

## 膜性腎症の長期予後

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/8977">http://hdl.handle.net/2297/8977</a>

## 膜性腎症の長期予後

金沢大学医学部内科学第一講座 (指導: 服部 信教授)

朝 本 輝 夫

(昭和57年2月18日受付)

本論文の要旨は、第10回日本腎臓学会西部部会、第23回日本腎臓学会総会において発表した。

原発性膜性腎症 75 例を対象に、平均 10 年間の追跡調査を行ったところ、5 年生存率 93.0%、10 年生存率 88.9%、15 年生存率 85.5% と良好であり、腎不全による死亡は 3 例にすぎなかった。発症時ネフローゼ症候群を呈していた症例は 60%、不完全寛解 II 型が 26.7%、I 型が 13.3% であり、経過中にネフローゼ症候群を呈した症例の合計は 52 例 (69.3%) であった。臨床経過については、はじめの 5 年間には寛解傾向がみられたが、以後はほぼ固定し、最終的には完全寛解が約 45%、不完全寛解 I 型約 30%、残りの約 10% が不完全寛解 II 型あるいはネフローゼ状態となった。腎機能正常例は発症時には 81%、5 年後約 75%、10 年後約 65%、15 年後には約 55% であり、ネフローゼ症候群が 2 年以上持続した症例では低下するものが多かった。なお副腎皮質ホルモンは再燃の防止に有効であったが、免疫抑制薬の併用効果は明らかではなかった。以上の成績より、本症は従来いわれていたほど予後不良な疾患ではないものと考えられる。

**Key words** Membranous nephropathy, Nephrotic syndrome, Survival rate, Long-term prognosis.

膜性腎症が、その特徴ある腎組織所見および臨床像より、独立した疾患単位として扱われるようになって以来、本症の臨床症状・予後・治療効果について幾多の報告が重ねられてきた。その結果、本症は成人の一次性ネフローゼ症候群の 30~40% を占め<sup>1)~3)</sup>、大多数は長い経過をたどり、一部で寛解のえられることはあっても、本質的には進行性の腎疾患であるとの考えが主流をなすようになった。<sup>4)~7)</sup>しかし、本症の生存率に関する報告<sup>8)~10)</sup>をみると年々よくなる傾向にあり、その長期予後は決して不良なものではないと思われる。そこでわれわれは、この点を明確にする目的で過去 20 年間にわたって実施してきた追跡調査の結果をまとめ、その長期予後が従来いわれてきたように不良なものではなく、むしろ一面では予後良好な腎疾患の 1 つであると考えられる成績をえることができたので報告する。

### 対象および方法

症例：昭和 36 年以降金沢大学第一内科に入院し、腎生検により原発性膜性腎症と診断された 77 例のうち、

昭和 55 年 12 月まで追跡の可能であった 75 例 (97.4%) を対象とした。症例のうちわけは、男 46 例、女 29 例であり、発症年齢は 11 歳から 71 歳、平均 36 歳であった。なお追跡期間は 1~19 年、平均 10 年であり、5 年以上追跡した症例は 58 例 (77.3%)、10 年以上の症例は 37 例 (49.3%) であった。

ネフローゼ症候群の診断ならびに寛解状態の判定基準：日本腎臓学会成人ネフローゼ症候群治療研究会の基準に準じ、以下のように判定した。

- 1) ネフローゼ症候群：1 日 3.5 g 以上の尿蛋白にくわえて低蛋白血症 (6.0 g/dl 以下) あるいは低アルブミン血症 (3.0 g/dl 以下) を伴っている状態であり、これをネフローゼ症候群の診断基準とした。
- 2) 不完全寛解 II 型：1 日尿蛋白量は 1.0~3.5 g で、血清蛋白は正常化し、臨床諸症状の認められないもの。
- 3) 不完全寛解 I 型：1 日尿蛋白量は 1.0 g 以下で、血清蛋白は正常、臨床諸症状の認められないもの。
- 4) 完全寛解：尿蛋白が陰性化したもの。

Long-term Prognosis of Membranous Nephropathy. Teruo Asamoto, Department of Internal Medicine (I), (Director: Prof. N. Hattori), School of Medicine, Kanazawa University.

5) 再燃：完全寛解より不完全寛解（以下不完と略す）II型あるいはネフローゼ状態に移行した症例、および不完I型あるいはII型よりネフローゼ状態に移行した症例を再燃とした。

なお、入院中の患者についての尿蛋白定量は Esbach 法により行った。一方外来での検尿にはスルホサリチル酸法あるいは試験紙法 (Miles Lab.) を用い、連続3回以上の検尿で(-)または(±)を完全寛解、(+)が主体をなすものを不完I型、(++)~(+++)のものを不完II型、(+++)~(++++)で低蛋白血症をとまうものをネフローゼ症候群とした。

病理形態学的検査：光顕、免疫蛍光抗体法および電顕により観察した。

1) 光顕観察：paraffin 切片作成後、hematoxyline-eosin・periodic acid Schiff・Mallory-azan および periodic acid silver methenamine の4法により染色し、観察した。光顕観察による病変の程度は、係蹄壁の肥厚度により、つぎの4段階に分類した。

