

〔東女医大誌 第75巻 第6号〕  
頁 151~155 平成 17 年 6 月

## 二瓶 宏先生ご略歴

1940 年 1 月 9 日生  
 1965 年 3 月 東京大学医学部 卒業  
 1966 年 4 月 東京大学医学部 第一内科入局  
 1974 年 9 月 米国イーストカロライナ大学 共同研究員  
 1976 年 1 月 虎ノ門病院腎センター 主任医員  
 1981 年 1 月 虎ノ門病院腎センター 部長  
 1988 年 4 月 東京女子医科大学第四内科学 助教授  
 1990 年 12 月 東京女子医科大学第四内科学 教授  
 1992 年 4 月 東京女子医科大学第四内科学 主任教授  
 2000 年 4 月 東京女子医科大学腎臓病総合医療センター 所長



二瓶 宏 教授

## 最終講義

### 慢性糸球体腎炎の病態・診断・治療

東京女子医科大学 医学部 第四内科学

ニヘイ ヒロシ  
二瓶 宏

(受理 平成 17 年 4 月 14 日)

### Chronic Glomerulonephritis: Pathophysiology, Treatments, and Prognoses

Hiroshi NIHEI

Department of Medicine, Kidney Center, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine

Chronic dialysis patients in Japan numbered approximately 240,000 in 2004. The enormous medical cost to treat these patients has become a socio-economic problem. Diabetic nephropathy, nephrosclerosis and chronic glomerulonephritis are the main causative diseases for dialysis. Among these diseases, only chronic glomerulonephritis does not yet have a decisive strategy to prevent its progression. IgA nephropathy constitutes half of all chronic glomerulonephritis. A government research group established a standard to predict the prognoses of these patients based on biopsy specimens. The standard listed clinical signs of hypertension (>140/85), massive proteinuria (>1 g/day), and low renal function (Ccr <70 ml/min) to be ominous prognoses. Blood pressure control is very important to prevent the progression of renal deterioration. Thus, the use of various methods such as antihypertensive drugs to control blood pressure under 125/75 mmHg among renal disease patients with proteinuria of more than 1 g/day is recommended. In addition, angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) and angiotensin receptor antagonist (ARB) are believed to exert additional effects to conserve renal function. Steroid

is an effective drug to treat IgA nephropathy subjects with Ccr >70 ml/min, proteinuria >0.5 g/day, and also with histological activity in biopsy specimen. Although many efforts have gained favorable results, administrative maneuvers are still necessary to achieve effective outcomes.

**Key words** : dialysis treatment, chronic glomerulonephritis, IgA nephropathy, hypertension, renal transplantation

## 緒 言

腎疾患はどうしてもマイナー領域と考えられがちであるが、学童検診後の措置、透析治療の医療コスト、高齢者の腎障害、高度医療後の後始末など、沢山の問題を抱えている。その中に埋没しかねない慢性腎炎に論点を絞って、治療の現況と将来について概説する。

### 1. わが国の透析治療の現況

わが国の慢性透析患者数は直線的に増加しており、2003年末には237,710人に達している<sup>1)</sup>。これに要する年間医療費は合併症がないと仮定しても1兆2,000億円以上となり、総国家医療費30兆円の30分の1以上を占めている。世界に類をみない長期生存率は高い透析医療技術の水準を示しているが、係わる医療費が他の治療分野を圧迫していることは自明であり看過できない状況にある。

透析導入へ至った原疾患は過去20年間で大きく変わっており、糖尿病性腎症が41%に達し、腎硬化症は過去10年間で倍増して8.5%となっている。両者は嚴重な血糖と血圧の管理で進展を阻止しうることが明らかなのに対し、慢性腎炎は29.1%まで減少したとしても決定的な対応策が立っていないのが問題である。

