

これらのことにより、工藤は以下のような考察に至っている。CTを用いた心臓CT検査は低侵襲的であり、スクリーニング法としての利用も可能である。冠動脈造影（CAG）は侵襲的な検査のため、検査対象が症状のある症例に集中する傾向があると推測される。心臓CT検査はCAGに比べて幅広い検査適応があり、CAGより全成人に対する異常症例の発現率および分岐形態に近いと考えられる。今回の研究で得られた、冠動脈分岐角度・距離などの形態情報は、カテーテルの不適合など経皮的冠動脈治療施行時などのガイディング手技が困難な症例において、カテーテルの形状の選択や手技の変更のために重要である。低侵襲で実施できる心臓CT検査は、描出能・測定精度に優れており、冠動脈起始・分岐異常を術前に明らかにすることが可能で、三次元画像解析は、冠動脈疾患に関して形態診断と有用な情報を提供する。

本論文が対象とする研究の評価

1,000例を超える膨大な心臓CT検査症例データから三次元画像技術を用いて、日本人における冠動脈起始異常の発現率およびその分岐形態の幾何学的情報について解剖学的に調査した。冠動脈の分岐異常については冠動脈造影検査、剖検例の結果との相関も高く、信頼性が高いと考えられる。これまでカテーテル不適合や手技が困難であったものは、大動脈から分岐する冠動脈開口部の形状に原因があるのではないかということに着目し、CT画像でこの原因を十分に明らかにし、初めて映像化して解析したのは高く評価できる。また、左右冠動脈の開口角度および開口位置の相違を明確に示したことは、冠動脈形成術の術前評価ための基礎データなどとして臨床面での有用性が期待でき、解剖教育のためにも冠動脈起始部の幾何学的形態を詳細に明らかにした点で評価できる。研究計画立案からデータ収集、形状測定・解析、統計処理に至る過程までを単独で行っており、工藤自身の画像処理解析の能力を示したものである。

以上をふまえ、主査、副主査は博士学位論文公聴会（平成23年1月31日）を行い、慎重に審査を行った。その結果、本論文が博士学位論文に値すると判断された。

氏名	藤田真輔
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	医第1043号
学位授与の日付	平成23年3月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Cyclosporine A causes maturation failure in embryonic-type glomeruli persisting after birth. (シクロスポリン療法と出生後残存未熟糸球体の成熟化障害に関する検討)
論文審査委員 (主査)	教授 竹村 司
(副主査)	教授 植村 天受
(副主査)	教授 佐藤 隆夫

論文内容の要旨

【目的】

小児の難治性ネフローゼ症候群（NS）では、ステロイドからの離脱や病状の寛解維持を目的に、シクロスポリン（CyA）が用いられる。NS に対する CyA 療法の腎臓への影響で、現在までに得られているコンセンサスは、(1) 50～100 ng/mL までの血中濃度（trough 値）が維持された場合、約 2 年間は腎障害も少なく安全に使用ができる。(2) CyA の投与期間が 36 か月を超える症例、(3) CyA 開始時年齢が 5 歳以下の症例は CyA 腎症の独立した危険因子である、というものである。この研究では、通常推奨される血中濃度を維持した CyA 療法を実施したにもかかわらず、約 2 年の投与で、著明な糸球体虚脱～硬化に至った MCNS 患児の腎臨床病理学的検討を行い、その原因を検討することを目的とした。

【方法】

約 5 年間 CyA 療法が施行された 22 例のステロイド依存性を示す頻回再発型かステロイド抵抗性の NS 患者を対象とした。CyA 療法は、血中濃度（trough 値）を、50～70 ng/mL 程度に設定した。CyA 療法開始、約 2 年後に腎障害の有無を腎生検にて評価した。未熟糸球体の判定は、一般顕微鏡による構造観察と免疫組織学的染色で決定した。免疫組織学的検討では、胎児型 IV 型コラーゲンである $\alpha 1$ 、胎児型ラミニン ($\alpha 2 \beta 1 \gamma 1$) のうち $\beta 1$ 、成熟型ラミニン ($\alpha 5 \beta 2 \gamma 1$) のうち $\beta 2$ の染色を実施し、その局在パターンや強度を基に、糸球体未熟性スコア（Glomerular Premature Index: GLPI）を算出した。

