

特集：難治性ネフローゼ症候群

膜性腎症

湯沢由紀夫 長谷川みどり 鍋島邦浩

はじめに

膜性腎症は、中高年者に発症するネフローゼ症候群の原疾患のなかで最も頻度が高い疾患である。臨床的には、約30%は自然寛解するが、残りの症例は持続性蛋白尿を呈し、ステロイド抵抗性を示すものは予後が悪く、わが国でも約1/3の症例が末期腎不全に至る^{1,2)}。膜性腎症で難治性ネフローゼ症候群の場合、予後が悪いことは厚生労働省の進行性腎障害調査研究班で明らかとなっている¹⁾。2004年に報告された Shiiki らのわが国における調査では、膜性腎症の12%は腎機能が低下し、10%は腎死に至ることがわかった。その後全国レベルでの実態調査が行われていないため、日本ネフローゼ症候群コホート研究(JNCS; 研究責任者; 今井圓裕)によって、日本人の膜性腎症を含む難治性ネフローゼ症候群の実態調査が開始されたところである。

膜性腎症の原因は表に示すさまざまな疾患に続発する二次性の膜性腎症(約10~20%)と特発性の膜性腎症とに分類される。約80%は原因不明の特発性膜性腎症であり、疾患概念的には、腎特異的な自己免疫性疾患と考えられている。血中の自己抗体は、糸球体上皮細胞の足突起下の標的抗原に結合し、上皮で免疫複合体を形成し、補体活性化を伴い、最終的に上皮細胞傷害により蛋白尿を発症させる。近年、特発性膜性腎症の約75%がM型ホスホリパーゼA₂受容体(PLA₂R)を原因抗原としていることが報告され、PLA₂Rに対する自己抗体は、膜性腎症の発症原因だけでなく、治療反応性のマーカーとなる可能性もあり注目されている^{3~5)}。

本稿では、膜性腎症の病態・発症原因に関する最近の知見に加え、疫学・予後・治療法について概説する。

表 膜性腎症の病因

1. 特発性
 - M型ホスホリパーゼA₂受容体(75%)
 - 抗原：不明(25%)
2. 二次性
 - ・感染症
 - ウイルス：B型肝炎ウイルス, C型肝炎ウイルス
 - 寄生虫：マラリア原虫, フィラリア, 住血吸虫
 - 細菌・スピロヘータ：溶連菌, ヘリコバクター・ピロリ, 梅毒
 - ・薬剤
 - ブシラミン, カプトリル, 金製剤, D-ペニシラミン, リチウム, NSAID など
 - ・悪性腫瘍
 - 固形癌(膀胱, 乳房, 肺, 脾臓, 前立腺, 腎臓, 大腸, 胃など)
 - 非ホジキンリンパ腫
 - ・全身性免疫複合体病
 - SLE, MCTD, シェーグレン症候群, 関節リウマチ, 橋本病
 - ANCA 関連血管炎 など
 - ・その他：PN, サルコイドーシス, 腎静脈血栓症 など
3. Allo 抗原型
 - 中性エンドペプチダーゼ
 - 移植腎, 同種骨髄移植

膜性腎症の病因と発症機構

1. 病因分類

表に膜性腎症の分類を示す。二次性膜性腎症の原因は、自己免疫性疾患、慢性炎症性疾患、悪性腫瘍や薬剤誘導性、さらに腎移植・骨髄移植後のAllo抗原の関与などが報告されている。また、中性エンドペプチダーゼ(NEP)欠損家系に発症する新生児膜性腎症においても、NEPがAllo抗原として分類されるようになった⁶⁾。感染症、悪性腫瘍に続発する場合や薬剤による膜性腎症の場合は、原因の除去または原因薬剤の中止が治療の基本となる。

2. 特発性膜性腎症の原因抗原と上皮免疫複合体の形成機序

上皮免疫複合体沈着の機序に関しては、糸球体上皮細胞の足突起下の標的抗原に自己抗体が結合する *in situ* 型免疫複合体(IC)形成説と循環血漿中の免疫複合体による circulating 免疫複合体沈着説との 2 つが従来から報告されている。特に、近年発見されたヒト膜性腎症の 2 つの主要抗原 NEP および PLA₂R は、糸球体上皮細胞に発現するこれらの抗原にそれぞれの自己抗体が結合する *in situ* 型免疫複合体形成説が主体と考えられている(図 1)。

