

特集：膜性腎症

膜性腎症の疫学—腎臓病総合レジストリーの解析から

横山 仁*¹ 田口 尚*² 杉山 斉*³ 佐藤 博*⁴

はじめに

膜性腎症は、腎糸球体係蹄基底膜上皮下の免疫複合体沈着と補体の活性化により惹起される疾患である。その成因として、これまで悪性腫瘍、薬物、膠原病、感染症などに伴って生じる二次性のものが約 10~20%含まれていると考えられてきた^{1,2)}。この抗原として、B 型肝炎ウイルスの HBe 抗原などの感染症関連抗原、CEA などの癌関連抗原が報告されている。さらに糸球体係蹄上皮細胞(足細胞, podocyte)に存在する内因性抗原として、新生児膜性腎症における中性エンドペプチダーゼ、あるいは特発性の約 70~80%に抗体が陽性と報告された膜型ホスホリパーゼ A₂受容体(M-type phospholipase A₂ receptor: PLA₂R)が注目されている^{3,4)}。臨床的にみると、本症の約 30%の症例は発症より 2 年以内に自然寛解するが、残りの症例は持続する蛋白尿を呈し末期腎不全へと進行する重要な疾患である^{5,6)}。全国 85 施設アンケート調査における 1975~1993 年に発症した成人膜性腎症 1,008 例の末期腎不全発症率(透析導入率)は 10 年で 89%, 15 年で 80%, 20 年で 59%と長期予後は不良であると報告されている⁷⁾。

本稿では、日本腎臓学会腎臓病総合レジストリー(Japan Kidney Disease Registry/Japan Renal Biopsy Registry: J-KDR/J-RBR)に登録された症例解析による膜性腎症の現状およびこれまでの報告を比較して、本邦における膜性腎症の疫学的側面を考察する。

腎臓病総合レジストリーにおける膜性腎症

1. 膜性腎症の基礎疾患と年齢分布

2007~2010 年に登録された J-RBR 8,670 例から抽出した膜性腎症は 813 例(腎生検登録の 9.4%)であった。そのうち、一次性は 633 例(膜性腎症診断の 77.9%)であり、二次性が 180 例(22.1%)を占めた。二次性の主な疾患は、ループス腎炎(V型)が 74 例(9.1%), 薬剤性 14 例(ブシラミン 12 例, その他 2 例; 1.7%), 感染症 10 例(B 型肝炎ウイルス陽性 4 例, C 型肝炎ウイルス陽性 4 例, 梅毒 1 例, HIV 1 例; 1.2%), 悪性新生物あるいは血液疾患 8 例(前立腺癌・膵臓癌各 1 例, 骨髄移植後 3 例, MGUS(monoclonal gammopathy of undetermined significance) 1 例, IgG4 関連 2 例; 1.0%), その他の膠原病 7 例(0.9%)であった(図 1a)。その生検年齢層別比率をみると、10~30 歳代で二次性が占める割合が約 60%と増加しており、その主体はループス腎炎であった。一方、実数からみると 20 歳以降に年齢層が進むにつれて登録数は増加し、60 歳代でピークを認めた(図 1b)。

2. 一次性膜性腎症の疫学と臨床背景

これまで、一次性膜性腎症の初診時に 70.0~91.6%の症例がネフローゼ状態を伴う一方で、約 5%は尿蛋白が 1.0 g/日以下の軽症例であり、軽症蛋白尿例への腎生検実施が少ない欧米では、本症の発生頻度が実際よりも過小評価されている可能性が指摘されていた。実際、各国の腎生検診断による一次性糸球体疾患をみると、膜性腎症は 9.3~23.4%であり、わが国においても 1999 年の一次性糸球体疾患 1,850 例の報告では 10.6%, J-RBR 2007~2008 年の 1,223 例の集計報告でも 12.7%であった^{8~15)}。

今回検討した一次性膜性腎症 633 例の背景を図 2, 表 2 に示すが、男女比は 1.3:1(男性 358 例, 女性 275 例)と男性の発症頻度が高く、各年齢層による性別比に差はなかった(図 2a)。一方、これまでの厚生労働省進行性腎障害調査

