

氏名	星野 純一			
学位の種類	博士 (医学)			
学位記番号	博乙第	2797	号	
学位授与年月	平成	28年	7月	25日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当			
審査研究科	人間総合科学研究科			
学位論文題目	Renal outcome after tonsillectomy plus corticosteroid pulse therapy in patients with Immunoglobulin A nephropathy: Results of a multicenter cohort study (IgA 腎症における扁桃腺摘出+ステロイドパルス療法が腎予後に与える影響: 多施設コホート研究)			
主査	筑波大学教授	博士 (医学)	関根郁夫	
副査	筑波大学准教授	博士 (医学)	和田哲郎	
副査	筑波大学准教授	博士 (医学)	上杉憲子	
副査	筑波大学准教授	博士 (医学)	鈴木浩明	

論文の内容の要旨

星野純一氏の博士学位論文は、IgA 腎症における扁桃腺摘出+ステロイドパルス療法の効果を検討したものである。その要旨は以下のとおりである。

(目的)

IgA 腎症の治療として、国際的な 2012 KDIGO guideline では、まずレニン・アンギオテンシン系阻害薬 (RAS) を使用し、さらに蛋白尿 1.0g/日以上かつ CKD stage G1-2 {推定糸球体濾過量 (eGFR) \geq 60ml/min/1.73m²} の場合には、経口ステロイド (OS) またはステロイドパルス療法 (SP) の併用が推奨されている。一方でわが国では、扁桃腺摘出+ステロイドパルス療法 (TSP) の優れた臨床的寛解が報告されて以降 (Hotta O, et al. Am J Kidney Dis 2001; Komatsu H, et al. CJASN 2008)、同治療を積極的に検討する施設が増えている。しかし腎機能障害の進行抑制、特に透析導入を効果の指標にした報告はなく、国際的には認知されていない。また IgA 腎症の腎予後に関する報告は 1980-90 年代が主体であり、TSP が広まった 2000 年代の 10 年腎予後は明らかでない。

本研究の目的は、関東 4 都県の地域中核施設からなる多施設コホートを作成し、IgA 腎症の腎予後の時代変遷、および TSP の有用性と患者適応を明らかにすることである。

(対象と方法)

1981年3月～2013年12月に、筑波大学附属病院を含む4施設の腎臓内科専門グループにより腎生検でIgA腎症と診断された症例のうち、他疾患合併例やeGFR<30 ml/min/1.73m²を除外した1127例を対象とした。まず年代ごとの腎予後を透析導入または死亡をイベントとして比較した。次に治療法毎{TSP (n=209), SP (n=103), OS (n=300), RAS 単独 (n=515)}の腎予後を、腎機能・蛋白尿で層別化して比較検討した。さらに各治療法の補正ハザード比 (HR) を、年齢・性・BMI・eGFR・血清アルブミン・蛋白尿・尿潜血・降圧剤・腎生検年を補正因子として、Cox 比例ハザードモデルを用いて算出した。さらに患者選択バイアスを考慮した傾向スコアマッチング法を用いた解析も行った。

(結果)

1980年代、1990年代、2000年代における10年腎生存率はそれぞれ79.6% (95%信頼区間: 72.8-84.9%), 84.6% (81.3-87.4%), 89.6% (86.0-92.4%)であり、時代の進歩によりIgA腎症の腎予後は改善していることが明らかとなった。

各治療群における10年腎予後は、それぞれTSP 96.3% (90.3-98.6%), SP 85.7% (73.0-92.7%), OS 79.7% (73.8-84.4%), RAS 84.8% (80.2-88.4%)であり、TSPはその他の治療法に比べて良好な腎予後を示した (TSP vs SP, p=0.04, log-rank)。臨床因子で補正したモデル(model 2)において、TSPを基準とした場合のSP, OS, RASのHR (95%信頼区間)は1.33 (0.44-4.04)、3.56 (1.45-8.71)、3.64 (1.48-8.96)であり、TSPはSPと同等かつOSやRASより有意に優れた腎予後を示した。一方、蛋白尿/クレアチニン比 (g/gCre) が1.0 g/Cre以上の場合、それぞれのHR (95%信頼区間)はSP 2.99 (0.71-12.5)、OS 5.04 (1.44-17.7)、RAS 7.23 (1.98-26.4)であり、TSPの優れた治療効果が示唆された。逆に蛋白尿<1.0g/gCreの場合はSP 0.42 (0.04-4.89)、OS 3.24 (0.79-13.3)、RAS 2.05 (0.52-8.05)、CKD G3 (eGFR 30-60ml/min/1.73m²)の場合は0.37 (0.10-1.41)、2.14 (0.77-5.94)、2.03 (0.72-5.72)であり、TSPはSPと同等またはややSPの方が良好な結果であった。傾向スコアマッチングにて患者背景を近似させた場合の腎予後の検討では、蛋白尿1.0g/gCreの場合、TSPの10年腎予後はSPと比べて優れた傾向を示したが (p=0.08)、それ以降の両群差は僅かであった。また両群ともOS、RAS群より良好な腎予後を示した。更に、臨床因子で補正後の腎予後に対するHR (95%信頼区間)は、TSPを基準とした場合、SP 1.22 (0.32-5.10)、OS 2.70 (0.92-7.91)、RAS 4.65 (1.40-15.5)であり、先の全体解析と同様な結果を示した。

(考察)

今回の研究により、2000年代の腎予後が以前よりも更に向上していることが明らかとなり、RASやステロイドなど治療法の進歩が腎予後改善に寄与している可能性が示唆された。

治療法に関しては、蛋白尿 \geq 1.0g/gCreかつCKD G1-2 (eGFR \geq 60 ml/min/1.73m²)の場合、TSPの腎予後はOSやRAS単独に比べて有意に良好、SPと比べて良好な傾向を示し、TSPを積極的に考慮してよいと考えられた。一方、蛋白尿<1.0g/gCreまたはCKD G3の場合はTSPとSPの腎予後は同等であり、SPに扁桃摘を追加する意義は乏しいと考えられた。本研究により、TSPの適応症例が明らかになったとともに、それ以外の症例、特にCKD G3に対する新たな介入研究の必要性を示唆する結果となった。

審査の結果の要旨

(批評)

本研究は、最大規模のIgA腎症患者コホートを作成し、透析導入という堅固な評価基準を用いて

審査様式 2 - 2

TSP の治療効果を検討した初めての論文である。また特に患者選択バイアスの大きい IgA 腎症治療に対して、バイアスを極力減らすデザインを採用しており、結果の信頼性は高いと考えられた。

平成 28 年 5 月 6 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、学力の確認を行った。医学研究における法的小よび倫理的要件についての理解や研究成果の信頼性についての科学的論考も非常に高いレベルであった。以上より、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。