

2020年1月作成

学位論文の関連論文の研究背景及び要旨

所属 山口大学医学部大学院医学系研究科

氏名 太田 直樹

〔題名〕

Serum soluble ST2 as a marker of renal scar in pediatric upper urinary tract infection

(小児上部尿路感染症における腎瘢痕のマーカールとしての血清可溶性ST2の有用性)

〔研究背景〕

上部尿路感染症は乳幼児期に発症する重症細菌感染症の一つであり、乳幼児において尿路感染症の頻度は4~7.5%と高い。上部尿路感染症の症状として、学童期以降では排尿障害、腹部不快感、腹痛を有するが、乳幼児では食欲低下、嘔吐、易刺激性、発熱単独など、非典型的な症状を有することが多く、早期診断が困難である。乳幼児の原因不明の発熱の約5%が上部尿路感染症によって引き起こされ、診断および治療開始の遅延により敗血症などを合併し、重症化する可能性がある。上部尿路感染症は、急性腎盂腎炎、急性巣状細菌性腎炎および腎膿瘍に分類され、急性腎盂腎炎後は15~60%に、急性巣状細菌性腎炎後は89%に腎瘢痕が発症し、上部尿路感染症後の腎瘢痕発症の頻度は非常に高い。腎瘢痕は、高血圧、蛋白尿、腎不全を合併する可能性があり、そのリスクファクターとして、上部尿路感染症の発症年齢、性別、上部尿路感染症の反復、体温、治療開始の遅延、膀胱尿管逆流症の有無が挙げられるが、上部尿路感染症発症時に腎瘢痕の発症を予測するバイオマーカーは未だ確立されてない。

IL-33はIL-1ファミリーに属するサイトカインであり、主に上皮細胞、活性化筋線維芽細胞、内皮細胞の核内に存在し、アラミンの一種として作用する。IL-33の受容体は、Th2細胞、好酸球、好塩基球、マスト細胞に存在し、膜貫通型ST2L、可溶性ST2に分類される。感染や物理的刺激によってネクローシスが生じ、核内からIL-33が遊離され、膜貫通型ST2Lと結合する。結合後、細胞内シグナルが伝達され、nuclear factor- κ B、mitogen activated protein kinaseを活性化し、炎症反応が惹起される。一方、可溶性ST2はIL-33のデコイレ

セプターとして作用し、細胞外にあるIL-33と結合して中和作用があると考えられている。血清可溶性ST2の値は敗血症、全身性エリテマトーデスなど様々な炎症性疾患で高値となり、また慢性腎不全の重症度に応じて高値となるが、上部尿路感染症後の腎瘢痕形成との関連については、明らかになっていない。申請者らはinterleukin(IL)-33とその受容体である可溶性ST2に着目した。本研究では上部尿路感染症発症時の血清IL-33および可溶性ST2濃度が、腎瘢痕を予測するバイオマーカーとしての有用性について腎瘢痕例と非瘢痕例とで比較検討した。

〔要旨〕

本研究では2008年から2016年に、山口大学医学部附属病院で上部尿路感染症のため入院した28名の患児を対象とし、日本逆流性腎症フォーラムの提唱する腎瘢痕分類に基づき、発症4か月後のTechnetium-99m dimercaptosuccinic acidシンチグラフィーを用いて、腎瘢痕群14名、非腎瘢痕群14名に群分けし、比較検討した（対照群13名）。入院時の臨床情報、膀胱尿管逆流症の有無、一般検査結果、可溶性ST2を含む血清サイトカイン(interferon [IFN]- γ 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、tumor necrosis factor [TNF]- α 、可溶性TNFレセプター1、transforming growth factor [TGF]- β 、IL-33)濃度についてそれぞれ評価した。上部尿路感染症の治療として、急性腎盂腎炎は2週間、急性巣状細菌性腎炎では3週間抗菌薬投与を行った。統計解析はMann-Whitney U検定、 χ^2 検定を用い、有意差を $p < 0.05$ とした。入院時臨床所見は、入院時体温は既報告同様、非瘢痕群に比し腎瘢痕群において有意に上昇していたが、膀胱尿管逆流症の合併は有意差を示さなかった。また入院時血清可溶性ST2濃度は腎瘢痕群では非腎瘢痕群に比して、有意に高値であった。一方、一般検査結果やその他のサイトカイン濃度では明らかな有意差を示さなかった。腎瘢痕群と非腎瘢痕群における血清可溶性ST2のarea under the curveは0.79であり、カットオフ値38.7 ng/mlとして感度92.9%、特異度64.3%であった。

以上の結果から血清可溶性ST2濃度は、小児上部尿路感染症における腎瘢痕の予測マーカーとして有用である可能性が示唆された。