

主論文の要旨

**Smoking Is a Risk Factor for the Progression of  
Idiopathic Membranous Nephropathy**

〔喫煙は特発性膜性腎症の腎予後のリスク因子である〕

名古屋大学大学院医学系研究科 分子総合医学専攻  
病態内科学講座 腎臓内科学分野

(指導：松尾 清一 教授)

山口 真

## 【緒言】

特発性膜性腎症 (Idiopathic membranous nephropathy: IMN) は、成人ネフローゼ症候群の中で、最も頻度の高い疾患である。IMN における腎予後のリスク因子として、高齢、男性、腎生検時血清 Cr 値高値、高度蛋白尿の持続などが報告されているが、喫煙の影響について検討された報告は少ない。喫煙が慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease: CKD) の発症と進行のリスク因子であることは、一般住民を対象としたコホート研究によって示されてきた。しかし、IMN が喫煙の影響を同様に強く受けるかどうかは不明である。そこで今回、IMN において喫煙が腎予後のリスク因子になるかどうかを明らかにすべく、検討を行った。

## 【対象及び方法】

研究デザインは後方視的コホート研究。2003 年から 2012 年までの 10 年間に名古屋大学病院及び関連病院 10 施設で施行した腎生検のなかで、成人発症 (腎生検時年齢 18 歳以上) の IMN と診断された 171 例を対象とした。腎生検時の喫煙状況 (現在喫煙者、前喫煙者、非喫煙者)、喫煙開始及び禁煙時期、一日当たりの喫煙量について情報収集した。主要アウトカムは、eGFR30%減少までの期間、副次アウトカムは初回の完全寛解 (尿蛋白 0.3 g/日未満 (0.3 g/gCr 未満に相当) までの期間とした。統計学的解析については、2 群間の差の検定には Wilcoxon の順位和検定、又は Fisher の直接確率計算法を用い、累積寛解率は Kaplan-Meier 法を用いて算出し、生存曲線の群間比較は Log-rank 法を用いた。喫煙とアウトカムとの関連性については、Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析で評価した。

## 【結果】

171 例の IMN 患者において、108 例(63.2%)が非喫煙者、28 例(16.4%)が前喫煙者、35 例(20.5%)が現在喫煙者であった。臨床的特徴について、非喫煙者と喫煙者 (現在喫煙者/前喫煙者) との間で比較検討を行った (Table1)。両群間で血清アルブミン値、eGFR、血圧、治療の種類などに有意差は認められなかったが、喫煙者では男性の割合が有意に高く (P<0.001)、尿蛋白が有意に多く認められた(P=0.025)。中央値 37 ヶ月 (四分位範囲,16-71) の観察期間中に、37 例(21.6%)が eGFR30%減少を来し、2 例(1.2%)が末期腎不全に至った。

eGFR30%減少からの回避率については、喫煙者で有意に低いことが示された (P=0.012; Fig1)。

一方、103例(60.2%)が完全寛解に到達した。ベースラインから完全寛解までの期間は中央値 14ヶ月 (四分位範囲,6-25) であった。累積寛解率については、両群間で有意差は認められなかった (P=0.570)。

eGFR30%減少の予後因子を検討するために、Cox比例ハザードモデルによる多変量解析を行ったところ、現在喫煙者(補正ハザード比 [HR], 7.81 [95%信頼区間 (confidential interval: CI), 3.17-19.7])と、女性(補正HR, 3.58 [95% CI, 1.87-8.00])

において、有意な関連性が示された (Table2)。また、一日喫煙本数(補正HR, 1.62 [95% CI, 1.16–2.27] 10本/日当たり)と、累積喫煙本数  $\geq 40$  pack-years (補正HR, 5.56 [95% CI, 2.17–14.6])は、eGFR30%減少の重要な予後因子であり、喫煙が用量依存的に eGFR30%減少を予測することが示された (Table3)。

完全寛解の予後因子に関しても、Cox比例ハザードモデルによる多変量解析を行ったところ、ステロイド単独群(補正HR, 2.15 [95% CI, 1.17–3.84])とシクロスポリン併用群(補正HR, 2.90 [95% CI, 1.68–5.00])が完全寛解の予後予測因子であることが示された (Table4)。一方、喫煙と完全寛解の間には有意な関連性は示されなかった。

### 【考察】

日本人の IMN において、喫煙が用量依存的に腎予後のリスク因子であることが示された。尚、前喫煙者はリスク因子として同定されなかったことから、禁煙の重要性が示唆された。

CKD 患者において、喫煙は尿蛋白の発症や腎機能障害進行に関連するとの多数の報告がある。しかし、個々の疾患に対して喫煙が同様に影響するかどうかについては不明である。原発性糸球体腎炎における検討は少ないが、IgA 腎症では喫煙と腎予後との関連性が示されている。IMN に関しては、ケースコントロール研究によって検討された報告があるものの、喫煙と腎予後との間に有意な関連性は示されなかった。しかしその研究では腎予後の重要な予後因子であるベースラインの腎機能や蛋白尿が調整されておらず、研究デザイン上問題があったと考えられる。

治療に関しては、2012 年 KDIGO 国際ガイドラインではシクロフォスファミドが第一選択として推奨されている。しかし本研究ではシクロフォスファミドの使用例は無く、ステロイドとシクロスポリンの併用例が多かったことから、海外と本研究との治療パターンが異なっている可能性があり、結果の解釈には注意を要する。

これまで男性は IMN の腎予後のリスク因子として考えられてきたが、本研究では女性でのリスクが高いことが示された。その理由の一つとして、先行研究では喫煙の影響が考慮されておらず、男性のリスクが過大評価されていた可能性が考えられる。また、本研究での女性患者は先行研究に比較して高年齢であり、閉経後の患者が多く含まれていることが示唆される。閉経後の女性は CKD のリスク因子であるという報告があることから、高齢女性ではネフローゼ症候群の影響を強く受けやすく、腎機能悪化に繋がった可能性が考えられた。

IMN において喫煙が腎機能悪化をもたらす機序については、詳細なメカニズムはわかっていないが、ネフローゼ症候群では抗酸化作用の低下がもたらされ、酸化ストレス下にあるため、そこに喫煙による酸化ストレスが加わることで、血管内皮細胞障害を引き起こし、腎機能悪化をきたすと推測されている。

### 【研究の限界】

自己報告による喫煙状況は情報バイアスとなる。また、禁煙後の影響についてはサ

サンプル数が少ないため評価が困難であった。

**【結論】**

IMN の腎予後において、喫煙は用量依存的に重要なリスク因子であることが示された。治療において禁煙が重要である可能性が示唆された。