

## 二次性膜性腎症：膜性ループス腎炎をめぐる話題

湯村 和子

ループス腎炎(lupus nephritis : LN)は、全身性エリテマトーデス(systemic lupus nephritis : SLE)による腎障害である。SLEのうちLNの発症頻度は50~60%という報告が多い。2003年に新しくISN/RPSによるLNの組織分類が提案され、本邦でも国際的にも<sup>1)</sup>熟知され、多少の問題点・検討課題も出てきている。LNの組織分類のなかで膜性ループス腎炎(membranous LN : MLN)はclass Vになる。本稿では、MLNの病理学的所見の変遷を述べるとともに、臨床病態も明らかにし、MLNをよりスマートに理解・把握していただきたい。

ループス腎炎では臨床的に、腎機能の悪化(血清クレアチニンの上昇)、低補体血症や抗ds-DNA抗体上昇の頻度が高いが、尿蛋白の程度やネフローゼ状態の出現頻度には差がなかったというデータも付記してある。一般的なMLNの臨床的特徴と類似しており、また、米国ではSLEの発症はアフリカ系人種に多発しており、この報告は、アフリカ系米国人を対象としている点で興味深い。

### 膜性ループス腎炎の発症頻度

多彩なLNの組織型のうちMLNの発症頻度は、報告では8~23%であり、平均15%程度と認識されていることが多い。最近、アフリカ系米国人のMLNは、LNのうち40%と驚異的な発症高頻度であったとの報告がある<sup>2)</sup>。ここでは、MLNとびまん性ループス腎炎を比較し、びまん性ループス腎炎では臨床的に、腎機能の悪化(血清クレアチニンの上昇)、低補体血症や抗ds-DNA抗体上昇の頻度が高いが、尿蛋白の程度やネフローゼ状態の出現頻度には差がなかったというデータも付記してある。一般的なMLNの臨床的特徴と類似しており、また、米国ではSLEの発症はアフリカ系人種に多発しており、この報告は、アフリカ系米国人を対象としている点で興味深い。

### 膜性ループス腎炎の病理組織学的変遷と臨床像

上皮側沈着優位でMLNと分類された組織型の腎予後は、古くからの多くの論文においても、少なくとも5年腎生存率は軽微なLNの組織所見の組織型と変わらない。

一方、MLNを組織学的に分類するにしても、どのような病理組織学的定義に基づいてMLNと診断しているのかわかっておかなければならない。図1にMLNと組織診断をする場合の定義の変遷を示す。1982年のWHO臨床分類のLN組織分類では、class Va, b, c, dと細分類され、こ

