

学位論文題名

Is IgA Nephropathy in Renal Transplants a Risk Leading to Graft Failure ?

(移植腎に発症した IgA 腎症は移植腎機能の廃絶をきたす危険因子か?)

学位論文内容の要旨

IgA腎症は日本で最も頻度の高い腎炎であり、移植腎にもしばしば再発が見られる。Cameron の総説では再発率は53%でグラフトロスは3%、サイクロスポリンの普及後のRamosの総説では再発率50%でグラフトロス10%となっているが、Odiumは究極的には全て再発すると考えIgA腎症自体によるグラフトロスを29.4%、ParkはIgA腎症自体によるグラフトロスを60.9%としている。日本ではIgA腎症が多いにもかかわらず、移植後発症IgA腎症がそれ自体がどの程度の危険因子であるかという議論が不十分と思われ、本研究を行った。

対象症例：すでに危険因子ではなさそうだとの合意のある「持ち込み」IgA沈着を除いた移植腎に見られたIgA腎症21例（再発5例、再発か de novo か不明16例）

比較対照症例：腎臓年齢（移植腎のドナー年齢、native例の生活年齢）と腎生検時の血清Cr値をマッチしたnative IgA腎症21例とした。

方法：生検時血清Cr(BCR)、最終観察時血清Cr(FCR)と組織指標（Banff分類及び著者等の分類で定量的に表した0~3のグレード）、移植後の最低の血清Cr値（MCR）、生検時の血圧、生検時の蛋白尿や血尿の程度、血清IgA値とのSpearmanの順位相関を主体とし、移植腎群とnative群の比較のために、Mann-Whitneyテストを行った。

又移植腎群のIgA腎症例のFCRの階層別に、慢性拒絶反応、CAA(cyclosporine associated arteriopathy)の合併率を算出し解析をおこなった。

結果：1) BCRとFCRと関連した組織指標は尿細管萎縮、間質線維化、細動脈硝子様肥厚、糸球体硬化、間質細胞浸潤であった。

又移植後IgA腎症、Native IgA腎症とも間質線維化、細胞浸潤、尿細管萎縮の組織学的重症度は同じだったが、Native IgA腎症では糸球体硬化が、移植後IgA腎症では細動脈硝子様肥厚が重症であった。

FCR<2.0mg/dlでは11.1%にしかCAAや慢性拒絶の合併は見られていないが、FCR≥2.0mg/dlの進行したケースでは100%にCAAかCRの単独もしくは重複した合併が見られた。

2) FCRと関連した臨床指標はBCR、MCR、収縮期血圧、拡張期血圧、生検時蛋白尿の程度であり、生検時の血尿の程度や血清IgA値とは関連がなかった。

考案：参考論文の【IgA腎症の組織学的進展増悪因子】で示したごとくに間質の線維化や尿細管萎縮や間質の細胞浸潤はIgA腎症において将来の腎機能をよく反映している。しかしIgA腎症では糸球体病変が一義的病変で、皮質間質病変は続発する病変である。

移植後IgA腎症もNative IgA腎症もマッチしたので当然ながら血清Cr値に差はない。しかも移植後IgA腎症もNative IgA腎症も皮質間質病変の重症度に差はなかった。

さらに移植後IgA腎症ではNative IgA腎症で見られたような皮質間質病変の重症度に相応する重症度の糸球体病変が見られていない。

細動脈の硝子様肥厚はその成立機序には違いはあるが、その原因として慢性拒絶やCAAや高血圧が考えられる。細動脈の硝子様肥厚はFCRとよく相関した。

しかもFCR \geq 2.0mg/dlの腎機能の低下したグループに慢性拒絶かCAAの合併が見られており、我々の症例に見られた細動脈の硝子様肥厚は慢性拒絶やCAAや、もしかしたら高血圧が原因と考えたほうが合理的と思われる。

これらのことは移植後IgA腎症の皮質間質病変がIgA腎症それ自体よりも慢性拒絶やCAAや高血圧等の合併する病因により惹起された可能性が高い事を示していると考えられる。確かに半月体形成性で急速進行性を呈したケースレポートも散見されるが、それは希なケースと考えられる。すくなくとも我々の症例では移植後8年の中期的期間では腎機能を廃絶に導く組織傷害の原因がIgA腎症それ自体とは考え難く、中期的にはIgA腎症は強い危険因子ではないと推定せざるをえなかった。もちろん長期予後については今後も研究が続けられなければならない。従って今後移植腎の長期生着率をより良くするためには発症したIgA腎症の治療も大切だが、CRやCAAの発症進展を防止する事がより重要であると思われる。