Epidemiology of membranous nephropathy in Japan

*¹金沢医科大学医学部腎臓内科学

*²長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態病理学

*³岡山大学大学院医歯薬学総合研究科慢性腎臓病対策腎不全治療学

*⁴東北大学大学院薬学研究科臨床薬学分野

表 1 Frequency of several forms of primary glomerular diseases in different countries

	Japan ^{8,9)}		China ¹⁰⁾	Italy ¹¹⁾	Czech ¹²⁾	Romania ¹³⁾	Brazil ^{14,15)}	
Reported year	2011	1999	2004	2004	2004	2006	2006	2010
Total cases	n : 1,223	n : 1,850	n : 9,278	n : 6,990	n : 2,333	n : 401	n : 1,131	n : 4,619
IgAN (%)	54.2	47.4 (495/1,045)	45.3	43.5	34.5	28.9	17.8	20.1
MN (%)	12.7	10.6	9.9	23.4	9.3	11.2	20.7	20.7
MCD (%)	10.5	17.5	0.9	9.2	12.5	8.5	9.1	15.5
FSGS (%)	6.3	4.6	6.0	13.1	10.8	11.5	29.7	24.6
MPGN (%)	2.5	7.5	3.4	6.6	4.6	29.4	7.0	4.2
Crescentic GN (%)	0.9	0.9	1.9	2.3	3.2	7.9	4.1	1.7
Non-IgAN mesangial PGN (%)	10.4	—	25.6	—	11.3	—	3.8	9.9
Other/unclassifiable (%)	2.5	—	7.0	1.9	13.8	2.5	7.8	3.3
Total (%)	100	—	100	100	100	99.9	100	100

MN : membranous nephropathy, MCD : minor glomerular abnormality, FSGS : focal segmental glomerulosclerosis, MPGN : membranoproliferative glomerulonephritis, GN : glomerulonephritis, IgAN : IgA nephropathy

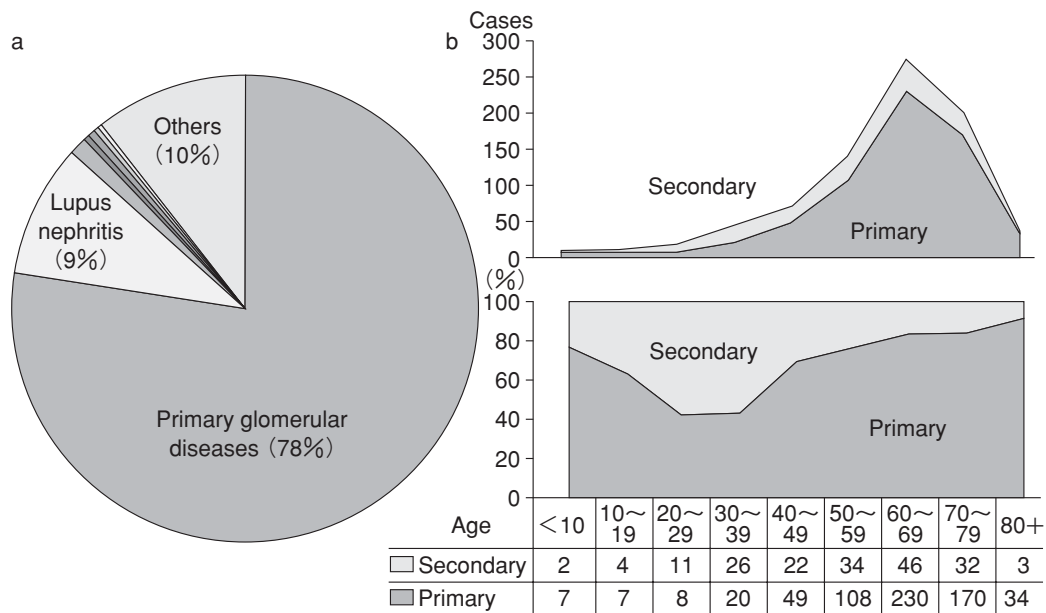


図 1 Basic diseases (a) and age (b) of membranous nephropathy in Japan

J-RBR 2007~2010 registry : 813 cases in total, 633 cases in primary disease (77.9 % in total cases)

研究班報告(1997~2001年)1,008例の成績(1.6:1)を含む北米、オーストラリア、アジア諸国からの報告においては、より男性の比率(男女比2:1;男性1,190例,女性598例)が高いことが報告されている^{5~7)}。また、発症は各年齢層に認められ、その平均年齢は62.2歳と先の進行性腎障害調査研究班報告の50.7歳よりさらに高齢化している⁷⁾。また、