I度：軽度なび慢性係蹄壁肥厚は認められるが、ス

パイク形成を伴わないもの。

II度：スパイク形成を伴い、中等度の係蹄壁肥厚のみられるもの。

III度：係蹄壁は高度なび慢性肥厚を示すが、係蹄血管腔の狭細化が軽度なもの。

IV度：係蹄壁の高度な狭細化をきたすほどの壁の肥厚、ならびに硝子化糸球体のみられるもの。

2) 免疫蛍光抗体法および電顕による観察：前者には新鮮凍結切片を作成し、Fluorescein isothiocyanate 標識抗ヒト IgG・IgA・IgM・C<sub>3</sub>c・C<sub>1</sub>q およびフィブリノーゲンイエウサギ血清 (Behringwerke) を用いた。また、一部の症例には電顕による観察も行った。なお基底膜病変はつぎの4期に分類した。

I期：電子密度の高い沈着物が基底膜と上皮細胞足突起とのあいだに見い出されるが、基底膜の肥厚は軽度なもの。

II期：沈着物を埋め込むように基底膜が著しい肥厚を示すもの。なお、この時期には沈着物の上皮側に薄い、断片的な新生基密層の形成が認められる。

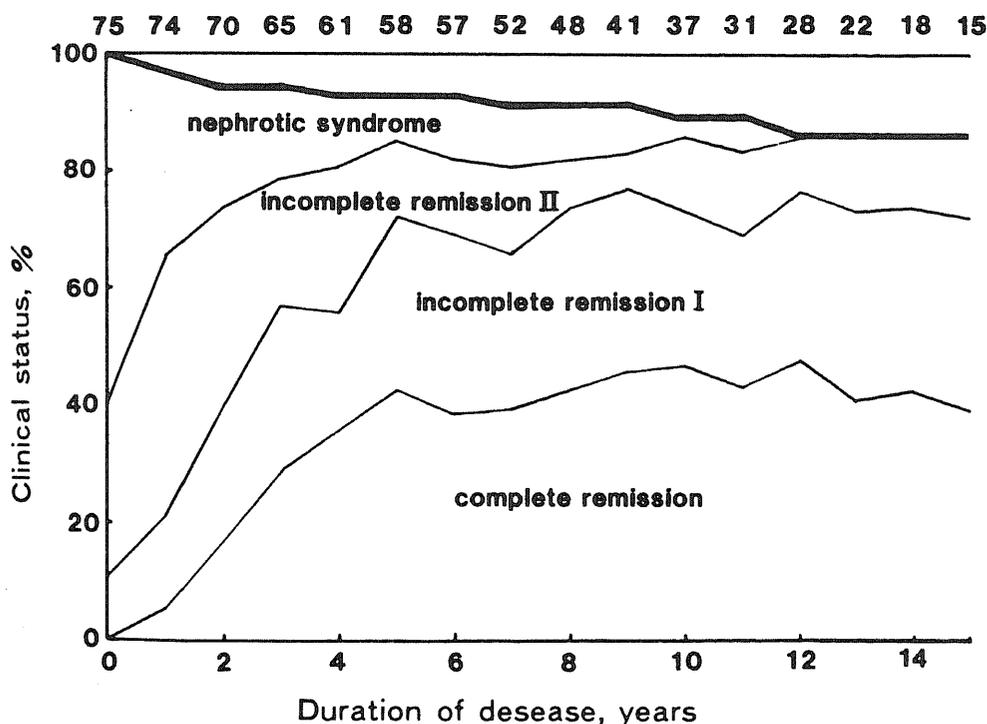


Fig. 1. Long-term clinical course and survival rate of membranous nephropathy. The bold line indicates survival rate including nonrenal death. The thin lines indicate ratios of each clinical category in survivors against the survival rate in each year. The number of patients available for analysis is indicated at the top.

III期：新生ち密層は連続的で厚く、沈着物は基底膜内に位置し、電子密度は基底膜のそれよりも低い。上皮細胞足突起の癒合は軽度で、基底膜の肥厚はII期よりも軽い。

IV期：新生ち密層は正常な厚さとなって、古いち密層と置きかわり、足突起の癒合はみられない。一方、電子密度の低下した沈着物は内皮側に露出している。

腎機能検査：糸球体濾過量(GFR)は、チオ硫酸ナトリウムを1回静注後、30分クリアランスを2回実施し、その平均値で示した。GFRは、正常(GFR $\geq$ 80 ml/min)、低下(80 ml/min>GFR $\geq$ 30 ml/min)、腎不全(30 ml/min>GFR)の3段階に分けた。

治療について：経過中にネフローゼ症候群を合併した52例中50例およびネフローゼ症候群をとまわなかった23例中9例の計59例に対して、副腎皮質ホルモン単独または免疫抑制薬との併用療法を行った。副腎皮質ホルモンは、初期量としてプレドニゾン(prednisolone)換算量で1日20~40 mgを4~8週間投与し、以後1~2週間隔で5~10 mgずつ漸減し、1日5~10 mgを維持量とした。なお投与期間は2カ月~19年、平均27カ月であった。免疫抑制薬としてはサイクロフォスファミド(cyclophosphamide)を1日50~100 mg、1~24カ月、平均5カ月にわたって36例に投与した。なお、サイクロフォスファミドは、昭和52年以降は

使用しなかった。

推計学的処理： $\chi^2$ 検定・Wilcoxon - Mann - Whitney 順位検定を用いた。また生存率の算出はPetoら<sup>11)</sup>の方法によった。そのさい透析例は腎死例として扱った。

