



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	耐糖能異常患者における腎移植後の耐糖能変化に関する研究〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	宮本, 麻唯子
Description	配架番号 : 2924
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16432号
Issue Date	2025-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95567
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	MIYAMOTO_Maiko_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 宮本 麻唯子

学位論文題名

耐糖能異常患者における腎移植後の耐糖能変化に関する研究

(Studies on changes in glucose tolerance after kidney transplantation in patients with impaired glucose tolerance)

【背景と目的】

Chronic kidney disease (CKD, 慢性腎臓病) の患者では耐糖能障害が認められることが多く、その原因としては末梢組織でのインスリン感受性の低下に伴うインスリン抵抗性が考えられている。腎移植は患者の生命予後のみならず、Quality of life (QOL, 生活の質) の改善や医療経済学的な観点からも有用な治療法である。一般的には腎移植後は免疫抑制剤やグルココルチコイドの使用により耐糖能が悪化すると考えられている。しかし、以前われわれは腎移植前及び移植 1 年後に Oral glucose tolerance test (OGTT, 75g 経口ブドウ糖負荷試験) が施行された少数の日本人における検討で、Impaired glucose tolerance (IGT, 耐糖能異常) 症例のうち半数以上が、むしろ移植後に Normal glucose tolerance (NGT, 正常耐糖能) へ改善することを明らかにした。本研究の目的は、日本人腎移植症例において移植前に IGT と診断された症例の移植後 1 年における耐糖能、膵β細胞機能とインスリン抵抗性の推移を検証し、その変化に関連する予測因子を明らかにすることである。

【対象と方法】

2005 年 4 月から 2019 年 10 月までの期間に当院泌尿器科で初回腎移植が施行された患者の診療記録を収集し後ろ向き観察研究を行った。20 歳以上でかつ移植前に糖尿病の既往がなく、移植前および移植後 1 年に OGTT が施行され、移植前の OGTT で IGT と診断された 54 例を対象とした。OGTT の結果に基づいて The total area under the curve for glucose (AUCglu, グルコースの血中濃度-時間曲線下面積) を算出し、移植前後の AUCglu の変化量 (Δ AUCglu) が正であった 24 例を耐糖能非改善群、負であった 30 例を耐糖能改善群に群別した。それらの背景因子や膵β細胞機能指標である ISSI-2 (Insulin secretion-sensitivity index-2) と Disposition Index (DI)、インスリン抵抗性指標となる Matsuda index (MI) と HOMA-IR (Homeostasis model assessment of insulin resistance) を比較検討した。また、膵β細胞機能の変化に関連する指標と、腎移植前の背景因子や代謝因子との関係を検討した。また、54 例を移植前の移植前 60 分グルコース値を四分位点により 4 群に群別し、グループ 1 を最小値から第一四分位数、グループ 2 を第一四分位数から第二四分位数、グループ 3 を第二四分位数から第三四分位数、グループ 4 を第三四分位数から最大値とした。

【結果】

移植前 OGTT で IGT と診断された 54 例の平均年齢は 44.3 ± 13.1 歳、平均 BMI は $21.4 \pm 3.3 \text{ kg/m}^2$ であった。54 例のうち 31 例 (57.4%) が腎移植後に NGT に改善した。耐糖能改善群と非改善群では年齢、性別、BMI、血清クレアチニン、維持透析の有無、血清 BUN、グルココルチコイドの継続・離脱、免疫抑制薬の種類に有意差は認めなかった。耐糖能非改善群では ISSI-2、DI はそれぞれ移植前 $1.89 \pm 0.66 \rightarrow$ 移植後 1.39 ± 0.43 、移植前 $4.84 \pm 2.09 \rightarrow$ 移植後 2.70 ± 1.55 と、ともに有意に低下したが (いず

れも $P < 0.01$)、耐糖能改善群ではそれぞれ、移植前 $1.67 \pm 0.44 \rightarrow$ 移植後 2.00 ± 0.60 、移植前 $4.03 \pm 1.74 \rightarrow$ 移植後 5.61 ± 3.33 と有意に増加した (それぞれ $P < 0.01$ 、 $P < 0.05$)。

