

博士論文

ステロイドパルス療法による、  
IgA 腎症患者の口蓋扁桃の組織学的変化

安達美佳

## 1. 要約

**目的：** IgA 腎症の発症と進行には口蓋扁桃の粘膜免疫の異常が関与していると考えられている。2001 年に日本から IgA 腎症に対する口蓋扁桃摘出術（以下 扁桃摘出）とステロイドパルス療法を組み合わせた治療の有効性が報告されて以来、この治療法は徐々に国内で広まり、「エビデンスに基づく IgA 腎症診療ガイドライン 2017」では、治療選択の 1 つとして記載されている。しかし、扁桃摘出の施行時期、ステロイドパルス療法の回数や投与量などを含め、扁桃摘出とステロイドパルス療法の明確なプロトコールは定まっていない。

扁桃の免疫システムが IgA 腎症の発症と進行に関連しているならば、免疫抑制効果のあるコルチコステロイドの投与が扁桃組織に何らかの影響を与えている可能性がある。ステロイドパルス療法前後の扁桃組織の変化を、十分な数の標本を用いて解析した報告はなく、ステロイドパルス療法後の経時的な組織変化を確認した報告もない。ステロイドパルス療法に加えて、扁桃摘出を追加する必要性と、扁桃摘出をステロイドパルス療法と組み合わせる場合の、適切な時期を検討することを研究の目的とした。

**方法：** ①IgA 腎症の口蓋扁桃（以下 扁桃）の特徴を決定するために、未治療 IgA 腎症扁桃 35 症例と慢性扁桃炎扁桃 8 例の HE 染色組織標本を用い、濾胞面積が扁桃組織に占める割合および胚中心の単位面積あたりの数を比較検討し、未治療 IgA 腎症扁桃の特徴を明らかにした。

② ①で得られた未治療 IgA 腎症扁桃所見とステロイドパルス療法 3クール連続法後

の扁桃組織標本 34 例を、濾胞面積が扁桃組織に占める割合および胚中心の単位面積あたりの数を比較し、扁桃組織のステロイドパルス療法の扁桃組織への影響と、ステロイドパルス療法から扁桃摘出までの時期による扁桃組織の変化を検討した。

**結果：**未治療の IgA 腎症扁桃では、扁桃組織全体に濾胞の占める割合は小さく、濾胞数は少なく、濾胞間領域が拡大しており、従来から IgA 腎症に特徴的とされる組織像が確認された。ステロイドパルス療法直後の扁桃では濾胞は退縮し、輪郭が不明瞭化もしくは消失しており、胚中心の数、組織内の細胞数は非常に少なくなっていた。免疫組織としての機能を失っていると考えられた。しかし、プレドニゾロンの経口投与量を漸減していくにしたがい、扁桃の組織は徐々に IgA 腎症の扁桃の特徴を取り戻していった。

**結語：**ステロイドパルス療法による扁桃組織への影響は一時的であると考えられた。IgA 腎症に対する治療はステロイドパルス療法単独では不十分な可能性があり、口蓋扁桃摘出術とステロイドパルス療法を組み合わせる必要がある。扁桃摘出はステロイドパルス療法を施行する前か、ステロイドパルス療法後、速やかに施行すべきであると考えられる。

## 2. 研究背景

IgA 腎症はアジアでは最も一般的な糸球体腎炎である。その予後は、予想されていたよりも不良であり、発症から 20 年以内に 30%から 40%が末期腎不全に至るとされている<sup>1)2)</sup>。

何らかの原因で糸球体沈着性の IgA1 が血液中に増加し、メサンギウムに沈着して腎障害を生じるとされているが、本症の病因は完全には明らかになっていない。腎機能障害の進行を抑制することが治療の主目的であり、確立された根治的治療のプロトコールはない。

2001 年、Hotta ら<sup>3)</sup>が後ろ向きコホート研究で、扁桃摘出とステロイドパルス療法を組み合わせる（以下 扁桃摘出+ステロイドパルス療法と記載）ことにより尿所見を正常化（Hotta らは complete remission と記載）させる可能性があることを報告して以来、日本では本療法が徐々に広まっていった。2014 年、厚生労働省進行性腎障害調査研究班のランダム化比較試験の結果<sup>4)</sup>が公表された。1 年間の観察期間では、扁桃摘出+ステロイドパルス療法はステロイドパルス療法単独に比べ、尿たんぱく減少率に有意性が認められたとされている。この結果、「エビデンスに基づく IgA 腎症診療ガイドライン 2017」<sup>5)</sup>では推奨グレード C2 と記載され、多くの施設で取り入れられる治療法となった。しかしながら、Kidney Disease Improving Global Outcomes(KDIGO) Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis<sup>6)</sup>では、扁桃摘出はエビデンスに乏しく、かつ治療に対するメカニズムも明らかになっていない

ことから、IgA 腎症に対して扁桃摘出は行うべきではないと記載され現在に至っている。また、ステロイドを含む免疫抑制剤の使用に否定的な意見もある<sup>7)</sup>。検診制度が発達し比較的軽症例が多い日本と、進行例が多い欧米では、治療対象となる IgA 腎症の重症度が異なるため、一律に評価はできないが、扁桃摘出とステロイドパルス療法を中心とした日本の IgA 腎症治療の方針は、扁桃摘出に否定的な欧米の標準治療とは大きく異なるものとなっている。

一方で、耳鼻咽喉科医の間では、古くから経験的に腎炎に対する治療法として扁桃摘出が施行されてきた。また、IgA 腎症は扁桃病巣疾患の1つと考えられており<sup>8)9)</sup>、上気道炎が、その発症の契機になることが知られている<sup>10)11)</sup>。口蓋扁桃は輸入リンパ管が存在しない代わりに陰窩が存在し、陰窩は口腔内に開存している。扁桃陰窩はリンパ上皮共生という、陰窩上皮とリンパ球が共存する網状の特徴的な構造を持ち、外界からの抗原の認識を行っている。正常な扁桃では、口腔内常在菌に対しては免疫寛容が働き、免疫反応は起こらないと考えられている<sup>12)</sup>。扁桃陰窩のマイクロバイオームの解析では、IgA 腎症と慢性扁桃炎の扁桃の解析結果は類似しており、IgA 腎症に特徴的な所見は認められていない<sup>13)</sup>。つまり、IgA 腎症扁桃では、常在菌に対する免疫寛容が破綻し、常在菌に対して異常な免疫反応が生じており、この免疫応答の破綻が IgA 腎症の発症と進行に非常に重要な役割を果たしていると考えられている。IgA 腎症扁桃組織では、陰窩上皮の網状化の障害が<sup>14)</sup>報告されており、上皮細胞とリンパ球の間の情報伝達機構に何らかの障害が生じていると考えられている。さらに、IgA 腎

症患者の扁桃組織では濾胞間領域が拡大し<sup>15)16)</sup>、濾胞は大小が不同となる<sup>15)</sup>ことも、形態的な特徴とされている。この形態的な特徴は、陰窩上皮での免疫応答の破綻の結果、常在菌による抗原刺激を過剰に受け続け、リンパ濾胞、胚中心でのB細胞過剰産生と、分化・成熟、さらに濾胞間領域で形質細胞の生成と免疫グロブリン産生機構が加速された結果と仮設されているが、完全には明らかになっていない<sup>15)</sup>。

IgA 腎症に対する扁桃摘出の治療効果として複数の報告がある。耳鼻咽喉科医からは1990年代に、観察期間が短く研究デザイン上も問題があるものではあるが2報の報告<sup>17)18)</sup>がある。これによると、IgA 腎症に対して扁桃摘出を行った場合、腎機能障害が軽度であれば腎機能は良好に維持される<sup>17)</sup>、尿所見、腎機能腎病理の所見が比較的軽症であれば、扁桃摘出群で尿所見の正常化率と腎機能保持率が有意に高い<sup>18)</sup>とされている。また、腎臓内科からは、日本人を対象にした118例の後ろ向きコホート研究で約16年の長期観察において扁桃摘出は腎生存率を優位に向上させると報告されている<sup>19)</sup>。しかし、これら3報告に比べて進行した症例が多く含まれる、Rasche らの報告では、扁桃摘出は腎機能障害の進行を抑制しないと結論付けている<sup>20)</sup>。(表1)

コルチコステロイドの投与に関しては、Manno ら<sup>21)</sup>の高用量のプレドニゾロンを経口で6か月間投与した症例を検討した報告で、96ヵ月の観察期間で有意に腎生存率が高かったと報告しているが、尿所見の消失については触れられていない(表2-1)。

ステロイドパルス療法に関しては、隔月で3回のステロイドパルス療法を3回繰り返す方法を用いた場合<sup>22)23)</sup>、有意に腎生存率を高め、10年後の血清クレアチニンの1.5

倍化、2倍化を抑制したが、尿所見の消失に関しては有意差を認めなかった報告している。しかし、別の欧米のグループ<sup>7)</sup>から報告された多施設ランダム化比較試験では、寛解率は有意に高いものの、GFRの低下率と有害事象の発生頻度が有意に高いため、コルチコステロイドの投与は推奨しないと報告している。このため、現在、欧米でのコルチコステロイドを含む免疫抑制剤の評価は一定していない（表2-2）。