### 2. 慢性糸球体腎炎の分類・予後

腎糸球体疾患は表1のように分類され、膠原病や血管炎、代謝性腎疾患や腎盂腎炎なども含まれるが、ここでは原発性糸球体腎炎に絞って論議する。わが国で頻度の高いIgA腎症はびまん性糸球体腎炎、さらに増殖性糸球体腎炎に位置する。紫斑病性腎炎との組織学的類似性からWHOでは全身性疾患に伴う糸球体疾患に分類しているが<sup>2)</sup>、結膜炎などの合併症はあるにしても、臨床経過からみると原発性糸球体腎炎に分類の方が適切と考えられる。

IgA腎症はBergerらによって予後の良い腎炎と報告されたが<sup>3)</sup>、欧米でも透析に新規導入される原発性腎疾患の第1位を占めることが明らかにされている。わが国では頻度が高いだけでなく、10~20%が10~20年で腎死に至り決して予後良好とはい

表1 糸球体疾患の分類 (WHO 1995)

I. 原発性糸球体疾患→	A. 微小変化
	B. 巣状分節状病変
	C. びまん性糸球体腎炎
	1. 膜性糸球体腎炎
	2. 増殖性糸球体腎炎
	a. メサングウム増殖性腎炎
	IgA腎症を含む
	b. 管内増殖性腎炎
	c. 膜性増殖性腎炎
	d. 管外増殖性腎炎
	3. 硬化性糸球体腎炎
	D. 分類不能の糸球体腎炎
II. 全身性疾患に伴う糸球体疾患	
III. 血管系疾患における糸球体病変	
IV. 代謝性疾患における糸球体病変	
V. 遺伝性腎疾患	
VI. その他の糸球体疾患	

難い。学校検尿を始めとする検診システムで尿所見の異常が発見された場合の対応も難しい問題になっている。3次検診で腎機能低下を認めればすでに時期的に遅いと言うべきで、年齢に比し血圧の高い例、蛋白尿の多い例、尿所見が進行性に悪化する例は専門医に意見を求めるべきである。

厚生労働省の研究班では、腎生検による組織所見をもとに、IgA腎症の予後判断基準を作成した(表2)<sup>4)</sup>。以後の症例による追試でも妥当性が示されたが、全ての症例について腎生検を実施することは現実性に乏しく、表3に示すような臨床所見による分類細目が追加された。すなわち、血圧が140/85mmHg以上、クレアチンクリアランス(Ccr)が70ml/min以下、尿蛋白が1g/day以上の症例は予後不良と考えるべきで、一般臨床医にも判断が容易になった。これにより腎不全に至る前に専門医の治療を受ける機会が広がって欲しい。

### 3. より早期の診断のために

腎生検法は専門医にとって日常検査に近いが、得られる検体は非常に貴重であり様々な情報を含んでいる。鏡検される組織像以外に予後や進展の徴候を捉える努力がなされてきた。

表2 IgA腎症予後判定基準

1. 予後良好群	透析に至る可能性ほとんどなし
2. 予後比較的良好群	透析に至る可能性かなり低い
3. 予後比較的不良群	5～20年以内に透析に至る可能性あり
4. 予後不良群	5年以内に透析に至る可能性あり
光顕所見	a. 糸球体所見 b. 間質・血管所見
その他の臨床所見	血圧, 腎機能, 尿蛋白

表3 予後判定の分類細目

1. 腎生検光顕標本組織所見		
A. 糸球体所見: メサンギウム細胞増殖と基質増加 糸球体の硬化・半月体形成, ポウマン囊癒着		
B. 尿細管・間質・血管所見		
2. その他の臨床所見		
臨床所見	予後比較的不良群	予後不良群
血圧 (mmHg)	140～160/85～95	> 165/95
血清クレアチニン (mg/dl)	1.3 < [ ] ≤ 1.5	> 1.5
クレアチニンクリアランス (ml/min)	50 ≤ [ ] < 80	< 50
尿蛋白量 (g/day)	0.5 < [ ] ≤ 2.0	> 2.0
(いずれも状態が持続すること)	(厚労省 IgA 腎症診療指針 2002)	

赤血球膜表面に存在する CR1 は C3b レセプターで補体経路に係わっている。この CR1 は糸球体上皮細胞にも存在し、補体を介する病態のマーカーになる可能性がある。糸球体障害に先行する protein droplets が出現する時期に糸球体上皮から CR1 の染色が低下した。

