

図1. 透析患者総数および導入者数

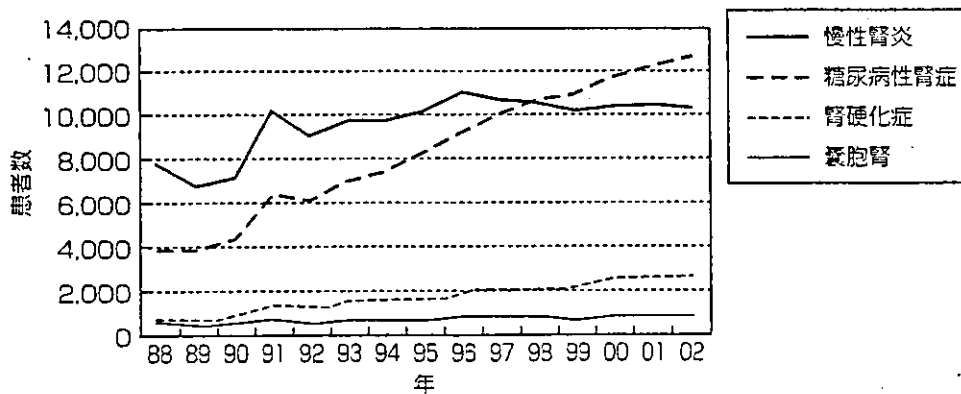


図2. 新規導入者の原疾患推移

39.1%と良好なまま推移している。

末期腎不全の根治療法である腎移植は、2002年末までに、約12,000例が行われたが、最近3年間の年平均腎移植総数はわずか710例前後である。ちなみに、2002年の腎移植実施症例総数は756例、内、生体腎移植は634例(83.9%)、献腎移植のうち心臓死が112例(14.8%)、脳死体腎が10例(1.3%)である(図3, 表)。

1) 腎疾患発症予防と腎不全への進展阻止の対策と課題

透析導入の最大原因である糖尿病性腎症と慢性腎炎(特にIgA腎症)及び腎病理診断支援について現況を述べる。

(1) 糖尿病性腎症

平成14年現在、本邦における疫学的推計によ

る糖尿病患者は740万人(総人口の約5.8%)とされている。同腎症透析患者は61,194人(2002年)とされている。しかし、その間の病期である微量アルブミン尿症、糖尿病性顕性腎症期、更に保存期腎不全期の患者の全国レベルでのデータは本邦には全くないのが現状である。ある特定地域の病院ベースのデータから、微量アルブミン尿症は100万人以上、糖尿病性顕性腎症は80万人、同保存期腎不全患者は約5万人と推定された(平成9年厚生科学)。しかしこれはpopulation-basedではなく、疫学的信憑性に欠けるものがある。本邦での同症に対する医療政策指針を打ち出す上で、重要な情報がなく、大きな問題を抱えていると言わざるを得ない。

次に、糖尿病性腎症の発症予防・進展防止に

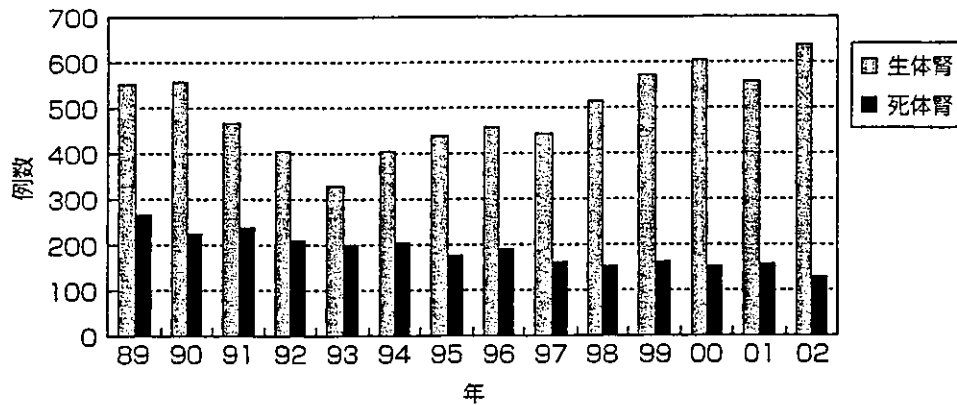


図3. 腎移植数

表. 2002年の腎移植実施症例数

	腎移植件数
生体腎	634 (83.9%)
献腎	112 (14.8%)
脳死体腎	10 (1.3%)
計	756 (100.0%)

関する治療戦略上で、血糖管理の重要性は本邦からも「熊本スタディー」等で報告がある。血糖管理や腎保護薬の重要性が示唆されているが、近年、微量アルブミン尿症の進展抑制に対するアンジオテンシンII受容体拮抗薬 (ARB) の意義 (IRMA), 顕性腎症進展に対するARBの意義 (IDNT, RENAAL) について、また蛋白尿に対してABCD, MARVAL study等で、EBM (evidence based medicine) として示されている。これらの大規模試験はすべて欧米のものであり、日本ではシングルセンターからの小規模な成績は数多く提示されているが、少なくともこの小さな日本から、全国的規模での確かなEBMとしての成績はまだないのが現状である。更に、同腎症に対する食事療法の重要性が示唆されているが、特に蛋白制限食や低蛋白食の意義と有効性については、まだ多くの問題が残されている。最近のMDRD研究においても低蛋白食の有効性については、有意は認められるもmarginal effect

であった。

本邦で低蛋白食事療法を積極的に行っているシングルセンターでの成績では、その有効性を報告しているが、ランダムイズ・コントロール試験 (RCT) にて行った臨床成績でないのは残念である。本邦での「米飯を中心にした日本食」による低蛋白食療法の、全国的規模での有意性はまだ証明されていないのが現状である。糖尿病性腎症に対する食事療法は、一定の施設であれば、治療法としてどこでも可能なしかも有効な治療手段でなければならない。また食事療法は、常にそれが適正に行われているかどうか、検証が必要である。本邦で同腎症に対する、一般的かつ有効な食事療法の開発が望まれる。

糖尿病性腎症の場合、治療方針を誤まれば、5~10年で透析に移行し予後が悪い事が認められている。本邦における糖尿病性腎症に対して、①治療管理(血糖・血圧・食事)が十分でなく、指針達成率が低い為、早期発見・治療が徹底されていない (これは顕性腎症期での糖尿病専門医と腎臓病専門医間での連携 (治療方針を含めた) が不十分な点も考慮する必要がある)。②多彩な病像を呈する臨床病態の十分な解明がされていない。③オーダーメイド医療を含めた進展防止の為の適正に検証された十分な治療指針がない。④高齢者糖尿病 (腎症) への治療管理指針がないなどの問題を抱えている。

