

## 学位論文審査結果の要旨

氏名	石崎 淳
審査委員	主査 増本 純也 副査 山下 政克 副査 大蔵 隆文 副査 菊川 忠彦 副査 徳本 良雄

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

審査結果の要旨 (2,000 字以内)

### 背景と目的：

全身性エリテマトーデス (SLE) は腎をはじめ多くの臓器障害を呈する全身性の自己免疫疾患である。SLE 患者の 30-60% が経過中にループス腎炎を発症するが、尿異常や腎機能低下を伴わない患者でも、腎生検によりループス腎炎と診断される Silent lupus nephritis (SLN) の存在が高頻度に報告されている。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。そこで、本研究では、尿異常や腎機能低下がない SLE 患者での腎生検の適応症例を選択することを目的として、ループス腎炎の存在予測因子となりうるマーカーを探索した。

### 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 人を解析対象とした。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/1.73m<sup>2</sup> 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、SLN 群と non-LN 群の 2 群間で、臨床所見、自己抗体や補体などの検査所見などを比較した。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、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 抗体価に有意差が認められた。これらを基に多変量解析を行い、SLN 群で有意な CH50 低値( $p<0.001$ )、C3 低値( $p<0.001$ )、抗 Sm 抗体値上昇( $p=0.02$ )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<33U/mL と抗 Sm 抗体>9U/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、陰性的中率はそれぞれ 100%、50%であった。

#### 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 抗体値上昇が SLN の存在予測因子であった。ループス腎炎の主病態は免疫複合体性腎炎であるが、本研究結果により尿異常がなくても補体価低下のある早期に、すでにループス腎炎が高確率に存在していることが証明された。

#### 意義：

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。本研究で明らかになった CH50・C3 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。

#### 審査結果：

本研究に関する公開審査会は平成 28 年 1 月 5 日に開催された。申請者から研究内容が口頭発表された後に、審査委員から本研究に関連する以下の質問がなされた。1) LN の発症に関して抗 dsDNA 抗体や抗 Sm 抗体にどのような意義があるのか 2) 抗 Sm 抗体のサブクラスはなにか 3) リツキキマブを使った場合に病勢は変化するのか 4) 治療のあるなしでの検討はされているか 5) 顕在化してきた場合にマーカーの変化が認められるか 6) 尿中のマーカー候補はあるか 7) 今回の SLN の頻度は適切な頻度なのか 8) 遅発性腎症の定義について 9) Sm 抗体のタイターとの関連について 10) 病理組織学的診断はどのように標準化されているのか 11) 肝生検との比較について 12) 尤度比についてなど、多方面からの試問が行われた。これらに対して申請者は、質問の意図を十分に理解した上詳細かつ明解に応答した。審査委員は一致して本論文を高く評価し、博士(医学)の学位論文に値するものと結論した。