

膜性ループス腎炎の臨床病理学的検討

著者名	菅沼 信也, 湯村 和子, 内田 啓子, 新田 孝作, 二瓶 宏
雑誌名	東京女子医科大学雑誌
巻	74
号	12
ページ	680-689
発行年	2004-12
URL	http://hdl.handle.net/10470/26735

膜性ループス腎炎の臨床病理学的検討

東京女子医科大学 医学部 第四内科学 (主任:二瓶 宏教授)

菅沼 信也・湯村 和子・内田 啓子・新田 孝作・二瓶 宏

(受理 平成 16 年 10 月 5 日)

A Clinicopathological Study in Membranous Lupus Nephritis

Shinya SUGANUMA, Wako YUMURA, Keiko UCHIDA, Kosaku NITTA and Hiroshi NIHEI

Department of Medicine IV, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine

Histological classification of membranous lupus nephritis (MLN) underwent various changes. MLN was listed under a new classification (class V) in 2003 and MLN with active lesion of 50% and below or chronic lesion was classified as class V + class III (class V + III). We compared the clinicopathological data of 18 MLN class V patients with minimal and mild mesangial proliferation and 7 class V + III patients. These MLN patients often have urinary abnormalities (chance proteinuria and mild hematuria) without other systemic lupus erythematosus (SLE) symptoms. We found the incidence of nephrotic syndrome in MLN to be 56%, with the class V + III significantly higher than the class V ($p < 0.001$). Hematuria was slight and did not show a difference between the two groups. The incidence of hypertension in the class V + III was significantly higher than the class V ($p < 0.01$). The class V + III patients were older and had greater decrease in renal function when compared to the class V ($p < 0.01$) patients. The anti ss-DNA antibodies were significantly higher than the anti ds-DNA antibodies in the MLN. Patients with serositis had both high anti ds-DNA antibodies as well as anti ss-DNA antibodies. Prognosis for MLN patients with persistent proteinuria is generally poor. Long term optimum treatment aiming to reduce proteinuria could improve renal outcome.

Key words: systemic lupus erythematosus, membranous lupus nephritis, proteinuria, nephrotic syndrome

緒 言

Systemic lupus erythematosus (SLE) の腎障害の 1 つのタイプである膜性ループス腎炎 (membranous lupus nephritis: MLN) はループス腎炎の種々の組織型でも 5~25% を占めるのみ¹⁾で比較的稀な病態である。1974 年のループス腎炎 WHO 組織分類では単に MLN (class V) として記載していたが、1982 年のループス腎炎 WHO 組織分類では、MLN を pure type の class Va のみならず、class Vb (class II の病変を伴う)、class Vc (class III の病変を伴う)、class Vd (class IV の病変を伴う) に分けた²⁾。1995 年の WHO 分類の改変では class Va, b のみを MLN と定義した¹⁾。このような変遷を経て、2003 年に新しく提案されたループス腎炎 WHO 組織分類³⁾では、pure or minimally proliferative MLN を class V とし、他に内皮下免疫沈着物を伴う活動的な

どが加わった場合は class V + class III あるいは class V + class IV と分類することになった。

今回、この新たな分類をもとに MLN の病態を明らかにすることを目的に class V (V 群) と class V + class III (V + III 群) に分け、臨床病理学的に検討した。

対象と方法

1. 対象

当内科で腎生検の施行を開始した 1974 年以後、1972 年および 1982 年の ARA (アメリカリウマチ協会) 基準 (1997 年一部改訂)⁴⁾ で SLE と診断した患者のうち、腎生検で新しい組織分類 V 群または V + III 群であった 25 症例を対象とした。年齢は 18~57 (平均 32.3 ± 10.3) 歳、男性 1 例、女性 24 例であった。

2. 方法

腎生検で採取された腎組織は中性ホルマリンで固

定後パラフィン切片にし、hematoxylin & eosin (HE), periodic acid Schiff (PAS), periodic acid methenamine silver (PAM) の各染色を行い、光学顕微鏡(光顕)で検討した。また、蛍光抗体法では、OCT コンパウンドで包埋後凍結切片を作製し、免疫グロブリン (IgG, IgM, IgA) と補体成分 (C3, C1q, 一部 C4) の抗ヒト抗体を用いて検討した。電子顕微鏡(電顕)的検討はグルタル固定後に超薄切片とし、酢酸ウラニウムとクエン酸鉛による二重染色を行い検鏡した。

MLN の病理診断は、採取された糸球体の全節性ないし分節性の連続した顆粒状基底膜上皮下沈着物を伴うと定義した⁴⁾。蛍光抗体法における各種抗体の基底膜沈着の有無を検討した。

また、電顕での上皮下沈着を大小に関係なく density が均一な場合を homogeneous deposit type とし、density の異なる上皮下および基底膜内の deposit を認める場合を heterogeneous deposit type とした。以上の所見を統合的に考慮し、MLN (class V) と診断した。

一方、採取された糸球体のうち 50% 以下ではあるが糸球体に活動性 (A) や硬化性 (C) の病変が光顕標本で認められる場合は、新分類に従って class V + class III とした。今回、class V の臨床病理学的特徴を明らかにするためには、class V + class III も比較する必要があると考え、2つの群で検討した。

疾患活動性の臨床兆候について9臓器病変における24の基準項目が設定され、妥当性と再現性に優れ、もっとも多く用いられている SLE 疾患活動性指数 (SLE Disease Activity Index: SLEDAI)⁵⁾ も SLE と診断した時点と治療後をスコアで評価した。

腎生検施行前の尿異常の経過や発見動機も検討した。腎生検時点での腎に関連する臨床評価 (血清クレアチニン, 尿蛋白ならびに血尿: 尿沈渣で赤血球 >6/1 視野, 内因性クレアチニンクリアランスな

