臨床報告

腎移植術後の蛋白尿に対する
柴苓湯投与の効果国方 聖司 石井 徳味
秋山 隆弘 栗田 孝The Clinical Effects of Sairei-to on Renal Transplanted Patients
with ProteinuriaSeiji KUNIKATA Tokumi ISHII
Takahiro AKIYAMA Takashi KURITA

1) M.D., Department of Urology, Kinki University School of Medicine, 377-2, Onohigashi, Osaka-Sayama-shi, Osaka 589, Japan

Abstract Although there are many treatment methods for proteinuria in renal transplanted patients, none have been found to be definitively effective.

We examined the clinical effects of the administration of Sairei-to on 11 renal transplanted patients with proteinuria. Clinical evaluation was carried out over six months of administration. The patients were divided into the chronic rejection group, consisting of four patients, and the non-chronic rejection group. Although no improvement was seen in the chronic rejection group, three out of seven patients in the non-chronic rejection group showed improvement in proteinuria, and one exhibited improved kidney function. In one of the improved proteinuria cases, a reduction in nephrotoxicity of the immunosuppressor FK506 was suggested.

According to these results, Sairei-to may be effective in the treatment of proteinuria in renal transplanted patients without chronic rejection.

Key words: renal transplantation, proteinuria, Sairei-to

Nihon Toyo Igaku Zasshi (Japanese Journal of Oriental Medicine), 45, 911-917, 1995
(accepted Aug 12, 1994)

緒言

腎移植後の主な蛋白尿の原因としては、慢性拒絶反応、腎炎の再発、*de novo* 腎炎等が考えられる。しかし、いずれの疾患においても特に有効

な治療法はなく、蛋白尿、腎機能障害の進行とともに移植腎の廃絶がしばしば経験される。今回、糸球体腎炎、ネフローゼ症候群に有効とされている柴苓湯を¹⁾²⁾、腎移植後の蛋白尿治療に試みたので報告する。

1) 医，近畿大学医学部泌尿器科，大阪，〒589 大阪狭山市大野東377-2
[1994年8月12日受理]

対象ならびに方法

近畿大学泌尿器科に通院中の腎移植術後患者で、蛋白尿を有する生体腎移植7例と死体腎移植4例の合計11例を対象とした。男性9例、女性2例であり、年齢は22～56歳の平均38.4歳であった。移植経過年数は、7カ月～3年9カ月の平均2年9カ月であった。移植腎生検は6例に施行され、4例は慢性拒絶反応、1例はFK506の腎毒性、1例は糖尿病性腎症と診断されていた。また残る生検をされていない5例は、臨床的症状、所見から慢性拒絶反応を認めない症例と判断した。カネボウ柴苓湯は、6例に8.1g/日、5例に5.4g/日が投与され、投与6カ月以上経過して治療効果の判定が行われた。11例中4例の症例では、柴苓湯投与以前から尿蛋白に対してメシル酸カモスタットの投与が行われており、これに柴苓湯を併用した。尿蛋白の検査としては、外来受診時の随意時尿の蛋白濃度、 α_1 -microglobulin、 β_2 -microglobulin (MG) 濃度を柴苓湯投与前より経時的に測定した。治療効果判定は、柴苓湯の投与6カ月以降に行い、この間の免疫抑制剤、ステロイドの維持量は変更しなかった。

結 果

柴苓湯投与以前から随意時尿の尿蛋白の推移をみるに、慢性拒絶反応と診断されていたものでは、尿蛋白量の変動が大きいのが特徴であった。慢性拒絶反応症例の尿蛋白の推移をみるに、3例が増悪傾向を示し、1例は尿蛋白に変動はみられなかった(図1)。これらの慢性拒絶反応例の腎機能として血清Crの推移をみるに、2例は安定していたが、2例は機能低下が進行した(図2)。一方、拒絶反応を認めない症例では、1例が急激に尿蛋白の増悪をみたが、これはこの時期に糖尿病の増悪が起り、糖尿病性腎症によるものと考えられた。この症例を除いては、尿蛋白が悪化したものはなく、3例が尿蛋白の軽快傾向、3例が不変傾向を示した(図3)。これらの症例の腎機能を血清Crの推移でみるに、2例は機能低下を、1例は機能軽快を、4例は不変傾向を示した(図4)。

尿中の α_1 -MG、 β_2 -MGを柴苓湯の投与前後で検討するに、 α_1 -MGは慢性拒絶反応では全例で悪化傾向を示したが、拒絶反応を認めないものでは2例に下降傾向を示した(図5)。一方、尿中 β_2 -MGは、慢性拒絶反応例では悪化と改善の両