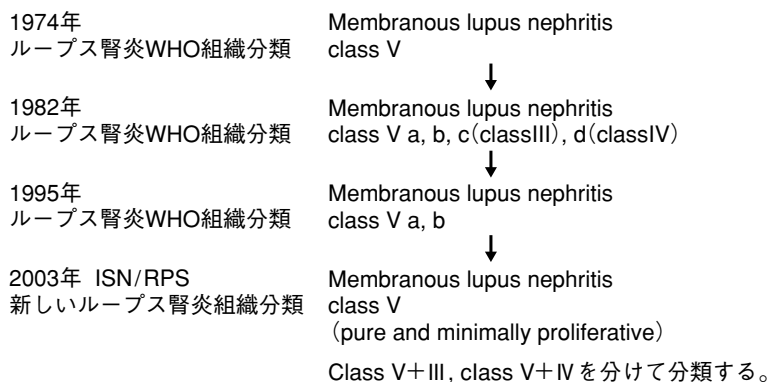


図1 膜性ループス腎炎の組織分類の変遷

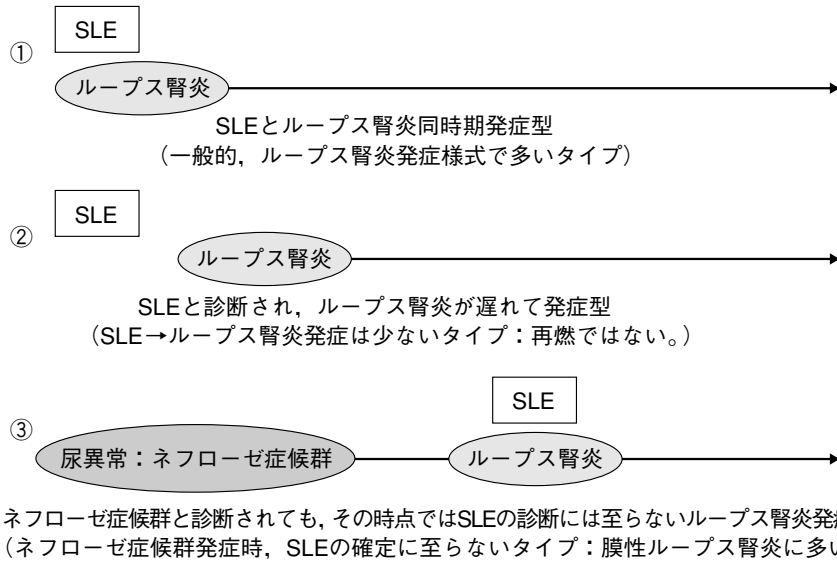


図2 ループス腎炎の発症様式

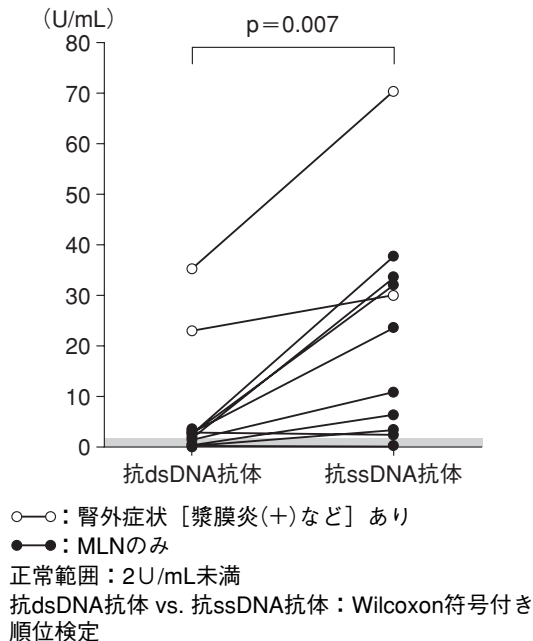


図3 膜性ループス腎炎の抗 dsDNA 抗体と抗 ssDNA 抗体の関係(未治療時)

れらを MLN と記載している。この分類は、新しい ISN/RPS の LN 組織分類での、class V は class Va, b に相当し、class V + class III は class Vc であり、class V + class IV は class Vd に相当するのではないかと考えられる<sup>3)</sup>。途中、1995 年の WHO の LN 組織分類では、pure MLN を class V としており、細分化された MLN の分類はない。

MLN も他の組織型と同様、臨床的に SLE の分類基準を満たさないと LN と病理診断はできない。病理学的に特発

性膜性腎症と比較してみると、より MLN に近い蛍光抗体法(酵素抗体法)所見の C1q 沈着や、IgG サブクラスの沈着パターン<sup>4,5)</sup>、電顕的に、内皮細胞内の virus-like particle の存在、メサンギウム領域への electron dense deposit<sup>6)</sup>や上皮側沈着物の大小不同の傾向などを認めていても、SLE の臨床診断ができていないと MLN と病理組織診断を下すことはできない<sup>7,8)</sup>。つまり、このように MLN が組織学的に最も疑われる場合でも、病理所見として「MLN が疑われる」との記載にとどまる。

われわれは、増殖性活動性病変を伴う class V + class III and Class V + class IV<sup>9)</sup> に class V + class IV を加え 1 つのグループとし class V のグループと比較検討した<sup>10)</sup>。