ど), さらに免疫学的検査所見 (自己抗体: 抗核抗体, 抗 ds-DNA 抗体, 抗 ss-DNA 抗体, 抗 Sm 抗体, 抗 RNP 抗体, 抗 SS-A 抗体, 抗 SS-B 抗体, 抗 CL β :GPI 抗体, および血清補体値 CH50, C3 や C4 など) についても検討した。腎生検後の血清クレアチニンで腎機能の変化を追った。

3. 統計解析

測定値は平均±標準偏差で示した。各群の比較は二項検定もしくは Mann-Whitney 検定を行った。p 値が 0.05 未満を統計学的に有意差あり, p 値が 0.05 以上 0.1 未満を傾向ありとした。腎機能の予後をみるため、腎機能悪化の end-point を治療開始後血清クレアチニンが 1.2mg/dl 以上に上昇した時点とし、Kaplan-Meier 法で検討した。

結 果

1. MLN の発症様式の特徴

臨床経過よりみた発症は、48% (12 例) が浮腫等の自覚症状はなく、検診時等に尿蛋白 and/or 血尿を指摘され、その後 MLN と診断されていた。残る 52% (13 例) の発見動機となった自覚症状としては軽度の浮腫が多く、SLE を疑わせるような症状 (顔面紅斑, 関節痛) が発見の契機となった症例はわずか 1 例であった。

臨床経過より MLN の発症様式は大きく 3 つのパターンに分けられた。①腎症のない SLE として経過中、腎症 (MLN) を発症した群 (SLE 先行型) が 4 例 (16%), ②腎症 (尿異常) が先行し、後に SLE, MLN と診断した群 (腎症先行型) が 10 例 (40%), ③尿異常を認め MLN と SLE をほぼ同時 (尿異常出現から SLE の診断までの期間が 3 ヶ月以内) に発症した群 (腎症 SLE 同時型) が 11 例 (44%) であった。

②③とも尿異常を診断以前に認めていた。なお、V 群と V+III 群で発症様式の違いは認められなかった (Table 1)。

②の腎症先行型 10 例のうち 2 例は初回の腎生検

Table 1 Onset pattern in patients with MLN

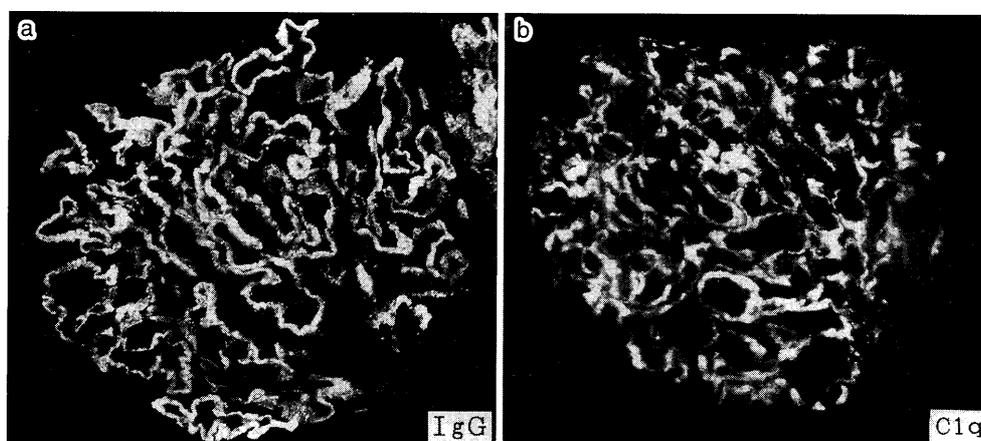
	n	group V	group V + III	p value	all
Number of patients	25	18	7	-	25
Women (%)	24	94.4	100	NS	96.0
Onset pattern (%)					
SLE precedence type	4	16.7	14.3	NS	16.0
Nephropathy precedence type	10	33.3	57.1	NS	40.0
Nephropathy SLE coincidence type	11	50.0	28.6	NS	44.0

p value: group V vs group V + III

Table 2 Clinical features in patients with MLN

	n	group V	group V + III	p value	all
Age at renal biopsy	25	28.4 ± 7.6	42.3 ± 9.9	p < 0.01	32.3 ± 10.3
Serum creatinine (mg/dL)	25	0.9 ± 0.2	1.0 ± 0.4	NS	0.9 ± 0.2
Creatinine clearance (mL/min)	25	88.9 ± 12.4	68.0 ± 15.3	p < 0.01	83.1 ± 16.1
Nephrotic syndrome (%)	25	44.4	85.7	p < 0.001	56.0
Serum albumin (g/dL)	25	3.0 ± 0.8	2.2 ± 0.4	p < 0.01	2.8 ± 0.8
Urinary protein (g/day)	25	4.8 ± 4.7	7.1 ± 4.6	NS	5.5 ± 4.7
Hematuria (%)	25	50.0	42.9	NS	48.0
Granular cast (%)	24	11.8	14.3	NS	12.5
Systolic blood pressure (mmHg)	24	117.9 ± 19.7	139.3 ± 16.5	p < 0.05	124.1 ± 20.9
Diastolic blood pressure (mmHg)	24	75.6 ± 15.8	87.7 ± 10.7	p < 0.05	79.1 ± 15.4
Hypertension (%)	24	11.8	57.1	p < 0.01	25.0

p value: group V vs group V + III

**Fig. 1** Glomerular immune fluorescence findings (×200)

IgG granular (a) and C1q intermittent granular (b) deposits along glomerular epithelial side.

