

氏 名	新里 高広 ^{しんざと たかひろ}
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	乙第 806 号
学位授与年月日	令和 3 年 6 月 16 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学 位 論 文 名	糖尿病を有する生体腎ドナーの腎予後
論 文 審 査 委 員	(委員長) 教 授 長 田 太 助 (委 員) 准教授 岡 田 健 太 准教授 金 井 孝 裕

論文内容の要旨

1 研究目的

生体腎ドナーの適応について提言された 2005 年のアムステルダムフォーラムレポートでは糖尿病患者は生体腎ドナーとして適応外とされているが、本邦における生体腎移植のドナーガイドラインでは一定の基準をクリアしていればマージナルドナーとして糖尿病患者でも生体腎ドナーの適応とされている。糖尿病を有する生体腎ドナーは増加傾向にあり、2018 年に実施された生体腎移植の腎ドナー1527 名のうち 4.1%が糖尿病を有していた。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見れば不要な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、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い。そこで今回われわれ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 研究方法

2000 年 1 月から 2015 年 12 月までの間当院で生体腎移植を行った 241 名の生体腎ドナーについて、観察期間が 1 年未満の症例及び腎提供前に微量アルブミン尿のある症例を除き、糖尿病を有する群(糖尿病群)と糖尿病を有さない群(非糖尿病群)に分け、腎提供後の推算糸球体濾過量(eGFR)、尿中アルブミン及び尿蛋白について比較した。ロジスティック回帰分析を用いて腎提供後の腎機能低下と微量アルブミン尿の危険因子についても検討した。また腎提供時の腎生検により糖尿病性腎症に特徴的な病理所見の有無についても調べた。

3 研究成果

241 名の生体腎ドナーのうち 16 名は観察期間が 1 年未満のため除外され、残り 225 名のうち 18 名に微量アルブミン尿があり除外した。残り 207 名のうち 13 名が糖尿病群、194 名が非糖尿

病群であった。腎提供前では背景因子に有意差はみられず、観察期間は糖尿病群 4.5(1.5-10.7)年、非糖尿病群 4.6(1.0-13.0)年で有意差はなかった($p=0.876$)。最終受診時の eGFR は糖尿病群 $51.1 \pm 6.9\text{ml/min/1.73m}^2$ 、非糖尿病群 $52.5 \pm 12.4\text{ml/min/1.73m}^2$ ($p=0.691$)、最終受診時の尿中アルブミンは糖尿病群 $9(2-251)\text{mg/日}$ 、非糖尿病群 $6(0-200)\text{mg/日}$ ($p=0.130$)、最終受診時の尿蛋白は糖尿病群 $0.076(0-0.30)\text{g/日}$ 、非糖尿病群 $0(0-3.7)\text{g/日}$ ($p=0.496$)であり、いずれも有意差はなかった。

多重ロジスティック回帰分析では腎提供時の年齢(オッズ比 2.61、95%信頼区間 1.27-5.36、 p 値 0.00871)と eGFR(オッズ比 11.5、95%信頼区間 5.25-25.1、 p 値 <0.001)は最終受診時の eGFR 低値($<45\text{ml/min/1.73m}^2$)と関連があり、最終受診時の微量アルブミン尿($\geq 30\text{mg/day}$)と関連がみられるものはなかった。なお、糖尿病の有無は最終受診時の eGFR 低値、微量アルブミン尿のいずれとも関連がなかった。

腎提供時の腎生検病理では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(メサングウム拡大)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。

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が、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。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り、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参考になるもののそのまま当てはめることは出来ない。

糖尿病腎ドナーでは腎提供後 2 例において微量アルブミン尿が出現し、うち 1 例は高血圧、肥満、脂質異常症、喫煙歴など慢性腎臓病の危険因子が多数ある症例であり、このような症例では腎提供は慎重であるべきことが示唆された。また、有意差はなかったものの糖尿病群の方が腎提供前の eGFR は高い傾向にあったことと腎生検で糸球体肥大がみられたことから糸球体過剰濾過があったことが示唆された。一方、腎提供後の eGFR では有意差はなかったが糖尿病群の方が低い傾向にあったことと腎生検所見でメサングウム基質の増加など糖尿病性腎症に特徴的な病変がみられたことから非糖尿病群に比し腎予備能が低いことが示唆された。

今回の研究の限界として糖尿病腎ドナーの症例数が少ないことや観察期間が短かったことが挙げられる。当院では年間 2,3 名程度の糖尿病患者が腎提供しており、今後は今回の研究より多数例での長期経過についても検討する必要がある。

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。

論文審査の結果の要旨

この論文で申請者の新里氏は、微量アルブミン尿がない糖尿病に罹患している生体腎移植ドナーにおいて、片腎提供後の腎予後について解析し、非糖尿病のドナーと比べても腎予後が変わらないことを示した。自身の臨床経験例を網羅的に統計解析することにより、腎移植医療において、ドナー不足の状況を改善するための方針を確立しようとする、新里氏の意気込みを感じさせる優れた内容の論文である。

