

東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	Prognostic value of the 7 year protocol biopsy of adult kidney allografts: Impact of mesangiosclerosis and proteinuria
別タイトル	成人腎移植後7年目定期生検における予後予測因子:メサンギウム硬化と蛋白尿の影響
作成者(著者)	板橋, 淑裕
公開者	東邦大学
発行日	2023.08.25
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: Prognostic value of the 7 year protocol biopsy of adult kidney allografts: Impact of mesangiosclerosis and proteinuria / 著者: Yoshihiro Itabashi, Hideyo Oguchi, Tetuo Mikami, Noriyuki Kounoue, Taichi Arai, Kazunobu Shinoda, Masaki Muramatsu, Seiichiro Shishido, Ken Sakai / 掲載誌: Renal Failure / 巻号・発行年等: 45(1): 2197499, 2023 /
著者版フラグ	none
報告番号	32661乙第2980号
学位記番号	乙第2815号
学位授与年月日	2023.08.25
学位授与機関	東邦大学
メタデータのURL	https://mylibrary.toho.u.ac.jp/webopac/TD71048156

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

板橋淑裕より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2815 号

学位申請者 : いた ばし よし ひろ
板 橋 淑 裕

学位論文 : Prognostic value of the 7-year protocol biopsy of adult kidney allografts: Impact of mesangiosclerosis and proteinuria

(成人腎移植後 7 年目定期生検における予後予測因子: メサンギウム硬化と蛋白尿の影響)

著 者 : Yoshihiro Itabashi, Hideyo Oguchi, Tetuo Mikami, Noriyuki Kounoue, Taichi Arai, Kazunobu Shinoda, Masaki Muramatsu, Seiichiro Shishido, Ken Sakai

公表誌 : Renal Failure 45(1): 2197499, 2023
DOI: 10.1080/0886022X.2023.2197499

論文内容の要旨 :

背景・目的: 腎移植後 10 年目プロトコル生検の半数以上が慢性移植腎症を呈するとの報告がある。より良い長期移植腎予後のために早い段階での組織障害の検出と治療戦略の工夫が望まれるが、長期プロトコル生検結果と移植腎予後との関係を分析した研究はごくわずかである。近年、糸球体、尿細管周囲の毛細血管、尿細管、間質、及び細動脈の急性または慢性の病変を詳細に評価するために Banff スコアが改訂された。しかし、臨床現場において、長期プロトコル生検の Banff 分類の診断ではなく、Banff スコアそのものが移植腎予後を予測する意義は、まだ明らかにされていない。そのため、腎移植後 7 年目定期生検の Banff スコアを解析し、その予後にかかわるリスク因子を検討する。

対象・方法: 2002 年から 2008 年に東邦大学医療センター大森病院で行った腎移植 184 例のうち、腎移植時に 20 歳未満の患者 (n=24)、腎移植後 7 年目定期生検を施行しなかった患者 (n=66)、エピソード生検を施行した患者 (n=5) を除外し、腎移植後 7 年目定期生検を施行した成人例 89 症例を対象にした。腎移植後 7 年目定期生検の組織学的所見である各 Banff スコア (組織因子) 及び臨床因子と最終観察日から算出した年次推定糸球体濾過率 (eGFR) 変化量を 3 つのモデルで線形回帰分析した。モデル 1 は単変量線形回帰分析で得た重要な組織因子による多変量線形回帰分析、モデル 2 は単変量線形回帰分析で得た重要な臨

床因子にモデル1と同じ共変量を加えた多変量線形回帰分析、モデル3はモデル2に共変量として蛋白尿を伴うBanff分類のメサンギウムマトリックス増加の存在 ($mm \geq 1$) を加えた多変量線形回帰分析である。

組織因子・臨床因子と移植腎生着との関係は生存曲線(ログランク検定)を用いて解析した。組織学的評価及び診断は、Banff 2015分類を用いて評価した。

結果：組織因子及び臨床因子を共変量に用いたモデルで、 $mm \geq 1$ 及び蛋白尿 $\geq 1+$ のそれぞれは、中央値73か月の観察期間中、1年あたりのeGFR低下と独立して関連していた。さらに、共変量に蛋白尿を伴う $mm \geq 1$ を加えたモデルでは、単独の $mm \geq 1$ 及び蛋白尿を伴う $mm \geq 1$ がそれぞれ独立して1年あたりのeGFR低下と関連していた。蛋白尿を伴う $mm \geq 1$ は、蛋白尿を伴わない $mm \geq 1$ よりも移植腎生着率が有意に低下していた。 $mm \geq 1$ ($n=28$)の病理学的主診断は39%が抗体関連型拒絶反応、28%が細動脈硝子化であった。 $mm \geq 1$ ($n=28$)を抗体関連拒絶反応の診断ありと無しに群分けして比較した場合、移植腎生着率に有意差は無かった。その後の経過で移植片喪失を起こした9例のうち、8例が $mm \geq 1$ で、病理学的主診断は抗体関連拒絶反応が3例、細動脈硝子化が3例であった。

