

## 原 著 IgA 腎症と口蓋扁桃の関連に関する検討

小田原市立病院耳鼻咽喉科

森 智 昭 金井 英倫 寺崎 雅子

関東労災病院耳鼻咽喉科

門田 哲弥

昭和大学藤が丘病院耳鼻咽喉科

嶋根 俊和 三邊 武幸

**要約：**背景：IgA 腎症は慢性糸球体腎炎のうち、糸球体メサンギウム細胞・基質の増殖性変化と、メサンギウム領域への IgA を主体とする沈着物を認める疾患である。近年 IgA 腎症患者に口蓋扁桃摘出術とステロイドパルス療法を行う扁桃摘出術の有効性が注目されている。また IgA 腎症患者の口蓋扁桃では、慢性扁桃炎患者の口蓋扁桃と比較して病理組織学的に異なった特徴を示すとされている。対象，方法：昭和大学藤が丘病院腎臓内科で 2007 年から 2008 年に IgA 腎症と診断され、口蓋扁桃摘出術を施行した 49 例の口蓋扁桃の病理組織学的特徴について検討した。結果：IgA 腎症患者の口蓋扁桃では、リンパ濾胞の大きさが大小様々で境界が不明瞭となる、濾胞間領域も不規則に拡大、上皮では上皮間に形質細胞系細胞が増加・充満するといった特徴を各項目で半数以上の症例で認められた。結論：IgA 腎症患者の口蓋扁桃には特徴的所見を高率に認めた。これらの特徴と IgA 腎症の病態との関連は明らかではなく、今後の検討課題と考えられる。

**キーワード：**IgA 腎症、口蓋扁桃摘出術、ステロイドパルス療法、病理組織所見

IgA 腎症は、慢性糸球体腎炎のうち、糸球体メサンギウム細胞・基質の増殖性変化と、メサンギウム領域への IgA を主体とする顆粒状沈着物を認める疾患である。IgA 腎症は、腎生検組織所見やその他の検査値、臨床症状によって総合的に判定され、治療指針に即した治療（生活規制、食事療法、薬物療法）が行われている。近年では口蓋扁桃摘出術とステロイドパルス療法の併用療法の有効性が注目されている。

これまでにも赤城ら<sup>1)</sup>、服部ら<sup>2)</sup>、松谷<sup>3)</sup>が IgA 腎症と口蓋扁桃の関連性について報告している。しかし今までに IgA 腎症患者の口蓋扁桃の組織学的所見を検討している報告は少ない。草刈ら<sup>4)</sup>は IgA 腎症患者と慢性扁桃炎患者で口蓋扁桃の免疫組織学的違いについて指摘しており、口蓋扁桃が IgA 腎症の病態に関与している可能性を示唆している。また堀田<sup>5)</sup>は慢性扁桃炎患者の口蓋扁桃と IgA 腎症患者の口蓋扁桃を比較したときに、IgA 腎症患者の口蓋扁桃では病理組織学的特徴を示すことを報告している。

今回われわれは、昭和大学藤が丘病院腎臓内科で IgA 腎症と診断され、2007 年、2008 年に口蓋扁桃摘出術を施行した IgA 腎症患者 49 例について、口蓋扁桃のリンパ濾胞、濾胞間距離、胚中心、腺窩上皮の組織所見について検討したので報告する。

### 研究 方 法

2007 年 1 月から 2008 年 12 月までに昭和大学藤が丘病院腎臓内科で IgA 腎症と診断し、同耳鼻咽喉科で両側口蓋扁桃摘出術を施行した 49 例を対象とした。全 49 例中、男性は 28 例、女性は 21 例で、年齢分布は 8～57 歳で平均年齢は 36.1 歳であった。

堀田<sup>5)</sup>によると、慢性扁桃炎患者の口蓋扁桃と IgA 腎症患者の口蓋扁桃とを比較すると、IgA 腎症患者の口蓋扁桃には慢性扁桃炎患者の口蓋扁桃と異なった病理組織学的特徴があると報告している。さらに、仙台社会保険病院病理部で用いられている口蓋扁桃の組織所見の判定表を参考とすると、以下の特徴が挙げられる。

1. 慢性扁桃炎患者の口蓋扁桃では過形成したリンパ濾胞で充満されているが, IgA 腎症患者の口蓋扁桃ではリンパ濾胞の大きさは様々である (Fig 1).

2. 慢性扁桃炎患者の口蓋扁桃ではリンパ濾胞同士の境界は明瞭であるが, IgA 腎症患者の口蓋扁桃ではリンパ濾胞の境界は不明瞭化している (Fig 1).

