

Title	慶應義塾大学病院における35年間の腎生検：概略と膜性腎症例の詳細検討
Sub Title	The results of renal biopsies performed within the past thirty five years at Keio University Hospital, with an analysis in detail of the cases with membranous nephropathy.
Author	浅井, 昌樹(Asai, Masaki) 小西, 孝之助(Konishi, Konosuke) 福田, 誠一(Fukuda, Seiichi) 内村, 英輝(Uchimura, Hideki) 高瀬, 敦(Takase, Osamu) 力石, 昭宏(Chikaraishi, Akihiro) 林, 松彦(Hayashi, Matsuhiko) 猿田, 享男(Saruta, Takao) 橋口, 明典(Hashiguchi, Akinori)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2005
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.82, No.3 (2005. 9) ,p.143- 155
JaLC DOI	
Abstract	Renal biopsy is an important diagnostic procedure in nephrology useful for therapeutic decision making as well as for estimating prognosis. Definite pathological diagnosis was reached in 752 cases(377 males and 375 females) of the patients who underwent renal biopsy at the Keio University Hospital during the past 35 years, between 1969 and 2003, by light and electron microscopy as well as by immunofluorescence study. There were 519 cases with primary glomerular diseases and 221 with various secondary renal diseases. Twenty-two of 33(17males and 16females)membranous nephropathy (MN) patients , including 20 who presented with nephrotic syndrome, were treated with prednisolone as steroid therapy . After one year of follow up, urinary protein decreased to less than 1 gram per day in 54.5%of those treated with prednisolone, while the comparable(figure without steroid therapy was 36.4%), The amount of urinary protein at the end of 2 years of follow-up correlated better with the urinary protein after 1 month of treatment than that of the pretreatment stage, suggesting that short term effect of steroid is an useful predictor of the long term prognosis in MN. Analysis of our clinical data revealed that age above 55, urinary protein greater than 5 grams/day, elevated serum creatinine concentration, and hypertension suggest unfavorable outcome. It is concluded that treatment with steroid aiming at early reduction in urinary protein is indicated, as a rule, in patients with MN.
Notes	原著
Genre	Journal Article
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20050900-0143">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20050900-0143</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

原 著

慶應義塾大学病院における 35 年間の腎生検  
—概略と膜性腎症例の詳細検討—

<sup>1)</sup>慶應義塾大学医学部内科, <sup>2)</sup>慶應義塾大学医学部病理

浅井昌樹<sup>1)</sup>・小西孝之助<sup>1)</sup>・福田誠一<sup>1)</sup>・内村英輝<sup>1)</sup>・高瀬敦<sup>1)</sup>  
力石昭宏<sup>1)</sup>・林松彦<sup>1)</sup>・猿田享男<sup>1)</sup>・橋口明典<sup>2)</sup>

ABSTRACT

The results of renal biopsies performed within the past thirty five years at Keio University Hospital, with an analysis in detail of the cases with membranous nephropathy.

Masaki ASAI<sup>1)</sup>, Kounosuke KONISHI<sup>1)</sup>, Seiichi FUKUDA<sup>1)</sup>, Hideki UCHIMURA<sup>1)</sup>, Osamu TAKASE<sup>1)</sup>,  
Akihiro CHIKARAISHI<sup>1)</sup>, Matsuhiko HAYASHI<sup>1)</sup>, Takao SARUTA<sup>1)</sup> and Akinori HASHIGUCHI<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University

<sup>2)</sup>Department of Pathology, School of Medicine, Keio University

Renal biopsy is an important diagnostic procedure in nephrology useful for therapeutic decision making as well as for estimating prognosis. Definite pathological diagnosis was reached in 752 cases (377 males and 375 females) of the patients who underwent renal biopsy at the Keio University Hospital during the past 35 years, between 1969 and 2003, by light and electron microscopy as well as by immunofluorescence study. There were 519 cases with primary glomerular diseases and 221 with various secondary renal diseases. Twenty-two of 33 (17 males and 16 females) membranous nephropathy (MN) patients, including 20 who presented with nephrotic syndrome, were treated with prednisolone as steroid therapy. After one year of follow up, urinary protein decreased to less than 1 gram per day in 54.5% of those treated with prednisolone, while the comparable figure without steroid therapy was 36.4%. The amount of urinary protein at the end of 2 years of follow-up correlated better with the urinary protein after 1 month of treatment than that of the pretreatment stage, suggesting that short term effect of steroid is an useful predictor of the long term prognosis in MN. Analysis of our clinical data revealed that age above 55, urinary protein greater than 5 grams/day, elevated serum creatinine concentration, and hypertension suggest unfavorable outcome. It is concluded that treatment with steroid aiming at early reduction in urinary protein is indicated, as a rule, in patients with MN.

Key Words : renal biopsy, membranous nephropathy, urinary protein, steroid, short term effect

## 緒 言

腎生検は内科的腎疾患の確定診断、治療方針決定ならびに予後推定に重要な検査であり、また分子生物学的に腎炎の発症機序を解明するための検体を集積する観点からも有用である<sup>1)</sup>。対象となる疾患は原発性腎疾患とともに、紫斑病、全身性エリテマトーデス、全身性アミロイドーシス、血管炎などの二次性腎症も含まれ、腎生検による組織診断から全身性疾患の確定診断に至ることもある。

生体腎組織の観察は1943年にCastlemanが手術時に採取した報告が最初であり<sup>2)</sup>、その後、経皮的腎生検は1951年にデンマークのBrunとIversenによって光学顕微鏡(光顕)による観察方法が確立された<sup>3)</sup>、1957年にはFarquharらによる電子顕微鏡的(電顕)な観察の意義に関する報告がされ、1961年のBrukholderによる免疫蛍光抗体法の報告へと続く<sup>4)</sup>。本邦では1954年の木下らの報告が初めてであるが<sup>5)</sup>、以降半世紀に渡って光顕、電顕および免疫蛍光抗体法の3法による診断の発達と普及に伴い、腎臓疾患の臨床病理学的分野に大きな進歩をもたらした。実際に膜性増殖性糸球体腎炎、膜性腎症、およびIgA腎症などは、腎生検によって疾患概念が確立された腎糸球体病変である。

