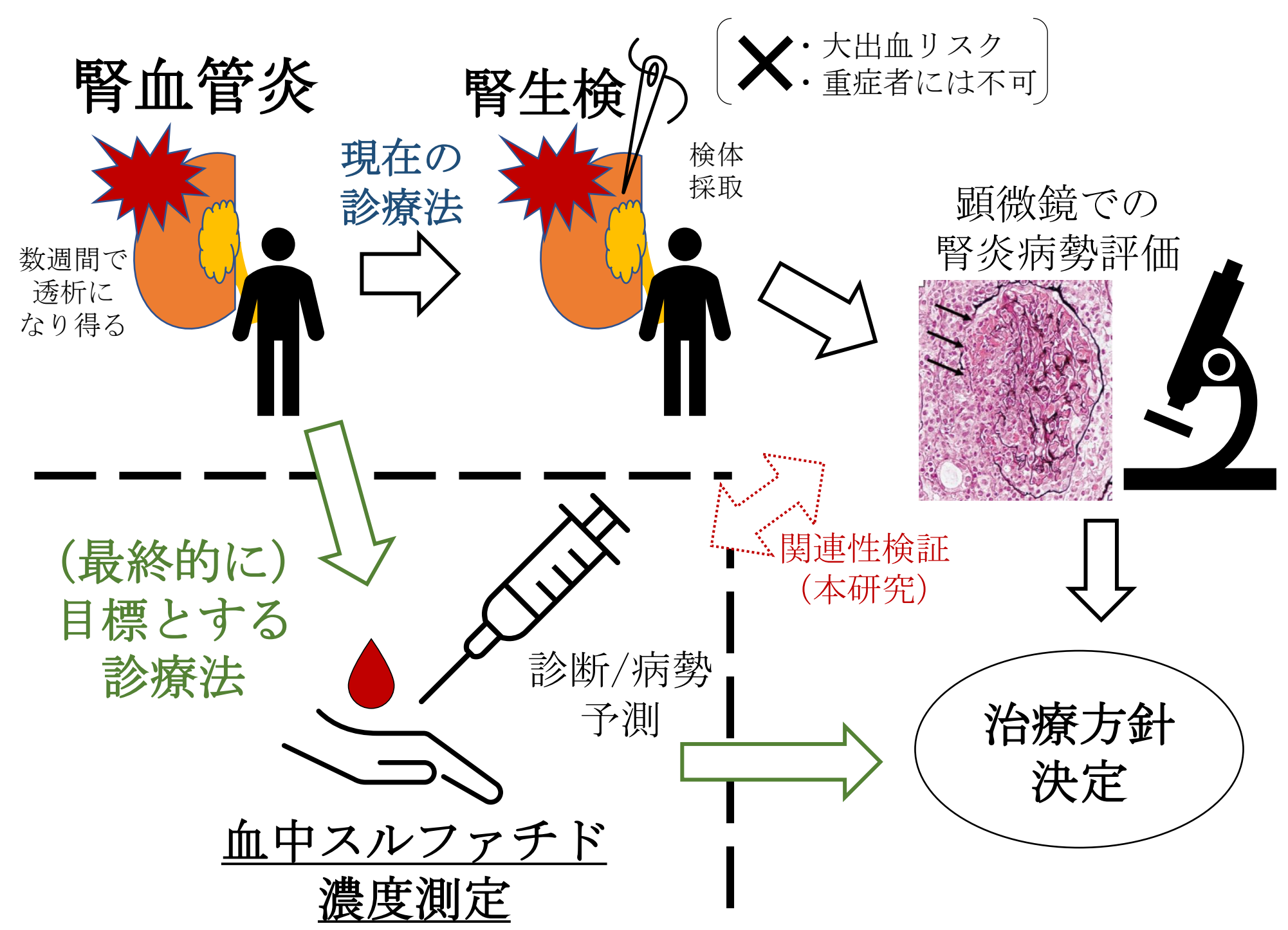


【研究の目的と必要性】 IgA血管炎・ANCA血管炎・抗GBM病は全身性血管炎疾患であり、特に腎臓の小血管に急激かつ重篤な炎症を生じる。これら腎血管炎病態では患者の多くが末期腎不全もしくは死亡に至るため、早期の病型診断と免疫抑制療法による血管炎鎮静化が求められる。しかし過度な免疫抑制治療は逆に感染症による患者死亡を生じるため、血管炎の病勢を適切に把握しながら最適な強度の治療法を選択する必要がある。腎血管炎の病勢評価は、基本的に腎生検で得られた腎病理所見に基づいて行われるが、腎生検は腎臓に直接針を刺す極めて侵襲的な手技であり、高齢者・抗血栓薬使用者・全身状態不良者等の腎生検を施行できない症例が多く存在する。腎生検の代わりとなり得る臨床データ項目や検査マーカーは現時点で存在せず、腎生検が施行できない腎血管炎患者の病勢評価法の確立は重要な課題となっている。

スルファチドはスフィンゴ糖脂質の一種であるが、血小板の凝集調節作用を介して止血及び血栓症阻止に関与することから、血栓性疾患や炎症性疾患の発症/重症化抑制機序に密接に関与していることが示唆されている。これらから、スルファチドが腎血管炎病態の抑制においても重要な役割を果たし、さらには血中のスルファチド濃度が血管炎病態の診断・病勢マーカーとなり得る可能性が期待されているが、検証はされていない。