

当院における過去 30 年間のループス系球体腎炎の臨床病理学的検討

奥山 宏 木村庄吾 渥美浩克 井村淳子
藤本圭司 近澤芳寛 中川 卓 今村秀嗣
山谷秀喜 浅香充宏 友杉直久 横山 仁

The relationship between initial diagnosis and long-term prognosis in lupus nephritis

Hiroshi OKUYAMA, Syogo KIMURA, Hirokatsu ATSUMI, Junko IMURA,
Keiji FUJIMOTO, Yoshihiro CHIKAZAWA, Suguru NAKAGAWA, Hidetsugu IMAMURA,
Hideki YAMAYA, Mitsuhiro ASAKA, Naohisa TOMOSUGI, and Hitoshi YOKOYAMA

Division of Nephrology, Kanazawa Medical University, Ishikawa, Japan

要 旨

目 的 : ISN/RPS 2003 ループス系球体腎炎(以下, LGN)改定基準を基に, 過去 30 年間の自験例について診断および予後について検討した。

対象と方法 : 1975 年 1 月から 2006 年 6 月までの期間に LGN と診断した 31 例(男性 4 例, 女性 27 例)を対象とし, 初回腎生検組織を改訂基準により再評価し, 臨床所見・腎生検所見を用いて治療成績, 腎および生命予後について検討した。また, Austin らの NIH スコアによる活動性指標および慢性指標を算定した。

結 果 : 31 例の平均年齢は 37 歳, 平均観察期間は 117 カ月, ネフローゼ症候群での発症は 29.0 %であった。初回腎生検組織を改訂基準により再評価した結果, Class II 型 16.0 %, III 型 16.0 %, IV 型 48.0 %, V 型 19.5 %で, V 型の各 1 例で III あるいは IV-G 型との合併を認めた。Class 別の検査所見では, Class IV・V 型で尿蛋白量が多く, ネフローゼ症候群での発症が高頻度であった。初期治療に対する寛解率は 94.0 %, 再発率は 13.0 %であった。末期腎不全への進行は 13.0 %に認められた。個体生存率は 10 年 84.9 %, 20 年 76.4 %で, 腎生存率は, 10 年 96.0 %, 20 年 86.0 %であった。組織別にみた生存率では, IV 型での 20 年個体生存率は 74.0 %, 20 年腎生存率は 80.0 %であった。IV-G 型に限ってみた場合, 腎生存率は 10 年 100 %, 20 年 80.0 %であった。腎死および個体死に対する臨床病理学的因子に関する比例ハザードモデルによる多変量解析では, ステップワイズ法において血清クレアチニンが有意因子であった。同様に腎死においては慢性指標が有意因子であった。

結 論 : LGN の長期予後に関して, 経口副腎皮質ステロイド, メチルプレドニゾロンパルス療法ならびに免疫抑制薬の併用により Class IV-G 型においても良好な成績であったことが判明した。

To clarify the outcomes of patients with lupus glomerulonephritis (LGN), we performed a retrospective study of 31 patients (27 females and 4 males) with LGN between January 1975 and June 2006. All these 31 patients fulfilled the SLE criteria of the American College of Rheumatology evaluated by pathohistological diagnosis using renal biopsies. According to 2003 ISN/RPS classification, we reclassified all initial renal biopsies as class II 16 %, class III 16 %, class IV 48 %, and class V 19.5 %. Activity and chronicity indices were also calculated according to the scores proposed by Austin et al. All patients were treated by oral corticosteroids in induction therapy, then subsequently 18 patients (61 %) were treated with intravenous methylprednisolone pulse

therapy, and 16 patients with immunosuppressive agents (58 %). Clinical remission rate was 94 % by induction therapy and 13 % by recurrence rate. Patient survival rate was 85 % at 10 years and 76 % at 20 years. Renal survival rate was 96 % at 10 years and 86 % at 20 years, 100 % at 10 years and 80 % at 20 years in Class IV-G. In the multivariate Cox hazard analysis of the clinicopathologic factors, serum creatinine was selected as the most significant risk factor for death and/or end-stage renal failure ($p=0.036$). In addition, the chronicity index was also a significant risk factor for renal survival of LGN.

