

氏 名 奥田 雄介

学 位 の 種 類 博士 (医学)

学 位 記 番 号 博士乙第428号

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第4条第2項

学 位 授 与 年 月 日 平成29年 3月10日

学 位 論 文 題 目 Membranoproliferative glomerulonephritis and C3  
glomerulonephritis: Frequency, clinical features, and  
outcome in children

(膜性増殖性糸球体腎炎とC3腎炎：小児における頻度、臨床  
像、予後)

審 査 委 員 主査 教授 宇田川 潤

副査 教授 村上 節

副査 教授 久津見 弘

## 論文内容要旨

※整理番号	432	(ふりがな) 氏 名	おくだ ゆうすけ 奥田 雄介
学位論文題目	Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulonephritis: Frequency, clinical features, and outcome in children (膜性増殖性糸球体腎炎と C3 腎炎: 小児における頻度, 臨床像, 予後)		
<p>【目的】</p> <p>C3 glomerulonephritis (C3GN) は近年新たに提唱された疾患概念で, 膜性増殖性糸球体腎炎 (MPGN) との関連で重要である. C3GN, MPGN はいずれも腎病理所見によって診断される慢性糸球体腎炎であるが, その形態は類似している. すなわち, 光学顕微鏡所見上 C3GN は MPGN の形態をとる. しかしその病態が大きく異なり, C3GN が補体代替経路の異常を主病因とするのに対して, MPGN は補体古典経路の異常を主病因とする. 補体代替経路の異常は, 遺伝子異常などが関与することが明らかになってきている一方, 古典経路の異常は免疫複合体により起こることが知られている. すなわち, 両疾患の病態の違いは治療, 予後に直結する可能性がある. その形態が類似しているが故に, 以前 MPGN と診断されていた症例の中に C3GN が含まれることが予想される. C3GN は腎病理所見上, 形態こそ MPGN に類似することが知られているが, 蛍光抗体法で特徴的な所見があることが知られている. そこで今回我々は, MPGN と診断されていた症例を後方視的に検討し, 病理所見からまずは C3GN を再分類することでその頻度を明らかにし, 次に, 新たに C3GN と診断した症例と, 再分類後の MPGN 症例について, 臨床的な特徴, 選択された治療, 予後について比較検討を行った.</p> <p>【方法】</p> <p>後方視的コホート研究. 東京都立小児総合医療センターとその前身病院である東京都立清瀬小児病院で 1992 年 1 月から 2011 年 12 月の間に病理学的に特発性 MPGN (I, III 型) と診断され, 1 年以上経過観察された全小児例を対象とした. 蛍光抗体法で C3 のみ沈着しているものを C3GN, IgG と C3 がともに沈着しているものを補体古典経路が関与する MPGN (classical MPGN) と再診断し, 第一に C3GN の割合を見出し, その後 C3GN 群と classical MPGN 群で, 最終観察時まで選択された治療, 尿所見による寛解の有無, 低補体血症改善の有無, 腎機能障害の有無について比較検討をした. 治療については, 当該施設において従来 MPGN と診断された症例に対して, 以下の統一したプロトコルが実施されていた. 診断後まずはメチルプレドニゾロンパルス療法と 2 年間の内服プレドニゾロン治療 (MPT+PSL) を行い, 蛋白尿, 低補体血症が半年間以</p>			

(備考) 1. 論文内容要旨は, 研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し, 2 千字程度でタイプ等を用いて印字すること。

2. ※印の欄には記入しないこと。

上持続する場合には再度メチルプレドニゾンパルス療法を追加する。それでもその後半年間改善しない患者は、プレドニゾン、アザチオプリン、ジピリダモール、ワルファリンによる治療（combined therapy）に変更する。尿所見による寛解基準は、日本腎臓学会から新たに提唱されているIgA腎症における寛解基準をもとに、寛解、非寛解を判断した。低補体血症は血清C3<80 mg/dLと定義した。腎機能は日本人小児の糸球体濾過量推算式（eGFR）に基づき算出し、eGFR<90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>を腎機能障害ありと定義した。

#### 【結果】

期間内に14人が特発性MPGNと診断されていた。年齢中央値11.1歳（4.9-14.6歳）、観察期間中央値8.5年（1.4-9.4年）で、4人がclassical MPGN、8人がC3GN、2人が分類不能であった。分類不能であった2人を除き、12人で比較検討を行った。治療選択に関しては、Classical MPGN群では4人全員がMPT+PSLのみであった。C3GN群では7人がMPT+PSLを受け、そのうち6人がcombined therapyを受けていた。最終観察時、classical MPGN群2人とC3GN群7人が非寛解であり、classical MPGN群1人とC3GN群5人で低補体血症の改善が得られていなかった。腎機能障害は両群ともに認められなかった。

#### 【考察】

従来MPGNと診断されていた症例の半数以上がC3GNであった。C3GNはclassical MPGNと比較して、従来の免疫抑制療法に不応な傾向があった。本研究はn数が比較的少ないことや病因考察としての遺伝子解析などが行われていないという限界はあるものの、小児C3GNの頻度と、比較的長期の臨床像を示したものである。成人領域で従来MPGNと診断されていた症例の35%がC3GNという既報があるが、本研究との差異は小児と成人の違いから来る可能性がある。C3GNの治療反応性や予後に関しては既報においても議論の残るところある。今回の研究では腎機能障害をきたした患者はいなかったものの、非寛解や改善しない低補体血症を鑑みると、中長期にわたる注意深い経過観察が必要となるであろう。そして、疾患特異的な治療法の開発が望まれる。

#### 【結論】

小児において、C3GNは従来MPGNと診断されていた症例の半数以上に認められた。C3GNはclassical MPGNと比較して、免疫抑制療法により不応な可能性がある。

## 学位論文審査の結果の要旨

整理番号	4 3 2	氏 名	奥田 雄介
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨)</p> <p>近年、C3 glomerulonephritis (C3GN) という新しい疾患概念が提唱されている。C3GN は補体代替経路の調節異常によって発症し、腎組織への C3 沈着を特徴とする。本疾患は、腎組織への IgG 沈着がないことで、補体古典経路の活性化により生じる膜性増殖性糸球体腎炎 (MPGN) と病理学的に区別される。本論文では、従来、MPGN と診断されていた小児の症例 (14 例) を後方視的に検討し、C3GN と MPGN 症例を再分類して以下の点を明らかにした。</p> <p>1) 従来 MPG type 1 あるいは type 3 と診断されていた小児の症例において、C3GN が過半数を占めると考えられる。</p> <p>2) C3GN は免疫抑制療法により尿所見の寛解や低補体血症の改善がみられない症例が多く、MPGN と比較して免疫抑制療法に不応の可能性がある。</p> <p>3) 比較的長期に観察しても (観察期間中央値 8.5 年) 腎機能障害を来した症例はなかったが、尿所見の非寛解症例が多く、予後は楽観視できないと考えられる。</p> <p>本論文は、C3GN の頻度、治療反応性および予後について新たな知見を与えたものであり、また最終試験として論文内容に関連した試問を実施したところ合格と判断されたので、博士(医学)の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 5 3 4 字)</p> <p style="text-align: right;">(平成 2 9 年 1 月 2 4 日)</p>			