

**Table 1** Long-term graft survival predictors in the recipients with aged donors over 50 years by using univariate analysis

Characteristics	Graft loss		P value
	-	+	
<i>Recipient age</i>			
<30, n (%)	40 (22.9)	15 (44.1)	0.036
30–49, n (%)	89 (50.9)	13 (38.2)	
50≥, n (%)	46 (26.3)	6 (17.7)	
Male: female, n	115:60	23:11	0.828
ABO incompatible, n (%)	45 (25.7)	13 (38.2)	0.136
<i>HLA mismatch</i>			
HLA A, mean	0.74	0.59	0.235
HLA B, mean	1.05	0.89	0.158
HLA DR, mean	0.88	0.78	0.382
Preemptive KTx, n (%)	35 (20.1)	3 (9.1)	0.134
Rejection episode, n (%)	55 (31.6)	23 (71.9)	0.000
Time on dialysis (months)	45.39	44.70	0.956
Total ischemic time (min)	90.85	83.29	0.247
Warm ischemic time (min)	4.89	6.13	0.019
<i>Transplant era</i>			
1988–2000, n (%)	31 (17.7)	26 (76.5)	0.000
2001–2012, n (%)	144 (82.3)	8 (23.5)	

**Table 2** Multivariate logistic regression analysis for graft loss without the factor of transplant era (a) and with all variables (b)

Characteristics	Odds ratio	95 % CI	P value
<b>a</b>			
Recipient age <30 years	3.001	1.123–8.016	0.028
Rejection episode	4.401	1.646–11.769	0.003
<b>b</b>			
Recipient age <30 years	2.528	0.934–6.842	0.068
Rejection episode	2.670	0.921–7.737	0.070
Transplant era (before 2001)	2.161	0.038–0.348	0.000

and glomerular global sclerosis score were significantly higher in aged kidney grafts. Thus, significant age-related changes were detectable in kidney grafts before transplantation from old donors. In the 1-month protocol biopsies, glomerular hypertrophy was detected in young recipients who received kidney grafts from older donors (Fig. 4b). In contrast, when the aged kidney grafts were transplanted into old recipients, no increase in glomerular hypertrophy was observed.

## Discussion

The effects of donor–recipient age difference and graft survival in living-donor KTx were reported [10, 11]. The

results were controversial, and these reports included a range of recipient ages. Our study examined the effects of recipient age coupled with donor age in living-donor KTx and demonstrated that aged kidney grafts affected long-term graft survival in young recipients. Recent reports showed the similar results in living-donor KTx [12, 13]. Living-donor KTx is prevalent in Japan; chances for young recipients to receive kidney grafts from deceased young donors are few. Notably, the reduction in graft survival was particularly apparent after 9 years following transplantation.

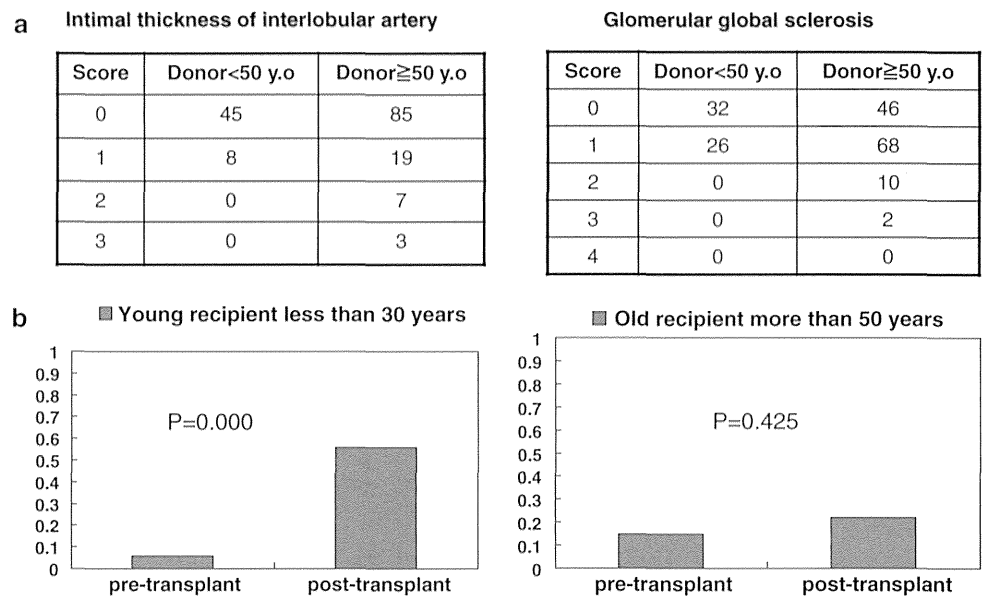
When aged kidney grafts were transplanted, young recipient age and rejection episode were significant predictors of graft loss in living-donor KTx. Young recipients had shorter duration of hemodialysis, and they may be immunologically healthier, capable of eliciting a stronger immuno-reaction to donor antigens [14]. Age is inversely correlated with the function of antigen-presenting cells, such as dendritic cells [15]. In addition, aged kidney grafts increased immunogenicity, leading to rejection [16]. In the present study, the donors for 99 % of young recipients with aged kidney grafts were their parents. Parental donors are associated with a higher relative risk of rejection [14]. Although data on the type and severity of the rejection episodes or the treatment and subsequent outcome were not included in the present study, these occurrences resulted in the deterioration of the kidney graft function in young recipients.

In addition to immunological damage to the grafts, non-immunological mechanisms play a role in the pathogenesis of graft loss [17]. The number of nephrons decreases with age [18, 19], and this affects long-term graft survival [20, 21]. Our study showed that significant age-related changes were detected in aged kidney grafts before transplantation. Thus, it is possible that nephron mass reduction and age-related changes in young recipients, who have relatively higher metabolism and muscle, led to glomerular hypertrophy observed at the 1-month protocol biopsies in our study. Unfortunately, biopsies could not be performed in all recipients because of complications and/or bleeding tendencies. Therefore, histological data could not be analyzed with graft survival. However, this is the first report to investigate the relationship between the age-related changes of the grafts and graft survival in young recipients.

Considering the recent advances in immunosuppressive therapy, early transplant era is the strongest factor associated with poorer functional outcomes also in the present study; still, young recipient age and rejection episode were of borderline significance. Further studies will be necessary to verify the effect of donor age on outcomes of young recipients with the recent immunosuppressive therapy.

In conclusion, aged kidney grafts affected long-term graft survival in young recipients. With the current lack of

**Fig. 4** a Age-related changes in kidney grafts pre-transplant. b Glomerular hypertrophy at the 1 month post-transplantation



organs, we should not limit the opportunities of KTx for young recipients from older donors. However, we may need to improve the long-term graft survival with the usage of angiotensin receptor blockers or angiotensin-converting enzyme inhibitors to reduce glomerular hypertrophy. Powerful immunosuppressive therapy may also help to reduce the rejection rate in young recipients with aged kidney grafts. Furthermore, drug monitoring is essential for young recipients who have a relatively high risk of drug non-adherence.