扁桃摘出+ステロイドパルス療法に関しては、Hottaらの報告<sup>3)</sup>以来、扁桃摘出+ステロイドパルス療法がステロイドパルス療法単独に比較して良好な治療効果が得られたとする報告が、日本国内から複数発表された。主だったものとして非ランダム化比較試験<sup>24)</sup>の結果では約4年の観察期間で扁桃摘出+ステロイドパルス療法で蛋白尿と血尿が有意に消失したと報告している。さらに、2014年に報告されたランダム化比較試験では、1年間の観察期間ではあるものの、蛋白尿の有意な減少が報告された<sup>4)25)</sup>（表3）。

扁桃の免疫システムがIgA腎症の発症と進行に関連しているならば、免疫抑制効果のあるコルチコステロイドの投与が扁桃組織に何らかの影響を与えている可能性がある。我々は、2004年にメチルプレドニゾロンの大量全身投与後の口蓋扁桃の組織の変化を症例報告した<sup>26)</sup>。しかしながら、ステロイドパルス療法の扁桃組織に対する影響を、十分な数の標本を用いて解析した報告はない。また、ステロイドパルス療法3クール連続法後の経時的な組織変化を確認した報告もない。

ステロイドパルス療法3クール連続法のプロトコールはHottaら<sup>3)</sup>の報告以来、半ば

経験的に投与量が決められており、日本国内ではステロイドパルス療法 3クール連続療法が用いられることが多い。ステロイドパルス療法が、扁桃組織にどのような変化が生じさせるかを知ること、さらに、ステロイドパルス療法後の扁桃組織の経時的な変化を知るとは、ステロイドパルス療法に追加して扁桃摘出を行う必要性の判断と、いまだ明確にされていないステロイドパルス療法と扁桃摘出の適切な組み合わせの時期を決定できる可能性があると考えた。



### 3. 研究目的

本研究では、①IgA 腎症患者の扁桃組織の特徴を明らかにすること。②この結果を基に、ステロイドパルス療法後の IgA 腎症扁桃組織を観察し、ステロイドの扁桃組織への影響を定量的に評価すること。③ステロイドパルス療法後の経時的な扁桃組織の変化を観察し、扁桃摘出の必要性とその適切な施行時期を検討すること、の3点を目的とした。

## 4. 研究方法

### 1) 対象と方法

2005年1月から12月までに仙台社会保険病院（現 JCHO 仙台病院）耳鼻咽喉科で扁桃摘出を行った218例全例に対して、左右両側の扁桃をパラフィンで包埋した。これらを、扁桃被膜側（軟口蓋付着部）と陰窩開口部がある口腔側を含む切り出し面で、扁桃の長軸に沿って切り出していった。扁桃の中心部で最大面積になる部分から3 $\mu$ mの厚さの切片を作成し、ヘマトキシリン・エオジン染色を行った。

これらのうち、慢性扁桃炎症例をコントロール群として抽出した。さらに、術前に腎生検でIgA腎症の診断を得て、治療の一環として扁桃摘出を施行されていた症例のうち、Hottaら<sup>3)</sup>報告に従い、扁桃摘出の前後いずれか6か月以内に、ステロイドパルス療法3クール連続法としてメチルプレドニゾン0.5g/日の3日間連続静脈内投与を3週間連続で行い、かつ、ステロイドパルス療法後に初期量プレドニゾン0.5-0.6mg/kgの隔日経口投与から減量開始し、2か月ごとに0.1mg/kgずつ減量するプロトコルに従って治療を行ったものをIgA腎症群として抽出した。

なお、当研究は2004年のステロイドパルス療法後の扁桃組織を観察した症例報告<sup>25)</sup>の結果をうけて、2005年1月から12月までの間に、仙台社会保険病院（現 JCHO 仙台病院）耳鼻咽喉科で扁桃摘出をおこなった20歳以上の全症例を対象に計画された。

これらの症例のうち、扁桃の摘出組織と診療記録を研究利用することに文面で承諾を得た症例を対象としている。なお、この期間は、扁桃摘出の時期を医療者側から指定

するという事は行っておらず、患者の希望に沿って、ステロイドパルス療法の前後いずれかの時期で手術を行っている。

扁桃摘出手術の時点で 20 歳未満、ヘノッホシェーライン紫斑病、全身性エリテマトーデス、その他の膠原病、糖尿病、ウィルス性肝炎、梅毒・結核等の全身感染症、悪性疾患の既往症、副腎皮質ホルモンもしくは免疫抑制剤の投与歴がある症例は除外した。また、慢性扁桃炎の症例では、前記に加え、血尿と腎臓病の既往がある症例は除外した。

臨床データは、確定診断を行うための腎臓生検直前のデータを使用した。

作為的な処理を避けるために、すべての抽出された標本は、いったん手術日順に番号を振り分け、病名、患者情報がわからない状態で以下の観察を行った。その後、患者 ID を対応させた。

組織学的な特徴を決定するために、デジタル顕微鏡 (KEYENCE BZ) を用い 40 倍の倍率で、切片正中から切片長辺方向に左右に 2 つの連続する視野で、左右両側扁桃の切片を観察した。40 倍の視野で観察する場合、切片の短辺にあたる、扁桃組織は扁桃被膜側 (軟口蓋付着部) から陰窩開口部がある口腔側までを 1 視野で観察することができるため、視野ごとの組織深度の変化がない。視野ごとに、扁桃組織全体をトレースし面積を算出したうえで、トレースされた組織内にある濾胞の輪郭をトレースし濾胞の面積を算出した。また、トレースされた扁桃組織内にある胚中心の数をカウントした。その後、扁桃組織に対する濾胞面積の割合を算出した。さらに、単位面積当たり

の胚中心の数を算出した。

- ① IgA 腎症の扁桃の特徴を決定するために、コントロール（慢性扁桃炎）群 8 例と未治療（ステロイドパルス前）IgA 腎症群 35 例の扁桃組織に対する濾胞面積の割合と、単位面積当たりの胚中心の数を比較した。
- ② 未治療 IgA 腎症群 35 例とステロイドパルス療法後 IgA 腎症群 34 例の扁桃組織に対する濾胞面積の割合と、単位面積当たりの胚中心の数を比較した。
- ③ ステロイドパルス療法後 IgA 腎症群 34 例はステロイドパルス療法終了後から扁桃摘出までの間隔（日）で、扁桃組織に対する濾胞面積の割合と、単位面積当たりの胚中心の数が変化するか否かを検討した。

さらに、ステロイドパルス療法直後の扁桃の活動性を知るために、扁桃を構成する細胞の分裂増殖能と、IgA 生産を確認をすることとし、それぞれ Ki67 抗体と IgA 抗体を用いて免疫染色を行った。

## 2) 統計操作

総てのデータは Statcel 3 (OMS publishing Inc. Saitama) を使用して統計処理を行った。2 群間の差の検定にはスチューデントの  $t$  検定、マン・ホイットニー U 検定、カイ二乗検定を使用した。組織所見の経時的な変化にはスピアマンの順位相関係数を用いた。すべての解析で  $P < 0.05$  を統計学的に有意であるとした。

## 3) 倫理的配慮

本研究は JCHO 仙台病院の倫理委員会の承認（承認番号 2015-2）を得て実施した。

## 5. 研究結果

### 1) IgA 腎症扁桃の組織学的特徴

表 4 にコントロール群(慢性扁桃炎群)と未治療(ステロイドパルス前) IgA 腎症群の臨床データを示す。尿所見、腎機能所見と扁桃重量に有意な差を認めた。未治療 IgA 腎症群ではコントロール群に比べて優位に扁桃重量は軽かった。図 1 にはコントロールと未治療 IgA 腎症の組織像をしめす。コントロールでは多数の輪郭のはっきりした大きな濾胞が観察されるが、未治療 IgA 腎症では輪郭のはっきりしない大小不同の濾胞が観察される。濾胞間領域は未治療 IgA 腎症ではコントロールに比較して拡大しているように観察される。

図 2 にコントロール群と未治療 IgA 腎症群の扁桃組織の面積に占める濾胞面積の割合をしめす。コントロール群では  $13.8 \pm 7.9\%$ 、未治療 IgA 腎症群では  $7.2 \pm 4.6\%$  と、未治療 IgA 腎症群では有意 ( $p = 0.0031$ ) に濾胞面積の割合が減少していることが示された。IgA 腎症の扁桃組織では、有意に濾胞面積の割合が減少し濾胞間領域が拡大しているといえる。図 3 にコントロール群と未治療 IgA 腎症群扁桃組織の面積あたりの胚中心の数の比較を示す。コントロール群では  $8.3 \pm 2.9$  個、未治療 IgA 腎症群では  $6.3 \pm 2.5$  個と未治療 IgA 腎症群では減少している標本が多かったが有意差は認められなかった ( $p = 0.606$ )。

