腎泌尿器疾患の
特集 基礎と臨床

順天堂医学 41(3)
p. 303~310 (1995)

慢性糸球体腎炎治療の進歩**

——現状と夢——

Advances in the treatment of chronic glomerulonephritis
——present situation and future——

白 土 公* 富 野 康 日 己*

ISAO SHIRATO, M.D. YASUHIKO TOMINO, M.D.

慢性糸球体腎炎の治療は、薬物療法などの進歩により、ある程度の治療効果が望めるようになってきた。腎炎の存在を尿検査などからの確に判断し、必要な症例には病理診断を確実に行うことが治療法を決める上で重要である。治療の主体となる薬剤療法に加えて、食事療法や日常生活指導を的確に行えば、慢性糸球体腎炎の治療は望めないまでも、軽減・進展阻止・進行抑制を目指すことができる。現在検討が進められている低タンパク食やアンギオテンシン変換酵素阻害剤、さらにシクロスポリンの評価が定まれば、治療法の幅が広がるとともに、より高い治療効果が期待される。現在進行している分子生物学的な手法による研究は、腎炎の発症・進展に関与する様々な因子・細胞の特性を明らかにしつつあり、これまでとは異なった治療法が開発されるのも夢ではない。

キーワード：慢性糸球体腎炎，食事療法，薬物療法，サイトカイン，接着因子，細胞外基質

Key words : chronic glomerulonephritis, diet therapy, drug therapy, cytokine, adhesion molecule, extracellular matrix

慢性腎炎は急性発症に引き続くか、偶然の機会に発見された血尿あるいは（および）タンパク尿が、長期間（少なくとも一年以上）にわたって遷延・持続する病態と定義される。臨床病像は、急性期・潜在期・ネフローゼ期・慢性進行期・腎不全期・治癒期に分けられ、いくつかの病像の間には移行が見られる（図-1）。

慢性腎炎が完治することは基本的にはないので、すべての慢性腎炎が観察・治療の対象となる。潜

在期・治癒期を除いては積極的な治療が必要となる。慢性腎炎の治療は、腎炎の存在およびその種類・病変の程度を把握することから始まる。これらの評価に合わせて一般療法（日常生活制限や食事療法）を行い、さらに薬物療法から適切な治療法を選択する（図-2）。治療開始後は尿タンパクや腎機能などを指標にし、治療に対する反応を診ながら必要があれば適時変更を加える。

腎炎の診断

* 順天堂大学医学部内科学教室腎臓内科学講座

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan

** 第273回順天堂医学会学術集会（May 26, 1995 開催）
〔July 6, 1995 原稿受領〕

慢性腎炎患者が発見されるきっかけとして最も多いのが、健康診断等で受ける尿検査である。尿所見異常から腎炎の存在を的確に拾い上げるのが、慢性腎炎治療のスタートとなる。尿検査で発見さ

図-1 慢性腎炎の臨床病型

図-2 治療方針の決定

れた尿所見異常から、図-3に示すような基準で大まかに腎炎の存在を推測する。

1. 尿沈渣

血尿を含めた尿沈渣異常は腎炎の存在の有無を判断する有用な指標で、適切に採取・保存された尿に変形の強い赤血球（ドーナツ状に穴があいたもの）が多数存在したり（70 から 80% 以上）、硝子円柱以外の病的円柱（たとえば赤血球円柱や顆粒円柱など）がある場合には、糸球体腎炎が存在すると考える。しかし尿中の赤血球数や病的円柱は定量評価が難しく、次に述べる尿タンパクと異なり腎炎の程度を判断するには適さない。円柱

図-3 尿所見異常の見方

の種類も腎炎の程度を判断する材料とはならないが、筆者の個人的な経験では白血球円柱の出現は組織変化の強い腎炎の存在を示唆する所見と考えられる。

2. 尿タンパク

タンパク尿は尿沈渣異常と合わせて腎炎の存在を判断する有用な指標であるほかに、尿タンパク量は大きな指標であるが腎炎の重症度を推察する指標となる。随時尿で 50mg/dl 以下の尿タンパクで固定している場合は、腎炎が存在しても軽症であり外来で定期的に観察するのみで良いことが多い。 $50\text{mg/dl} \sim 100\text{mg/dl}$ の場合は、ある程度の活動性を持った腎炎の存在が示唆される。 100mg/dl 以上（特に 200mg/dl 以上）の場合は活動性が高い腎炎の可能性が強い。

