，柴苓湯，蛋白尿

緒言

腎炎・ネフローゼ症候群においては蛋白尿を伴うが、多量の尿蛋白の存在はそれ自体が、低蛋白血症

による血栓症や高脂血症の合併，あるいは血管内脱水による急性腎不全などを発症して短期的な生命予後の悪化につながりうる。ネフローゼ症候群は単一

の疾患ではなく、症候群であってその診断基準として必須のものは1日の尿蛋白は3.5 g以上を持続することと、低蛋白血症として血清総蛋白量6.0 g/dl以下（低アルブミン血症とした場合は血清アルブミン量3.0 g/dl以下）とされている¹⁾。ネフローゼ症候群の治療効果判定基準として、完全寛解は蛋白尿消失、血清蛋白の改善、および他の諸症状の消失が見られるもの。また不完全寛解Ⅰ型として血清蛋白の正常化と臨床症状の消失が認められるが、尿蛋白が存続するものとされ、具体的には1日の尿蛋白が1 g以下のものとされている。一方、臨床症状は好転するが不完全寛解Ⅰ型に該当しないもの、すなわち尿蛋白が1 gを超えるものは不完全寛解Ⅱ型と呼ばれている²⁾。

長期間の蛋白尿の持続はその後の長期的な腎機能予後の低下につながり、とくに、尿蛋白が1 g/日を超える場合に将来的な腎機能の低下が明らかであることから、ネフローゼ症候群の治療において少なくともそれ以下の蛋白尿レベルが目標となる³⁾。近年、持続的な蛋白尿や腎機能低下の存在が、それぞれの程度に応じて狭心症・心筋梗塞や脳卒中などの心臓血管系の発症頻度と相関することが明らかになり、慢性腎臓病（Chronic kidney disease；CKD）と総称されて対策の必要性が喚起されるようになった⁴⁾。すなわち尿蛋白の多さが、腎機能低下を引き起こし、さらに心臓血管系発作の発症を長い経過のうちに呈する頻度が増すことになる。疫学的な研究により尿蛋白が試験紙法で2+以上の場合、将来的な腎機能の予後の悪化をもたらすリスクが高まることが示され、一方、試験紙法1+以下ではそれほど予後の悪化に影響しないとされていることから⁵⁾、慢性腎臓病の治療において尿蛋白の最終的な目標を、完全寛解、あるいは少なくとも試験紙法1+（おおむね蓄尿で0.3 g/日）以下におくことが推奨される。ちなみに正常範囲の尿蛋白量は0.15 g/日未満とされている。

これまで腎炎・ネフローゼ症候群に対して柴苓湯が用いられるなかで、病型ごとの効果のメカニズムに関してはいまだ明らかではない。今回、ネフローゼ症候群を呈する微小変化型と膜性腎症の2症例に対して柴苓湯の投与後にすみやかな尿蛋白の減少あるいは陰性化に至った症例を経験したのでここに報告する。さらにこのような劇的奏効症例から柴苓湯

に応答するネフローゼ症候群の要因を検討した。

症例 1

症例：14歳、女性。

主訴：蛋白尿、全身倦怠感。

家族歴：とくになし。

既往歴：とくになし。

現病歴：生来健康で、中学生の学業とともに運動部の課外活動として陸上競技にも積極的に参加していた。春の学校検診で潜血の伴わない蛋白尿を指摘された。また運動部の練習が以前よりも疲れやすと感じられるようになった。再検査のため、近医に受診したところ多量の蛋白尿が認められ、尿蛋白定量3.5 g/日、血中総蛋白5.8 g/dlを指摘された。そのため精査目的で紹介にて当方に来院したが、外来検査においても1日尿蛋白量が5.2 gと多く、外来にて柴苓湯エキス剤（ツムラ社）9.0 g分3食間にて開始した。運動は学校体育を見学し運動部活動を休むよう指示し、その後、精査のため入院となった。

