

Title	A clinicopathological study of IgA nephropathy in renal transplant recipients : beneficial effect of angiotensin converting enzyme inhibitor
Author(s)	岡, 一雅
Citation	大阪大学, 2000, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41737
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	岡 一 雅
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 15238 号
学位授与年月日	平成12年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科生理系専攻
学位論文名	A clinicopathological study of IgA nephropathy in renal transplant recipients : beneficial effect of angiotensin converting enzyme inhibitor (移植後 IgA 腎症の組織学的考察および ACE 阻害薬の移植腎保護作用)
論文審査委員	(主査) 教授 安東 明夫 (副査) 教授 堀 正二 教授 奥山 明彦

論文内容の要旨

【目的】

移植腎生着率は強力な免疫抑制剤であるシクロスポリンの導入により著明に改善し、移植後十年を経る長期生着例も増えた。それとともに原疾患の腎炎の再発や新たな腎炎の発症などが問題となってきている。IgA 腎症に関しては、再発性、de novo を含め移植後 IgA 腎症と呼ばれ、その頻度は移植後 5 年以上の生着症例中で約40%と高い。移植腎喪失の原因の第一位は60-80%を占める慢性拒絶反応であるが、腎炎は約20%とこれに次いでいる。このような観点から今後、腎炎の進展予防、治療法は移植腎長期生着率の向上をはかるうえで重要な課題と考えられる。原発性 IgA 腎症においてはすでに様々な risk factor が明らかにされ、治療指針が示されている。特に腎機能が比較的保たれている症例で急性活動性病変が主体である場合はステロイド薬の有効性が示されている。しかし移植後 IgA 腎症ではすでにステロイドなどの様々な免疫抑制剤が投与されており、かつ片腎という特殊状態下にもあり、それらにより組織障害の様相が原発性 IgA 腎症と異なる可能性もある。本研究では、移植後 IgA 腎症と原発性 IgA 腎症の病理像を比較検討することで、移植後 IgA 腎症の組織学的特徴を明らかにすることを第一の目的とした。一方、腎移植患者における高血圧はシクロスポリンの使用に伴い約70%の症例に認められ、高血圧は蛋白尿とともに原発性 IgA 腎症、移植腎いずれにおいても予後不良因子である。これまでシクロスポリンによる輸入細動脈の収縮が高血圧の主な発生機序と考えられ Ca 拮抗剤が第一選択薬として用いられてきた。ACE 阻害剤は全身性的高血圧のみならず、糸球体高血圧の是正などを介して、蛋白尿抑制作用、腎機能低下抑制作用などの腎保護作用を示すことが明らかとなり、糖尿病性腎症を含め多種の慢性腎疾患に用いられている。しかしながら、片腎や腎血管狭窄のため ACE 阻害薬の使用により、急激な腎機能悪化をおこす可能性があり、ACE 阻害薬の移植腎への積極的な使用は現在まで行われておらず、移植後 IgA 腎症への有効性はまだ確立はされていない。そこで本研究では移植後 IgA 腎症の患者における ACE 阻害薬の安全性、有効性の評価を第二の目的とした。

【方法- I】

1997-1998年に腎生検を施行された腎移植患者63例中移植後 IgA 腎症と診断された21名と、同時期に腎生検にて原発性 IgA 腎症と診断された64名の腎組織(被膜直下を除き糸球体10個以上の標本)を用いた。半月体、分節状硬化、癒着、全荒廃糸球体などの糸球体病変の出現頻度を比較検討した。糸球体増殖性病変を0-3の4段階、尿管間質病変を0-3の4段階にスコア化した。糸球体径は NIHimage を用いた解析により血管極を含む少なくとも5

個の糸球体の平均により算出した。

【方法－Ⅱ】

腎移植後2年以上経過し高血圧、蛋白尿を有し腎生検にてIgA腎症と診断された患者10名に腎機能低下による蓄積性の少ない肝排泄主体のACE阻害薬であるtrandolaprilを1－2mg/日を12カ月間投与し、血圧、蛋白尿、腎機能の推移を検討した。また全例、投与前に腎エコードップラーにて腎動脈狭窄のないことを確認した。ACE阻害薬投与前の降圧剤としてはnifedipineもしくはamlodipineが投与されており、trandolaprilは追加処方とした。