Conclusion : This retrospective analysis of LGN showed better outcomes than expected. Overall, early diagnosis and suitable initial therapy may improve the renal survival of LGN in both groups of patients

Jpn J Nephrol 2009 ; 51 : 44-50.

Key words : ISN/RNP classification, lupus nephritis, patient survival rate, renal survival rate, clinical manifestation

はじめに

全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus : SLE)は、多彩な免疫異常を特徴とし、全身諸臓器に障害をきたす疾患である。治療や診断の進歩により飛躍的に生存率は向上し、5年生存率は90%以上^{1,2)}、10年生存率でも80%以上とされている^{2,3)}。SLEの予後に影響する臓器病変の一つに腎病変(ループス腎炎, lupus glomerulonephritis : LGN)があり、SLE症例の50~80%に合併する。LGNの治療法の選択や予後推定には、腎生検病理組織診断が特に重要である。病理分類として旧来のWHO分類が広く用いられてきたが、病変の定義・定量的定義も不明瞭であり組織間の分別に再現性をもたせることが困難で、施設間での報告の均一性と再現性も困難であった^{4~8,10)}。2003年にInternational Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS)により改訂された新分類が提出され、病変の定義が標準化され、施設間での報告の均一性と再現性が改善されている^{5~7)}。これにより、整合性のなかったClass IIIとIVの細分類が統一され、さらに個々の細分類が容易になっている。そして混在する膜性病変に再現性のある評価が可能となり、多施設間での検討が可能となった。従来からの活動性指標(activity index : AI)や慢性指標(chronicity index : CI)の算定と併せて治療方針の決定と予後判定に利用できるようになった^{6~7)}。

今回われわれは、改訂基準を基に過去30年間の自験例について腎生検組織を再分類し、Class間での臨床所見、治療成績および予後について検討したので、文献的考察を交えて報告する。

対象および方法

1. 対象

1975年1月から2006年6月までの期間に金沢医科大学腎機能治療学で腎生検を施行し、LGNと診断した31例(男性4例、女性27例)を対象として後ろ向きに調査した。SLEの診断にはアメリカリウマチ協会1997年改訂SLE分類基準を満たした症例を選択した。観察期間は腎生検日から最終観察日までとし、透析導入および死亡例はその時点を最終観察日とした。

2. 臨床病理学的評価

腎生検組織は改訂基準を基に再分類した。検査成績は、Classごとに診断時の24時間尿蛋白量、血清アルブミン値、ネフローゼの有無、血清クレアチニン値(serum creatinine : S-Cr)、血清補体価(CH50)の平均値を算出し、AustinらのAIおよびCIも算定して平均値を算出した。

3. 治療成績の評価

Class別に寛解、ネフローゼ状態の持続・慢性腎不全への進行を評価し、再生検を施行した症例では、組織型の変化についても評価した。加えて最終観察時点での予後についても同様に評価した。なお、ネフローゼ症候群の定義は厚生労働省特定疾患ネフローゼ症候群調査研究班の診断基準を用いた。治療による臨床的な寛解は、4~8週以内に①s-Cr 1.4 mg/dL以下、②活動性の尿沈渣の消失、③1日尿蛋白量 0.33 g/日以下とした²⁾。腎機能障害は、s-Cr 1.5 mg/dL以上と定義し、末期腎不全(endstage renal failure : ESRF)はクレアチニクレアランス 60 mL/分以下と定義した。

4. 統計学的検討

測定値は平均±標準偏差で示した。生存分析はKaplan-Meier法にて解析した。腎死・個体死に影響した因子については、比例ハザードモデルによる多変量解析を用いてハザード比を算出し、ステップワイズ法を用いて検討した。

Table 1. Profiles of patients at initial biopsies

ISN/RPS 2003 Classification	No.	u-Prot (g/day)	s-Alb (g/dL)	NS	s-Cr (mg/dL)	CH50 (U/mL)	AI/CI (mean score)
Class II	5	0.2±0.1	3.5±0.3	0(0%)	0.8±0.2	17.7±7.7	1.2/0.4
Class III A(n=3), A/C(n=2)	5	1.5±0.5	3.8±0.4	0(0%)	1.0±0.2	18.5±0.5	2.8/0.6
Class IV-S A/C(n=2)	2	5.7±5.3	2.5±1.0	1(50.0%)	0.8±0.2	22.5±7.5	5.5/3.0
Class IV-G A(n=7), A/C(n=6)	13	3.9±1.0	2.8±0.1	6(46.2%)	1.2±0.2	23.0±3.9	7.5/1.3
Class V	6	2.6±0.9	3.0±0.1	2(33.3%)	1.0±0.3	26.5±2.6	2.2/1.5
Total	31	2.9±0.6	3.1±0.1	9(29.0%)	1.0±0.1	22.8±2.0	4.6/1.2

