



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
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
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16432
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95967
Type	doctoral thesis
File Information	MIYAMOTO_Maiko.pdf



学 位 論 文

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)**

2025 年 3 月

北 海 道 大 学

宮 本 麻 唯 子

学 位 論 文

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)**

2025 年 3 月

北 海 道 大 学

宮 本 麻 唯 子

目次

1. 発表論文目録および学会発表目録.....	1
2. 要旨	2
3. 略語表.....	5
4. 緒言	6
5. 目的	8
6. 方法	9
6.1. 研究対象とデザイン.....	9
6.2. データ収集と研究における定義	10
6.3. データ解析	12
7. 結果	13
7.1. IGT レシピエントにおける移植 1 年後の耐糖能の変化.....	13
7.2. IGT レシピエントの特徴	16
7.3. 膵 β 細胞機能とインスリン抵抗性の変化.....	23
7.4. 移植前後の膵 β 細胞機能の変化に関連する因子.....	27
7.5. 移植前 60 分 OGTT グルコース値による群別.....	30
7.6. 非透析群における BUN と膵 β 細胞機能の関連	32
8. 考察	34
9. 結論	37
10. 謝辞.....	39
11. 利益相反	40
12. 引用文献	41

1. 発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Maiko Miyamoto, Akinobu Nakamura, Aika Miya, Hiroshi Nomoto, Hiraku Kameda, Kyu Yong Cho, Naoya Iwahara, Kiyohiko Hotta, Nobuo Shinohara, Tatsuya Atsumi.
Normalization of impaired glucose tolerance after kidney transplantation is associated with improved beta-cell function.
American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism, Volume 327, E194-E202, (2024)

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. 久住 麻唯子, 中村 昭伸, 宮 愛香, 野本 博司, 亀田 啓, 曹 圭龍, 堀田 記世彦, 篠原 信雄, 三好 秀明, 渥美 達也.
耐糖能異常患者における腎移植後の耐糖能変化及びその関連因子
第 65 回日本糖尿病学会年次学術集会. 2022 年 5 月 12 日～14 日, 神戸.
2. Maiko Kusumi, Akinobu Nakamura, Aika Miya, Hiroshi Nomoto, Hiraku Kameda, Kyu Yong Cho, Kiyohiko Hotta, Nobuo Shinohara, Hideaki Miyoshi, Tatsuya Atsumi.
Changes in glucose tolerance and related factors after renal transplantation in Japanese recipients with impaired glucose tolerance.
American Diabetes Association's 82nd Scientific Sessions. June 3rd -7th, 2022, New Orleans.
3. 宮本 麻唯子, 中村 昭伸, 宮 愛香, 野本 博司, 亀田 啓, 曹 圭龍, 堀田 記世彦, 篠原 信雄, 三好 秀明, 渥美 達也.
耐糖能異常症例における腎移植後の耐糖能、インスリン分泌、インスリン抵抗性の変化
第 66 回日本糖尿病学会年次学術集会. 2023 年 5 月 11 日～13 日, 鹿児島.

2. 要旨

【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 (AUC_{glu}, 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 AUC_{glu} の変化量 (Δ AUC_{glu}) 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。

3. 略語表

本文中および図中で使用した略語は以下の通りである。

AUC	The total area under the Curve, 血中濃度-時間曲線下面積
AUCglu	The total area under the curve for glucose, グルコースの血中濃度-時間曲線下面積
AUCins	The total area under the curve for insulin, インスリンの血中濃度-時間曲線下面積
BMI	Body mass index, 体格指数
BUN	Blood urea nitrogen, 血中尿素窒素
CKD	Chronic kidney disease, 慢性腎臓病
DI	Disposition index
HOMA-IR	Homeostasis model assessment of insulin resistance
IFG	Impaired fasting glucose, 空腹時血糖異常
IGT	Impaired glucose tolerance, 耐糖能異常
ISSI-2	Insulin secretion-sensitivity index-2
MI	Matsuda index
NGT	Normal Glucose tolerance, 耐糖能正常型
OGTT	Oral glucose tolerance test, 75g 経口ブドウ糖負荷試験
PTDM	Post-transplantation diabetes mellitus, 移植後糖尿病
QOL	Quality of life, 生活の質
WHO	World Health Organization, 世界保健機関

4. 緒言

糖尿病はインスリン作用不足による慢性の高血糖状態を主徴とする代謝疾患群であり、2型糖尿病の病態はインスリン分泌能の低下とインスリン抵抗性の増大である（日本糖尿病学会, 2022）。Chronic kidney disease (CKD, 慢性腎臓病) の患者では耐糖能異常が認められることが多く、その原因として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（DeFronzo RA et al, 1978 ; DeFronzo RA, et al, 1983）。

CKD は3ヶ月以上持続し、健康に影響を及ぼす腎臓の構造または機能の異常と定義される（International society of nephrology, 2013）。CKD 患者数は世界的に増加しており、2017年の世界有病率は約9%であった（GBD Chronic Kidney Disease Collaboration, 2020）。CKD は死亡率、心血管疾患、心不全のリスクを高めるだけでなく、末期腎不全に進行し、透析や腎移植を含む腎代替療法を必要とする（Matsushita K et al, 2010 ; Hallan SI et al, 2012 ; Naylor M et al, 2017 ; ElSayed NA et al, 2022a）。

Oral glucose tolerance test（OGTT, 75g 経口血糖ブドウ糖負荷試験）は糖尿病の診断方法の一つである。10～14時間の絶食後、空腹時採血を行い75gのブドウ糖が含まれる溶液を服用し血糖の経時的変化を測定する。World Health Organization（WHO, 世界保健機関）ならびに日本糖尿病学会の診断基準では空腹時血糖 110 mg/dL 未満、OGTT 負荷後2時間血糖値 140 mg/dL 未満を Normal Glucose tolerance（NGT, 耐糖能正常型）と診断する。空腹時血糖値が 110 以上 126 mg/dL 未満を Impaired fasting glucose（IFG, 空腹時血糖異常）、負荷後2時間血糖値が 140 以上 200 mg/dL 未満を Impaired glucose tolerance（IGT, 耐糖能異常）と判定し、それらを合わせて境界型と診断する。また、空腹時血糖値 126 mg/dL 以上、負荷後2時間血糖値 200 mg/dL 以上を糖尿病型と診断する（World Health Organization, 2006 ; Committee of the Japan Diabetes Society on the Diagnostic criteria of Diabetes Mellitus, 2010）。

腎移植後の長期生存率は改善されつつあるが（Hariharan S et al, 2021）、残された問題の一つは Post-transplantation diabetes mellitus（PTDM, 移植後糖尿病）である。腎移植後1年以内の PTDM は長期死亡率を2倍にする（Cole EH et al, 2008）。また、PTDM は、移植前の心血管疾患の有無に関わらず、心血管イベントおよび心血管疾患による死亡の強力な独立した危険因子である（Wauters RP et al, 2012）。糖尿病の治療においては糖尿病関連合併症の進行を予防することが重要とされているが、PTDM では腎移植を受けていない2型糖尿病の患者よりも明らかに早く糖尿病関連合併症が発症すると報告されている（Burroughs TE et al, 2007）。移植後のグルコースホメオスタシスについ

では、これまでの研究でインスリン感受性と分泌能が重要な決定因子であることが示されている (Hecking M et al, 2013)。また、免疫抑制剤やグルココルチコイドの使用も PTDM のリスクと考えられている (Pham PT et al, 2011)。

PTDM の推定発症率は、腎移植後 1 年で 7%~39% である (Conte C et al, 2018)。以前行った当教室の研究では、移植前に NGT であったレシピエントの 9.7%、IGT であったレシピエントの 12.9% が腎移植後 1 年目に PTDM を発症した (Nakamura A et al, 2017)。しかし予想外なことに、移植前に IGT と診断されたレシピエントの半数以上である 58.1% が移植後 1 年目に NGT に改善した (Nakamura A et al, 2017)。しかし、サンプル数が比較的少なかったため、この改善に影響する因子は解明されていなかった。腎移植後の耐糖能悪化リスク、すなわち IGT や PTDM の発症リスクについては様々な研究がされているが (Arafa N et al, 2021 ; Ponticelli C et al, 2021 ; Guthoff M et al, 2017 ; Tokodai K et al, 2014)、腎移植後の耐糖能改善の原因に関する報告はほとんどない。Bang らは、移植前に糖尿病と診断された 74 例のうち 16 例 (21.6%) が腎移植後 1 年で糖尿病が寛解したと報告しており、糖尿病罹病期間の短さが糖尿病の寛解と関連している可能性を示唆している (Bang JB et al, 2023)。