【結果】

22 例中 5 例の MCNS 患児において、CyA 療法前の腎生検組織において未熟糸球体の高頻度な出現が認められた。その 5 例では、CyA 療法を 2 年間施行後の追跡腎生検では、未熟糸球体の割合は、初回腎生検と比較して減少を認めるも依然として残存し、また、未分化糸球体の形態のまま虚脱～硬化に至る像が観察された。GLPI（6 点満点）については、未熟糸球体の出現頻度が正常範囲内であった 17 例と高頻度に認めた 5 例の中央値を比較したところ、 1.73 ± 0.74 vs. 2.91 ± 0.36 であり、高頻度の 5 例で有意に高値を示した ($p < 0.05$)。

【考察】

未熟性の残る腎組織では、適正な血中濃度を遵守した CyA 療法でも、比較的短期間に障害を受ける可能性がある。CyA 療法前に腎生検にて未熟糸球体の残存状況を評価してから導入を決定すべきであると思われる。また、未熟糸球体の判定は、光顕的観察のみでは不十分であり、免疫組織学的染色の局在パターンや強度を基に GLPI を決定し、総合的に判定すべきであると思われる。

【結論】

未熟糸球体では、通常の CyA 療法でも、成熟化障害や細動脈病変が惹起されるため、幼少児の NS では、未熟糸球体の残存を評価した治療法を計画すべきである。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	2010 年 10 月 日 公 表	出版物名 Journal of Nephrology pii: 95851BC2-6669-4293-8F62-5BD7C6152BC7. [Epub ahead of print]
	公 表 内 容	2010 年 10 月 発 行
	全 文	

論文審査結果の要旨

【目的】

わが国の小児のネフローゼ症候群 (NS) の多くは、微小変化型 NS (MCNS) であり、多くはステロイド治療により寛解するものの、約 80% は再発し、そのうち半数が頻回再発となる。これらの難治性 NS 症候群では、長期的または長期のステロイド剤の使用による成長障害などの副作用が大きな問題であり、現在これらに対して免疫抑制剤であるシクロスポリン (CyA) が、ステロイドからの離脱や病状の寛解維持に用いられる。CyA 療法の NS に対する治療における腎臓への影響について、現在までに得られているコンセンサスとしては、(1) 50~100 ng/mL までの血中濃度 (trough 値) が維持された場合、約 2 年間は腎障害も少なく安全に使用ができるが、100 ng/mL 以上の血中濃度 (trough 値) で 2 年間以上投薬された場合、慢性腎障害の発症の危険性が増加する。(2) CyA の投与期間が 36 か月を超える症例、(3) CyA 開始時年齢が 5 歳以下の症例は CyA 腎症の独立した危険因子である、というものである。この研究では、通常推奨される血中濃度を維持した CyA 療法を実施したにもかかわらず、約 2 年の投与期間で、著明な糸球体虚脱~硬化に至った MCNS 患児の腎臨床病理学的検討を行い、その原因を検討することを目的とした。

【方法】

約 5 年間 CyA 療法が施行された 22 名の MCNS 患者のを対象とした。CyA 療法の適応は、NS 患者では、ステロイド依存性を示す頻回再発型とステロイド抵抗性のものとした。CyA 療法は、血中濃度 (trough 値) を、MCNS 治療での指標である 50~70 ng/mL 程度に設定した。CyA 療法開始、約 2 年後に腎障害の有無を腎生検にて評価した。未熟糸球体の判定は、一般顕微鏡による構造観察と免疫組織学的染色により決定した。すなわち、光顕的には capillary loop 構造が未熟で、上皮細胞がそれを取り囲む配列を