一方、腎生検の手技に関しても、ヨード造影剤を使用するX線透視下での検体採取に代わって、超音波ガイド下の穿刺が主流となり、14GのVim-Silvermann針やTru-Cut針から、侵襲の少ない16GのBiopty-Cut針を装着した自動生検器(Biopty-GunやBard-MAGNUM)などを使用した方法へと変遷し、より確実かつ安全に腎生検を施行することが容易になった<sup>6,7)</sup>。

当院においても2003年までの約35年間に1247例の腎生検が行なわれている。その中で診断の確定している合計752症例の内訳は、一次性糸球体腎炎519例(69.0%)、二次性糸球体腎炎221例(29.4%)、尿細管間質性病変12例(1.6%)である。今回我々は、当院における腎生検施行症例と、その病理診断を集計し、特に成人ネフローゼ症候群の主要な原因疾患の一つである膜性腎症に関して詳細を追跡しえた33症例について臨床的、病理的検討を行った。

## 材料および方法

対象は慶應義塾大学病院腎臓内科で保管されている昭和44年(1969年)からの腎生検台帳記録例のうち、病理診断名や臨床経過を追跡出来る昭和49年(1974

年)から平成15年(2003年)までの752症例とした。生検の目的が糸球体腎炎の診断であるにもかかわらず、採取された検体が髄質のみで糸球体の形態診断が出来ない症例や、糸球体は採取されているが病理学診断が得られなかった症例はデータ整理の対象外とした。一方、病理診断目的が種々の理由から糸球体疾患ではなく、間質性腎炎や腎硬化症などの尿細管間質や血管性病変であった検体はデータ整理の対象に含めた。また、複数の腎生検が実施された症例では、最終の病理診断名を使用した。これらの腎生検データを整理するために、Microsoft社のデータベース管理ソフトウェアであるAccessを用いた腎生検管理システムを当院腎臓内科で独自に作製しデータ解析の一助とした。

観察対象検体は、光顕材料をhematoxylin-eosin染色、periodic acid-Schiff's(PAS)染色、periodic acid silver methenamine染色および必要に応じてCongo-Redなどを用いた特殊染色で観察し、電顕は5000~10000倍での観察を実施した。免疫蛍光抗体法は凍結標本を用いてIgG、IgA、IgM、C1q、C3、C4、fibrinogenなどの染色で行い、これら三種類の検査を総合して診断した病理組織診断名は、1995年のWHO基準に準じて分類した<sup>8)</sup>。IgA腎症は免疫蛍光抗体法でメサンギウム領域にIgAが優位に認められることで診断され<sup>9)</sup>、WHO分類では二次性糸球体疾患に分類されているが、本邦では最も頻度の高い糸球体疾患であり、また、病因も確定されていないことから、本検討では一次性糸球体疾患として集計した。Antineutrophil cytoplasmic antibody(ANCA)陰性であっても光顕で半月体形成性糸球体腎炎と診断しえるものは半月体(管外性)糸球体腎炎として集計した<sup>10)</sup>。

膜性腎症はわが国でも難治性ネフローゼ症候群の原因疾患として重要であり、詳細を追跡出来る33例について、各々の臨床経過、腎生検時の検査データ、治療効果や予後について別途検討を加えた。明らかに薬剤に起因する二次性の膜性腎症は除外したが、悪性腫瘍にともなう膜性腎症は、癌抗原と免疫蛍光抗体法や電子顕微鏡により認められる沈着物との関連性を証明するのが困難であり一次性の膜性腎症として扱った<sup>11)</sup>。また生検時からの尿蛋白、血圧、血清クレアチニン値などの推移を追いながら、ステロイド投与の有無やステロイド治療の効果についての検討および諸家の報告との比較を行った。治療効果は、ステロイド治療開始から1ヶ月、1年、2年、5年後のいずれかにおいて1日の尿蛋白が1g以下に改善した症例(有効群)と、1日の尿蛋白が依然1gを越える症例(無効群)とに分けて比較検討を試みた。尿蛋

白の定量評価には24時間蓄尿のデータを用いたが、退院後から数年経過しており、新鮮尿検体を用いて算出した尿蛋白の概算値のみ表示がある場合については、(-)をゼロ、15 mg/dl相当である(±15)の表示を0.1 g/日、(1+30)~(1+50)を0.5 g/日、(2+70)~(2+100)を1.0 g/日、(3+200)を2.0 g/日、(3+400)を4.0 g/日相当として換算した。膜性腎症の腎組織はEhrenreich & ChurgのStage分類で整理し、PAS染色における糸球体の硬化性変化の割合(%)と、皮質領域における間質線維化と尿細管萎縮を呈する病変領域の割合(%)について比較した。血尿に関しては光学顕微鏡の400倍での強拡大視野(HPF)の観察において、検鏡のHPFで赤血球が無しをゼロ、0~2/HPFを0.5、3~10/HPFを1.0、11~50/HPFを2.0、≥51/HPFを3.0として数値化して比較検討した。

集計結果は平均値±標準誤差(mean±S.E.)で表示した。パラメトリックな2群間の統計処理は対応なしのt検定を用い、3群間以上の各グループ間の検定にはone way ANOVAとFisherの最小有意差法(PLSD)テストを用いた。ノンパラメトリックな3群間の検定はKruskal-Wallis検定と、Post-hoc testとしておのおの2群ずつのデータに対するMann-Whitney U testを実施した。P値が0.05未満を統計学的に有意であるとした。

