

ミコフェノール酸モフェチル (MMF) 単独療法にて完全寛解に至った膜性腎症の 1 例

小林未央子 小島智亜里 杉浦秀和 青木明日香
板橋美津世 塚田三佐緒 武井卓 内田啓子
新田孝作

A case of MMF monotherapy for membranous nephropathy

Mioko KOBAYASHI, Chiari KOJIMA, Hidekazu SUGIURA, Asuka AOKI, Mitsuyo ITABASHI, Misao TSUKADA, Takashi TAKEI, Keiko UCHIDA, and Kosaku NITTA

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

要 旨

今回われわれは、MMF 単独療法により良好な経過を得た膜性腎症の症例を経験したので報告する。症例は 58 歳、男性。2007 年 5 月、尿の泡立ち、下腿浮腫を自覚したため近医を受診。その際に蛋白尿を指摘され、精査加療目的に当科紹介入院となった。入院時、尿蛋白 6.0 g/日、血中総蛋白(TP)4.6 g/dL、血清アルブミン(Alb)2.1 g/dL であり、ネフローゼ症候群を呈していた。腎生検の結果、基底膜に軽度の肥厚と IgG と C3 の沈着、電子顕微鏡にて上皮下沈着物を認め、膜性腎症の診断に至った。二次性膜性腎症は否定的であり、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)単独療法を開始した。MMF は 500 mg/日より開始し 1,500 mg/日まで増量した。尿蛋白は徐々に減少傾向を認め、血清 Alb 値も改善した。治療開始後 1 年以上経過した段階で不完全寛解から完全寛解に至り、MMF を漸減・中止した。経過中、消化器症状は認めず、腎機能増悪、血圧上昇もみられなかった。MMF 中止後も寛解を維持しており、貴重な症例と考え報告する。

We report the case of a 58-year-old male patient who visited our hospital for the management of edema and proteinuria. He was diagnosed as having nephrotic syndrome, with serum total protein and albumin levels of 4.6 g/dL and 2.1 g/dL, respectively, and a urinary protein excretion level of 6.0 g/day. A percutaneous renal biopsy showed features of membranous glomerulonephritis, with capillary-wall granular deposits of IgG and C3 on immunofluorescence and subepithelial immune complex deposits on electron microscopy. No other secondary cause of membranous glomerulopathy was found even after extensive investigations. The patient was started on mycophenolate mofetil (MMF) monotherapy (1,500 mg/day), and 18 months after the start of this therapy, the proteinuria decreased to 0.5 g/day, with return to a normal serum albumin level. No digestive symptoms, kidney function worsening or increase in blood pressure were noted during treatment. These findings suggest that MMF monotherapy is effective and safe for the treatment of membranous nephropathy.

Jpn J Nephrol 2010 ; 52 : 572-577.

Key words : MMF monotherapy, membranous nephropathy

はじめに

膜性腎症は、成人ネフローゼ症候群の原因として最も多く、原因不明の一次性(特発性)が 80%以上を占める。発症より 2 年以内に自然寛解する症例もあるが、多くの症例は持続する蛋白尿を呈し、わが国においては約 1/3 が末期腎不全へと進行する^{1,2)}。

特発性膜性腎症における主な治療はステロイド療法であるが、骨粗鬆症や血糖値上昇などの副作用を有することから、高齢者や糖尿病合併症例では使用し難い。ミコフェノール酸モフェチル(MMF)は腎移植後の拒絶反応の予防および治療に用いられ、最近は、ループス腎炎を中心とした腎炎患者においてもその有効性を示唆する報告がある^{3,4)}。膜性腎症において治療抵抗性の症例のみならず、MMF 単独療法でもその効果が期待されている^{5~8)}。これら症例の多くは海外の報告であり、わが国では膜性腎症に対する MMF 単独療法の使用経験は少ない。

今回われわれは、MMF 単独療法により良好な経過を経た膜性腎症の 1 症例を経験したので報告する。

症 例

患 者：58 歳，男性

主 訴：下腿浮腫

既往歴：鼻出血

家族歴：母・妹；子宮癌，弟；血小板減少症

現病歴：生来健康であり、健診などで尿異常を指摘されたことはなかった。2007 年 5 月、尿の泡立ち、下腿浮腫を自覚したため近医を受診した。検査所見上、尿蛋白 4+、血清総蛋白(TP)5.2 g/dL、血清アルブミン(Alb)2.4 g/dL であり、ネフローゼ症候群が疑われ、精査加療目的に当院紹介受診、同年 7 月 20 日に当科入院となった。

