

Ⅲ

浮腫の治療および腎保護を 目的とした治療

1 浮腫に対する治療

ステートメント

1. 浮腫に対する治療を行う際には有効循環血漿量を評価することが大切である。
2. 浮腫の治療の本質は Na バランスを是正すること、つまり Na 摂取を制限することと Na 排泄を促進することである。
3. 浮腫の軽減には利尿薬が有効である。ループ利尿薬が中心となるが、効果不十分な場合はチアジド系利尿薬を併用する。高カリウム血症のない症例では、アルドステロン拮抗薬の併用も検討される。
4. アルブミン製剤の投与は慎重であるべきで、単に浮腫軽減の目的で使用すべきではない。アルブミン濃度が 2.5 g/dL 以下で、膠質浸透圧の低下に起因する病態があり、他の方法では管理不能となった場合には、アルブミン製剤の投与が検討される。

1) ネフローゼ症候群の浮腫の病態生理

浮腫はネフローゼ症候群の主たる症候である。浮腫の治療の第一は原疾患の治療であり、浮腫そのものを取り除くことがネフローゼ症候群治療の本質ではない。しかし、高度な浮腫は患者の ADL（日常生活動作能力）を制限し、QOL（生活の質）を著しく低下させること、胸水や腹水が大量に貯留することで呼吸が障害されること、さらに高度な浮腫は皮膚の組織障害や蜂巣炎の原因となることなどから、浮腫のコントロールはネフローゼ症候群治療において重要な位置を占める。

ネフローゼ症候群における浮腫の成立機序には、2つの説が提唱されている。1つは Underfilling 仮説であり、有効循環血漿量の低下を伴う場合である。尿中へのアルブミン喪失により低アルブミン血症となり、血漿膠質浸透圧が低下すると Starling の法則に従い水分が血管内から間質へ移動することにより循環血漿量が低下する。その結果、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（RAS）や交感神経系の活性化が惹起され、二次的に Na 再吸収を促進し、さらに浮腫を増悪するとされる。2つめは Overfilling 仮説であり、遠位尿細管や集合管における Na 排泄低下・再吸収の亢進が一次的に生じて、Na 貯留により血管内容量が増加した結果、静水圧が高まり浮腫を生じるというものである²⁰⁾。低アルブミン血症が徐々に進行する場合には膠質

浸透圧勾配はほとんど変化しないこと²¹⁾、ネフローゼ症候群患者では必ずしも RAS 活性化がみられないことなど²²⁾、Underfilling 仮説に反する報告もある。特に微小変化型ネフローゼ症候群の患者が寛解する際、血清アルブミン値が上昇する前に浮腫が改善し始めるという臨床的事実は、この仮説を支持するものである。心不全のときにみられるような明らかな有効循環血漿量の増加を示す兆候に乏しいという反論もあるが、近年は後者の仮説を支持する報告が多い。

実際には、高度の低アルブミン血症を示す症例のなかに、有効循環血漿量の低下を示し、アルブミン投与により Na 排泄が増加するもの、つまり Underfilling 仮説を支持する症例も存在する。浮腫成立の機序は必ずしも 1 つではなく、症例ごと、また同じ症例でも病期により 2 つの機序が異なる比率で存在するものと思われる²³⁾。それぞれの場面で浮腫の病態を理解する努力が必要であろう。

2) 塩分制限・水分制限

いずれの説にせよ、体重増加を伴う浮腫の存在は細胞外液（血管内＋間質）中の総 Na 量が過剰となっていることを示している。よって、治療の本質は Na バランスを是正すること、つまり Na の摂取を減らすことと Na の排泄を促進することである。