## 結 果

### (1) 当院における腎生検の概要

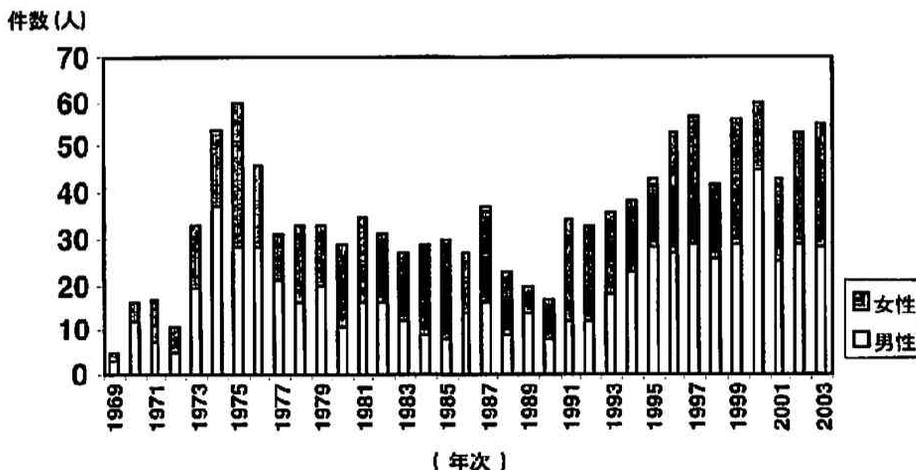
1969年(昭和44年)から2003年(平成15年)ま

での35年間に当院で施行された腎生検は合計1247例(男性660名、女性587名)であり、1988年から1990年の期間で件数の減少が認められるが、その後漸増し年間平均で約40~50件施行されていた。全期間を通して男女比率は、ほぼ同等であった(第1図)。

1247例の中で、カルテや検査記録が保存されており臨床経過や組織診断名を詳しく追跡出来たのは1974年(昭和49年)からの症例であり、2003年(平成15年)までの30年間に施行された1165名の中で確定診断のついた症例の合計は752例で、男性が377名(50.1%)、女性が375名(49.9%)、平均年齢はおのおの41.5歳と37.2歳であった。

752名の内訳は一次系糸球体疾患が519名であり、752例の全対象検体に対して69.0%を占め、ループス腎炎や糖尿病性腎症、ANCA関連血管炎や移植腎などを含む二次性の糸球体疾患が221名、および尿細管間質疾患が12名であった。1995年のWHO分類に準じて8項目に分類したものに於いて、尿管間質性病変と、その他、の計10項目で整理したものを呈示した(第1表)。血管系疾患における糸球体病変の11名のうち1名が顕微鏡的多発動脈炎でありANCA陽性であった。移植腎糸球体病変は、拒絶反応の評価や原疾患の疑いで採取された13検体であり、そのうち3症例に膜性腎症の所見が認められている。尿管間質性病変の12名のうち2名に急性尿管壊死が認められた。

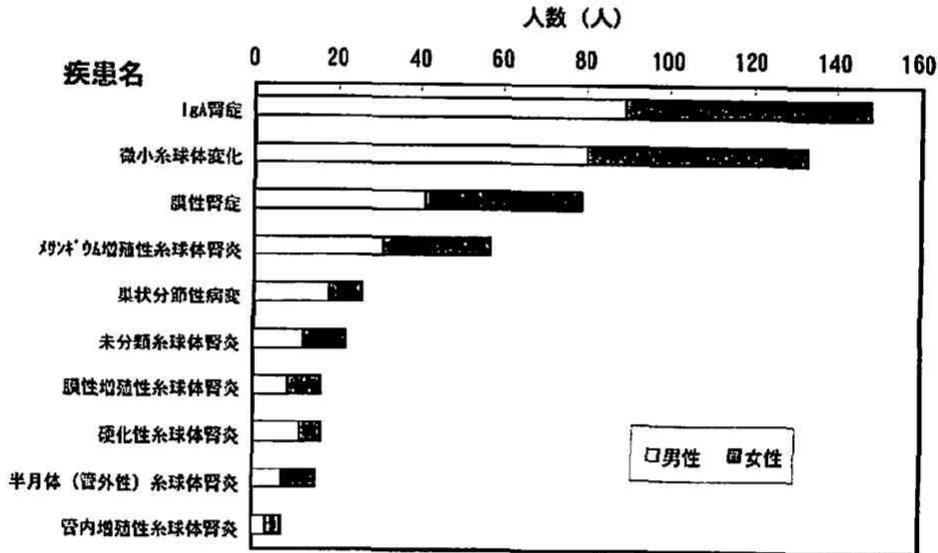
一次系糸球体疾患は全519例のうち、IgA腎症が148名(28.5%)と最も頻度が多く、微小糸球体変化が133名(25.6%)、膜性腎症79名(15.2%)、メサンギウム増殖性腎炎が57名(11.0%)、また巣状分節性病



第1図 当院での腎生検実施件数の年次推移

第1表 WHO分類 (1995年) に準じた腎疾患区分

腎疾患区分	男性 (377人)		女性 (375人)		男女合計	
	人数 (人)	平均年齢 (歳)	人数 (人)	平均年齢 (歳)	人数 (人)	平均年齢 (歳)
1. 原発性糸球体疾患 (糸球体腎炎と関連病態)	300	40.1	219	37.2	519	38.9
2. 系統的疾患における糸球体腎炎	34	41.6	122	33.7	156	35.3
3. 血管性疾患における糸球体病変	5	55.6	6	35.7	11	46.4
4. 代謝性疾患における糸球体病変	18	49.3	10	61.4	28	54.0
5. 遺伝性腎病変 (Alport's Syndrome)	0	-	1	35.0	1	35.0
6. その他の糸球体疾患 (薬剤性腎障害疑い)	1	57.0	0	-	1	57.0
7. 終末期腎	0	-	1	40.0	1	40.0
8. 移植腎糸球体病変	7	47.9	6	35.2	13	42.1
9. 尿細管間質性病変	5	47.0	7	42.4	12	44.8
10. その他の血管系疾患 (ANCA 関連血管炎等)	7	62.3	3	55.3	10	60.2
合計	377	41.5	375	37.1	752	39.3



