

東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	Clinicopathological analysis of medullary ray injury in 1 year protocol paediatric renal allograft biopsies
別タイトル	小児生体腎移植例の1年目プロトコール腎生検における髓放線障害の臨床病理学的検討
作成者（著者）	橋本, 淳也
公開者	東邦大学
発行日	2021.04.15
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨. 7.
資料種別	学位論文
内容記述	主査：松裏裕行 / タイトル：Clinicopathological analysis of medullary ray injury in 1 year protocol paediatric renal allograft biopsies / 著者：Junya Hashimoto, Hideyo Oguchi, Tetuo Mikami, Yuko Hamasaki, Masaki Muramatsu, Yutaka Yamaguchi, Ken Sakai / 掲載誌：Nephron / 巻号・発行年等：144(suppl 1):79-85, 2020 /
著者版フラグ	none
報告番号	32661乙第2943号
学位記番号	乙第2782号
学位授与年月日	2021.04.15
学位授与機関	東邦大学
メタデータのURL	https://mylibrary.toho.u.ac.jp/webopac/TD52976721

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

橋本淳也より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2782 号

学位申請者 : はし 橋 もと 本 じゅん 淳 や 也

学位論文 : Clinicopathological analysis of medullary ray injury in 1-year protocol paediatric renal allograft biopsies

(小児生体腎移植例の1年目プロトコール腎生検における髓放線障害の臨床病理学的検討)

著者 : Junya Hashimoto, Hideyo Oguchi, Tetuo Mikami, Yuko Hamasaki, Masaki Muramatsu, Yutaka Yamaguchi, Ken Sakai

公表誌 : Nephron DOI: 10.1159/000511917

論文内容の要旨 :

【背景】近年、腎生検標本における腎髄質に局限した縞状の尿細管萎縮及び間質線維化の所見が髓放線障害 (medullary ray injury) として定義された。既報では、髓放線障害形成の原因として、免疫抑制薬であるカルシニューリン阻害薬 (CNI) による腎毒性や水腎症、逆流性腎症などの慢性的尿路閉塞、腎盂腎炎などの尿路感染症が挙げられているが定まった見解は乏しい。他方、東邦大学医療センター大森病院腎センター(以下、「当科」という)において小児腎移植患者の移植後早期の定期腎生検標本では、髓放線障害がしばしば認められる。しかしながら、髓放線障害が移植腎にもたらす臨床病理学的な意義は明らかでない。

【目的】本研究の目的は、小児腎移植患者の移植腎生検標本に認められる髓放線障害の有病率、成因などを明らかにすること、および髓放線障害が腎移植患者に与える中期的な移植腎機能への影響を解明することである。

【方法】当科で生体腎移植を受けた小児腎移植患者 (移植時年齢 16 歳未満) のうち、生体腎移植後 5 年間の経過を追跡できた患者を対象として、後方視的調査を行った。当科では、小児腎移植患者に対して潜在的な拒絶反応や CNI 腎毒性などの評価を行うために、移植後に定期的な移植腎生検を施行している。今回の研究では、対象患者における移植後 1 年時、3 年時、5 年時における定期腎生検で採取された腎病理標本を評価した。まず対象患者の移植後 1 年時の定期腎生検における髓放線障害の有無を含む病理学的所見を評価した。この結果を踏まえた上で、移植後 5 年時までの臨床所見および病理学的所見の変化を評価した。

【結果】対象患者 48 例のうち、18 例 (37.5%) で移植後 1 年時定期腎生検において髓放線障害が認められた。次に対象患者を、移植後 1 年時定期腎生検で髓放線障害を認める群 [n=18 例 ; MRI-1Y (+) 群] と髓放線障害を認めない群 [n=30 例 ; MRI-1Y (-) 群] に 2 分して臨床病理学的所見を検討した。

〈髓放線障害の成因について〉

髓放線障害の成因検討のために評価した CNI 腎毒性の病理所見、慢性的尿路閉塞を示唆する病理所見、膀胱尿管逆流の画像所見の有病率は、MRI-1Y (+) 群で 66.7%、22.2%、7.7%、MRI-1Y (-) 群で 33.3%、13.3%、15.4%であった。これらの 3 つの所見のうち、CNI 腎毒性の有病率のみが両群間で有意差を示した ($P = 0.03$)。腎盂腎炎などの尿路感染症を示唆する所見は両群において認められなかった。また、移植後 1 年時定期生検における髓放線障害形成の危険因子の解析を行った。CNI 腎毒性の存在は単変量解析 (OR, 4.00; 95% CI, 1.15- 13.8; $P = 0.03$)、多変量解析 (OR, 3.85; 95% CI, 1.10- 13.4; $P = 0.03$) の両者において有意な危険因子と考えられた。

