表 6.　各免疫抑制薬が MS 各因子に与える影響と機序

<table>
<tr><th></th><th>ステロイド</th><th>CsA</th><th>Tac</th><th>mTORi</th><th>MMF</th><th>AZA</th><th>Belatacept</th></tr>
<tr><td rowspan="2">高血圧</td><td>↑↑</td><td>↑↑</td><td>↑</td><td rowspan="2">—</td><td rowspan="2">—</td><td rowspan="2">—</td><td rowspan="2">—</td></tr>
<tr><td>MR の過剰刺激
Na 再吸収増加</td><td colspan="2">交感神経活性増加
RAAS の刺激
直接の血管収縮作用</td></tr>
<tr><td rowspan="2">脂質異常症
TG/LDL-C</td><td>↑</td><td>↑</td><td>↑</td><td>↑↑</td><td rowspan="2">—</td><td rowspan="2">—</td><td rowspan="2">—</td></tr>
<tr><td>肝細胞での LDL 分解低下
肝臓での VLDL 合成刺激
VLDL の増加</td><td colspan="2">cytochrome P450 7A1 と
mitochondrial steroid
26-hydroxylase の downgrade
lipoprotein lipase の阻害
胆汁酸合成の減少</td><td>脂肪組織でのリパーゼ活性
増加
リポプロテインリパーゼ活
性低下
TG と VLDL の肝での合成
刺激</td></tr>
<tr><td rowspan="2">脂質異常症
HDL-C</td><td>↓</td><td>↓</td><td></td><td rowspan="2">—</td><td rowspan="2">—</td><td rowspan="2">—</td><td rowspan="2">—</td></tr>
<tr><td>肝臓での HDL-C 合成低下</td><td colspan="2">アポリポプロテイン A-1 の細
胞内コレステロール/リン脂質
の引き抜きの減少</td></tr>
<tr><td rowspan="2">耐糖能障害</td><td>↑</td><td>↑</td><td>↑↑</td><td>—</td><td rowspan="2">—</td><td rowspan="2">—</td><td rowspan="2">—</td></tr>
<tr><td>インスリン感受性低下
インスリン分泌低下</td><td colspan="2">glucokinase 活性の抑制
膵島細胞の直接毒性
インスリン分泌の抑制</td><td>グルコーストランスポータ
発現の抑制
筋骨格でのグルコース取り
込み/代謝の減少</td></tr>
<tr><td rowspan="2">肥満/体重
増加</td><td>↑↑</td><td rowspan="2">—</td><td rowspan="2">—</td><td rowspan="2">—</td><td rowspan="2">—</td><td rowspan="2">—</td><td rowspan="2">—</td></tr>
<tr><td>食欲増加
中心性肥満</td></tr>
</table>

CsA: シクロスポリン、Tac：タクロリムス、mTORi：mTOR 阻害薬、MMF：ミコフェノール酸モフェチル、ASA：アザチオプリン

（Am J Transplant. 2009; 9: 1-157.）（LaGuardia H, et al. Curr Hypertens Rep. 2013; 15: 215-223.）（Hricik DE, et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2011; 6: 1781-1785.）より改変

【生体腎ドナーのメタボリック症候群】

生体腎移植ドナーの選定においては、アムステルダム・フォーラムガイドライン（Transplantation. 2005; 79: 53-66.）および、日本移植学会・日本臨床腎移植学会より作成された『生体腎移植ドナーガイドライン』（日本移植学会・日本臨床腎移植学会　生体腎移植ドナーガイドライン策定合同委員会、日本腎臓学会・腎移植推進委員会　委員長　両角　國男『生体腎移植のドナーガイドライン』）からは、各項目の許可基準から完全に MS のドナーを排除するのはもちろん困難であり、ドナー年齢の高齢化からある一定数の MS を呈しているドナーからの腎提供を行うこととなる。また本邦は生体腎移植が多く、慢性的なドナー不足から MS、あるいは各因子を保有しているドナーからの腎提供が多いと推察される。各ガイドラインの MS 関連因子につき抜粋した（表 7）。

