●原 著●

ステロイドが著効を呈した特発性膜性腎症の2例

安田 一恵・今村 啓作・檜丸 博幸

要 旨

ステロイド投与が奏功し、比較的早期に尿蛋白の喪失が認められた特発性膜性腎症の2例を経験したので、その治療経過を報告する。症例は7歳女児、13歳男児で、いずれも学校検尿で蛋白尿、血尿を指摘され、腎生検でstageIIであった。1g/day以上の蛋白尿と低蛋白血症を認め、prednisolone 2mg/kg (max 60mg) 内服の治療を開始し、7～10週後に尿蛋白は陰性化した。prednisoloneは漸減中止したが、各々5年6カ月、1年の観察期間、蛋白尿の再燃はみられていない。特発性膜性腎症に対する、ステロイドをはじめとする治療の選択は議論の多いところであるが、今回のような、基底膜病変が高度に進行しておらず尿蛋白が一定以上認められる症例では、ステロイド剤が有効であることが示唆された。今後、特発性膜性腎症における治療法の確立が待たれる。

序 言

特発性膜性腎症は、その病因が、抗原過剰状態で生ずると考えられる免疫複合体の糸球体基底膜への沈着によることや、ネフローゼ症候群の病像を呈する場合が多い

北海道大学医学部 小児科学

(〒060-0815 札幌市北区北15条西7丁目)

Two cases of membranous nephropathy successfully treated with steroid therapy

Kazue Yasuda, Keisaku Imamura, Hiroyuki Tochimaru

Department of Pediatrics, Hokkaido University School of Medicine

ことから、治療にはステロイド剤や、免疫抑制剤が主に使用される。しかし、発症後数年で、10～40%に自然寛解する症例がみられることや、10年後の腎生存率は成人での報告の多くは80%以上であり¹⁾²⁾、治療の適応、治療薬剤の選択、治療期間などについては未だに一定の見解が得られていない。

今回我々は、ステロイド投与により、比較的早期に尿蛋白の消失が認められた特発性膜性腎症の2例を経験したので、その臨床経過を報告する。

症 例

症例1：6歳女児

現病歴：平成4年の学校検尿ではじめて蛋白尿と血尿を指摘された。近医にて、蛋白尿(1～1.5g/day)、顕微鏡的血尿および血清総蛋白5.3g/dlと低蛋白血症が認められたため、同年12月、腎生検および治療のため当科へ入院した。

出生歴：39w+4d, 3,100g 正常分娩。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

入院時現症：身長119.5cm。体重20.5kg。血圧108/52。外表奇形無し。浮腫はなく、心、肺、腹部に異常所見は認められなかった。

入院時検査所見(表1)：血液検査所見は、WBC $9,100/\mu\text{l}$, RBC $472 \times 10^4/\mu\text{l}$, Hb 13.9g/dl, Hct 44.8%, Plt $28.8 \times 10^4/\mu\text{l}$ と正常であったが、血清総蛋白値 5.3g/dl, Alb 2.4g/dl と低下し、T. Chol が285mg/dl と

Key Words : membranous nephropathy
nephrotic syndrome
steroid therapy

表1 症例1 入院時検査所見

<Blood analysis>				<Ulinalysis>	
WBC	9100/ μ l	Na	142mEq/l	Glu.	(-)
band	2%	K	3.9mEq/l	Prot.	1.2g/day
poly	62%	Cl	110mEq/l	Occult	(2+)
lym	32%	Ca	8.1mg/dl	BMG/Cre	0.346
mono	2%	P	4.7mg/dl		
eos	2%	Alp	722U/ml	<Renal Function>	
RBC	472x10 ⁴ / μ l	CRP	<0.24mg/dl	PSP test	15'-10, 120'-49
Hb	13.9/dl			Fishberg test	max 1.028
Hct	39.90%	IgG	766mg/dl	CCr	182.3ml/min/1.73m ²
Plt	28.8x10 ³ / μ l	IgA	179mg/dl		
		IgM	366mg/dl	S.I.	0.552
T.Prot.	5.3g/dl	CH50	47U/ml		
Albumin	2.4g/dl	C3	85mg/dl		
T.chol	285mg/dl	C4	51mg/dl		
BUN	11mg/dl	HBs-Ag	(-)		
Cr.	0.3mg/dl	HBs-Ab	(-)		
UA	3.8mg/dl	HbC-Ab	n.d.		
		ANA	<10		

