

中文題目：腎絲球腎炎之治療

英文題目：Treatment of Glomerulonephritis

講 座：陳鴻鈞

服務單位：高雄醫學大學腎臟內科

摘 要：

實證醫學應用於腎絲球腎炎之治療已是近年來的趨勢，這是因為各種腎絲球腎炎的治療方法各異，且各個報告所使用的藥物種類及劑量也常有所不同，因此如何由實證的觀點來找出真實可靠且經得起考驗的治療方法確實非常重要。在腎絲球腎炎的治療方法上有些是各種病人都共同需要的，這些包括限制蛋白質的攝取量，積極控制血壓以及治療相關的高脂血症等。而在個別腎絲球腎炎的治療中，以微小變化症的療效最佳，一般以 prednisone 60 mg/m²/day 治療 4-6 週後，再以 40 mg/m² QOD 維持 4-6 週，可以控制大部份兒童的蛋白尿，成人的反應則通常較慢且稍差，類固醇治療無效者可考慮給予 cyclophosphamide 或 cyclosporin。至於近年來逐漸增加的局部腎絲球硬化症，其相關之實證報告則較少，一般而言，此種病人需要以類固醇治療較長的時間，且其癒後較差。另一個成人腎症候群最主要原因的膜性腎病變則對類固醇治療反應不佳，若要治療需合併使用 cyclophosphamide 或 chlorambucil。快速進行性腎絲球腎炎則因癒後極差，需要較積極的治療，一般需使用 IV Pulse methylprednisolone 併口服類固醇維持治療，但各類型腎炎所需之維持治療時期不同。至於國人最常見的 IgA 腎病變之治療則報告較多，此種病人若合併有腎症候群且腎功能仍正常時，口服類固醇治療是必要的；若腎功能異常時可加上魚油治療，而 cyclosporin 在此種病人並無顯著療效。上述所有的治療結果均為國外之報告，本土性的資料仍極缺乏，這方面仍需要大家進一步的努力研究。

1. 前言

實證醫學應用於腎臟病的治療已是近年來的趨勢，而在所有

腎臟疾病的治療中又以腎絲球腎炎的治療最為複雜。根據最近在加拿大的研究分析顯示¹，腎臟科醫師們覺得最有興趣且最想要得到的資訊，在 18 個有關腎臟病的項目之中，腎絲球腎炎的治療排名第一；究其原因，除了因為各種腎絲球腎炎之治療方式及治療反應不同外，眾多的臨床研究結果也著實令人混淆，因此如何由實證的觀點，找出真實可靠且經得起考驗的治療方法，是值得我們重視的課題。

2. 各種腎絲球腎炎的共同療法

當腎絲球腎炎進行到相當程度時就可能出現腎功能的障礙，而進入腎衰竭的階段。儘管各種不同的腎絲球腎炎有各自不同的病因及致病性，但是維持腎臟功能惡化的因素在各種腎絲球腎炎可能是相類似的，這些因素與免疫功能無關，主要包括有腎內蛋白質的處理過程，腎絲球高血壓及高過濾現象，以及腎內脂質的代謝問題；適當治療這些現象的話，也確實可以減緩腎絲球腎炎的惡化，因此有必要先加以探討。

(1) 減低蛋白質的攝取量

隨機控制研究（Randomized control trial, 以下簡稱 RCT）顯示並非所有腎臟疾病病人都需要減少蛋白質的攝取量。Rosman²的研究證實肌酸酐廓清率（Creatinine clearance, 以下簡稱 CCr）在 10-30 ml/min 的病人，每天吃 0.6 g/kg BW 的蛋白質可以有療效。而另一個研究結果中，Locatelli³卻發現中度腎功能障礙病人（血清肌酸酐值在 2.5 到 4.8 mg/dl 者），每天 0.6 g/kg BW 的蛋白質攝取有最大療效。Ihle 等人⁴的研究則明顯指出當血清肌酸酐值大於 4.0 mg/dl 後，每天 0.4 g/kg BW 的攝取量有助於減緩腎功能的惡化。雖然上述研究均顯示低蛋白飲食有所助益，但此種治療可能引致營養不良也是大家都認為需要特別關注的問題。