で membranous nephropathy と診断され抗核抗体陰性で SLE の診断には至っていなかったが、後に抗核抗体陽性となり、ARA 診断基準を満たした。尿異常発見から SLE 診断までの期間は、腎症先行型 5～144 (平均 54.3) ヶ月、腎症 SLE 同時型 0～3 (平均 1.5) ヶ月、両群全体では 0～144 (平均 27.9) ヶ月で、尿異常が出現してから SLE の確定診断がつくまで最長 12 年間毎年尿蛋白を指摘されたが放置した症例もあった。

2. MLN の腎組織像

25 例中 9 例でステロイド薬等の投与がない無治療の状態での腎生検が行われていた。組織型は 25 例中 18 例が V 群 (うち腎生検時無治療は 6 例)、残る 7 例 (うち腎生検時無治療は 3 例) が V+III 群であった。V+III 群と診断した例では、軽度のメサンギウム変化を伴い平均 21 (3～45.5) % の糸球体に活動性または硬化性病変を認めた。腎生検時の所見を Ta-

ble 2 に示しているが、V 群より V+III 群の方が有意 (p < 0.01) に高年齢であった。新分類の V 群 18 例のうち 12 例はメサンギウム変化を伴わない純粋な MLN (従来の分類での class Va) で、腎生検時無治療は 3 例であった。

蛍光抗体法で IgG のみならず C3 と C1q の基底膜に沿った顆粒状沈着を全例に認めた。Fig. 1 に IgG 沈着 (a) と C1q 沈着 (b) の V 群の 1 例を示す。一方、C4 が沈着する症例は V 群 30%、V+III 群 66.7%、全体で 43.8% の陽性率であった。

電顕所見では、SLE と MLN をほぼ同時に診断した症例 (腎症 SLE 同時型) では Fig. 2a, b (a: V 群, b: V+III 群) に示すような沈着物の density が均一な homogeneous deposit type が 91% (10/11 例) と高率であった。腎症 SLE 同時型で heterogeneous deposit type は V+III 群の 1 例のみであり、腎生検時漿膜炎を認め SLEDAI のスコアは 19 点と

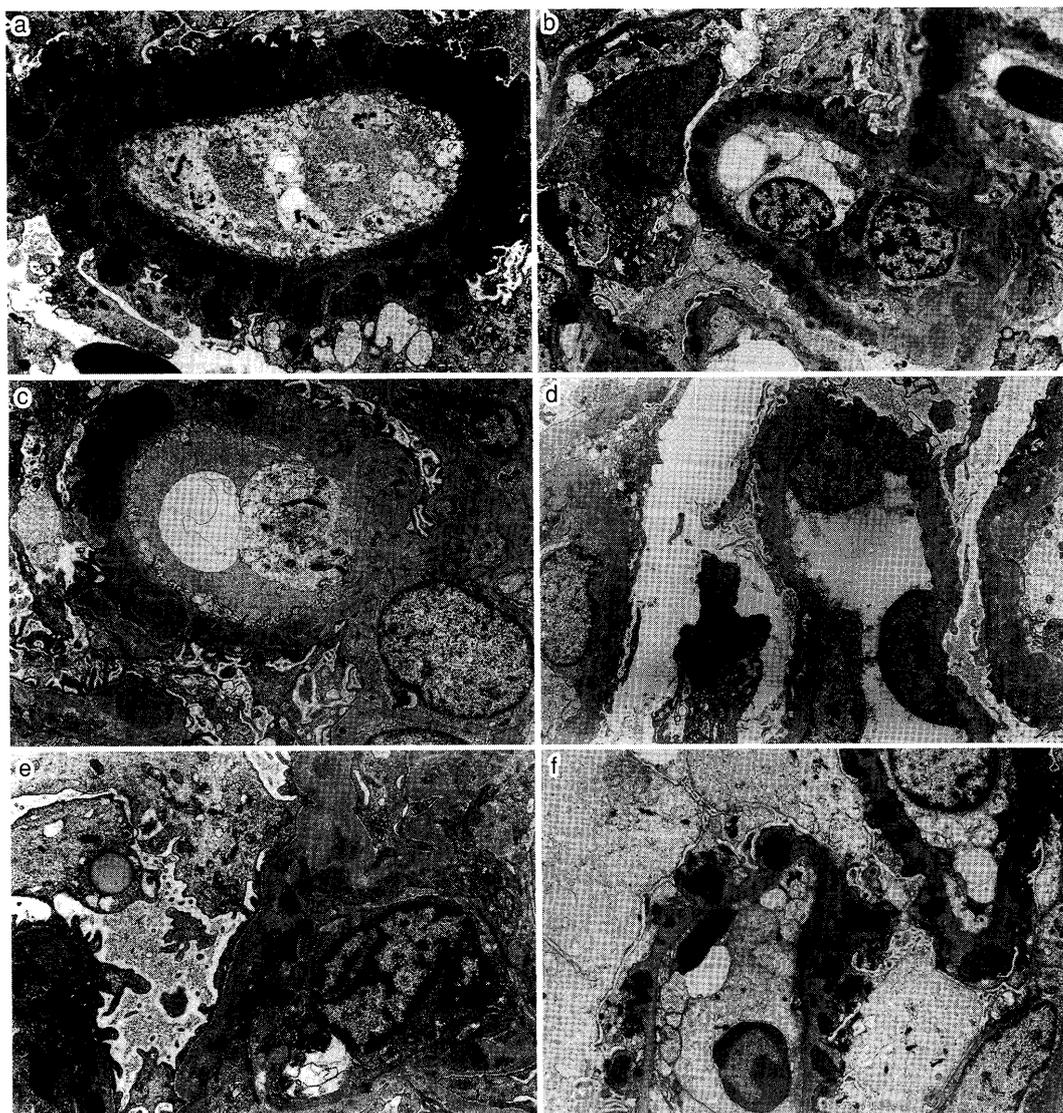


Fig. 2 Electron microscopic findings with

Upper: nephropathy SLE coincidence type from group V case (a: $\times 3,500$) and group V + III (b: $\times 2,500$) case.

Middle: nephropathy precedence type from group V case (c: $\times 3,500$) and group V + III (d: $\times 2,500$) case.

