

# 最新常見成人原發性腎病症候群致病機轉及治療

郭嘉文<sup>1,2</sup> 陳金順<sup>3,4</sup>

國軍台中總醫院 <sup>1</sup>內科部 <sup>2</sup>腎臟科  
三軍總醫院 <sup>3</sup>內科部 <sup>4</sup>腎臟科

## 摘要

全球末期腎病變進入透析患者與日俱增，在臺灣亦是如此。根據台灣腎臟醫學會資料，造成末期腎病變最常見的原因依序為腎絲球疾病、糖尿病腎臟病及高血壓性腎病變。其中，腎絲球疾病依臨床表現可區分診斷為腎炎症候群或腎病症候群。腎病症候群為一綜合表現的診斷須包含蛋白尿、低白蛋白血症、水腫及血脂肪過高。造成的原因可以來自原發性及續發性原因，其中原發性約占80%。而臺灣最常見成人原發性腎病症候群包含有：微小腎絲球疾病、膜性腎絲球病變及局部節段型腎絲球硬化症。近年來對此三大原發性疾病的研究有頗多進展。另外Kidney Disease: Improving Global Outcome這一全球性非營利機構，也於2012揭櫫新的治療原則。故本文章將著重於此些病生理機轉上的新發展及對新的治療原則做一介紹。

**關鍵詞：**腎病症候群(Nephrotic syndrome)  
微小腎絲球疾病(Minimal change disease)  
膜性腎絲球病變(Membranous nephropathy)  
局部節段型腎絲球硬化(Focal segmental glomerulosclerosis)

## 前言

慢性腎衰竭進入透析患者與日俱增。依據2011年台灣腎臟醫學會透析登錄資料顯示，最常造成末期腎衰竭的三個病因發生率依序是糖尿病腎病變、腎絲球疾病及高血壓性腎病變；而盛行率方面仍以腎絲球疾病為第一。腎絲球受損的原因甚多，故診斷及分類方式也較為複雜，且因近年來針對原發性腎絲球疾病致病機轉也有新的發展。2012年Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)更公布新的治療原則。因此，我們將腎絲球疾病的分類方

式，診斷及定義加以整理及介紹，使讀者較容易理解。並針對常見成人原發性腎病症候群，介紹其最新致病機轉及治療發展。

## 腎絲球疾病的分類：

腎絲球疾病可依其病理表徵，臨床表徵及致病原因作分類。但依據Chadban SJ等人建議<sup>1</sup>，依臨床表徵分類最容易理解，也最常為臨床醫師所使用。不熟悉的情況下，如一開始就去區分原發性或續發性問題，就可能於鑑別診斷上出現困擾。故筆者依此原則做出(圖一)供讀者參考。如圖一，腎絲球受損後的臨床表

現，主要以五大臨床表徵為主：腎炎或腎病症候群、快速進行性腎絲球腎炎、無症狀血尿或蛋白尿及慢性腎絲球腎炎。再以腎病症候群為例，可區分為先天或後天因素所造成。之後再依病理表徵做診斷，而每一診斷才又區分是原發性病因或次發性病因。

## 成人常見原發性腎病症候群介紹：

原發性及次發性腎病症候群成因中，多數為原發性病因所造成。而原發性病因中常見的病理診斷，由三十年前最常見的膜性腎絲球病變，隨著時間及種族不同，報告也有所不同。於白人族群仍以膜性腎絲球病變最為常見，而於黑人族群則以局部節段型腎絲球硬化(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)為主(占50-57%病例)<sup>2,3</sup>。而台灣本身的紀錄也不完全相同，2001年成大的報告，於123位成人原發性腎病症候群腎臟切片中，以微小腎絲球疾病占37.4%，最為常見。膜性腎絲球病變佔27.6%，次之，甲型免疫球蛋白腎病變或腎膈細胞增生腎絲球腎炎佔18.7%第三，而局部節段型腎絲球硬化佔7.5%<sup>4</sup>。但2012年台中榮民總醫院的十年經驗則是膜性腎絲球病變佔29.8%最為常見，微小腎絲球疾病佔17.7%次之，而局部節段型腎絲球硬化則佔12.9%第三，甲型免疫球蛋白腎絲球病變則佔4.3%<sup>5</sup>。而這些差異性，一部分可能來自於病人選擇及腎臟切片的普及

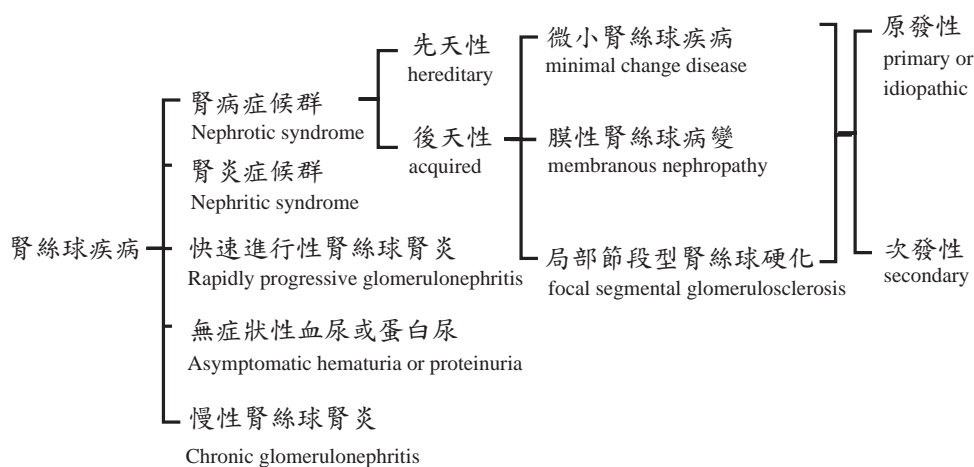
性。總而言之，膜性腎絲球病變，局部節段型腎絲球硬化及微小腎絲球疾病三者，是目前最為常見的成人原發性腎病症候群病因。

