

特集：膜性腎症

二次性膜性腎症

木村行宏 今井裕一

はじめに

腎生検で基底膜のバブリング像、スパイク形成などの光顕所見と蛍光抗体法で基底膜に沿った IgG の顆粒状の沈着があれば、膜性腎症と診断している。明らかな疾患の合併がない場合を一次性膜性腎症とし、合併がある場合を二次性膜性腎症と呼んでいる。

ただし、膜性腎症の像を呈するモノクローナル性免疫グロブリン沈着症 (monoclonal immunoglobulin deposition disease : MIDD)^{1,2)} も報告されており、膜性腎症と診断するには、蛍光抗体法で重鎖だけでなく、軽鎖の沈着も評価し MIDD を除外する必要がある。

最近、一次性膜性腎症の病態が解明されてきているが、二次性の発症機序が一次性と同一であるかについては不明な点も多い。

本稿では、一次性膜性腎症の病態を再検討し、二次性膜性腎症の特徴についてまとめる。

膜性腎症の診断と monoclonal immunoglobulin deposition disease (MIDD) の除外

免疫グロブリン異常症を dysproteinemia と呼んでいるが、最近、糸球体に沈着している免疫グロブリンが単一成分の場合があることが判明した。特にモノクローナル IgG が沈着しメサンギウム増殖がある場合を、proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits (PGNMID) と称している³⁾。しかし IgG に限らず、IgA, IgM でも結節性病変、MPGN 様病変などの糸球体病変が生じることがあり、これらを light and heavy chain deposition disease (LHCDD) と称している⁴⁾。

さらに、膜性腎症と同じ病理組織型を示す monoclonal immunoglobulin deposition disease (MIDD) with membranous features (IgG1- κ , IgG3- κ , IgA1- λ)^{1,2)} が報告されている。もし蛍光抗体法で軽鎖を検討しなければ、これらは膜性腎症と見過ごされてしまう可能性がある。

MIDD with membranous features の発生頻度は 0.1 %程度ときわめて低いが、これら dysproteinemia によるものを除外して初めて膜性腎症と診断できることになる。

一次性膜性腎症と二次性膜性腎症の差異

一次性の場合、メサンギウム増殖はほとんどなく、分葉化あるいは分節性病変もないことが多い。一方、二次性では、軽度のメサンギウム増殖を伴う場合や分節性硬化、糸球体多核白血球浸潤がみられる⁵⁾。

蛍光抗体法では、一次性で IgG4 が優位であるが、二次性では IgG1, IgG2 が IgG4 と同等あるいはそれ以上になることが多い⁶⁾。

電子顕微鏡所見における高密度沈着物は、一次性ではほとんどが上皮下沈着 (subepithelial deposit) と基底膜内沈着 (intramembranous deposit) であるのに対し、二次性ではしばしばメサンギウム沈着 (mesangial deposit) や内皮下沈着 (subendothelial deposit) を伴っている⁷⁾ (表 1)。

IgG が糸球体基底膜を通過するメカニズム

糸球体基底膜には、サイズバリアとチャージバリアがあり、アルブミン (分子量 6 万) 以上の大きな物質は糸球体基底膜を通過しにくいとされている。この原則を破って IgG が基底膜の上皮側に沈着していることに関して、いくつかの考え方がある。

1. IgG のサブクラス

血清 IgG サブクラスは、IgG1 900 mg/dL, IgG2 300 mg/

表 1 一次膜性腎症と二次膜性腎症の差異

	一次膜性	二次膜性
光顕所見	メサングウム増殖なし 分葉化なし 分節性硬化なし	ときにメサングウム増殖あり 分節性硬化あり 多核白血球浸潤→悪性腫瘍関連が多い。
蛍光抗体法	IgG4 優位	IgG4 以外に IgG1, IgG2 が強陽性
電顕所見	Subepithelial deposit が主体, Intramembranous deposit も存在	Mesangial deposit や subendothelial deposit も存在

dL, IgG3 150 mg/dL, IgG4 50 mg/dL であるが、血中濃度が最も低い IgG4 が一次膜性腎症の糸球体基底膜上皮側に優位に沈着している。このことは、IgG4 が膜性腎症の発症機転に大きく関与していることを示唆している^{6,8,9)}。