腎移植後に耐糖能が改善する原因を解明することは、移植後の血糖動態を明らかにするだけでなく、糖尿病の病態解明にもつながり、将来的には 2 型糖尿病の発症予防につながる可能性がある。

本研究では、OGTT の結果を用いて、移植前に IGT と診断された症例における腎移植 1 年後の耐糖能、膵 β 細胞機能、インスリン抵抗性の変化を検討した。また、これらの指標の移植後の改善に関連する移植前の因子についても検討した。

5. 目的

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。

6. 方法

6.1. 研究対象とデザイン

本研究は、2005 年 4 月から 2019 年 10 月までに北海道大学病院に入院し、生体または死亡ドナーから腎移植を受けたすべての日本人レシピエントの臨床記録を検討した後方視的研究である。本研究は北海道大学病院生命・医学系研究倫理審査委員会の承認を得た（生 021-0067）。

本研究は人体から採取した試料を用いないことから、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和 3 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号）」より、必ずしもインフォームド・コンセントの取得を必要としないため、当該手続きを省略した。研究の目的を含む研究の実施についての情報を北海道大学病院ホームページに掲載することで研究対象者もしくは研究対象者の意思及び利益を代弁できると考えられる者に拒否をする機会を与えた。情報公開用文書は、審査委員会で承認を得たものを使用した。

すべてのレシピエントは、導入療法としてバシリキシマブを移植後 0 日目と 4 日目に 20mg 投与された。維持免疫抑制療法には、カルシニューリン阻害薬（タクロリムスまたはシクロスポリン）、ミコフェノール酸モフェチル、メチルプレドニゾロンを用いた。タクロリムス、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチルの投与量は、Area under the Curve（AUC、血中濃度-時間曲線下面積）に基づいて決定した。タクロリムス AUC₀₋₂₄、シクロスポリン AUC₀₋₄、ミコフェノール酸 AUC₀₋₁₂ は、それぞれ 120-160 ng・h/mL、1,500-2,000 ng・h/mL、30-50 µg/mL/h を目標とした。一部のレシピエントは、腎移植後 1 ヶ月までにメチルプレドニゾロンを 2 mg/日または 4 mg/日に漸減した。グルココルチコイド早期中止レジメンでは、メチルプレドニゾロンが 3 日間投与された（それぞれ 500、250、125 mg/日）。急性細胞性拒絶反応にはメチルプレドニゾロン（500mg/日）を 3 回ボーラス投与した。

20 歳未満のレシピエント、または移植前にすでに糖尿病と診断されていたレシピエントは除外した。また、移植前または移植 1 年後に OGTT を受けていないレシピエントも除外した。移植前の OGTT の結果によって新たに糖尿病と診断されたレシピエント、および移植前に NGT であったレシピエントも除外した。

6.2. データ収集と研究における定義

校正された体重計、身長計を用いてレシピエントの体重と身長を測定した。Body mass index (BMI, 体格指数) は、体重 (単位 : kg) を身長 (単位 : m²) の 2 乗で割った値とした。年齢、性別、移植後の免疫抑制療法を含むその他のデータは、診療録から収集した。採血は経静脈的に行い、HbA1c、血清クレアチニン、Blood urea nitrogen (BUN, 血中尿素窒素) の測定を行った。血漿グルコースと血清インスリン値は一晩絶食後に測定した。血漿グルコースと血清インスリン値は、OGTT 中の 30 分、60 分、90 分、120 分にも測定した。OGTT は腎移植前と移植 1 年後に施行した。これらのパラメータの測定には標準的な手法を用いた。

インスリンおよび／または経口血糖降下薬による治療を受けているレシピエント、または移植前の HbA1c 値が 6.5% (48 mmol/mol) を超えているレシピエントを、糖尿病があるとみなした (Seino Y et al, 2010)。また、NGT および IGT を含む耐糖能状態については WHO の基準に従って定義し (World Health Organization, 2006)、PTDM は腎移植後に診断された糖尿病と定義した (ElSayed NA, 2022b)。

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) と The total area under the curve for insulin (AUCins, インスリンの血中濃度-時間曲線下面積) を、台形公式を用いて算出した。g₀、i₀、g₃₀、i₃₀、g_m、i_m を以下のように定義した。g₀ : 0 分のグルコース値 (mg/dL)、i₀ : 0 分のインスリン値 (μU/mL)、g₃₀ : 30 分のグルコース値 (mg/dL)、i₃₀ : 30 分のインスリン値 (μU/mL)、g_m : OGTT 中のグルコースの平均値 (mg/dL)、i_m : OGTT 中のインスリンの平均値 (μU/mL)。

AUCglu と AUCins はそれぞれ、以下の式で算出した (Nakamura A et al, 2017)。

$$AUCglu = (g_0 + 2 * g_{30} + 2 * g_{60} + 2 * g_{90} + g_{120}) * 15$$

$$AUCins = (i_0 + 2 * i_{30} + 2 * i_{60} + 2 * i_{90} + i_{120}) * 15$$

膵β細胞機能の指標として、Insulin secretion-sensitivity index-2 (ISSI-2) (Retnakaran R et al, 2009) と Disposition index (DI) (Pollock NK et al, 2011) を使用した。ISSI-2 は以下の式で算出した。

$$ISSI-2 = AUCins / AUCglu * Matsuda index (MI, 松田指数)$$

MI は後述するインスリン抵抗性の指標の一つである (Matsuda M et al, 1999)。

DI は以下の式で算出した。

$$DI = (i_{30} - i_0) / (g_{30} - g_0) * MI$$

インスリン抵抗性の指標として、Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) (Matthews DR et al, 1985) と MI を用いた。HOMA-IR は以下の式で算出した。

$$HOMA-IR = g_0 * i_0 / 405$$

MI (Matsuda M et al, 1999) は以下の式で算出した。

$$MI = 10,000 / (g_0 * i_0 * g_m * i_m)^{0.5}$$

6.3. データ解析

OGTT における全血糖変動は耐糖能をよく表していると考えられており、AUCglu は血糖変動の指標となりうる。AUCglu をカットオフ値として用いた耐糖能異常のスクリーニングも提案されている (Sakaguchi K et al, 2016)。移植前後の耐糖能の変化を感度よく分類するために、本研究では移植前後の AUCglu の増減に基づいて耐糖能改善群と耐糖能非改善群に分類した。AUCglu の変化量 (Δ AUCglu) を以下の式で定義した。

$$\Delta\text{AUCglu} = \text{移植後の AUCglu} - \text{移植前の AUCglu}$$

$\Delta\text{AUCglu} > 0$ のレシピエントを耐糖能非改善群、 $\Delta\text{AUCglu} < 0$ のレシピエントを耐糖能改善群と 2 つの群に分類し、それぞれの背景因子と膵 β 細胞機能およびインスリン抵抗性の指標を比較した。

次に、膵 β 細胞機能の変化に関連する指標と、腎移植前におけるその背景因子および代謝関連因子との関係を検討した。

結果は平均値 $\pm$ 標準偏差または中央値 (四分位範囲) で示した。2 群間の差の統計的有意性の解析には Student の t 検定または Mann-Whitney U 検定を用いた。カイ二乗検定または Fisher の正確検定は、群間の割合の差の有意差を分析するために用いた。群内のペアごとの分析は、対応のある t 検定または Wilcoxon 符号順位検定を用いた。変数間の関連性を調べるために、Spearman の順位相関検定を用いて相関係数を算出した。これらの有意な変数について、ステップワイズ法による重回帰分析により多変量解析を行った。この解析では、移植後の膵 β 細胞機能の変化と独立に関連する移植前の因子を同定するために、変数を含める有意水準を 0.25 とした。また、重回帰分析の結果に基づいて、移植前の 60 分 OGTT グルコース値の四分位点によりレシピエントを 4 群に分類した。移植前の 60 分 OGTT グルコース値が最小値から第 1 四分位数までのレシピエントをグループ 1、第 1 四分位数から第 2 四分位数までをグループ 2、第 2 四分位数から第 3 四分位数までをグループ 3、第 3 四分位数から最大値までをグループ 4 とした。これらのグループ間で Kruskal-Wallis 検定または分散分析を適切に使い、 Δ DI、 Δ ISSI-2、 Δ HOMA-IR、 Δ MI について検討した。検定はすべて両側検定とし、 $P < 0.05$ を統計学的に有意とみなした。統計解析には JMP Pro 16.2.0 (SAS Institute Inc.) を使用した。

