



Title	小児期発症特発性ネフローゼ症候群における長期ステロイド投与中止後の骨代謝マーカー変化に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	上田, 泰弘
Description	配架番号 : 2750
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15432号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/89879
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	UEDA_Yasuhiro_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 上田 泰弘

主査 教授 久住 一郎
審査担当者 副査 准教授 工藤 正尊
副査 教授 伊藤 陽一

学位論文題名

小児期発症特発性ネフローゼ症候群における長期ステロイド投与中止後の骨代謝マーカー変化に関する研究

(Studies on the effect of discontinuation of long-term glucocorticoid administration on changes in bone turnover markers in childhood-onset idiopathic nephrotic syndrome)

申請者は、ステロイドの長期投与を受けた小児期発症特発性ネフローゼ症候群において、低下していた骨代謝マーカーがステロイド中止後数か月程度の間を上昇することを明らかにした。

審査にあたり、まず副査の伊藤教授より、ステロイド投与下およびステロイド中止後骨代謝マーカー測定のパアの選択方法について確認があった。申請者は、同一患者において複数ペアが解析された場合、それぞれのペアにおけるステロイド投与下骨代謝マーカー測定時点は異なり、一旦ステロイドが中止された後に条件を満たす新たなペアのデータが得られた場合、別のステロイド投与下骨代謝マーカー測定時点とみなすと回答した。続いて、同一対象者における複数ペアの臨床特性を別データとして扱うことでデータの独立性が損なわれる可能性について指摘があった。申請者は、その可能性を認めたとうえで、同一対象者であってもペア間の期間が1、2年以上あいているケースが多かったため別データとして扱ったと回答した。続いて、1日あたりプレドニゾン投与量が0.25 mg/kg/day以上の群でのステロイド投与下骨代謝マーカーが、0.25 mg/kg/day未満の群でのステロイド投与下骨代謝マーカーより低値であり、この点に関しても言及すべきとコメントが出された。

次に副査の工藤准教授より、本研究で解析対象となった対象者は先行研究で対象となった集団と同じかとの質問があった。申請者は、本研究の対象者の一部は先行研究である自主臨床研究の対象者を含み、さらに現在進行中の別の自主臨床研究の対象者も含むと回答した。続いて、骨代謝マーカーの選択はどのように行ったかの質問があった。申請者は、当時診療の一環として必要と考えられ、かつ保険適応があった骨代謝マーカー3種類が測定され、本研究は後方視的研究のため、それらの骨代謝マーカーのみを扱ったと回答した。続いて、他の骨代謝マーカーの解析の有無について質問があった。申請者は、保存血清はあったが、研究予算の関係で他の骨代謝マーカーの解析は断念したと回答した。続いて、1日あたりプレドニゾン投与量について0.25 mg/kg/dayをカットオフとした根拠について質問があった。申請者は、小児ネフローゼ症候群で一般的に行われるプレドニゾン漸減法を参考にして1日あたりプレドニゾン投与量を0.25 mg/kg/day、0.5 mg/kg/day、1 mg/kg/dayの4群に区切った事前解析を行った結果、0.25 mg/kg/day

未満の群でステロイド中止後も骨代謝マーカ―に変化がなかったためこの値をカットオフとしたと回答した。

最後に主査の久住教授より、同一対象者で複数ペアを解析するよりも対象者ごとにベースライン一時点のみの解析を行った方が妥当ではないかと指摘があった。申請者は、その可能性を認め、38ペアにおけるステロイド投与下およびステロイド中止後の骨代謝マーカ―測定時点の臨床特性に行ったのと同様の解析を、対象者29人のベースラインについて追加で行い修正論文に付記することとなった。続いて、投与されていた免疫抑制薬が骨代謝に影響を与える可能性について質問があった。申請者は、シクロスポリン、ミゾリビン、そしてリツキシマブいずれもリンパ球に作用することでサイトカインの変化などをもたらす骨代謝に影響を与える可能性があり、動物実験レベルでは免疫抑制薬による骨代謝マーカ―変化の報告はあるが、成人関節リウマチ患者ではリツキシマブによる骨代謝マーカ―の変化はみられなかったという既報があると回答した。続いて、ネフローゼ症候群の罹病期間はステロイドの投与期間と等しいかとの質問があった。申請者は、実際には再発が落ち着いてステロイドが中止されていた時期がある対象者もあり、ステロイド投与期間が罹病期間よりやや短い対象者が多いと回答した。続いて、考察における「骨代謝の抑制が軽微であることが必ずしも将来の骨折リスクにはつながらない」という記載についてエビデンスがあるかとの質問があった。申請者は、そのような知見があるわけではなく誤解を招く記載だったと回答し、当該部位を修正することとなった。

この論文は、年単位のステロイド長期投与後にステロイドが中止された際、骨代謝マーカ―が比較的短期間に回復しうることを明らかにした点において高く評価され、今後の骨代謝マーカ―の臨床応用における基礎データとして活用されることが期待される。

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。