一方、関節リウマチに対する治療薬としてのブシラミンによる二次膜性腎症では、IgG1, IgG2 が IgG4 と同等あるいはそれ以上に強く糸球体基底膜に沈着している¹⁰⁾。さらに、悪性腫瘍関連の二次膜性腎症でも同様の所見が得られている。すなわち、IgG1, IgG2 が IgG4 と共存している場合は、二次膜性腎症の可能性が高くなる(図)。その感度は 70%，特異度は 80%と報告されている¹¹⁾。

分子量 16 万の IgG が糸球体基底膜を通過するメカニズムとして、ヒンジ部分の SS 結合数が少ない IgG4 が半分子量になったり、あるいはねじれによって立体的分子サイズが変化したりすることも想定されている。膜性腎症の基本は、IgG4 が関連する腎炎であることが指摘されている¹²⁾。

2. Neonatal Fc receptor : FcRn

IgG が胎盤を通過する際には、neonatal Fc receptor (FcRn) が使用されている。FcRn は胎盤以外に腸管の細胞、肝細胞、糸球体内皮細胞、糸球体上皮細胞、尿管管上皮細胞の brush border にも発現している¹³⁾。

糸球体上皮細胞の FcRn は、基底膜を通過したアルブミンと IgG の糸球体での処理に関与している。一方、尿管管上皮細胞の FcRn は、糸球体を通過したアルブミンと IgG の再吸収を行っている¹⁴⁾。膜性腎症との関連については現時点で不明である。

糸球体基底膜を通過した IgG が上皮側に沈着するメカニズム

1. *in situ* immune complex formation

IgG と抗原が結合した循環免疫複合体は、当然 IgG の分

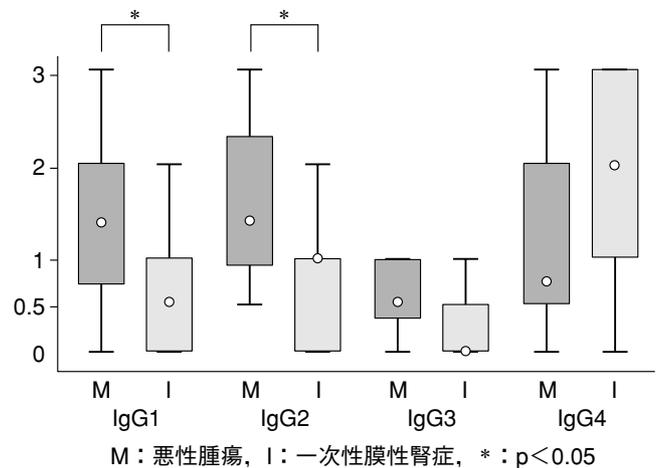


図 IgG subclasses in malignancy-associated MN

(文献 11 より引用)

子量より大きなものであることが想定される。このような巨大分子が基底膜を通過して上皮側に沈着することは考え難い。そこで、抗原と抗体が別個に基底膜を通過し、基底膜上皮側の局所で免疫複合体を形成するメカニズムが提示された (*in situ* immune complex formation)¹⁵⁾。

抗原としては、陰性荷電の基底膜と反応しやすい陽性荷電物質であることも推定されている。一方で、糸球体上皮細胞が産生する物質が抗原の候補としてもあげられてきた。

2. 抗原の解析

1) α -enolase

1999 年に Wakui ら¹⁶⁾は、膜性腎症の患者血清中に膜性腎症の患者腎臓組織と反応する IgG 抗体を検出し、対応する抗原として α -enolase であることを見出した。 α -enolase は、多くの生物に共通する糖分解酵素の一つであり、解糖以外の多様な働きを有している。heat shock protein family の一つであり、温度耐性、成長に関与している。また、