入院時現症：身長 163 cm，体重 69.4 kg。血圧 104/72 mmHg，脈拍 96/分整，体温は 36.1°Cであった。心音，呼吸音，腹部所見に異常なく，両側下肢に高度の浮腫を認めた。

検査所見：入院時検査所見を Table に示す。尿一般検査では、尿蛋白 4+，尿潜血は陰性であり，24 時間蓄尿では尿蛋白 6.0 g/日，24 時間クレアチンクリアランス(Ccr)79.0 mL/min であった。血算では異常所見を認めず，生化学検査では TP 4.6 g/dL，Alb 2.1 g/dL と低下を認め，総コレステロール(T-Chol)は 275 mg/dL と高値であった。免疫学的検査では IgG が低値であり，抗核抗体高値や補体低下は認めなかった。

そのほか HBs 抗体陽性の所見を認めたが，HBs 抗原，HBe 抗原は陰性で，DNA リアルタイム法ではウイルスは

Table. Laboratory findings on admission

Urinalysis		Blood chemistry		Serology	
Specific gravity	1.031	TP	4.6 g/dL (6.5~8.2)	ANA	×20>
Occult blood	(-)	Alb	2.1 g/dL (3.8~5.1)	IgG	783 mg/dL (870~1,700)
Protein	4+	AST	21 U/L (13~33)	IgA	258 mg/dL (110~410)
Sediments		ALT	18 U/L (6~30)	IgM	74 mg/dL (33~190)
RBC	1~4/HPF	LDH	187 U/L (119~229)	C3	139.6 mg/dL (65~135)
WBC	1~4/HPF	γGTP	57 U/L (11~58)	C4	32.0 mg/dL (13~35)
		BUN	10.3 mg/dL (8.0~20.0)	CH50	48.5 U/mL (30~45)
Protein excretion	6.0 g/day	Cr	0.97 mg/dL (0.69~1.09)	Viral markers	
Renal function		UA	7.5 mg/dL (3.7~6.9)	HBsAg	(-)
24 h Ccr	79.0 mL/min	Na	144 mEq/L (135~145)	HBsAb	>1,000 mIU/mL
		K	4.5 mEq/L (3.4~4.9)	HBcAg	(-)
Peripheral blood		Cl	110 mEq/L (98~108)	HBcAb	(-)
RBC	4.90 × 10 ⁶ /mm ³ (4.10~5.3)	Ca	8.4 mg/dL (8.5~9.9)	HBcAb	(-)
Hb	16.0 g/dL (14~18)	P	2.8 mg/dL (2.5~4.3)	HBV DNA polymerase	(-)
Ht	43.6 % (39~47)	TG	275 mg/dL (40~149)	HCVAb	(-)
WBC	5,090/mm ³ (4,000~8,600)	TC	275 mg/dL (120~219)		
Neut	53.1 % (38.0~71.0)	HDL	53 mg/dL (42~66)		
Lym	38.1 % (27.0~47.0)	CRP	0.05 mg/dL (<0.33)		
Mono	3.7 % (2.0~8.0)				
Eos	5 % (0.0~7.0)				
Platelets	23.8 × 10 ⁴ /mm ³ (15.0~35.0)				

