

特集：難治性ネフローゼ症候群

# ネフローゼ症候群を伴うループス腎炎

横山 仁 奥山 宏

## はじめに

全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus : SLE)は、自己反応性リンパ球に対する中枢性あるいは末梢性免疫監視の破綻によって生じた二重鎖 DNA をはじめとする核内抗原や細胞質あるいは膜成分に対する多彩な自己抗体によって惹起される疾患であり、その予後にはループス腎炎、特にネフローゼ症候群の合併が重要である。

ループス糸球体腎炎の現状を、ISN/RPS 2003 分類<sup>1,2)</sup>で分析した最近の報告ならびに日本腎臓学会・腎生検/腎臓病総合レジストリー(J-RBR/J-KDR)の2007~2009年登録データとともに、難治性ネフローゼ症候群としてのループス腎炎に対する最近の治療成績に関して解説する。

## ループス腎炎の疫学

わが国における SLE の発生頻度は 10 万人対約 3.0 人で若年女性に多く(男女比 1 : 9)、特定疾患医療受給者証の交付数は 2006 年には 55,021 人に達している。ループス腎炎は、主に流血中あるいは腎局所で形成される免疫複合体によって生じた糸球体腎炎、尿細管間質病変と血管病変より成るが、糸球体病変を主体に病理分類される。従来、その合併率は高く(欧米 31~65 %、日本 45~86 %)、SLE の予後に影響する重要な因子であったが、時代とともに変遷しており、早期診断・治療により生命予後は 5 年生存率が 96 %以上と著しく改善された。さらに Euro-Lupus Project における Cohort 研究では、1990~1995 年(1,000 例)における腎症合併は 222 例(22.2 %)であったものが、1995~2000 年(840 例)には 57 例(6.8 %)へと減少している。この点、J-RBR/J-KDR 2007~2009 年登録の委員会報告データのみ

ると、移植腎生検を除く 5,703 例中 222 例(3.5 %)であり、ネフローゼ症候群でみると 1,294 例中 54 例(4.5 %)と腎生検およびネフローゼ症候群に占める頻度が、従来考えられていたよりも低いことが示されている。

一方、ループス腎炎により末期腎不全に至る症例は、日本透析医学会の調査によればこの 10 年間 300 例前後(全体の 0.8~1.0 %)であり必ずしも減少していない。しかし導入平均年齢は、1988 年からの 20 年間で 40 歳から 61 歳へと高齢化しており、慢性腎臓病としての腎不全が主体となっている。

## ISN/RPS 2003 ループス糸球体腎炎分類とネフローゼ症候群の評価

ループス腎炎の新たな ISN/RPS 2003 分類により、診断者間の再現性が改善され、施設間の予後比較などに必要な診断標準化が達成されていることが検証された<sup>1,2)</sup>。これによるネフローゼ症候群合併との関連をこれまでの文献報告と J-RBR 資料より表 1 にまとめた。

### 1. 日本における報告

金沢大学(60 例)・金沢医科大学(31 例)における検討では、金沢大学で I 型が 15 %に認められた以外、その診断比率に差はなく、これを除外した比率は II 型・III 型がそれぞれ 16 %、V 型 20 %、IV-S/IV-G が 45~50 %を占めた<sup>3,4)</sup>。また、群馬大学<sup>5)</sup>と岡山大学<sup>6)</sup>からの報告でも同様の傾向であり、これらに J-RBR 資料から組織型が判明した 198 例を加えた 480 例における ISN/RPS 2003 分類は、I 型 3.1 %、II 型 16.0 %、III 型 12.9 %、IV-S 型 10.6 %、IV-G 型 40.6 %、V 型 15.6 %、VI 型 1.0 %であった。

このなかで腎不全に至ったわれわれの症例は、いずれも経過中に IV-G 型へ移行もしくは合併していた<sup>3,4)</sup>。群馬大学と岡山大学の腎機能低下例をみるとそれぞれ III 型 1/16 (6 %)、IV-S 型 1/14 (7 %)、IV-G 型 5/41 (12 %)と III 型 1/