成 績

1) 臨床症状の推移について：初診時にネフローゼ症候群を呈していた症例は45例(60.0%)、不完II型が20例(26.7%)、I型が10例(13.3%)であった(図1)。不完症例のうち、経過中にネフローゼ症候群を呈したものが7例あったことより、経過中に少なくとも1回ネフローゼ症候群を呈したことのあった症例の合計は52例(69.3%)であったことになる。図1は発症が確認された時点よりの生存率および臨床症状の推移を示したものである。これより明らかなように、5年生存率93.0%、10年生存率88.9%、15年生存率85.5%であった。一方臨床症状については、経過とともに寛解例の増加する傾向がみられた。しかし、この傾向はほぼ5年で固定し、以後は経過を追っても著変はみられず、最終的には完全寛解例が約45%、不完I型が約30%、残りの約10%が不完II型あるいはネフローゼ状態となった。このうち完全寛解および不完I型例を合わせたものは約75%であった。

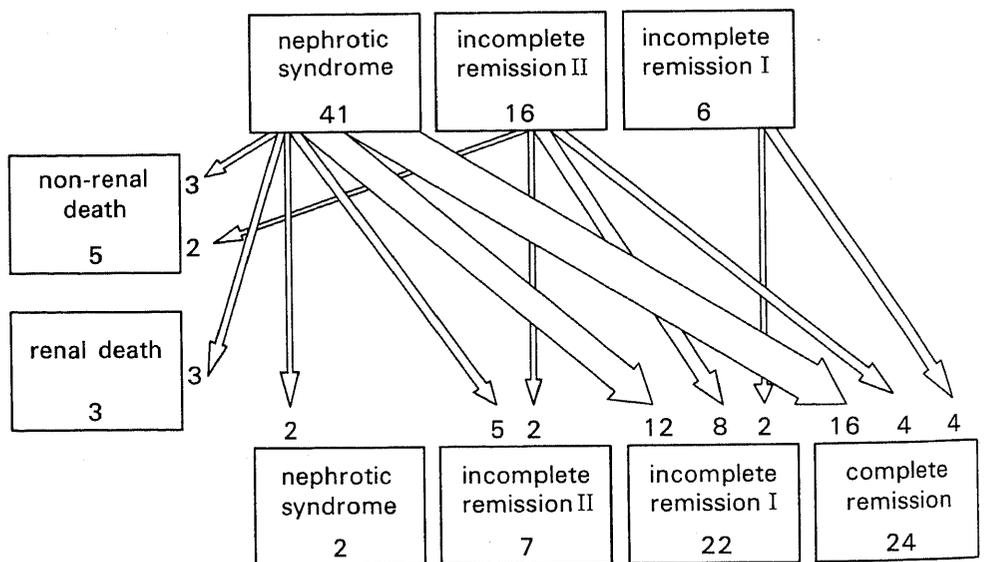


Fig. 2. Long - term outcome of clinical status in 63 patients with membranous nephropathy followed longer than five years. Arrows indicate changes of clinical status from the onset of the disease (upper) to the end of the follow - up period (lower).

また、5年以上経過を追跡しえた63例に限って、臨床症状の推移をみると(図2)、発症時ネフローゼ症候群を呈していたものが41例(65.1%)、不完II型16例(25.4%)、不完I型6例(9.5%)であったが、追跡終了時には完全寛解が24例(38.1%)、不完I型22例(34.9%)となり、この2群が全体の73%を占めるようになっていた。

2) 腎機能の推移について：図3はGFRの推移を示したものである。生存率についてはすでに述べたが、腎死例のみを死亡例とした生存率をみると、5年後が97.0%、10年後が94.7%であった。また、GFRが80 ml/min以上の腎機能正常例は、発症時には81%、5年後が約75%、10年後が約65%、15年後が約55%であり、きわめて緩徐ではあるが、しだいに減少する傾向が認められた。

一方、腎機能を5年以上追跡しえた52例について、その推移をみると(図4)、発症時には正常例が39例(75%)、低下例11例(21.2%)、腎不全2例(3.8%)

であったが、追跡終了時には正常例は35例(67.3%)、低下例9例(17.3%)、また死亡例が8例(15.4%)であった。このうち腎死例は3例(5.8%)であり、2例は発症後2年および4年で死亡し、残りの1例は10年後に透析に移行した。腎死以外の死亡5例の死因は、クモ膜下出血、急性前骨髄性白血病、胃癌、心疾患、自殺がそれぞれ1例ずつであった。

3) 腎機能に影響を及ぼす因子について：ネフローゼ症候群の持続期間と腎機能の推移との関係を見ると(図5)、2年以上持続した症例では、腎機能低下例が多くみられた(P=0.0073)。

4) 治療効果について：副腎皮質ホルモン投与後5年以上経過を追跡しえた56例について、投与期間と追跡終了時の臨床症状および腎機能との関係を検討したが、これらのあいだには関連が認められなかった。また免疫抑制薬との併用投与の効果については、併用群で完全寛解率の高い傾向がみられたが、明らかな差異は認められなかった(図6)。なお前述の悪性腫瘍によ

