

膜性腎症におけるステロイド療法の有効性

武井 卓 青木明日香 江口 垂 弥 清水 阿 里
岩 佐 悠 子 浅宮有香理 松田 奈 美 杉 浦 秀 和
板橋美津世 代田さつき 塚田三佐緒 芳 田 工
内田 啓 子 土 谷 健 新 田 孝 作

Effects of steroid therapy on membranous nephropathy

Takashi TAKEI, Asuka AOKI, Aya EGUCHI, Ari SHIMIZU, Yuko IWASA, Yukari ASAMIYA, Nami MATSUDA, Hidekazu SUGIURA, Mitsuyo ITABASHI, Satsuki SHIROTA, Misao TSUKADA, Takumu YOSHIDA, Keiko UCHIDA, Ken TSUCHIYA, and Kosaku NITTA

Department of Medicine, Kidney Center, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

要 旨

背 景：膜性腎症に対するステロイド療法の有効性については、欧米の検討ではいくつかの無作為対照試験の結果、寛解導入に有効とは言えないとの結論が示されている。これに対して、わが国では一般的に副腎皮質ステロイド薬(以下、ステロイド)が膜性腎症に対する第一選択薬として用いられており、寛解導入に無効とは結論づけていない。今回、われわれは当院での膜性腎症の症例について検討し、ステロイド治療の効果について検討した。

方 法：当科にて1996年から2005年までの10年間に腎生検を施行し膜性腎症と診断された67例のうち、特発性膜性腎症51例を対象とした。ステロイド投与群と非投与群について治療および予後について後ろ向きに比較検討した。

結 果：特発性膜性腎症のうち2年後に完全寛解に至っていた症例は25例(55.6%)で、ステロイド非投与群では8例(50%)、ステロイド投与群では17例(59%)であった。また、ネフローゼ症候群、血清クレアチニン(Cr) <1.7 mg/dL の条件を満たす症例について、ステロイド投与群(20例)、ステロイド非投与群(7例)に分け検討したところ、ステロイド投与群では5年後の尿蛋白は有意に低下していた。一方、Crは両群ともに有意差は認められなかった。

結 論：特発性膜性腎症治療において、ステロイド投与はネフローゼ症候群の改善には有効であったが、5年後の腎予後についてステロイド投与群とステロイド非投与群で差がみられなかった。投与の是非については、ステロイドの副作用を十分加味したうえで検討すべきである。今後、長期予後についても検討する必要がある。

Background : Although membranous nephropathy is a common cause of nephrotic syndrome in adults, its treatment remains under debate.

Methods : To clarify the effects of steroid therapy, the data of 51 Japanese adult patients with idiopathic membranous nephropathy who received treatment at our department were analyzed retrospectively. We divided the patients with nephrotic syndrome and a serum creatinine level <1.7 mg/dL, into two groups : the steroid therapy group (n=20) and the non-steroid therapy group (n=7), and compared the clinical characteristics between the two groups.

Results : Significantly decreased proteinuria levels (p<0.05) after 2 and 5 years were observed in the steroid

therapy group as compared to the non-steroid therapy group. There was no significant difference in the serum creatinine levels after 2 and 5 years between the steroid therapy group and the non-steroid therapy group.

Conclusion : Steroid therapy in idiopathic membranous nephropathy showed good efficacy in patients with nephrotic syndrome.

Jpn J Nephrol 2008 ; 50 : 597-601.

Key words : membranous nephropathy, steroid therapy, nephrotic syndrome

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いまだ得られていない。副腎皮質ステロイド薬(以下、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も一定の見解は得られていない。ステロイド療法の有効性については欧米においてはいくつかの無作為対照試験の結果、寛解導入に否定的ないし疑問的な論文が多い^{1~3)}。これに対して、わが国では一般的にステロイドが膜性腎症に対する第一選択薬として用いられており、寛解導入に無効という結論には至っていない^{4,5)}。

