

論文内容の要旨

論文提出者氏名 越野勝博

論文題名

Outcome of tonsillectomy for recurrent IgA nephropathy after kidney transplantation

論文内容の要旨

IgA 腎症は世界でもっとも頻度の高い原発性糸球体腎炎であり、約半数で末期腎不全に至る。腎移植の 10~20% は IgA 腎症を原疾患とするが IgA 腎症は移植腎においても 20~60% の割合で再発すると報告されている。原発 IgA 腎症の治療は副腎皮質ステロイド療法が一般的であるがその他の治療法である免疫抑制剤にしても腎移植後ではすでに使用されている。近年、日本では原発 IgA 腎症に対する扁桃摘出術（扁桃摘）の有用性が報告されているが欧米における扁桃摘の有用性については否定的な意見もある。再発 IgA 腎症の治療法は現段階で特異的な治療法は確立されておらず、本論文では移植腎における再発 IgA 腎症の扁桃摘治療効果について病理組織像を基にして検討した。

当科では 2007 年より腎移植後に 2+以上の血尿 (2+: 100 red blood cells/ μ L) や 2+以上の尿蛋白 (2+: 100~300 mg/dL) を認め、IgA 腎症の再発を疑われる全症例を対象として移植腎生検を施行している。腎移植後の免疫抑制療法としてカルシニューリン阻害剤 (cyclosporine) + 代謝拮抗剤 (mizoribine または mycophenolate mofetil) + 副腎皮質ステロイド (prednisolone) の併用で維持している。移植腎病理組織で IgA 腎症の再発が診断された症例の内、扁桃摘についての同意を得られた 7 症例で再発 IgA 腎症の治療として両側口蓋扁桃摘出術を施行した。症例の平均年齢は 34.1 歳、血尿または尿蛋白を認めてから平均 40.3 ヶ月後 (腎移植施行後平均 75.6 ヶ月後) に扁桃摘を施行した。扁桃摘前の移植腎病理組織をそれぞれ一般染色 (hematoxylin and eosin (HE), periodic acid-Schiff (PAS), Masson's trichrome, and periodic acid-methenamine silver (PAM) stain)、免疫染色 (fluorescent-labeled rabbit antihuman IgG, IgM, IgA, C3, and C4 antibodies) 及び電子顕微鏡で評価を行い、① hypercellularity – none = 0; 1–25% = 1; 25–50% = 2; 51–75% = 3; >75% = 4 ② segmental lesions 及び ③ sclerosis – none = 0; 1–10% = 1; 11–25% = 2; 26–50% = 3; >50% = 4 とそれぞれを点数化することで移植腎の IgA 腎症に伴う障害の程度を明確にし、合計が 0–4 を mild renal injury : 4 症例、5–8 を moderate renal injury : 1 症例、9–12 を severe renal injury : 2 症例として 3 群に分けた。

severe renal injury 群では腎移植 60 ヶ月後に尿所見 (血尿または尿蛋白) が出現し、扁桃摘時の血清クレアチニン濃度は 2.25 mg/dL であった。扁桃摘後、平均 13.5 ヶ月で尿所見は寛解したものの移植腎機能は急速に悪化し、扁桃摘出後 5 年以内には全例の移植腎は廃絶し

た。moderate renal injury 群では腎移植 51 ヶ月後に尿所見が出現し、扁桃摘時の血清クレアチニン濃度は 1.8 mg/dL であった。扁桃摘後、21 ヶ月で尿所見は寛解したもののすぐに尿所見は再発したが扁桃摘 4 年経過するも移植腎機能の悪化 (sCr の上昇) は比較的遅く、現在も移植腎は生着中であった。mild renal injury 群では腎移植 39.5 ヶ月後に尿所見が出現し、扁桃摘時の血清クレアチニン濃度は 1.35 mg/dL であった。扁桃摘後、平均 9.0 ヶ月で尿所見は寛解し、いずれの症例においても尿所見の再発を認めなかった。さらに mild renal injury 群では全症例で移植腎機能の悪化を認めず、移植腎は生着中であった。

今回の結果より再発 IgA 腎症に伴う腎障害が軽度なものに対しては扁桃摘によりその腎障害に進行を抑制できる可能性を見出した。現在、再発 IgA 腎症に対する研究自体が少数である。原発性 IgA 腎症に対する扁桃摘の有用性について多くのものは尿所見を基にした (尿所見は腎障害を直接反映しておらず腎障害の程度が混在した状態) 効果判定を行い、扁桃摘の有用性について意見が分かれている。数少ない病理所見を基にした (腎障害の程度別の) 扁桃摘の効果判定を示した Xie らの報告によれば尿蛋白が 1.0 g/day 以下かつ糸球体硬化が 25% 以下の軽度の腎障害症例では長期間にわたり、扁桃摘の効果が持続したが扁桃摘前に著しい腎障害があった症例では扁桃摘の効果は不明瞭であった。このことは今回、我々が報告した再発 IgA 腎症における病理所見を基にした扁桃摘の有用性について移植腎障害が軽度な症例では扁桃摘の選択肢となりうることを後押しするものと考えられる。また移植腎における IgA 腎症の再発は 71% で移植後 4 年以上が経過していた。これは移植後、徐々に免疫抑制剤を減量していくこと、特に副腎皮質ステロイドの減量が再発に関与する可能性が考えられた。腎障害が中等度から重度の再発 IgA 腎症に対しては扁桃摘に加えてステロイドパルス療法も考えられるが多剤による免疫抑制下におけるステロイドパルス療法は過剰な免疫抑制を引き起こす危険性が危惧されるため今回の検討では積極的には行っていない。この為、IgA 腎症の術後再発には腎障害が進行する前に診断し、扁桃摘という選択肢を提案する必要がある。

結語として移植後 IgA 腎症再発に対しては早期に治療開始する必要があり、そのために注意深い診断と protocol 生検が重要であり、再発した IgA 腎症による腎障害が軽度な時には扁桃摘により移植腎機能を維持できる可能性がある。