3. 腎生検

尿検査から腎炎の存在が強く示唆され積極的な治療が必要と判断された場合には、最も確実に腎炎を診断できる腎生検を行い、腎炎の病理診断・組織障害度判断を行う。これによって様々な治療法の中からそれぞれの腎炎に適した治療法を選択したり、組み合わせることが可能となる。生検組織は光顕・蛍光抗体法・電顕で観察し、WHO の分類（表-1）に準じ組織病型診断を行い、加えて

表-1 原発性糸球体疾患の形態分類

1. WHO (1982 年)	
1. 微小変化型	minor glomerular abnormalities
2. 局所性・分節性病変*	focal/segmental lesions (with only minor abnormalities in other glomeruli)
3. びまん性糸球体腎炎	diffuse glomerulonephritis
a. 膜性糸球体腎炎 (慢性腎症)	membranous glomerulonephritis (membranous nephropathy)
b. 増殖性糸球体腎炎	proliferative glomerulonephritis
1) メサンギウム増殖性糸球体腎炎	mesangial proliferative glomerulonephritis
2) 管内性・増殖性糸球体腎炎	endocapillary proliferative glomerulonephritis
3) 膜性・増殖性糸球体腎炎 (I・III型)	mesangiocapillary (or membranoproliferative) glomerulonephritis, type I and III
4) dense deposit 糸球体腎炎 (dense deposit 病)	(膜性・増殖性糸球体腎炎II型) dense deposit glomerulonephritis (dense deposit disease) (membranoproliferative glomerulonephritis, type II)
5) 半月体形成性糸球体腎炎	(管外性・増殖性糸球体腎炎) crescentic glomerulonephritis (extracapillary proliferative glomerulonephritis)
c. 硬化性糸球体腎炎	sclerosing glomerulonephritis
4. 分類不能の糸球体腎炎	unclassified glomerulonephritis
5. Berger 病 (IgA 腎症)**	Berger's disease (IgA nephropathy) * 巣状糸球体硬化症, 局所性・分節性メサンギウム増殖性糸球体腎炎はこれに含まれる. ** IgA 腎症は, 全身性疾患に分類される.

組織障害度の程度を判断する.

4. 腎機能検査・血液検査

以上の検査に加え腎機能検査 (血清クレアチニ

ン値・クレアチニンクリアランス・PSP 15 分値) で腎臓の働きを把握し, 病型診断の参考になる血清補体価や免疫グロブリン値なども測定する.

治 療

慢性腎炎の治療の目的は, 治癒・軽減・現状維持・進行抑制に分けられる. 現状では治癒は望めず, 軽減・現状維持・進行抑制が治療の目標になる. 現在行われている治療には, 保存療法としての日常生活指導や食事療法と, 積極的治療としての薬物療法や血漿交換療法がある.

1. 生活指導

社会活動を含めた日常の生活は, 腎機能障害の程度に応じて制限が必要になる (表-2)¹⁾. 翌日に疲労が残るような過労・重労働・激しいスポーツは禁止する. 通学・通勤はできるだけ続けるようにする. 糸球体濾過値が短期間に低下する場合は安静を保ち, 身体への負荷をさらに激しく制限する.

2. 食事療法

食事療法の基本は, タンパク質と塩分の制限と, 必要十分なカロリーの補給である. 塩分の制限は高血圧や浮腫の程度に応じて決めるが, 正常血圧でも 10g/日以下にするのがよい. タンパク質は糸球体濾過値に応じて 0.6~1.0g/kg 体重/日の間で制限する. Brenner らが²⁾糸球体腎炎の悪化や進行には腎炎の種類に関わらず非免疫学的な機序である glomerular hyperfiltration (hypertension) が重要な役割を演じていることを提唱し, またタンパク制限食が糸球体血行動態を改善することを実験的に明らかにしたことより, タンパク制限

