

氏名	鈴木 つかさ
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第 478 号
学位授与年月日	平成 27 年 3 月 18 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 2 項該当
学位論文名	足細胞陥入糸球体症類似形態をともなう特殊な症例の糸球体病理所見と臨床所見の検討
論文審査委員	(委員長) 教授 武藤 重明 (委員) 講師 谷口 淳一 講師 金井 孝裕

## 論文内容の要旨

### 1 研究目的

足細胞が、糸球体基底膜 (GBM) に陥入している特殊な糸球体症、足細胞陥入糸球体症 (PIG) が報告された。私は自治医科大学附属病院病理診断部が蓄積した症例から、電顕像上で、GBM への足細胞陥入が広範囲にわたって分布する症例の中に、これまでの PIG の概念から外れる症例を見出し、報告してきた。本研究は、これらの症例について検討し、現時点では、十分、明確になったとは言えない PIG の概念の確立に貢献することを目的とした。

### 2 研究方法

1995 年から 2011 年の 17 年間に、自治医科大学附属病院および附属さいたま医療センターで腎生検を施行された患者 3,240 症例から選んだ足細胞陥入のある 28 症例を、足細胞陥入とその下に微小構造物が認められた症例 (II 群、n=4) と、足細胞陥入とその近傍に高電子密度沈着物 (EDD) が認められた症例 (III 群、n=24) に分け、これら 2 群に、足細胞陥入がなく、EDD のみが GBM 内にみられた症例 (I 群、n=33) を加え、3 群間で、糸球体形態および腎機能を比較、検討した。

### 3 研究成果

PIG では、足細胞陥入部位周囲には微小構造物が存在するとされたが、本研究で私は、GBM 内に微小構造物がなく、足細胞陥入部位周囲に EDD が存在する症例 (III 群) を発見した。PIG に相当する II 群と、私の発見した III 群では、足細胞の陥入は GBM の広範囲に分布し、この点で通常の膜性腎症とは異なっていた。3 群間では、II 群の症例数が少なく、信頼できる統計学的検定はできなかったが、足細胞陥入のない I 群は、糸球体ろ過異常、即ち、推定糸球体濾過量 (eGFR) 低下、尿蛋白量増加、尿潜血が比較的強く見られ、II 群では、eGFR は基準値内、尿蛋白量も少なく、尿潜血もなかった。III 群では、尿蛋白量は I 群と変わらなかったが、eGFR は基準値内、尿潜血の程度も少なかった。3 群を比較すると、I 群が糸球体ろ過異常は最も重く、III 群、II 群の順に軽い傾向が認められた。また、足細胞陥入の有無で I 群および (II+III) 群に分けると、前者は後者に比べ、eGFR が有意に低く、尿潜血の程度も有意に多かった。

#### 4 考察

櫻井ら（臨床検査技師年報 32、18-22、2008）の観察によると、足細胞陥入周囲にある EDD には、電子密度の濃い、明瞭な像を示すものと、薄く透明化した像を示すものがあり、あたかも EDD が足細胞に吸収されているように見える。足細胞の陥入がなく EDD が存在する症例（I 群）は糸球体ろ過異常が重く、足細胞の陥入とともに異常の程度が軽くなり（II 群、III 群）、さらに EDD がなく、微小構造物のある症例（III 群）が最も程度が軽いという臨床検査結果と、櫻井らの観察を考え合わせると、I 群、III 群、II 群の順に糸球体ろ過異常からの回復過程に、足細胞が関与しているようにも見える。しかし、原疾患を見ると、膜性腎症の割合が大きい I 群と III 群に比べ、PIG や PIG に相当する II 群は、膠原病関連腎炎の割合が大きかった。本研究は、現時点では十分な根拠はないが、足細胞陥入糸球体症では、足細胞が糸球体異常からの回復に関与するのではないかという可能性を提起した。また、従来、PIG として収集された症例には、微小構造物がなく、EDD の近傍に足細胞が陥入している症例は見逃されていた可能性がある。このような症例を、回復時期の違いを含めて PIG の類型と考えるのか、PIG とは別の疾患と考えるのか、私の発見は、新たな問題を提起した。

#### 5 結論

私は、GBM 内に微小構造物がなく、EDD の近傍に足細胞が陥入している症例を発見した。この発見は、足細胞と糸球体ろ過異常からの回復との関連、あるいは、PIG の概念拡張などの問題を提起した。しかし、現時点では私が提起した問題を解決するには、十分な症例数がなく、今後、継続的な症例の収集と、症状の進行、回復の過程に沿った、形態学的、臨床医学的検討が必要である。