## 常見成人原發性腎病症候群致病機轉

微小腎絲球疾病、膜性腎絲球病變及局部節段型腎絲球硬化，三者的致病機轉於過去各有許多不同的論述，但都只能解釋其部分的變化。近年來隨著生物醫學的發展，有許多新的發現，有些發現甚至可能改變腎絲球疾病的診斷方式及治療選擇。所以，我們整理此三種成人原發性腎病症候群近年來於致病機轉上獲得人體證實的發現。希望能對此三種腎絲球疾病有更新的認識，並對日後研究發展提供研究方向。整理如(表一)。

### 一、微小腎絲球疾病

微小腎絲球疾病於光學顯微鏡下看不見有意義病理變化，螢光顯微鏡下也沒有免疫沉積現象，主要是表現於電子顯微鏡下足細胞的足突融合消失。而這樣的病理變化於疾病緩解時也會恢復正常。在過去，因為觀察到當同時感染麻疹時，蛋白尿會獲得緩解，以及微小腎絲球疾病較常併發於何杰氏淋巴瘤及過敏體質患者。所以，它的致病原因一直被懷疑是由T細胞產生某循環因子所造成<sup>6</sup>。累積近年的研究，從患者血液及腎臟病理組織，發現細胞激素活



圖一：腎絲球疾病診斷分類圖表。

化及醣蛋白過度表現，兩個不同的因子，都可形成微小腎絲球疾病的病理變化，並於動物模式獲得證實。加上近來也有許多報告發現微小腎絲球疾病對rituximab這一B細胞B20抗體有不錯治療效果。故認為B細胞可能也扮演角色<sup>7</sup>。這些發現證實微小腎絲球疾病可經由感染過程引發足細胞受損致病。分述如下：

### (一) Interleukin-13 (IL-13)

1995年，首先觀察到腎病症候群患者血中T細胞分泌IL-13，且B細胞表現IL-13受體<sup>8</sup>。且緩解的病人血中IL-13有較低表現，而於復發的病人血中有較高的表現<sup>9,10</sup>。2007年動物模式上，也發現過度表現IL-13大鼠，表現蛋白尿及低蛋白血症，且腎臟病理變化也相同於微小腎絲球疾病<sup>11</sup>。更於2011年發現它的作用，可能是經由刺激足細胞上CD80的表現所造成<sup>12</sup>。但在過度表現IL-13大鼠血中的高濃度IL-13及其相對於增加的蛋白尿量是否相同於人類微小腎絲球疾病的臨床表現情形，受到質疑。而且，此動物模式對於類固醇的治療反應為何？仍是未知。

### (二) angiopoietin-like-4 (Angptl4)

2011年，Clement等人發現，Angptl4在人體微小腎絲球疾病中，血清及腎絲球足細胞上皆有Angptl4表現增加之情形。且其對類固醇治療反應，隨著蛋白尿緩解，Angptl4血中濃度也有下降之反應<sup>13</sup>。並以基因轉殖大鼠，

建立動物模式，證實其與微小腎絲球疾病及蛋白尿的關係。Angptl4是一會分泌於血中的醣蛋白，會抑制酯蛋白酶(lipoprotein lipase)的作用，而造成高三酸甘油酯<sup>14</sup>。而表現增加的Angptl4中，因sialylation不完整而帶有正電荷的部分，是可能造成足細胞塌陷及蛋白尿的原因。故動物實驗中，給予*N*-acetetyl-D-mannosamine (ManNAc)治療，增加細胞內sialic acid，發現可以下降其蛋白尿。因為有此高度相關性，Angptl4也許可用於建立檢測生物標地(biomarker)。而ManNAc用於非免疫抑制治療，也值得再進一步觀察。

## 二、膜性腎絲球病變

膜性腎絲球病變主要病理變化為免疫沉積於基底膜外側，造成光學顯微鏡下腎絲球基底膜增厚。這些免疫沉積包含有IgG4、IgG1及其對抗抗原和造成的活化補體攻擊C5b-9<sup>15</sup>，進而使足細胞破壞及形成蛋白尿。雖然有三分之一膜性腎絲球病變併腎病症候群患者自行達到緩解，但卻有40%患者於十年內達末期腎衰竭<sup>16</sup>。過去認為，造成膜性腎絲球病變的致病機轉，可能是免疫抗體穿過腎絲球基底膜對抗足細胞上或其周邊的抗原，亦或免疫抗體對抗血中陽性帶電抗原或低分子量抗原後穿越腎絲球基底膜上的陰離子電荷阻隔而造成沉積。這樣的可能機轉，也於動物模式Heymann

表一：常見成人原發性腎病症候群致病機轉發展現況

疾病名稱	已知致病機轉	近期發現
微小腎絲球疾病	T細胞因感染或受不正常調控，分泌細胞激素。	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 感染或細胞免疫引發: interleukin-13</li> <li>• 帶正電醣蛋白過度表現破壞電荷阻隔: angiopoietin-like-4</li> </ul>
膜性腎絲球病變	Heymann nephritis model證實抗體穿過腎絲球基底膜結合足細胞及其旁的抗原，形成免疫沉積及補體活化。	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 抗體對抗原位抗原: anti-neutral endopeptidase 抗體, anti-phospholipase A2 receptor 抗體</li> <li>• 抗體對抗帶正電沉積於基底膜的外源蛋白: anti-cationic bovine serum albumin 抗體</li> </ul>
局部節段型腎絲球硬化	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 次發性的腎元減少，腎絲球高壓，感染，藥物造成</li> <li>2. 基因遺傳問題。</li> <li>成人體顯性家族局部節段型腎絲球硬化: <i>FSGS1</i> 及 <i>FSGS2</i>。</li> <li>3. 可能存在的循環因子。</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 基因多型性: <i>MYH9</i> 及 <i>APOL1</i> 基因</li> <li>• 人體發現過度表現的循環因子: cardiotrophin-like cytokine-1 及 soluble urokinase plasminogen activator receptor</li> </ul>

