

特発性膜性腎症の予後と治療効果

小口智雅^{1)*} 洞和彦²⁾ 立花直樹¹⁾
山浦修一¹⁾ 村松武彦¹⁾ 赤穂伸二¹⁾
出浦正²⁾ 小林衛³⁾ 小口寿夫³⁾
重松秀一⁴⁾ 清澤研道¹⁾

- 1) 信州大学医学部第2内科学教室
- 2) 信州大学医学部附属病院人工腎臓部
- 3) 長野県立木曽病院内科
- 4) 信州大学医学部第1病理学教室

Prognosis and Effect of Treatment in Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy

Tomomasa OGUCHI¹⁾, Kazuhiko HORA²⁾, Naoki TACHIBANA¹⁾
Shuichi YAMAURA¹⁾, Takehiko MURAMATSU¹⁾, Shinji AKO¹⁾
Tadashi IDEURA²⁾, Mamoru KOBAYASHI³⁾, Hisao OGUCHI³⁾
Hidekazu SHIGEMATSU⁴⁾ and Kendo KIYOSAWA¹⁾

- 1) *Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine*
- 2) *Division of Artificial Kidney, Shinshu University School of Medicine*
- 3) *Department of Internal Medicine, Nagano Prefectural Kiso Hospital*
- 4) *Department of Pathology, Shinshu University School of Medicine*

We retrospectively studied the prognosis and effect of treatment of 58 patients (41 male, 17 female) with idiopathic membranous nephropathy. The age at renal biopsy was 47.3 ± 12.3 (18~71) years old and the follow-up period was 11.0 ± 5.0 (5~24) years. The kidney survival rates at 5, 10 and 15 years after renal biopsy were 92, 89 and 80%, respectively. Complete remission (CR) was observed in 40% of patients at 5 years. Both CR and kidney survival rates of patients with nephrotic syndrome (n=35) were significantly lower than those of patients without nephrotic syndrome (n=23) (CR rates: 29 vs 57%, $p < 0.05$, kidney survival rates: 72 vs 96% at 15 years, $p < 0.01$). There was no significant difference in kidney survival rates among the three stages {I (n=16), II (n=22) and III (n=17)}, but CR rate in stage I was significantly higher than that in stage III (63 vs 24%, $p < 0.05$). There was no significant difference in CR and kidney survival rates among an untreated group (n=20), a steroid therapy group (prednisolone 30~60mg/day for 8weeks, n=27) and a steroid-immunosuppressant combination therapy group (prednisolone 30~60mg/day and cyclophosphamide 50~100mg/day for 8weeks, n=11). We concluded that steroid with or without immunosuppressant therapy might not be essential for idiopathic membranous nephropathy. *Shinshu Med J* 46: 25-33, 1998

(Received for publication July 18, 1997)

Key words: kidney survival rate, complete remission, stage, prednisolone, cyclophosphamide

腎生存率, 完全寛解, ステージ, プレドニゾロン, シクロホスファミド

* 別刷請求先: 小口 智雅 〒390-8621
松本市旭3-1-1 信州大学医学部第2内科

I はじめに

特発性膜性腎症は蛋白尿を主徴とする慢性糸球体腎炎の一つで、成人におけるネフローゼ症候群の代表的な原因疾患である。組織学的には糸球体係蹄壁のびまん性肥厚が認められ、上皮下の deposit とそれに伴う spike とよばれる糸球体基底膜の変化が特徴的である。メサングウム増殖性変化には乏しく、その病態は典型的な免疫複合体腎炎であるが原因抗原は現在なお不明である。特発性膜性腎症には未解決の問題が多いが、なかでも完全寛解率、腎生存率、予後決定因子については諸説があり、特にステロイド剤や免疫抑制剤による治療の有効性については相反する成績が報告され一定の見解を得ていない²⁾。今回我々は当科における膜性腎症の予後と治療効果について retrospective に検討したので報告する。

II 対象と方法

1972年から1991年までの20年間に、当科または関連病院で腎生検組織診断により特発性膜性腎症と診断され、5年以上の経過観察をし得た症例を対象とした。20年間に腎生検を施行した1,317例のうち特発性膜性腎症は81例(6.2%)であった。この81例中、5年以上経過観察し得た症例は58例(71.6%)で、これを今回の対象とした。慢性関節リウマチ、全身性ループスエリテマトーデスなどの膠原病、B型肝炎や梅毒などの感染症および悪性腫瘍合併例は対象から除外した。

対象全58例の腎生検時の平均年齢は47.3±12.3歳(18~71歳)、男性41例、女性17例、平均観察期間は11.0±5.0年(5~24年)であった。蛋白尿は全例に認められ(7.2±7.1g/day)、ネフローゼ症候群を呈した

