

学 位 論 文 の 要 約 (研 究 成 果 の ま と め)

氏 名 石 崎 淳

学位論文名

尿異常を伴わない SLE 患者における Silent lupus nephritis の存在予測因子の解析

学位論文の要約

【目的】全身性エリテマトーデス(SLE)は腎、中枢神経、造血器、皮膚をはじめとする多くの臓器障害を呈する全身性の自己免疫疾患である。なかでもループス腎炎は予後に関わる重要な臓器障害の1つである。SLE患者の30-60%が経過中にループス腎炎を発症する。さらに、尿異常や腎機能低下を伴わない患者で腎生検によりループス腎炎と診断される Silent lupus nephritis(SLN)の存在が報告されており、実際には、より高率なループス腎炎の存在が推測される。ループス腎炎の診断確定には腎生検が必要であるが、現在までにSLE患者に対する腎生検の明確な適応基準は定められていない。また、手技に関連した合併症や中枢神経病変や出血傾向を呈する症例があるため全例に腎生検を施行することは困難である。よって、尿異常や腎機能低下がないSLE患者におけるループス腎炎の存在予測因子があれば、腎生検の適応症例を選択することが可能となり、腎症の早期発見につながることを期待される。また、腎生検を施行できない症例でもSLNの存在を推測することが可能であれば治療方針を決定する際の一助になる。今回、我々は腎生検時に尿異常や腎機能低下を伴わないSLE患者の中で、ループス腎炎の有無の2群間における臨床的特徴を比較検討し、SLNの存在予測因子を解析した。また、腎生検後の5年間の追跡調査を行い、SLNの腎予後を評価した。

【材料と方法】2002年11月から2012年12月までに産業医科大学病院に入院し、American College of Rheumatology(ACR)のSLE分類基準(1997年改訂)に基づいてSLEと診断されたSLE患者449名のうち、腎生検を施行された182名を解析対象とした。182名のうち、腎生検前に(1)一日蛋白尿量 300mg/日未満、(2)活動性の尿沈渣所見なし、(3)GFR 60mL/min/1.73m²以上、の3項目すべてを満たす場合を「尿異常なし、腎機能障害なし」と定義し、この基準に合致した48名に関して、ループス腎炎を証明された群(SLN群)と証明されなかった群(non-LN群)の2群間で、臨床所見、自己抗体や補体等の検査所見などを比較検討した。解析は単変量解析にはFisherの正確検定、Mann-Whitneyの検定を用い、多変量解析には2項ロジスティック回帰分析を用いた。

【結果】48名のうち36名(75%)がループス腎炎と診断された。ISN/RPS分類による病型分類で

は、class I 12名(33%)、class II 14名(39%)、class III 5名(14%)、class IV 1名(3%)、class V 4名(11%)であった。背景因子の比較では、単変量解析において両群間で血小板数、血清アルブミン値、C3、C4、CH50、抗 Sm 抗体の陽性率と抗体価、抗 RNP 抗体価で有意差を認め、これを基に多変量解析を行ったところ、SLN 群で有意な CH50 低値 ($p < 0.001$)、C3 低値 ($p < 0.001$) と抗 Sm 抗体価上昇 ($P = 0.02$) が抽出された。ROC 曲線により推算された CH50、C3 のカットオフ値は 33U/mL (正常値 31.6-57.6U/mL)、65mg/dL (正常値 65-135mg/dL) で、それぞれの感度は 89%、78%、特異度は 83%、92% であった。抗 Sm 抗体のカットオフ値は 9U/mL (正常値 7U/mL 未満、判定保留 7 以上 30U/mL 未満) で、感度は 74%、特異度は 83% であった。CH50 < 33 U/mL と抗 Sm 抗体 > 9 U/mL の両方のカットオフ値を満たす場合、感度は 66%、特異度は 100% であり、陽性的中率と陰性的中率はそれぞれ 100%、50% であった。腎生検から 5 年以内に、2 群すべての患者で血清クレアチニン値の上昇は認めなかったが、1 年以上経過を追うことができた SLN 群の 32 名のうち 6 名で尿異常が出現した [蛋白尿 5 名 (16%)、顕微鏡的血尿 2 名 (6%)]。6 名における SLN と診断時の病理組織型は、ISN/RPS 分類 class I 1 名、class III 1 名、class IV 1 名、class V 3 名であり、主に病理組織学的に重症度の高い腎炎患者で腎生検後に尿異常の出現を認めた。

【結論】尿異常や腎機能低下のない SLE 患者において、CH50・C3 低下、抗 Sm 抗体価上昇が SLN の存在予測因子であった。補体価に関しては、それぞれのカットオフ値が正常下限に近似していた。ループス腎炎の主病態は免疫複合体性腎炎であり、活動性腎炎の存在下では低補体血症を呈することが一般的であるが、本研究結果は尿異常がなくても補体価低下を認める早期にすでにループス腎炎が高確率に存在していることを証明した。抗 Sm 抗体は SLE 患者の 5-30% に認められ、高い特異性から分類基準の免疫血清学的項目に含まれている。これまでに SLN と抗 Sm 抗体の関連性に関する報告はないが、抗 Sm 抗体は遅発性腎症に関連するという報告がある。これは抗 Sm 抗体陽性患者において尿異常のない SLN が潜在的に増悪したのちに、遅発性腎症と診断されている可能性が示唆される。本研究における SLN の存在予測因子はループス腎炎の早期発見を目的とした腎生検の適応基準の一助となり、腎生検が施行困難な SLE 患者においてもループス腎炎の存在予測が可能となる。以上より補体価低下と抗 Sm 抗体陽性を指標にすることでループス腎炎の早期発見、早期治療が可能となり、SLE 患者の腎予後や生命予後の更なる改善につながることを期待される。

なお、この学位論文の内容は、以下の原著論文に既に公表済である。

主論文 : Ishizaki J, Saito K, Nawata M et al: Low complements and high titre of anti-Sm antibody as predictors of histopathologically proven silent lupus nephritis without abnormal urinalysis in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 54(3):405-412, 2015. DOI: 10.1093/rheumatology/keu343.