有するものとした。しかし一般顕微鏡による構造観察のみでは、未熟糸球体の判別が困難な糸球体も存在するため、免疫組織学的検討を加えた。すなわち、胎児型 IV 型コラーゲンである $\alpha 1$ 、胎児型ラミニン ($\alpha 2\beta 1\gamma 1$) のうち $\beta 1$ 、成熟型ラミニン ($\alpha 5\beta 2\gamma 1$) のうち $\beta 2$ の染色を実施した。さらにその強度と分布を基に、糸球体未熟性の半定量化を行った。すなわち、IV 型コラーゲン $\alpha 1$ が GBM pattern を示す糸球体はスコア 2、GBM + Mes パターンはスコア 1、Mes pattern はスコア 0、ラミニン $\beta 1$ が強く発現するものにスコア 2、中間群にスコア 1、弱く発現するものにスコア 0、ラミニン $\beta 2$ が強く発現するものにスコア 0、中間群にスコア 1、弱く発現するものにスコア 2 として得られた腎組織内のすべての糸球体を、これらの 3 種類の免疫組織学的染色態度により評価しスコア化して加算ものを検討した総糸球体数で割ったものを糸球体未熟性スコア (Glomerular Premature Index: GLPI) と表現した。

【結果】

一般顕微鏡による糸球体の構造観察では、5 名の MCNS 患児において、CyA 療法前の腎生検で採取された全糸球体のうち、22.6~39% に未熟性を有する糸球体の高頻度な出現が認められた。一方、他の 17 例では、1.2%~6.4% であり、これまでの報告と差はなかった。興味あることに、未熟糸球体が高頻度に観察された 5 例では、CyA 療法を 2 年間施行後の追跡腎生検では、成熟分化が停滞している未熟糸球体の割合は、初回腎生検と比較して減少を認めるも依然として残存し、また、未分化糸球体の形態のまま虚脱~硬化に至る像が観察された。2 年後腎生検での、未熟糸球体の残存と虚脱~硬化糸球体の和は、CyA 療法前の未分化糸球体の総数とほぼ一致していた。GLPI (6 点満点) については、未熟糸球体の出現頻度が正常範

圈内であった 17 例と高頻度に認めた 5 例の中央値を比較したところ、 1.73 ± 0.74 vs. 2.91 ± 0.36 であり、高頻度の 5 例で有意に高値を示した ($p < 0.05$)。この 5 例の CyA 療法後の腎病理組織所見では、未熟糸球体の残存に加えて、CyA 腎症の特徴とされる縞状繊維化とは明らかに異なった尿細管間質の浮腫や単核細胞の浸潤、いわゆる focal glomerular obsolescence (FGO) 様の所見を呈する硬化糸球体の出現、また糸球体周囲の浮腫や細胞浸潤を伴う未熟糸球体の構造崩壊過程の像などが観察された。また未熟糸球体近傍には、すでに硝子化変性を認める細動脈も認められた。この細動脈の変化は、成熟化した糸球体近傍にはほぼ認められなかった。

【考察】

未熟性の残る腎組織では、100 ng/mL 以下の血中濃度で CyA 療法を実施した場合、およそ 2 年間は問題となるような腎障害の発生はまず生じないとは断定できないと思われる。すなわち、通常推奨される血中濃度を遵守した CyA 療法でも、未熟糸球体や未熟血管では、比較的短期間に障害を受ける可能性があるため、幼少児の NS では、未熟糸球体の残存を考慮した治療を計画すべきであると思われる。CyA 療法が不可避と判断した場合、MCNS が大部分を占める幼少児の NS であっても、投与前に腎生検にて未熟糸球体の残存状況を評価してから導入を決定すべきであると思われる。また、未熟糸球体の判定は、顕微鏡的観察のみでは不十分であり、IV 型コラーゲン $\alpha 1$ やラミニニン $\beta 1$ 、 $\beta 2$ の局在パターンや強度を考慮した GLPI を決定し、総合的に判定すべきであると思われる。

【結論】

未熟糸球体では、通常の CyA 療法でも、成熟化障害や細動脈病変が惹起されるため、幼少児の NS では、未熟糸球体の残存を評価した治療法を計画すべきである。

氏名	まる 丸 谷 伶
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医 第 1 0 4 4 号
学位授与の日付	平成 23 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	マルチディテクター CT を用いた川崎病冠動脈病変の検討
論文審査委員 (主査)	教授 竹 村 司
(副主査)	教授 巽 信 二
(副主査)	教授 宮 崎 俊 一