縮寫: *MYH9*, myosin heavy chain 9; *APOL1*, apolipoprotein L-1。

nephritis獲得證實。Heymann nephritis對抗的是位於足細胞足凸上的megalin (gp330)胞飲受體，然而megalin並不表現於人類腎絲球<sup>17,18</sup>。近年來與膜性腎絲球病變相關，而且表現於人類腎絲球上的抗原phospholipase A2 receptor及neutral endopeptidase陸續被發現。此外，血清中cationic bovine albumin及其抗體，也被證實與小孩膜性腎絲球病變相關。這些發現證實了膜性腎絲球病變為一自體免疫疾病，只是形成的原因各有不同。

#### (一) anti-neutral endopeptidase (NEP) 抗體

NEP是位於足細胞上的蛋白，2002年Debiec H.等人首次報告Anti-NEP antibodies出現於新生兒膜性腎絲球病變患者血中，並於出生後數月之後獲得緩解<sup>19,20</sup>。抗體來自於母親。母親本身有NEP基因缺損問題，並不表現NEP且不發病。因前次懷孕經胎盤表現胎兒NEP抗原，母親產生抗體並傳與新生兒，導致發病。日後較大規模評估發現，Anti-NEP抗體與成人膜性腎病變並無相關性<sup>21</sup>。

#### (二) anti-phospholipase A2 receptor (PLA2R) 抗體

2009年，Beck及其團隊發現位於足細胞上的M型PLA2R是造成膜性腎絲球病變的重要抗原，也是目前發現與原發性膜性腎絲球病變相關性較為密切的抗原<sup>22</sup>。70%原發性膜性腎絲球病變患者血中有對抗PLA2抗體，主要是IgG4 subclass。而PLA2R及anti-PLA2R抗體IgG4 subclass更被發現共同沉積於原發性膜性腎絲球病變腎臟組織。而且這樣的血清發現anti-PLA2R抗體及組織共同沉積並未見於次發性的膜性腎絲球病變或其它原發性腎病症候群患者。他們證實了膜性腎絲球病變為一自體免疫疾病。之後一系列實驗發表，從歐洲至中國，anti-PLA2R抗體存在於原發性膜性腎絲球病變患者血中，從52%到82%不等<sup>23-26</sup>。各實驗間，檢測方式及疾病的活性不同，都是可能造成結果差異的原因。有些實驗發現，anti-PLA2R抗體血中濃度與疾病活性有相關；較低anti-PLA2R抗體血中濃度有較快達到緩解的表現。也發現其經免疫治療後，anti-PLA2R抗體

血中濃度下降，先於緩解的發生<sup>27</sup>。

雖然，血中發現有anti-PLA2R抗體及腎臟組織腎絲球足細胞表現有PLA2R，並共同沉積存在於病灶，可證實其與原發性膜性腎絲球病變之相關性。但有報告發現，anti-PLA2R抗體的存在與否並不是決定移植後腎臟復發原發性膜性腎絲球病變的必要因素<sup>28</sup>。另外，因為PLA2R並不表現於老鼠腎臟，所以目前並無動物模式可以證實。造成原發性膜性腎絲球病變的原因是否就是anti-PLA2R抗體，須要更多的證據。隨著檢驗試劑的發展，anti-PLA2R抗體的檢測及其用於診斷或區分原發性或次發性膜性腎絲球病變，或用於治療反應的追蹤及預後的預測，都可獲得更多的資料。anti-PLA2R抗體的檢測已被建議用於腎病症候群的處理流程，但尚不能取代腎臟切片的診斷<sup>29</sup>。

#### (三) anti-cationic bovine serum albumin (cBSA) 抗體

雖然，因為免疫抗體對抗血中陽性帶電抗原或低分子量抗原後穿越腎絲球基底膜，沉積於表皮下，造成膜性腎絲球病變的原理。利用此陽性牛血清白蛋白抗原注射引發之膜性腎絲球病變動物模式，早已被嘗試；但都因其技術及成本而未被廣泛使用，動物模式資料建立較不完整。作者陳金順醫師團隊於2004年發表以正電荷牛白蛋白血清抗原建立小鼠膜性腎絲球病變動物模式，發現劑量及品系是成功的關鍵。利用引發體液性免疫反應較強的ICR及BALB/c兩小鼠品系，較易成功<sup>30</sup>。並以此動物模式建立完整資料及研究。發現其表現的病理變化及生理變化，包含蛋白尿、低白蛋白血症及高酯血症，都與原發性膜性腎絲球病變相似。值得進一步利用於膜性腎絲球病變實驗，找出治療或檢測生物標地<sup>30-32</sup>。2011年，Debiec等人更證實於小孩原發性膜性腎絲球病變病人，其血清中含高量帶正電荷cBSA及抗體，且此帶正電荷cBSA與IgG共同沉積於腎絲球表皮下，該處未有PLA2R表現。然而，成人血清中含有的高量之牛白蛋白血清抗原則帶中性電荷，且未沉積於腎絲球<sup>33</sup>。因而證實正電荷牛白蛋白血清抗原於小孩原發性膜性腎絲球

