膜性腎症の活動性評価における係蹄壁電顕所見の意義

金沢大学十全医学会雑誌 第102巻 第6号 934－945 (1993)

膜性腎症の活動性評価における係蹄壁電顕所見の意義

金沢大学医学部内科学第一講座（主任：小林健一教授）
五島 敏

膜性腎症 (membranous nephropathy, MN) の病態は多様性がみられ，その予後規定因子についても未だ明確ではない．そこで，本研究では，係蹄壁 (glomerular basement membrane, GBM) の電顕所見と予後について MN 患者115例を検討した．最終観察時の腎機能により評価すると，これらの症例は腎機能正常群（血清クレアチニン 1.2mg/dl 未満）(Ⅰ群) 82例，腎機能障害群（血清クレアチニン 1.2mg/dl 以上）(Ⅱ群) 25例および腎死群 (Ⅲ群) 8例に分類しえた．これらの3群について，GBM の電顕所見を検討すると，Ⅲ群全例およびⅡ群17例 (68.0%) において，Ⅰ期からⅣ期までの異なる混合型沈着物を示した．これに対して，Ⅰ群では単一病期の沈着物からなる（均一型）症例が55例 (67.1%) を占めていた．Ⅰ群 (82例) では，完全寛解 (complete remission, CR) への導入率は2年後 43.4%，5年後 56.7% であり，Ⅱ群 (4.0% および 9.5%) にくらべ有意に高率であった ($p<0.001$)．一方，Ⅱ群およびⅢ群では，5年後においても29例中20例 (69.0%) でネフローゼ状態もしくは不完全寛解Ⅱ型が持続していた．Ⅰ群およびⅡ群の均一型では，CR 率は5年後 86.0% (Ⅰ群) および 28.6% (Ⅱ群) であり，混合型 (4.2% および 0%) にくらべ有意に高率であった（それぞれ $p<0.001$)．腎機能障害もしくは遷延化したネフローゼ状態を呈している均一型12例中10例において，沈着物が緻密層に達する深層型沈着物 (deep deposits) が観察された．係蹄壁電顕所見により，深層型沈着物を有しない均一型では，CR 率は2年後 61.5% であり，深層型沈着物を有する均一型 14.3% および混合型 2.0% にくらべ有意に高率であった ($p<0.001$)．深層型沈着物を有しない均一型においては，9例中4例が2年後にはⅠ期もしくはⅡ期からⅢ期もしくはⅣ期へ改善していた．しかし，深層型沈着物を有する均一型および混合型では，再生検時にも経時的な変化はみられなかった．治療効果に関しては，深層型沈着物を有しない均一型では，γ-グロブリン大量療法群においてのみ他の治療群にくらべ有意な早期寛解導入が認められた ($p<0.05$)．しかしながら，2年後および5年後の寛解率は，各群間に差を認めなかった．以上より，MN における係蹄壁沈着物の性状から，疾患活動性の程度および持続期間を推測することが可能であり，これに基づき最終観察時の腎機能，5年後の寛解状態および治療に対する早期の反応性を予測することが可能と考えられた．

Key words membranous nephropathy, electron dense deposits, disease activity, high dose gamma-globulin therapy

膜性腎症 (membranous nephropathy, MN) は，腎糸球体係蹄基底膜 (glomerular basement membrane, GBM) 上皮下の免疫複合体沈着により惹起される疾患である．その成因として，悪性腫瘍，薬物，膠原病，感染症に伴って生じる二次性のものが知られているが，その多くは原因不明の特発性症例である．さらに，臨床的にみると，本症は，74.0－91.6% の症例がネフローゼ症候群を呈し，特発性ネフローゼ症候群の約1／3を占める重要な疾患である[1)~4)]．

本症の予後については，従来の報告では必ずしも良好とはいえず，約 40－50% の症例では進行性の糸球体濾過量の低下を認め，腎不全へ進行すると考えられてきた[5)]．しかし，われわれが報告しているように，本邦例では MN の10年生存率は 88.7% と良好であり[1)6)]，さらに自然寛解例が 20－30% に認められるとの報告もある[5)7)8)]．このように本症の臨床経過には多様性がみられる．従来，予後規定因子として，年齢，性別，人種差，尿蛋白量，腎機能，高血圧，組織適合抗原および腎間質病変が検討されてきたが，病態の多様性のため，必ずしも予後とは相関せず，いまだ明確な結論は出ていない．

本症における係蹄壁電顕所見と予後については，従来より Ehrenreich-Churg の分類[9)] およびその変法による病期分類により評価がなされているが，病期と寛解状態および腎機能の推移との間には，必ずしも一定の関係がみられていない．このため，免疫複合体の沈着様式に注目した新しい電顕所見の評価方法が提唱されているが[10)~14)]，これらの報告は，臨床的な評価を加えたものではなく，それを立証する根拠に乏しく，免疫複合体の沈着様式と臨床所見との関係についても，目下のところ，ほとんど検討がなされていない．

本研究では，2－26年（平均10年）にわたり臨床所見を観察しえた115例について，最終観察時の腎機能および寛解状態について評価し，その予後が初回腎生検係蹄壁電顕所見で推測しうるかを検討した．その結果，電顕所見により，単一病期の沈着物からなるもの（均一型）では，寛解率が高く，治療に対する反応性も良好であるが，病期の異なる沈着物が混在するもの（混合型）では，ネフローゼ (nephrotic state, NS) もしくは不完全

平成5年11月5日受付，平成5年12月16日受理

Abbreviations: CR, complete remission; Cr, creatinine; CyA, cyclosporin A; GBM, glomerular basement membrane; Glb, globulin; ICR-I, incomplete remission type Ⅰ; ICR-Ⅱ, incomplete remission type Ⅱ; MN, membranous nephropathy; NS, nephrotic state; PSL, prednisolone; RIA, radioimmunoassay

寛解Ⅱ型 (incomplete remission type Ⅱ, ICR-Ⅱ) の状態が遷延し，腎機能障害および腎死に至る症例が均一型にくらべ高率にみられた．さらに，均一型は，電顕上緻密層にまで深く達する沈着物の有無により亜群に分類され，それぞれネフローゼ状態の推移が異なっていた．今回検討した最終臨床像からの初回腎生検係蹄壁電顕所見についての解析は初めての試みであり，これにより膜性腎症における腎機能，寛解状態の推移および治療に対する反応性を予測しうることが判明した．

対象および方法

Ⅰ．対　象

1965年1月から1990年12月までに金沢大学第1内科において腎生検を施行し，特発性膜性腎症と診断された146例中，電顕所見がえられた115例 (男性，68例；女性，47例；年齢，11－82才；平均50才) を対象とした．

Ⅱ．病理学的検査

1．光顕観察

腎生検によりえられた標本は，10% リン酸緩衝ホルマリン (pH7.2) にて固定後，4μm のパラフィン切片とし，ヘマトキシリン－エオジン (hematoxylin-eosin, HE)，ペリオデックアシドシッフ (periodic acid Schiff, PAS)，ペリオデックアシドシルバーメテナミン (periodic acid silver methenamine, PAM) およびマロリーアザン (Mallory-Azan) の各染色法を行ない光顕観察した．

2．免疫蛍光抗体法

新鮮標本の一部は，ドライアイス－アセトンで冷却したn-ヘキサンにより凍結固定し，クリオスタット Tissue-Tek Ⅱ (Miles, Naperville, Illinois, USA) を用いて，6μm に薄切後，イソシアン酸フロオレセイン (fluorescein-isothiocyanate, FITC) 標識抗ヒト IgG (γ鎖)・IgA (α鎖)・IgM (μ鎖)・IgE (ε鎖)・C3c・C1q およびフィブリノーゲンイエウサギ血清 (Behringwerke, Marburg, Germany) で処理し，蛍光顕微鏡 BHB-RFL/BH2 (オリンパス，東京) 下で観察した．

3．電顕観察

標本の一部を，2.5% グルタールアルデヒドおよび 4% オスミウム酸により二重固定後，エポン (エポック) 812 (応研商事，東京) に包埋した．これより，超薄切片を作製し，酢酸ウラニルとクエン酸鉛で二重染色し，電子顕微鏡 (日立 H600 型，日立，東京) 下で観察した．

Ⅲ．電顕による病期分類

MN における高電子密度沈着物の位置および性状について，電顕所見により，先にわれわれが報告しているように，以下の4病期に分類した[15)16)]．

1）Ⅰ期

電子密度の高い沈着物が緻密層と上皮細胞足突起との間にみられ，GBM の肥厚がほとんどみられないもの．

2）Ⅱ期

GBM の著しい肥厚により沈着物が GBM 内に埋没しているもの．

3）Ⅲ期

埋没した沈着物の電子密度が低下しはじめ，同時に，その上皮側に断片的に，緻密層の新生が認められるもの．

4）Ⅳ期

新生緻密層は連続性となり，古い緻密層と入れ代わり，その結果，電子密度の低下した沈着物が内皮下に位置しているもの．

Ⅳ．方　法

1．観察方法

各症例において，腎機能および寛解状態を追跡した．腎機能については，初回腎生検時および最終観察時に評価し，寛解状態の判定は，6カ月後，2年後および5年以降は5年毎に行なった．また，患者が浮腫を自覚して医療機関を受診した日，あるいは医療機関にて初めて蛋白尿を指摘された日を発症日とした．さらに，経時的に再生検を行ないえた症例に対しては，初回腎生検時から再生検までの期間と再生検時における沈着物の病期について検討した．

