

[課程—2]

審査の結果の要旨

氏名 花村 菊乃

本研究は慢性腎臓病（CKD）における腎機能障害および組織の障害度を非侵襲的な方法により推定する可能性を明らかにするため、腎生検患者を対象に、尿中に脱落した腎上皮細胞（ポドサイト）の排泄量および腎臓超音波検査で測定される resistive index (RI) の二つの指標について、臨床病理学的所見との関連を検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. 腎生検患者 59 例で測定した糸球体ポドサイトの面積密度は、年齢 ( $r = -0.33$ ;  $p < 0.05$ )、腎機能 (eGFR) ( $r = 0.32$ ;  $p < 0.05$ )、糸球体硬化度 ( $r = -0.43$ ;  $p < 0.01$ )、尿細管間質障害度 ( $r = -0.46$ ;  $p < 0.01$ ) と関連した。糸球体におけるポドサイトの脱落が、糸球体硬化および腎障害進行の要因となることが示唆された。
2. 脱落したポドサイトの尿中排泄量を、抗 podocalyxin 抗体を用いた蛍光抗体法により測定し、尿蛋白増加と関連し ( $r = 0.36$ ;  $p < 0.01$ )、また尿中ポドサイト排泄の増加は CKD 2-4 期に多く、活動性の組織病変を有する患者で高度であった ( $p < 0.05$ )。尿中ポドサイトの排泄が、活動性の糸球体障害を反映することが示された。
3. 尿蛋白の選択性を、SDS-PAGE および densitometry で測定した尿中 IgG/albumin 比により評価した結果、微小変化型ネフローゼ症候群と巣状糸球体硬化症において尿中 IgG/Alb 比の上昇が糸球体のポドサイト数の減少と関連し ( $r = -0.85$ ;  $p < 0.01$ )、糸球体におけるポドサイトの脱落が、糸球体 size barrier の障害に関与することが示された。
4. DCFH-DA 法で測定した尿中過酸化物質量は糸球体硬化と関連し ( $r = 0.39$ ;  $p < 0.05$ )、これまで糸球体障害の動物モデルで示されてきた酸化ストレスによるポドサイト障害の機序が、ヒトにおいても存在する可能性が示唆された。
5. 202 例の腎生検患者の生検時の超音波計測による腎サイズの評価より、腎長径と皮質面積は腎機能や組織障害度と直接関連しなかった。一方、RI は CKD 病期 ( $r = 0.50$ ,  $p < 0.01$ )、年齢 ( $r = 0.45$ ; 95%CI 0.33 ~ 0.55)、収縮期血圧 ( $r = 0.33$ ; 95%CI 0.20 ~ 0.45)、腎機能 (eGFR) ( $r = -0.52$ ; 95%CI -0.61 ~ -0.41)、糸球体硬化度 ( $r = 0.32$ ; 95%CI 0.19 ~ 0.44)、細動脈硬化度 ( $r = 0.36$ ; 95%CI 0.23 ~ 0.47)、尿細管間質障害度 ( $r = 0.43$ ; 95%CI 0.31 ~ 0.54) と関連を認め、増減法による重回帰分析では、年齢、腎機能、尿細管間質障害が RI 上昇の危険因子であった。RI が CKD 患者の腎障害および組織障害度の推定に有用であることが示された。

6. 腎生検時の RI と予後の関連を、血清 Cr 倍加または維持透析の必要な末期腎不全をエンドポイントとした平均  $32.2 \pm 1.7$  か月の観察による Cox 比例ハザードモデルおよび Kaplan-Meier 法により評価したところ、生検時  $RI > 0.7$  の症例は  $RI \leq 0.7$  の症例に比べ腎予後不良であり (HR 5.71, 95%CI 2.50-13.03、log-rank test:  $p < 0.001$ )、RI の予後指標としての有用性が示された。

7. 腎生検時  $RI > 0.7$  の症例は、 $RI \leq 0.7$  の症例に比べ腎障害の進行を高率に認めたが ( $p < 0.001$ )、この傾向はステロイド投与の有無によらず存在した。生検時の RI 別にステロイド投与の有無と腎予後との関連を示した Kaplan-Meier 曲線より、生検時  $RI \leq 0.7$  の症例ではステロイド投与群の予後が非投与群より有意に良好であったが ( $p < 0.05$ )、 $RI > 0.7$  の症例では両群の予後に有意差を認めず ( $p = 0.42$ )、診断時の RI が 0.7 を超える高値例ではステロイド治療への反応性が不良である可能性が示唆された。

以上、本論文は腎疾患時の尿中ポドサイト排泄増加という従来知られている現象に加え、尿中ポドサイト排泄量と疾患活動性、腎障害の進行度との関連を、腎の組織病変の評価により明らかにした。また、RI と腎の組織障害度の関連を、同様の検討として最大規模の集団で示し、RI の予後指標としての有用性にステロイド反応性の判定という新たな意義を付与した。腎生検の合併症が問題となる症例が存在する背景において、腎の組織障害度を非侵襲的な指標により推定し得る可能性を示した本論文は CKD の臨床に貢献をなすと考えられ、学位の授与に値すると考えられる。