微生物の細胞膜表面に存在し plasmin (ogen) binding protein であり、組織侵襲とも関連している。

一次性膜性腎症では、抗 α -enolase 抗体は約 70% で陽性であり、二次性膜性腎症でも約 60% で陽性になる。膜性腎症以外に各種自己免疫疾患(血管炎、潰瘍性大腸炎 ulcerative colitis, クロウン病 Crohn's disease, 原発性硬化性胆管炎 primary sclerosing cholangitis, 肺胞蛋白症 pulmonary alveolar proteinosis¹⁷⁾)患者でも検出されている。

最近では、シトルリン化した enolase 蛋白に対する自己抗体が関節リウマチ患者で高頻度に出現することから、病態への関与が示唆されている¹⁸⁾。

膜性腎症では、糸球体に沈着する IgG のサブクラスは IgG4 が主体であるが、血中に存在している抗 α -enolase 抗体のサブクラスは IgG1 と IgG3 が主体であり、この食い違いを説明できていない。

2) Neutral endopeptidase

Neutral endopeptidase (NEP) (neprilysin, enkephalinase, CD10, EC 3.4.24.11) は、90~110 kDa の亜鉛依存性 metalloproteinase であり、common acute lymphoblastic leukemia antigen として同定されている。

脳組織、多核白血球、リンパ球に存在し、腎臓、肝臓、肺の上皮細胞にも発現することがわかっている。この酵素の働きは、制御ペプチドの代謝に関連し、細胞表面でのシグナルの除去に関与している。

腎臓では、尿細管の brush border, 糸球体上皮細胞, 血管平滑筋細胞に発現している。Debiec ら¹⁹⁾によると、NEP を欠損した母親が NEP の陽性である胎児を妊娠し、胎盤上の NEP が抗原として認識され抗体が産生される。児は出産直後からネフローゼ症候群を発症し、生後 4 週での腎生検では、NEP と抗 NEP 抗体(IgG4 型)が糸球体基底膜に沈着している所見が得られ、膜性腎症の抗原として NEP の関与を証明している。さらに出産後 11 カ月で抗 NEP 抗体が低下するとともに蛋白尿が減少している。

この論文は、局所的な抗原抗体反応が膜性腎症の発症に重要な役割を演じていることを示している。しかし、新生児のネフローゼ症候群の原因になる可能性はあるが、成人での膜性腎症の成因としては考え難い点で、成人の膜性腎症のモデルとは言い難い。

3) M-type phospholipase A2 receptor

2009 年に Beck ら²⁰⁾は、一次性膜性腎症(二次性を除外)の患者の約 70% に M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) に対する IgG4 抗体が存在することを報告した。PLA2R は、cysteine-rich domain (CysR), fibronectin type II

domain (FN II), 8 つの C-type lectin-like domains (CTLs), transmembrane domain (TM), short intracellular C terminal tail から成る分子量 185 kDa の糖蛋白であり、正常の糸球体上皮細胞表面に存在している the mannose receptor family に属している。

なぜ抗 PLA2R 抗体が生じるのかについては解明されていない。また、一次性膜性腎症患者の約 70% でしか陽性にならない理由も不明である。

4) Aldose reductase と Mn-SOD2

2010 年に Prunotto ら²¹⁾が、aldose reductase (AR) と Mn-SOD2 (SOD2) が一次性膜性腎症の抗原となることを報告した。

通常 AR と SOD2 は尿細管に発現しているが、糸球体内には存在していない。何らかのシグナルがあった際に糸球体上皮細胞で過剰産生された AR と SOD2 に対して IgG4 抗体が基底膜で免疫反応を起こすことが示された。

ただし、どのような状況が糸球体上皮細胞で AR や SOD2 が過剰発現を引き起こすかは不明である。また、二次性膜性腎症では AR や SOD2 の発現はごく微量である。