入院時身体所見：身長163 cm、体重51 kg、血圧125/80 mmHg、胸部に心雑音なく、呼吸音も正常肺胞音を呈した。腹部は肝脾の腫大なく、また腹水なし。四肢の所見として下腿浮腫も認めなかった。

漢方医学的所見：舌の色は淡紅で、苔は薄く白かった。腹部は軽度の胸脇苦満を呈したが、腹力や腹筋の緊張の程度に虚実の偏りは認めなかった。

入院時検査所見と経過：尿沈査では白血球5個/視野を認めたが、赤血球は認めなかった。血液一般検査では赤血球467万/mm³、白血球4,900/mm³、血小板29.4万/mm³と正常範囲であった。腎機能は、Cre 0.5 mg/dl、BUN 5 mg/dlと正常で、24時間Ccrも145 ml/minと正常であった。尿中NAGは16.7 U/lと上昇を認めた。肝機能はAST（GOT）13 IU/l、ALT（GPT）11 IU/lと、正常であった。総コレステロールは362 mg/dlまで上昇し中性脂肪も198 mg/dlと高値であった。血清学的には抗核抗体が弱陽性を呈したが、補体の低下は見られず、抗Sm抗体も陰性で、HBVおよびHCV関連の検査値も陰性であった。血清免疫グロブリンは、蛋白尿の存在に一致してIgG 860 mg/dlと低下していた。またIgEの上昇は認めなかった。胸部X線写真では異常所見を認めず、腎の超音波検査では両側とも形態は正常であった。

ヘマトキシリン・エオジン染色

IgM 免疫染色

図1 症例1の腎生検所見

左は光顕ヘマトキシリン・エオジン染色像を、右は蛍光抗体法 IgM 所見を示す。光顕所見はほぼ正常範囲で、蛍光法では免疫グロブリン IgM の粗大顆粒状沈着がメサンギウム領域に認められる。

図2 症例1の治療経過

柴苓湯の投与とともに急速な尿蛋白の低下が認められた。外来治療に移行し運動の再開とともに一時的に尿蛋白の増加を呈したものの、その後は完全寛解に至った。

入院後直ちに実施した腎生検では、図1に示すようにヘマトキシリン・エオジン染色にてメサンギウム領域の細胞増殖が軽度認められるものの、基質の増生は認められず、糸球体毛細血管の肥厚も認められなかった。また尿細管・間質領域の病変も認められず、光顕所見としてはほぼ正常範囲にあった。蛍光抗体法では免疫グロブリンのうちIgMのみが軽度メサンギウム領域に沈着している所見が認められ、補体成分C3、C4、C1qは陰性であった。

これらの所見は微小変化型ネフローゼ症候群の組織診断に合致するものであった。

治療としては柴苓湯を単独にて外来時から続行していたが、図2に示すように腎生検後の蓄尿結果で急激に尿蛋白の低下が認められ1.5 g/日になっていたため、微小変化型ネフローゼ症候群に対する一般的な治療薬としてのステロイド治療は行わず、ジピリダモール等の抗血小板薬も併用しなかった。約3週間の入院経過において、尿蛋白は0.3 g/日に低下

マッソン・トリクローム染色

IgG 免疫染色

図3 症例2の腎生検所見

左は光顕マッソン・トリクローム染色像を、右は蛍光抗体法 IgG 所見を示す。光顕所見ではやや糸球体基底膜が厚く、蛍光法では免疫グロブリン IgG の顆粒状沈着が糸球体毛細血管に沿って認められる。

図4 症例2の治療経過

各種の治療薬にて安定していたが、尿蛋白の増加とともに再発した。柴苓湯の投与とともに再び、すみやかな尿蛋白の低下が認められた。総コレステロールは尿蛋白に似た時間的変動を呈し、血清アルブミンは鏡像の変化が観察された。

