

ミコフェノール酸モフェチル (MMF) とステロイドの併用療法で不完全寛解 I 型が得られた特発性膜性増殖性糸球体腎炎の 1 例

森 雄太郎*¹ 涓原克仁*¹ 山口若葉*¹ 藤井徹郎*¹
戸田孝之*¹ 長田道夫*² 松井則明*¹

A case of combination therapy with MMF and steroids for idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis

Yutaro MORI*¹, Katsuhito IHARA*¹, Wakaba YAMAGUCHI*¹, Tetsuro FUJII*¹,
Takayuki TODA*¹, Michio NAGATA*², and Noriaki MATSUI*¹

*¹Division of Nephrology, Tsuchiura Kyodo General Hospital,

*²Department of Pathology, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan

要 旨

症例は 26 歳，男性。2010 年 1 月ネフローゼ症候群をきたし近医を受診。ステロイドの内服を開始されたが，2～3 g/日程度の尿蛋白は持続し，当科へ紹介。腎生検の結果特発性膜性増殖性糸球体腎炎 I 型と診断した。5 月にステロイドパルス療法を実施したが効果は限定的であり，最低で 700 mg/日程度の尿蛋白が持続，退院し仕事を再開すると 1 g/日以上尿蛋白が出る状態が続いた。シスタチン C 1.33 mg/L と軽度の腎機能障害はすでに出現している状況であり，尿潜血も 3+，沈渣赤血球で 30～50/hpf と強い炎症の残存が示唆された。ステロイドパルス療法とその後療法では今後の腎機能障害進行を抑制できないと判断し，ミコフェノール酸モフェチルとプレドニゾロンの併用療法を開始した。その結果，尿蛋白はゆっくりと減少し，仕事を再開しても完全寛解～不完全寛解 I 型で維持される状態となった。プレドニゾロンを漸減するも，尿蛋白の減少は継続した。経過中，腎機能の悪化やその他の有害事象は認めなかった。特発性膜性増殖性糸球体腎炎は近年稀で，予後不良な疾患であり，ミコフェノール酸モフェチルを用いた治療が海外では多く行われるようになってきている。国内では同様の症例は少ないため，本症例の経過に文献的考察を加えて報告する。

A 26-year-old man diagnosed with nephrotic syndrome was administered steroid monotherapy. Urinary protein excretion was 2～3 g/day despite the therapy. Percutaneous renal biopsy revealed Type I idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis (IMPGN). Although intravenous steroid therapy at the dose of 1,000 mg/day for 3 days was administered, proteinuria persisted at the level of 1 g/day. Renal dysfunction (cystatin C, 1.33 mg/L) was evident. Strong inflammation was suggested by occult blood (3+) and urinary (red blood cells : 30～50/high power field) sediment. We considered steroid monotherapy to be ineffective, and initiated combination therapy with mycophenolate mofetil (MMF) and steroids. Consequently, urinary protein excretion moderately decreased to 0.34 g/day without adverse events or worsening of the renal function. The steroid quantity could be reduced without relapse. Subsequently, we were able to reduce the dose of MMF gradually, then terminated the medication. IMPGN is a rare disease with a poor renal prognosis. Recently, MMF therapies for IMPGN have been attempted, but there are few cases in Japan. Our case suggests that combination therapy with

MMF and steroids is effective and safe for treating IMPGN.

Jpn J Nephrol 2013 ; 55 : 177-184.

Key words : idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis, mycophenolate mofetil

はじめに

特発性膜性増殖性糸球体腎炎 (idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis : IMPGN) は、ネフローゼ症候群の原疾患の一つとして知られ、比較的若年者に発症することが多い予後不良の疾患である。かつては C 型肝炎ウイルス感染との関連がはっきりとしておらず、特発性としてまとめられており、報告数はある程度のものであったが、近年その関連が明らかとなり、それに伴って特発性の報告は減少している。治療は、続発性のものであれば原因疾患の治療が優先される。特発性の場合、副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬、抗血小板・抗凝固薬などの各種薬剤が用いられるものの、きわめて難治であり、その腎予後は不良であるとされている。しかし近年、少数ではあるがミコフェノール酸モフェチル (mycophenolate mofetil : MMF) と副腎皮質ステロイドの併用療法により、IMPGN の腎機能障害進行および蛋白尿を抑制できるという報告があげられてきた^{1,2)}。

MMF は核酸合成を阻害する代謝拮抗薬に属する免疫抑制薬であり、本邦では腎移植後の難治性拒絶反応の治療および腎移植、心移植、肝移植、肺移植、脾移植における拒絶反応の抑制に保険適用を持つ。近年、ループス腎炎やその他の難治性ネフローゼ症候群についても有効性が指摘されてきている^{3~6)}。MMF はまた、その有効性に加えて、他の免疫抑制薬に比較して腎毒性や骨髄抑制が少ないことも示されており、有効性、低い副作用発生の両面から注目を浴びてきているといつてよい。