表 1 ISN/RPS 2003 classification &amp; nephrotic syndrome of lupus nephritis in Japanese

Total cases	NS(%)	Class						
		I	II	III	IV-S	IV-G	V	VI
Kanazawa Univ.* (Ref. 3)	60 21(35)	9 0	10 0	8 1(13)	6 4(67)	17 10(59)	10 6(60)	0 —
Kanazawa Med Univ.* (Ref. 4)	31 11(35)	0 0	5 0	5 0	2 1(50)	13 8(62)	6 2(33)	0 —
Gunma Univ.* (Ref. 5)	92 51(55)	0 0	12 1(8)	16 5(31)	14 6(43)	41 33(80)	9 6(67)	0 —
Okayama Univ. (Ref. 6)	99	3	13	9	20	45	8	1
J-RBR	198	3	37	24	9	79	42	4
Total cases	480	15	77	62	51	195	75	5
Classification(%)	(100)	(3.1)	(16.0)	(12.9)	(10.6)	(40.6)	(15.6)	(1.0)
NS cases(%) in *183 cases	83 (45.4)	0 (0.0)	1 (3.7)	6 (20.7)	11 (50.0)	51 (71.8)	14 (56.0)	—

NS : nephrotic syndrome, J-RBR : Japan Renal Biopsy Registry

( ) : %

9(11%), IV-S型 1/20(5%), IV-G型 9/45(20%), V型 2/8(25%)である。

さらに、ネフローゼ症候群の合併頻度をみると、金沢大学・金沢医科大学・群馬大学 183 例中 83 例(45.4%)であった。組織型との対応では、I型(0/9例, 0%)・II型(1/27例, 3.7%)・III型(6/29例, 20.7%)・IV-S(11/22例, 50%)・IV-G(51/71例, 71.8%)・V型(14/25例, 56%)とIVおよびV型にネフローゼ症候群の合併が高頻度に認められた。さらに、透析療法導入後を含めた生存に対して、ネフローゼ症候群の合併は重要な危険因子であった(ハザード比 3.85,  $p=0.0418$ )<sup>3)</sup>。

## 2. 海外からの報告

ネフローゼ症候群合併に関して ISN/RPS 2003 分類におけるIV-SとIV-G型の比較と半月体形成を指標としたIV-G型の評価を紹介する<sup>7~9)</sup>。

1) Mittal ら<sup>7)</sup>は、分節的な管内増殖とフィブリノイド壊死の合併がIV-S型に、ワイヤーループはIV-G型により多く認められたが、ネフローゼ症候群の合併と考えられる尿蛋白・クレアチニン比 $\geq 3.5$ はIV-S型 11 例中 80%とIV-G型 22 例中 89.5%であり、両群間の予後に差を認めなかったと報告している。

2) Hill ら<sup>8)</sup>は、IV-G病変の多くは免疫複合体と関連し、IV-S病変の多くはフィブリノイド壊死を伴い、両群に病変の質的差がある可能性を示唆した。さらにIV-G型で蛋白尿がより高度であるとしている。一方、IV-S病変の質的問題に関して Chicago グループが新たに異なる病理特徴

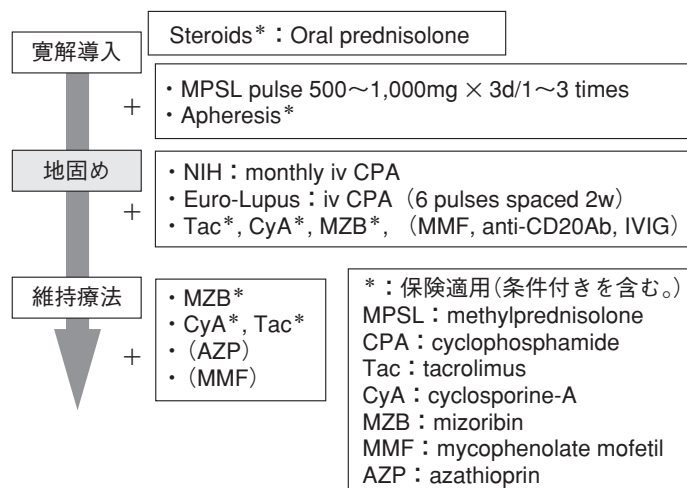
として severe segmental lupus nephritis として報告している<sup>9)</sup>。