図1 慢性拒絶反応例における柴苓湯投与前後の尿蛋白の推移

方の症例がみられ、特に有意な傾向はみられなかった。慢性拒絶反応を認めない症例では、1例に改善をみた(図6)。

代表的症例を2例提示する。
症例1は、39歳の女性である。19歳時より慢性糸球体腎炎にて血液透析が行われた。35歳時、1

〈慢性拒絶反応例〉

図2 慢性拒絶反応例における柴苓湯投与前後の血清 Cr の推移

〈慢性拒絶反応でない症例〉

図3 慢性拒絶反応を認めない症例における柴苓湯投与前後の尿蛋白の推移

歳6カ月の幼児から両側腎を一塊として死体腎移植が行われた。術後順調に経過するも、移植1年頃より徐々に尿蛋白が出現し、増悪傾向を示した。このためメシル酸カモスタットを投与し軽度

の尿蛋白の減少がみられたが、尿蛋白は依然として持続した。このため柴苓湯を5.4g/日の併用投与すると、尿蛋白はさらに減少し、50mg/日以下となった。この間、免疫抑制は、predonisolone

〈慢性拒絶反応でない症例〉

図4 慢性拒絶反応を認めない症例における柴苓湯投与前後の血清Crの推移

〈尿 α_1 -MG〉

図5 柴苓湯投与前後の尿 α_1 -MGの推移

〈尿 β_2 -MG〉

図6 柴苓湯投与前後の尿 β_2 -MGの推移

5 mg/日, Azathiopurine 50mg/日, cyclosporine 100mg/日を投与していた(図7)。

症例2は, 38歳の男性である。29歳時より慢性糸球体腎炎にて血液透析が行われた。1991年6月に死体腎移植が行われ, 術後より免疫抑制剤としてFK506, prednisolone が投与された。術後拒絶反応もなく順調に経過するも, 術直後より尿

蛋白が出現した。これは, FK506の腎毒性によるものと考え, FK506を6 mg/日から4 mg/日まで減量し, 尿蛋白は約100mg/dlに下降した。しかし依然として尿蛋白が持続するため, 柴苓湯を8.1g/日投与すると, 徐々にあるがさらに尿蛋白の減少がみられた。この間, FK506 4 mg/日, prednisolone 10mg/日の維持量にて, 投与量に

図7 症例1 39歳, 女性

図8 症例2 38歳, 男性

変更はなかった(図8)。

考 察

西洋医学では疾患を診断し、その疾患の病因にもとづいて治療を行うのに対して、漢方医学では患者の“証”(漢方診断)により漢方薬が処方される。腎移植患者に対してもこの“証”にもとづいて、漢方処方がなされるべきであるが、われわれの西洋医学の診断の場で、経験論的な“証”を診断し漢方薬を選択使用することはきわめて困難である。しかし近年、数種の漢方薬において、“証”を離れた西洋医学的処方での有効性が示されており、今回移植患者の“証”と無関係に柴苓湯を投与し、この蛋白尿への有効性を検討した。

われわれは、病態機序の違いから、蛋白尿患者を慢性拒絶反応例、慢性拒絶反応を認めない症例にわけ検討した。慢性拒絶反応を認めないものには、再発腎炎や *denovo* 腎炎が含まれているものと思われるが、この3例に蛋白尿の改善をみた。このうちの1例は、免疫抑制剤のFK506の腎毒性によるものと判断され、柴苓湯が薬物による腎毒性を軽減する可能性が示唆された。柴苓湯は、慢性糸球体腎炎、ネフローゼ症候群に有効とする報告もみられ¹⁾²⁾、この抽出成分であるサイコサポニン³⁾は、免疫学的機序を介さず直接的に糸球体に作用して蛋白尿を軽減するとされている³⁾。今回の改善例もこの作用が関与していると推定されるが、尿細管性蛋白の *microglobulin* も2例に低下傾向を認め、他の作用も関与している可能性がある。腎機能への効果は、拒絶反応を認めないものでは悪化傾向を示したものはなく、逆に1例に軽快をみており、この評価にはもう少し長期の経過観察が必要であろう。