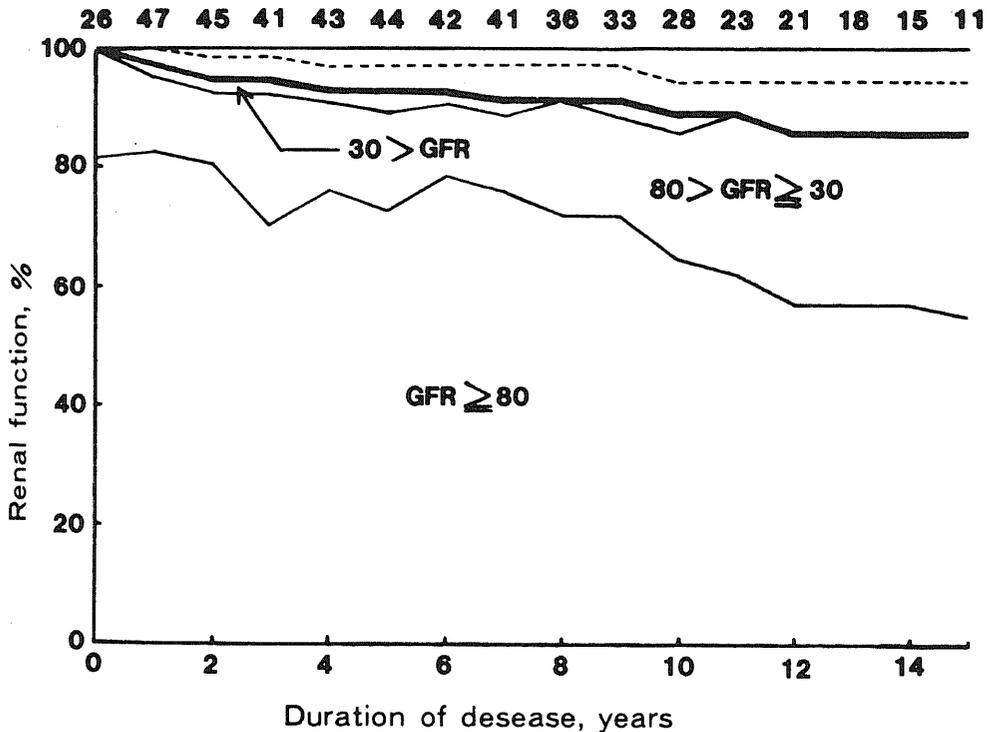


Fig. 3. Long - term course of renal function in membranous nephropathy. The bold line indicates survival rate, and the dotted line indicates survival rate excluding nonrenal death. Renal function of survivors was divided into three categories according to glomerular filtration rate (GFR). Ratio of each category is shown against the survival rate. The number of patients available for analysis is indicated at the top.

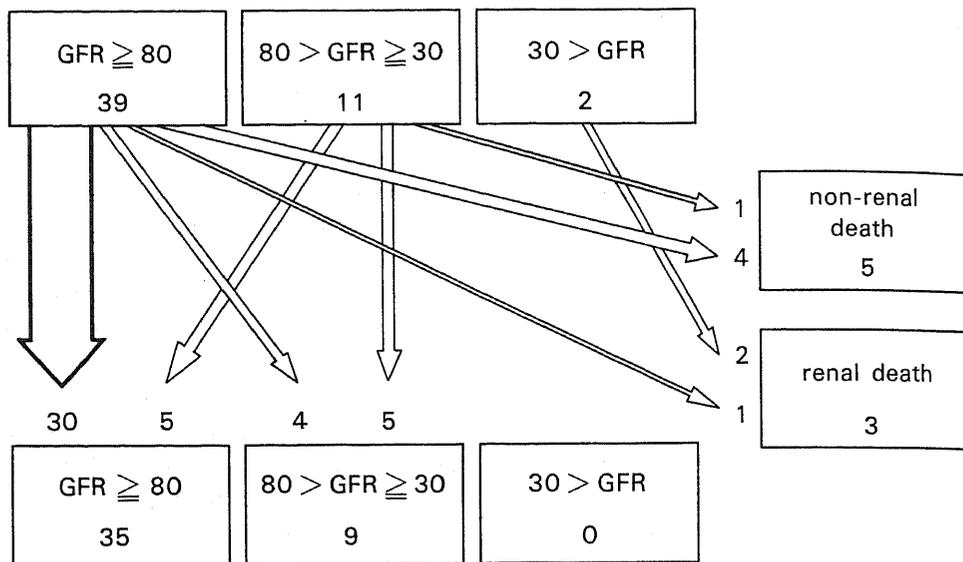


Fig. 4. Long-term outcome of renal function (GFR) in 52 patients with membranous nephropathy, whose GFR were followed longer than five years. Arrows indicate changes of GFR from the first (upper) to the final (lower) determination.