**Conflict of interest** None.

## References

- Morales JM, Marcén R, del Castillo D, Andres A, Gonzalez-Molina M, Oppenheimer F, Serón D, Gil-Vernet S, Lampreave I, Gainza FJ, Valdés F, Cabello M, Anaya F, Escuin F, Arias M, Pallardó L, Bustamante J (2012) Risk factors for graft loss and mortality after renal transplantation according to recipient age: a prospective multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 27(Suppl 4):iv39–iv46. doi:10.1093/ndt/gfs544
- Rodelo JR, Nieto-Ríos JF, Serna-Higuera LM, Henao JE, García A, Reino AC, Tobón JC, Arbeláez M (2013) Survival of renal transplantation patients older than 60 years: a single-center experience. *Transplant Proc* 45:1402–1409. doi:10.1016/j.transproceed.2012.10.053
- Heldal K, Leivestad T, Hartmann A, Svendsen MV, Lien BH, Midtvedt K (2008) Kidney transplantation in the elderly—the Norwegian experience. *Nephrol Dial Transplant* 23:1026–1031
- Mezrich JD, Pirsch JD, Fernandez LA, Foley DP, Bellingham JM, Odorico JS, Levenson GE, Munoz-Del-Rio A, Sollinger HW, Kaufman DB, D'Alessandro AM (2012) Differential outcomes of expanded-criteria donor renal allografts according to recipient age. *Clin J Am Soc Nephrol* 7:1163–1171. doi:10.2215/CJN.00150112
- Cassini MF, Cologna AJ, Tucci S Jr, Reis RB, Rodrigues AA Jr, Suaid HJ, Martins AC (2010) Why not to use kidney grafts from elderly donors. *Transplant Proc* 42:417–420. doi:10.1016/j.transproceed.2010.01.030
- Basar H, Soran A, Shapiro R, Vivas C, Scantlebury VP, Jordan ML, Gritsch HA, McCauley J, Randhawa P, Irish W, Hakala TR, Fung JJ (1999) Renal transplantation in recipients over the age of 60: the impact of donor age. *Transplantation* 67:1191–1193
- Laging M, Kal-van Gestel JA, van de Wetering J, Ijzermans JN, Weimar W, Roodnat JI (2012) The relative importance of donor age in deceased and living donor kidney transplantation. *Transpl Int* 25:1150–1157. doi:10.1111/j.1432-2277.2012.01539.x
- Saito K, Nakagawa Y, Suwa M, Kumagai N, Tanikawa T, Nishiyama T, Ueno M, Gejyo F, Nishi S, Takahashi K (2006) Pinpoint targeted immunosuppression: anti-CD20/MMF desensitization with anti-CD25 in successful ABO-incompatible kidney transplantation without splenectomy. *Xenotransplantation* 13:111–117
- McLachlan MS, Guthrie JC, Anderson CK, Fulker MJ (1977) Vascular and glomerular changes in the ageing kidney. *J Pathol* 121:65–78
- Ferrari P, Lim W, Dent H, McDonald SP (2011) Effect of donor-recipient age difference on graft function and survival in live-donor kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 26:702–708. doi:10.1093/ndt/gfq383
- Lee YJ, Chang JH, Choi HN, Jung JY, Kim YS, Chung WK, Park YH, Lee HH (2012) Donor-recipient age difference and graft survival in living donor kidney transplantation. *Transplant Proc* 44:270–272. doi:10.1016/j.transproceed.2011.12.013
- Chang P, Gill J, Dong J, Rose C, Yan H, Landsberg D, Cole EH, Gill JS (2012) Living donor age and kidney allograft half-life: implications for living donor paired exchange programs. *Clin J Am Soc Nephrol* 7:835–841. doi:10.2215/CJN.09990911
- Sapir-Pichhadze R, Young A, Joseph Kim S (2013) Living donor age and kidney transplant outcomes: an assessment of risk across the age continuum. *Transpl Int* 26:493–501. doi:10.1111/tri.12069 Epub 2013 Feb 6
- Lim WH, Chang SH, Coates PT, McDonald SP (2007) Parental donors in live-donor kidney transplantation associated with increased rejection rates and reduced glomerular filtration rates. *Transplantation* 84:972–980

15. Della Bella S, Bierti L, Presicce P, Arienti R, Valenti M, Saresella M, Vergani C, Villa ML (2007) Peripheral blood dendritic cells and monocytes are differently regulated in the elderly. *Clin Immunol* 122:220–228
16. de Fijter JW, Mallat MJ, Doxiadis II, Ringers J, Rosendaal FR, Claas FH, Paul LC (2001) Increased immunogenicity and cause of graft loss of old donor kidneys. *J Am Soc Nephrol* 12:1538–1546
17. Barrientos A, Portolés J, Herrero JA, Torralbo A, Prats D, Gutierrez-Millet V, Blanco J (1994) Glomerular hyperfiltration as a nonimmunologic mechanism of progression of chronic renal rejection. *Transplantation* 57:753–756
18. Nyengaard JR, Bendtsen TF (1992) Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man. *Anat Rec* 232:194–201
19. Hoy WE, Hughson MD, Bertram JF, Douglas-Denton R, Amann K (2005) Nephron number, hypertension, renal disease, and renal failure. *J Am Soc Nephrol* 16:2557–2564
20. Mackenzie HS, Tullius SG, Heemann UW, Azuma H, Rennke HG, Brenner BM, Tilney NL (1994) Nephron supply is a major determinant of long-term renal allograft outcome in rats. *J Clin Invest* 94:2148–2152
21. Mackenzie HS, Azuma H, Rennke HG, Tilney NL, Brenner BM (1995) Renal mass as a determinant of late allograft outcome: insights from experimental studies in rats. *Kidney Int Suppl* 52:S38–S42



## Investigation of Urinary Angiotensinogen in Renal Transplant Recipients

T. Naganuma, Y. Takemoto, S. Maeda, Y. Maeda, N. Kuwabara, J. Uchida, and T. Nakatani

---

### ABSTRACT

**Background.** Recent studies have indicated that angiotensinogen (AGT) is also locally produced in the kidney and that urinary AGT is a marker of local renal renin-angiotensin system activation. Because urinary AGT levels are significantly higher in patients with chronic kidney disease (CKD) than in patients without CKD and correlate with urinary albumin and other levels, urinary AGT is increasingly recognized as a marker for CKD monitoring, prognosis, and treatment. In this study, we investigated urinary AGT levels in renal transplant recipients.

**Methods.** Among the patients who were treated as outpatients at the Department of Urology of Osaka City University Hospital from March 2012 to April 2013, 146 stable renal transplant recipients and 50 donors who gave informed consent were studied. Urinary AGT and creatinine (Cr) levels were measured. The urinary AGT-to-Cr ratio was calculated, and its correlation with clinical parameters was examined.

**Results.** The urinary AGT-to-Cr ratio of the renal transplant recipients was significantly higher than that of the renal transplant donors ( $P = .0143$ ). Furthermore, the urinary AGT-to-Cr ratio had a significantly positive correlation with the urinary albumin-to-Cr ratio (ACR;  $r = 0.39, P < .0001$ ), while on the other hand, it had a significantly negative correlation with estimated glomerular filtration rate (eGFR;  $r = -0.31, P = .0002$ ). Multiple linear regression analysis of factors associated with eGFR showed that urinary AGT was a significant and independent factor after adjusting for age, sex, and ACR.

**Conclusions.** Our results indicated that urinary AGT levels were elevated in renal transplant recipients. In addition, urinary AGT significantly correlated with renal function and degree of albuminuria.

---

**T**HE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM (RAS) in the kidney, which is independent of the systemic circulation, has been recently shown to be involved in the onset and progression of renal impairment in various pathologic conditions [1]. In the treatment of chronic kidney disease (CKD), it is desirable to monitor the changes in intrarenal RAS activity, but it cannot be done by conventional methods such as blood tests of renin activity and angiotensin II levels. Recent studies have indicated that angiotensinogen (AGT) is also locally produced in the kidney and that urinary AGT is a marker of local renal RAS activation [1]. Because urinary AGT levels are significantly higher in patients with CKD than in those without CKD and correlate with urinary albumin levels, urinary AGT is increasingly recognized as a marker for CKD monitoring, prognosis, and treatment [2]. In this study, we investigated urinary AGT levels in renal transplant recipients.

### METHODS

#### Study Participants

This was a cross-sectional study of 146 consecutive adult renal transplant recipients conducted at Osaka City University Hospital. The subjects were selected from the total population of renal transplant recipients ( $n = 168$ ) who had been treated at Osaka City University Hospital from March 2012 to April 2013. Of the 168

---

From the Department of Urology, Osaka City University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan.

This work was supported by grants from the Osaka Medical Research Foundation for Incurable Diseases.

Address reprint requests to Toshihide Naganuma, MD, Department of Urology, Osaka City University Medical School, 1-4-3 Asahi-machi, Abeno-ku, Osaka, 545-8585, Japan. E-mail: spxd48k9@aria.ocn.ne.jp

**Table 1. Baseline Characteristics of Renal Transplant Recipients and Control Subjects<sup>a</sup>**

Variable	Recipients (n = 146)	Control (n = 50)	P value
Age (years)	52.3 ± 12.7	62.2 ± 10.8	<.0001
Gender (males), n (%)	93 (63.7%)	21 (42.0%)	.0135
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	46.9 ± 12.7	51.9 ± 11.3	.0426
Hemoglobin (mg/dL)	12.4 ± 1.6	13.9 ± 1.2	<.0001
Systolic blood pressure (mm Hg)	124.7 ± 13.9	123.6 ± 14.3	NS
Diastolic blood pressure (mm Hg)	74.4 ± 10.6	75.0 ± 9.0	NS
HbA1c (%)	5.4 ± 0.7	5.3 ± 0.36	NS
ACR (mg/g-Cre)	149.3 ± 486.2	39.9 ± 96.3	<.0001

Abbreviations: eGFR, estimated glomerular filtration rate; ACR, urinary albumin-to-creatinine ratio; HbA1c, hemoglobin A1c; NS, not significant.