7. 結果

7.1. IGT レシピエントにおける移植 1 年後の耐糖能の変化

当院で腎移植が施行された 265 例のレシピエントのうち、14 例は 2 回目以降の移植のため、28 例は年齢が 20 歳未満であったため、44 例は腎移植前にすでに糖尿病と診断されていたため除外された。さらに、移植前または移植後の OGTT が施行されていないか結果が欠損していたため、それぞれ 41 例と 17 例が除外された。また、移植前の OGTT 結果に基づいて、新たに糖尿病と診断された 22 例と、移植前に NGT であった 45 例が除外された。移植前に IGT と診断された残りの 54 例のレシピエントのデータを解析に含めた (図 1)。54 人のレシピエントのうち、31 人 (57.4%) が移植 1 年後に NGT に変化し、17 人 (31.5%) が移植 1 年後も IGT または IFG であり、6 人 (11.1%) が PTDM を発症した。よって、IGT レシピエントの半数以上が移植 1 年後に NGT に改善した (図 2)。

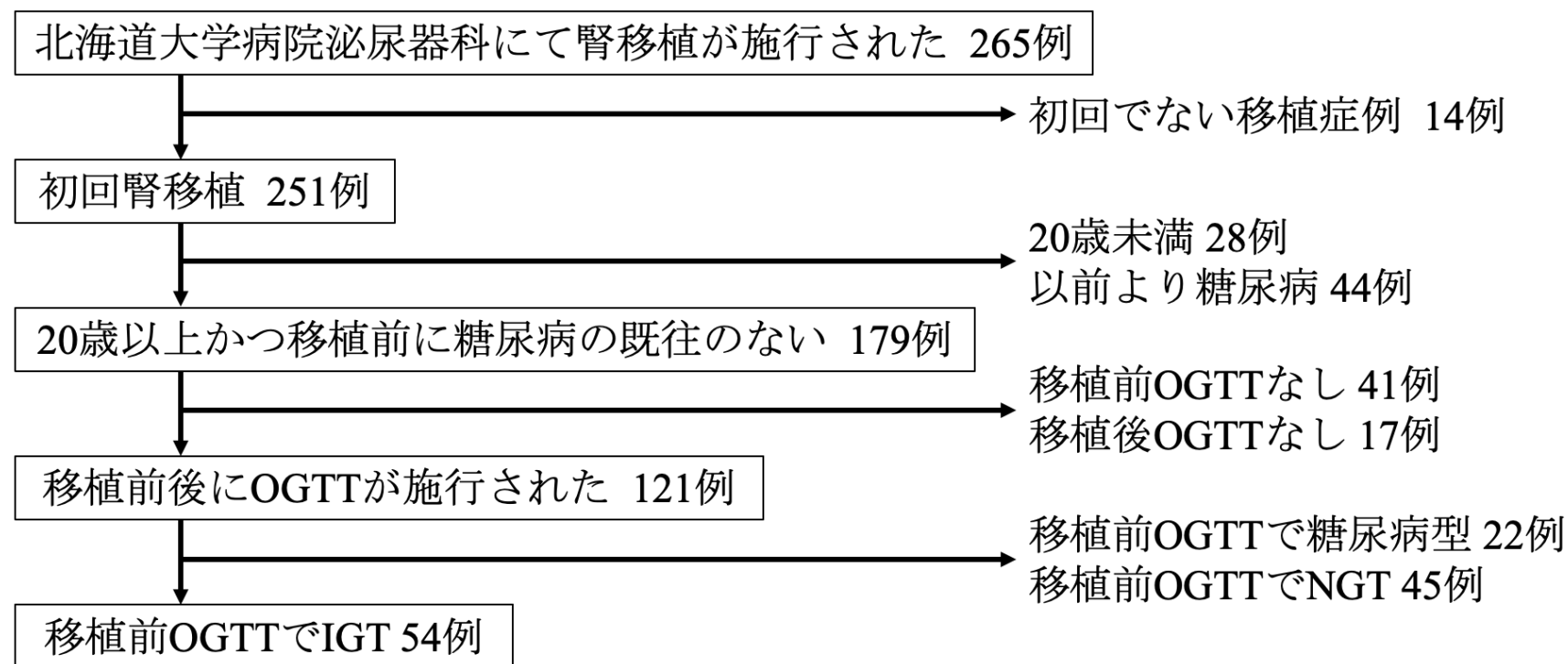


図 1

解析した症例のフローチャート

当院で腎移植を受けた 265 人のレシピエントのうち、条件を満たした 54 人が登録された。

IGT, Impaired glucose tolerance, 耐糖能異常 ; NGT, Normal glucose tolerance, 耐糖能正常型 ; OGTT, Oral glucose tolerance test, 経口ブドウ糖負荷試験。

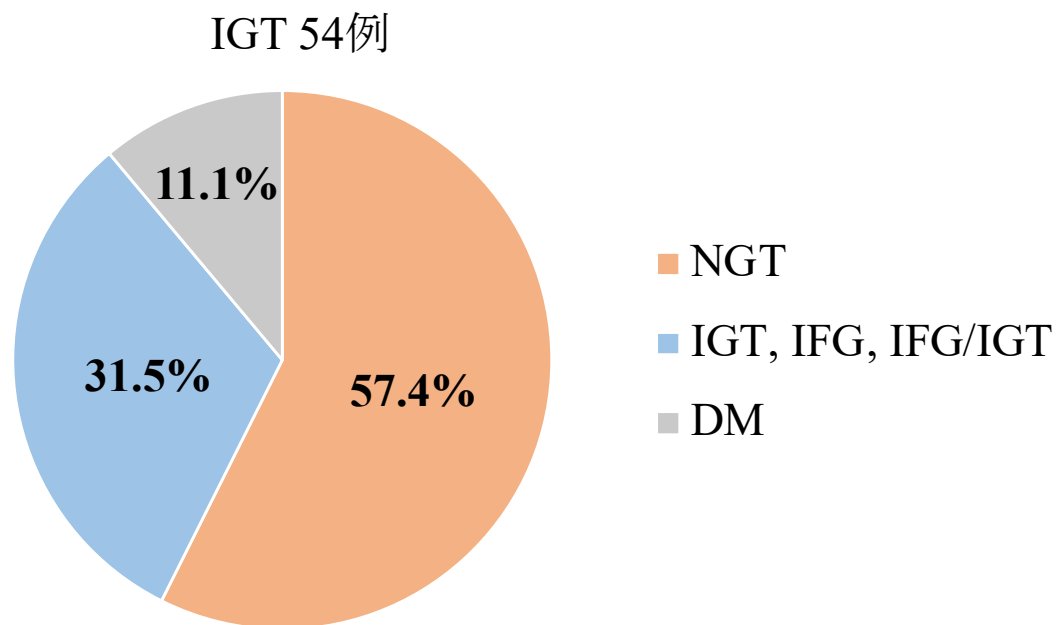


図 2

移植前に IGT であった 54 例の移植後 1 年の OGTT における耐糖能分類

57.4%が移植 1 年後に NGT に変化し、31.5%が移植 1 年後も IGT または IFG であり、11.1%が PTDM を発症した。

DM, Diabetes mellitus, 糖尿病型 ; IGT, Impaired glucose tolerance, 耐糖能異常 ; IFG, Impaired fasting glucose, 空腹時血糖異常 ; NGT, Normal glucose tolerance, 耐糖能正常型。

7.2. IGT レシピエントの特徴

54 人の IGT レシピエントを耐糖能非改善群と耐糖能改善群に群別したところ、両群間で移植前の背景に差は認めなかった (表 1)。両群の CKD の原因疾患を表 2 に示す。