る2死亡例はいずれも免疫抑制薬投与例であった。

5) 再燃について：追跡期間中に22例で再燃がみられた。図7は寛解後再燃までの期間とその累積数を示したものである。3年までに半数の11例が再燃したが、以後も長期の寛解後に再燃する症例があり、最長例は18年後に再燃した症例であった。なお追跡終了時にネフローゼ症候群を呈していた2例はいずれも再燃例であった。再燃頻度を副腎皮質ホルモン投与群と非投与群に分けて検討すると、5年以上追跡しえた60例のうち、再燃例は投与群の40例中11例(27.5%)に、また非投与群の20例中11例(55%)にみられ、投与群では少ない傾向が認められた( $P < 0.05$ )。さらに、寛解持続期間は投与群で明らかに長かった( $P = 0.02$ )。

6) 病理形態学的所見と予後との関係：図8は光顕による係蹄壁肥厚の程度と、腎生検施行後5年以上経過を追跡しえた症例の追跡終了時の臨床症状とを対比したものであるが、各群の寛解率のあいだには有意差は認めなかった。また腎機能に関しても同様に検討したが関連は認められなかった。

つぎに電顕観察による病期と発症からの期間および臨床症状との関係を検討した(図9)ところ、I期、II期の症例はネフローゼ状態あるいは不完II型の状態のものが多く、発症からの期間は大部分が2年以内であった。これに対しIII期およびIV期の症例では完全寛解あるいは不完I型であり、全例とも発症より2年以上

の期間を経ていた。またI~IV期の沈着物が混在してみられた症例では蛋白尿が長期に持続していた。

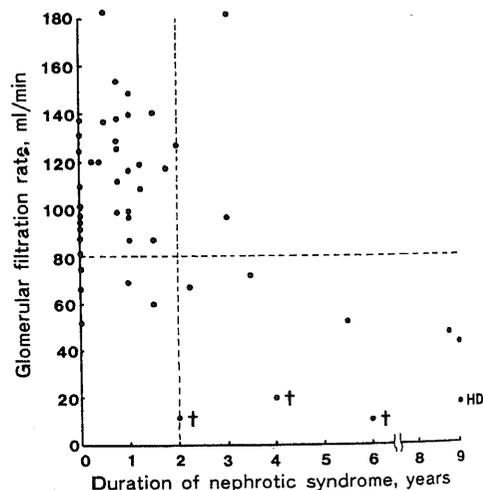


Fig. 5. Relationship between duration of nephrotic syndrome and outcome of renal function in patients with membranous nephropathy followed longer than five years.

+ : death HD : hemodialysis

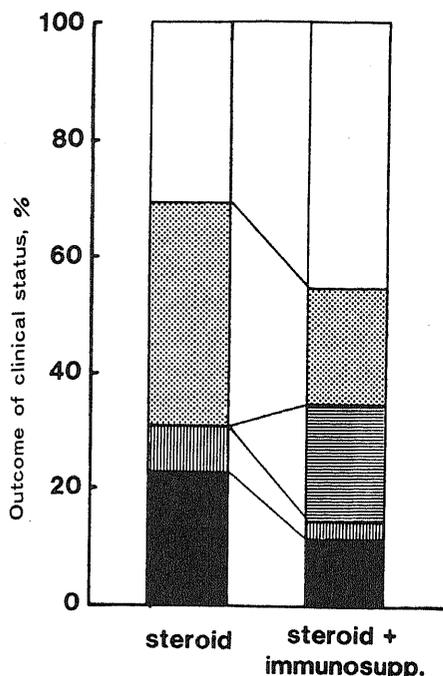


Fig. 6. Effect of steroid with or without immunosuppressant on clinical course. Forty-eight patients followed longer than five years after treatment were available for analysis.

□ : complete remission,  
 ▨ : incomplete remission I,  
 ▤ : incomplete remission II,  
 ▥ : nephrotic state,  
 ■ : death or dialysis,  
 immunosupp.: immunosuppressant.

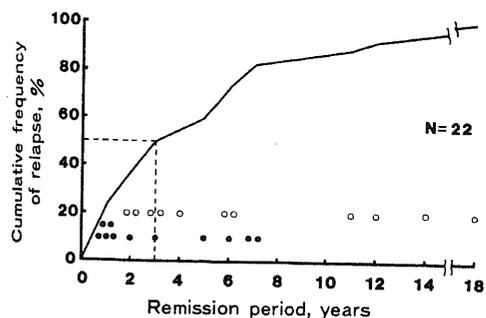


Fig. 7. Cumulative frequency of relapse. Circles indicate actual incidence of relapse in treated (open circle) or untreated (closed circle) patients.

考 察

膜性腎症の予後に関する従来の報告によれば、平均約5年の追跡調査における完全寛解率は23~25%と低く、19~50%の症例で腎機能の低下がみられ、20~50%が死亡するといわれていることより、<sup>6)9)10)12)~14)</sup>本症は、長い経過のうちにしだいに進行する予後不良な疾患であるとの見解が一般的であった<sup>7)</sup>。事実、Rowら<sup>6)</sup>の66例に関する平均6.5年の追跡調査結果をみると、5年生存率が84%、10年生存率が50%と報告されている。また、Ramzyら<sup>15)</sup>の35例についての平均14年の追跡結果では、発症後約15年で50%が死亡すると記載されている。

しかし、今回われわれが示した成績では完全寛解率が45%と高率であったうえに、不完I型をも合せた寛解率は実に75%に達し、きわめて良好な成績であった。また、生命に対する予後についても5年生存率が93.0%、10年生存率が88.9%、15年生存率が85.5%と良好であった。さらに本症に起因した腎不全が直接

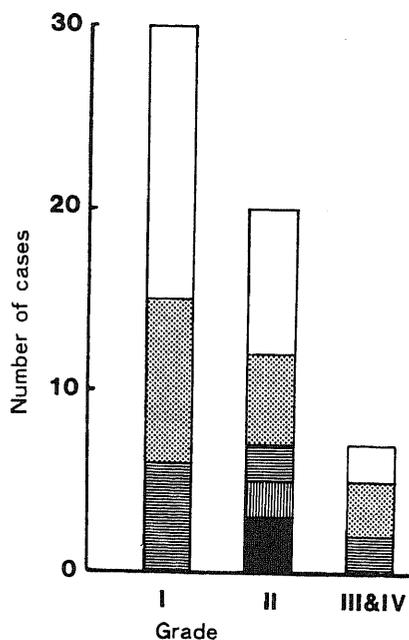


Fig. 8. Relationship between long-term outcome of clinical status and glomerular capillary wall thickening observed by a light microscope.