5) 膜性腎症の抗原についてのまとめ

これまで報告された膜性腎症の抗原に関するデータをまとめると表 2 になる。PLA2R, AR, SOD2 はいずれも一次性膜性腎症での意義が強調されている。一方、 α -enolase は二次性膜性腎症でも約 60% で陽性になる。特に、細菌の細胞表面に存在し、プラスミノーゲン結合性、フィブロネクチン結合性を有しており、生体に感染、侵入する際に重要な因子となっている。また、 α -enolase と c-mic 結合蛋白の遺伝子は同一遺伝子からできており、悪性腫瘍からも産生されることがわかっている。これらの発現によって免疫系が賦活されることも予想されている。1 つの抗体を有する患者が他の抗体を有するかについては、不明な点が残されている。

二次性膜性腎症を起こしやすい疾患

1. 自己免疫疾患 (autoimmune disease related MN)

全身性エリテマトーデス (SLE) では、特に V 型として分類されている。混合性結合組織病 (MCTD), Sjögren 症候群でも合併することがある。関節リウマチ (RA) 自体でも膜性腎症が起こりうるが、後述するようにブシラミン, D-ペニシラミン, 金製剤などの薬剤使用によっても生じる。

2. 造血幹細胞移植後腎症 (chronic GVHD related MN)

造血幹細胞移植後腎症は、120 日以内に急性腎不全にな

表 2 膜性腎症の抗原の候補

	α -enolase	Neutral endopeptidase	PLA2R	Aldose reductase	SOD2
発表年	1999	2002	2009	2010	2010
分子量	52 kDa	90~110 kDa	185 kDa	36, 48 kDa	95 kDa
発現部位	細菌, 原核細胞すべてに存在	尿管 brush border, 糸球体上皮細胞, 血管平滑筋細胞に存在	正常の糸球体上皮細胞表面に存在	通常, 皮質尿管に発現。 MN 以外の腎炎患者の糸球体にわずかに存在する。 水晶体, 網膜, シュワン細胞, 胎盤, そして赤血球にも存在	通常, 皮質尿管に発現。糸球体には通常存在しない。 細胞膜表面にはなくミトコンドリア内に存在。 H ₂ O ₂ による oxidation で糸球体上皮細胞に発現。 多くの細菌にも存在
機能	糖分解酵素, プラスミノゲン結合性, フィブロネクチン結合性, 悪性腫瘍で過剰発現	亜鉛依存性 metalloproteinase	Phospholipase A ₂ と結合	アルデヒド, ケト酸をアルコールに変換	スーパーオキシドアニオン ($\cdot\text{O}_2^-$) を酸素と過酸化水素へ不均化する酸化還元酵素である 4 つのサブユニットで形成
膜性腎症	一次性 70 % 二次性 60 %	遺伝子異常の母からの新生児	一次性のみ 70 %	一次性のみ	一次性のみ
抗原感作	感染症, 悪性腫瘍, 組織傷害により抗原提示	胎盤	不明	不明	不明

る場合と, 180 日以降にネフローゼ症候群や慢性腎不全を発症する場合がある。

造血幹細胞移植後の 5 年生存率が 50 %程度まで上昇してきており, 生命予後の延長に伴い慢性腎障害の患者実数が増加している。ネフローゼ症候群を呈する患者の半数は膜性腎症であり, 副腎皮質ステロイド薬の増量によって軽快することが知られている²²⁾。

3. 薬剤 (drug related MN)

前述の関節リウマチに使用されるブシラミン, D-ペニシラミン, 金製剤以外に, TNF- α 阻害薬 (エタネルセプト, インフリキシマブ, アダリムマブ) でも発症することが報告されている^{23,24)}。

また, チオプロリン (2-mercaptopropionylglycine, Thiola) はシスチン結石の治療薬であるが, 構造的にペニシラミンと類似しており, 膜性腎症を発症することがある^{25,26)}。高用量のカプトプリルでも膜性腎症の報告がある²⁷⁾。

