

表題 糖尿病を有する生体腎ドナーの腎予後

論文の区分 博士論文

著者名 新里高広

所属 自治医科大学附属病院腎臓外科

2021年2月15日申請の学位論文

紹介教員 自治医科大学 地域医療学系専攻 腎尿路疾患学分野腎臓外科学

教授 岩見 大基

目次

1. はじめに.....	3 頁
2. 方法.....	6 頁
3. 結果.....	9 頁
4. 考察.....	21 頁
5. 結論.....	25 頁
6. 引用文献.....	26 頁

1. はじめに

わが国の末期腎不全患者は年々増加傾向にあり、2018年の透析導入患者は40468名に上っている[1]。腎移植の件数も年々上昇傾向にあり、2018年は生体腎移植1683例、献腎移植182例、計1865例であったが[2]、透析導入患者の4.6%に過ぎない。透析に比し腎移植の方が生命予後やQOLなど多くの点において優れているにもかかわらず透析の方がほとんどの腎不全患者に選択されている。腎移植の適応にならないような高齢の患者が増加していることもその理由に挙げられるが、ドナーが不足していることが最大の理由である。

2018年の透析導入患者のうち糖尿病性腎症が原疾患であった患者は42.3 %であり、第1位であった[1]。臨床的に糖尿病性腎症がない糖尿病患者であっても将来的に糖尿病性腎症を発症するリスクがあることを踏まえると糖尿病患者が腎提供することは望ましいことではないと考えられる。生体腎移植ドナーの適応について提言した2005年のアムステルダムフォーラムレポートでは、空腹時血糖値が126 mg/dl以上もしくはブドウ糖負荷試験2時間値が200 mg/dl以上が2回以上確認される糖尿病歴がある場合腎提供すべきでないとされている[3]。またKidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)により2017年に公表された生体腎ドナーのガイドライン(KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors)では1型糖尿病のドナー候補は腎提供すべきでないこ

と、境界型糖尿病もしくは2型糖尿病のドナー候補を承認する決定は移植プログラムの特容可能なリスク閾値に関連した人口統計及び健康プロフィールに基づいて個別化するべきであること、境界型糖尿病もしくは2型糖尿病のドナー候補は時間経過とともに末端器官の合併症を生じる可能性があることをカウンセリングすべきであることが記載されている[4]。一方、2014年に公表された本邦における生体腎移植のドナーガイドラインでは、「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以下でHbA1c(NGSP)値で6.2 %以下。判断に迷う際にはO-GTT 検査を行い評価することが望ましい。」と規定されている。しかし、Marginal donor 基準では「糖尿病は、経口糖尿病治療薬使用例ではHbA1cが6.5 % (NGSP)以下で良好に管理されていること。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。」として、一定の基準を満たしていれば糖尿病患者であっても生体腎ドナーとして特容している[5]。前述したように糖尿病患者を生体腎ドナーとすることは望ましいことではないが、生体腎ドナー候補は限られており、基準を満たしていれば糖尿病があっても腎提供が行われているのが現状である。本邦において糖尿病を有する生体腎ドナー数は増加傾向にあり、2018年に実施された生体腎移植の腎ドナーのうち4.1 %が糖尿病を有していた[2]。生体腎移植の件数は年々増加しており、また、生体腎ドナーの平均年齢も上昇していることから、今後も糖尿病を有する生体腎ドナー数

は増加していくことが予想される。

腎移植は末期腎不全患者にとっては血液透析・腹膜透析に比べ生命予後やQOLの点では優れた医療であるが、生体腎ドナーにとっては医学的な側面だけで見れば不必要に腎摘出を行う医療であり、生体腎ドナーの健康状態については腎予後も含め最大限に配慮されなければならない。しかし、糖尿病を有する生体腎ドナーの腎予後についてはこれまで報告されておらず、明らかではない。生体腎ドナーと類似した病態として、腎癌あるいは他の腎疾患による片腎摘出がある。これらの患者において糖尿病があると腎摘出後の微量アルブミン尿(尿中アルブミン \geq 30 mg/day)の出現率が有意に高い[6]という報告や腎摘出後の腎機能低下の有意な危険因子であった[7-12]という報告がある。一方で腎摘出後の腎機能について糖尿病の有無で有意差はなかったという報告もある[13]。また、これらの報告では腎部分切除が含まれているものや、微量アルブミン尿、顕性アルブミン尿あるいは顕性蛋白尿のある症例が含まれているもの、あるいは糖尿病性腎症のどのステージか明らかな症例が含まれているものなどがあり、糖尿病を有する生体腎ドナーの腎予後を検討するうえで参考にはなるもののそのまま当てはめることは出来ず、ここから明確な結論を得ることは出来ない。そこで今回我々は、糖尿病を有する生体腎ドナーの腎予後について後ろ向き観察研究を行った。

2. 方法

対象患者

われわれは2000年1月から2015年12月までの間、自治医科大学附属病院で腎提供を行った生体腎ドナー241例について後ろ向きに検討した。腎提供から2016年12月までを観察期間とし、観察期間が1年未満のドナーと尿中アルブミン ≥ 30 mg/dayのドナーは除外した。

解析方法

腎ドナーを糖尿病群と非糖尿病群の二群に分類し、二群間で術前の臨床背景及び1年後と最終受診時の推算糸球体濾過量(estimated glomerular filtration rate, eGFR)、尿中アルブミン及び尿蛋白を比較した。更に腎摘出時の腎生検標本の組織学的所見について評価した。またロジスティック回帰分析を用いて腎摘出後のeGFRの低下と尿中アルブミンの上昇の予測因子について検討した。