今回われわれは、ネフローゼ症候群をきたした IMPGN の 1 例を経験した。初期治療として副腎皮質ステロイドの内服療法やパルス療法を実施するも反応は不良であったが、副腎皮質ステロイドと MMF との併用により、顕著な副作用なく、完全寛解～不完全寛解 I 型のレベルまで尿蛋白の減少をみることができた。また、その間腎機能の悪化は認めなかった。

症 例

患 者 : 26 歳, 男性

主 訴 : 下腿浮腫

既往歴 : 特記すべきことなし

家族歴 : 特記すべきことなし

現病歴および臨床経過 : 生来健康であり、2009 年 5 月の健康診断では異常を指摘されなかった。2010 年 1 月より下腿浮腫が出現し、近医を受診。尿蛋白 5.3 g/日, Alb 2.5~3.4 g/dL, T-cho 315 mg/dL, BUN 36.6 mg/dL, Cre 1.2 mg/dL であり、ネフローゼ症候群と診断された。入院は困難とのことで、3 月より同院外来でプレドニゾロン (PSL) 40 mg/日の内服を開始したが、その後も 2~3 g/日程度の蛋白尿は持続し、当科へ紹介。腎生検を実施した。

身体所見 : 身長 165.5 cm, 体重 54.2 kg, 血圧 126/64 mmHg, 両側下腿浮腫あり。

検査所見 : 入院時検査所見を Table 1 に示す。2.43 g/日の尿蛋白を認め、潜血も 3+, 沈渣赤血球は 50~99/hpf と強い血尿の所見も認めた。腎機能は eGFR 81.5 mL/min/1.73 m², シスタチン C は 1.33 mg/L と軽度の腎機能障害出現が示唆された。また、各種画像検査で明らかな悪性所見を認めなかった。

腎生検病理所見 : 病理所見を Fig. 1~3 に示す。糸球体はすべて分葉を呈し、富核により腫大している。Global sclerosis は認めないが、ボウマン囊の線維化と周囲の間質の線維化を認める。糸球体は好中球浸潤のある管内増殖とメサンギウム細胞増殖が混在している。基底膜には二重化を広範に認め、比較的大きな内皮下沈着が多くある。基底膜にはスパイク形成を認める。硬化した分節病変、半月体は認めない。尿管間質は被膜下の線維化とボウマン囊周囲の線維化のある部分以外は良好に保たれている。血管もよく保たれ、血管炎は認めない。蛍光染色では特に C3, IgG の基底膜への顆粒状沈着を認める。電子顕微鏡写真では、多数の糸球体で dense deposit がメサンギウム基質にかなり多量に認められ、内皮下にも比較的多数認められる。上皮下、基底膜内にも dense deposit が数個認められる。Mesangial interposition が所々に形成されている。係蹄基底膜は比較的広範囲で軽度～中等度に菲薄化している。軽度～中等度の内皮下浮腫が散見される。足突起は広範囲で消失。光顕所見・電顕所見とも沈着物の存在は内皮下が主体で、上皮下はごく少数であり、MPGN I 型と考えられる。

Table 1. Laboratory findings

Urinalysis		Blood chemistry		Serology	
Specific gravity	1.030	TP	4.8 g/dL (6.5~8.2)	ANA	× 40
Occult blood	3+	Alb	2.3 g/dL (3.5~5.3)	IgG	417 mg/dL (680~1,620)
Protein	3+	AST	15 U/L (≤35)	IgA	185 mg/dL (84~438)
Sediments		ALT	18 U/L (≤40)	IgM	58.0 mg/dL (57~288)
RBC	50~99/hpf	LDH	182 U/L (100~250)	C3	7.0 mg/dL (86~160)
WBC	≥100/hpf	γ-GTP	24 U/L (≤40)	C4	22.0 mg/dL (17~45)
Protein excretion	2.43 g/day	ALP	114 U/L (130~320)	CH50	<12.0 U/mL (25~48)
BJP	(-)	BUN	31 mg/dL (7~20)	C1q	11.3 μg/mL (<3.0)
Renal function		Cre	0.94 mg/dL (0.40~1.20)	PR3-ANCA	<10 U (<10)
24 h Ccr	114 mL/min	(eGFR)	81.5 mL/min/1.73 m ²	MPO-ANCA	<10 U (<20)
Peripheral blood		Cystatin C	1.33 mg/L (≤1)	ASO	23 U/mL (≤166)
RBC	3.89 × 10 ⁶ /mm ³ (4.00~5.20)	UA	9.4 mg/dL (3.6~7.0)	ASK	× 160 (<2,560)
Hb	12.0 g/dL (13.0~16.0)	Na	139 mEq/L (135~150)	ds-DNA-IgG	<10 U/mL (<12)
Ht	35.0 % (40.0~52.0)	K	4.0 mEq/L (3.5~5.0)	RF	7 U/mL (≤18)
WBC	12,200/mm ³ (4,000~9,000)	Cl	106 mEq/L (98~108)	M protein	(-)
Neut	93.5 % (50.0~70.0)	Ca	8.3 mg/dL (8.5~10.5)	Cryogloblin	(-)
Lym	2.0 % (20.0~40.0)	P	3.5 mg/dL (2.7~4.4)	α1antitrypsin	148 mg/dL (94~150)
Mono	4.5 % (3.0~6.0)	TC	312 mg/dL (130~219)	Viral markers	
Eos	0.0 % (2.0~5.0)	LDL-C	207 mg/dL (70~139)	HBsAg	(-)
Platelets	19.2 × 10 ⁴ /mm ³ (15.0~30.0)	TG	141 mg/dL (30~149)	HCVAb	(-)
		Glu	124 mg/dL (70~109)		
		CRP	0.56 mg/dL (<0.30)		

