

学位授与番号：乙 3 1 1 2 号

氏 名：岡本 日出数

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 27 年 3 月 11 日

学位論文名：

糸球体低密度と過体重は、既知の糸球体疾患を認めない蛋白尿を呈する慢性腎臓病患者における特徴的所見である

主論文名：

The role of a low glomerular density and being overweight in the etiology of proteinuria in CKD patients without known glomerular diseases.

（糸球体低密度と過体重は、既知の糸球体疾患を認めない蛋白尿を呈する慢性腎臓病患者における特徴的所見である。）

学位審査委員長：教授 池上雅博

学位審査委員：教授 浦島充佳 教授 宇都宮一典

論文要旨

(2部提出)

論文提出者名	岡本 日出数	指導教授名 横尾 隆
<p data-bbox="240 443 483 479">主論文題名</p> <p data-bbox="258 499 1334 586">The role of a low glomerular density and being overweight in the etiology of proteinuria in CKD patients without known glomerular diseases.</p> <p data-bbox="258 600 1409 689">(糸球体低密度と過体重は、既知の糸球体疾患を認めない蛋白尿を呈する慢性腎臓病患者における特徴的所見である。)</p> <p data-bbox="258 707 1276 797">Hidekazu Okamoto, Tetsuya Kawamura, Hideo Okonogi, Nobuo Tsuboi, Yoichi Miyazaki, Takashi Yokoo</p> <p data-bbox="258 815 1078 853">Clinical and Experimental Nephrology. 2014; 18: 911–917</p> <p data-bbox="258 918 1409 1117">緒言 蛋白尿を呈する慢性腎臓病患者の中には、既知の原発性および二次性の糸球体疾患では分類不能な腎生検所見を呈する症例が時として見受けられる。このような患者の病因や病態生理については、十分な解明がされていない。</p> <p data-bbox="258 1135 1409 1489">方法 蛋白尿を有する患者のうち、既知の糸球体疾患で分類出来ない34人を対象とした。これらの対象患者の腎生検標本から、形態測定分析によって平均糸球体体積(GV)を算出した。糸球体肥大(GH)は、GVが$3.6 \times 10^6 \mu\text{m}^3$以上のものと定義した。患者を糸球体肥大群(グループ1)と非糸球体肥大群(グループ2)の二群に分類した。我々は、グループ1およびグループ2の二群間、さらに非肥満群、過体重群、肥満群の三群間において臨床的および病理的パラメータを比較した。</p> <p data-bbox="258 1507 1409 1753">結果 グループ1はグループ2に比し男性の比率、Body Mass Index(BMI)、血清尿酸値が有意に高く、糸球体密度(GD)が有意に低かった。さらに多変量解析では、性別、BMI、GDがGVと有意な相関を示した。また、GVは非肥満群に対して過体重群、肥満群で有意に高値を呈し、GDは非肥満群に対して肥満群で有意に低値を呈した。</p> <p data-bbox="258 1771 1409 1912">結論 既知の糸球体疾患を認めない蛋白尿を呈する慢性腎臓病患者において、BMI、GVが高く、GDが低いことで特徴付けられる一群があることが確認された。</p>		

論文審査の結果の要旨

岡本日出数氏の博士論文は主論文 1 篇からなり、2014 年に *Clinical and Experimental Nephrology* (18:911-917) 誌に掲載された。表題は、The role of a low glomerular density and being overweight in the etiology of proteinuria in CKD patients without known glomerular diseases (和文表題：糸球体低密度と過体重は既知の糸球体疾患を認めない蛋白尿を呈する慢性腎臓病患者における特徴的所見である) である。指導教授は、横尾 隆教授である。

岡本氏の論文内容プレゼンテーションの後、口頭試験が行われ、審査委員から以下のような質問がなされた。

- ・新しい病態を指摘されたが、生検をして施行するに当たりその適応基準は。
- ・明らかな病名がつかない蛋白尿を呈する疾患を扱っているのであるが、良性腎硬化症、糖尿病、FGS などの疾患の初期病変が含まれて可能性はないか。
- ・逆に、腎硬化症、糖尿病、FGS などの疾患を有する人に肥満が多いことはないのか。
- ・BMI が上昇すると、糸球体体積が大きくなる理由は何か。
- ・扱った 34 例の症例の予後についてのデータはあるのか。
- ・糸球体数のカウントにあたり、硝子化した糸球体を省いているが、その理由は何か。
- ・糸球体数の減少と肥満は、どちらが先にくるのか。糸球体数の減少が起きるから糸球体肥大が起きるのではないか。
- ・皮質表面の糸球体と髄質に近い部分の糸球体で、肥満の程度で差異はないか。
- ・糸球体の大きさを左右するものとして血管の変化(硝子様硬化)があげられ、また皮質と髄質では血行動態が異なると思うが、血行による影響はあるのか。
- ・腎間質の線維化の影響も受けると思うが、間質の変化が糸球体肥大の一時的変化ではないのか。
- ・糸球体肥大は性差により大きく異なるがどうしてか。食餌の影響か、ホルモンの影響か。
- ・肥満の状態は男女で異なる。したがって BMI は男女で異なった基準で判定する必要があるのではないか。
- ・腎の発生と肥満、糸球体数、糸球体肥大との関係は。
- ・蛋白尿をきたし、既知の疾患群に入らない症例を扱ったとのことであるが、組織診断上は、どのように診断されている疾患群か。
- ・糸球体密度を算出するに際して、糸球体領域の測定は、イメージアナライザーを用いたとあるが、糸球体領域とはそもそも糸球体が存在している腎皮質の面積のことか。

- ・糸球体領域の測定は、被膜下では容易に決定できると思うが、髄質側はどのように決定するのか。
 - ・組織標本上に出現している糸球体の多くは糸球体辺縁が切れているものだと考えられるが、糸球体径を算出する際には具体的にどのようにするのか。
 - ・生検標本を用いての検討であるが、1例当たり検索できた糸球体の個数はどのくらいあったか。どの位の糸球体数があれば検索上十分といえるのか。
 - ・既知の疾患群を扱って、同じような研究があるか。
 - ・糸球体肥大、低糸球体密度、肥満を呈する蛋白尿を呈するCKD患者の一群」は腎生検以外に、血液検査、尿検査、画像検査等では診断出来ないか。
 - ・低糸球体密度は先天的なものか、後天的なものか。
 - ・糸球体肥大が進行することでどのような病態が予想されるか。
- これらに対して、岡本氏は適切に解答した。

本研究は、既知の糸球体疾患を認めない蛋白尿を呈する慢性腎臓病患者において、BMI、糸球体体積が高値で、糸球体密度が低値で特徴付けられる一群があることを明らかとしたものであり、今後更なる解析が期待されるものである。

浦島、宇都宮両教授と慎重に討議した結果、博士論文として価値あるものと判定した。