In situ 型免疫複合体形成に関しては、歴史的にラットにおける Heymann 腎症の実験モデルの検討から確認され、その標的となる原因抗原が gp330/メガリンであることが報告された。しかし、メガリンはヒト腎臓上皮細胞に存在しないことが明らかとなった⁷⁾。

一方、Debiec らにより、ヒト Allo 抗原としての NEP が、新生児膜性腎症の原因抗原として報告された。NEP 欠損家系に発症する新生児膜性腎症は、血中抗 NEP 抗体が胎盤を通過して新生児の上皮細胞に結合し、*in situ* 型の上皮下免疫複合体を形成する⁶⁾。

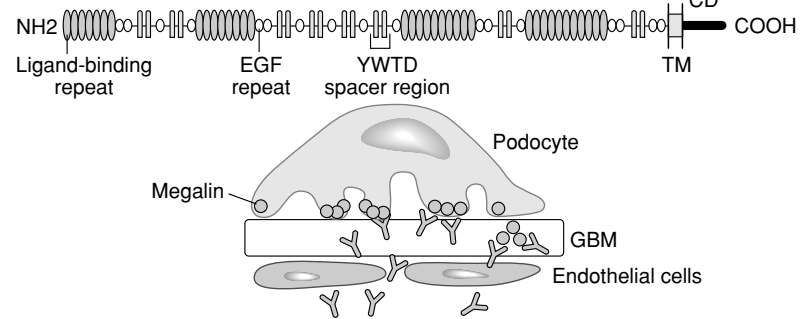
特発性膜性腎症では、約 75%の患者に PLA₂R に対する自己抗体が陽性であり、SLE や B 型肝炎などの二次性膜性腎症ではこの抗体が陰性であることが報告された³⁾。PLA₂R は、肺や好中球にも存在するが、腎臓ではヒト糸球体上皮細胞特異的に膜貫通蛋白として存在し、マンノース受容体ファミリーに属する。約 75%の特発性膜性腎症の原因抗原であると考えられている。残り 25%に抗 PLA₂R 抗体が認められないのは、技術的な問題か、あるいは未知の原因抗原が存在する可能性も残っている。さらに抗 PLA₂R 抗体の興味深い点は、膜性腎症の自然寛解や治療による蛋白尿減少に先立って抗体価の減少が認められ、病態の活動性や治療効果を判定するバイオマーカーとなりうる点である(図 2)。

これらの報告は欧米人を対象にしており、日本人の特発性膜性腎症における抗 PLA₂R 抗体の関与に関する検討が大いに期待される。

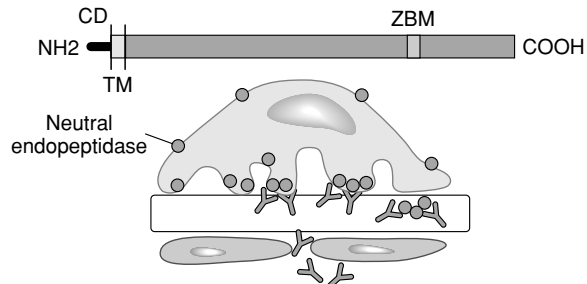
3. IgG サブクラスと補体活性化

一般的に膜性腎症による上皮細胞傷害は補体依存性と考えられているが^{8,9)}、抗 PLA₂R 抗体による膜性腎症発症に

Heymann 腎炎：メガリン



Allo 抗原型膜性腎症：中性エンドペプチダーゼ (NEP)



特発性膜性腎症：M 型ホスホリパーゼ A₂ 受容体 (PLA₂R)

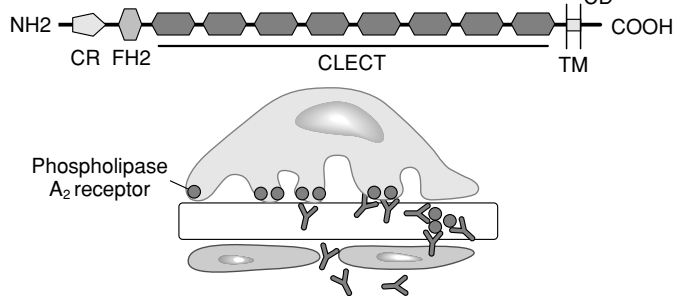


図 1 膜性腎症における *in situ* 型免疫複合体形成の原因抗原 (文献 4 より引用)