2．寛解状態の判定

NS の診断ならびに寛解状態の判定については，成人ネフローゼ症候群治療研究会の診断基準に基づいて以下の4型に分類し評価した．

1）完全寛解 (complete remission, CR)

尿蛋白が陰性となり，かつ血清蛋白も正常化した状態．

2）不完全寛解Ⅰ型 (incomplete remission type I, ICR-I)

1日尿蛋白量が 1.0g 以下となり，血清蛋白が正常化した状態．

3）不完全寛解Ⅱ型 (ICR-Ⅱ)

1日尿蛋白量は 1.0g をこえるが，血清蛋白は正常化した状態．

4）ネフローゼ状態 (NS)

1日尿蛋白量は 3.5g をこえ，かつ低蛋白血症 (6.0g/dl 以下) あるいは低アルブミン血症 (3.0g/dl 以下) を伴っている状態．

5）再燃

CR より ICR-Ⅱ あるいは NS に移行した症例，および ICR-I あるいは ICR-Ⅱ より NS に移行した症例を再燃とした．

3．臨床検査

各症例において，入院患者については，Kingsbury-Clark 法により1日尿蛋白量を測定した．一方，外来患者については，スルホサリチル酸法あるいは試験紙法 (Miles Lab.) を用い，3回以上の検尿で (－) または (±) を CR，(＋) が主体をなすものを ICR-I，(＋＋)～(＋＋＋) のものを ICR-Ⅱ，(＋＋＋)～(＋＋＋＋) で低蛋白血症を伴うものを NS とした．血清総蛋白，血清アルブミン，尿素窒素および血清クレアチニン (creatinine, Cr) は自動分析装置 736 型 (日立) で測定した．

Ⅴ．治 療 法

115例中84例の患者に対して治療が行なわれ，その内訳は，γ-グロブリン (globulin, Glb) 大量療法27例，プレドニゾロン (prednisolone, PSL) 単独療法23例，PSL 免疫抑制剤併用療法23例およびシクロスポリン (cyclosporin A, CyA) 療法11例である．なお，治療法の選択にあたっては，各主治医の判断により施行されたため，対照実験とはならなかった．

1．Glb 療法

ポリエチレングリコール処理あるいはスルホ化ヒト IgG を用い，10g/日の6日間連続投与を1クールとした．27例中22例には1クール，4例には2クール，1例には3クール施行した．

2．PSL 単独および免疫抑制剤併用療法

初期量として PSL：40mg/日を4週間投与し，以後1－2週

間隔で5−10mg/日ずつ漸減し，5−10mg/日を維持量とした．なお，投与期間は2カ月−5年，平均19カ月であった．免疫抑制剤としてはサイクロフォスファマイドを用い，50−100mg/日，1カ月−1年9カ月；平均6カ月にわたって投与した．

3．CyA 療法

10例は，初期量として6mg/kg/日を投与し，うち1例は1カ月間投与後，6例は3カ月間投与後中止した．また，3例は，初期量を3カ月間投与し，以後漸減して 3mg/kg/日を維持量とした．他1例は 3mg/kg/日を初期投与量として3カ月間投与し，以後 1.5mg/kg/日を維持量とした．なお，投与期間は1−24カ月，平均9カ月であった．トラフレベルはラジオイムノアッセイ (radioimmunoassay, RIA) 法にて測定し，全血で100−250ng/ml に維持した．

Ⅵ．推計学的処理

得られた成績は，2群間では Chi-square 検定，Fisher 直接確率計算法もしくは unpaired t 検定により，3群間では ANOVA 検定を用い，各群間は Scheffé F-検定により解析し，危険率 5% 以下を有意差があるものとした．

成　　績

Ⅰ．腎機能の推移

MN115 例の最終観察時の腎機能を血清 Cr で評価すると，82例は腎機能が正常（血清 Cr1.2mg/dl 未満）に保たれており（腎機能正常群：Ⅰ群），25例は血清 Cr が 1.2mg/dl 以上を示した（腎機能障害群：Ⅱ群）．他8例は腎死に陥り人工透析に導入された（腎死群：Ⅲ群）（表1）．これらの3群について，以下の検討を行なった．

Ⅱ．予後推定因子の検討

1．臨床所見との関連性

3群間における初回腎生検時の所見を比べると，Ⅱ群および

Table 1. Clinical findings at renal biopsy in groups Ⅰ, Ⅱ and Ⅲ

Profiles	Group Ⅰ	Group Ⅱ	Group Ⅲ	P value
Number of cases	82	25	8	
Sex				
Male	46 (56.1%)	18 (72.0%)*	4 (50.0%)	p=0.0001[b]
Female	36 (43.9%)	7 (28.0%)	4 (50.0%)	
Age (years old)	11−82	33−74	18−82	P=0.0754[c]
(mean)	(47)	(55)	(46)	
Follow-up periods	8m−26y[a]	2y−25y	2y−21y	p=0.7043[c]
(mean)	(10y1m)	(10y11m)	(8y8m)	
Period to renal biopsy from onset	1m−12y	1m−9y	1m−7y	p=0.8340[c]
(mean)	(1y6m)	(1y8m)	(2y)	
Nephrotic state	51 (62.2%)	20 (80.0%)***	8 (100%)**	p=0.0001[b]
Incomplete remission type Ⅱ	24 (29.3%)	5 (20.0%)	0 (0%)	
Incomplete remission type Ⅰ	7 (8.5%)	0 (0%)	0 (0%)	
Serum creatinine (mean±SEM, mg/dl)	0.9±0.1	1.1±0.1***	1.4±0.3***	p=0.0001[c]
Serum total protein (mean±SEM, g/dl)	5.5±0.1	5.1±0.2	4.9±0.2	p=0.0597[c]
Hypertension	8 (9.8%)	6 (24.0%)***	3 (37.5%)**	p=0.0001[b]

a) m, month ; y, year.
b) Chi-square test or Fisher exact probability test was used.
c) ANOVA test followed by Scheffé (F-test) multiple comparison was used.
There is a significant difference between two groups ($p<0.05$) ; * vs. group Ⅰ and Ⅲ. ** vs. group Ⅰ and Ⅱ. *** vs. group Ⅰ.

Table 2. Subtypes of group Ⅰ, Ⅱ and Ⅲ on electron microscopic findings at renal biopsy

Group	Number of cases	Electron microscopic findings at renal biopsy	
		Homogeneous type	Heterogeneous type
Group Ⅰ	82	55	27
Group Ⅱ	25	8	17
Group Ⅲ	8	0	8
Total	115	63	52