### 2) ステロイドパルス療法後の扁桃組織の変化

表 5 に未治療 IgA 腎症群とステロイドパルス療法後 IgA 腎症群の臨床データを示す。

平均血圧、尿蛋白量、抗血小板薬の使用と扁桃重量に有意な差を認めた。図 4 ステロイドパルス療法後 IgA 腎症群 34 症例の扁桃摘出を行った時期を、ステロイドパルス療法 3 クール終了後からの経過日数を 10 日単位でしめした。扁桃摘出を行った時期は患者の希望に任されており、振り分けは行っていない。ステロイドパルス療法 3 クール終了日から最短で 5 日目、最長で 160 日目に扁桃摘出が行われていた。図 5 にはステロイドパルス療法 3 クール終了から 5 日目の扁桃組織を示す。濾胞は退縮縮小し輪郭はぼやけ、濾胞と胚中心の一部は消失し、胚中心の数も減少している。また、扁桃組織内の細胞数も減少しているように観察される。そこで、未治療 IgA 腎症扁桃の標本とステロイドパルス療法 3 クール終了から 5 日目の標本を抗 Ki67 抗体と IgA 抗体を用いて免疫染色を追加して行った。未治療 IgA 腎症扁桃では胚中心に多く観察された Ki67 陽性細胞が、ステロイドパルス療法 3 クール終了から 5 日目の標本では、ほとんど観察されなくなっている (図 6)。未治療 IgA 腎症扁桃では濾胞間領域に多く観察されていた IgA 陽性細胞も、ほとんど観察されなくなっている (図 7)。図 8 に、ステロイドパルス療法 3 クール終了後 130 日目の扁桃組織を示す。プレドニゾロンの投与量をプロトコールに従い漸減中であり、プレドニゾン 20 mg を隔日経口投与されている状態で扁桃摘出術を行っている。輪郭が比較的明瞭な大きな濾胞を認めるようになり、胚中心の数は増加している。細胞数も増加しているように観察される。ステロイドパルス療法の影響は明らかではなくなっている。図 9 に扁桃組織の面積に対する濾胞面積の割合をステロイドパルス療法 3 クール後からの経過日数ごと経時的に

示した。未治療 IgA 腎症群では扁桃組織の面積に対する濾胞面積の割合が  $7.2 \pm 4.6\%$  であったことと比較して、扁桃組織の面積に占める濾胞面積の割合はステロイドパルス療法 3 クール終了直後は著明に縮小し、濾胞が縮小していることを示した。66.6% の症例で、ステロイドパルス療法 3 クール終了から 60 日後まででも濾胞面積の割合は 1% 以下であった。この所見は多くの症例でステロイドパルス療法終了 100 日後まで持続しているが、徐々に濾胞面積の割合は増加しているように観察された。しかしながら、回復の速度は 2 例の例外を除いて非常にゆっくりしたものであった ( $p = 0.505$ )。胚中心の数は、濾胞の形態より早く回復する傾向が見られ、ステロイドパルス療法 3 クール終了から経時的に速やかに回復していた ( $p = 0.002$ ) (図 10)。

## 6. 考察

未治療 IgA 腎症群では、胚中心の数には有意な差はないものと考えられたが、従来から IgA 腎症の扁桃の特徴として報告<sup>15)16)</sup>されている濾胞間領域の拡大、比較的小さな胚中心が観察された。IgA 腎症では、血液中に増加した糖鎖異常を持つ IgA1 は、メサングウムに沈着し、補体系を活性化し炎症を惹起し、腎炎の進行、腎障害を引き起こすとされている。IgA 腎症扁桃では、口蓋扁桃組織内の IgA1 産生細胞が増加し<sup>27)</sup>、濾胞樹状細胞に多数の IgA1 陽性細胞が存在し<sup>28)</sup>、IgA 腎症扁桃リンパ球の産生した IgA1 は糸球体沈着性の IgA1 と同様の糖鎖異常を伴うことが報告<sup>29)</sup>されており、糸球体に沈着した IgA1 は、扁桃で産生された IgA1 の可能性が示唆されている。また、口蓋扁桃摘出前の血清 IgA 値が高値であった IgA 腎症患者では、扁桃摘出によって血清 IgA 値は顕著に低下する<sup>30)</sup>ことが知られている。陰窩上皮での免疫応答の破綻の結果、濾胞および胚中心での B 細胞過剰増殖・分化がおこり、さらに濾胞間領域で形質細胞の生成と IgA 産生が加速されている可能性が予想された。

未治療 IgA 腎症群とステロイドパルス療法後 IgA 腎症群の臨床データの比較では、ACE 阻害薬や ARB の投与症例が少ない。本研究では、臨床データの採取を腎生検の手術前検査時に行った。確定診断前の臨床データであり、治療介入を行っていない症例が多いことを反映していると考えられる。

ステロイドパルス療法後の扁桃摘出時期は、手術予定日を任意にしたことで、34 例がステロイドパルス療法 3 クール終了後 5 日目から 160 日目に広く分散していた。この



ため、それぞれの標本の組織変化を比較することで、経時的な変化を観察することが可能であった。

ステロイドパルス療法 3クール終了後、IgA 腎症扁桃の組織学的な特徴は失われ、濾胞面積は縮小して胚中心は減少し、細胞数も減少していた。ステロイドパルス療法 3クール連続法終了から 5 日目に扁桃摘出を行った症例の所見では、細胞増殖能をしめす Ki67 陽性細胞は激減しており、扁桃における免疫反応の停止が予想される。形質細胞の染色同定は行っていないが、IgA 腎症扁桃では、粘膜免疫の破綻によって濾胞での B 細胞の異常な分化・増殖がすすみ、濾胞間領域で形質細胞の生成と IgA の産生を亢進させていたと思われる。しかしながら、ステロイドパルス療法後の扁桃では、IgA 陽性細胞はほとんど観察されなくなっていた。培養扁桃細胞による研究では、コルチコステロイドを添加した培養液では細胞増殖を抑制し、アポトーシスを増加させると報告されている<sup>31)</sup>。同様の機序がステロイドパルス療法 3クールを受けた扁桃でも生じていると予想され、IgA 腎症扁桃内の IgA 産生は停止していると考えられた。ステロイドパルス療法後の平均扁桃重量は、未治療 IgA 腎症群に比べ、有意に減少していた。扁桃組織は退縮し、免疫組織としての機能を失っていると考えられた。これらの結果から、ステロイドパルス療法 3クールは、少なくとも 3クール終了直後には扁桃摘出を行ったことと同様の効果を有していると思われる。しかし、ステロイドパルス療法 3クールを行った後、プレドニゾロンの経口投与量を漸減していくと、扁桃組織は徐々に IgA 腎症の特徴を取り戻していくことが明らかになった。胚中心の数の

回復は、濾胞面積の増加に比べて速やかであった。HE 染色のみの観察であり、回復の機序は不明だが、濾胞の再形成は、B 細胞の分化・成熟の中心である胚中心から始まり、胚中心の形成後に濾胞の形状が明瞭になってくることを示しているのではないかと考えられた。ステロイドパルス療法 3 クール連続法の影響は一時的なものであり、経口量のステロイド投与では、扁桃組織の破壊的な変化を維持することは困難であるといえる。扁桃摘出+ステロイドパルス療法とステロイドパルス療法単独治療後の再燃率を比較した後向き研究では、いったん尿所見が消失したのちの再燃は扁桃摘出+ステロイドパルス療法群で有意に低かったと報告している<sup>32)</sup>。また、プレドニゾロンを含む薬物療法単独グループと、これらに扁桃摘出を施行したグループで4年間の前向きランダム化比較試験では、扁桃摘出グループで再燃率が有意に低かったと報告されている<sup>32)</sup>。扁桃が IgA 腎症の進行に関与していると考えられるならば、扁桃組織が IgA 腎症扁桃の特徴を取り戻すことによって、再燃率が上昇している可能性がある。

扁桃免疫と IgA 腎症の発症・進行の関連性は完全には明らかになっていない。ステロイドパルス療法と扁桃摘出は、それぞれ異なる機序で IgA 腎症に対して治療効果を有している可能性があると思われる。ステロイドパルス療法は、血中に増加する糸球体沈着性の IgA1 を減少させ、さらに糸球体の炎症を抑制し、腎機能の維持を目的とする治療法といえる。これに対し、扁桃摘出はこれらの IgA 腎症発症のきっかけとなる粘膜免疫反応の主原因と考えられる口蓋扁桃を永久的に除去する処置であると考えられる。エビデンスに基づく IgA 腎症診療ガイドライン 2017<sup>5)</sup>および KDIGO Clinical

Practice Guideline for Glomerulonephritis<sup>6)</sup> いずれでも、経口量ステロイドの投与は推奨されているが、経口量のステロイド投与では、内服を継続していても扁桃組織に対しては十分な抑制効果が得られず、再燃率を増加させている可能性が考えられた。