Lower: a case of histological transition switching from mesangium proliferative lupus nephritis (e: $\times 6,000$) to MLN (f: $\times 4,000$).

高かった。SLE 診断の 3 ヶ月前に浮腫を契機に尿蛋白を指摘されていたが、基底膜の肥厚や spike に加え内皮下免疫沈着物を伴う進行した MLN であった。

一方、尿蛋白を指摘されてから腎生検施行まで長期 (10~12 年) に無治療であった症例を含む腎症先行型では、Fig. 2c, d (c: V 群, d: V+III 群) に示すような大小不同でかつ density が異なる上皮下の沈着物 (immune deposits) を認める、heterogeneous deposit type が 90% (9/10 例) と高率であった。腎症先行型で homogeneous deposit type は V 群の 1

例のみであり、腎生検時 SLEDAI のスコアは 10 点と他の症例と同様免疫学的活動性は高くなく、尿蛋白の指摘から SLE 診断までの期間が腎症先行型の平均 54.3 ヶ月に比し 24 ヶ月と比較的短く、上皮下沈着物が非常に少なく基底膜の肥厚や spike を認めない早期の MLN であった。発症様式と上皮下沈着物の関係を Fig. 3 に示すが、両群を比較すると統計学的に有意 ($p < 0.01$) に腎症 SLE 同時型では homogeneous deposit type が多く、腎症先行型では heterogeneous deposit type が高頻度であった。

2 回以上腎生検を施行した患者は 3 例で、V 群の

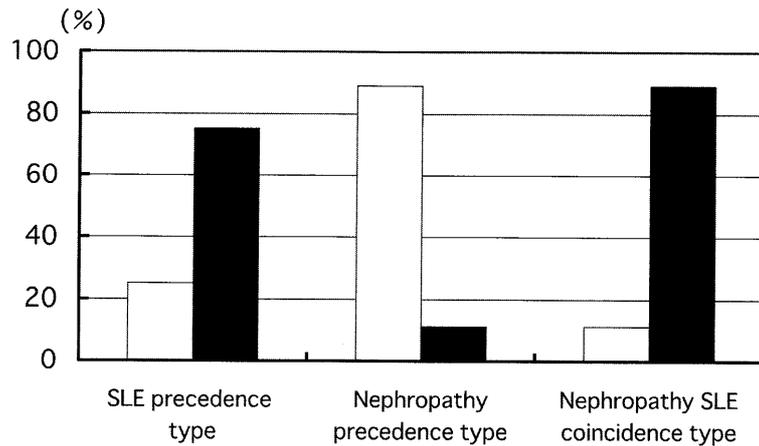


Fig. 3 Relationship between the onset pattern and the glomerular electron microscope findings
 □: heterogeneous deposit type, ■: homogeneous deposit type.

Table 3 Immunological findings and disease activity in patients with MLN

	n	group V	group V + III	p value	all
Positive ANA (%)	25	94.4	71.4	NS	88.0
Positive anti-DNA (%)	23	50	85.7	p < 0.001	60.9
Anti-dsDNA (U/mL)	17	9.7 ± 15.6	13.8 ± 12.9	NS	10.5 ± 14.7
Anti-ssDNA (U/mL)	10	28.9 ± 24.7	21.4 ± 16.4	NS	26.8 ± 22.3
Positive anti-Sm (%)	22	12.5	16.7	NS	13.6
Positive anti-RNP (%)	18	30.8	60.0	p < 0.05	38.9
CH50 (U/mL)	25	23.6 ± 10.7	22.3 ± 9.8	NS	23.2 ± 10.2
Low serum CH50 (%)	25	66.7	85.7	NS	72.0
Low serum C3 (%)	24	83.3	57.1	NS	76.0
SLEDAI scores	24	10.6 ± 6.9	11.0 ± 4.1	NS	10.8 ± 6.1

p value: group V vs group V + III

1例は、第1回目の腎生検では mesangial proliferative lupus nephritis (class II) (Fig. 2e)であったが、5年後に蛋白尿 1.5g/日に増加し腎生検の結果で MLN (class V) と診断した (Fig. 2f)。第1回目の腎生検では class V であった1例は、ネフローゼ状態のまま経過し、1年後 class V + class III に移行し、2回とも間質の変化が中等度から高度に認められた。本例は8年後血液透析に移行した。残りの1例は、計3回腎生検を行い、2回目の腎生検で MLN と診断し、毎回メサンギウム変化を伴わない純粋な MLN で組織型の移行は認めていなかった。

また、間質病変がびまん性に認められた1例は、腎症 SLE 同時型で homogeneous deposit type であったが、25年後の現在、蛋白尿が持続し、血清クレアチニン 5.0mg/dL である。

3. MLN としての臨床像の特徴

ネフローゼ症候群を示す頻度は組織型が V 群よ

りも V + III 群の方が有意 ($p < 0.001$) に高く、全体では 56% (14 例) に認めた。血清アルブミンも同様に有意差を認めた ($p < 0.01$)。しかし、両群間で尿蛋白量、血尿などでは差がなかった。血尿を認める例は約半数 (48%) のみで、しかも顕微鏡的血尿で RBC 20/1 視野以下 (平均 1.2/1 視野) であった。顆粒円柱を 3 例 (12.5%) に認めたが、赤血球や白血球円柱は認めなかった。

降圧薬の使用を必要とする高血圧症は 24% に認め、組織型が V 群 (11%) に比し、V + III 群は 57% で、有意に血圧が高かった ($p < 0.01$)。収縮期圧と拡張期圧測定で血圧を比べてみてもいずれも V + III 群で高値であった ($p < 0.05$)。

腎機能は、腎生検時に一時的に低下し血清クレアチニンが軽度上昇している場合もあったが、退院時は改善しており、内因性クレアチンクリアランスは平均 83.1 (46.8~108) mL/min であり、腎機能は