(2) 血壓的控制

許多研究結果顯示腎臟病病人容易合併有高血壓，而控制血壓確實也可以延緩腎功能的惡化速率，但適當的血壓值應是多少卻仍未有定論。在中度到重度腎衰竭病人，特別是那些合併有蛋白尿量大於 1 g/day 者，維持平均動脈壓在 92 mmHg 比那些維持在 107 mmHg 者有較好的保護腎功能作用⁵。另外在治療腎臟疾病病人高血壓的藥物選擇上，血管收縮素轉化酶抑制劑(Angiotensin converting enzyme inhibitor, 以下簡稱ACEI)在眾多 RCT 研究中均顯示此使用安慰劑及傳統藥物，如 β 阻斷劑及利尿劑等，有較佳的療效^{6,7}。至於比較 ACEI 與鈣離子阻斷劑的效果上，有二個極好的 RCT 研究分別比較 captopril 與 nifedipine⁸ 及 enalapril 與 nicardipine⁹，發現二類藥物均有極佳的降血壓及保護腎臟作用，但二者之間並沒有顯著的不同，因此目前並無足夠的證據顯示在非糖尿病腎臟病患使用 ACEI 較鈣離子阻斷劑有較好的療效。

(3) 高血脂的治療

腎臟疾病病人常有高血脂現象，特別是腎症候群病人，此種高脂血症被認為可能與心血管疾病有關。在僅有的少數控制研究中，lovastatin、gemfibrozil 及 simvastatin 均分別被報告可以有效的治療腎臟疾病病人之高脂血症，但此種血脂濃度的降低並未伴隨著蛋白尿量的減少及延緩腎功能的惡化，因此降血脂藥物仍未能被證明對腎臟病有明確的療效。

3. 各種腎絲球腎炎的治療

(1) 微小變化症 (Minimal change disease, 簡稱 MCD)

在所有治療腎絲球腎炎的研究報告中，以 MCD 最為完整；由於 MCD 以兒童居多，因此較大系列的研究報告均是以

兒童為主。許多 RCT 研究均同意兒童之 MCD 治療應以 prednisone 每天 60 mg/m² 開始（最多 80 mg/day），在 4-6 週後減量為 40 mg/m²，繼續隔天治療 4-6 週^{10,11}。對於那些接受初始治療後復發的病人，可考慮以同樣的劑量（60 mg/m²）治療較長的時間直至蛋白尿消失為止，而後同樣以 40 mg/m² QOD 方式維持 4-6 週¹²。對於經常復發的 MCD 兒童，可使用 cyclophosphamide 或 chlorambucil 治療 8 週；而對於類固醇產生依賴性者可選用 cyclosporin（兒童 6 mg/kg/day，成人 5 mg/kg/day）治療¹³。對於那些類固醇治療無效的病人除了需要再次切片檢查是否有局部腎絲球硬化現象外，可考慮給予 cyclophosphamide（2 mg/kg/day ×12 週）或 cyclosporin（兒童 6 mg/kg/day，成人 5 mg/kg/day）。至於成人 MCD 治療的報告遠較兒童者為少，一般而言，治療成人 MCD 需要較長的時間，且反應通常較兒童慢¹⁴。

(2) 局部腎絲球硬化症（Focal segmental glomerulosclerosis, 簡稱 FSGS）

FSGS 近年來似乎有愈來愈多的趨勢，但有關 FSGS 治療之 RCT 研究則極少。FSGS 之治療應以 0.5 到 2.0 mg/kg/day 之 prednisone 開始，治療期間應延長到 6 個月¹⁵。對於類固醇治療無效的病人，可給予 cyclosporin（5 mg/kg/day）治療¹⁶，也可以考慮加上 cyclophosphamide 一起治療¹⁷，其劑量通常是 2.5 mg/kg/day。