糖尿病・高血圧・脂質異常症・喫煙者の定義

糖尿病は腎提供前の精査で米国糖尿病学会の糖尿病の診断基準を満たしているか[14]、以前に糖尿病と診断されており薬物療法や食事療法を行っている場合と

した。高血圧は収縮期血圧140 mmHg以上、拡張期血圧90 mmHg以上もしくは以前に高血圧と診断され薬物療法や食事療法を行っている場合とした。脂質異常症はLDLコレステロール140 mg/dl以上、HDLコレステロール40 mg/dl未満、中性脂肪150 mg/dl以上もしくは以前に脂質異常症と診断され薬物療法や食事療法を行っている場合とした。喫煙者は現在喫煙習慣があるか過去に喫煙習慣があった場合とした。毎日あるいはほぼ毎日喫煙する場合を喫煙習慣ありとした。

eGFR、尿中アルブミン、尿蛋白の算出方法

eGFRはMatsuoらによる以下の方法で計算した[15]。 $eGFR = 194 \times Cr \text{ (mg/dl)}^{-1.094} \times \text{age (years)}^{-0.287} (\times 0.739 \text{ if female}) \text{ (ml/min/1.73 m}^2\text{)}$ 。尿中アルブミンと尿蛋白はそれぞれ24時間排泄量としたが、最終受診時に尿中アルブミンの24時間排泄量のデータがない症例はスポット尿でのアルブミン/クレアチニン比(mg/g Cr)を用いた。

腎生検病理の評価方法

光学顕微鏡のための組織の処理は以下のような標準的な手法で行った。ホルマリン固定し、パラフィン包埋し、1 μm の厚さに薄切し、hematoxylin and eosin、periodic acid-Schiff、silver methenamine-Masson trichrome、Elastica van Giesonの4つの染色を行った。電子顕微鏡と蛍光抗体法は行わなかった。

組織所見の評価は「糖尿病性腎症と高血圧性腎硬化症の病理診断への手引き」に基づいて下記の如く行った[16]。メサンギウム領域の拡大については、0：メサンギウム拡大がほとんどない、1：メサンギウム拡大 \leq 毛細血管腔、2：メサンギウム拡大=毛細血管腔、3：メサンギウム拡大 \geq 毛細血管腔、とした。糸球体肥大については、250 μ m以上の糸球体、0：なし、1：あり、とした。糸球体門部小血管増生については、0：なし、1：あり、全標本中に1カ所でもあればありとした。動脈硬化については、0：内膜肥厚なし、1：内膜肥厚があり内膜/中膜 <1 、2：内膜肥厚があり内膜/中膜 ≥ 1 、とした。細動脈硝子化については、0：硝子化なし、1：1個以上の細動脈に部分的な硝子化、2：50%程度の硝子化、3：50%以上の硝子化または部分的でも全層性の硝子化、とした。全節性糸球体硬化と間質線維化/尿細管萎縮についてはパーセンテージで評価した。

統計解析

統計解析の数値は必要に応じて平均値 \pm SDもしくは中央値(範囲)で表した。二値変数はカイ二乗検定を用いて分析した。連続変数は必要に応じてステューデントのt検定もしくはMann-WhitneyのU検定を用いて分析した。腎提供後のeGFR <45 ml/min/1.73 m²及び尿中アルブミン ≥ 30 mg/dayの独立した予測因子についてロジスティック回帰分析を行った。腎機能低下やアルブミン尿の発症に関して、年

年齢、性別、BMI、糖尿病、高血圧、脂質異常症、喫煙歴、術前のeGFR、術前の尿中アルブミンのベースラインの変数について単変量解析を用いて分析した。単変量解析でp値0.2未満の独立変数を最終モデルに含んだ。最終モデルに含まれた変数はp値0.05未満の包含基準を用いた後方ステップワイズ選択法によって決定した。p値は0.05未満を統計学的に有意とした。統計解析はEZR version 1.35 [17]を用いた。

3. 結果

腎ドナーの術前の背景因子

糖尿病腎ドナー及び非糖尿病腎ドナーの術前の背景因子を表1に示した。241名の腎ドナーのうち16名は経過観察期間が1年未満であったため除外した。残りの225名の腎ドナーのうち18名に微量アルブミン尿があり除外した。この18例のうち1例が糖尿病を有していた。残りの207名のうち13名に糖尿病があり、194名に糖尿病はなかった。術前の患者背景では両群間で有意差はみられなかった。非糖尿病群では2名で喫煙歴の、40名で尿中アルブミンの、26名で尿蛋白のデータがなかったが、糖尿病群では全ての腎ドナーにいずれのデータも存在した。

表 1. 糖尿病腎ドナーと非糖尿病腎ドナーの腎提供前の背景因子

	糖尿病群 (N=13)	非糖尿病群 (N=194)	p 値
BMI (kg/m ²)	24.7 ± 1.6	23.7 ± 3.4	0.309
年齢 (years)	60.2 ± 8.8	57.2 ± 10.7	0.325
性別 (男性) n (%)	7 (50)	80 (37.9)	0.404
高血圧 (%)	46.2	21.1	0.0814
脂質異常症 (%)	53.8	26.3	0.0683
喫煙歴 (%)	53.8	47.4	0.870
血清クレアチニン (mg/dl)	0.64 ± 0.15	0.65 ± 0.15	0.717
eGFR (ml/min/1.73m ²)	88.7 ± 15.3	84.2 ± 17.9	0.375
尿中アルブミン (mg/day)	8.50 (0-20)	7.00 (0-25)	0.293
尿蛋白 (g/day)	0 (0-0.09)	0 (0-0.20)	0.278
ARB 又は ACE-I の投与 (%)	15.4	9.8	0.864

二値変数はパーセンテージ(%)で表し、連続変数は平均±SD もしくは中央値(範囲)で表した。

BMI、年齢、血清クレアチニン及び eGFR はスチューデントの t テストを用いて比較した。

男性、高血圧、脂質異常症、喫煙歴及び ARB 又は ACE-I の投与の割合はカイ二乗テストを用いて比較した。

尿中アルブミンは Mann-Whitney の U テストを用いて比較した。

BMI body mass index、eGFR estimated glomerular filtration rate、ARB angiotensin receptor blockers、ACE-I angiotensin converting enzyme inhibitors

糖尿病腎ドナーの術前・術後の臨床データの変化

糖尿病腎ドナーの各症例の術前・術後の臨床データをそれぞれ表2に示した。糖尿病性網膜症の有無については術前に眼底検査を行った8例では認めていなかった(5例は未評価)。糖尿病罹病期間は把握された5例では最長で6年、最短で6か月であったが、他の8例は腎提供前スクリーニング検査で初めて糖尿病と診断されたた