ネフローゼ症候群患者の Na 摂取量の制限は国際的には塩分 3g/日未満とすることが推奨されている²⁴⁾。本来であれば同様の制限が望ましいが、わが国では食生活の違いから実施困難なことが多い。わが国における高血圧治療のガイドラインでは、塩分摂取を 6g/日未満とすることが推奨されている²⁵⁾。日本腎臓学会でも、CKD 患者における食塩の目標摂取量は 6g/日未満を推奨している^{26,27)}。現在こうした基準が広く用いられていることも考慮し、わが国のネフローゼ症候群の患者に対しては、病態に応じて塩分 6g/日までの制限とするのが現実的である。ここで示す塩分量は、付加食塩ではなく全食品中に含まれる総食塩量を示す。一般に塩分の大部分は食塩 (NaCl) であり、他のミネラルの含有量はわずかであるので、ここでは食塩量を総塩分量として扱う。なお現在、包装食品の栄養表示は食塩 (NaCl) 量ではなく、ナトリウム (Na) 量とするよう義務づけられている。実際の塩分量を知るためには、Na 量 (g) を 2.5 倍して食塩量に換算するよう指導する必要がある。

水分制限の有用性に関しては明確ではない。十分な塩分制限下では、本来、厳密な水分制限は不要であるが、利尿薬使用下で低ナトリウム血症となる場合は制限が必要であると考え。浮腫を増悪させないための水分制限は、食事中的水分を含む総水分量として前日尿量＋500 mL（不感蒸泄量－代謝水）がひとつの目安となる。実際には、毎日体重を測定したうえで、制限を調整することが大切である。

3) 利尿薬

有効循環血漿量が増加している Overfilling 状態であれば、それを是正するのに利尿薬が良い適応である。一方、Underfilling 状態であっても、浮腫の軽減に利尿薬は有効である。しかし、急

激な体重減少を起こすような過度の利尿は急激な有効循環血漿量低下を引き起こし、血液濃縮から過凝固状態を助長する可能性があるだけでなく、腎血流低下により腎前性急性腎不全を惹起する危険性があり注意が必要である。ひとつの目安としては、体重減少を1日1kg程度以下となるよう調整することが推奨される。

利尿薬のなかでは、ループ利尿薬が最も有効である。フロセミドは半減期が短いため、内服では1日2～3回の投与が必要となる。また、ネフローゼ症候群を呈する患者では利尿薬が効きにくく、高用量の使用を要することが多い²⁸⁾。ループ利尿薬の内服では吸収に個人差が大きく、天井量（それ以上では効果が増大しない量）は明確ではないが、腎機能正常例では1回120mg、中等度腎障害例（GFR 20～50 mL/min）では1回160～320mg、高度腎障害例（GFR 20 mL/min以下）では1回320～400mgとされる^{28,29)}。ループ利尿薬は血中でアルブミンと結合し、腎臓へ運ばれる。ネフローゼ症候群で増加するアルブミン非結合の利尿薬は間質に移動し、腎臓へ到達しにくいと考えられている。アルブミンに結合したループ利尿薬は近位尿細管の有機アニオントランスポータを介して尿細管腔内に分泌されて効果を発揮する。ネフローゼ症候群患者においては、効果発現部位へのデリバリーを増強する目的で、フロセミドとアルブミンを混合して静脈内投与する治療法が試みられている。しかし、前向きコントロール研究では、フロセミドにアルブミンを併用する増強効果はほとんどみられなかった^{30,31)}。また、そのわずかな差もアルブミンによる循環動態への影響と考えられた。ネフローゼ症候群患者でループ利尿薬が効きにくいもう一つの理由としては、尿細管腔内に多量のアルブミンが存在することがあげられる。ループ利尿薬は、アルブミン非結合の状態ではHenle係蹄上行脚の尿細管腔側の $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ 共輸送体を阻害する。尿細管腔内でアルブミンと結合すると、その作用が減弱することが動物実験では示されている³²⁾。しかし、実際の症例においてはその影響はほとんどないとも報告されている³³⁾。さらに腎機能低下例では、腎血流が低下するため作用部位に到達しにくくなる。よって、より多くの用量を要する。内服で効果不十分な場合は、ネフローゼ症候群に伴う腸管浮腫の影響も考え、静脈内投与が検討される。この際に、フロセミドを20～40mgずつ複数回投与する方法と、20～40mgの単回投与に続いて10mg/時間程度を持続注入する方法がある。ネフローゼ症候群の患者において、2つの方法を直接比較した研究はないが、心不全患者やICU患者での検討は多数ある。結果は、ほとんどで持続注入のほうがより有効であったとされている³⁴⁾。静脈内1回投与の天井量は、腎機能正常例では120mg、中等度腎障害例においては160mg、高度腎障害例では200mgとされる^{28,29)}。また持続投与の場合、腎機能正常例では10mg/時間、中等度腎障害例で20mg/時間、高度腎障害例で40mg/時間程度まで増量可能とされている²⁸⁾。急速大量静脈投与は一過性の聴覚障害を引き起こすことがある³⁵⁾。アミノグリコシド系抗菌薬との併用では聴覚障害が不可逆性となりうるので注意を要する。