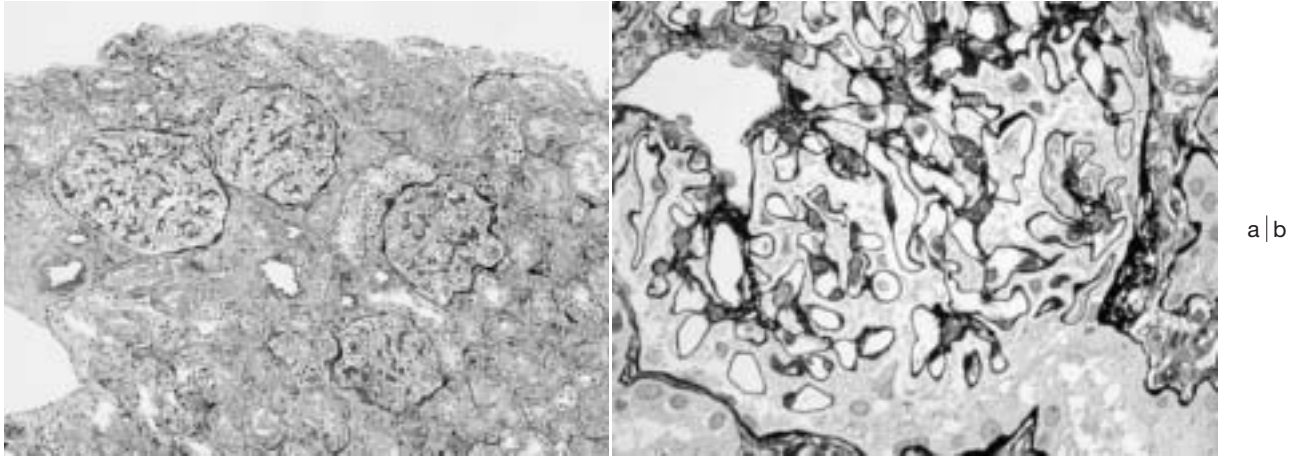
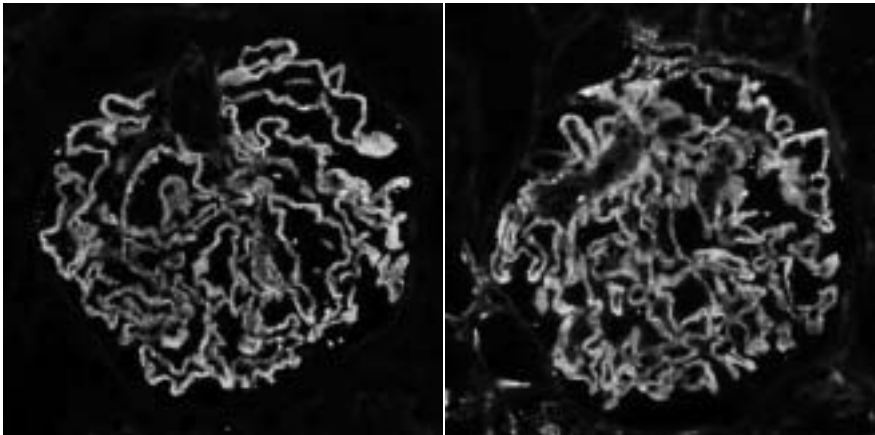


Fig. 1. Light microscopic findings of renal biopsy

- a. The glomerulus looks unremarkable. (PAS staining, $\times 200$)
- b. Under high magnification, there is slight thickening of the glomerular capillary basement membranes. (PAM staining, $\times 400$)



a|b

Fig. 2. Immunofluorescence analysis
Direct immunofluorescence shows moderate granular staining for IgG (a) and C3 (b) along the glomerular capillary wall.

