

## 膜性腎症の予後に関する臨床的検討

熊谷天哲 清水英樹 西 隆博 三瀬直文  
多川 齊 杉本徳一郎

Clinical outcome assessment of membranous nephropathy

Takanori KUMAGAI, Hideki SHIMIZU, Takahiro NISHI, Naobumi MISE,  
Hitoshi TAGAWA, and Tokuichiro SUGIMOTO

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Mitsui Memorial Hospital, Tokyo, Japan

### 要 旨

**背 景**：膜性腎症の治療法に関しては、ネフローゼ症候群を呈する症例全例に免疫抑制療法を勧める報告がある一方、長期予後が比較的良好であることから保存的な治療法を勧める報告もある。当院での膜性腎症の症例でステロイド単独療法を含む免疫抑制療法の効果について検討した。

**方 法**：1987年から2002年に当院で生検により診断した膜性腎症の34例を対象とした。ステロイド単独療法を含む免疫抑制(IS)療法を施行した18例(IS群)とIS療法をしない症例16例(非IS群)の予後について比較検討した。

**結 果**：治療前の尿蛋白は、IS群が有意に多かった( $4.7 \pm 2.9$  vs.  $2.7 \pm 2.7$  g/日)。観察最後の臨床状態ではIS群で完全寛解(CR)が9/18例と非IS群の3/16例に比べて明らかに多かった。IS療法により長期的な経過で寛解を維持できる可能性が示唆された。腎機能障害を呈する症例はIS群3例、非IS群2例と両群間に有意差は認めなかった。また、IS群と非IS群で腎生存率に有意差は認めなかった(Logrank検定,  $p=0.91$ )。腎生存率に関してCox比例ハザードモデルを用いて因子解析を行った。IS療法の有無、性、年齢、基礎の腎機能、治療前の尿蛋白、巣状糸球体硬化病変の有無、間質線維化の有無に関して検討した。治療前の血清Cre  $1.2$  mg/dl以上は、ハザード比  $14.3$  (95% CI 1.09-710,  $p=0.0425$ )、巣状糸球体硬化病変は、ハザード比  $5.44$  (95% CI 1.28-42.2,  $p=0.0217$ )であった。

**結 論**：ステロイドを含むIS薬使用はIS薬非使用に比べて寛解導入に関し有利である可能性が考えられた。腎不全への進行予防に関しては、IS薬使用が有利か否かは明らかではなかった。

Appropriate treatment of idiopathic membranous nephropathy (IMN) remains a controversial issue. Whereas some authors recommend a conservative approach, based on the considerable rate of spontaneous remissions, others utilize early immunosuppressive treatment for most nephrotic patients with IMN.

Our retrospective study consisted of 34 patients who presented with IMN between the period from 1987 to 2002. The patients were divided into two groups based on the type of treatment they received: the immunosuppressive group comprised 18 patients who received corticosteroids with/without other immunosuppressive drugs and the supportive group comprised 16 patients who were treated with anti platelet drugs as supportive therapy. The amount of proteinuria at the base line was significantly higher in the immunosuppressive group than in the supportive group ( $4.7 \pm 2.9$  vs.  $2.7 \pm 2.7$  g/24 h). At the end of the follow-up, complete remission was achieved more frequently in the immunosuppressive group than in the supportive group (9/18 vs. 3/16). This suggests that immunosuppressive treatment has the effect of decreasing proteinuria. At the end of the follow-up, 3 patients in the immunosuppressive group and 2

patients in the supportive group showed renal insufficiency (serum creatinine concentration  $\geq 1.5$  mg/dl). Side effects besides diabetes were not seen as a result of immunosuppressive treatment.

Our findings suggest that immunosuppressive treatment in IMN cases appears to be beneficial for decreasing proteinuria, but the effect on prevention of renal failure was not evident.

Jpn J Nephrol 2005 ; 47 : 870-875.