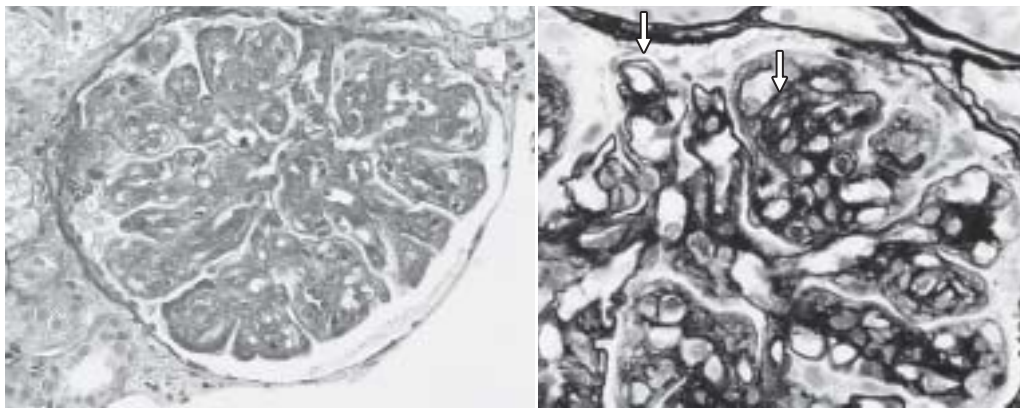


Fig. 1. Light microscopic findings of renal biopsy
 a. Increased mesangial and endocapillary cellularity (PAS staining, ×200)
 b. Thickening of the glomerular basement membrane with double contours (arrows). (PAM staining, ×400)

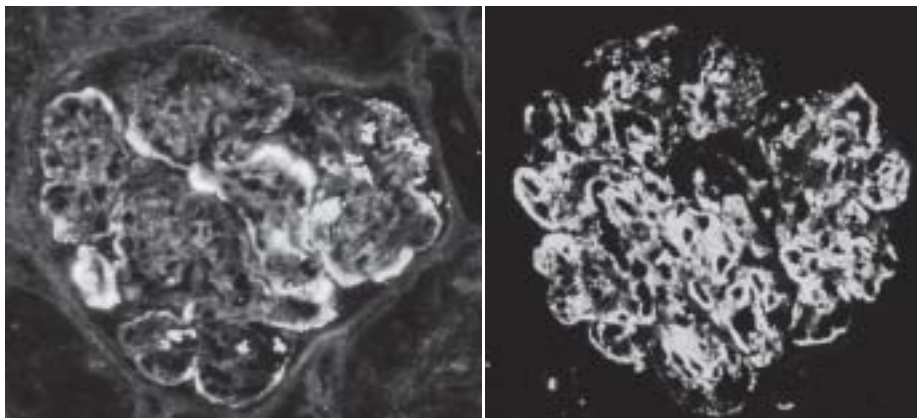


Fig. 2. Immunofluorescence analysis
 Immunofluorescence microscopy showing bright granular IgG (a) and C3 (b) staining on the mesangium and along capillary walls