症例は35例(60.3%)だった。顕微鏡的血尿は22例(37.9%)にみられたが、肉眼的血尿を認めた症例はなかった。血圧150/90mmHg以上が持続した高血圧の合併は17例(29.3%)に認められた。腎生検時の血清クレアチニン値は1.0±0.3mg/dlで、腎生検時に1.2mg/dl以上の腎機能低下を認めた症例は14例(24.1%)であった。

経過中、尿蛋白が陰性化(0.2g/day以下)したものを完全寛解、腎生検時1日尿蛋白の1/2以下になったものを部分寛解、1/2以下にならないものは不変、透析導入になったものを腎死とした。完全寛解到達速度は腎生検後から完全寛解するまでの時間で、腎生存率は腎死および腎死以外の死亡を死として扱いKaplan-Meier法で計算した。

ネフローゼ症候群(尿蛋白3.5g/day以上)、高血圧(150/90mmHg以上)、血尿(尿沈渣400倍1視野赤血球5個以上)、腎生検時の腎機能障害(血清クレアチニン値1.2mg/dl以上)の有無、性別、年齢別(50歳以上と未満)、組織学的Stage別(EhrenreichとChurgの分類³⁾)、糸球体分節性硬化病変の有無、尿管間質病変(面積30%以上)の有無、治療法別に群分けし、それぞれの完全寛解率、完全寛解到達速度、腎生存率を比較検討した。治療法については後述のように無治療群、ステロイド投与群、免疫抑制剤併用群の3群に分けた。無治療群はステロイド剤や免疫抑制剤を投与していない群である。ステロイド投与群はprednisolone(30~60mg、8週間、以後漸減)を投与した群で、prednisoloneに加えてcyclophosphamide(50~100mg、8週間)を併用した症例は免疫抑制剤併用群として区別した。各治療群では、適宜利尿剤や降圧剤が投与されていた。なお、dipyridamoleなどの

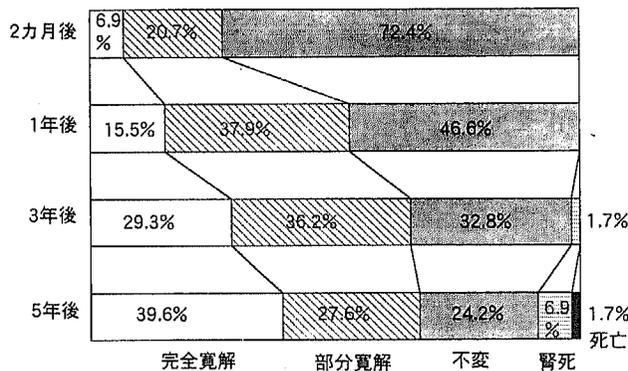


図1 特発性膜性腎症の転帰の時間的経過 (n = 58)

抗血小板剤投与もしくは warfarin, heparin による抗凝固療法は全例に行われていたが, prednisolone を投与していない cyclophosphamide 単独投与例は対象になかった。

Kaplan-Meier法による腎生存曲線の検定にはCox-Mantel 検定を用いた。その他の統計解析は, Student t 検定, カイ 2 乗検定, Fisher exact 検定と分散分析 (ANOVA) を適宜用い, p 値0.05未満を有意差ありとした。

III 結 果

A 対象全例の予後

最終観察時の転帰は完全寛解25例(43.1%), 部分寛解14例(24.1%), 不変11例(保存期腎不全1例を含む)(19.0%), 腎死7例(死亡1例を含む)(12.1%), 腎死以外の死亡は1例(1.7%)で死因は敗血症であった。経過中に完全寛解に達した症例は27例あったが3例に再発を認めた。この3例は無治療で経過観察され, このうち1例が再び完全寛解していたが, 残りの2例は部分寛解にとどまった。平均完全寛解到達速度は29.8±23.9カ月であった。腎死および腎死以外の死亡を死とした腎生存率は5年91.2%, 10年88.5%, 15年79.6%であった。

転帰の時間的推移を図1に示した。完全寛解率は治療開始初期の2カ月では6.9%と少ないが, 時間的経過とともに増加し5年で39.6%に達した。5年以降に新たに完全寛解となった症例も2例認めたが, 完全寛解例のほとんどは5年以内に完全寛解に到達していた。

