

早川 小児では高血圧例はほとんどございません。ACEIの使用目的は血圧の降下を目的としてではなく、糸球体内細動脈血圧の低下による蛋白尿の減少を目的としています。

成田 血圧が下がりすぎることはないのでしょうか。

早川 このほかに何例か ABPM をやっていますが、低血圧になることはありません。

司会 ほかにございますか。

追手 プレドニン単独では硬化病変が増えているという所見が得られたわけですね。そのときは、メサンギウムでび慢性の変化があるということでやられたわけですが、小児の場合では、メサンギウムが増殖している場合とマトリックスが増殖している場合とパターンが分かれるという言い方をされていますが、硬化がおさえられない群に両方が含まれるのでしょうか。

早川 fresh なものの entry が多いのでメサンギウム細胞増殖の方がメインになっていると思います。

追手 学長にお聞きしたいことがあるのですが、成人の IgA 腎症と小児の IgA 腎症はここが違うとか、同じとか、定説はあるのでしょうか。

司会 基本的には同じであります、組織所見はかなり異なります。小児の場合は、管内性あるいは管外性の増殖など、急性期の病変が多くみられます。成人の場合は、先日の腎学会で発表しました私たちの臨床例では、それほど多くないのですが、急性期の所見を呈する症例もあります。ですから、小児の方が、反応が強いという気がします。私たちが通常みる成人の IgA 腎症では、メサンギウム基質の増加を基本にした糸球体硬化（勿論細胞増加も見られる）がメインです。それでは、次に西先生にお話をお願いします。

4) 成人慢性糸球体腎炎の治療

新潟大学医学部附属病院血液浄化療法部 西 慎一
新潟大学医学部第二内科 荒川 正昭

The Treatment of Adult Chronic Glomerulonephritis

Shinichi NISHI

*Blood Purification Center,
Niigata University Hospital*

Masaaki ARAKAWA

*Department of Medicine (II),
Niigata University School of Medicine*

Chronic glomerulonephritis (CGN) is a major cause of end stage renal diseases in our country. Recently the number of patients with CGN is gradually increasing according to the increase of national population. The mean age of patients is also elevating related to the change of social constitution of national generations. The treatment of

Reprint requests to: Shinichi NISHI, MD.
Blood Purification Center, Niigata
University Hospital
754, Asahimachi-dori 1, Niigata City,
951-8520, JAPAN.

別刷請求先: 〒951-8520 新潟市旭町通1番町754
新潟大学医学部附属病院血液浄化療法部

西 慎一

CGN contains various medical and social problems. We have treated the patients with CGN for long time using steroid and/or immunosuppressive agents, however, these agents have adverse effects, especially to the highly aged patients. In this paper we discussed the results of our protocol treatments and the prospect for the new treatment program in the future.

Key words: chronic glomerulonephritis, IgA glomerulopathy, membranous nephropathy, steroid, immunosuppressive agent
慢性糸球体腎炎, IgA 腎症, 膜性腎症, ステロイド薬, 免疫抑制薬

はじめに

本邦において、毎年約1万人の患者が新たに血液透析に導入され、1996年度末の透析統計では、約17万人が透析療法を受けている。しかし、その症例数は依然増加しつつあり、今後の大きな社会問題になると思われる。このうち、慢性糸球体腎炎（CGN）が進行し末期腎不全となり、透析に導入される症例の割合は、年々低下しており、現在約40%になっている。しかし、必ずしもCGN患者が減少しているのではなく、毎年僅かずつではあるが増加している。また、透析導入年齢も上昇しており、最近では60歳に達している。

このような実状は、現在本邦で行われている成人CGNの治療が奏功しているか否か議論する時、賛否両論が出る理由となっている。CGNを原疾患とする透析導入者数が増加していることは事実であるが、その増加率は透析導入者全体の増加率よりは低い。また、我が国

の高齢者人口構成比が高くなっている背景があることを考えると、必ずしも、治療無効論が正しいとは考えられない。しかし、CGNから透析導入にまで進行する患者数を確実に抑制しているわけではなく、治療有効論のみを支持することにも慎重でなければならない。

今回は、現在本邦で行われている成人CGNの治療の実状と成績について、自験例の成績も加えて総括的に解説したい。また、CGNの治療法の展望についても述べたい。

1. 進行性 IgA 腎症の治療

IgA腎症は、本邦のCGNの中で最も頻度が高い疾患であり、成人領域では、20～30歳代に発症のピークがある。血尿単独あるいは血尿と蛋白尿の両者を示す尿異常が特徴的である。IgA腎症については、1995年、厚生省特定疾患「進行性腎障害」調査研究班と日本腎臓学会の合同委員会により、診療指針が発表された¹⁾。表1