したため、外来での治療・経過観察に移行した。

退院後、外来での蓄尿検査で2.0 g/日の尿蛋白量に増加し、日常生活を尋ねたところ、陸上競技の運動部活動に参加しているとのことであったので、運動の制限を再度すすめた。その後、尿蛋白は再度低下し、治療開始から4ヵ月後に正常範囲(0.15 g/日未満)の0.1 g/日になったため、運動部活動を許

可した。その後も尿蛋白は正常範囲内にとどまり、血清アルブミン値の上昇と、血清コレステロール値の低下をみた。運動を許可して6ヵ月後にも安定した完全緩解が確認されたので、服薬を中止して経過をみたが、休薬の半年後においても再発の所見は見られていない。

症例 2

症例：78歳，男性。

主訴：下腿浮腫。

家族歴：兄に肺結核とC型肝炎。

既往歴：とくになし。

現病歴：8年前に21 g/日の多量の尿蛋白を呈し，腎生検で特発性膜性腎症と診断された。プレドニゾン60 mgやシクロフォスファミドの治療にて尿蛋白の安定化とともに後者を中止。プレドニゾンの減量を続け，2.5 mg/日を維持量とし，抗血小板剤，カルシウム拮抗薬，ロサルタン等の併用にて安定していた。しかしながら，急に2.7 kgの体重増加とともに両下肢に中等度の浮腫を生じた。この際4.4 g/日の尿蛋白を呈し，血清アルブミン2.6 g/dlと低下し，コレステロールは245 mg/dlと高値が認められた。

再発時身体所見：身長169 cm，体重84 kg，血圧130/80 mmHg，顔面は色白で浮腫状。胸部は心雑音なく，呼吸音は正常肺胞音を呈した。腹部では肝脾の腫大なく，腹水に相当する波動も認めなかった。四肢の所見として，下腿浮腫を中等度に認めた。

漢方医学的所見：舌は浮腫状で，舌苔は白く厚い。胸脇苦満を中等度に認めた。

検査所見：図3にネフローゼ症候群を初発の際の腎生検所見を示す。光顕所見としてはメサングウム領域の細胞増殖や基質の増生は認められない。糸球体毛細血管基底膜の肥厚を認める。糸球体毛細血管腔内はうっ血傾向を呈する。尿細管・間質領域の病変は認められない。蛍光抗体法では免疫グロブリンIgGが顆粒状に基底膜に沿って沈着しているのが認められた。これらの所見は特発性膜性腎症の組織診断に合致するものであった。また少量のIgGが間質・尿細管上皮細胞にも認められ，ネフローゼ時の漏出所見を示唆するものであった。

尿沈査では赤血球0-3個/視野を認めたが，白血球は認めなかった。血液一般検査ではヘモグロビン13.5 g/dlと貧血なく，白血球4,900/mm³および血小板16.6万/mm³も正常範囲であった。腎機能は，Cre 1.0 mg/dl，BUN 24 mg/dlと正常で，24時間Ccrも106 ml/minと正常であった。尿中NAGは11.0 U/lと上昇を認めた。肝機能はAST (GOT) 26 IU/l，ALT (GPT) 13 IU/lと，正常であった。総コレステロールは245 mg/dlと上昇したが，中性

脂肪は135 mg/dlにて正常範囲であった。血清学的には炎症反応としてCRP 0.2 mg/dlと陰性で，HBVおよびHCV関連の検査も陰性であった。DEXA法 (Dual Energy X-ray Absorptiometry) による骨密度は全身の骨の各部位で低下し，左前腕橈骨の遠位部においては照射面積あたりで同年代の平均値-2 sdを下回る0.567 g/cm²の骨密度であって，骨粗鬆症が示唆された。

