

学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・ 	第 393 号	氏名	中 田 健
審 査 委 員 会 委 員	主査氏名	馱 阿 勉 	
	副査氏名	秦 聡 孝 	
	副査氏名	友 雅 司 	
論文題目			
<p>Histological classification of Japanese IgA nephropathy with a small number of glomeruli using Bayes' theorem (日本の IgA 腎症の組織学的重症度分類における採取糸球体が少数の場合におけるベイズの定理を用いた分類方法について検討)</p>			
論文掲載雑誌名 Scientific Reports			
論文要旨			
<p>IgA 腎症は、日本人の慢性糸球体腎炎の 40%を占める極めて重要な腎疾患の一つである。IgA 腎症の診断および重症度分類の判定には、腎生検が必須であるが、腎生検は侵襲性が高いので、必要最低限の穿刺回数で実施されることが望まれる。しかしながら、採取糸球体が少ない場合、診断や、組織学的重症度判定がしばしば困難となる。</p> <p>IgA 腎症の組織学的重症度分類には、日本腎臓学会の作成した組織学的重症度分類が、広く使用されている。組織学的重症度は、糸球体に対する病変を有する糸球体の割合を 0-24.9%、25-49.9%、50-74.9%、75%以上の 4 段階で H-Grade I ~IV の 4 段階に分類され、その判断には、10 個以上の糸球体が必要とされているが、たとえ採取糸球体数が少ない場合でも、臨床医がある程度の確度をもって組織学的重症度を判断できることが望まれる。そのため、本研究では、ベイズの定理を用いた確率的アプローチを検討した。ベイズの定理は、ある条件下の事前確率において起きた事象の事後確率を導き出す方法である。組織学的に IgA 腎症と診断された 99 症例を対象とした。99 症例の実際の症例を基に、3 つの事前分布 (実分布, β 分布, 均等分布) を採用し、その 3 つの事後確率を比較したところ、全症例で 3 つの事前分布に対する事後確率は、79%、80%、76%であったが、糸球体が 10 個以上の症例では、85%、85%、82%であった。一方 9 個以下では、69%、70%、65%と低い値を示したが、10 個以上であっても 6/10 などの場合は、3 つの事前分布いずれでも事後確率が 50%前後という結果であり、9 個以下の症例であっても、病変の割合が 0/9 や 0/7、9/9 など特徴的な分布の場合には、いずれの事前確率でも、95%程度の高い事後確率を示した。このように、採取糸球体が少数である場合でも、ベイズの定理を適用し、事後確率を示すことで、高い確率で組織学的重症度を判断できるケースがあることが示された。この結果は、IgA 腎症の組織学的重症度分類に応じた治療方法や予後の判定の参考となり、実臨床において患者及び医療従事者に有益な情報をもたらすものである。</p> <p>本研究は、ベイズの定理という統計的手法を臨床病理学に応用した点で革新的であり、他の疾患や臨床状況においても同様のアプローチが有効である可能性を示唆している。 このため、審査員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。</p>			

~~最終試験~~
の結果の要旨
学力の確認

審査区分 課・ 	第393号	氏名	中田 健
審査委員会委員	主査氏名	馱阿勉	
	副査氏名	秦 聡彦	
	副査氏名	友 雅司	

学位申請者は本論文の公開発表を行い、各審査委員から研究の目的、方法、結果、考察について以下の質問を受けた。

1. IgA腎症の病理組織の重症度分類には日本独自の分類とOxford分類が存在しているが、その背景や共存意義は何か。
2. 日本独自の分類では、適切な診断のために必要な糸球体個数として10個以上が推奨されているが、その理由や背景は何か。
3. 本研究に用いた99例の日本腎臓学会の組織重症度とOxford分類における組織重症度での相同等性について調べて記載しても良かったのではないか。
4. 本文のTable-1, H-grade IV >75% ではなく $\geq 75\%$ ではないかと考えるがどうか。
5. 図1について、本検討でのH-Gradeのactual distributionは諸家の報告と比較して同等か。また、それぞれのH-Gradeをさらに2分割した理由は何か。
6. 図2の棒グラフにおいてX軸 糸球体数（生検において得られた個数）にて群化し、0~5, 6~10, 11~15, 16~20, 21~25, 26~30, 31~35, 36~40とプロットし、Y軸において糸球体数の各群の症例数をプロットしているが、6~10の群においては糸球体数10個の症例は入っておらず、糸球体数9個までの症例しか入っていないとのことであるが、この点も本論文の読者に誤解を与える記載ではないか。
7. 抄録、本文、図表中のrangeは、いずれも基本的にIQRを採用しているのか。
8. 抄録、本文、図表中の糸球体数やprobability, rangeに関する数値が同項目で異なる箇所が複数あるが、なぜか。
9. 本研究では日本独自の分類で推奨されている糸球体個数10個以上の妥当性について検討しているが、カットオフ値としてOxford分類で推奨されている8個以上の妥当性については解析したか。
10. この研究の結果から、日本腎臓学会の重症度分類を用いる場合、望ましい糸球体数は何個となるか。
11. 今後、本研究で用いた統計学的手法以外にAIを用いた解析などへの発展は期待できるか。