移植 1 年後の HbA1c は耐糖能改善群で有意に低かったが、移植 1 年後の BMI、グルココルチコイドの継続または早期中止の有無、1 年以内の急性細胞性拒絶反応の有無は両群間で差を認めなかった (表 3)。拒絶反応を起こしたレシピエントにおけるグルココルチコイドまたは免疫抑制剤の使用についても両群間で明らかな相違は認めなかった (表 4)。

両群における移植前後の OGTT における血漿グルコースと血清インスリンの変化を図 3 に示す。また、耐糖能非改善群と耐糖能改善群における移植前後の AUCglu と AUCins の変化について図 4 に示す。AUCglu は耐糖能非改善群で有意に増加し、耐糖能改善群で有意に減少した (図 4A)。対照的に、AUCins は両群で有意に減少した (図 4B)。

表 1 移植前の耐糖能非改善群と耐糖能改善群の背景

	耐糖能非改善群	耐糖能改善群	<i>P</i> value
症例数 (人)	24	30	
年齢 (歳)	46.8±13.0	42.3±13.0	0.2137
性別 (男/女、人)	12/12	11/19	0.3248
BMI (kg/m ²)	21.8±3.6	21.2±3.0	0.5112
透析 (有/無)	15/9	17/13	0.6646
^a 透析の種類 : PD/HD/ PD から HD へ/ PD と HD の併用	3/11/0/1	1/14/2/0	0.2363
生体腎移植/死体腎移植	23/1	29/1	0.8720
^b BUN (mg/dL)	58.8±12.0	66.5±16.5	0.2468
血清クレアチニン (mg/dL)	7.4±2.4	7.1±2.3	0.6186
^c HbA1c (%)	5.3±0.3	5.2±0.4	0.4772
Immunosuppression: TAC / CYA	18/6	24/6	0.6605

データの結果値は平均値±SD または数で示した。単位は表中の括弧内である。耐糖能非改善群と耐糖能改善群の数値についてカイ二乗検定または Fisher の正確検定を用いて検定した。

^a 移植前に透析を受けていた 32 例 (耐糖能非改善群 15 例 ; 耐糖能改善群 17 例) を解析の対象とした。

^b 移植前に透析を受けていなかった 22 例 (耐糖能非改善群 9 例 ; 耐糖能改善群 13 例) を解析の対象とした。

^c 52 例のデータ (耐糖能非改善群 23 例 ; 耐糖能改善群 29 例) を解析の対象とした。

BMI, body mass index, 体格指数 ; BUN, blood urea nitrogen, 血中尿素窒素 ; CYA, cyclosporine, シクリスポリン ; HD, hemodialysis, 血液透析 ; PD, peritoneal dialysis, 腹膜透析 ; TAC, tacrolimus, タクロリムス。

表 2 耐糖能非改善群と耐糖能改善群における CKD の原因疾患

	耐糖能非改善群	耐糖能改善群
IgA 腎症	6	6
不明	5	3
多発嚢胞腎	3	9
慢性糸球体腎炎	2	4
巣状分節性糸球体硬化症	2	0
逆流性腎症	1	3
腎硬化症	1	1
尿細管間質性腎炎	1	1
アミロイドーシス	0	2
その他	3 (Alport 症候群、 ミトコンドリア腎症、 Frasier 症候群)	1 (Henoch-Schoenlein 紫斑病性腎炎)
合計	24	30

単位は全て例である。

表 3 耐糖能非改善群と耐糖能改善群における移植 1 年後の BMI、HbA1c、グルココルチコイドの使用、急性細胞性拒絶反応

	耐糖能非改善群 (24 例)	耐糖能改善群 (30 例)	<i>P</i> value
^a 移植後 1 年の BMI (kg/m ²)	21.9±3.8	21.7±2.9	0.7851
移植後 1 年の HbA1c (%)	5.7±0.3	5.4±0.4	0.0059
グルココルチコイド：継続／早期終了	22/2	25/5	0.3650
1 年以内の急性細胞性拒絶反応：有／無	6/18	4/26	0.2728

データの結果値は平均値±SD または数で示した。単位は表中の括弧内である。

^a51 例のデータ（耐糖能非改善群 23 例；耐糖能改善群 28 例）を解析の対象とした。

BMI, body mass index, 体格指数。

表 4 1 年以内に拒絶反応があったレシピエント 10 例の治療

		拒絶の回数	治療	
			メチルプレドニゾロン	免疫抑制剤
耐糖能非改善群				
症例 1	初回	500 mg/日を 3 日間	IVIg	
症例 2	初回	250 mg/日を 3 日間		
症例 3	初回	500 mg/日を 3 日間	デオキシスパーリガン	
症例 4	初回	500 mg/日を 3 日間		
	2 回目	500 mg/日を 3 日間	ムロモナブ-CD3	
	3 回目	125 mg/日を 3 日間		
症例 5	初回	500 mg/日を 3 日間	デオキシスパーリガン	
症例 6	初回	500 mg/日を 3 日間	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	
			IVIg	
			リツキシマブ	
耐糖能改善群				
症例 7	初回	500 mg/日を 3 日間	ムロモナブ-CD3	
症例 8	初回	500 mg/日を 3 日間	デオキシスパーリガン	
	2 回目	500 mg/日を 3 日間		
症例 9	初回	500 mg/日を 3 日間		
症例 10	初回	500 mg/日を 3 日間	IVIg	
	2 回目		抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	