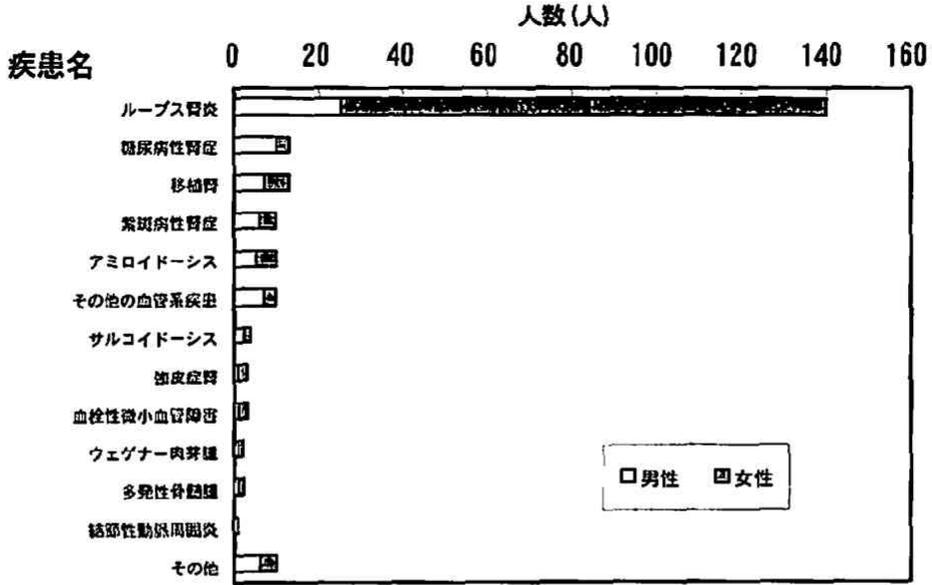
第2図 一次系球体腎炎 (519例)

変 26名 (5.0%, 全例果状糸球体硬化症), 膜性増殖性糸球体腎炎 16名 (3.1%), 管内増殖性糸球体腎炎 7名 (1.3%) であった (第2図)。半月体 (管外性) 糸球体腎炎は 15名 (2.9%) であり, そのうち6名が ANCA陽性, 2名は陰性で7名が不明であった。

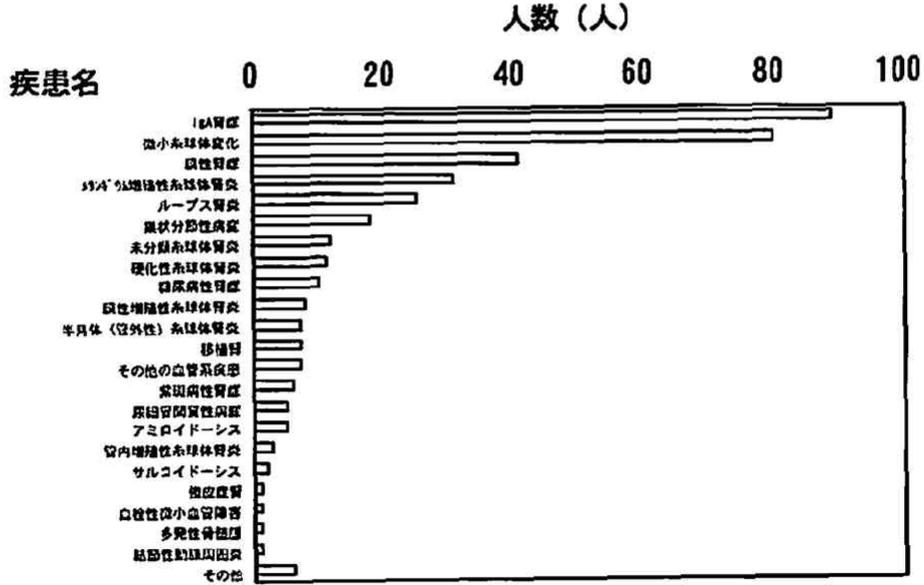
二次性糸球体疾患の 221例のうち, 系統的疾患における糸球体腎炎や代謝性疾患における糸球体病変は 184名認められ, その中でループス腎炎が 140名 (76.1%) と最も多く女性が 82.1%を占めており, 糖尿病性腎症が 13名, 紫斑病性腎症とアミロイドーシスが 10名ず

つであった (第3図)。

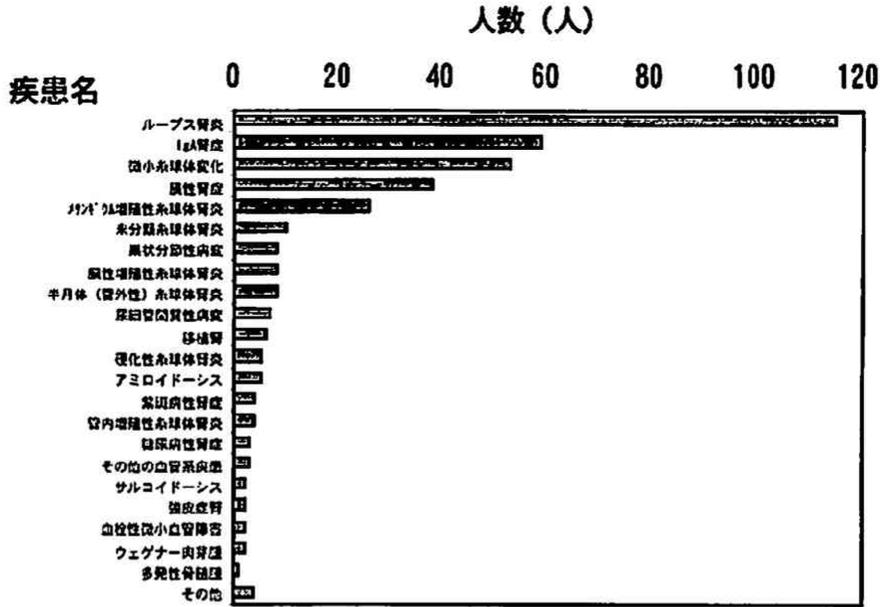
疾患の頻度を男女別に見てみると, 男性では IgA腎症が 89名 (23.6%) と最も多く, 微小糸球体変化 (21.2%), 膜性腎症 (10.9%) と続いていた (第4図)。女性はループス腎炎が 115名 (30.7%) と最も多く, IgA腎症 (15.7%) と微小糸球体変化 (14.1%) が続いていた (第5図)。また, 年代別の男女比率は, 30歳代と40歳代はほぼ同等の比率であったが, 20歳代は 203例中で女性の方が 58.6% (119名) を占め, 50歳代と60歳代は男性がおのおの 63.2% (67名), 67.2% (43