(3) 膜性腎病變（Membranous nephropathy, 簡稱 MN）

MN 是成人腎症候群最主要的原因，而 MN 是否需要治療一直是個未決的問題。根據一些 RCT 研究顯示，單獨以類固醇做長期或短期的治療，對於減少 MN 病人的蛋白尿量並無顯著的效果¹⁸；若加入 cyclophosphamide 或 chlorambucil 治療則

可以增加療效¹⁹，而 azathioprine 的治療效果則不明確。對於某些高危險群的病人，可以考慮使用 cyclosporin (4-6 mg/kg/day)，但治療期間需延長至 1 年。

(4)膜性增殖性腎絲球腎炎 (Membranoproliferative glomerulonephritis, 簡稱 MPGN)

原發性 MPGN 病人若腎功能正常且未表現腎症候群一般不需特殊治療，兒童若蛋白尿量大於 3 g/day 或出現腎功能異常時，應給予高劑量類固醇治療 6-12 個月²⁰；若是成人有上述狀況時則應給予 aspirin (325 mg daily) &/or dipyridamole (75-100 mg TID) 治療 12 個月²¹。

(5)快速進行性腎絲球腎炎 (Rapidly progressive glomerulonephritis, 簡稱 RPGN)

RPGN 癒後極差，早期診斷並早期治療是最重要的前提。第一型 (anti-GBM 抗體型) RPGN 的治療應以 IV Pulse methylprednisolone 開始，而後維持口服 prednisone 治療，快速減量在 2 個月後停藥²²，有些病人需加上血漿交換術治療至 anti-GBM 抗體消失為止²³。第二型 (免疫複合體型) RPGN 之治療則以治療其原發疾病為主。第三型 (非免疫型或稱 ANCA 陽性型) RPGN 之治療也是先給予 IV Pulse methylprednisolone，而後口服 prednisone 維持 6-12 個月，而且需同時使用 cyclophosphamide²⁴。

(6)A 型免疫球蛋白腎病變 (IgA nephropathy, 簡稱 IgAN)

IgAN 是國人最主要的原發性腎絲球腎炎，因此如何治療 IgAN 也是個極重要的課題。一般而言，若病人合併有腎症候群且腎功能仍正常，需要給予口服 prednisone 4-6 個月²⁵，RCT 研究顯示大部分病人並不需加上 cyclophosphamide,

dipyridamole 或 warfarin²⁶；若病人有腎功能減退現象，則可考慮給予魚油治療²⁷，目前並無足夠的證據證實 cyclosporin 及 azathioprine 在此種病人之療效。許多 IgAN 病人併發高血壓，以 ACEI 治療可減少其蛋白尿並保持腎功能²⁸；若病人有反覆發作的扁桃腺炎則需做扁桃腺切除手術。

4. 結語

腎絲球腎炎病人雖很多，但由文獻回顧上我們可以看出有 RCT 且完整研究的報告並不多，尤其是有關本土的研究更是缺乏，因此這方面仍是我們需要努力的目標。

5. 參考文獻

- (1) Burgess E. A survey of perceived learning needs of Canadian nephrologists. *Am R Coll Physicians Surg Can* 1997; 30:471-3。
- (2) Rosman JB, Langer K, Brandl M, et al. Protein-restricted diets in chronic renal failure: a four year follow-up shows limited indications. *Kidney Int* 1989; 36 (Suppl 27):S96-102。
- (3) Locatelli F, Alberti D, Graziani G, Bucciante G, Redaelli B, Giangrande A. Prospective, randomised, multicentre trial of effect of protein restriction on progression of chronic renal insufficiency: Northern Italian Cooperative Study Group. *Lancet* 1991; 337:1299-304。
- (4) Ihle BU, Becker GJ, Whitworth JA, Charlwood RA, Kincaid-Smith PS. The effect of protein restriction on the progression of renal insufficiency [see comments]. *N Engl J Med* 1989; 321:1773-7。
- (5) Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease: Modification of Diet in Renal Disease

- Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330:877-84 ◦
- (6) Maschio G, Alberti D, Janin G, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency: The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Research Group. *N Engl J Med* 1996; 334:939-45 ◦
- (7) The GISEN group (Gruppo Italiano Di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomized 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* 1997; 349:1857-63 ◦
- (8) Zucchelli P, Zuccala A, Borghi M, et al. Long-term comparison between captopril and nifedipine in the progression of renal insufficiency. *Kidney Int* 1992; 42:452-8 ◦
- (9) Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G, Campese VM. Long-term effects of enalapril and nifedipine on urinary albumin excretion in patients with chronic renal insufficiency: A 1-year follow-up. *Am J Nephro* 1991; 11:131-7 ◦
- (10) ISKDC. Primary nephrotic syndrome in children: Clinical significance of histopathologic variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellularity. *Kidney Int* 1981; 20:765-71 ◦
- (11) A.P.N. Alternate-day versus intermittent prednisone in frequently relapsing nephrotic syndrome. *Lancet* 1979; 1:401-3 ◦
- (12) Argeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Short versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet* 1988; 1:380-3 ◦
- (13) Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L, et al. Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre

- randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8:1326-32 ◦
- (14) Imbasciati E, Gusmano R, Edefonti A, et al. Controlled trial of methylprednisolone pulses and low dose oral prednisone for the minimal change nephrotic syndrome. *BMJ* 1985; 291:1305-8 ◦
- (15) Rydel JJ, Korbet SM, Borok RZ, Schwartz MM. Focal segmental glomerular sclerosis in adults: Presentation, course, and response to treatment. *Am J Kidney Dis* 1995; 25:534-42 ◦
- (16) Lee HY, Kim HS, Kang CM, Kim SG, Kim MJ. The efficacy of cyclosporine A in adult nephrotic syndrome with minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis: A multicenter study in Korea. *Clin Nephrol* 1995; 43:375-81 ◦
- (17) Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM Jr. Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis: A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol* 1996; 10:590-3.
- (18) Cameron JS, Healy MJ, Adu D. The Medical Research Council trial of short-term high-dose alternate day prednisolone in idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in adults. *Q J Med* 1990; 74:133-56 ◦
- (19) Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int* 1995; 48:1600-4 ◦
- (20) Tarshish P, Bernstein J, Tobin JN, Edelmann CM Jr. Treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis with alternate-day prednisone: A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol* 1992; 6:123-30 ◦
- (21) Zauner I, Bohler J, Braun N, Grupp C, Heering P, Schollmeyer P. Effect of aspirin and dipyridamole on proteinuria in idiopathic

- membranoproliferative glomerulonephritis: A multicentre prospective clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9:619-22 ◦
- (22)Johnson JP, Moor JJ, Austin HB, Balow JE, Antonovych TT, Wilson CB. Therapy of anti-glomerular basement membrane antibody disease: Analysis of prognostic significance of clinical, pathologic and treatment factors. *Medicine (Baltimore)* 1985; 64:219-27 ◦
- (23)Cole E, Cattran D, Magil A, et al. A prospective randomized trial of plasma exchange as additive therapy in idiopathic crescentic glomerulonephritis: The Canadian Apheresis Study Group. *Am J Kidney Dis* 1992; 20:261-9 ◦
- (24)Nachman PH, Hogan SL, Jennette JC, Falk RJ. Treatment response and relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:33-9 ◦
- (25)Lai KN, Lai FM, Ho CP, Chan KW. Corticosteroid therapy in IgA nephropathy with nephrotic syndrome: A long-term controlled trial. *Clin Nephrol* 1986; 26:174-80 ◦
- (26)Woo KT, Lee GS, Lau YK, Chiang GS, Lim CH. Effects of triple therapy in IgA nephritis: A follow-up study 5 years later. *Clin Nephrol* 1991; 36:60-6 ◦
- (27)Donadio JV Jr, Bergstralh EJ, Offord KP, Spencer DC, Holley KE. A controlled trial of fish oil in IgA nephropathy: Mayo Nephrology Collaborative Group. *N Engl J Med* 1994; 331:1194-9 ◦
- (28)Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S. Long-term benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with severe immunoglobulin A nephropathy: A comparison to patients

receiving treatment with other antihypertensive agents and to patients receiving no therapy. Am J Kidney Dis 1994; 23:247-54 ◦