u-Prot : urinary protein, s-Alb : serum albumin, NS : nephrotic syndrome, s-Cr : serum creatinine, AI/CI : activity index/chronicity index

Table 2. Alteration of renal pathology and clinical outcome

ISN/RPS 2003 Classification	Initial No.	Remission /NS or ESRF	Relapse	Final No.	ESRF/ prolonged NS
Class II	5	5(100%)/0(0%)	2 relapses	5	0(0%)/0(0%)
Class III A(n=3), A/C(n=2)	5	5(100%)/0(0%)	no relapse	6	1(17%)/0(0%)
Class IV-S A/C(n=2)	2	1(50%)/NS1(50%)	no relapse	2	0(0%)/0(0%)
Class IV-G A(n=7), A/C(n=6)	13	12(92%)/NS1(8%)	2 relapses	10	2(20%)/0(0%)
Class V + III(n=1), +IV-G(n=1)	6	6(100%)/0(0%)	no relapse	8	1(14%)/1(14%) + III(n=1), +IV-S(n=2), +IV-G(n=1)
Total	31	29(94%)/NS 2(6%)	4(13%) relapses	31	4(13%)/1(3%)

NS : nephrotic syndrome, ESRF : endstage renal failure

p<0.05 を有意とした。

結 果

1. 症例の背景

対象症例 31 例の平均年齢は 37 歳(11~69 歳), 平均観察期間は 117 カ月(1~348 カ月)である。LGN の発症様式は, 尿異常が 20 例(64.5%), ネフローゼ症候群での発症が 9 例(29.0%)であった。検尿異常から腎生検による組織診断までの平均期間は 4.9 カ月(0.3~35.0 カ月), 診断から治療開始までの平均期間は 1.0 週(0~4.0 週)であった。31 例の腎生検組織を改訂分類を基に再分類したところ II 型 5 例(16.0%), III 型 5 例(16.0%), IV 型 15 例(48.5%)であり, V 型は 6 例(19.5%)で内 2 例に III あるいは IV-G 型の合併を認めた(Table 1)。

2. 臨床検査成績

Class 別の検査所見をみると, IV, V 型で尿蛋白量が多く, ネフローゼ症候群での発症が高い傾向にあった。IV-S 型での症例数が少ないため IV-G 型との比較は困難であったが, s-Cr および AI は IV-G 型で高い傾向にあった。血清補体価(CH50)については, 30 U/mL 以下の低補体血症を認めた(Table 1)。

3. 病理組織学的変化

腎組織所見の変化を 7 例で検討した。このうち 4 例(13.0%)が再発時のものであり, II 型の 2 例では IV-G(A/C), V+IV-S(A/C)各々 1 例, IV-G 型の 2 例では IV-G(A/C), V+IV-S(A/C)各々 1 例へと変化した。一方, 組織所見の改善は IV-G 型の 3 例(IV-G(A)→III S(A), IV-G(A)→II, IV-G(A/C)→II(各々 1 例)に認めた(Table 2)。