口蓋扁桃が、IgA 腎症の発症と進行に関与しているのであれば、扁桃摘出は必ず行うべき治療であり、ステロイドパルス療法単独では不十分な可能性が高いと考えられた。このため、IgA 腎症の治療には扁桃摘出とステロイドパルス療法を組み合わせることが望ましいと思われる。また、扁桃摘出の時期は、ステロイドパルス療法の前か、もしくはステロイドパルス療法直後が望ましいと考えられた。

本研究は、IgA 腎症に対し、同一プロトコールのステロイドパルス療法 3 クール連続法とプレドニゾロンの計画的減量を行い、これに加えて口蓋扁桃摘出を行った 60 例を超える症例に対して観察を行ったものである。扁桃組織のステロイドパルス療法前後の組織を十分な量の標本を得ることは困難であり、大変貴重な資料といえる。また、経時的変化をまとめた症例数の標本で比較した報告は過去にない。しかしながら、本研究は口蓋扁桃の組織を視覚的に定量化したにすぎない。しかしながら、また、扁桃摘出の時期の違いによる扁桃摘出+ステロイドパルス療法の臨床的な治療効果をコホート研究として確認することも必要と思われる。

## 7. 結論

ステロイドパルス療法3クール連続投与による扁桃組織への影響は一時的である。口蓋扁桃がIgA腎症の発症と進行に関与しているのであれば、IgA腎症に対する治療はステロイドパルス療法単独では不十分な可能性がある。このため、IgA腎症の治療には扁桃摘出とステロイドパルス療法を組み合わせることが望ましいと考えられた。また、扁桃摘出はステロイドパルス療法を施行する前か、ステロイドパルス療法後速やかに行うべきと考えられた。

## 8. 参考文献

- 1) D' Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy: role of clinical and histological prognostic factors. Am J Kidney Dis 2000 ; 36 : 227-37.
- 2) Koyama A. Igarashi M. Kobayashi M. Natural history and risk factors for immunoglobulin IgA nephropathy in Japan. Research Group on progressive Renal Disease. Am J Kidney Dis 1997 ; 29 : 526-32.
- 3) Hotta O. Miyazaki M. Furuta T. et al. Tonsillectomy and steroid pulse therapy significantly impact on clinical remission in patients with IgA nephropathy. Am J Kidney Dis 2001 ; 38 : 736-43.
- 4) Kawamura T. Yoshimura M. Miyazaki Y. et al. Special IgA Nephropathy Study Group: multicenter randomized control trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy in patients with immunoglobulin A nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2014 ; 29 : 1546-53.
- 5) 丸山彰一 監修：エビデンスに基づくIgA腎症診療ガイドライン2017（厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）難治性腎疾患に関する調査研究班 編集），東京医学社， 東京， 2017： 91-92
- 6) Cattran DC. Feehally J. Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Chapter 10;

Immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Int Suppl* 2012 ; 2 : 209-17.

7) Rauen T. Eitner F. Fitzner C. et al. Intensive supportive care plus immunosuppression in IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2015 ; 373 : 2225-35.

8) Pentecost RS. Focal infection in the tonsils of adult suffering from sub-acute and chronic systematic disease. Analysis of results of removal in a series of 800 cases. *Can Med Assoc J* 1922 ; 12 : 886-91.

9) Gutzeit K. Parade GW. Fokalinfektion. *Ergeb Inn Med Kinderheilkd* 1939 ; 57 : 613-722.

10) Feehally J. Beattie TJ. Branchiey PE. Coupes BM. Mallick NP. Postlethwaite RJ. Sequential study of the IgA system in relapsing IgA nephropathy. *Kidney Int* 1986 ; 30 : 924-31.

11) Floege J. The pathogenesis of IgA nephropathy: what is new and how does it change the therapeutic approaches? *Am J Kidney Dis* 2011 ; 58 : 992-1004.

12) Yokoyama Y. Harabuchi Y. Kodama H. et al. Systemic immune response to Streptococcal and Staphylococcal lipoteichoic acids in children with recurrent tonsillitis. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1996 ; 523 : 108-11.

13) Watanabe H. Goto S. Mori H. Higashi K. Hosomichi K. Aizawa N. Comprehensive microbiome analysis of tonsillar crypts in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2016 ; 32 : 2072-79

- 14) Sato Y. Hotta O. Taguma Y. IgA nephropathy with poorly developed lymphoepithelial symbiosis of the palatine tonsils. *Nephron* 1996 ;74 : 301-8.
- 15) Kawaguchi M. Sakai T. Sakamaki A. Ishizawa S. et al. Expanded primary T nodules in the palatine tonsils from patients with IgA nephropathy. *Acta Otolaryngol Suppl* 1993 ; 508 : 36-42.
- 16) Takechi H. Oda T. Hotta O. Yamamoto K. Oshima N. Mitsunobu T. et al. Clinical and immunological implications of increase in CD208+ dendritic cells in tonsils of patients with immunoglobulin A nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2013 ; 28 :3004-13.
- 17) Iino Y. Ambe K. Kato Y. et al. Chronic tonsillitis and IgA nephropathy. Clinical study of patients with and without tonsillectomy. *Acta Otolaryngol Suppl* 1993 ; 505 : 29-35.
- 18) Kosaka M. Long-term prognosis for tonsillectomy patients with IgA nephropathy. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 1998 ; 101 : 916-23.
- 19) Xie Y. Nishi S. Ueno M. Imai N. Sakatsume M. Narita I. et al. The efficacy of tonsillectomy on long-term renal survival in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 1861-7.
- 20) Rasche FM. Schwarz A. Keller F. Tonsillectomy does not prevent a

progressive course in IgA nephropathy. Clin Nephrol. 1999 ; 51 : 147-52.

21) Manno C. Torres DD. Rossini M. et al. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant. 2009 ; 24 : 3694-701

22) Pozzi C. Bolasco PG. Fogazzi GB. et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. Lancet 1999 ; 353 : 883-7

23) Pozzi C. Andrulli S. Del Becchio L. et al. Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial. J Am Soc Nephrol 2004 ; 15 : 157-63

24) Komatsu H. Fujimoto S. Kikuchi M. et al. Tonsillectomy delays progression of advanced IgA nephropathy to end-stage kidney disease. Ren Fail 2012 ; 34 : 448-53

25) Katafuchi R. Kawamura T. Joh K. et al. Pathological sub-analysis of a multicenter randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy versus steroid pulse monotherapy in patients with immunoglobulin A nephropathy. Clin Exp Nephrol 2016 ; 20 : 244-52.

26) 安達美佳. 朴沢孝治. 松谷幸子. ステロイドホルモン投与によるIgA腎症患者口蓋扁桃の組織的变化. 口咽科. 2004 ; 17 : 70

27) Nagy J. Brandtzaeg P. Tonsillar distribution of IgA and IgG immunocytes



and production of IgA subclasses and I chain in tonsils vary with presence or absence of IgA nephropathy. *Scand J Immunol* 1988 ; 27 : 393-99.

28) Kusakari C. Nose T. Takasaka T. et al. Immunopathological features of palatine tonsil characteristic of IgA nephropathy: IgA1 localization in follicular dendritic cells. *Clin Exp Immunol* 1994 ; 95 : 42-48.

29) Hiki Y. Odani H. Takahashi M. et al. Mass spectrometry proves under-O-glycosylation of glomerular IgA1 in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2001 ; 59 : 1077-85.

30) Tamura S. Masuda Y. Inouchi I. et al. Effect of and indication for tonsillectomy in IgA nephropathy. *Acta Otolaryngol Suppl* 1993 ; 508 : 23-28.

31) Kheirandish-Gozal L. Serpero LD. Dayyat E. et al. Corticosteroids suppress in vitro tonsillar proliferation in children with obstructive sleep apnoea. *Euro Respir J* 2009 ; 33 : 1077-84.

32) Ohya M. Otani H. Minami Y. et al. Tonsillectomy with steroid pulse therapy has more effect on the relapse rate than steroid pulse monotherapy in IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 2013 ; 80 : 47-52.