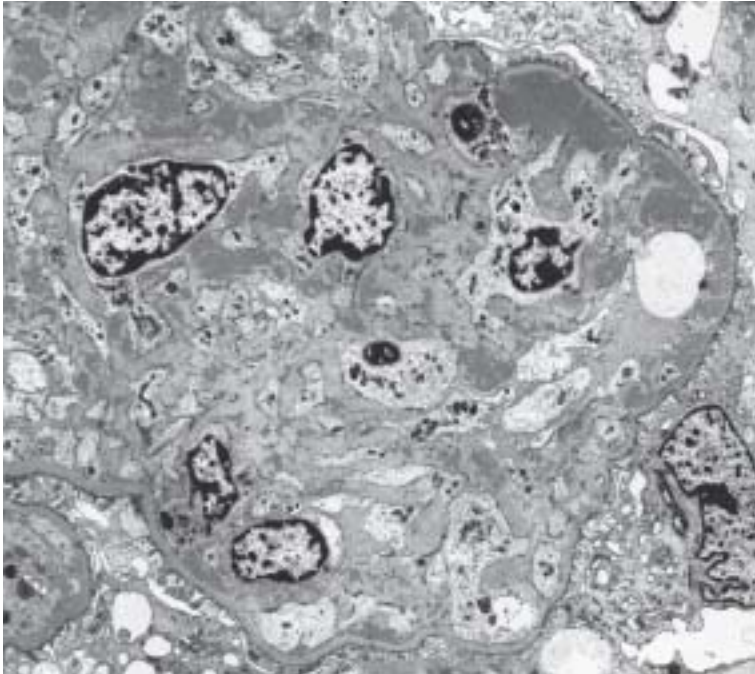


Fig. 3. Electron micrograph
 Electron microscopy revealed mesangial proliferation accompanied by mesangial and subendothelial dense deposition. Note an absence of subepithelial and intramembranous continuous deposition that indicates MPGN type I. (×4,000)

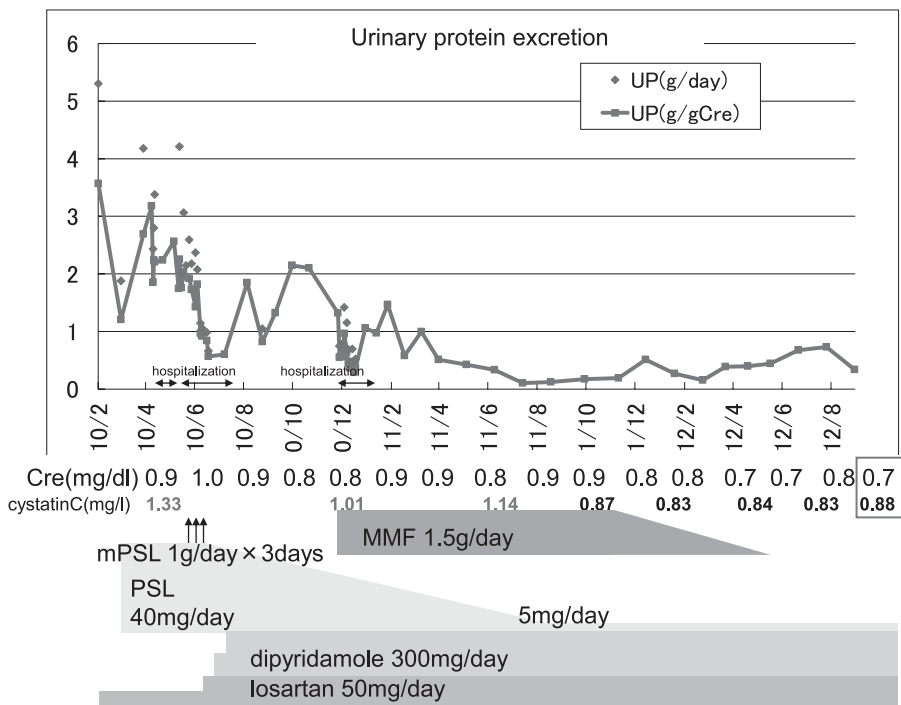


Fig. 4. Clinical course of the patient
 PSL : prednisolone, mPSL : methyl-prednisolone, MMF : mycophenolate mofetil

治療経過：治療の大まかな経過を Fig. 4 に示す。腎生検は前述の通り MPGN I 型の所見であり，二次性に MPGN をきたしうる明らかな感染症，自己免疫疾患，異常蛋白血症，悪性腫瘍，慢性肝疾患，血栓性微小血管症などの所見なく，MPGN I 型と診断した。2 カ月程度継続されてきた PSL 40 mg/日の内服では，2～3 g/日程度の尿蛋白が持続

するなど，十分な治療効果は認められなかったため，同年 5 月には入院のうえでステロイドパルス療法として，メチルプレドニゾロン(mPSL)1 g/日，3 日間の点滴投与を実施した。後療法としては従来通り PSL 40 mg/日の内服を継続した。尿蛋白量は，入院中 1 日蓄尿で 1 g/日，スポット尿で 0.9 g/gCre 程度にまで減少したが，退院し社会復帰する