今回われわれは、当科における膜性腎症診療の現状を把握するため、主にステロイド療法の有効性に焦点を当て検討した。

対象・方法

当科にて1996年から2005年までの10年間に腎生検を施行し膜性腎症と診断された67例を対象とした。腎生検時の平均年齢は56.7±11.8歳で、男性37例、女性30例であった。67例を臨床所見より特発性膜性腎症と二次性膜性腎症に分けたところ、特発性51例(76%)、二次性16例(24%)であり、二次性の内訳は悪性腫瘍が6例、関節リウマチ(抗リウマチ薬を含む)6例、ループス腎炎を除くその他の自己免疫疾患3例、C型肝炎1例であった。このうち、特発性膜性腎症51例(2年間経過観察可能であった45例、5年間経過観察が可能であった30例)においては治療効果および予後について後ろ向きに解析した。当科における治療は厚生労働省研究班の治療指針に準じていたが、ネフローゼ症候群の有無、年齢、症状、合併症など、個々の症例に応じて行われており、ステロイドの投与期間・投与量についても、症例に応じて調整されていた。統計学的な有意差の検定には、Student *t*-検定を行い、*p*<0.05を有意とした。

Table 1. Baseline characteristics of the patients with idiopathic membranous nephropathy

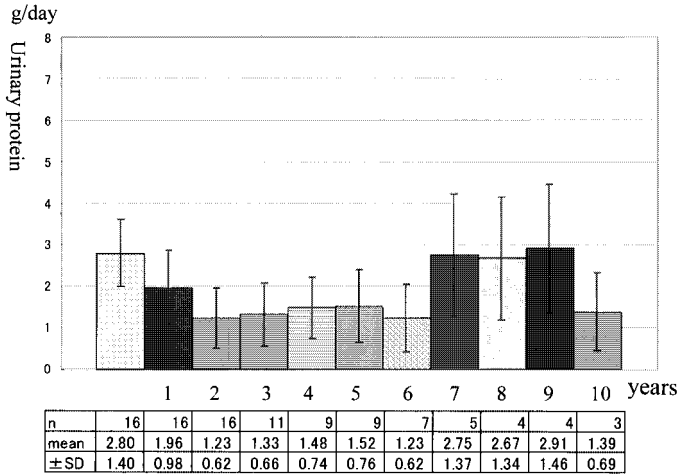
| | The steroid therapy group (n=29) | The non-steroid therapy group (n=16) | p value |
|-------------|----------------------------------|--------------------------------------|---------|
| Age | 55.2±12.2 | 59.3±7.9 | NS |
| SBP(mmHg) | 134.6±18.2 | 123.0±11.7 | NS |
| DBP(mmHg) | 75.3±13.4 | 72.1±9.3 | NS |
| TP(g/dL) | 4.7±0.79 | 5.8±1.0 | 0.0001 |
| Alb(g/dL) | 2.36±0.59 | 3.1±0.6 | 0.0001 |
| Cr(mg/dL) | 0.91±0.63 | 0.78±0.22 | NS |
| TC(mg/dL) | 342±110 | 281.2±89.5 | 0.003 |
| HDLC(mg/dL) | 55.8±22.8 | 49.5±15.4 | NS |
| TG(mg/dL) | 230±151 | 200±122 | NS |
| UP(g/day) | 5.4±3.8 | 2.8±1.8 | 0.0003 |
| RBC(/HPF) | 5.8±8.5 | 3.1±6.8 | NS |
| S. I. | 0.23±0.19 | 0.45±0.6 | NS |

