

Title	Early Treatment With Corticosteroids Ameliorates Proteinuria, Proliferative Lesions and Mesangial Phenotypic Modulation in Adult Diffuse Proliferative IgA Nephropathy
Author(s)	勝二, 達也
Citation	大阪大学, 2000, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/42892
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、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	勝 二 達 也
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 1 5 7 6 0 号
学位授与年月日	平成 12 年 10 月 31 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	Early Treatment With Corticosteroids Ameliorates Proteinuria, Proliferative Lesions and Mesangial Phenotypic Modulation in Adult Diffuse Proliferative IgA Nephropathy (び慢性増殖性病変を有する早期 IgA 腎症に対するステロイド療法の検討)
論文審査委員	(主査) 教授 堀 正二 (副査) 教授 奥山 明彦 教授 安東 明夫

論 文 内 容 の 要 旨

[目的]

IgA 腎症は最も頻度が高い慢性糸球体腎炎であり、20年の経過で約40%が末期腎不全に陥る。様々な予後不良因子が認められているが、確立した治療法はない。欧米で腎機能低下やネフローゼを呈する IgA 腎症に対してステロイド療法を検討した報告があるが、末期腎不全への進展抑制効果は認められていない。しかし、集団検尿の普及していない欧米では、無症候性疾患を発症後早期に診断できる可能性は低い。一方、集団検尿が普及している本邦では、発症後早期から予後不良と考えられる症例に対してステロイド療法が一部の施設で試みられてきた。発症後早期からのステロイド療法の有用性を確立する必要がある。そこで、検尿異常を指摘されて36ヵ月以内の発症後早期からび慢性メサンギウム増殖を認める IgA 腎症を対象にステロイド療法を行い、尿蛋白、腎機能、病理組織像の推移を検討して、その有用性を評価する。

[方法]

study design : prospective randomised controlled study.

entry criteria: (1) 生検で確定診断した未治療 IgA 腎症。(2) 検尿異常の病歴が36ヵ月以内。(3) メサンギウム細胞増殖ないしはメサンギウム基質の蓄積が評価可能な糸球体の50%以上に認められる。(4) 15歳以上55歳以下。(5) 尿蛋白0.5~1.5g/日。(6) 血清 Cr 1.50mg/dl 以下。細胞性半月体を認める糸球体が20%以上存在する症例や、高血圧は除外する。以上の criteria を満たした IgA 腎症患者19名を対象とした。

治療プロトコール : Corticosteroid 群と Antiplatelet 群 (control) を設定し、一年間投薬した。Corticosteroid 群には、Prednisolone 0.8mg/kg/day で経口投与を開始し、1か月間で20mg/day まで減量、さらに残りの期間で5mg/day (10mg 隔日) まで減量した。Antiplatelet 群は、dipyridamole 300mg/day を経口投与した。

評価指標 : 一日尿蛋白、腎機能、および一年後に全例再生検を行い病理組織学的に評価した。

病理組織学的評価法

糸球体病変は、以下に示す病変を呈する糸球体数の、観察可能な糸球体総数に対する比率でそれぞれの病変について評価した。(メサンギウム細胞増殖、メサンギウム基質蓄積、ポウマン嚢癒着、細胞性半月体、繊維性半月体、分節性糸球体硬化、全節性糸球体硬化) 尿管間質病変は、間質の細胞浸潤と線維化病変が標本全体に占める面積比から半定量化した。さらに、糸球体、間質における myofibroblast の活性化の指標として、Smooth Muscle α -Actin

(α SMA) の発現を免疫組織化学的に検討した。糸球体における発現は発現強度を 4 段階に半定量化し、間質における発現は、面積比から半定量化した。

[成績]

1. 尿蛋白は、Corticosteroid 群では治療開始 3 か月後から有意に減少し、1 年後には治療前値の $41.5 \pm 28.9\%$ に減少した ($754.6 \pm 276.9\text{mg/day}$ to $289.5 \pm 234.8\text{mg/day}$, $p < 0.005$) が、Antiplatelet 群では有意な変化を認めなかった (732.5 ± 345.5 to $712.2 \pm 391.7\text{mg/day}$, NS)。腎機能、血圧には差が認められなかった。
2. 病理組織学的には、Corticosteroid 群でメサンギウム細胞増殖、メサンギウム基質の増加、細胞性半月体を有する糸球体の比率が有意に減少した。Antiplatelet 群では有意な変化を認めなかった。
3. すべての症例で、治療前には糸球体および間質に α SMA の発現が観察された。Corticosteroid 群では糸球体の α SMA の発現の有意な減少が観察され、メサンギウム細胞の myofibroblast 様細胞への形質転換が抑制されたと考えられる。Antiplatelet 群では有意な変化を認めなかった。間質の α SMA 発現は、両群とも治療前後で変化が見られなかった。

[総括]

発症後早期からび慢性メサンギウム増殖を認める IgA 腎症に対してステロイド療法は有用と考えられた。ステロイド療法による IgA 腎症の慢性腎不全への進展抑制効果が期待される。

論文審査の結果の要旨

IgA 腎症は腎不全の原疾患として頻度が高く、その治療の確立が求められている。本論文は、成人 IgA 腎症に対する Corticosteroid 投与の有用性を明らかにした。発症後早期の症例を対象にした検討は欧米に例がなく、治療後にも全症例に腎生検を行って組織病変の改善を明らかにした点も従来の研究にないもので、本研究のオリジナリティは高い。prospective randomized controlled study を行っており、evidence としての質も高い。腎疾患の臨床において貴重な研究成果であり、学位に値するものと認める。