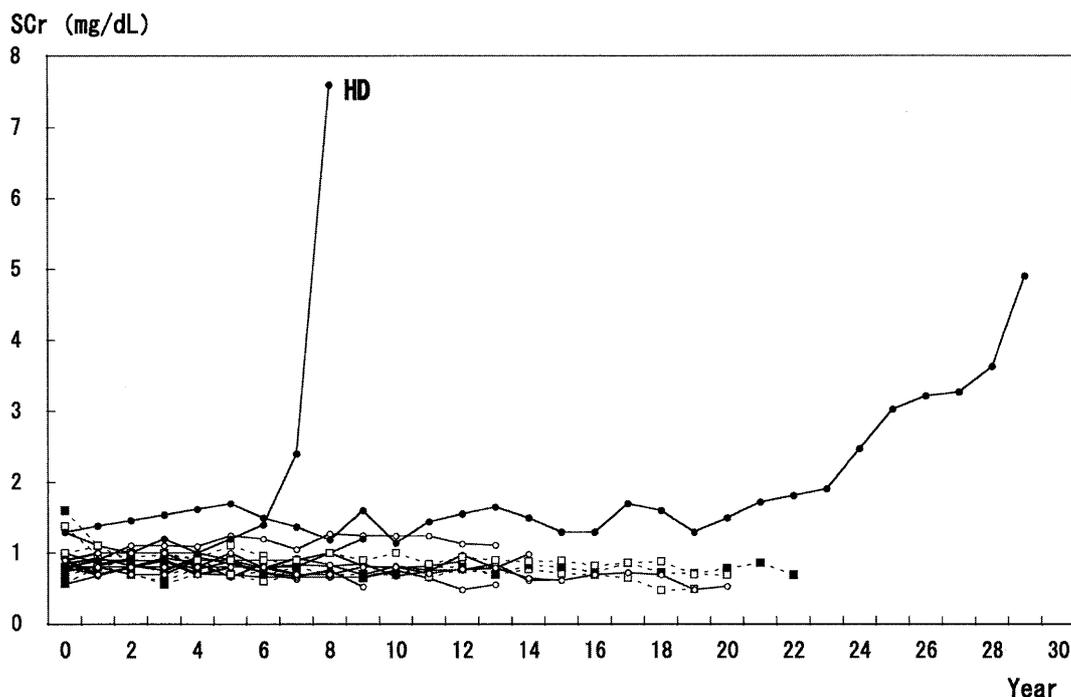


Fig. 4 Time course of serum creatinine levels

—: group V, ···: group V+III, ○, □: patients with complete remission, ●, ■: patients with urine protein persistence, HD: hemodialysis.

比較的良好であった。組織型で比べてみるとV群よりもV+III群の方が内因性クレアチンクリアランスは低値であった ($p < 0.01$) が、血清クレアチニン値には差がなかった。

4. MLNにおける免疫学的所見の特徴

抗核抗体は3例が陰性(陽性率92%)であった。平均抗体陽性倍率は946(0~4,000)倍で40倍1例, 80倍1例, 160倍1例, 320倍4例, 640倍6例で, 1,280倍以上は9例であった。3回の腎生検を行った症例は第1回目腎生検時に血小板の著明な低下(6.5×10^4)を認めたがSLEの確定診断に至らず, 抗核抗体陰性であった。その後抗核抗体320倍となった時点でSLEと診断した。

一方, 抗DNA抗体は陰性のことが多く, 陽性率は39.1%(9/23例)であったが, V群に比しV+III群で有意($p < 0.001$)に高かった。抗ds-DNA抗体を測定しえた症例での陽性率が35.3%(6/17例)と抗DNA抗体と同様に低かった。漿膜炎を合併していた3例は抗ds-DNA抗体が高値陽性であった。他方, 測定しえた抗ss-DNA抗体は70%(7/10例)と高率に陽性であった。

SLE診断基準の免疫の項目に含まれている抗Sm抗体は13.6%(3/22例)と低率の陽性であったが,

発症様式でみると2例は腎症SLE同時型の18.1%で, 残る1例は腎症先行型の10%であった。SLE先行型の4例すべて抗Sm抗体陰性であった。他方, 抗RNP抗体はV+III群で陽性が高率であった($p < 0.05$)。抗CL β_2 GPI抗体は測定しえた14.3%(2/14例)に陽性であった。

SLE活動性基準で記載されるCH50が30U/mL以下の低補体血症は72%に認めた。一方, C3が60mg/dL以下の低値は76%であったが, 2群間で有意差はなかった。

検討しえたSLEDAIのスコアは平均10.8(5~36)点であった。特にSLEDAIが高値であった2症例(SLEDAI36および19点)ではいずれも漿膜炎を合併していた。腎臓に関する項目(円柱, 血尿, 蛋白尿, 膿尿, 各4点)のSLEDAIのスコアは平均6(4~12)点で, 尿蛋白のみの最低4点は58%(14例), 8点33%(8例), 12点8%(2例)であった。SLEDAIは治療後(尿蛋白消失もしくは腎生検施行2年後), 8点のまま不変であった1例を除き, 他は全例低下し, 平均3.5(0~10)点になっていた。

漿膜炎などの腎外症状を伴わないMLNの場合は, SLEの疾患活動性も低いことが多く, 低補体血症を認めず抗ds-DNA抗体も陰性あるいは低値で,

Table 3 に示すように免疫学的活動性が認められないことが多かった。

5. MLN に対する治療

初期治療は、全例ステロイド薬プレドニゾロン (PSL) を平均 48 (30~75) mg/日より開始していて、1980 年以後では 5 例で血漿交換療法を併用し、1991 年以降の症例においてはステロイドパルス療法を 4 例に行った。各種免疫抑制薬併用は 6 例に行っており、3 例にミゾリピン 150 mg/日併用継続を行い、3 例に経口シクロフォスファミド平均 25 (12.5~50) mg/日併用を平均 9 (4~16) ヶ月行った。