**Key words** : membranous nephropathy, immunosuppressive treatment, renal failure

## 緒 言

膜性腎症は、成人ネフローゼ症候群の原因の多くを占める。臨床経過が長く、経過中の自然寛解もしばしばみられることから、治療法のコンセンサスがまだ得られていない。

ステロイド単独療法を含む免疫抑制療法の適応に関しては、ネフローゼ症候群を呈する症例全例に投与するとする報告もあれば、腎機能障害が出現してから投与するとする報告もある。

今回われわれの施設での膜性腎症の症例で、ステロイド単独療法を含む免疫抑制療法の効果について retrospective に検討した。

## 対象および方法

1987年から2002年までに三井記念病院で腎生検により膜性腎症と診断した34例を対象とした。なお、ウイルス性肝炎、膠原病、悪性腫瘍などに続発した膜性腎症例は除外した。この34例を、ステロイド単独療法を含む免疫抑制療法を施行した18例(IS群)と施行しなかった16例(非IS群)に分けて予後について比較検討した。腎生検組織のstage分類はEhrenreichとChurgの診断基準<sup>1)</sup>に従った。また、治療効果の判定としての予後の分類は、Alvaro Torresらの研究<sup>2)</sup>での分類に従い、complete remission (CR), partial remission (PR), proteinuria (PU), chronic renal failure (CRF), dialysis (HD)の5群に分けた。CRは尿蛋白0.5 g/day以下、血清アルブミン正常、腎機能正常；PRは尿蛋白0.5~2.5 g/day、血清アルブミン正常、腎機能正常；PUは尿蛋白2.5 g/day以上、腎機能正常；CRFは血清クレアチニン(以下、血清Cre)1.5 mg/dl以上；HDは末期腎不全のため血液透析が必要な状態、と定義した。また、末期腎不全に至った症例の特徴についても分析した。

統計学的有意差の検定には Student t-test, Logrank test,  $\chi^2$  検定を用い、 $p < 0.05$  を有意とした。

**Table 1. Clinical characteristics at renal biopsy**

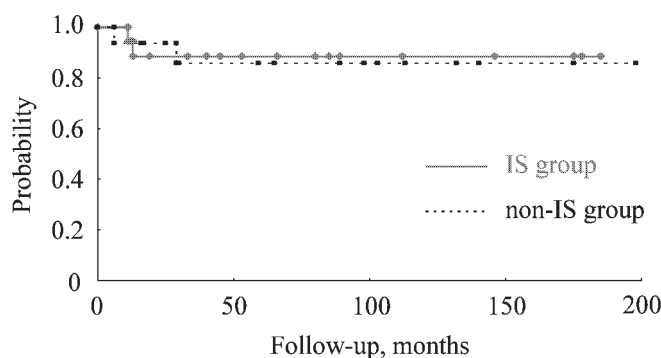
	IS group n = 18	non-IS group n = 16	p
Age (years)	53 $\pm$ 11	56 $\pm$ 14	NS
Male/Female	11/7	9/7	NS
Serum Cre (mg/dl)	0.80 $\pm$ 0.23	0.82 $\pm$ 0.23	NS
Mean BP (mmHg)	97.0 $\pm$ 12.3	96.4 $\pm$ 14.4	NS
Proteinuria (g/day)	4.7 $\pm$ 2.9	2.7 $\pm$ 2.7	0.046
Nephrotic syndrome	16 (89 %)	8 (50 %)	0.017

**Table 2. Stage of membranous nephropathy**

	IS group n = 18	non-IS group n = 16
Stage I	1 (6 %)	0
II	12 (67 %)	9 (56 %)
III	1 (6 %)	2 (13 %)
IV	0	3 (19 %)
unknown	4 (22 %)	2 (13 %)

**Table 3. Clinical status at the end of the follow-up**

	IS group n = 18	non-IS group n = 16
Mean follow-up time (month)	75.3	80.9
Complete remission (CR)	9	3
Partial remission (PR)	4	6
Proteinuria (PU)	2	5
Chronic renal failure (CRF)	1	0
Dialysis (HD)	2	2



**Fig. Probability of renal survival in the IS group and non-IS group**

**Table 4. Association between histological stage and clinical status at the end of the follow-up**

Stage	IS group (n=18)				non-IS group (n=16)			
	CR	PR	PU, CRF	HD	CR	PR	PU, CRF	HD
I	1							
II	5	2	3	2	2	2	4	1
III	1					2		
IV					1	1		1
unknown	2	2				1	1	
	9	4	3	2	3	6	5	2