治療経過：ネフローゼ症候群が明らかになった時点で，治療方針として高齢であることと骨粗鬆症の合併からステロイドの大量による治療はふさわしくないと考えられ，少量の増量かシクロスポリン等の免疫抑制薬の選択を考慮して入院治療をすすめた。ご本人はなかなか免疫抑制療法のための入院の決断がつきがたく，柴苓湯エキス剤9.0 g分3食間を開始した。経過を図4に示すが，柴苓湯の開始後，外来での蓄尿検査にて4週間後に尿蛋白はそれまでの4.4 g/日から1.3 g/日に低下が見られ，血清アルブミンの上昇，総コレステロール値の低下を伴った。柴苓湯治療の8週間後には尿蛋白0.3 g/日に低下し，その後も減少して安定した緩解状態を維持している。

考察

ネフローゼ症候群は多量の尿蛋白と血清蛋白の低下を特徴とし，多くの場合，浮腫と高コレステロール血症を伴う。ネフローゼ症候群にはいくつかの病型が知られているが，そのうち微小変化型ネフローゼ症候群は小児期から青年期にかけて，若い世代にしばしばみられる。国際小児腎臓病研究 (ISKDC) ではプレドニゾン60 mg/m²/日を4週間連日投与し，引き続き40 mg/m²/日を3投4休 (または隔日投与) にて4週間投与という治療設計が行われており，約80%が寛解にいたるが，再発の頻度も高いことが知られている⁶⁾。一方，特発性膜性腎症は成人に多い組織型であり，これまでの治療成績として，副腎皮質ステロイドが有効であったとする報告⁷⁾と予後に差がなかったという報告との両者がみられるが⁸⁾，わが国ではステロイド使用群で寛解例を多く含むことが指摘されている。さらに海外ではアルキル化薬のクロラムブシルが有効であったという報告もみられる⁹⁾。わが国ではクロラムブシルの代わりに同等のものとしてシクロホスファミドが用いられてきたが，アルキル化薬においては副作用がやや多

く使用に際して特に注意を払う必要がある。最近になり、より副作用の少ない免疫抑制薬が出現しネフローゼ症候群を呈する膜性腎症に試みられ、シクロスポリンや海外ではミコフェノール酸モフェチル (MMF) による報告がなされるようになった¹⁰⁾¹¹⁾。このような経過を背景に、日本腎臓学会によるわが国での膜性腎症の治療指針として、ネフローゼ症候群を呈する膜性腎症に副腎皮質ステロイド40 mgを抗血小板薬とともに用い、ステロイド抵抗例ではシクロホスファミド、ミゾリビン、シクロスポリンを選択する治療法が示されている³⁾。さらに最近ではアンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬を用いて糸球体内圧と尿蛋白量を軽減し臓器保護作用を発揮することも知られるようになった。

漢方治療に関して、柴苓湯の尿蛋白抑制効果については慢性腎炎・ネフローゼ症候群での蛋白尿の減少や¹²⁾、小児の比較的に活動性のゆるやかなIgA腎症に対して2年間の経過観察における血尿・蛋白尿の減少による有効性に関するものがある¹³⁾。これを受けて、日本小児腎臓病学会の小児IgA腎症治療ガイドラインでは軽症例に対してアンジオテンシン変換酵素阻害薬あるいは柴苓湯のいずれかを投与することが推奨されている¹⁴⁾。また小児のステロイド感受性ネフローゼ症候群における漢方薬の再発抑制効果についてのスタディーは、今後考慮されなければならないとのコメントがガイドラインに付記されている¹⁵⁾。膜性腎症によるネフローゼ症候群の漢方治療に関して、興味深いことにごく最近になって米国の腎臓病専門誌に漢方薬が奏効した1症例の経過の症例報告が掲載された¹⁶⁾。シクロスポリンは無効でミコフェノール酸モフェチルでは効果が弱かった膜性腎症・ネフローゼ症候群の77歳女性に対して、その後、中医師の処方ではShen-Yan Siwei Pian (腎炎四味片) による治療を開始したところ良好な尿蛋白の低下をみたとのことである。この症例ではいったんやめたところ再発し、再投与でも効いたことから再現性も認められている。このShen-Yan Siwei Pianは、黄耆のほか黄芩、胡枝子、石韋から構成されている¹⁷⁾。この症例報告のなかでは黄耆のみが強調されているが、柴苓湯には黄耆は配合されていないものの黄芩は配合され、これまで黄芩のフラボノイドによる酸化ストレス軽減作用が知られることか