推算糸球体濾過率は76.7(7.6~154.6)mL/min 1.73m²であり、年齢層が進むにつれて慢性腎臓病ステージ(chronic kidney disease:CKD)3a, 3b, 4での腎生検例が増加し、60歳以後では20%以上を占めている(図2b)。この高齢化と女性比率の増加の要因に関しては、本症を自己免疫疾患として捉え直す意義のある抗PLA2R抗体の検討により今後明

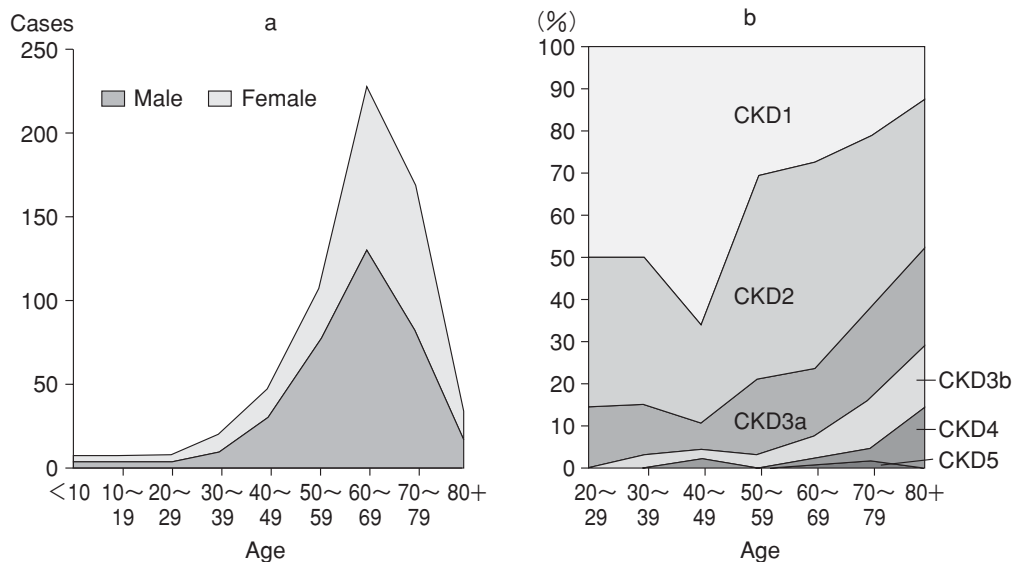


図 2 Age, gender (a) and CKD stages (b) of idiopathic membranous nephropathy in Japan
 J-RBR 2007~2010 registry : 633 cases in total ; male 358 cases (56.6 %), female 275 cases (43.4 %)

表 2 Patient demographics of idiopathic membranous nephropathy in Japan (J-RBR 2007~2010)

	n	Min	Max	mean	SD
Age (years)	633	2	88	62.2	14.3
Male	358	3	86	61.3	13.9
Female	275	2	88	63.5	14.6
Height (cm)	607	82	184	158.7	10.8
Weight (kg)	607	11.9	112.0	59.9	12.4
BMI	607	13.7	41.1	23.6	3.7
Proteinuria (g/day)	501	0.00	26.9	3.99	3.3
Urinary protein/creatinine ratio (g/gCr)	429	0.00	26.8	5.57	4.36
Serum creatinine (mg/dL)	632	0.17	6.6	0.88	0.49
eGFR (more than 20 y. o.) (mL/min/1.73 m ²)	592	7.6	154.6	76.7	26.0
Serum total protein (g/dL)	632	3.20	8.4	5.49	0.96
Serum albumin (g/dL)	627	0.70	4.99	2.64	0.83
Serum total cholesterol (mg/dL)	619	125	838	295.4	102.2
Systolic blood pressure (mmHg)	490	77	194	130.8	19.2
Diastolic blood pressure (mmHg)	490	48	156	76.9	12.5
Mean blood pressure (mmHg)	490	64	180	94.9	13.4
HbA _{1c} (%)	298	4.4	8.6	5.5	0.7

