

膜型ループス腎炎に対するシクロスポリンを含む 4薬併用療法

松本 博 岡田知也 長岡由女 外丸 良
岩澤秀明 和田憲和 中尾俊之

Quadritherapy with cyclosporine for membranous lupus nephropathy

Hiroshi MATSUMOTO, Tomonari OKADA, Yume NAGAOKA, Ryo TOMARU,
Hideaki IWASAWA, Toshikazu WADA, and Toshiyuki NAKAO

Department of Nephrology, Tokyo Medical University, Tokyo, Japan

The therapeutic approach to patients with membranous lupus nephropathy (MLN) remains controversial. We have attempted combination therapy for MLN. Five patients with MLN (WHO class Va and Vb) and nephrotic syndrome were treated with 1 g methylprednisolone intravenously for 3 consecutive days followed by daily prednisolone at the dose of 30~40 mg plus cyclosporine at the dose of 100~200 mg and angiotensin receptor blocker (40 mg of valsartan). Initial dosage prednisolone was given for 1 month, and then tapered gradually in terms of dosage and interval. These patients were followed up for a minimum of 12 months. Complete remission was obtained in 4 patients after a mean of 7.3 ± 2.1 months, and partial remission was obtained in the remaining patient. Daily prednisolone dosage significantly decreased from a baseline mean of 0.69 ± 0.11 mg/kg to a mean of 0.10 ± 0.02 mg/kg at the last follow-up. Lupus activity, as measured by SLE disease activity index, significantly decreased in all patients. Serum creatinine level and blood pressure remained stable. It was concluded that quadritherapy, including intravenous methylprednisolone, prednisolone, cyclosporine, and angiotensin receptor blocker, was beneficial in inducing remission of nephrotic syndrome, reducing lupus activity, and sparing prednisolone dosage with an acceptably low risk for side effects.

Jpn J Nephrol 2003 ; 45 : 689-694.

Key words : lupus nephritis, membranous nephropathy, cyclosporine, methylprednisolone pulse therapy, angiotensin receptor blocker

緒 言

膜型ループス腎炎 (WHO class Va, Vb) は、ループス腎炎のなかでも比較的稀な病態である。膜型ループス腎炎はネフローゼ症候群を高率に合併するが、腎機能予後は比較的良好で、SLE としての疾患活動性に乏しいことが知られている^{1,2)}。しかし、ネフローゼ症候群が遷延すれば、各種の血栓症や高脂血症による冠動脈硬化病変の合併により、生命予後が左右されることが報告されている^{3,4)}。現

在までに膜型ループス腎炎の治療法を検討した前向き比較研究はない。したがって、WHO class IVに行われるような受容された治療法⁵⁾はない。単一施設から様々な治療が報告されているが、治療反応性は不良で、寛解導入効果は低率である。そこでわれわれは、ネフローゼ症候群を呈する膜型ループス腎炎に対して新たな治療法を考案し、pilot studyを行った。

Table 1. Clinical characteristics of patients with pure membranous lupus nephropathy

Patients	Age (yrs)	Gender	Blood pressure (mmHg)	Creatinine (mg/dl)	Proteinuria (g/day)	Albumin (g/dl)	CH 50 (U/ml)	SLEDAI (score/105)	WHO class
1	32	female	104/68	0.44	7.8	1.3	12	8	Va
2	45	female	148/90	0.39	3.5	2.7	26.2	7	Vb
3	36	female	140/80	0.5	6.1	2.5	42	8	Vb
4	20	female	100/60	0.42	3.9	2.9	8.6	24	Va
5	55	female	144/80	0.63	6.8	2.4	11.3	16	Vb

対象と方法

1. 対象

当科入院後、腎生検で膜型ループス腎炎 (MLN: WHO class Va 2例, Vb 3例) と診断され、ネフローゼ症候群を合併した未治療の患者5名 (全例女性, 37.8±12.9歳) を対象とした (Table 1)。5症例はアメリカリウマチ学会の SLE 分類基準を4項目以上満たした。

対象症例において採取された糸球体総数は平均 20±14 個 (8~33 個) で、総糸球体数 102 個中全節硬化糸球体数は 2 個であった。すべての症例で、尿細管間質障害度は 15% 以下と軽度であった。蛍光抗体法で C1q はすべての症例で糸球体糸球壁に顆粒状の陽性像を示した。

