小児期発症膜性腎症の臨床的検討

前川 講平^{*1}・柴野 貴之^{*1,*2}・澤木 潤子^{*1}・高橋 千晶^{*1}前 寛^{*1}・服部 益治^{*1}・谷澤 隆邦^{*1}

(受付日：平成20年12月17日 採用日：平成21年1月7日)

要 旨

膜性腎症は特発性と二次性に分類されるが、小児においては原因不明な特発性が多いといわれている。われわれは特発性膜性腎症 (IMN) と二次性のうち最も症例数の多かった HBV 関連膜性腎症 (HBMN) を抽出し、後方視的に比較検討を行った。1985年から2007年までに当科で経験した膜性腎症のうち27例 (男児20例、女児7例) を対象とした。検討した膜性腎症27例のうち、特発性膜性腎症は17例と HB 関連膜性腎症10例であった。そのうち学校検尿による発見が59%を占めていた。電顕での病期分類は IMN でⅠ期4例、Ⅱ期9例、Ⅲ期4例であり、HBMN でⅠ期3例、Ⅱ期6例、Ⅲ期4例と両群ともにⅡ期が多く、Ⅳ期は認めなかった。治療の有無にもかかわらず、IMN、HBMN ともに約10年の経過で尿所見が消失する例が多いことが判明した。本邦の小児期発症膜性腎症は成人とは異なった病像を示すと考えられ予後良好と考えられた。

序 言

膜性腎症は特発性と二次性に分類されるが、小児においては原因不明な特発性が多いといわれている。小児では特発性、二次性とも予後は一般的に良好と考えられて

いるが、現在までのところ定まった治療法はない。そこで、今回われわれは、特発性膜性腎症 (IMN) と二次性のうち最も症例数の多かった HBV 関連膜性腎症 (HBMN) を抽出し、後方視的に比較検討を行ったので報告する。

対象と方法

1985年から2007年までに当科で経験した膜性腎症27例 (男児20例、女児7例) を対象とした。ただし、HBV 以外の自己免疫疾患などの二次性膜性腎症は除外した。

これらの2群27例で、①発見動機、②電顕による病期分類 (Ehrenreich & Churg 分類¹⁾) (表)、③尿所見残存率について検討を行った。③の尿所見残存率では統計学的検討を Windows の STAT VIEW 5.0 を使用し、Kaplan-Meier 法を用いた。検定には Log-Rank-test を使用し、 $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

結 果

1. 対象の背景 (図1) および発見動機 (図2)

膜性腎症27例中 IMN は17例 (観察期間 3.7 ± 2.5 年、 $1.4 \sim 8.7$ 年)、HBMN は10例 (観察期間 4.5 ± 2.9 年、

表

型	高電子密度物質	基底膜	上皮細胞
I 型	顆粒状微細	反応なし	沈着物の上に被覆する
II 型	大小不同	沈着物の間にも認める	沈着物の上に被覆する
III 型	大小不同	沈着物を取り囲む	沈着物の上に被覆する
IV 型	遺残物質	内・外・緻密層の区別ができない	沈着物の上に被覆する

Key words：膜性腎症

B 型肝炎

ステロイド治療

学校検尿

小児

^{*1}兵庫医科大学小児科

(〒663-8501 西宮市武庫川町1-1)

^{*2}明和病院小児科

Clinicopathologic study in children with Membranous Nephropathy

Kohei Maekawa^{*1}, Takayuki Shibano^{*1,*2}, Junko Sawaki^{*1}, Chiaki Takahashi^{*1}, Hiromu Mae^{*1}, Masuji Hattori^{*1}, Takakuni Tanizawa^{*1}^{*1}Department of Pediatrics, Hyogo College of Medicine^{*2}Department of Pediatrics, Meiwa Hospital

1.4～10.4年)であった。膜性腎症発症時の平均年齢は 8.1 ± 3.9 歳であった。27例中16例が学校検尿で発見され、その他の偶然の検尿は10例、肉眼的血尿は1例であった(図1)。これをIMNとHBMNに分けると、IMNでは9例が学校検尿、8例がその他偶然の検尿であり、HBMNでは学校検尿が7例、その他偶然の検尿が2例、肉眼的血尿が1例と双方とも学校検尿での発見が多かった(図2)。