らかになると考えられる。尿蛋白量は、平均 3.99 g/日(尿蛋白・クレアチニン比 5.57 g/gCr)と高く、「新たなネフローゼ症候群診断基準：尿蛋白排泄量が 3.5 g/日以上(未測定の場合は、尿蛋白・クレアチニン比 3.5 g/gCr 以上)かつ血清アルブミン値 3.0 g/dL 以下もしくは血清総蛋白 6.0 g/dL 以下」により 444 例(70.0%)がネフローゼ状態にあった(図 3a)。一方、1 日尿蛋白定量が実施されていた 501 例

中 70 例(14%)が 1.0 g/日未満の軽症例であった。さらに、腎生検の適応の影響も考えられるが、ネフローゼ症候群の占める割合は年齢層が進むにつれて増加した(図 3b)。

なお、1 日尿蛋白定量によるハイリスク群(8.0 g/日以上)は、501 例中 53 例(10.6%；男性 12.2%、女性 8.6%)であった(表 3)。

血圧に関してみると、血圧と降圧薬服用が判明している

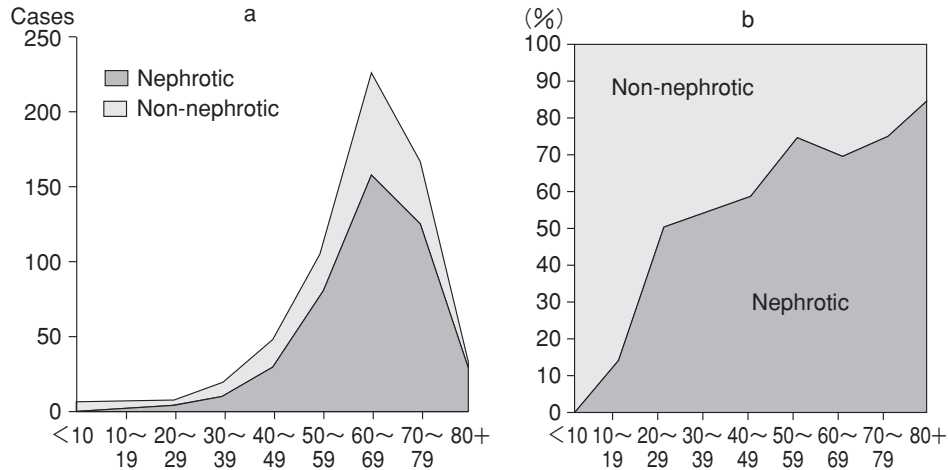


図 3 Nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy and age-related population

J-RBR 2007~2010 registry : nephrotic cases in 444 out of 633 cases (70.0 %)

表 3 Proteinuria of idiopathic membranous nephropathy in Japan (J-RBR 2007~2010)

Proteinuria(g/day)	Total n : 501	(%)	Male n : 279	(%)	Female n : 222	(%)
<0.30	15	3.0	11	3.9	4	1.8
0.30~0.49	18	3.6	10	3.6	8	3.6
0.50~0.99	37	7.4	16	5.7	21	9.5
1.00~3.49	185	36.9	98	35.1	87	39.2
3.50+	246	49.1	144	51.6	102	45.9
High-risk group (≥ 8.0 g/day)	53	10.6	34	12.2	19	8.6

455 例中で、高血圧(収縮期血圧 140 mmHg 以上あるいは拡張期血圧 90 mmHg 以上)あるいは降圧薬服用は 308 例 (67.7%)に認められた。さらに、降圧薬の有無を問わず CKD 診療ガイドラインにおける 1 日尿蛋白定量 1.0 g/日以上もしくは尿蛋白・クレアチニン比 1.0 g/gCr 以上で収縮期血圧 125 mmHg 以上あるいは拡張期血圧 75 mmHg 以上と、1 日尿蛋白定量 1.0 g/日未満もしくは尿蛋白・クレアチニン比 1.0 g/gCr 未満で収縮期血圧 130 mmHg 以上あるいは拡張期血圧 80 mmHg 以上の降圧コントロールが不十分な症例は、抽出された 482 例中 329 例 (68.3%)であった。一次性膜性腎症例では高率に高血圧を伴い、腎生検の時点ではそのコントロールが十分でない面が明らかとなった。