**Table 5. Association between the degree of proteinuria at the baseline and clinical status at the end of the follow-up**

Proteinuria	IS group (n=18)				non-IS group (n=16)			
	CR	PR	PU, CRF	HD	CR	PR	PU, CRF	HD
<3.5 g	5	3			2	4	4	1
3.5~10 g	3	1	2	2	1	2		1
≥10 g	1		1				1	
	9	4	3	2	3	6	5	2

**Table 6. Association between serum creatinine at the baseline and clinical status at the end of the follow-up**

Cre(mg/dl)	IS group (n=18)				non-IS group (n=16)			
	CR	PR	PU, CRF	HD	CR	PR	PU, CRF	HD
<1.2	8	4	3	1	3	5	5	1
≥1.2	1			1		1		1
	9	4	3	2	3	6	5	2

## 結 果

腎生検時の平均年齢は54歳、平均追跡期間は78カ月であった。IS群は全例でステロイドを開始薬として使用していた。その内4例でステロイドパルスを用いていた。シクロスポリン併用が2例、シクロフォスファミド併用は1例であった。末期腎不全に至った症例はIS群で2例、非IS群で2例の計4例であった。

Table 1に腎生検時の各種臨床データの比較を示す。年齢、性、血清Cre、平均血圧に関して有意差は認めなかった。尿蛋白に関してはIS群のほうが有意に多かった。また、ネフローゼ症候群を示す例もIS群に有意に多く認めた。Table 2に腎生検組織のstage分類を示す。IS群、非IS群ともにstage IIの例が多かった。非IS群では比較的stage III、IVの例が多かった。

Table 3に示すように最終観察時にCRを示したのは、

IS群で9例、非IS群が3例であった。腎機能障害を呈する症例はIS群3例、非IS群2例といずれも少なかった。IS群の合併症は糖尿病1例のみであった。

IS群と非IS群の腎生存率をKaplan-Meier法により比較した(Fig)。両群で腎生存率に有意差は認められなかった(Logrank test,  $p=0.91$ )。また、腎生存率に関してCox比例ハザードモデルを用いて因子解析を行った。検討した因子は、ステロイド単独療法を含む免疫抑制療法の有無、性、年齢(60歳以上)、ベースラインの腎機能(血清Cre 1.2 mg/dl以上)、ベースラインの尿蛋白(尿蛋白 3.5 g/dayを超える)、巣状糸球体硬化病変の有無、間質線維化の有無である。ベースラインの血清Cre 1.2 mg/dl以上 [hazard ratio 14.3(95% CI 1.09~710,  $p=0.0425$ )], 巣状糸球体硬化病変 [hazard ratio 5.44(95% CI 1.28~42.2,  $p=0.0217$ )]の2項目で有意であった。すなわち、ベースラインの血清Cre高値と巣状糸球体硬化病変の存在が腎機

**Table 7. Clinical features at baseline in patients requiring HD at the end of the follow-up**

	No HD n=30	HD n=4	p
Age (years)	54 ± 13	61 ± 9	NS
Male/Female	17/13	3/1	NS
Serum Cre ≥ 1.2 mg/dl	7 %	50 %	0.06
Proteinuria > 3.5 g/day	37 %	75 %	NS
Proteinuria (g/day)	3.7 ± 3.0	4.0 ± 2.4	NS
Mean BP (mmHg)	96 ± 13	102 ± 15	NS

**Table 8. Association between various therapeutic measures and the outcome requiring HD**

Treatment	No HD n=30	HD n=4
Conservative (antiplatelet drug)	14	2
Immunosuppressive	16	2
oral prednisolone	12	0
steroid pulse	2	1
cyclosporine A + oral prednisolone	2	0
cyclophosphamide + steroid pulse	0	1