第3図 二次性糸球体腎炎 (221例)



第4図 男性の疾患別頻度 (377例)



第5図 女性の疾患別頻度 (375例)

第2表 年代別および男女別の高頻度疾患

年代	男 女 合計人数	男 性 (症例数)			女 性 (症例数)				
		男性計	1	2	3	女性計	1	2	3
10歳代	49	21	IgA(9)	MC(6)	FGS(2)	28	MC(11)	LN(8)	IgA(3)
20歳代	203	84	MC(28)	IgA(27)	LN(8)	119	LN(34)	IgA(33)	MC(20)
30歳代	169	84	IgA(36)	MC(18)	LN(7)	85	LN(42)	IgA(10)	MC(8)
40歳代	131	63	IgA(10)	MC(10)	Mes(9)	68	LN(22)	MN(10)	IgA(9)
50歳代	106	67	MN(11)	Mes(9)	MC(8)	39	MN(9)	LN(9)	IgA(4)
60歳代	64	43	MN(13)	MC(9)	FGS(3)	21	MN(7)	SCC(2)	Amy(2)
70歳代	29	14	Cres(4)	MN(3)	MC(2)	15	MC(4)	Cres(3)	MN(2)
80歳代	1	1	H-S(1)	-	-	0	-	-	-

<略語> IgA : IgA nephropathy (Berger Disease), MC : minimal change, FGS : focal/segmental lesions, LN : lupus nephritis, Mes : mesangial proliferative glomerulonephritis (GN), MN : membranous nephropathy, SCC : systemic sclerosis, Amy : amyloidosis, Cres : Crescentic (extracapillary) GN, H-S : nephritis of Henoch-Schönlein purpura (anaphylactoid purpura)

名)であり女性より症例が多かった。10~40歳代の男性はIgA腎症と微小糸球体変化が多く、女性はループス腎炎が高頻度でIgA腎症と微小糸球体変化が続いていた。50~60歳代は男女ともに膜性腎症が多く認められ、70歳代では半月体(管外性)糸球体腎炎が全年齢層(15症例)の半数にあたる7症例に認められた(第

2表)。

(2) 膜性腎症生検例の解析

① 症例の内訳と治療(第3表, 第6図)

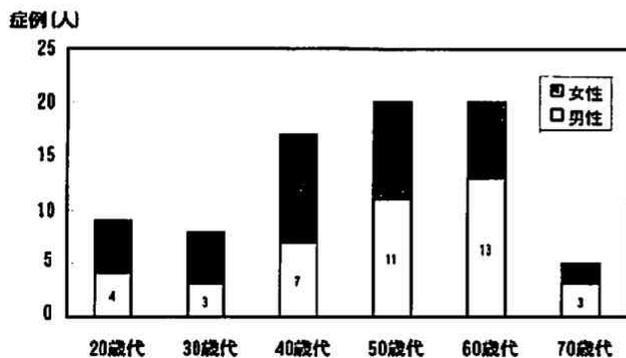
当院で腎生検が施行された膜性腎症の症例は、昭和44年(1969年)からの累計で79例(男性41例, 女

第3表 膜性腎症患者の予後と検査データ

	ステロイド なし：11例		ステロイド あり：22例			
			有効：13例		無効：9例	
平均年齢 (歳)	51.1±4.0		51.9±4.3		55.1±3.0	
性別 (男性：女性)	4：7		6：7		7：2	
平均追跡年数 (年)	8.2±1.6		4.2±0.6		4.8±0.9	
ステロイド初期投与量 (mg)	-		36.7±1.9		33.6±4.5	
ステロイド投与期間 (月)	-		14.8±3.2		9.8±3.1	
ネフローゼ (あり：なし)	4：7		11：2		5：4	
1日尿蛋白量 (g/日)		(n)		(n)		(n)
：生検時	2.78±0.61	11	5.44±0.82	13	5.90±1.57 <sup>a)</sup>	9
：1ヶ月後	3.11±0.67	11	2.10±0.43*	13	4.63±0.88	9
：1年後	2.27±0.89	11	0.56±0.16*	13	4.57±1.52	9
：2年後	1.53±0.54	9	0.53±0.17*	10	5.76±1.23 <sup>a)</sup>	6
：5年後	0.95±0.49	8	0.50±0.18	6	1.52±0.28	4
血清アルブミン (g/dl)						
：生検時	2.91±0.25	11	2.20±0.25	13	2.51±0.37	9
：2年後	3.86±0.14	9	3.91±0.11*	10	3.17±0.38 <sup>a)</sup>	6
：5年後	3.55±0.56	4	4.08±0.40	5	4.15±0.25	4
血清クレアチニン (mg/dl)						
：生検時	0.86±0.12	11	0.90±0.08*	13	1.19±0.27 <sup>a)</sup>	9
：2年後	0.88±0.10	9	0.84±0.08*	11	1.85±0.35 <sup>a)</sup>	6
：5年後	0.86±0.14	8	0.82±0.09	6	1.68±0.40	4
収縮期血圧 (mmHg)						
：生検時	124.4±4.6	11	125.4±4.1*	13	140.6±4.5 <sup>a)</sup>	9
：2年後	127.6±2.1	9	130.2±3.9*	9	144.3±3.2 <sup>a)</sup>	6
：5年後	135.7±4.4	6	124.0±9.3	4	135.0±5.3	4
他剤併用例	抗血小板薬：2, ACEi： 1, ARB：1		抗血小板：2, ACEi： 1, ARB：2		抗血小板薬：3, ACEi： 2, 抗血小板薬+ACEi： 1, ARB：2	