□ : complete remission  
 ▨ : incomplete remission I,  
 ▤ : incomplete remission II,  
 ▥ : nephrotic state,  
 ■ : death or dialysis.

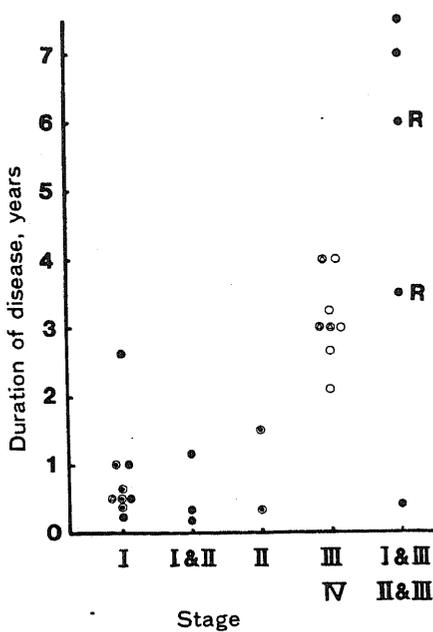


Fig. 9. Relationship among duration of disease, clinical state and histological stage observed by an electron microscope.

○ : complete remission, ⊙ : incomplete remission I, ⊚ : incomplete remission II, ● : nephrotic state R : relapse

の死因となった症例のみを死亡とみなした場合には、生存率は10年後であっても94.7%と高かった。なお、今回の成績に関しては、追跡率が97.4%と高いこと、ならびに長期追跡例が多いことより、十分評価に耐えるものと考えている。

われわれの成績がこのように良好であった理由として、いくつかの因子が考えられる。まず第1点として、ネフローゼ症候群を呈さない症例では予後は良好であるとされているが、<sup>9)10)12)16)</sup>われわれの成績では、ネフローゼ症候群を呈した症例は69.3%と少なかったことがあげられる。この点に関するRowら<sup>9)</sup>の517例の集計によれば、本症の約84%がネフローゼ症候群を呈したと記載されている。しかし、一方では、Beregiら<sup>16)</sup>の成績の如く、本症の260例中検診で蛋白尿を指摘されたのみで自覚症状を伴わない症例が44.4%を占めていたとの報告もみられる。すでに木田らも報告したごとく<sup>17)</sup>、本症は潜行性に発症し、一般に自覚症状に乏しく、自ら医療施設を訪れるような症例は重症例が多い。諸外国の報告に比べわれわれの症例に非ネフローゼ症例の多かった理由として、本邦では検診制度が広くゆきわたっていること、ならびに容易に検査をうけられ

るように医療制度が整っていることが大きな原因と考えられる。

ところで、われわれの成績をみると、発症後約5年までは寛解傾向がみられるが、以後はほぼ平衡状態ないしは固定状態に入ることがわかる。したがって、本症の寛解率を判定するには、5年以上経過を追跡した症例のみを対象として検討するのがよりよいものと考えられる。そこで、われわれの症例で、5年以上経過を追跡した症例のうち、ネフローゼ症候群を呈した41例について、その寛解率をみたところ、完全寛解が16例(39%)、不完I型が12例(29.3%)であり、両者を合わせると68.3%とやはり高い寛解率であった。したがって良好な寛解率を、ネフローゼ症候群を呈した症例が少なかったことのみでは説明しえない。

第2点として、われわれの症例では副腎皮質ホルモン単独あるいは免疫抑制薬との併用療法をうけた症例が多かったことが高い寛解率と結びついた可能性が考えられる。しかし、本症に対する副腎皮質ホルモンや免疫抑制薬の効果については、効果を認めなかったとする成績が多いが、<sup>3)-6)9)10)13)15)</sup>一方では有効とする成績もみられ、<sup>18)-21)</sup>現時点ではこれら薬物の有効性に関して諸家の一致した見解がえられるにはいたっていない。その最大の理由は、すでにTörnrothらが指摘し、<sup>22)23)</sup>われわれも報告したごとく<sup>24)</sup>、本症の主要病変である係蹄壁病変の特異性に起因しているものと思われる。つまり、この基底膜病変は、本来修復可能な病変であるが、その修復に要する期間が2~5年(図9)と長期間を要することにくわえて、症例によりその期間が著しく異なること、ならびに修復の途中でかなりの頻度で増悪のみられることなどを特徴としている。したがって、膜性腎症では寛解がえられるまでに長期間を要することより、効果判定時期の決定が困難であり、くわえて自然寛解と薬物治療による寛解導入との区別も難しく、治療効果の判定に不一致が生ずるものと思われる。今回の検討でも、副腎皮質ホルモンならびに免疫抑制薬の寛解導入効果は明らかにしえなかった。しかし、治療例では明らかに再燃が抑制されたことより、目下のところ寛解導入に対しても有効なものとして推測している。