病變中扮有角色。

### 三、局部節段型腎絲球硬化

FSGS的病理變化有如同微小腎絲球病變的足細胞足突融合消失加上漸進性腎絲球硬化表現。80% FSGS患者為原發性病因。當其合併腎病症候群表現時，50%病人於三到八年內進展成腎衰竭末期<sup>34</sup>。對其研究，目前多利用次發性原因引發的FSGS動物模式觀察，如5/6腎切除、藥物、病毒感染或基因改變等方式<sup>35</sup>。在基因上，家族性FSGS多發生在調控足細胞或其上的蛋白構造如nephrin或podocin的基因缺損，且多於嬰兒或幼年即發病。但於體顯性遺傳的致病基因，如 $\alpha$ -Actin-4和transient receptor potential cation channel 6 (TRPC6)的基因，則於成年才表現出來。針對steroid resistant nephrotic syndrome (SRNS) FSGS患者，進行這些單基因異常檢測，於成人約只有14%比率，故目前只建議於小孩或家族性患者進行檢測<sup>36</sup>。另外，因表現Myosin heavy chain 9及apolipoprotein L-1 (APOL1)的基因多型性造成對FSGS發生的感受性(susceptibility)不同，也被提出。然而，藉由臨床觀察FSGS患者，蛋白尿可因血液經免疫吸附治療或血漿置換而獲得控制，以及其在移植腎臟後的高復發率，它的成因一直被相信與血液中的循環因子有關<sup>37</sup>。於體外實驗，也證實FSGS患者血清可使分離出的腎絲球對白蛋白通透性產生改變，且將血清打入大鼠體內會產生蛋白尿及足細胞足凸扁塌之病理變化，因此相信患者血中有致病循環因子(circulating permeability factors)的存在。

#### (一) 基因與成人局部節段型腎絲球硬化

1. 成人體顯性家族FSGS患者有兩型。分別為1998年發現位於染色體19q13的FSGS1，及於1999年發現位於染色體11q21-22的FSGS2<sup>38</sup>。患者於青少年開始表現蛋白尿、慢性腎衰竭，終至末期。FSGS第一型(FSGS1)是表現足細胞上 $\alpha$ -Actin-4蛋白的ACTN4基因異常所造成；另外，FSGS第二型(FSGS2)則是表現TRPC6的基因TRPC6異常造成。TRPC6為一非選擇性陽離子通道，參與G-protein-coupled受體

及tyrosine kinase受體活化後的細胞內鈣離子增加。TRPC6異常影響足細胞上slit-diaphragm訊息傳遞，造成FSGS表現。

2. 另外，因為臨床觀察非裔美籍有較高比率FSGS患者及腎臟較易衰竭。2008年，Kopp JB等人首先比較其基因與正常對照組，發現位於第22對染色體的MYH9基因多型性是FSGS及高血壓性腎衰竭的危險因子<sup>39</sup>。MYH9基因表現Myosin heavy chain 9，為足細胞上的細胞骨架，且於過去已知其基因突變，將會產生Epstein-Fechtner症候群，表現有FSGS、感覺神經性耳聾及巨血小板低下。2010年，Genovese G.等人更發現同樣位於第22對染色體尾端的APOL1基因有兩種變異型存在於非裔美籍FSGS患者，G1及G2。此兩種變異型G1及G2表現的APOL1可溶解造成非洲睡眠症的寄生蟲Trypanosoma brucei rhodesiense<sup>40</sup>。所以這可能是經過自然篩選存留下來的結果。雖然APOL1變異型如何造成FSGS，目前並不清楚。但於大規模評估下發現，帶有兩個APOL1變異型對偶基因的非裔美籍有較高得病風險；且FSGS患者帶有兩個APOL1變異型對偶基因也會較早發病，且腎衰竭速度較快<sup>41</sup>。

#### (二) 循環因子

1. 2008年，Savin VJ等人分析反覆發作之FSGS患者血漿，發現IL-6中的一員，cardiotrophin-like cytokine-1 (CLC-1)，於患者血中濃度較正常人高出100倍。且於體外實驗，CLC-1可增加腎絲球之白蛋白通透度，給予CLC-1抗體，可使其恢復。另外CLC-1可抑制腎絲球足細胞上nephrin蛋白的表現<sup>37</sup>。

2. 同年，Wei C及其團隊也發現Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR)於足細胞的表現與蛋白尿形成有關<sup>42</sup>。更於2011年發表，2/3成人原發性FSGS病人及55%小孩原發性FSGS病人，血中都有suPAR濃度升高的現象(>3000 pg/ml)<sup>43</sup>。而且，若病人腎臟移植前血中有較高濃度suPAR時，其移植腎也會有較高的復發機率。給予小鼠試驗，suPAR確可造成FSGS的腎臟病理變化及蛋白尿，而這樣的變化是經由活化足細胞上的 $\beta$ 3 integrin所造

成；且這些作用可被suPAR抗體所阻斷<sup>44</sup>。雖然如此，仍有1/3成人FSGS病人未有升高的血中suPAR，且於小孩FSGS病人相關性也並不顯著。也許可能是有其它的循環因子存在，亦或是個體間存在對suPAR反應的差異<sup>45</sup>。所以，suPAR在原發性FSGS上的角色，值得更大規模評估及進一步探討。

## 常見成人原發性腎病症候群最新治療建議及發展：

腎病症候群的治療可分成非免疫抑制治療及免疫抑制治療。非免疫抑制治療包含有飲食控制、限鹽、利尿劑及angiotensin converting enzyme inhibitors或angiotensin receptor blockers的使用。而免疫抑制治療的部份，我們介紹2012年KDIGO的治療建議<sup>46</sup>，並整理最新對抗B細胞抗體rituximab於微小腎絲球疾病、膜性腎絲球病變及FSGS的使用情形及建議。分別依傳統類固醇或化療藥物、免疫抑制劑calcineurin

inhibitors (CNIs)或mycophenolate mofetil (MMF)以及rituximab順序加以敘述。並整理於(表二)。

### (一) 微小腎絲球病變

成人微小腎絲球病變對於糖質類固醇的治療效果，雖不如小孩微小腎絲球病變，且對治療反應也較慢，可能須治療三到四個月才有反應；但仍有75%成人微小腎絲球病變患者，對於糖質類固醇治療有效。其中，約一半患者會有復發的發生，而約三分之一會有反覆復發(frequent relapse, FR)或是有類固醇依賴(steroid dependent, SD)的情形。當長期大劑量類固醇使用時，其副作用會造成另外的臨床問題。而化療藥物cyclophosphamide口服劑量2-2.5mg/kg/day治療八週，使用於FR/SD微小腎絲球病變患者有55%至69%可達緩解；額外的類固醇合併治療並無較好的效果。

