



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	The sequential clinicopathological changes in pediatric patients with IgA nephropathy treated with corticosteroids : An analysis using the Oxford classification [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	佐藤, 泰征
Description	配架番号 : 2094
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11222号
Issue Date	2014-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/55495
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Yasuyuki_Sato_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 佐藤 泰征

	主査	教授	野々村	克也
審査担当者	副査	教授	渥美	達也
	副査	教授	有賀	正
	副査	教授	水上	尚典

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、末期腎不全の主要な原因疾患の一つである。IgA 腎症例におけるステロイド療法前後の経時的病理変化に関する報告はほとんど認められず、ステロイドをはじめとする一定の治療が行われた後の腎予後因子に関する報告も僅少である。申請者は、ステロイド療法を施行した小児 IgA 腎症例における経時的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小児 IgA 腎症 31 例を対象に治療前後の組織学的所見の変化に関する検討を行った。検討に際しては、IgA 腎症において初めての国際分類である Oxford 分類を用いた。更に、その経時的病理変化と腎予後との関連を明らかにするため 2 つの解析を行った。

まず、IgA 腎症例におけるステロイド療法前後の経時的病理変化を検討したところ、「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が認められた。一方で「全節性硬化」の割合の有意な増加が認められた。

次に、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 (eGFR) 変化速度を比較検討した。その結果、Oxford 分類の基準をさらに鋭敏化した「間質線維化と尿細管萎縮」の基準（点数化する最小領域を 25%から 10%へ変更）を判定に用いると、両生検共に「間質線維化と尿細管萎縮」が皮質の 10%超であった群では、共に 10%以下であった群に比して、有意に高度な eGFR 変化速度の低下が認められる事を見出した。以上の結果より、ステロイド療法を施行した小児 IgA 腎症例腎予後予測においては、より鋭敏化した「間質線維化と尿細管萎縮」の判定基準を用いた経時的推移に関する検討が有用であると考えられた。また、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、尿蛋白寛解群に比し尿蛋白持続群において、最終受診時の eGFR は有意に低値であり、eGFR 変化速度も有意に高度な低下を示した。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。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。

本研究結果に対して、水上尚典教授より、反復生検を受けることにより患者が受ける利益についての質問がなされた。申請者は、反復生検を行い「分節性硬化や癒着」を評価することにより今後の蛋白尿を予測することが可能となり、延いては長期腎予後を予測することにつながる可能性がある」と回答した。

有賀正教授より、eGFR は年齢により正常範囲が異なるにも関わらず、初回生検、反復生検、最終受診時と比較していることが研究デザインとして正しいのかと質問がなされた。申請者は、本研究の eGFR 変化速度に関する研究は、Oxford 分類作製時の研究を含む複数の報告を参考になされており適切と考えたと回答した。

渥美達也教授より、研究デザインとして eGFR が半減している症例が少ないにも関わらず、エンドポイントを eGFR 変化速度に設定したこと、また、症例数の設定について指導された。反復生検を行った理由に関して質問がなされ、申請者は、文献的考察も加え当施設の治療方針および反復生検を行った理由を回答した。最後に、再燃し反復生検を行った症例が含まれるかと質問がなされ、申請者は、ステロイドを使用せずに再燃し反復生検を行った症例は含めなかったと回答した。

野々村克也教授より、今回のコホートのステロイド療法の具体的な内容に関する記載が必要であると指摘された。また、「間質線維化と尿細管萎縮」と生検間隔の関連に関して質問がなされ、申請者は、本研究ではほぼ生検間隔が統一されているため影響は少ないと考えたと回答した。

いずれの質問に対しても、申請者は、自らの研究内容と文献的考察を交えて適切に回答した。

この論文は、ステロイド療法を施行した小児 IgA 腎症例において、Oxford 国際分類を用い、その経時的病理変化を明らかにした点、および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ことを示した点で高く評価された。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。