\*：p<0.05 vs ステロイド無効 a)：p<0.05 vs ステロイドなし

ACEi：angiotensin converting enzyme inhibitor, ARB：angiotensin II receptor blocker



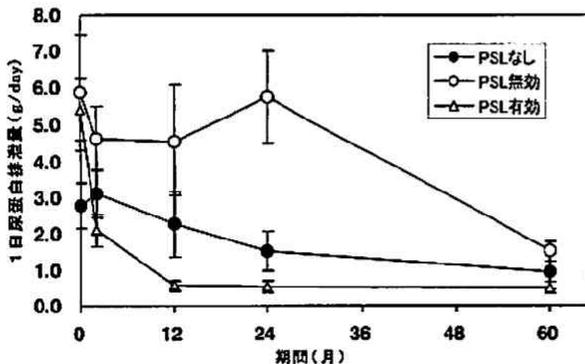
第6図 当院での膜性腎症患者の年齢分布

性38例)であった。そのうち現在カルテが保管されており詳細を追跡できた症例は33例(男性17名、女性16名)であり、生検時の平均年齢は男性が50.1歳、女性が55.1歳であった。33例中、生検後に悪性疾患や慢性関節リウマチなどを併発した症例が9例みられた。33例中、22例では生検後にステロイド治療が行われ(ステロイド投与群)、残り11例はステロイド治療なしに経過観察された(ステロイド非治療群)。ステロイド投与群のうち、治療開始後の1日の尿蛋白が1g以下に減少した症例(有効群)は13例あり、尿蛋白が上記以下に減少しなかった症例(無効群)は9例であった。生検後の追跡年数はステロイド非投与群、ステロイド有効群、ステロイド無効群で、それぞれ8.2±1.6年、4.2±0.6年、4.8±0.9年であった。ステロイド初期投与量は、

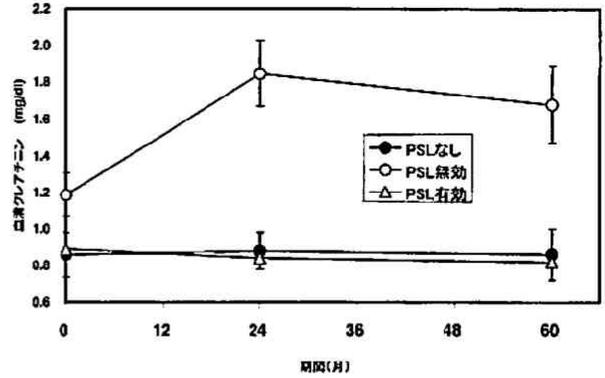
prednisolone 換算で、有効群において  $36.7 \pm 1.9$  mg/日、無効群において  $33.6 \pm 4.5$  mg/日であり、両群間の有意差はなかった。一方、ステロイド投与継続期間は、有効群で  $14.8 \pm 3.2$  ヶ月、無効群で  $9.8 \pm 3.1$  ヶ月であり、有効群の投与期間が無効群に比較して長かった。ネフローゼ症候群を呈した症例は 33 例中の 60.6% にあたる 20 例 (男性 11 名, 女性 9 名) であり、そのうち 16 名でステロイド治療が行われた。4 症例においてネフローゼ症候群を呈していたのにも関わらずステロイド治療が行われなかった理由は、本人の意向や糖尿病の合併などであった。

② 尿蛋白 (第3表, 第7図)

腎生検時の1日の尿蛋白は、ステロイド非投与群で  $2.78 \pm 0.61$  g であり、有効群 ( $5.44 \pm 0.82$  g) と比較して少ない傾向が認められ ( $P = 0.057$ )、無効群 ( $5.90 \pm 1.57$  g) と比較して有意に少なかった ( $P = 0.043$ )。生検時、1ヵ月後、1年後、2年後、5年後の1日の尿蛋白の推移をみると、ステロイド非投与群では生検時 ( $2.78 \pm 0.61$  g) と比較して、1ヵ月後 ( $3.11 \pm 0.67$  g)、1年後 ( $2.27 \pm 0.89$  g)、2年後 ( $1.53 \pm 0.54$  g)、5年後 ( $0.95 \pm 0.49$  g) と、尿蛋白の漸減傾向が認められた。一方、有効群は生検時 ( $5.44 \pm 0.82$  g) と比較して、1ヵ月後 ( $2.10 \pm 0.43$  g)、1年後 ( $0.56 \pm 0.16$  g)、2年後 ( $0.53 \pm 0.17$  g)、5年後 ( $0.50 \pm 0.18$  g) と、尿蛋白の減少が認められた。無効群は生検時 ( $5.90 \pm 1.57$  g) と比較して、1ヵ月後 ( $4.63 \pm 0.88$  g)、1年後 ( $4.57 \pm 1.52$  g)、2年後 ( $5.76 \pm 1.23$  g) も尿蛋白の改善が認められず、5年を経過しても  $1.52 \pm 0.28$  g と、依然 1g を超える1日の尿蛋白が認められた。尿蛋白は、投与開始後1ヵ月、1年、2年のいずれにおいても有効群が無効群と比較して有意に減少していた。



第7図 膜性腎症患者の尿蛋白の推移



第8図 膜性腎症患者の血清クレアチニンの推移

③ 血清クレアチニン (第3表, 第8図)