ネフローゼ症候群における膜性腎症

1. 日本におけるネフローゼ症候群の病因解析

臨床分類登録上のネフローゼ症候群およびその他の臨床診断において「新しいネフローゼ症候群の診断基準」を満たした 2,322 例(うち J-RBR 2,066 例, J-KDR 216 例, その他 40 例; 男 1,326 例, 女 966 例; 年齢 1~94 歳, 平均 51.5 歳)が抽出され、一次性糸球体疾患が J-RBR 2,066 例中 1,203 例 58.2% (IgA 腎症 5.0% を含めると 63.2%)と最も多く、次いで二次性疾患として糖尿病性腎症 9.9%, ループス腎炎 6.1%, アミロイド腎 4.2%であった(図 4a)。一次性・二次性を合わせた病型分類では、微小糸球体変化 31%, 膜性腎症が 30%, メサングウム増殖性 11%, 巣状分節性硬化症 9%, 膜性増殖性 (I 型, III 型) 6%, 半月体形成性壊死性 2.3%であった。ネフローゼ症候群に占める膜性腎症の頻度は、金沢大学で観察された過去 40 年間の比

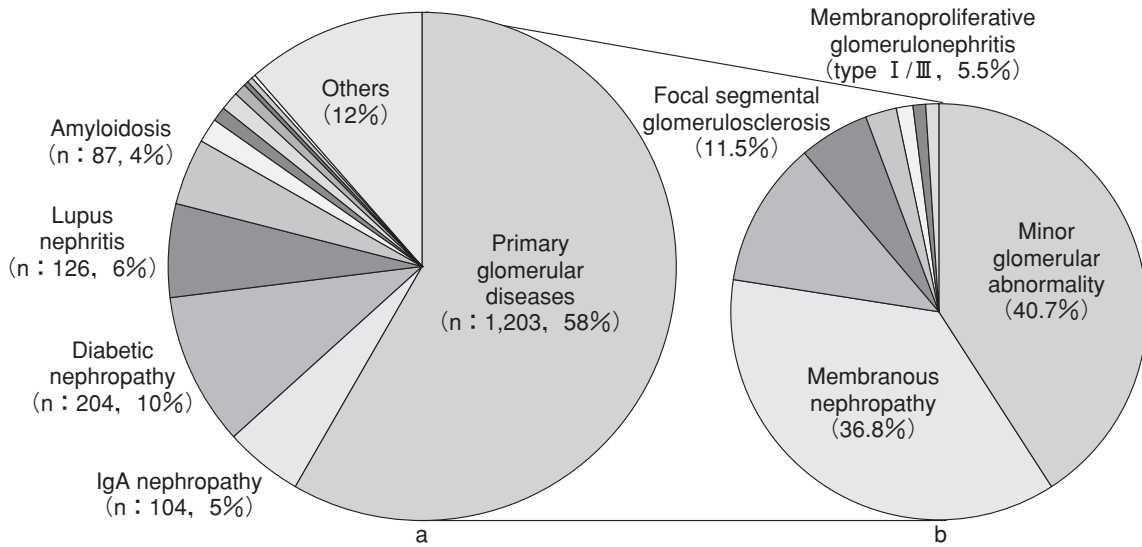


図 4 Glomerular lesions of nephrotic syndrome in Japan

J-RBR 2007~2010 registry : 2,066 cases in total, 1,203 cases in primary glomerular diseases
 Membranous nephropathy shared in 37 % of idiopathic nephrotic syndrome in Japan.

表 4 Pathology in primary nephrotic syndrome including IgA nephropathy

	Japan	Korea ¹⁶⁾	Brazil ¹⁵⁾	USA ¹⁷⁾					
Reported year	2011	2009	2010	1966					
Observed period	2007~2010	1987~2006	1993~2007	1975~1994					
Biopsied cases	8,670	1,818	9,617	1,056					
Nephrotic cases	n : 1,307 (%)	n : 611 (%)	n : 2,754 (%)	Total n : 340 (%)	Black n : 121 (%)	White n : 170 (%)			
MCNS	490	37.5	235	38.5	776	28.2	16	14	20
MN	443	33.9	157	25.7	698	25.3	33	24	36
FSGS	138	10.6	58	9.5	1,013	36.8	34	57	23
IgAN	104	8.0	68	11.1	158	5.7	7	2	8
MPGN(type I / III)	66	5.0	51	8.3	71	2.6	6	2	6
Mes PGN	30	2.3	—	—	38	1.4	—	—	—
Crescentic GN	13	1.0	—	—	—	—	—	—	—
Endocapillary PGN	12	0.9	—	—	—	—	—	—	—
Sclerotic GN	2	0.2	—	—	—	—	—	—	—
Others	9	0.7	42	6.9	—	—	4	1	6
	100.0	100.0	100.0	100.0	100	100	100	100	100