3. 慢性扁桃炎患者の口蓋扁桃では濾胞間距離は均一で狭いが, IgA 腎症患者の口蓋扁桃では濾胞間距離が不規則に拡大している (Fig 2).

4. 慢性扁桃炎患者の口蓋扁桃では胚中心の大きさは均一に存在するが, IgA 腎症患者の口蓋扁桃では胚中心の大きさは様々であり, 胚中心の存在しない濾胞も存在する (Fig 3).

5. 慢性扁桃炎患者の口蓋扁桃では腺窩上皮における網目構造内には小リンパ球や成熟リンパ球を認めるが, IgA 腎症患者の口蓋扁桃では腺窩上皮層における網目構造内に形質細胞系細胞が増加しており, さらにその細胞密度も増加している (Fig 4). 以上の5項目について, 特徴の有無を判定した.

## 結 果

1. 「リンパ濾胞の大きさが様々」については 33 例 (67%) で認められた.

2. 「リンパ濾胞の境界が不明瞭」については 32 例 (65%) で認められた.

3. 「濾胞間距離が不規則に拡大している」につい

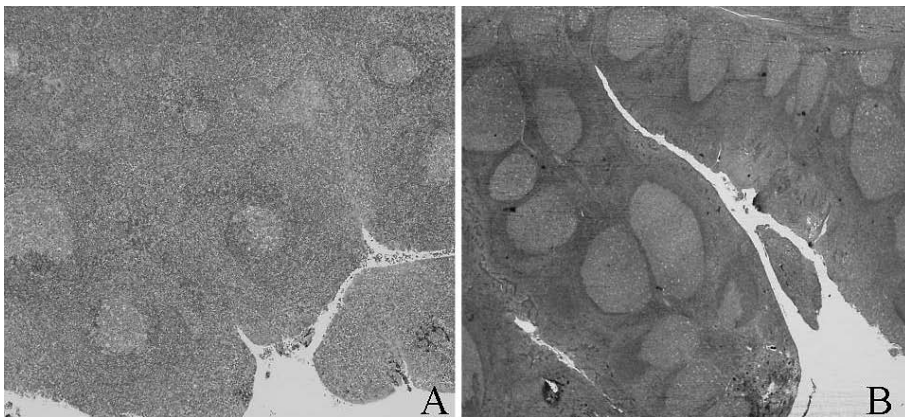


Fig. 1 The size of lymphoid follicle is various and boundary of each follicle is unclear with IgA nephropathy patient (A). Lymphoid follicle is folat formed and boundary of each follicle is clear with chronic tonsillitis patient (B).

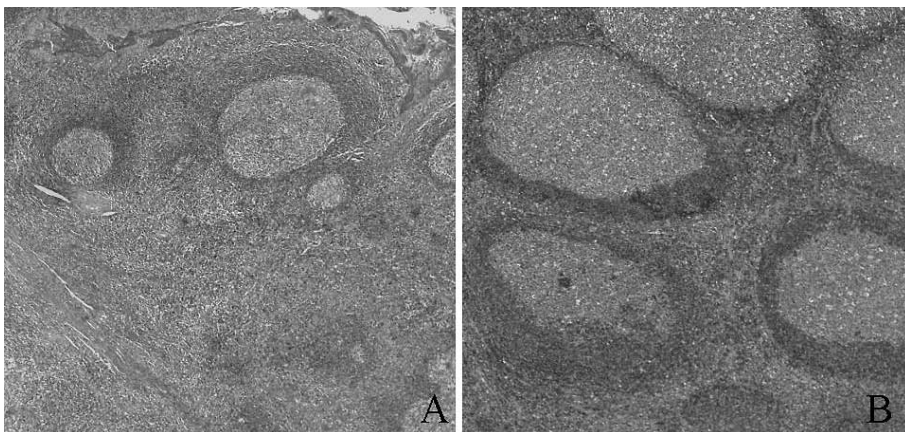


Fig. 2 Expansion of the distance between follicles is revealed with IgA nephropathy patient(A). The distance between follicles is narrow uniformly with chronic tonsillitis patient (B).