2. 方法

入院後、浮腫に対してすべての患者に 1 日 7 g の減塩食を処方し、フロセミド 20~80 mg とスピロノラクトン 25~50 mg を経口投与した。MLN と診断後、症例に対し十分なインフォームド・コンセントを行った後治療を開始した。1 回量 1,000 mg のメチルプレドニゾロンを 3 日間連続点滴静注し、終了翌日よりプレドニゾロン (PSL), シクロスポリン (CsA: Neoral®) およびアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB: valsartan®) を併用投与した。PSL は 1 日量 30 mg あるいは 40 mg/日 で開始し、尿蛋白量の減少の程度によらず月ごとに一定量で減量 (40 mg → 30 mg → 25 mg → 20 mg → 15 mg → 12.5 mg → 10 mg) した。10 mg まで減量後、尿蛋白量および疾患活動性が安定していればさらに 7.5 mg → 5 mg まで減量した。CsA は 1 日量 100~200 mg を 1 日 1 回朝食後投与で開始し、少なくとも 6 カ月は初期投与量を継続した。服用 2 時間後の血中濃度を定期的にモニターした。CsA は PSL が 10 mg/日 となった時点で尿蛋白量および疾患活動性が安定していれば 25 mg ずつ 1~2 カ月ごとに減量した。ARB は 1 日量 40 mg を継続した。1 日 PSL 量を 40 mg で開始した患者は 30 mg となった時点で、PSL 30 mg で開始した患者は投与開始 2

週間後に退院し、外来経過観察とした。退院後も 1 日 7 g の減塩食を継続した。

3. 検討項目

治療前と治療開始後 1 カ月間隔で、下記指標を検討した。臨床検査指標: 血圧, SLEDAI score⁹⁾, 1 日尿蛋白排泄量 (g/day), 血清クレアチニン (mg/dl), 血清アルブミン (g/dl), 血清補体価 (CH50; U/ml)

4. 統計処理

測定値は平均±標準偏差で示した。各臨床指標の変動は repeated-measurement ANOVA で検定した。p<0.05 を統計学的に有意差ありとした。

結果

3 症例が治療前に高血圧を呈していた (Table 1) が、このうち 2 症例には高血圧症の既往はなかった。抗 dsDNA 抗体, 抗 RNP 抗体, 抗 Sm 抗体, および抗カルジオリピン抗体陽性例を各 1 例ずつ認めた。腎機能低下症例はなかった。3 例で低補体血症を認めた。SLEDAI score は、症例 4 を除き 20 点以下と低値であった (Table 1)。

観察期間は 15.4±2.6 (12~18) カ月であった。Fig. に治療前・後の尿蛋白量と血清アルブミン値の経過を示す。PSL の定期的減量にも関わらず、尿蛋白量は月ごとに有意に減少し (治療前 5.56±1.95 g/日, 1 カ月後 3.06±1.33, 2 カ月後, 2.82±1.96, 3 カ月後 1.54±1.01, 4 カ月後 1.22±0.69, 5 カ月後 0.88±0.51, 6 カ月後 0.85±0.62, 7 カ月後 0.59±0.32, 8 カ月後 0.52±0.46, 9 カ月後 0.59±0.73, 10 カ月後 0.28±0.27, 11 カ月後 0.34±0.40, 12 カ月後 0.21±0.24, 最終観察時 0.24±0.26), 血清アルブミン値は月ごとに有意に増加した (治療前 2.36±0.62 g/dl, 1 カ月後 2.65±0.56, 2 カ月後 3.20±0.47, 3 カ月後 3.38±0.26, 4 カ月後 3.58±0.22, 5 カ月後 3.48±0.11, 6 カ月後 3.78±0.34, 7 カ月後 3.78±0.34, 8 カ月後 3.80±0.35, 9 カ月後 3.94±0.27, 10 カ月後 3.92±0.33, 11 カ月後 3.96±0.23, 12 カ月

