

論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

小林 久志

主論文の題目
および
掲載・審査委員

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-

掲載誌 聖マリアンナ医科大学雑誌 2020;48:67-82

主査 小林 泰之
副査 柴垣 有吾
副査 大岡 正道

[論文の要旨・価値] 緒言：小児期発症ループス腎炎（cLN）は成人と比べ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、SLEの診断基準を満たし、発症後2か月以内に検尿異常にて腎生検を施行してIV-G（A）と病理診断、cLN診断直後よりメチルプレドニゾロン30mg/kg/回を9回経静脈投与、免疫抑制薬を併用、10年間の継続観察を完遂、の全てを満たす34例を対象として後方視的に検討した。調査項目は、eGFR年次推移とcLN診断後10年の各種腎予後関連因子とした。結果：cLN診断後10年における腎機能低下群（T群、eGFR<60、16例）は、腎機能良好群（R群、eGFR≥60、18例）と比べ、cLN診断後5年で有意にeGFRが低下し（ $p=0.032$ ）、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、SLEDAI、高度蛋白尿、高血圧の有無、小児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。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。腎保護薬の使用は有意にR群に多かった。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、移行医療の経験はすべてT群で有意に多く、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。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、診断後1年で有意にT群で多かった高血圧、蛋白尿を加えた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。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ており、興味深く臨床的価値が高い論文であると判断した。

[審査概要] 学位審査は、令和3年1月22日に主査・副査及び4名の陪席者を伴って、申請者の約25分間のプレゼンテーションの後に、審査員から研究目的、研究方法の詳細、結果の解釈、考察の妥当性、研究の臨床的意義に関して約50分間の質疑応答を行った。申請者はこれらの質問に対して懇切丁寧かつ的確に回答した。

最終試験結果の要旨

[研究能力・専門的学識・外国語（英語）試験等の評価] 研究発表と質疑応答から、申請者は当該研究領域に関する深い専門知識を有しており、十分な研究能力を有すると判断した。語学力に関しては、参考文献の中から和訳をしてもらって評価したが十分な能力があると判断した。審査では常に真摯な態度で礼儀正しく、申請者は学位授与に値すると判断した。