

# 東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	Epidemiology of biopsy proven Henoch Schönlein purpura nephritis in children: A nationwide survey in Japan
別タイトル	本邦における腎生検により確定診断された小児紫斑病性腎炎の全国疫学調査研究
作成者（著者）	寺野, 千香子
公開者	東邦大学
発行日	2023.03.14
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. 6.
資料種別	学位論文
内容記述	主査：武城英明 / タイトル：Epidemiology of biopsy proven Henoch Schönlein purpura nephritis in children: A nationwide survey in Japan / 著者：Chikako Terano, Riku Hamada, Ichiro Tatsuno, Yuko Hamasaki, Yoshinori Araki, Yoshimitsu Gotoh, Koichi Nakanishi, Hitoshi Nakazato, Takeshi Matsuyama, Kazumoto Iijima, Norishige Yoshikawa, Tetsuji Kaneko, Shuichi Ito, Masataka Honda, Kenji Ishikura / 掲載誌：PLOS ONE / 巻号・発行年等：17(7): e0270796, 2022 /
著者版フラグ	none
報告番号	32661甲第1053号
学位記番号	甲第725号
学位授与年月日	2023.03.14
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/TD90318999">https://mylibrary.toho.u.ac.jp/webopac/TD90318999</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

寺野千香子より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 725 号

学位申請者 : 寺野千香子

学位論文 : Epidemiology of biopsy-proven Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: A nationwide survey in Japan

(本邦における腎生検により確定診断された小児紫斑病性腎炎の全国疫学調査研究)

著者 : Chikako Terano, Riku Hamada, Ichiro Tatsuno, Yuko Hamasaki, Yoshinori Araki, Yoshimitsu Gotoh, Koichi Nakanishi, Hitoshi Nakazato, Takeshi Matsuyama, Kazumoto Iijima, Norishige Yoshikawa, Tetsuji Kaneko, Shuichi Ito, Masataka Honda, Kenji Ishikura

公表誌 : PLOS ONE 17(7): e0270796, 2022

論文内容の要旨 :

背景・目的:

IgA 血管炎は紫斑、関節痛、腹痛、腎炎を主徴とする細動脈血管炎で、小児に多い疾患である。特に腎炎（紫斑病性腎炎：HSPN）は長期予後に影響する重要な合併症で、無治療で自然寛解する症例が多い一方、重症例では末期腎不全に至る可能性がある。しかし病態の類似する IgA 腎症と比較してエビデンスの高い診断・治療ガイドラインが存在せず、日本全国で施設毎の方針で腎生検や治療が選択されている。

これまでに本邦で全国的な疫学データは皆無であり、HSPN の患者数、各施設における腎生検適応、重症度別の治療方針等について明らかにすることを目的として全国疫学調査を行った。

対象・方法:

2013 年 1 月～2015 年 12 月に臨床的に HSPN が疑われ、腎生検を行われた腎生検時年齢 1 歳以上 16 歳未満の患者を対象とした。調査票は本邦で小児腎生検を行っている基幹施設（全大学病院・小児病院、小児腎臓病学会員が在籍している全施設）に送付し、調査は症例調査と施設方針調査を行った。症例調査票は対象期間に腎生検を行った患者数、各症例の性別、腎生検時年齢と各施

設の腎生検実施状況を調査し、施設調査は症例調査で腎生検を実施していると回答した施設を対象として、腎生検適応、重症度を3群に分けそれぞれの治療方針等について調査した。

結果：

412施設に調査票を送付し353施設(85.7%)から返送を得た。353施設のうち174施設で腎生検が実施されており、3年間で563例がHSPNと診断された。施設規模に応じた回収率から調整したHSPNの罹患率は1.32(1.21-1.57)人/小児人口10万人/年、診断時年齢中央値は7.0歳(IQR 5.0-9.0歳)、男女比は1.2:1であった。

腎生検を実施している174施設を対象とした施設調査の結果、腎生検適応は腎機能障害を合併している症例は多くの施設が1か月以内に腎生検を行っているが、腎機能障害を合併していない症例は尿蛋白量に応じ生検までの期間が決定されていた。治療方針は重症例は75.5%の施設がステロイド大量療法を併用し、中等度～重症例に対して75%以上の施設がステロイドを含む多剤併用療法を選択していた。一方蛋白尿が0.3 g/gCr未満の軽症例はRAS阻害薬のみで治療している施設が48%であった。このように治療方針に一定の傾向はあるものの、重症例は40以上、中等症例では39の治療選択肢が回答として得られ、施設間で治療方針が異なることが明らかとなった。併用免疫抑制薬は75%以上がミゾリピンを選択しており、治療期間は2年間で57%、寛解までが24%であった。腎生検組織評価法は93%がISKDC方式を選択していた。