**Table 9. Four cases who were on HD at the end of the follow-up**

Age (years)	Gender	Stage	Treatment	Serum Cre	Proteinuria		Interval between biopsy and onset of HD (months)
					At biopsy (g)	max (g)	
54	M	II	Steroid pulse CPM	0.9	5.3	15	13
52	M	II	Steroid pulse PSL 50 mg	1.2	5.9	10	11
65	M	II ~ IV	Antiplatelet drug	1.2	4.0	15	6
71	F	I ~ II	Antiplatelet drug	1.0	0.6	10	29

Abbreviation : CPM, cyclophosphamide ; PSL, prednisolone

能予後の予測に重要であった。

Table 4 に腎生検組織の stage 分類と予後との関係を示す。Stage III, IV は予後不良としている研究<sup>3,4)</sup>もあるが、本研究では stage II でも HD が 3 例あり、stage 分類と予後との明らかな関係は認められなかった。Table 5 に腎生検時の尿蛋白と予後との関係を示す。特に明らかな関係は認められなかった。Table 6 に腎生検時の血清 Cre と予後との関係を示す。血清 Cre 1.2 mg/dl 以上の症例は 4 例中 2 例が透析導入と予後不良であった。

Table 7 に透析導入例と非導入例における臨床所見を示す。HD 導入となった症例は血清 Cre 1.2mg/dl 以上が 4 例中 2 例、50% で認められたのに対して、HD とならなかった症例では、30 例中 2 例、7% でしか認められなかった。両者の間に有意差は認められなかったものの、一定の傾向が認められた。尿蛋白 3.5 g/day を超える割合は HD 群の母数が 4 例のために差が認められなかった。Table 8 に透析例と非透析例での治療法を示した。透析例での治療法の特徴は認められない。

Table 9 に末期腎不全に至った 4 例の年齢、性、膜性腎症の病期、治療と臨床的特徴を示す。いずれの症例も経過中 10 g 前後の高度の尿蛋白が持続していた。透析導入となるまでの期間は 6~29 カ月と比較的短期間であった。腎組織では糸球体硬化、尿細管萎縮、中等度以上の間質への

細胞浸潤が 4 例中 3 例で認められた。

## 考 察

膜性腎症の自然経過は、欧米で腎生存率が 10 年で 65~90%、15 年で 60% とされている一方、本邦では 10 年で 90%、15 年で 80~90% と欧米に比較し良好な予後が報告されている。しかし、ネフローゼ症候群を呈する膜性腎症の症例を検討した厚生労働省班研究「進行性腎障害に関する調査」<sup>9)</sup> では腎生存率は 20 年で 60% であり、長期予後が良好とは言えない。やはり、ステロイドを含む免疫抑制療法で適切に治療するための指針が求められる。膜性腎症の予後不良因子としては、高年齢(60 歳以上)、性(男性)、発症時の腎機能障害の程度、高血圧、ネフローゼ症候群、尿細管間質障害、巣状糸球体硬化病変がこれまで報告されている<sup>5,6)</sup>。

本研究では平均観察期間 6.5 年で腎生存率は 88% という結果であった。これは Kida らによる長期予後に関する報告<sup>7)</sup> や厚生労働省研究班の「進行性腎障害に関する調査」の結果<sup>9)</sup> とほぼ同様である。本邦における膜性腎症の予後は欧米に比して良好とされてきたが、われわれの症例でも同様の結果となった。

観察最後の臨床状態では、IS 群で CR が 9/18 例と非 IS

群の3/16例に比べて明らかに多かった。この結果は平均観察期間が6.5年と比較的長期であることを考慮すると、副腎ステロイドを含む免疫抑制療法には長期的な経過で寛解への導入効果がある可能性が示唆された。これは、欧米の膜性腎症に対するステロイド投与効果の randomized control trial とは異なる結果である。New England Journal of Medicine(1990年)<sup>8)</sup>の報告では、4カ月目まではステロイド群に有意に寛解が多く認められたが、それ以降はステロイド治療群の再発と未治療群の自然寛解のため、長期的な寛解に及ぼすステロイドの効果は認められなかった。Toronto Glomerulonephritis Study Groupの報告(1979年)<sup>9)</sup>でも3,6カ月目には蛋白尿抑制効果を認めたが、3年後の時点ではステロイドの効果は認められなかった。

