

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 佐藤 泰征

学位論文題名

The sequential clinicopathological changes in pediatric patients with IgA nephropathy treated with corticosteroids: An analysis using the Oxford classification

(ステロイド療法を施行した小児期発症 IgA 腎症例における経時的臨床病理学的変化に関する検討: Oxford 国際分類による解析を用いた検討)

Immunoglobulin A (IgA)腎症は、糸球体メサンギウムに IgA がびまん性に最も強く沈着することを特徴とする一次性糸球体腎炎である。本症は、全ての年代において世界的に最も広く認められる慢性糸球体腎炎であり、末期腎不全の主要な原因疾患の一つである。重症 IgA 腎症の治療に関して、明確なエビデンスに基づいて確立された治療法は存在しないが、ステロイド療法をはじめとする免疫抑制療法を施行されることが多い。IgA 腎症におけるステロイド療法の作用機序に関しては未だ不明な点が多く、ステロイド療法による経時的病理変化に関しても一定の報告はない。また、初回生検時の臨床所見やその病理所見と腎予後との関連の報告は多くみられるものの、ステロイドをはじめ一定の治療を施行した後の腎予後因子に関する報告は僅少である。臨床的予後予測因子として、治療後も持続する蛋白尿が予後不良因子と報告されている一方、治療後の病理所見やその経時的変化の推移を基に予後予測因子を解析した報告は少ない。我々は、ステロイド療法を施行した小児期発症重症 IgA 腎症例における経時的臨床病理変化を明らかにするために、ステロイド療法を施行した 31 例を対象に治療前後の反復生検の病理所見を、IgA 腎症において初めての国際分類である Oxford 分類を用い、その経時変化に関する検討を行った。更に、各生検の病理所見やその経時変化と腎予後との関連を明らかにするため以下の所見を得た。

対象は、1993 年 1 月から 2010 年 12 月までに北海道大学病院小児科およびその関連病院において、腎生検にて IgA 腎症と診断され、反復生検を施行し、その間にステロイド療法を施行した 31 症例を対象とした。病理所見に関しては、Oxford 分類の定義を用い盲検化の下検討を行った。

まず、ステロイド療法を施行した小児期発症 IgA 腎症例において、その病理所見の経時変化を検討した。本検討よりステロイド療法後においては、「メサンギウム細胞増多スコ

ア」、「管内細胞増多」を有する糸球体の割合、「半月体」を有する糸球体の割合の有意な減少に加え、慢性病変である「分節性硬化や癒着」を有する糸球体の割合の有意な減少も認められた。一方で「全節性硬化」の有意な増加が認められた。

次に、我々は、腎予後に関連する病理所見の経時変化を明らかにするために、各病理所見の経時的推移のパターンにより症例をカテゴリーに分け、推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate; eGFR) 低下速度を比較検討した。その結果、Oxford 分類にて提唱されたスコアによる病理所見の経時的推移、「半月体」の経時的推移、「全節性硬化」の経時的推移に関しては、各解析で eGFR 低下速度に有意な差を認めなかった。「間質線維化と尿細管萎縮」を Oxford 分類より鋭敏化した判定基準 (点数化する最小病変領域を Oxford 分類にて提唱されている 25%から 10%へ変更した基準) を用いて更に検討した。その結果、「間質線維化と尿細管萎縮」が初回および再生検共に皮質の 10%以下であった群に対し、両生検共に皮質の 10%超であった群は、有意に高度な eGFR 低下速度を示した ($P=0.040$)。以上の結果より、ステロイド療法を施行した小児期発症重症 IgA 腎症例においては、「間質線維化と尿細管萎縮」の鋭敏化した判定基準を用いた経時的推移に関する検討が、腎予後予測に有用であると考えられた。

最後に、我々は IgA 腎症において最も有力な予後不良因子である持続性蛋白尿と各病理所見の推移との関連を明らかにするために、最終受診時の尿蛋白寛解の有無により症例を 2 群にわけ、臨床病理所見について比較検討した。臨床所見に関する検討では、初回生検時および反復生検時の全ての臨床所見に関して、両群には有意な差を認めなかった。しかし、最終受診時では、尿蛋白寛解群に比し尿蛋白持続群において、平均血圧は有意に高く ($P=0.017$)、eGFR は有意に低値であった ($P=0.040$)。また、eGFR 低下速度についても尿蛋白持続群は、尿蛋白寛解群に比し有意に高度な低下を示した ($P=0.030$)。病理所見に関する検討では、尿蛋白寛解群に比し尿蛋白持続群において反復生検における「分節性硬化や癒着」を有する糸球体が有意に高頻度に認められた ($P=0.019$)。その他の病理所見に関する検討では、両群に有意な差を認めなかった。

以上、我々は、ステロイド療法を施行した小児期発症 IgA 腎症例において、Oxford 国際分類を用いた病学的評価により、その経時的病理変化を明らかにすることを試みた。その結果、慢性病変である「分節性硬化や癒着」を有する糸球体の割合の有意な減少が認められた。また、ステロイド療法を施行した小児期発症重症 IgA 腎症例においては、治療前後の経時的病理変化に関する評価が、本症のより正確な腎予後予測に寄与する可能性がある。