

学 位 論 文 要 旨

氏 名 鎌 田 芙 美



論 文 題 目

「ポドサイト障害と糸球体周囲線維化との関連性について」

指 導 教 授 承 認 印

門内康雄



ポドサイト障害と糸球体周囲線維化との関連性について

鎌田美美

[背景・目的] 増加の一途を辿る慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) は末期腎不全から透析療法に至り、更に心血管疾患発症の危険因子でもあるため進行抑制対策が必要である。糸球体上皮細胞 (ポドサイト) 障害で高度蛋白尿や腎機能障害をきたす病態をポドサイトパチーと呼び、微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS) や巣状糸球体硬化症 (FSGS) などが含まれる。MCNS はポドサイト足突起に発現するネフリン分子の機能的障害によるネフローゼ症候群であるが糸球体の構造的障害はなく腎機能障害は生じない。しかし、原発性 FSGS ではポドサイトの破壊から分節性糸球体硬化病変を生じ、悪化して全節性硬化に至り糸球体機能障害をきたす。この糸球体硬化病変は、他の糸球体疾患においても CKD 進行過程において認められる病態である。従ってポドサイト障害を抑制することは CKD の治療において重要である。最近、我々は抗マウスネフリン抗体による FSGS モデルマウスを樹立した (Nephron. 2018;138;71-87) が、このモデルマウスにおいては、糸球体内のポドサイトを傷害した結果、糸球体外である糸球体周囲に線維化を認めた。しかし、腎機能障害悪化と相関することが知られている腎間質線維化は、糸球体周囲線維化と相関すると報告されているが (Arch Pathol Lab Med. 2011;135;117-22)、ポドサイトパチーにおける糸球体周囲線維化が腎予後に与える影響は不明である。そこで、本研究ではヒトポドサイトパチーにおける糸球体周囲線維化が腎機能障害悪化に与える影響を検討する。

[方法] 対象は当院腎臓内科で 2009 年から 2014 年までに腎生検を施行された患者で、MCNS 55 例、FSGS 28 例について後ろ向きに解析を行った。

- 1) 患者病歴や治療歴、血液検査、尿検査結果について腎生検時より半年毎 24 カ月まで、また最終的な転帰を観察した。
- 2) 腎生検組織で i) 糸球体硬化病変、ii) 糸球体周囲線維化、iii) 間質線維化の割合を測定した。
- 3) コホート研究におけるプライマリーエンドポイントは観察期間内の透析導入もしくは死亡とした。

[結果]

- i) 蛋白尿は、腎生検時で MCNS 群: 4.47 (0.86-7.56)、FSGS 群: 3.06 (0.95-6.09) (g/g·Cr) (P=0.41) で有意差は認めなかったが、24 カ月後には MCNS 群: 0.07(0.02-0.13)、FSGS 群: 0.20 (0.09-1.89) (g/g·Cr) (P<0.01) と FSGS 群で有意に高値であった。
- ii) 血清 Cr 値は、腎生検時で MCNS 群: 0.89(0.64-1.11)、FSGS 群: 1.41(0.83-2.05) (mg/dL) (P<0.01)、24 カ月後には MCNS 群: 0.76(0.68-1.00)、FSGS 群: 1.11(0.74-1.82) (g/g·Cr) (P=0.03) と FSGS 群で高値であり、血清 Cr 変化値 (Δ 血清 Cr₂₄₋₀ カ月) は MCNS 群: -0.04(-0.15-0.09)、FSGS 群: 0.17(-0.02-0.40) (mg/dl) と FSGS 群が有意に高値 (P=0.02 vs. MCNS 群) であった。

- iii) 糸球体硬化病変は、MCNS 群: 1.22 (0-0.85)、FSGS 群: 21.74 (7.50-54.1) (%) (P < 0.01) で FSGS 群で有意に高値であった。
- iv) 腎間質線維化病変は、MCNS 群: 9.72 (4.1-34.03)、FSGS 群: 19.58 (9.86-37.45) (%) (P=0.10) であった。
- v) 糸球体周囲線維化病変の割合は、MCNS 群: 8.16 (2.15-16.36)、FSGS 群: 17.41 (5.86-24.2) (%) (P=0.01) と FSGS 群で有意に高値であった。
- vi) FSGS 群における糸球体周囲線維化は糸球体硬化病変と正の相関を (相関係数 0.5288)、また血清 Cr 変化量 (Δ 血清 Cr18-0 ケ月・12-0 カ月) とは負の相関を示した。(相関係数それぞれ -0.587, -0.577)
- vii) 糸球体周囲線維化と間質病変の相関関係は認められなかった (相関係数 -0.22)。
- viii) FSGS 群の糸球体周囲線維化重度群 (糸球体周囲線維化割合 > 17.5%) は軽度群 (糸球体周囲線維化割合 < 17.5%) と比較して長期的腎予後が悪いが 24 カ月における血清 Cr 変化値・蛋白尿変化値は低値であった。

[考察]

i) MCNS 群と FSGS 群の基礎項目の比較では腎生検時は血清 Alb 値・尿蛋白量から MCNS 群の方がネフローゼ症候群の程度が強いが、24 カ月の観察期間においては FSGS 群のほうが腎機能は低下し、蛋白尿も多いことから FSGS 群の方が治療反応性・腎予後が悪いと考えられ双方の臨床的特徴を表している。

ii) FSGS 群における糸球体周囲線維化は特に分節性硬化病変と強い正の相関関係を示したが間質病変との相関関係は認められなかった。糸球体硬化病変形成に関与すると言われていた壁側上皮細胞が線維化に関与するという報告があり (Nephrol Dial Transplant, 2003, 18(9), Nephrol Dial Transplant, 1999, 14(12))、この結果はこれを示唆するものと考えられる。

iii) FSGS 群の糸球体周囲線維化重度群 (糸球体周囲線維化割合 > 17.5%) は長期的腎予後が悪いが 24 カ月における蛋白尿・腎機能共に治療予後が良いという結果となった。半月体形成性糸球体腎炎モデルにおいて三日目と早期に壁側上皮細胞は α SMA を発現し、間質からの筋線維芽細胞の侵入に先行していたという報告がある。(Nephron, 2002, 92(1)) つまり壁側上皮細胞による線維化は炎症早期に起こっており、本研究での糸球体周囲線維化はこれを見ている可能性があり、一方で線維化が過度に進行すると治療効果が得にくくなるものと考えられる。

[結論] ポドサイトパッチの中でも FSGS では腎生検時の糸球体周囲線維化の所見は腎予後の指標となる可能性がある。