め糖尿病罹病期間が不明であった。糖尿病の治療内容は7例が食事療法のみ、5例が内服治療、1例がインスリン療法であった。腎提供時のHbA1cの中央値(範囲)は5.9 (5.1 - 6.9) %であった。前述の生体腎ドナーガイドラインを逸脱している症例は3例あったが、本ガイドラインが公表される前に腎提供された症例であった。

表 2. 糖尿病腎ドナーの術前・術後の臨床データの変化

	症例												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
腎提供前													
年齢 (歳)	65.0	73.4	74.2	48.2	57.2	61.3	55.7	61.6	59.2	59.1	42.9	57.0	67.8
性別	女性	男性	女性	男性	男性	女性	男性	女性	男性	男性	男性	女性	女性
BMI (kg/m ²)	22.7	25.6	25.6	24.8	21.7	25.5	25.3	24.7	25.6	23.7	28.1	23.1	24.4
糖尿病性網膜症	NA	NA	なし	なし	なし	なし	なし	NA	なし	NA	なし	NA	なし
糖尿病罹病期間 (年)	NA	NA	NA	NA	NA	6	NA	NA	2	0.5	2	1	NA
ヘモグロビン A1c (%)	5.7	6.3	6.4	5.6	6.1	6.4	5.7	5.9	6.6	5.9	5.9	5.1	6.9
糖尿病の治療	内服	インスリン	内服	食事療法	食事療法	内服	食事療法	食事療法	内服	食事療法	食事療法	内服	食事療法
高血圧	あり	なし	あり	なし	なし	なし	なし	なし	あり	あり	なし	あり	あり
脂質異常症	なし	なし	あり	なし	あり	あり	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり
喫煙歴	なし	あり	あり	あり	あり	なし	あり	なし	あり	あり	なし	なし	なし
尿中アルブミン (mg/day)	8.5	20	5	8	4	11	13	3	17	11	0	8	14
尿蛋白 (g/day)	0	0	0.062	0.054	0	0	0	0	0	0.087	0	0	0.062
血清クレアチニン (mg/dl)	0.44	0.72	0.53	0.88	0.82	0.53	0.81	0.47	0.75	0.73	0.54	0.54	0.54
eGFR (ml/min/1.73m ²)	106.2	81.0	83.4	73.3	75.4	88.1	77.1	100.4	82.4	84.9	129.4	88.1	83.9
観察期間 (years)	10.7	7.0	8.0	5.5	5.7	5.2	4.5	4.0	3.9	3.5	3.0	2.4	1.5
最終受診時													
尿中アルブミン (mg/da)	12*	NA	NA	2	5	10	9	77	251	20	3	8	7
尿蛋白 (g/day)	(-)**	(±)**	0.115	0	0	0	0.076	0.233	0.412	0.082	0	0	0.088
血清クレアチニン (mg/dl)	0.64	1.28	0.85	1.4	1.18	0.91	1.09	0.79	1.06	1.25	1.13	0.97	0.83
eGFR (ml/min/1.73m ²)	67.5	42.1	48.3	42.8	49.3	47.7	54.5	55.9	55.4	46.4	56.6	45.9	52.1
ヘモグロビン A1c (%)	6.3	6.5	6.4	6.0	6.5	8.5	6.9	7.8	6.0	6.0	5.9	5.3	6.9
糖尿病の治療	内服	内服	内服	食事療法	内服	インスリン+内服	内服	内服	内服	食事療法	食事療法	食事療法	内服

