

論 文 要 旨

High serum thioredoxin levels were reduced after tonsillectomy in patients with IgA nephropathy

IgA 腎症患者における血清チオレドキシシン高値は
扁桃摘出により低下する

野 崎 剛

【序論および目的】

IgA 腎症は慢性糸球体腎炎の中で最も多い疾患で、20年の経過で30~40%のIgA腎症患者が末期腎不全に至る。また、IgA腎症に対しては扁桃摘出とステロイドパルス併用療法が日本では広く行われ、その有効性が報告されている。しかし、IgA腎症の発症機序や扁桃摘出とステロイドパルス併用療法の治療効果の機序は十分明らかにされていない。一方、IgA腎症モデルラットにおいては、抗酸化物質であるビタミンEが病態を改善することが報告され、IgA腎症の病態に酸化ストレスが関連する可能性がある。

今回、我々はIgA腎症患者において酸化ストレスマーカーであるチオレドキシシン (TRX) とマンガンSOD (MnSOD) の血清濃度を測定し、IgA腎症と酸化ストレスとの関連を検討した。また、扁桃摘出前後での血清TRXとMnSOD濃度を比較し、IgA腎症における扁桃摘出と酸化ストレスとの関連を解析した。

【材料および方法】

当院ならびに南風病院において腎生検を行い、IgA腎症と診断された48名(男性20名、女性28名、平均34.0歳、13-68歳)を対象とした。腎生検時にインフォームドコンセントを行った上、採血して血清試料を得た。また、対象者のうち14名のIgA腎症患者では扁桃摘出術後にも血清を採取し、扁桃摘出術前と後で比較検討した。また、健常者14名の血清をコントロールとして用いた。血清TRXとMnSOD濃度はELISAで測定し、IgA腎症の組織学的重症度は厚生労働省特定疾患進行性腎障害に関する調査研究による「IgA腎症診療指針第2版」に基づいて分類した。

【結 果】

1. IgA腎症では健常群と比較して血清TRX濃度は有意に高値であったが、血清MnSOD濃度は2群間で有意差はなかった。
2. IgA腎症患者における血清TRX濃度は血清BUNと尿酸、および尿蛋白と正の相関を認め、eGFRは血清TRX濃度と負の相関を認めた。一方、尿中TRX/尿中クレアチニン比は血清TRX濃度と相関しなかった。
3. 血清TRX濃度が40ng/mL以上のTRX高値群と40ng/mL未満のTRX低値群と分けて解析したところ、TRX高値群はTRX低値群と比較して血清BUN、クレアチニン、尿酸、および尿蛋白は有意に高く、eGFRは有意に低値であった。

4. IgA 腎症を組織学的重症度別に 4 群に分けて検討すると、血清 TRX 濃度は組織学的所見が重症となるに従って高値となる傾向を示した。さらに、TRX 高値群と低値群の 2 群で比較すると、TRX 高値群では低値群と比較して有意に組織学的重症度が高い症例が多かった。
5. IgA 腎症患者の扁桃摘出術前後での血清 TRX と MnSOD 濃度を比較検討すると、血清 TRX は扁桃摘出後に有意に低下し、血清 MnSOD 濃度は扁桃摘出術前後で変化しなかった。

【結論及び考察】

IgA 腎症患者の血清 TRX 濃度は健常者と比較し高値であり、その濃度は腎障害の指標となる eGFR と相関した。また、血清 TRX 濃度は組織学的重症度とも関連し、尿 TRX/尿クレアチニン比とは相関はなかった。以上のことから、IgA 腎症患者における血清 TRX 濃度の上昇は、腎でのクリアランス低下ではなく腎障害の病態と関連し、酸化ストレス状態を反映していると考えられた。さらに、扁桃摘出術後に血清 TRX 濃度は有意に低下したことから、扁桃は IgA 腎症における酸化ストレス亢進の一因であり、扁桃摘出は IgA 腎症における酸化ストレス軽減に寄与する可能性が考えられた。一方、IgA 腎症患者の血清 MnSOD は健常者と差がなかったことから、血清 MnSOD は IgA 腎症患者の病態とは関連しないと考えられた。

本研究では、IgA 腎症において酸化ストレスの指標となる血清 TRX が増加し、その血清 TRX レベルは扁桃摘出により有意に低下すること、すなわち、血清 TRX は IgA 腎症患者の病態や治療効果を反映するバイオマーカーであることを明らかにした。

(Internal medicine 51: 559-565 2012 年 掲載)

論文審査の要旨

報告番号	総論第	6号	学位申請者	野崎 剛
審査委員	主査	橋口 照人	学位	博士 (医学)
	副査	中川 昌之	副査	西尾 善彦
	副査	堀内 正久	副査	吉福 孝介