〈髓放線障害のもたらす移植腎機能への影響〉

移植後 1 年後、3 年後、5 年後の平均推定糸球体濾過率は MRI-1Y (+) 群で 71.7 ± 18.0 、 66.6 ± 20.7 、 67.3 ± 19.8 ml/min/1.73 m²、MRI-1Y (-) 群で 65.6 ± 14.8 、 65.6 ± 13.0 、 61.9 ± 15.8 ml/min/1.73 m²であった。各時点での両群の平均推定糸球体濾過率を比較したところ、統計学的な有意差は認められなかった。

【結論】小児生体腎移植患者の移植後 1 年時の定期移植腎生検標本における髓放線障害の有病率は約 4 割であり高頻度であった。また、移植後 1 年時の髓放線障害形成の主な原因は、CNI 腎毒性であることが示唆された。一方で腎移植後早期の髓放線障害の存在は、少なくとも移植後 5 年時までの移植腎機能に対する影響は乏しかった。今後はこうした移植後早期の髓放線障害の存在が、より長期の移植腎機能には影響をもたらさうのか調査する必要があると考えた。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2782 号	氏 名	橋 本 淳 也
学位審査担当者	主 査	松 裏 裕 行
	副 査	中 島 耕 一
	副 査	常 喜 信 彦
	副 査	近 藤 元 就
	副 査	中 野 裕 康

学位論文の審査結果の要旨 :

腎髄質に限局した縞状の尿細管萎縮及び間質線維化の所見である髓放線障害 (medullary ray injury ; 以下 MRI) は、慢性的尿路閉塞、尿路感染症などに加えカルシニューリン阻害薬 (CNI) 腎毒性もその原因の 1 つと示唆されているが、小児移植腎における意義は明らかではない。そこで小児腎移植レシピエントの腎生検標本に認められる MRI の有病率や成因などを明らかにすることを目的に本研究が行われた。対象は東邦大学医療センター大森病院において生体腎移植を受けた、観察期間 5 年以上の小児 (移植時 16 歳未満) 48 症例で、方法は移植後 1 年の生検標本について MRI の有無、Banff 97 classification スコアによる病理学的評価、5 年間の腎機能の変化などを後方視的に評価した。結果は 48 例中 18 例 (37.5%) に MRI が認められ、MRI (+) 群 (n=18 例) と MRI (-) 群 (n=30 例) で比較したところ CNI 腎毒性が MRI (+) 群 66.7% に対し MRI (-) 群 33.3% と有意な差を認めた ($P = 0.03$)。MRI 形成の危険因子については、単変量解析 (OR=4.00; 95% CI, 1.15- 13.8; $P = 0.03$)、多変量解析 (OR= 3.85; 95% CI, 1.10- 13.4; $P = 0.03$) とともに CNI 腎毒性が有意な独立因子として検出された。一方、MRI と平均推定糸球体濾過率の関係を検討したところ、移植後 1・3・5 年後では MRI (+) と MRI (-) の両群間でほぼ同等であった。以上より小児生体腎移植患者における移植後 1 年での MRI の頻度は約 4 割と高く、主に CNI 腎毒性によると考えられたが移植腎機能への中期的な影響は乏しいと結論づけた。

2021 年 2 月 24 日に開催された学位審査会において、研究内容の骨子と結果および限界について明確で説得力のあるプレゼンテーションが行われた後、申請者と学位審査委員の間で活発な質疑応答が行われた。具体的には、移植前の自己腎の病理所見、対象患者選択バイアス、多変量解析へ組み込む独立因子の選択、Banff 97 スコアの選択、CNI 腎毒性が MRI をきたす機序、VCUG 実施有無に関するバイアス、移植後の eGFR の変化など他の因子での検討の有用性等々、数々の質問が学位審査委員全員からなされた。これらのすべての事項に対して申請者は的確かつ明解に説得力のある回答を行なうことにより、本研究が合理的で、重要かつ発展性のある研究であることを印象づけた。以上により、本論文は小児生体腎移植において高頻度に MRI が認められ成人と比し CNI 腎毒性との関連が強いこと、解析項目と症例数を更に増やし検討を加えれば MRI が移植腎の機能低下を早期に検出するマーカーになりうることを期待させる優れた研究であり、学位審査委員全員一致で学位論文に値するとの結論を得た。