

たが、 $E/E' \geq 15$  ではその発生率は 60% まで増加(オッズ比 12)した。多変量解析でも  $E/E'$  は RCRI とともに独立した PCE の予測因子であった。

#### 〔考 察〕

今回の PCE 発生率は 5.5% と欧米の報告と比較して低く、冠動脈疾患の発生が少なかった。その要因として、日本と欧米での冠動脈疾患の罹患率や死亡率の違いが考えられた。 $E/E' \geq 15$  は左室拡張期圧の上昇を示し、心疾患の予後規定因子と報告されている。今回の研究では左室駆出率が保たれた症例が多く、 $E/E'$  は独立した PCE の発症予測因子であり、特に RCRI で中等度以上の高リスク群においても付加的価値があった。前負荷、後負荷が変動しやすい周術期において拡張障害の有無を術前に評価することの重要性が示唆された。また、心臓超音波検査で  $E/E' \geq 15$  であり、その後心筋血流シンチで虚血が証明され、血行再建を要した虚血性心疾患を 4 症例に認め、 $E/E' \geq 15$  が虚血のスクリーニングとして意義があることも示唆された。術前評価の心臓超音波検査で  $E/E'$  を測定することは追加の負荷や経済的負担がなく、非侵襲的かつ簡便であり、その臨床的な有用性が示唆された。

#### 〔結 語〕

$E/E'$  は、心疾患合併症例における非心臓手術時の周術期心合併症の発症予測に有用である。

### 論 文 審 査 の 要 旨

非心臓手術時の周術期心合併症 (perioperative cardiac events : PCE) を軽減するためには術前評価が重要である。本研究の目的は、組織ドブラ法で得られた  $E/E'$  が非心臓手術時の PCE 発症リスク評価に有用か否かを検討することである。非心臓手術の術前に心臓超音波検査にて  $E/E'$  を測定した 200 例 (男性 147 例, 女性 53 例, 平均年齢  $69.5 \pm 12.3$  歳) について検討した。心臓死, 重症不整脈, 心不全, 心筋梗塞, 血行再建を要した虚血性心疾患を PCE と規定した。術前評価として確立されている臨床因子 (高リスク手術, 虚血性心疾患の既往, うっ血性心不全の既往, 脳卒中の既往, インスリン治療中の糖尿病, 腎機能障害  $Cr > 2mg/dl$ ) による revised cardiac risk index (RCRI) も併せて評価した。11 例で PCE を認めたが、心臓死, 心筋梗塞の発生はなかった。 $E/E'$  は PCE 発生群で有意に高値であった ( $18.4 \pm 5.8$  vs  $12.2 \pm 4.5$ ,  $P < 0.0005$ )。PCE 群では、RCRI の中等度, 高リスク群の占める割合が有意に多かった ( $64\%$  vs  $6\%$ ,  $P < 0.003$ )。さらに、中等度, 高リスク群において  $E/E' < 15$  では PCE 発生率が 11% であったが、 $E/E' \geq 15$  では発生率は 60% まで増加 (オッズ比 12) した。

したがって、 $E/E'$  は、心疾患合併症例における非心臓手術時の周術期心合併症の発症予測に有用と考えられた。

9

氏 名	カク 片 岡 浩 史
学位の種類	博士 (医学)
学位授与の番号	乙第 2730 号
学位授与の日付	平成 24 年 5 月 18 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当 (博士の学位論文提出者)
学位論文題目	<b>Maximal glomerular diameter as a 10-year prognostic indicator for IgA nephropathy</b> (IgA 腎症の 10 年予後因子としての最大糸球体径の検討)
主論文公表誌	Nephrology, Dialysis, Transplantation 第 26 巻 第 12 号 3937-3943 頁 2011 年
論文審査委員	(主査) 教授 新田 孝作 (副査) 教授 小田 秀明, 齋藤加代子

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 〔目 的〕

IgA 腎症は免疫グロブリンの一つである IgA が腎臓の糸球体メサンジウム細胞に沈着する疾患で、世界的にも

一般的な腎疾患の一つである。その臨床経過は、約 20 年の経過で 30~40% の患者が末期腎不全に至るとされている。IgA 腎症の発見から 40 年近くが経過し、数多くの研究報告がなされているが、信頼性の高い長期予後予測因子は、まだ発見されていない。そこで我々は腎臓の病理組織における糸球体のサイズの指標として最大糸球体径 (Max GD) に焦点をあて、IgA 腎症の長期予後の評価を行った。

