

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：小林 久志

専攻分野：小児科学

指導教授：清水 直樹

主論文の題目：

小児重症ループス腎炎の腎機能長期予後とその関連因子
-10年間にわたる後ろ向きコホート研究-

共著者：

吉村 博、喜瀬 智郎、譜久山 滋、上原 正嗣、村田 俊
輔、生駒 雅昭、清水 直樹

緒言

小児期発症ループス腎炎 (Childhood-onset Lupus Nephritis [cLN]) は成人と比べ全身性エリテマトーデス (Systemic Lupus Erythematosus [SLE]) への合併頻度とその活動性がより高い。一方で、その最重症型である International Society of Nephrology/Renal Pathology Society 分類の IV-G (A)-cLN の長期腎予後とその関連因子についての報告は稀有である。今回、大半が現行の標準薬物療法をその普及以前から導入でき、各々を10年間継続観察し得た IV-G (A)-cLN のコホートにつき、腎機能長期予後とその関連因子を、cLN の直面する思春期・青年期診療の特性を含め、後方視的に検討した。

方法・対象

1991年1月から2005年12月までに16歳未満で発症、2018年本邦小児 SLE 分類基準と2019年 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology (ACR) SLE 分類基準の双方を満たす、発症後2か月以内に検尿異常にて腎生検を施行、IV-G (A) と病

理診断、cLN 診断直後よりメチルプレドニゾン 30 mg/kg/回 (最大 1 g) を 9 回経静脈投与、免疫抑制薬を併用、cLN 診断後 10 年間の継続観察を完遂、の全てを満たす 34 例を対象とし、診療録を後方視的に検討した。調査項目は、糸球体濾過率 (estimated glomerular filtration rate [eGFR]) 年次推移と cLN 診断後 10 年の腎予後関連因子 (年齢、性、尿細管間質炎、疾患活動度、非可逆性障害、貧血、蛋白尿、血圧、尿沈渣所見、薬物療法、ノンアドヒアランス、急性腎障害をともなう cLN 再燃 [nephritic flare]、再燃治療の合併症、移行医療、進学・就労、心身の健康感) とした。尚、本研究は沖縄県立南部医療センター・こども医療センター倫理委員会の承認 (承認番号:R2-033) および聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会の承認 (承認番号:4895 号) を得た。統計はステューデント t 検定、マン・ホイットニー U 検定、 χ^2 乗検定、フィッシャー正確確率両側検定、傾向スコアによる 2 項ロジスティック回帰分析を用いた。

結果

cLN 診断 10 年後の eGFR 平均値は 51.1 ml/分/1.73 m² であった。cLN 診断後 10 年における腎機能低下群 (以降 T 群、eGFR <60 ml/分/1.73 m²、16 例) は、腎機能良好群 (以降 R 群、eGFR ≥60 ml/分/1.73 m²、18 例) と比べ、cLN 診断後 5 年で有意に eGFR が低下し (p=0.032<0.05)、10 年後ではさらに顕著となった (p<0.001)。T 群と R 群の両群において、cLN 診断時から半年までは、SLE Disease Activity Index (SLEDAI)、高度蛋白尿 (尿蛋白/クレアチニン比 >1.0)、ステージ II 高血圧の有無、小児 Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)/ACR Damage Index (SDI) に有意差はなかったが、診断後 2 年までにこれら全てが有意に T 群で高値を呈した (p 値はそれぞれ <0.001、0.005、<0.001、0.039)。治療ではミコフェノール酸モフェティルで寛解導入し、5 年間維持療法を行った 14 例 (41%) 中 12 例が R 群に分類され (p=0.039)、高度蛋白尿の再燃 (proteinuric flare) が少なかった。腎保護薬 (レニン-アンジオテンシン系阻害薬) の使用は有意に R 群に多かった (p=0.013)。診断後 5 年以降の腎予後関連因子として、重症感染症、緊急入院、nephritic flare、メタボリック症候群、低身長、ノンアドヒアランス (自己申告)、移行医療の経験はすべて T 群で有意に多く (p 値 <0.001~0.037)、未進学・未就労、概括的健康感・自己効力感のスコアは T 群で有意に低かった (p 値はそれぞれ 0.023、0.014)。年齢 12 歳以上、貧血、“尿沈渣における尿細管上皮細胞円柱 >10/強拡大視野” は cLN 診断時から有意に T 群に多かったが (p 値はそれぞれ 0.017、0.024、0.030)、診断後 1 年で有意に T 群で多かった高血圧、蛋白尿 (p 値はそれぞれ

0.003、0.034) を加えた 5 項目での多変量解析では、“尿細管上皮細胞円柱 >10/強拡大視野” が診断直後から 5 年後まで一貫して T 群で有意に多かった (p 値 0.001~0.031)。

考察

cLN 診断後 5 年までの緩徐な腎機能低下には、現行の標準薬物療法下でも治療抵抗性を示す一群が存在した、維持療法の期間が短いため proteinuric flare を生じた、の 2 点の可能性がある。それ以降の顕著な腎機能低下には、疾患と治療による正常な思春期発来が遅れ、それによる健康感・自己効力感の低下、移行医療の不備を背景としたノンアドヒアランス/nephritic flare の反復、その治療の合併症などが連鎖複合して関連した可能性もある。今後、診断後 5 年以内は尿細管上皮細胞円柱等を用いた疾患活動性の監視・至適維持免疫抑制強度/期間の設定・治療抵抗群への早期介入、診断後 5 年以降はノンアドヒアランス・nephritic flare 予防のためのサポート体制の確立を推進し、それによる腎予後改善効果の調査がなされるべきである。

結論

IV-G (A)-cLN の腎機能は診断後 10 年で CKD ステージ G3a に低下し、経時的には診断後 5 年までの寛解導入療法抵抗性と免疫抑制薬中止後の proteinuric flare による緩やかな腎機能低下、その後の 5 年は本疾患の思春期周辺発症を背景とするノンアドヒアランスに惹起された nephritic flare による急勾配の腎機能低下が明らかとなった。長期腎予後の早期予測因子として尿細管上皮細胞円柱の有用性が示唆された。