而免疫抑制劑CNIs的使用上，觀察cyclosporine的使用於微小腎絲球病變，約70-90%可達緩解(remission)。Ponticelli團隊所做

表二：常見成人原發性腎病症候群最新治療建議及發展

	微小腎絲球病變	膜性腎絲球病變	局部節段型腎絲球硬化
類固醇或烷化劑化療藥物及免疫抑制劑	1. Prednisolone 1 mg/kg/day (最大劑量80mg)或2mg/kg qod (最大劑量120mg)，治療4到16週。(2C) FR/SD MCD 2. 口服cyclophosphamide八週。(2C) 3. cyclosporine或tacrolimus 0.05-0.1 mg/kg/day，治療1到2年。(2C)	1. Ponticelli Regimen (1B) 以類固醇methylprednisolone及cyclophosphamide交替治療6個月。 2. cycloporine合併低劑量prednisone或只用tacrolimus 0.05-0.075 mg/kg/day，治療6個月。(1C)	1. Prednisolone 1 mg/kg/day (最大劑量80mg)或 2mg/kg qod (最大劑量120mg)，治療4到16週。(2C) SR FSGS 2. 類固醇合併CNIs: (2B) (cyclosporine 3-5 mg/kg/day治療6個月。如緩解，持續治療1年。或tacrolimus 0.1-0.2 mg/kg/day。
Mycophenolate mofetil (MMF)	MMF 500-1000 mg BID治療1到2年 (2D)	1. MMF 1 gm bid合併類固醇治療效果與cyclophosphamide合併類固醇相當，但有較高復發率(C)。 2. 單獨使用MMF並無效果(C)。	於SR FSGS患者，MMF/大劑量Dexamethasone合併使用與cyclosporine單獨使用比較，追蹤1年，有等同的緩解率(C)。
Rituximab	1. 小孩SDNS患者可使用(2C)。 2. 於成人小型觀察性研究，FRNS或SDNS患者，可增加緩解或減少類固醇使用(B)。	於大型觀察性研究，約80%可達緩解，但於初始治療的使用，仍欠缺大規模隨機控制型研究(C)。	1. 僅零星小型觀察性病例報告(C)。 2. 小型病例報告用於腎移植後之復發患者，合併血漿置換治療有較好緩解率，為另一治療參考(D)。

KDIGO guidelines 建議等級：level 1. Recommend, level 2. We Suggest。證據等級：A: High, B: Moderate, C: Low, D: Very Low。

縮寫：FR/SD MCD, frequent relapse/steroid dependent minimal change disease; SR FSGS, steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis; CNIs, calcineurin inhibitors.

的隨機控制型研究發現，於FR/SD微小腎絲球病變患者，cyclosporine 3-5mg/kg/day使用9個月與cyclophosphamide使用八週，第9個月追蹤，兩組的緩解率並無差異，分別有64%及74%。但於兩年的追蹤，cyclophosphamide使用組有較高的緩解率維持(63%及25%)<sup>47</sup>。MMF雖然於小孩原發性微小腎絲球病變治療效果已獲接受；但於成人原發性微小腎絲球病變的治療，目前只有零星的病例報告，但多可達緩解<sup>48,49</sup>。

Rituximab是一合成抗體，對抗B細胞上表現的CD20抗原，進而抑制B細胞的分化及增生。使用於小孩原發性腎病症候群有不錯的反應，尤其是在FRNS及SDNS患者，多可以達到緩解持續、復發次數減少、停止或減少類固醇及免疫抑制劑的使用。70-100%患者於追蹤的9.5個月到2年中，維持達到緩解的狀態。故KDIGO建議於小孩FRNS及SDNS患者使用。在成人目前只有零星的病例報告，分別有17及23位的FRNS或SDNS患者，每週給予rituximab劑量375 mg/m<sup>2</sup>一到四次不等，皆可達緩解，雖有復發情形，但其類固醇及免疫抑制劑使用劑量皆大為減少或停止，且其平均每年復發次數也明顯減少<sup>50,51</sup>。

## (二) 膜性腎絲球病變

膜性腎絲球病變是造成末期腎病變的重要腎絲球疾病，尤其嚴重蛋白尿達腎病症候群者，於十年追蹤，有30-40%患者腎衰竭至末期。而針對其嚴重蛋白尿給予治療，可達緩解患者，有較好的預後。其十年腎臟存活率於完全緩解患者達100%，而部分緩解患者達90%。所以建議針對持續嚴重蛋白尿達腎病症候群之膜性腎絲球病變患者，給予治療。Ponticelli團隊所做的隨機控制型研究證實，以類固醇(methylprednisolone靜脈注射1公克/天，給予三天，接續口服methylprednisolone 0.5毫克/公斤/天，27天)治療30天及cyclophosphamide 2.0毫克/公斤/天，治療30天，週期性交替治療六個月，有較好的10年腎功能保留及達緩解率。

CNIs使用於膜性腎絲球病變方面，雖然也有效果，但有較高的復發率。而cyclosporine (3.5-5.0毫克/公斤/天)合併低劑量類固醇

(prednisone 0.15毫克/公斤/天)使用於SRNS之膜性腎絲球病變患者，有69%患者達完全或部分緩解，但於一年追蹤期，仍有45%患者復發<sup>52</sup>。建議於緩解後，給予低劑量cyclosporine (~1.5毫克/公斤/天)維持治療。另外MMF 1 gm bid合併類固醇治療(prednisolone 0.8毫克/公斤/天，每兩週調降5毫克至治療劑量10毫克/天時，每兩週調降2.5毫克，共治療六個月)與cyclophosphamide合併類固醇或經調整的Ponticelli regimen比較，尿蛋白緩解率及腎功能維持率效果相當，但有較高復發率。而且，單獨使用MMF並無效果<sup>53</sup>。

