

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

二瓶 大より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2718 号

学位申請者 : 二 へい 瓶 ひろし 大

学位審査論文: Efficacy of tonsillectomy for the treatment of immunoglobulin A nephropathy recurrence after kidney transplantation

(腎移植後の再発性 IgA 腎症に対する口蓋扁桃摘出術の有効性)

著 者 : Hiroshi Nihei, Ken Sakai, Seiichiro Shishido, Kazutoshi Sibuya, Hideo Edamatsu, Atsushi Aikawa

公 表 誌 : Renal Replacement Therapy DOI:10.1186/s41100-016-0090-7

論文内容の要旨 :

【背景および目的】 移植腎における IgA 腎症の再発は 13~53%と高く、長期生着を妨げる大きな要因になっている。近年、原発性 IgA 腎症の治療法として口蓋扁桃摘出術単独療法(扁桃摘)または扁桃摘+ステロイドパルス療法が有効であるとの報告が多く、本邦の基本的治療法として定着している。その効果は発症後早期でかつ、組織学的重症度が軽微である程良いとされている。腎移植後の再発性 IgA 腎症は、早期に発見される機会が多く、組織学的にも軽度であり、早期の扁桃摘の介入のみで寛解に期待が持たれている。さらに移植後定期腎生検は IgA 腎症の進行と治療効果を病理組織学的に追跡することが可能であり、IgA 腎症の発症、進展を考える上でも重要な知見を与え得る。移植後の再発性 IgA 腎症においてはまだ治療法が確立されておらず、今回、我々は移植後再発性 IgA 腎症において扁桃摘の有用性を検討した。

【方法】 1984 年から 2013 年までの間に当院で腎移植を施行した 520 例のうち、病理学的に原疾患が IgA 腎症と診断されたのは 76 例 (14.6%) であった。その中で protocol biopsy により再発性 IgA 腎症と診断されたのは 23 例 (30.3%) で、少なくとも再発後 5 年以上の経過観察が可能であった 12 例を対象とした。尚、再発は、1) 原疾患の確認、2) 新たな尿所見の出現(血尿または蛋白尿)、3) 新たに生じた組織学的 IgA の沈着、の 3 項目をすべて満たすものと定義し、持ち込み IgA 腎症は除外した。また移植後の維持免疫抑制プロトコールは全例でカルシニューリン阻害薬、ステロイド、代謝拮抗薬の 3 剤併用で行った。再発

性IgA腎症と診断した12例を扁摘群（5例）と非扁摘群（7例）の2群に分け、尿所見、病理組織学的変化、1/Cr経時変化、eGFRについて検討した。扁摘治療に関しては12例の患者全員に扁摘治療のoptionを提示し、その同意の得られた患者のみに行った。データは平均値±標準偏差として表記し、2群間の比較にはWilcoxon rank sum testを使用した。1対の標本での比較にはmatched-pairs t-testを使用し、 $p < 0.05$ を有意とした。

【結果】

1. 患者特性

扁摘群の移植時平均年齢は 32.8 ± 9.4 歳、腎移植からIgA腎症再発までの期間は 36.2 ± 25.3 ヵ月、再発から扁桃摘出までは 7.6 ± 11.5 ヵ月、観察期間は 117.4 ± 29.5 ヵ月であった。再発時の血清クレアチニン値は 1.15 ± 0.28 mg/dl、eGFRは 47.7 ± 14.6 ml/min/1.73m²、血尿は5例中3例（60%）に認めており、蛋白尿は 0.33 ± 0.52 g/g・Crであった。また再発時、全例でアンギオテンシン変換酵素阻害薬（ACE-I）またはアンギオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）を内服していた。非扁摘群の移植時平均年齢は 35.4 ± 8.5 歳、腎移植からIgA腎症再発までの期間は 30.9 ± 19.1 ヵ月、観察期間は 178.7 ± 95.4 ヵ月であった。再発時の血清クレアチニン値は 1.29 ± 0.17 mg/dl、eGFRは 39.1 ± 5.8 ml/min/1.73m²、血尿は7例中4例（57%）で認めており、蛋白尿は 0.07 ± 0.19 g/g・Crであった。また7例中6例（85.7%）でACE-IまたはARBを内服していた。

2. 尿所見の推移

扁摘群では再発から5年後の蛋白尿の増加を認めなかったが、非扁摘群では有意に増加していた（ $p=0.043$ ）。尚、両群間において血尿の推移には有意差は認めなかった。