初期治療後転院した 2 例を除く 23 例の尿蛋白の経過を観察した。治療による完全寛解 (尿蛋白陰性) を 14 例 (61%) に認め、尿蛋白陰性までの期間は治療開始後平均 16 (1~36) ヶ月で、ステロイド薬 PSL 平均 25.9 (10~75) mg/日投与の時点で尿蛋白陰性になった。尿蛋白陰性時の血清補体価は平均 33.2 (18.3~51.1) U/mL で、全例とも治療前より上昇していた。うち 12 例は腎生検後 4 年以上経過観察し、1 例を除き腎機能は保たれていた。

腎生検後 4 年以上 (観察期間 4~29 年、平均 12.3 年) 経過観察しえた 20 例の血清クレアチニンの推移を Fig. 4 に示す。腎機能低下 (Cr 1.2 mg/dL 以上) は間質の病変を認めた 2 例を含む 4 例 (21%) に認められた。うち 1 例は尿蛋白陰性化していたにもかかわらず腎生検後 10 年目に脳梗塞、12 年目に急性心筋梗塞を合併し、clinical thrombosis を呈していた。持続的な腎機能低下 (Cr 1.2 mg/dL 以上) を認めた 4 例のうち 3 例は尿蛋白が持続 (1.45~8.7 g/日) する症例であった。間質の変化を認めた 2 例は慢性腎不全に移行し、うち 1 例は血液透析導入に至っている。V 群と V+III 群との間に血清クレアチニンでみた腎機能の経過に有意差はなかった。

なお、腎機能低下を認めた症例と腎機能が保持された症例との間に治療開始時の血圧やヘマトクリット値に差はなかった。

考 察

新しいループス腎炎の組織分類では class V を pure or minimally proliferative MLN と定義しているが、1995 年の WHO 分類での class Va と class Vb に類似する所見として考えることができる。かつて、1984 年の WHO 分類では class Va, b, c, d と分け、病変や病態など比較していた。今後は、class V に class III および class IV を付記し組織分類することで、MLN の臨床病態をより明確にできると考

える。

一般的にループス腎炎患者の場合、SLE の腎臓以外の疾患活動性を伴っており、治療を先行しなければならぬことも多いが、MLN の場合、SLEDAI を用いた評価も、免疫学的検査所見ならびに腎外の臨床症状でも活動性を示唆する所見に乏しかった。今回、未治療で腎生検を施行し得られた腎組織所見、主に電顕の沈着物の所見から、治療による修飾を受けない MLN の発症・進展形式を知ることができた。

MLN 発症様式の特徴は、尿異常を SLE 診断前に認めることが多く、腎症先行型と腎症 SLE 同時型が同頻度認められた。MLN の発症に関しては、Chen ら⁶⁾は、尿所見のない MLN も報告している。われわれの検討した MLN はいずれも SLE の診断項目としての尿蛋白 0.5 g/day 以上の SLE 患者を対象に腎生検を施行していたので、このことに関しては不明である。一方、SLE の診断に至らない時点での小児患者の MLN 発症の報告⁷⁾や、latent MLN⁸⁾のような 2 症例をわれわれも経験している。このように MLN は他の臨床所見が出現する以前に存在しうる可能性を有していると考えられる。

組織型の移行は、mesangial proliferative lupus nephritis (class II) から MLN に移行した 1 例と、MLN で class V から class V+class III へ移行した 1 例であり、ネフローゼ症候群が再燃した 1 例では組織型の移行を認めなかった。ループス腎炎の組織型の移行は常に問題となるところであるが、mesangial proliferative lupus nephritis (class II) から MLN に移行した症例は 2.3% あり、また、MLN から focal lupus nephritis (class III) や diffuse lupus nephritis (class IV) への移行は稀であると報告されている⁹⁾。

MLN は光顕標本中の全系球体で、管外性あるいは管内性に増殖などの活動性の病変を伴わないと定義され、1 個の糸球体でも増殖性病変等が認められた場合は、class V+class III と診断し class V と別に分類した。しかし、光顕所見のみで MLN との診断を確定することは難しい。今回の検討における蛍光抗体法所見では、C1q も IgG、C3 と同様に全例に沈着を認めていた。1977 年 Donadio ら¹⁰⁾は、IgG と C3 が顆粒状の沈着を呈し、C1q と C4 は 50% に沈着が認められたと報告している。われわれの C4 沈着の検討でも、V 群 30%、V+III 群 66.7% で、全体では 43.8% 陽性であった。一方、原発性膜性腎症と比較した報告では、IgG、IgM、C4 の沈着に有意差はな

かったが、C1qの沈着の有無ではMLNでは70%程度に沈着が認められ、有意差 ($p < 0.01$) があり、かつC1qの沈着の程度が2+以上である場合はさらに有意差 ($p < 0.001$) が認められ、MLNで特異的な沈着であることを示した。また、C1qの沈着を認める場合は原発性膜性腎症よりMLNである可能性が高いことが指摘されている⁸⁾。

電顕では、上皮側の沈着が全例に認められた。また、V群では明らかな内皮側の沈着は認めなかったが、V+III群では内皮側およびメサンギウム領域の沈着物は少量ではあるが認められていた。Schwartzら¹¹⁾は、class Va, b, c, dとclass IVについて、電顕沈着物の検討をしている。上皮側と内皮側の沈着量を半定量的に測定し、MLNは上皮側の、class IVは内皮側の沈着が優位であったことを報告している。ここで注目すべきは上皮下沈着がclass Vaで $43 \pm 16\%$ 、class Vbで $63 \pm 10\%$ 、class Vcで $59 \pm 6\%$ 、class Vdで $31 \pm 4\%$ であるのに対し、class IVでは $9 \pm 1\%$ と有意に少ない点で、class Vはclass IVとは異なる病態であることを示唆していると思われる。