表1 IgA腎症診療指針

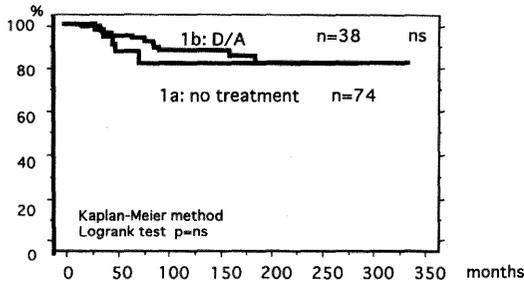
IgA腎症の予後判定基準要約

分類	透析療法の可能性	糸球体所見	臨床検査所見
1. 予後良好群	ほとんどなし	軽度増殖	軽度蛋白尿
2. 予後比較的良好群	かなりない	軽度増殖	蛋白尿+軽度高血圧
3. 予後比較的不良群	20年以内	中等度増殖	蛋白尿+高血圧+腎機能軽度低下
4. 予後不良群	5年以内	硬化・癒着	高度蛋白尿+高度高血圧+腎機能中等度低下

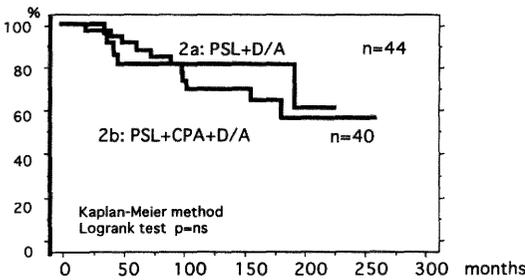
IgA腎症の治療指針要約

分類	生活と食事の規制	薬物療法
1. 予後良好群	特になし	行わない
2. 予後比較的良好群	特になし	行わない
3. 予後比較的不良群	中等度規制	抗血小板薬, 降圧薬, ときにステロイドまたは抗凝固薬
4. 予後不良群	高度規制	抗血小板薬, 降圧薬, 抗凝固薬, その他慢性腎不全の対症療法

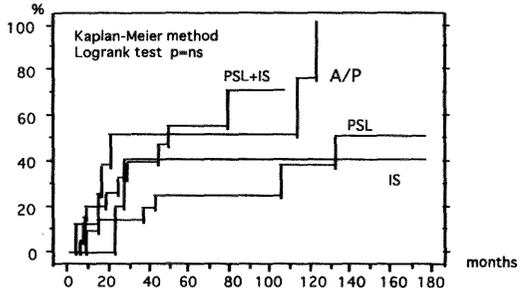
1A. IgA腎症 尿蛋白1g/日未満症例群の治療別腎生存率



1B. IgA腎症 尿蛋白1g/日以上症例群の治療別腎生存率



1C. 膜性腎症 治療別寛解率



PSL: prednisolone, D/A: Dipyridamole/Aspirin, CPA: cyclophosphamide, IS: immunosuppressant, AP: anti-platelet agent

図1 成人慢性糸球体腎炎の治療成績

に要約を載せたが、治療指針の基本は、予後良好群、比較的予後良好群、比較的予後不良群、予後不良群の4群に群別して方針を示している点にある。この4群の診断は、組織診断を中心として臨床診断を補助的に用いて、総合的に決定することになっている。予後良好群と比較的予後良好群に対しては、無治療で経過を観察し、比較的予後不良群には、副腎皮質ステロイド薬（ステロイド）、抗血小板薬を積極的に使用していくこととしている。また、予後不良群には、過剰な治療を控えることが明記されている。

この治療指針の設定には、全国多施設の協力で行われた予後調査資料が基になっている。しかし、残念ながら、全国的に行われた prospective controlled study の結果から作成されたもので、無治療群あるいは偽薬群を対照とした前向き研究から出た指針ではない。現在本邦で行われている治療の標準的スタイルをまとめ、広く一般医家向けに発表したものと解釈される。これはもちろん充分価値のあることで、これまで全国レベルで腎疾患の治療方針が提唱されたことはなく、この指針が初めてのものであるからである。しかし、ステロイドの使用については、その有効性には論議があるが、一日1g以上の蛋白尿を示すIgA腎症は、多くが進行性であることが分かっているため、ステロイドを使用しないことには躊躇がある。