結果は、Class V + class IV 群のほうが、年齢が高く、高血圧やネフローゼ症候群をきたす頻度も高く、血尿の程度も強かった。当然、腎機能の低下も有意であったが、低補体血症出現の頻度には差がなかった(data not shown)。

図2にSLEの発症とLNの発症時期の関係を示す。最も多い発症様式は、SLEと診断した時点で、LNも発症しているパターン(同時期発症型)である。ときに、SLEと診断した時点ではLNは認めず(尿異常がない)、経過中にLNが加わってくる場合もある。MLNにおいては、尿異常やネフローゼ症候群で発症し、その時点ではSLEの分類基準の4項目以上満たさず、SLEの診断に至らない場合がしばしば見受けられる。われわれが報告した症例では<sup>7)</sup>、ネフローゼ症候群で発症時、臨床的には、二次性の膜性腎症(membranous nephropathy: MN)を疑わせる検査異常などは認めなかったが、2回目ネフローゼ症候群再発時にSLE

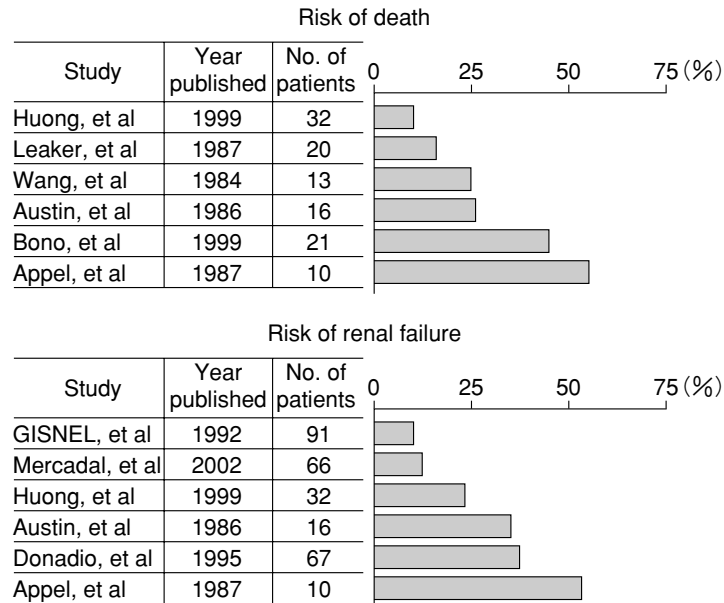


図 4 膜性ループス腎炎の生命予後・腎予後  
(文献 10 より引用, 抜粋: 10 年以上, 10 例以上の患者を対象とした論文)

と診断がついた。MLN ではこのような発症パターンが高頻度である。このように腎炎再発時などに、SLE としての徴候・検査異常が現れ診断が確定し、このときのネフローゼ症候群が MLN によるものと診断できるタイプが多い (SLE 発症遅延型)。

MLN の臨床的特徴を種々の報告からまとめてみると、1) 抗 dsDNA 抗体が陰性かあるいは低値、2) 検診で見つかる頻度が高い、3) 低補体血症の頻度が低い、4) ネフローゼ症候群を示していても腎機能の低下が少ない、5) 血尿を認めるが、血尿の程度が軽度である、などがあげられる。さらに、われわれの症例で、MLN において、抗 ssDNA 抗体が発症前から上昇した興味ある所見を報告<sup>7)</sup>したが、1) に関連し、図 3 に示すように、組織型 MLN の患者で抗 dsDNA 抗体と抗 ssDNA 抗体の関係をみてみると、発熱、漿膜炎などの多彩な臨床症状を伴う場合は、MLN でも抗 dsDNA 抗体も高値を認めるが、このような臨床所見が乏しい MLN の場合、抗 ds-DNA 抗体が低いか陰性にもかかわらず、抗 ss-DAN 抗体が高値である例が多いことがあげられるが、この意義などに関しては不明である。

### 膜性ループス腎炎の予後

SLE では全体に治療は向上し長期生存が可能になってきている。近年、図 4<sup>11)</sup>で示すが、年々 MLN の生命予後、腎予後の改善が著しい<sup>11,12)</sup>。以前より、MLN の短期的腎予