UP : urinary protein, S. I. : selectivity index, NS : not significant

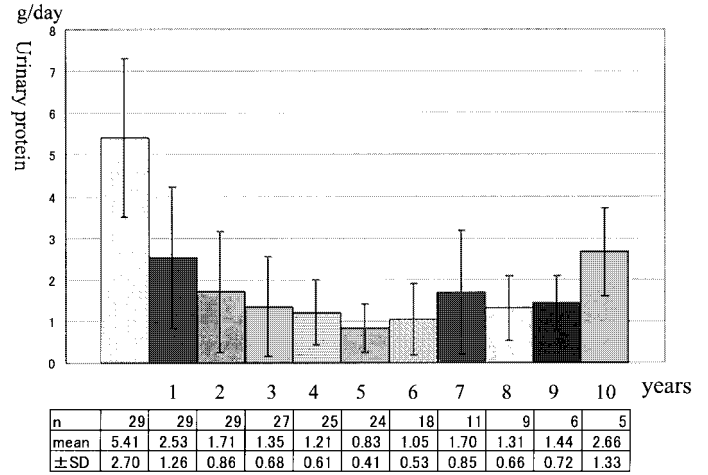
結 果

特発性膜性腎症51例のうち2年間観察可能であった45例の治療の内訳は、全例に抗血小板薬、40例にARB、ACEIの単独あるいは併用投与がされていた。ステロイド投与例は29例(64%)で、ステロイド単独投与は20例、ステロイドと免疫抑制薬の併用は9例(シクロホスファミド1例、シクロスポリン3例、ミゾリビン5例)であった。投与期間については一定ではなかった。ステロイド投与群(29例)と非投与群(16例)を比較(Table 1)すると、ステロイド投与群では平均血清総蛋白4.7±0.79 g/dL、平均血清アルブミン2.36±0.59 g/dL、平均尿蛋白5.4±3.8 g/dayに対し、非投与群ではそれぞれ5.8±1.0 g/dL、3.1±0.6 g/dL、2.8±1.8 g/dayと軽症例であった。ネフローゼ症候群の程度が強い症例にステロイドが使用されていた。

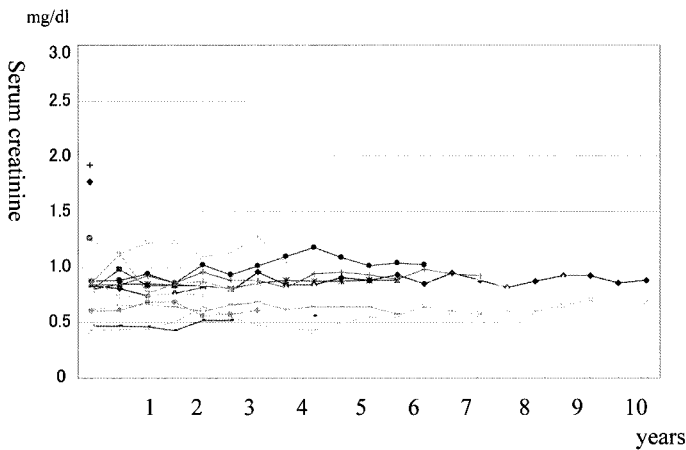
2年後に完全寛解に至っていた症例は25例(55.6%)で、ステロイド非投与群では8例(50%)、ステロイド投与群では17例(59%)であったが、両群に有意差は認められなかった。不完全寛解の症例はステロイド非投与群では6例



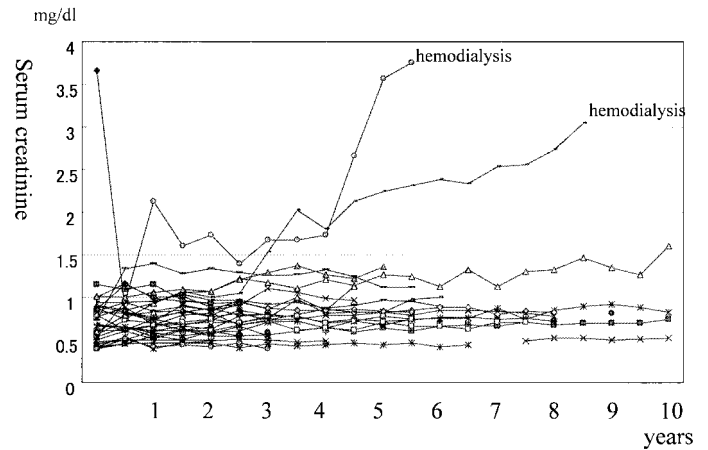
a : Changes in urinary protein in the non-steroid therapy group. Data are shown as mean ± SD.



b : Changes of urinary protein in the steroid therapy group. Data are shown as mean ± SD.