チアジド系利尿薬は、単独使用では通常十分な効果が得られない。しかし、ループ利尿薬と

併用すると遠位ネフロンでの Na 再吸収抑制作用により、更なる利尿が期待される²⁹⁾。ループ利尿薬単独で浮腫のコントロールが不十分な場合は、積極的な使用を検討する。通常、ヒドロクロチアジドを 1 日 25～50 mg 使用するが、腎機能低下例では 1 日 100～200 mg まで増量する²⁸⁾。トリクロルメチアジド (2～8 mg) やインダパミド (1～2 mg) を使用することもある。

K 保持性利尿薬は、アルドステロン拮抗薬であり、腎保護作用、蛋白尿低下作用がある。利尿薬の使用で低カリウム血症になることを予防するためにも使用を検討すべきである。スピロノラクトンを 1 日 25～50 mg 使用する。高カリウム血症がある場合には注意を要する。

その他、利尿が期待できる薬剤としてヒト型心房性 Na 利尿ペプチド (hANP) がある。適応は急性心不全であるが、ネフローゼ症候群に伴う乏尿に対して試みられることがある。しかし、ネフローゼ症候群では ANP に対する反応性が低下していることがわかっており³⁶⁾、現時点ではその有効性は明らかではない。今後の研究が期待される。

4) アルブミン製剤

アルブミン製剤の投与は、血漿膠質浸透圧を上昇させ、組織間質から血管内への Na 移動を引き起こすことにより治療抵抗性浮腫を軽減することがある。しかし、多くの場合その効果はごくわずかである^{30,31,37)}。また、投与されたアルブミンは直ちに尿中に排泄されるため、浮腫の改善が得られたとしても、効果は一時的である。一方、投与されたアルブミンが尿中に排泄される際に、近位尿細管で再吸収を受け、尿細管障害を増悪させることも考えられる。さらに微小変化型ネフローゼ症候群患者における後ろ向き検討では、アルブミン投与症例で寛解までの期間が延長し再発も多かったと報告されている³⁸⁾。外因性に投与したアルブミンが糸球体上皮細胞を傷害する可能性が示唆される。こうしたことから、ネフローゼ症候群患者におけるアルブミン製剤の投与は慎重であるべきで、少なくとも単に浮腫軽減の目的では使用すべきでない。

ただし、アルブミン濃度が 2.5 g/dL 以下のネフローゼ症候群患者で、膠質浸透圧の低下に起因する病態があり、他の方法では管理不能となった場合には、アルブミン製剤の投与が検討される。具体的には、有効循環血漿量低下に伴う乏尿や血圧低下がみられる場合、あるいはそのリスクが高いと判断される場合、血栓症の発生リスクが高い症例、呼吸困難をきたすような大量の胸腹水がある場合などである。こうした場合には、有効循環血漿量の急激な増加に伴ううっ血性心不全や肺水腫に十分注意して、利尿薬とともに使用する。効果は一時的であるため、あくまでも緊急避難的な使用にとどめるべきである。