関しては、抗体による上皮細胞の直接傷害の可能性も考えられている。

一般的に膜性腎症で免疫複合体を形成する IgG のサブクラスは、特発性膜性腎症は IgG4 が主体であるのに対し、二次性膜性腎症は IgG1, IgG2(悪性腫瘍), IgG3(ブシラミン)などのサブクラスも陽性となる。

一方、NEP に代表される Allo 抗原による膜性腎症の場合、膜性腎症発症例の IgG サブクラスは IgG4 に加えて IgG1 も強陽性であり、IgG4 は補体活性化能がなく、それ自身抗炎症タイプの免疫グロブリンであることから、蛋白尿の発症には IgG1 の関与が考えられている。事実、IgG4 単独陽性の母親の胎児には腎症は発症せず、IgG1, IgG4 陽性の母親の胎児に蛋白尿を認めることから、IgG1 を含む上皮免疫複合体の沈着に引き続き、補体活性化が惹起され、C5b-9(membrane attack complex: MAC)が形成される。

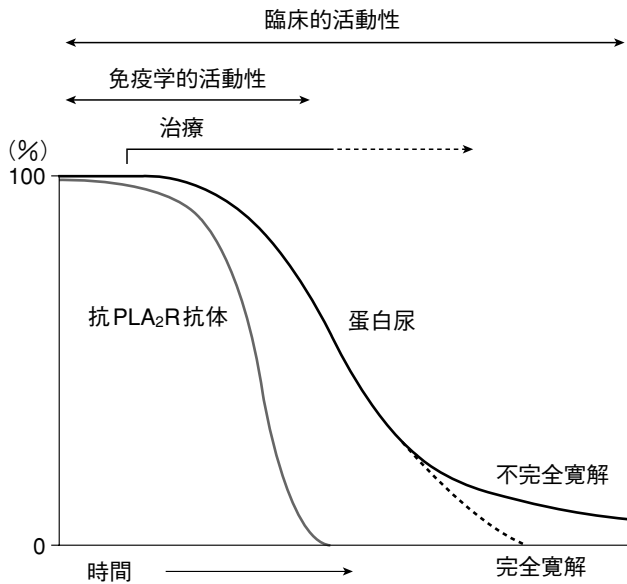


図2 特発性膜性腎症における臨床的活動性(蛋白尿)と免疫学的活動性(抗PLA₂R抗体)との関係(文献5より引用)

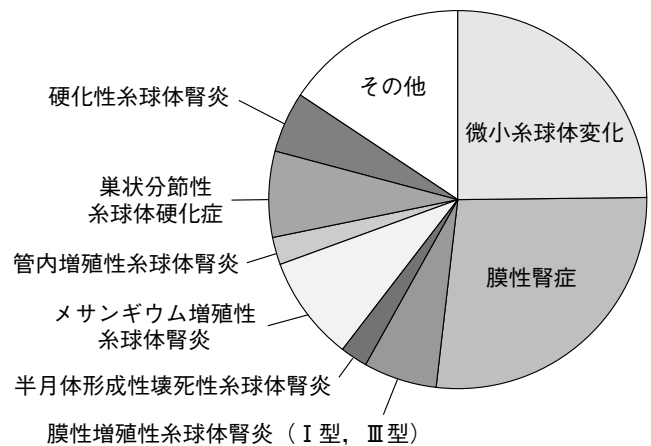
これに対し、抗PLA₂R抗体による特発性膜性腎症では、抗PLA₂R抗体は、IgG4主体であり、IgG1の活性はほとんど認めない。二次性膜性腎症の場合は、補体は古典経路で活性化すると考えられるが、特発性膜性腎症の場合はC1qの沈着は一般的に認めず、レクチン経路の活性化産物のC4bが陽性となることが多い¹⁰⁾。PLA₂Rがマンノース受容体ファミリーに属すること¹¹⁾などから、レクチン経路を介する上皮傷害の可能性も考えられている。抗PLA₂R抗体による膜性腎症発症に関しては、抗体による上皮細胞の直接傷害の可能性も考えられている。