2. 電顕による病期分類(図3)

電顕での病期分類では、IMNはI期4例、II期9例、III期4例であり、HBMNはI期3例、II期6例、III期1例であった。IV期の症例は認めず、IMNの方にIII期が多く認められた。

3. 尿所見残存率(血尿、蛋白尿、または血尿+蛋白尿)

①HBMN VS IMN(図4)

膜性腎症27例(IMN 17例, HBMN 10例)

図1 発見動機

図2 発見動機(IMNとHBMN)

図3 電顕での病期分類 IMNとHBMN

尿所見残存率

図4 尿所見残存率。HBMN VS IMN

尿所見残存率

図5 ステロイドによる治療効果。無治療群 VS 治療群

HBMN と IMN では有意差はなく、尿所見も約10年の経過がほぼ消失していることがわかった。

②ステロイドによる治療効果 無治療群 VS 治療群 (図5)

膜性腎症全体27例で、ステロイド治療群17例とステロイド無治療群10例に分けて検討を行った。治療群はネフローゼ症候群例が6例含まれており両群の症例の重症度は異なっていたが、両群で有意差は認められなかった。

③IMN での治療効果 無治療群 VS 治療群 (図6)

ネフローゼ症候群例の多いIMN に絞って尿所見の残存率を検討した。ステロイド治療が8例、ステロイド治療なしが9例であった。ネフローゼ症候群はステロイド

治療群にのみ5例含まれていたが、無治療群と治療群における有意差は認められなかった。

④初診時尿所見 (図7)

膜性腎症全体で初診時の尿所見での尿所見残存率を検討した。初診時尿所見を蛋白尿群7例、血尿群4例、血尿・蛋白尿群16例で検討したところ、有意差は認められなかった。しかし、蛋白尿群では早期に尿所見が消失しているのに対して、血尿群、血尿・蛋白尿群では尿所見の消失までに時間がかかる傾向を認めた。

考 察

小児期の膜性腎症の頻度は少ない。ネフローゼ症候群

尿所見残存率

図6 特発性膜性腎症における尿所見の残存率

尿所見残存率

図7 初診時尿所見による残存率

の原因となりうるが、成人の25～40%と違って、小児ではネフローゼ症候群の1～6%といわれている²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾。また、本邦では成人のようにネフローゼ症候群で発症することが少なく、学校検尿などで発見されることが多い⁴⁾⁶⁾。原因としては特発性と二次性があり、二次性ではB型肝炎、C型肝炎など感染性疾患、全身性エリテマトーデスなどの膠原病、小児では少ないが薬剤性、悪性腫瘍、そして造血幹細胞移植後に膜性腎症を発症する場合もある⁷⁾。今回われわれは、二次性MNで最も症例数の多かったHBMNを検討に加えたが、1993年以降、

当科では発見されることはなかった。B型肝炎ウイルスは垂直感染の予防法が確立され、新生児期から乳児期に予防されているため発症は減少している⁸⁾ことも関係していると思われる。小児期のHBMNは無症候性蛋白尿で発症することが多く、腎機能も95%以上保たれるが、成人ではまだ水平感染などもありネフローゼ症候群で発症する例が多く、腎機能障害例も25%に認めるといわれる⁸⁾。