IVIg, Intravenous Immunoglobulin, 静注用免疫グロブリン製剤。

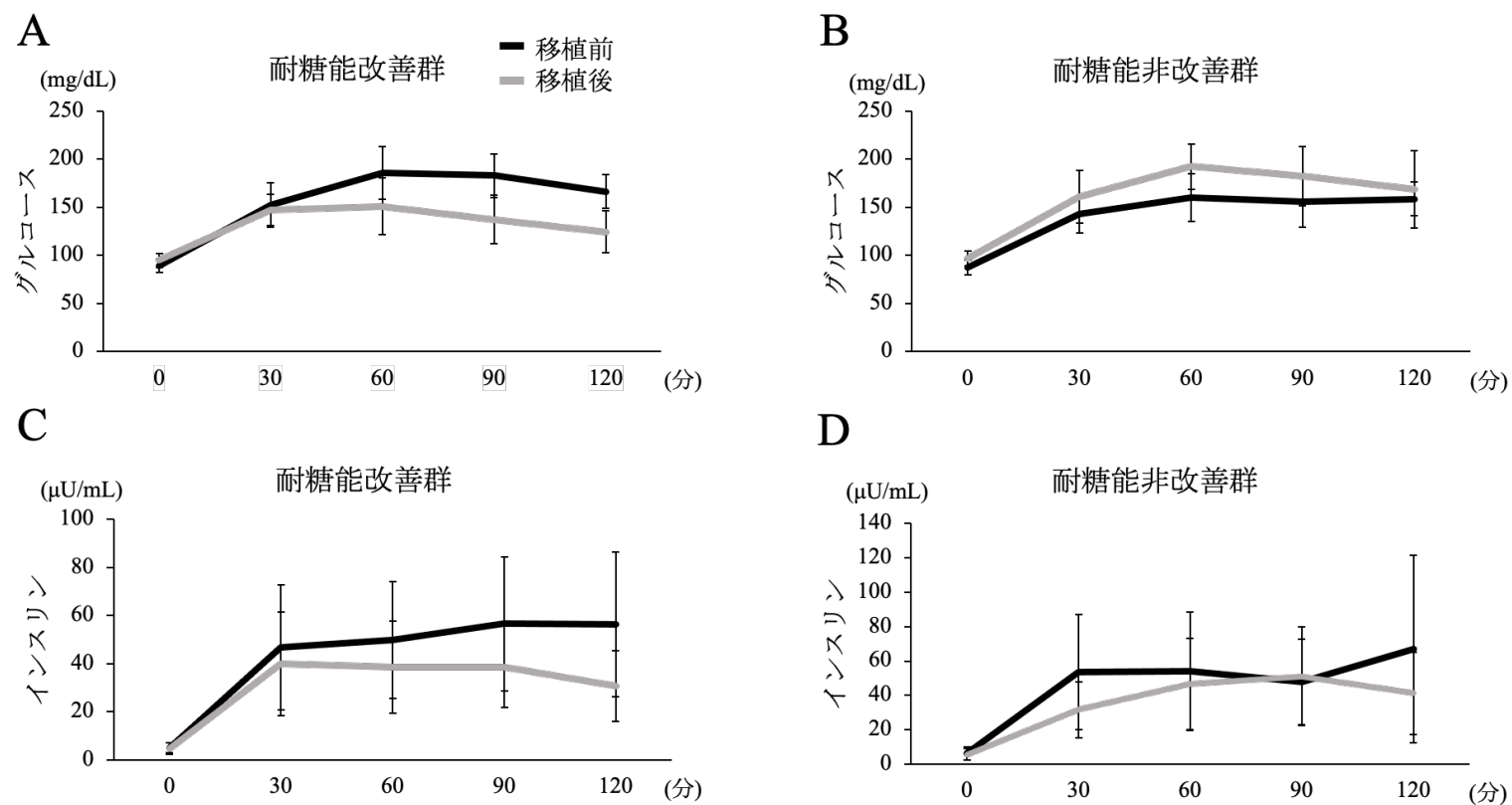


図 3

耐糖能非改善群と耐糖能改善群における移植前後の OGTT での血漿グルコースと血清インスリンの変化
 グラフは平均値および標準偏差を表している。(A) 耐糖能改善群における移植前後の OGTT における血漿グルコースの変化、(B) 耐糖能非改善群における移植前後の OGTT における血漿グルコースの変化、(C) 耐糖能改善群における移植前後の OGTT における血清インスリンの変化、(D) 耐糖能非改善群における移植前後の OGTT における血清インスリンの変化。

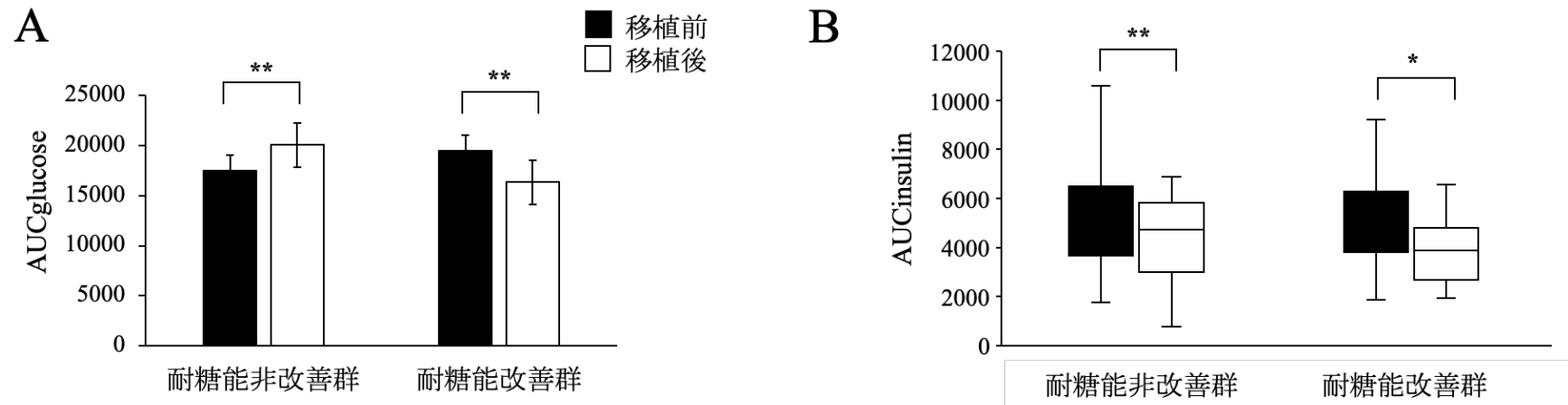


図 4

耐糖能非改善群と耐糖能改善群における移植前後の AUCglu と AUCins の変化
 グラフは平均値および標準偏差、または中央値および四分位範囲を表している。

(A) 移植前後の AUCglu の変化、(B) 移植前後の AUCins の変化。

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ は移植前後の数値について、対応のある t 検定または Wilcoxon 符号順位検定を用いて評価した。

AUCglu, the total area under the curve for glucose, グルコースの血中濃度-時間曲線下面積; AUCins, the total area under the curve for insulin, インスリンの血中濃度-時間曲線下面積。

7.3. 膵β細胞機能とインスリン抵抗性の変化

移植前と比較して移植1年後では、ISSI-2とDIは耐糖能改善群で有意に増加したが、耐糖能非改善群では有意に減少した。さらに、移植1年後では、ISSI-2、DIともに耐糖能非改善群より耐糖能改善群で有意に高かった（図5A、5B）。HOMA-IRは移植前後で有意差はなかった（図5C）。MIは両群とも移植前と比較して移植1年後に有意に増加したが、移植後のMIには両群間に有意差はなかった（図5D）。これらの結果は、膵β細胞機能が耐糖能改善群では上昇し、耐糖能非改善群では低下したことを示している。移植後のインスリン抵抗性の変化については両群間に有意差は認めなかった。また、移植前にIGTであったレシピエントを移植前の透析の有無で非透析群（22例）と透析群（32例）に群別したところ、両群の背景は類似していた（表5）。

非透析群（22例）を耐糖能非改善群（9例）と耐糖能改善群（13例）に群別した場合も、移植前後の膵β細胞機能指標とインスリン抵抗性指標の変化はIGT群全体（54例）の結果と同様であった（図6）。

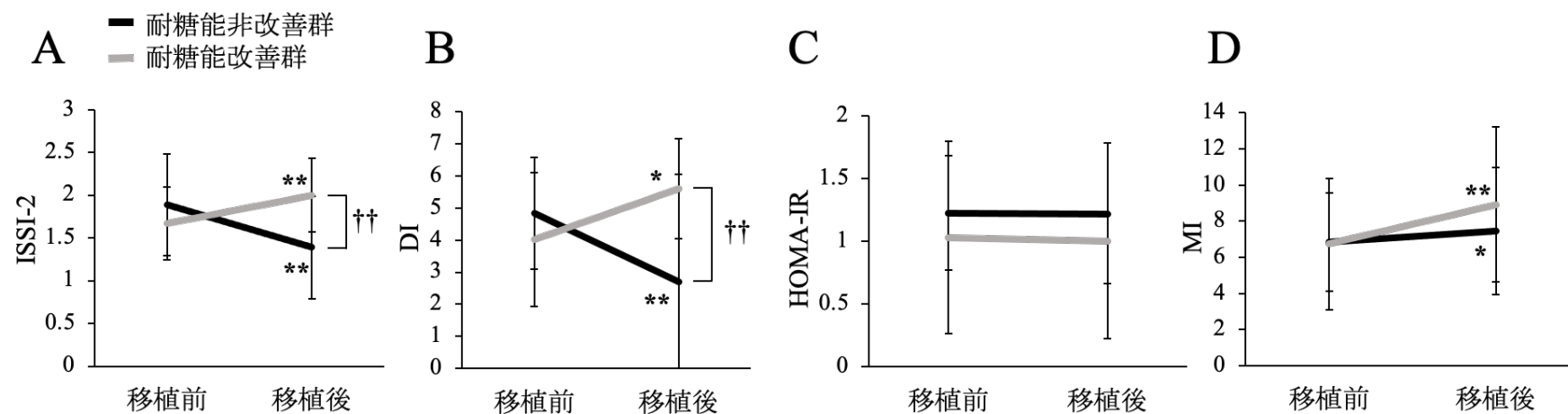


図 5

耐糖能非改善群と耐糖能改善群における移植前後の膵β細胞機能指標とインスリン抵抗性指標の変化
グラフは平均値および標準偏差を表している。

(A) 移植前後の ISSI-2 の変化、(B) 移植前後の DI の変化、(C) 移植前後の HOMA-IR の変化、(D) 移植前後の MI の変化。

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ は移植前後の数値について、対応のある t 検定または Wilcoxon 符号順位検定を用いて検定した。

†† $P < 0.01$ は耐糖能非改善群と耐糖能改善群について、Student の t 検定または Mann-Whitney U 検定を用いて検定した。

DI, disposition index ; ISSI-2, insulin secretion sensitivity index ; MI, Matsuda index, 松田指数。