は単に腎機能に見合った制限からより積極的に腎炎の進行を遅らせることを期待して行われるようになってきた. ただしヒトの腎炎では Klahr ら³⁾

表-2 慢性糸球体腎炎患者の生活指導基準

慢性腎炎の病態	区分	5	4	3	2	1
	腎病態 腎機能 (Ccr ml/分)	ほぼ正常 (~90 程度)	ほぼ正常~軽度 低下 (90~70 程度)	中等度低下 (70~50 程度)	中程度ないし高 度低下 (50~30 程度)	高度低下 (30~透析導入前)
		病態は腎機能で区分したが、尿タンパク量、高血圧の程度により区分ランクを低くする 可能な場合、組織病型診断も加味して指導を調整する				
生活指導	生活一般	普通生活	普通生活~軽度制限	軽度制限 疲労を感じない範囲の生活	原則として制限 疲労を感じない範囲の生活	制限 疲労を感じない範囲の生活
	勤 務	普通勤務	普通勤務 ただし肉体的労働は制限 超過勤務・残業・夜勤などは病態に応じて調整	経過、業務の種類により普通勤務から座業まで、 残業・夜勤は避ける。 長時間の勤務は避ける	原則として軽勤務ないし制限勤務、 疲労を感じない範囲の産業を主とする。 超過勤務・残業・夜勤は避ける。 長時間の通勤は避ける	原則として軽勤務経過により勤務時間制限。 超過勤務・残業・夜勤は不可。 経過により要休養
	運 動	運動可 ただし腎病態の経過をみながら程度調整	原則として軽運動可 ただし腎病態の経過により程度調整、 マラソン・水泳等過激な運動は不可	原則として運動制限 経過により程度調整、 体力を維持する程度の運動は可	運動制限 体力を維持する程度の運動とする。 散歩やラジオ体操は可	運動制限 散歩やラジオ体操程度は可
	学 習 (教室での学習)	通学可	通学可 腎病態の経過に注意	原則として通学可 長時間の通学は避ける 経過により養護学校または特殊学級を併設した病院に入院して授業を受けることが望ましい	原則として普通学級に通学可、長時間の通学は避ける	原則として普通学級に通学可、授業のみ受けさせる
	体 育	児童生徒の教科体育は小児の腎臓病管理指導表に準ずる				
	家 事	普通に可	普通に可 経過により疲労を感じない程度に調整	疲労のない程度に可。 経過により程度調整	原則として疲労を感じない程度の軽い家事。 経過による程度調整	原則として疲労を感じない程度の軽い家事。 経過により程度調整
	妊娠・出産	一般に支障ない	一般に支障ないが、経過、腎組織病型を参考にして判定する事が望ましい	原則として勧められない	勧められない	勧められない
医 療	医 療	経過観察 腎病態により定期的受診 腎病態により、腎組織病型を確認することが望ましい	定期的受診	定期的受診	定期的受診 経過により入院治療	定期的受診 経過により入院治療
	食事療法	普通食 (塩分 10g/日程度)	原則として普通食 高血圧がある場合は塩分制限 (10~8g/日)	軽度制限食 塩分制限10~5g/日 タンパク制限1.3g/kg 病態に応じて程度調整	軽度制限食 塩分制限8~5g/日 蛋白制限1.0g/kg 病態に応じて程度調整	軽度制限食 塩分制限8~3g/日 タンパク制限0.5g/kg カリウム制限 病態に応じて程度調整
		詳細は腎臓食の区分を参照のこと				

- 〈注〉 1) これらの基準は原則的なものであり、特に区分5, 4の病期では病態が安定している状態に適用する。
 2) 尿所見、血液化学成分、腎機能などの経過をみて調整することが必要。
 3) 尿タンパクの多い者 (2g/日以上)、高血圧合併者 (拡張期血圧 95mmHg 以上) では区分を低いランクとする。
 4) 急速進行性腎炎は要治療のためこの表には含まれない。

によるタンパク制限食の無作為比較試験が示すように、実験動物のような明らかな改善を示すデータが得られていない。すでに腎機能が低下しはじめた患者を対象としている点に問題があるのかもしれない。腎機能正常の腎炎患者での結果が待たれる。