と 2 g/gCre 程度にまで増加し、不完全寛解 II 型の域を出なかった。腎機能は Cre 0.9 mg/dL, シスタチン C 1.01 mg/L とごく軽度の腎機能障害が存在する状態が続いた。IMPGN は予後不良の疾患であり、現状の尿蛋白量が持続すれば、腎機能障害が進行し最終的には末期腎不全に進行することが予想された。ステロイド抵抗性の IMPGN に対しては、本邦ではシクロホスファミド (CPA) を含むカクテル療法 (ステロイド + CPA + 抗血小板薬 + ACE 阻害薬) が一般には行われてきた。これに則りカクテル療法の実施を患者本人に提案したが、CPA の強い骨髄抑制、性腺抑制、後発癌などの副作用を懸念し、本人が調べてきた MMF を含む治療を希望した。現在 MMF は、本邦では腎移植後の難治性拒絶反応の治療 (既存の治療薬が無効または副作用などのため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合) および腎移植、心移植、肝移植、肺移植、脾移植における拒絶反応の抑制にのみ保険上の適用がある。特例的な保険適用が認められなければ、すべての診療が自費となることを了承のうえで MMF による治療を開始した。2010 年 12 月より入院のうえで MMF 1.5 g/日、および PSL 30 mg/日、ジピリダモール 300 mg/日、ロサルタン 25 mg/日の併用療法を開始した。1 カ月ほど副作用発現がないか厳重に観察したうえで、退院とし、退院時より PSL は 25 mg/日に減量した。退院後も MMF については 1.5 g/日の投与を継続した。入院による安静で尿蛋白量は 0.5~0.8 g/gCre 程度、蓄尿で 0.8~1.5 g/日程度に減少したが、退院後社会復帰により再び 1~1.5 g/gCre 程度に増加した。しかし、その後尿蛋白量は減少を続け、PSL は 4~5 週間おきに減量を行った。2011 年 7 月には PSL は 10 mg/日となり、尿蛋白量は完全寛解と定義される 0.3 g/gCre 未満となった。同年 10 月には PSL は 5 mg/日にまで減量できたが、依然として尿蛋白量は 0.3 g/gCre 未満の状態を維持していた。蓄尿では 0.17 g/日の尿蛋白量であった。腎機能については 10 月の時点で Cre 0.9 mg/dL, シスタチン C 0.87 g/L とほぼ正常な値となっていた。

上記のように、ステロイド抵抗性の IMPGN に対し、MMF 1.5 g/日の内服を併用することにより、完全寛解と定義されるレベルまで尿蛋白が減少した。その間、腎機能は悪化を認めなかった。

完全寛解を確認後、2011 年 11 月より 6 カ月間をかけて、PSL は 5 mg の内服を維持したまま、MMF を 0.25 mg ずつ漸減し中止した。その結果尿蛋白量は 0.34~0.73 g/gCre と若干増加し、不完全寛解 I 型で維持される状態となった。腎機能は Cre 0.7 mg/dL, シスタチン C 0.88 mg/L と、MMF

中止後も低下は認めなかった。投薬開始から中止に至るまで、MMF によると思われる明らかな有害事象は生じなかった。

考 察

MPGN はほぼすべての糸球体にびまん性全節性の糸球体係蹄壁の肥厚とメサンギウム細胞増殖・基質の増加を特徴とする組織病理像を呈する糸球体腎炎である。原発性のネフローゼ症候群における頻度は、成人で 7%, 小児で 4% と報告されている⁷⁾。一般的に MPGN の腎予後は不良であるとされており、本邦のまとめでも 10~15 年以内に約 50~60% が末期腎不全に陥るといわれている⁸⁾。

MMF はアザチオプリンやミゾリピン (MZR) などと同じプリン代謝拮抗薬に分類され、生体内で本薬から変換されたミコフェノール酸が薬効を示す。ミコフェノール酸は核酸からの *de novo* のプリン生合成経路の律速酵素である inosine-5'-monophosphate dehydrogenase (IMPDH) を特異的に阻害し、リンパ球の増殖抑制効果を示す。主に移植医療の拒絶反応の治療や予防の目的で重用されている薬剤であり、近年、全身性エリテマトーデスに関連するループス腎炎の治療として有効であり、副作用も少ないことが徐々に示されてきている^{9,10)}。特に従来行われてきた CPA による治療と比較し、MMF による治療は寛解導入・維持療法の両方で、有効性・安全性が非劣性であることが示されてきた。

IMPGN を含むネフローゼ症候群については、ループス腎炎と比較すると少ないものの、有効性を示す報告が認められる。Briggs らの報告が先駆的であり、治療抵抗性・難治性のネフローゼ症候群 8 例 (膜性腎症 3 例、微小変化型ネフローゼ症候群 2 例、ループス腎炎 2 例、巣状糸球体硬化症 1 例) に対し MMF 1.5~2.0 g/日の投与を行い、治療効果を検討している¹¹⁾。この報告では、ステロイドの減少効果とシクロスポリンからの変更が可能であることが示唆された。また、Choi らの報告では、ステロイドあるいは他の免疫抑制薬に依存性ないし抵抗性のネフローゼ症候群 46 例 (巣状糸球体硬化症 18 例、微小変化型ネフローゼ症候群 7 例、膜性腎症 17 例など) に対して、MMF 1~2 g/日程度の投与がステロイドの減量や蛋白尿の減少に有効であったことを示している¹²⁾。本邦では、2010 年に小林らが MMF 単独療法で完全寛解に至った特発性膜性腎症の症例を報告している¹³⁾。