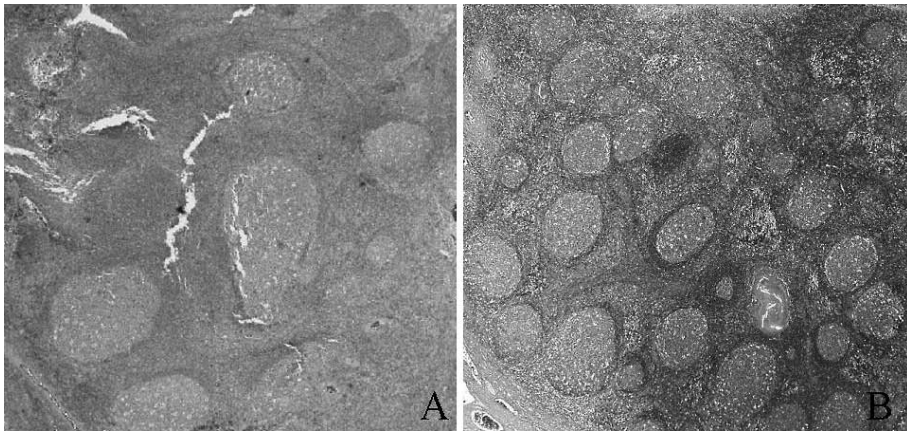


Fig. 3 The size of a germinal center is various, some lymphoid follicle has no germinal center with IgA nephropathy patient (A). The size of a germinal center is uniform with chronic tonsillitis patient (B).

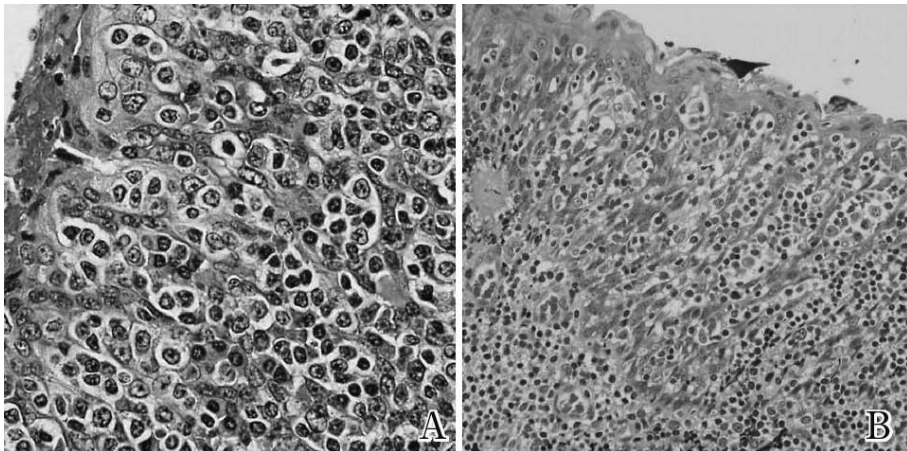


Fig. 4 Plasma cell cell is increasing into the network structure in a upper cortex, and the cell density is also increasing further with IgA nephropathy patient (A). Lymphocyte and lymphocyte are revealed in the network structure in a epithelium with chronic tonsillitis patient (B).

ては 42 例 (85%) で認められた。

4. 「胚中心の大きさが様々で胚中心を認めない濾胞も存在することがある」については 34 例 (69%) で認められた。

5. 「腺窩上皮の網目構造内に形質細胞系細胞が増加している」については 42 例 (85%) で認められた。

全 5 項目について認められる割合は 65 ~ 85% であり、半数以上の症例で IgA 腎症患者の口蓋扁桃に特徴的な病理組織学的所見が認められた。

## 考 察

IgA 腎症は、慢性糸球体腎炎のうち糸球体メサンギウム細胞・基質の増殖性変化と、メサンギウム領域への IgA を主体とする顆粒状沈着物を認める疾患である。IgA 腎症の診断基準と予後判定基準は、厚生労働省特定疾患進行性腎障害調査研究班と日本腎臓学会の合同委員会によって刊行<sup>6)</sup>されており、一定の基準による診断、予後判定ならびに治療が行われている。IgA 腎症の治療に関しては、根本的な

治療法が得られていないために国内、海外ともに対症療法が行われている。そのなかでも、症例に即した生活規制、食事療法に加えて抗血小板薬の長期投与、副腎皮質ステロイド投与と降圧薬による血圧コントロールが基本であることは世界的に共通した方針である。その他では免疫抑制薬とステロイドパルス療法の併用、fish oil（魚油）、血漿交換療法、口蓋扁桃摘出術とステロイドパルス療法の併用などが検討されている<sup>5)</sup>。そのなかでも口蓋扁桃摘出術とステロイドパルス療法の併用がIgA腎症の長期的予後を改善するとの報告<sup>7)</sup>がなされており、近年注目されている。