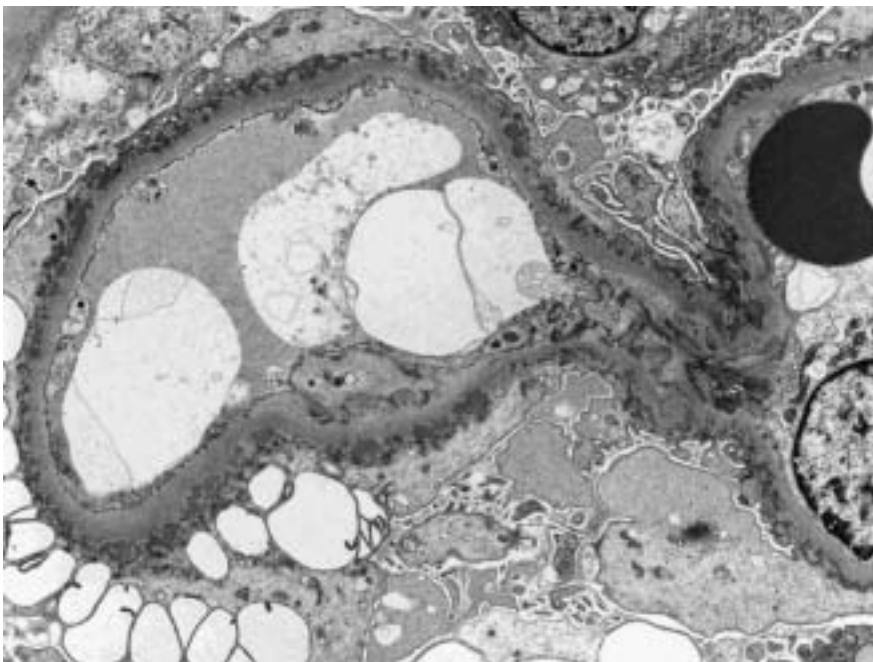


Fig. 3. Electron micrograph showing scattered subepithelial electron-dense immune-type deposits

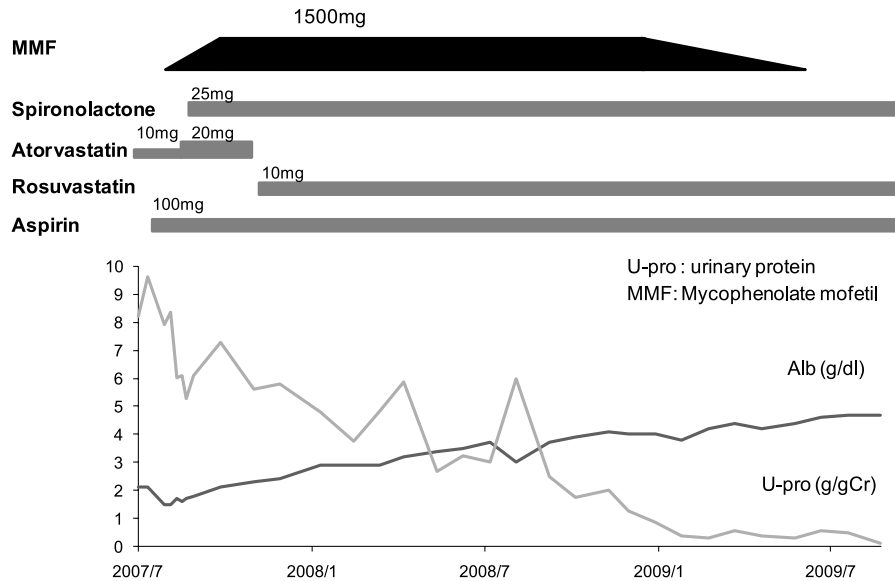


Fig. 4. Clinical course of the patient

検出されなかった。ネフローゼ症候群精査のため腎生検を施行した。

病理所見：病理所見を Fig. 1～3 に示す。採取された糸球体は 26 個であった。メサンギウム細胞・基質の増加はみられず、PAM 染色では膜の肥厚はほとんど認めなかった。また、尿細管萎縮や間質の線維化は認められなかった(5% 未満)。蛍光抗体法では IgG と C3 が顆粒状に沈着しており、サブクラスでは IgG4 有意であった。電顕所見にて上皮下沈着物を認め、以上より、膜性腎症(stage II)と診断した。

入院後経過：入院後腎生検を施行し、膜性腎症の診断に至りステロイド療法を検討したが、副作用の点からステロイド療法に同意が得られなかった。治療法として、他の免疫抑制薬も含めて提示したが、最終的に MMF 単独療法を選択された。なお、MMF を開始するにあたり、東京女子医科大学倫理委員会に申請し、本人への十分なインフォームド・コンセントを行い、同意のうえに MMF 単独療法を開始した。MMF は 500 mg/日から開始し、最大 1,500 mg/日まで増量した。また、抗血小板薬(aspirin)、スタチン薬(rosuvastatin)、抗アルドステロン薬(spironolactone)も併用した。治療開始後、尿蛋白は徐々に減少し、血清 Alb 値も改善した。MMF 単独療法開始後 1 年以上経過したのちに不完全寛解から完全寛解となり、MMF を漸減し、投与開始 2 年経過した 2009 年 8 月から中止した。MMF 中止 6 カ月経過後も尿蛋白は陰性で経過している。なお、経過中に消化器症状はみられず、血圧は 110/70 mmHg 前後で安定し