本例と同様の IMPGN については、いくつかの文献で

Table 2. Case reports of combination therapy with MMF and steroids for IMPGN

	Case	Urinary protein excretion (g/day)	Renal function
Jones G (2004) ¹⁾	5 cases of combination therapy with MMF and PSL for IMPGN for 18 months (control : 6 cases of monotherapy with PSL)	5.09→2.59 (control : 5.98→6.34)	Ccr(mL/min) 105.3→99.04 (control : 108.4→66.83)
Sahin GM (2007) ²³⁾	10 cases of combination therapy with MMF and mPSL for steroid-resistant, cyclosporin-resistant or cyclophosphamide-resistant IMPGN for 28.9 months on average	Complete remission : 8 cases Partial remission : 2 cases	
Grcebska L (2007) ²⁴⁾	5 cases of combination therapy with MMF and PSL for MPGN for 2 years	3.96→1.4	Cre(mg/dL) 1.09→1.36
Dimkovic N (2009) ²⁵⁾	15 cases of combination therapy with MMF and PSL for steroid-resistant or/and cyclophosphamide-resistant IMPGN for 12 months	5.3→1.92 Complete remission : 3 cases Partial remission : 5 cases	eGFR(mL/min/1.73 m ²) 64.7→59.9
Yuan M (2010) ²⁾	13 cases of combination therapy with MMF and PSL for steroid-resistant IMPGN for 12 months	4.2→1.5	eGFR(mL/min/1.73 m ²) 63.3→81.3
This case	combination therapy of MMF with PSL for steroid-resistant IMPGN for 18 months	2.15 g/gCre→0.34 g/gCre	eGFR(mL/min/1.73 m ²) 81.5→106.8

MMF : mycophenolate mofetil, PSL : prednisolone, mPSL : methylprednisolone

MMF の有効性が示唆されている。Jones らが実施した retrospective analysis では、IMPGN の患者 11 例のうち、MMF とステロイドの併用療法を実施した 5 例(治療群)と、免疫抑制療法は実施しなかった 6 例(コントロール群)を 18 カ月間の経過で比較している¹⁾。両群において、ベースラインの腎機能、尿蛋白量、血圧に大きな差はなかった。治療群においては 18 カ月間の経過で顕著な尿蛋白の減少を認め、腎機能には著しい悪化は認められなかった。しかし、コントロール群においては尿蛋白の減少は認められず、腎機能は顕著に低下していた。治療群のうちの 2 例は、今回の本症例と同様にステロイド単剤での治療には抵抗性であった。本症例では、MMF とステロイドの併用療法により尿蛋白の完全寛解に近いまでの減少を認め、腎機能に関しては治療開始前より改善が得られている。Jones らの報告に示された MMF とステロイドの併用療法による治療群(特にステロイド抵抗性の 2 例)の経過と同様な経過であった。

さらに Yuan らの報告では、ステロイド抵抗性の IMPGN 13 例に対し、MMF とステロイドの併用療法を 1 年にわたって実施し、尿蛋白量、腎機能について推移を検討している²⁾。MMF の併用療法の前に、8 週間以上の PSL 単剤(1.0 g/kg/日)による治療を試み、尿蛋白量は 4.1±1.4 g/日から 4.2±1.5 g/日に、腎機能は eGFR 63.3±26.8 mL/min/1.73 m²から 63.3±27.1 mL/min/1.73 m²と治療前後で

ほぼ改善がなかった。このステロイド抵抗性の 13 例に対し MMF 1.5 g/日の内服を 1 年間追加し、この間プレドニゾロンは漸減して経過を観察している。1 年間の治療経過で、尿蛋白量は 4.2±1.5 g/日から 1.5±0.6 g/日に、腎機能は eGFR 63.3±27.1 mL/min/1.73 m²から 81.2±23.8 mL/min/1.73 m²に改善し、顕著な副作用は認めなかった。

その他、IMPGN に対して MMF を用いて治療を行った報告について、尿蛋白量と腎機能の推移を Table 2 にまとめた。

数は少ないものの、以上 IMPGN に対し MMF の投与を行った症例の報告からは、MMF の投与が尿蛋白量を減少させ、腎機能を改善・維持、ないし悪化の抑制を期待できる可能性が示唆される。本症例の経過も尿蛋白量の顕著な減少と腎機能の改善が得られており、これらの症例報告の経過と一致する。有害事象がほぼみられなかったことも特筆すべき点である。ステロイド抵抗性の IMPGN に対しては、MMF とステロイドの併用療法が治療法の有効な選択肢となりうるであろうと考えられた。ただし、MMF の長期投与に関しては十分な報告がなく、今後長期間の大規模スタディの実施が望まれる。

MPGN の病態生理はいまだ解明されていないところが多い。低補体血症や血中免疫複合体の存在、また病理学的にも補体の沈着や内皮下に沈着物がみられることは、持続的な抗原刺激による免疫複合体の沈着と補体の活性化が発

