

氏 名 ・ (本籍)	齋藤 雅也 (秋田県)
専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	医博甲第984号
学位授与の日付	平成30年9月28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	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	<b>Clinicopathological and long-term prognostic features of membranous nephropathy with crescents: a Japanese single-center experience.</b> (半月体形成を伴う膜性腎症の臨床病理学的特徴と長期予後に関する検討)
論文審査委員	(主査) 教授 佐藤 滋 (副査) 教授 廣川 誠      教授 大森 泰文

## 学位論文内容要旨

論文題目  
(論文題目のと訳)

Clinicopathological and long-term prognostic features of membranous nephropathy with crescents: a Japanese single-center experience  
(半月体形成を伴う膜性腎症の臨床病理学的特徴および長期予後に関する検討)

申請者氏名 齋藤 雅也

### 研究目的

膜性腎症は、糸球体基底膜の肥厚と基底膜上皮下の免疫複合体沈着によって特徴付けられる糸球体疾患であり、特発性と二次性に分類される。二次性膜性腎症の原因として、ループス腎炎や抗リウマチ薬などの薬剤性が知られているが、我々は以前に腎組織蛍光抗体法による IgG サブクラス沈着様式が特発性膜性腎症と異なることを報告しており (Imai H, et al. *Kidney Int.* 1997;51:270-6. Omokawa A, et al. *NDT.* 2012;27:1937-41.)、二次性膜性腎症の発症には異なる免疫学的機序の関与が示唆されている。

一方、半月体は糸球体係縮壁に対する重度の傷害により形成され、抗基底膜 (GBM) 抗体腎炎や抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連腎炎の腎組織で観察される。一般的にこれらの半月体形成性糸球体腎炎では、早期からの強力な免疫抑制療法が推奨されている。

特発性膜性腎症では、抗 GBM 抗体腎炎または ANCA 関連腎炎の合併例を除いて、半月体形成は稀であり、その臨床病理学的意義や腎予後の検討については、これまで本邦からの報告はない。また、半月体形成を伴う膜性腎症の IgG サブクラス沈着様式について検討された報告は現在まで 1 報のみとなっている。

今回我々は、半月体を伴う特発性膜性腎症の臨床病理学的特徴と長期予後について検討するため、半月体を伴わない特発性膜性腎症との比較検討を行った。

### 研究方法

当院または関連施設において、1991 年 6 月から 2014 年 8 月までの期間に腎生検で診断された特発性膜性腎症 325 症例のうち、(1) ANCA や抗 GBM 抗体を検討するための残血清が保存されていない症例、(2) IgG サブクラスが検討されていない症例、(3) 十分な臨床データが得られなかった症例、(4) 腎組織診断時に糸球体 < 10 個であった症例をそれぞれ除外し、半月体形成を伴う膜性腎症 (Crescent 群) 16 例と、半月体形成を伴わない膜性腎症 (Control 群) 38 例を抽出した。

両群の臨床データ・組織所見・治療法と治療反応性について、t 検定や  $\chi^2$  検定を用いて比較検討した。また、ロジスティック回帰分析を用いて治療反応に関わる臨床病理学的因子について検討した。一次エンドポイントを腎死、二次エンドポイントを血清 Cr の倍化として、Kaplan-Meier 法で両群の腎予後について検討し、Cox 回帰分析で腎予後に影響した因子について検討した。

### 研究成績

両群の臨床データの比較検討では、腎生検時の腎機能低下 (eGFR < 50 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) は Crescent 群で有意に多かった (P = 0.043)。組織所見の比較では、全硬化糸球体 (P = 0.004)、間質線維化 (P = 0.035)、尿細管萎縮 (P = 0.002)、間質への細胞浸潤 (P < 0.001)、それぞれの割合が Crescent 群で有意に高かった。また、IgG サブクラス沈着様式の検討では、IgG2 陽性率は Crescent 群で有意に高く、IgG4 陽性率は Control 群で有意に高かった (P = 0.032, P = 0.006)。

治療法と治療反応性についての検討では、両群のステロイド投与症例の割合に有意差はなかった。しかし、ステロイドに加えて免疫抑制剤を追加している症例は Crescent 群で有意に多かった (P = 0.012)。治療反応不良に関わるリスク因子をロジスティック回帰分析で検討したところ、「全硬化糸球体の割合 (OR = 1.087, P = 0.019)」が同定された。