この点について解明するため、本研究では、まず、**血中スルファチド濃度が腎血管炎疾患の重症度・腎炎病勢と関連しているかを評価した。**



【方法】 後方視的研究。2008～2021年の間に信州大学腎臓内科に入院した腎血管炎疾患患者 (IgA血管炎 26人・ANCA血管炎 62人・抗GBM病 10人) と比較対象としての非腎血管炎患者 (腎移植ドナー 23人・IgA腎症 30人) について、凍結保存してあった入院時血清中のスルファチド濃度を測定した。測定については、血清から抽出した総脂質を減圧濃縮し、熱アルカリ処理・中和洗浄・脱塩精製・減圧濃縮を経た後にMALDI-TOFによる質量分析法を用いて行った。各患者の血中スルファチド濃度と各種臨床所見・腎病理所見との関連性を評価した。

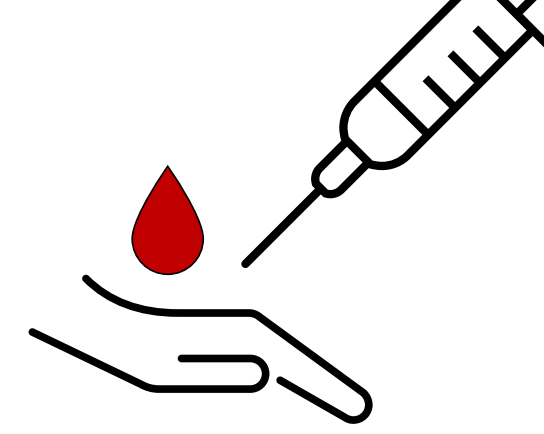
研究概要

軽症 ↓ 重症

後方視的コホート研究 (対象151人)

- 非腎血管炎 疾患**
- 腎移植ドナー (23人)
 - IgA腎症 (30人)
- 腎血管炎 疾患**
- IgA血管炎 (26人)
 - ANCA血管炎 (62人)
 - 抗GBM病 (10人)