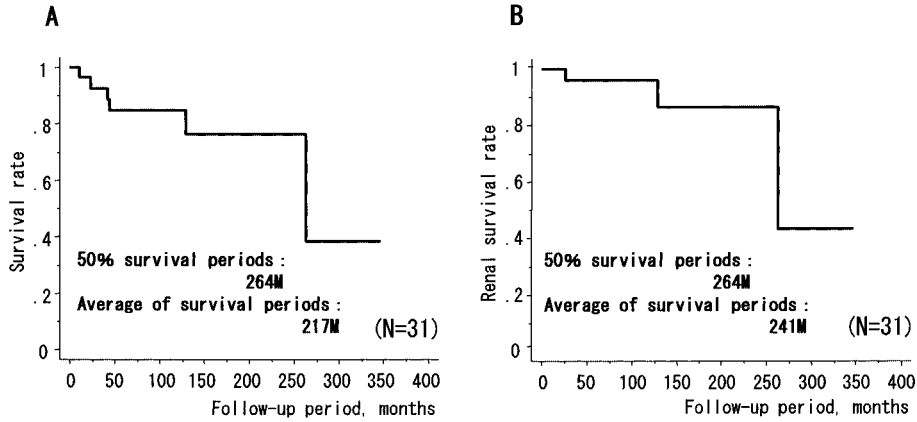


Fig. 1. Survival and renal survival rates of 31 patients with lupus nephritis
Patient survival rate was 84.9 % (n=27) at 10 years, and 76.4 % (n=26) at 20 years (A). Renal survival rate was 96.0 % (n=29) at 10 years, and 86.0 % (n=28) at 20 years (B).

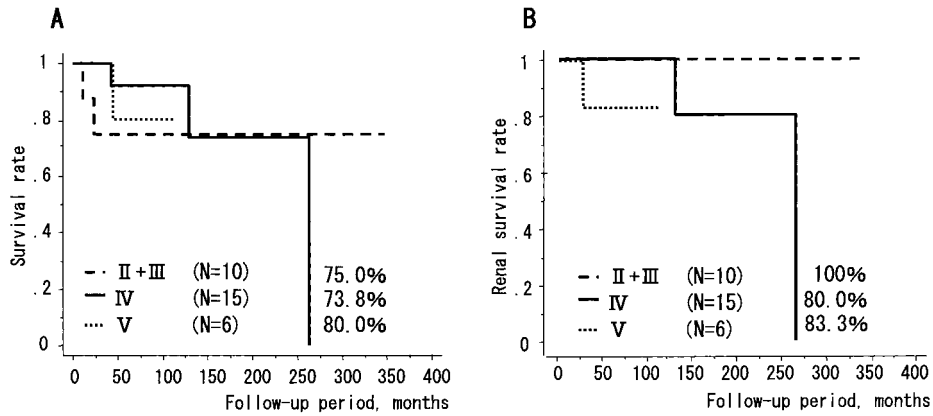


Fig. 2. Different outcomes of patient with LGN by initial pathologic findings
Patient survival rate with Class II + III, IV, V at 20 years were 75.0% (n=8), 73.8% (n=13), and 80.0% (n=5), respectively (A). Renal survival rate Class II + III, IV, V at 20 years were 100% (n=9), 80.0% (n=14), and 83.3% (n=5), respectively. The mean time of average renal survival in subjects with Class IV-G was 237±33 months.

4. 治療成績

初期治療での寛解率は 94.0 % と高率であり、再発率、ESRF への進行はともに 13.0 % と低率であった。IV型に限ってみると再発率、ESRF への進行率はともに 13.0 % であった (Table 2)。治療は、全例で経口副腎皮質ステロイドが投与されており、19 例 (61.3 %) でメチルプレドニゾロンパルス療法が施行され、18 例 (58.1 %) に免疫抑制薬が併用されている。免疫抑制薬の併用としてミゾリビン (MZR) が 13 例 (72.2 %)、経口シクロホスファミド (CYP) が 4 例 (22.2 %) であり、CYP 静注療法の併用は 1 例 (5.6 %) のみであった。

5. 腎および個体生存率の検討

LGN 31 例での生存率を Kaplan-Meier 法で解析したところ、個体生存率は 10 年 84.9 %、20 年 76.4 % で平均生存期間は 217 カ月であった。また、腎生存率についても、10 年 96.0 %、20 年 86.0 %、平均腎生存期間 241 カ月であった (Fig. 1)。初回腎生検での Class 別生存率では、IV型での 20 年個体生存率は 74.0 %、20 年腎生存率も 80.0 % であった (Fig. 2)。IV-G 型に限ってみると、個体生存率は 10 年 90.9 %、20 年 72.7 %、腎生存率も 10 年 100 %、20 年 80.0 % であった。腎死および個体死に対する臨床病理学的因子には有意なもののみられなかったが、ステップワイズ法を用いた検討では s-Cr が有意因子として選択された (Table