従来、ネフローゼ症候群に対しては高タンパク食を処方してきたが、血清タンパクの上昇は望めず、かえって腎機能を低下させる可能性があることがわかってきた。現在では腎機能に見合ったタンパク量をとるようにしている。

3. 薬物療法

薬物療法は現在の腎炎治療の中心で、治癒は望めないものの症例を選べば一定の効果（腎炎の改善・現状維持・進行抑制）が期待できる。現在用いられている薬剤には、抗血小板剤・ステロイドホルモン・免疫抑制剤・抗凝固剤・非ステロイド系消炎鎮痛剤（NSAID）・アンギオテンシン変換酵素阻害剤（ACE 阻害剤）がある。ACE 阻害剤以外の薬剤は、腎炎の発症・進展に関与する免疫反応や炎症反応に対する効果を期待して使用されている。非免疫学的機序として注目されている糸球体内高血圧に対する改善効果を示す ACE 阻害剤は、糖尿病性腎症ではある程度のタンパク尿減少と進行抑制が認められている。慢性腎炎でも同様な効果が期待され、現在検討が幅広く進められている。それぞれの薬剤の使い方をまとめ、実際の処方剤を表-3に示す。

抗血小板剤（ジピリダモール・塩酸ジラゼブ）は、尿タンパク減少効果を期待して使用される。腎炎が軽症なものでは単独で使用し、より重いものでは他剤と併用される。ジピリダモールでは300mg/日投与後約1ヵ月後で効果（タンパク尿の減少）が見られる。塩酸ジラゼブでは効果の発現はより遅いが、長期にわたり効果の持続が見られる。抗血小板剤の副作用には血管拡張作用に伴う頭痛があるが、少量から開始し300mgまで漸増することでおおよそ避けられる。稀ではあるが難治性の下痢が見られることがある。この下痢は止痢剤に反応せず、抗血小板剤の中止で速やかに消

表-3 薬剤の処方例

抗血小板剤

ジピリダモール：300 mg/day, 分3
塩酸ジラゼブ：150～300 mg/day, 分3

ステロイドホルモン

プレドニゾロン：40～60mg/day から暫減
*ステロイドパルス療法：メチルプレドニゾロン
500～1000mg/day を3日間点滴静注

抗凝固剤

ヘパリン：1万から2万単位持続点滴・4週間
全血凝固時間を正常の2倍前後に保つ
ワーファリン：1～5 mg/day, 分1・ヘパリン療法の後療法。TTを50%前後にする
ウロキナーゼ：6万単位・ワンショット静脈注射
2週から4週連日

免疫抑制剤

シクロフォスファミド：50～100mg/day・総量5～10g
アザチオプリン：50～100 mg/day・総量5～10g
シクロスポリン：3 mg/kg/day 前後で
最低血中濃度50ng/ml 前後にする

非ステロイド系消炎鎮痛剤

メフェナム酸：750 mg/day, 分3
インドメサシン：50mg/day, 分1または分2

アンギオテンシン変換酵素阻害剤

カプトプリル：37.5～75mg/dl, 分3
エナラプリル：5～10mg/day, 分2

combined therapy (カクテル療法)

ステロイド+免疫抑制剤+抗凝固剤+抗血小板剤

失する。

ステロイドホルモンは尿タンパクが多く、組織学的変化の強いものに使用する。プレドニゾロンを初回量として30～40mg/日（時に60mg/日）を4週間使用し、以後2～4週ごとに5mgずつ減量して、5～10mg/日を維持量とする。1から3年程度で中止する。ステロイドホルモンは糸球体硬化を促進する可能性があるため、組織学的に硬化病変が目立つ場合には原則として使用しない。ステロイドホルモンを使用する前には、消化管潰瘍性病変・感染症・糖尿病・眼科疾患（緑内障や

白内障)などをチェックし、副作用には十分な注意をする。難治性のネフローゼを示すものには、ステロイドホルモンの大量療法(パルス療法：メチルプレドニゾロン 100mg/day 点滴静注 3日間を1クール)を施行する。短期的にはタンパク尿減少効果に優れる。