次に、当科の治療方針と成績を紹介する。当科では、昭和61年から、予め治療スケジュールを決定し、prospective controlled studyを進めている。治療法は、臨床症状の重症度に応じて選択している。蛋白尿が1g/日未満の場合は、1a群：無治療と1b群：ジピリダモール or アスピリンの2群に分ける。蛋白尿が1g/日以上の場合は、2a群：ステロイド+ジピリダモール/アスピリン、2b群：ステロイド or シクロフォスファミド+ジピリダモール or アスピリンの2群に分けている。1a群と1b群の比較では、両者の腎生存率に有意差は見られなかった。また、2a群と2b群の比較でも、両者の腎生存率に有意差は確認されなかった。比較した治療群間には腎生存率に有意差がなく、どちらの治療法が優れているか結論を得なかった（図1A, 1B）。そこで私たちは、平成7年9月より、新しいプロトコルを作製して治療を行っている。新しいプロトコルでは、アンギオテンシン変換酵素阻害薬（ACE-1）を組み入れている。ACE-1の腎機能保護作用が注目されているが、CGNについての成績が海外から報告されている²⁾⁻⁵⁾。

小林らは、尿蛋白が1g/日以上の症例に対して、ステロイド群と抗血小板薬群を比較して prospective controlled studyの成績を発表している⁵⁾。Ccrが70ml/min以上かつ尿蛋白2g/日以上の腎機能正常・高度蛋白尿症例では、ステロイド群が、対照の抗血小板薬群に比べ、腎生存率が5年目、10年目でも有意に高いことが報告されている。しかし、Ccr70ml/min未満の腎機能低下かつ尿蛋白が2g/日を越える症例では、ステロイド使用群と対照群の腎生存率に有意差が無かった。この結果からは、IgA腎症にはステロイド不応性のものが

あり、治療開始時の腎機能と尿蛋白量に関連していることがうかがわれる。なお、この研究では、組織型の進行度は両群でそろえている。しかし、この結果は、一施設のみで行われた比較的少数例の研究であるため、多施設共同での多数例を対象とした研究が望まれている。そこで、現在前述の厚生省調査研究班では、尿蛋白1g/日以上 の症例を対象として、ステロイド群とジビリダモール群の2群間で、多施設共同で prospective controlled study を進めている。

2. 治療のジレンマのある膜性腎症

膜性腎症は40～50歳代に発症ピークがあり、しばしばネフローゼ症候群を呈する糸球体疾患である。尿異常としては、蛋白尿が主体で、血尿は軽度で50%以下である。本症については、従来から自然寛解が存在すると言われており、治療の必要性について議論が繰り返されている。しかし、蛋白尿が高度のネフローゼ症候群の患者に対して、無治療で経過観察する腎臓専門医は本邦では少ないのである。本症の発症年齢は年々高齢者となっており、当科で経験した60歳以上のネフローゼ症候群の症例をみても、10年前と比較して、本症の頻度が増加している。ここで問題となるのは、治療の有効性と副作用を考えた時、ステロイドあるいは免疫抑制薬を用いた治療を行うべきか、対症療法にとどめるのか決断が重要である⁶⁾。

自験例44例のネフローゼ症候群を呈した膜性腎症の治療法をみると、①ステロイド単独群、②ステロイド+免疫抑制薬群、③抗血小板薬群、④無治療群の4群に分かれた。これら4群間で、年齢、尿蛋白量、腎機能などに有意差は認められなかった⁷⁾。図1Cに寛解率を比較した結果を示す。この4群間には、統計学的には有意差は見られなかった。ただし、ステロイド+免疫抑制薬群に、肺炎を合併し死亡した症例がみられ、高齢者が多くなっている膜性腎症の治療に、ステロイドあるいは免疫抑制薬を使用することには慎重でなければならないと判断された。

海外のこれまでの治療成績の報告では、治療有効、無効論の両者があるが、自験例と異なる点は、腎生存率が低いという点である。Zucchelliらは、10生存率を50%としているが⁸⁾、自験例では90%である⁶⁾。

現在、当科が行っている治療であるが、ステロイドの有効性を確認するために、ステロイドとアンギオテンシン変換酵素阻害薬(ACE-1)の2群間における prospective controlled study を開始している。ACE-Iは、降圧薬ではあるが、尿蛋白減少効果が知られている