B Stage と予後

Ehrenreich と Churg の分類⁹⁾に従うと組織学的な Stage 別頻度は Stage I 16例(27.6%), Stage II 22例(38.0%), Stage III 17例(29.3%), Stage IV 1例(1.7%), 不明(電顕未施行)2例(3.4%)であった。Stage I, II, III の Stage 別患者背景を表1に示した。Stage IV は1例と少ないため割愛した。各 Stage 間には年齢, 性別のほか1日尿蛋白, 血清クレアチニン値や血尿, 高血圧の有無など有意な差は認めなかった。また検尿異常や浮腫などの初発症状出現から腎生検までの時間にも各 Stage 間で有意な差は認めなかった。Stage 別に予後を見ると, 5年後では Stage I の完全寛解率が62.5%に対して Stage III では23.5%と有意に低く (p<0.05), Stage が I→II→III と移行するに従って低下していた(図2)。15年腎生存率は Stage I 84.6%, Stage II 86.1%, Stage III 70.6%で有意差

表1 Stage 別患者背景

	Stage I (n=16)	Stage II (n=22)	Stage III (n=17)
観察期間(年)	10.7±5.2	10.8±5.0	11.9±4.6
年齢(歳)	51.1±11.4	48.9±13.6	42.2±9.9
性別(男性)	11(68.7%)	15(68.1%)	13(76.4%)
尿蛋白 (g/day)	7.6±4.8	6.3±6.1	9.0±9.7
TP (g/dl)	5.8±1.0	5.7±1.1	5.1±0.9
Alb (g/dl)	3.0±0.7	3.0±0.9	2.7±0.7
T.Chol (mg/dl)	351±90	351±124	288±85
Cr (mg/dl)	0.9±0.3	1.0±0.4	1.0±0.3
血尿	5(31.2%)	9(40.9%)	6(35.2%)
高血圧	6(37.5%)	4(18.1%)	6(35.2%)
初発症状から 腎生検までの 期間(月)	28±51	32±42	15±19

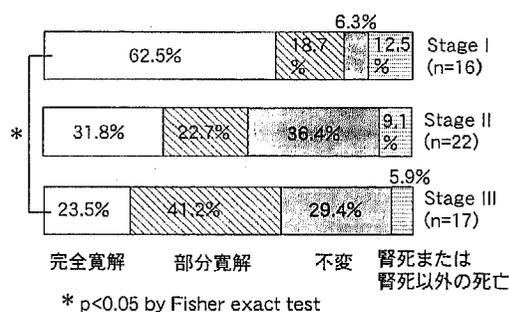


図2 特発性膜性腎症の Stage 別予後 (5年後)

は認めなかった (p=0.84)。

C 糸球体分節性硬化病変, 尿管間質病変と予後

組織学的に糸球体分節性硬化病変を認めた症例は6例(10.3%)で転帰は完全寛解3例, 部分寛解1例, 腎死2例であった。尿管間質病変(面積30%以上)を認めた症例は9例(15.5%)で転帰は完全寛解3例, 部分寛解2例, 不変2例, 腎死2例であった。いずれも症例数が少なく, これらを認めない症例と比較しても腎生存率, 完全寛解率に有意な差は認めなかった。

D ネフローゼ症候群と予後

ネフローゼ症候群 (n=35) と非ネフローゼ症候群 (n=23) に分け腎生存率を比較すると, ネフローゼ症候群を呈した症例の15年腎生存率は71.6%で, 非ネフローゼ症候群の95.7%に対して有意に低下(p<0.01)し, 予後不良であった(図3)。5年後の完全寛

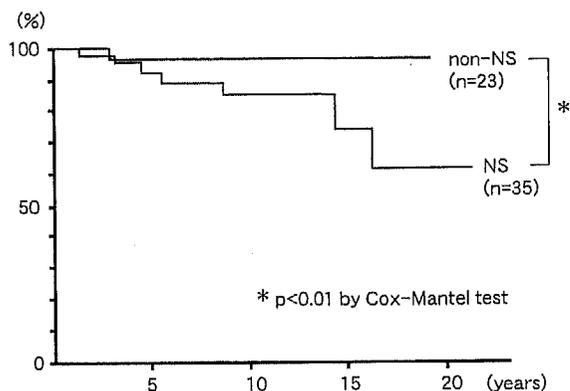


図3 ネフローゼ症候群(NS)の有無別にみた特発性膜性腎症の腎生存曲線

表2 ネフローゼ症候群(NS)と非ネフローゼ症候群(non-NS)の患者背景

	NS (n=35)	non-NS (n=23)
観察期間(年)	11.2±5.5	10.7±4.0
年齢(歳)	50.1±11.7*	43.2±12.3
性別(男性)	26(74.3%)	15(65.2%)
Cr(mg/dl)	1.0±0.4	1.0±0.3
血尿	12(34.3%)	10(43.4%)
高血圧	14(40.0%)	3(13.3%)
Stage I	9(25.7%)	7(30.4%)
II	14(40.0%)	8(34.8%)
III	10(28.5%)	7(30.4%)
IV	1(2.9%)	0
不明	1(2.9%)	1(4.4%)
初発症状から腎生検までの期間(月)	23±35	28±42