33) Yang D. He L. Peng X. et al. The efficacy of tonsillectomy on clinical remission and relapse in patients with IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Ren Fail* 2016 ; 38 : 242-8

## 9. 図および図の説明

図1. コントロール（慢性扁桃炎）口蓋扁桃と、未治療IgA腎症口蓋扁桃のHE染色標本（倍率 40倍）。コントロールでは多数の輪郭のはっきりした大きな濾胞が観察される。未治療IgA腎症では輪郭のはっきりしない大小不同の濾胞が観察される。

図2. コントロール（慢性扁桃炎）群口蓋扁桃と、未治療IgA腎症群口蓋扁桃の扁桃組織面積に占める濾胞面積の割合（%）。コントロール群では $13.8 \pm 7.9\%$ 、未治療IgA腎症群では $7.2 \pm 4.6\%$ と、未治療IgA腎症群では有意（ $p = 0.0031$ ）に濾胞面積の割合が減少している。IgA腎症の扁桃組織では、有意に濾胞面積の割合が減少し濾胞間領域が拡大しているといえる。

図3. コントロール（慢性扁桃炎）群口蓋扁桃と、未治療IgA腎症群口蓋扁桃の扁桃組織面積あたりの胚中心の数（個）。コントロール群では $8.3 \pm 2.9$ 個、未治療IgA腎症群では $6.3 \pm 2.5$ 個と未治療IgA腎症群では減少している標本が多かったが有意差は認められなかった（ $p = 0.606$ ）。

図4. 扁桃摘出を行った時期を、ステロイドパルスからの経過日数ごとにしめた。ステロイドパルス療法3クール終了後から5日から160日に分散していた。

図5. ステロイドパルス療法3クール終了 5日目の口蓋扁桃のHE染色標本（倍率 40倍）。濾胞は退縮し輪郭がぼやけ、消失した濾胞と胚中心もある。胚中心の数は減少している。組織内の細胞数も減少しているように観察される。

図6. 未治療 IgA 腎症口蓋扁桃とステロイドパルス療法 3 クール終了 5 日目の口蓋扁桃の Ki67 陽性細胞の局在（倍率 40 倍）。未治療 IgA 腎症扁桃では胚中心に多く観察された Ki67 陽性細胞がほとんど観察されなくなっている。

図7. 未治療 IgA 腎症口蓋扁桃とステロイドパルス療法 3 クール終了 5 日目の口蓋扁桃の IgA 陽性細胞の局在（倍率 40 倍）。未治療 IgA 腎症扁桃では濾胞間領域に多く観察されていた IgA 陽性細胞は、ほとんど観察されなくなっている。

図8. ステロイドパルス 3 クール終了 130 日目の口蓋扁桃の HE 染色標本（倍率 40 倍）。プレドニゾロンを減薬中で、20 mgを隔日経口投与されている状態である。輪郭が比較的明瞭な大きな濾胞を認めるようになり、胚中心の数は増加している。細胞数も増加しているように観察される。ステロイドパルスの影響は明らかではなくなっている。

図9. ステロイドパルス 3 クール終了後からの経過日数と、扁桃組織面積に占める濾

胞面積の割合の変化を示す。未治療 IgA 腎症扁桃組織の面積に対する濾胞面積の割合が  $7.2 \pm 4.6\%$  であったことと比較すると、ステロイドパルス療法 3クール直後は濾胞面積は著明に退縮しているが、濾胞面積の割合は増加しているように観察された。しかしながら、回復の速度は 2 例の例外を除いて非常にゆっくりしたものであった。(p = 0.505)

図 10. ステロイドパルス 3クール終了後からの経過日数と、扁桃組織面積あたりの胚中心の数の変化を示す。胚中心の数は、濾胞の形態より早く回復する傾向が見られ、ステロイドパルス療法 3クール終了から経時的に速やかに回復していた。(p = 0.002)

## 10. 表および表の説明

表 1. IgA 腎症に対する口蓋扁桃摘出術の有効性を検討した研究を示す。研究デザインに問題はあるものの、比較的早期かつ軽症の段階であれば、扁桃摘出の効果はあると考えられる。

表 2. IgA 腎症に対するプレドニゾン経口投与および、ステロイドパルス療法の有効性を検討した研究を示す。腎機能保護効果、および良好な寛解率を示しているが、GFR の低下率が高く、合併症の発生頻度が高かったために、ステロイドパルス療法に否定的な結論を述べている報告もある。

表 3. ステロイドパルス療法 3 クール連続法の有効性を検討した研究を示す。良好な寛解率を示している。ランダム化比較試験では、尿たんぱく減少率で有意差を認めた。

表 4. コントロール（慢性扁桃炎）群と未治療（ステロイドパルス前）IgA 腎症群の各臨床データを示す。尿所見、腎機能所見の他、扁桃重量に有意な差を認めた。

表 5. 未治療 IgA 腎症群とステロイドパルス療法 3 クール終了後 IgA 腎症群の各臨床データを示す。ステロイドパルス療法 3 クール終了後 IgA 腎症群で、有意に平均血圧は高く、尿蛋白量は多く、抗血小板薬の使用者が多かった

A  
コントロール (慢性扁桃炎) 口蓋扁桃 未治療 IgA 腎症 口蓋扁桃

B

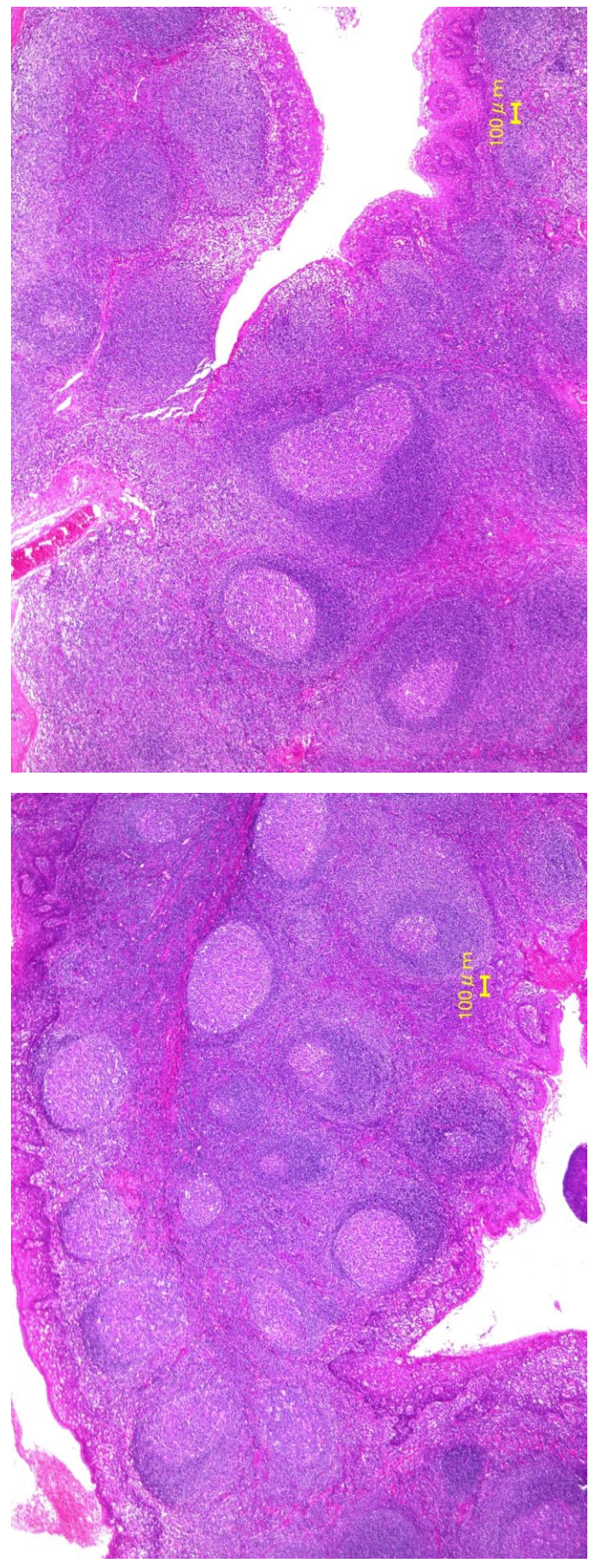


図1

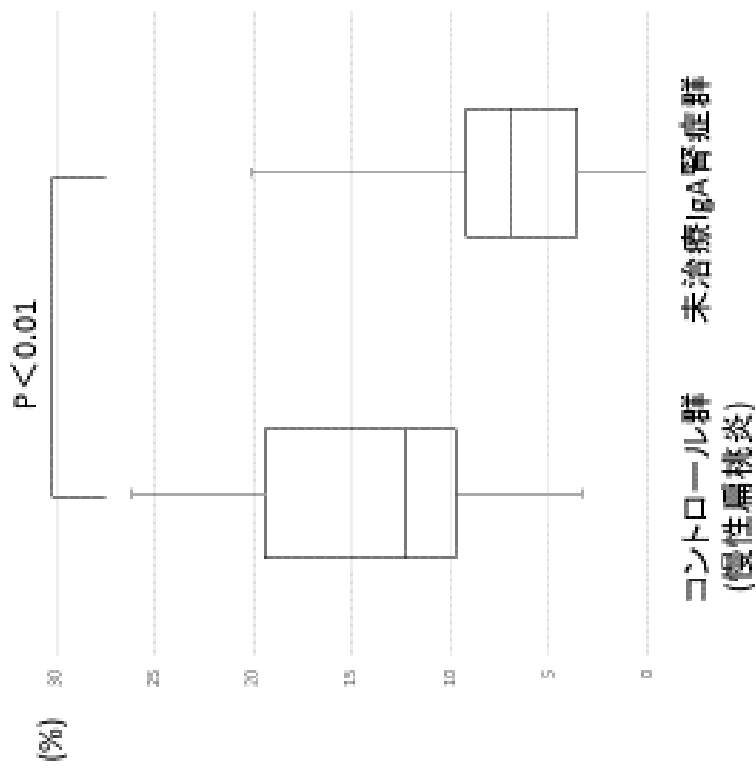


図2 扁桃組織面積に占める濾胞面積の割合 (%)