これに対して、本腎疾患ネットワークでは、糖尿病患者の自己管理、教育システムのモデルを作成することにより、全国規模での糖尿病性腎症進展予防を目指して、腎疾患患者データベースに新たな分子生物学的パラメータ (collagen IVなど)、食事・栄養管理情報、腎生検病理組織診断、画像診断所見を加えることにより、複雑な腎症病態を解明し、更に疾患感受性・薬剤感受性遺伝子などの情報解析により、糖尿病性腎症進展防止のための適正なオーダーメイド治療が行えるように企画されている。また、動脈硬化性合併症を強く有する高齢者糖尿病および腎症患者の治療および自己管理基準を作成することも目的としている。

(2) IgA腎症

検尿で糸球体性の持続性顕微鏡的血尿を呈し、蛋白尿、血清IgA高値を示し、腎組織でメサンギウム増殖性変化とメサンギウム領域へのIgA沈着を特徴とするIgA腎症は、わが国のいわゆる「慢性糸球体腎炎」のなかで最も頻度が高い腎炎である。腎生存率は10年で85%、20年で61%と予後不良であることが、厚生省進行性腎障害班研究で明らかになった。しかし、①真の原因・病因が十分解明されていない、②病理・病態が多彩な像を呈し、治療に則した病理診断(活動性、進行度など)基準が十分に確立しているとは言えない、③治療法として、ステロイド療法の有効性は認められるも、具体的な適応基準は十分確立されたとは言いがたい(適応、初期量、維持量、期間等)。本邦から、腎保護の観点から、ACE阻害薬+アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)の進展抑制に対しての有効性が、EBMとして報告されるも(cooperate study)、シングルセンターでの報告が多い。その他の治療法として、免疫学的治療法として、免疫抑制薬(シクロスポリン、MMF(ミコフェノール酸モフェチル)等)や、扁桃腺摘出術、また非免疫学的治療法として、EPA(eicosapentaenoic acid)投与や食事療法等の報告があるも、シングルセン

ター報告であり、RCTされていない報告が多く、今後はネットワーク研究として多施設共同のprospective study (RCT)が望まれる。④小児領域では、16歳以後の十分なfollow up体制が組織体として出来上がっていない。従って、腎障害の進展経過が不明な点が多い。

本疾患は新規透析導入者の約5,000人以上を占めることなどの事実から、腎不全予防の観点での確な病態の把握と進行性の予測、長期的な腎機能保持のための治療法の確立が急がれる重要な疾患と位置づけることができる。本腎疾患ネットワークにおいても、IgA腎症を当面のネットワーク医療と位置づけて、腎生検適応、ネットワーク内での病理組織診断の一元化の体制を図り、腎障害度に応じた共通治療の体制を整えて、腎不全予防のための標準化治療法を作成することを目的とした。

(3) 腎生検病理診断支援

病理診断の進歩は、組織病型と臨床病態を結びつけ、monoclonal抗体の応用、分子生物学的手法による*in situ* hybridization法の応用で、局所病態が解明されつつある。しかし、近年の臨床病理研究は、分子病理学的方向に向い、臨床現場に還元できる病理学の、特に臨床腎病理への指向が薄れていると危惧を感じざるを得ない。

腎臓病診断の基本である腎生検病理診断においては、①腎生検材料の処理と診断には専門性が求められるにもかかわらず腎病理専門医が不足している、②定性診断が主で、治療法選択のための活動性(activity index)や予後規定の進行度(staging)情報など、病情報が十分活用されていない、③臨床データの推移、治療法と効果、病理像の検討など病理医と臨床医の連携が不足している、④地域の偏りなどのため、十分な症例が集まらず統計解析ができない、などの問題が指摘されている。

本腎疾患ネットワーク参加12施設においても、腎病理専門医は2名と少なく、他施設は商用検査センターまたは大学病院など関連施設におい

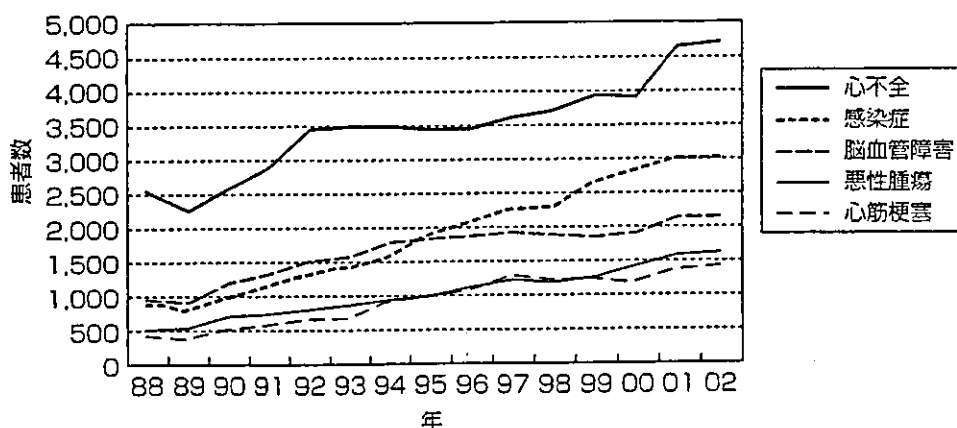


図4. 透析患者死因推移

て標本作製あるいは診断支援を受けている。千葉東病院では、委託業務として顕微鏡用染色(HE, PAS, PAM, Massonなど)・蛍光抗体・電顕までの腎病理標本作製, 治療法選択を含めた病理診断支援, 臨床病理診断の技術を身につけさせる教育研修を行っている。今後は, ネットワーク上に構築した腎病理カンファレンスシステムをも活用して腎病理の標準化にむけた診断支援を推進してゆく。

2) 腎不全医療の現状と問題点

治療の効なく, 末期腎不全になった患者に対しては, 透析療法や腎移植(臓・腎移植)療法がオプションとしてある。

(1) 透析療法

慢性維持透析人口の増加とともに, 医療費の抑制が打ち出され, 患者の自立と在宅医療技術の開発が求められている。10年以上の透析患者が25%以上を占めるようになり, 高齢化とともにリスクの高い糖尿病性腎不全による透析導入の増加, またその合併症の増加は, 顕著であり, それらによる死亡者数は年々増加し, 19,077名(2002年)に達している。死因は心不全; 25.1%, 感染症; 15.9%, 脳血管障害; 11.2%, 悪性腫瘍; 8.5%, 心筋梗塞; 7.4%の順である(図4)。このような状況の中で, ネットワーク機能を活用しデータベース構築により, ①CAPD(continuous am-

bulatory peritoneal dialysis) 療法主体の安全で効率的な在宅透析療法の開発, ②心・血管系障害, 透析骨症, 悪性腫瘍に対する診断・治療法の対策, ③ハイリスクに対する低侵襲性内視鏡的手術法の導入などを行い, 情報発信を目指す。