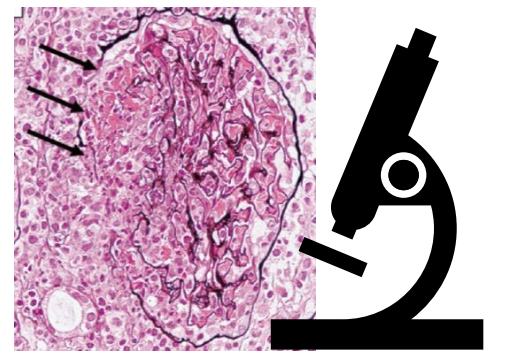
スルファチド濃度



関連性検証

① 疾患重症度

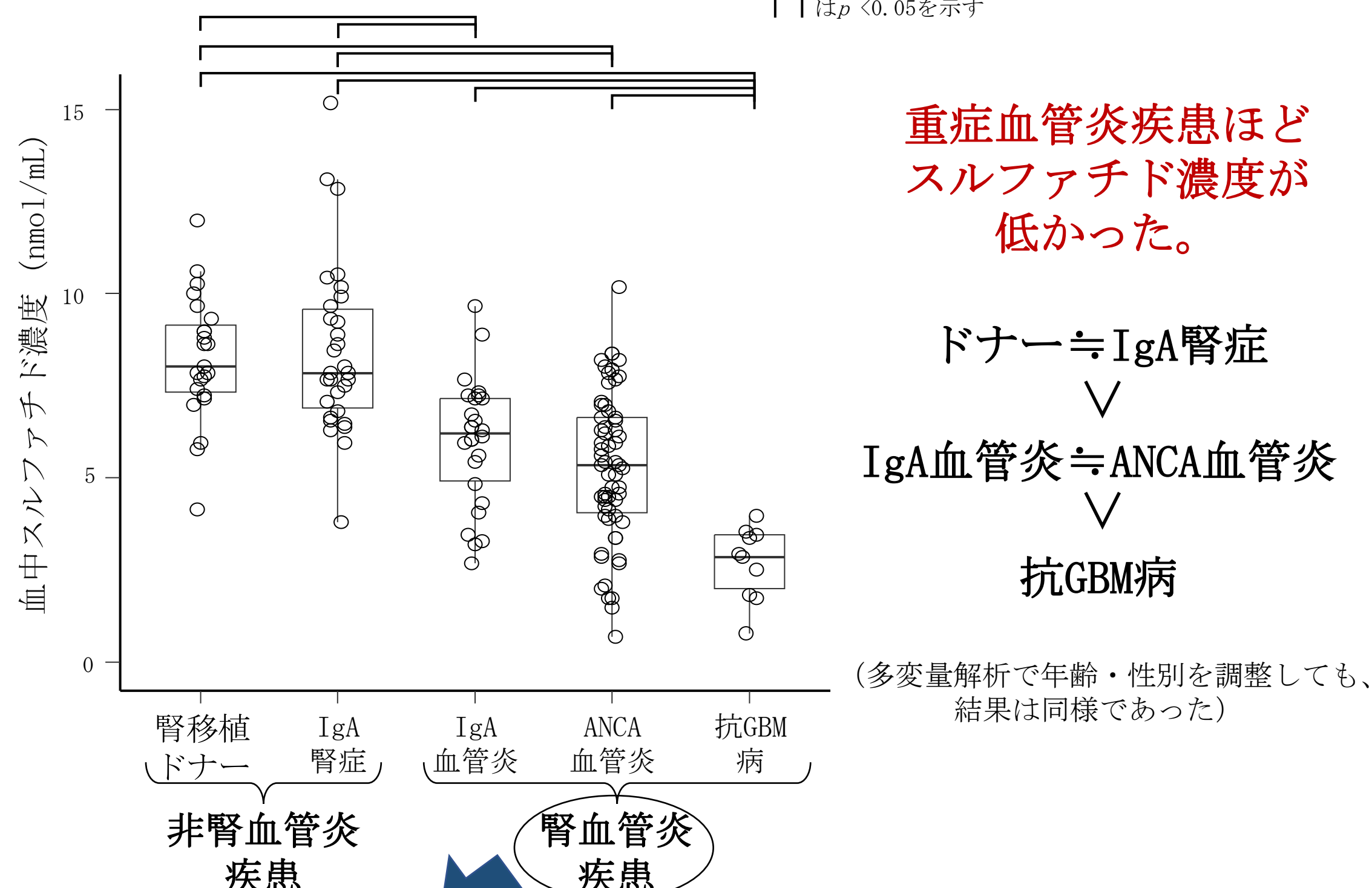
② 顕微鏡所見



結果①：患者背景

	非腎血管炎 疾患 (n=53)	腎血管炎 疾患 (n=98)	p value
【基本データ】			
年齢 (歳)	47.5 (±13.9)	67.1 (±17.1)	<0.001
男性 (n, %)	27 (50.9)	50 (51.0)	>0.99
BVASスコア [IQR]	N/A	16.0 [12.0, 18.0]	N/A
Five Factor Score [IQR]	N/A	1.5 [1.0, 2.0]	N/A
腎生検施行 (n, %)	53 (100.0)	78 (79.6)	<0.001
【血液/尿検査】			
アルブミン (g/dL)	4.17 (±0.42)	3.01 (±0.75)	<0.001
AST (IU/L)	20.7 (±8.5)	26.2 (±31.6)	0.21
クレアチニン (mg/dL)	0.88 (±0.31)	3.36 (±2.84)	<0.001
eGFR (mL/min/1.73m ²)	74.1 (±21.7)	31.1 (±28.5)	<0.001
総コレステロール (mg/dL)	204.8 (±38.6)	187.4 (±40.7)	0.01
中性脂肪 (mg/dL)	135.8 (±68.7)	133.7 (±62.1)	0.85
CRP (mg/dL)	0.26 (±0.97)	4.26 (±6.24)	<0.001
白血球数 (×10 ³ /μL)	5.75 (±1.59)	8.94 (±4.96)	<0.001
ヘモグロビン (g/dL)	14.0 (±1.44)	11.7 (±10.8)	0.13
血小板数 (×10 ⁴ /μL)	24.7 (±5.3)	29.2 (±10.5)	0.004
Dダイマー (μg/mL)	0.69 (±0.27)	5.40 (±5.64)	<0.001
フィブリノーゲン (mg/dL)	289.5 (±62.1)	465.5 (±172.7)	<0.001
尿蛋白 (g/gCr)	0.61 (±1.17)	2.70 (±3.51)	<0.001