2002, Remuzzi等人第一次使用rituximab於成人原發性膜性腎絲球病變對ACEI反應不良患者，發現可下降尿蛋白<sup>54</sup>。2010年，Fervenza等人也發現有不錯的反應；於兩年追蹤中，20% (4/20)達完全緩解(complete remission, CR)，60% (12/20)達局部緩解(partial remission, PR)<sup>55</sup>。2012年，Ruggenti等人發表較大規模觀察性研究，更確定其效果<sup>56</sup>。每週給予rituximab劑量375 mg/m<sup>2</sup>，共四週。38% (38/100)達PR，27% (27/100)達CR，共65%達緩解。但於副作用方面，觀察到於平均追蹤的29個月中，有四位死亡，三位得癌症，八位得心血管疾病，四位達末期腎衰竭。雖然Ponticelli等人認為其效果不如以類固醇及chlorambucil或cyclophosphamide週期性交替治療，緩解率分別可達81.8%及85.1%，花費也較為昂貴<sup>57</sup>。但其用於成人原發性膜性腎絲球病變的初始治療，目前仍欠缺大規模隨機控制型研究。

## (三) 局部節段型腎絲球硬化

FSGS患者預後與其蛋白尿程度亦有高度相關。於觀察6.5至9.3年研究，蛋白尿量未達腎病症候群之FSGS患者，其腎臟存活率可達95%以上。所以建議針對蛋白尿量達腎病症候群之FSGS患者給予治療。如果可以達到緩解有較好的腎臟存活率，而其是否達緩解與類固醇使用有關。故治療以類固醇為主，使用劑量同於治療微小腎絲球疾病。而CNIs合併低劑量類固醇(prednisone 0.15毫克/公斤/天，治療4至6個月)，可與單獨使用大劑量類固醇達相當的緩解率。尤其使用於

對類固醇阻抗的患者，有60-69%可達緩解。使用MMF及dexamethasone (DEX)的治療模式，在Gipson等人發表的隨機控制型試驗中MMF劑量為25-36毫克/公斤/天(最多2公克/天)，而DEX為0.9毫克/公斤(最多40 mg)於第1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50週連續治療兩天，共46劑，經追蹤12個月，使用cyclosporine (72人)及MMF/DEX (66人)兩組間，緩解率並無差異<sup>58</sup>。

Rituximab使用的報告，Kamel E.R.等人發表<sup>50</sup>，18位(16位成人)原發性FSGS表現FRNS、SDNS或SRNS患者，給予四週rituximab。雖然三個月內陸續有達到蛋白尿下降及水腫改善的臨床緩解，但觀察到第八個月時，皆無法達到完全緩解。Rituximab使用於原發性局部節段型腎絲球硬化的經驗，目前只有零星小型觀察報告，其效果不如微小腎絲球病變顯著<sup>59,60</sup>。

然而，原發性局部節段型腎絲球硬化患者於接受腎臟移植後復發的治療問題，目前以血漿置換為主要治療方式<sup>61-63</sup>，但有61%對治療是沒有反應的<sup>64</sup>。Rituximab用於治療移植後淋巴增生疾病(post-transplant lymphoproliferative disorder)同時為原發性局部節段型腎絲球硬化於接受腎臟移植後復發患者，意外觀察到蛋白尿獲得緩解現象<sup>65,66</sup>。2007年，Hristea等人給與腎臟移植後復發患者除了原本的血漿置換及免疫抑制劑外，另外於第七及第十五天給與rituximab劑量375 mg/m<sup>2</sup>。患者得到完全緩解，觀察二年<sup>67</sup>。2010年，Tsagalis等發表他們的經驗<sup>68</sup>，給與患者血漿置換，第一週隔日實施，第二週實施二次，第三到五週每週一次，每次置換1.5倍血漿容積。並分別於第一週及第二週末給予rituximab劑量375 mg/m<sup>2</sup>治療。共四位患者，二位達CR，二位達PR。他們更整理文獻報告，合併血漿置換及rituximab治療於腎臟移植後復發原發性局部節段型腎絲球硬化患者，有71.4% (5/7)可達到緩解的效果。因此，rituximab可做為FSGS患者，於接受腎臟移植後復發的另一種治療參考選擇。

## 結 論

腎絲球疾病是目前造成末期腎病變的主要原因之一。造成的原因及分類分式須依靠臨床表現及病理切片。而腎病症候群是臨床表現的一種。常見的成人原發性腎病症候群病因有微小腎絲球疾病、膜性腎絲球病變及FSGS。而其致病機轉近年來有許多發現，尤其在可能的致病循環因子、蛋白或自體免疫反應上。這些發現不但證實傳統臨床觀察所提出的致病機轉，也對日後研究提出方向。在治療方面2012年KDIGO也揭櫫了治療建議。重點整理如下，並可與(表二)對照參考。微小腎絲球疾病及FSGS的初始治療仍建議口服糖質類固醇，膜性腎絲球病變則是methylprednisolone及cyclophosphamide交替治療。但於膜性腎絲球病變及FSGS，只須針對持續嚴重蛋白尿達腎病症候群患者給予積極免疫抑制治療。另外，於微小腎絲球疾病可以口服cyclophosphamide或CNIs為替代治療；CNIs於膜性腎絲球病變及FSGS的治療則需合併類固醇的使用。對於FRNS或SDNS微小腎絲球疾病患者，MMF可做為治療選擇。但MMF用於膜性腎絲球病變及FSGS，目前報告則建議必需合併類固醇使用，而且欠缺大型隨機控制型試驗證實。新藥物rituximab於成人原發性腎病症候群的使用也仍欠缺大型隨機控制型試驗，尤其是在FRNS及SDNS之微小腎絲球疾病及膜性腎絲球病變。對於移植後復發的FSGS患者，目前雖然以血漿置換為治療方式，但效果不佳；而rituximab合併治療在目前的零星病例報告有較好效果，可做為治療的參考。

## 參考文獻

1. Chadban SJ, Atkins RC. Glomerulonephritis. *Lancet* 2005; 365: 1797-806.
2. Haas M, Meehan SM, Karrison TG, et al. Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 621-31.
3. Korbet SM, Genchi RM, Borok RZ, et al. The racial prevalence of glomerular lesions in nephrotic adults. *Am J Kidney Dis*. 1996; 27: 647-51.