*スポット尿中アルブミン (mg/g creatinine)、 ** 尿蛋白定性

BMI body mass index、eGFR estimated glomerular filtration rate、NA not available

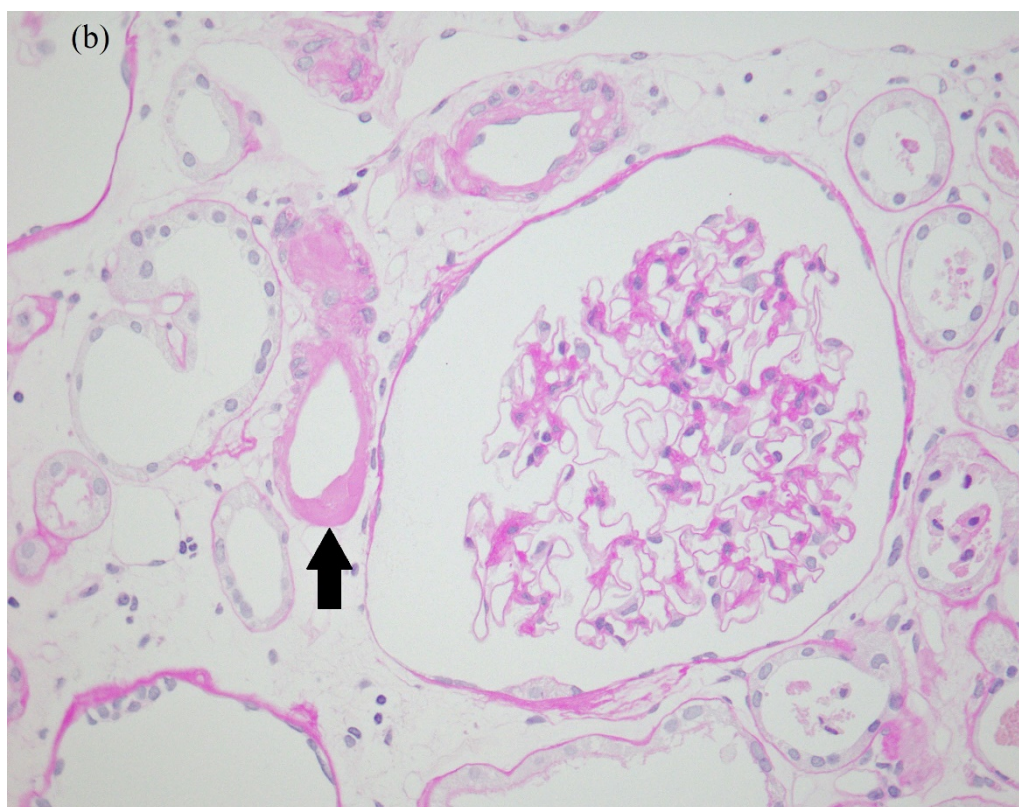
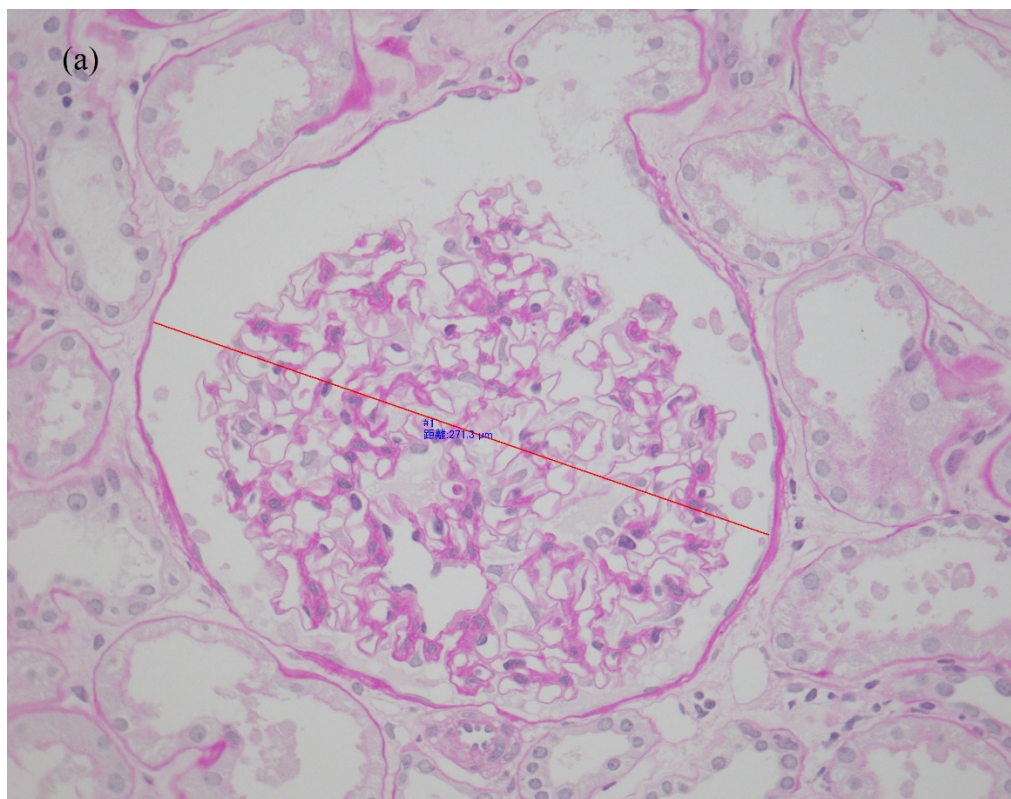
腎移植0時間腎生検所見

腎提供時の移植腎生検病理(0時間生検)により、腎提供時点での糖尿病性腎症の状態を把握することが出来るが、当科では全例で0時間生検を行っている。糖尿病腎ドナーでは1例(症例2)において腎移植0時間生検の標本が適切に処理出来ていなかったため評価不能であった。評価可能であった12例の組織所見について表3に示した。また典型的な所見を図1に示した。糖尿病性腎症に特徴的な結節性病変や滲出性病変はみられなかったが、びまん性病変(メサンギウム拡大)は12例中11例(91.7 %)と高頻度にみられた。また12例中5例(41.7 %)で糸球体肥大がみられた。臨床的に第1期(腎症前期)であっても病理学的には糖尿病性腎症に特徴的な病変が高頻度にみられることが確認された。

表 3. 糖尿病腎ドナーの腎移植 0 時間生検所見

	症例											
	1	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
メサンギウム 拡大 (0-3)	1	0	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1
糸球体肥大 (0, 1)	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0
全節性糸球体 硬化 (%)	23.7	5.6	6.3	0	18.2	30.0	0	28.6	14.3	0	0	4.0
糸球体門部小 血管増生 (0, 1)	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0
動脈硬化 (0-2)	0	1	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0
細動脈硝子化 (0-3)	1	0	0	1	1	1	0	1	2	0	0	1
間質線維化・ 尿細管萎縮 (%)	5	5	5	0	20	30	5	10	10	5	5	5
糸球体数	60	18	13	22	18	16	17	8	6	11	10	24