抗凝固剤は生検組織でメサングウム細胞のいちじるしい増殖・細胞性半月体・係蹄壁の二重化が認められる場合、また蛍光抗体法でフィブリン・フィブリノーゲンの沈着が認められる場合に用いられる。抗血小板剤やステロイドホルモンと併用する。使用前に、凝固機能や消化管潰瘍性病変の検索が必要である。ヘパリン使用時にはしばしば軽度の肝機能異常(GOT・GPTの100前後への上昇)を経験するが、そのまま経過を観察しても重症化することは少ないし、ヘパリン製剤の変更でも改善する。

免疫抑制剤はステロイドホルモンなどによるタンパク尿のコントロールが難しいものや、ネフローゼを再発しやすいものに、補助的に使用する。シクロフォスファミドやアザチオプリンなどが用いられるが、多くの副作用(骨髄抑制・催奇形性・悪性腫瘍発現・胃腸障害など)を持つため、漫然とした使用は避ける。使用総量5~10gで終了する。新しい免疫抑制剤であるシクロスポリンはタンパク尿減少効果に優れており、他の免疫抑制剤より効果の発現が早い。ただし減量・中止が難しく、シクロスポリンそのものに腎毒性があることから、現状では他の治療法に反応しない症例に適応を限定せざるを得ない。

NSAIDはタンパク尿減少効果を期待して使用される。他剤による治療にてもタンパク尿の減少が見られない患者に使用する。腎血流減少による尿量減少が見掛け上の尿タンパク減少を示すことがあるので、糸球体ろ過値を測定しながら投与量を調節する必要がある。インドメサシンは、海外の文献では有効性が報告されているが、日本人では胃腸障害や尿量減少が出現しやすく使用しづらい。

ACE阻害剤は先に述べたように糸球体血行動

態の改善による糸球体障害の進展阻止やタンパク尿減少効果をもたらすことを期待して使用される。血清クレアチニンが2mg/dlを越える症例では、血清カリウムの上昇を来すため使用しない。

combined therapy(いわゆるカクテル療法)は、上記の薬物の単独もしくは併用療法で治療効果の上がらないものに行う。組織障害が強く、ネフローゼを呈するものが適応となる。

以上の薬剤を腎炎の種類・重症度(尿タンパク量や組織障害度)・腎機能に応じて選択使用する。おおまかな方向付けをすると、表-4のようになる。タンパク尿が少なく(随時尿で50mg/dl以下、一日0.5g以下)で組織学的変化が軽微なものには、抗血小板剤を選択する。中等度の組織学的変化を示し、タンパク尿が一日1から3g認められる場合には抗血小板剤に加えて抗凝固剤・ステロイドホルモン・ACE阻害剤の中から一つ、もしくは二つの薬剤を選択して治療する。タンパク尿が多く組織学的変化が強い症例には、combined therapyが選択される。

4. 血漿交換療法

血漿交換療法は血中の自己抗体・免疫複合体の除去を目的とし、急速進行性糸球体腎炎の治療に薬物療法と併用して使用される。最近では脂質の糸球体への沈着が腎炎の進展に関与していることが示されたことから、脂質沈着が目立つ巣状糸球体硬化症の治療に血漿交換療法が用いられている。一部の症例では、尿タンパクの減少効果が見られる。

将来の治療

以上に述べた治療法により潜在期や急性期の慢性腎炎はある程度治療が可能となり、安定や軽減が得られる。しかし癒着や糸球体硬化などの瘢痕化病変が主体を占める症例や、腎生検時には軽微な変化であったにもかかわらず、長期にわたり徐々に進行する症例の治療は未だに有効なものがなく、末期腎不全への進行をくい止められないのが現状で、新しい治療法の開発が待たれている。ここで

表4 慢性糸球体腎炎の治療の模式図

は当面の可能性と、現在進められている分子生物学的な研究から得られた知見をもとにした将来の可能性を簡単にまとめる。

1. 当面の可能性

現在注目されている治療薬には、ACE 阻害剤とシクロスポリンがある。

ACE 阻害剤は、糸球体の血行動態を改善（糸球体内圧の減少）することで腎炎の抑制をもたらすことが動物実験で認められており注目されている。ヒトの糖尿病においては微量アルブミン尿の出現や微量アルブミンから顕性アルブミンへの移行を抑制することが報告されている^{4) 5)}。原発性糸球体腎炎でも蛋白尿減少作用や腎機能保持に有用である可能性があり、今後投与開始時期や投与量の検討が進むことで、長期予後を改善する治療法となる可能性がある。