5) その他の治療

各種治療でコントロールが困難な難治性の浮腫に対しては、体外限外濾過 (extracorporeal ultrafiltration method : ECUM) による除水が有効である。

2 腎保護を目的としたその他の薬物療法

ステートメント

1. 尿蛋白が持続するネフローゼ症候群患者に対しては、アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）やアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）の使用が推奨される。高カリウム血症に注意したうえで、アルドステロン拮抗薬の併用も検討される。
2. 長期にわたり高 LDL コレステロール血症が持続する場合には、HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）の使用が推奨される。

1) RAS 阻害薬

ネフローゼ症候群に対して、ARB や ACEI の使用が有効であるという直接的なエビデンスは存在しない。しかし、糖尿病性腎症に対しては ACEI や ARB は蛋白尿を減少させ腎機能低下を抑制する効果があることが知られている^{39,40)}。慢性腎炎や腎硬化症を含む糸球体疾患においても特に蛋白尿を呈する場合には、抗蛋白尿効果および腎保護効果があることが示されている^{41,42)}。ネフローゼ症候群においても RAS 阻害薬の有効性が十分期待され、実際、慢性期のネフローゼ症候群患者に対しては他の CKD 患者に対してと同様に広く使用されている。速やかに寛解が得られることが期待される微小変化型ネフローゼ症候群患者を除き、ACEI や ARB の使用が推奨される。ただし、RAS 阻害薬の使用時には、高カリウム血症に十分な注意が必要である。また、尿量低下や腎機能低下がみられる場合には、更なる GFR 低下をきたすリスクがあることから、使用に際しては留意が必要である。アルドステロン拮抗薬も ARB、ACEI とは独立した尿蛋白減少作用、腎保護作用があり⁴³⁾、ネフローゼ症候群患者に使用される。また、レニン阻害薬、アリスキレンの腎保護作用を示唆する研究が報告されている⁴⁴⁾。ネフローゼ症候群患者に対する効果は明らかではないが、今後期待される薬剤である。

2) 抗血小板薬

抗血小板薬には慢性糸球体腎炎や糖尿病性腎症の蛋白尿を減少させる効果があることが示唆されている⁴⁵⁾。特にわが国の IgA 腎症の報告症例を解析した結果では、抗血小板薬が蛋白尿を減少させ腎保護作用を呈する可能性が示されている⁴⁶⁾。実際、ネフローゼ症候群を含む慢性糸球体腎炎に使用されることも多い。しかし、末期腎不全への進展を防ぐ効果に関する有効性を示すランダム化臨床試験は存在せず、現時点では抗血小板薬の積極的な使用を推奨するだけのエビデンスはない。長時間作用型ジピリダモールはネフローゼ症候群に保険適用があることから、頭痛といった副作用に注意しながら使用することもある。

3) 脂質異常症改善薬

脂質異常症はネフローゼ症候群の主たる徴候である⁴⁷⁾。膠質浸透圧の低下は肝細胞に直接作

用しアポリipoprotein B の産生を促し、高 LDL コレステロール血症の原因となりうる。産生増加だけでなく、異化低下も高 LDL コレステロール血症の原因と考えられている。また、ネフローゼ症候群では中性脂肪の上昇もみられる。高 LDL コレステロール血症や高中性脂肪血症は心血管病のリスクを上昇させるだけでなく、腎臓内の動脈硬化性変化を助長することで腎機能低下のリスクになるといわれている。HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）は LDL コレステロールレベルを有意に低下させ、中性脂肪も少なからず低下させる。また、スタチンには脂質異常を改善させる以外にも、抗酸化作用、抗血小板凝集抑制作用、細胞増殖抑制作用、抗炎症作用など多彩な作用が知られている⁴⁸⁾。スタチンが非ネフローゼ症候群患者の蛋白尿を減少させることを示唆する報告はあるが、前向きコントロール研究では証明されていない。心血管病変のある腎臓病患者のメタ解析では、スタチンが蛋白尿を減少させ、わずかに腎機能の低下を抑制すると報告されている⁴⁹⁾。さらにステロイドやシクロスポリンによっても脂質異常症が助長されうる。米国腎臓財団（National Kidney Foundation）の K/DOQI ガイドラインでは、心血管病変を予防する目的で、CKD 患者の LDL コレステロールの目標値は 100 mg/dL 未満とされている。こうしたことから、ネフローゼ症候群において、特に長期にわたり高コレステロール血症が持続する場合には、LDL コレステロール値 100 mg/dL 以下を目標にスタチンの積極的な使用が推奨される。シクロスポリンはスタチンの血中濃度を上昇させ、横紋筋融解症などの副作用を起こすため、一部のスタチンはシクロスポリンとの併用が禁忌となっていることに注意が必要である。筋肉痛などの症状に注意し、クレアチニンホスホキナーゼ（CPK）の測定を行う。