移植が盛んな海外では糖尿病のドナーは避けられるが、本邦では一定の基準をクリアしたマージナルドナーも許容しないと腎移植ドナーの確保が困難である。ドナーの平均年齢も上昇してきている現在、糖尿病合併のドナーも増えてくることが予想されている。しかし、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皆無であり、この研究でそのような生体腎ドナーの腎予後について後ろ向き観察研究が行われた。

2000 年～2015 年に自治医科大学附属病院で生体腎移植を行った 241 名の生体腎ドナー（うち 34 名は条件が合わず除外）について、糖尿病を有する群（13 名）と有しない群（194 名）に分け、腎提供後の推算糸球体濾過量(eGFR)、尿中アルブミンおよび尿蛋白について比較した。ロジスティック回帰分析を用いて腎提供後の腎機能低下と微量アルブミン尿の危険因子について検討した。また腎提供時の腎生検により糖尿病性腎症に特徴的な病理所見の有無についても調べた。

最終受診時の eGFR および尿中アルブミン、尿蛋白について糖尿病群、非糖尿病群の間で有意差を認めなかった。多重ロジスティック回帰分析では、腎提供時の年齢と最終受診時の eGFR 低値と関連があったが、微量アルブミン尿と関連が見られるものはなかった。また糖尿病の有無は最終受診時の eGFR 低値、微量アルブミン尿のいずれとも関連がなかった。

腎生検ではびまん性病変（メサンギウム拡大）が高頻度に見られ、臨床的に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あることも示された。

以上のように新規性もあり、臨床的にも重要な事項を示しており、学位論文としての必要十分条件を満たしていると考ええる。ただし、以下に記す様に、審査委員から改善のための修正につき指摘があるので、これに従って論文を加筆修正願いたい。

【審査員からの質問、コメント】

1. P7 微量アルブミン尿の計測の仕方（特にスポット尿すなわち随時尿中の採尿の採取の仕方。またワンポイント採取のデータか？）。また計測不能の場合には 0 としているのか？
2. DM 症例 2 は HbA1c6.3%とコントロール良好だがインスリン症例（ガイドライン 2014 年後は適応外であるが）である。一般的には DM 歴 10 年以上でありその点から一番見たかったが腎臓の病理所見である（無いのは残念である）。

3. P12 (表 2) 症例 9 が術後 3.9 年で微量アルブミン尿 17→251 (骨髄腫)。症例 8 が微量アルブミン尿 3→77 に上昇しており、長期的には腎機能低下のハイリスクにみえる。最終受診時の HbA1c はどの程度にコントロールされているのか？ (術後血糖コントロールの影響度を確認したい)
4. 非糖尿病群でも腎提供後 5 年後に微量アルブミン尿が増加している症例もあるが、その症例の腎生検を結果は変化があったのか見てみたかった
5. P24 結論のところ、「複数の慢性腎臓病の危険因子のある糖尿病患者は腎提供を行うべきでない」は、本研究からそこまで解析していないのでそこまで言えないのではないかと？ (ロジスティック解析から言えるのは、正常腎機能であっても eGFR80 未満で高齢 (60 歳以上) には特に注意が必要ということでは？)
6. 全体として「微量アルブミン尿」/「アルブミン尿」/「尿中アルブミン尿」と記載が統一されていない
7. P18-19 (図 2-4) の図の箇所に実測値を記載すると見やすい
8. 全体として、複文が多い。このため、一文が長く、主語述語関係が、はっきりしないことがしばしば見受けられる。
9. Line6 提言された → 提言した でしょうか。提言されたが、「受け身」だとすると、何が「された」のか不明で、また、「尊敬」としても、何が尊敬されるのか不明です。
10. Line 6 フォーラムレポートでは糖尿 → フォーラムレポートでは、糖尿
11. Line 8 ンでは一定の基準を → ンでは、一定の基準を
12. Line 8 生体腎ドナーの適応とされている → 主語が、「本邦における生体腎移植のドナーガイドラインでは」なので、「生体腎移植の適応としている」が、正しいはずですが。
13. Line 9 生体腎ドナーは増加傾向にあり → 生体腎ドナー数は増加傾向にあり
14. Line 10~11 また生体腎ドナーの → また、生体腎ドナーの
15. Line11 生体腎ドナーは増加し、 → 生体腎ドナー数は増加し
16. Line12 腹膜透析に比べ予後や → 腹膜透析に比べ生命予後や
17. Line16 今回われわれは糖尿病を → 今回我々は、糖尿病を
18. Line18 2015 年 12 月までの間当院 → 2015 年 12 月までの間、当院
19. Line19 症例及び腎提供前に微量アルブミン → 症例及び腎提供前に、微量アルブミン
20. Line27 数値と 0 は、半角開けてください。その他も同じです。
21. Line28、29 数値と記号、数値と単位も、半角開けてください。
22. Line32 「多重ロジスティック回帰分析では A と B と関連があり、」の表現は、主語—術語関連が崩れています。主語が「多重ロジスティック回帰分析」なので、述語は、「関連を示し、」が、適切です。
23. P6 Line5 観察期間が 1 年未満のドナーを除外した。 → 日本における糖尿病ドナー基準を満たした程度の糖尿病患者の腎糸球体濾過量が、1 年～3 年程度の観察機関で、変化が起こらないとおもわれます。本学位論文の研究目的に対する結果の意義を、深めるためには、「なぜ、1～3 年程度の観察機関の対象患者を、統計解析対象に含める」のが適切なのか、理由を明記するのが良いと思われる。
24. P7 Lin3「喫煙習慣」の定義

