

# 東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	Vesicoureteral reflux causes interstitial inflammation in pediatric kidney allograft: A clinicopathological analysis of 1 year protocol biopsies
別タイトル	小児腎移植における膀胱尿管逆流症は間質炎を引き起こす:1年目生検の臨床病理学的検討
作成者(著者)	西川, 健太
公開者	東邦大学
発行日	2024.03.13
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.
資料種別	学位論文
内容記述	主査: 中島耕一 / タイトル: Vesicoureteral reflux causes interstitial inflammation in pediatric kidney allograft: A clinicopathological analysis of 1 year protocol biopsies / 著者: Kenta Nishikawa, Hideyo Oguchi, Junya Hashimoto, Tetuo Mikami, Masaki Muramatsu, Yutaka Yamaguchi, Seiichiro Shishido, Yujiro Aoki, Yoshihiro Itabashi, Yuko Hamasaki, Yasushi Ohashi, Ken Sakai / 掲載誌: Nephron / 巻号・発行年等: 147(suppl. 1): 89-95, 2023
著者版フラグ	none
報告番号	32661甲第1097号
学位記番号	甲第758号
学位授与年月日	2024.03.13
学位授与機関	東邦大学
メタデータのURL	<a href="https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD61263672">https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD61263672</a>

# 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

西川健太より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 758 号

学位申請者 : にし かわ けん た  
西 川 健 太

学位論文 : Vesicoureteral reflux causes interstitial inflammation  
in pediatric kidney allograft: A clinicopathological  
analysis of 1-year protocol biopsies

(小児腎移植における膀胱尿管逆流症は間質炎を引き起こす : 1 年目生検の臨床病理学的検討)

著 者 : Kenta Nishikawa, Hideyo Oguchi, Junya Hashimoto, Tetuo Mikami, Masaki  
Muramatsu, Yutaka Yamaguchi, Seiichiro Shishido, Yujiro Aoki, Yoshihiro  
Itabashi, Yuko Hamasaki, Yasushi Ohashi, Ken Sakai

公表誌 : Nephron 147(suppl. 1): 89–95, 2023  
DOI: 10.1159/000530590

論文内容の要旨 :

背景・目的 : 小児腎移植における膀胱尿管逆流症(Vesicoureteral reflux:VUR)が移植腎に与える影響については不明である。過去の報告では、排尿時膀胱尿道造影検査(Voiding cystourethrography:VCUG)と定期生検が行われ、間質内に Tamm-Horsfall protein (THP) を認めた小児腎移植患者 10 例(移植後平均 12.2 年)について解析し、8 例に VUR を認めたと報告(Clin Transplant. 2009)されている。また、逆流性腎症により摘出された自己腎 5 例では、全例で間質内に THP 沈着が確認されたと報告(Urol Int. 1991)されている。しかし、移植後長期の腎生検結果は、他の様々な免疫・非免疫因子の影響を受けている可能性があり、VUR と組織障害の関係を解明するには、移植後初期の評価が必要である。そこで、我々は、移植後 1 年目の小児移植腎生検における組織所見と VUR の関係を明らかにすることを目的とした。

対象・方法 : 本研究は、2009 年から 2019 年にかけて東邦大学医療センター大森病院で行われた 16 歳未満の小児腎移植患者 138 人を対象にした単施設後ろ向きコホート研究である。138 人のうち、VCUG と移植後 1 年目の定期生検を受けた 87 人を対象とした。VUR の有無は、移植後 1 年目生検以前または生検時の最初の VCUG で評価した。VUR は国際分類を用いて評価し、移植腎の組

組織学的評価はBanff分類に基づいて行われた。VUR群と非VUR群の間で、1年目定期生検における患者背景および臨床病理学的変数を比較した。VURに関連する臨床病理学的因子を検出するために単変量ロジスティック解析を行い、有意な共変量について多変量解析を実施した。また、VUR診断のための臨床・組織学的変数の感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率を評価した。さらに、2年目と3年目の定期生検時における移植腎機能と尿細管萎縮(chronic tubular atrophy:ct)、間質線維化(chronic interstitial fibrosis:ci)、全間質炎(total interstitial inflammation:ti)スコアについて検討した。

結果：87症例のうち、18例(20.7%)にVURを認めた。VURの内訳はgradeIが9例(50%)、gradeII/III/IVが3例(16.7%)ずつであった。VUR群と非VUR群の2群では、臨床背景に有意差を認めなかった。臨床および病理学的評価項目では、1年目生検におけるBanff tiスコアのみが、VUR群で有意に高値であった(VUR群 1.17±0.79、非VUR群 0.71±0.81、P=0.024)。その他の項目では両群に有意差を認めなかった。単変量回帰分析ではTHP間質逸脱、及びtiスコアがVURと有意に関連し、この2変数を用いた多変量解析ではTHP間質逸脱、tiスコアが各々独立してVURと関連した(THP間質逸脱:オッズ比3.774、P=0.039、tiスコア:オッズ比1.951、P=0.046)。VUR診断については、高い陽性反応的中率を示す臨床、病理学的な関連因子を認めなかった。さらに3年目定期生検が施行された68症例については、VUR群は非VUR群と比較してciスコアが有意に高値であった(VUR群 1.21±0.70、非VUR群 0.67±0.73、P=0.014)。移植腎機能については両群に有意差を認めなかった。