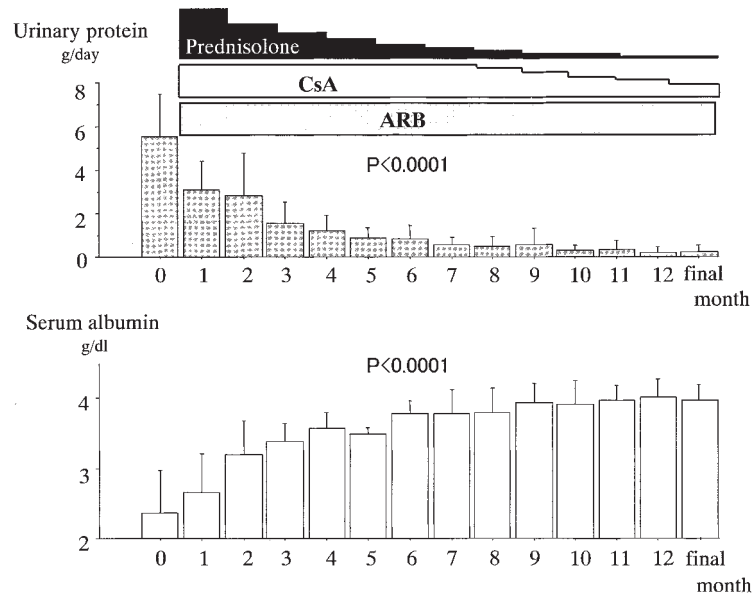


Fig. Serial measurements of urinary protein and serum albumin

Urinary protein significantly reduced from a base-line mean of 5.56 ± 1.95 g/day to a mean of 0.24 ± 0.26 g/day at the last follow-up ($p < 0.0001$), and serum albumin level increased from a base-line mean of 2.36 ± 0.62 g/dl to 3.98 ± 0.15 g/dl at the last follow-up ($p < 0.0001$). Serial change in each parameter was analyzed by repeated-measurement ANOVA.

Table 2. Serial changes of drug dosages and laboratory parameters

	Base line	1 month	3 months	6 months	9 months	12 months	Last follow-up	p values
PSL dose (mg/kg/day)	0.69 ± 0.11	0.52 ± 0.07	0.42 ± 0.09	0.26 ± 0.05	0.15 ± 0.03	0.12 ± 0.04	0.10 ± 0.02	<0.0001
CsA dose (mg/kg/day)	2.78 ± 0.69	2.78 ± 0.69	2.78 ± 0.69	2.78 ± 0.69	2.61 ± 0.59	1.96 ± 0.21	1.21 ± 0.53	<0.0001
ARB dose (mg/day)	40	40	40	40	40	40	40	NS
CH 50 (U/ml)	20.0 ± 14.1	28.6 ± 12.8	38.4 ± 12.0	36.3 ± 11.5	34.7 ± 11.3	37.3 ± 10.1	33.3 ± 10.7	<0.0001
SLEDAI (score/105)	12.6 ± 7.3	5.6 ± 2.6	3.2 ± 1.8	2.4 ± 2.2	0.8 ± 1.8	0.8 ± 1.8	0.8 ± 1.8	<0.0001
MAP (mmHg)	83 ± 23	80 ± 7	86 ± 14	83 ± 13	87 ± 14	83 ± 16	83 ± 9	NS
Serum creatinine (mg/dl)	0.48 ± 0.11	0.51 ± 0.06	0.53 ± 0.06	0.51 ± 0.07	0.51 ± 0.05	0.55 ± 0.09	0.55 ± 0.13	NS

Note : Values are expressed as means \pm SD. Serial change in each parameter was analyzed by repeated-measurement ANOVA. Abbreviation : NS, not significant.