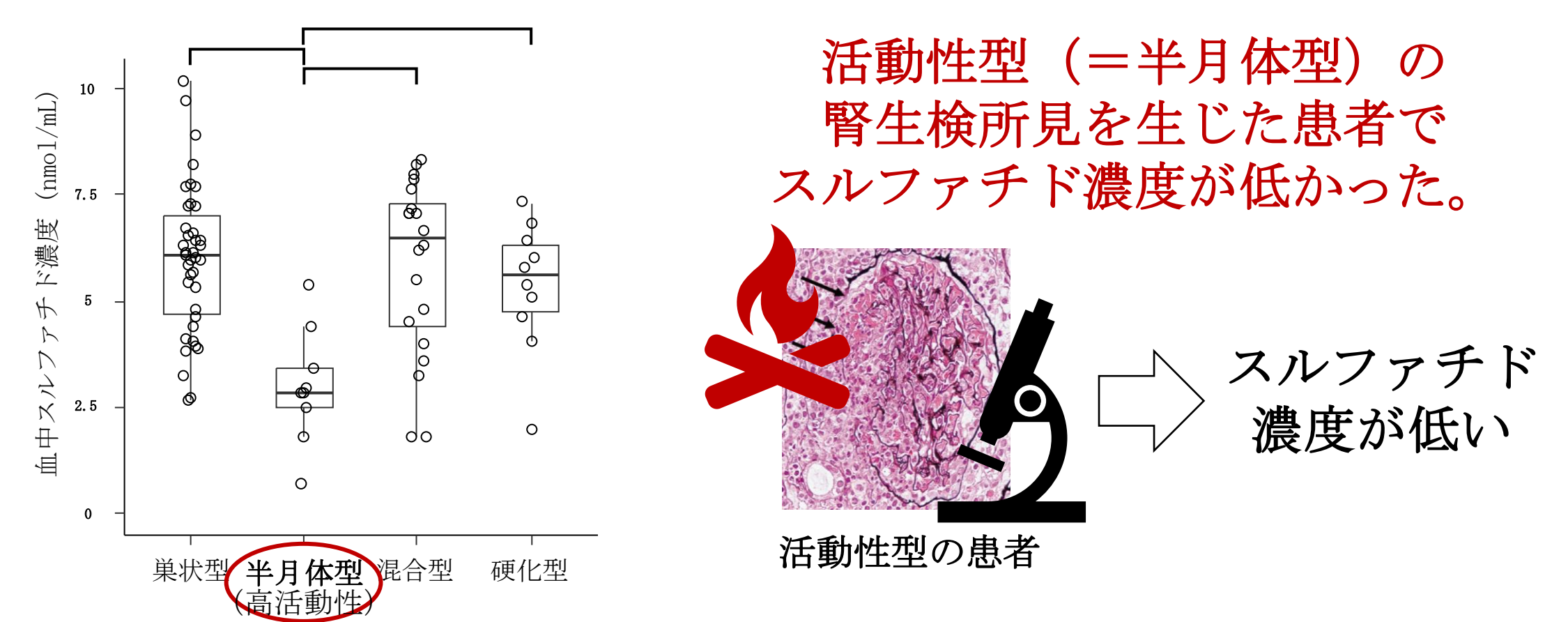
結果③：疾患毎のスルファチド濃度



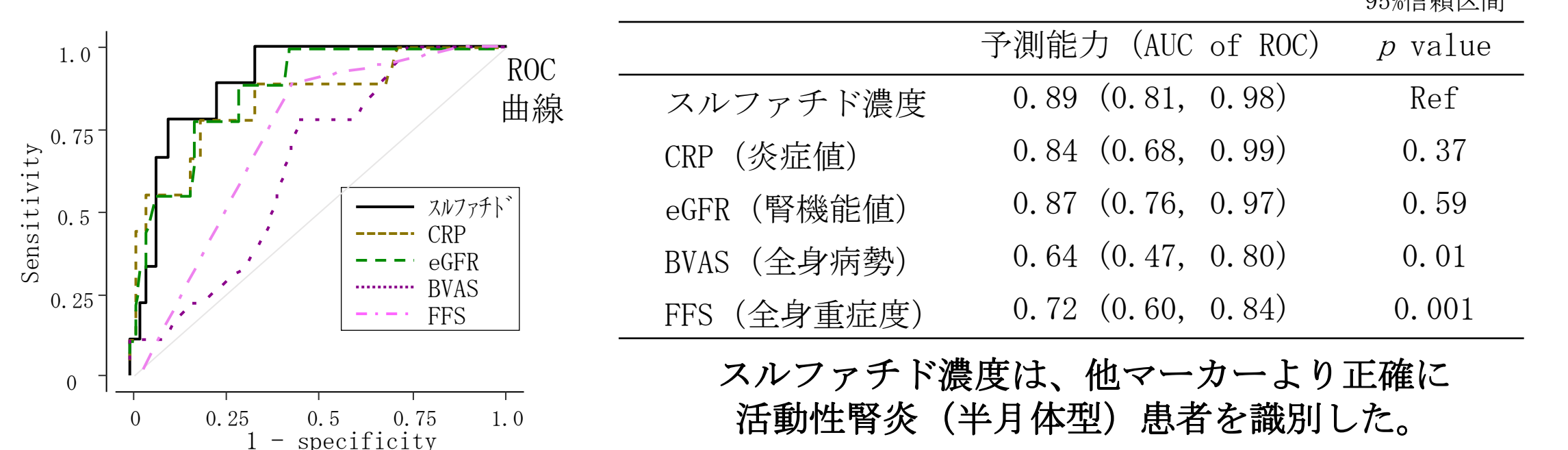
結果②：スルファチド濃度と各データの相関度

	非腎血管炎 疾患	p value	腎血管炎 疾患	p value
年齢	0.05 (-0.22, 0.32)	0.72	-0.17 (-0.36, 0.03)	0.09
BMI	0.12 (-0.16, 0.37)	0.41	-0.02 (-0.22, 0.18)	0.84
BVASスコア	N/A	N/A	-0.19 (-0.37, 0.01)	0.06
アルブミン	-0.04 (-0.31, 0.23)	0.77	0.41 (0.23, 0.56)	<0.001
総コレステロール	0.34 (0.08, 0.56)	0.01	0.65 (0.51, 0.75)	<0.001
中性脂肪	0.00 (-0.27, 0.27)	0.98	0.11 (-0.09, 0.30)	0.29
eGFR	-0.16 (-0.41, 0.12)	0.27	0.22 (0.02, 0.40)	0.03
CRP	0.02 (-0.25, 0.29)	0.90	-0.66 (-0.76, -0.53)	<0.001
血小板数	0.14 (-0.13, 0.40)	0.31	-0.11 (-0.31, 0.09)	0.27
Dダイマー	0.36 (0.10, 0.58)	0.008	-0.35 (-0.51, -0.16)	<0.001
尿蛋白	0.02 (-0.25, 0.29)	0.88	0.03 (-0.17, 0.22)	0.79

結果④：腎生検所見とスルファチド濃度の関連



結果⑤：スルファチド濃度による半月体型患者の予測



結論

血中スルファチド濃度の測定により腎血管炎病勢を予測できる可能性がある。

特に腎血管炎疾患の患者において、スルファチド濃度は、コレステロール値、腎機能、炎症マーカー等と有意に相関していた。