图 1



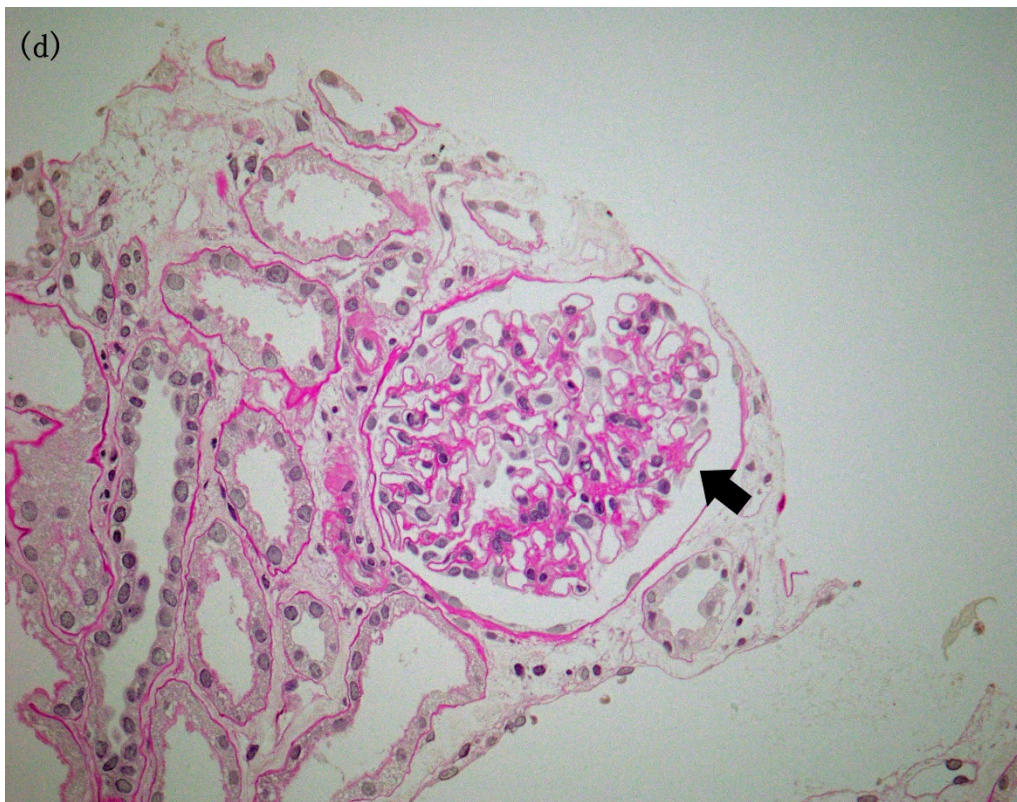
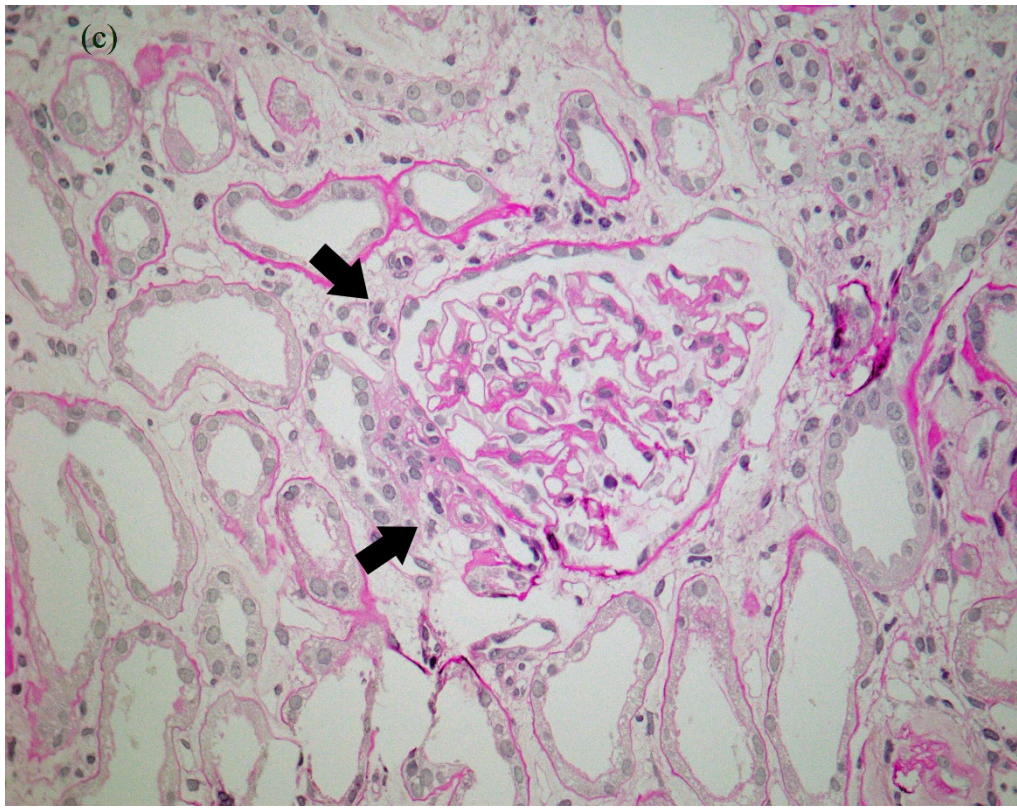


図 1．糖尿病性腎症に特徴的な組織所見

- (a) 症例 8 糸球体肥大(ϕ 271 μm)がみられる。PAS 染色 400 倍
- (b) 症例 10 細動脈の硝子化(矢印)がみられる。PAS 染色 400 倍
- (c) 症例 7 糸球体門部小血管増生(矢印)がみられる。PAS 染色 400 倍
- (d) 症例 9 メサングウム基質の増加(矢印)がみられる。PAS 染色 400 倍

腎提供後の腎機能、尿中アルブミン及び尿蛋白

腎提供後の経過観察期間の中央値(範囲)は糖尿病腎ドナーで4.5 (1.5 - 10.7)年、非糖尿病腎ドナーで4.6 (1.0 - 13.0)年で有意差はなかった($p=0.876$)。糖尿病腎ドナーと非糖尿病腎ドナーの腎提供前、腎提供から1年後及び最終受診時のeGFR、尿中アルブミン及び尿蛋白についてそれぞれ図2、3、4に示した。腎機能の分布はパラメトリックであったためスチューデントのt検定、尿中アルブミンと尿蛋白の分布はノンパラメトリックであったためMann-WhitneyのU検定を行った。腎提供1年後と最終受診時のeGFRは糖尿病群ではそれぞれ $51.6 \pm 7.2 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 、 $51.1 \pm 6.9 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 、非糖尿病群ではそれぞれ $51.7 \pm 11.2 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 、 $52.5 \pm 12.4 \text{ ml/min/1.73m}^2$ であった。腎提供1年後と最終受診時の尿中アルブミンは糖尿病群ではそれぞれ7.5 (2 - 33) mg/day、9 (2 - 251) mg/day、非糖尿病群ではそれぞれ6 (0 - 175) mg/day、6 (0 - 200) mg/dayであった。腎提供1年後と最終受診時の蛋白は糖尿病群ではそれぞれ0.075 (0 - 0.30) g/day、0.076 (0 - 0.30) g/day、非糖尿病群ではそれぞれ0.057 (0 - 8.6) g/day、0 (0 - 3.7) g/dayであった。これらはいずれも糖尿病群と非糖尿病群で有意差はなかった。

なお、非糖尿病群で腎提供1年後に8.6 g/day、最終受診時に3.7 g/dayの高度の蛋白尿を生じている症例があるが、腎提供後に多発性骨髄腫を発症した腎ドナーである。

