



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_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 宮 本 麻 唯 子

主査	教授	安 部 崇 重
審査担当者	副査	准教授 工 藤 正 尊
	副査	教授 伊 藤 陽 一

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)

Chronic kidney disease (CKD) 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る。腎移植は生命予後の改善や生活の質の向上に有効な治療法である。一般に腎移植後は免疫抑制剤やグルココルチコイドの影響により耐糖能が悪化すると考えられているが、少数の日本人腎移植患者を対象とした以前の研究で Impaired glucose tolerance (IGT) 症例のうち半数以上が、むしろ移植後に Normal glucose tolerance (NGT) へ改善することが明らかになっていた。本研究は診療記録の収集による後ろ向き観察研究であり、当院泌尿器科で初回腎移植が施行され移植前に IGT と診断された患者 54 例を対象に、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検討した。対象者のうち 31 例 (57.4%) が移植後に NGT に改善した。移植前後の Oral glucose tolerance test (OGTT) の変化量に基づき、耐糖能非改群 (24 例)、耐糖能改善群 (30 例) に群別したところ、耐糖能改善群では膵 β 細胞機能指標である ISSI-2 と DI が有意に増加し、非改善群ではこれらが低下した。また、膵 β 細胞機能の改善は、移植前の OGTT 負荷後 60 分のグルコース値と有意に正の相関を示した。また、非透析群 (22 例) において Blood urea nitrogen (BUN) の変化量は、DI の変化量と負の相関を示した。OGTT 負荷後 60 分の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が、本研究ではそれが高い症例で移植後に膵 β 細胞が改善した。CKD マウスにおいて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 パターンとなるが、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られた。

審査にあたり、まず副査の工藤正尊准教授から OGTT を施行していない症例の理由について質問があり、申請者は腎移植決定から施行までの期間が短期間であった場合や遠方か

らの通院患者で転医した症例等が含まれていると回答した。また、耐糖能が改善しなかった症例が存在する理由について質問があり、申請者は本研究のみでは明確にはできなかったが一般的な糖尿病発症と同様に遺伝的素因や環境的素因が関与している可能性があるとして回答した。カルシニューリン阻害薬が β 細胞に与える影響について質問があり、申請者は β 細胞に機能的な障害を引き起こし、インスリン分泌を低下させ耐糖能障害を引き起こすことが示されていると回答した。

次に、副査の伊藤陽一教授より対象を IGT としているが、Impaired fasting glucose (IFG) を除いた理由について質問があった。申請者は今回の対象患者において移植前に IFG に区分された症例が存在しなかったと説明した。また、BUN と β 細胞機能との関連について透析症例を除いた非透析症例のみで検証している理由について質問があった。申請者は、BUN は透析の前後で変動があり、透析患者では最終透析から血液検査までの期間が症例ごとに異なる可能性があり BUN の測定条件にばらつきが生じると考えたため、今回は非透析患者群のみで検討を行なったと回答した。また、糖尿病型へ悪化した症例のリスクについて質問があった。申請者は、これまでの研究で移植後糖尿病発症リスク、つまり耐糖能悪化についての研究は多く行われており、本研究は改善に焦点を当てたため悪化症例についての検討は行っていないが、移植後糖尿病発症リスクと同様となることが予想されると回答した。

主査の安部崇重教授より 20 歳未満の症例を対象外とした理由について質問があった。申請者は、先行研究での選択基準に準じた設定であると回答した。耐糖能改善群と非改善群を NGT と IGT・糖尿病型ではなく Δ The total area under the curve (AUC) glucose で群別した理由について質問があった。申請者は、OGTT による全血糖変動は耐糖能をよく表し、AUC glucose は血糖変動の指標となるため、この指標を用いたスクリーニングも提案されており、移植前後の耐糖能の変化を感度よく分類するためにこれにより群別したと回答した。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。