NSAIDs としてジクロフェナクが多く報告されている

が, おそらく COX-2 阻害薬を含むすべての NSAIDs で発症する可能性があると思われる^{28,29)}。環境因子として, 水銀中毒³⁰⁾, ホルムアルデヒドへの慢性曝露³¹⁾での報告もみられる。

4. 感染症 (infection related MN)

B 型肝炎ウイルス (HBV) では, 小児あるいはキャリアでの膜性腎症の発症が多い³²⁾。HBs 抗原の重要性³²⁾あるいは HBe 抗原と抗 HBe 抗体の反応の重要性³³⁾が報告されている。電顕では, virus-like particle が基底膜内にみられたり, メサンギウム領域での electron dense deposit がみられたりする。血清学的にはトランスアミナーゼは正常ないしやや高いが, seroconversion によってネフローゼ症候群が軽快することもある³⁴⁾。

C 型肝炎ウイルス (HCV) では, クリオグロブリン関連膜性増殖性糸球体腎炎の頻度が高い³⁵⁾が, それ以外に, IgA 腎症, とくに膜性腎症も生じる³⁶⁾。また HCV 陰性の腎移植患者と比べ, HCV 陽性の腎移植患者に膜性腎症の割合が

高いとする報告³⁷⁾もある。

細菌感染症としては、*Actinomyces*³⁸⁾、*Helicobacter pylori*³⁹⁾、梅毒^{40,41)}なども知られている。また、マラリア、フィラリア、住血吸虫症の報告もある。

5. 悪性腫瘍(malignancy related MN)

膜性腎症と診断された患者の5~22%(特に65歳以上)には悪性腫瘍が合併することが知られている^{11,42)}。主に固形癌(肺、腎臓、消化管など)⁴³⁾であるが、胸腺腫⁴⁴⁾でも生じる。また、血液悪性腫瘍⁴⁵⁾で発症することもある。特に、糸球体内に多核白血球の浸潤が多い場合は悪性腫瘍関連膜性腎症の可能性がある⁴²⁾。また、膜性腎症の診断後数年以内に腫瘍が顕在化することもあり注意が必要である⁴³⁾。

まとめ：二次性膜性腎症のアプローチ

1) 光顕所見で、基底膜の変化とともにメサンギウム増殖、分葉化、分節性硬化、糸球体多核白血球浸潤がある場合は、二次性の可能性が高い。

2) 蛍光抗体法で重鎖と同時に κ 鎖、 λ 鎖を検討し、monoclonal immunoglobulin deposition disease with membranous features を除外する必要がある。

3) IgG サブクラスの検討：IgG4 単独あるいは、IgG4 優位の沈着であれば一次性的可能性が高い。IgG1, IgG2 が優位の沈着の場合は二次性的可能性が高い。

4) 電顕所見で mesangial deposit や subendothelial deposit がある場合は、二次性的可能性が高い。

5) 二次性的可能性が高い場合は、自己免疫疾患、感染症、悪性腫瘍をチェックする。腎生検時点で合併していない場合でも、数年後に発症することもあるので注意して観察する。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. Komatsuda A, Masai R, Ohtani H, et al. Monoclonal immunoglobulin deposition disease associated with membranous features. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ; 23 : 3888-3894.
2. Miura N, Uemura Y, Suzuki N, et al. An IgA1-lambda-type monoclonal immunoglobulin deposition disease associated with membranous features in a patient with chronic hepatitis C viral infection and rectal cancer. *Clin Exp Nephrol* 2010 ; 14 : 90-93.
3. Markowitz GS. Dysproteinemia and the kidney. *Adv Anat Pathol* 2004 ; 11 : 49-63.
4. Masai R, Wakui H, Togashi M, et al. Clinicopathological fea-