図.2

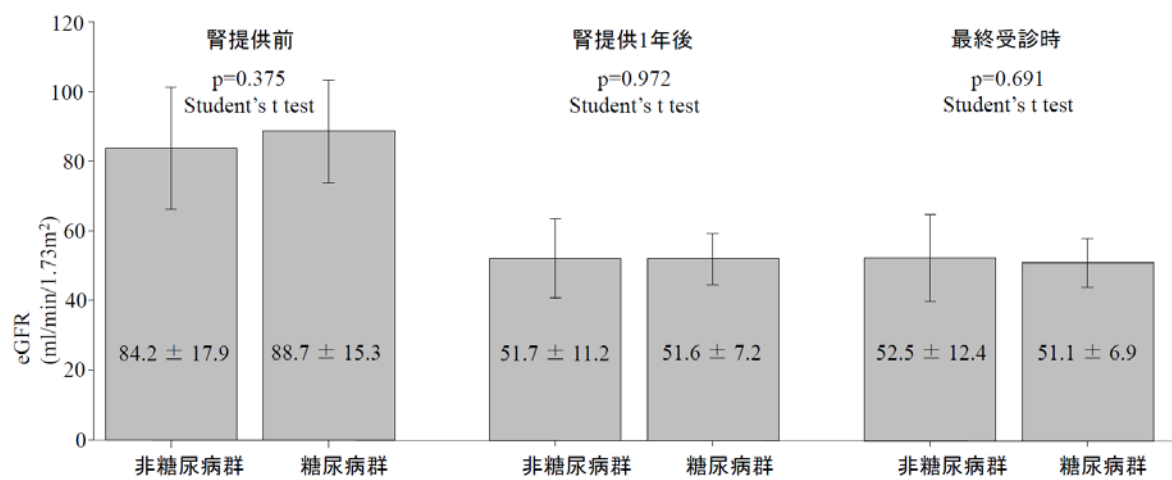


図2. 腎提供前、腎提供1年後及び最終受診時のeGFR

eGFR estimated glomerular filtration rate

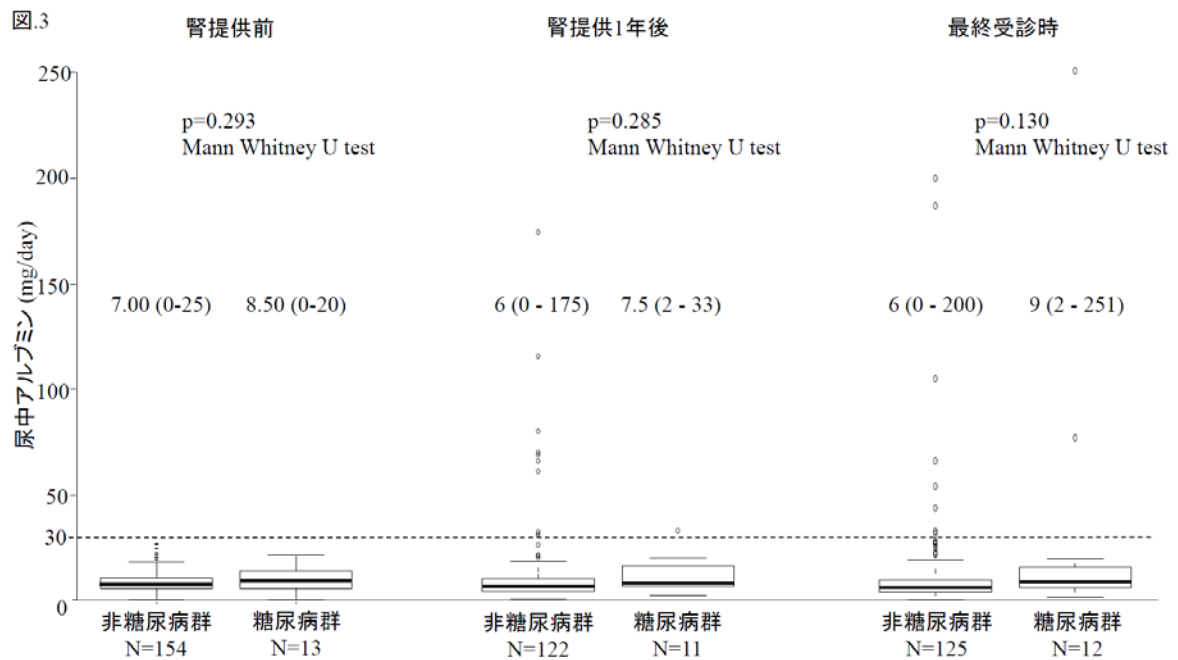


図3. 腎提供前、腎提供1年後及び最終受診時の尿中アルブミン

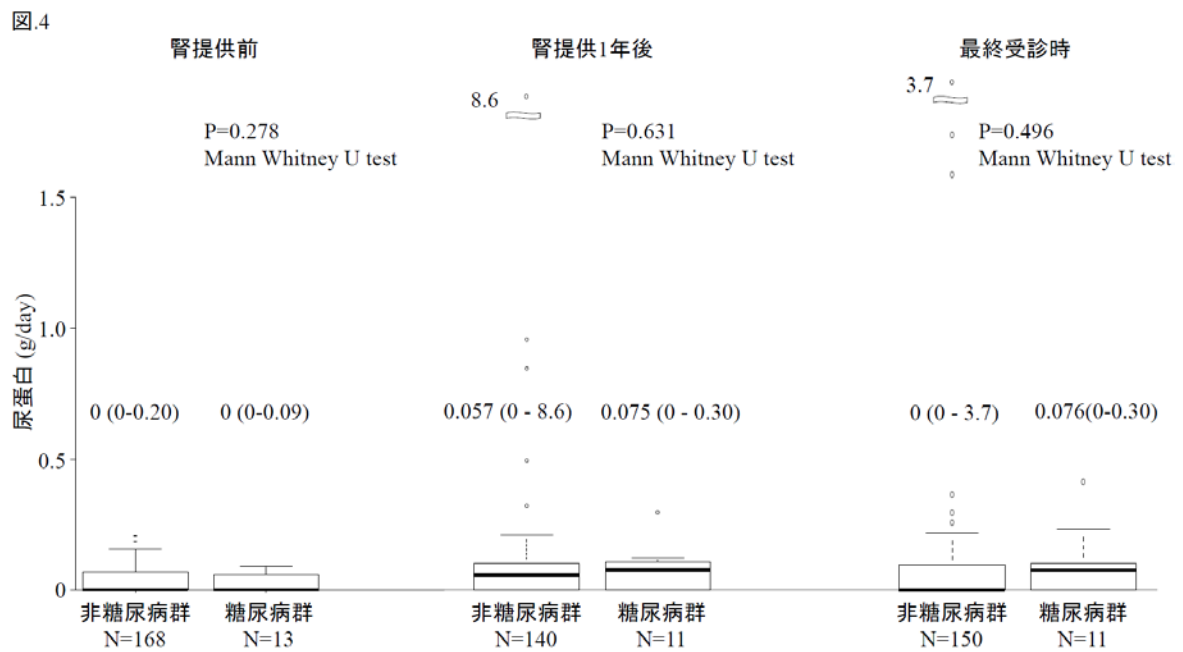


図.4 腎提供前、腎提供1年後及び最終受診時の尿蛋白

多変量解析

最終受診時のeGFR低値(< 45 ml/min/1.73m²)と微量アルブミン尿(≧30mg/day)に関連した腎提供前の背景因子を明らかにするため多変量解析を行った(表4)。腎提供時の年齢≧ 60歳とeGFR< 80 ml/min/1.73m²が最終受診時のeGFR低値と関連を示した。最終受診時の微量アルブミン尿と関連がみられるものはなかった。なお、糖尿病の有無はいずれにおいても関連がみられなかった。

表 4. eGFR 低値と微量アルブミン尿の予測因子のロジスティック回帰分析

変数	単変量解析		多変量解析	
	p 値	オッズ比	95%信頼区間	p 値
eGFR< 45 ml/min/1.73m ²				
年齢 (≥ 60 /< 60)	0.00265	2.61	1.27-5.36	0.00871
性別 (男性/女性)	0.924			
BMI (≥ 25 /< 25)	0.869			
糖尿病 (あり/なし)	0.489			
高血圧 (あり/なし)	0.870			
脂質異常症 (あり/なし)	0.870			
喫煙歴 (あり/なし)	0.815			
eGFR (< 80 /≥ 80)	<0.001	11.5	5.25-25.1	<0.001
尿中アルブミン≥ 30 mg/day				
年齢 (≥ 60 /< 60)	0.854			
性別 (男性/女性)	0.280			
BMI (≥ 25 /< 25)	1.00			
糖尿病 (あり/なし)	0.405			
高血圧 (あり/なし)	0.816			
脂質異常症 (あり/なし)	0.315			
喫煙歴 (あり/なし)	0.706			
eGFR (< 80 /≥ 80)	0.174			

4. 考察

今回のわれわれの研究では腎提供後のeGFR、尿中アルブミン及び尿蛋白について糖尿病群と非糖尿病群において有意差はみられなかった。これまで糖尿病を有する生体腎ドナーの腎予後についての報告はなく、今回のわれわれの報告が初で