(2) 腎移植

最近の移植領域の進歩は, ①免疫抑制薬の開発にある。タクロリムス(FK506), MMF(ミコフェノール酸モフェチル), シロリムス(ラパマイシン), 抗IL-2レセプター抗体(抗CD25抗体), グスベリウムヒドロクロライド(DSG), 抗CD3モノクローナル抗体(OKT3)等の開発である。一方このような強力な免疫多剤併用療法による, ウイルス感染症(CMV(cytomegalo virus), ポリオーマ・ウイルス等)が新たな問題として出てきた。②生体腎移植ドナーのQOLを高める目的で, 内視鏡下での腎摘出術の導入③更に, HLA(human leukocyte antigen)の血清学的検査から, class I(A/B抗原), class II(DR抗原)のDNA検査による精度向上が上げられる。

このような進歩により, 短期成績は良好となるも, 10年以上の生着率は50%以下であり, 慢性移植腎障害(CAN)の問題が残っており, その診断と治療法開発が残されている。ネットワークによるデータベース構築により解決が期待される。

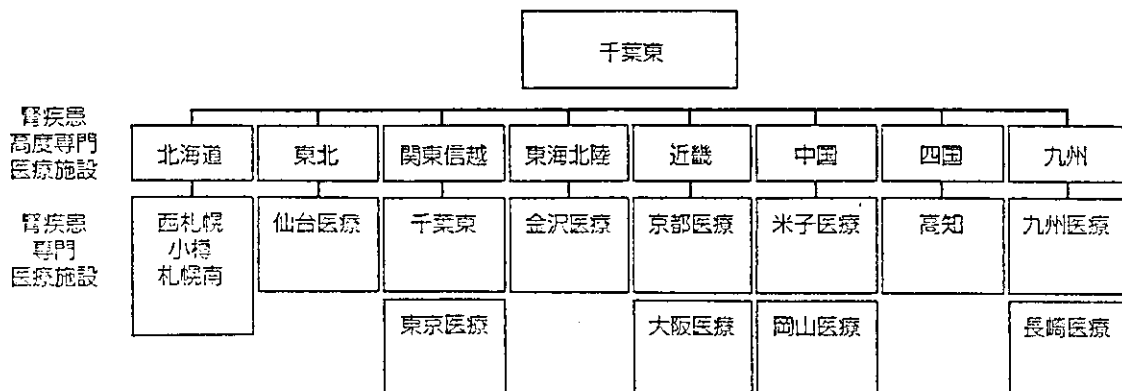


図5. 腎疾患ネットワーク病院構成

2. 腎疾患ネットワーク活動とデータベースの実際

1) 国立病院・療養所腎ネットワーク組織構成
 国立千葉東病院（高度専門医療施設）を中心に、11 専門医療施設より構成される（図5）。

2) 腎疾患患者のデータベース登録

腎疾患患者の病理診断，検査データ，使用薬剤，合併症，予後などの診断情報を登録し，各患者について時系列で可視化し，病名・病期・性別・年齢・治療などの条件で検索して統計解析可能な治療支援環境を構築した。

プログラムはファイルメーカーPro5を用いて開発，基本仕様は①スタンドアロン型，データの集約はサーバにて全データを保管，②経過情報は診療ごとに入力することを基本，③蓄積されたデータを患者サービスのためのグラフ作成用としてcsv出力，エクセルを起動可能とし，グラフなどの細部設定はユーザーが行い，④蓄積されたデータを研究用として分野指定して個人名は出力しないでファイルメーカーPro5で見ることのできる形式で出力，などである。

データ項目は腎疾患において共通に必要な部分と各腎疾患で特異的に必要とする部分に分類して，患者基本情報・一般的な初診時情報などから構成される患者基本情報ファイル，臨

床医が診療時に処方された薬剤の推移，検査値の推移などを把握し，治療方針・効果の分析を可能とする環境を提供する経過情報ファイル，経過情報に含まれない腎疾患に関する詳細情報を含む固有情報で構成されている（図6，7）。

3) 腎病理カンファレンスシステム

腎病理診断の支援と標準化を目的に，腎ネットワーク参加施設をコンピューターネットワークにて接続して，掲示板式のカンファレンスシステムに画像付き症例を登録し，コメントを追加するシステムになっている。

仕様は，①画像ファイリング管理システムMulti Modality Maneger (M.M.M)を採用し，Netscapeなどの標準的なWebブラウザによってシステムを構築，②コンピューターネットに接続されたパソコンならどこでもデータの参照とカンファレンスを可能とし，③登録症例は，コンピューターネット上の保守管理センター（国立国際医療センター内）設置の腎病理カンファレンスサーバ上で管理・公開，などとなっている。

画面構成は，症例に添付された画像の一覧を表示するサムネイル表示部，腎症例カンファレンスシステムへ登録する際，付加した症例の概要（臨床経過，検査データなど），コメントなどのテキスト情報を表示する症例情報表示部，症例に対するコメント交換を一覧表示する症例コメント表示部，の3部から構成される（図8）。