後 4.02 ± 0.26 , 最終観察時 3.98 ± 0.15)。治療後 7.3 ± 2.1 カ月で 4 例が完全寛解し, 1 例(症例 5)は不完全寛解 I 型となった。

Table 2 にその他の臨床指標の変化を示す。1 日 PSL 投与量と 1 日 CsA 投与量は有意に減少した。ARB は 40 mg/day で継続された。全例で SLEDAI score は改善し, 4 例

で 0 点となった。CH50 値も有意に増加した。5 症例における維持量 CsA 投与 2 時間後の血中濃度は 717 ± 146 ng/ml (600~930) であった。

副作用として骨頭壊死, 糖尿病, 消化管出血, 感染症などの重篤なものはなかった。1 例に軽度の多毛症, 1 例に歯肉腫脹を認めたが, クッシング様変化, 高血圧, 血清ク

Table 3. Reported outcomes of pure membranous lupus nephropathy with nephrotic syndrome

Reference	Study design	Cases	Complete remission (%)	Partial remission (%)	Treatment
Donadio et al. ¹⁾	retrospective	15	13	13	PSL
Baldwin et al. ⁷⁾	retrospective	16	12.5	25	PSL
Pasquali et al. ¹¹⁾	retrospective	13	23	46	PSL and/or (CP or AZP or Chlorambucil)
Radhakrishnan et al. ¹⁴⁾	prospective	6	0	100	PSL + CsA
Moroni et al. ¹⁰⁾	retrospective	11	64	36	MP pulse + PSL + Chlorambucil
Chan et al. ¹²⁾	prospective	20	55	35	PSL + CP → AZP

Abbreviation : PSL, prednisolone ; CP, cyclophosphamide ; AZP, azathioprine ; CsA, cyclosporine ; MP pulse, methylprednisolone pulse therapy ; PSL + CP → AZP, after cyclophosphamide was given for 6 months, it was replaced.

レアチニン値上昇(治療前値より30%以上)は認められなかった。統計学的に血圧と血清クレアチニンの変動はなかった(Table 2)。症例5に治療1年後、追腎生検を施行したが、CsAの腎毒性の所見(縞状の尿細管間質線維化、細動脈硝子様変化)は認められなかった。

考 察

MLNは高率にネフローゼ症候群を呈するが、SLEとしての臨床症状や血清学的な活動性所見に乏しく、また、抗dsDNA抗体の陽性率や低補体血圧の発現も低率であるため、WHO class III・IVとは異質の臨床病型とも考えられている¹²⁾。本研究でも抗dsDNA抗体陽性者は1人で、SLEDAI scoreは1例を除き20点以下と低値であった。

われわれは、ステロイド薬抵抗性を示す可能性が高い病態と考えられるMLNに対して、初期治療より4薬による併用療法を導入し好結果を得た。

併用療法に関するわれわれの考えは、

1) 単薬では明らかに効果を期待しにくい病態に限っては、治療期間および入院期間の短縮のために積極的に使用する。

2) 異なる作用機序をもつ薬剤を選択し、安全性の面から各薬剤は作用の期待できる最小量を使用する。

3) 併用薬の作用は相乗的であることが望ましい。

4) 各薬剤の副作用が軽減できるような組み合わせであることが望ましい。

5) 薬剤の離脱に関しては、長期投与による副作用が問題となる薬剤から減量する。

などである。MLNに対して様々な治療法が報告されているが、前向き無作為比較研究はない。MLNの治療に関する主な報告をTable 3に示す。ステロイド単薬の治療効果は不良である¹⁷⁾。そこでわれわれは、メチルプレドニ

ゾロンパルス療法を、強力な免疫抑制効果による早期寛解導入^{8,9)}と後療法の経口PSL薬投与量の節約効果を期待して併用した。しかし、MLNに対してメチルプレドニゾロンパルス療法を施行した報告^{9~11)}はあるが、経口ステロイド薬との比較研究はなく、併用の意義は明らかではない。ステロイド薬に免疫抑制薬を併用すると寛解率が上がる。ChanらはPSL(0.8 mg/kgで開始し、6カ月で10 mgまで減量)とシクロホスファミド(2 mg/kg/日を6カ月使用後、アザチオプリン2 mg/kg/日に変更)の併用療法で高率な寛解導入率を報告しているが、感染症の合併、特に20%に肺結核症が発症したことを問題点として指摘している¹²⁾。