以上に述べたごとく、われわれの症例で寛解率、生存率が高かったのは、これらの因子が相俟つての結果と考えている。

ところで、本症の腎機能の推移をみると、経過を追うにつれて低下例が増える傾向にあった。これは、先に述べた臨床症状の経過とは一見矛盾する成績のようにみえるが、この不一致は、本症の係蹄壁病変ならびにその修復過程の特異性により説明しうる。すなわち、

基底膜上皮下に免疫複合体 (IC) が沈着すると、これに反応して基底膜が肥厚する。しかし、IC 沈着が短期間であれば基底膜病変は修復されるはずであるが、長期間持続する場合あるいは一旦停止した後に再沈着を起こすような場合には基底膜肥厚はさらに進み、ついには係蹄血管腔の狭細化をきたし、GFR が低下するようになるものと考えられる。このような状況にあっても IC 沈着が停止すれば、著しく肥厚した基底膜のさらに上皮側に再び密層が形成され、その結果尿蛋白は減少するが、腎機能は低値を持続することになる。したがって、上述のごとく一見矛盾した結果がえられることになるものと解される。

結局のところ、本症の予後は基底膜病変修復の速さと、IC 沈着の程度との2つの要因によって決定されるものと考えられるが、前者については、いまだ個体差や病変の性状による差異が指摘されていないことにより、後者の方がより重要な意味をもっているものと推測される。一方、すでにわれわれが指摘したごとく<sup>25)</sup>、寛解傾向に乏しい症例では、基底膜に IC が重層している所見が見出されるが、このことは上記の推測を裏づけるものであろう。

実際の臨床では、くり返す IC 沈着は、ネフローゼ症状の持続として臨床像に反映されることになるものと思われるが、われわれの成績からは2年を越えて持続するネフローゼ症例は予後が不良なものと考えられた。ただし、多くの症例での状況は異なり、従来の成績と比べ、きわめて良好な経過をたどった。このことは、本症ではかなりの症例で、IC 沈着が比較的短期間で停止してしまうことを示すものと考えられる。

目下のところ、本症の病因に関しては不明であり、治療法も確立されるにいたっていない。しかし、本研究により、本症の臨床経過の特徴が明らかとなり、かつ本症の予後が従来考えられていたほどには非観的なものではないことが判明した。ただし、一部にはネフローゼ症状が持続し、腎不全にまで進行する症例がみられることより、このような症例の的確な把握と適切な治療法の確立が今後に残された課題であると考えられる。

## 結 論

原発性膜性腎症 75 例について追跡調査 (平均 10 年) を行い、以下の成績をえた。

- 1) 膜性腎症の生命予後は、5 年生存率 93.0%、10 年生存率 88.9%、15 年生存率 85.5% と良好であった。
- 2) 臨床症状は発症後 5 年までは改善がみられ、それ以後はほぼ固定し、完全寛解および不完全寛解 I 型を合わせた最終的な寛解率は約 75% と良好であった。

3) 一方、腎機能に関しては、GFR が 80 ml/min 以上の症例は、5 年後約 75%、10 年後 65%、15 年後が約 55% であり、きわめて緩徐ではあるが経過とともに低下例の増加する傾向がみられ、かつネフローゼ症状が 2 年を越えて長期に持続する症例では、腎不全に進行するものが多かった。

4) 副腎皮質ホルモンは再燃の防止に有効であると考えられたが、免疫抑制薬の併用効果は明らかではなかった。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜った服部信教授、直接の御指導、御教示を賜った木田寛講師に対し衷心より深謝の意を表します。また終始御協力と御援助を戴いた第一内科腎臓グループの諸先生に深く感謝致します。

なお、本研究の一部は、厚生省特定疾患腎糸球体障害調査研究班の研究費によったことを付記し、感謝の意を表します。

## 文 献

- 1) 木田寛・安部俊男・友杉直久・谷吉雄・齊藤弥章・朝本輝夫・服部信：ネフローゼ症候群 300 例の経験。内科, 46, 1035 - 1039 (1980).
- 2) Cameron, J. S.: Histology, Protein clearance and response to treatment in the nephrotic syndrome. Br. Med., J. 4, 352 - 356 (1968).
- 3) Hayslett, J. P., Kashgarian, M., Bensch, K. G., Spargo, B. H., Friedman, L. R. & Epstein, F. H.: Clinicopathological correlations in the nephrotic syndrome due to primary renal disease. Medicine, 52, 93 - 120 (1973).
- 4) Forland, M. & Spargo, B. H.: Clinicopathological correlations in idiopathic nephrotic syndrome with membranous nephropathy. Nephron, 6, 498 - 525 (1969).
- 5) Pollak, V. E., Rosen, S., Pirani, C. L., Muehrcke, R. C. & Kark, R. M.: Natural history of lipid nephrosis and of membranous glomerulonephritis. Ann. Intern. Med., 69, 1171 - 1196 (1968).
- 6) 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. Q. J. Med., 44, 207 - 239 (1975).
- 7) Cameron, J. S., Cohen, J. J. & Kassirer, J. P.: Pathogenesis and treatment of membranous nephropathy. Kidney Int., 15, 88 - 103 (1979).
- 8) Hardwicke, J., Blainey, J. D., Brewer, D. B., Soothill, J. F.: The nephrotic syndrome. Proc. 3rd Int. Congr. Nephrol. (Washington), Vol 3, p69 - 82,

Karger, Basel, 1966.