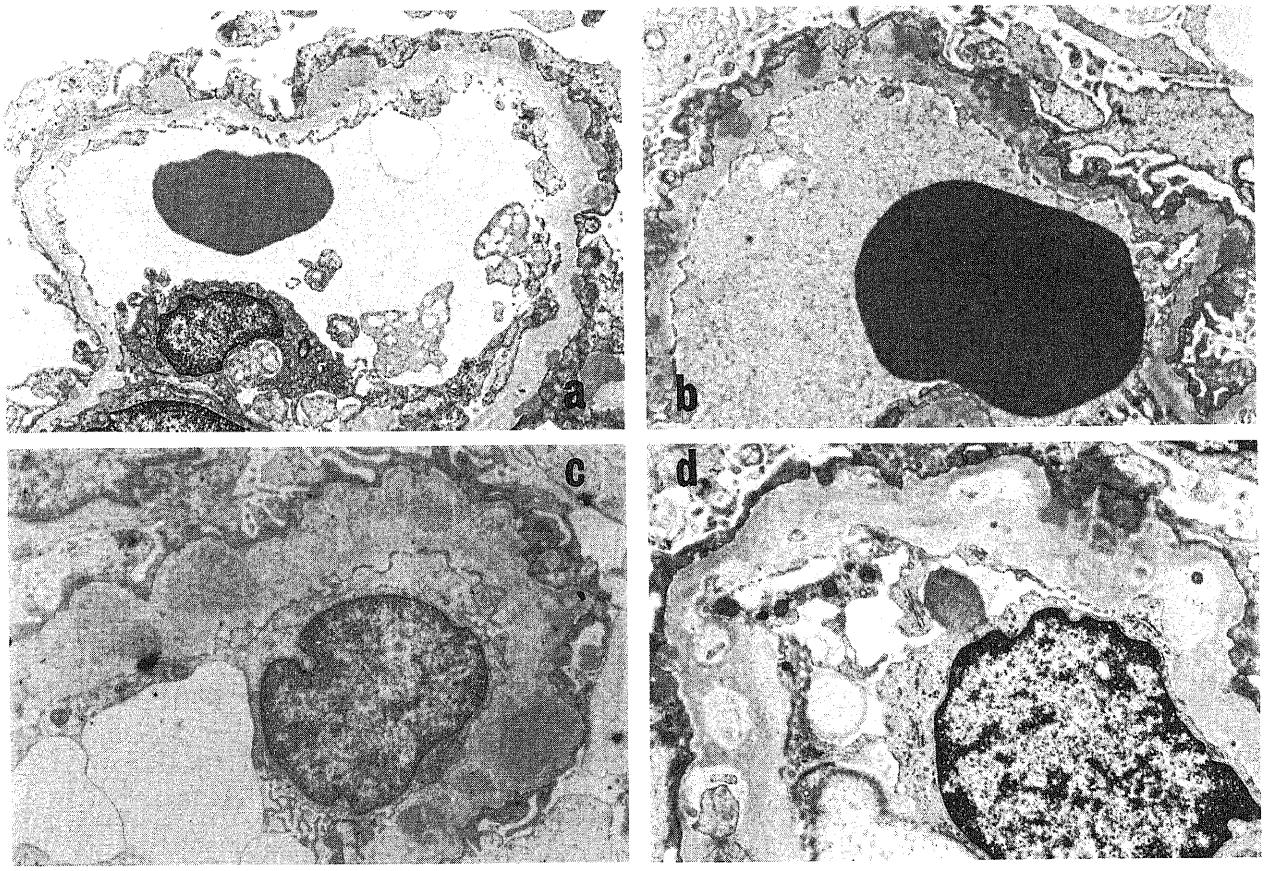

Fig. 1. Electron microscopic findings of homogeneous type showing the electron dense deposits of a single synchronous stage. 1a, stage Ⅰ (×3500); 1b, stage Ⅱ (×3500); 1c, stage Ⅲ (×3000); 1d, stage Ⅳ(×5000).

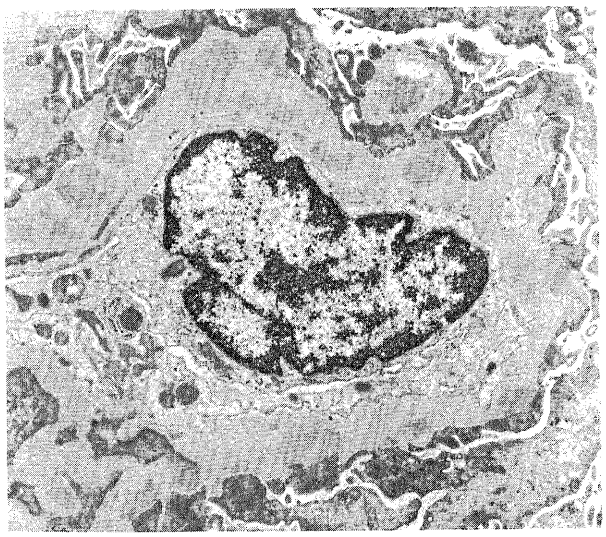

Fig. 2. Electron microscopic findings of heterogeneous type showing the electron dense deposits of various stages (×6000).

Ⅲ群において，NS が占める割合，高血圧（血圧≧160/95mmHg）を有する割合がⅠ群に比し有意に高率であり，かつ血清 Cr 値は高値を示した（p=0.0001）．しかし，腎生検時の年齢，発症から腎生検までの期間および血清総蛋白値は各群間に差はみられなかった（表1）．

2．係蹄壁電顕所見との関連性

腎機能により分類された3群間において，初回腎生検時の係蹄壁電顕所見について検討した．その結果，Ⅲ群全例において，Ⅰ期からⅣ期までの異なる混合型沈着物を示し，単一病期のものは認められなかった．これに対して，Ⅰ群では単一病期の沈着物からなる（均一型）症例が55例（67.1%）であり，Ⅱ群については，混合型の症例が17例（68.0%）であった（表2）（図1，2）．

3．寛解状態の推移との関連性

3群間の寛解状態の推移を比較検討した．腎生検時には，Ⅰ群（82例）では非 NS 症例（31例，37.8%）の占める割合が高く，CR への導入率は2年後 43.4%，5年後 56.7% と，Ⅱ群およびⅢ群にくらべ有意に高率であった（$p<0.001$）（図3）．これに対して，Ⅱ群およびⅢ群では経過とともに NS を離脱する症例は増加してくるものの，ICR-Ⅱ に留まり，CR へ導入された症例は，5年後にⅡ群において2例（9.5%）みられたのみであった（図3）．

Ⅲ．電顕病型別の寛解状態の推移についての検討

上記の検討により，電顕病型上均一型を主体とするⅠ群と電顕病型上混合型が主体となるⅡ群および混合型のみからなるⅢ群とでは，寛解状態の推移に明らかな差が認められることが判明した．そこで，各群での電顕病型別の寛解状態の推移を検討した．

1．腎機能正常群（Ⅰ群）

均一型（55例）では，腎生検時に NS を呈していた症例は32例

(58.2%) であったが，2年後には3例 (5.9%)，5年後には全例 NS を離脱し，CR 導入率も2年後 62.7% および5年後 86.0% であった．これに対して，混合型 (27例) では，腎生検時に NS を呈していた症例は19例 (70.4%) であったが，経過とともに NS を離脱してくるものの，ICR-Ⅱ の状態が遷延し，5年後に CR へと導入された症例もわずか1例 (4.2%) であった (図4)．以上より，5年後の寛解率は均一型で混合型にくらべ有意に高率であった ($p<0.001$) (図4)．これにより，腎機能が正常

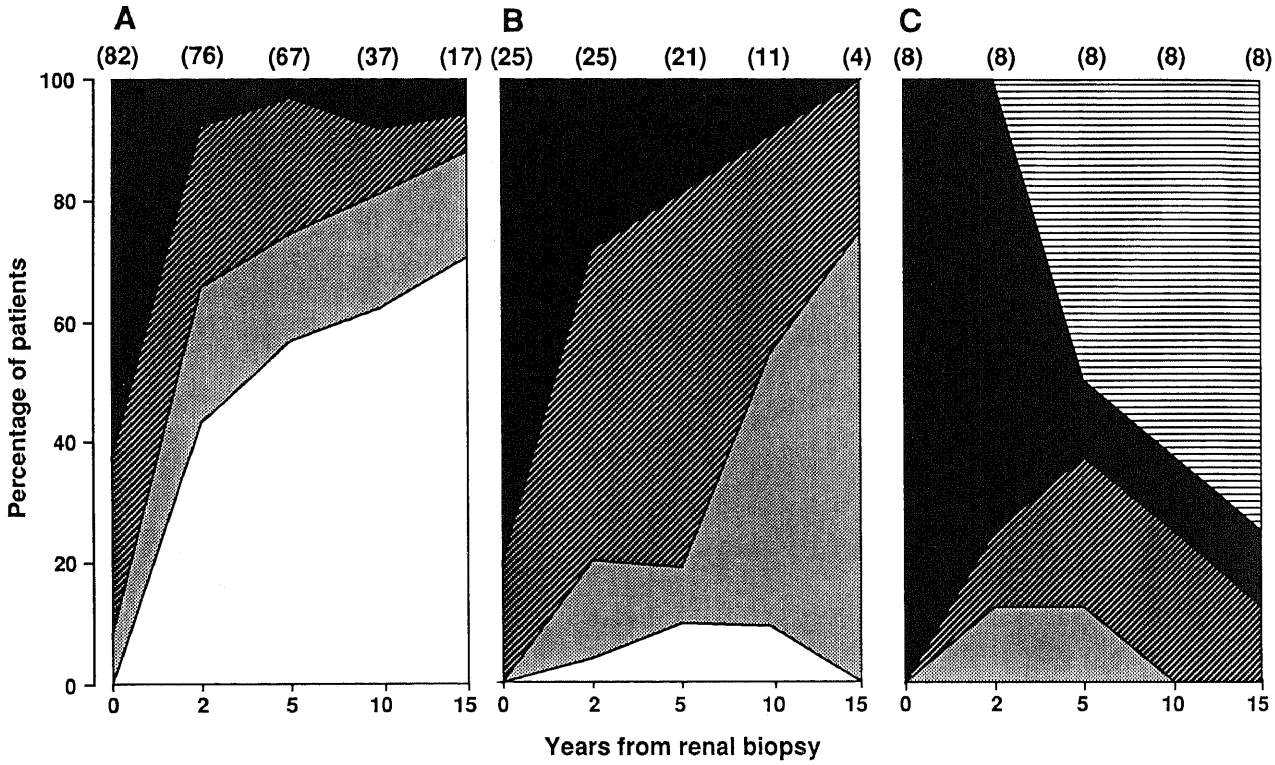

Fig. 3. Clinical status of patients in groups I (A), Ⅱ (B) and Ⅲ (C). Complete remission was achieved in 43.4% at 2 years and 56.7% at 5 years in group I, which was much less in group Ⅱ (4.0% and 9.5%, respectively, $p<0.001$). Nephrotic state or incomplete remission type Ⅱ was persisted in group Ⅱ and Ⅲ. ▤, renal death; ■, nephrotic state; ▨, incomplete remission type Ⅱ; ▩, incomplete remission type Ⅰ; □, complete remission. ( ), follow up cases.