* P < 0.05 by t test

解率はネフローゼ症候群が28.6%, 非ネフローゼ症候群が56.5%で, ネフローゼ症候群では有意に低かった (p < 0.05)。また, ネフローゼ症候群を呈した症例は平均年齢が50.1±11.7歳と非ネフローゼ症候群の43.2±12.3歳と比較して有意に高かったが (p < 0.05), 初発症状から腎生検までの期間には有意差は認めなかった (表2)。

E 高血圧と予後

高血圧合併例 (n=17) の15年腎生存率は65.6%で, 高血圧非合併例 (n=41) の90.2%と比較して統計学的有意差は認めなかったが低い傾向があった (p=0.12)。5年後の完全寛解率も17.6%, 48.7%で高血圧合併例で低い傾向があった (p=0.07)。

F 年齢, 性別, 血尿, 腎機能障害と予後

年齢別では50歳以上 (n=25), 50歳未満 (n=33) で比較すると15年腎生存率82.8%対79.3% (p=0.97), 5年完全寛解率40.0%対39.3% (p=0.96)であった。性別では男性 (n=41), 女性 (n=17) で15年腎生存率78.9%対88.2% (p=0.95), 5年完全寛解率34.1%対52.9% (p=0.18)であった。血尿あり (n=22), なし (n=36) では15年腎生存率83.3%対77.6% (p=0.47), 5年完全寛解率40.1%対38.8% (p=0.81)であった。腎生検時の腎機能障害があり (n=14), なし (n=44) では15年腎生存率82.1%対77.9% (p=0.40), 5年完全寛解率28.5%対43.1% (p=0.33)であった。年齢, 性別, 血尿の有無, 腎

機能障害の有無で群分けし, 腎生存率, 完全寛解率を比較したがそれぞれの群間に有意差は認めなかった。

G 予後良好例と不良例の比較

予後良好であった完全寛解25例と, 予後不良であった透析導入7例について腎生検時臨床検査所見を比較検討した。その結果, 透析導入例は完全寛解例に比較して, 尿蛋白が多い傾向があり, 高血圧合併症例が有意に多かったが (p < 0.05), 年齢や性別, 血尿の有無には有意な差を認めなかった (表3)。また組織学的な各Stageにも有意な差は認めなかった (表3)。

H 治療効果

無治療群 (n=20), ステロイド投与群 (n=27), 免疫抑制剤併用群 (n=11) の各群間で腎生存率, 完全寛解到達率, 完全寛解到達速度を比較した。各群のそれぞれの15年腎生存率は順に94.4%, 69.5%, 81.2%で, かならずしもステロイド剤や免疫抑制剤による治療で予後が改善されるとはいえず, またステロイド投与群と, 免疫抑制剤併用群の比較においても有意差を認めなかった (p=0.52) (図4)。また, 5年完全寛解率は順に50.0%, 40.7%, 18.1%で完全寛解率はむしろ無治療群の方が高かった。完全寛解到達速度は順に30.6±17.8ヵ月, 29.0±24.0ヵ月, 30.5±40.2ヵ月で有意差はなかった。また治療の近接効果では, 治療開始2ヵ月後に完全寛解となった症例は無治療群0例に対し, ステロイド投与群3例 (11.1%), 免疫抑制剤併用群1例 (9.0%)に認めたが, ステロイド投与に加え

表3 予後良好例と不良例の腎生検時の検査所見の比較

	完全寛解例 (n=25)	透析導入例 (n=7)
観察期間(年)	11.0±4.8	14.7±7.5
年齢(歳)	47.7±12.6	43.4±11.6
性別(男性)	15(60.0%)	6(85.7%)
尿蛋白(g/day)	4.9±3.0	7.11±5.2
TP(g/dl)	5.7±1.0	5.2±0.8
Alb(g/dl)	3.0±0.8	2.7±0.6
T.Chol(mg/dl)	307±106	346±110
Cr(mg/dl)	0.9±0.3	1.0±0.5
血尿	9(36.0%)	4(57.1%)*
高血圧	4(16.0%)	4(57.1%)*
Stage I	10(40.0%)	2(28.6%)
II	9(36.0%)	3(42.8%)
III	4(16.0%)	2(28.6%)
IV	0	0
不明	2(8.0%)	0

