

## 論文の内容の要旨

論文提出者氏名	松岡大輔
論文審査担当者	主査 石塚 修 副査 梅村 武司・山田 充彦
論文題目	Assessment of kidney function using inulin-based and estimated glomerular filtration rates before and after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients (小児同種造血幹細胞移植前後におけるイヌリンによる糸球体濾過量及び推定糸球体濾過量を用いた腎機能評価)
(論文の内容の要旨)	<p>&lt;背景&gt;</p> <p>腎機能は、同種造血幹細胞移植 (allo-HSCT) の前処置や移植方法、免疫抑制薬や抗菌薬の選択の際に最も重要な要因の一つである。しかし、allo-HSCT 前後での腎機能評価方法は確立していない。</p> <p>糸球体濾過量 (GFR) は腎機能の最も一般的な指標である。イヌリンクリアランス、すなわちイヌリンによる GFR (iGFR) は GFR 測定のゴールドスタンダードとされている。しかし、小児 HSCT 患者における iGFR を用いて GFR を評価した報告はない。理由として、iGFR 検査が高価、準備や検査が煩雑、イヌリンの供給が限定されているなどの問題があるからである。そのため、臨床的には、クレアチニン (Cr)、シスタチン C (CysC)、<math>\beta</math>2ミクログロブリン (<math>\beta</math>2MG) を用いた推定 GFR (eGFR) が腎機能の評価に使用されているが、eGFR の小児 allo-HSCT 患者での有用性もまた明らかではない。</p> <p>&lt;対象と方法&gt;</p> <p>2016年8月から2019年12月に信州大学医学部附属病院小児科で allo-HSCT を実施した 18歳未満の患者を対象として前方視的観察研究を実施した。研究参加に同意を得られなかった場合と自排尿が確立されていない場合は研究から除外した。年齢、性別、診断名、身長、体重、前処置、移植方法、急性移植片対宿主病、ステロイド、アムホテリシン B、カルシニューリン阻害薬の使用、検査データを含む臨床データは診療録から収集した。</p> <p>iGFR 測定は小児標準化イヌリンクリアランス法を用いた。eGFR は Cr、CysC、<math>\beta</math>2MG、尿素窒素、24時間クレアチニンクリアランス (24hCr) を用いて全 8 種類を算出した。eGFR-Cr は original Schwartz formula、Bedside CKiD、Uemura's formula を用いた。eGFR-CysC は CKiDcys と Uemura's formula を用いた。eGFR-<math>\beta</math>2MG は Ikezumi's formula を用いた。また、Cr、CysC、尿素窒素を用いた eGFR-full CKiD も算出した。iGFR は allo-HSCT 前 20 日以内と移植後退院前 20 日以内に実施した。また、各 eGFR は iGFR 測定 3 日以内に実施した。</p> <p>本研究の主要評価目的は、小児 allo-HSCT 患者において、allo-HSCT の腎機能への影響を iGFR を用いて評価することとした。副次的評価項目として、iGFR を比較対照として、最も信頼できる(バイアスが小さく正確性の高い)eGFR 測定法を明らかにすることとした。</p> <p>allo-HSCT の iGFR に対する影響は、ウィルコクソンの符号順位検定で評価した。iGFR を比較対照として、各 eGFR のバイアス(絶対数および百分率)、95%一致限界(limits of agreement, LOA)、10%・30%精密度(P10 と P30)を算出した。また、eGFR 間でのバイアスおよび正確性を視覚的に明確化するため、Bland-Altman plot を用いた。10%以下のバイアスおよび 75%以上の P 30 は臨床的に許容できるものと定義した。</p>

## <結果>

研究期間中 31 名の患者が信州大学医学部附属病院小児科で allo-HSCT を受けた。そのうち 17 名が本研究に参加した。3 名は allo-HSCT 前後一方のみの測定だった。研究に参加しなかった 14 名のうち 8 名は排尿がコントロールできなかった。ほかの 6 名は本研究の承諾が得られず参加しなかった。研究参加者の中央値年齢は 10.9 歳 (4-17 歳) だった。すべての参加者は全身放射線照射をベースとした前処置を受けていた。

Allo-HSCT 後の iGFR は、allo-HSCT 前のものと比較し有意な変化はなかった (iGFR: 105.7 and 105.9 mL/min/1.73m<sup>2</sup>; P> 0.999)。eGFR-CysC CKiD は GFR を過少評価しており、それ以外の eGFR は GFR を過大評価していた。eGFR- $\beta$  2MG、eGFR-24hCcr、eGFR-full CKiD では 10%未満の平均バイアスだった (それぞれ 9.7%、8.5%、8.9%)。eGFR-CysC、eGFR-24hCcr、eGFR-full CKiD では 95%LOA が狭かった。P10 は eGFR-24hCcr と eGFR-full CKiD が高かったが (それぞれ 41.4%と 48.4%)、P30 は eGFR- $\beta$  2MG、eGFR-CysC CKiD、eGFR-24hCcr、eGFR-full CKiD で 75%以上であった (それぞれ 80.6%、80.6%、79.3%、80.6%)。

## <考察>

本研究では、allo-HSCT 前後で GFR の有意な変化は認めなかった。この結果は、移植後早期における移植の腎機能に対する影響は、我々のコホートにおいて軽微であることを示している。ただし、allo-HSCT 後の iGFR は移植後中央値 73.5 日に実施されているため、腎機能に影響すると報告されている慢性移植片対宿主病の影響が反映されていない。また、慢性腎臓病の診断には 90 日以上腎機能障害の持続と定義されていることから、allo-HSCT の腎臓に対する影響については、移植後 1 年などもう少し移植から時間が経過した時点での iGFR 評価が必要と考えられた。

iGFR を比較対照とした eGFR の信頼性の比較においては、最も使用される Cr による eGFR はいずれの計算方法でも GFR を過大評価しており、95%LOA も大きく、小児 allo-HSCT 患者の腎機能評価には適さないと考えられた。平均バイアス、95%LOA、P10、P30 を総合的に考慮すると、eGFR-24hCcr と eGFR-full CKiD が腎機能の推定方法として最も信頼できる方法と考えられた。eGFR-24hCcr は自排尿の確立に加え夜尿が無いことが実施に際して必要であり、また外来患者では実施困難である。一方、eGFR-full CKiD は蓄尿の必要性が無くワンポイントでの採血によって測定できることから、臨床的・簡便性の観点から小児 allo-HSCT 患者においては eGFR-full CKiD が今回測定した 8 種類の eGFR の中では最も有望な eGFR 測定法と考えられた。