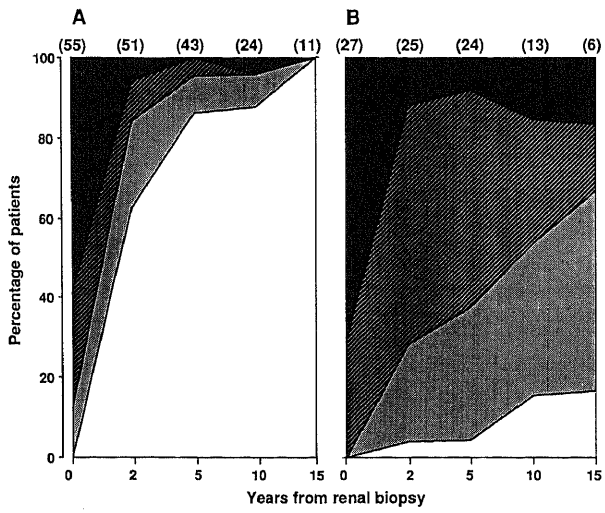

Fig. 4. Clinical status of patients with homogeneous type (A) and heterogeneous type (B) in group I. In homogeneous type, complete remission rate was 62.7% at 2 years and 86.0% at 5 years, which were significantly higher than those in heterogeneous type (4.0% and 4.2%, respectively, $p<0.001$). ■, nephrotic state; ▨, incomplete remission type Ⅱ; ▩, incomplete remission type Ⅰ; □, complete remission. ( ), follow up cases.

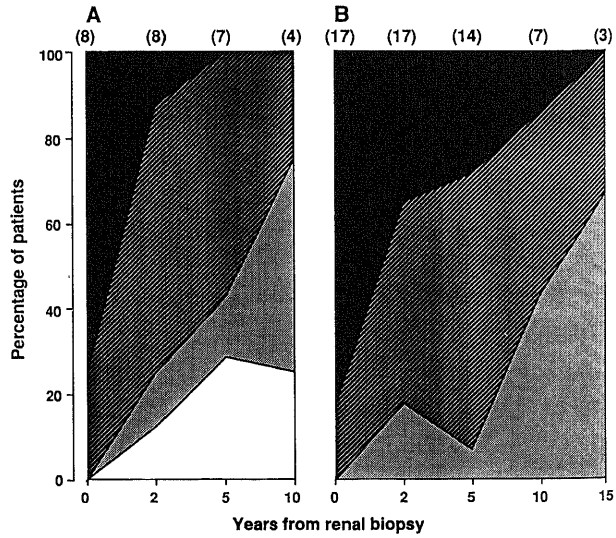

Fig. 5. Clinical status of patients with homogeneous type (A) and heterogeneous type (B) in group Ⅱ. In homogeneous type, complete remission rate was 12.5% at 2 years and 28.6% at 5 years, but no patient induced to complete remission in heterogeneous type. ■, nephrotic state; ▨, incomplete remission type Ⅱ; ▩, incomplete remission type Ⅰ; □, complete remission. ( ), follow up cases.

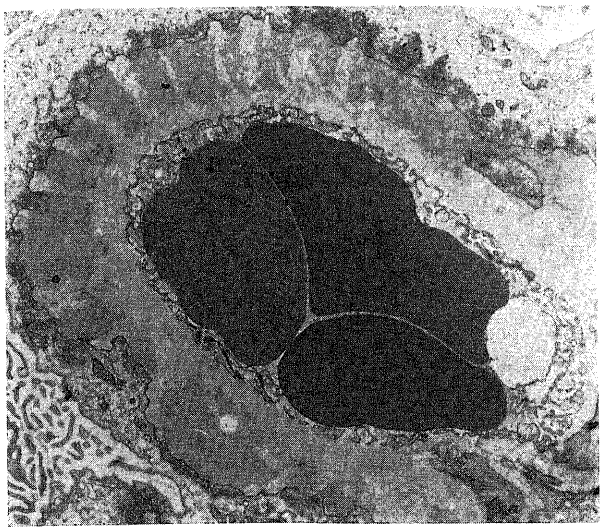

Fig. 6. Electron microscopic findings of deep deposits showing the synchronized deposits extended to lamina densa (×3000).

に保たれている症例内にあっても，電顕病型によりその臨床像が異なることが示された．

2．腎機能障害群（Ⅱ群）

均一型（8例）および混合型（17例）では，いずれも経過とともに NS を離脱するが，ICR-Ⅱ の状態が遷延していた．しかし，均一型は混合型にくらべ ICR-I 以上に改善がみられる症例が多く認められ，5年後の CR 導入率は 28.6% であった（図5）．

3．腎死群（Ⅲ群）

電顕病型はすべて混合型で，2年後に1例（12.5%），5年後に1例（12.5%）が ICR-I となったのみで，経過中に CR へ導入された症例はなかった（図3）．

Ⅳ．均一型における予後不良例についての検討

寛解状態の推移が良好であるⅠ群中の均一型症例のなかにも，血清総蛋白 4.5g/dl 以下の重篤なネフローゼ状態が認められ，感染症もしくは脳血管障害により1年以内に死亡した症例（4例）および2年後にも依然 NS あるいは ICR-Ⅱ が持続している症例（8例）が存在した．そこで，この12例と腎機能障害を

Table 3. Clinical findings at renal biopsy in homogeneous type and heterogeneous type

Profiles	Homogeneous type		Heterogeneous type	P value
	Without deep deposits	With deep deposits		
Number of cases	53	10	52	
Sex				
Male	29 (54.7%)	9 (90.0%)**	31 (59.6%)	p=0.0001[b]
Female	24 (45.3%)	1 (10.0%)	21 (40.4%)	
Age (years old)	11−82	24−80	17−82	p=0.2887[c]
(mean)	(49)	(55)	(47)	
Follow-up periods	9m−25y[a]	4m−27y	8m−26y	p=0.4716[c]
(mean)	(10y)	(7y11m)	(10y9m)	
Period to renal biopsy from onset	1m−3y	1m−5y	1m−12y	p=0.0001[c]
(mean)	(8m)	(11m)	(2y7m)***	
Nephrotic state	28 (52.8%)	10 (100%)**	41 (78.8%)*	p=0.0001[b]
Incomplete remission type Ⅱ	18 (34.0%)	0 (0%)	11 (21.2%)	
Incomplete remission type Ⅰ	7 (13.2%)	0 (0%)	0 (0%)	
Serum creatinine (mean±SEM, mg/dl)	0.9±0.1	1.1±0.1	1.1±0.1*	p=0.0146[c]
Serum total protein (mean±SEM, g/dl)	5.5±0.1	4.4±0.2**	5.3±0.1	p=0.0007[c]
Hypertension	5 (9.4%)	1 (10.0%)*	11 (21.2%)***	p=0.0001[b]
Therapy				
No	16 (30.1%)	0 (0%)	15 (28.8%)	
Globulin	11 (20.8%)	3 (30.0%)	13 (25.0%)	
Steroid	10 (18.9%)	2 (20.0%)	12 (23.1%)	
Steroid+Immunosuppressants	10 (18.9%)	2 (20.0%)	10 (19.2%)	
Cyclosporin A	6 (11.3%)	3 (30.0%)	2 (3.9%)	

a) m, month ; y, year.
b) Chi-square test or Fisher exact probability test was used.
c) ANOVA test followed by Scheffé (F-test) multiple comparison was used.
There is a significant difference between two groups ($p<0.05$) ; * vs. homogeneous type without deep deposits.
** vs. homogeneous type without deep deposits and heterogeneous type. *** vs. homogeneous type without deep deposits and with deep deposits.