5. Schwartz MM. Membranous glomerulonephritis. In : Heptinstall RH (ed). *Pathology of the Kidney* (4th ed), Boston : Little, Brown and Company, 1992 : 559-626.
6. Imai H, Hamai K, Komatsuda A, Ohtani H, Miura AB. IgG subclasses in patients with membranoproliferative glomerulonephritis, membranous nephropathy, and lupus nephritis. *Kidney Int* 1997 ; 51 : 270-276.
7. Jennette JC, Iskandar SS, Dalldorf FG. Pathologic differentiation between lupus and nonlupus membranous glomerulopathy. *Kidney Int* 1983 ; 24 : 377.
8. Lewis EJ, Busch GJ, Schur PH. Gamma G globulin subgroup composition of the glomerular deposits in human renal diseases. *JCI* 1970 ; 49 : 1103-1113.
9. Doi T, Mayumi M, Kanatsu K, Suehiro F, Hamashima Y. Distribution of IgG subclasses in membranous nephropathy. *Clin Exp Immunol* 1984 ; 58 : 57-62.
10. Nagahama K, Matsushita H, Hara M, et al. Bucillamine induces membranous glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 39 : 706-712.
11. Ohtani H, Wakui H, Komatsuda A, et al. Distribution of glomerular IgG subclass deposits in malignancy-associated membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19 : 574-579.
12. Oliveira DBG. Membranous nephropathy : an IgG4-mediated disease. *Lancet* 1998 ; 351 : 670-671.
13. Akilesh S, Huber TB, Wu H, et al. Podocytes use FcRn to clear IgG from the glomerular basement membrane. *PNAS* 2008 ; 105 : 967-972.
14. Sarav M, Wang Y, Hack BK, et al. Renal FcRn reclaims albumin but facilitates elimination of IgG. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 1941-1952.
15. Salant DJ, Darby C, Couser WG. Experimental membranous glomerulonephritis in rats. Quantitative studies of glomerular immune deposit formation in isolated glomeruli and whole animals. *J Clin Invest* 1980 ; 66 : 71-81.
16. Wakui H, Imai H, Komatsuda A, Miura AB. Circulating antibodies against a-enolase in patients with primary membranous nephropathy (MN). *Clin Exp Immunol* 1999 ; 118 : 445-450.
17. Yamada H, Miura N, Kitagawa W, et al. Membranous nephropathy and pulmonary alveolar proteinosis. *Intern Med* 2007 ; 46 : 1441-1446.
18. Goëb V, Thomas-L'Otelier M, Daveau R, et al. Candidate autoantigens identified by mass spectrometry in early rheumatoid arthritis are chaperones and citrullinated glycolytic enzymes. *Arthritis Research & Therapy* 2009 ; 11 : R38 (doi : 10.1186/ar2644)
19. Debiec H, Guignon V, Mougenot B, et al. Antenatal membranous glomerulonephritis from to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 2053-2060.
20. Beck LH Jr, Bonegio RGB, Lambeau G, et al. M-type phos-

- pholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 11-21.
21. Prunotto M, Carnevali ML, Candiano G, et al. Autoimmunity in membranous nephropathy targets aldose reductase and SOD2. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 507-519.
 22. Imai H, Oyama Y, Miura AB, Endoh M, Sakai H. Hematopoietic cell transplantation-related nephropathy in Japan. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 36 : 474-480.
 23. Stokes MB, Foster K, Markowitz GS, et al. Development of glomerulonephritis during anti-TNF-alpha therapy for rheumatoid arthritis. *Nephrol Dial Transplant* 2005 ; 20 : 1400-1406.
 24. Chin G, Luxton G, Harvey JM. Infliximab and nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2005 ; 20 : 2824-2826.
 25. Shibasaki T, Murai S, Kodama K, Nakano H, Ishimoto F, Sakai O. A case of nephrotic syndrome due to alpha-mercapto-propionyl glycine in a patient with familial cystinuria. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1990 ; 32 : 933-937.
 26. Lindell A, Denneberg T, Eneström S, Fich C, Skogh T. Membranous glomerulonephritis induced by 2-mercapto-propionylglycine (2-MPG). *Clin Nephrol* 1990 ; 34 : 108-115.
 27. Sturgill BC, Shearlock KT. Membranous glomerulopathy and nephrotic syndrome after captopril therapy. *JAMA* 1983 ; 250 : 2343-2345.
 28. Radford MG Jr, Holley KE, Grande JP, et al. Reversible membranous nephropathy associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *JAMA* 1996 ; 276 : 466-469.
 29. Markowitz GS, Falkowitz DC, Isom R, et al. Membranous glomerulopathy and acute interstitial nephritis following treatment with celecoxib. *Clin Nephrol* 2003 ; 59 : 137-142.
 30. Li SJ, Zhang SH, Chen HP, et al. Mercury-induced membranous nephropathy : clinical and pathological features. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 439-444.
 31. Breyse P, Couser WG, Alpers CE, Nelson K, Gaur L, Johnson RJ. Membranous nephropathy and formaldehyde exposure. *Ann Intern Med* 1994 ; 120 : 396-397.
 32. Kleinknecht C, Levy M, Peix A, Broyer M, Courtecuisse V. Membranous glomerulonephritis and hepatitis B surface antigen in children. *J Pediatr* 1979 ; 95 : 946-952.
 33. Hsu HC, Wu CY, Lin CY, Lin GJ, Chen CH, Huang FY. Membranous nephropathy in 52 hepatitis B surface antigen (HBsAg) carrier children in Taiwan. *Kidney Int* 1989 ; 36 : 1103-1107.
 34. Akimoto T, Otake T, Tanaka A, et al. Steroid treatment in patients with membranous nephropathy and hepatitis B virus surface antigenemia : a report of two cases. *Clin Exp Nephrol* 2011 ; 15 : 289-293.
 35. Johnson RJ, Willson R, Yamabe H, et al. Renal manifestations of hepatitis C virus infection. *Kidney Int* 1994 ; 46 : 1255-1263.
 36. Komatsuda A, Imai H, Wakui H, et al. Clinicopathological analysis and therapy in hepatitis C virus-associated nephropathy. *Intern Med* 1996 ; 35 : 529-533.
 37. Morales JM, Pascual-Capdevila J, Campistol JM, et al. Membranous glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection in renal transplant patients. *Transplantation* 1997 ; 63 : 1634-1639.
 38. Yoon SY, Lee SC, Park YJ, Rha SH. Remission of proteinuria with treatment of *Actinomyces* infection : eradicating a cause of secondary membranous glomerulopathy suppresses nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 3236-3239.
 39. Nagashima R, Maeda K, Yuda F, Kudo K, Saitoh M, Takahashi T. *Helicobacter pylori* antigen in the glomeruli of patients with membranous nephropathy. *Virchows Arch* 1997 ; 431 : 235-239.
 40. O'Regan S, Fong JS, de Chadarevian JP, Rishikof JR, Drummond KN. Treponemal antigens in congenital and acquired syphilitic nephritis : demonstration by immunofluorescence studies. *Ann Intern Med* 1976 ; 85 : 325-327.
 41. Hunte W, al-Ghraoui F, Cohen RJ. Secondary syphilis and the nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1993 ; 3 : 1351-1355.
 42. Lefaucheur C, Stengel B, Nochy D, et al. Membranous nephropathy and cancer : Epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association. *Kidney Int* 2006 ; 70 : 1510-1517.
 43. Bjørneklett R, Vikse BE, Svarstad E, et al. Long-term risk of cancer in membranous nephropathy patients. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 50 : 396-403.
 44. Karras A, de Montpreville V, Fakhouri F, Grünfeld JP, Lesavre P ; Groupe d'Etudes des Néphropathies Associées aux Thymomes. Renal and thymic pathology in thymoma-associated nephropathy : report of 21 cases and review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2005 ; 20 : 1075-1082.
 45. Da'as N, Polliack A, Cohen Y, et al. Kidney involvement and renal manifestations in non-Hodgkin's lymphoma and lymphocytic leukemia : a retrospective study in 700 patients. *Eur J Haematol* 2001 ; 67 : 158-164.