c : Changes in serum creatinine in the non-steroid therapy group



d : Changes in serum creatinine in the steroid therapy group

Fig. 1. Clinical course of patients with idiopathic membranous nephropathy

(37%), ステロイド投与群においては 8 例(28%)であった。不完全寛解 I 型の症例は 10 例(22.2%)であり、このうち、ステロイド非投与群は 4 例(25%), ステロイド投与群は 6 例(20.6%)であった。また、不完全寛解 II 型の症例は 4 例(9%) (ステロイド非投与群: 2 例(12.5%), ステロイド投与群: 2 例(7%))であった。

ネフローゼ状態が持続していた症例は 6 例(13.3%)あり、ステロイド非投与群では 2 例(13%), ステロイド投与群においては 4 例(14%)であった。2 年以内に再燃した症例は 9 例(20%)で、ステロイド非投与群では 5 例(31%), ステロイド投与群では 4 例(14%)であった。腎予後については、2 年後の腎生存率は 100%であったが 5 年後は 96%であった。血液透析導入となった 2 例はステロイド投与群であった。ステロイド非投与群とステロイド投与群におけ

る尿蛋白と血清クレアチニン(Cr)の経時的変化を Fig. 1a~d に示す。

また、ネフローゼ症候群および Cr<1.7 mg/dL の条件を満たす症例について、ステロイド投与群(20 例)とステロイド非投与群(7 例)に分け検討した。2 群間の臨床データに差は認めなかった(Table 2)。2 年後および 5 年後の尿蛋白の変化を Fig. 2 に、2 年後と 5 年後の Cr を Fig. 3 に示す。尿蛋白についてはステロイド投与群で開始時 6.2±3.8 g/day であったのが 2 年後 1.0±2.2 g/day (p<0.01), 5 年後 0.6±1.0 g/day (p<0.01) と有意に減少していた。しかし、ステロイド非投与群において有意差は認められなかった。Cr については 2 年後、5 年後において両群とも有意差はみられなかった。

ステロイド投与における有害事象を解析したところ、

Table 2. Baseline characteristics of the patients with nephrotic syndrome and Cr<1.7 mg/dL

| | The steroid therapy group (n=20) | The non-steroid therapy group (n=7) | p value |
|-------------|----------------------------------|-------------------------------------|---------|
| Age | 56.1±11.4 | 61.9±10.0 | NS |
| SBP(mmHg) | 134.6±18.1 | 126.7±7.2 | NS |
| DBP(mmHg) | 75.3±13.4 | 73.5±4.7 | NS |
| TP(g/dL) | 4.7±0.8 | 5.1±1.2 | NS |
| Alb(g/dL) | 2.4±0.6 | 2.6±0.7 | NS |
| Cr(mg/dL) | 0.75±0.24 | 0.77±0.24 | NS |
| TC(mg/dL) | 348±104 | 316±94 | NS |
| HDLc(mg/dL) | 55.8±22.8 | 51.4±25.2 | NS |
| TG(mg/dL) | 231±154 | 241±177 | NS |
| UP(g/day) | 6.2±3.8 | 4.4±0.4 | NS |
| RBC(/HPF) | 6.1±8.6 | 0.4±0.9 | NS |
| S. I. | 0.2±0.2 | 0.2±0.1 | NS |

UP : urinary protein, S. I. : selectivity index, NS : not significant

Table 3 に示すように、ステロイドを投与した 29 例のうち糖尿病の発症 4 例、重症感染症 3 例、骨粗鬆症 2 例、白内障 2 例および緑内障 1 例を認めた。このうち重症感染症を生じた 2 例は感染を契機に腎機能が悪化し、1 例は透析に至っていた。

考 察

膜性腎症は、免疫複合体を形成する抗原が不明な特発性と、腫瘍、ウイルス、細菌、微生物、自己組織の一部が抗原となる場合や慢性関節リウマチの治療に使われる金製剤や D-ペニシラミンなどの薬剤や重金属が引き金となる二次性に大別される。その頻度は、特発性が 70~85 %、二次性が 15~30 % とされている⁶⁾。特発性膜性腎症に対するステロイドの有効性について、欧米の検討では、いくつかの

