



2009年11月18日放送

領域別入門漢方医学シリーズ

腎領域と漢方医学

市立島田市民病院 腎臓内科部長・漢方内科部長 小野 孝彦

(2) 腎炎・ネフローゼ 慢性腎炎症候群を中心に

本日と次回で、腎炎・ネフローゼの漢方治療についてご紹介します。本日は慢性腎炎症候群を中心にお話いたします。本日の内容であります。まず慢性腎炎とはどのような病態か、お話いたします。

慢性腎炎症候群は臨床的な病態の分類ですが、まずは蛋白尿、血尿を呈するということがあります。そして、しばしば高血圧を伴うが、これは必須ではありません。進行例においては徐々に腎不全に至ります。無症状で健診などの際に、蛋白尿、血尿のいずれか、または両者を発見されることも多くあります。多量の蛋白尿を呈する場合は、ネフローゼ症候群と呼びますが、腎炎でかつネフローゼ症候群ということもありまして、炎症がかなり激しいことがその場合は予測されます。

慢性腎炎症候群、これは臨床的な症候群であります。これを精査いたしますと、最も

頻度が高いのが IgA 腎症です。で、さらに各種の原発性および二次性糸球体疾患、あるいは遺伝性の腎炎を含みます。例えば、膜性腎症で蛋白尿と顕微鏡的血尿を呈する場合、あるいは肝炎ウイルスによる腎炎で蛋白尿・血尿を呈する場合、あるいは遺伝的な多発性嚢胞腎などが含まれます。

腎炎の組織で見られる異常としましては、まず増殖。これは細胞が増えること、すなわち炎症につながります。基質が増生するということもあります。細胞がみずからの周囲に線維性の物質をつくり、たまっていくことであります。これは硬化につながります。しばしば免疫沈着物、免疫グロブリンや補体などが沈着しまして、まあそこで、腎炎は一種の自己免疫疾患でもあります。

腎機能低下の要因であります、組織学的な活動性が 1 つあります。そして高血圧あるいは蛋白尿の程度も影響いたします。糸球体の疾患でありましても、その下流の尿細管にありますとか、あるいは間質障害が予後に影響いたします。そして、それぞれの時点での腎機能障害の程度もさらに将来的な予後に大きく関係いたします。

この慢性腎炎の背景にあるものといましては、漢方的病態といたしまして、塩分貯留によって浮腫を呈する場合は、痰飲ないしは水毒を示すこともあります。漢方医学の古典には、慢性腎炎に相当する病名は認めませんが、進行して腎不全を呈する場合は「腎虚」や「肝陽上亢」などの病態を呈することも多いです。いまだ進行期に至らない場合は、一見して症状に乏しいのでありますけれども、慢性炎症性疾患として、少陽病・半表半裏の漢方的な病態としてとらえることもできます。

背景にあるものを理解する。これは、より良き漢方治療の糸口であります、尿所見以外に背景となる病像がないかどうか、漢方医学的には、気・血・水や虚実の偏りがどうか、検討いたします。普段、水様性の下痢をきたしやすいような場合、これは水滯（水の偏在）が示唆されます。あるいは上気道炎をしばしば呈するような場合、気の滞り、気滯が示唆されます。あるいは易疲労、下半身の冷え、めまいなどを伴うような場合。これは虚証の瘀血、血虚とも呼んでおりますけれども、そういうことが示唆されます。

次に、基礎研究の成果をご紹介します。

腎炎のモデルとして、ラットを使ったメサンギウム増殖性糸球体腎炎のモデルというのがございます。ラットの胸腺細胞はメサンギウム細胞と共通の抗原を持ちます。そこで、抗胸腺細胞抗体を投与することによりまして、メサンギウム細胞壊死に引き続いて、強い細胞増殖や、さらに基質の増生を生じます。これは、メサンギウム内凝固に引き続いて、基質の増生を生じるというメカニズムを、われわれの研究室でも以前報告しております。

ラットの腎炎への蛋白尿に対しては、腎炎を発症すると、非常に蛋白尿を呈してきますが、小柴胡湯、柴朴湯、柴苓湯、いずれの方剤も抑制傾向がありました。特に柴苓湯は、統計学的に有意な低下を呈しておりました。これは、Nephron Experimental Nephrology

に報告いたしました。

マッソン・トリクロームは基質の増生を評価できますが、腎炎コントロールでは非常に青く染色されてまいります。柴苓湯を投与しますと、その染色領域が減少します。プレドニゾロンでも、やや減少が見られました。

ファイブロネクチン、これは基質の成分でありますけれども、これを免疫学的に染色いたしますと、腎炎コントロールでは非常にたくさん蓄積が見られますが、柴苓湯では抑制が見られました、プレドニゾロンでは、あまり抑制が認められませんでした。