興味ある所見は、発症様式で腎症先行型を示した群で、沈着物のdensityが異なる症例 (heterogeneous deposit type) が高率であった。他方、腎症SLE同時型で、沈着物の大小不同はあるが、densityが均一 (homogeneous deposit type) である症例が高率であった。腎症SLE同時型でheterogeneous deposit typeであった唯一の症例は、SLE診断の3ヵ月前に検診ではなく自覚症状 (浮腫) を契機に尿蛋白を指摘されているが、基底膜の肥厚やspikeに加え内皮下免疫沈着物を伴う進行したMLNであったことから、尿蛋白は3ヵ月以上前から認めていた可能性が考えられた。これらの所見は、MLNの病理変化の成立にあたり、時間的に長期にわたり膜の変化を来してきている過程が考えられ、初期の段階では尿所見がないか軽微である可能性が考えられた。

ネフローゼ症候群を示す頻度はV群で44.4%、V+III群で85.7%であり、V+III群で有意に高かった。ネフローゼ症候群を示す頻度が高いとする報告が多いものの、報告者により異なっており、class IVの増殖性ループス腎炎55%よりも有意ではないが高頻度であった¹²⁾との報告もある。ネフローゼ症候群のMLNを対象とした場合はもちろん100%であるが¹³⁾、以前のWHO分類のclass Va, bとclass Vc, dとの比較でも発症頻度は50%と87.5%で明

らかに異なっており¹⁴⁾、尿蛋白陰性でも早期に腎生検を施行している場合は20%前後で低い⁶⁾。

SLEDAIの腎臓の項目において、血尿は沈渣でRBCが6/HPF以上としており、48%が満たしていたが、これまでの報告と同様血尿の程度は軽微な例が多かった¹⁵⁾。細胞性円柱は認めなかったが、SLEDAIで示される顆粒円柱を認めた例は少数 (12.5%) だった。

増殖性ループス腎炎では組織所見も活動性の高いことはもちろん、抗ds-DNA抗体の上昇¹⁶⁾はしばしば特徴的所見として挙げられている。しかし、MLNでは種々の報告で、抗ds-DNA抗体が陰性との記載がある。組織学的活動性が低く抗DNA抗体も低い¹⁰⁾ことの報告、SLEの疾患活動性ならびに免疫学的にも活動性が低い¹⁷⁾とする報告も多い。しかし、MLNの免疫学的所見に関する詳細な報告は少ない。

われわれの検討したMLN患者で、抗ds-DNA抗体が上昇した症例は漿膜炎を伴っていた。他は軽度上昇か、陰性であった。一方、抗ss-DNA抗体はしばしば上昇していた。抗ds-DNA抗体と抗ss-DNA抗体の双方をSLEあるいは、ループス腎炎患者で測定していることは少ない。唯一Okamuraら¹⁸⁾は、抗ds-DNA抗体と抗ss-DNA抗体のIgGおよびIgM classも測定している。ループス腎炎の活動性の高いclass IVでは抗ds-DNA抗体の上昇と関連していたが、MLNでは抗ss-DNA抗体が高い例が多いことを報告している。

また、Hommaら¹⁹⁾は抗Sm抗体が遅発腎症に関連すると報告しているが、SLE先行型の4例で抗Sm抗体は全例陰性であった。

最近、Moroniら²⁰⁾はループス腎炎症例において、抗リン脂質抗体は有意にclinical thrombosisと関連し、抗リン脂質抗体陽性の患者では長期的にみると有意に腎障害の進行を認め、MLN患者では抗リン脂質抗体陽性率が高いことを報告している。われわれの検討はretrospective studyであり古い症例では抗リン脂質抗体等の検索が不十分であったが、clinical thrombosisを認めた場合、腎機能が悪化しており、血栓を中心とする病態が腎機能に影響を及ぼすことが考えられた。MLNにおいてもこのような血栓形成の関与²⁰⁾や高血圧の因子²¹⁾が加わることで、腎不全に至る患者がいることが推測される。われわれの結果でも高血圧を合併する頻度はV群に比べ、V+III群で有意に高かった。このことは内因

性クレアチンクリアランスも有意に低下している所見と合致するものであり、高血圧の管理が腎予後に関係すると考えられる。

すでに Donadio ら¹⁰⁾は、1963~1974年までのSLEの360例中28例(7.8%)のMLNに関して平均観察期間34.8年の検討を行っている。免疫学的には抗DNA抗体が増殖性ループス腎炎に比較して低いこと、尿蛋白が持続した患者が腎不全に至ったこと、21%の死亡患者の多くは心血管疾患で死亡したことなど示唆に富むMLNの記載がある。血清クレアチニン1.2mg/dL以上に至った症例を腎機能低下とし、腎予後を予測すると、V群とV+III群では差がなかったが、尿蛋白が消失した群に比べ尿蛋白持続群は腎機能が明らかに悪化する傾向を認めていた。したがって、MLNにおいても尿蛋白消失を治療の目標とすべきであると考えられる。

治療はびまん性ループス腎炎に準じて行うことで、尿蛋白も消失し、経過は良好のことが多い。最近増殖性ループス腎炎の治療に準じての初期治療を行う²³⁾との報告も多い。本邦でも前向きに、MLNに対してメチルプレドニゾロンパルス+シクロスポリン+アンギオテンシンII受容体拮抗薬に中等量のプレドニゾロンを投与し、7.3ヵ月で5例中4例が完全寛解に至っている²³⁾。また、再燃MLNにおいてもステロイドに他の免疫抑制薬の併用^{24)~27)}を行うことが重要であり、今後尿蛋白の減少効果にアンギオテンシンII受容体拮抗薬の併用も有用であろうと考える。