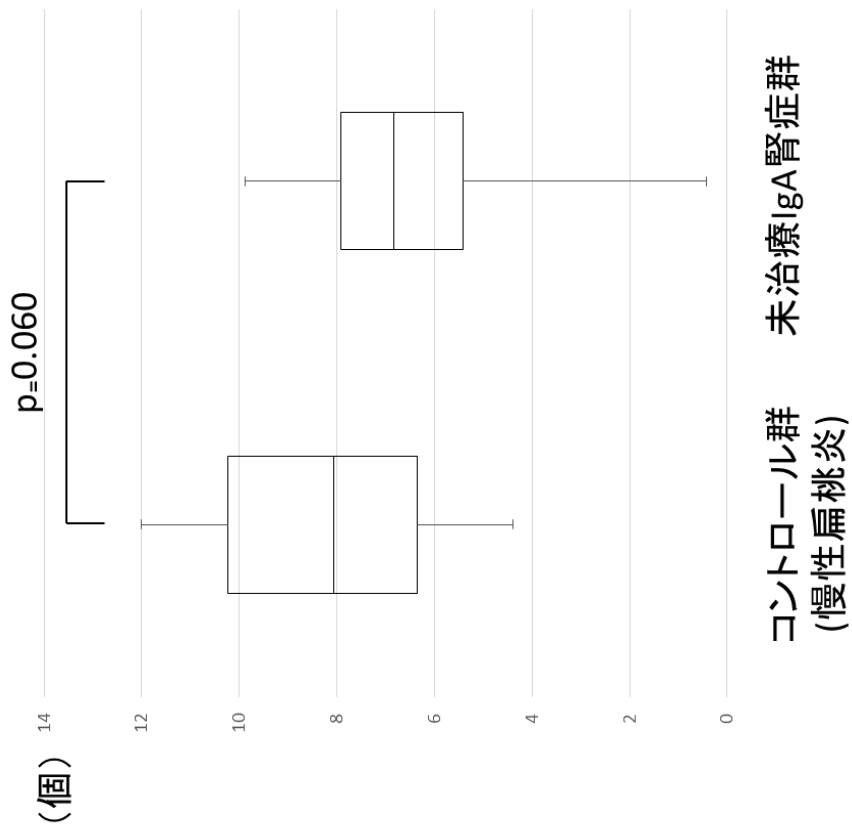


図3 扁桃組織面積あたりの胚中心の数(個)



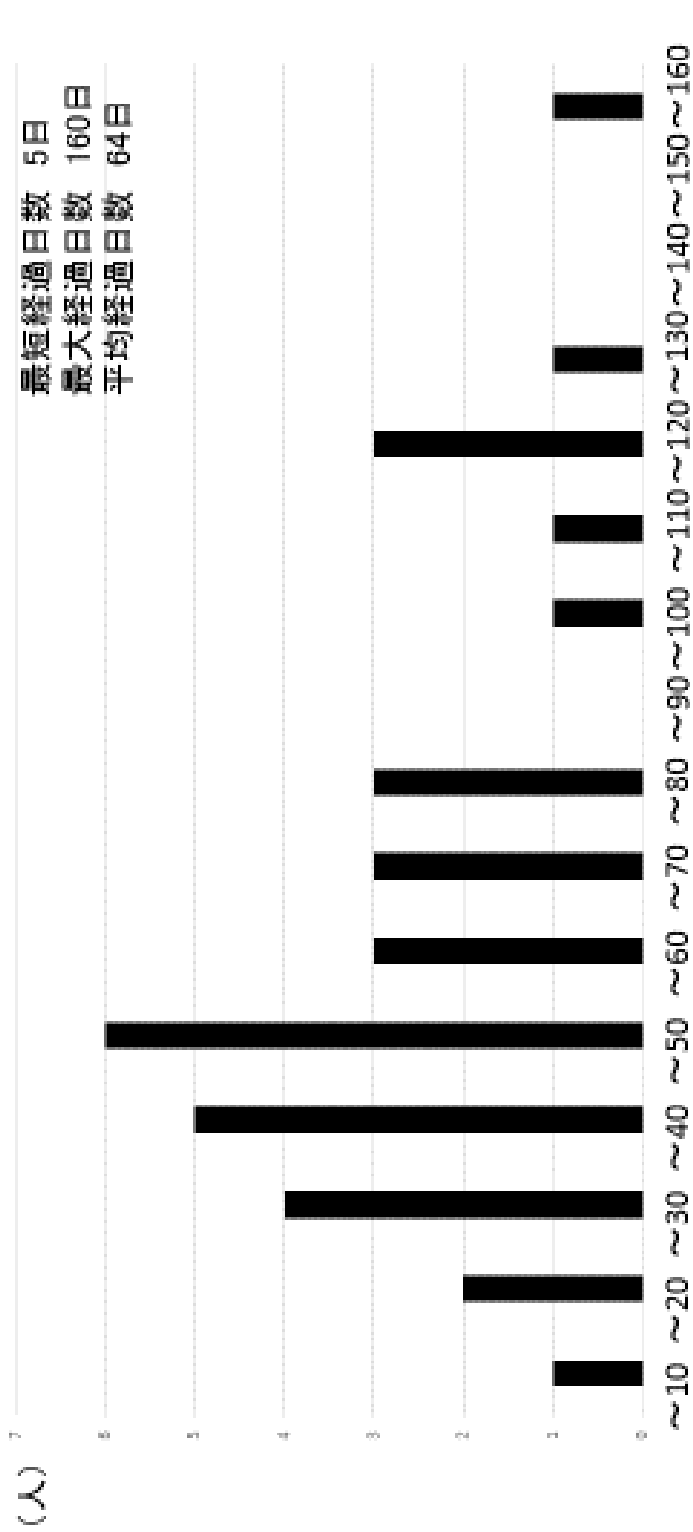
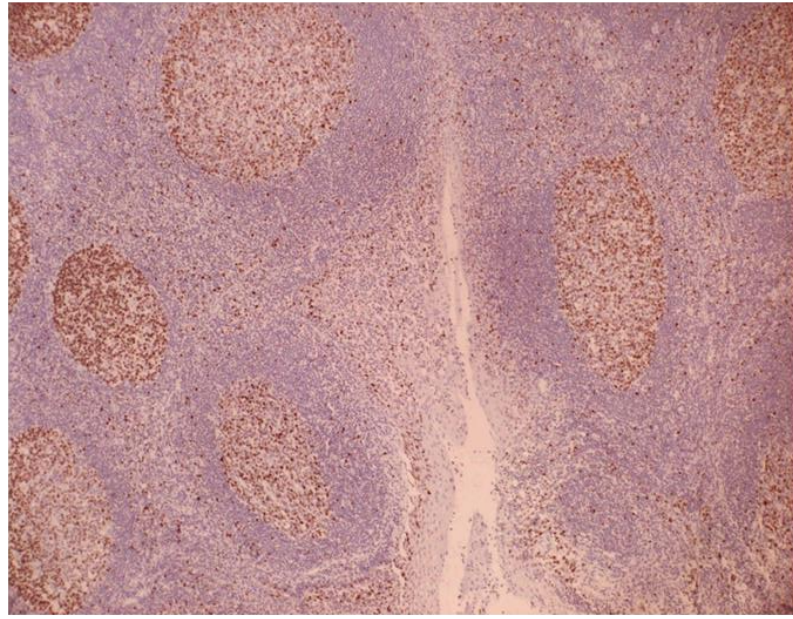


図4 ステロイドパルス療法終了日から口蓋扁桃摘出術までの経過日数 (日)