今までもIgA腎症と口蓋扁桃や口蓋扁桃摘出術との関連については、様々な検討<sup>1,7-14)</sup>がなされている。それらをまとめると、以下のような事柄が報告されている。

1. 腎病理所見による組織障害の程度が軽度な症例、すなわち腎機能が保たれている発症早期の症例に口蓋扁桃摘出術を施行すべきであるという報告が多い<sup>1)</sup>。

2. 口蓋扁桃摘出術の効果判定には長期的観察（最低5年間）が必要である<sup>8)</sup>。

3. 扁桃誘発試験とIgA腎症の関連については一部関連を認める、との報告<sup>9-12)</sup>もあるが、現在用いられている野坂の基準13は1961年に発表されたもので、当時想定されていなかったIgA腎症の診断にそのままあてはめるのは無理があるとの報告<sup>11,12)</sup>もある。

4. IgA腎症の発症年齢、および口蓋扁桃摘出までの期間と扁桃摘効果との関連については有意差を認めなかった<sup>13)</sup>。

5. IgA腎症患者では、口蓋扁桃の形として埋没型が多い（36.3%）が、口蓋扁桃の大きさや形と腎病理の有意な偏りは認められなかった<sup>7)</sup>。

6. 口蓋扁桃を圧迫すると膿栓、膿汁を排出するものが多い（47.5%）が、予後に有意差は認められなかった<sup>7)</sup>。

報告を見ていくと、IgA腎症と口蓋扁桃との関連の傾向を示す項目はあっても明確に有意差を認めるという項目に関しては報告されていない。赤木ら<sup>1)</sup>は、口蓋扁桃摘出術を施行した群と保存治療のみを行ったIgA腎症患者の10年予後について検討しているが、腎生存率において口蓋扁桃摘出術施行群は

統計学的に有意に高率であった（ $P < 0.05$ ）。この報告のように、実際に口蓋扁桃を摘出することでIgA腎症の予後は改善しており、2者の間には何らかの関係があると考えられる。

IgA腎症と扁桃との関連が示唆されている中、IgA腎症患者の口蓋扁桃の病理組織学的特徴について検討している報告は少ない。その中でも、堀田ら<sup>5)</sup>は先述したような特徴を認めると報告している。今回の報告症例においても、その特徴は半数以上で認められた。この形態学的な扁桃の特徴が具体的にIgA腎症の病態にどのように関与しているかは、未だに明らかではない。扁桃には輸リンパ管がなく、外来抗原が直接陰窩上皮に進入し、そこで細菌などの抗原が処理されて免疫応答が開始される。陰窩上皮細胞は網状構造を呈し、網目の中にリンパ球が存在し、情報を発する上皮細胞と情報を受け取るリンパ球の間に緻密に合目的な共生構造が形成されている。IgA腎症が進行した症例ほど陰窩上皮の網状化の障害が著名であり、腎症の進展と陰窩上皮の網状化が連動する機序によって生じていることが示唆されている<sup>15)</sup>。この陰窩上皮の網状化の障害は、上皮細胞とリンパ球との間に情報伝達機構が障害されていることを示唆される。その結果として、外来抗原を効率よく排除できず扁桃が慢性的に抗原刺激を受けることとなる。それによりリンパ濾胞ではBリンパ球の過剰増殖が起こり、それに続くリンパ濾胞間領域での抗体産生前駆B細胞への分化・増殖に拍車がかかりリンパ濾胞が拡大し、結果としてヒンジ糖鎖不全を有するIgA1などの未成熟なIgAが生産される。このようなIgA1はメサンギウムへの沈着性が亢進しており、結果的にメサンギウムIgA沈着が惹起されているとの報告もあり、扁桃での組織学的変化がIgA腎症患者の腎臓の変化にも影響を及ぼしている可能性がある<sup>16)</sup>。

リンパ組織である口蓋扁桃における病理組織学的所見の変化は、IgA腎症における免疫グロブリンの沈着や粘膜免疫といった全身の機構の変化の一端となっているのではないかと考えられる。また、加納ら<sup>17)</sup>により病原体の構成TLRを染めた検討がされており、HE染色による形態学的な検討を重ねて、今後は免疫組織学的な検討がIgA腎症と口蓋扁桃との関係を解明していく上で新たな手がかりになっていくのではないかと考える。

謝辞 口蓋扁桃の組織学的所見の各項目については、東北労災病院の名倉宏先生のご指導の下判定させていただいた。また、その際に用いた評価項目についても、以前より名倉先生が仙台社会保険病院で使用されていた書類より引用させて頂いた。