腎生検施行時の血清クレアチニンは、ステロイド非投与群 ( $0.86 \pm 0.12$  mg/dl)、有効群 ( $0.90 \pm 0.08$  mg/dl)、無効群 ( $1.19 \pm 0.27$  mg/dl) の3群間で明らかな差は認められなかった。しかし、2年後は無効群 ( $1.85 \pm 0.35$  mg/dl) がステロイド非投与群 ( $0.88 \pm 0.10$  mg/dl) や有効群 ( $0.84 \pm 0.08$  mg/dl) よりも有意に上昇しており、5年後も無効群 ( $1.68 \pm 0.40$  mg/dl) がステロイド非投与群 ( $0.86 \pm 0.14$  mg/dl) や有効群 ( $0.82 \pm 0.09$  mg/dl) よりも有意に高値であった。また無効群内での血清クレアチニンは、生検時 ( $1.19 \pm 0.27$  mg/dl) と比較して2年後 ( $1.85 \pm 0.35$  mg/dl) と5年後 ( $1.68 \pm 0.40$  mg/dl) に増悪傾向がみられたが、これは有意な上昇ではなかった。

④ 血清アルブミン (第3表)

腎生検時の血清アルブミンは、ステロイド非投与群 ( $2.91 \pm 0.25$  g/dl) が有効群 ( $2.20 \pm 0.25$  g/dl) や無効群 ( $2.51 \pm 0.37$  g/dl) よりも高い傾向にあり、有効群と無効群との間に有意な差異はなかった。しかし治療2年後の有効群 ( $3.91 \pm 0.11$  g/dl) は無効群 ( $3.17 \pm 0.38$  g/dl) と比較して有意 ( $P = 0.012$ ) に血清アルブミン濃度が高く、有効例の血清アルブミンは2年後 ( $3.91 \pm 0.11$  g/dl) と5年後 ( $4.08 \pm 0.40$  g/dl) いずれも、治療に伴う有意な改善効果が認められた。

⑤ 血圧 (第3表)

腎生検施行時ならびに2年後の収縮期血圧は、ステロイド無効群 ( $140.6 \pm 4.5$  mmHg) がステロイド有効群 ( $125.4 \pm 4.1$  mmHg) や非投与群 ( $124.4 \pm 4.6$  mmHg) より有意に高かった。また3群共に、いずれも腎生検から5年後に至るまで有意な血圧の変動は認められなかった。

第4表 膜性腎症患者の組織所見と尿蛋白の選択性指数

検査項目	ステロイド なし：11例	ステロイド あり：22例	
		有効：13例	無効：9例
膜性腎症の組織 Stage 分類	1.8±0.2	1.7±0.2	1.9±0.3
膜性腎症の糸球体硬化度 (%)	6.6±2.4	4.5±2.5	9.6±4.8
膜性腎症の間質尿管変化 (%)	6.1±1.8	4.6±1.9	8.3±3.4
尿蛋白の選択性指数 (Selectivity Index)	0.242±0.081	0.232±0.076	0.256±0.185

⑥ 腎生検組織所見 (第4表)

Ehrenreich & Churg の膜性腎症病期分類は、Stage I が全体の 36.3%，II と III がおのおの 36.3% と 27.4% であり、ステロイド非投与群と有効群および無効群の 3 群間で有意な差は認めなかった。また、糸球体の硬化性変化の割合、ならびに皮質領域における間質線維化と尿管萎縮を呈する病変領域の割合に関しても、3 群間で有意な差は認められなかった。

⑦ 蛋白尿の選択性指数 (Selectivity Index)

ステロイド非投与群 (0.242±0.081)、有効例 (0.232±0.076) と無効例 (0.256±0.185) の 3 群間での有意な差は認められなかった (第4表)。

⑧ 血尿

腎生検施行時の血尿スコアは、ステロイド非投与群 (0.73±0.22) が有効群 (1.19±0.31) と無効群 (1.22±0.35) に比べて軽度な傾向が認められた。治療開始の 1 ヶ月後には有効群 (0.81±0.21) が無効群 (1.50±0.46) よりも改善傾向を認め、5 年後にはステロイド非投与群の 7 症例と有効群 5 症例の全ての血尿が消失したが、無効群 (0.88±0.43) には依然血尿の残存が認められた。

考 察

近年、慢性腎不全から維持透析の導入に至る患者は全国で年間約 3 万人にもおよび、その約 3 割を慢性糸球体腎炎が占めている<sup>12)</sup>。これらの疾患の進展予防のためにも、腎生検による的確な病理組織診断を実施し、適切な治療方針の決定や疾患の予後判定を行うことが重要である。また、長期にわたって腎生検施行数は年間 40 例程度が続いており、他の診断技術の進歩にもかかわらず、腎生検の必要性は決して少なくなる傾向はないと考えられる。

当院で施行された 752 例中、IgA 腎症は全体の 19.7% にあたる 148 例を占め、本邦の他施設 (平均 32.6%)

や<sup>11, 13~17)</sup>、海外の報告 (平均 18.3%)<sup>18~23)</sup> でも高頻度に認められる疾患であり、当院で採取された組織型や当院での治療法および予後などに関しても今後の更なる分析が重要であると考えられた。また、今回詳細な分析を実施した 33 名を含む膜性腎症患者の合計は 79 名で、40~60 代の中高年に多く全対象検体の 10.5% を占めており、頻度としては本邦 (平均 12.6%) および海外の集計結果 (平均 10.4%) とほぼ同等であった<sup>11, 13~23)</sup> (第5表)。巣状分節性病変は合計 25 例で 1990 年代は 13 例だったが、2000 年以降の 4 年間ですでに 11 例認められており、他の文献でも指摘されているように近年増加傾向にあると考えられた<sup>22)</sup>。糖尿病性腎症は頻度的にも腎不全の重要な原因疾患であるにもかかわらず、当院でも 752 例中 13 例と少ないが、これは糖尿病患者に尿蛋白が出現した場合、腎生検を行わずに糖尿病性腎症と診断されている症例が多いことを示唆しており、糖尿病患者に対する腎生検の適応については今後の検討が必要であると考えられた。ループス腎炎は 20~30 歳代がピークであり疫学的にも同等の傾向であったが、当院では全身性エリテマトーデスの症例数が他施設よりも多いことが考えられ、全検体数に占めるループス腎炎の割合は 18.6% と高かった。また、まれな疾患で当院の検体には無かったが、クリオグロブリン腎症や菲薄基底膜病には電子顕微鏡による診断が重要であり、当院のアミロイドーシスの症例においては電子顕微鏡によるアミロイド細線維の同定に有用であったと考えられた。