3. 病理組織学的変化

扁摘群では有意な病理組織学的変化は認めなかったが、非扁摘群ではBanff分類におけるmesangial matrix increase scoreおよびOxford分類におけるmesangial hypercellularity score、segmental glomerulosclerosis scoreで有意にスコアが上昇していた（ $p=0.002$ 、 $p=0.003$ 、 $p=0.03$ ）。尚、経過観察中、Borderline changesを除く臨床的病理学的拒絶反応は認めなかった。

4. 1/CrおよびeGFRの5年間の推移

扁摘群では有意な低下は認めなかったが、非扁摘群では有意に低下していた（ $p < 0.05$ ）。

【結論】腎移植後のIgA腎症再発例に対する扁摘の治療効果について5年間にわたり扁摘群5例と非扁摘群7例の治療経過を比較検討した。非扁摘群と比べ扁桃摘群では蛋白尿の増悪はなく、病理組織所見の明らかな進行も認めなかった。その結果、移植腎機能が保護されたと考えた。腎移植後の再発性IgA腎症に対する扁摘の有効性が示唆された。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2718 号	氏 名	二 瓶 大
学位審査担当者	主 査	長 谷 弘 記
	副 査	中 島 耕 一
	副 査	和 田 弘 太
	副 査	吉 川 衛
	副 査	近 藤 元 就

学位審査論文の審査結果の要旨 :

IgA 腎症の再発は移植腎における長期生着を妨げる大きな要因である。原発性 IgA 腎症の治療法として口蓋扁桃摘出術単独療法（扁桃摘）または扁桃摘とステロイドパルス併用療法が本邦における基本的治療法として定着している。しかしながら、移植腎における再発性 IgA 腎症に対する治療方法に関する統一の見解はない。そこで、扁桃摘単独療法が移植後の再発性 IgA 腎症治療に有効であることを実証することを目的とした。1984 年から 2013 年の期間に腎移植が施行された 520 例の中、(1) 原発性 IgA 腎症が確認され、(2) 新規の異常尿所見（蛋白尿/赤血球尿）が確認され、(3) 移植 1 時間後の生検で IgA 腎症が否定された 23 名の再発性 IgA 腎症患者中、再発後 5 年以上の経過観察が可能であった 12 例を対象とした。扁桃摘の同意が得られた 5 例（扁桃摘群）と同意が得られなかった 7 例（非扁桃摘群）の臨床的・病理組織学的な腎予後を比較検討した。再発時点における患者特性には両群間に有意差を認めなかった（Table 1）。治療 5 年後の尿蛋白排泄量は扁桃摘群では変化を認めなかったのに対して、非扁桃摘群では有意な増加を認めた（Fig. 1）。病理組織学的変化は扁桃摘群で有意な変化を認めなかったのに対して、非扁桃摘群では有意な進行性病変を認めた（Table 2）。1/Cr および eGFR で評価した腎機能は扁桃摘群では変化を認めなかったのに対して、非扁桃摘群では有意な低下を認めた（Fig. 2）。扁桃摘群では全例で graft loss を認めなかったのに対して、非扁桃摘群では 42.3% に graft loss を認めたものの症例数が少ないこともあって両群間に有意差を認めなかった（Fig. 3）。この結果から腎移植後の再発性 IgA 腎症に対する扁桃摘治療を回避することは臨床的・病理組織学的に腎予後を悪化させることを明らかにした。

学位審査会は平成 29 年 4 月 26 日、18:00～19:00 に医学部第 2 セミナー室にて、5 名の審査委員全員の出席の下（書面事前審査委員 2 名）に開催された。研究要旨の発表の後、質疑応答が行われた。再発後にステロイドパルス療法を行わなかった理由、病理学的重症度とは無関係に扁桃摘治療を選択して良いか、IgA 腎症の進展抑制に扁桃摘が有効なメカニズムは何か、過去の研究との大きな違いは何か、5 年後には蛋白尿には大きな差が生じたのに対して腎機能の差が軽微であった理由は何か、免疫抑制剤の違いによって移植腎の予後は異なるのか等に関して活発な討論がなされたが、申請者は適切に返答した。

以上、本論文は移植後の再発性 IgA 腎症に対する口蓋扁桃摘出治療の臨床的・病理組織学的な有用性を 5 年間の長期に観察した貴重な研究である。

審査委員一致で二瓶氏に十分な学識があることを確認し、学位授与に相当すると判断して学位審査会を終了した。