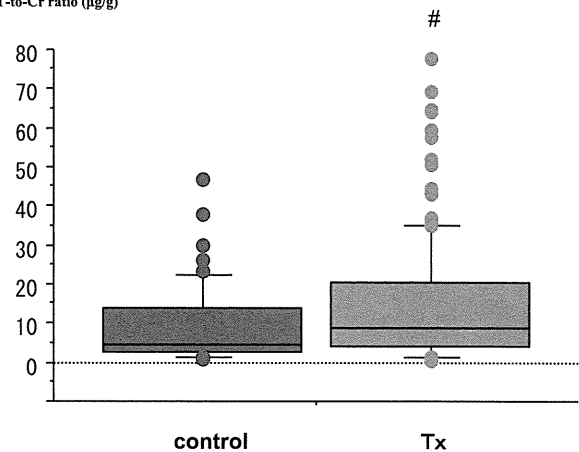
<sup>a</sup>Values are expressed as the means ± standard deviations.

renal transplant recipients, 17 were excluded because of post-transplant duration less than 6 months, acute or chronic infection, chronic inflammatory disease, or malignant disease. Five patients declined to participate, and the remaining 146 patients were studied. As the controls, 50 renal transplant donors were studied. All subjects gave informed consent for participation in the study. The demographic and basic clinical data are given in Table 1.

### Measurements

Subjects were admitted at 8:30 AM to our clinical research unit without taking immunosuppressive medications after an 8- to 12-hour overnight fasting period, and fasting blood samples were drawn. The estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated using the equation of the Japanese Society of Nephrology. The formula was as follows:  $194 \times (\text{age})^{-0.287} \times (\text{serum creatinine})^{-1.094}$ , including a correction factor of 0.739 for women [3]. Blood pressure was reported as the average of 5 automated measurements taken at 3-minute intervals. Urinary AGT levels of spot urine samples obtained from these outpatients were measured using a commercially available kit by a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay method (IBL, Fujioka, Japan), as reported previously, which had intra- and interassay coefficients of variation of 4.4 and 4.3%, respectively [4]. The urinary AGT-to-creatinine ratio ( $\mu\text{g/g-Cre}$ ) was calculated. The urinary albumin-to-creatinine ratio (ACR;  $\text{mg/g-Cre}$ ) was also calculated.

UAGT-to-Cr ratio ( $\mu\text{g/g}$ )



**Fig 1.** Comparison of urinary angiotensinogen (AGT) between renal transplant recipients and control subjects. # vs control ( $P = .0143$ ).

### Statistical Analysis

Data were summarized as a percentage or as means ± standard deviations, as appropriate. Categorical variables were compared using  $\chi^2$  analysis. Relationships between 2 variables were determined by linear regression analysis using regression coefficient ( $r$ ). Multiple regression analysis was used to assess the influence of variables associated with eGFR. Urinary AGT and ACR were used after log transformation in these analyses. Gender was represented by dummy variables (0 = male, 1 = female) in the analysis.  $P$  values < .05 were considered statistically significant. These results were obtained using Stat View V Statistical Software (SAS Institute Inc, Cary, North Carolina, United States).

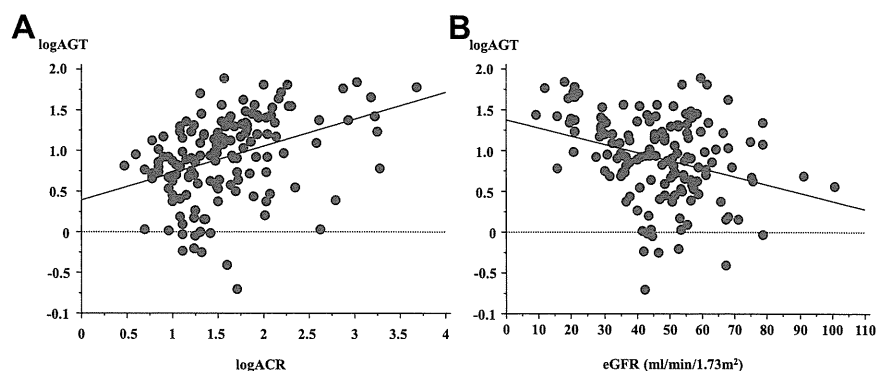
## RESULTS

### Comparison of Urinary AGT Between Renal Transplant Recipients and Control Subjects

Urinary AGT levels were significantly higher in the renal transplant recipients than in the control subjects ( $14.49 \pm 15.36$  vs  $9.33 \pm 10.24$ ,  $P = .0143$ ; Fig 1).

### Relationships Between Urinary AGT and Clinical Parameters

As shown in the Fig 2a, there was a significant positive correlation between urinary AGT and urinary albumin, and



**Fig 2.** (A) Relationship between urinary angiotensinogen (AGT) and urinary albumin ( $r = 0.39$ ,  $P < .0001$ ). (B) Relationship between urinary AGT and estimated glomerular filtration rate (eGFR;  $r = -0.31$ ,  $P = .0002$ ).

**Table 2. Multiple Regression Analysis of Factors Associated With eGFR in Renal Transplant Recipients**

Variable	Unit increase	Univariate	Adjusted for age and gender	Adjusted for all factors
log AGT	1 log	-0.31 <sup>a</sup>	-0.32 <sup>b</sup>	-0.18 <sup>c</sup>
Age	1 y		0.06	0.04
Gender	Male vs females		-0.10	-0.05
log ACR	1 log			-0.35 <sup>b</sup>
$R^2$		0.10 <sup>a</sup>	0.11 <sup>a</sup>	0.21 <sup>b</sup>

Abbreviation:  $R^2$ , coefficient of determination.

<sup>a</sup> $P < .001$ .

<sup>b</sup> $P < .0001$ .

<sup>c</sup> $P < .05$ .

as shown in the Fig 2b, a significant negative correlation between urinary AGT and eGFR.

#### Multiple Linear Regression Analysis of Factors Associated With eGFR in Renal Transplant Recipients

Multiple linear regression analysis of variables associated with eGFR showed that urinary AGT was a significant and independent factor after adjusting for age, sex, and ACR (Table 2).

#### DISCUSSION

In this study, we found that urinary AGT levels were significantly higher in the renal transplant recipients than in the control subjects. There was a positive correlation between urinary AGT and ACR and a negative correlation between urinary AGT and eGFR. In addition, urinary AGT was a significant and independent factor after adjusting for age, sex, and ACR. Our results indicated that urinary AGT levels were elevated in renal transplant recipients and that urinary AGT significantly correlated with renal function and degree of albuminuria.

Recent reports have shown that urinary AGT is increased in patients with CKD [5,6], hypertension [7], diabetic nephropathy [8], IgA nephropathy [9], glomerulonephritis [10], obstructive nephropathy [11], and other conditions, suggesting that it may be used as a marker to evaluate the progression of impaired renal function. Our results also showed that urinary AGT levels were elevated in renal transplant recipients and that urinary AGT had a negative correlation with eGFR, suggesting an association with impaired renal function. We also found that urinary AGT had a positive correlation with urinary ACR, which is a marker of renal function prognosis [12]. Furthermore, our multiple linear regression analysis of factors associated with eGFR showed that urinary AGT was a significant factor independent of ACR, indicating that urinary AGT could be used as a marker to evaluate impaired renal function

independent of ACR. Moreover, it has been recently reported that urinary AGT levels increase before the appearance of albuminuria in animal experiments of type I diabetes [13], suggesting that urinary AGT could be an earlier marker of renal impairment compared to albuminuria. Longitudinal studies must be made to investigate the clinical significance of urinary AGT in renal transplant recipients.

