

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	腫瘍制御科学領域 泌尿器腫瘍分野 氏名 沖田和貴
<p>(論文題目)</p> <p>Stone Episode Prediction : Development and validation of the prediction nomogram for urolithiasis (尿路結石症を予測するノモグラムの開発と検証)</p>	
<p>【背景と目的】</p> <p>日本における尿路結石症患者は年々増加傾向にある。結石発作は突然の激しい疼痛で発症するため、結石発作のリスク因子を同定し、その発症を予測することは臨床的に重要な意義を持つ。しかし、尿路結石症の診断は激しい結石発作の後になされることが多く、無症状のうちに症候性尿路結石を予測する方法には unmet needs があるものの、臨床的に有用な予測方法は未だ報告されていない。尿路結石症の発症リスクとして生活習慣病（肥満、糖尿病、高血圧）や、メタボリック症候群などが提唱されている。本研究では、症候性尿路結石症の既往のない健常コントロール群と結石発作で治療を行った患者群を比較することにより、結石発作を起こし得る高リスク症例を予測するノモグラム（The Stone Episode Prediction : STEP ノモグラム）を作成し、その妥当性を検証した。</p> <p>【対象と方法】</p> <p>本研究は後方視的研究として、岩木健康増進プロジェクトを受診した症候性尿路結石症の既往のない 2800 名の地域住民（Ctrl 群）と、鷹揚郷腎研究所弘前病院、弘前大学医学部附属病院を受診して初回の症候性尿路結石症に対して結石治療を行った 1305 名（結石群）を対象に 2 群間の背景因子を比較し、統計学的有意差のある因子を同定した。さらに、その因子を用いて症候性結石発作発症予測ノモグラム（Stone Episode Prediction : STEP ノモグラム）を作成した。</p> <p>まず、患者をランダムに Training set と Validation set の 2 群に分け、Training set には Ctrl 群 1300 名と結石患者 600 名を採用した。残りの Ctrl 群 1500 名と結石患者 705 名を Validation set とした。Training set を用いて症候性結石発作を起こしやすい因子を同定し、ロジステック回帰分析からノモグラムを作成した。予測精度の検証は ROC 曲線の AUC を使用し $AUC > 0.75$ を適切な分別能の指標とした。また、モデルで予測された確率と、実際に観察された確率の一致率は Calibration plot で検証した。</p> <p>【結果】</p> <p>Training set における患者背景を比較すると、結石群で有意に高齢、体脂肪率（BMI）高値、生活習慣病（高血圧：HTN、心血管障害：CVD、糖尿病：DM）が多く、腎機能（eGFR）やアルブミン（Alb）値が低く、尿酸（UA）値が高いことが示された。続いて、上記因子を用いて、ロジスティック回帰分析を行い、Training set におけるノモグラムを作成した。このノモグラムを用いて予測される症候性結石発作発症率（%）は Ctrl 群と結石群でそれぞれ 13%と 59%であり、ROC 曲線による AUC は 0.860、カットオフ値 $> 28\%$、感度、特異度はそれぞれ 79%、76%であった。</p> <p>続いて STEP ノモグラム を Validation set で検証すると、ノモグラムから予測される症候性結石発作発症率（%）は Ctrl 群と結石群でそれぞれ 21%と 65%、ROC 曲線によ</p>	

る AUC は 0.815 で十分な診断精度が得られた。モデルで予測された確率と、実際に観察された確率の一致率を Calibration plot で検証すると、予測確率は概ね一致していたが、実際の確率よりもやや高く予測する傾向がみられた。

【考察】

本研究で開発したノモグラムの利点は、実臨床で簡便に得られるデータのみで、症候性結石患者と類似した背景をもっているかどうかを判別できる点にある。STEP ノモグラムには、年齢、性別、腎機能、Alb、UA といったメタボリック症候群や炎症と関係する因子が含まれている。アルブミン値は慢性炎症を示唆する値とされていることから、メタボリック症候群に加えて何らかの慢性炎症状態が背景にある可能性が示唆される。症候性結石の発症に伴い、炎症と食事摂取不良による Alb 低下の可能性も否定できないが、症候性結石患者予備軍を検出できることに意義があると考えられる。

肥満や心血管系疾患は生活習慣病の一部であり結石との強い相関が示唆されているが、今回の多変量解析では有意な因子として検出されなかった。これは BMI と心血管系疾患が尿路結石症に及ぼす影響が男女で異なることに起因している可能性がある。

腎機能障害に関しては、結石の嵌頓による一時的なものなのか、それとも長期に渡る生活習慣病に起因するものかは、本研究では明らかにできないが、尿路結石症と腎機能障害は密接に関係していることを示唆された。

STEP ノモグラムは非結石対象者と結石発作発症患者との横断的比較であるため、結石保有患者が結石発作を起こす可能性を検出しているわけではない点に留意する必要がある。また、実臨床での有効性検証は今後の課題である。

【結語】

本研究では、初回の症候性尿路結石症を予測する STEP ノモグラムを開発した。6 つの因子を用いて症候性尿路結石症を発症した結石患者にどれだけ類似した状態であるかを算出できるため、結石予防等の生活指導に活用できる可能性がある。今後、STEP ノモグラムのさらなる検証や、実臨床への活用について検討していく必要がある。