示した8例の計20例について，さらに，係蹄壁電顕所見を検討した．病期についてはⅠ期：14例およびⅡ期：6例であったが，Ⅰ期を示した14例中8例は，図6に示すごとく，均一な上皮下沈着物が緻密層に達し，かつ，その3倍以上の厚さを示す深層型沈着物 (deep deposits) が観察された (図6)．上記以外の均一型および混合型の症例についても，深層型沈着物の有無を検討したところ，Ⅰ群中の寛解例で2例に認められたが，混合型症例については，これら深層型沈着物は認めなかった．以上より，均一型の症例は，深層型沈着物の有無により亜群に分類しうるものと考えられた．

Ⅴ．電顕病型別の臨床所見および寛解状態についての検討

上記の検討により，MN の係蹄壁電顕所見を3病型に分類し，以下に電顕病型別の臨床所見および寛解状態について検討した．

1．臨床所見

対象とした115例を，電顕病型別に分類したところ，深層型沈着物を有しない均一型53例，深層型沈着物を有する均一型10例および混合型52例に分類された．男女比については，深層型沈着物を有する均一型は9例 (90.0%) が男性であった．年令に関しては，3病型間で有意差はみられず，発症から腎生検までの期間は，混合型で有意に長かった ($p=0.0001$)．腎生検時に NS の占める割合は，深層型沈着物を有する均一型 (100%) および混合型 (78.8%) が，深層型沈着物を有しない均一型 (52.8%) にくらべ有意に高率であった ($p=0.0001$)．血清 Cr は混合型で有意に高く ($p=0.0146$)，血清総蛋白は深層型沈着物を有する均一型で有意に低値であった ($p=0.0007$) (表3)．

2．寛解状態の推移

深層型沈着物を有しない均一型では，CR 導入率は2年後61.5%，5年後 80.0% であり，混合型にくらべ有意に高率であった (それぞれ $p<0.001$) (図7)．一方，深層型沈着物を有する均一型の CR 導入率は，2年後では 14.3% と，深層型沈着物を有しない均一型にくらべ早期寛解導入率は低かったが，5年後には 60.0% となり経過とともに CR へと導かれた．一方，混合型では NS もしくは ICR-Ⅱ が遷延しており，10年後の CR 導入率も 7.1% にすぎなかった (図7)．また，再燃は深層型沈着物を有しない均一型5例 (9.4%)，深層型沈着物を有する均一型1例 (10.0%) および混合型10例 (19.2%) に認められた．

Ⅵ．電顕病型別の再生検までの期間と沈着物の病期についての検討

6カ月以上の経過ののちに再生検された症例 (深層型沈着物を有しない均一型9例，深層型沈着物を有する均一型4例および混合型11例) を対象として検討した．深層型沈着物を有しない均一型では，再生検までの期間が1年以上であった6例について，病期の移行がみられ，2年以上経過すると，Ⅲ期もしくはⅣ期へ改善していた．さらに，20年後に CR から NS へ再燃した均一型症例においても，再生検ではⅠ期の沈着物を認めたが，病型の変化はみられなかった．一方，深層型沈着物を有する均一型では，再生検時に4例ともにⅠ期の深層型沈着物を有しており経時的な変化はみられなかった．混合型では，再生検までの期間が2年以上5年未満が4例，5年以上が3例で最長16年9カ月であったが，すべての症例でⅠ期からⅣ期までの沈着物が混在しており経時的には変化はみられなかった (図8)．また，均一型から混合型へ移行した症例は1例認められたが，混合型から均一型へ移行した症例はみられなかった．

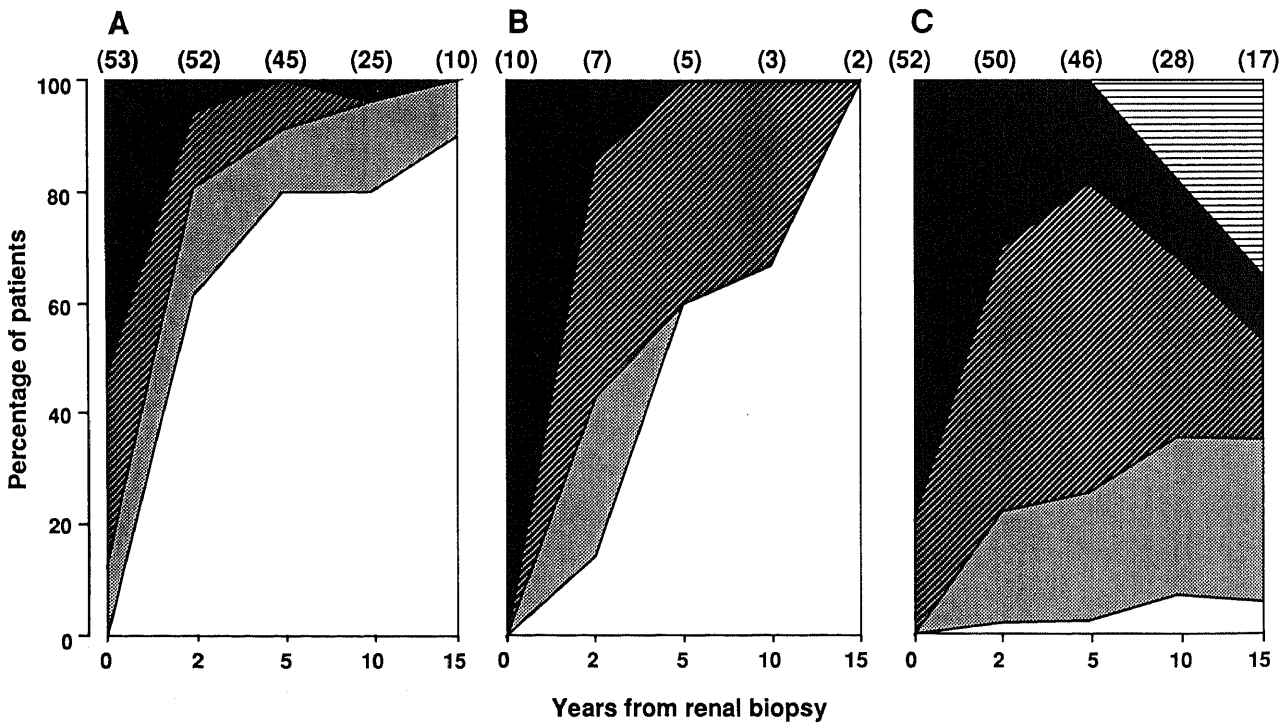

Fig. 7. Clinical status in homogeneous type without (A) or with deep deposits (B) and heterogeneous type (C) of membranous nephropathy. In homogeneous type without deep deposits, complete remission rate was 61.5% at 2 years and 80.0% at 5 years from renal biopsy, which were significantly higher than those in homogeneous type with deep deposits (14.3% and 60.0%) and heterogeneous type (2.0% and 2.2%) ($p<0.001$). ▤, renal death; ■, nephrotic state; ▨, incomplete remission type Ⅱ; ▩, incomplete remission type Ⅰ; □, complete remission. ( ), follow up cases.

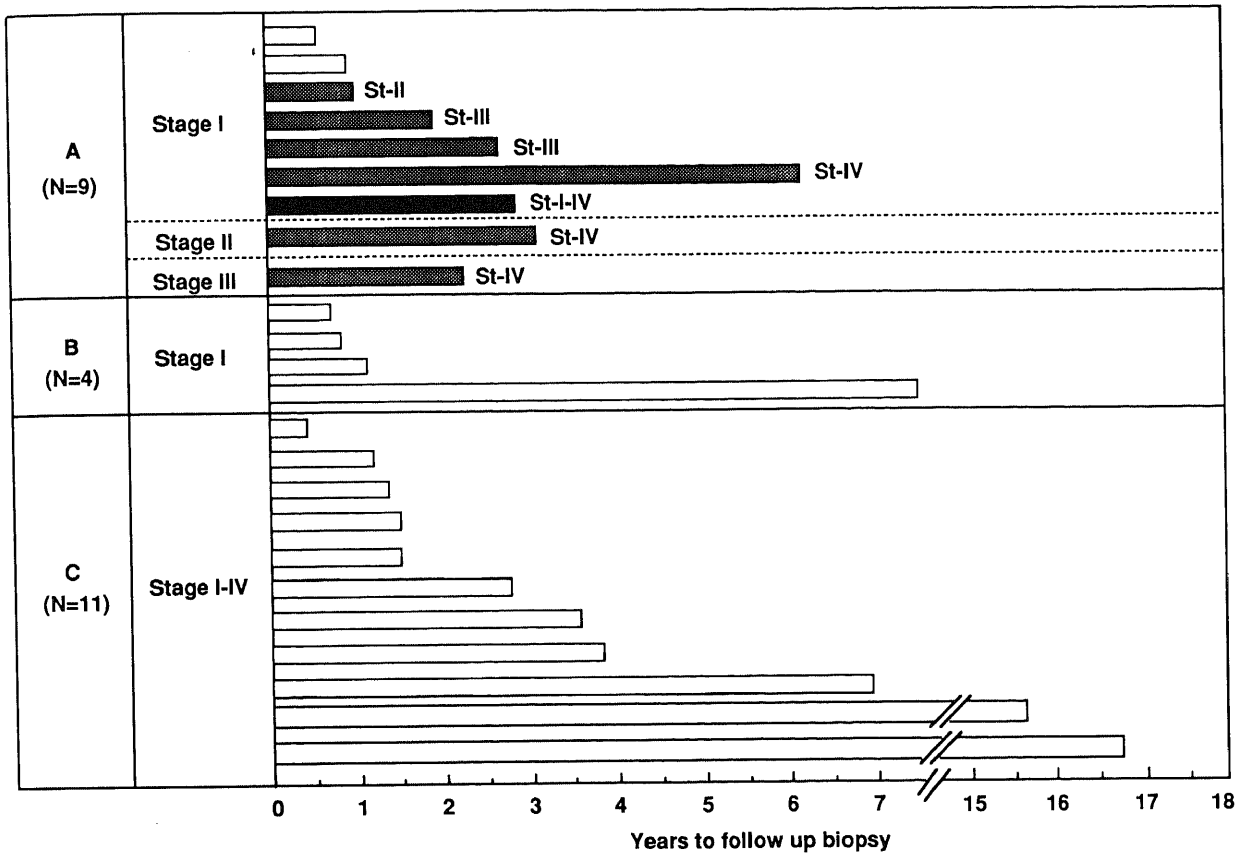

Fig. 8. Electron microscopic findings at the following up biopsy in homogeneous type without deep deposits (A), with deep deposits (B) and heterogeneous type (C). In homogeneous type without deep deposits, electron microscopic findings revealed the alteration of deposits from stage I or II to stage III and IV in 4 of 9 patients at re-biopsy after 2 years, but type and stage were unchanged in homogeneous type with deep deposits and heterogeneous type. □, type and stage unchanged; ▨, stage changed, but type unchanged; ■, type changed. St, stage.