表 5 非透析群と透析群の背景

	非透析群	透析群	<i>P</i> value
症例数（人）	22	32	
年齢（歳）	43.7±12.8	44.7±13.4	0.7922
性別（男／女、人）	7/15	16/16	0.1843
BMI（kg/m ² ）	21.3±2.8	21.5±3.6	0.7699
生体腎移植／死体腎移植	22/0	30/2	0.2321
グルココルチコイド：継続／早期終了	18/4	29/3	0.3438
免疫抑制剤：TAC／CYA	17/5	25/7	0.9410
耐糖能非改善群／耐糖能改善群	9/13	15/17	0.6646

データの結果値は平均値±SD または数で示した。単位は表中の括弧内である。

非透析群と透析群の数値についてカイ二乗検定または Fisher の正確検定を用いて検定した。

BMI, body mass index, 体格指数；CYA, cyclosporine, シクリスポリン；TAC, tacrolimus, タクロリムス。

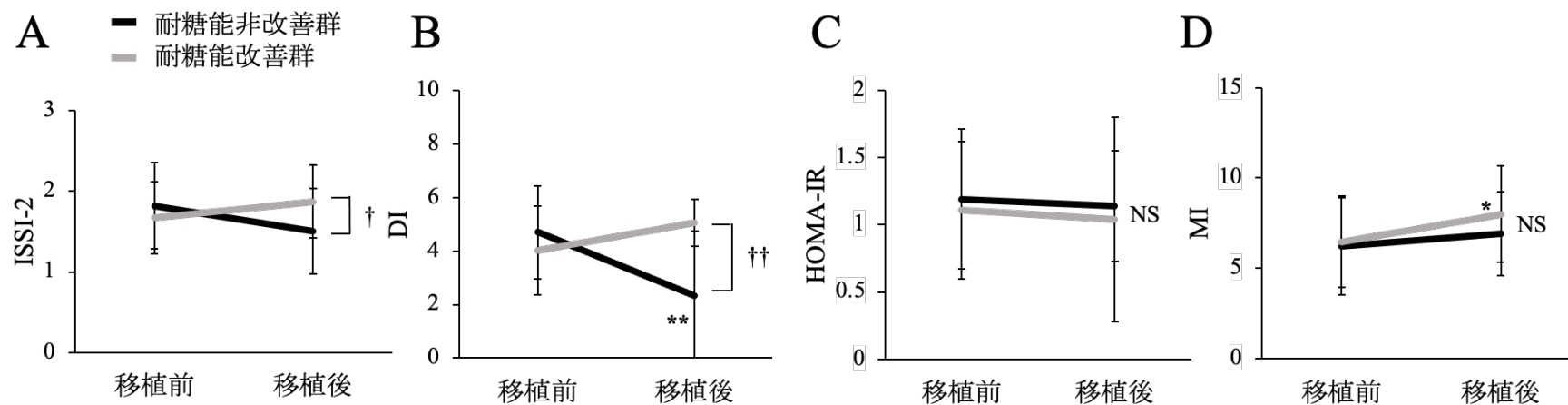


図 6

非透析群における移植前後の膵β細胞機能指標とインスリン抵抗性指標の変化

グラフは平均値および標準偏差を表している。

(A) 移植前後の ISSI-2 の変化、(B) 移植前後の DI の変化、(C) 耐移植前後の HOMA-IR の変化、(D) 移植前後の MI の変化。

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ は移植前後の数値について、対応のある t 検定または Wilcoxon 符号順位検定を用いて検定した。

† $P < 0.05$, †† $P < 0.01$ は耐糖能非改善群と耐糖能改善群について、Student の t 検定または Mann-Whitney U 検定を用いて検定した。

DI, disposition index ; ISSI-2, insulin secretion sensitivity index-2 ; MI, Matsuda index, 松田指数。

7.4. 移植前後の膵β細胞機能の変化に関連する因子

次に、膵β細胞機能指標の変化（ Δ ISSI-2 および Δ DI）と、レシピエントの移植前の臨床的および生化学的因子との関連を検討した。移植前の30分、60分、90分のOGTT グルコース値は Δ ISSI-2 と正の相関を示した。移植前 ISSI-2 および移植前 DI は Δ ISSI-2 と負の相関を示した。性別（女性）、移植前 OGTT グルコース値（30分、60分、90分）と Δ DI の間には正の相関を認めた。移植前 DI は Δ DI と負の相関を示した（表6）。

さらに、 Δ ISSI-2 と Δ DI について相関係数による分析で相関を示した因子を用いて、重回帰分析を行った。移植前の60分 OGTT グルコース値は、 Δ ISSI-2（偏回帰係数：0.0081；95%CI：0.0026 - 0.0136； $P=0.0050$ ）および Δ DI（偏回帰係数：0.0571；95%CI：0.0254 - 0.0887； $P=0.0007$ ）のいずれとも有意に正の相関を示した（表7）。

表 6 膵β細胞機能指標と移植前因子との相関係数による分析

	ΔISSI-2		ΔDI	
	相関係数	<i>P</i> value	相関係数	<i>P</i> value
年齢 (歳)	-0.1012	0.4667	-0.2188	0.1119
性別 (男/女)	0.2006	0.1457	0.3352	0.0132
BMI (kg/m ²)	-0.0839	0.5464	-0.1402	0.3118
血清クレアチニン (mg/dL)	0.0996	0.4736	-0.0478	0.7312
透析 (有/無)	-0.0459	0.7415	-0.0459	0.7415
免疫抑制剤 (TAC/CYA)	-0.0229	0.8696	-0.0772	0.5792
グルココルチコイド (継続/早期終了)	0.0584	0.6751	0.0584	0.6751
ISSI-2	-0.3593	0.0076	-0.2261	0.1002
DI	-0.4807	0.0002	-0.5130	<0.0001
HOMA-IR	0.0496	0.7215	-0.1107	0.4254
MI	0.0529	0.7038	0.0630	0.6508
グルコース 0 分	0.1175	0.3976	-0.0642	0.6449
グルコース 30 分	0.3688	0.0061	0.3848	0.0041
グルコース 60 分	0.4269	0.0013	0.5572	<0.0001
グルコース 90 分	0.4203	0.0016	0.4222	0.0015
グルコース 120 分	0.0071	0.9594	0.0838	0.5467
インスリン 0 分	0.0108	0.9380	-0.1374	0.3218
インスリン 30 分	-0.1857	0.1789	-0.1921	0.1641
インスリン 60 分	-0.1623	0.2408	0.0295	0.8325
インスリン 90 分	0.1796	0.1938	0.2035	0.1399
インスリン 120 分	-0.2330	0.0900	-0.1410	0.3090

相関係数は Spearman の順位相関検定を用いて算出した。

BMI, body mass index, 体格指数 ; CYA, cyclosporine, シクロスポリン ; DI, disposition index; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; ISSI-2, insulin secretion sensitivity index-2; MI, Matsuda index, 松田指数 ; TAC, tacrolimus, タクロリムス。

表 7 膵 β 細胞機能指標と移植前因子との重回帰分析

	Δ ISSI-2		Δ DI	
	β (95% CI)	<i>P</i> value	β (95% CI)	<i>P</i> value
性別 (男/女)			1.6425 (0.1372 - 3.1478)	0.0331
ISSI-2	-0.5916 (-0.8829 - -0.3003)	0.0002		
グルコース 60 分	0.0081 (0.0026 - 0.0136)	0.0050	0.0571(0.0254 - 0.0887)	0.0007

偏回帰係数はステップワイズ法による重回帰分析により算出した。

β , partial regression coefficient 偏回帰係数 ; DI, disposition index ; ISSI-2, insulin secretion sensitivity index-2.