ら¹⁸⁾¹⁹⁾、この報告での治療効果には黄芩の寄与も考えられる。

今回、経験したネフローゼ症候群の2例における組織診断は、それぞれ微小変化型と、膜性腎症であった。最初の症例は、ステロイド治療も念頭に置き入院精査を開始したが、その前に外来受診時に開始した柴苓湯の使用とともに速やかに緩解に至った。外来治療に移行して運動部活動を再開したため、一時、尿蛋白の増加をみたものの、その後は順調な完全寛解に至り、半年後に柴苓湯を休薬してからも再発をみていない。なお、本症例では腎生検組織においてメサングウム領域に軽度のIgMの沈着をみており、微小変化型ネフローゼ症候群のサブタイプとしてIgM腎症とすることも可能である²⁰⁾。微小変化型におけるIgM沈着の頻度は高くなく、非特異的な取り込みの可能性もある。二番目の症例は、膜性腎症とすでに診断されており、安定していた経過をたどっていたところにネフローゼ症候群を再発したものである。78歳という高齢で、骨粗鬆症の合併から少量のステロイドの増量かシクロスポリンによる治療を考慮していたが、本人の同意がすぐには得られず、柴苓湯を用いたところ奏効したものである。

腎炎・ネフローゼ症候群に対して柴苓湯がしばしば用いられているが、尿蛋白抑制効果のメカニズムに関して種々のものが考えられる。我々はこれまで実験的なメサングウム増殖性糸球体腎炎であるThy-1腎炎において、柴苓湯が増殖中の細胞の核抗原を認識するproliferative cell nuclear antigen (PCNA) 陽性細胞数やマクロファージ浸潤、フィブロネクチンの蓄積を抑制することに伴って、尿蛋白を低下させることを報告してきた²¹⁾²²⁾。糸球体基底膜における血漿蛋白、とくにアルブミン分子の透過性を防ぐ機構としてサイズバリアとチャージバリアが考えられており、蛋白尿の出現の背景として、各種の病型においてこのうちいずれかあるいは両者の破綻が透過性亢進につながることを示されている²³⁾。ヒトのIgA腎症やラットThy-1腎炎のようなメサングウム増殖性糸球体腎炎における主病変はメサングウム領域であるが、しばしば糸球体毛細血管にも炎症の波及による組織障害を引き起こすことが知られている。この際の糸球体毛細血管基底膜における血漿蛋白の透過性亢進は、組織障害を伴うことからサイズバリアの破綻が主体であると考えられる。

その理由として治療による尿蛋白の減少も時間的にやや遅れて生じ、尿所見の完全な正常が短期間に見られることは希である。これに対して、微小変化型ネフローゼ症候群における血漿蛋白透過性亢進の機序は基底膜の陰性荷電の低下によるチャージバリアの破綻であって、一般的なステロイド治療が行われる場合の反応性はすみやかな尿蛋白の減少が見られることが多く、尿蛋白の陰性化も速やかに得られることが多いが、この病型におけるステロイド治療の問題点は、減量時の再発がしばしば見られることである。一方、特発性膜性腎症は糸球体毛細血管基底膜の上皮下に免疫複合体の沈着が認められ、ステロイド等による治療への反応性も時間を要することが多く、サイズバリアの破綻による透過性の亢進が考えられている。