Table 3. Clinicopathologic factors for patients' death and/or ESRD

	Multivariate Cox hazard analysis		
	Hazard rate	95 %CI	p value
Sex (female)	0.764	0.024-24.121	0.879
Age	1.011	0.915-1.118	0.826
Nephrotic state (-)	0.533	0.021-13.283	0.702
Serum creatinine	5.943	1.099-22.415	0.075
Class IV (+)	2.018	0.003-1405.4	0.822
Activity index	0.886	0.390-2.013	0.772
Chronicity index	0.597	0.168-2.117	0.424
MP pulse (+)	1.779	0.617-5.131	0.287
Relapse (+)	1.506	0.064-35.672	0.8

	Multivariate stepwise Cox hazard analysis		
	Hazard rate	chi-square	p value
Serum creatinine	2.927	4.675	0.036

MP pulse : methylprednisolone pulse, ESRF : endstage renal failure

3)。一方、腎死についての解析ではステップワイズ法で CI がハザード比 3.140 ($\chi^2=7.181$, $p=0.007$) で選択された。

6. 予後の検討

再発 4 例 (13.0%), ネフローゼ症候群 1 例 (3.0%, V 型), 慢性腎不全への進行 4 例 (13.0%, III 型 1 例, IV-G 型 2 例, V 型 1 例), 死亡 6 例 (19.0%) であった。死亡の内訳は, 感染症 4 例, 悪性リンパ腫 1 例, 心疾患 1 例であった。また, 過去に CYP の経口投与が行われていた 1 例に膀胱癌の発症を認めた。

討 論

SLE に伴う LGN は, SLE 患者の 50~80% に合併し, 主に免疫複合体がメサンギウム領域, 内皮下, 上皮下などに沈着することにより惹起される疾患である。近年, 早期診断および治療法の進歩により生命予後は飛躍的に向上しているが, 腎組織型により予後に差がみられる。特に ISN/RPS IV 型ではより積極的な免疫抑制療法の対象となり早期に寛解を目指した十分な治療が必要となる。従来の組織分類は, その有用性と再現性が問題視されていたが, 改訂された新分類は, 旧来の WHO 分類 (以下, 旧分類) と比べ病変や分類の定義が明確になった。これにより施設間での報告の均一性と再現性が可能となった⁴⁻⁷⁾。今回の新分類を用いた当施設での検討では, 旧分類における病理診断医間での不一致が存在するため旧分類との比較検討はできていない。なお Yokoyama らは, 病変や分類の定義を明確化したことで ISN/RPS III/IV 型, IV-G/IV-S 間での予後比較を

報告しており, これらは旧分類ではみられなかったものである⁸⁾。これらのことから, 積極的な治療が必要な病変を正確に診断することが予後の改善につながると考えられる。当院でも改訂基準を基に 31 例の LGN 症例を再評価し, これに基づいた治療成績および予後について検討したところ, 従来の報告よりも治療成績は良好で, 寛解率, 個体・腎生存率いずれもわが国の報告と一致した^{3,8)}。

従来, 個体生存率に影響する因子としては, ①抗リン脂質抗体症候群 (anti-phospholipid syndrome : APS), ②ネフローゼ症候群, ③寛解率があげられている⁸⁾。当施設の個体生存率が良好であったのは, APS の合併, ネフローゼ症候群の持続が低率で初期治療の寛解率が 94.0% と高率であったためと考えられる。また, 今回の解析で s-Cr が腎生存率だけでなく個体生存率に対しても有意因子であったのは, 長期の副腎皮質ステロイド投与下での腎不全への進行が感染・心血管系疾患への罹患率を増加させるためと考えられる。Class 別での個体生存率では, IV 型に関しても他の報告と同等であった^{3,8,9)}。寛解率が高率であった要因として他施設との比較は困難であったが, 検尿異常出現から組織診断までの期間が平均 4.9 カ月と比較的早期に診断が可能であったこと, 診断から治療開始までの期間が平均 1.0 週と短期間であったことがあげられる。一方, 腎生存率に関して Austin らは, ①男性, ②s-Cr 1.4 mg/dL 以上, ③AI 11 点以上, ④CI 1 点以上を腎機能予後不良因子としており, 特に CI が腎機能予後と最も相関し, 高値であるほど腎不全への移行率が上昇することを報告している^{2,10)}。腎生存率に関しては, 今回の解析で CI が相関しており Austin