IgA 腎症における硬化病変では糸球体上皮細胞と同時に基底膜病変も関与している。基底膜を構成する type IV collagen の  $\alpha 2$  (IV) 鎖は主にメサンジウムに、 $\alpha 5$  (IV) 鎖は基底膜に存在する。IgA 腎症では進行の早期から、糸球体基底膜で  $\alpha 2$  (IV) の発現が増加し、対照的に  $\alpha 5$  (IV) が減弱する。このような例の電顕所見では上皮細胞表面で足突起の split reduction を認め、蛋白尿の増加や腎機能の低下が起こり、間質病変も進行することが多い。

病態の解明に繋がるこのような予兆を求めて、今後一層の努力が必要である。

#### 4. 慢性腎炎の治療

かつては慢性糸球体腎炎に対する有効な治療法が見出せず、経過観察に止まることが多かった。しかし、様々な治療の試みが進展防止に有用であることが明らかになり<sup>9)</sup>、現在では薬物療法の行われていない例は 10% に過ぎない。表 4 に慢性腎炎・保存期腎不全に対する治療法を呈示した。一般療法の重要性が見直され、日本腎臓学会から治療の基本となる

生活指導と食事療法に関するガイドラインが示された<sup>6)</sup>。

抗血小板薬が蛋白尿減少と腎機能保持に有用との報告があったが<sup>7)</sup>、その後の検討では追認が難しく、現在では抗凝固薬とともに基礎治療薬として他剤との併用が普通である。最近では降圧薬とステロイド薬が注目されている。

血圧の管理が腎疾患の進行や合併症の予防に重要であることは周知であり、一般に表 5 のような基準が示されている。田熊がアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI) の糖尿病性腎症に対する蛋白尿抑制と腎機能低下阻止効果を報告してから<sup>8)</sup>、ACEI やアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) の有用性が定着しつつある。これらの薬剤は輸出動脈を優位に拡張し糸球体内圧を低下させ、細胞の増殖性変化を抑制することで、腎保護に働くと考えられている。最近では両薬剤の併用がより有効との報告がある<sup>9)</sup>。

ステロイド治療は Ccr が 70ml/min 以上、尿蛋白が 0.5g/day 以上、かつ腎組織所見で活動性を有する例に有効であることが認められている<sup>10)</sup>。腎機能が Ccr で 70ml/min 以下、尿蛋白が 1g/day 以上の症例についても検討したが、Ccr が 50ml/min 以下もしくは尿蛋白が 4g/day 以上の例、とくに硝子化などの硬化病変を 50% 以上に認める例ではむしろ腎機

表4 慢性腎炎・保存期腎不全の治療

1. 一般療法
A. 生活指導
B. 食事療法
2. 原疾患の治療
A. 原発性腎疾患
B. 続発性腎疾患
3. 薬物療法
A. 抗血小板薬
B. 降圧薬
C. 副腎皮質ステロイド薬
D. 抗凝固薬
E. 免疫抑制薬
F. その他の薬剤
高脂血症治療薬
高尿酸血症治療薬
漢方薬
経口吸着薬
リン結合薬
エリスロポチン
高カリウム血症治療薬
炭酸水素ナトリウム
4. 体外循環治療法
A. 血漿交換法
B. 特異吸着療法
C. 限外濾過法

能障害を促進する傾向がみられた。ステロイドパルス療法と扁桃摘除術の併用で良好な成績が報告されており<sup>13)</sup>、今後の評価が期待される。

### 5. 末期腎不全の治療

原疾患の如何を問わず、ある程度まで腎機能低下が進行すると、原疾患に対する直接的な刺激が加わらなくとも共通の経路で腎機能障害が進行する。表4に示した治療の中、炭酸水素ナトリウムや陽イオン交換樹脂、リン結合薬などによる電解質の是正は透析導入直前の時期が適応と考えられがちであるが、将来の合併症を予防するためにも保存期から十分な配慮が必要である。