シクロスポリンは、先に述べたようにタンパク尿減少効果に優れている反面、長期使用による腎毒性が問題となる。しかし従来移植などで免疫抑制に使用された量より少量の投与でタンパク尿のコントロールができる可能性も示唆されている⁶⁾。

腎毒性の出にくい量で腎炎のタンパク尿のコントロールができれば、ステロイド療法で改善が望めない腎炎を治療できる薬剤になるかもしれない。

2. 将来の可能性

糸球体腎炎の研究は炎症反応・免疫反応を基に理解しようとする時代から、非免疫学的機序である glomerular hyperfiltration (hypertension) theory の時代に移行し、最近では分子生物学的手法を取り入れた研究が進んでいる。その結果、細胞の働きをコントロールするサイトカインや接着因子、さらに細胞外基質などの腎炎進展への関与が明らかになってきている⁷⁾。培養細胞や実験腎炎の結果から、これらの物質のコントロールが腎炎における炎症細胞の糸球体での反応を抑制したり、メサンギウム細胞の増殖および細胞外基質産生抑制をもたらすことがわかってきた。しかしメサンギウム細胞以外の糸球体固有の細胞である上皮細胞や、内皮細胞の特性とそれぞれの腎炎への関与に関しては未だ情報が少ない。通常の血管の内皮細胞に見られる多様な反応から考えて糸球体内皮細胞が重要な働きをしていることは想像に難

くないし、糸球体での濾過を特徴づける上皮細胞の重要性も見逃せない。糸球体固有の細胞と白血球・単核球・リンパ球などの炎症細胞、さらにこれらの細胞が存在する基盤である細胞外基質に関する理解が深まることで、糸球体病変の発症と硬化病変へと進展する課程がより明らかにされ、有効な治療法が生まれることが期待される。現時点でもメサングウム細胞の活性化と増殖を起こす TGF- β の抑制物質である decorin や⁸⁾、好中球が内皮細胞に接着するのを抑制する抗 ICAM-1 抗体⁹⁾等が有望視されている。

慢性糸球体腎炎治療の最後に残された課題は、腎炎の原因解明である。多くの実験腎炎から想定された原因のうち、ヒトの腎炎で確認されたものは極めて少ない。ウイルス性肝炎で原因ウイルスが特定され、全例ではないにせよインターフェロン療法により肝炎が治療している状況と比べると、腎炎の治療は本質的ではない。

文 献

- 1) 宮原 正：腎炎・ネフローゼ患者の生活指導指針。第30回日本腎臓学会総会記念刊行書，日本腎臓学会，東京（1987）
- 2) Brenner B M, Meyer T W, Hostetter T H: Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: The role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *New Engl J Med*, **307** : 652~659, 1982
- 3) Klahr S, Levey A S, Beck G J: The effect of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease. *New Engl J Med*, **330** : 877~884, 1994
- 4) Marre M, Chatellier G, Leblanc H *et al.*: Prevention of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive diabetics with microalbuminuria. *Brit Med J*, **297** : 1092~1095, 1988
- 5) Lewis E J, Hunsicker L G, Bain R P, *et al.*: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *New Engl J Med*, **329** : 1456~1462, 1993
- 6) 柴崎敏明, 酒井 紀：腎炎の治療をめぐる話題，シクロスポリンA。腎炎をめぐる話題（興和医報別冊），小出 輝編，180~185，興和株式会社，1992
- 7) Sterzel R B, Schulze L F, Marx M: Cytokines and mesangial cells. *Kidney Int; suppl*, **39** : S26 ~S31, 1993
- 8) Border W A, Noble N A, Yamamoto T, *et al.*: Natural inhibition of transforming growth factor-beta proteins against scarring in experimental kidney disease. *Nature*, **360** : 361~364, 1992
- 9) Kawasaki K, Yaoita E, Yamamoto T, *et al.*: Antibodies against intercellular adhesion molecule-1 and lymphocyte function-associated antigen-1, prevent glomerular injury in rat experimental crescentic glomerulonephritis. *J Immunol*, **150** : 1074~1083, 1993