Table 4. Cases induced to complete remission or incomplete remission type I in homogeneous type and heterogeneous type

Type	Therapy[b]	Cases induced to CR or ICR-I[a] (%) in periods of		
		6 months	2 years	5 years
Homogeneous type without deep deposits	No	9/16[c] (56.3)	14/15 (93.4)	12/14 (92.9)
	Glb	8/11 (72.7)*	9/11 (81.8)	10/11 (90.9)
	PSL	1/10 (10.0)	6/10 (60.0)	6/7 (85.7)
	PSL+CY	1/10 (10.0)	8/10 (80.0)	9/10 (90.0)
	CyA	2/6 (33.3)	5/6 (83.3)	3/3 (100)
Homogeneous type with deep deposits	No	—	—	—
	Glb	0/3 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)
	PSL	0/1 (0)	0/1 (0)	0/0 (0)
	PSL+CY	0/2 (0)	2/2 (100)	2/2 (100)
	CyA	0/3 (0)	0/2 (0)	0/0 (0)
Heterogeneous type	No	0/15 (0)	2/14 (14.3)	3/13 (23.1)
	Glb	2/13 (15.4)	4/12 (33.3)	3/10 (30.0)
	PSL	1/12 (8.3)	2/12 (16.7)	0/10 (0)
	PSL+CY	0/10 (0)	2/10 (20.0)	4/9 (44.4)
	CyA	0/2 (0)	1/2 (50.0)	0/1 (0)

a) CR, complete remission; ICR-I, incomplete remission type I.
b) Glb, globulin; PSL, prednisolone; CY, cyclophosphamide; CyA, cyclosporin A.
c) Number of cases induced to complete remission or incomplete remission type I / number of follow up cases.
* $p<0.05$ compared to all other therapies by Chi-square test or Fisher exact probability test.

Ⅶ．病型別の治療に対する反応性についての検討

各電顕病型における治療に対する反応性を，6カ月後，2年後および5年後における ICR-I 以上への寛解率により検討した．

1．深層型沈着物を有しない均一型

6カ月後の寛解率は，Glb 療法群 (11例) で 72.7% であり，他の治療群にくらべ有意に高率であった ($p<0.05$)．また，無治療群 (16例) でも 56.3% と高率であったが，生検時にすでに ICR-I を呈する症例が6例 (37.5%) を占めていた．2年後の寛解率は，PSL 単独療法群 (60.0%) を除き，すべての群で 80.0% 以上であった．5年後の寛解率は，PSL 単独療法群 (7例) でも 85.7% となり，CyA 療法群で3例全例が CR となったが，それ以外の治療群間では差を認めなかった (表4)．

2．深層型沈着物を有する均一型

2年後および5年後に，PSL 免疫抑制剤併用療法を施行した2例が ICR-I 以上に寛解したが，他の8例は治療法とは関係なく ICR-I 以上の寛解はえられなかった (表4)．

3．混合型

6カ月後および2年後の寛解率は，Glb 療法群で 15.4% および 33.3% であり，5年後の寛解率は PSL 免疫抑制剤併用療法群において 44.4% と高率であったが，いずれも他の治療群とは有意な差はなかった (表4)．

考　　察

MN の係蹄壁電顕所見については，従来より Ehrenreich-Churg の分類[9]およびその変法を用いた病期により評価されているが，病期と臨床所見を対比した報告では，臨床所見が回復すると同時に，病期も Ⅰ→Ⅱ→Ⅲ→Ⅳ期へと移行し，組織学的に糸球体基底膜の修復と，沈着物の吸収により，ほとんど正常な厚さの糸球体基底膜が再生することが示唆されている[13)17)~22)]．さらに，Ⅰ→Ⅱ→Ⅲ→Ⅳ期への移行は，発症より腎生検までの期間と平行しているとも報告されている[21)]．このため，病期分類における個々の沈着物のⅠ→Ⅱ→Ⅲ→Ⅳ期への移行は，糸球体基底膜病変の陳旧化のみを示しており，各症例の過去数年間における経過を推測することはできるが，糸球体基底膜における沈着物の免疫学的活動性の持続期間を反映しているものではなく，将来的な腎機能および寛解状態の推移とは必ずしも関連性はないと考えられてきた．このため，沈着物の性状および沈着様式に注目した新しい電顕所見の評価方法が提唱されてきた[10)~14)]．しかし，これらの報告は，臨床的な評価を加えたものではなく，それを立証する根拠に乏しいのも事実である．

これまでわれわれは，各種糸球体疾患において，沈着物の基底膜に対する位置的関係により，その疾患活動性を推測することを試み，基底膜沈着物がその活動性を反映していることを報告してきた[23)24)]．MN においても，沈着物の性状および沈着様式により疾患活動性を評価し，寛解状態および腎機能の推移との関連性について解明するため，腎機能の推移に注目して，腎機能正常群 (Ⅰ群)，腎機能障害群 (Ⅱ群) および腎死群 (Ⅲ群) の3群に分類し，電顕所見を検討した．その結果，係蹄壁電顕所見は均一型と混合型に分類され，さらに，寛解状態の検討により，緻密層にまで深く達する深層型沈着物の有無により均一型は亜群に分けられた．

均一型および混合型ともに，発症時には，Ⅰ期のみの単一病期からなる沈着物から出発するものと推測されるが，発症時から発症後にかけて受ける免疫学的活動性の程度および持続期間により，発症後も単一病期からなる沈着物のままⅠ→Ⅱ→Ⅲ→Ⅳ期へと移行していくか，あるいは，Ⅰ期からⅣ期までの沈着物が混在していくか，決定づけられるものと考えられる．すなわち，均一型では，免疫学的活動性の程度は強いが，持続期間は短く一過性に終息し，沈着物の性状が，比較的均一となったものである．このため，糸球体基底膜病変も経過とともにⅠ→Ⅱ→Ⅲ→Ⅳ期へと移行し修復に向かうため，臨床的には NS から離脱し CR へと導入されるのである．しかし，一過性に生じる免疫複合体の沈着に要する期間の長さにより，沈着物の性状が緻密層まで達するものか否か決定づけられるのではないかと考えられる．すなわち，沈着に要する期間が比較的短いものは深層型沈着物を有しない均一型に，長いものは深層型沈着物を有する均一型となり，このため，後者では発症早期に重篤なネフローゼ状態を呈し，寛解導入までの期間も深層型沈着物を有しない均一型にくらべ遅延するものと推測できる．

一方，混合型では，免疫学的活動性の程度は弱いが，長期間持続するものと考えられる．発症から腎生検までの期間が均一型にくらべ長く，Ⅰ期からⅣ期までの沈着物が混在している所見が初回腎生検時にすでにみられることや，再生検までの期間が5年以上でも，その所見に変化が認められないことから，免疫複合体の沈着が，比較的ゆっくりと繰り返されており，古い病変を残したまま，上皮下に新しい病変が加わり基底膜の肥厚が一層著明になり，長期間かけて糸球体基底膜病変が進行してくるものと思われる．よって，MN の係蹄壁病変を免疫複合体の性状および沈着様式を中心に電顕観察することにより，各症例での免疫学的活動性の程度および持続期間を推測することが可能であり，臨床的にも，腎機能および寛解状態の推移を予測しうるものと考えられる．

均一型では，前述のように，経過とともに，Ⅰ→Ⅱ→Ⅲ→Ⅳ期へと移行し，糸球体基底膜病変も修復に向かい，自然治癒可能であると思われる．事実，MN では，自然寛解症例が，約20−30% みられるとの報告もあり[5)7)8)]，加えて，本邦では，外国にくらべ MN の予後は良好であるとされている[6)25)]．そこで，臨床的な課題として，治療を加えることにより，均一型における疾患活動性を抑制し，修復機転を自然寛解よりも速めることができるのかどうか，また，免疫複合体の沈着物が繰り返されている混合型に対して，治療を行なうことが有用なのかどうかは未だ解明されていない．今回の成績では，深層型沈着物を有しない均一型においては，Glb 療法で6カ月後に ICR-I 以上の寛解率が 72.7% となり他の治療群にくらべ有意に高率であった．しかし，5年後の寛解導入率はいずれの治療法を選択しても80−90% 以上であり，治療群間で差は認められなかった．ところで，これまで，われわれは生検後5年以降は寛解状態が平衡状態ないし固定状態に入ることを報告しており，5年後の寛解状態が，5年以上経過観察されている症例の最終観察時の寛解状態に相当すると考えられる[16)]．さらに，少数例ではあるが，再燃例においてもその沈着様式が保たれていることが今回の研究で確認された．これらをふまえ深層型沈着物を有しない均一型症例における治療成績を解釈すると，2年以内とくに6カ月以内に早期寛解へと導入するのであれば，Glb 療法が最も有用と思われる．さらに，5年以上経過すれば，無治療あるいは各種治療を行なっても最終的な寛解状態には差がみられないこと