ある。糖尿病患者における腎癌あるいは他の腎疾患による片腎摘出は糖尿病腎ドナーと類似した病態であり、腎予後を検討するうえで参考になる。これらの患者において糖尿病があると腎摘出後の微量アルブミン尿の出現率が有意に高い[6]という報告や腎摘出後の腎機能低下の有意な危険因子であったという報告がある[7-12]。一方で腎摘出後の腎機能について糖尿病の有無で有意差はなかったという報告もある[13]。また、これらの報告では腎部分切除が含まれているものや、微量アルブミン尿、顕性アルブミン尿あるいは顕性蛋白尿のある症例が含まれているもの、あるいは糖尿病性腎症のどのステージか明らかでない症例が含まれているものなどがある。原則として微量アルブミン尿症例を適応外としている糖尿病腎ドナーの腎予後を検討するうえでそのまま当てはめることは出来ず、ここから明確な結論を得ることは出来ない。今回の結果で糖尿病腎ドナーの腎予後について明確な結論が出せたとは言えないが、非常に重要な新規の知見である。

アルブミン尿

今回のわれわれの研究では図2に示す通り糖尿病ドナーと非糖尿病ドナーの尿中アルブミンは腎提供前後とも有意差がみられず、また表4に示す通り糖尿病の有無は腎提供後の微量アルブミン尿の有無と関連がみられなかった。一般の糖尿病患者との比較としてThe United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64)でのデ

ータを参照すると、糖尿病と診断された時に7.3 %の患者が微量アルブミン尿かそれ以上の病期であったが、その割合は5年後には17.3 %、10年後には24.9 %に上昇していた[18]。また糖尿病診断時に0.7 %の患者は顕性蛋白尿であり、5年後には3.1 %、10年後には5.3 %に上昇していた。今回の我々の研究では腎提供後4.5 (1.5 - 10.7)年後には11例中2例(18.2 %)で微量アルブミン尿がみられた。我々の研究では腎提供前に微量アルブミン尿のある症例を除外していることを考慮すると糖尿病腎ドナーでは一般の糖尿病患者に比べると微量アルブミン尿の発症率が高い可能性がある。この原因としては2個あった腎臓が1個になったことにより糸球体過剰濾過を生じ、尿中にアルブミン漏出を生じ易い状態になっている可能性が考えられる[19, 20]。

腎提供後に微量アルブミン尿腎ドナーのうち1例(症例9)は糖尿病腎ドナー13例の中で唯一高血圧、脂質異常症、喫煙歴、更に軽度の肥満と多数の慢性腎臓病の危険因子がある症例であった。このことは微量アルブミン尿や複数の危険因子を有する生体腎ドナー候補が腎提供を行うのは不適であることを示唆している。しかし、腎提供後に微量アルブミン尿を生じたもう1例(症例8)は61歳と高齢であった他は特に危険因子はなかった。このような症例でも微量アルブミン尿を発症することから、生体腎ドナーは注意深い経過観察の継続が必要である。

なお、非糖尿病群で腎提供後に尿中アルブミン \geq 30 mg/dlあるいは尿蛋白 \geq

0.15 g/dayとなった症例が11例みられ、この内10例は慢性腎臓病の危険因子(高血圧、肥満または喫煙歴)を有していた。非糖尿病群にこのような症例があったため糖尿病群と有意差を生じなかった可能性がある。