らの報告と同様の結果であった¹⁰⁾。当施設での診断時 s-Cr は平均 1.0 mg/dL と他の報告と比べ低値であった。IV型に関しても同様の結果であったが、これは急速進行性糸球体腎炎 (rapidly progressive glomerulonephritis : RPGN) などの重篤な発症様式の症例がなかったためと考えられる。しかし、AI は他の報告と同等で、CI に関しては他の報告よりも低い傾向にあり、これは高度に進行する以前に診断できている結果と考えられた^{8,9,11~14)}。以上のことから、早期に組織学的に診断し適切な治療を施行し得たことが CI の低値ひいては良好な個体・腎生存率につながっているものと考えられる。

ISN/RPS V型に関しては、従来の報告と同様に腎生存率は良好であった。これは、増殖性変化を伴わない純粋な膜性病変症例が 60 %以上であること、1 例を除き寛解導入療法から免疫抑制薬を併用し、ネフローゼ症候群の持続が 1 例のみで他は全例寛解に至っていることが要因として考えられる^{15~18)}。

治療に関しては、副腎皮質ステロイドを全例で投与しているが、免疫抑制薬の併用は 20 例 (64.5 %) であった。Table 2 に病型ごとの初期治療および反応について示しているが、V型での免疫抑制薬使用頻度は 83.3 % と高率であったが IV型での使用頻度は 66.7 % と比較的 low 率であった。これは、RPGN などの重篤な発症例がみられず、初期治療から免疫抑制薬の併用が必要と判断されなかったこと、および使用しなかった症例の AI が IV型のなかでは比較的 low 値 (平均 4.7 点) で副腎皮質ステロイドのみでコントロールが可能と判断したからである。当施設で使用した免疫抑制薬の 70 % 程度が MZR であった。これは、他の代謝拮抗薬に比べ副作用が少なく、比較的 safety に長期投与が可能であるために頻用されていた。特に LGN では IV・V型で投与されることが多く、その有効性についても報告されている¹⁹⁾。MZR 以外では、CYP の経口およびパルス療法も 30 % 弱ではあるが併用している。CYP は NIH からその有効性が報告され、生命予後を改善することが示されているが²⁰⁾、腎生存率に最も相関する硬化性病変の進行抑制に関してはその有効性は疑問視されている³⁾。加えて、生殖可能年齢での長期的な投与による副作用の問題があり、日本人での至適投与量や投与期間の確立、他剤への変更のタイミングなどの課題が残されているため、当施設での使用は low 率であった。上記以外にミコフェノール酸モフェチル、カルシニューリン阻害薬といった免疫抑制薬の短期的な有効性は報告されているが^{11~19,21)}、長期投与による副作用、日本人での至適投与期間・投与量が確立されていない。今後は、

これら免疫抑制薬の投与法を確立することにより治療薬の選択の幅が拡がり、個々の症例の背景・組織所見に合わせて選択することが可能になる。そして、個体・腎生存率の更なる改善が期待され、ひいては副腎皮質ステロイドの減量・合併症の軽減、ADL の改善も期待される。

結 語

LGN の長期予後に関して改訂基準を用いて検討した結果、経口ステロイド、メチルプレドニゾロンパルス療法ならびに免疫抑制薬の併用により、改訂分類 Class IV-G においても良好な治療成績であることが判明した。