近年、原発性膜性腎症に対してCsAの有用性が報告されている¹³⁾。MLNに対してCsAを用いた唯一の前向き研究としてRadhakrishnanらのCsAと低用量PSLの併用療法¹⁴⁾がある。優れた抗蛋白尿効果を示したその治療効果は魅力的であるが、CsAの使用量は4~6 mg/kgと自験例より多いにも関わらず、完全寛解例は1例もなかった。この結果は、われわれの併用療法の優位性を間接的に説明することになるかもしれない。CsAは主としてT細胞に選択的に作用し、B細胞系に対する作用は少ないと考えられており、他の免疫抑制薬に比較し、発癌性のないことや感染症の誘発が少ないことが知られている。SLEに対するCsAの作用機序の詳細は不明であるが、TokudaらはSLE患者にPSLに3 mg/kgのCsAを併用し、疾患活動性の抑制に対する有用性を報告している¹⁵⁾。

現在、各種腎疾患において抗蛋白尿効果をもつ非免疫学的治療法としてアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE-I)やARBが使用されている。しかし、ループス腎炎でこのような非免疫学的治療法による抗蛋白尿効果を検討した報告は少なく、ACE-Iによる報告が散見されるのみである^{12,16)}。両者には、作用機序のうえで共通点が多いが、ACE-Iにみられる重篤な副作用である血管浮腫や頻度の

高い副作用である乾性咳嗽が ARB ではほとんど報告されていない。ここにわれわれが ACE-I ではなく ARB を選択した理由がある。ACE-I /ARB の抗蛋白尿効果の一つには糸球体内圧の降下作用により説明されている。Nakano らはループス腎炎の腎血行動態を検討し、活動期において GFR 低下に基づく濾過率の低下とステロイド治療後の相対的な濾過率の増加を報告している¹⁷⁾。ARB 投与によりステロイド治療後の相対的な濾過率の増加を抑制し、抗蛋白尿効果につながった可能性は考えられる。

ステロイド薬の長期投与による副作用は臨床上重要な問題であるが、今回の検討では重篤なものから軽微(美容上の副作用)なものも含めて認められなかった。これは、ステロイドパルス療法により PSL の初期投与量が少なく、CsA と ARB の併用により PSL の迅速な減量を達成できたためかもしれない。CsA の副作用として高血圧と腎機能障害はよく知られているが、本研究において、観察期間中の血圧と血清クレアチニンの変動は統計学的になかった。高血圧発症には CsA の輸入細動脈を含めた細動脈収縮が関与するが、ARB の細動脈拡張作用が血圧上昇に抑制的に働いた可能性が考えられる。CsA の腎毒性も輸入細動脈収縮と関連しており、それが ACE-I 投与により抑制されたとする報告がある¹⁸⁾。ACE-I と共通の作用を有する ARB にも CsA の腎毒性を抑制する可能性はある。一般的に CsA の腎毒性は用量依存性と考えられており、腎機能正常例に 5.0~5.5 mg/kg/day 以下で少なくとも 1 年以内の投与であれば、腎機能に影響は少ないと報告されている^{19,20)}。また、CsA の腎毒性は腎組織変化の強い症例で生じやすい。本症例は全例腎機能が正常で、間質病変は軽度で、全節性硬化糸球体がほとんどなく、また、CsA 使用量が 2.78 ± 0.69 mg/kg/day とさらに低用量で開始され、1 年後には tapering されているため、腎毒性を誘発する可能性は極めて低い。近年、CsA の腎毒性に対して 1 日 1 回投与法の有効性と安全性が報告されており²¹⁾、われわれは維持量 CsA 投与時の血中濃度を服用後 2 時間値²²⁾ (600~800 ng/ml を目標)を参考に CsA を 1 日 1 回朝食後投与とした。

結論として、MLN に対するメチルプレドニゾロンパルス療法の中用量 PSL+低用量 CsA+ARB の 4 薬併用療法は、安全で優れた臨床効果と確実なステロイド薬減量効果をもたらした。

