

学位論文審査結果の要旨

氏名	牧田 愛祐
審査委員	主査 大澤 春彦 副査 日浅 陽一 副査 原口 竜摩 副査 青戸 守 副査 三浦 徳宣

論文名

Real-time tissue elastography で評価した腎の弾性と腎線維化の関連

審査結果の要旨

【背景】

慢性腎臓病(CKD)は、進行すると透析療法や腎移植が必要な末期腎不全に至る。CKDに共通した病理学的変化に腎臓の線維化がある。線維化は、CKDの進行を予測する重要な因子であり、その評価には腎生検が必要である。一方、腎生検は出血や疼痛、動静脈瘻などの合併症のリスクを伴う侵襲的な検査である。また、萎縮腎や片腎など、腎生検の施行が困難な症例が存在する。そのため、非侵襲的な腎線維化の評価方法の開発が望まれる。

エラストグラフィは、超音波を用いて生体組織の弾性を計測する方法であり、肝臓領域では非侵襲的な線維化評価法としての有用性が確立されている。一方、腎臓の線維化の評価における有用性については、文献的には一致した結果には至っていない。

エラストグラフィのうちreal-time tissue elastography(RTE)法では、心拍変動による組織の歪みを測定する。検索し得た範囲では、本法により腎臓線維化を評価した報告はない。一方、申請者らは、これまでに、腎エコーで評価した腎末梢血管抵抗値(RI)が腎不全の進行の予測因子として有用であることを報告した。そこで、今回、RTEで評価した腎弾性と腎線維化との関連を解析した。さらに、RTEにRIを加味した“renal elasticity and RI conventional index”を定義し、腎線維化との関連について合わせて検討した。

【方法】

2018年2月から2019年3月までに、愛媛大学医学部附属病院で腎生検とRTE、RIの測定を施行し、腎生検組織において観察糸球体数 ≥ 5 個であった29例を対象とした。RTEは腎生検の前日に、ARIETTA 850 (Hitachi Medical Systems) を用いて、腎皮質の腎弾性を測定した。

腎生検組織を用いて、病理医が腎線維化を3段階（軽度： $< 25\%$ 、中等度： $25\sim 50\%$ 、高度： $> 50\%$ ）のグレードに分類した。RTEで評価した腎弾性ならびにRIと、腎線維化グレードの関連について解析した。本研究は愛媛大学医学部附属病院の倫理委員会（承認番号：1603002）によって承認されている。

【結果】

対象患者の年齢は 58.8 ± 14.4 歳、eGFRは 55.2 ± 20.5 mL/min/1.73m²であった。CKDの原疾患としては、IgA腎症が31.0%、糖尿病性腎症が17.2%、腎硬化症が20.7%であった。RTEで測定した平均腎弾性値は軽度 3.40 ± 0.59 、中等度 3.98 ± 0.70 、高度 4.77 ± 1.18 であった。

RTEで測定した腎弾性は病理診断の腎線維化グレードと相関した（ $\rho = 0.529$, $P = 0.003$ ）。軽度の線維化と中等度以上の線維化を鑑別する腎弾性値のカットオフ値を3.81とした場合、感度は68.4%、特異度は81.8%、AUCは0.778であった。

前述した申請者らの研究結果から、RIとRTEは腎不全や腎線維化に大きく関係すると考えられる。そこで、両者を加味した指標として、腎線維化グレードを従属変数、RIとRTEを独立変数として線形回帰分析を行い、“renal elasticity and RI conventional index” $= 4.08 \times RI + 0.293 \times RTE - 2.019$ を定義した。“Renal elasticity and RI conventional index”は腎線維化グレードと相関した（ $\rho = 0.712$, $P < 0.001$ ）。軽度の線維化と中等度以上の線維化を鑑別する腎弾性値のカットオフ値を1.75とした場合、感度は88.9%、特異度は100%、AUCは0.967であった。

【結語】

RTEで評価した腎弾性は、腎生検組織の線維化グレードと相関した。さらに、RIを加味した“renal elasticity and RI conventional index”は腎線維化グレードと相関した。RTEは、CKDの腎線維化を評価する上で、低侵襲で有用なモダリティとなりうると考えられた。

本論文の公開審査会は、令和5年2月1日に開催された。申請者は、本研究の意義と内容について英語で明確に発表した。各審査員からは、対象者の選択基準の根拠、エラストグラフィ検査における術者の違い、体格、測定部位による影響、腎線維化グレードの線維化指標としての妥当性、腎線維化を腎硬度として弾性評価する場合のRTEとshear wave elastographyの違い、RTEとRIの線維化指標に対する相乗効果の可能性、血圧、心機能、薬剤等のRTEへの影響の可能性、腎線維化の病態と治療の可能性、各腎疾患におけるRTE応用の可能性等について広範に渡る質問がなされた。申請者は、これらに対し、いずれにも的確に回答した。審査委員は、申請者が本論文関連領域に対して学位授与に値する十分な見識と能力を有することを全員一致で確認し、本論文が学位授与に値すると判定した。