#### REFERENCES

- [1] Kobori H, Prieto-Carrasquero MC, Ozawa Y, Navar LG. AT1 receptor mediated augmentation of intrarenal angiotensinogen in angiotensin II-dependent hypertension. *Hypertension* 2004;43(5):1126-32.
- [2] Kobori H, Navar LG. Urinary angiotensinogen as a novel biomarker of intrarenal renin-angiotensin system in chronic kidney disease. *Int Rev Thromb* 2011;6(2):108-16.
- [3] Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009;53(6):982-92.
- [4] Katsurada A, Hagiwara Y, Miyashita K, Satou R, Miyata K, Ohashi N, et al. Novel sandwich ELISA for human angiotensinogen. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;293(3):F956-60.
- [5] Kobori H, Ohashi N, Katsurada A, Miyata K, Satou R, Saito T, et al. Urinary angiotensinogen as a potential biomarker of severity of chronic kidney diseases. *J Am Soc Hypertens* 2008;2(5):349-54.
- [6] Mills KT, Kobori H, Hamm LL, Alper AB, Khan IE, Rahman M, et al. Increased urinary excretion of angiotensinogen is associated with risk of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(8):3176-81.
- [7] Kobori H, Alper AB Jr, Shenava R, Katsurada A, Saito T, Ohashi N, et al. Urinary angiotensinogen as a novel biomarker of the intrarenal renin-angiotensin system status in hypertensive patients. *Hypertension* 2009;53(2):344-50.
- [8] Sawaguchi M, Araki SI, Kobori H, Urushihara M, Haneda M, Koya D, et al. Association between urinary angiotensinogen levels and renal and cardiovascular prognoses in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* 2012;3(3):318-24.
- [9] Jang HR, Kim SM, Lee YJ, Lee JE, Huh W, Kim DJ, et al. The origin and the clinical significance of urinary angiotensinogen in proteinuric IgA nephropathy patients. *Ann Med* 2012;44(5):448-57.
- [10] Urushihara M, Kondo S, Kagami S, Kobori H. Urinary angiotensinogen accurately reflects intrarenal renin-angiotensin system activity. *Am J Nephrol* 2010;31(4):318-25.
- [11] Taranta-Janusz K, Wasilewska A, Debek W, Filonowicz R, Michaluk-Skutnik J. Urinary angiotensinogen as a novel marker of obstructive nephropathy in children. *Acta Paediatr* 2013;102(9):e429-33.
- [12] Verhave JC, Gansevoort RT, Hillege HL, Bakker SJ, De Zeeuw D, de Jong PE. An elevated urinary albumin excretion predicts de novo development of renal function impairment in the general population. *Kidney Int Suppl* 2004;(92):S18-21.
- [13] Kamiyama M, Zsombok A, Kobori H. Urinary angiotensinogen as a novel early biomarker of intrarenal renin-angiotensin system activation in experimental type 1 diabetes. *J Pharmacol Sci* 2012;119(4):314-23.

## 【腎移植患者におけるメタボリック症候群のマネジメント】

### Management of Metabolic Syndrome in Kidney Transplantation

聖マリアンナ医科大学 腎臓・高血圧内科

谷澤 雅彦、柴垣 有吾

#### 【はじめに】

メタボリック症候群 (MS: Metabolic Syndrome) は肥満 (主に内臓脂肪型)・高血圧・脂質異常症・耐糖能障害で構成され、特に肥満によるインスリン抵抗性、慢性炎症がその病態の主因である。MS は 1988 に始めて提唱された概念であり (Reaven GM, et al. Diabetes. 1988; 37: 1595-1607.)、欧米はもとより本邦においてもその有病率は増加の一途をたどっている。MS は糖尿病・心血管疾患 (CVD: Cardio Vascular Disease)・死亡のリスクとなり (Gami AS, et al. J Am Col Cardiol. 2007; 49: 403-414.)、また腎臓に特化すると蛋白尿出現や腎機能低下に関連しており、慢性腎臓病: CKD Chronic Kidney Disease への進展のリスクである (Chen J, et al. Ann Intern Med. 2004; 140: 167-174.)。

腎移植患者の予後を大きく規定する CVD 発症、移植腎機能障害、死亡には MS が大きく関わり、また免疫抑制薬が MS のいずれの構成病態にも加重的に作用している (図 1)。本稿では腎移植における MS についての特徴、管理、免疫抑制薬の関与についてレシピエントのみならず、生体腎移植が大多数を占める本邦の移植事情も鑑み、生体腎ドナーの MS についても考察する。

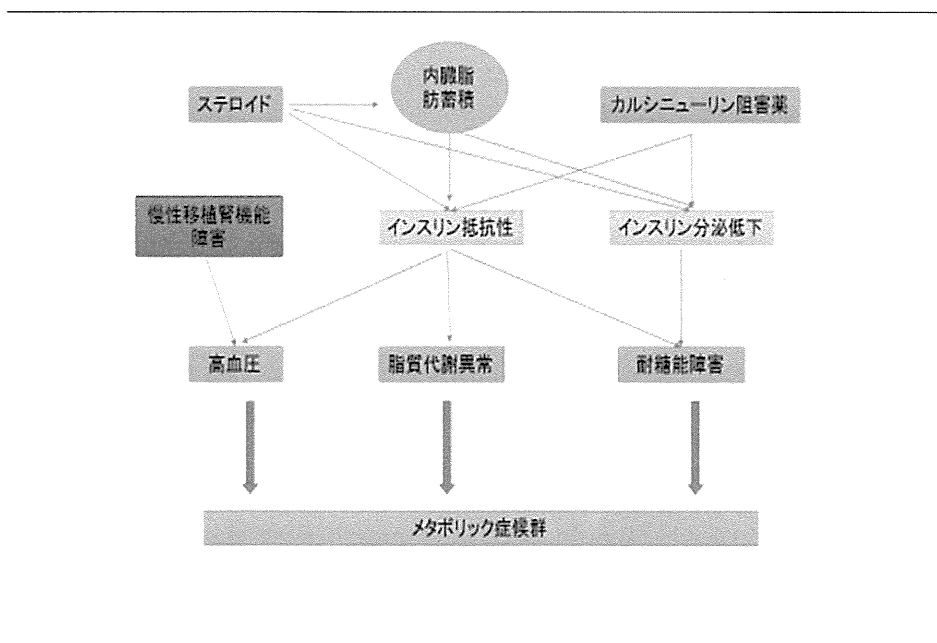


図 1. 腎移植後メタボリック症候群の成因 (日本臨床腎移植学会 ガイドライン作成委員会編集. 腎移植後 内科・小児科系合併症の診療ガイドライン 2011)

【メタボリック症候群の診断】

現在世界中および本邦で使用されている基準としては、Third Adult Treatment Panel III of the National Cholesterol Education Program (NCEP-ATPⅢ) (Circulation. 2005; 112: 285-290.)、international Diabetes Federation (IDF) (Alberti KG, et al. Diabet Med. 2006; 23: 469-480.)、日本内科学会を中心とした 8 学会の代表からなる合同委員会により作成された基準 (日本内科学会誌. 2005; 94: 794-809.) 等がある。様々な報告で有病率が異なるのは、MS の診断基準の相違と人種間による有病率の差による。各々の定義と各項目の基準を表 1 に示す。

表 1. メタボリック症候群の定義

	日本内科学会.他	IDF	NCEP-ATPⅢ
定義	中心性肥満 (下記肥満) が必須 上記を除く 4 項目から 2 項目以上	中心性肥満 (下記肥満) が必須 上記を除く 4 項目から 2 項目以上	以下 5 項目のうち 3 項目以上
肥満	ウエスト周囲径 (男性) $\geq 85\text{cm}$ (女性) $\geq 90\text{cm}$	ウエスト周囲径 (日本人用) (男性) $\geq 85\text{cm}$ (女性) $\geq 90\text{cm}$	ウエスト周囲径 (男性) $\geq 102\text{cm}$ (女性) $\geq 88\text{cm}$  アジア人用 (男性) $\geq 90\text{cm}$ (女性) $\geq 80\text{cm}$
TG	$\geq 150 \text{ mg/dl}$ または薬物治療中	$\geq 150 \text{ mg/dl}$ または薬物治療中	$\geq 150 \text{ mg/dl}$ または薬物治療中
HDL-C	$<40 \text{ mg/dl}$ または薬物治療中	(男性) $<50 \text{ mg/dl}$ (女性) $<40 \text{ mg/dl}$ または薬物治療中	(男性) $<50 \text{ mg/dl}$ (女性) $<40 \text{ mg/dl}$ または薬物治療中
血圧	$\geq 130/85 \text{ mmHg}$ または薬物治療中	$\geq 130/85 \text{ mmHg}$ または薬物治療中	$\geq 130/85 \text{ mmHg}$ または薬物治療中
空腹時血糖	$\geq 110 \text{ mg/dl}$ または薬物治療中	$\geq 100 \text{ mg/dl}$ または 2 型糖尿病 または薬物治療中	$\geq 100 \text{ mg/dl}$ または薬物治療中