一方、本邦のネフローゼ症候群を呈する膜性腎症949症例の「進行性腎障害に関する調査」の結果<sup>9)</sup>では complete remission はステロイド治療群で有意に多かった。膜性腎症に対するステロイド治療で、長期的にみても寛解を維持できる可能性があると言える。同調査結果では、ステロイド治療により寛解導入のみならず予後が改善することが示されている。一方、本研究では免疫抑制療法の末期腎不全への進展予防効果は直接的には示されなかった。これは、症例数が少なかったこと、および経過観察期間が6.5年と研究班調査よりも短期間であったことが影響している可能性がある。なお、Ponticelliらにより、ステロイドとクロラムブシルあるいはシクロフォスファミドの併用療法で腎予後が改善することが示されている<sup>10-12)</sup>が、約170例での研究であり、ステロイド以外の免疫抑制薬の併用に関しては今後の検討を要する。

当院症例で末期腎不全に至った4例はいずれも治療抵抗性で、経過中尿蛋白は10g/day程度で持続していた。保存的に治療した2例では腎外病変や高齢のため、ステロイドの投与を回避した。免疫抑制療法を施行したにもかかわらず末期腎不全に至った2例については、治療によりネフローゼを寛解に至らしめ得なかったことが腎不全進行と関係していると考えられた。

Stage IVの3例中1例が6カ月と短期に末期腎不全に至り、他の2例はCRとPRであった。この差異の理由として、末期腎不全に至った1例は病理組織でStage II, III, IVの混在型であり、Yoshimotoらの論文<sup>13)</sup>での heterogeneous type にあたる可能性が考えられた。彼らの仮説によると、homogeneous type は一過性の免疫活動によるもので予後良好であるが、heterogeneous type は免疫活動が持続しており、糸球体に不可逆的な障害を与えるとされている。

糸球体腎炎の治療には、薬剤の効果とともに、感染予防、体調管理などの側面が影響するため、治療の継続において今後とも常に注意が必要であると考えられる。

## まとめ

当院での膜性腎症34例について retrospective に検討した。ステロイドを含む免疫抑制薬使用は、寛解導入については免疫抑制薬非使用に比べて有利である可能性が示唆された。腎不全への進行予防に免疫抑制薬使用が有利であるか否かは明らかではなかった。

膜性腎症の治療においては、尿蛋白を減らすためには、可能であれば免疫抑制薬を使用することが望ましいと考えられる。

## 文献

1. Ehrenreich T, Churg J. Pathology of membranous nephropathy. *Pathol Annu* 1968; 3: 145-186.
2. Torres A, Dominguez-Gil B, Carreno A, et al. Conservative versus immunosuppressive treatment of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 2002; 61: 219-227.
3. Ponticelli C, Zucchelli P, Imbasciati E, et al. Controlled trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1984; 310: 946-950.
4. Zucchelli P, Cagnoli L, Pasquali S, et al. Clinical and morphologic evolution of idiopathic membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 1986; 25: 282-288.
5. Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, et al. Research Group on Progressive Renal Diseases in Japan: Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. *Kidney Int* 2004; 65: 1400-1407.
6. Wakai S, Magil AB. Focal glomerulosclerosis in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 1992; 41: 428-434.
7. Kida H, Asamoto T, Yokoyama H, et al. Long-term prognosis of membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 1986; 25: 64-69.
8. Collaborative Study of the Adult Idiopathic Nephrotic Syndrome. A controlled study of short-term prednisone treatment in adults with membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1979; 301: 1301-1306.
9. 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. *The MRC Glomerulonephritis*

- Working Party. *Q J Med* 1990 ; 74 : 133-156.
10. 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 : 1600-1604.
  11. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B, the Italian Idiopathic Membranous Treatment Study Group. Methylprednisolone plus chlorambucil as compared with methylprednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 599-603.
  12. Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, et al. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998 ; 9 : 444-450.
  13. Yoshimoto K, Yokoyama H, Wada T, Furuichi K, Sakai N, Iwata Y, Goshima S, Kida H. Pathologic findings of initial biopsies reflect the outcomes of membranous nephropathy. *Kidney Int* 2004 ; 65 : 148-153.