シンポジウム 全身性疾患に伴う腎障害

III. エリテマトーデス 発言 ループス腎炎の治療と予後について

順天堂大学医学部内科

橋本 博史 塩川 優一

SYMPOSIUM ON RENAL INVOLVEMENT IN SYSTEMIC DISEASES III. LUPUS ERYTHEMATOSUS. SUPPLEMENTARY: TREATMENT AND PROGNOSIS OF LUPUS NEPHRITIS

Hiroshi HASHIMOTO, MD and Yuichi SHIOKAWA, MD

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, School of Medicine
Juntendo University, Tokyo

I. 緒 言

ループス腎炎の予後は、組織学的病型によつて異なることが知られている。一方、腎を主病変とする全身性エリテマトーデスの疾患概念は、診断技術の進歩や治療法の発達による予後の改善により、予後不良の疾患から慢性に経過する比較的前後良好の疾患へと変つてきた。

今回、治療によつてループス腎炎の経過や予後をどの程度かえることができ、その臨床的要因が何であるかを知ることを目的とし、ループス腎炎の治療方式を設定する手がかりをつかむべく、以下の検討を行なつた。

II. 方 法

1. 検討対象

ARAの診断基準を満足し、腎生検を施行しえた自験SLE 110例を検討の対象とした。

2. ループス腎炎の組織学的病型分類

光顕所見により、次の6型に分類した。

1. Minimal change (MC) (42例), 2. focal proliferative GN (FGN) (15例), 3. diffuse proliferative GN (DPGN) (16例), 4. membranous GN (MGN) (15例), 5. membranoproliferative GN (MPGN) (18例), 6. advanced stage (4例)。

Advanced stageは、殆どすべての糸球体がscarの状態を示し、他の5型のいずれから派生したものか明らかでないものである。

3. 治療方式の分類

初回ステロイド投与量により次の3群に区分した。(A)ステロイド小量投与群、(B)ステロイド大量投与群、(C)ステロイドと免疫抑制剤の併用群。小量と大量の区分はMC, FGNではプレドニゾロン1日投与量30mgを、他の病型では40mgを境とした。免疫抑制剤としてcyclophosphamide, azathioprine, 6-MPを使用した。

4. 検討項目

組織学的病型の生検後の予後をlife table methodにより検討し、死因の検討を併せおこなつた。初回プレドニゾロン1日40mgで治療開始した症例を各病型から抽出し、臨床的、免疫学的指標の治療前後の変動を観察し、各病型におけるステロイドの反応性の相違を検討した。治療方式による各病型の治療後の予後を比較することにより、治療によつてどの程度予後をかえられるかを検討し、さらに、尿所見、腎機能、血清補体価、抗DNA抗体価などの治療後の経時的変化を観察し、臨床的、免疫学的要因を考察した。また、再生検

ないし剖検しえた症例については、治療による糸球体病変の変化を検討した。

III. 結 果

1. ループス腎炎の組織学的病型と予後

生検後の5年生存率は、MC 95.9%, FGN 79.4%, DPGN 81.3%, MGN 75.2%, MPGN 70.6%で、MCが最も良く、advanced stageは4年以内に全例死亡し予後最も悪い。MCでは生検後8年の生存率81.2%とやや低下し、11年以降は尿毒症＋子宮癌で死亡した症例を認め、生存率40.6%である。

2. ループス腎炎の死因

尿毒症による死亡は、110例中14例(12.7%)に認め、advanced stageは全例、MPGNは16.7%, DPGN 12.5%, FGN 13.3%, MC 7.1%に認められた。MGNでは腎死は認めず、感染症による死亡を13.3%に認めた。生検後の経過年数による死因を検討すると、2年以降腎死は減少する傾向にある。

3. 各病型におけるステロイドの反応性

蛋白尿に対する治療1カ月後の反応性は、FGN, DPGN, MGNで悪く、3カ月後ではDPGN, MGNが悪い。高 γ グロブリンに対する治療1カ月後の反応性はFGN, MCで良く、DPGN, MPGNで悪い。3カ月後では同様の結果をえたが、FGNで悪化の傾向にある。血清低補体価に対する反応性は、MCが最も良く、FGN, DPGN, MGN, MPGNで悪いが、DPGNでは3カ月後に改善がみられた。抗DNA抗体価に対する反応性は、MPGN, DPGNが悪く、FGNが良い。