システムの概要

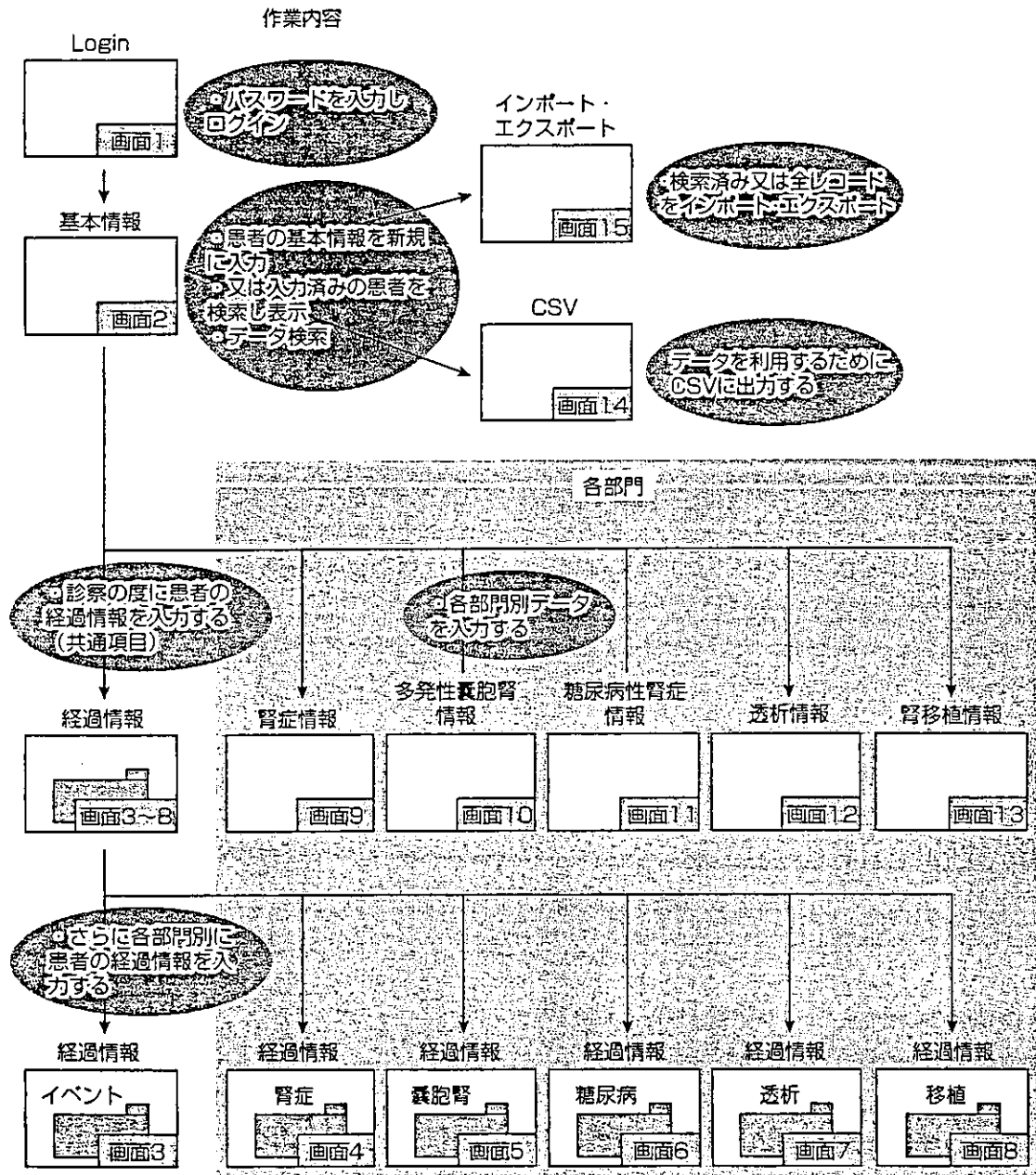


図6. 腎疾患データベースの基本構築

本システムは、腎生検病理診断の精度管理、腎症の障害度と進行度をスコア化して病勢のステージ化を図る標準化、稀症例の呈示などを主治医、専門医、病理医とが情報交換を可能とする点が特徴である。

3. 現在まで腎ネットワーク活動による成果

1) 糖尿病性腎症データベースと生活習慣因子と遺伝因子の解明

国立病院・療養所 72 施設が参加して共通プロ



図7. 腎疾患データベースの例示

トコールによるデータベース構築を行い、II型糖尿病症例が218例(8年以上の糖尿病罹病期間を認める65歳以下の、血清Cr<2.0mg/dlであり、糖尿病性網膜症(SDR以上)を有し、かつ文書同意を得た症例)、正常アルブミン尿群;86例、微量アルブミン尿群;63例、顕性腎症群;69例が登録された。生活環境と遺伝子の両面からの解析による糖尿病性顕性腎症の病態特性として、①HbA1c \geq 8.0%の不適切な血糖管理状況が3.9倍②高血圧(>130/85mmHg)の存在が9.9倍③dyslipidemia(量的・質的脂質代謝異常)が3.4~4.8倍④凝固系異常が5.9倍相対的に高く存在した。また、食事・栄養摂取の調査からある

種のアミノ酸(プロリン等)の摂取が腎機能と関連があり、また黄緑色野菜等に含有される抗酸化作用のあるビタミン摂取が腎症進展群で少ないことが明らかになった。かかるデータから、現在の医療レベルでも、判明した糖尿病性腎症の病態特性にintensiveに介入すれば、進展を抑制できる可能性と期待が見いだされた。

2) IgA腎症における腎組織病変のスコア化と治療指針作成に関する研究

腎生検でIgA腎症と診断され、採取糸球体8個以上、腎生検後観察期間2年以上の305例を対象に、腎組織病変をメサンギウム細胞増殖、管内マイクロファージ浸潤、細胞性・線維細胞性



図 8. 腎病理カンファレンスシステムの例示

半月体形成，及び間質リンパ球浸潤などの活動性と糸球体球状硬化，分節状硬化，線維性半月体・癒着，尿細管間質障害などの進行度を数量化 (activity index ; AI, chronicity index ; CI) し，1日尿タンパク量 (UP) を加えた3要素からステロイド療法による予後改善効果を検討した。その結果，① CIが5点以上の群はステロイドの有無による有意差はなく，② CI5点未満・AI5点未満・UP 1g未満の群ではステロイド療法の有効性は6%と低く，③ CI5点未満・AI5点以上/UP 1g以上の群ではステロイドにより有

意な尿タンパク減少が認められ，有効性が92%に認められた。腎ネットワークでは腎組織病変のスコア化とUPの3要素からステロイド療法を判断する検討を行っている。

3) 腎移植データベースと慢性拒絶の病態解明及び治療法の研究

腎移植例のほぼ全例を網羅する457症例のデータを充実させ，診療と臨床研究に用いるネットワークを構築した。病理学的解析ではシクロスボリン腎毒性が1カ月以内，急性拒絶反応は1年未満，慢性拒絶反応，IgA腎症など再発，移植

糸球体症は1年以上の経過にみられる傾向が示された。遺伝子解析では血圧制御に関係あるACEと慢性炎症や線維化などに関連するTGF- β 1 (tumor growth factor- β 1)の遺伝子多型の偏在が、腎機能悪化群で認められた。データベース活用を通して、慢性移植腎障害の病態を解明すべく検討が開始されている。

まとめ

わが国は未曾有の高齢化社会を迎え、特に糖尿病、腎硬化症といった高齢者の腎不全予備軍が増大しつつある。透析患者は20万人を越え、10年以上透析者が25%を占めるにいたり、長期透析合併症の増加も顕著であるが、腎移植は低迷を続け、わが国の腎不全医療は医学的、社会的、経済的にも深刻な問題を抱えている。一次性・二次性腎炎・腎症の早期発見・早期治療に努め、活動性を抑制し、進展にかかわる進行因子を阻止する長期的管理が求められているにもかかわらず、有意なEBMが欠落している。本ネッ

トワークは、国立病院・療養所をあげて組織的に構築されたが、このようなネットワークを構成し、支えていくのはあくまでもネットワーク参加の医療人である。これを機会に関係者が一致協力してこれまでなし得なかった課題に挑戦して、医療成果を挙げることを期待したい。

文 献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会：わが国の慢性透析療法の現況 (2002)。
- 2) 日本移植学会：腎移植臨床登録集計報告(2003)-1 2002年腎移植件数報告。移植 38(2):137-142。
- 3) 厚生科学研究：医療技術評価総合研究事業「腎不全予防治療指針作成のためのネットワーク利用による医療情報の開発に関する研究」(主任研究者 柏原英彦)1998-2000 報告書。
- 4) 厚生科学研究：健康科学総合研究事業「全国規模ネットワークシステムでの患者登録による糖尿病性腎症の解析と腎症進展阻止指針作成のための体制整備に関する研究」(主任研究者 山田研一) 1998-2000 報告書。
- 5) 厚生労働科学研究：効果的医療技術の確立推進臨床研究事業「難治性腎疾患の進展抑制のための新たな指標作成とそれに基づく治療指針作成に関する研究」(主任研究者 山田研一) 2001-2002 報告書。

総説 腎移植シリーズ

腎移植後発症の糖尿病(PTDM)