※本邦および IDF の基準は中心性肥満が必須項目となっているが、ATP-Ⅲの基準は上記 5 項目が同列に扱われている。



### 【移植後 MS の診断にはどの診断基準が適しているか？】

移植後 MS を正確に捉えるためには、中心性肥満を必須項目としている IDF（本邦の基準も含め）の基準の方が、NCEP-ATPⅢの基準（中心性肥満が必須項目ではない）に比べ、移植後の病態生理的な整合性および診断適合率が高いことが、①BMI が高くなるほど（肥満）、移植後の MS 自体の診断および各構成因子を有する割合が増加すること（Armstrong KA, et al. Am J Transplant. 2005; 5: 2710-2718.）、②移植後 MS のインスリン抵抗性や CRP を加味した検討（Sharif A, et al. Transplantation. 2010; 89: 347-352.）によって、適切であると考察されている。本邦の MS 診断基準は中心性肥満を必須項目としており、移植後患者を管理していく上で、定期的な腹囲測定や体重測定の毎回の外来での測定の徹底はリスクの同定と介入点を見出すためにも非常に重要であると考えられる（日本臨床腎移植学会 ガイドライン作成委員会編集. 腎移植後 内科・小児科系合併症の診療ガイドライン 2011）。

### 【腎移植レシピエントにおけるメタボリック症候群】

#### ① 移植前（透析期）のメタボリック症候群が与える影響

移植前に存在する MS が移植後の NODAT（New Onset Diabetes After Transplantation：移植後発症糖尿病）や CVD、腎機能等に与える影響を観察した報告は多くないが、Bayer ND.らは、米国 640 人の非糖尿病の腎移植患者の調査で、移植時の MS が移植後 1 年の NODAT 発症に関連しており（Adjusted HR: 1.34）、特に MS の構成因子の中では低 HDL コレステロール血症が独立して NODAT 発症に関連していたと報告した。この報告では移植時に MS と診断されていたのは 57.2%とかなり高率であり、MS であった患者の 34.4%が NODAT に進展した（Bayer ND. Et al. Transplantation. 2010; 90: 861-866.）。Bonet J.らはスペインの 383 人の非糖尿病の腎移植患者で、移植前の MS の患者は移植後 6 か月後の NODAT の発生率は 2.6 倍高かったと結論づけており、移植前（透析期）の MS の有病率は 30.4%、移植後 6 か月の MS の有病率は 25.8%と増加はしなかったものの、移植後 6 か月で 13%のレシピエントが NODAT を発症したと報告している（Bonet J, et al. Diabetes Metab Syndr Obes. 2013; 18: 339-346.）。

移植前の MS が NODAT 発症に有意に関連するために、移植後の合併症管理を行う上で重要な predictor となると考えられる。

#### ② 移植後のメタボリック症候群

本邦からの報告では、長沼らは移植後平均約 70 か月での MS の有病率を 15.8%（IDF の基準で腹囲を男性  $\geq 85\text{cm}$ 、女性  $\geq 90\text{cm}$  としたもの  $\approx$  日本の基準にほぼ近い）と報告し、特に男性 23.4%、女性 2.7%と男性で顕著に認められた（Naganuma T, et al. Nephrology. 2007; 12: 413-417.）。岸川らは移植後平均 46.7 か月での MS の有病率を 14.9%（NCEP-ATP

Ⅲの基準で腹囲を BMI で代用したもの) と報告し (Kishikawa H, et al. *Transplant Proc.* 2009; 41: 181-183.) ている。本邦の一般人口のメタボリック症候群 (が強く疑われる者) の頻度は、全体で 18.0%、男性で 28.8%、女性で 10.4%であり (厚生労働省 平成 23 年国民健康・栄養調査報告)、本邦の移植患者の MS の頻度は一般人口と比して高くないことがわかる。

一方で、欧米からは複数報告があり、De Vries AP. らはオランダの腎移植患者 606 人の移植後中央値 6 年での MS の有病率は 63% (de Vries AP, et al. *Am J Transplant.* 2004; 4: 1675)、Courivaud C. らはフランスの腎移植患者 337 人の移植後 1 年での MS の有病率は 32% (Courivaud C, et al. *Transplantation.* 2007; 83: 1577-1581.) であった。移植後期間、人種や MS の定義などによってばらつきはあるが、移植後の MS の有病率は移植後 1~8 年で概ね 30%~60%と本邦と比較すると圧倒的に高いことがわかる。

上記は移植後のある一時点での MS の横断的な有病率を示してきたが、移植後経時的に MS はどのように増加あるいは減少するのであろうか。そもそも移植に伴う MS は図 1 で示した通り、一般人口が有するリスク因子に移植特有の免疫抑制薬の影響や移植腎機能障害などが加重的に作用して発生する。つまり移植後には MS は通常増加すると考えられる。実際に Ozdemir FN. らはトルコ人 112 人の腎移植患者で移植前 10.7%であった MS の有病率が移植後 1 年では 28.6%に増加することを示し (Ozdemir FN, et al. *Transplant Proc.* 2009; 41: 2808-2810.) (=透析期から移植後に増加)、Porrini E. らはスペインの 230 人の腎移植患者で移植後 1 年時点での MS の有病率が 22.6%であったが、わずかその 6 か月後 (移植後 18 ヶ月後) には 37.7%まで上昇したことを報告した (Porrini E, et al. *Am J Kidney Dis.* 2006; 48: 134-142.) (=移植後早期では増加)。一方で、Israni AK, らは、米国および欧州の 2253 人の非糖尿病腎移植患者を後ろ向きに観察した大規模研究 (PORT study: Israni AK, et al. *Am J Transplant.* 2010; 10: 338-353. のサブ解析) では、移植後 12-24 か月での MS の有病率は 39.8%に対し、36-48 か月では 35.4%と軽度の低下を見せた (Israni AK, et al. *Transplant Int.* 2012; 25: 748-757.) (=移植後中期以降は横ばい~低下)。観察研究であり移植後に MS に対してどのような介入が行われたかは不明であるが、上記試験から推察するに、ステロイドの使用量および CNI の濃度は移植後早期であるほど高く、また尿毒症の改善に伴う食欲上昇などの影響で、移植後早期から数年は MS 進展のリスクが高い時期であるが、免疫抑制薬の用量適正化および減量を行う中長期では MS の有病率は安定すると考えられる。しかし本邦の移植後レシピエントの MS は欧米諸国と比較すると圧倒的に少なく、特徴が大きく異なる可能性が高く、今後本邦における大規模な調査が望まれる。

続いて、移植後の MS が移植後のグラフト機能や CVD、NODAT 発症にその程度寄与しているかどうかを前述の研究より抜粋する。有名であるのは de Vries AP. らの報告で、中期的な移植腎機能障害は MS の構成因子の中でも中性脂肪と収縮期血圧のみが独立して関連していたと報告した (de Vries AP, et al. *Am J Transplant.* 2004; 4: 1675)。引き続き各論

の項で述べるが MS の各因子自体もグラフト機能や CVD、生命予後などのアウトカムへ濃厚に関連しているが、MS という疾患概念そのものもほとんどの研究でアウトカムへの独立したリスクとして同定されている。PORT study のサブ解析では移植後 12 か月時点での MS が、NODAT 発症、生着率、CVD 発症の独立した危険因子として示され (Israni AK, et al. *Transplant Int.* 2012; 25: 748-757.)、Porrini E,らは移植後 12 か月時点での MS がグラフトロス、移植腎機能障害、NODAT 発症、死亡に有意に関連していたと報告した (Porrini E, et al. *Am J Kidney Dis.* 2006; 48: 134-142.)。

つまり、移植後 MS は本邦においては有病率は低い可能性が高いが、移植後増加する病態であり注意を要する。また MS 自体も腎移植予後で重要な、移植腎機能・NODAT 発症・CVD 発症に有意に関連しており、移植後の MS の管理は非常に重要である。以下に MS 構成因子について、特徴および管理について述べる。