結 語

MLNは発症様式としてSLE先行型は少なく、SLE診断前に尿異常を認める腎症先行型と腎症SLE同時型が同頻度認められた。従来報告されているように、抗DNA抗体は陰性のことが多く、抗ds-DNA抗体も低値か陰性であった。SLEの疾患活動性もSLEDAIでは低いことが多かった。しかし、血栓症や尿蛋白持続を認める症例の腎予後は不良であることが予測され、抗血栓療法を含む尿蛋白を消失させる適切な治療はMLNの腎機能保持につながることを期待される。

膜型ループス腎炎の組織分類をするにあたり、国立千葉東病院臨床研究センター免疫病理部部長 城謙輔先生のご助言をいただいたことを深謝いたします。

文 献

1) **Churg J, Bernsein J, Glasscock RJ:** Lupus nephri-

tis. *In* Renal Disease. Classification and Atlas of Glomerular Disease. 2nd ed (Churg J, Bernsein J, Glasscock RJ eds), pp151-180, Igaku-Shoin, New York · Tokyo (1995)

- 2) **Churg J, Sobin LH:** Lupus nephritis. *In* Renal Disease. Classification and Atlas of Glomerular Disease (Churg J, Sobin LH eds) pp127-149, Igaku-Shoin, New York (1982)
- 3) **Weening JJ, D'agati VD, Schwartz MM et al:** The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* **65**: 521-530, 2004
- 4) **Tan EM, Cohen AS, Fries JF et al:** The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* **25**: 1271-1277, 1982
- 5) **Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB et al:** Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum* **35**: 630-640, 1992
- 6) **Chen Q, Liu Z, Hu W et al:** Class V lupus nephritis: a clinicopathologic study in 152 patients. *J Nephrol* **16**: 126-132, 2003
- 7) **Kallen RJ, Lee SK, Aronson AJ et al:** Idiopathic membranous glomerulonephropathy preceding the emergence of systemic lupus erythematosus in two children. *J Pediatr* **90**: 72-76, 1977
- 8) **Jennette JC, Iskandar SS, Dalldorf FG:** Pathologic differentiation between lupus and nonlupus membranous glomerulopathy. *Kidney Int* **24**: 377-385, 1983
- 9) **Baldwin DS:** Clinical usefulness of the morphological classification of lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* **2**: 142-149, 1982
- 10) **Donadio JV Jr, Burgess JH, Holley KE:** Membranous lupus nephropathy: a clinicopathologic study. *Medicine* **56**: 527-536, 1977
- 11) **Schwartz MM, Kawala K, Roberts JL et al:** Clinical and pathological features of membranous glomerulonephritis of systemic lupus erythematosus. *Am J Nephrol* **4**: 301-311, 1984
- 12) **Appel GB, Cohen DJ, Pirani CL et al:** Long-term follow-up of patients with lupus nephritis. A study based on the classification of the World Health Organization. *Am J Med* **83**: 877-885, 1987
- 13) **Moroni G, Maccario M, Banfi G et al:** Treatment of membranous lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* **31**: 681-686, 1998
- 14) **Pasquali S, Banfi G, Zucchelli A et al:** Lupus membranous nephropathy: long-term outcome. *Clin Nephrol* **39**: 175-182, 1993
- 15) **Gonzalez-Dettoni H, Tron F:** Membranous glomerulopathy in systemic lupus erythematosus. *Adv Nephrol* **14**: 347-364, 1984
- 16) **Nossent JC, Henzen-Logmans SC, Vroom TM et al:** Relation between serological data at the time of biopsy and renal histology in lupus nephritis. *Rheumatol Int* **11**: 77-82, 1991
- 17) **Friend PS, Kim Y, Michael AF et al:** Pathogenesis of membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus: possible role of nonprecipitating

- DNA antibody. *Br Med J* **1**: 25, 1977
- 18) **Okamura M, Kanayama Y, Amatsu K et al**: Significance of enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) for antibodies to double stranded and single stranded DNA in patients with lupus nephritis: correlation with severity of renal histology. *Ann Rheum Dis* **52**: 14-20, 1993
 - 19) **Homma M, Mimori T, Takeda Y et al**: Autoantibodies to the Sm antigen: immunological approach to clinical aspects of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* **14**: 188-193, 1987
 - 20) **Moroni G, Ventura D, Riva P et al**: Antiphospholipid antibodies are associated with an increased risk for chronic renal insufficiency in patients with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* **43**: 28-36, 2004
 - 21) **Ginzler EM, Felson DT, Anthony JM et al**: Hypertension increases the risk of renal deterioration in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* **20**: 1694-1700, 1993
 - 22) **Balow JE, Austin HA III**: Therapy of membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus. *Semin Nephrol* **23**: 386-391, 2003
 - 23) **松本 博, 岡田知也, 長岡由女ほか**: 膜性ループス腎炎に対するシクロスポリンを含む4薬併用療法. *日腎会誌* **45**: 689-694, 2003
 - 24) **Mok CC, Ying KY, Lau CS et al**: Treatment of pure membranous lupus nephropathy with prednisone and azathioprine: an open-label trial. *Am J Kidney Dis* **43**: 269-276, 2004
 - 25) **深谷元継, 安積輝夫**: ミゾリピン(プレダイニン)が奏効した膜性ループス腎炎の1例. *薬理と臨* **3**: 35-40, 1993
 - 26) **Tam LS, Li EK, Szeto CC et al**: Treatment of membranous lupus nephritis with prednisone, azathioprine and cyclosporin A. *Lupus* **10**: 827-829, 2001
 - 27) **Yumura W, Suganuma S, Nitta K et al**: Prolonged membranous lupus nephritis with change of anti ss-DNA antibody titer and repeated renal relapse. *Clin Exp Nephrol* **8**: 363-368, 2004
-