7.5. 移植前 60 分 OGTT グルコース値による群別

また、移植前の 60 分 OGTT グルコース値の四分位点によって、54 人の IGT 患者を 4 群に分けた。グループ 1、2、3、4 にはそれぞれ 13 人、14 人、14 人、13 人のレシピエントが含まれていた。ISSI-2 と DI は、60 分 OGTT グルコース値が高い群で有意に上昇した (図 7A、7B)。しかし、HOMA-IR や MI の変化には 4 群間で有意差はなかった (図 7C、7D)。

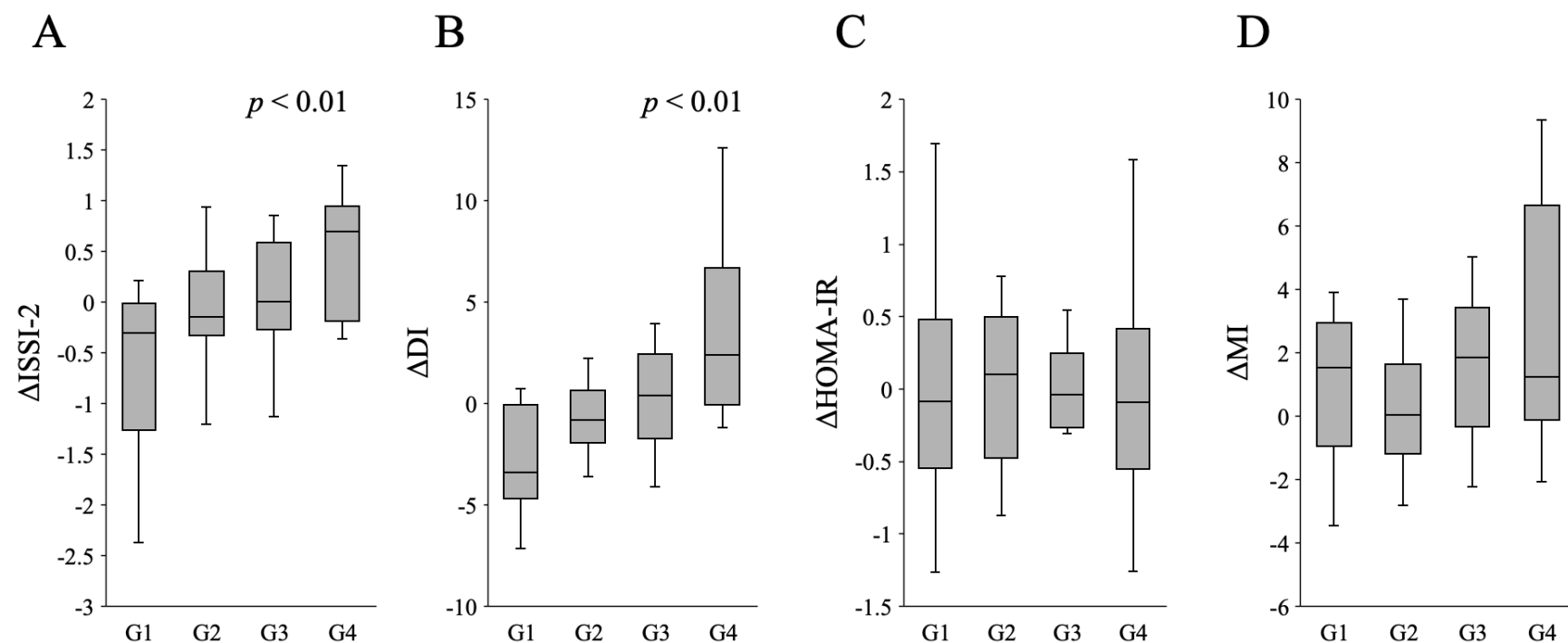


図 7

移植前 60 分 OGTT グルコース値を四分位点にて 4 群に群別した場合の膵 β 細胞機能指標とインスリン抵抗性指標
 グラフは中央値および四分位範囲を表している。群間の差については Kruskal-Wallis 検定または分散分析を用いて検定した。

(A) 4 群の $\Delta\text{ISSI-2}$ 、(B) 4 群の ΔDI 、(C) 4 群の $\Delta\text{HOMA-IR}$ 、(D) 4 群の ΔMI 。

DI, disposition index ; G1, グループ 1 ; G2, グループ 2 ; G3, グループ 3 ; G4, グループ 4 ; ISSI-2, insulin secretion sensitivity index-2 ; MI, Matsuda index, 松田指数。

7.6. 非透析群における BUN と膵 β 細胞機能の関連

BUN 値の上昇は、インスリン分泌障害と関連することが報告されている (Koppe Let al, 2016)。そこで、移植前に透析を受けていなかった 22 人のレシピエントにおいて、移植前後の BUN の変化量 (Δ BUN) と膵 β 細胞機能指標の変化量 (Δ ISSI-2 および Δ DI) との関連を調べた。 Δ BUN は Δ DI との間には有意な負の相関を認めたが (相関係数 : -0.48、 $P < 0.05$)、 Δ ISSI-2 との間には関連を認めなかった (相関係数 : -0.23、 $P = 0.31$; 図 8)

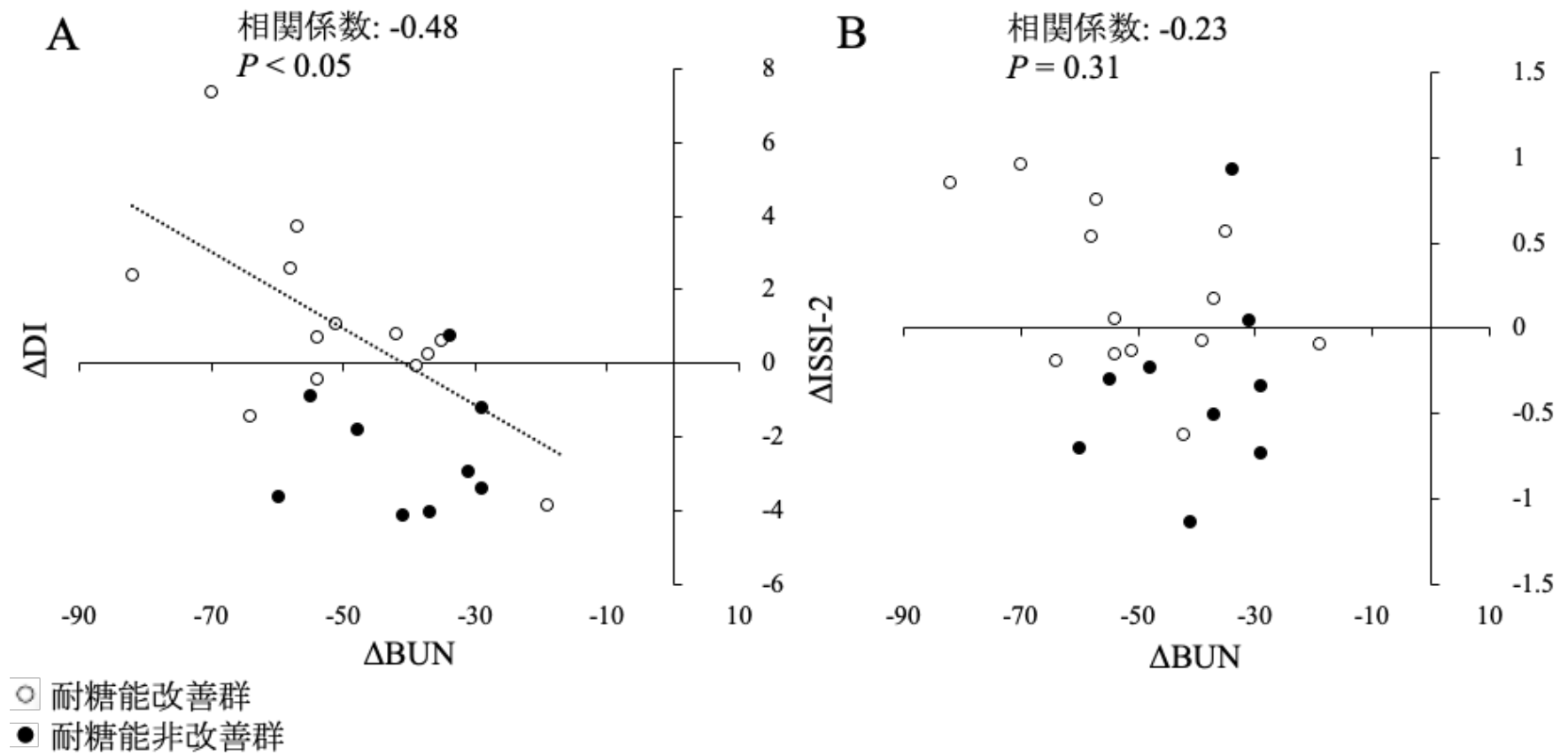


図 8

非透析群 (n=22) における Δ BUN と (A) Δ DI および (B) Δ ISSI-2 との関係

相関係数は Spearman の順位相関検定を用いて算出した。

BUN, Blood urea nitrogen, 血中尿素窒素 ; DI, disposition index ; IGT, Impaired glucose tolerance ; ISSI-2, insulin secretion sensitivity index-2。