慢性拒絶反応、慢性糸球体腎炎とも体液性免疫反応が関与しているといわれ、種々の治療が行われているが満足すべきものはない。われわれも抗凝固剤のメシル酸カモスタットを蛋白尿患者に投与したが、期待したほどの改善はなく、今回の4例はメシル酸カモスタット投与の後に柴苓湯が併用投与された。慢性拒絶反応の明確な機序が不明であり、柴苓湯がこれにどう影響をおよぼすのか

を推定するのは困難である。しかし柴苓湯にはステロイド増強作用、ラジカルスカベンジャー作用があると報告されており⁴⁾⁵⁾、拒絶反応に有効な可能性はあろう。実際に漢方薬を腎移植へ適用した報告は数少ないが、柴苓湯と他の漢方薬の併用により慢性拒絶反応に有効であったとする報告もみられる⁶⁾⁷⁾。今回の検討では、慢性拒絶反応と診断されていたものに腎機能、蛋白尿の改善をみたものはなく、4例中の3例が尿蛋白の増悪をみている。これは、慢性拒絶反応による腎組織障害が慢性糸球体腎炎と比較し速やかに進行するため、柴苓湯ではこの進行を防止できなかったためかと思われる。ただ慢性拒絶反応例では、随意時尿の蛋白濃度の変動が比較的大きく、正確な評価には蓄尿による1日排泄量の測定が必要だったかもしれない。

長期経過した腎移植患者の治療では、慢性拒絶反応が重要視され、蛋白尿は慢性拒絶反応に付随したものと考えられがちである。しかし蛋白尿患者には、再発腎炎や *de novo* 腎炎等が含まれており、柴苓湯が有効な治療となろう。また今後は、柴苓湯の効果を漢方的証と関連して検討する必要がある。

結 論

蛋白尿を有する腎移植11例の患者に、柴苓湯を投与しこの効果を検討した。慢性拒絶反応と診断されていた4例では、蛋白尿の改善をみたものはなかった。しかし慢性拒絶反応を認めない7例では、3例に改善傾向がみられ、またほかの3例は不変傾向であった。柴苓湯は、慢性拒絶反応をみとめない腎移植後の蛋白尿症例には、有効と考えられた。

稿を終わるにあたり、本研究の助成をしていただいた高橋クリニック(院長高橋香司先生)に感謝いたします。

文 献

- 1) 山本駿一, 土田弘基, 倉山英昭, 和泉佳子: 慢性糸球体腎炎に対する柴苓湯の臨床的有用性の検討, *prog. Med.*, **9**, 213-218, 1989
- 2) 吉川徳茂, 伊藤 拓: 小児腎疾患の漢方治療, ネ

- フローゼ症候群, 現代東洋医学, **12**, 24-27, 1991
- 3) 阿部博子: 実験的ネフローゼ症候群に対する柴苓湯の作用, 漢方医学, **11**, 15-21, 1987
- 4) 田代眞一: 小児腎疾患と柴胡剤, 柴苓湯のステロイド増強作用と線維芽細胞増殖抑制作用, 漢方医学, **10**, 12-19, 1986
- 5) 青柳一正, 成田光陽: 活性酸素と腎障害, 和漢薬の効果, *Pharma. Medica*, 増刊号, 24-28, 1988
- 6) 白水俱弘, 岡 直剛, 米村智弘, 林田 裕, 戸井 雅和: 腎移植後の高度蛋白尿に対して駆瘀血剤併用免疫抑制療法を試みている1症例, 漢方医学, **9**, 16, 1985
- 7) 玉置 透, 伊保谷憲子, 川口美香, 加地紀夫, 吉田雅治, 河野和之, 松野直徒, 田中三津子, 小崎正巳, 山田光胤: 腎移植後慢性期の腎機能低下に対する漢方療法の有用性について, 漢方診療, **10**, 15-17, 1991

要旨 腎移植患者の蛋白尿に対する治療は, 種々の治療が試みられているが, 明確に有効なものはない。われわれは, 11例の蛋白尿を有する腎移植患者に柴苓湯を投与し, この効果を検討した。慢性拒絶反応の4例と慢性拒絶反応を認めない7例にわけ検討するに, 慢性拒絶反応例では改善したものはなかった。しかし慢性拒絶反応を認めない蛋白尿症例では, 3例に蛋白尿に軽快がみられ, 1例は腎機能の回復傾向がみられた。蛋白尿の軽快症例の1例では, 免疫抑制剤 FK506 の腎毒性を軽減する可能性が示唆された。蛋白尿を有する腎移植患者に対して, 柴苓湯は慢性拒絶反応を認めないものには有効であると考えられた。