考察：

本邦の腎生検で確定診断された小児HSPNの発症率は1.32人/小児人口10万人/年で、男女比、HSPNの診断時年齢は既報告と概ね同様であった。発症率の既報告は英国、イタリアからそれぞれ2.7人、1.9人/小児人口10万人/年と報告されており、既報告と比較して今回発症率が低かった。原因として、本研究では対象を腎生検で診断された症例に限定したことが考えられる。これにより発症率が過少評価されている可能性はあるが、腎生検症例のみを対象としたことで、他の腎炎を否定できHSPNと確定診断された単一な対象を調査可能であったと考える。またHSPNは多くの症例が自然に寛解するが、一部で重症化し治療を要する症例がある。治療を要するような重症例は治療開始前に腎生検が行われるため、本研究では治療を要する重症HSPN症例の調査を行うことが出来た点で有用な研究であると考えられる。

腎生検基準や治療方針は一定の傾向はあるものの、施設間で大きく異なっていることが明らかとなった。HSPNはIgA腎症と類似する病理組織像を呈し、その病態に共通する機序が考えられていることから、IgA腎症に対してガイドラインで推奨されている治療がHSPNに対して提案されていることが多い。しかしHSPNに対するエビデンスの高い研究はなく、エビデンスの高い診断・治療ガイドラインは存在しない。現在我々は本研究の二次研究として、小児HSPN患者における詳細な臨床経過、病理学的所見および長期経過の調査を行うため、本研究で対象とした563例を対象として詳細な症例調査を実施している。

結論：

本邦で初めて小児HSPNの全国疫学調査を実施し、今後エビデンスの高い臨床試験を実施するにあたり、貴重な大規模疫学データを得た。HSPNの罹患率は1.32(1.21-1.57)人/小児人口10万人/年、診断時年齢中央値は7.0歳(IQR 5.0-9.0歳)、男女比は1.2:1であった。腎生検基準や治療方針は一定の傾向はあるものの、施設間で大きく異なっており、今後長期予後を改善するためには適切な治療プロトコルを確立する必要がある。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 725 号	氏 名	寺 野 千 香 子
学位審査担当者	主 査	武 城 英 明
	副 査	村 上 義 孝
	副 査	酒 井 謙
	副 査	狩 野 修
	副 査	弘 世 貴 久

学位論文の審査結果の要旨 :

本研究は、IgA 血管炎の合併症である小児の紫斑病性腎炎(HSPN) の患者数と診療の概要を明らかにすることを目的に、我が国における腎生検で診断された HSPN の罹患率、施設における腎生検の適応と治療方針を調査した。対象は 2013 年から 2015 年に臨床的に HSPN が疑われ腎生検が行われた腎生検時年齢 1 歳以上 16 歳未満の患者であり、患者数、性別、年齢、腎生検実施状況や治療方針の質問を含む調査票が全国基幹 412 施設に送付され、353 施設より回答を得た (85.7%)。腎生検は 174 施設で実施され、3 年間に HSPN と診断された患者は小児 563 症例であり、調査票回収率から調整した HSPN の罹患率は 1.32 (1.21-1.57) 人/小児 10 万人/年だった。診断時の年齢中央値は 7.0 歳 (IQR 5.0-9.0 歳)、男女比は 1.2 : 1 だった。各施設での生検実施までの期間は、腎機能障害合併例では多くの施設で 1 ヶ月以内に、腎機能障害を合併していない症例では尿蛋白量に応じて期間が決定されていた。治療は、病理分類と腎機能障害による重症度分類のもと、重症例では多くの施設でステロイド大量療法をステロイド治療や免疫抑制剤治療と併用、中等度例ではステロイド治療と免疫抑制剤治療、軽症例ではレニンアンジオテンシン系阻害薬による単独治療が多かった。57%の施設が 2 年間、24%の施設が寛解まで治療を継続していた。以上、本邦で初めて全国調査による小児 HSPN の罹患率と診療の概要が明らかになった。既報告と比較して男女比と診断時年齢は同等だったが、罹患率は低値だった。原因として、本研究では対象を腎生検で確定診断した症例に限定したことが挙げられる。一方、腎生検の適応基準と治療方針は施設間で異なっていた。現在、本研究で診断された患者を対象に、臨床経過や病理学的所見、長期経過を明らかにする二次調査を実施している。

2022 年 10 月 24 日に開催された学位審査会では、申請者による研究要旨のプレゼンテーション後、審査委員により、HSPN の病態、病理組織像、診断や予後、治療の現状、全国調査と解析における申請者の役割、罹患率の求め方、調査研究の限界と結果の意義、二次調査の内容など多岐にわたる質疑が行われ、申請者は質問に対して一つ一つ丁寧に的確に回答を述べて本論文の意義を考察した。続いて行われた糖尿病・代謝・内分泌学分野に関わる質疑では、インスリン依存状態や糖尿病性腎臓病、ホルモン作用における核内受容体などの質問に的確に回答し自分の考えを述べた。本論文は、HSPN に関わる医療に貢献する世界的にも数少ない貴重な調査結果であり、その意義は高く、審査委員全員一致のもとで学位に値すると判断された。