も改めて明らかとなった．これに対して，深層型沈着物を有する均一型では，いずれの治療法を行なっても改善が認められず，従来の治療法が背景にある免疫学的活動性をコントロールするのに不十分である可能性が示唆された．混合型では，いずれの治療に対しても反応性が悪く，NS および ICR-Ⅱ が遷延すると同時に，最終観察時における寛解率は無治療群との間に差が認められなかったことより，治療の有無について再検討が必要と考えられた．

今回の研究では，深層型沈着物を有しない均一型においては，無治療群では，腎生検時に非 NS 症例が高率を占めていたためか，寛解率は高率であった．これまで，Ponticelli ら[8]をはじめとして諸家による無治療群と治療群との比較検討において，PSL 単独，免疫抑制剤単独あるいは PSL＋免疫抑制剤併用療法により，無治療群に比し有効であったと報告されてきた[26)~32)]．しかし，PSL 療法の効果を疑問視するものもあり，不完全寛解までを有効と判定した場合でも，有効な症例は約 50% で，残り 20-50% の症例は腎不全へ移行し，無治療群と比し決して有効とはいえないと Cameron ら諸家は報告している[5)33)~38)]．また，治療前の臨床状態もその反応性に関与し，とくに，非 NS 症例では，予後が良好であるといわれており[39)40)]，この点 Kobayashi らは，非 NS 症例に対する PSL 療法の効果を臨床病理学的に報告している[41)]．

しかし，これらの報告は，著者のように，係蹄壁の電顕所見により分類して，治療の有用性を評価したものではない．よって，治療が有用であったとの報告例のなかには，免疫学的活動性が一過性である均一型の症例が多数含まれ，それに対して，有用でないとの報告例のなかには，活動性が持続している混合型の症例が多く含まれている可能性は否定できない．このようなことを念頭におくと，まだ，論議の余地は残されているが，深層型沈着物を有しない均一型は，深層型沈着物を有する均一型および混合型に比して各種の治療に対する反応性は良好であるが，無治療もしくは各種治療を行なっても，5年以上経過した場合の最終観察時の寛解状態には差がなく，活動性が一過性に終息するにつれて，自然寛解へと導かれるものと考えられる．しかし，今回，著者が検討したように，自然寛解よりも修復機転を速め，早期寛解へと導くためには Glb 療法が有用である．また，均一型のなかでも発症早期に重篤な NS を呈する深層型沈着物を有する症例を，発症早期に如何に治療すべきかの問題が残されている．さらに，混合型については，治療に対する反応性は良好とはいえず，無治療で経過観察しても予後には影響ないと思われる．今後は，症例数を増やして，他の予後規定因子についても考慮し，腎不全への進展予防効果を含めた治療の有無の有用性について，より一層明らかにするとともに，各病型において，それを規定する背景因子と臨床的には真に有用な治療法をさらに検討する必要がある．

結　　論

MN において，最終観察時の腎機能により，腎機能正常群（Ⅰ群），腎機能障害群（Ⅱ群）および腎死群（Ⅲ群）に分類し，係蹄壁電顕所見および寛解状態について検討したところ，以下の結論をえた．

1．Ⅰ群（82例）では，電顕上の均一型症例が55例（67.1%）を，Ⅱ群およびⅢ群では混合型症例が17例（68.0%）および8例（100%）を占めていた．寛解状態については，Ⅰ群では CR 導入率が2年後 43.4% および5年後 56.7% であったが，Ⅱ群およびⅢ群では，NS もしくは ICR-Ⅱ が遷延していた．

2．Ⅰ群およびⅡ群では，均一型の症例は混合型にくらべ寛解率が高く，5年後の CR 導入率は，Ⅰ群 86.0% およびⅡ群 28.6% であった．しかし，均一型のなかでも，NS もしくは ICR-Ⅱ が遷延している症例では電顕上緻密層まで達する深層型沈着物を有しているものが多く認められた．

3．電顕病型別に寛解状態の推移を検討すると，深層型沈着物を有しない均一型は，2年後および5年後の CR 導入率は 61.5% および 80.0% であり，深層型沈着物を有する均一型および混合型にくらべ有意に高率であった（$p<0.001$）．

4．経時的腎生検では，深層型沈着物を有しない均一型では，2年以上経過すると全例がⅢ期あるいはⅣ期へと変化していた．しかし，深層型沈着物を有する均一型および混合型では，沈着物の病期および性状には変化がみられなかった．

5．治療に対する反応性は，深層型沈着物を有しない均一型では，ICR-I 以上への寛解率は，Glb 療法において6カ月後 72.7% であり，他の治療法にくらべ有意に高率であった（$p<0.05$）．これに対して，深層型沈着物を有する均一型および混合型は，いずれの治療に対しても抵抗性を示し，NS もしくは ICR-Ⅱ が遷延していた．

以上より，MN の初回腎生検における係蹄壁電顕所見から，免疫学的活動性の程度および持続期間を推測することが可能であり，これに基づき最終観察時の腎機能，寛解状態の推移および治療に対する反応性を予測することが可能と考えられた．

謝　　辞

稿を終えるに臨み，御指導ならびに御校閲を賜りました金沢大学第1内科小林健一教授に深甚なる感謝の意を表します．また，直接の御指導を賜りました第1内科横山仁博士ならびに金沢大学医療短期大学部衛生技術学科友杉直久助教授に心から感謝致します．さらに，本研究に多大な御協力を戴きました第1内科第3研究室の諸先生方に重ねて厚く御礼申し上げます．

なお，本論文の要旨は，第11回国際腎臓学会議（1990年東京）および第34回，第35回日本腎臓学会総会（1991年岡山，1992年横浜）において発表した．

文　　献

1）五島敏，内藤毅郎，高沢和也，竹田慎一，吉村光弘，横山仁，越野慶隆，安部俊男，木田寛，服部信：ネフローゼ症候群408例の経験．腎と透析，23，743-748 (1987).

2）Rosen, S.: Membranous glomerulonephritis: Current status. Human Pathol., 2, 209-231 (1971).

3）Honkanen, E.: Survival in idiopathic membranous glomerulonephritis. Clin. Nephrol., 25, 122-128 (1986).

4）Ramzy, M. H., Cameron, J. S., Turner, D. R., Neild, G. H., Ogg, C. S. & Hicks, J.: The long-term outcome of idiopathic membranous nephropathy. Clin. Nephrol., 16, 13-19 (1981).

5）Erwin, D. T., Donadio, JR. J. V. & Holley, K. E.: The clinical course of idiopathic membranous nephropathy. Mayo Clin. Proc., 48, 697-712 (1973).

6）Kida, H., Asamoto, T., Yokoyama, H., Tomosugi, N. & Hattori, N.: Long-term prognosis of membranous nephropathy. Clin. Nephrol., 25, 64-69 (1986).

7) Noel, L. H., Zanetti, M., Droz, D. & Barbanel, C.: Long-term prognosis of idiopathic membranous glomerulonephritis. Study of 116 untreated patients. Am. J. Med., 66, 82-90 (1979).

8) Ponticelli, C., Zucchelli, P., Imbasciati, E., Cagnoli, L., Pozzi, C., Passerini, P., Grassi, C., Limido, D., Pasquali, S., Volpini, T., Sasdelli, M. & Locatelli, F.: Controlled trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. N. Engl. J. Med., 310, 946-950 (1984).

9) Ehrenreich, T. & Churg, J.: Pathology of membranous nephropathy. Pathol. Annu., 3, 145-186 (1968).

10) Rosen, S., Tornroth, T. & Bernard, D. B.: Membranous glomerulonephritis. *In* C. C. Tisher & B. M. Brenner (eds.), Renal Pathology with Clinical and Functional Correlations, vol. I, 1st ed., p196-227, J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1989.

11) Gartner, H. V., Fischbach, H., Wehner, H., Bohle, A., Edel, H. H., Kluthe, R., Scheler, F. & Schmulling, R. M.: Comparison of clinical and morphological features of peri- (epi-extra) membranous glomerulonephritis. Nephron, 13, 288-301 (1974).

12) Tornroth, T., Tallqvist, G., Pasternack, A. & Linder, E.: Nonprogressive, histologically mild membranous glomerulonephritis appearing in all evolutionary phases as histological early membranous glomerulonephritis. Kidney Int., 14, 511-521 (1978).