3) Yu ら<sup>10)</sup>は、33 例の半月体形成性腎炎を含むIV-G型 152 例を検討し、ネフローゼ症候群の合併は 71.7%であったが、半月体形成の有無には関連していないとしている。一方、半月体形成例はすべて急性腎障害を伴い、再発率が高く、治療抵抗性で寛解率が低く、その予後は不良であったと報告した。

以上の報告より、ネフローゼ症候群の合併はIVおよびV型に高頻度であり、IV-G、特にIV-G(A/C)型あるいは管外性病変合併例の腎予後が不良であることは一致している。一方、壊死性病変を主体とするIV-S型に関しては、その病因を含めて症例の再検討が必要である。

## 3. ネフローゼ症候群を合併する ISN/RPS 2003 分類に含まれない糸球体病変

糸球体係蹄上皮細胞の障害(lupus podocytopathy)として collapsing glomerulopathy が報告されている<sup>11)</sup>。SLEあるいはSLE類似病態においての合併は、黒人を中心とした報告である一方、薬剤、特にパミドロン酸二ナトリウム水和物によるものが白人に認められている。われわれもビスホスホネート内服中に collapsing glomerulopathy を合併したV型のネフローゼ症候群を経験しており、日本人における本病変の臨床病理学的検討が今後の課題である。



(Adu D, Kidney Int 2006 ; 70 : 616-618. を基礎に加筆作図)

図 増殖性ループス腎炎治療アルゴリズム(参考図)

表 2 臨床的根拠に基づいたループス腎炎V型治療の評価

報告者(年)	方法	例数	結果
Moroni(1998)	MPSL	(8)	CR 38 %, PR 12 %, 再発 87 %
	クロラムブチル+MPSL 隔月 6 カ月間	(11)	CR 63 %, PR 36 %, 再発 9 %
Chan(1999)	PSL+経口 CPA・6 カ月導入 AZP 維持	(20)	CR 55 %, PR 35 %, 再発 40 %
Appel(1994)	CyA 2~3 mg/kg (PSL 併用)	(10)	CR 60 %, PR 40 %, CyA 中止 再発 40 %
Hu(2003)	PSL+経口 CyA	(24)	CR 52 %, PR 43 %, CyA 中止 再発 33 %
Mok(2004)	PSL+AZP・12 カ月+低用量維持	(38)	CR 67 %, PR 22 %, 再発 9 %
Spetie(2004)	PSL+MMF・6 カ月 ACEI/ARB+スタチン	(13)	CR 69 %, PR 15 %
Austin(2009)	PSL 単独	(15)	寛解 27 %
	+iv CPA・NIH プロトコル	(15)	寛解 60 % 再発 17 %
	+CyA<5 mg/kg・分 2・11 カ月	(12)	寛解 83 % 再発 60 %
Radhakrishnan(2010)	PSL+iv CPA・NIH プロトコル	(23)	CR 0 %, PR 61 %
	PSL+MMF・6 カ月	(17)	CR 6 %, PR 59 %

MPSL : メチルプレドニゾロン, PSL : プレドニゾロン, CPA : シクロホスファミド, AZP : アザチオプリン, CyA : シクロスポリン, CR : 完全寛解, PR : 部分寛解

### 治療法の評価とその進歩

難治性ネフローゼ症候群を伴うループス腎炎の治療を考えると、その対象はIV型およびV型である。これらに対する治療プロトコルとしてメチルプレドニゾロンパルス療法と静注シクロホスファミドによる NIH プロトコルの有効性、寛解導入・維持療法におけるカルシニューリン阻害薬あるいはミコフェノール酸モフェチル(mycophenolate mofetil : MMF)、難治例に対する抗 CD20 抗体などの生物製剤

