

氏名	今井 惠理		
学位の種類	博士（医学）		
学位記番号	博甲第 9556 号		
学位授与年月	令和 2 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	成人 IgA 腎症の長期予後に関する検討： 可能な限りの追跡調査を実施した単施設コホートによる検討		
主査	筑波大学教授	博士（医学）	西山 博之
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	鈴木 英雄
副査	筑波大学准教授	医学博士	坂本 透
副査	筑波大学助教	博士（理学）	山下 年晴

論文の内容の要旨

今井 惠理氏の博士学位論文は、成人 IgA 腎症の長期予後に関する検討:可能な限りの追跡調査を実施した単施設コホートによる検討をしたものである。その要旨は以下のとおりである。

Immunoglobulin A (以下 IgA)腎症は、1968 年に発見された世界で患者数の最も多い糸球体腎炎である。IgA 腎症は尿タンパク量が少なく、腎機能障害進展も緩徐なため、1980 年代までは腎予後は良好であると思われていた。その後 1997 年に小山らが 10 年腎生存率を 85%、20 年腎生存率を 61%と発表し長期腎予後が不良と報告した。しかし IgA 腎症の診断は腎生検が必須であり、検診システムや医療保険の違いから生検されず未診断の症例も多く存在すること、若年で診断後の長期追跡が困難なことから IgA 腎症の全体像、長期腎予後調査は容易でない。既報でも打ち切り例が多いコホートが多く、正確性には疑問が残る。著者は本研究において、施設外へ転出した患者について可能な限り長期間追跡し、より正確な IgA 腎症の長期腎予後を把握することを目的とした。

対象と方法

本研究は、筑波大学附属病院で 1985 年から 2004 年までに腎生検を施行した 1,277 例のうち、IgA 腎症と診断された成人 310 例の単施設後ろ向きコホート研究である。診断時に IgA 血管炎、糖尿病、自己免疫疾患、肝臓病、血液疾患を含む併存疾患を有する症例を除外した 281 例を対象としている。著者らは、当院の診療録の確認する以外に、転医先が判明している場合は、転医先へ予後情報の照会を行い、不明な場合は患者自宅へ簡潔な質問紙を郵送した。最終的な追跡期間が 100 日未満の症例は除外されている。主要評価項目は腎生存率であり、副次評価項目として腎死の関連因子が評価されている。著者はカテゴリー変数には χ^2 検定、Kaplan-Meier 法を用いて腎生存曲線を推定し、Log-rank 検定を用いて群間を比較した。単変量・多変量解析はコックス比例ハザードモデルを用いて行われている。

結果

対象となる 267 例の追跡期間は平均 13.8 ± 8.9 年、159 例 (59.7%) が男性であった。平均年齢は 37.7 歳、平均推定糸球体濾過率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)は $69.7 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 平均 1 日尿タンパク量は 1.3g。現在または過去の喫煙歴があるものは 165 例中 67 例 (40.6%)、高血圧既往

があるものは90例(34.7%)であった。生検1年以内の治療内容は抗血小板薬が231例(86.8%)、抗凝固薬67例(25.1%)、経口副腎皮質ステロイド109例(40.9%)、ステロイドパルス療法7例(5.3%)、口蓋扁桃摘出術13例(9.8%)、RAS阻害薬が63例(23.6%)であった。腎生存率は5年で93.4%、10年で83.6%、15年で78.4%、20年で72.5%であった。追跡率は10年目が61.7%、20年目で27.3%であった。独立した腎死の関連因子はeGFR・高血圧・喫煙であり、年齢・1日尿タンパク量・経口ステロイドの使用に統計学的有意差はみられなかった。

考察

本コホートは既報より長期間の追跡が実現されている。20年腎生存率が既報より良好な原因は、第一に他院への問い合わせや自宅への質問紙送付により従来のコホートに含まれなかった非通院例、軽症例を取り込んだこと、症例登録期間の違いによる要因(例えば治療法発展)が考えられた。ただし著者は、今回採用した質問紙法には標本誤差が生じやすく、予後良好な患者からの返答が多くなる返答バイアスが生じやすいため解釈に注意が必要である、としている。腎死関連因子のeGFR低値、高血圧既往、喫煙については既報と同様の結果となっている。しかし慢性腎臓病の一般的臨床経過として腎炎の進行に伴いeGFRの低下や高血圧が見られるため、リスク因子というより進行の結果の可能性があると考察されている。

結論

著者は、成人型IgA腎症の長期予後は、10年および20年腎生存率がそれぞれ83.6%、72.5%であった、と結論している。また、長期予後調査を実施する際に問題となる通院脱落症例に対処するために、診療録以外に他院への問い合わせ、患者自宅へ質問紙を送付することを行い、通院脱落例を含むIgA腎症患者の可能な限りの長期追跡を実現できた、としている。

審査の結果の要旨

(批評)

本研究で著者は、成人IgA腎症の長期予後を検討し、10年および20年腎生存率がそれぞれ83.6%、72.5%と既存報告より良好であることを明らかにした。この結果は、成人IgA腎症の治療や経過観察等に大きな影響を持ち、臨床的意義が高い研究成果と評価される。また、長期予後調査を実施する際の研究手法としての問題点の解決のため、質問紙票を用いて通院脱落症例の調査を行い、その群の特徴を明らかにした点も独自性がある。

令和元年12月26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、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ものと認める。