高値であった。BUN 11mg/dl, Cr 0.3mg/dl, UA 3.8 mg/dl, 電解質は正常であった。IgG は766mg/dlとやや低値を示したが, IgA 179mg/dlおよび IgM 366mg/dlは正常範囲内であった。CH 50 47U/dl, C3 85mg/dl, C4 51mg/dlと低補体血症は認められず, 抗核抗体は陰性であった。HBs 抗原抗体ともに陰性であったが, HCV 抗体は検索されていなかった。尿所見では, 尿蛋白は1.2g/day, 潜血反応 (2+), selectivity index は0.552と低選択性を示した。腎機能検査では, PSPtestで15分値10%, 120分値49%と排泄の遅れが認められたが, クレアチニークリアランスは182.3ml/min/1.73m²と正常範囲内であった。Fishberg test は max 1.028と正常範囲内であった。

平成4年12月9日に右開放性腎生検を施行した。

腎組織所見 (図 1) : 光顕では, 45個の糸球体を観察し, ほとんどすべての糸球体に基底膜の肥厚がみられた。増殖性変化は乏しく, 尿細管間質に異常所見は認められなかった。蛍光抗体所見では, 糸球体基底膜に沿って顆粒状に IgG の沈着が認められた。C3, C4, C1q の沈着は認められなかった。電顕所見では, 糸球体基底膜の上皮側に electron dense deposit が認められ, 広範囲に足突起の癒合が認められた。以上より, 膜性腎症 stageII (Ehrenreich & Churg の分類) と診断した。

臨床経過（図2）：確定診断の後，prednisolone（以下 pred.）40mg（2 mg/kg）/day，柴苓湯 3g/day を開始し，4週間後に尿蛋白は0.5g/day 以下となり，治療開

始後約11週で完全に消失した。血尿は、治療開始後約8週で消失した。PSPtest は4週目には15分値46%、120分値80%と正常化した。治療前、5.4g/dlと低値を示した血清総蛋白値も、尿蛋白の減少に伴い改善した。pred. は初期量を8週間投与の後、16週で漸減中止したが、その後約5年間尿所見に異常は認められていない。

症例 2：14 歲男兒。

現病歴：平成8年の学校検尿で、はじめて蛋白尿と血尿を指摘された。近医にて、顕微鏡的血尿、1.1~1.5 g/dayの蛋白尿が認められ、同年8月北大小児科に入院した。

出生歴：40w+4d, 2,890g 正常分娩。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

入院時現症：身長167.1cm，体重57.1kg。血圧118/68
外表奇形なし。浮腫は認められず，心，肺，腹部に異常は認められなかった。

入院時検査所見 (表 2) : 血液検査所見は, WBC $6,900/\mu\text{l}$, RBC $520 \times 10^4/\mu\text{l}$, Hb 15.2g/dl, Hct 44.8%, Plt $27.9 \times 10^4/\mu\text{l}$, 血清総蛋白値 7.4g/dl, Alb 4.6g/dl, T.Chol 196mg/dl, と入院時は正常であった。BUN 11mg/dl, Cr 0.3mg/dl, UA 3.8mg/dl, 電解質は正常であった。IgG 1,067mg/dl, IgA 301mg/dl, IgM 178mg/dl と正常で, CH50 33.5U/ml, C3 59mg/dl, C4 18mg/dl と低補体血症は認められず抗核抗体は陰性であった。HBs 抗原抗体, HCV 抗体はすべて陰性であ

図1

1. 光顕所見；びまん性に糸球体基底膜の肥厚が認められる。
2. 蛍光抗体法；糸球体係蹄に沿って顆粒状の IgG 沈着が認められる。
3. 電顕所見；基底膜上皮側に electron dense deposits が認められる。上皮細胞足突起が癒合している。

た。尿所見では、尿蛋白は1.4g/day、潜血反応(2+)、selectivity index は0.255と低選択性を示した。PSPtest で15分値46%、120分値79%、クレアチニンクリアランスは188.8ml/min/1.73m²、Fishberg test は

図2 症例1 臨床経過

1.035と腎機能は正常であった。

平成8年9月21日に右経皮腎生検を施行した。

腎生検所見(図3)：光顕では、3個の糸球体を観察し、すべての糸球体に基底膜の肥厚がみられた。増殖性変化は乏しく、尿細管間質にも特に所見はなかった。蛍光抗体所見では、糸球体基底膜に沿って顆粒状にIgGの沈着が認められた。また、それよりも弱く、C3が顆粒状に沈着しているのが認められた。

電顕所見では、糸球体基底膜の上皮側に electron dense deposit が認められた。以上より、膜性腎症 stageII と診断した。

臨床経過(図4)：腎生検後、数週間無治療で経過を見たが、1日尿蛋白が2g/day以上に増加し、血清総蛋白値が6.1g/dlと低下したため、pred. 60mg/dayによる治療を開始した。3週間で尿蛋白は0.5g/day以下まで減少し、7週間で0.1g/day以下となった。尿蛋白の減少に伴い、血清蛋白値は増加し、血尿も消失した。治療開始後約9カ月で、pred. 投与を終了し、現在経過観察中である。