### 論文審査の結果の要旨

人体の腎生検電顕像で、その頻度は極めて稀であるが、糸球体基底膜 (GBM) が肥厚し、GBM の足細胞側が広範囲にうねって見える症例が存在する。この「うねり」は GBM の肥厚と、GBM との接触面で足細胞の一部が緻密層にまで陥入し、陥入した足細胞の周辺に微小構造物を伴っていることが多い。このような電顕像を示す疾患群を、Joh らは「足細胞陥入糸球体症 (PIG)」と呼び、糸球体疾患の新たな概念を提唱した。しかし、その後数例の症例報告のみで、この疾患の概念は確立されていない。申請者は、長年腎病理診断に従事し、GBM の肥厚と足細胞の陥入に加え、陥入した足細胞の周辺に、微小構造物ではなく、高電子密度沈着物 (EDD) を伴った症例が存在することに注目し、これまで報告された PIG との間に病理所見や臨床所見の違いがないかどうかを検討し、以下の結果を得た。1995 年から 2011 年までに自治医科大学附属病院と自治医科大学附属さいたま医療センターで行った腎生検 3,240 例から足細胞陥入を有する 28 症例を選び、足細胞の周辺に微小構造物のみを認める症例 (II 群、上記 PIG に相当) と足細胞陥入近くに EDD のみを認める症例 (III 群) に分け、新たに、足細胞陥入はないが EDD を GBM 内に認める症例 (I 群) を加え、糸球体の形態と腎機能を比較した。III 群 24 例に対し、II 群は 4 例と非常に少なかった。一方、I 群は 33 例であった。II 群と III 群では、両者とも足細胞の陥入は GBM の広範囲に認め、足細胞の陥入が GBM の一部に存在する膜性腎症とは異なっていた。II 群の症例数が少なく、信頼できる統

計学的検定はできなかったが、I 群は、推定糸球体濾過量 (eGFR) の低下の程度と、尿蛋白量や尿潜血の程度が大きかった。II 群では、eGFR は基準値内で尿蛋白量は比較的少なく、尿潜血は皆無であった。III 群では、尿蛋白量は I 群と同様に多く、eGFR は基準値内、尿潜血の程度は少なかった。これらの所見から、糸球体濾過異常は、I 群が最も強く、次いで III 群、II 群の順に軽い傾向であった。足細胞陥入の有無で、I 群と II+III 群を比較すると、前者は後者に比べ eGFR が有意に低く、尿潜血の程度も有意に多かったが、尿蛋白量は不変であった。

以上より、GBM 内に微小構造物がなく、EDD が存在する部位に足細胞が陥入する症例が存在し、PIG に比べその頻度が多いことが明らかになった。しかし、症例数が少ないため、統計学的検定ができず、PIG との臨床所見の明確な違いを見出すことができなかった。本研究は、足細胞陥入の有無や、足細胞陥入部位の微小構造物や EDD の有無で 3 群に分け、糸球体の超微細形態と臨床所見との関連を検討しようとしたことで、足細胞陥入部位近傍に EDD が存在するという糸球体の超微細形態が PIG の範疇に入るのか、別の新たな疾患群に含まれるのか問題提起した点が評価できる。今後、症例が集積され、このような糸球体の超微細形態を示す症例の臨床像が解明されることが期待される。これらの研究成果は臨床的に極めて重要であり、その一部は自治医科大学紀要に最近受理され、印刷中である。一方、審査の結果、タイトル、研究の背景や研究方法とその記載、研究成果の解析と考察などに多数の不備が指摘され、申請者にタイトルの変更を含め、学位論文と論文要旨の大幅な修正を求めた。これらを修正することを条件として、審査委員全員一致で合格と判定した。なお、修正論文は委員全員で適切な修正が行われたことを確認した。

## 最終試験の結果の要旨

申請者から、研究の背景、方法、結果、考察が約 30 分間で報告された。その後、審査委員からの 1 時間半以上に及ぶ質疑応答に、申請者は真摯な態度で応答した。しかし、研究背景、研究方法、研究成果の解析と解釈、考察に関する不備や理解不足の点が非常に多くみられた。その他、タイトル、図表の記載方法、字句の表記の誤りや用語の不適切な使用なども多数指摘された。申請者は、これらの書き直し要求に素直に応じ、誠実に対応した。審査委員から指摘された諸点に従って、学位論文および論文要旨が適切に修正、加筆された。以上より、審査委員全員一致で合格と判断された。