### 【各論① 肥満】

#### ① 移植前（透析期）の肥満が与える影響

血液透析患者においては、“obesity paradox”あるいは“dialysis paradox”という概念があり、一般人口や CKD 保存期、移植後の患者とは異なり、体重の重い患者の方が死亡率が低いという現象が多国間大規模観察研究 (DOPPS) で証明されている (NDT. 2001; 16: 2386-94.)。この理由は透析間の血行動態の安定や良好な栄養状態が関連しているとされている。この透析期の“obesity paradox”の carry-over-effect が移植後にも影響し、透析期の低体重が移植後 12 ヶ月の死亡率の高さに影響していた (Transplantation. 2007; 84: 981-987.) という報告もある。

例え肥満患者であっても腎移植を行った方が、そのまま透析を継続する患者と比較して優位に生命予後が改善することから、肥満自体で腎移植を行うことの禁忌事項とはならないが、米国のレシピエント候補者の評価ガイドラインでは、術前の高い BMI が周術期合併症や移植腎機能に影響を来すために、術前の BMI の目標値を < 30 kg/m<sup>2</sup> としている (Kasiske BL, et al. *Am J Transplant.* 2001; 2: 5-95.)。日本人と欧米人では肥満の有病率が圧倒的に異なるために、そのまま参考にすることは難しいが、実際の本邦の新規導入血液透析患者の平均 BMI は 22.5 kg/m<sup>2</sup> であり (わが国の慢性透析療法の現況 2007 年末の慢性透析患者に関する基礎集計)、米国の USRDS での新規導入血液透析患者のデータでは平均 BMI 28.8 kg/m<sup>2</sup> であったことから (ST. Peter, et al. *BMC Nephrol.* 2013; 14: 249.)、日本人の CKD 患者においても BMI に関しては、欧米の基準やガイドラインからマイナス 5~6 kg/m<sup>2</sup> 程度少なく考えることは理に適っていると判断できる。そのため、本邦のガイドラインでは、移植前の BMI は < 25 kg/m<sup>2</sup> が推奨されている (日本臨床腎移植学会 ガイドライン作成委員会編集. 腎移植後 内科・小児科系合併症の診療ガイドライン 2011)。

#### ② 移植後の肥満が与える影響

移植後に肥満となる原因は食事制限からの解放、尿毒症改善に伴う食欲増進、ステロイドの影響によって肥満の割合が増加する。実際に移植前から移植後1年で約10%の体重増加が報告されている (Johnson CP, et al. Transplantation. 1993; 56: 822-827.)。

移植後の肥満の有病率は、本邦からの報告では BMI>25kg/m<sup>2</sup> とすると 8.5% (Kishikawa H, et al. Transplant Proc. 2009; 41: 181-183.)、欧米では BMI>25kg/m<sup>2</sup> とすると、63%、BMI>30kg/m<sup>2</sup> とすると 30% (Armstrong KA, et al. Am J Transplant. 2005; 5: 2710-2718.)、と人種間で大きく有病率に差がある。

Hoogveen EK,らは、オランダの大規模かつ長期間観察した報告にて、移植前の BMI よりも移植後1年の BMI が 30 kg/m<sup>2</sup> を超えると、BMI <25kg/m<sup>2</sup> と比べ有意に死亡とグラフトロスのリスクが上昇すると報告し (Hoogveen EK, et al. Transplantation. 2011; 91: 869-874.)、Ducloux D,らは、フランスの腎移植後1年以上経過した 292 人で、移植後1年での BMI>5%の体重増加が、グラフトロスの独立した危険因子であることを報告した (Ducloux D, et al. Am J Transplant. 2005; 5: 2922-2928.) (HR:2.8. vs. BMI 増加<5%)。この報告より、本邦のガイドラインでも移植後体重増加は5%以下にとどめるように推奨されている (日本臨床腎移植学会 ガイドライン作成委員会編集. 腎移植後 内科・小児科系合併症の診療ガイドライン 2011)。

#### (治療)

肥満手術 (胃バンディングや胃バイパス術) については、本邦では行うような高度肥満症例はまれであるために割愛する。(※2014年4月から腹腔鏡下スリーブ状胃切除術が、BMI 35 kg/m<sup>2</sup> 以上の糖尿病を有する高度肥満患者へ本邦でも保険収載された)

中目、力石らは、移植後 5kg 以上体重が増加したレシピエントに対し、バイオインピーダンス法を用いた体成分分析装置 inBody®により体成分を可視化し、それに基づき運動/栄養指導介入を行うことにより、観察期間中の体重増加を抑え、男性レシピエントに関しては収縮期血圧の有意な低下を認めた。また介入により身体活動度を上げる動機付けとなったレシピエントが増加したことを報告している (Nakanome M, et al. Transplant Proc. 2014; 46: 543-545.)。

#### (管理目標値)

KDIGO clinical practice guideline では、BMI 値の管理目標値を定めていないが、BMI 測定を行い、肥満レシピエントに全例に対して減量プログラムを提供することとしている (Am J Transplant. 2009; 9: 1-157.)。本邦のガイドラインでは、腎移植後の体重増加は5%以下にとどめることが推奨されている (日本臨床腎移植学会 ガイドライン作成委員会編集. 腎移植後 内科・小児科系合併症の診療ガイドライン 2011)。

【各論② 糖代謝異常 (本稿では NODAT を中心に解説する)】

膵臓β細胞の機能低下とインスリン抵抗性が主因である。いわゆる糖尿病の既存要因と移植関連要因があり、表2にまとめた（日本臨床腎移植学会 ガイドライン作成委員会編集、腎移植後 内科・小児科系合併症の診療ガイドライン 2011）。また NODAT の発症の危険性が最も高いのは、免疫抑制薬の投与量が多い移植後 3 か月間であり、NODAT の発症率は 10-30%と報告されている。CNI の中でもタクロリムスはシクロスポリンと比較して NODAT 発症が有意に多いことが ELITE-Symphony study などで報告されている。しかしタクロリムスはシクロスポリンと比較して、生着率や急性拒絶反応発症率が有意に良好であったために、NODAT 発症および予防の際の CNI conversion は risk と benefit を鑑みて行う必要がある（Ekberg H, et al. N Engl J Med. 2007; 357: 2562-2575.）。

	既存要因	移植関連要因
修正不可能なもの	年齢 男性 非白人 家族歴	移植腎のインスリン代謝
修正可能なもの	肥満 運動不足 C型肝炎	移植後体重増加 ステロイド CNI

表2 NODAT の発症要因

NODAT は生着率（Kasiske BL, et al. Am J Transplant. 2003; 3: 178-185.）・生存率（Kasiske BL, et al. Am J Transplant. 2003; 3: 178-185.）・CVD リスク（LentineKL, et al. J Am Soc Nephrol. 2005; 16: 496-506.）を悪化させることが複数の研究で報告されている。移植後心筋梗塞の発症のリスクとして、既存の糖尿病や糖尿病性腎症を原疾患とするレシピエントより、NODAT のレシピエントの方が HR が高いことは興味深い（LentineKL, et al. J Am Soc Nephrol. 2005; 16: 496-506.）。

#### （治療）

生活習慣の改善を中心に行い、移植後経過で免疫抑制薬の最適化が行われれば、自然軽快の可能性も十分にある。しかし生活習慣の改善というのは意外と難しく、他職種で取り組まなければならない。また拒絶反応に注意しながらステロイドや CNI を適正化・減量することが大切である。前述したがタクロリムスからシクロスポリンへの conversion については十分検討の上行うべきである。糖尿病の治療については、移植腎機能障害のために使用できる経口血糖降下薬が限られているが、近年 DPP-4 阻害薬は低血糖の副作用が少なく用量調整を行えば使用しやすい薬剤であり注目を集めている。少数例ではあるが、NODAT 症例に対する DPP-4 阻害薬の 2 重盲検ランダム化比較試験が報告され、プラセボと比較し

て有意に経口ブドウ糖負荷試験 2 時間値血糖と HbA1c を低下させ、安全性も証明された (Haidinger M, et al. *Am J Transplant.* 2014; 14: 115-123.)。またインスリン療法新規開始、もしくは再開 (透析期には中止していた) を行うことも多く、糖尿病専門医と一緒に治療を進めるべきである。

(管理目標値)

KDIGO clinical practice guideline では、NODAT のスクリーニングに糖尿病のないすべてのレシピエントに空腹時血糖、経口ブドウ糖負荷試験、HbA1c を、移植後期間に合わせて行っていくことを推奨している。また免疫抑制薬の増量後にもスクリーニングを行うことも推奨している。治療目標値としては、HbA1c を 7.0-7.5% に設定し、6.0% 以下は避けるようにしている (*Am J Transplant.* 2009; 9: 1-157.)。