考 案

特発性膜性腎症は小児科領域での発症頻度は低く、15歳以下の原発性ネフローゼ症候群に占める割合は約1.5%と少ない³⁾。経過中に自然寛解する例もまれではなく、長期にわたって寛解傾向を示すが、寛解導入や完全寛解にいたるまでの期間は長く、数年に及ぶことも多い。そのため、治療に関しては、適応、ステロイド剤をはじめとする薬剤の選択や、治療期間、効果判定など、未解決の問題が多い。

小児例では、prospective study は行われていないが、

表2 症例2 入院時検査所見

<Blood analysis>			<Ulinalysis>		
WBC	6900/ μ l	Na	138mEq/l	Glu.	(-)
band	0%	K	4.9mEq/l	Prot.	1.4g/day
poly	43%	Cl	102mEq/l	Occult	(2+)
lym	48%	Ca	4.5mg/dl	BMG/Cre	0.345
mono	6%	P	5.1mg/dl	<Renal Function>	
eos	2%	Alp	765U/ml	PSP test	15'-46%, 120'-79%
RBC	520x10 ³ / μ l	CRP	<0.24mg/dl	Fishberg test	max 1.035
Hb	15.2g/dl	IgG	1067mg/dl	CCr	188.8ml/min/1.73m ²
Hct	44.80%	IgA	301mg/dl	S.I.	
Plt	27.9x10 ³ / μ l	IgM	178mg/dl		0.255
T.Prot.	7.4g/dl	CH50	33.5U/ml		
Albumin	4.6g/dl	C3	59mg/dl		
T.chol	196mg/dl	C4	18mg/dl		
BUN	11.8mg/dl	HBs-Ag	(-)		
Cr.	0.4mg/dl	HBs-Ab	(-)		
UA	3.8mg/dl	HBc-Ab	(-)		
		ANA	<10		

1982年, Ramirez らは22例中ネフローゼ症候群を呈する11例にステロイドを用い, 完全寛解3例, 部分寛解4例, 腎機能不全4例という成績を報告している⁴⁾。また, Southwest Pediatric Nephrology Study Group は, 54例中34例にステロイドを用い, 腎機能の保持に有効であったが, 蛋白尿の有意な減少効果は認められなかったと報告している⁵⁾。

本邦では, Tukahara らが小児特発性膜性腎症12例中, 5例(ネフローゼ症候群は3例)にステロイド又はステロイドとシクロフォスファミドによる治療を行い, 平均5.9年の観察期間で尿所見の改善がみられたことを報告した⁶⁾。朝長らは, 特発性膜性腎症8例中ネフローゼ症候群を呈した2例をステロイド剤のみで治療し, 1例では尿所見が正常化し, もう1例では蛋白尿の減少が認められたことを報告している⁷⁾。

ステロイド剤単独治療の randomized prospective study では成人を対象としたものであるが, 以下の報告がある。

アメリカ合衆国で行なわれた Collaborative Study では治療群に prednisolone 125mgの隔日投与を行い, 蛋白尿の改善効果と GFR 低下を有意に防止し得ると報告された⁸⁾。しかしカナダでの Toronto glomerulonephritis study group の報告⁹⁾と, 英国の Medical Research Council Study¹⁰⁾では, ステロイド治療開始後6カ月間の早期の寛解率が治療群で高いことは明らかであるものの, 各々4年間, 3年間の追跡調査終了時の蛋白尿や腎機能に有意差はなく, ステロイドの有効性は認められないと結論された。

特発性膜性腎症においては, 免疫複合体の上皮下沈着による糸球体基底膜の透過性亢進により, 病初期より大量の蛋白尿を認めることが多い。免疫複合体の糸球体基底膜への沈着が, 自然経過により終息し基底膜が修復されるまでには2~5年を要し, また免疫複合体の沈着様式と疾患活動性および蛋白尿の程度は相関すると考えられる。免疫複合体沈着が長期にわたり持続あるいは反復すると, 蛋白尿や臨床症状の改善はみられず, 基底膜の障害がさらに高度となる。

これまでの報告でも, Ehrenreich & Churg の分類などにおいて初期の stage である症例や, 免疫複合体沈着物 (deposit) が小さく基底膜の変化が少ないほど, 寛解導入までの期間が短く, ステロイド治療においても反応性が良好であるものが多い¹¹⁾¹²⁾。また, Kobayashi らは non-nephrotic の患者を対象にステロイド治療を施行し, 5カ月以内に9例中8例で尿蛋白が消失し, 再生検で基底膜病変の改善を報告している¹³⁾。