* P<0.05 by Fisher exact test

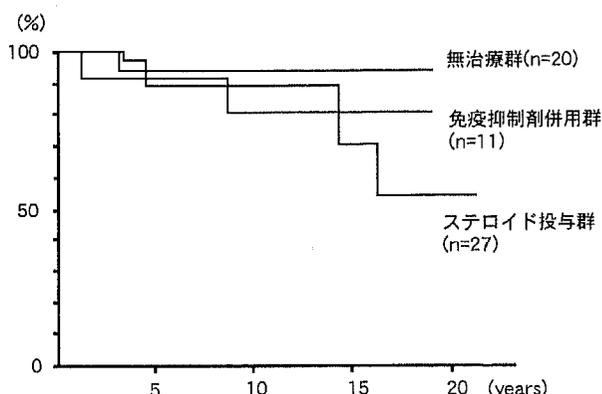


図4 特発性膜性腎症の治療別腎生存曲線

表4 各治療群の患者背景

	無治療群 (n=20)	ステロイド 投与群 (n=27)	免疫抑制 剤併用群 (n=11)
観察期間(年)	11.1±3.9	10.8±5.8	11.6±4.5
年齢(歳)	45.2±9.6	48.1±14.0	48.5±12.0
性別(男性)	12(60.0%)	19(70.4%)	10(90.9%)
尿蛋白(g/day)	2.5±1.4	6.9±4.8	10.9±10.7*
TP(g/dl)	6.3±0.9	5.3±0.9*	4.7±0.7*
Alb(g/dl)	3.6±0.6	2.7±0.6*	2.2±0.5*
T.Chol(mg/dl)	269±95	352±105*	353±88
Cr(mg/dl)	1.0±0.4	1.0±0.3	1.0±0.4
血尿	6(30.0%)	10(37.0%)	6(54.5%)
高血圧	3(15.0%)	10(37.0%)	4(36.4%)
Stage I	6(30.0%)	9(33.3%)	1(9.1%)
II	7(35.0%)	11(40.8%)	4(36.4%)
III	7(35.0%)	6(22.2%)	4(36.4%)
IV	0	0	1(9.1%)
不明	0	1(3.7%)	1(9.1%)

* P<0.05 ; vs 無治療群 by ANOVA

て免疫抑制剤を併用しても完全寛解率は高くなっていない。ただし、各治療群の患者背景ではステロイド投与群と免疫抑制剤併用群の間に有意差はなかったが、無治療群と比較するとそれぞれ有意に1日尿蛋白が多く、血清総蛋白、アルブミンは低くなっていた(表4)。これはステロイド投与群と免疫抑制剤併用

群にはネフローゼ症候群を呈した症例が多いためである。そこでネフローゼ症候群と非ネフローゼ症候群に分け治療効果を検討したが、完全寛解率や腎死に陥る率は各治療別群間で有意な差はなかった(図5)。

治療に伴う合併症は以下の2例に認められた。

- 1 60歳男性、ネフローゼ症候群。ステロイド療法

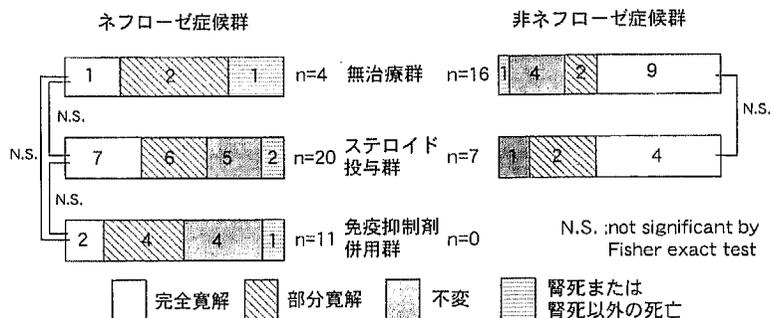


図5 特発性膜性腎症の治療転帰（5年後）

効果なく、その後も prednisolone 10mg 内服を継続していたところ、3年後にクリプトコッカス肺炎を発症した。抗真菌剤のみでは完治せず、肺の部分切除を行った。

2 55歳女性、ネフローゼ症候群。ステロイド療法の効果なく、その後も prednisolone 10mg 内服を継続していたところ、5年後に高熱が1週間持続し急死した。敗血症性ショックが疑われたが起病因菌は同定できなかった。