本邦のガイドラインでは、空腹時血糖 <130 mg/dl、食後 2 時間値 <180 mg/dl、HbA1c <6.9% 未満 (<7.0% : 新しい日本糖尿病学会 糖尿病診療ガイドラインより) としており、定期的なスクリーニングと、早期発見・早期治療を推奨している (日本臨床腎移植学会 ガイドライン作成委員会編集. 腎移植後 内科・小児科系合併症の診療ガイドライン 2011)。

### 【各論③ 脂質代謝異常】

移植後の脂質代謝異常もステロイド、CNI、mTOR 阻害薬の免疫抑制薬の影響を強く受ける。その有病率は総コレステロール 240 mg/dl 以上として定義した場合、約 60% に認められる (Lufft V, et al. *Transplantation.* 1996; 62: 421-423.)。

代表的な試験としては ALERT study (RCT) があり、フルバスタチンとプラセボによる介入により、CVD の発生について両群合計 2012 人を 5.1 年間追跡したものである。スタチンによる介入にて TG、LDL-C は有意に低下していたが、primary endpoint (心臓死・非致死的心筋梗塞・冠動脈血行再建) においては両群間に差はでなかった。しかし心臓死と非致死的心筋梗塞の発症に関してはスタチン群で有意に少なく、CVD 発症予防効果が確認された (Holdaas H, et al. *Lancet.* 2003; 361: 2024-2031.)。その後の ALERT study のサブ解析や extension study では、①CVD 低リスク群 (若年・非糖尿病・非喫煙者・CVD 既往がない患者) で心臓死・非致死的心筋梗塞を有意に減少させ (Jardine AG, et al. *Am J Transplant.* 2004; 4: 989-995.)、②スタチン群に割り付けられたレシピエント間での比較でも、早期治療介入であればある程 CVD リスクが減少し (Holdaas H, et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20: 974-980.)、③ALERT extension study では、original study が終了してから、プラセボ群にもフルバスタチンを投与してさらに 2 年間観察し、初期からスタチンを投与していた群の CVD イベントが少なかったこと、などから、低リスク群であっても、移植後早期からのスタチンを用いた脂質管理が CVD リスクを減少させる可能性がある。その他前述したが、中期的な移植腎機能障害は MS の構成因子の中でも中性脂肪が独立して関連していたと報告している (de Vries AP, et al. *Am J Transplant.* 2004; 4: 1675)。

また興味深いことに、ALERT study の非糖尿病レシピエント 1706 名を 7-8 年追跡した解析では、MS 合併レシピエントが非 MS 合併レシピエントに比べ、スタチンによる介入がプラセボと比較して、有意に MACE(Major Adverse Cardiac Event : 心臓死・非致死的心筋梗塞・冠動脈血行再建)のリスクを 53%も減少させたが、非 MS 合併レシピエントではスタチンによる介入によって、MACE および心臓死のリスクを低下させなかった (Soveri I, et al. Clin Transplant. 2009; 23: 914-920.)。以上の結果より、特に MS を合併しているレシピエントに対してのスタチンの CVD 予防の効果は非常に高く、移植後早期の投与が効果的である可能性がある。

#### (治療)

もちろん生活習慣の改善が重要であることは言うまでもないが、下記管理目標を達成するように、スタチンを中心とした治療を移植後早期から介入すべきであろう。その他エゼチミブの併用も安全性が高い。

スタチンとの併用で注意が必要であるのはシクロスポリンである。CYP3A4 および OATP(organic anion transporting polypeptide)をシクロスポリンが阻害し、スタチンの肝臓への取り込みが阻害され、スタチンの血中濃度が上昇する。特に本邦の添付文書ではピタバスタチン、ロスバウタチンは併用禁忌となっており、注意が必要である。米国でもシンバスタチンが併用禁忌となっており、比較的 safely 使用できるのは ALERT study でも使用されたフルバスタチンや、アトルバスタチンであろう。尚、タクロリムスにおいてはスタチンとの相互作用は少なく使用に関しては問題ないとされている。

#### (管理目標値)

KDIGO clinical practice guideline では K/DOQI の脂質異常症治療ガイドラインに準じ、LDL-C: 100 mg/dl 未満に低下させる治療を行うことを推奨している。治療の第一選択薬はスタチンであり、目標が達成できない場合にはエゼチミブの併用を推奨している。また高 TG 血症に関しては TG: 150 mg/dl 未満を目標とし、エゼチミブ、ニコチン酸製剤を推奨し、フィブラート系薬剤は横紋筋融解症のリスクが増加するために避けるように記載されている (Am J Transplant. 2009; 9: 1-157.)。本邦のガイドラインでは LDL-C 値のみ目標値が定められており、一次予防群では < 120 mg/dl、二次予防群では < 100 mg/dl とする (日本臨床腎移植学会 ガイドライン作成委員会編集. 腎移植後 内科・小児科系合併症の診療ガイドライン 2011)。

#### 【各論④ 高血圧】

移植後高血圧はシクロスポリンが使用される前の世代では、約 40-50%に認められていたが、シクロスポリンが使用可能となって以降は、報告によって様々であるが 60-90%のレシピエントで認める最も頻度の高い移植後合併症である (Roy First M, et al. J Am Soc

Nephrol. 1994; 4: 30-36.)。移植後高血圧の成因を表 3 に示すが、免疫抑制薬の変遷に伴い有病率が増加していることを考慮すると、CNI による影響が強いと考えられる。CNI は血管内皮細胞に作用しエンドセリン（血管収縮物質）を増加させ、全身血管および輸入細動脈を収縮させ血圧上昇に寄与する。ステロイドは Na 貯留作用から高血圧を惹起する。タクロリムスとシクロスポリンではシクロスポリンの方が高血圧の合併が多いとされている (Campistol JM, et al. Nephrol Dial Transplant. 2004; 19: 62-66.)。

移植後高血圧と移植腎機能と心臓死との関連を示した大規模観察研究である Collaborative Transplant Study では、移植後 1、3、5 年の時点で収縮期血圧 < 140 mmHg に管理されていたレシピエントは、各々の時期に < 140 mmHg へ管理できていなかったレシピエントと比較して 10 年という長期の腎生着率が良好であり、また心臓死の発生が少なかった (Opelz G, et al. Am J Transplant. 2005; 5: 2725-2731.)。本研究が示すことは、移植後 1 年の時点での血圧コントロールが不良でも、3 年後、5 年後など血圧コントロールをしっかりと行えば、そのまま管理不良である場合に比べ、腎生着率を保持することができることを示しており、どのタイミングであっても厳格な管理の重要性を示している。もちろん、早期からコントロールが良好で、かつその後の管理も良好である群の予後が最もよいために、移植後早期からの管理が重要である。

では、使用する降圧薬の種類は予後と関連はあるのであろうか。これまで報告された移植腎に関する多くの RCT では、移植後高血圧に対する RAS 抑制薬の使用は、GFR の有意な低下、高カルウム血症、貧血の進行といった副作用が多く出現することが示されており、有害事象のみ目立っている。又、カルシウム拮抗薬と RAS 抑制薬を比較した多くの RCT で、カルシウム拮抗薬使用の方が移植腎廃絶のリスクを低下させ、GFR や血清クレアチニンを改善させるといった結果になっており、現段階での移植後高血圧治療の第 1 選択はカルシウム拮抗薬に分がある (Cross NB, et al. Transplantation. 2009; 88: 7-18.)。血行動態的にも、CNI の輸入細動脈収縮作用に拮抗するカルシウム拮抗薬は理に適っている。現時点では、腎機能が不安定な移植後早期は特に、RAS 抑制薬使用に拘る必要性は無い。しかし、その一方で、観察研究での個々の症例で高度尿蛋白を呈する症例、心血管系のリスクの高い症例、かつ RAS 抑制による副作用の少ないと考えられる症例では積極的に RAS 抑制薬を使用するのがよいのではないかと考える。



- |   |
|---|
| <p><b>1: 免疫抑制薬</b><br/> A: シクロスポリン<br/> B: タクロリムス<br/> C: ステロイド</p> <p><b>2: 移植腎</b><br/> A: 慢性拒絶<br/> B: CNI 毒性<br/> C: 糸球体腎炎の再発/de novo 発症(例: FSGS、DMN等)<br/> D: thrombotic microangiopathy<br/> E: 移植腎動脈狭窄</p> <p><b>3: 移植腎外病変</b><br/> A: 自己腎(交感神経活性、RAASの活性化)<br/> B: 全身疾患の再発</p> <p><b>4: その他</b><br/> A: 高カルシウム血症<br/> B: その他の2次性高血圧</p> |
|---|