High serum thioredoxin levels are reduced after tonsillectomy in patients with IgA nephropathy

(IgA 腎症患者における血清チオレドキシシン高値は扁桃摘出により低下する)

本邦での血液透析患者数は現在約 30 万人で、その原因として IgA 腎症は糖尿病性腎症に次いで多く、約 1 割を占める。IgA 腎症はこれまで予後良好な疾患と考えられていたが、最近では 20 年間で約 4 割の患者が末期腎不全に至ることから、必ずしも予後良好ではないと考えられるようになった。また、IgA 腎症の病態やその進展機序は、現在も不明な点が多く、治療法も十分確立していない。そこで、学位申請者らは IgA 腎症患者において、酸化ストレスマーカーであるチオレドキシシン(以下 TRX)とマンガン SOD(以下 MnSOD)の血清濃度を測定し、IgA 腎症の病態と酸化ストレスとの関連を解析した。また、IgA 腎症に対して扁桃摘出術(扁桃摘)＋ステロイドパルス療法の有効性が報告されているが、その効果のメカニズムは十分解明されていない。そこで、IgA 腎症に対する扁桃摘前後の血清 TRX と MnSOD の動態を検討し、扁桃摘前後の酸化ストレスについても検討した。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) IgA 腎症における血清 TRX 濃度は健常者と比較して有意に高値であったが、血清 MnSOD 濃度には差を認めなかった。
- 2) IgA 腎症患者における血清 TRX 濃度は BUN、尿酸および尿蛋白と正相関し、eGFR とは負の相関を認めた。
- 3) 血清 TRX 濃度を 40ng/mL 以上の TRX 高値群と 40ng/mL 未満の TRX 低値群に分けて解析したところ、TRX 高値群は TRX 低値群と比較して BUN、クレアチニン、尿酸および尿蛋白は有意に高値であり、eGFR は有意に低値であった。
- 4) IgA 腎症を組織学的重症度別に 4 群に分けて検討すると、血清 TRX 濃度は組織学的所見が重症となるに従って高値となる傾向を示した。さらに、TRX 高値群と低値群の 2 群で比較すると、TRX 高値群では低値群と比較して有意に組織学的重症度の高い症例が多かった。
- 5) IgA 腎症患者の扁桃摘前後での血清 TRX と MnSOD 濃度を比較検討すると、血清 TRX 濃度は扁桃摘後に有意に低下し、血清 MnSOD 濃度は扁桃摘前後で変化しなかった。

IgA 腎症において血清 TRX 濃度は高値を示し、腎障害の指標となる血液生化学検査値や組織学的所見と相関した。また、扁桃摘後には血清 TRX 濃度は低下することが示された。TRX を指標とした酸化ストレスは IgA 腎症の腎障害が進行すると亢進し、扁桃摘は酸化ストレスを軽減する可能性があると考えられた。

本研究は、IgA 腎症において血清 TRX 濃度が血液生化学的、組織学的に評価した腎障害と関連することを明らかにし、酸化ストレスが IgA 腎症の病態と関連する可能性を示した。また、高値となった血清 TRX 濃度は扁桃摘により低下したことから、扁桃摘は酸化ストレスを軽減することで IgA 腎症の病態を改善する可能性があることを明らかにした点で非常に興味深い。よって、本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

最終試験の結果の要旨

報告番号	総論第 6 号		学位申請者	野崎 剛
審査委員	主査	橋口 照人	学位	博士 (医学)
	副査	中川 昌之	副査	西尾 善彦
	副査	堀内 正久	副査	吉福 孝介
<p>主査および副査の5名は、平成24年5月30日、学位申請者 野崎 剛 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。</p> <p>質問1) チオレドキシン (以下 TRX) の産生部位はどこか。 (回答) 臓器・細胞特異性はなく、全ての細胞で産生される。</p> <p>質問2) TRX 濃度低値群の患者年齢は高値群に比べて低い。病悩期間が短い患者が低値群に多いのではないか。 (回答) TRX 高値群 (40ng/mL 以上) と低値群 (40ng/mL 未満) で、病悩期間 (平均値±標準偏差) は 6.1 ± 6.0 年と 4.3 ± 3.9 年であり有意差はなかった (P=0.71)。</p> <p>質問3) 扁桃摘後、採血までの日数が TRX 値に影響するのではないか。 (回答) 同一患者で経時的に測定していないので、採血までの日数が影響するかは不明である。</p> <p>質問4) TRX が低い患者であっても扁桃摘をする意味はあるのか。 (回答) 扁桃摘後の治療効果と TRX 濃度の関連は検討していないが、TRX 低値群であっても、健常者より TRX は高値であることが多く、扁桃摘後に TRX の低下を認めており、扁桃摘の意味はあると思われる。</p> <p>質問5) TRX は IgA 腎症の病態に関与しているように思われるが、一方、上昇を認めなかった MnSOD は酸化ストレスのマーカーとして臨床的意義はあるのか。 (回答) 今回測定した TRX と MnSOD は作用機序や発生機序が異なり、TRX のみが IgA 腎症の酸化ストレスを反映する有用なマーカーと考えられる。また、IgA 腎症において酸化ストレスは、腎機能や病理組織学的所見の進行度を反映する指標と考えられ、病態の増悪に関連する可能性がある。</p> <p>質問6) TRX は2種類あるが、どちらを測定したのか。 (回答) 今回測定した TRX は TRX1 である。TRX1 は主に細胞質に存在し、細胞外に分泌される。TRX2 はミトコンドリアに局在する。TRX2 は今回、測定していない。</p> <p>質問7) 血尿の患者を比較対照群として、TRX レベルを測定していないか。 (回答) 血尿患者の TRX 濃度は検討していない。</p> <p>質問8) 糖尿病患者での検討は行ったのか。 (回答) 糖尿病患者は生検数が少なく、今回は検討していない。文献的には糖尿病患者において血清 TRX 濃度が有意に上昇しているとする報告がある。</p> <p>質問9) IgA 腎症で血清 TRX が増加する機序に Nrf2 が作用しているのか。 (回答) TRX は酸化ストレスにより細胞内に誘導され、その誘導に Keap1/Nrf2 系が関与している。</p>				