今回のネフローゼ症候群を呈する微小変化型と膜性腎症のそれぞれ1例は柴苓湯の投与後にすみやかな尿蛋白の減少あるいはまったくの陰性化に至ったことから、時間的経過の速さからチャージバリアの障害が関与していた可能性が示唆される。微小変化型ネフローゼ症候群はステロイドに対する反応性は良好であるが、減量時の再発もしばしばみられることから、柴苓湯の併用によるステロイドの減量効果と再発の予防効果が期待される。膜性腎症はおおむねゆるやかな経過をたどり、ネフローゼ症候群の基準をはるかに超える尿蛋白の場合はステロイドや免疫抑制薬の使用を考慮すべきであるが、基準を少し上回る場合は、耐糖能障害や骨粗鬆症、あるいは感染症合併などの背景を考慮し抗血小板薬やアンジオテンシン変換酵素阻害薬・アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬とともに柴苓湯の使用を検討する余地が考えられる。

内皮型一酸化窒素(NO)合成酵素(eNOS)によって産生されるNOは腎保護的に働き、その消失により蛋白尿の増加や腎病変の進行を引き起こすことが知られている²⁴⁾。また酸化ストレスのスカベンジャー(消去剤)はeNOSの発現を回復することも知られ²⁵⁾、さらに柴苓湯に含まれる柴胡のsaikosaponin-cおよびdや²⁶⁾、黄芩のフラボノイドであるbaicalein, baicalin, wogoninが酸化ストレスを軽減することに関する報告も多くみられる¹⁸⁾¹⁹⁾。そこで今回の2症例におけるすみやかな尿蛋白減少の治療効果の一部に酸化ストレスの改善がかかわって

いることが推測される。糸球体基底膜の蛋白透過性に関する柴苓湯の影響に関して、今後さらに基礎的・臨床的な解析を進めることが望まれる。

本研究の一部は第58回日本東洋医学会総会(2007年広島)におけるラウンドテーブルディスカッション1「劇的に効いた症例」において発表した。

文献

- 1) 上田 泰：総括研究報告．厚生省特定疾患ネフローゼ症候群調査研究班昭和48年度研究業績，7-9 (1974)
- 2) 東條静夫：治療・予後分科会まとめ．厚生省特定疾患ネフローゼ症候群調査研究班昭和49年度研究業績，88-89 (1975)
- 3) 堺 秀人，黒川 清，斉藤喬雄，椎木英夫，西慎一，御手洗哲也，横山 仁，吉村吾志夫，頼岡徳在：難治性ネフローゼ症候群(成人例)の診療指針—平成13年度までの調査研究より—，日腎会誌，**44**，751-761 (2002)
- 4) Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*, **351**, 1296-1305 (2004)
- 5) Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, Takishita S: Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int*, **63**, 1468-1474 (2003)
- 6) Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM Jr: Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Am Soc Nephrol*, **8**, 769-776 (1997)
- 7) Kida H, Asamoto T, Yokoyama H, Tomosugi N, Hattori N: Long-term prognosis of membranous nephropathy. *Clin Nephrol*, **25**, 64-69 (1986).
- 8) Cattran DC, Delmore T, Roscoe J, Cole E, Cardella C, Charron R, Ritchie S: A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*, **320**, 210-215 (1989)
- 9) Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B: Methylprednisolone plus chlorambucil as compared with methylprednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy. The Italian Idiopathic Membranous Nephropathy Treatment Study