後は良好との報告が目立ったが、長期 15 年の LN の腎予後を検討した報告では、びまん性ループス腎炎は比較的寛解率が良いが、むしろ MLN は寛解率が低く、腎予後もびまん性ループス腎炎同様不良であった<sup>13)</sup>。MLN の腎予後不良の要因の一つに蛋白尿持続があげられるようになってきている<sup>12~14)</sup>。短期的には、腎機能の低下がないことは、特発性、二次性にかかわらず膜性腎症に共通した所見であるが、MLN の場合、免疫学的に活動性が低く、腎機能の低下のない組織型であっても、治療を軽減してはいけない。特に、腎生検を実施し、class V に class III や class IV のような活動性の高い増殖性病変が加わったり<sup>14)</sup>、間質病変を認めたり、組織型の移行 (2 回腎生検を行った場合) などの所見があれば<sup>12)</sup>、より治療薬の選択を適正に行い、持続する蛋白尿の消失に注意を払う時代になったと言える。長期にわたる毒性の低い蛋白尿の減少・消失 (寛解) 維持をターゲットにした治療で、MLN の生命・腎予後の更なる改善が期待できる。

### 膜性ループス腎炎における治療の動向

びまん性ループス腎炎は LN の代表的組織型であり、腎予後不良の象徴であったが、最近の治療の進歩により、びまん性ループス腎炎の腎予後の改善は著しい。

2008 年、本邦においてタクロリムスが LN の保険適用になり、広くいずれの組織型にもかかわらず LN に使用され

るようになった<sup>15)</sup>。アジアを中心とした諸外国でも<sup>16~19)</sup>、本邦の報告<sup>19~22)</sup>でも、頻度の点からもびまん性ループス腎炎を中心に使用されていることが多い。これらはまだ、短期的な報告(1年以内が多い)であるが、蛋白尿減少に効果があり、従来行われてきた維持療法、標準治療やRAS系阻害薬(アンジオテンシンII変換酵素阻害薬やアンジオテンシンII受容体拮抗薬)使用でも、抵抗性の蛋白尿にも効果を認めている。副作用の点は、腎生検でタクロリムス使用による血管毒性を確認した報告はあるが、高血糖や感染、血清クレアチニンの上昇や高血圧など、今のところ重大な報告は少ない。またMLNに対して、アザチオプリンまたは経口シクロホスファミド投与のコントロール群とタクロリムス使用群との比較検討を行い、12週間で尿蛋白の完全あるいは不完全寛解率には差がなかったが、6カ月目の尿蛋白減少率(76% vs 47%)に有意差( $p=0.028$ )が認められ、経過観察中の再燃率にも差が認められた( $p=0.027$ )報告<sup>23)</sup>もある。

最近、LNにリツキシマブなどの生物学的製剤の使用も試みられ、MLNでも寛解の報告<sup>23)</sup>はあるが、重症例や再燃例に使用すべきで、第一選択薬とはなりえないと考えられている<sup>24~26)</sup>。

### 膜性ループス腎炎をどう治療していくべきか

LNの治療は、寛解導入と維持療法に分けられるようになってきている。SLE患者が長期生存できるようになり、維持療法が重要になってきている<sup>27)</sup>。いずれのLNの組織型であっても寛解導入は、6カ月を目安に治療すべきであろう。LNの組織型により、治療のウエイトを変えるかということになるが、びまん性ループス腎炎の治療について述べる機会は多いが、MLNの治療にスポットを当てた論文は少ない<sup>28)</sup>。

MLNの治療は、抗dsDNA抗体が低く、免疫複合体の除去を目的に行う血漿交換療法の機会も少なく、腎機能の悪化の阻止を急速に行うことも少ない。しかし、class V; class III, class V+class IVではネフローゼ症候群を示し、10%が腎不全に移行するといわれている。尿蛋白の少ないMLNの場合、RAS系阻害薬を適切に使用し、心血管系のイベントのリスクを下げることも重要である。ネフローゼ症候群を示すようなMLNの治療は、特発性膜性腎症の治療に準じ、さらに、Class V+class IVでは、カルシニューリン阻害薬にMMFの併用がよく、基本にステロイド薬を使用しつつ低用量・短期間のシクロホスファミド静注療法の併用や