4. Huang JJ, Hsu SC, Chen FF, et al. Adult-onset minimal change disease among Taiwanese: clinical features, therapeutic response, and prognosis. *Am J Nephrol* 2001; 21: 28-34.
5. Hsiao K-cL, Jong-da ; Wu, Shen-wen ; Hung, et al. Ten-Year Registry of Native Kidney Biopsy from a Single Center in Taichung. *Acta Nephrologica* 2012; 26: 68-73.
6. Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet* 1974; 2: 556-60.
7. Yang T, Nast CC, Vo A, et al. Rapid remission of steroid and mycophenolate mofetil (mmf)-resistant minimal change nephrotic syndrome after rituximab therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 377-80.
8. Kimata H, Fujimoto M, Furusho K. Involvement of interleukin (IL)-13, but not IL-4, in spontaneous IgE and IgG4 production in nephrotic syndrome. *Eur J Immunol* 1995; 25: 1497-501.
9. Yap HK, Cheung W, Murugasu B, et al. Th1 and Th2 cytokine mRNA profiles in childhood nephrotic syndrome: evidence for increased IL-13 mRNA expression in relapse. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 529-37.
10. Cheung W, Wei CL, Seah CC, et al. Atopy, serum IgE, and interleukin-13 in steroid-responsive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 627-32.
11. Lai KW, Wei CL, Tan LK, et al. Overexpression of interleukin-13 induces minimal-change-like nephropathy in rats. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1476-85.
12. Ishimoto T, Shimada M, Araya CE, et al. Minimal change disease: a CD80 podocytopathy? *Semin Nephrol* 2011; 31: 320-5.
13. Clement LC, Avila-Casado C, Mace C, et al. Podocyte-secreted angiopoietin-like-4 mediates proteinuria in glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. *Nat Med* 2011; 17: 117-22.
14. Yoshida K, Shimizugawa T, Ono M, et al. Angiopoietin-like protein 4 is a potent hyperlipidemia-inducing factor in mice and inhibitor of lipoprotein lipase. *J Lipid Res* 2002; 43: 1770-2.
15. Kuroki A, Shibata T, Honda H, et al. Glomerular and serum IgG subclasses in diffuse proliferative lupus nephritis, membranous lupus nephritis, and idiopathic membranous nephropathy. *Intern Med* 2002; 41: 936-42.
16. Glassock RJ. Diagnosis and natural course of membranous nephropathy. *Semin Nephrol* 2003; 23: 324-32.
17. Quigg RJ. Why study membranous nephropathy in rats? *Kidney Int* 2003; 64: 2318-9.
18. Farquhar MG, Saito A, Kerjaschki D, et al. The Heymann nephritis antigenic complex: megalin (gp330) and RAP. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 35-47.
19. Debiec H, Guignon V, Mougenot B, et al. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N Engl J Med* 2002; 346: 2053-60.
20. Debiec H, Nauta J, Coulet F, et al. Role of truncating mutations in MME gene in fetomaternal alloimmunisation and antenatal glomerulopathies. *Lancet* 2004; 364: 1252-9.
21. Murtas C, Bruschi M, Candiano G, et al. Coexistence of different circulating anti-podocyte antibodies in membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 1394-400.
22. Beck LH, Jr., Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009; 361: 11-21.
23. Debiec H, Ronco P. PLA2R autoantibodies and PLA2R glomerular deposits in membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2011; 364: 689-90.
24. Qin W, Beck LH, Jr., Zeng C, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1137-43.
25. Hofstra JM, Beck LH, Jr., Beck DM, et al. Anti-phospholipase A(2) receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1286-91.
26. Hofstra JM, Debiec H, Short CD, et al. Antiphospholipase A2 receptor antibody titer and subclass in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1735-43.
27. Beck LH, Jr., Fervenza FC, Beck DM, et al. Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1543-50.
28. Debiec H, Martin L, Jouanneau C, et al. Autoantibodies specific for the phospholipase A2 receptor in recurrent and De Novo membranous nephropathy. *Am J Transplant* 2011; 11: 2144-52.
29. Hofstra JM, Wetzels JF. Anti-PLA(2)R antibodies in membranous nephropathy: ready for routine clinical practice? *Neth J Med* 2012; 70: 109-13.
30. Chen JS, Chen A, Chang LC, et al. Mouse model of membranous nephropathy induced by cationic bovine serum albumin: antigen dose-response relations and strain differences. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2721-8.
31. Wu CC, Chen JS, Huang CF, et al. Approaching biomarkers of membranous nephropathy from a murine model to human disease. *J Biomed Biotechnol.* 2011; 2011: 581928.
32. Cheng CW, Chang WL, Chang LC, et al. Ferulic Acid, an Angelica sinensis-Derived Polyphenol, Slows the Progression of Membranous Nephropathy in a Mouse Model. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012; 2012: 161235.
33. Debiec H, Lefeu F, Kemper MJ, et al. Early-childhood membranous nephropathy due to cationic bovine serum albumin. *N Engl J Med* 2011; 364: 2101-10.
34. D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 2398-411.
35. de Mik SM, Hoogduijn MJ, de Bruin RW, et al. Pathophysiology and treatment of focal segmental glomerulosclerosis: the role of animal models. *BMC Nephrol* 2013; 14: 74.
36. Santin S, Bullich G, Tazon-Vega B, et al. Clinical utility of genetic testing in children and adults with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1139-48.
37. McCarthy ET, Sharma M, Savin VJ. Circulating permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 2115-21.
38. Tryggvason K, Patrakka J, Wartiovaara J. Hereditary

