

氏 名	しら かわ き いち 白 川 喜 一
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2346 号
学位授与の日付	平 成 13 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 内 科 系 専 攻
学位論文題目	Correlation between the Severity of Clinicopathological Parameters and Whole Blood Interferon Alpha Production Capacity in Active Phase IgA Nephropathy Patients (活動期 IgA 腎症患者におけるインターフェロンアルファ産生能と臨床病態 学的重症度との関連に関する研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 坂 口 志 文 教 授 三 森 経 世 教 授 篠 山 重 威

論 文 内 容 の 要 旨

IgA 腎症は世界的に最も発生頻度の高い原発性糸球体疾患であり、当初、予後良好と考えられていたが、最近では、およそ20年の間に40%近い患者が末期腎不全に進展するといわれている。IgA 腎症患者では、高頻度に高 IgA 血症を伴い、上気道感染に罹患し易いことから、根底になんらかの免疫異常のあることが示唆される。腎機能の低下を抑制するためには、単に組織学的特徴のみならず、免疫病理学的背景も知る必要がある。全血法によるインターフェロンアルファ産生能は、感染防御と Th1 誘導能のひとつの指標と考えられており、患者の免疫学的背景を知る手がかりとなる。IgA 腎症患者での特異的な免疫応答を調べるため、全血法によるインターフェロンアルファ産生能を測定し、臨床的、組織病理的病態との関連を活動期と非活動期との患者群で比較した。51名の患者群を腎生検組織像に基づいて、アンドレオリの方法により活動性をスコア化する事によって、活動期と非活動期の患者群に分類した。活動性の指標には、糸球体細胞増殖、間質細胞浸潤、細胞性半月体形成率、壊死領域の有無が挙げられ、非活動期の指標には、糸球体部分硬化率、糸球体完全硬化率、線維性半月体形成率、間質線維化率が挙げられる。血清クレアチニン、尿素窒素、 β_2 ミクログロブリン、尿中蛋白排泄、尿中 β_2 ミクログロブリン、尿中 NAG、糸球体と間質に浸潤したマクロファージ数を臨床パラメーターとしてインターフェロンアルファ産生能との関係を検討した。上記の腎機能、もしくは、腎尿細管障害の指標とともに、糸球体と間質に浸潤したマクロファージを計数したのは、これらが腎機能障害の予後に深く関わりとされるからである。対照は健常者70名とした。インターフェロンアルファ産生能の測定は、ヘパリン化した全血をセンダイウィルスによって刺激する事により、インターフェロンアルファ産生を誘導し、これをバイオアッセイで測定した。この方法の利点としては、比較的簡便で、大量検体の扱いに適している事がある。活動期の患者群では、インターフェロンアルファ産生能は、血清クレアチニン、尿素窒素、 β_2 ミクログロブリン、尿中蛋白排泄、尿中 β_2 ミクログロブリン、間質に浸潤したマクロファージ数との間に正の相関が見られた。一方、非活動期の患者群では、インターフェロンアルファ産生能と、血清 β_2 ミクログロブリン、尿中蛋白排泄、尿中 NAG との間に負の相関を認めた。これらの事より、活動期 IgA 腎症では、インターフェロンアルファ産生能が高い事が腎機能の低下にかかわり、非活動期では、インターフェロンアルファ産生能が保たれている事が腎機能保護的に作用する事が示唆され、活動期と非活動期とで免疫学的背景が異なると考えられた。インターフェロンアルファは早期から臨床導入され、比較的安全性の高いサイトカインとして知られている。IgA 腎症患者においても、副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤等、従前の治療がその副作用のため、使用出来ない時に免疫調節作用を期待して、選択肢のひとつになり得るとも考えられるが、活動性を的確に評価した後に投与すべきであろう。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

IgA 腎症患者では、高頻度に高 IgA 血症を伴い、上気道感染に罹患し易いことから、根底になんらかの免疫異常のあるこ

とが示唆される。腎機能の低下を抑制するためには、単に組織学的特徴のみならず、免疫病理学的背景も知る必要がある。全血法によるインターフェロン産生能は、感染防御と Th1 誘導能のひとつの指標と考えられ、患者の免疫学的背景を知る手がかりとなる。IgA 腎症患者での特異的な免疫応答を調べるため、全血法によるインターフェロン産生能を測定し、臨床的、組織病理的病態との関連を活動期と非活動期との患者群で比較した。51名の患者群を腎生検組織像に基づいて活動性をスコア化する事により、活動期と非活動期に分類した。血清クレアチニン、尿素窒素、 $\beta 2$ ミクログロブリン、尿中蛋白排泄、尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン、尿中 NAG、糸球体と間質に浸潤したマクロファージ数を臨床パラメーターとしてインターフェロンアルファ産生能との関係を検討した結果、活動期 IgA 腎症では、インターフェロンアルファ産生能が高い事、すなわち Th1 誘導能が高い事が腎機能の低下にかかわり、非活動期では、その反対に腎機能保護的に作用する事が示唆された。以上の研究は、IgA 腎症の免疫学的背景の解明に貢献し、治療計画立案に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成13年2月14日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。