膜性腎症の疫学・予後

1. 疫学

膜性腎症は、中年以降のネフローゼ症候群の最も代表的な原因疾患である。現在、日本腎臓学会主導で継続中の腎臓病総合レジストリー(横山仁委員長)の結果からは、2007年から2009年に登録された腎生検実施例(J-RBR)5,703例中、ネフローゼ症候群は1,089例(19.1%)であり、ネフローゼ症候群全体の病型分類では、膜性腎症が27.1%を占めた。さらに二次性を除いた一次性糸球体疾患732例では、膜性腎症が37.8%であった(図3)。このレジストリーでは膜性腎症は20歳以後に登録されており、40歳以後では54.6~58.2%の頻度であり、さらに、65歳以上の高齢者(446例)をみると一次性258例中、膜性腎症が57.0%を占めた。

a. ネフローゼ症候群全例(1,197例)の病型分類



b. 一次性糸球体疾患例(732例)の病型分類

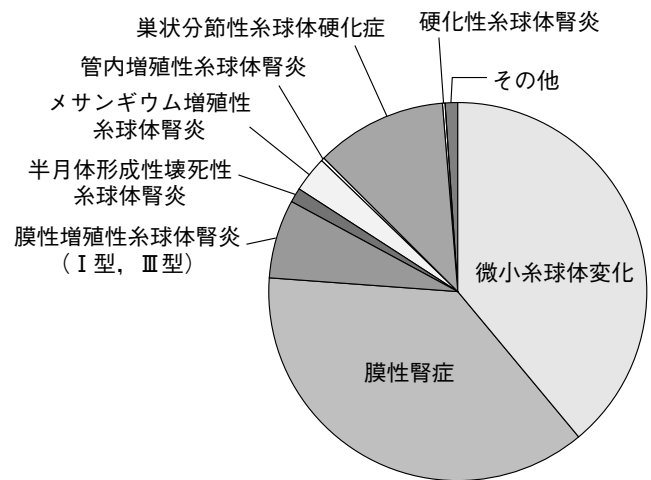


図3 ネフローゼ症候群と一次性糸球体疾患の病型分類

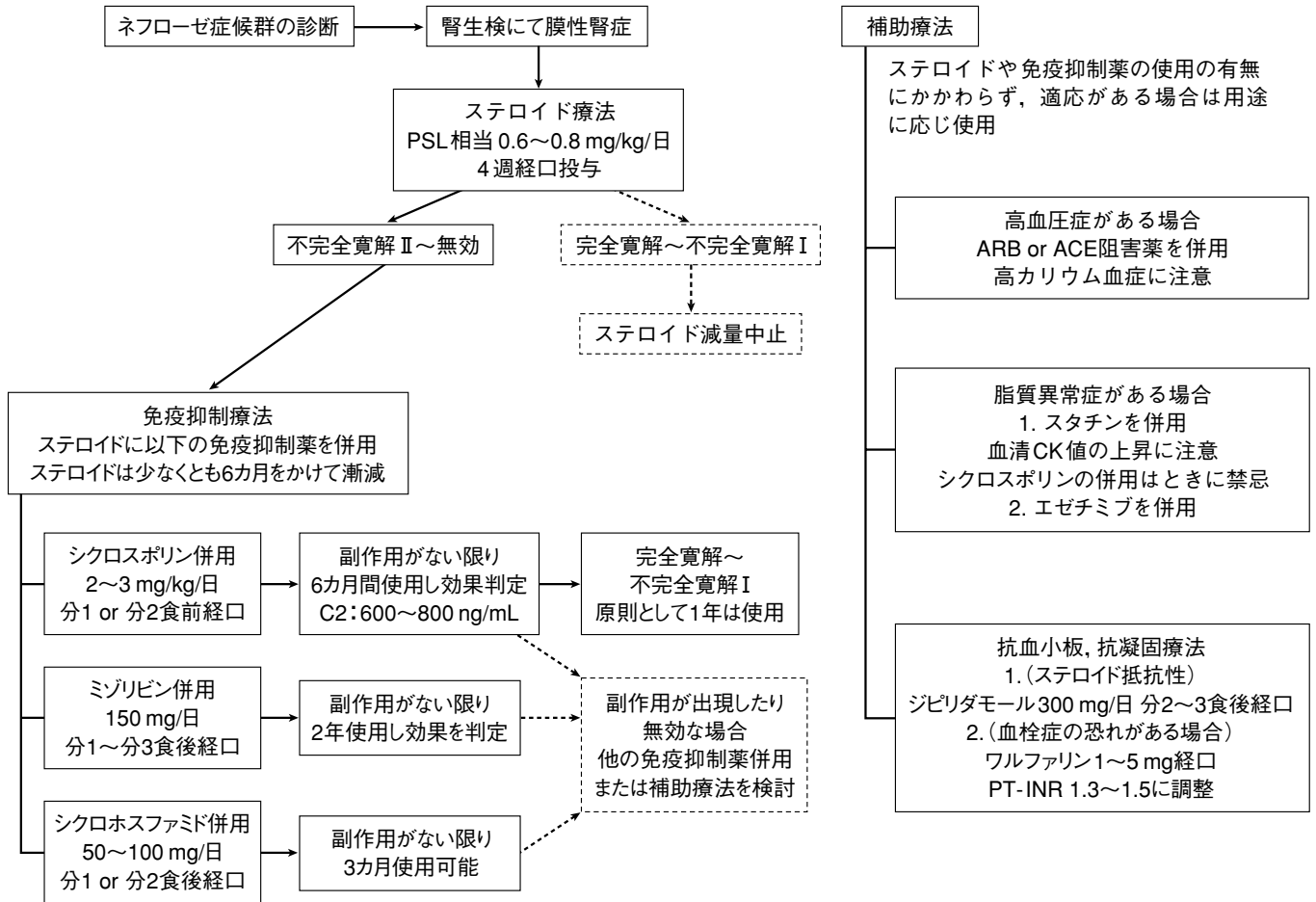
わが国における膜性腎症によるネフローゼ症例の難治性ネフローゼ症候群への移行率に関しては、現在継続中の日本ネフローゼ症候群コホート研究(JNCS)の解析結果が待たれる。