当院での膜性腎症患者 33 症例のうち、治療開始 1 年後に 1 日の尿蛋白が消失を含めて 1 g 以下となった寛解症例は、ステロイド投与群が 54.5% であるのに対して非投与群が 36.4% であり、ステロイド治療が短期間での寛解導入に優れていると考えられた。2 年後にはいずれも 50% 台となり、5 年後にはステロイド非投与群が 72.7% とステロイド投与群の 59.1% を上回っていた。しかしステロイド非投与群は治療開始時点で既にステロイド投与群よりも 1 日の尿蛋白が有意に少なく、また血

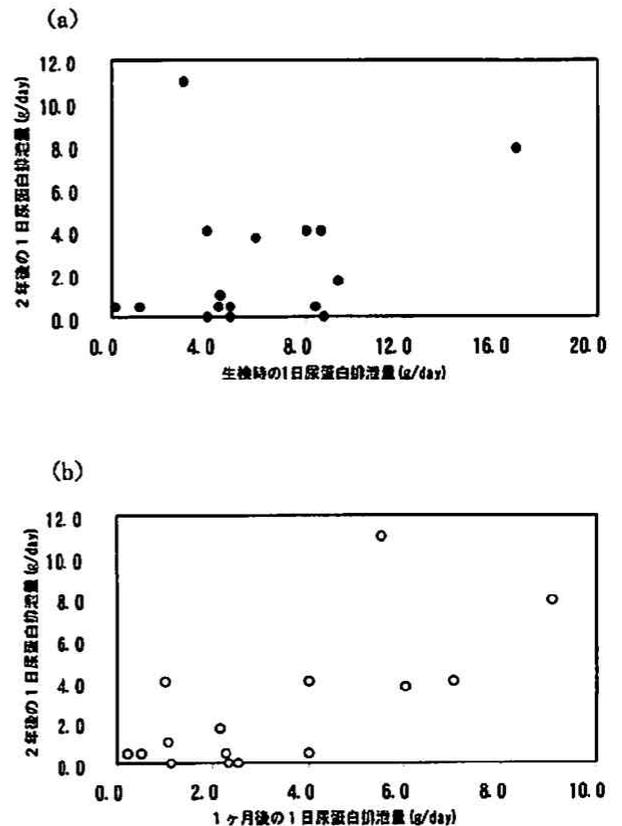
第5表 IgA 腎症と膜性腎症の全検体数に占める割合 (本邦他院および海外)

施設 (報告年度)	IgA 腎症 (%)	膜性腎症 (%)	腎生検の検体総数 (例)
慶應義塾大学病院 (2005)	19.7	10.5	752
国立佐倉病院 (2004)	34.4	8.1	1,158
順天堂大学医学部 (2003)	42.0	12.0	1,150
横浜市立大学医学部 (2000)	29.1	21.4	117
東京女子医科大学 (1999)	37.0	11.0	452
尾道県立病院 (1999)	25.2	13.9	115
和歌山県立医科大学 (1994)	28.0	9.1	580
本邦の平均 (当院は除く)	32.6	12.6	-
中華人民共和国 (2004)	30.5	6.8	13,519
フランス (2004)	15.3	9.8	1,742
スペイン (2004)	14.2	9.4	8,722
イタリア (2004)	22.7	17.7	14,607
ブラジル (2004)	14.8	11.6	943
アメリカ合衆国 (2004)	12.1	7.3	299
海外の平均	18.3	10.4	-
全体の平均 (当院は除く)	25.4	11.5	-

血清クレアチニンは治療期間を通じて増悪を認めず、収縮期血圧もステロイド非投与群の方が低値であり、自然寛解した症例が存在した可能性も考えられた。5年の長期予後で見ると、ステロイドを投与せずに他の抗血小板薬やアンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬を内服しながら経過観察の方が寛解率が高かったともいえるが<sup>24)</sup>、生検時の尿蛋白が有意に多い症例に対して、ステロイド投与無しで経過観察するのは困難であり、短期間での寛解導入を試みる観点からもステロイド治療を開始することが望ましいと考えられた。

ステロイド投与群内で1日の尿蛋白を、2年後まで追跡したネフローゼ症候群の13例と非ネフローゼ症候群の3例の合計16例を対象にして、生検時と治療2年後、治療1ヶ月後と治療2年後の尿蛋白の相関を比較したところ、相関係数 (r) はそれぞれ0.31と0.71であった (第9図のaとb)。この結果から、治療前よりも治療1ヶ月後の尿蛋白の方が2年後の予後と有意に相関が高く、1ヶ月後の治療効果で2年後の治療効果の予測がつくと考えられた。すなわち、治療1ヶ月後の近接効果を把握することによって治療法の是非の判定材料となり、近接効果が良好でない場合には長期予後の不良が予測されるので、ステロイド治療に加えて免疫抑制剤を使用した治療の検討が重要であると推測された。

膜性腎症患者の血清クレアチニンは、ステロイド非投与群と有効群では5年経過後も平均で1.0 mg/dl 以内



第9図 1日の尿蛋白の排泄量と治療期間の相関関係  
 (a) 生検時と治療開始2年後の1日の尿蛋白の排泄量  
 (b) 治療開始1ヶ月後と治療開始2年後の1日の尿蛋白の排泄量