表 3. 移植後高血圧の成因 (Roy First M, et al. J Am Soc Nephrol. 1994; 4: 30-36.) (Luke RG. J Am Soc Nephrol. 1991; 2: 37-44.) より改訂

(治療)

生活習慣の改善、特に禁煙と減塩は重要である。薬物治療は、腎移植レシピエントでは特に禁忌とされる降圧薬はないが、どの薬剤を第一選択薬とすべきかについての明確な結論は出ていない。現状ではデータの蓄積が十分である非移植 CKD のデータを参考にすると、蛋白尿を有する症例では ACE-I/ARB を、それ以外ではカルシウム拮抗薬を第一選択薬とすべきであろう。体液過剰が疑われる症例や高 K 血症を呈している症例には利尿薬の使用も効果的と考えられる。カルシウム拮抗薬を使用する際には、特に非ジヒドロピリジン系のベラパミル、ジルチアゼムは CNI の血中濃度を上昇させる可能性があり注意が必要である。

(管理目標値)

KDIGO clinical practice guideline では、130/80 mmHg 未満を管理目標値とし、尿蛋白の有無で使用する降圧薬を推奨している。尿蛋白 1g/日以上の場合は蛋白尿減少効果を狙い ACE-I あるいは ARB を推奨している (Am J Transplant. 2009; 9: 1-157.)。本邦のガイドラインでは 13/80 mmHg 未満を管理目標値としており、第一選択薬として ACE-I、ARB を推奨している (日本臨床腎移植学会 ガイドライン作成委員会編集. 腎移植後 内科・小児科系合併症の診療ガイドライン 2011)。

表 4 にガイドラインから抜粋した、各因子の管理目標値と治療の推奨をまとめた。

表 4. KDIGO ガイドラインと本邦のガイドラインの MS 各因子の管理目標と推奨

	有病率	KDIGO	日本臨床腎移植学会
肥満	<p>本邦 BMI&gt;25 kg/m<sup>2</sup> : 8.5%~</p> <p>欧米 BMI&gt;25 kg/m<sup>2</sup> : 63% BMI &gt;30 kg/m<sup>2</sup> : 20%~</p>	<p>(管理目標) 特になし</p> <p>(推奨) 肥満のレシピエント全例 に対して減量プログラム を提供する</p>	<p>(管理目標) 体重増加は≤5%</p> <p>(推奨) 過体重・内臓肥満の場合に は体重減少プログラムの 提供を行う BMI 測定やウエスト径測 定を行う</p>
血圧	50-90%	<p>(管理目標) &lt;130/80 mmHg</p> <p>(推奨) いずれかのクラスの降圧 薬を使用する 尿蛋白が 1g/日以上では、 ACE-I または ARB を第一 選択薬として考慮する。</p>	<p>(管理目標) &lt;130/80 mmHg</p> <p>(推奨) 第一選択薬は ACE-I、 ARB である。</p>
糖代謝 (NODAT)	<p>移植後 1 年 : 10-30%</p>	<p>(管理目標) HbA1c 7-7.5%とし、6%以 下は避ける</p> <p>(推奨) 拒絶反応およびその他の 副作用のリスクに照らし て免疫抑制薬のレジメン の変更を考慮する 空腹時血糖・経口ブドウ糖 負荷試験・HbA1c により NODAT のスクリーニン グを実施する CVD の一次予防としてア スピリンを用いることを</p>	<p>(管理目標) 空腹時血糖&lt;130 mg/dl 食後 2 時間値 &lt;180 mg/dl HbA1c &lt;6.9% (&lt; 7%) (NGSP)</p> <p>(推奨) NODAT は免疫抑制薬の 影響であることが多く、拒 絶反応を抑制することも 考慮した緻密な調整が必 要 定期的なスクリーニン グと、早期発見・早期治療が 重要</p>

		提案する	
脂質代謝	60%	(管理目標) LDL-C < 100 mg/dl TG < 150 mg/dl  (推奨) 高 LDL-C : スタチン、エゼチミブ 高 TG 血症 : エゼチミブ、ニコチン酸誘導体 フィブラート系は避ける	(管理目標) LDL-C 一次予防群 : <120 mg/dl 二次予防群 : <100 mg/dl  (推奨) スタチンが主体 高 TG 血症の場合でもフィブラート系は避ける

※薬物介入の前に生活習慣の改善（禁煙・運動・食事療法）が必要である。

【CVD を減少させるためには、メタボリック症候群の管理と免疫抑制薬の調整、および CVD リスク管理が必要】

【CVD リスクを減らすための移植前管理】

移植後も依然として CVD 高リスクであっても移植前に比較するとそのリスクを低減できることを考えれば (Foley RN, et al. AM J Kidney Dis. 1998; 32: 112-119)、周術期リスクに耐えられる状態であれば、CVD 高リスクの患者であるほど、透析に留めるよりも移植を行ってリスクを低減しようとするべきである。ただ、そのためには十分な術前の CVD 評価を行って、周術期および移植後安定期の CVD 合併症を減らすことが前提となる。

移植患者の術前術後管理をまとめた Lisbon Conference によると (Mario A-F, et al. Transplantation. 2007; 83: 1-22.)、一般的な身体所見や心電図による評価はもちろんであるが、糖尿病・CVD の既往・CVD リスク因子（透析歴が長い、左室肥大、60 歳以上、喫煙、高血圧、脂質異常症）を複数保有する場合には、CVD 高リスクと考え、非症候性であっても非侵襲/侵襲的検査にて精査することを推奨しているが、そのスクリーニングのみで CVD が予防できるか否かの確立された根拠はない。また術前の CVD 高リスク群に対する血行再建は必ずしもアウトカムを改善せず、評価方法についても明確なエビデンスはなく、今後のエビデンスの集積が必要である。

【CVD リスクを減らすための移植後管理】

術後管理としては、表 5 に示す通り、①CVD リスクを増悪させる免疫抑制薬の適切な minimization、②リスク因子の治療（特に MS 関連）、③CVD 評価・スクリーニングに分けられる (Liefeldt L, et al. Transplant Int. 2010; 23: 1191-1204.)。KDIGO clinical

practice guideline では推奨グレードはないものの、移植後 CVD に対しては、一般集団の場合と同様に、適切な診断的検査と治療による管理を積極的に行うことを考慮するとされており、また、動脈硬化性の CVD の既往のある移植後患者には特に使用禁忌が無い限り低容量アスピリンの使用を推奨している (Am J Transplant. 2009; 9: 1-157.)。もちろん、禁煙や運動、減量などの生活習慣の改善による古典的 CVD リスク因子 (特に MS と各因子) の管理が重要であることは言うまでもない。

strategy	Target outcomes
CNI の減量・中止	腎機能の改善 脂質異常の改善 高血圧の改善 移植後新規発症糖尿病発症の減少
ステロイドの減量・中止	脂質異常の改善 移植後新規発症糖尿病発症の減少
スタチン治療	脂質異常の改善
高血圧治療 (ACE-I, ARB, $\beta$ ブロッカー) に低容量アスピリンの併用	血圧の正常化 LVH の改善 蛋白尿の減少 冠動脈疾患の改善
移植後新規発症糖尿病の治療とスクリーニング	移植後新規発症糖尿病発症の減少 血糖管理の改善
冠動脈疾患の一般的なスクリーニング	心疾患イベントの減少
エリスロポイエチン治療	貧血の減少 LVH の改善の可能性

表 5.. 腎移植レシピエントにおける CVD リスクを減らすための戦略

#### 【免疫抑制薬のメタボリック症候群へ与える影響】

各免疫抑制薬の各 MS 因子への影響を表 6 にまとめた。また、現在 MS の副作用を回避することが期待される薬剤として、Belatacept が注目を集めている。Belatacept は新規の生物学的製剤であり、T 細胞活性化のための co-stimulation (signal 2 : 抗原提示細胞上の CD80/86 に選択的に結合し CD28 との co-stimulation) を抑制する。Belatacept は MS 因子に対しての悪影響がなく、従来の CNI ベースのレジメンと比較しても生着率や生存率に差がなかったとされ (BENEFIT study) (Vincenti F, et al. Am J Transplant. 2010; 10: 535-546.)、MS の観点からは期待される免疫抑制薬である (本邦未承認薬)。