文 献

1. Donadio JV, Burgess JH, Holly KE. Membranous lupus

- nephropathy : a clinicopathologic study. *Medicine* 1977 ; 56 : 527-536.
2. Friend PS, Kim Y, Michael AF, Donadio JV. Pathogenesis of membranous lupus nephropathy in systemic lupus erythematosus : possible role of nonprecipitating DNA antibody. *Br Med J* 1977 ; 1 : 25.
3. Kolasinski SL, Chung JB, Albert DA. What do we know about lupus membranous nephropathy? An analytic review. *Arthritis Rheum* 2002 ; 47 : 450-455.
4. Mercadal L, du Montcel ST, Nochy D, Queffeuilou G, Piette JC, Isnard-Bagnis C, Martinez F, the Groupe d'Etudes Nephrologiques en Ile de France. Factors affecting outcome and prognosis in membranous lupus nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002 ; 17 : 1771-1778.
5. Boumpas DT, Austin HA III, Vaughan EM, Klippel JH, Steinberg AD, Yarboro CH, Balow JF. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992 ; 340 : 741-745.
6. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992 ; 35 : 630-640.
7. Baldwin DS, Gluck MC, Lowenstein J, Gallo GR. Lupus nephritis. Clinical course as related to morphologic forms and their transitions. *Am J Med* 1977 ; 62 : 12-30.
8. 市川陽一, 齊藤栄造, 阿部好文, 鈴木康夫. ステロイド剤のパルス療法. *最新医学* 1980 ; 35 : 1379-1386.
9. 槇野博史, 山崎康司, 林 義和, 原本俊則, 四方賢一, 熊谷 功, 谷合一陽, 高橋香代, 太田善介. ループス腎炎に対するメチルプレドニゾロンパルス療法の組織型よりみた効果. *日腎会誌* 1990 ; 32 : 791-799.
10. Moroni G, Maccario M, Banfi G, Quaglini S, Ponticelli C, FRCP. Treatment of membranous lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1998 ; 31 : 681-686.
11. Pasquali S, Banfi G, Zucchelli A, Moroni G, Ponticelli C, Zucchelli P. Lupus membranous nephropathy : long-term outcome. *Clin Nephrol* 1993 ; 39 : 175-182.
12. Chan TM, Li FK, Hao WK, Chan KW, Lui SL, Tang S. Treatment of membranous lupus nephritis with nephrotic syndrome by sequential immunosuppression. *Lupus* 1999 ; 8 : 545-551.
13. Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S, Bernstein K, Churchill DN, Clark WF, Marrin PA, Lavoie S. A controlled trial of cyclosporine in patients with progressive membranous nephropathy. Canadian Glomerulonephritis Study Group. *Kidney Int* 1995 ; 47 : 1130-1135.
14. Radhakrishnan J, Kunis CL, D'Agati V, Appel GB. Cyclosporine treatment of lupus membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 1994 ; 42 : 147-154.
15. Tokuda M, Kurata N, Mizoguchi A, Inoh M, Seto K, Kinashi M, Takahara J. Effect of low-dose cyclosporin A

- on systemic lupus erythmatosus disease activity. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37 : 551-558.
16. Shapia Y, Mor F, Freidler A, Wysenbeek AJ, Weinberger A. Antiproteinuric effect of captopril in a patient with lupus nephritis and intractable nephrotic syndrome. *Ann Rheum Dis* 1990 ; 49 : 725-727.
 17. Nakano M, Ueno M, Hasegawa H, Watanabe T, Kuroda T, Ito S, Arakawa M. Renal haemodynamics in patients with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 1998 ; 57 : 226-230.
 18. Ishikawa A, Fujita K, Suzuki K. The influence of temocapril, an angiotensin converting enzyme inhibitor, on the cyclosporine-induced nephrotoxicity. *J Urol* 1997 ; 157 : 739-742.
 19. Feutren G, Mihatsch MJ. For the International Kidney Biopsy Registry of Cyclosporine in Autoimmune Disease : Risk factors for cyclosporine-induced nephropathy in patients with autoimmune diseases. *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 1654-1660.
 20. Meyrier A, Noel LH, Ariche P, Collard P, Collaborative Group of the Société de Néphrologie. Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult nephrosis. *Kidney Int* 1994 ; 45 : 1446-1456.
 21. Chishti AS, Sorof JM, Brewer ED, Kale A. Long-term treatment of focal segmental glomerulosclerosis in children with cyclosporine given as a single daily dose. *Am J Kidney Dis* 2001 ; 38 : 754-760.
 22. Einecke G, Mai I, Diekmann F, Fritsche L, Neumayer HH, Budde K. Cyclosporine absorption profiling and therapeutic drug monitoring using C2 blood levels in stable renal allograft recipients. *Transplant Proceed* 2002 ; 34 : 1738-1739.