- Group : N Engl J Med, **327**, 599-603 (1992)
- 10) Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, Maxwell DR, Kunis CL : North America Nephrotic Syndrome Study Group. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy : a randomized trial. *Kidney Int*, **59**, 1484-1490 (2001)
 - 11) Miller G, Zimmerman R 3rd, Radhakrishnan J, Appel G : Use of mycophenolate mofetil in resistant membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis*, **36**, 250-256 (2000)
 - 12) 東條静夫, 吉利和, 長沢俊彦, 成田光陽, 宮原正, 西山敬介, 波多野道信, 本田西男 : 慢性糸球体腎炎ネフローゼ症候群における医療用漢方製剤 : 柴苓湯 (TJ-114) の臨床効果 [第1報] 多施設オープン試験. *腎と透析*, **31**, 613-625 (1991)
 - 13) 吉川徳茂, 伊藤拓, 酒井糾, 武越靖郎, 本田雅敬, 栗津緑, 伊藤克己, 飯高喜久雄, 小板橋靖, 山岡完次, 中川喜美子, 中村肇, 松山壮一郎, 清野佳紀, 武田修明, 服部新三郎, 二宮誠, 日本小児IgA腎症研究会 : 巣状・微小メサンギウム増殖を示す小児期IgA腎症における柴苓湯治療のプロスペクティブコントロールスタディ. *日腎会誌*, **39**, 503-506 (1997)
 - 14) 日本小児腎臓病学会 : 小児IgA腎症治療ガイドライン (<http://www.jspn.jp/IgA.pdf>)
 - 15) 日本小児腎臓病学会 : 小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン (<http://www.jspn.jp/0505guideline.pdf>)
 - 16) Ahmed MS, Hou SH, Battaglia MC, Picken MM, Leehey DJ : Treatment of idiopathic membranous nephropathy with the herb *Astragalus membranaceus*. *Am J Kidney Dis*, **50**, 1028-1032 (2007)
 - 17) <http://www.verycome.com.cn/SHENYANSI-WEIPIAN/index.html>
 - 18) Aoyagi K, Narita M : Clinical effect of Saireito (TJ-114) on chronic glomerulonephritis and nephrotic syndrome and its effect on active oxygen generation. In *Medicines of Plant Origin in Modern Therapy*. 44-45, Oxford Clinical Communications, Oxford (1990)
 - 19) Gao Z, Huang K, Xu H : Protective effects of flavonoids in the roots of *Scutellaria baicalensis* Georgi against hydrogen peroxide-induced oxidative stress in HS-SY5Y cells. *Pharmacol Res*, **43**, 173-178 (2001)
 - 20) Hsu HC, Chen WY, Lin GJ, Chen L, Kao SL, Huang CC, Lin CY : Clinical and immunopathologic study of mesangial IgM nephropathy : report of 41 cases. *Histopathology*, **8**, 435-446 (1984)
 - 21) Liu N, Makino T, Honda G, Muso E, Kita T, Ono T : Suppressive Effects of Sairei-to on Mesangial Proliferation in a Rat Model of Glomerulonephritis. *Clin Exp Nephrol*, **8**, 216-222 (2004)
 - 22) Ono T, Liu N, Makino T, Nogaki F, Muso E, Honda G, Kita T : Suppressive mechanisms of Sairei-to on mesangial matrix expansion in rat mesangioproliferative glomerulonephritis. *Nephron Exp Nephrol*, **100**, e132-e142 (2005)
 - 23) Groffen AJ, Veerkamp JH, Monnens LA, van den Heuvel LP : Recent insights into the structure and functions of heparan sulfate proteoglycans in the human glomerular basement membrane. *Nephrol Dial Transplant*, **14**, 2119-2129 (1999)
 - 24) Zhao HJ, Wang S, Cheng H, Zhang MZ, Takahashi T, Fogo AB, Breyer MD, Harris RC : Endothelial nitric oxide synthase deficiency produces accelerated nephropathy in diabetic mice. *J Am Soc Nephrol*, **17**, 2664-2669 (2006)
 - 25) Onozato ML, Tojo A, Goto A, Fujita T : Radical scavenging effect of gliclazide in diabetic rats fed with a high cholesterol diet. *Kidney Int*, **65**, 951-960 (2004)
 - 26) 青柳一正, 成田光陽 : 活性酸素と腎障害 : 和漢薬の効果. *和漢医薬学会誌*, **4**, 215-218 (1987)