【成績－Ⅰ】

移植後IgA腎症と原発性IgA腎症の病理組織の比較

I－1) 組織学的病変の頻度

移植後IgA腎症においては原発性IgA腎症と比して半月体、癒着などの急性活動性病変の頻度は低かったが、全荒廃糸球体、間質の線維化などの慢性硬化性病変は高頻度に認められた。原発性IgA腎症では糸球体荒廃や間質線維化は糸球体病変の程度と相関したが、移植後IgA腎症においては糸球体病変が軽度な段階でも糸球体荒廃や間質線維化をより多く認めた。

I－2) 全荒廃糸球体の割合と残存糸球体径の関係について

原発性IgA腎症では、硬化した糸球体の占める割合の増加とともに残存糸球体の径は拡大していたが、移植後IgA腎症では常に糸球体径は大きく荒廃した糸球体の割合とは無関係であった。移植後IgA腎症においては、早期より片腎などによるhyperfiltrationや糸球体高血圧の状態を示すものであると考えられた。

【成績－Ⅱ】

移植後IgA腎症におけるACE阻害剤の効果

Ⅱ－1) 血圧と尿蛋白

ACE阻害剤投与開始後3カ月目の時点において収縮期血圧(前値 150 ± 19 mmHg、後値 124 ± 11 mmHg、 $p < 0.01$)、拡張期血圧(前値 100 ± 11 mmHg、後値 82 ± 11 mmHg、 $p < 0.01$)と有意な降圧を認め、また尿蛋白(前値 2.7 ± 1.5 g/day、後値 0.8 ± 0.5 g/day、 $p < 0.01$)も有意な減少を示し、いずれも以後変動なく推移した。

Ⅱ－2) 腎機能

投与後急性腎不全をきたした症例はなく、また $1/s-Cr$ の経時的なプロットを用いた腎機能低下速度の推定よりACE阻害薬の移植腎保護作用が示唆された。

【総括】

I) 移植後IgA腎症において急性活動性病変は少なく、全荒廃糸球体、間質の線維化などの慢性硬化性病変が主体であった。移植腎に対する拒絶反応を抑制するために使用されている免疫抑制剤の影響と考えられた。また糸球体肥大を認め、糸球体高血圧の存在が示唆された。

Ⅱ) ACE阻害薬は移植後IgA腎症の高血圧治療に対し安全に用いることができ、移植腎機能低下の危険因子である高血圧、尿蛋白を改善し腎機能を温存する有益な治療法であることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

移植腎生着率は強力な免疫抑制剤であるシクロスポリンの導入により著明に改善し、長期生着例も増えた。それとともに原疾患の腎炎の再発や新たな腎炎の発症などが問題となってきている。IgA腎症に関しては、再発性、de novoを含め移植後IgA腎症と呼ばれ、その発生頻度は高い。したがって、今後、移植後IgA腎症の進展予防、治療は移植腎長期生着率の向上をはかるうえで重要な課題と考えられる。

移植後IgA腎症の病理組織に関する検討はこれまでにほとんどなく、本研究では、移植後IgA腎症と原発性IgA腎症と腎生検病理所見を詳細に比較検討しその病理組織学的特徴を初めて明らかにしたものである。その結果、移植後IgA腎症において腎炎特有の糸球体急性炎症性病変は少なく慢性硬化性病変が主体であることおよび、糸球体肥大が著明であることが示された。この病理学的特徴は持続する糸球体高血圧の存在を強く示唆するものである。この

ことより移植後 IgA 腎症の腎機能低下の進展機序では、腎炎による組織障害よりもむしろ片腎などの移植腎特有の因子に起因する糸球体高血圧の寄与が大きいと推察される。

そこで、次に上記の病理学的特徴をふまえた移植後 IgA 腎症の進展予防として、糸球体内圧低下作用を有することが知られる ACE 阻害薬の治療効果を評価した。その結果、移植後 IgA 腎症に対して ACE 阻害薬は安全に用いられること、また移植腎機能低下の危険因子である高血圧、尿蛋白、腎機能低下速度を改善し腎機能を温存する有益な治療法である可能性を示した。従来移植腎に対する ACE 阻害薬の使用には急激な腎機能低下の可能性による消極的な姿勢が見られたが、本研究によりその安全性、有効性が示されたことにより今後の ACE 阻害薬使用により展望を与えるものである。

以上から本研究は、移植後 IgA 腎症のみならず移植腎全般における腎保護、生着率の向上に寄与するものと考えられ、学位に値するものとする。