MCNS : minimal change nephrotic syndrome, PGN : proliferative glomerulonephritis

較においても約 25 % と大きな変化を認めない。

2. 一次性ネフローゼ症候群の病型と年齢層別分布：膜性腎症の臨床疫学

IgA 腎症を含まない一次性糸球体疾患 1,203 例の病型分類(図 4b)では、微小糸球体変化(微小変化型ネフローゼ症候群)が 40.7 %, 膜性腎症 36.8 %, 巣状分節性糸球体硬化

症 11.5 %, 膜性増殖性糸球体腎炎 (I 型, III 型) 5.5 % であった。これを IgA 腎症を含むネフローゼ症候群において、韓国, ブラジルおよび米国(人種別)と比較すると, アジア人(日本, 韓国)では巣状分節性糸球体硬化症の頻度が低く, 微小変化型の頻度が高いことが示される。また, IgA 腎症を含むネフローゼ症候群における膜性腎症の頻度は, わが

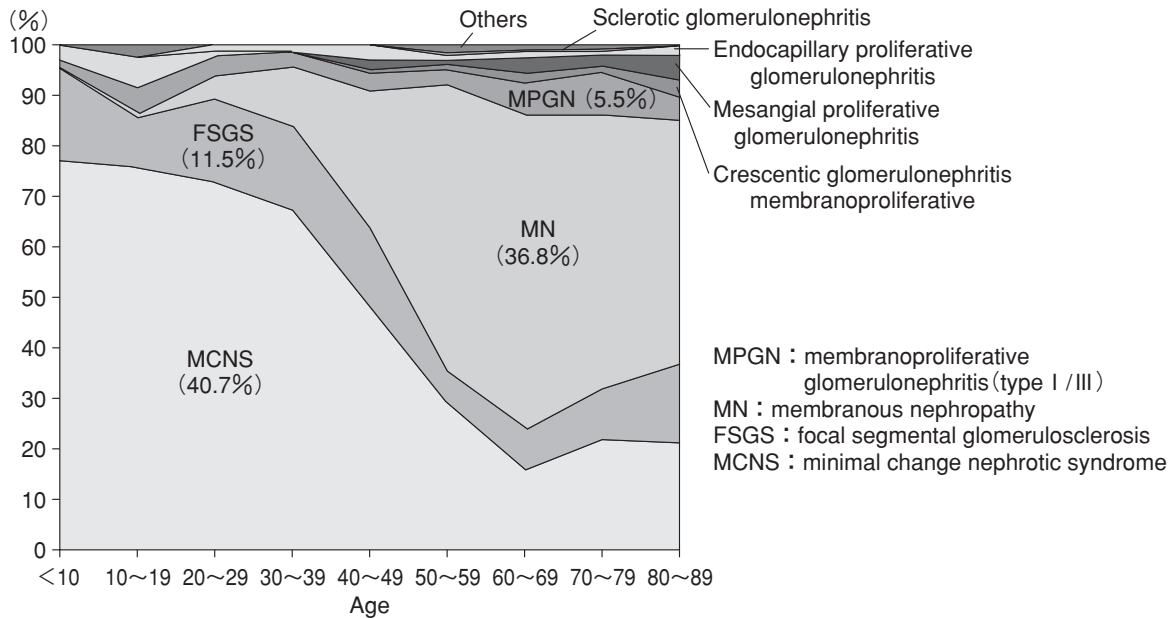


図5 Age related glomerular lesions of idiopathic nephrotic syndrome in Japan
J-RBR 2007~2010 registry : 1,203 cases in primary glomerular diseases except for IgA nephropathy