ており、骨髄抑制や腎機能増悪もみられなかった。

考 察

膜性腎症の臨床経過には多様性がみられ、自然寛解例が 30% に認められる¹⁾。一方で腎不全へ進行する症例もあり、予後不良因子として、男性、高齢(60 歳以上発症)、高度蛋白尿持続、発症時腎機能低下、糸球体の分節状硬化病変ならびに間質病変の程度が重要である²⁾。自然寛解例があることから、副作用の多い免疫抑制療法は勧められないが、ネフローゼ症候群を呈する特発性膜性腎症については、ステロイド療法を主体とした治療を行うことにより、予後の改善が図れるという考えが主流である。2002 年のわが国の治療指針⁹⁾では、ネフローゼ症候群を呈する膜性腎症に対してはステロイド療法を行い、4～8 週間経過観察し、不完全寛解 I 以上に改善しない場合には免疫抑制薬を併用することを推奨している。われわれの施設での検討においても、ステロイド療法が寛解導入に優れた結果をもたらしている¹⁰⁾。一方で、ステロイド療法は骨粗鬆症や糖尿病合併例など合併症を有する症例には使用し難い。特に膜性腎症患者の多くは中高年齢者であり、経過中にこれらの副作用が生じるリスクもある。

膜性腎症で難治性ネフローゼ症候群を呈する症例をはじめとして、ステロイド療法と免疫抑制薬を組み合わせた治療に関する報告がある。一方で、ステロイド療法を使用しない、免疫抑制薬単独療法に関する報告もある。シクロス

ポリリン(CyA)単独療法では、ステロイド薬を組み合わせた治療と同程度の寛解率が得られると報告されている¹¹⁾。ほか、B リンパ球表面抗原である CD20 に対するヒト型化マウスモノクローナル抗体(rituximab)治療では、約 60%の尿蛋白減少と血清蛋白の改善をみたと報告されたが¹²⁾、追試の結果ではその効果は一部の症例にとどまっている¹³⁾。ループス腎炎において使用されているタクロリムス単独療法についても無作為抽出比較試験で検討されており¹⁴⁾、タクロリムス投与群では寛解率の増加を認めたものの、減量・中止後に再燃を認めたとしている。さらには、移植にて多く用いられる MMF 単独療法に関する報告もなされている^{6~8,15)}。

MMF は、真菌由来化合物であるミコフェノール酸(MPA)のプロドラッグである。Salvage 経路には作用しないため、リンパ球細胞の増殖を選択的に抑制し優れた免疫抑制効果を発揮する。腎移植領域ではすでにその有効性と安全性が高く評価されている薬剤であるが、腎炎領域でもループス腎炎を中心として、エビデンスが集積されつつある。Dussol ら¹⁵⁾は、膜性腎症を対象に MMF 単独療法群と無治療群のランダム比較試験を行い、MMF 単独療法の有効性について検討している。そのなかで、1 年間の観察期間では寛解率に差がみられなかったとしている。Dussol らの報告では、MMF 投与量は 2,000 mg/日で観察期間は 1 年間であるのに対し、本症例は 1,500 mg/日と少なく、2 年の経過で完全寛解に至っている点が興味深い。本症例の寛解に関しては、抗血小板薬(aspirin)¹⁶⁾、スタチン薬(rosuvastatin)¹⁷⁾、抗アルドステロン薬(spironolactone)¹⁸⁾の相加作用もあると考えられるが、MMF 単独療法での長期使用に関する報告はなく、長期間の大規模スタディが望まれる。

治療方針を決定するにあたり、しばしば副作用が問題になる。ステロイド療法は、耐糖能障害や脂質代謝異常、骨粗鬆症などの副作用を呈する可能性がある。また、膜性腎症に対する CyA 単独療法に関する有効性について論じた報告もあるが¹¹⁾、中止後の再発や腎臓に対する CyA 毒性などの問題点がある。一方、MMF の副作用は消化器症状であり、血圧上昇や腎機能障害をきたさない点で本症例において選択しやすい治療薬と考える。

本症例は、高度の尿蛋白および著しい低アルブミン血症を呈し、浮腫のコントロールがつかない状況が続いていた。MMF 単独療法開始 1 年後より尿蛋白が徐々に減少し、2 年間の経過を経て完全寛解に至り MMF を中止した。ネフローゼ症候群を呈する膜性腎症において、糖尿病、高度肥満、骨粗鬆症合併例など、ステロイド療法を選択しにくい