高中性脂肪血症に対してはフィブラート系薬剤が有効であるが、横紋筋融解症の危険性があるため注意が必要である。特に、ベザフィブラートは血清クレアチニン値が 1.5 mg/dL を超える患者には慎重に投与する必要があるが、2.0 mg/dL 以上の患者には使用禁忌となっている。フェノフィブラートは、血清クレアチニン値が 2.5 mg/dL 以上の場合には投与を中止し、血清クレアチニン値が 1.5 mg/dL 以上 2.5 mg/dL 未満の場合は 67 mg から投与を開始するか、投与間隔を延長して使用することが必要である。一方、クリノフィブラートは腎機能が低下した患者にも注意したうえで使用することが可能な薬剤である。

スタチン投与以外の治療として LDL アフェレシスがある。ネフローゼ症候群のなかでは、特に巣状分節性糸球体硬化症（FSGS）症例で高 LDL コレステロール血症が病態に関与していることが示されていて、実際 LDL 吸着療法が一部の FSGS 患者のネフローゼ症候群を改善させている。わが国における研究でも、FSGS 症例の難治性ネフローゼ症候群における LDL アフェレシスの有効性が示されている^{51,52)}。

小腸でのコレステロール吸収障害であるエゼチミブはスタチンで十分 LDL コレステロールを低下させることができない症例において、相加効果として LDL コレステロールを低下させ

ることができる。SHARP 研究において CKD 患者においても LDL を低下させることにより心血管イベントの抑制が示されている^{49a)}。また、LDL コレステロール低下以外の腎保護作用を示す可能性も報告されている⁵⁰⁾ (SHARP study : Lancet 2011)。

3 腎保護を目的とした生活指導

ステートメント

1. 塩分制限が推奨される。
2. 低蛋白食の有効性に関しては十分なエビデンスはないが、少なくとも高蛋白食は推奨されない。
3. 蛋白異化を抑えるために十分なエネルギー摂取が推奨される。
4. 運動制限の有効性を支持する臨床的なエビデンスはない。
5. 血栓予防や長期的予後を考えた場合には、安静を強調するよりも適度な運動が推奨される。

1) 食事療法

ネフローゼ症候群に対する食事療法に関しては、明確なエビデンスは存在しない。一般に、塩分制限は必須と考えられている。次に、尿蛋白減少効果があることから微小変化型ネフローゼ症候群を除いて蛋白制限も重要である。どちらも、RAS 阻害薬の効果を増強する意味でも有用性が期待される。さらに、低栄養を避けるために摂取エネルギー量に関しても留意すべきである。