	アムステルダム・フォーラム	本邦の生体腎移植ドナーガイドライン	本邦の生体腎移植ドナーガイドライン（Marginal donor 基準）
肥満	BMI>35 kg/m2 で特に併存合併症がある場合は、腎提供を行うべきではない	肥満がないこと BMI≦30 kg/m2 高値の場合は 25 kg/m2 以下への減量に努める	肥満があっても BMI≦32 kg/m2 高値の場合は 25 kg/m2 以下への減量に努める
血圧	ABPM にて>140/90 mmHg は腎提供は許可されない 50 歳以上、GFR> 80 ml/min、アルブミン尿< 30 mg/day で容易にコントロールがつく高血圧は提供可能	血圧は 140/90 mmHg 未満	降圧薬なしで 140/90 mmHg 未満が適正であるが、降圧薬使用例では 130/80 mmHg 以下に厳格に管理され、かつ尿中アルブミン排泄量が 30 mg/gCr 未満であること。また高血圧による臓器障害（心筋肥大、眼底変化、大動脈高度石灰化）がないこと。
脂質代謝異常	脂質代謝異常のみでは除外されない。他のリスクと一緒に評価されるべき、	特に記載なし	特に記載なし
糖代謝異常	糖尿病の既往あるいは、空腹時血糖≧126 mg/dl（2 時間値≧ 200 mg/dl）が 2 回認めた　場合は腎提供すべきで	糖尿病（耐糖能障害）はないこと。早朝空腹時血糖値で≦126 mg/dl で	糖尿病は、経口糖尿病治療薬使用例では HbA1c≦6.5%で良好に管理されていること。

	はない	HbA1c(NGSP)で≦6.2%。判断に迷う場合はOGTT検査を行い評価することが望ましい。	インスリン治療中は適応外である。 アルブミン尿は30 mg/gCr未満であること。

表7. 生体腎ドナーの各種ガイドラインによるMS関連合併症についての基準
※ABPM: Ambulatory Blood Pressure Monitoring:24時間自由行動下血圧計
※本来生体ドナーはmarginalではあってはならないが、本邦で長期間行われてきた生体腎移植実績とその長期成績を勘案しMarginal donor基準として示された。腎提供後の長期間にわたる腎機能などの安全性を確認する体制整備をより厳重にすることが必要である。

① レシピエントへ与える影響

ドナーの術前の総コレステロール値 >200 mg/dlや収縮期血圧>120mmHgがレシピエントの移植後 2 年のグラフト機能に影響を与え、さらにドナーの高コレステロール血症はレシピエントの急性拒絶反応発症に関連している可能性を示した（Issa N, et al. Transplantation. 2007;83:593–599.）ことや、肥満ドナーからの移植では急性拒絶反応の発症が有意に高かったという報告がある（Transplant Proc. 2006; 38: 888-889.）。本邦からの報告では、高血圧および正常高値のアルブミン尿（15-30 mg/gCr）を有するドナーからの移植後 2 年間のレシピエントの腎機能は、正常血圧のドナーからの移植に比べて低かったと報告している（Sofue T, et al. Transplantation. 2014; 97: 104-110.）。つまり、生体ドナーのMSもレシピエントのグラフト機能やAR発症に関与している可能性があり興味深い。

②ドナーの周術期合併症へ与える影響

米国の大規模調査によると、肥満ドナーは術後の死亡率が有意に高くなることが示され（Transplantation. 2008; 85: 561-565.）、また周術期合併症もBMI>25のドナーは創部感染の発症率が有意に高く、BMI>30 では周術期の出血過多による輸血や血管損傷などの術中のインシデントの発生率が有意に高いことが示されている（Mjoen G, et al. Transplantation. 88; 1273-1279, 2009)。

本邦からの報告では、糖尿病/耐糖能障害ドナーの周術期合併症の発生率は非糖尿病/耐糖能障害ドナーと比較しても差が無かった（Transplantation. 2010; 89: 1391-1395.）。本研究のDM/IGTドナーのBMIは平均<25 kg/m2であり、またたとえDMであっても内服薬のみで良好にコントロールされていたため、欧米諸国の報告のような結果には至らなかった可能性がある。