1991年に厚生科学研究；腎不全治療研究班により透析の導入基準が新たに策定された。臨床症状、腎機能、日常生活を判断の中心としていることは以前の基準と同様であるが、点数制により早期の症例も拾えるようになった。しかし、症例の高齢化と合併症の多様化はそれを凌いでおり、対象の選択には十分な配慮が必要である。

末期腎不全に対する究極的治療は腎移植であるが、提供者が少ないこと、生着率や再発性腎炎など問題も多い。原疾患がIgA腎症の場合は10年生着率44%で、非IgA腎症の69%と比較して低値で、

表5 血圧の高圧目標

一般的な症例では	140/90 mmHg 以下
腎疾患や糖尿病の合併症	130/85 mmHg 以下
1g/day以上の尿蛋白例	125/75 mmHg 以下
WHO/ISH (1999) JNC IV	

IgA腎症の再発が確認された12例では19%とさらに低い成績であり、9例は透析再導入となった。再発例では平均3.5g/day以上の蛋白尿と150/90mmHg以上の高血圧が存在し、免疫抑制薬の使用なども原疾患を考慮した対応が必要である。

### 6. 腎疾患治療の将来を見つめて

慢性腎炎が単一遺伝子による疾患でないことは言うまでもないが、発症に係わる遺伝子背景を明らかにする目的で、東京大学医科学研究所の中村祐輔教授との共同研究を行ってきた。IgA腎症346例を対象にsingle nucleotide polymorphism (SNP)による連鎖不均衡とハプロタイプ解析により、候補遺伝子の一つとしてセレクトイン遺伝子が絞り込まれた。セレクトインの血清濃度や腎組織での発現から、腎症の進行に何らかの係わりがあると考えられた。同様な研究は多方面で試みられており、再生医療も視野に入れた発展が期待される。

#### おわりに

慢性腎炎の現況について概説した。これらの成果が国全体の成績を向上させ、慢性腎炎を透析導入の原疾患から追放するためには、効率的な行政的手法が必要であることを強調したい。

御協力頂いた医局諸兄姉、腎臓病総合医療センター外科系の先生方、東京大学医科学研究所中村祐輔教授に深謝する。

(2005.3.5, 於 弥生記念講堂)

#### 文 献

- 1) 日本透析医学会透析調査委員会：わが国の慢性透析療法の現況(2003年12月31日現在)。透析会誌 38: 1-16, 2005
- 2) **Churg J, Bernstein J, Glassock RJ eds:** Classification and Atlas of Glomerular Disease. Igaku-Shoin, New York/Tokyo (1995)
- 3) **Berger J, Hinglais N:** Les depots intercapillaires d'IgA-IgG. J Urol Nephrol 74: 694-695, 1968
- 4) 厚生労働省：厚生労働省特定疾患 進行性腎障害に関する調査研究班 IgA腎症分科会 IgA腎症診療指針 第2版。(2002)
- 5) **Yamagata K, Takahashi H, Suzuki S et al:** Age distribution and yearly changes in the incidence of

- ESRD in Japan. *Am J Kidney Dis* **43**: 433–443, 2004
- 6) 日本腎臓学会：腎疾患の生活指導・食事療法ガイドライン. 東京医学社, 東京 (1998)
  - 7) 上田 泰, 東條静夫, 宮原 正ほか：ネフローゼ症候群における Dipyridamole (Persantin) の臨床効果—多施設二重盲検試験—. *日腎会誌* **21**: 1171–1183, 1979
  - 8) **Taguma Y, Kitamoto Y, Futani G et al**: Effect of captopril on heavy proteinuria in azotemic diabetics. *N Engl J Med* **313**: 1617–1720, 1985
  - 9) **Russo D, Minutolo R, Pisani A et al**: Coadministration of losartan and enalapril exerts additive anti-proteinuric effect in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* **38**: 182–185, 2001
  - 10) **Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB et al**: Corticosteroids in IgA nephropathy; A randomized control trial. *Lancet* **353**: 883–887, 1999
  - 11) **Hotta O, Miyazaki M, Furuta T et al**: Tonsillectomy and steroid pulse therapy significantly impact on clinical remission in patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* **38**: 736–743, 2001
-