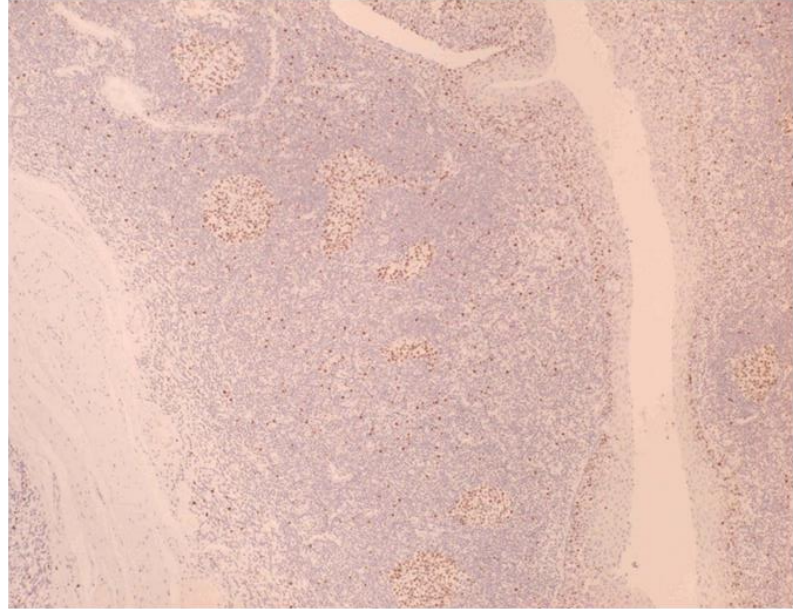
A

未治療IgA腎症扁桃



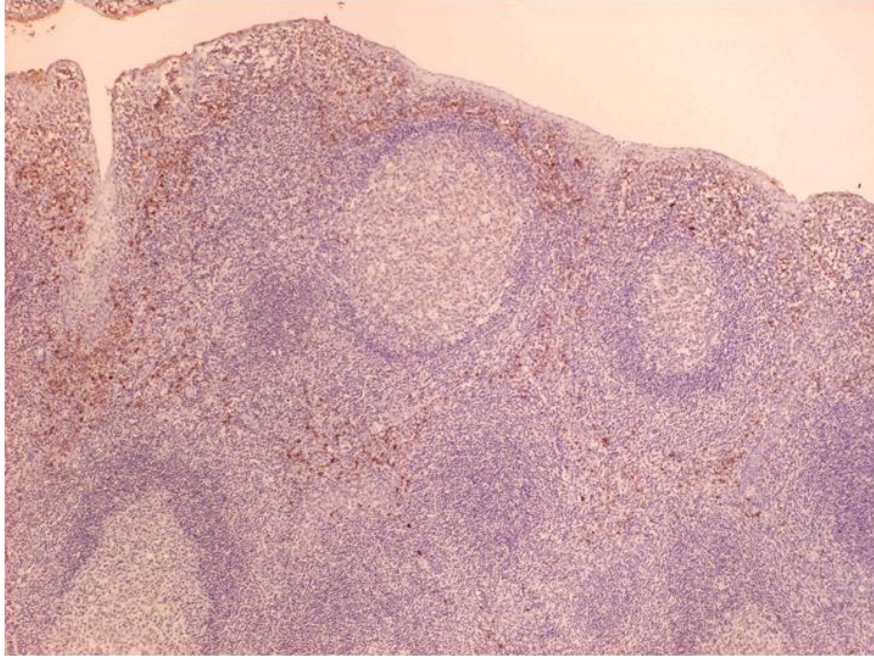
B

ステロイドパルス療法終了5日目



A

未治療IgA腎症扁桃



B

ステロイドパルス療法終了5日目

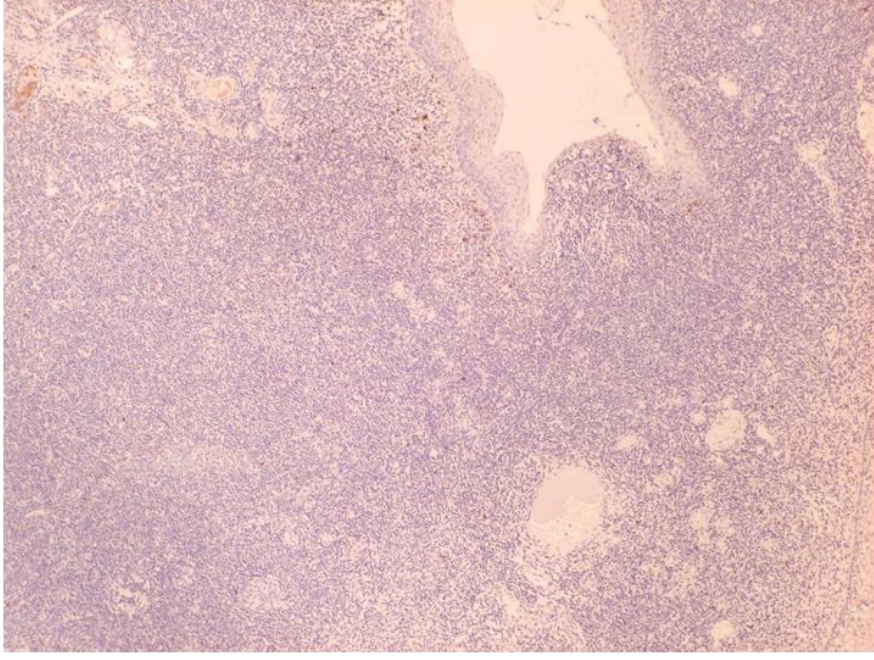


図7 IgA陽性細胞

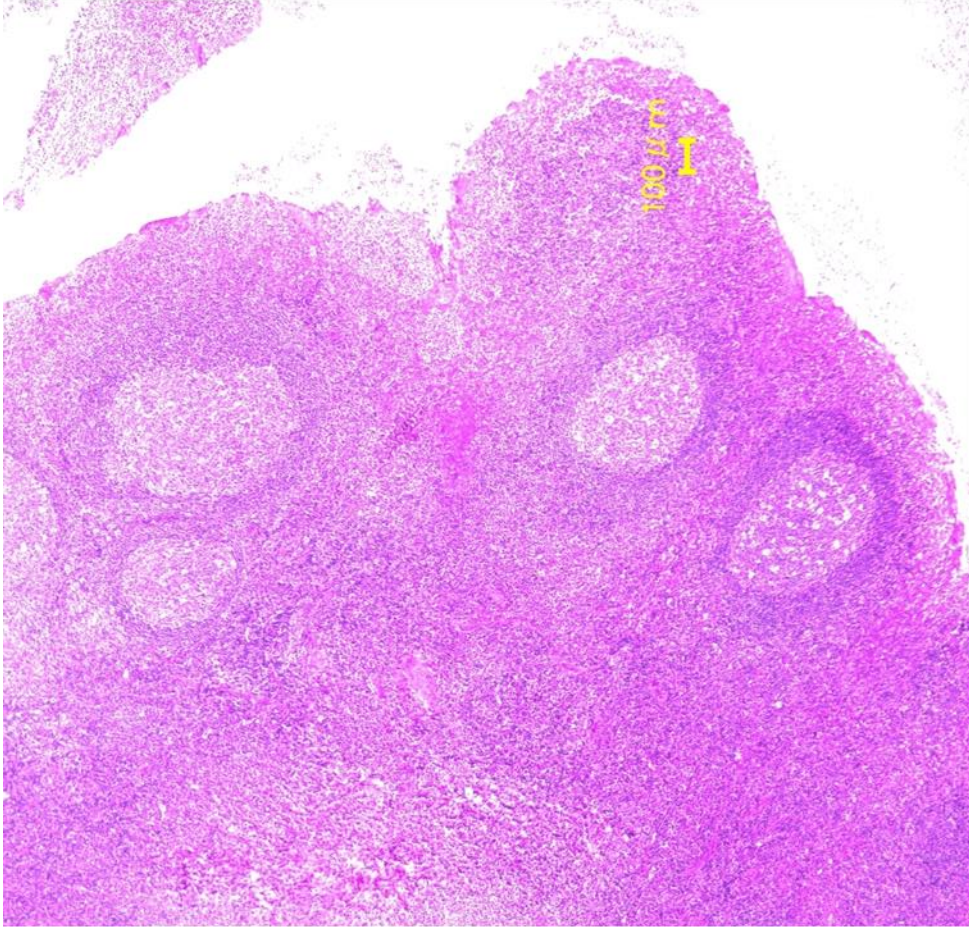


図8 ステロイドパルス療法終了130日目 口蓋扁桃HE染色標本

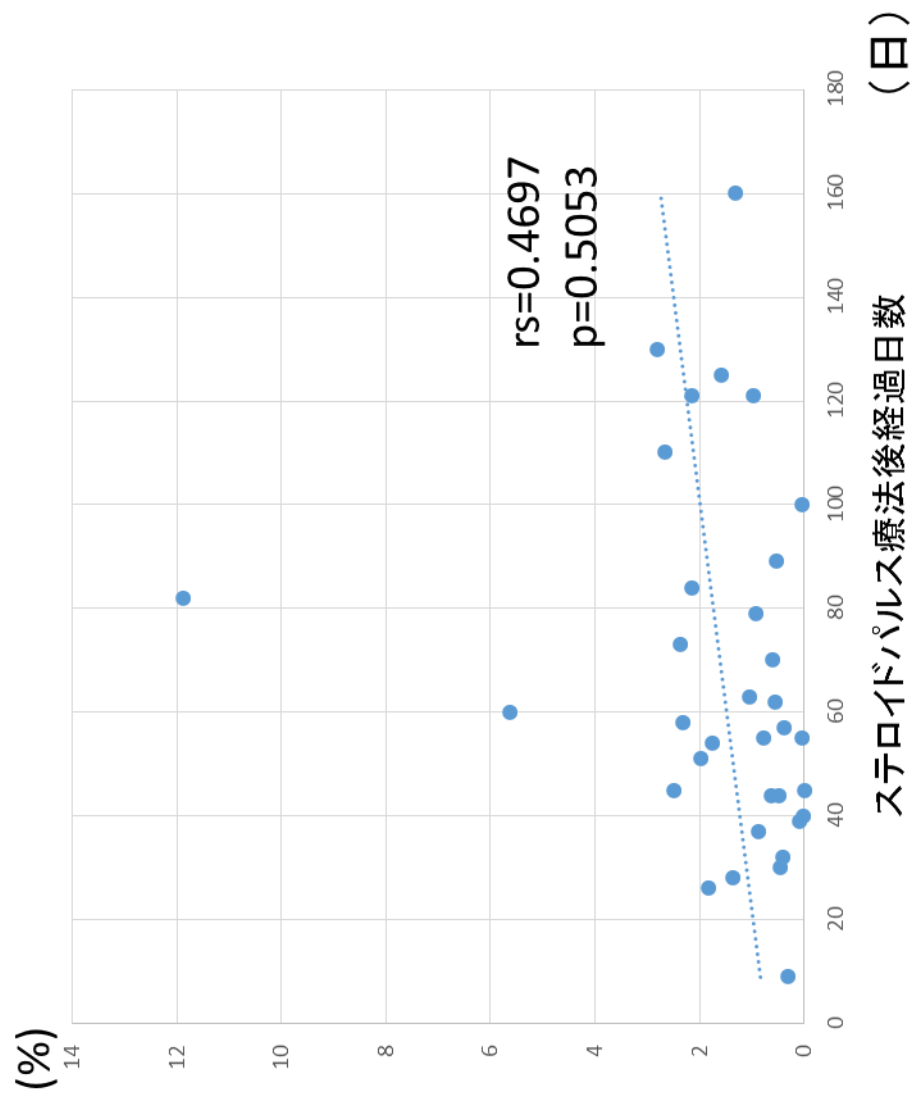


図9 扁桃組織面積に占める濾胞面積の割合の変化

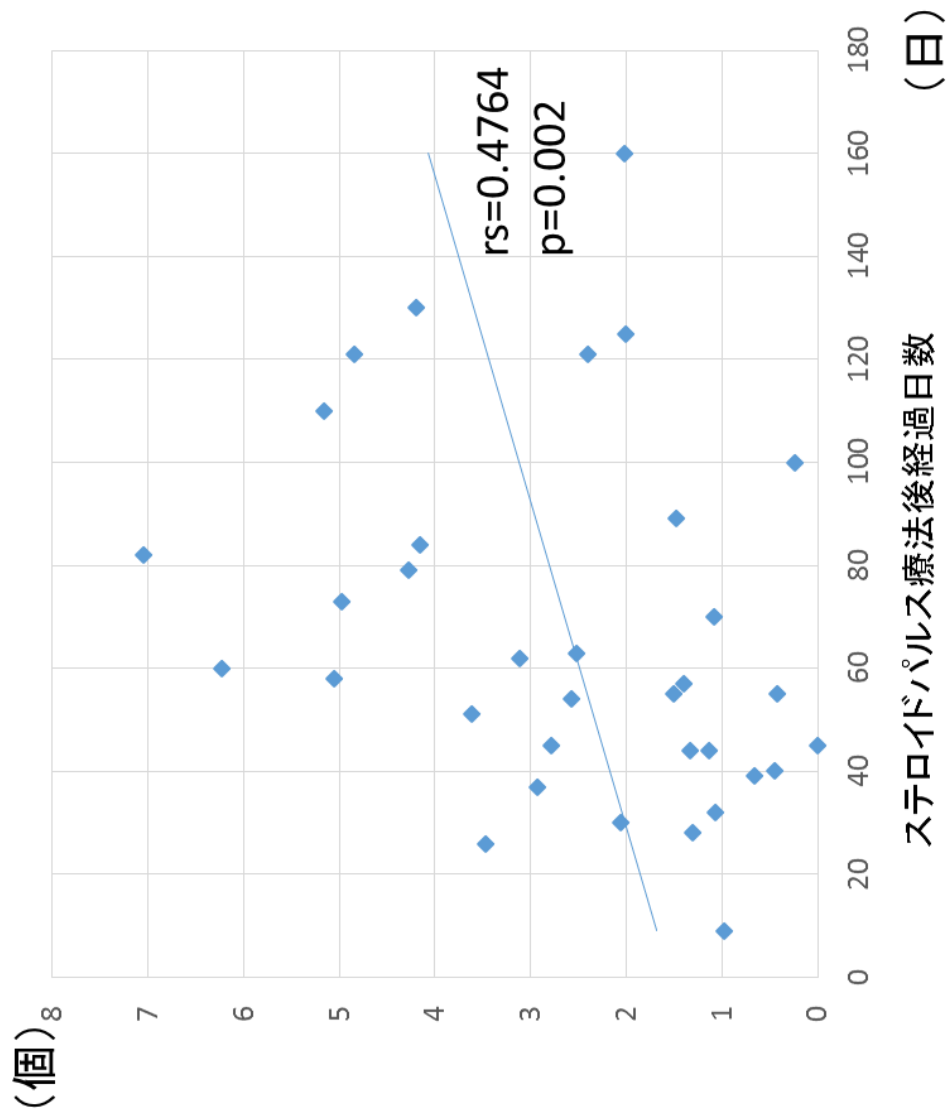


図10 扁桃組織面積あたりの胚中心の数の変化

表1

コントロール群と未治療IgA腎症群の臨床所見

|                                  | コントロール群(n=8) | 未治療IgA腎症群(n=35) | p-value            |
|----------------------------------|--------------|-----------------|--------------------|
| 年齢(歳)                            | 30.3±6.2     | 37.4±13.8       | 0.27 <sup>a</sup>  |
| 性別(男性/女性)                        | 3/5          | 19/16           | 0.53 <sup>b</sup>  |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> )          | 21.9±3.8     | 23.1±3.4        | 0.45 <sup>c</sup>  |
| 扁桃平均重量(g)                        | 4.7±1.8      | 2.9±1.1         | <0.05 <sup>c</sup> |
| 平均血圧(mmHg)                       | 87.5±9.6     | 91.0±12.6       | 0.45 <sup>c</sup>  |
| eGFR(ml/min/1.73m <sup>2</sup> ) | 96.9±16.8    | 82.4±27.1       | 0.16 <sup>c</sup>  |

<sup>a</sup> Mann-Whitney's U-test <sup>b</sup>  $\chi^2$ -test <sup>c</sup> Unpaired(Student's) t-test

表 2

未治療IgA腎症群とステロイドパルス療法後IgA腎症群の臨床データ

|                                  | 未治療IgA腎症群(n=35) | ステロイドパルス療法後IgA腎症群<br>(n=34) | p-value            |
|----------------------------------|-----------------|-----------------------------|--------------------|
| 年齢(歳)                            | 37.4 ± 13.8     | 41.8 ± 14.6                 | 0.21 <sup>a</sup>  |
