氏　　名	河村　哲也
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	博甲第　９１８５　号
学位授与年月	平成　３１年　３月　２５日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当
審 査 研 究 科	人間総合科学研究科
学 位 論 文 題 目	ANCA 関連腎炎に合併する貧血の臨床病理学的検討

主　　査	筑波大学教授	医学博士	鴨田　知博
副　　査	筑波大学准教授	博士（医学）	小原　直
副　　査	筑波大学准教授	博士（医学）	松本　功
副　　査	筑波大学助教	博士（理学）	山下　年晴

論文の内容の要旨

河村哲也氏の博士学位論文は、ANCA関連腎炎に合併する貧血について臨床病理学的に検討したものである。ANCA関連腎炎において高頻度に合併する貧血は、腎性貧血に加えて炎症性貧血や失血も認められ、単一の原因では説明できなかったが、貧血が重篤であるほど腎尿細管間質病変の程度が強く、生命予後も不良であったことから、貧血に対する治療的介入が本疾患の予後を改善させる可能性を示唆している。その要旨は以下のとおりである。

目的:抗好中球細胞質抗体(antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)関連血管炎(ANCA-associated vasculitis, AAV)は、pauci-immune型の壊死性小型腎血管炎を特徴とする全身性自己免疫性疾患である。AAVでは腎臓、呼吸器、皮膚、腸管及び末梢神経を中心とした全身の小型血管が傷害され、重篤な臓器障害を合併することが多く、AAVは現在でも予後不良な疾患の一つである。AAV患者の検査所見は非特異的なものが多いが、多くのAAV患者で診断時あるいは治療後も永続的に重度の貧血を呈することが報告されている。しかし、その貧血の原因や程度に関しての詳細は明らかになっていない。また、一般集団及び腎不全集団において貧血は死亡率、入院、腎不全進行の危険因子であることが報告されており、AAV患者においても貧血の合併が、生命予後・腎予後の悪化につながる可能性もある。そこで、著者はAAV患者における貧血の有病率、病因及び貧血が生命予後・腎予後に与える影響を検討し、貧血の適切な診断と治療介入がAAV患者における生命予後・腎予後の改善につながる可能性を明らかにすることを目的に本研究を行っている。

対象と方法　:2003～14年に筑波大学附属病院で診断、初期治療を行ったAAV患者45例を対象に臨床・病理学的な所見、治療内容及び予後についての情報を後ろ向きに収集し検討を行っている。

結果:対象の年齢は71± 7.8歳、44%が男性、追跡期間は42(0～123)か月であった。全患者がMyeloperoxidase-ANCA単独陽性であり、血管炎の分類に関しては、43例が顕微鏡的多発血管炎、1例が好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、1例が多発血管炎性肉芽腫症であった。また、全例が急速進行性糸球体腎炎を呈していた。

AAV診断時点ですべての患者が、入院時ヘモグロビン(hemoglobin, Hb) 9.0±1.6g/dl、最低 Hb (minimum Hb, min Hb)7.5± 1.3g/dlと貧血を呈した。年齢及び性別は貧血の程度へ有意な影響はなか

った。35/38例(92%)が腎性貧血、20/36例(56%)が炎症性貧血(anemia of chronic disease, ACD)(うち1名はACDと鉄欠乏性貧血の合併)、9/45例(20%)が失血に伴う貧血とそれぞれ診断された。対象症例をmin Hb<7.5群(n = 24)とmin Hb≧ 7.5群(n =21)に群分けし、患者背景を比較すると、血清アルブミン、最高血清クレアチニン、最低推定糸球体濾過率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)、血清シスタチンC、及び病理所見における尿細管間質障害面積に関して2群間で有意差を認めた。Hbは入院時、min Hb時、2週間後、及び48週間後の時点で群間に有意差を認め、AAV発症から少なくとも48週間に渡って貧血は遷延する可能性が示唆された。Kaplan-Meier法で推定された生存曲線では、min Hb<7.5群で有意に生命予後が不良であった。

考察 ：その他の自己免疫疾患とAAVにおける貧血の相達点としては、AAVでは他の自己免疫性疾患に比して貧血の合併頻度が高いこと、貧血の原因は複合的であるもののAAV患者においては最も頻度の高い原因はACDではなく腎性貧血であったことが、挙げられている。腎性貧血とACDの合併、相互作用がAAV患者において貧血の有病率が高い一因として考えられた。病理所見では尿細管間質障害面積と貧血の程度に関連が認められ、AAVにおいてもエリスロポエチン産生部位とされている間質線維芽細胞の障害が貧血に寄与することが想定されたとしている。

AAVにおける貧血が生命予後・腎予後に与える影響については、AAV患者の貧血の重症度が生命予後と関連していることを明らかにしている。一方、腎機能に関しても、貧血が重度な群でよりeGFR低値で経過する傾向が認められた。貧血自体への治療介入がAAV患者の予後改善につながる可能性も否定できず、貧血への早期治療開始、貧血への適切な介入タイミング、及び赤血球造血刺激因子製剤の有効性についての検討も将来的に期待されるとしている。

本研究における限界点として単一施設後ろ向き研究である点、AAV患者において腎性貧血とACD両者を明確に分別することは困難であった点、腎病変を伴わないAAV患者の不足が挙げられている。

結論:本研究において著者はAAV患者において貧血が高頻度に合併することを明らかにしている。また、AAV患者において貧血が高頻度に合併する原因として腎性貧血とACDの合併、相互作用が示唆されるとしている。AAV患者において貧血の重症度は、腎機能障害の程度及び生命予後と関連していることを明らかにしている。

審査の結果の要旨

（批評）

抗好中球細胞質抗体（antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA）関連腎炎において高頻度に認められる貧血に注目し、その病因及び貧血が生命予後・腎予後に与える影響を初めて検討した研究であり、本疾患の臨床経過や予後を改善するための新たな治療法に寄与する可能性もあり、有意義な研究である。本疾患のまだ解明されていない病態に迫ることのできる研究の切り口の一つになるかもしれない。

平成３１年１月７日、学位論文審査委員会において、審査委員全員の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、最終試験を行った。その結果、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者と認める。