症例では、今後 MMF 単独療法も選択肢の一つとなりうると考えられた。

結 語

MMF 単独療法にて良好な経過を得た膜性腎症症例を経験した。ステロイド療法を施行し難い膜性腎症症例に対して、選択肢の一つになりうると考えられた。今後、MMF 単独療法の選択基準の明確化とエビデンスレベルの高い検討が期待される。

文 献

1. Cattran D. Management of membranous nephropathy : when and what for treatment. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 1188-1194.
2. Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, Mitarai T, Yorioka N, Yoshimura A, Yokoyama H, Nishi S, Tomino Y, Kurokawa K, Sakai H. Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. *Kidney Int* 2004 ; 65 : 1400-1407.
3. Boumpas DT. Sequential therapies with intravenous cyclophosphamide and oral mycophenolate mofetil or azathioprine are efficacious and safe in proliferative lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol* 2004 ; 22 : 276-277.
4. Chan TM, Tse KC, Tang CS, Mok MY, Li FK. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 1076-1084.
5. Appel AS, Appel GB. An update on the use of mycophenolate mofetil in lupus nephritis and other primary glomerular diseases. *Nat Clin Pract Nephrol* 2009 ; 5 : 132-142.
6. Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF, Atta MG, Scheel PJ, Sothinathan R, Briggs WA. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* 2002 ; 61 : 1098-1114.
7. Miller G, Zimmerman R 3rd, Radhakrishnan J, Appel G. Use of mycophenolate mofetil in resistant membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 36 : 250-256.
8. Polenakovic M, Grcevska L, Dzikova S. Mycophenolate mofetil in treatment of idiopathic stages III - IV membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2003 ; 18 : 1233-1234.
9. 堺 秀人, 黒川 清, 斉藤喬雄, 椎木英夫, 西 慎一, 御手洗哲也, 横山 仁, 吉村吾志夫, 頼岡徳在. 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 : 751-761.
10. 武井 卓, 青木明日香, 江口亜弥, 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. 膜性腎症におけるステロイド療法の有効性. *日腎会誌* 2008 ; 50 : 597-601.

11. Alexopoulos E, Papagianni A, Tsamelashvili M, Leontsini M, Memmos D. Induction and long-term treatment with cyclosporine in membranous nephropathy with the nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2006 ; 21 : 3127-3132.
12. Remuzzi G, Chiurciu C, Abbate M, Brusegan V, Bontempelli M, Ruggenti P. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. *Lancet* 2002 ; 360 : 923-924.
13. Fervenza FC, Cosio FG, Erickson SB, Specks U, Herzenberg AM, Dillon JJ, Leung N, Cohen IM, Wochos DN, Bergstralh E, Hladunewich M, Cattran DC. Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 2008 ; 73 : 117-125.
14. Praga M, Barrio V, Juarez GF, Luno J. Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy : a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2007 ; 71 : 924-930.
15. Dussol B, Morange S, Burtey S, Indreies M, Cassuto E, Mourad G, Villar E, Pouteil-Noble C, Karaaslan H, Sichez H, Lasseur C, Delmas Y, Nogier MB, Fathallah M, Loundou A, Mayor V, Berland Y. Mycophenolate mofetil monotherapy in membranous nephropathy : a 1-year randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2008 ; 52 : 699-705.
16. Zauner I, Bohler J, Braun N, Grupp C, Heering P, Schollmeyer P. Effect of aspirin and dipyridamole on proteinuria in idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis : a multicentre prospective clinical trial. Collaborative Glomerulonephritis Therapy Study Group (CGTS). *Nephrol Dial Transplant* 1994 ; 9 : 619-622.
17. Strippoli GF, Navaneethan SD, Johnson DW, Perkovic V, Pellegrini F, Nicolucci A, Craig JC. Effects of statins in patients with chronic kidney disease : meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed)* 2008 ; 336 : 645-651.
18. Kuriyama S, Sugano N, Ueda H, Otsuka Y, Kanzaki G, Hosoya T. Successful effect of triple blockade of renin-angiotensin-aldosterone system on massive proteinuria in a patient with chronic kidney disease. *Clin Experim Nephrol* 2009 ; 13 : 663-666.