13) Tornroth, T. & Skrifvars, B.: The development and resolution of glomerular basement membrane changes associated with subepithelial immune deposits. Am. J. Pathol., 79, 219-236 (1975).

14) Franklin, W. A., Jennings, R. B. & Earle, D. P.: Membranous glomerulonephritis: Long-term serial observations on clinical course and morphology. Kidney Int., 4, 36-56 (1973).

15) 木田寛，飯田博行，安部俊男，西村邦雄，浅野喜博，藤岡正彦，土肥和紘，中本安，水村泰治，服部信：膜性腎症の基底膜病変修復過程と臨床像について．最新医学，32，2373-2380 (1977).

16) 朝本輝夫：膜性腎症の長期予後．十全医会誌，91，314-323 (1982).

17) 竹林茂夫：膜性腎症．臨床と研究，57，454-462 (1980).

18) 緒方弘文：ネフローゼ症候群の臨床，病理学的研究ー特に膜性変化群についてー．長崎医学誌，55，29-48 (1980).

19) 原田孝司：ネフローゼ症候群の尿蛋白選択性に関する研究ーとくに糸球体基底膜との関係についてー．長崎医学誌，56，68-85 (1981).

20) Beregi, E. & Varga, I.: Analysis of 260 cases of membranous glomerulonephritis in renal biopsy material. Clin. Nephrol., 2, 215-221 (1974).

21) 尼ケ崎安紘：特発性膜性腎炎の臨床的ならびに病理組織学的検討．日腎誌，27，123-137 (1985).

22) 原田孝司，柴田哲雄，平井義修，横山一章，新里健，田浦幸一，緒方弘文，堀田覚，原耕平，田口尚，竹林茂夫，船越衛一：原発性膜性腎症の臨床的病理学的研究ー長期経過観察例における検討ー．日腎誌，27，439-449 (1985).

23) 吉村光弘：IgA 腎症にみられる係蹄壁沈着物の臨床病理学的意義について．十全医会誌，97，557-568 (1988).

24) 谷吉雄，木田寛，安倍俊男，友杉直久，斉藤弥章，朝本輝夫，越野慶隆，横山仁，服部信：ループス腎炎の長期予後．日腎誌，25，1233-1241 (1983).

25) 藤元昭一，山本良高，脇坂治，久永修一，宮田純一，田仲謙次郎：原発性膜性腎症によるネフローゼ症候群の治療効果と予後の検討．日腎誌，30，687-693 (1988).

26) Ehrenreich, T., Porush, J. G., Churg, J., Garfinkel, L., Glabman, S., Goldstein, M. H., Grishman, E. & Yunis, S. L.: Treatment of idiopathic membranous nephropathy. N. Engl. J. Med., 295, 741-746 (1976).

27) Coggins, C. H.: Collaborative study of the adult idiopathic nephrotic syndrome: A controlled study of short-term prednisone treatment in adults with membranous nephropathy. N. Engl. J. Med., 301, 1301-1306 (1979).

28) Ponticelli, C., Zucchelli, P., Passerini, P., Cagnoli, L., Cesana, B., Pozzi, C., Pasquali, S., Imbasciati, E., Grassi, C., Redaelli, B., Sasdelli, M. & Locatelli, F.: A randomized trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. N. Engl. J. Med., 320, 8-13 (1989).

29) Mathieson, P. W., Turner, A. N., Maidment, C. G. H., Evans, D. J. & Rees, A. J.: Prednisolone and chlorambucil treatment in idiopathic membranous nephropathy with deteriorating renal function. Lancet, 2, 869-872 (1988).

30) Short, C. D., Solomon, L. R., Gokal, R. & Mallick, N. P.: Methylprednisolone in patients with membranous nephropathy and declining renal function. Q. J. Med., 65, 929-940 (1987).

31) Williams, P. S. & Bone, J. M.: Immunosuppression can arrest progressive renal failure due to idiopathic membranous glomerulonephritis. Nephrol. Dial. Transplant., 4, 181-186 (1989).

32) Bruns, F. J., Alder, S., Fraley, S. & Segel, D. P.: Sustained remission of membranous glomerulonephritis after cyclophosphamide and prednisolone. Ann. Intern. Med., 114, 725-730 (1991).

33) Row, P. G., Cameron, J. S., Turner, D. R., Evans, D. J., White, R. H. R., Ogg, C. S., Chantler, C. & Brown, C. B.: Membranous nephropathy. Long-term follow up and association with neoplasia. Quart. J. Med., 44, 207-239 (1975).

34) Kleinknecht, C., Levy, M., Gubler, M. C. & Habib, R.: Membranous glomerulonephritis. *In* J. Strauss (ed.), Pediatric Nephrology, vol. V, 1st ed., p125-152, Garland STPM Press, New York & London, 1979.

35) Pierides, A. M., Malasit, P., Morley, A. R., Wilkinson, R., Uldall, P. R. & Kerr, D. N.: Idiopathic membranous nephropathy. Quart. J. Med., 46, 163-177 (1977).

36) Cattran, D. C., Delmore, T., Roscoe, M. S. J., Cole,

E., Cardella, C., Chrron, R. & Ritchie, S.: A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. N. Engl. J. Med., **320**, 210-215 (1989).

37) **Cameron, S., Healy, M. J. R. & Adu, D.**: The medical research council trial of short-term high-dose alternate day prednisolone in idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in adult. Q. J. Med., **74**, 133-156 (1990).

38) **Falk, R. J., Hogan, S. L., Muller, K. E., Jennette, J. C. & G. D. C. N.**: Treatment of progressive membranous glomerulopathy. Ann. Intern. Med., **116**, 438-445 (1992).

39) **Glassock, R. J.**: Corticosteroid therapy is beneficial in adults with idiopathic membranous glomerulopathy. Am. J. Kidney Diseases, **1**, 376-385 (1982).

40) **Cameron, J. S.**: Membranous nephropathy: The treatment dilemma. Am. J. Kidney Diseases, **1**, 371-375 (1982).

41) **Kobayashi, Y., Tateno, S., Shigematsu, H. & Hiki, Y.**: Prednisone treatment in non nephrotic patients with idiopathic membranous nephropathy. A prospective study. Nephron, **30**, 210-219 (1982).

Electron Microscopic Significance of Glomerular Basement Membrane on Evaluation of Disease Activity in Membranous Nephropathy

Satoshi Goshima, Department of Internal Medicine (I), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920－J. Juzen Med. Soc., **102**, 934－945 (1993)

Key words membranous nephropathy, electron dense deposits, disease activity, high dose gamma-globulin therapy

Abstract

Membranous nephropathy (MN) has a considerable heterogeneity in the pathogenesis and prognosis. To clarify the relationship between the prognosis and electron microscopic findings of glomerular basement membrane (GBM), 115 patients with idiopathic MN were investigated in this study. Based on final renal function, these patients were classified into three groups: group I consisted of 82 patients with normal renal function (serum creatinine$<$1.2 mg/dl), group II of 25 patients with renal dysfunction (serum creatinine$\geqq$1.2 mg/dl), and group III of 8 patients suffering renal death. Electron microscopic findings revealed electron dense deposits of various stages (heterogeneous type) in all patients of group III and 17 patients (68.0%) of group II. On the other hand, 55 patients (67.1%) of group I had electron dense deposits of a single synchronous stage (homogeneous type). Complete remission (CR) was achieved in 43.4% at 2 years and 56.7% at 5 years in group I, significantly higher than those in group II (4.0% and 9.5%, respectively, $p<0.001$). On the other hand, 20 out of 29 patients (69.0%) in group II and III stayed in nephrotic state or incomplete remission type II after 5 years. In the homogeneous type of group I and II, CR rates at 5 years were 86.0% in group I and 28.6% in group II, significantly higher than those of heterogeneous type (4.2% and 0%, respectively, $p<0.001$). Ten out of 12 patients in the homogeneous type with renal dysfunction or prolonged nephrotic state had large synchronized electron dense deposits (deep deposits). In the homogeneous type without deep deposits, CR rate was 61.5% at 2 years from renal biopsy, which was significantly higher as compared to 14.3% in the homogeneous type with deep deposits and 2.0% in heterogeneous type ($p<0.001$). Electron microscopic findings at rebiopsy revealed the alteration of stage from I or II to III or IV in 4 of 9 patients after 2 years in the homogeneous type without deep deposits. Otherwise, type and stage were unchanged in the homogeneous type with deep deposits (4 cases) and the heterogeneous type (11 cases). Concerning the therapeutic effects, only high dose gamma-globulin therapy induced significantly earlier improvement in the homogeneous type without deep deposits, as compared to the other therapy groups such as steroid alone, steroid plus cyclophosphamide and cyclosporin A ($p<0.05$). However, final remission rates at 2 and 5 years were not different in either therapy group. These results suggest that the intensity and duration of disease activity may have prescribed the type of dense deposits on GBM, which is an important prognostic factor with regard to final renal function, remission state at 5 years and early response to therapy in MN.