4. 各病型における治療後の予後

ステロイド小量投与群では、MCが治療後12年まで、MGNが2年まで予後良好で、FGNは5年生存率50%, DPGN, MPGNの5年生存率は66.7%である。

ステロイド大量投与群では、MCの9年生存率90.5%と最も良く、FGNの4年生存率66.7%, DPGNの6年生存率75.0%は、ステロイド小量投与群に比べ予後の改善がみられた。MPGNの3年

生存率は65.8%, 6年生存率は49.3%で、ステロイド投与量による予後の改善はみられず、MGNについては4年生存率58.7%であり、ステロイド小量投与群に比べ予後悪い。advanced stageでは治療後3年以内に全例死亡した。

ステロイドと免疫抑制剤の併用群では、治療5年までFGN, DPGN, MGN, MPGNの予後良好で、死亡例を認めていない。MCでは4年まで予後良好であるが、5年生存率80%, 6年以降57.1%と漸次低下を示した。

5. 治療による臨床的指標の経時的変化

DPGN, MGN, MPGNの予後は、ステロイドと免疫抑制剤の併用療法で良好の結果をえたが、その要因を臨床的指標に求めるべく、治療による臨床的、免疫学的指標の経時的変化を検討した。ステロイド大量投与群では、治療3カ月より蛋白尿、 CH_{50} 、高 γ グロブリン血症の有意の改善を認め、抗DNA抗体は6カ月より有意の改善を認めたが、蛋白尿、 CH_{50} 、高 γ グロブリン血症は治療後24カ月目には有意の改善みられず、可逆的变化を示した。一方、ステロイドと免疫抑制剤の併用群では、ステロイド大量投与群にみられた治療早期の有意の改善が認められなかつたが、 CH_{50} は治療12カ月、24カ月目に有意の改善を示した。

6. ループス腎炎の治療と組織学的病型移行

MCないしFGNからDPGN, MGN, MPGN, advanced stageへ移行した症例は5例で、そのうち4例はステロイド大量投与ないし免疫抑制剤との併用療法で治療された。病型不変例は12例であるが、ステロイド大量投与により、電顕でsubendothelial dense depositsの消失を認めた症例が1例あるが、蛍光抗体、電顕でgranularからlumpyないしmesangial, subepithelialからsclerosingと進行性を示した症例もみられた。MPGNからMGNへ移行した症例は4例で、いずれもステロイド大量投与ないし免疫抑制剤との併用例であり、増殖性病変の抑制がみられたが、2例に蛍光抗体でgranularからlumpyへの進行性が認められた。

IV. 考案, 結論

1. ループス腎炎の組織学的病型によつて、予後と臨床的指標に対するステロイドの反応性に相違を認め、このことは病型別に治療方式を設定する際に留意すべき点と考えられた。

2. MGN, advanced stageでは、ステロイド大量投与は疑問視され、前者では免疫抑制剤、plasmapheresisなどの併用を、後者では抗凝固剤の併用や人工透析適応の時期の選択、さらには腎移植の適応などが考慮されるべきと考えられた。

3. FGN, DPGN, MGN, MPGNでは、ステロイド単独投与よりもステロイドと免疫抑制剤との併用療法により、長期予後の改善を認め、その要因として、血清低補体価の正常化が重要視され

た。

4. ステロイド大量投与ないしステロイドと免疫抑制剤との併用療法は、糸球体の増殖性病変を抑制し、延命効果が認められるも、ループス腎炎の自然経過はかえがたく、また、MCやFGNからDPGN, MGN, MPGNへ進行するタイプでは、それを阻止できないと考えられた。

5. MCでは長期stable courseを示すものと将来進行性を示すタイプがあると考えられ、進行性を示すタイプの早期診断とその対処が検討されるべきと考えられた。

御協力いただいた順天堂大学腎臓内科に深謝いたします。