文 献

1. 亀田秀人, 竹内 勤. 全身性エリテマトーデスの生命予後. *リウマチ* 2003 ; 30 : 24-28.
2. 原 茂子, 乳原善文. ループス腎炎. *総合臨牀* 2006 ; 55 : 1304-1312.
3. Tokano Y, Morimoto S, Amano H, Kawanishi T, Yano T, Masayuki T, Sugawara M, Kobayashi S, Tsuda H, Takasaki Y, Hashimoto H. The relationship between initial clinical manifestation and long-term prognosis of patients with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol* 2005 ; 15 : 275-282.
4. 長田道夫, 槇野博史, 秋草文四郎, 今井裕一, 北村博司, 重松秀一, 杉崎徹三, 城 謙輔, 田口 尚, 中野正明, 中林公正, 横山 仁, 山口 裕. ループス腎炎病理診断の新しい分類. *日腎会誌* 2004 ; 46 : 383-395.
5. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, Balow JE, Bruijn JA, Cook T, Ferrario F, Fogo AB, Ginzler EM, Hebert L, Hill G, Hill P, Jennette JC, Kong NC, Lesavre P, Lockshin M, Looi LM, Makino H, Moura LA, Nagata M. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004 ; 65 : 521-530.
6. Furnes PN, Taub N. Interobserver reproducibility and application of the ISN/RPS classification of lupus nephritis—A UK-wide study. *Am J Surg Pathol* 2006 ; 30 : 1030-1035.
7. Markowitz GS, D'Agati VD. The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis : An assessment at 3 years. *Kidney Int* 2007 ; 71 : 491-495.
8. Yokoyama H, Wada T, Hara A, Yamahana J, Nakaya I, Kobayashi M, Kokubo S, Iwata Y, Yoshimoto K, Shimizu K, Sakai N, Furuichi K. The outcome and a new ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis in Japanese. *Kidney Int* 2004 ; 66 : 2382-2388.
9. Moroni G, Quaglini S, Gallelli B, Banfi G, Messa P, Ponticelli C. The long-term outcome of 93 patients with proliferative lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22 : 2531-2539.
10. Austin HA, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TA, Kullick

- ME., Klippel JH, Decker JL, Balow JE. Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data. *Am J Med* 1983 ; 75 : 382-391.
11. Chan TM, Keung F, Tang CSO, Wong RWS, Fang GX, Ji YL, Lau CS, Wong AKM, Tong MKL, Chan KW, Lai KN. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 1156-1162.
 12. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O'Nan P, Roth D. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 971-980.
 13. Tam LS, Li EK, Leung CB, Wong KC, Lai FMM, Wang A, Szeto CC, Lui SF. Long-term treatment of lupus nephritis with cyclosporine A. *QJ Med* 1998 ; 91 : 573-580.
 14. Rihova Z, Vankova Z, Maixnerova D, Dostal C, Jancova E, Merta M, Rysava R, Tesar V. Treatment of lupus nephritis with cyclosporine—an outcome analysis. *Kidney & Blood Press Res* 2007 ; 30 : 124-128.
 15. Hallegua D, Wallace DJ, Metzger AL, Rinaldi RZ, Klinenberg JR. Cyclosporine for lupus membranous nephritis : experience with ten patients and review of the literature. *Lupus* 2000 ; 9 : 241-251.
 16. Maruyama M, Yamasaki Y, Sada K, Sarai A, Ujike K, Maeshima Y, Nakamura Y, Sugiyama H, Makino H. Good response of membranous lupus nephritis to tacrolimus. *Clin Nephrol* 2006 ; 65 : 276-279.
 17. Tse KC, Lam MF, Tang SCW, Tang CSO, Chan TM. A pilot study on tacrolimus treatment in membranous or quiescent lupus nephritis with proteinuria resistant to angiotensin inhibition or blockade. *Lupus* 2007 ; 16 : 46-51.
 18. Sun HO, Hu WX, Xie HL, Zhang HT, Chen HP, Zeng CH, Liu ZH, Li LS. Long-term outcome of Chinese patient with membranous lupus nephropathy. *Lupus* 2008 ; 17 : 56-61.
 19. Yumura W, Suganuma S, Uchida K, Moriyama T, Otsubo S, Naito M, Koike M, Nitta K, Nihei H. Effects of long-term treatment with mizoribine in patients with proliferative lupus nephritis. *Clin Nephrol* 2005 ; 64 : 28-34.
 20. Illei GG, Takada K, Parkin D, Austin HA, Crane M, Yarboro CH, Vaughan EM, Kuroiwa T, Danning CL, Pando J, Steinberg AD, Gourley MF, Klippel JH, Balow JE, Boumpas DT. Renal flares are common in patient with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy. Long-term follow of 145 patients participating in randomized controlled studies. *Arthritis Rheum* 2004 ; 46 : 995-1002.
 21. Mok CC, Tong KH, To CH, Siu YP, Au TC. Tacrolimus for induction therapy of diffuse proliferative lupus nephritis : An open-labeled pilot study. *Kidney Int* 2005 ; 68 : 813-817.