塩分制限は浮腫を軽減するだけでなく、腎尿細管の負荷を軽減すること、RAS 阻害薬の効果を増強することなどから、腎保護作用が期待される。厳格な制限が望ましいが、わが国の場合 6 g/日以下程度とするのが現実的である²⁶⁾。蛋白摂取に関しては、かつては補充という意味で高蛋白食が推奨されたこともあったが、尿蛋白を増加させることと血清アルブミン値の上昇には結びつかず、反対に低蛋白食で蛋白尿減少と血清アルブミン値の上昇がみられたことから⁵³⁾、現在では低蛋白食が有用であると考えられている。ネフローゼ症候群患者においては、0.8 g/kg 体重の蛋白制限と 35 kcal/kg 体重のエネルギー摂取により窒素バランスが保たれる⁵⁴⁾。長期予後をみた臨床研究はなく不明な点も多く、蛋白制限は推奨しないという意見もある⁵⁵⁾。しかし、ここで制限の目安を示すことは有用と考える。従来の日本腎臓学会の「腎疾患患者の生活指導・食事療法ガイドライン」⁵⁶⁾も考慮し、糖尿病や肥満がなければ微小変化型ネフローゼ症候群以外のネフローゼ症候群患者に関しては、0.8 g/kg 体重の蛋白制限と 35 kcal/kg 体重のエネルギー摂取を推奨する。微小変化型ネフローゼ症候群患者については、厳格な制限は不要であるが、1.0～1.1 g/kg 体重の蛋白制限と 35 kcal/kg 体重のエネルギー摂取を推奨する。

十分なエネルギー摂取は蛋白異化を抑制する意味で大変重要である。特に高齢者はもともと蛋白摂取が少ない人が多い。蛋白摂取制限によりエネルギー摂取が不足することは避ける必要がある。一方、ステロイド使用に伴う合併症で糖尿病が発症することもあり、食欲が促進される患者においては体重増加をきたさないよう適切なエネルギー制限が必要である。

2) 運動・身体活動度

運動負荷が腎機能や尿蛋白に及ぼす短期的な影響に関しては、古くから多くの報告がある。運動行為は腎血漿流量 (RPF) と糸球体濾過量 (GFR) を低下させる。運動負荷は、濾過比 (FF) を2倍程度まで上昇させ、蛋白尿を増加させる⁵⁷⁾。実際、ベッド上安静により、尿蛋白は減少する。日本腎臓学会の「腎疾患患者の生活指導・食事療法ガイドライン」では、病期ごとに推奨される運動制限が提示されている⁵⁶⁾。ネフローゼ症候群の治療導入期には安静、治療後もネフローゼ症候群状態が持続する場合には高度制限が必要とされている。運動が蛋白尿の増悪や腎機能低下をきたす可能性を懸念しての方策である。実際に、強度の運動負荷後に微小変化型ネフローゼ症候群が発症(再発)するケースも報告されている⁵⁸⁾。一方で、運動時の一時的な変化がどの程度長期予後に関与するかは不明であり、運動制限の有効性を支持する臨床的なエビデンスはない。安静や高度運動制限により、筋力および運動能力が低下し結果的にQOLが悪化すること、特に高度ネフローゼ症候群においては深部静脈血栓症のリスクが増大することなど、腎臓以外への悪影響を十分検討する必要がある。特に高度ネフローゼ症候群においては深部静脈血栓症のリスクが増大することは大きな問題である。よって、入院中の治療導入期であっても、ベッド上での絶対安静は避けるべきである。長期的には、ステロイド使用に伴い骨塩減少、肥満、さらには心血管病のリスクが高まる。また、患者のADLやQOLを改善するためにも運動耐容能を維持・増加させることは有用である。よって、安定した維持期の患者に対しては、運動制限を強調するよりも適度の運動を推奨する。具体的には、日本腎臓学会の「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009」において示されるCKD患者における指標に準じ、安定したネフローゼ患者に対しては軽度の運動(5.0~6.0 METs程度)を定期的に行うことを勧める²⁶⁾。ただし、適当な運動の程度は患者ごと、病態ごとに異なっていると思われるので、蛋白尿や腎機能の推移をみながら、それらが悪化しない範囲での運動を指導する。

今後の研究課題

- 1) ネフローゼ症候群の患者に対するアルブミン製剤投与の有効性を検討する。
- 2) ネフローゼ症候群の患者に対する運動の有効性を検討する。