国立病院機構千葉東病院臨床研究センター・内科

山田 研一

日本腎臓学会誌 第46巻 第8号 別刷

(平成16年11月25日発行)

腎移植後発症の糖尿病(PTDM)

国立病院機構千葉東病院臨床研究センター・内科

山田 研一

はじめに

糖尿病は、現在、本邦において生活習慣病の重要対象疾患として位置づけられている。2002年の厚生労働省の調査では、740万の糖尿病もしくはその疑いのある人がいると推定され、5年前の1997年の調査に比べ50万人の増加を認めている。

一方、今回の review の対象である移植医療後発症の糖尿病(PTDM)は、近年の生活習慣病の罹患増大の観点からも注目を集めてきた。移植医療や患者管理の進歩に伴い、急性拒絶反応の減少やその程度は軽減された一方、長期生着に伴う慢性拒絶反応や慢性移植腎症(chronic allograft nephropathy: CAN)の病態、さらに心血管合併症による死(death with functioning graft)が問題になってきた。CANはその病態として、免疫学的機序とともに非免疫学的機序が関与しており、そのなかで糖尿病の病態としての関与は重要である。長期生着腎移植患者の graft loss の43%にもものぼる death with functioning graft は¹⁾、心血管事故死が重要な位置を占め、その一部は、糖尿病または耐糖能異常(IGT)の病態の関与が示唆されている。

そこで今回、移植後の糖尿病の疫学・病態・治療・管理に関して概説する。

移植後発症の糖尿病(PTDM)の疫学

1. PTDM 発症

PTDMの疫学を検討するにあたり困ったことは、PTDMの、特に「DM」の定義が文献により異なっており、一致していないことである。今回はそのことを十分考慮したうえのこととする。今後の検討のこともあり、PTDMについて提唱されている定義は後述する。

日本移植学会からの大規模なPTDM発症率に関する報告は現在のところない。PTDMは必ずしも permanent に発症し続けるものでもなく、治療せずに寛解することもあり正確な把握は難しいが、米国からの大規模調査報告では移植後3カ月、1年、3年でそれぞれ9%、16%、24%程度の発症とされている²⁾。腎移植患者では移植後6カ月間に発症リスクが高く5.9%、その後も7.1%(1カ月)、10.4%(3年目)、13.2%(5年目)、20.5%(10年目)と増加している(図1)³⁾。

2. PTDM における graft 生着率

Rothらの報告⁴⁾では、腎移植後のPTDMは graft survival は3年目で対照群に比較し71% vs. 86%と悪く、長期 follow-up(12年後)ではさらに悪化しており、腎機能自体も低下していた。糖尿病性腎症の発症には、糖尿

腎移植後発症の糖尿病 (PTDM)

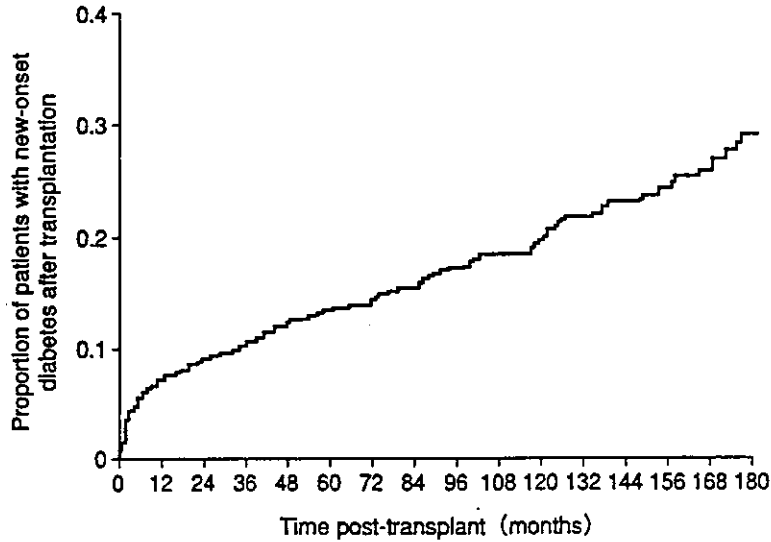


図 1 移植後の糖尿病発症率 (Kaplan-Meier 法)

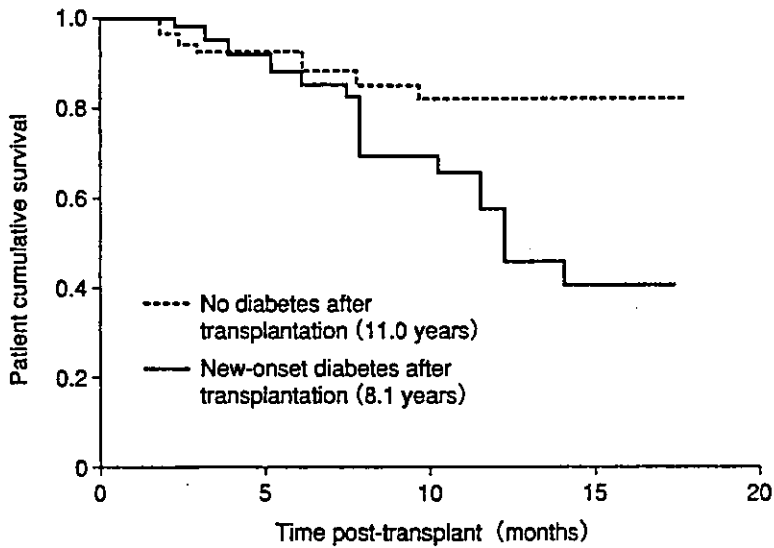


図 2 腎移植後発症糖尿病患者の生存率 PTDM と DM 非発症の比較 (Kaplan-Meier 法)

病発症から少なくとも 5~10 年の年月が必要であるが、腎移植患者の場合、単腎であること (glomerular hyperfiltration) に加え拒絶反応、免疫抑制剤による障害が加味され、糖尿病性腎症の発生を速める可能性がある。さらに糖尿病合併症としての高血圧の存在の可能性も重要である。しかし、前述の移植腎喪失の 43% が death with functioning graft であることは重大であり、その死因、特に cardiovascular disease (CVD) の成因に糖尿病や metabolic syndrome が関与している可能性は十分に考えられる。