#### 〔対象および方法〕

対象は、1993 年から 1998 年にかけて亀田総合病院にて施行された腎生検で IgA 腎症と診断され、腎生検時の推算糸球体濾過値 (eGFR)  $\geq 50\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  であり、その後 10 年以上にわたって経過観察された患者 43 例である。腎病理所見として、Max GD、間質の線維化、メサンジウム細胞の増殖、全節性糸球体硬化、分節性糸球体硬化、管内性細胞増殖、管外性細胞増殖(半月体)、小葉間動脈硬化および細動脈硬化の 9 項目を評価し、統計学的解析は、t 検定、 $\chi^2$  二乗検定、Kaplan-Meier 法、多変量 Cox ハザードモデルおよび ROC 曲線を用いた。

#### 〔結 果〕

Max GD は、腎生検時の年齢、BMI (body mass index)、血清の中性脂肪濃度と正の相関を認め、腎生検後 10 年の経過観察中の eGFR 低下および蛋白尿増悪と正の相関を認めた。病理学的所見 9 項目を変数とし、経過観察中の血清クレアチニン値の 1.5 倍化をエンドポイントとした多変量 Cox ハザードモデルによる解析では、Max GD は eGFR の低下と有意な関連性を認めた (ハザード比 = 1.04, P 値 = 0.03)。ROC 曲線による Max GD の最適なカットオフ値は  $242.3\mu\text{m}$  (AUC = 0.78) で、Kaplan-Meier 法により Max GD  $\geq 242\mu\text{m}$  の症例の 66.7% が、10 年以内に血清クレアチニン値が 1.5 倍化することが示された (P = 0.003)。

#### 〔考 察〕

腎疾患はその罹患期間が生涯にわたるといふ長期性を有しており、IgA 腎症のように疾患の進行が緩やかな疾患は、その間の生活習慣の影響を受けざるをえない。肥満患者の特徴である糸球体肥大に関しても多くの研究がなされたが、その病的意義の確立は動物実験レベルまでで、ヒトにおいては意見が分かれていた。本研究では、病初期に残存糸球体が、障害された糸球体の代償機転で肥大し、その後は腎障害の進行とともに萎縮するという過程に着目した。よって、従来使用されてきた平均糸球体径を採用せず、Max GD を指標にして、IgA 腎症における糸球体肥大の病的意義を明らかにした。

#### 〔結 論〕

本研究により、Max GD が IgA 腎症患者の疾患予後を予測する新たな指標であることが確認された。

## 論 文 審 査 の 要 旨

本研究の目的は、腎生検所見の最大糸球体径 (Max GD) に焦点をあて、IgA 腎症の長期予後を評価することである。

対象は、腎生検で IgA 腎症と診断され、腎生検時の推算糸球体濾過値 (eGFR)  $\geq 50\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  であり、その後 10 年以上にわたって経過観察された患者 43 例である。

病理学的所見 9 項目を変数とし、経過観察中の血清クレアチニン値の 1.5 倍化をエンドポイントとした多変量 Cox ハザードモデルによる解析では、Max GD は eGFR の低下と有意な関連性を認めた (ハザード比 = 1.04, P 値 = 0.03)。ROC 曲線による Max GD の最適なカットオフ値は  $242.3\mu\text{m}$  (AUC = 0.78) で、Kaplan-Meier 法により Max GD  $\geq 242\mu\text{m}$  の症例の 66.7% が、10 年以内に血清クレアチニン値が 1.5 倍化することが示された (P = 0.003)。

IgA 腎症は疾患の進行が緩やかな疾患で、その経過中には生活習慣の影響を受けざるをえない。本研究では、病初期に残存糸球体が、障害された糸球体の代償機転で肥大し、その後は腎障害の進行とともに萎縮するという過程が重要であると考えられた。

本研究により、Max GD が IgA 腎症患者の長期予後を予測する新たな指標であることが確認された。