| 性別(男性/女性)                        | 19/16           | 15/19                       | 0.27 <sup>b</sup>  |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> )          | 23.1 ± 3.4      | 23.1 ± 3.8                  | 0.98 <sup>a</sup>  |
| 平均摘出扁桃重量(g)                      | 2.9 ± 1.1       | 2.0 ± 1.6                   | <0.05 <sup>a</sup> |
| 平均血圧(mmHg)                       | 91.1 ± 12.6     | 98.1 ± 13.9                 | <0.05 <sup>a</sup> |
| 血清 IgA値(mg/dl)                   | 341.6 ± 116.8   | 306.8 ± 84.4                | 0.16 <sup>a</sup>  |
| eGFR(ml/min/1.73m <sup>2</sup> ) | 82.4 ± 27.1     | 72.9 ± 19.4                 | 0.09 <sup>a</sup>  |
| 尿蛋白量 (g/gCr)                     | 0.39 ± 0.64     | 0.86 ± 0.70                 | <0.05 <sup>a</sup> |
| 尿潜血反応                            | 3.0 ± 1.3       | 3.0 ± 1.0                   | 0.77 <sup>c</sup>  |
| 糸球体硬化度(%)                        | 10.9 ± 10.5     | 15.4 ± 18.1                 | 0.21 <sup>d</sup>  |
| カルシウム拮抗薬(%)                      | 8(22.9%)        | 6(17.6%)                    | 0.41 <sup>b</sup>  |
| アンジオテンシン変換酵素阻害薬(%)               | 3(8.6%)         | 3(8.8%)                     | 0.65 <sup>b</sup>  |
| アンジオテンシン II 受容体拮抗薬(%)            | 9(25.3%)        | 12(35.3%)                   | 0.27 <sup>b</sup>  |
| HMG-CoA還元酵素阻害薬(%)                | 5(14.3%)        | 6(20.6%)                    | 0.48 <sup>b</sup>  |
| 抗血小板薬(%)                         | 0(0.0%)         | 8(20.6%)                    | <0.05 <sup>b</sup> |

<sup>a</sup> Unpaired(Student's) t-test <sup>b</sup>  $\chi^2$ -test <sup>c</sup> Mann-Whitney's U-test <sup>d</sup> Unpaired(Welch's) t-test