が報告されてきた。

#### 1. 増殖性ループス腎炎 (ISN/RPS 2003 分類Ⅲ, IV-S/IV-G 型あるいは WHO 分類Ⅲ, IV型)

NIH グループにより WHO IV型に対する静注シクロホスファミド療法併用の予後改善効果が報告されて以来、世界的には標準的治療となってきた。この間、メチルプレドニゾロンパルス療法の追加効果も示されたが、若年女性が主体となるループス腎炎では、副作用として性腺に対する障害、あるいは悪性新生物の発生などの長期的な問題が指

摘されている。そこで副作用のより少ない免疫抑制治療として、わが国では従来から用いられたアザチオプリンに加えてミゾリピン、シクロスポリン、タクロリムスが用いられている。すでに腎移植に用いられている MMF は、Chan らあるいは Ginzler らにより維持あるいは寛解導入薬として有効であることが報告された。最近の MMF による ALMS 試験<sup>12)</sup>や Bao らによる multi target therapy<sup>13)</sup>において、これら核酸合成阻害薬あるいはカルシニューリン阻害薬併用治療は、静注シクロホスファミドと比較して、アジア人種では同等あるいはより有効であることが示された。今後、タクロリムスの前向き調査 (TRUST 研究) の結果も参考に、ネフローゼ症候群を伴う増殖性ループス腎炎 (IV-S/IV-G 型) に対する日本人に適した治療アルゴリズムの構築が待たれる (参考を図に示す)。

## 2. 膜性ループス腎炎 (ISN/RPS 2003 分類 V 型あるいは WHO 分類 V 型, 表 2)

臨床的には、ネフローゼ症候群を伴わないループス腎炎 V 型の治療反応性は良好であるが、ネフローゼ症候群を示す V 型に対しての十分なエビデンスに基づく明確な治療指針はなかった<sup>14)</sup>。一応のコンセンサスとして増殖性変化を伴った場合は、IV 型に準じた治療が必要と考えられる。Austin III ら<sup>15)</sup>によるステロイド、シクロスポリンおよび静注シクロホスファミドの比較では、シクロスポリン 11 カ月治療により 80% の寛解導入が示されたが、中止後の 60% に再発を認めており、治療抵抗性の予測を含めた治療法の確立が求められる。さらに、最近の ALMS 試験および US 試験からのサブ解析による純粋な V 型 84 例では、52 例 (61.9%) にネフローゼ症候群が合併していた。24 週間の MMF と静注シクロホスファミド治療の比較では、40 例が試験を終了可能であったが、完全寛解はわずかに 1 例のみであり、部分寛解も 24 例 60% にとどまっている<sup>16)</sup>。

さらに、ループス腎炎治療で期待されていた抗 CD20 抗体について、北米を中心にプラセボ対照を含む 144 例で実施した LUNAR 研究では、ステロイド+MMF 併用群との比較で、腎機能・尿沈渣所見・蛋白尿の改善に差が認められず、試験自体が中止された<sup>17)</sup>。

## おわりに

難治性ネフローゼ症候群の観点からループス腎炎の診断と治療をめぐる報告と今後の課題をまとめた。

1) 日本腎臓学会の J-RBR/J-KDR により、わが国におけるループス腎炎の実態に関して定点的 Cohort 研究が可

能になった。

2) ISN/RPS 2003 ループス糸球体腎炎分類は、施設間を比較するうえでも有用と考えられ、多施設間の予後とその影響因子の解析、および日本人におけるエビデンスの構築が期待される。

3) 2003 年分類に含まれないネフローゼを伴う病変の評価が必要である。

4) ネフローゼを伴うループス腎炎は主に IV-S/IV-G および V 型であり、ステロイドとともに免疫抑制薬の併用療法を行うが、V 型において治療抵抗例を認める。