IV 考 案

今回の検討で明らかかなように膜性腎症は時間の経過とともに寛解例が増えてくることから、転帰をみるには少なくとも5年以上は経過観察をする必要があると考えられた。そこで今回の検討は5年以上の経過観察が可能であった症例を対象とし、完全寛解率は5年後の転帰から求めることにした。Kidaら⁴⁾は膜性腎症の腎生存率について5年94.6%、10年90.0%、15年80.3%と報告している。完全寛解率については、5年で40%と報告しており、今回の我々の成績はこれとはほぼ一致し妥当な成績と思われた。膜性腎症は無治療でも自然寛解する症例があることが知られ、Noelら⁵⁾は自然寛解率は23.4%と報告している。このような寛解例では deposit は消失し、肥厚した糸球体基底膜も薄くなって正常化することが知られている⁶⁾。今回の検討では無治療群の完全寛解率は50.0%であったが、無治療群にはネフローゼ症候群を呈した症例が占める比率は小さく、抗血小板剤などの投与を受けていることから厳密な意味での自然寛解率を明らかにすることはできなかった。しかし治療、無治療混在であるが5年後の完全寛解例が39.6%、部分寛解例も含めた予後良好例は67.2%に達する一方、予後不良であった腎死

や腎死以外の死亡例は合わせて8.6%にとどまり、膜性腎症の予後は、IgA腎症、巣状糸球体硬化症、膜性増殖性腎炎といった他の原発性糸球体腎炎と比較して良好と考えられた(腎生存率5年, 10年: IgA腎症88%, 69%, 巣状糸球体硬化症78%, 32%, 膜性増殖性糸球体腎炎84%, 20%; 当科未発表成績)。

これまでに膜性腎症の予後不良因子として、年齢、性別、尿蛋白量、腎生検時の腎機能、血圧などが挙げられ、高齢男性、ネフローゼ症候群を呈する症例、腎生検時に腎機能低下のある症例、高血圧を合併した症例は予後不良といわれてきた⁷⁻¹¹⁾。我々の成績からもネフローゼ症候群を呈する症例は腎生存率や完全寛解率が有意に低く、透析導入となった予後不良例には高血圧合併例が有意に多く、予後不良因子と考えられた。しかしその他の年齢、性別、腎生検時の腎機能障害の有無については今回の検討からは予後に影響しているとはいえなかった。

組織学的には、糸球体分節性硬化病変の有無や尿細管間質の障害の程度が予後を左右するといわれている¹⁰⁻¹³⁾。Stage別ではStage Iは寛解率が高いという報告⁵⁾¹⁴⁾¹⁵⁾や、Stage IIIでは腎死率が高いという報告¹⁰⁾がある。膜性腎症のStageは組織像の陳旧性を示し、Stage IIIでは尿細管間質病変を伴うことが多くなるといわれている¹⁰⁾¹⁵⁾。今回の検討でも完全寛解率はStage Iは高い傾向はうかがわれたが、腎生存率には各Stage間で有意差を認めなかった。分節性硬化や尿細管間質病変の予後に及ぼす影響についてはこれらの病変を有する症例が少なく、今回は十分な検討ができなかった。発症から腎生検までの期間がStage I, II, III, IVの順に長くなっていったというretrospective studyの報告¹⁵⁾があるが我々の成績ではStage間で大差なく、その他の1日尿蛋白、血尿の有無など臨床検

査成績にも有意な差は認めなかった。

特発性膜性腎症の治療の効果について無治療群、ステロイド投与群、免疫抑制剤併用群に群分けし検討した。なお、抗血小板剤投与ないし抗凝固療法は全例に実施されていたため、各群で転帰に及ぼす影響は同等と考えられた。

特発性膜性腎症に対するステロイド剤の効果については、2カ月の早期完全寛解例が無治療群の0%に対しステロイド投与群には11.1%に認められ、短期的には有効と考えられた。しかし長期的には腎生存率、完全寛解率、完全寛解到達速度には有意差が認められず、完全寛解した症例の大部分は治療効果というよりも自然寛解の可能性が高いと考えられた。従って、ステロイド剤は膜性腎症に対して短期的には有効であっても長期的には必ずしも有効とはいえなかった。

ステロイド剤に免疫抑制剤を併用した免疫抑制剤併用群の完全寛解率は、ステロイド投与群に比較してむしろ低くなっていた。これは免疫抑制剤併用群には臨床的にステロイド抵抗性で難治症例が含まれているためと思われる。しかし、完全寛解到達速度には、無治療群あるいはステロイド投与群と比較して有意な差は認められず、免疫抑制剤の治療効果というより自然寛解の可能性が考えられた。腎生存率にも有意な差を認めず、免疫抑制剤の併用が膜性腎症に対して必ずしも有効であるとはいえなかった。