アザチオプリンも使用しながら、寛解導入を図り、MMFやアザチオプリンでの維持療法に移行すべきとしている。

LNの組織型により臨床病態が異なるが、本邦においては基本的なステロイドパルス療法や副腎皮質ステロイド以外の免疫抑制薬の併用は、比較的腎機能が落ち着いているMLNでも、びまん性ループス腎炎とほぼ同等に行い、LNの保険適用になっているカルシニューリン阻害薬のタクロリムスとプリン代謝拮抗薬であるミゾリピンを併用し<sup>29)</sup>、効果的に寛解導入を図るべきである。その後の維持療法も、MLNもびまん性ループス腎炎でも変わりなく、長期的にみて、尿蛋白の持続は腎不全への移行の危険因子であることは間違いないので、MLNの治療においても、長期的治療方針を打ち立て、尿蛋白消失の寛解維持療法、そして再燃しない、毒性が低く安全な薬物を選択し、長期にわたるコントロール治療を行うべきである<sup>30)</sup>。

注：治療に関しての報告で、治療薬名は記載しているが、投与量や投与方法に関する詳細は、報告されている人種により投与量は大きく異なるため割愛している。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

### 文献

1. Markowitz GS, D'Agati VD. The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: An assessment at 3 years. *Kidney Int* 2007; 71: 491-495.
2. Bhinder S, Singh A, Majithia V. Membranous (class V) renal disease in systemic lupus erythematosus may be more common than previously reported: results of a 6-year retrospective analysis. *Am J Med Sci* 2010; 339: 230-232.
3. Pasquali S, Banfi G, Zucchelli A, Moroni G, Ponticelli C, Zucchelli P. Lupus membranous nephropathy: long-term outcome. *Clin Nephrol* 1993; 39: 175-182.
4. Doi T, Mayumi M, Kanatsu K, Suehiro F, Hamashima Y. Distribution of IgG subclass in membranous nephropathy. *Clin Exp Immunol* 1984; 58: 57-62.
5. Imai H, Hamai K, Komatsuda A, Ohtani H, Miura A. IgG subclasses in patients with membranoproliferative glomerulonephritis, membranous nephropathy, and lupus nephritis. *Kidney Int* 1997; 51: 270-276.
6. Honig C, Mouradian JA, Montoliu J, Suisin M, Sherman RL. Mesangial electron-dense deposits in membranous nephropathy. *Lab Inv* 1980; 42: 427-432.
7. Yumura W, Suganuma S, Nitta K, Sano Y, Uchida K, Nihei H. Prolonged membranous lupus nephritis with change of anti-dsDNA antibody titer and repeated renal relapse. *Clin Exp Nephrol* 2004; 8: 363-368.