今後、日本人における難治性ネフローゼ症候群を伴うループス腎炎に対する質の高い臨床エビデンスの確立が求められる。

## 謝 辞

本稿の成績の一部は、日本腎臓学会・腎生検/腎臓病総合レジストリー (腎病理診断標準化委員会/腎臓病総合レジストリー小委員会) および厚生労働科学研究費難治性疾患克服研究事業「進行性腎障害に関する調査研究」(松尾清一・主任研究者) において実施された。関係各位に深謝する。

## 文 献

1. 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.
2. Markowitz GS, D'Agati VD. The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis : An assessment at 3 years. *Kidney Int* 2007 ; 71 : 491-495.
3. Yokoyama H, Wada T, Hara A, Yamahana J, Nakaya I, Kobayashi M, Kitagawa K, Kokubo S, Iwata Y, Yoshimoto K, Shimizu K, Sakai N, Furuichi K ; Kanazawa Study Group for Renal Diseases and Hypertension. The outcome and a new ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis in Japanese. *Kidney Int* 2004 ; 66 : 2382-2388.
4. 奥山 宏, 木村庄吾, 渥美浩克, 他. 当院における過去 30 年間のループス糸球体腎炎の臨床病理学的検討. *日腎会誌* 2009 ; 51 : 44-50.
5. Hiramatsu N, Kuroiwa T, Ikeuchi H, Maeshima A, Kaneko Y, Hiromura K, Ueki K, Nojima Y. Revised classification of lupus nephritis is valuable in predicting renal outcome with an indication of the proportion of glomeruli affected by chronic lesions. *Rheumatology (Oxford)* 2008 ; 47 : 702-707.
6. Kojo S, Sada KE, Kobayashi M, Maruyama M, Maeshima Y, Sugiyama H, Makino H. Clinical usefulness of a prognostic score in histological analysis of renal biopsy in patients with lupus nephritis. *J Rheumatol* 2009 ; 36 : 2218-2223.

7. Mittal B, Hurwitz S, Rennke H, Singh AK. New subcategories of class IV lupus nephritis : are there clinical, histologic, and outcome differences? *Am J Kidney Dis* 2004 ; 44 : 1050-1059.
8. Hill GS, Delahousse M, Nochy D, Bariety J. Class IV-S versus class IV-G lupus nephritis : clinical and morphologic differences suggesting different pathogenesis. *Kidney Int* 2005 ; 68 : 2288-2297.
9. Behara VY, Whittier WL, Korbet SM, Schwartz MM, Martens M, Lewis EJ. Pathogenetic features of severe lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25 : 153-159.
10. Yu F, Tan Y, Liu G, Wang SX, Zou WZ, Zhao MH. Clinicopathological characteristics and outcomes of patients with crescentic lupus nephritis. *Kidney Int* 2009 ; 76 : 307-317.
11. Schwartz MM. The pathology of lupus nephritis. *Semin Nephrol* 2007 ; 27 : 22-34.
12. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, Li LS, Mysler E, Sánchez-Guerrero J, Solomons N, Wofsy D ; Aspreva Lupus Management Study Group. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 1103-1112.
13. Bao H, Liu ZH, Xie HL, Hu WX, Zhang HT, Li LS. Successful treatment of class V + IV lupus nephritis with multitarget therapy. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 2001-2010.
14. Mok CC. Membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus : a therapeutic enigma. *Nat Rev Nephrol* 2009 ; 5 : 212-220.
15. Austin III HA, Illei GG, Braun MJ, Balow JE. Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 901-911.
16. Radhakrishnan J, Moutzouris DA, Ginzler EM, Solomons N, Siempos II, Appel GB. Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis. *Kidney Int* 2010 ; 77 : 152-160.
17. Bosch X. Rituximab in ANCA vasculitis and lupus : bitter-sweet results. *Nat Rev Nephrol* 2010 ; 6 : 137-138.