又FCRと腎生検時の蛋白尿の程度は強い相関があり、他の研究者達も言っているように蛋白尿の多い症例は予後不良であると思われる。

FCRは腎生検時の拡張期血圧及び収縮期血圧と相関があった。高血圧は腎機能低下の原因か結果かの議論は残っているが、高血圧は危険因子の一つであると言えよう。

FCRとMCRが強い相関を示した。移植後早期に血清Cr値が十分に低下しない症例は予後不良と言える。MCRが低くならないのは境界領域の弱い急性拒絶反応の結果である可能性もあり、それが慢性拒絶に繋がるという推定もありうる。

いずれにせよ免疫抑制剤の副作用や慢性拒絶反応や高血圧をいかに少なくするかという事を考える事が移植腎の長期生着に貢献することとなるだろう。

結論：IgA腎症による腎不全末期の透析患者にとって移植腎への再発率は高くとも、IgA腎症自体の危険度は強くはないので、Native IgA腎症の末期腎不全期の治療手段として腎移植は良い適応になると考えられる。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 小 池 隆 夫
副 査 教 授 小 柳 知 彦
副 査 教 授 吉 木 敬

学 位 論 文 題 名

Is IgA Nephropathy in Renal Transplants a Risk Leading to Graft Failure ?

(移植腎に発症したIgA腎症は移植腎機能の廃絶をきたす危険因子か?)

本研究は移植腎に発症したIgA腎症がそれ自体移植腎機能の低下及び廃絶に関わる危険因子であるか否かを検討する事を目的として行われた。対象症例として1985年4月から1997年7月までに移植腎に発症したIgA腎症21例とした。組織学的比較対照症例は年齢、腎機能をマッチした21例の一般のIgA腎症例とした。Banff分類にもとづき、腎の組織像を定量化し、血清クレアチニン値(Cr値)や種々の臨床指標との関連を統計学的に検討した。

その結果以下の所見を得た。1) 細動脈硝子様肥厚、尿細管萎縮、間質線維化、細胞浸潤は腎生検時及び最終観察時のCr値とも相関を示し、ポーマン囊癒着は生検時Cr値とのみ相関を示した。2) 移植後IgA腎症と一般のIgA腎症との組織比較では移植後IgA腎症で細動脈病変が重症で、一般のIgA腎症のほうが半月体形成、糸球体硬化が重症であった。3) 最終観察時のCr値と関連のあった臨床指標は、移植早期の最低Cr値、生検時の蛋白尿の程度、生検時の血圧であった。4) 移植後IgA腎症で最終観察時のCr値が2mg/dl未満の予後良好群では慢性拒絶の合併が9例中1例(11%)であったが、最終観察時のCr値が2mg/dl以上の予後不良群では12例全例に慢性拒絶が合併しており、6例はサイクロスポリン関連の細動脈病変が出現していた。

以上より、移植後8年の中期的には移植後IgA腎症自体は弱い危険因子であり、慢性拒絶及び慢性拒絶とサイクロスポリン関連細動脈症の合併は強い危険因子であると考えた。

又生検時大量の蛋白尿のある例や、高血圧例、移植早期にCr値が十分に低下しない例は予後不良であると結論した。従って、IgA腎症は移植腎への再発率は高いが、移植後IgA腎症自体の危険度は弱いのので、IgA腎症による末期腎不全の治療として腎移植は適正な療法であり、グラフトの長期予後の改善のためには慢性拒絶への対策が必要であると結論した。

口頭発表にあたり副査の小柳教授より、移植患者における原疾患がIgA腎症である割合、対象症例の主たる免疫抑制剤の種類、細動脈病変はサイクロスポリンのみの関係か、

免疫抑制剤がFKに変更になっても細動脈病変は出現するののかとの質問があった。

副査の吉木教授よりはIgA腎症の発症機序、及びその対応抗原について、対象症例中に肝硬変に続発するIgA腎症症例の有無、持ち込みIgA腎症例の経験症例数とその予後についての質問があった。

主査より移植腎に再発する腎炎でそれ自体が予後不良である疾患について、また移植後IgA腎症の観察期間として8年で妥当であるかとの質問を行った。

これらの質問に対して学位申請者は概ね適切な回答をした。

本研究は我が国の移植後IgA腎症自体の危険度を中期的に明らかにした事で高く評価され、今後の長期観察による、さらなる研究の成果が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、医員と研究生課程における研鑽なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。