8. 湯村和子. ループス腎炎—多彩な組織型. 湯村和子(監)臨床のための腎病理. 東京:日本医事新報社, 2010:148-163.
9. 菅沼信也, 湯村和子, 内田啓子, 新田孝作, 二瓶 宏. 膜性ループス腎炎の臨床病理学的検討. 東女医大誌 2004; 12:680-689.
10. Suganuma S, Yumura W, Uchida K, Nitta K, Nihei H. Clinicopathological characteristics of membranous lupus nephritis. *Nephrology* 2005; 10(Suppl 1):A46-47.
11. Austin HA, Illei GG. Membranous lupus nephritis. *Lupus* 2005; 14:65-71.
12. Sun HO, Hu WX, Xei HL, Zhang HT, Chen HP, Zeng LH, Leu ZH, Li LS. Long-term outcome of Chinese patients with membranous lupus nephritis. *Lupus* 2005; 17:56-61.
13. Tokano Y, Amano H, Takai S, Yamanaka K, Sugawara M, Takasaki Y, Hashimoto H. Long-term prognosis in lupus nephritis: relation to the renal biopsy data, therapy, and grade of remission. *Jap J Rheumatol* 1999; 9:135-145.
14. Yokoyama H, Okuyama H, Yamaya H. Clinicopathological insights into lupus glomerulonephritis in Japanese and Asians. *Clin Exp Nephrol* 2011; 15:321-330.
15. Miyasaka N, Kawai S, Hashimoto H. Efficacy and safety of tacrolimus for lupus nephritis: A placebo-controlled double-blind multicenter study. *Mod Rheumatol* 2009; 19:606-615.
16. Moc CC, Tong KH, To CH, Siu YP, Au TC. Tacrolimus for induction therapy of diffuse proliferative lupus nephritis: an open-labeled pilot study. *Kidney Int* 2005; 68:813-817.
17. Tse KC, Lam MF, Tang SC, Tang CS, Chan TM. A pilot study on tacrolimus treatment in membranous or quiescent lupus nephritis with proteinuria resistant to angiotensin inhibition or blockade. *Lupus* 2007; 16:46-51.
18. Lee T, Oh KH, Joo KW, Kim YS, Ahn C, Han JS, Kim S, Chin HJ. Tacrolimus is an alternative therapeutic option for treatment of refractory lupus nephritis. *Lupus* 2010; 19:974-980.
19. Lee YH, Lee HS, Choi SJ, Dai Ji J, Song GG. Efficacy and safety of tacrolimus therapy for lupus nephritis: a systematic review of clinical trials. *Lupus* 2011; 20:636-640.
20. Asamiya Y, Uchida K, Otsubo S, Takei T, Nitta K. Clinical assessment of tacrolimus therapy in lupus nephritis. One year follow-up study in a single center. *Nephron Clin Pract* 2009; 113:c330-336.
21. Tanaka H, Oki E, Tsuruga K, Yashiro T, Hanada I, Ito E. Management of young patients with lupus nephritis using tacrolimus administered as a single daily dose. *Clin Nephrol* 2009; 72:430-432.
22. Uchino A, Tsukamoto H, Nakashima H, Yoshizawa S, Furugo I, Mitoma H, Oryoji K, Shimoda T, Niuro H, Tada Y, Yano T, Nonaka T, Oishi R, Akashi K, Horiuchi T. Tacrolimus is effective for lupus nephritis patients with persistent proteinuria. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28:6-12.
23. Szeto CC, Kwan CH, Lai FM, Tam LS, Li EK, Chow KM, Gang W, Li PK, Chin HJ. Tacrolimus for the treatment of systemic lupus erythematosus with pure class V nephritis. *Rheumatology* 2008; 47:1678-1681.
24. Jacobson SH, van Vollenhoven R, Gunnarsson I. Rituximab-induced long-term remission of membranous lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:1742-1743.
25. Jonsdottir T, Gunnarsson I, Mourao AF, Lu TY, van Vollenhoven RF, Isenberg D. Clinical improvements in proliferative vs membranous lupus nephritis following B-cell depletion: pooled data from two cohorts. *Rheumatology* 2010; 49:1502-1504.
26. Ramos-Casals M, Diaz-Lagares C, Soto-Cardenas MJ, Brito-Zeron P, Cuadrado MJ, Sanna G, Bertolaccini-L, Khamashta MA. Rituximab therapy in lupus nephritis: current clinical evidence. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011; 40:159-169.
27. Bomback AS, Appel GB. Updates on the treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:2028-2035.
28. Beck LH Jr, Salant DJ. Treatment of membranous lupus nephritis: Where are we now? *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:690-691.
29. 野村篤史, 岡田正人. ループス腎炎:免疫抑制薬の併用療法. *リウマチ科* 2010; 44:266-270.
30. 湯村和子. 全身性エリテマトーデス. *日内誌* 2011; 100:1227-1236.