京都大学	博士（社会健康医学）	氏　名	川口　武彦
論文題目	The clinical effectiveness of steroid pulse therapy combined with tonsillectomy in patients with Immunoglobulin A nephropathy presenting glomerular hematuria and minimal proteinuria (糸球体血尿・軽度蛋白尿を伴うIgA腎症患者における扁桃摘出・ステロイドパルス併用療法)		

（論文内容の要旨）

IgA 腎症は、慢性腎不全の原因である慢性糸球体腎炎の中で最も頻度が高い疾患である。近年、扁桃摘出・ステロイドパルス併用療法（以下、扁摘パルス）が IgA 腎症の治療として注目され、その治療効果についての報告が多くなされている。しかし過去の報告では、尿蛋白が中等度以上（0.5g/日以上）の IgA 腎症患者に対する治療効果については検討されているものの、尿蛋白が軽度の IgA 腎症患者に対する治療効果については検討されていない。最近の研究では、IgA 腎症の長期予後が不良であり、かつ尿所見が軽度の IgA 腎症でも時間の経過とともに病状が進行していくことが示されており、IgA 腎症の早期治療・早期寛解が求められている。本研究では、尿蛋白が軽度の IgA 腎症患者に対する治療効果を明らかにするため、糸球体血尿を呈し尿蛋白が 0.5g/日以下の IgA 腎症患者を対象とし、扁摘パルスによる尿所見の寛解率について検討した。また、尿蛋白が軽度の IgA 腎症患者に対し、腎組織の重症度と扁摘パルスによる尿所見寛解との関連についても検討した。

方法として、1987 年から 2000 年の期間に仙台社会保険病院で腎生検を施行され IgA 腎症と診断された患者のうち、尿蛋白が 0.5g/日以下である 388 名を対象とし、扁摘パルスを行った場合に、扁桃摘出・ステロイドパルスをともに施行しなかった場合（コントロール）と比較して、尿所見（血尿・蛋白尿）の寛解率に差があるかについて、Cox 回帰分析を用いて検討した。Cox 回帰分析での調整変数としては、年齢、性、Body Mass Index、収縮期血圧、糸球体濾過量（GFR）、一日尿蛋白量、尿赤血球数、併存症（高血圧・糖尿病）の有無、糸球体硬化度（腎組織重症度）を用いた。また、腎組織所見の重症度によって、尿所見の寛解率に差があるかについても検討した。さらに、観察研究による治療選択に伴う交絡を調整するために、追加解析として Instrumental Variable Method（個々の医師の扁摘パルスの処方割合を考慮した解析）を用いて Cox 回帰分析を行い、扁摘パルスによる尿所見の寛解について検討した。

結果として、観察期間の中央値である 24 カ月の間に、170 症例が尿所見の寛解を示した。コントロール群および扁摘パルス群での寛解率はそれぞれ 17.2%、72.5%であった。Cox 回帰分析を用いた扁摘パルスの尿所見寛解に対するハザード比は、コントロール群と比較して、調整変数で調整しなかった場合 5.51 [95%信頼区間 3.33-9.12　p<0.001]であり、調整変数で調整した場合には 4.65 [95%信頼区間 2.43-8.88　p<0.001]であった。また、扁摘パルスを行った場合の尿所見寛解率は、腎組織重症度が軽度であるほど良好であった。Instrumental Variable Method を用いて Cox 回帰分析を行った結果、扁摘パルスの尿所見寛解に対するハザード比は 3.10 [95%信頼区間 2.02-4.77　p<0.001]と減弱されたものの、統計学的に有意にその効果が示された。

以上により、蛋白尿が 0.5g/日以下である尿所見が軽度の IgA 腎症の患者に対して、扁摘パルスを行った場合に、扁桃摘出・ステロイドパルスをともに施行しなかった場合と比較して、尿所見の寛解率が有意に高いことが示された。また、尿蛋白が軽度の IgA 腎症患者に扁摘パルスを行う場合、腎組織重症度が軽度であるほど、尿所見寛解率は良好であることが示された。

（論文審査の結果の要旨）

本研究では、尿蛋白が軽度のIgA腎症患者に対する治療効果を明らかにするため、糸球体血尿かつ0.5g/日以下の尿蛋白を呈するIgA腎症患者を対象として、扁桃摘出・ステロイドパルス併用療法(以下、扁摘パルス)による尿所見の寛解について検討が行われた。また、尿蛋白が軽度のIgA腎症患者に対し、腎組織の重症度と扁摘パルスによる尿所見寛解との関連についても検討が行われた。

Cox回帰分析を用いた扁摘パルスの寛解に対するハザード比は、対照群と比較して、調整変数で調整しない場合 5.51[95%信頼区間 3.33-9.12　p<0.001]であり、調整変数で調整した場合4.65[95%信頼区間 2.43-8.88　p<0.001]であった。また、腎組織重症度が軽度な程、扁摘パルスによる寛解率は良好であった。処方交絡を考慮した医師レベルでの解析を用いてCox回帰分析を行った結果、扁摘パルスの寛解に対するハザード比は 3.10[95%信頼区間 2.02-4.77　p<0.001]と減弱されたものの、統計学的に有意であった。以上により、糸球体血尿および軽度蛋白尿を呈したIgA腎症の患者に対し、尿所見異常の寛解を目指す上で、扁摘パルスが有効である可能性が示された。

以上の研究は、慢性腎不全の原因疾患であるIgA腎症の早期治療法として、扁摘パルスの効果の解明に貢献し、IgA腎症による腎不全進行防止に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士(社会健康医学)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21年7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。

要旨公開可能日：　　年　　月　　日　以降