腎機能

術前のeGFRは糖尿病群で 88.7 ± 15.3 ml/min/1.73m²、非糖尿病群で 84.2 ± 17.9 ml/min/1.73m² (p= 0.375)であり、有意差はないものの糖尿病群の方が高い傾向にあった(表1)。糖尿病腎ドナーの腎移植0時間生検では12例中5例(41.7 %)で糸球体肥大がみられ、糸球体過剰濾過を生じているため非糖尿病腎ドナーより腎提供前のeGFRが高い傾向にあったことが示唆される。一方、有意差はないものの、eGFRは最終受診時には糖尿病群の方が低い傾向にあり、術前からの低下率は高かった。表3に示すように軽度ではあるものの病理学的に様々な病変がみられることも併せると、糖尿病群では非糖尿病群に比し腎機能の予備力は低いことが示唆される。多変量解析において糖尿病は腎提供後のeGFR低値との関連はみられなかった(表4)が、糖尿病腎ドナー候補の腎提供の可否の判断の際に腎機能が基準値ぎりぎりであるような場合には上記を考慮する必要がある。

限界

この研究にはいくつか限界がある。まず一つ目に糖尿病腎ドナーの症例数が少なかった。二つ目に観察期間が4.5 (1.5 - 10.7)年であり、糖尿病性腎症の経過をみるには十分な長さではなかった。しかし、今回糖尿病発症からの期間が短い症例においても腎移植0時間生検で糖尿病性腎症に特徴的な病理所見がみられており、腎提供後に片腎となることで増悪するリスクがあることも考慮すると、観察期間が1-3年程度の症例も含める意義はあったと思われる。また、糖尿病患者を積極的に腎ドナーとしている訳ではなく、他に腎ドナー候補がない場合に止む無く腎ドナーとしており、多数例での検討は困難であるが、当院では糖尿病腎ドナーは年間に2,3例程度おり、今後今回の研究より多数例での長期間における腎予後の検討が望まれる。

三つ目に多数の症例で尿中アルブミンや尿蛋白のデータが得られなかった。

5. 結論

今回の研究では、糖尿病腎ドナーと非糖尿病腎ドナーでは腎提供後のeGFR、尿中アルブミン及び尿蛋白に有意差はみられなかった。

6. 引用文献

- [1] 新田孝作, 政金生人, 花房規男, 後藤俊介, 阿部雅紀, 中井滋, 谷口正智, 長谷川毅, 和田篤志, 濱野高行, 星野純一. わが国の慢性透析療法の現況 (2018 年 12 月 31 日現在). *日本透析医学会雑誌*. 2019;52(12):679-754.
- [2] 八木澤隆, 三重野牧子, 市丸直嗣, 森田研, 中村道郎, 堀田記世彦, 剣持敬, 湯沢賢治. 腎移植臨床登録集計報告 (2019) 2018 年実施症例の集計報告と追跡調査結果. *移植*. 2019;54(2-3):61-80.
- [3] Delmonico F, Council of the Transplantation Society. A report of the Amsterdam forum on the care of the live kidney donor: data and medical guidelines. *Transplantation*. 2005;79(6 Suppl):S53–66.
- [4] Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS, Adams PL, Alberú J, Bakr MA, Gallon L, Garvey CA, Guleria S, Li PK, Segev DL. KDIGO clinical practice guideline on the evaluation and care of living kidney donors. *Transplantation*. 2017;101(8 Suppl 1):S7.
- [5] 両角國男. 日本の腎移植でのガイドライン. *移植*. 2014;49(6):410-416.
- [6] Silveiro SP, da Costa LA, Beck MO, Gross JL. Urinary albumin excretion rate and glomerular filtration rate in single-kidney type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 1998;21(9):1521–4.
- [7] Choi YS, Park YH, Kim YJ, Kang SH, Byun SS, Hong SH. Predictive factors for the

development of chronic renal insufficiency after renal surgery: a multicenter study. *Int Urol Nephrol*. 2014;46(4):681–6.

[8] Ito K, Nakashima J, Hanawa Y, Oya M, Ohigashi T, Marumo K, Murai M. The prediction of renal function 6 years after unilateral nephrectomy using preoperative risk factors. *J Urol*. 2004;171(1):120–5.

[9] Kawamura N, Yokoyama M, Fujii Y, Ishioka J, Numao N, Matsuoka Y, Saito K, Arisawa C, Okuno T, Noro A, Morimoto S, Kihara K. Recovery of renal function after radical nephrectomy and risk factors for postoperative severe renal impairment: a Japanese multicenter longitudinal study. *Int J Urol*. 2016;23(3):219–23.

[10] Jeon HG, Jeong IG, Lee JW, Lee SE, Lee E. Prognostic factors for chronic kidney disease after curative surgery in patients with small renal tumors. *Urology*. 2009;74(5):1064–8.

[11] Malcolm JB, Bagrodia A, Derweesh IH, Mehrazin R, Diblasio CJ, Wake RW, Wan JY, Patterson AL. Comparison of rates and risk factors for developing chronic renal insufficiency, proteinuria and metabolic acidosis after radical or partial nephrectomy. *BJU Int*. 2009;104(4):476–81.

[12] Shirasaki Y, Tsushima T, Nasu Y, Kumon H. Long-term consequence of renal function following nephrectomy for renal cell cancer. *Int J Urol*. 2004;11(9):704–8.

- [13] Kong HJ, Park JS, Kim DY, Shin HS, Jung HJ. Renal function following curative surgery for renal cell carcinoma: who is at risk for renal insufficiency? *Korean J Urol*. 2013;54(12):830–3.
- [14] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013;36(Suppl 1):S67–74.
- [15] Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(6):982–92.
- [16] 佐藤博, 鈴木芳樹, 北村博司. 糖尿病性腎症と高血圧性腎硬化症の病理診断への手引き. *日本腎臓学会誌*. 2015;57(4):649-725.
- [17] Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software ‘EZR’ for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(3):452–8.
- [18] Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int*. 2003;63(1):225–32.
- [19] Ogden DA. Consequences of renal donation in man. *Am J Kidney Dis*. 1983;2(5):501–11.
- [20] Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM.

Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol.* 1981;241(1):F85–93.