症に関与していることが示唆される。近年、MPGN は免疫複合体型と補体型に分けて、その病態を考えられるようになってきている¹⁴⁾。免疫複合体型は慢性的な感染症、自己免疫疾患、単クローン性 γ グロブリン血症などの原因により免疫複合体が多量に産生され、それらが糸球体へ沈着することにより生じる。一方補体型は、補体調節因子の遺伝的変異や、補体制御因子に対する自己抗体のために、補体系の第 2 経路が持続的に活性化し、結果的に補体が糸球体へ沈着することによって生じるとされる。

IMPGN の患者では、多くに C3 nephritic factor (C3NeF) と呼ばれる補体活性化因子が血清中に検出されることが知られている^{15,16)}。C3NeF は補体系の第 2 経路で働く C3 転換酵素 (C3bBb 複合体) に対する自己抗体であり、C3NeF が C3bBb 複合体に結合することで、C3 活性化因子である H 因子、I 因子の働きを阻止し、C3bBb 複合体は安定化される¹⁷⁾。これにより C3 は常に活性化された状態となり、消費が促進される。この C3NeF による C3 の活性化、消費促進が MPGN の発症とどのような関連を持つかは現在のところ完全には解明されていない。C3 の低下による免疫複合体の処理能力の低下や、C3NeF が C3 と免疫複合体を形成して腎に沈着しやすいことが、MPGN 発症の機序の可能性の一つとして提唱されている¹⁸⁾。

本症例では、C1q の低下はみられなかったものの、腎生検病理所見で IgG, C3 双方の沈着を認め、前述の免疫複合体型に分類されると考えられた。ただし、免疫複合体形成の原因として、典型的な感染症、自己免疫疾患、単クローン性 γ グロブリン血症は臨床的には証明できなかった。C3NeF のような自己抗体が多クローン性に産生され、補体系第 2 経路を活性化し、最終的に自己抗体と C3 による免疫複合体となって糸球体に沈着したという機序が考えられた。すなわち、単なる免疫複合体型の MPGN というのではなく、免疫複合体型と補体型の中間的な病態を呈していた可能性を考慮した。

本症例では、MMF とステロイドの併用療法により尿蛋白の大幅な減少と腎機能改善の効果が得られたが、治療の前後で C3 は低値のまま推移していた。また、C3NeF の変化についても測定はできなかった。MMF は核酸合成を阻害することで、リンパ球の増殖抑制効果を有していることが知られている¹⁹⁾。MMF による B リンパ球への作用により、主病態と考えられる C3NeF などの自己抗体の産生が適度に制御された可能性が考えられる。

MPGN には、一部に自然寛解した症例が報告されている²⁰⁾。本症例では MMF 導入後蛋白尿が減量し一時は完全

寛解に達した。しかし、その後 MMF を漸減中止していくと、蛋白尿は以前ほどの量ではないものの若干再燃し、不完全寛解 I 型となった。この経過より、本症例の尿蛋白量、腎機能の改善は、MMF 投与と同時に生じた自然寛解ではなく、明らかな MMF の薬効によるものであると推測できる。また、ある程度の量の MMF の内服を継続すれば、完全寛解を長期に維持できた可能性も考えられる。

ステロイド抵抗性の IMPGN であった本例に対し、CPA の投与は患者本人の拒否のために行わなかった。CPA 以外の他の免疫抑制薬については、患者から要望された MMF の併用療法と併せて、ステロイド抵抗性と判断した時点で検討を行った。特に MZR は、MMF と同じ IMPDH 阻害作用を有しており、ネフローゼ症候群診療指針では、微小変化型ネフローゼ症候群、巣状分節性糸球体硬化症、膜性腎症によるステロイド抵抗性のネフローゼ症候群について、治療アルゴリズムに組み入れられている²¹⁾。本症例と同様の IMPGN についても、治療効果を期待しうると思われた。しかし、文献的には Tsuruga らのものなど少数の症例が報告されているのみで²²⁾、前述の通りいくつかの臨床研究の報告がある MMF に比較して優位性を説明できるものではないと判断した。MZR の作用機序は、MMF と同様に B リンパ球を制御するという点である。それゆえ、MZR による IMPGN の治療は、先に有効性が示されてきている MMF・ステロイド併用療法による IMPGN の治療が確立された後に、新たな治療の選択肢として検討されるべきものと考えられる。

本症例を通して、MMF とステロイドの併用療法は、ステロイド抵抗性を示す IMPGN においても有用な治療の選択肢となりえると考えられた。その副作用は少なく、C3NeF という抗体の産生を抑制するという病態生理の面からも、ステロイド単剤ではなく、MMF 併用による B リンパ球の制御が有用であると考えられた。

結 語

ステロイドパルス療法を含むステロイド単独療法に抵抗性であり、ステロイドと MMF の併用療法により完全寛解に到達できた IMPGN の症例を経験した。ステロイド抵抗性の IMPGN に対しては、MMF とステロイドの併用療法が治療の有力な選択肢の一つとなりうると考えられた。エビデンスレベルの高い検討が期待されるとともに、IMPGN の病態生理の更なる解明が期待される。