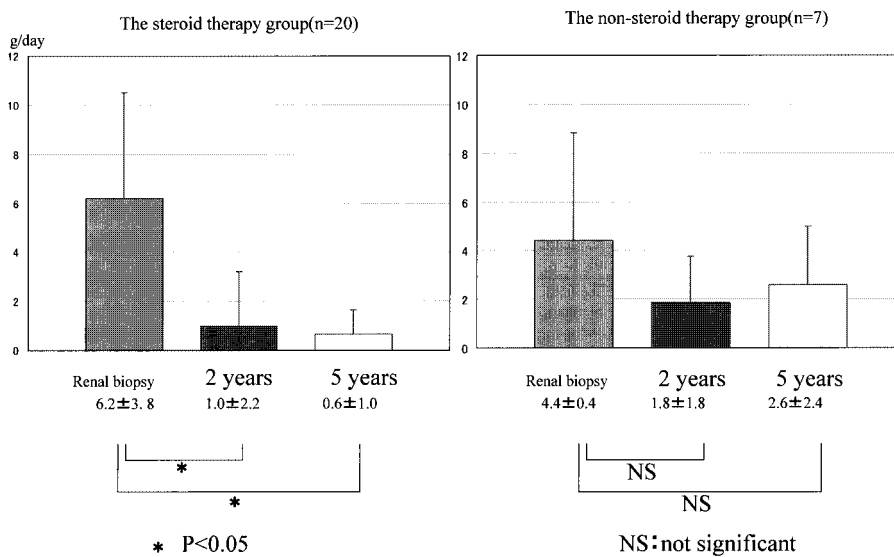


Fig. 2. Changes in urinary protein in patients with nephrotic syndrome and Cr<1.7 mg/dL

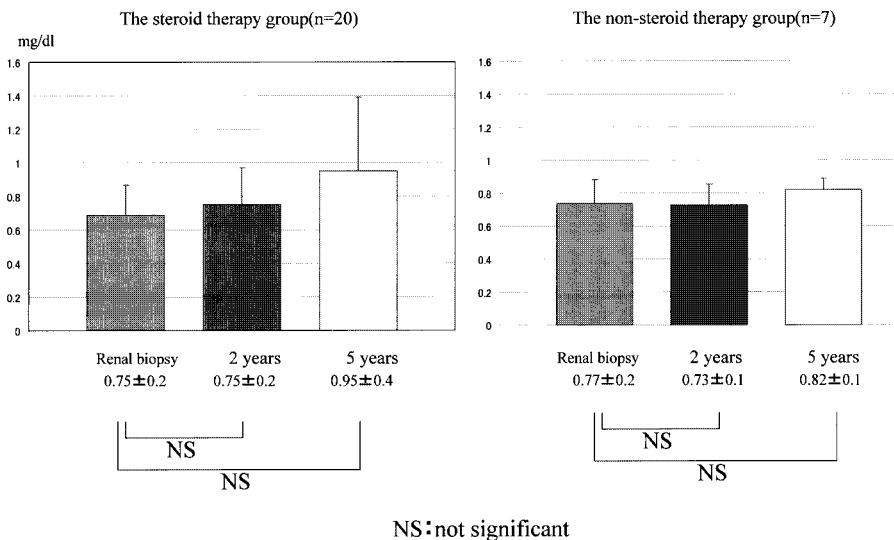


Fig. 3. Changes in serum creatinine in patients with nephrotic syndrome and Cr<1.7 mg/dL

Table 3. Side effects of steroid therapy

| | The steroid therapy group (n=29) | The non-steroid therapy group (n=16) |
|-------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| Diabetes mellitus | 4 | 0 |
| Infection | 3 | 0 |
| Osteoporosis | 2 | 0 |
| Cataract | 2 | 0 |
| Glaucoma | 1 | 0 |