- 9) Franklin, W. A., Jennings, R. & Earle, D. P.: Membranous glomerulonephritis: Long-term serial observation on clinical and morphology. *Kidney Int.*, 4, 36 - 56 (1973).
- 10) Noel, L. H., Zanetti, M., Droz, D. & Barbenel, C.: Long-term prognosis of idiopathic membranous glomerulonephritis, study of 116 untreated patients. *Am. J. Med.*, 66, 82 - 90 (1979).
- 11) Peto, R., Pike, M. C., Armitage, P., Breslow, N. E., Cox, D. R., Howard, S. V., Mantel, N., McPherson, K., Peto, J. & Smith, P. G.: Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. Analysis and examples. *Br. J. Cancer*, 35, 1 - 39 (1977).
- 12) Erwin, D. T., Donadio, J. V. & Holley, K. E.: The clinical course of idiopathic membranous nephropathy. *Mayo Clin. Proc.*, 48, 697 - 712 (1973).
- 13) Gluck, M. D., Gallo, G., Lowenstein, J. & Baldwin, D.: Membranous glomerulonephritis. Evolution of clinical and pathologic features. *Ann. Intern. Med.*, 78, 1 - 12 (1973).
- 14) Pierides, A. M., Malasit, P., Morley, A. R., Wilkinson, R., Uldall, P. R. & Kerr, D. N.: Idiopathic membranous nephropathy. *Q. J. Med.*, 46, 163 - 177 (1977).
- 15) 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).
- 16) Beregi, E. & Varga, I.: Analysis of 260 cases of membranous glomerulonephritis in renal biopsy material. *Clin. Nephrol.*, 2, 215 - 221 (1974).
- 17) 木田寛・武内重五郎: 膜性糸球体腎炎の予後, 総合臨床, 21, 2494 - 2503 (1972).
- 18) 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).
- 19) Rastogi, S. P., Hart - Mereer, J. & Kerr, D. N. S.: Idiopathic membranous glomerulonephritis in adult: remission following steroid therapy. *Q. J. Med.*, 38, 335 - 350 (1969).
- 20) Bolton, W. K., Atuk, N. O., Sturgill, B. C. & Westervelt, F. B.: Therapy of the idiopathic nephrotic syndrome with alternate day steroids. *Am. J. Med.*, 62, 60 - 70 (1977).
- 21) Coggins, C. H., Pinn, V., Glasscock, R. R., Cotran, R., Cohen, J., Churg, J., Burkholder, P. & Lemann, J.: A controlled study of short-term prednisone treatment in adult with membranous nephropathy. *N. Engl. J. Med.*, 301, 1301 - 1306 (1979).
- 22) Törnroth, T. & Skrifvars, B.: The development and resolution of glomerular basement membrane changes associated with subepithelial immune deposits. *Am. J. Pathol.*, 79, 219 - 236 (1975).
- 23) Törnroth, T., Talqvist, G., Pasternack, A. & Linder, E.: Nonprogressive, histologically mild membranous glomerulonephritis appearing in all evolutionary phases as histologically "early" membranous glomerulonephritis. *Kidney Int.*, 14, 511 - 521 (1978).
- 24) 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).
- 25) 朝本輝夫・横山仁・越野慶隆・斉藤弥章・谷吉雄・友杉直久・安部俊男・木田寛・服部信: 膜性腎症における予後の推定. 第24回日本腎臓学会総会(東京)にて発表. (1981).

**Long-term Prognosis of Membranous Nephropathy** Teruo Asamoto, Department of Internal Medicine (1) (Director: Prof. N. Hattori), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920 - J. Jusen Med. Soc., **91**, 314-323 (1982)

**Key words:** Membranous nephropathy, Nephrotic syndrome, Survival rate, Long-term Prognosis.

#### **Abstract**

Follow-up studies for an average of ten years were carried out in seventy-five patients with membranous nephropathy. The actuarial survival rates at the 5th, 10th and 15th year were 93.0, 88.9 and 85.5 per cent, respectively. Eight patients died including 3 renal deaths. The clinical status at the onset presented a nephrotic syndrome in 60 per cent of the patients, incomplete remission II (urinary protein 1.0-3.5 g per day) in 26.7 per cent and incomplete remission I (urinary protein < 1.0 g per day) in 13.3 per cent. During the follow-up period 52 patients showed the nephrotic syndrome at least once. The clinical status gradually improved until the 5th year, when the improvement blunted, and thereafter the clinical status remained unchanged. In this stable phase, about 45 per cent of the patients exhibited complete remission, about 30 per cent incomplete remission I, and about 10 per cent incomplete remission II or nephrotic state. Eighty-one per cent of the patients had normal renal function ( $GFR \geq 80$  ml/min) at the onset, but the rate was gradually reduced to about 75, 65 and 55 per cent at the 5th, 10th and 15th year, respectively. Renal function was frequently reduced ( $GFR < 80$  ml/min) in the patients with the nephrotic syndrome prolonged more than 2 years. Prednisolone therapy was beneficial to prevention of relapse, but it did not show any significant improvement in the clinical feature even by adding cyclophosphamide. It is concluded that the long-term prognosis of membranous nephropathy is fair as far as the present study is concerned.