2. 臨床症状および予後

発症は比較的緩徐であり、ネフローゼ症候群以外に無症候性蛋白尿で発見されることもある。厚生労働省進行性腎障害調査研究班の全国調査によると、10~20%に血尿がみられ、高血圧も10~35%に合併していた²⁾。

全体の腎生存率は、5年・10年生存率はそれぞれ95.8%、90.3%と短期・中期予後は良好だが、20年の長期生存率は60.5%と低下していた。特にネフローゼ症候群あるいは不完全寛解II型では、20年腎生存率が約30%と長期予後が不良であった。

さらに、予後不良因子としては、高齢(60歳以上)、性別



第53回日本腎臓学会学術総会
厚生労働省：進行性腎障害調査研究報告 難治性ネフローゼ症候群の診療指針改定第2版 シラバスより引用

図 4 膜性腎症の治療アルゴリズム

(男性)，発症時の腎機能低下，高度蛋白尿，腎病理での分節性硬化病変や間質障害(20%以上)の合併，などがある²⁾。

膜性腎症の治療

1. 非ネフローゼ症候群の膜性腎症の治療

膜性腎症の治療法については，約3割の患者に自然寛解が認められ，それ以外の患者も徐々に進行する症例が多いことから，非ネフローゼ症候群の治療は，対症的に利尿薬などによる浮腫のコントロールおよび尿蛋白の減少を目指した保存療法(RAS抑制薬，スタチン，抗血小板薬，抗凝固薬など)が選択される¹²⁾。進行性腎障害のリスクの少ない患者，特に高齢者には，通常，免疫抑制療法を行わないのが基本となる¹³⁾。

2. ネフローゼ症候群を呈する特発性膜性腎症の治療

ネフローゼ症候群を呈する特発性膜性腎症の治療に関し

ては，依然議論が尽きないのが現状である。

問題点としてあげられるのは，寛解を目指した治療の主体はステロイドを含む免疫抑制薬であるが，この治療により不完全寛解には誘導できても全例完全寛解に導入することができないこと，副作用の問題，再発に関する問題がある。中等度から高度の進行性腎障害を呈する症例に対しては，ステロイドに加えてシクロスポリンやシクロホスファミドなどによる強力な免疫抑制療法が推奨されるが，腎機能の安定したネフローゼ症候群の免疫抑制療法のレジメンに関しては，まだ検討が必要である^{13,14)}。

また，膜性腎症による難治性ネフローゼ症候群の新たな治療薬として，リツキシマブに関する良好な治療成績が報告されているが，まだ実験的な治療のレベルにとどまっている。加えて，JCウイルスの再活性化による progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)の発症の危険性についても解決されなくてはならない。合成コルチコトロピンホ