考察：本研究では、小児腎移植後1年目定期生検におけるtiスコア、THP間質逸脱とVURの間に有意な関連を認めた。さらに、3年目の移植腎生検では、VUR群において、ciスコアが有意に高値であった。これらの結果から、VURは1年目生検時に間質炎を引き起こし、この炎症が3年目生検時の間質線維化に影響を及ぼす可能性が示唆された。

本研究では、VURが移植後3年目までに移植腎機能に与える影響は明らかではなかったが、間質線維化を認めていた。逆流性腎症による小児末期腎不全の自己腎組織において、尿細管萎縮と間質線維化を認めたという報告(Urol Int.1991)や成人腎移植後VUR症例における定期生検についても同様の所見が顕著であった事が報告(Int J Urol.2022)されている。

今回検討した臨床、組織評価項目では、VUR診断について高い陽性的中率を示す指標は認めず、VUR診断におけるVCUGの重要性が示唆された。

本研究は、経年的にVCUGが行われている症例に限られており、VURgradeの変化について正確に評価することができていない。また、VURの長期的な影響については明らかとされておらず、VURの治療が移植腎予後を改善するかどうかについても評価することはできていないという点に限界がある。

結論：小児腎移植後のVURは、移植後1年目生検時に、間質炎を引き起こし、3年目生検時の間質線維化に影響を与える可能性が示唆された。したがって、VURの早期診断と管理は小児腎移植患者における移植腎の長期成績に重要な役割を果たす可能性がある。

## 1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 758 号	氏 名	西 川 健 太
学位審査担当者	主 査	中 島 耕 一
	副 査	栃 木 直 文
	副 査	高 月 晋 一
	副 査	狩 野 修
	副 査	常 喜 信 彦
<p>学位論文の審査結果の要旨：</p> <p>小児腎移植における膀胱尿管逆流症(Vesicoureteral reflux: VUR)が移植腎に与える影響については不明である。移植後長期における既報は存在するが、そのような組織学的検討においては VUR の影響以外の様々な免疫・非免疫因子の影響を受けている可能性があり、VUR による移植腎への組織障害の関係を解明するには、移植後早期の評価が必要である。そこで移植後 1 年目の小児移植腎のプロトコール生検における組織所見と VUR の関係の検討を行うに至った。本研究は 2009 年から 2019 年にかけて東邦大学医療センター大森病院で行われた 16 歳未満の小児腎移植患者 138 人のうち、排尿時膀胱尿道造影 (VCUG) と移植後 1 年目の定期生検を受けた 87 人を対象とした単施設後ろ向きコホート研究である。VUR は国際分類を用いて評価し、移植腎の組織学的な評価は Banff 分類に基づいて行われた。VUR 群と非 VUR 群の間で、1 年目定期生検における患者背景および臨床病理学的変数を比較した。VUR に関連する臨床病理学的因子を検出には単変量ロジスティック解析を行い、有意な共変量について多変量解析を実施した。また、VUR 診断のための臨床・組織学的変数の感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率を評価した。さらに 2 年目と 3 年目の定期生検時における移植腎機能と尿細管萎縮(chronic tubular atrophy:ct)、間質線維化(chronic interstitial fibrosis:ci)、全間質炎(total interstitial inflammation:ti)スコアも検討した。結果としては、87 症例のうち 18 例(20.7%)に VUR を認めた。VUR 群と非 VUR 群の 2 群では、臨床背景に有意差を認めなかった。臨床および病理学的評価項目では、1 年目生検における Banff ti スコアのみが、VUR 群で有意に高値であった。単変量回帰分析では THP 間質逸脱及び ti スコアが VUR と有意に関連し、この 2 変数を用いた多変量解析では THP (Tamm-Horsfall protein) 間質逸脱、ti スコアが各々独立して VUR と関連した。VUR 診断については、高い陽性反応的中率を示す臨床、病理学的な関連因子を認めなかった。3 年目定期腎生検が施行された 68 症例については、VUR 群は非 VUR 群と比較して ci スコアが有意に高値であった。以上から VUR は 1 年目生検時に間質炎を引き起こし、この炎症が 3 年目生検時の間質線維化に影響を及ぼす可能性が示唆された。また VUR 診断について高い陽性的中率を示す指標は認めなかったことから VCUG の重要性が示唆された。VCUG による VUR の早期診断と管理は小児腎移植患者における移植腎の長期成績に重要な役割を果たす可能性がある」と結論づけた。</p> <p>2023年11月27日に開催された学位審査会では、研究要旨の説明の後、活発な質疑応答がなされた(狩野教授、常喜教授は書面審査)。VUR診断時期による組織所見への影響の可能性や尿路感染を含めた多変量解析をした際に結果が変わりうるか、THP発現の意義、間質炎の病理診断における有意な細胞比率や間質炎の原因として他因子は除外しうるか、VURのgradeと臨床予後の関係等、様々な質問がなされた。申請者はこれらの質問に対して本研究の背景、意義、限界、今後の課題などを含めて適切に回答した。</p> <p>以上より、VUR と腎移植後 1 年のプロトコール生検という移植後早期における組織学的所見の関連を検証し、VUR が間質性炎症を惹起することを示した本研究は、新規性があり学位に相当すると考えられた。</p>		