本検討では結果に示したように膜性腎症の尿所見の残存率は原因疾患にかかわらず変わらず、ステロイドの治

療効果についても尿所見残存率に対して効果が少ないことが示唆された。成人領域では、本邦の報告ではステロイドが有効であった報告⁹⁾もあるが、欧米の報告ではステロイド単独療法は寛解導入に有効とはいえないと結論も多く示されており¹⁰⁾¹¹⁾、ステロイド単独投与については意見が分かれている。小児においてもステロイド単独投与の有効性も示される¹²⁾一方、それに対して長期投与については否定的な意見も存在する¹³⁾。小児においても治療抵抗性の場合、ステロイドだけでなく免疫抑制剤投与を考慮する必要があると考えられる。実際、小児のIMNに対して免疫抑制剤投与で寛解に至った報告もある¹²⁾¹³⁾。われわれの症例でも、IMNの1例が2008年現在、治療継続中であり、シクロスポリンとステロイドを併用している。ステロイド単独では寛解に至らず、腎生検で悪化を確認したためシクロスポリンの投与を併用し、蛋白尿は消失し、寛解を維持している。また、成人領域では免疫抑制剤投与はリスク別で行われ、ある程度アルゴリズムは確立している。Laiらによれば、1日尿蛋白量、腎機能障害の有無で低リスク群、中等度リスク群、高リスク群に分類し、治療にはネフローゼレベルの蛋白尿が出現していればステロイド剤と免疫抑制剤の投与を推奨している¹⁴⁾。免疫抑制剤投与ではさまざまな薬剤が使用され、ある程度効果の確立されたシクロフォスファミド、シクロスポリン¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾、クロラムブチル¹⁸⁾¹⁹⁾だけでなく、ミコフェノール酸モフェチル²⁰⁾²¹⁾、タクロリムス²²⁾を成人領域では投与されており、効果を上げている。さらにリツキシマブ投与も行った報告²³⁾もあり、今後、治療法が変遷する可能性もある。

小児期発症のIMNは、本邦では腎機能予後良好と考えられている。稲葉らの20例の報告²⁴⁾²⁵⁾、Tsukaharaらの12例の報告⁴⁾、Obanaらの38例の報告²⁶⁾ではIMNの予後は全例良好であり、GFRの低下は認められていない。一方、欧米ではMakkerらの18%が腎不全となる報告²⁾やAshtonらの13例中3例⁵⁾、Ramirezらの22例中8例²⁷⁾、そしてLeeらの19例中3例に腎機能低下を認めたという報告²⁸⁾があり、本邦と欧米とで腎機能予後の報告に相違がある。今回の当科での検討も全例腎機能低下症例は認められず、経過良好であった。また、同様に本邦と欧米との違いとして、ネフローゼ症候群で発症している例が本邦での報告では24~25%と少なく、欧米での報告では38~89.5%と割合が多くなっている。われわれの検討でも27例中ネフローゼ症候群を呈したのは6例(22.2%)と他の本邦の報告と同様に少ない傾向にあった。本邦では学校検尿で発見される例が多いが、欧米ではネフローゼ症候群で発見される例が多いためと考えら

れる。しかし、本邦でも数少ないものの難治例は存在しており、腎機能低下の可能性も否定できないため積極的な治療が必要な症例も存在する。

今回の検討では腎機能障害を呈した例は存在しなかったが、欧米での報告ではある一定の頻度で存在している。小児でも成人と同様にネフローゼ症候群を呈するほどの蛋白尿が存在している場合、高血圧が予後不良因子と考えられている²⁾⁴⁾²⁷⁾²⁸⁾。

今回の検討では過去20年間の経過を観察したが、IMNは学校検尿で血尿のみ、蛋白尿のみで腎生検適応としていた例も含まれていることから軽症例が発見されている可能性も否定できないが、年齢差や人種差もあるのかもしれない。

結 語

1. 今回検討した膜性腎症27例のうち、IMNは17例とHB関連膜性腎症10例であった。そのうち学校検尿による発見が59%を占めていた。
2. 治療の有無にもかかわらず、IMN、HBMNともに約10年の経過で尿所見が消失する例が多いことが判明した。
3. 本邦の小児期発症膜性腎症は成人とは異なった病像を示すと考えられ、予後良好と考えられた。

本論文の要旨は第43回日本小児腎臓病学会学術集会(平成20年6月、福岡市)にて報告した。

日本小児腎臓病学会が定める基準に基づく利益に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) Ehrenreich T, Churg J: Pathology of membranous Nephropathy. *Pathol Annu* 3: 145-186, 1968.
- 2) Makker S: Membranous nephropathy. *Pediatric Nephrology* 5th ed, Avner E, Harmon W, Niaude P (eds), PP. 641-654, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004.
- 3) Beom Hee Lee, Hee Yeon Cho, Hee Gyung Kang, Il Soo Ha, Hae Il Cheong, Kyung Chul Moon, In Seok Lim, Yong Choi: Idiopathic Membranous Nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 21: 1707-1715, 2006.
- 4) Tsukahara H, TAsua T, Masahiro Y, Hayashi S, Fujisawa S, Suehiro F, Akaishi K, Nomura Y, Morikawa K, Sudo M: Clinical course and outcome of idiopathic membranous nephropathy in Japanese children. *Pediatr Nephrol* 4: 387-391, 1993.
- 5) Ashton Chen, Rachel Frank, Suzanne Vento, Virginia Crosby, Manju Chandra, Bernard Gauthier, Elsa Valderrama and Howard Trachtman: Idiopathic Membranous nephropathy in pediatric patients: presentation, response to therapy, and long-term outcome. *BMC Nephrology* 8: 11-16, 2007.
- 6) 山田拓司, 上村 治, 牛嶋克実: 慢性腎炎の病態と治療: 膜