薬剤の一つである。その機序は、輸出細動脈の拡張による糸球体内圧の低下に負うと言われている。また、実験腎炎の報告では、TGF- β などのサイトカインの産生を抑制する可能性もあると考えられる。ACE-Iの副作用は少ないので、特に高齢者の膜性腎症の治療での有効性が期待されている。

3. その他の糸球体腎炎の治療

その他の糸球体腎炎として、前二者の糸球体腎炎と比べれば発症頻度は少ないが、膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)、巣状糸球体硬化症(FGS)などが知られている。これらは、いずれも難治性糸球体腎炎であり、10年腎生存率は50%程度である。半数以上が治療抵抗性のネフローゼ症候群を示す。治療として、ステロイド、免疫抑制薬、抗血小板、抗凝固薬などが併用で用いられる。しかし、強力な治療にも関わらず尿蛋白の減少しない症例も多く、有効な治療法は確立していない。治療抵抗例には、ステロイドパルス療法、シクロスポリンやミゾリピンなどの新しい免疫抑制薬が用いられる。また、FGSに対しては、症例により LDL 吸着と呼ばれる体外循環を用いた治療が奏功することある。

当科で経験した MGPN44例の治療法を検討したところ、80%の症例がステロイドないしは免疫抑制薬を使用していた。しかも、ステロイド使用期間は長期に及び、平均で4.5年であった。これは、MPGN が如何に難治性であるかを物語るが、逆に、副作用に注意しつつ、長期間の治療が必要な疾患であることも示している。

参 考 文 献

- 1) 厚生省特定疾患進行性腎障害調査研究班 社団法人日本腎臓学会 合同委員会: IgA 腎症診療指針。1～8, KYOWAKIKAKUTSUSHIN, LTD, 1995.
- 2) Rekola, S., Bergstrand, A. and Bucht, H.: Deterioration rate in hypertensive IgA nephropathy: comparison of a converting enzyme inhibitor and betablocking agents. *Nephron*, 59: 57～60, 1991.
- 3) Kamper, A., Strandgaard, S. and Leysac, P.: Effect of nenalapril on the progression of chronic renal failure. A randomized controlled trial. *Am. J. Hypertens.*, 5: 423～430, 1992.
- 4) Maschio, G., Alberti, D., Janin, G., Locatelli, F., Mann, J.F., Motolese, M., Ponticelli, C., Ritz, E. and Zucchelli, P.: Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the

progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 334: 939~945, 1996.

- 5) **Gisen Group.**: Randomised, placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet*, 349: 1857~1863, 1997.
- 6) 小林 豊, 比企能之, 小久保透, 堀井 昭, 館野純生: 進行性 IgA 腎症に対するステロイド療法—高度蛋白尿症例における10年間の検討. 厚生省特定疾患進行性腎障害調査研究班 平成8年度研究業績, 42~46, 1997.
- 7) 西 慎一, 川嶋伸史, 柄澤 良, 荒川正昭: 膜性腎症: 臨床からみた natural course—長期予後. 腎と透析, 38: 501~504, 1995.
- 8) Nishi, S., Ueno, M., Shimada, H., Karasawa, R., Nakamaru, T., Miyakawa, Y. and Arakawa, M.: Prognosis of Japanese membranous nephropathy patients with nephrotic syndrome. *Kidney Int., Suppl.* 63: S177~S178, 1997.
- 9) Zucchelli, P., Ponticelli, C., Cagnoli, L. and Passerini, P.: Longterm outcome of idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2: 73~78, 1987.

司会 ありがとうございます。西先生には、成人の糸球体腎炎についてお話いただきましたが、質問はございますか。

早川 IgA 腎症の治療でアスピリンをお使いになるということですが、小児の分野ではあまり行わないのですが、用量によっては、抗血小板作用よりもむしろ、糸球体濾過を落としてしまうのではないかと思うのですがいかがでしょうか。

西 最初のプロトコールでダイピリダモールを使っていました。そして、効果がないのでアスピリンに変更しました。そのとき先生のおっしゃるとおり、用量が問題と考えましたが、小児用パファリン81ミリを連日で飲んでいただいています。この量（ドーズ）でかえって腎機能が悪くなったことはありません。ですが、アスピリンを使用した群と使用していない群とでは、予後に差がありませんでした。