利益相反自己申告：開示すべき利益相反なし

文 献

- Jones G, Juszczak M, Kingdon E, Harber M, Sweny P, Burns A. Treatment of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis with mycophenolate mofetil and steroids. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19 : 3160-3164.
- Yuan M, Zou J, Zhang X, Liu H, Teng J, Zhong Y, Ding X. Combination therapy with mycophenolate mofetil and prednisone in steroid-resistant idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 2010 ; 73 : 354-359.
- Karim MY, Pisoni CN, Ferro L, Tungekar MF, Abbs IC, D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Reduction of proteinuria with mycophenolate mofetil in predominantly membranous lupus nephropathy. *Rheumatology (Oxford)* 2005 ; 44 : 1317-1321.
- Dooley MA, Cosio FG, Nachman PH, Falkenhain ME, Hogan SL, Falk RJ, Hebert LA. Mycophenolate mofetil therapy in lupus nephritis : clinical observations. *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10 : 833-839.
- Miller G, Zimmerman R 3rd, Radhakrishnan J, Appel G. Use of mycophenolate mofetil in resistant membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 36 : 250-256.
- Matalon A, Valeri A, Appel GB. Treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2000 ; 20 : 309-317.
- Alchi B, Jayne D. EDUCATIONAL REVIEW : Membranoproliferative glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 2010 ; 25 : 1409-1418.
- 大井洋之, 関 正人, 波多野道信. 膜性増殖性腎症の臨床像. *日腎会誌* 1999 ; 29 : 1413-1419.
- Chan TM, Li FK, Tang CS, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou nephrology study group. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 1156-1162.
- Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 971-980.
- Briggs WA, Choi MJ, Scheel PJ Jr. Successful mycophenolate mofetil treatment of glomerular disease. *Am J Kidney Dis* 1998 ; 31 : 213-217.
- Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF, et al. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* 2002 ; 61 : 1098-1114.
- 小林未央子, 小島智亜里, 杉浦秀和, 青木明日香, 板橋美津世, 塚田三佐緒, 武井 卓, 内田啓子, 新田孝作. ミコフェノール酸モフェチル(MMF)単独療法にて完全寛解に至った膜性腎症の 1 例. *日腎会誌* 2010 ; 52 : 572-577.
- Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis—a new look at an old entity. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 1119-1131.
- Ohi H, Yasugi T. Occurrence of C3 nephritic factor and C4 nephritic factor in membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN). *Clin Exp Immunol* 1994 ; 95 : 316-321.
- Tanuma Y, et al. Two types of C3 nephritic factor : properdin-dependent C3NeF and properdin-independent C3NeF. *Clin Immunol Immunopathol* 1990 ; 56 : 226-238.
- Schwartz R, Rother U, Anders D, et al. Complement analysis in children with idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis : A long-term follow-up. *Pediatr Allergy Immunol* 2001 ; 12 : 166-172.
- 大井洋之. 原発性糸球体疾患, 膜性増殖性糸球体腎炎. *日本臨牀* 2006 ; 64(増刊号 2) : 413-416.
- Allison AC, Euqui EM. Purine metabolism and immunosuppressive effects of mycophenolate mofetil (MMF). *Clin Transplant* 1996 ; 10 : 77-84.
- Droz D, Noel LH, Barbanel C, Grünfeld JP. Long-term evolution of membranoproliferative glomerulonephritis in adults : spontaneous clinical remission in 13 cases with proven regression of glomerular lesions in 5 cases. *Nephrologie* 1982 ; 3 : 6-11.
- 厚生労働省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班難治性ネフローゼ症候群分科会. ネフローゼ症候群診療指針. *日腎会誌* 2011 ; 53 : 78-122.
- Tsuruga K, Oki E, Yashiro T, Ito E, Tanaka H. Efficacy of mizoribine for steroid-resistant membranoproliferative glomerulonephritis type III. *Nephrology (Carlton)* 2010 ; 15 : 720-722.
- Sahin GM, Sahin S, Kantarci G, Ergin H. Mycophenolate mofetil treatment for therapy-resistant glomerulopathies. *Nephrology (Carlton)* 2007 ; 12 : 285-288.
- Grcevaska L, Polenakovic M. Mycophenolate mofetil in the treatment of glomerular diseases. *Prilozi* 2007 ; 28 : 57-68.
- Dimkovic N, Jovanovic D, Kovacevic Z, Rabrenovic V, Nestic V, Savin M, Mitic B, Ratkovic M, Curic S, Mitic I, Pljesa S, Perunicic-Pekovic G, Marinkovic J, Popovic J, Vujic D. Mycophenolate mofetil in high-risk patients with primary glomerulonephritis : results of a 1-year prospective study. *Nephron Clin Pract* 2009 ; 111 : c189-196.