3. PTDM における患者生存率

PTDM による患者生存率は悪いとの報告 (図 2)⁹⁾ がある。長期生着に伴う CVD 発症や感染症 (特に sepsis) 発症がその要因と考えられる⁹⁾。

表 1 腎移植後 1 年以上経過した患者の IHD 発症の相対危険度

Risk factor	Relative risk			
	Men		Women	
	Control	Transplant recipient	Control	Transplant recipient
Age	1.05	1.05 ^a	1.40	1.10
Cholesterol (mg/dl)				
< 160	0.52	0.00	0.77	0.00
160~199	1.00	1.00	1.00	1.00
200~239	1.19	2.39	1.23	2.07
240~279	1.66	2.02	1.28	2.44
> 280	1.93	2.25	1.71	1.84
Blood pressure (mmHg)				
< 120 and < 80	1.00	0.25	0.59	0.56
120~129 or 80~84	1.00	1.00	1.00	1.00
130~139 or 85~89	1.33	1.05	0.93	1.26
140~159 or 90~99	1.68	1.19	1.30	1.63
≥ 160 or ≥ 100	1.86	1.47	1.59	0.31
Diabetes mellitus	1.53	2.78 ^a	1.82	5.40 ^a
Smoking	1.69	1.95 ^a	1.34	1.82

a : p < 0.05

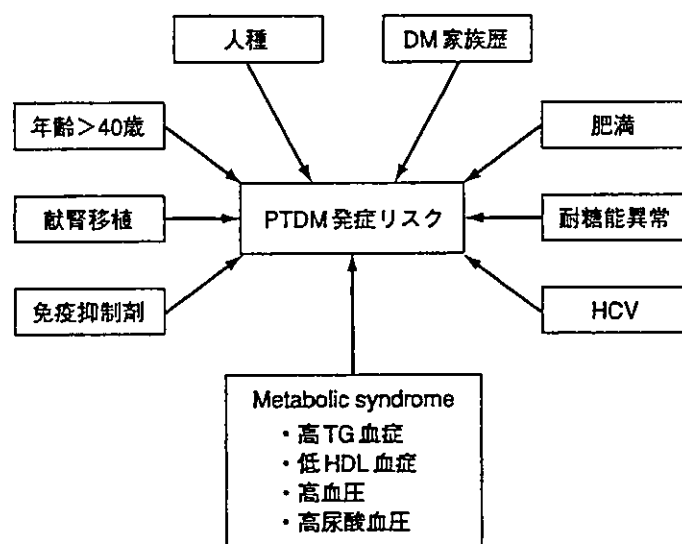


図 3 PTDM 発症の危険因子

4. PTDM における CVD 発症とそのリスク

近年、動脈硬化の病態とその成因に関して、インスリン抵抗性、糖代謝異常、高血圧、高脂血症、肥満などの病態を認める metabolic syndrome の面からその病態を捉える考え方がある。移植後の病態には同様の病態を備えることが多く、PTDM も metabolic syndrome の面から考えることができ、CVD 発症の強いリスク因子になる可能性がある。事実、表 1 に示すように、腎移植後 1 年以上の患者では糖尿病は高いリスク因子である⁷⁾。

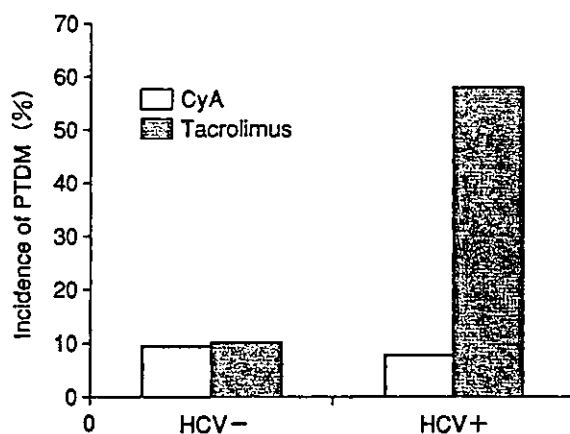


図4 HCV存在の有無と免疫抑制剤(シクロスポリンとタクロリムス)の違いによるPTDM発症率の違い

PTDM 発症のリスク因子

PTDM 発症のリスク因子についての報告は、本邦でも小規模解析による報告はあるが、米国の報告が最も参考になる(図3)⁹⁾。移植患者の年齢、糖尿病に関する家族歴(特に一等親での有無)や肥満がリスク因子としてあげられているが、これらは2型糖尿病に共通の問題であり、移植患者特有の問題ではない。

最近、C型肝炎ウイルス(HCV)とPTDMの関連について興味ある成績が報告された。まず肝移植後のPTDM発症は、移植前C型肝炎の存在と強く相関すること⁹⁾。同様のことが腎移植でも報告された。長期follow-up腎移植成績でも、HCV陽性患者はHCV陰性患者に比較し、PTDM発症は移植後3カ月、1年、3年目でも高かった²⁾。次にHCVが存在した場合、タクロリムスを基調とした免疫抑制療法を受けている腎移植患者のPTDM発症は、シクロスポリンによるそれと比べ、有意に多かったとの報告がなされた(図4)¹⁰⁾。これらは、抗HCV治療も考慮に入れたPTDM治療の重要性とともに、免疫抑制剤の選択も、PTDM発症リスクを考慮に入れて行うべきものと考えられる。最近、シクロスポリンのHCV増殖抑制作用も*in vitro*で報告されている¹¹⁾。これらのことが、PTDM発症とどのように関連するのか今後の研究が期待される。

免疫抑制剤とPTDM

グルココルチコイドが耐糖能異常を呈することはよく知られていることである^{12,13)}。このグルココルチコイド効果は用量依存性とされている¹⁴⁾(プレドニゾロン0.01 mg/kg/dayの増加はPTDM 5%リスク増、IGT 4%リスク増との報告¹⁵⁾が、また約46%前後にPTDMを発症するとの報告もある¹⁶⁾。メチルプレドニゾロン投与後2週間で75%の腎移植患者がPTDMを発症している。一方、カルシニューリンインヒビターは膵β細胞に対しての直接的なdiabetogenic factorとの報告がある¹⁷⁾。シクロスポリンとタクロリムスはともに、それぞれサイクロフィリン・FKBP12との複合体を成し、Ca²⁺-カルモジュリン(CalM)依存的に活性化されたカルシニューリン(CN)に結合し、転写因子NF-ATc(nuclear factor of activated T cell cytoplasmic component)の脱リン酸化を阻害し、インスリン遺伝子プロモーター領域刺激による遺伝子翻訳を抑制する¹⁸⁾。また、β細胞からのインスリン分泌に対する効果も、タクロリムスは臨床的有効濃度レベルで分泌抑制の報告¹⁹⁾があり、今後の検討が必要である。臨床データとして、移植症例にタクロリムス投与例と非投与例でPTDM発症を比較検討した報告では、移植後3カ月、1年、3年でタクロリムス投与例でPTDM発症が多かった²⁾。腎、肝、膵、肺、幹細胞移植