両群の観察期間は Crescent 群 79 か月、Control 群 50 か月であったが (P = 0.062)、血液浄化療法を要する末期腎不全に至った症例は認めなかった。観察期間中の血清 Cr 倍化症例の割合は Crescent 群で有意に高く (P = 0.002)、Kaplan-Meier 法での検討では Crescent 群の腎予後は不良であった (P = 0.019)。血清 Cr 値倍化に関連したリスク因子として、「半月体形成 (HR = 1.140, P = 0.012)」と「間質線維化の割合 (HR = 1.140, P = 0.009)」が同定された。

### 結論

半月体形成を伴う膜性腎症は、(1) 発症時の腎機能が低下しており、(2) 中等度以上の尿細管間質病変が存在し、(3) IgG サブクラス沈着様式が異なり、(4) 強力な免疫抑制療法にも関わらず腎予後が不良であることが示された。したがって、半月体形成を伴う膜性腎症は、膜性腎症の一亜型として認識することが必要である。

## 学位（博士—甲）論文審査結果の要旨

主査：佐藤 滋

申請者：齋藤 雅也

論文題目：Clinicopathological and long-term prognostic features of membranous nephropathy with crescents: a Japanese single-center experience

(半月体形成を伴う膜性腎症の臨床病理学的特徴および長期予後に関する検討)

## 1) 要旨

申請者の研究は、単一医療施設での特発性膜性腎症症例の長期後ろ向きコホート研究により、半月体形成を伴う特発性膜性腎症の臨床病理学的特徴と長期予後を明らかにするため、半月体形成を伴わない特発性膜性腎症との比較検討を行ったものである。

半月体形成を伴う膜性腎症は、発症時に腎機能が低下しており、腎生検では中等度以上の尿細管間質性病変が存在し、強力な免疫抑制療法にも関わらず腎予後は不良であることが統計学的解析によって証明された。さらに、IgG サブクラス沈着様式が異なることを見出し、膜性腎症の一亜型として認識する必要性を示した。

## 2) 斬新さ

半月体形成を伴う膜性腎症の予後については、これまで3報の既報があるが、いずれも観察期間中央値は22~23か月であるのに対し、本研究の観察期間中央値は79か月と長期予後を検討、さらに治療法と予後の関連性を統計的に解析した点に斬新性がある。また、これまでIgG サブクラスの沈着様式を検討した報告は、IgG3 陽性率の相違が示された1報のみであったが、本研究では、IgG2 陽性率の相違について初めて報告しており、この点においても斬新性がある。

## 3) 重要性

これまで膜性腎症と半月体性糸球体腎炎の合併は、抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎や抗糸球体基底膜 (GBM) 抗体腎炎での報告が多く、ANCA 陰性・抗GBM抗体陰性の膜性腎症における半月体形成の意義は明らかではなかった。本研究では、半月体形成を伴う膜性腎症の腎予後が不良であることを示し、そのリスク因子は「半月体形成」と「腎間質線維化の程度」であることを統計学的解析により見出した。また、強力な免疫抑制療法によっても腎予後は

不良であり、新たな治療法の検討が必要であることも示唆され、臨床的に重要性の高い研究といえる。

## 4) 研究の正確性

膜性腎症の腎病理診断は、国際的に標準的な作成法によって得られた病理標本を使用して行っている。また、バイアスのないように全例、入院時・治療開始前の血清や臨床検査データを用いて検討している。解析にあたっては、検討する内容に応じて適切な統計学的処理がなされている。研究結果の妥当性を担保するのに十分な客観性、正確性を有していると判断される。

## 5) 表現の明瞭さ

膜性腎症における半月体形成の意義を検討した内容が、背景、研究方法、結果、考察において明瞭に記載されている。

## 6) 結論

上記研究内容は、論文及びプレゼンテーションにより簡潔・明瞭に示された。学位審査において主査・副査とのディスカッションが十分に行われ、問題点は特に残されなかった。以上より、申請者の研究は学位を授与するに十分値すると判定した。