

# 論文審査の結果の要旨

Pathologic glomerular characteristics and glomerular basement membrane alterations  
in biopsy-proven thin basement membrane nephropathy

腎生検で診断された菲薄基底膜腎症における病理学的な糸球体の特徴  
と糸球体基底膜変化

日本医科大学大学院医学研究科 解析人体病理学分野  
大学院生 梶本 雄介

Clinical and experimental nephrology 2019 掲載予定

菲薄基底膜腎症(TBMN)は、病理学的に糸球体基底膜 (GBM)のびまん性の菲薄化を透過電子顕微鏡で確認し、他の疾患を除外することで診断される。良性家族性血尿とも呼ばれ、予後が良好な疾患として知られているが、腎機能が低下する症例も存在する。本研究では、TBMNにおける腎機能低下の機序を明らかにするために、腎生検症例を用いて腎生検時の臨床病理学的な検討を行った。

当施設で腎生検により診断された TBMN の 27 例 (5~64 歳)を用い、対照群として年齢を一致させた GBM の菲薄化を伴わない微小変化群の 27 症例を用いた。腎生検時の臨床情報をデータシートより検索し、腎生検の病理学的特徴と臨床所見との関連を検討した。

TBMN 症例は 27 例中 16 例が 18 歳以下で発症し、全例で血尿を、21 例で蛋白尿を認めた。50 歳以上の 6 例 (28.6%)で、腎機能が推定糸球体濾過量 (eGFR)60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>以下の CKD の stage G3a から G4 に低下していた。腎生検の病理所見は、透過電子顕微鏡で GBM のびまん性の菲薄化が、低真空走査電子顕微鏡で GBM の表面のびまん性の粗造や裂孔形成が確認された。蛍光染色では IV 型コラーゲンの  $\alpha 5$  鎖の輝度の低下を認め、 $\alpha 5$  鎖の輝度の低下は GBM の菲薄化に相関していた ( $p < 0.05$ )。TBMN では GBM の超微形態の変化とともに基底膜型コラーゲンの質的な変化も確認された。画像解析では、対照群と比較して TBMN では糸球体の大きさに有意差を認めず、糸球体腔の総面積は有意に減少するが ( $p < 0.01$ )、糸球体腔数や  $< 30 \mu\text{m}^2$  の狭小化した糸球体の割合は有意に増加していた ( $p < 0.01$ )。細胞外基質 (ECM) の面積は成人例で有意に増加していた ( $p < 0.01$ )。これらの所見は 18 歳以下の若年者より認めており、TBMN の特徴的な糸球体病理所見と考えた。しかし TBMN に特徴的な糸球体所見は血尿や蛋白尿の程度、eGFR の低下とは直接的な関連はみられなかった。一方、TBMN で eGFR 低下は荒廃化糸球体の増加や間質線維化領域の増加と有意に相関し ( $p < 0.01$ )、荒廃化糸球体の割合は動脈硬化の程度と有意な相関を認めた ( $p < 0.05$ )。

以上のことから、TBMN の糸球体病理所見は、狭小化した糸球体糸球体腔の増加で、糸球体腔数の増加を認めるものの糸球体腔総面積は減少し、ECM は増加することを特徴としている。これらの病理学的特徴と GBM の超微形態像や質の変化は若年時から確認されたが、尿所見や腎機能の低下と直接的な関連は認められず、TBMN の腎機能低下は、動脈硬化による糸球体荒廃化や間質性線維化に関連していると結論した。

第二次審査では、TBMN の定義、係蹄狭小化の機序、IV 型コラーゲン  $\alpha 3$  鎖や  $\alpha 4$  鎖について、症例や対照群の選択、臨床的な意義、TBMN に特異的な動脈硬化の存在、予後予測因子の存在、今後の展望などについて質疑が行われ、いずれも的確な回答が得られた。本研究は、TBMN の新たな臨床病理学的知見を示した意義ある論文であり、TBMN の病態および予後の把握の観点からも今後の展開を期待しうる重要な研究という結論がなされた。よって、本論文は学位論文として十分に価値のあるものと認定した。