

氏名	梅田良祐
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲第1278号
学位授与の日付	2021年9月30日
学位論文題名	Comparison of the 2018 and 2003 International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification in terms of renal prognosis in patients of lupus nephritis: a retrospective cohort study 「ループス腎炎ISN/RPS 2003年分類と2018年改訂分類案の腎予後の観点における比較」 Arthritis Research & Therapy. 2020;22:260
指導教授	坪井直毅
論文審査委員	主査 教授 今泉和良 副査 教授 富田章裕 教授 杉浦一充

#### 論文内容の要旨

##### 【背景】

2018年、ループス腎炎(LN)における改訂International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS)2018年分類改定案が提示された。LNの活動性/慢性の評価方法が大きく変更となり、新しくmodified National Institute of Health(mNIH)indexが使用されることとなった。しかしながら、この分類改訂案とISN/RPS 2003年分類とを比較した報告は今までにない。

##### 【目的】

LNに対するISN/RPS 2018年分類改定案の腎予後との関連性を、特に活動性と慢性評価の観点から、ISN/RPS 2003年分類と比較して評価すること。

##### 【方法】

2003年1月から2019年4月までの藤田医科大学の腎生検データベースから168名のLN患者の診療記録を収集した。各腎生検標本をISN/RPS 2003年分類とISN/RPS 2018年分類改定案の双方を用いて評価をしておいた。エンドポイントは推定糸球体濾過量(eGFR)の30%低下とした。

##### 【結果】

合計129名の患者がIII/IV±V型であった(III型:44名、IV型:35名、III/IV+V型:50名)。平均年齢は42歳、88%が女性で、観察期間の中央値は50.5カ月であった。 Kaplan-Meier法による生存時間解析では、腎予後は病型間で有意に異なり、またmNIHの慢性度指数(C

index)が高い(≥4)患者で悪かった(log rank検定、それぞれ p=0.05, p=0.02)。Cox 比例ハザードモデル解析では、mNIH C indexのみが腎予後と有意に関連したが(ハザード比 1.32、95%信頼区間 1.11-1.56、p<0.01)、病型、ISN/RPS 2003年分類の活動性慢性指標、mNIH A indexは有意な関連を示さなかった。糸球体硬化、線維性半月体、尿細管萎縮、間質線維化からなるC indexの各構成要素は、異なるモデルで腎予後と有意に関連していた。

##### 【考察】

ISN/RPS 2003年分類の慢性指標が腎予後との関連を示さなかったのに対し、ISN/RPS 2018年分類改定案のmNIH C indexが腎予後と関連したのは、これが間質・尿細管病変を含むためであると思われる。他の糸球体疾患でも同様に、間質・尿細管病変が腎予後と大きく関連するということが知られている。一方、mNIH A indexは有意な予後予測因子とはならなかった。NIH indexを提唱したAustinらの報告ではA indexが高い群が有意に末期腎不全へ移行することを示していたが、近年ではその関連がないという報告も散見される。Austinらの時代と違い、現在はミコフェノール酸モフィチルやシクロフォスファミドなどを用いた活動性にあった十分な治療が可能となっているため、A indexの高さと腎予後は関連しないのではなかろうか。

##### 【結論】

ISN/RPS 2018年分類改定案は腎予後の観点からISN/RPS 2003分類と比較し有用である。

#### 論文審査結果の要旨

2018年にループス腎炎の新たな分類案が発表され、mNIH indexを用いた半定量的な活動性・慢性評価が導入された。本研究では腎予後の観点における2018年改訂分類案の有用性について2003年分類との比較検討を行い、mNIH chronicity indexがeGFR30%減で定義した腎予後と関連を示すこと、一方でmNIH activity index、2003年分類の活動性・慢性評価は腎予後と関連を示さないことなどを確認した。

審査過程において、「mNIH chronicity indexが腎予後と関連するという事実は今後のループス腎炎の治療戦略にどのような影響を与えうるか」、「2018年改訂分類案が提示されるに当たり2003年からそれまでの間にどのようなエビデンスが蓄積されてきたのか」などの質問がなされた。mNIH chronicity indexが高値の症例はRAS阻害剤やスタチンの投与などの補助療法をより徹底する必要があること、将来的にはVEGFやHIFをターゲットとした尿細管間質の酸素化の改善を目的とした治療が選択肢となりうることなどについて議論がなされた。

本研究はループス腎炎ISN/RPS 2003年分類と2018年改訂分類案の有用性を比較した初めての論文であり、また既存の報告と比べ症例数が多く、2018年改訂分類案のvalidation研究として非常に意義があると考えられた。以上より、本論文は医学博士の学位にふさわしい内容であると判断した。