考察：本研究では、腎移植後10年目よりも早い段階での腎移植後7年目定期生検を施行することの合理性を検討した。多変量解析の結果、Banffスコア $mm \geq 1$ 単独と蛋白尿を伴う $mm \geq 1$ が、それぞれ年次eGFR低下の独立した予測因子であった。さらに、蛋白尿と $mm \geq 1$ が、その後の移植腎生着率に負の影響を与えた。これらの結果は治療戦略の工夫、治療介入への一助になり、腎移植後7年目定期生検は臨床的意義があることを意味する。 mm スコアは、メサンギウムマトリックス増加の程度に応じて程度分けされており、移植糸球体症ではメサンギウムマトリックス増加や糸球体基底膜2重化が観察され、移植糸球体症の発症過程において、腎移植後3年目からメサンギウムマトリックスが著明に増加することが報告されている。本研究では $mm \geq 1$ の病理学的主診断は39%が抗体関連型拒絶反応であるが、 $mm \geq 1$ の症例を抗体関連型拒絶反応の有無で群分けして解析した場合、両群に移植腎生着率の有意差は無かった。また腎移植後7年目定期生検で $mm \geq 1$ を認め、その後、移植片喪失した8例のうち病理学的主診断が抗体関連拒絶反応であったのは3例であった。これは抗体関連拒絶反応以外の要因で誘発されるメサンギウムマトリックス増加($mm \geq 1$)も移植片喪失の原因になる可能性を示唆している。

結論：腎移植後7年目定期生検所見で、単独の $mm \geq 1$ と蛋白尿を伴う $mm \geq 1$ は、それぞれ年次eGFR低下に独立して関連していた。また、蛋白尿及び $mm \geq 1$ は移植腎生着率に悪影響を及ぼすことが示された。これらの結果から腎移植後7年目定期生検のBanffスコア mm 陽性と蛋白尿は、移植腎予後を予測するための重要な因子である。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2815 号	氏 名	板 橋 淑 裕
学位審査担当者	主 査	中 島 耕 一
	副 査	大 橋 靖
	副 査	栃 木 直 文
	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>腎移植後 10 年を経過すると半数以上が慢性移植腎症を呈するとの報告があり、より良い長期移植腎予後のためには早い段階での組織障害の検出とそれに対する治療戦略の工夫が望まれる。長期プロトコル生検結果と移植腎予後との関係を分析した研究はごくわずかである。近年、急性または慢性の病変を詳細に評価するために Banff スコアが改訂された。しかし Banff スコアの移植腎予後を予測する意義はまだ明らかにされていない。そのため、腎移植後 7 年目定期生検の Banff スコアを解析し、その予後にかかわるリスク因子を検討したのが本研究である。方法は 2002 年から 2008 年に東邦大学医療センター大森病院で行った腎移植 184 例のうち、腎移植時に 20 歳未満の患者（n=24）、腎移植後 7 年目定期生検を施行しなかった患者（n=66）、エピソード生検を施行した患者（n=5）を除外し、腎移植後 7 年目定期生検を施行した成人例 89 症例を対象にした。腎移植後 7 年目定期生検の組織学的所見である各 Banff スコア（組織因子）及び臨床因子と最終観察日から算出した年次推定糸球体濾過率（eGFR）変化量を 3 つのモデルで線形回帰分析した。また組織因子・臨床因子と移植腎生着との関係は生存曲線（ログランク検定）を用いて解析した。組織学的評価及び診断は、Banff 2015 分類を用いて評価した。多変量解析の結果、Banff スコア mm\geq1 単独と蛋白尿を伴う mm\geq1 が、それぞれ年次 eGFR 低下の独立した予測因子であることを示し、さらに蛋白尿と mm\geq1 が、その後の移植腎生着率に負の影響を与えていることを示した。本研究では mm\geq1 の病理学的主診断は 39% が抗体関連型拒絶反応であったが、mm\geq1 の症例を抗体関連型拒絶反応の有無で群分けして解析した場合、両群に移植腎生着率の有意差は無く、また mm\geq1 を認める症例でその後移植片喪失した 8 例のうち病理学的主診断が抗体関連拒絶反応であったのは 3 例であった。これらの結果から抗体関連型拒絶反応以外の要因で誘発されるメサンギウムマトリックス増加（mm\geq1）も移植片喪失の原因になる可能性を示した。また腎移植後 7 年目定期生検の Banff スコア mm 陽性と蛋白尿の存在が移植腎予後を予測するための重要な因子であることが確認され、また腎移植後 10 年目よりも早い段階での腎移植後 7 年目定期生検を施行することの臨床的意義を明らかにできたと結論づけた。</p> <p>学位審査会は、2023 年 6 月 26 日に中島、栃木、狩野が出席し、大橋、常喜は書面審査を行った。まず申請者より約 20 分間の研究報告があった後に質疑応答がなされた。質疑応答では、除外された症例に関する selection bias の有無、メサンギウム増殖と IgA 腎症の再発、高血圧などの生活習慣病、カルシニューリン阻害剤の毒性との関連、今後の考え得る治療法、より至適なプロトコルの開発、倫理審査についてなどの質問がなされた。申請者はそれら全ての質問に適切に回答した。</p> <p>本研究は腎移植後 7 年目定期生検を施行することの臨床的意義を示し、今後の移植腎予後改善に向けた指標となる知見がえられた内容と考えられ、審査委員全員一致のもとで、学位に値するものと判断された。</p>		