無作為対照試験の結果や自然寛解例の存在を根拠に、ステロイド療法は寛解導入に有効とは言えないとの結論が示されている^{1~3)}。これらの試験において、ステロイド投与群では、対照群より腎機能低下や尿蛋白増加がみられる症例が多く、予後に大きな差が生じるなどの問題点があることも指摘されている⁷⁾。これに対して、わが国では一般的にステロイドが特発性膜性腎症に対する第一選択薬として用いられており、欧米例に比してわが国の症例の予後は良好である^{5,6)}。平成 13 年までの厚生労働省特定疾患進行性腎障害研究班の調査研究でも、ステロイド投与群の予後が自然寛解例を多く含むと思われる非投与群のそれより有意に良好であり⁸⁾、ステロイド療法が寛解導入に有効であるとされている。今回の検討では、ネフローゼ症候群の改善には有効であったが、5 年後の腎予後については、ステロイド投与群とステロイド非投与群で差がみられず、長期予後について検討する必要があると考えられた。

難治性ネフローゼ症候群の発症頻度および原因疾患について、平成 6(1994)年度に実施された進行性腎障害調査研究班の報告では、成人例で、膜性腎症、巣状糸球体硬化症、微小変化型ネフローゼ症候群、膜性増殖性糸球体腎炎、IgA 腎症の順に出現頻度が高く、特に膜性腎症が約 40%を占めると報告されている⁸⁾。当科における膜性腎症症例のうち、ステロイド治療を行っても 2 年後に難治性ネフローゼ症候群から逸脱できていない症例は 6 例であった。このうち免疫抑制薬が併用されていた例はわずか 2 例であった。また、ステロイド非投与群にも難治性ネフローゼ症候群が 4 例みられていた。今後、難治性ネフローゼ症候群に対してはステロイド非投与例にはステロイドの使用により、また、ステロイド投与例に対しては免疫抑制薬の併用を行うことで、難治性ネフローゼ症候群の出現頻度を低くできる可能性はあると考えられる^{9~11)}。

今回の検討において、ステロイド投与の是非については平均年齢 56.7 歳と比較的高齢者に多く、ステロイドの副作用として Table 3 に示したように、約 1 割で重症感染症を

生じている。糖尿病および骨粗鬆症も多く、副作用についても十分加味したうえで考慮すべきである。

免疫抑制薬については使用例が少ないため、単独投与も含め症例を積み重ね、評価していく必要がある。

ま と め

特発性膜性腎症治療においてステロイド投与は尿蛋白を有意に減少させ有効であったが、5 年後の腎予後についてステロイド投与群とステロイド非投与群で差はみられなかった。投与の是非についてはステロイドの副作用を十分加味したうえで長期予後の検討をすべきである。

文 献

1. 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* 1993; 329: 85-89.
2. Muirhead N. Management of idiopathic membranous nephropathy: Evidence-based recommendation. *Kidney Int (Suppl)* 1999; 70: S47-55.
3. Geddes CC, Cattran DC. The treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Semin Nephrol* 2000; 20: 299-308.
4. Kida H, Asamoto T, Yokoyama H, Tomosugi N, Hattori N. Long-term prognosis of membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 1986; 25: 64-69.
5. Research group on progressive chronic renal disease. Nationwide and long-term survey of primary glomerulonephritis in Japan as observed in 1,850 biopsied cases. *Nephron* 1999; 82: 205-213.
6. Churg J, Bernstein J, Glasscock RJ. Diffuse membranous-glomerulonephritis. *Renal disease: Classification and atlas of glomerular diseases*. 2nd ed. New York, Tokyo: Igaku-Shoin, 1995: 67-83.
7. 今井裕一, 大谷 浩, 涌井秀樹. 膜性腎症の治療戦略 副腎皮質ステロイド薬について. *腎と透析* 2001; 50: 151-157.
8. 堺 秀人, 他. 難治性ネフローゼ症候群(成人例)の診療指針. *日腎会誌*; 2002; 44(8): 751-761.
9. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, Maxwell DR, Kunis CL; North America Nephrotic Syndrome Study Group. Cyclosporin in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: A randomized trial. *Kidney Int* 2001; 59: 1484-1490.
10. Miller G, Zimmerman R 3rd, Radhakrishnan J, Appel G. Use of mycophenolate mofetil in resistant membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2000; 36(2): 250-256.
11. Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF, Atta MG, Scheel PJ, Sothianathan R, Briggs WA. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* 2002; 61(3): 1098-1114.