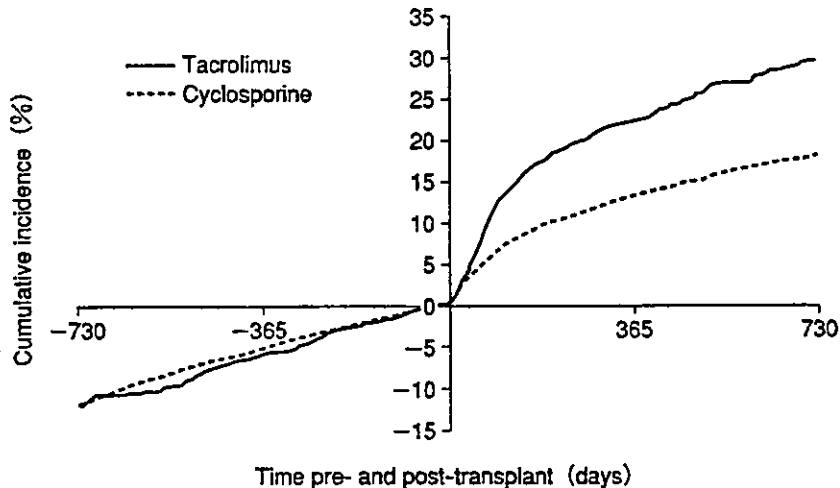


図 5 移植後の PTDM 発症に対するタクロリムスとシクロスポリンの影響

表 2 推奨される PTDM の定義と診断

1. DM(PTDM)とは:
(i) 糖尿病の症状(多飲・多尿・体重減少など)に随時血糖(静脈血) ≥ 200 mg/dl
(ii) 空腹時血糖(少なくとも8時間以上の絶食後) ≥ 126 mg/dl
(iii) 75 gOGTTで2時間血糖値 ≥ 200 mg/dl
以上のどれか一つを認めた場合, 別の日に再確認を認めた場合, 糖尿病と診断
2. 空腹時正常血糖(FPG), IFG(impaired fasting glucose), IGT(impaired glucose tolerance)とは:
(i) FPG: < 110 mg/dl = 空腹時正常血糖
(ii) IFG: 110 mg/dl \leq FPG < 126 mg/dl
(iii) IGT: 140 mg/dl \leq 2時間値 PG < 200 mg/dl (OGTT)

でもタクロリムス投与が PTDM や IGT 発症の高いリスク因子であるとの報告²⁰⁻²³⁾があり, 1年の腎移植症例ではシクロスポリンに比べて約5倍高リスクであったとされている²⁴⁾。2年間の follow-up でも, シクロスポリンに比べ70%高頻度発症であった(図5)²⁵⁾。このように, タクロリムスは diabetogenic factor であるとの報告があるが, インスリン使用が必要となくなるような PTDM もあり, また可逆的であるとの報告もあり, 今後の検討が必要である。

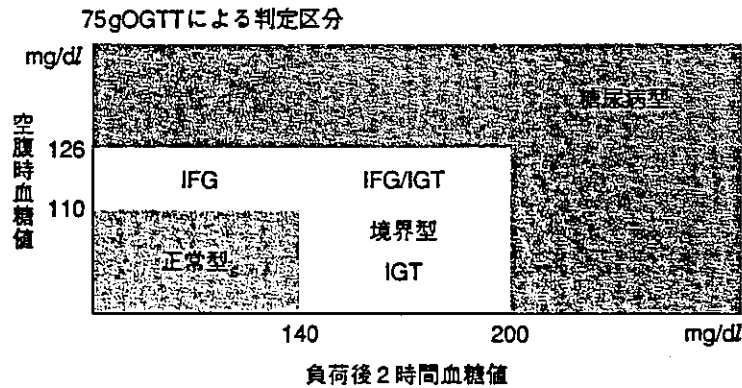
PTDM の定義

近年, 「metabolic syndrome」に表現されるように, 動脈硬化の病態の根幹に, インスリン抵抗性の存在があるとされている。したがって, 顕性の糖尿病のみならず耐糖能異常としての IGT も視野に入れた診断と治療が必要とされる。移植医療においても, PTDM が可逆性とはいえ, IGT をも考慮に入れた対策が必要である。

過去に報告された PTDM の定義「インスリン治療1カ月間以上」などは, 上記合併症を考慮に入れた病態の定義としては問題がある。ADA, WHO, IDF などの定義を考慮に入れた PTDM の定義が推奨されている(表2)。日本糖尿病学会よりの治療ガイドライン(2004~2005)も示した(表3)。

表 3 境界型の定義

境界型は75gOGTTで、糖尿病型にも正常型にも属さない血糖値を示す群である。WHO分類でのIGT^{注1)}(耐糖能異常)とIFG^{注2)}(空腹時血糖異常)がこの群に属する。



注1) IGT (impaired glucose tolerance) はWHOの糖尿病診断基準に取り入れられた分類で、空腹時126mg/dl未満、75gOGTT 2時間値140~199mg/dlの群を示す。

注2) IFG (impaired fasting glycemia: glucose) は空腹時110~125mg/dl (WHO, ADA) で、2時間値を測定した場合には140mg/dl未満 (WHO) の群を示す。

(日本糖尿病学会の治療ガイドライン(2004~2005)より引用)

移植患者の糖代謝の管理と糖尿病治療・管理

1. 移植前管理

移植前管理については、リスク因子を考慮し、一般的病歴のチェックとともにFPG < 110 mg/dlの場合は2~3年に一度、IFG(FBG: 110~126 mg/dl)またはIGT(食後2hr \geq 140, < 200 mg/dl)の場合、毎年チェックをする。家族歴、HCV感染の有無、妊娠糖尿病、CVDのリスク、年齢(>40 years)、肥満などのチェックとその指導も重要である。

2. 移植患者のモニタリング

すべての移植患者はFPGのチェックをする。特に、移植後4週間は注意深い観察が必要である。

- 1) 移植後4週間は毎週1回FPGの測定
- 2) 移植後3, 6および12カ月目にFPGとHbA_{1c}の測定
- 3) 移植1年後は1年に1回、FPGとHbA_{1c}の測定
- 4) 異常があればOGTTの施行

異常があれば、ステロイド量の減量やタクロリムスからシクロスポリンへの変更も考慮すべきと考える。

3. PTDM患者の管理

1) SMBG(自己血糖値測定)は、インスリン治療患者は保険上認められている。しかし、経口剤や食事療法のみ患者もSMBGは可能なら行ったほうがよいと考える。HbA_{1c}は最低3カ月に一度は測定すべきと考える。目標値はHbA_{1c} \leq 6.5%とされているが(日本糖尿病学会も同様の目標)、少なくとも最低レベル(<7.0%)は達成すべきである。

- 2) PTDM治療について

基本的には、PTDM の管理と治療は内分泌・糖尿病代謝の専門医の follow-up が必要と考える。移植患者は程度の差こそあれ、移植臓器障害の状態である。運動療法を含めた生活指導や薬物療法もそれを十分考慮に入れて患者指導・教育を行うべきと考える。

治療手段としては step-wise 療法を考慮すべきである。また、特に経口剤治療で注意すべき点は、腎機能障害を伴っている移植患者は、スルホニル尿素(SU)剤系による遅延性の低血糖発作やピグアナイド系(メトホルミン)などによる lactic acidosis に注意すべきと考える。高齢者、肝障害や腎障害を伴う移植患者はグリニド系製剤の投与を考慮すべきと考える。