国において最も高かった(表4)。これは腎生検対象、特に後述する年齢(高齢化)を反映していると推測される。

年齢層別として10歳未満から90歳までの10歳毎に区別して登録された病因分類(図5)をみると、40歳未満では微小糸球体変化が77.0~67.4%を占めていた。一方、膜性腎症は主に20歳以後に登録され、50歳以後では48.3~61.9%の頻度であり、60歳以上の高齢者ネフローゼ症候群550例中317例(57.6%)と高かった。さらに、ネフローゼ症候群を伴う一次性膜性腎症443例における60歳以上の占める割合は317例(71.6%)であった。先の厚生労働省進行性腎障害調査研究班報告(1997~2001年, 1,008例)において、60歳以上(相対危険度1.98, 95%信頼区間1.20~3.28, $p=0.008$)が有意な腎不全危険因子であると指摘されており、本症の治療において高齢者の取り扱いが重要である⁷⁾。同じく、欧米でも予後危険因子として50歳以上、男性、ネフローゼ症候群、特に尿蛋白8~10g/日以上、血清クレアチニン値上昇が報告されており、予後因子としての年齢要素が確認されている¹⁾。

以上より、日本人の膜性腎症、特に一次性膜性腎症は、その疫学的・臨床的背景から約半数が腎不全危険因子を持ち、さらに約10%が高リスク群であると考えられる。今後、高齢者を主体とする膜性腎症の治療を行うにあたって、これらの点を十分に考慮する必要がある。

謝辞

腎臓病総合レジストリーの構築と登録にご協力いただきました施設と先生方に厚く御礼申し上げます。また、本研究は日本腎臓学会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補助金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」の支援を受けたことを付記して深謝いたします。

利益相反自己申告：著者 佐藤 博：講演料(第一三共株式会社)

文献

- Cattran D. Management of membranous nephropathy : When and what for treatment. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 1188-1194.
- Glasscock RJ. Secondary membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1992 ; 7(Suppl 1) : 64-71.
- Ronco P, Debiec H. Podocyte antigens and glomerular disease. *Nephron Exp Nephrol* 2007 ; 107 : e41-e46.
- Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 11-21.
- Polanco N, Gutierrez E, Covarsi A, et al. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 697-704.
- Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, et al. Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. *Kidney Int* 2004 ; 65 : 1400-1407.
- 堺 秀人, 黒川 清, 斉藤喬雄, 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 : 751-761.
8. Sugiyama H, Yokoyama H, Hiroshi Sato H, et al. Japan Renal Biopsy Registry : The first nationwide, web-based, and prospective registry system of renal biopsies in Japan. Clin Exp Nephrol (in press)
 9. Nationwide and long-term survey of primary glomerulonephritis in Japan as observed in 1,850 biopsied cases. Research Group on Progressive Chronic Renal Disease. Nephron 1999 ; 82 : 205-213.
 10. Li LS, Liu ZH. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China : analysis based on 13,519 renal biopsies. Kidney Int 2004 ; 66 : 920-923.
 11. Gesualdo L, Di Palma AM, Morrone LF, Strippoli G, Schena FP. The Italian experience of the national registry of renal biopsies. Kidney Int 2004 ; 66 : 890-894.
 12. Rychlik I, Jancova E, Tesar V, et al. The Czech registry of renal biopsies. Occurrence of renal diseases in the years 1994-2000. Nephrol Dial Transplant 2004 ; 19 : 3040-3049.
 13. Covic A, Schiller A, Volovat C, et al. Epidemiology of renal disease in Romania : a 10 year review of two regional renal biopsy databases. Nephrol Dial Transplant 2006 ; 21 : 419-424.
 14. Malafronte P, Mastroianni-Kirsztajn G, Betonico GN, et al. Paulista registry of glomerulonephritis : 5-year data report. Nephrol Dial Transplant 2006 ; 21 : 3098-3105.
 15. Polito MG, Moura LA, et al. An overview on frequency of renal biopsy diagnosis in Brazil : clinical and pathological patterns based on 9,617 native kidney biopsies. Nephrol Dial Transplant 2010 ; 25 : 490-496.
 16. Chang JH, Kim DK, Kim HW, et al. Changing prevalence of glomerular diseases in Korean adults : a review of 20 years of experience. Nephrol Dial Transplant 2009 ; 24 : 2406-2410.
 17. Korbet SM, Genchi RM, Borok RZ, Schwartz MM. The racial prevalence of glomerular lesions in nephritic adults. Am J Kidney Dis 1996 ; 27 : 647-651.