25. P7 Line12 パラフィン包埋を、1um で、薄切し → 1um で、間違いないでしょうか？
26. P12 表 2 空欄は、NA not available など記載すると、明確になります。
27. P14 観察した糸球体の数は、それぞれの症例でいくつでしょうか？記載してください。
28. P16 写真 C で、メサングウム基質の増加 はありますか？ ある場合は、矢印などで、明示してください。またコントラストを上げて、もう少し見やすい写真にしてください。
29. P17 腎提供後の観察期間は、糖尿病合併ドナーで 4.5 (1.5~10.7) 年、非糖尿病群ドナー群で 4.6 (1.0~13.0) である。糖尿病成人症の発症経過を考えると、上記の観察期間は、短すぎるので、この理由を明記するのが、よいと思われる また、腎提供後に、糖尿病治療に追加薬剤の必要性などの変化はあったでしょうか？
30. P18 eGFR をパラメトリック数として、尿中アルブミン・尿蛋白量をノンパラメトリック数として、対応した理由は何でしょうか。糖尿病群の、少ない対象患者数が、パラメトリックである、というのは難しいと思います。糖尿病群もパラメトリック解析をした理由を追記するのが、よいと思われます。
31. P6 line 2 「研究デザイン」ではなく、「対象患者」と、「解析方法」に分け、解析方法は P8 の透析解析にまとめるのが、一般的な学術論文の体裁です。
32. P8 line16 「アルブミンなどの」の、「など」は、日本語の非科学的文章で多用される、ぼかした言い方です。科学論文にはふさわしくありません。
33. P9 line10 「術前の背景」→「術前の患者背景」
34. 微量アルブミン尿の条件で除外されたドナーの糖尿病と非糖尿病の内訳をどこかに書いてください。
35. 腎提供後の尿中アルブミンや尿蛋白が多い症例が非糖尿病群で相当数存在していますが、その方々に共通する臨床的なプロファイルについての記載もあると深みが出ると思います。またその方々が多かったことが原因で糖尿病群との差が無いという結果に影響した可能性についても言及した方がよいと思います。

試問の結果の要旨

今回の試問で、申請者の新里氏は、微量アルブミン尿がない糖尿病に罹患している生体腎移植ドナーにおいて、片腎提供後の腎予後について解析し、非糖尿病のドナーと比べても腎予後が変わらないことを提示した。自身の臨床経験例を網羅的に統計解析することにより、腎移植医療において、ドナー不足の状況を改善するための方針を確立しようとする、新里氏の意気込みを感じさせる優れた内容のプレゼンテーションであった。以下、新里氏のプレゼンテーションの内容の要旨である。

移植が盛んな海外では糖尿病のドナーは避けられるが、本邦では一定の基準をクリアしたマージナルドナーも許容しないと腎移植ドナーの確保が困難である。ドナーの平均年齢も上昇している現在、糖尿病合併のドナーも増えてくることが予想されている。しかし、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皆無であり、この研究でそのような生体腎ドナーの腎予後について後ろ向き観察研究が行われた。

2000 年～2015 年に自治医科大学附属病院で生体腎移植を行った 241 名の生体腎ドナー（うち 34 名は条件が合わず除外）について、糖尿病を有する群（13 名）と有しない群（194 名）に分け、腎提供後の推算糸球体濾過量(eGFR)、尿中アルブミンおよび尿蛋白について比較した。ロジスティック回帰分析を用いて腎提供後の腎機能低下と微量アルブミン尿の危険因子について検討した。また腎提供時の腎生検により糖尿病性腎症に特徴的な病理所見の有無についても調べた。

最終受診時の eGFR および尿中アルブミン、尿蛋白について糖尿病群、非糖尿病群の間で有意差を認めなかった。多重ロジスティック回帰分析では、腎提供時の年齢と最終受診時の eGFR 低値と関連があったが、微量アルブミン尿と関連が見られるものはなかった。また糖尿病の有無は最終受診時の eGFR 低値、微量アルブミン尿のいずれとも関連がなかった。

腎生検ではびまん性病変（メサンギウム拡大）が高頻度に見られ、臨床的に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あることも示された。

この研究については、新規性もあり、また臨床的にも重要な事項を示しており、学位論文としての必要十分条件を満たしていると考えられる。ただし、論文審査の結果の項に記載したような審査員からのコメント、質問があった。審査員全員の合議の結果、これに十分回答した上で論文については合格、また試問についても合格と決した。