今回の検討では各治療群の患者背景に有意差が認められ、ステロイド投与群や免疫抑制剤併用群は、無治療群と比較するとネフローゼ症候群を呈する重症例が多くなっていた。これはネフローゼ症候群を呈する症例には治療方針として積極的にステロイド剤や免疫抑制剤を投与することがこれまで多かったためである。そこでネフローゼ症候群と非ネフローゼ症候群に分けて治療別に転帰を比較検討してみたが、実際にはネフローゼ症候群と非ネフローゼ症候群に分けた場合でも完全寛解率や腎死に陥る率は各治療別群間で有意な差はなかった(図5)。

特発性膜性腎症の治療に関する retrospective study では Ehrenreich ら¹⁹⁾はステロイド剤や免疫抑制剤は有効と報告しているが、我々の成績は Wehrmann ら¹⁰⁾の報告と同様にステロイド剤や免疫抑制剤の有効性は否定的な結果となった。Prospective study でもステロイド剤や免疫抑制剤が有効とするもの¹⁷⁾⁻¹⁹⁾と逆に無効とするもの²⁰⁾⁻²²⁾双方がある。このように相反する成績が報告されているのは膜性腎症自体が今回

の検討でも明らかかなようにそれほど進行性でなく、さらには自然寛解する症例の存在が治療効果の判定を難しくしているためであろう。一定の見解が得られていない中で、ステロイド剤や免疫抑制剤が投与されてきたのは、我々臨床医に特にネフローゼ症候群の患者に対し腎機能悪化の警戒心があるためと思われる。確かに今回の検討でもネフローゼ症候群を呈した症例は非ネフローゼ症候群と比較すると予後不良であったが、ステロイド剤や免疫抑制剤により予後が改善されたとはいえなかった。また、ステロイド剤や免疫抑制剤には重篤な副作用を引き起こす可能性があり、実際に我々の症例の中にも真菌性肺炎や敗血症を併発した症例もあった。膜性腎症の予後が比較的良好で自然寛解する症例があることを考慮すれば、有効性に疑問のあるステロイド剤や免疫抑制剤投与をできる限り控えるべきと考えられた。特にネフローゼ症候群を呈さない膜性腎症に対しては、非ネフローゼ症候群の腎生存率は15年95.7%と良好で、5年で無治療の16例中9例(56.2%)が完全寛解していることからステロイドや免疫抑制剤は必要ないと考えられた。このことはネフローゼ症候群を呈さない膜性腎症においてもステロイドが有効であるとした Kobayashi ら²³⁾の報告とは相反する結果となった。

今回の検討は retrospective study であり、特に各治療群には少なからずバイアスがかかっている。治療法の是非を論じるには限界があるが、特発性膜性腎症に対する治療方針は現状では下記が適当と思われた。

1 ネフローゼ症候群を呈さない特発性膜性腎症にはステロイド剤や免疫抑制剤は投与せず、対症療法にて経過観察する。

2 ネフローゼ症候群を呈する症例にはステロイド剤や免疫抑制剤を投与してもよいが、2カ月間で効果が得られなかった場合は速やかに漸減中止とする。

近年、免疫抑制剤では cyclosporine がステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対し有効と報告され、膜性腎症にも効果が期待されている²⁴⁾²⁵⁾。このような新薬も含めて、今後膜性腎症の治療法を確立するために長期大規模な prospective controlled study の実施が望まれる。

V ま と め

1 特発性膜性腎症の腎生存率は5年91.2%、10年88.5%、15年79.6%と比較的良好で、5年後の完全寛解率は39.6%で平均完全寛解到達速度は29.8カ月

であった。

- 2 ネフローゼ症候群や高血圧の合併は予後不良因子と考えられたが、年齢、性別、血尿や腎機能障害の有無は予後に影響しているとはいえなかった。
- 3 Stage 別予後では Stage I の完全寛解率が高い傾向が認められたが、腎生存率には Stage 間で有意差

はなかった。

- 4 無治療群、ステロイド投与群、免疫抑制剤併用群の群間では腎生存率、完全寛解率、完全寛解到達速度に有意な差は認められず、ステロイド剤や免疫抑制剤投与が必ずしも有効とはいえなかった。