これらの質疑に対して、申請者は概ね適切に回答した。よって審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。

学 位 論 文 要 旨

氏名 中田 健

論 文 題 目

Histological classification of Japanese IgA nephropathy with a small number of glomeruli using Bayes' theorem (日本の IgA 腎症の組織学的重症度分類における採取糸球体が少数の場合におけるベイズの定理を用いた分類方法について検討)

要 旨

IgA 腎症は、日本人の慢性糸球体腎炎の 40%を占める極めて重要な腎疾患の一つである。IgA 腎症を診断する唯一の方法は、腎生検による組織学的診断である。腎生検は、出血のリスクを伴う侵襲性の高い手技であるため、必要最低限の穿刺回数であることが求められる。組織学的診断のためには、十分な数の糸球体が採取できていることが理想的であるが、腎生検施行時に糸球体の採取個数を正確に知ることは極めて難しい。よって、腎生検後に採取糸球体が少ないために診断や、組織学的重症度に苦慮することはしばしば経験する。

そこで、本論文では、腎生検において、IgA 腎症と組織学的には診断できるが、採取糸球体数が少数であるが故、組織学的重症度分類が、困難な場合においてベイズの定理を応用することで、高い確率で判断できる場合があることを示す研究を行った。

IgA 腎症の組織学的重症度分類には、日本腎臓学会の作成した組織学的重症度分類が、広く使用されている。組織学的重症度は、全糸球体に対する病変を有する糸球体の割合を 25%未満、25-50%、51-75%、76%以上の 4 段階で H-Grade I～IV の 4 段階に分類され、その判断には、10 個以上の糸球体が必要とされている。10 個未満の場合は、間質などの所見も参考に重症度分類を個々の症例で判断してあてはめるとされている。組織学的重症度分類が、患者の予後や治療方法の選択の判断材料になることを考えると、侵襲ある腎生検をより臨床に生かすためには、たとえ採取糸球体数が少ない場合でも臨床医がある程度の確率をもって判断できる根拠があることが望ましい。

本研究では、上記課題の克服のためにベイズの定理を用いた確率的アプローチを採用した。2000年から2009年の間に、組織学的にIgA腎症と診断した99症例を対象とした。ベイズの定理は、医療分野においても診断の精度などに広く使用される定理で、ある条件下の事前確率において起きた事象の事後確率を導き出す方法である。本来、全てのIgA腎症患者のすべての糸球体についての情報が理想的な事前分布であるが、現実的に不可能であるため、99症例の実際の症例を基に、3つの事前分布（実分布、 β 分布、均等分布）を採用した。その3つの事後確率を比較することで、今回の定理が広く適応できると考えた。99症例の採取糸球体数は、中央値が12[12, 22]であった。10個未満の症例が、33症例で、中央値7 [6-8]、10個以上の症例が、中央値15 [8-18]であった。また、実際のステージ分類をそのまま当てはめると、Grade I 60症例、Grade II 23症例、Grade III 11症例、Grade IV 5症例であった。これをそのまま事前分布として用いる実分布、 β 関数を当てはめた β 分布、すべての症例が均等に分布数と仮定した均等分布という3つの仮定を事前確率として採用し、真の確率が不明な障壁の克服を試みた。

研究の結果、全症例で3つの事前分布に対する事後確率は、79%、80%、76%であったが、糸球体が10個以上の症例では、85%、85%、82%、一方9個以下では、69%、70%、65%と低く、10個以上という現在の基準は、妥当であると思われた。しかしながら9個以下の症例であっても、病変の割合が0/9や0/7、9/9など特徴的な分布の場合には、いずれの事前確率でも、95%程度の高い事後確率を示し10個未満でも重症度分類が高い確率で当てはめられる症例も一定程度存在することを示した。一方で、たとえ10個以上であっても6/10などの場合は、3つの事前分布いずれでも事後確率が50%前後という結果であり、糸球体個数のみを基準に、cut off値を決めることの限界も示した。ベイズの定理の適応し、事後確率を示すことで、少数でも高い確率で判断できるケースがあることを示した。

この成果は、IgA腎症の組織学的重症度分類に応じた治療方法や予後の判定の参考となり、実臨床において患者及び医療従事者に有益な情報をもたらすだけでなく、安全な腎生検にも一定程度貢献することも期待される。

さらに、本研究はベイズの定理という統計的手法を臨床病理学に応用した点で革新的であり、他の疾患や臨床状況においても同様のアプローチが有効である可能性を示唆している。