- 性腎症. 小児科診療 55:239-244, 2008.
- 7) 山藤陽子, 山本勝輔, 井上雅美, 河 敬世, 里村憲一: 同種末梢血幹細胞移植後に発症した膜性腎症の一例. 日本小児科学会誌 108:73-77, 2004.
 - 8) Rajendra Bhimma, Hoosen Mohamed Coovadia: Hepatitis B Virus-Associated Nephropathy. Am J Nephrol 24:198-211, 2004.
 - 9) Moritsugu Kimura, Masao Toyoda, Keiko Kobayashi, Makiko Abe, Takako Kobayashi, Mayuko Kato, Masaaki Miyauchi, Naoyuki Yamamoto, Mayumi Maruyama, Tomoya Umezono, Makoto Nishina, Mitsunori Yagame, Masayuki Endo and Daisuke Suzuki: A Retrospective Study on the Efficacy of Corticosteroid-Alone Therapy in Membranous Nephropathy Patients. Intern Med 46:1641-1645, 2007.
 - 10) DC Cattran, T Delmore, J Roscoe, E Cole, C Cardella, R Charron, and S Ritchie: A Randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. N Engl J of Med 320:210-215, 1989.
 - 11) Vivekanand Jha, Anirban Ganguli, Tarun K. Saha, Harbir S. Kohli, Kamal Sud, Krishan L. Gupta, Kusum Joshi and Vinay Sakhuja: A Randomized, Controlled Trial of Steroids and Cyclophosphamide in Adults with Nephrotic Syndrome Caused by Idiopathic Membranous Nephropathy: J Am Soc Nephrol 18:1899-1904, 2007.
 - 12) 佐々木 聡, 帯金克行, 中島泰志: 膜性腎症—小児. 腎と透析 臨時増刊号:360-364, 2005.
 - 13) 佐々木尚美, 本田雅敬: 膜性腎症. 小児内科 Vol.33 (増刊号):588-589, 2001.
 - 14) KN Lai: Membranous nephropathy: When and how to treat. Kidney International vol 71:841-842, 2007.
 - 15) Cattran DC: Management of membranous nephropathy: when and what for treatment. J Am Soc Nephrol 16:1188-1194, 2005.
 - 16) Cattran DC, Appel GB, Lee AH, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, Maxwell DR, Kunis CL: Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: A randomized trial: Kidney Int 59:1484-1490, 2001.
 - 17) Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, Passerini P, Roccattello D, Cesana B, Melis P, Valzorio B, Sasdelli M, Pasquali S, Pozzi C, Piccoli G, Lupo A, Segagni S, Antonucci F, Dugo M, Minari M, Scalia A, Pedrini L, Pisano G, Grassi C, Farina M and Bellazzi R: A Randomized Study Comparing Methylprednisolone Plus Chlorambucil Versus Methyprednisolone Plus Cyclophosphamide in Idiopathic Membranous Nephropathy. J Am Soc Nephrol 9:444-500, 1998.
 - 18) Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cagnolo L, Cesana B, Pozzi C, Pasquali S, Imbasciati E, Grassi C, Redaelli B: A randomized trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy N Engl J Med 320:8-13, 1989.
 - 19) Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B, Locatelli F, Pasquali S, Sasdelli M, Redaelli B, Grassi C, Pozzi C: A 10 year follow up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. Kidney Int 48:1600-1604, 1995.
 - 20) Lakshmanan Senthil Nayagam, Anirban Ganguli, Manish Rathi, Harbir S. Kohlo, Krishan L. Gupta, Kusum Joshi, Vinay Sakhuja and Vivekanand Jha: Mycophenolate mofetil or standard therapy for membranous nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis: a pilot study. Nephrol Dial Transplant 23:1926-1931, 2008.
 - 21) Bertrand Dussol, Sophie Morange, Burtsey Stephane, Monica Indreies, Elisabeth Cassuto, Georges Mourad, Emmanuel Villar, Claire Pouteil-Noble, Huseyin Karaaslan, Helene Sichez, Catherine Lasseur, Yashou Delmas, Marie-Beatrice Nogier, Mohamed Fathallah, Anderson Loundou, StaSciD, Valerie Mayor, yvon Berland: Mycophenolate Mofetil Monotherapy in Membranous Nephropathy: A 1-year Randomized Controlled Trial. Am J Kidney Dis 52:699-705, 2008.
 - 22) M Praga et al.: Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: A randomized controlled trial. Kidney Int 71:924-930, 2007.
 - 23) FC Fervenza, FG Cosio, SB Erickson, U Specks, AM Herzenberg, JJ Dillon, N Leung, IM Cohen, DN Wochos, E Bergstralh, M Hladunewich and DC Cattran: Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy. Kidney Int 73:117-126, 2008.
 - 24) 稲場 進: 膜性腎症. 小児内科 29:638-640, 1997.
 - 25) 稲場 進, 谷澤隆邦, 馬瀬大助: 小児膜性腎症20例の臨床組織学的検討. 日児誌 90:2473-2481, 1986.
 - 26) Obana M, Nakanisi K, Sako M, yata N, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N: Segmental Membranous Glomerulonephritis in children: Comparison with Global Membranous Glomerulonephritis. Clin J Am Soc Nephrol: 723-729, 2006.
 - 27) Ramirez F, Brouhard BH, Travis LB, Ellis EN: Idiopathic membranous nephropathy in children. J Pediatr 101:677-681, 1982.
 - 28) Peggy W. G. du Buf-Vereijken, MD, Amanda J. W. Branten, MD, and Jack F. M.: Idiopathic Membranous Nephropathy: Outline and Rationale of a Treatment Strategy. Am J Kidney Dis 46:1012-1029, 2005
 - 29) Louis J. M. Reichert, MD, Rpbert A. P. Koene, MD, PhD, and Jack F. M. Wetzels, MD, PhD: Prognostic Factors in Idiopathic Membranous Nephropathy. Am J Kidney Dis 31:1-11, 1998.