3) その他の PTDM に伴う高血圧、高脂血症などの治療は大変重要であり、各々のガイドラインに従って治療すべきと考える。

文 献

1. Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, et al. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int* 2000 ; 57 : 307.
2. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, et al. Diabetes mellitus after transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003 ; 3 : 178.
3. Cosio FG, Pesavento TE, Osei K, et al. Post-transplant diabetes mellitus : Increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. *Kidney Int* 2001 ; 59 : 732.
4. Roth D, Milgrom M, Esquenazi V, et al. Posttransplant hyperglycemia. *Transplantation* 1989 ; 47 : 278.
5. Jindal RM, Hjelmsaeth J. Impact and management of posttransplant diabetes mellitus. *Transplantation* 2000 ; 70 : S58.
6. Miles AMV, Sumrani N, Horowitz R, et al. Diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation* 1998 ; 65 : 380.
7. Kasiske BL, Chakkera HA, Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000 ; 11 : 1735.
8. Reisaeter AV, Hartmann A. Risk factors and incidence of posttransplant diabetes mellitus. *Trans Proc* 2001 ; 33(Suppl 5A) : 8S.
9. Baid S, Cosimi AB, Farrell ML, et al. Posttransplant diabetes mellitus in liver transplant recipients : Risk factors, temporal relationship with hepatitis C virus allograft hepatitis, and impact on mortality. *Transplantation* 2001 ; 72 : 1066.
10. Bloom RD, Rao V, Weng F, et al. Association of hepatitis C with posttransplant diabetes in renal transplant patients on tacrolimus. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 1374.
11. Watashi K, et al. Cyclosporin A suppresses replication of hepatitis C virus genome in cultured hepatocytes. *Hepatology* 2003 ; 38(5) : 1282-1288.
12. Arner P, Gunnarsson R, Blomdahl, et al. Some characteristics of steroid diabetes : A study in renal transplant recipients receiving high dose corticosteroids therapy. *Diabetes Care* 1983 ; 6 : 23.
13. Friedman EA, Shyh TP, Beyer MM, et al. Posttransplant diabetes in kidney transplant recipients. *Am J Nephrol* 1985 ; 5 : 196.
14. Hjelmsaeth J, Hartmann A, Kofstad J, et al. Tapering off prednisolone and cyclosporine the first year after renal transplantation : The effect on glucose tolerance. *Nephrol Dial Transplant* 2001 ; 16 : 829.
15. Hjelmsaeth J, Hartmann A, Kofstad J, et al. Glucose intolerance after renal transplantation depends upon prednisolone dose and recipient age. *Transplantation* 1997 ; 64 : 979.
16. Gunnarsson R, Lundgren G, Magnusson G, et al. Steroid diabetes : A sign of overtreatment with steroids in the renal graft recipient? *Scand J Urol Nephrol (Suppl)* 1980 ; 54 : 135.
17. Sumrani NB, et al. Diabetes mellitus after renal transplantation in the cyclosporine era : an analysis for risk factors. *Transplantation* 1991 ; 51 : 343-347.
18. Lawrence MC, et al. Regulation of insulin gene transcription by a Da^{2+} -responsive pathway involving calcineurin and NFAT. *Mol Endocrinol* 2001 ; 15 : 1758-1767.
19. Paty BW, et al. Inhibitory effects of immunosuppressive drugs on insulin secretion from HIT15 cells and Wistar rat islets. *Transplantation* 2002 ; 73 : 353-357.

20. The U. S. Multicenter FK506 Liver Study Group. A comparison of tacrolimus(FK 506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 1110.
21. Drachenberg CB, Klassen DK, Weir MR, et al. Islet cell damage associated with tacrolimus and cyclosporine : Morphological features in pancreas allograft biopsies and clinical correlation. *Transplantation* 1999 ; 68 : 396.
22. Kur F, Reichenspurner H, Meiser BM, et al. Tacrolimus(FK 506) as primary immunosuppressant after lung transplantation. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999 ; 47 : 174.
23. Woo M, Przepiorka D, Ippoliti C, et al. Toxicities of tacrolimus and cyclosporin A after allogeneic blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997 ; 20 : 1095.
24. Pirsch J, Miller J, Deierhoi M, et al. A comparison of tacrolimus(FK 506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation : FK 506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 1997 ; 63 : 977.
25. Woodward RS, Schnitzler MA, Baty J, et al. Incidence and cost of new onset diabetes mellitus among U. S. wait-listed and transplanted renal allograft recipients. *Am J Transplant* 2003 ; 3 : 590.

総説 腎移植シリーズ

腎移植と移植臓器の動脈硬化

国立病院機構千葉東病院臨床研究センター・内科

山田 研一

日本腎臓学会誌 第46巻 第8号 別刷

(平成16年11月25日発行)

腎移植と移植臓器の動脈硬化

国立病院機構千葉東病院臨床研究センター・内科

山田 研一

はじめに

近年の移植医療では、新規の免疫抑制剤の登場、移植医療技術の進歩や患者ケアの向上に伴い、急性拒絶反応は克服できるようになり、予後改善が目覚ましいものとなった。しかし反面、感染症発症の質的な変化と同時に、長期生着に伴う慢性移植腎障害が患者 QOL 向上を阻む課題としてクローズアップされてきている。国民生活様式の欧米化に伴い生活習慣病に関連した病態がさらに加味され、慢性期の移植腎障害を複雑にしている。欧米の主たる臓器移植である腎、心、肝移植での late graft loss の頻度は年 3~5% に達する¹⁾。本 review では大別して、臓器移植に伴う免疫学的機序、特に慢性拒絶反応に伴う動脈硬化と、非免疫学的機序の関与について概説する。理解を容易にするために、ヒト臓器移植、特に心移植慢性期における慢性拒絶による冠動脈硬化の病態と、加齢に伴う動脈硬化や動脈形成後再狭窄の病態との比較を提示する(表)(鈴木らによる報告⁴⁾)。

慢性拒絶反応と動脈硬化

ここで言う「慢性拒絶反応」とは、純粋に host-anti-graft immune response による動脈や細動脈狭窄の原因となる慢性血管性拒絶反応(chronic vascular rejection)が主体となる。chronic vascular rejection の病像の実体とはどんなことだろうか。まず第一に、血管内腔の狭窄・制限が血管内膜肥厚に基因するとされる。血管内膜肥厚には血管平滑筋細胞の形質変換を伴う遊走と、増殖および細胞外基質の増生、一部白血球の遊走を認める。さらに近年の血管内視鏡による chronic vascular rejection の研究によると、adventitial scarring による動脈の拘縮(con-

表 動脈硬化の比較

	移植後冠動脈硬化	動脈形成後再狭窄	粥状冠動脈硬化
部位	びまん性、末梢性	部分的	部分的、中枢性
組織像	求心性内膜肥厚	求心性内膜肥厚	偏心性
石灰化	認められない。	認められない。	しばしば認める。
内弾性板	無変化	しばしば破裂	しばしば破裂
細胞浸潤	ときに認める。	ときに認める。	認められない。
進展速度	月単位	月単位	年単位
危険因子	不明	不明	高血圧症、糖尿病など
治療	再移植	PTCA, CABG	PTCA, CABG

(文献 4 より引用)