次に、膵 β 細胞機能と移植前の関連因子の関係を明らかにするために、膵 β 細胞機能指標の変化と移植前の背景因子や代謝因子との関連を検討した。 Δ ISSI-2 は移植前の OGTT 負荷後 30 分、60 分、90 分グルコース値と正の相関を (順に相関係数: 0.3688 , $P < 0.01$, 相関係数: 0.4269 , $P < 0.01$, 相関係数: 0.4203 , $P < 0.01$)、移植前の ISSI-2 と移植前の DI は Δ ISSI-2 と負の相関を認めた (それぞれ相関係数: -0.3593 , $P < 0.01$, 相関係数: -0.4807 , $P < 0.01$)。 Δ DI は性別が女性であること、移植前 OGTT 負荷後 30 分、60 分、90 分グルコース値と正の相関を (順に相関係数: 0.3352 , $P < 0.05$, 相関係数: 0.3848 , $P < 0.01$, 相関係数: 0.5572 , $P < 0.01$, 相関係数: 0.4222 , $P < 0.01$)、移植前の DI と負の相関を示した (相関係数: -0.5130 , $P < 0.01$)。さらに、 Δ ISSI-2 および Δ DI について、相関があった因子の重回帰分析を行ったところ、移植前の OGTT 負荷後 60 分グルコース値は Δ ISSI-2 および Δ DI と有意な正の相関を認めた (それぞれ偏回帰係数: 0.0081 ; 95% CI: $0.0026 - 0.0136$; $P = 0.0050$, 偏回帰係数: 0.0571 ; 95% CI: $0.0254 - 0.0887$; $P = 0.0007$)。

54 例を移植前の移植前 60 分グルコース値を四分位点により 4 群に群別した検討ではグループ 1、2、3、4 はそれぞれ 13 例、14 例、14 例、13 例であった。 Δ ISSI-2 と Δ DI は負荷後 60 分グルコース値が高い群で有意に高値だったが (いずれも $P < 0.01$)、 Δ HOMA-IR や Δ MI は 4 群間で有意差を認めなかった。

また、移植前に透析を受けていなかった 22 人の患者を対象に、BUN の変化量 (Δ BUN) と膵 β 細胞機能指標との関連を検討したところ、 Δ BUN と Δ DI の間に有意な負の相関を認めた (相関係数: -0.48 , $P < 0.05$)。 Δ BUN と Δ ISSI-2 には相関を認めなかった (相関係数: -0.23 , $P = 0.31$)。

【考察】

OGTT 負荷後 60 分グルコース値の高値は 2 型糖尿病発症の強力な予測因子であり、膵 β 細胞機能低下と関連している。本研究では移植前 OGTT 負荷後 60 分グルコース値と移植後の膵 β 細胞機能指標の改善は有意に正の相関していた。また、尿素投与マウスにおける腹腔内ブドウ糖負荷試験 (IPGTT) や単離膵島、ヒト膵島における実験で、尿素はインスリン分泌を低下させることが報告されている。よって、腎移植前には CKD により BUN 高値にさらされると、インスリン分泌が可逆的に低下し、結果として OGTT 負荷後 60 分グルコース値が高値となる、つまり見かけ上の IGT パターンとなることが示唆された。移植後には腎不全病態を脱却し BUN の値が低下することにより、インスリン分泌が増加することで耐糖能も改善するため、NGT パターンに変化すると考えた。

次に、 Δ BUN が Δ DI との間には有意な負の相関を認めたが、 Δ ISSI-2 との間には相関を認めなかった点について考察する。まず、DI は、インスリン初期分泌の指標である Insulinogenic index と、MI の積として計算されるため、インスリン初期分泌を反映している。また、CKD マウスの膵島を用いた灌流実験ではインスリン初期分泌が障害されていることが示されている。したがって、BUN の改善はインスリン初期分泌障害を解消することでインスリン分泌の改善に寄与していると考えられる。DI は ISSI-2 よりも鋭敏にインスリン初期分泌を反映するため、DI にのみ有意な相関が認められたと考えた。

【結論】

日本人腎移植症例において移植前に IGT と診断された症例における耐糖能の改善は膵 β 細胞機能の改善と関連していた。移植前 OGTT 負荷後 60 分グルコース値が高い症例で移植後に膵 β 細胞機能が改善した。また、腎移植前後の BUN の改善は膵 β 細胞機能の改善に関連している。