Clinicopathologic study in children with Membranous Nephropathy

*¹Department of Pediatrics, Hyogo College of Medicine

*²Department of Pediatrics, Meiwa Hospital

Kohei Maekawa*¹, Takayuki Shibano*^{1, *2}, Junko Sawaki*¹, Chiaki Takahashi*¹,
Hiromu Mae*¹, Masuji Hattori*¹, Takakuni Tanizawa*¹

Membranous Nephropathy (MN) is classified as idiopathic or secondary, with the known causes of secondary MN including the following : infections, autoimmune diseases, drug reactions and malignancies. Idiopathic membranous nephropathy (IMN) is more frequently than secondary in Japanese children. We retrospectively reviewed 27 children (20 boys, 7 girls) with membranous nephropathy in our hospital for the period of 1985 to 2005, aged 8.1 $\pm$ 3.9 years at onset. 17 patients are idiopathic membranous Nephropathy (IMN), 10 patients are hepatitis B virus related membranous nephropathy (HBMN) that is the most causes of secondary MN. In result, urinary abnormalities were detected in 16 patients through school urinary screening, and in other 11 children through chance urinary abnormalities. Six patients had nephrotic syndrome at onset. Electron microscopic staging according to the classification by Ehrenreich and Churg was performed in all patients. IMN consists of stage I in 4, II in 9, and III in 4, while HBMN consist of stage I in 3, II in 6, and III in 4. Oral corticosteroid was given to 17 patients, immunosuppressive therapy with cyclosporin was administered to only one patients. In spite of treatment with corticosteroid or not, almost IMN patients showed complete remission of proteinuria at the follow-up of 10 years, and only one patient had isolated mild hematuria. From these results, we suggest that IMN and HBMN in Japanese children might take a better course and outcome than IMN in adults and non-Japanese children.

Key words : membranous nephropathy, children, hepatitis B virus, steroid, school urinary screening