② ドナー自身の術後へ与える影響

腎提供後は一般人口と比較して収縮期血圧で約5 mmHg程度上昇し、高血圧の有病率も増加することが知られており（Boudville n, et al. Ann Intern Med. 2006; 145: 185-196.）、

また腎提供後経過が長いほど、高血圧の有病率が増加することが知られている（Adibul Hasan Rizvi S, et al. Transplantation. 2005; 79: 1247-1251.）。糖尿病に関しては、術前評価で糖尿病ドナーを除外していても、腎提供後加齢の影響などで新規罹患することもある。本邦からの横断研究での報告（腎提供後平均約 10 年の経過）では術前の正常ブドウ糖負荷試験パターンであったドナーも 2.4%が糖尿病に罹患し、耐糖能障害であったドナーは約 10%が糖尿病に罹患した（Transplantation. 2010; 89: 1391-1395.）。肥満に関しては、Praga らによると、移植前の肥満は移植後ドナー腎機能と蛋白尿出現に有意に関連していると示し(Kidney Int. 2000;58:2111–8.)た。当施設での横断的調査によると、腎提供後の体重が微量アルブミン尿出現に有意に相関していた。また腎提供後ドナーの MS の有病率は約 20%であった（Yazawa M, et al. Clin Exp Nephrol. 2011; 15: 514-521.）。前述の本邦の高血圧および正常高値のアルブミン尿のドナーの、ドナー自身の術後腎機能に関して、腎提供後 1 年時点での eGFR が、腎提供後 1 ヶ月時点での eGFR より低くなる『非代償性変化』は、腎提供時の高血圧および正常高値アルブミン尿の群で有意に認めた（Sofue T, et al. Transplantation. 2014; 97: 104-110.）。

近年、生体腎ドナーの長期的な安全性に対して警鐘を鳴らす報告が相次いでいる。生体腎ドナーと同程度の無から低リスクの一般人口との比較では、末期腎不全への進展と心血管死亡や全死亡率が中長期的に有意に高くなることが判明し（Mjoen G, et al. Kidney Int. 2014; 86: 162-167.）（Muzaale AD, et al. JAMA. 2014; 311: 579-586.）、腎提供に伴う腎機能低下・蛋白尿出現・MS の因子である血圧上昇に加え、加齢にともなう MS 因子の新規獲得（高血圧・糖/脂質代謝異常・肥満）が原因と考えられる。

アムステルダム・フォーラムガイドラインは、ドナーの術前適応のガイドラインであるが、その前年に publish されたステートメントには、腎提供後のドナーのケアについて言及されており、①ドナーの術後回復状況が安定するまで監視すること、②ドナーの術前からの、あるいは片腎摘による術後獲得した合併症（高血圧・糖尿病・肥満・蛋白尿）の長期フォローと治療を積極的に行うこと、③今後起こるであろう重要な合併症を認知し、インフォームドコンセントを十分に行うこと、④かかりつけ医と連携しドナーの最適な術後ケアを確立することが明記されている。上記のようにドナーも腎提供後はある頻度で MS および各構成因子を既存および新規獲得することとなるために、ドナーの術後フォローの重要性を再認識するべきである。

【終わりに】

レシピエントのメタボリック症候群は NODAT、CVD 発症や移植腎生着率・患者生存率に有意に影響することが分かっている。免疫抑制薬の進歩により急性拒絶反応からのグラフトロスが減少している代わりに、非免疫学的要因、特にメタボリック因子の増悪と新規出現からのグラフトロスおよび CVD 死亡による DWFG が増加しており、中長期予後をさらに改善させるためには、既存および移植後新規獲得の MS の予防・管理・治療の重要性

を再認識したいところである。

　また、本邦の腎移植は約 85%が生体腎移植であり、生体ドナーの安全性および腎提供に伴う弊害を回避するために、術前および術後長期に渡るドナーの MS 管理の徹底も生体腎移植に頼る本邦では非常に重要である。