- proteinuria syndromes and mechanisms of proteinuria. *N Engl J Med* 2006; 354: 1387-401.
39. Kopp JB, Smith MW, Nelson GW, et al. MYH9 is a major-effect risk gene for focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2008; 40: 1175-84.
40. Genovese G, Friedman DJ, Ross MD, et al. Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. *Science* 2010; 329: 841-5.
41. Kopp JB, Nelson GW, Sampath K, et al. APOL1 genetic variants in focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 2129-37.
42. Wei C, Moller CC, Altintas MM, et al. Modification of kidney barrier function by the urokinase receptor. *Nat Med* 2008; 14: 55-63.
43. Wei C, El Hindi S, Li J, et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med* 2011; 17: 952-60.
44. Wei C, Trachtman H, Li J, Dong C, et al. Circulating suPAR in two cohorts of primary FSGS. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 2051-9.
45. Shankland SJ, Pollak MR. A suPAR circulating factor causes kidney Int 2012; 2(suppl 2): 139-274.
46. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney International Supplements* 2012; 2(2).
47. Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L, et al. Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multi-centre randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 1326-32.
48. Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF, et al. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* 2002; 61: 1098-114.
49. Siu YP, Tong MK, Leung K, et al. The use of enteric-coated mycophenolate sodium in the treatment of relapsing and steroid-dependent minimal change disease. *J Nephrol* 2008; 21: 127-31.
50. El-Reshaid K, Sallam HT, Hakim AA, et al. Rituximab in treatment of idiopathic glomerulopathy. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2012; 23: 973-8.
51. Munityentwali H, Bouachi K, Audard V, et al. Rituximab is an efficient and safe treatment in adults with steroid-dependent minimal change disease. *Kidney Int* 2013; 83: 511-6.
52. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int* 2001; 59: 1484-90.
53. Dussol B, Morange S, Burtey S, et al. Mycophenolate mofetil monotherapy in membranous nephropathy: a 1-year randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 699-705.
54. Remuzzi G, Chiurciu C, Abbate M, et al. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. *Lancet* 2002; 360: 923-4.
55. Fervenza FC, Abraham RS, Erickson SB, et al. Rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy: a 2-year study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 2188-98.
56. Ruggenti P, Cravedi P, Chianca A, et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1416-25.
57. Ponticelli C. What is the role of rituximab in idiopathic membranous nephropathy? *Expert Rev Clin Immunol* 2013; 9: 13-6.
58. Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ, et al. Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney Int* 2011; 80: 868-78.
59. Ochi A, Takei T, Nakayama K, et al. Rituximab treatment for adult patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Intern Med* 2012; 51: 759-62.
60. Kong WY, Swaminathan R, Irish A. Our experience with rituximab therapy for adult-onset primary glomerulonephritis and review of literature. *Int Urol Nephrol* 2012; 45: 795-802.
61. Savin VJ, Sharma R, Sharma M, et al. Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 878-83.
62. Artero ML, Sharma R, Savin VJ, et al. Plasmapheresis reduces proteinuria and serum capacity to injure glomeruli in patients with recurrent focal glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 574-81.
63. Baum MA, Stablein DM, Panzarino VM, et al. Loss of living donor renal allograft survival advantage in children with focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2001; 59: 328-33.
64. Matalon A, Markowitz GS, Joseph RE, et al. Plasmapheresis treatment of recurrent FSGS in adult renal transplant recipients. *Clin Nephrol* 2001; 56: 271-8.
65. Nozu K, Iijima K, Fujisawa M, et al. Rituximab treatment for posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) induces complete remission of recurrent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1660-3.
66. Pescovitz MD, Book BK, Sidner RA. Resolution of recurrent focal segmental glomerulosclerosis proteinuria after rituximab treatment. *N Engl J Med* 2006; 354: 1961-3.
67. Hristea D, Hadaya K, Marangon N, et al. Successful treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation by plasmapheresis and rituximab. *Transpl Int* 2007; 20: 102-5.
68. Tsagalas G, Psimenou E, Nakopoulou L, et al. Combination treatment with plasmapheresis and rituximab for recurrent focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation. *Artif Organs* 2011; 35: 420-5.

# Update on Mechanisms and Management of Common Idiopathic Nephrotic Syndrome in Adults

Chia-Wen Kuo<sup>1,2</sup>, and Jin-Shuen Chen<sup>3,4</sup>

*<sup>1</sup>Division of Nephrology, <sup>2</sup>Department of Internal Medicine,  
Taichung Armed Forces General Hospital;*

*<sup>3</sup>Division of Nephrology, <sup>4</sup>Department of Internal Medicine, Tri-Service General Hospital*

End stage renal disease (ESRD) and dialysis dependence is increasing all over the world. Taiwan has the same problem. According to data from the Taiwan Society of Nephrology, the most common cause of ESRD is glomerulonephritis (GN), followed by diabetic nephropathy, and hypertensive nephropathy. GN can be classified into nephritic and nephrotic syndrome according to the clinical presentations. Nephrotic syndrome is diagnosed as a complex of clinical manifestations including proteinuria, hypoalbuminemia, edema and hyperlipidemia. The etiologies can be divided into secondary causes and primary causes. The primary causes account for 80% of all cases. The three most common causes of adult idiopathic nephrotic syndrome (INS) are minimal change disease, membranous nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis. There has been a rapid increase in studies of these three INS in recent years, and the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), a global non-profit foundation, declared the practicing guidelines for these three INS in 2012. In this article, we will focus on the new developments of the pathophysiologies and introduce new management guidelines. (J Intern Med Taiwan 2013; 24: 377-387)