ルモンやミコフェノール酸モフェチル(MMF)についても、標準的な治療に加えるに足るエビデンスが不十分であるのが現状である。

NEP や PLA₂R といった自己抗原が同定された現在、今後の新たな試みとして、これらの抗原あるいは合成ペプチドの鼻腔粘膜投与による免疫寛容の誘導も新たな治療の可能性となる。

最後に、日本人に関しては厚生労働省の進行性腎障害調査研究班の全国調査から、欧米に比べてステロイドの有効性が高いことが以前から報告されている^{1,2)}。これらを勘案して、厚生労働省進行性腎障害調査研究班の難治性ネフローゼ症候群分科会(富野班：齊藤喬雄分科会長，松尾班：今井圓裕分科会長)から、下記に示すようなステロイドを基本薬とした治療アルゴリズムが提唱されている。

現在、厚生労働省進行性腎障害調査研究松尾班の難治性ネフローゼ症候群分科会(今井圓裕分科会長)から、「ネフローゼ症候群の診療指針改定版」の発刊に向けた準備が行われており、ネフローゼ症候群を呈する膜性腎症の治療に関しては、これを参照していただきたい。

日本人の膜性腎症の治療アルゴリズム

1. プレドニゾロン(PSL)：1日当たり 0.6~0.8 mg/kg 標準体重相当を初期投与量としてステロイド治療を行う。
2. ステロイドで4週以上治療しても、完全寛解あるいは不完全寛解I型(尿蛋白1g/日以下)に至らない場合はステロイド抵抗性として免疫抑制薬の併用を考慮する。
 - 1) シクロスポリン：1日当たり 2~3 mg/kg 標準体重を朝食前一括あるいは朝夕食前2分割で経口投与。C2が600~900 ng/mLになるように投与量を調整
 - 2) ミゾリピン：1日当たり 150 mg を一括あるいは2~3回に分けて経口投与
 - 3) シクロホスファミド：1日当たり 50~100 mg を一括あるいは2回に分けて経口投与。シクロスポリンやミゾリピンで効果がない場合に使用を考慮する。(保険適用外)
3. ステロイドや免疫抑制薬の使用の有無にかかわらず、適用がある場合は、必要に応じて、以下のような補助療法も考慮する。
 - 1) 高血圧を呈する症例ではアンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシンII受容体拮抗薬の使用を考慮する。
 - 2) 脂質異常症に対して、スタチンやエゼチミブの投与を考慮する。
 - 3) 蛋白尿減少効果と血栓症予防を期待して抗血小板薬

や抗凝固薬を併用する。ジピリダモールはステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に適用がある。動静脈血栓形成の恐れに対してはワルファリンを考慮する。

文 献

1. 堺 秀人, 黒川 清, 齊藤喬雄, 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.
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. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, Klein JB, Salant DJ. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009; 361: 11-21.
4. Ronco P, Debiec H. Antigen identification in membranous nephropathy moves toward targeted monitoring and new therapy. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 564-569.
5. Beck LH Jr, Salan D. Membranous nephropathy: recent travels and new roads ahead. *Kidney Int* 2010; 77: 765-770.
6. Debiec H, Guignon V, Mougnot B, Decobert F, Haymann JP, Bensman A, Deschênes G, Ronco PM. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N Engl J Med* 2002; 346: 2053-2060.
7. Ronco P, Debiec H. Target antigens and nephritogenic antibodies in membranous nephropathy: of rats and men. *Semin Immunopathol* 2007; 29: 445-458.
8. Salant DJ, Belok S, Madaio MP, Couser WG. A new role for complement in experimental membranous nephropathy in rats. *J Clin Invest* 1980; 66: 1339-1350.
9. Cybulsky AV, Quigg RJ, Salant DJ. Experimental membranous nephropathy redux. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F660-F671.
10. Moseley HL, Whaley K. Control of complement activation in membranous and membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 1980; 17: 534-544.
11. Lambeau G, Lazdunski M. Receptors for a growing family of secreted phospholipases A2. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20: 162-170.
12. Cattran D. Management of membranous nephropathy: When and what for treatment. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1188-1194.
13. Waldman M, Austin HA III. Controversies in the treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5: 465-479.
14. Ponticelli C, Passerini P. Can prognostic factors assist therapeutic decisions in idiopathic membranous nephropathy? *J Nephrol* 2010; 23: 156-163.