文 献

- 1) Churg J, Bernstein J, Richard J, Glasscock RJ: Renal disease: classification and atlas of glomerular disease. 2nd ed, pp 67-69, Igaku-Shoin, Tokyo, New York, 1995
- 2) Cameron JS: Membranous nephropathy—still a treatment dilemma. *N Engl J Med* 327: 638-639, 1992
- 3) Ehrenreich T, Churg J: Pathology of membranous nephropathy. *Pathol Annu* 3: 145-189, 1968
- 4) Kida H, Asamoto T, Yokoyama H, Tomosugi N, Hattori N: Long-term prognosis of membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 25: 64-69, 1986
- 5) Noel LH, Zanetti M, Droz D: Long-term prognosis of idiopathic membranous glomerulonephritis. *Am J Med* 66: 82-90, 1979
- 6) 竹林茂夫: 膜性腎症. *臨床と研究* 57: 454-462, 1980
- 7) Davison AM, Cameron JS, Kerr DNS, Ogg CS, Wilkinson RW: The natural history of renal function in untreated idiopathic membranous glomerulonephritis in adults. *Clin Nephrol* 22: 61-67, 1984
- 8) Murphy BF, Fairley KF, Kincaid-Smith PS: Idiopathic membranous glomerulonephritis; long-term follow-up in 139 cases. *Clin Nephrol* 30: 175-181, 1988
- 9) Schieppati A, Mosconi L, Perna A, Mecca G, Bertani T, Garattini S, Remuzzi G: Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 329: 85-89, 1993
- 10) Wehrmann M, Bohle A, Bogenschütz O, Eissele R, Freislederer A, Öhlschlegel C, Schumm G, Batz C, Gärtner HV: Long-term prognosis of chronic idiopathic membranous glomerulonephritis; an analysis of 334 cases with particular regard to tubulo-interstitial changes. *Clin Nephrol* 31: 67-76, 1989
- 11) Ramzy MH, Cameron JS, Turner DR, Nield GH, Ogg CS, Hicks J: The long-term outcome of idiopathic membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 16: 13-19, 1981
- 12) Ponticelli C: Prognosis and treatment of membranous nephropathy. *Kidney Int* 29: 927-940, 1986
- 13) 遊佐 明, 斉藤喬雄, 相馬 淳, 大高徹也, 佐藤 博, 阿部圭志: 巣状糸球体硬化病変を伴った膜性腎症における糸球体および間質浸潤細胞の検討. *日腎会誌* 38: 239-247, 1996
- 14) 原田孝司, 柴田哲雄, 平井義修, 横山一章, 新里 健, 田浦幸一, 緒方弘文, 堀田 覚, 原 耕平, 田口尚, 竹林茂夫, 船越衛一: 原発性膜性腎症の臨床・病理学的研究—長期観察例における検討—. *日腎会誌* 27: 439-449, 1985
- 15) 尼ヶ崎安紘: 特発性膜性腎炎の臨床的ならびに病理組織学的検討. *日腎会誌* 27: 123-137, 1985
- 16) Ehrenreich T, Porush JG, Churg J, Garfinkel L, Glabman S, Goldstein MH, Grishman E, Yunis SL: Treatment of idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 295: 741-746, 1976
- 17) 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* 301: 1301-1306, 1979
- 18) Ponticelli C, Zucchelli P, Imbasciati E, Cagnoli L, Pozzi C, Passerini P, Grassi C, Limido D, Pasquali S, Volpini T, Sasdelli M, Locatelli F: Controlled trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 310: 946-950, 1984
- 19) Ponticelli C, Pietro Z, Passerini P, Cagnoli L, Cesana B, Pozzi C, Pasquali S, Imbasciati E, Grassi C, Redaelli B, Sasdelli M, Locatelli F: A randomized trial of methylprednisolone and chlorambucil in

idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 320 : 8-13, 1989

- 20) Cattran DC, Delmore T, Roscoe J, Cole E, Cardella C, Charron R, Ritchie S: A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 320 : 210-215, 1989
- 21) Donadio JrJV, Holley KE, Anderson CF, Taylor WF: Controlled trial of cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. Kidney Int 6 : 431-439, 1974
- 22) 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 74 : 133- 156, 1990
- 23) Kobayashi Y, Tateno S, Shigematsu H, Hiki Y : Prednisone treatment in non nephrotic patients with idiopathic membranous nephropathy. Nephron 30 : 210-219, 1982
- 24) Guasch A, Suranyi M, Newton L, Hall BM, Myers BD: Short-term responsiveness of membranous glomerulopathy to cyclosporine. Am J Kidney Dis 20 : 472-481, 1992
- 25) Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S, Bernstein K, Churchill DN, Clark WF, Morrin PA, Lavoie S: A controlled trial of cyclosporine in patients with progressive membranous nephropathy. Kidney Int 47 : 1130-1135, 1995

(9. 7. 18 受稿)