我々は, いずれも1~2gの蛋白尿, 低蛋白血症を呈する2症例にステロイド治療を行い, 各々約11週, 8週で寛解導入に至った。症例1では24週でステロイドを終了し, 4年余りにわたって寛解が維持され, 症例2も32週でステロイドを終了し, 未だ短期間ではあるがその後の経過は良好である。

今回の治療経験より, 中等度以上の蛋白尿が認められるか又は低蛋白血症を呈する症例に対してはステロイド治療を試みるべきと考えた。2症例とも基底膜病変は stageII と未だ重症でなく, 治療開始時期も発症より6カ月と早かったことが, 治療に対する反応が良好であっ

図3

1. 光顕所見；糸球体基底膜の肥厚が認められる。
2. 蛍光抗体法；糸球体係蹄に沿って顆粒状の IgG 沈着が認められる。
3. 電顕所見；糸球体基底膜の肥厚と、上皮側に electron dense deposits が認められる。

た要因と考えられた。

今後、特発性膜性腎症において、尿蛋白量、組織学的所見などから適応を定め、randomized prospective study によりステロイド治療が検討されることが重要と考えられる。

図4 症例2 臨床経過

謝 辞

稿を終えるに当たり、ご校閲頂きました北海道大学医学部小児科学教室小林邦彦教授に深謝致します。

文 献

- 1) Zucchelli, P., Pontichelli, C., Cagnoli, L. and Passerini, P.: Long-term outcome of idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2: 73-78, 1987.
- 2) Kida, H., Asamoto, T., Yokoyama, N., Tomosugi, N. and Hattori, N.: Long-term prognosis of membranous nephropathy. *Clin. Nephrol.* 25: 64-69, 1986.
- 3) Nash, M. A., Edelmann Jr., C. M., Bernstein, J., Barnett, H. L.: The nephrotic syndrome. *Pediatric Kidney Disease (Edelmann Jr CM ed Little, Brown and Company) Boston/Tronto/London*, 1247-1266, 1992.
- 4) Ramirez, F., Brouhard, B. H., Travis, L. B. and Ellis, E. N.: Idiopathic membranous nephropathy in children. *J. Pediatr.* 101: 677-681.
- 5) Southwest Pediatric Nephrology Study Group: Comparison of idiopathic and Systemic Lupus Erythematosus associated membranous nephropathy. *Am. J. Kid. Dis.* 7: 115-124, 1986.
- 6) Tsukahara, H., Takahashi, Y., Yoshimoto, M., Hayashi, S., Fujisawa, S., Suehiro, F., Akaishi, K., Nomura, Y., Morikawa, K. and Sudo, M.: Clinical course and outcome of idiopathic membranous nephropathy in Japanese children. *Pediatr. Nephrol.* 7: 387-391, 1993.
- 7) Tomonaga, K., Iitaka, K., Nakamura, S., Moriya, S. and Kuwao, S.: Membranous nephropathy in Japanese children (in Japanese). *Jpn. J. Nephrol.* 38: 603-609, 1996.
- 8) Coggins, C. H. (principal investigator): Collaborative study of the adult idiopathic nephrotic syndrome: A controlled study of short term prednisolone treatment in adults with membranous nephropathy. *N. Eng. J. Med.* 301: 1301-1306.
- 9) Cattran, D. C., Delmore, T., Roscoe, J., Cole, E., Cardelia, C., Charron, R., Richie, S.: The Toronto Glomerulonephritis Study Group: A randomised controlled trial of prednisolone in patients with idiopathic membranous nephropathy. *N. Eng. J. Med.* 320: 210-215, 1989.
- 10) Cameron, J. C., Healy, M. J. R., Sdu, D.: The medical

research council trial of short-term High-dose alternate prednisolone in idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in adults. *Q. J. Med.* 274 : 133-156, 1990.

- 11) Toth, T. and Takebayashi, S. : Complete remission in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Nephron*. 67 : 377-378, 1994.
- 12) Funabiki, K., Tomino, Y., Shirato, I., Yoshida, M. and

Koide, H. : Increased remission of early stage membranous nephropathy on long-term treatment with corticosteroid. *Jpn. J. Nephrol.* 34 : 997-1001, 1992.

- 13) Kobayashi, Y., Tateno, S., Shigematsu, H. and Hiki, Y. : Predonsonone treatment in non nephrotic patients with idiopathic membranous nephropathy. *Nephron*. 30 : 210-219. 1982.