早川 ACEI はどのような症例でお使いになるのでしょうか。

西 腎生検を行って診断がついた時点でスタートします。急性期、慢性期に関わらず使用します。

早川 MPGN の症例は最近の当科では2年に1、2人位しか発生例がありません。増殖性変化が focal な場合、低補体があっても尿所見の強くない例がみられますが、その先の予後が小児科ではよくわかりません。内科ではどのような対処をされているのでしょうか。

西 低補体血症性腎炎のことだと思いますが、今回の症例の44例のまとめですが、低補体が持続した症例と低補体が認められなかった症例とに分けて予後を見ましたが、差はありませんでした。ただ、低補体群で C 型肝炎陽性かつクリオグロブリン陽性の症例がいます。このような症例の予後は悪いようです。ですから、低補体血症例では、C 型肝炎、クリオグロブリンの有無をチェックする必要があります。

大森 IgA 腎症の型で1日あたりの尿蛋白で1g 以下の方で、無治療の方と、治療した方で分けたところ差がなかったということですが、1g 以上の方は全部治療していますが、無治療の群はないのでしょうか。

西 当科では無治療群はございません。日本では、小林先生（北里大学）がデータを出していらっしゃいます。現在厚生省の方でも、ステロイド治療群と非治療群に分けてみていこう計画が進行中です。ただし尿蛋白1g/day 以上のヒトと以下のヒトでは予後が全く違うので、1g/day 以上のヒトを無治療でよいのかという批判もあります。

大森 小林先生のところのデータはどういうものなのでしょうか。

西 腎機能と、尿蛋白の量によってステロイドの有効性が決まるということです。尿蛋白1g/day から2g/day の方で腎機能 Ccr70ml/min. 以上の症例であればステロイドはかなり有効です。しかし、Ccr70ml/min. 以下で、2g/day 以上の尿蛋白の症例はステロイドをやっても効果はないということです。

司会 ステロイド治療の今一つの問題は、いつ治療を中止するかということです。治療を中止しますと治療前と同じ状態になることを考えますと、基本的には一生治療を続ける方がよいように思います。ステロイドには、いろいろな副作用がありますので、一生治療を中止しなければよいという考えは持っていますが、IgA 腎症を一生ステロイドで治療していくには勇気が必要です。MPGN の場合は、私達は15年くらいステロイド療法を行っていますが、経過は本当に良好であります。

大森 ありがとうございます。

司会 どうぞ。

追手 MPGN の type I と type III とで予後にどう
いう差があるのでしょうか。

西 まず type III が本当にあるのかという点をディス
カッションすべきで、type III の存在をはっきりとおっしゃっ
ている先生は意外と少ないようです。私たちの44例中
には type III に入れてもいいと思う症例は1例のみで
した。ですから、どちらの予後が良いかという問題に、私
たちのデータから結論は出せませんでした。

追手 蛋白尿のことですが、先生のケースでは治療効
果が上がっているということですが、membranous の
蛋白尿が続いているわけですが、腎死には至らないわけ
ですね。ですが、IgA 腎症の場合は蛋白尿がある場合
は予後が悪いといわれています。実験をやっている特
に感じるのは、蛋白尿と一括しておっしゃっていますが、
membranous の蛋白尿と IgA の蛋白尿は違うと思
いますが、実際に、蛋白の性状をみたデータはあるのでし
ょうか。

西 そういうデータはありません。

司会 それは余り差がないのではないですか。基底膜
が mechanical に壊れた場合、どちらも同じような蛋
白が漏れていると思います。膜性腎症が進行しないのは、
メサングウムの増殖がないからだだと思います。私達の症
例を見ますと、膜性腎症の経過はよいのですが、秋田大
学のみなさんは膜性腎症の予後は悪いといっています。や
はりやった方がいいのか、日本でも膜性腎症のステロイ
ドの治療の是非については、まだ決着がついていません。
時間がきましたのでこの辺で終わりにしたいと思います。

一番の問題は、糸球体腎炎の診断には胃生検が必須で
ありますが、最近では生検を hesitate する傾向がありま
すし、周囲の情勢も難しいものがあります。発症してし
ばらくたって、蛋白尿が一過性ではない場合には、すぐ
に生検を行って急性期の病変の有無を確認して治療をし
なければならないと思います。蛋白尿でも、血尿でも、
それが irreversible であるならば、腎生検を行って治
療を開始することが必要であると思います。今日は、活
発なご意見をいただき、ありがとうございました。また、
何年か後にこの話題で討論できることを期待しています。