最終試験の結果の要旨

質問 1 0) IgA 腎症患者数の推移はどうか。

(回答) 全国受療患者数調査を基にした IgA 腎症患者数は 1994 年が 24000 人、2003 年は 33000 人と推計されている。一方、透析導入原疾患における推計では、IgA 腎症が含まれる慢性糸球体腎炎の患者数は 2004 年に 9466 人であったのに対し、2010 年は 7946 人に減少している。

質問 1 1) 血中に存在する IgA はポリクローナルか。また、その中でピロリ菌に対する IgA の占める割合はどれくらいか。

(回答) ポリクローナルだが、ピロリ菌に対する IgA の割合は不明である。

質問 1 2) 扁桃摘後に血清 IgA レベルは低下するのか。

(回答) 本研究では、扁桃摘前後の IgA を比較検討していないため、IgA が低下するかは不明である。過去の報告では、扁桃摘後に IgA の有意な低下が認められている。

質問 1 3) 扁桃と腎で酸化ストレスが亢進していると考えて良いか。

(回答) 扁桃摘により TRX は低下することから、扁桃は酸化ストレスの一因と考えられる。また扁桃摘後においても TRX 値は正常化しないことから、腎においても酸化ストレスが亢進していると推測される。

質問 1 4) MnSOD 以外の SOD は測定していないのか。

(回答) 測定していない。

質問 1 5) 扁桃摘の手術時間によって TRX 値が変化する可能性はないのか。

(回答) 可能性はあるが、今回は検討していない。

質問 1 6) 慢性扁桃炎患者の扁桃摘をした場合 TRX はどのように変化するか。

(回答) 今回は慢性扁桃炎患者では検討しておらず、慢性扁桃炎患者の TRX 濃度を測定した報告もない。

質問 1 7) IgA 腎症以外の掌蹠膿疱症のような扁桃病巣感染における TRX のデータはあるのか。

(回答) 掌蹠膿疱症などの扁桃病巣感染でのデータは検索した範囲では報告されていない。

質問 1 8) TRX は扁桃誘発試験の代用として有用か。

(回答) 誘発試験のデータはなく、まだ検討できていない。

質問 1 9) TRX は酸化型・還元型のどちらを測定しているのか。

(回答) 酸化型と還元型の区別はできず、両方を測定している。

質問 2 0) TRX は転写レベルで上昇しているのか、あるいは転写後の修飾が亢進しているのか。

(回答) 酸化ストレスにより TRX の転写が亢進していると考えられるが、今回はそれを裏付ける検討は行っていない。

質問 2 1) 切除した扁桃に炎症所見はあったのか。

(回答) 病理所見が存在しているものでは軽度以上の扁桃炎は存在していたが、扁桃は免疫臓器のため、IgA 腎症がなくても軽度以上の炎症所見は必ず存在すると考えられている。

質問 2 2) 今回検討した IgA 腎症患者の扁桃においてピロリ感染の有無は検討したのか。

(回答) 検討していない。

質問 2 3) IgA 腎症の扁桃摘+ステロイドパルス療法は本邦における標準的な治療法なのか。

(回答) 日本で多く用いられている治療法であり、世界的なエビデンスレベルは高くないが、最近本邦で無作為比較試験が行われ、有効であったと報告されている。

以上の結果から、5名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者と同等あるいはそれ以上の学力・識見を有しているものと認め、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。