腎臓のスーパーオキシドジスムターゼ (SOD) の活性を測定いたしました。正常群では活性酸素に対して消去作用のある、この内因性の SOD が存在するのでありますけれども、腎炎の惹起によりまして半分以下に低下いたしました。漢方薬の投与では、小柴胡湯、柴朴湯、柴苓湯、いずれも回復がみられました。この中で、柴朴湯と柴苓湯においては正常レベルまで活性の回復が認められました。一方、プレドニゾロンの治療では回復が認められませんでした。

慢性炎症性疾患における組織障害進行のメカニズムを検討いたしました。まず、臓器への侵襲的な障害がありますと、組織に壊死や欠損、出血といったような炎症の惹起が起きます。そこで、さらに制御機構の破綻によりまして炎症が慢性化しまして、細胞増殖、マクロファージの浸潤、あるいは凝固の活性化が起きます。ここに酸化ストレスも加わりまして、さらに凝固系の、特に活性化第 Xa 因子が関与いたしまして、こう線維化へと向かう TGF- β 、CTGF などのサイトカインが産生されまして、細胞外基質蛋白の合成亢進と沈着ということをとおして、組織の線維化や硬化が進行いたします。それぞれの部位に作用するものとして、ステロイドは増殖やマクロファージの浸潤を抑制しますし、Xa 因子の阻害剤は凝固系の活性化を抑制いたしますし、TGF- β や CTGF に対しては ACE 阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬というものが抑制いたします。さらに柴苓湯は、この実験結果からは、細胞増殖やマクロファージの浸潤、酸化ストレスの軽減に対して有効性が確認されました。

ステロイド薬を優先する病態を見分けるということが臨床的には重要になっております。精査を要する尿所見と、経過を観察することが可能な尿所見というものがあります。臨床的に血尿と蛋白尿の両方を伴う、あるいは、いずれか片方であっても程度が強い場合、あるいは急に腎機能障害が進むという場合は、腎炎の活動性が強いことがありまして、精査が望ましいです。逆に腎機能が正常で、血尿あるいは蛋白尿のいずれか片方であっても、程度がそれほど強くない場合は、精査をすぐに行わずに、しばらく経過を観察することが可能でありまして、漢方治療で経過を見るということも可能であります。

慢性腎炎の標準医療と漢方治療の応用ということですが、IgA 腎症の場合は、免疫グロブリンの IgA がメサンギウムに沈着いたします。なかには、非常に細胞増殖や半月体形成が見られる場合、これがおもにステロイドを使う病態であります。一方、同じ IgA

腎症でも、糸球体の硬化ですとか、残存糸球体の腫大があったり、間質の線維化があったりするような場合、これはステロイドはあまり向きません。

一般的には、疾患活動性が強い場合は、ステロイド、免疫抑制薬、抗凝固療法、抗血小板薬を組み合わせています。一方、慢性障害度 が強いタイプでは、ACE 阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬、抗凝固療法、抗血小板薬、そして食事蛋白の制限などが行われます。

われわれは以前、柴朴湯に対して臨床効果を検討いたしました。腎生検で確定診断して、頻回の上気道炎を伴う軽度活動性の IgA 腎症に、1年以上の長期投与として、柴朴湯治療と抗血小板剤ジラゼプの治療を行いました。

そうしましたところ、柴朴湯でも抗血小板剤でも、尿蛋白の減少を認め、また血尿の軽減を認め、そして頻回の上気道炎を伴う場合に咽頭発赤が見られますが、柴朴湯では咽頭の発赤が軽減したのに、抗血小板剤では当然ではありますが咽頭の発赤は軽減いたしませんでした。

慢性腎炎に対する漢方処方を選択といたしまして、小柴胡湯は基本的な処方であり、胸脇苦満があって、気、血、水の偏りや、虚実の偏りが少ない場合に使われます。柴朴湯は軽度の組織学的活動性がある頻回の上気道炎を伴う場合に使うといいと思われれます。柴苓湯は腎炎としての炎症は弱いですが、基質増生の所見があって、蛋白尿を伴う場合に使われます。小柴胡湯に当帰芍薬散を合わせたものは血虚を伴い、易疲労、めまい、下半身の冷え、臍傍の圧痛を呈する場合に使われます。七物降下湯は進行期の腎炎に高血圧を伴い、頭重、ふらつきを呈する場合によろしいです。

治療経過中の注意点といたしましては、定期的な血圧、尿の、血液検査を行う。血圧が高ければ、ACE 阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬も組み合わせます。順調に改善しない場合、あるいは逆に血尿、蛋白尿の増加してくる場合は、再度の精査を検討いたします。はじめ順調に尿蛋白が減少し、その後、再びもとに戻る例もわずかながらみられます。治療薬からのエスケープ現象とも思われれますが、カリウム高値でなければ、アルドステロン拮抗薬の併用も試みる余地があります。