## 文 献

- 1) 赤木博文：IgA 腎症に対する扁桃摘効果と予後予測因子。口腔咽喉頭科 9：253-260, 1997.
- 2) 服部謙志：IgA 腎症に対する口蓋扁桃摘出術の治療効果と長期予後予測因子。日耳鼻会報 101：1412-1422, 1998.
- 3) 松谷幸子：IgA 腎症における扁桃摘出の適応について。頭頸部外科クリニカルトレンド Part2 (野村恭也, 本庄 巖, 平出文久編), pp184-187, 中山書店, 東京, 1998.
- 4) 草刈千賀志, 高坂知節, 能勢真人, ほか：IgA 腎症症例における扁桃の免疫組織学的検討。耳鼻免疫アレルギー 9：58-59, 1991.
- 5) 新田孝作, 成田一衛, 宇都宮保典, ほか：成人 IgA 腎症に関する治療戦略。腎と透析 64：117-131, 2008.
- 6) 富野康日己：IgA 腎症診療指針 第2版。日腎会誌 44：673-679, 2002.
- 7) 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* 38：736-743, 2001.
- 8) 小市健一, 吉澤朝弘, 今石寛昭, ほか：扁桃摘出術を施行した IgA 腎症の臨床病理検討。口腔咽喉頭科 9：52, 1996.
- 9) 形浦昭克, 志藤文明, 菊池恭三, ほか：扁桃病巣感染症診断基準の標準化に関する委員会報告第3報 現行診断法の意義と限界。日扁桃研会誌 32：139-145, 1993.
- 10) Tomioka S, Miyoshi K and Tabata K: Clinical study of chronic tonsillitis with IgA nephropathy treated by tonsillectomy. *Acta Otolaryngol* 523 (Suppl)：175-177, 1996.
- 11) 小島未知郎：局所病巣診断法としての扁桃誘発試験の評価。口腔咽喉頭科 6：12, 1993.
- 12) 小島未知郎：扁桃誘発試験におけるパラメータ適否の検討。口腔咽喉頭科 7：199-204, 1995.
- 13) 田畑邦次, 三好京子, 松谷幸子：IgA 腎症の扁桃効果について (第2報)。口腔咽喉頭科 7：151-155, 1995.
- 14) 野坂保次：病巣診断法。扁桃の基礎と臨床 (野坂保次編), pp. 287-289, 日本医事新報社, 東京, 1977.
- 15) Sato Y, Hotta O, Taguma Y, *et al*: IgA nephropathy with poorly developed lymphoepithelial symbiosis of the palatine tonsils. *Nephron* 74：301-308, 1996.
- 16) Hotta O：Use of corticosteroids, other immunosuppressive therapies, and tonsillectomy in the treatment of IgA nephropathy. *Semin Nephrol* 24：244-255, 2004.
- 17) 加納達也, 鈴木祐介, 鈴木 仁, ほか：IgA 腎症患者扁桃の Toll-like receptor (TLR) 発現と扁桃摘出術・ステロイドパルス療法に関する検討。順天堂医 53：97-105, 2007.

## PATHOLOGICAL ANALYSIS OF TONSILS FROM IgA NEPHROPATHY PATIENTS

Tomoaki MORI, Hidenori KANAI and Masako TERASAKI

Department of Otorhinolaryngology, Odawara Municipal Hospital

Tetsuya MONDEN

Department of Otorhinolaryngology, Kanto Rosai Hospital

Toshikazu SHIMANE and Takeyuki SANBE

Department of Otorhinolaryngology, Showa University Fujigaoka Hospital

**Abstract** — Background: Recently, attention has been drawn to tonsillectomy and steroid pulse therapy in IgA nephropathy patients. IgA nephropathy and tonsil appear to be related in some way. Further, there are some reports that the tonsils of IgA nephropathy patients show characteristics similar to chronic tonsillitis. Methods: Here, 49 patients diagnosed with IgA nephropathy by renal biopsy underwent tonsillectomy in Fujigaoka Hospital from 2007 to 2008. We analyzed the pathological findings of the tonsils with IgA nephropathy. Results: In our study, characteristic findings of tonsils with IgA nephropathy were found in over half of the cases based on all five factors. However, the relationship between these features of tonsils and the cause of IgA nephropathy could not be clarified. Therefore, further study on tonsils of IgA nephropathy patients is necessary.

**Key words:** IgA nephropathy, tonsillectomy, steroid pulse therapy, pathological finding

[受付：8月20日，受理：9月21日，2012]