8. 考察

本研究では、以前の当教室の研究 (Nakamura A et al, 2017) と同様に、腎移植前に IGT であったレシピエントの半数以上が移植後に NGT に改善した。膵 β 細胞機能指標は耐糖能改善群で上昇し、耐糖能非改善群では低下した。移植前後のインスリン抵抗性については、耐糖能改善群と耐糖能非改善群で差は認めなかった。この結果から、移植前に IGT であったレシピエントにおける腎移植後の耐糖能の改善は、膵 β 細胞機能の改善に関連していることが明らかになった。

本研究では、移植前後の耐糖能の変化を感度よく分類するために、耐糖能改善群と耐糖能非改善群を ΔAUC_{glu} に基づいて分類し解析を進めたが、WHO の分類基準を用いて耐糖能改善群を移植後に NGT へ改善した症例 (31 例)、耐糖能非改善群を移植後に IFG または IGT または糖尿病型に変化した症例 (23 例) に定義を変更して検討を行なった場合も、背景や移植前後の AUC_{glu} 、 AUC_{ins} 、 β 細胞機能指標、インスリン抵抗性指標の変化は ΔAUC_{glu} に基づいて分類した場合と同様の結果を確認出来ている。

Bang ら (Bang JB et al, 2020) は、移植 1 年後の PTDM の発症には、インスリン抵抗性よりも、インスリン抵抗性の増大を補うためのインスリン分泌不全が関与していると報告している。さらに、Langsford ら (Langsford D et al, 2016) は、PTDM および IGT 発症の主な要因はインスリン分泌の低下であると報告している。本研究で得られた、移植後の耐糖能の改善は膵 β 細胞機能の改善と関連しているが、インスリン抵抗性の改善とは関連していないという結果は、先行研究の結果と一致していた。本研究では、移植後の AUC_{ins} は耐糖能改善群、耐糖能非改善群ともに低下していたが、移植後の OGTT における血清インスリンの変化を比較すると、耐糖能改善群では初期 (0 分～30 分) のインスリン分泌が急速であるのに対し、耐糖能非改善群では初期のインスリン分泌が緩徐であった (図 3)。

次に、移植後の膵 β 細胞機能の改善に関連する移植前の因子を検討した。60 分 OGTT グルコース値は、将来の 2 型糖尿病発症リスクの強力な予測因子であると報告されている (Abdul-Ghani MA et al, 2009; Alyass A et al, 2015; Oka R et al, 2016)。また、60 分 OGTT グルコース値が高い場合、インスリン抵抗性が強く、膵 β 細胞のグルコース感受性 (血漿ブドウ糖濃度の変化に対する反応能力) と速度感受性 (血漿ブドウ糖の濃度の変動速度に対する反応能力) が低下していることが示唆される、と報告されている (Manco M et al, 2010)。本研究では、移植前の 60 分 OGTT グルコース値と移植後の膵 β 細胞機能指標の改善との間に有意な正の相関があることを示した。さらに、膵 β

細胞機能指標は 60 分 OGTT グルコース値が高い群で有意に改善したことから、60 分 OGTT グルコース値が高いほど、移植後の膵 β 細胞機能がより改善することが示唆された。これは、2 型糖尿病発症の危険因子であり膵 β 細胞機能の低下と関連する移植前の 60 分 OGTT グルコース値が高い群では、移植後に膵 β 細胞機能が改善したという、一見矛盾した結果である。

CKD では尿素がインスリン分泌を障害することが報告されており (Koppe L et al, 2016)、この一見矛盾した結果の解釈について、我々は BUN 値に注目した。本研究では、非透析群において、移植前後の BUN の変化と膵 β 細胞機能指標との間に負の関連が認められた。これらの結果から、CKD の存在により移植前に BUN 濃度が高くなると、インスリン分泌が可逆的に低下し、その結果 60 分 OGTT グルコース値が高くなることが示唆される。すなわち、見かけ上の IGT のパターンが生じることとなる。腎移植後、CKD からの回復により BUN 濃度は低下し、可逆的に低下していたインスリン分泌が改善し、耐糖能が改善する。その結果、これらの患者が NGT に変化することが考えられた。

本研究では、非透析群における移植後の BUN の改善は、移植後の DI の改善と有意に関連していることが明らかになった。しかし、移植後の BUN の改善と ISSI-2 の改善との間には有意な関連は認められなかった。DI でのみ有意な関連が観察されたことについて、以下のように考察する。DI は、インスリンの初期分泌 (OGTT 0 分~30 分) の指標である Insulinogenic Index (Pratley RE et al, 2001) と Matsuda index の積として計算されるため、初期のインスリン分泌能力を反映する。Koppe らは尿素が膵 β 細胞からのインスリン分泌を直接的に障害することを証明し、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の明らかな欠損を示した (Koppe L et al, 2016)。したがって、腎移植による BUN の改善はインスリン初期分泌不全を解消することによってインスリン分泌の改善に寄与し、DI は ISSI-2 よりもインスリン初期分泌を鋭敏に反映するため、DI にのみ有意な関連が認められたと考えられる。

移植前に透析を施行している症例では最終透析から血液検査を行うまでの期間が症例ごとに異なる可能性があり、BUN 値はその期間により変動することが予測されるため、BUN 値を測定する条件が揃っていないと考えられる。そのため、本研究では移植前に透析を施行していない症例 (非透析群) における BUN と膵 β 細胞機能指標の関連を検討した。参考値ではあるが、透析群 (32 例) において Δ BUN と膵 β 細胞機能との関連を検討したところ、 Δ BUN と Δ DI (相関係数: 0.17、 $P=0.37$)、 Δ BUN と Δ ISSI-2 (相関係数: 0.06、 $P=0.75$) の間に関連は認められなかった。これは、BUN 値測定の条件が揃っていないことに起因する可能性があり、今後、透析群において最終透析から血液検査を行うまでの期間を揃えて得られた BUN 値を用いて検討を行う必要がある。

本研究の限界は、対照群（非移植群）がなかったことである。移植前後の比較は、使用された薬剤など、移植そのものの以外の様々な要因に影響される可能性がある。しかし、非移植群では免疫抑制剤やグルココルチコイドが使用されないため、臨床研究にて同じ条件での比較を行うのは困難であるが、CKD マウスを対象とした基礎実験で検証できる可能性がある。CKD モデルマウスには腎臓を 5/6 摘出する腎質量減少モデルや、アンジオテンシン II を注入し高血圧腎症モデル、アドリアマイシンの投与により原発性糸球体腎症や巣状分節性糸球体硬化症を引き起こして作成したモデルなど様々なものがある（Bao YW et al, 2018）。本研究では対象者の CKD の原因疾患として IgA 腎症、多発嚢胞腎が最も多かったため（表 2）、IgA 腎症モデル（HIGA マウス）や多発嚢胞腎モデルマウス（pkd1 または pkd2 遺伝子改変マウス）を用いた検証が提案される。これらの CKD モデルマウスに対して、腎移植を行う移植群と行わない非移植群（対照群）に群別し、免疫抑制剤やグルココルチコイドは両群とも同様に投与して腹腔内ブドウ糖負荷試験を行い、血糖値やインスリン濃度の比較を行うことで、腎移植そのものによる耐糖能の変化を検証できる可能性がある。

また、デザインが後方視的であることも限界の一つである。そして、本研究の参加者のほとんどが日本人であったため、本研究の結果が日本人以外の移植レシピエントに適用できるかどうかは明らかではない。本研究が示唆する結果は、多人種を対象とした前向き研究によって、さらに検討されることが望ましい。

9. 結論

本研究は、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検討した後方視的研究である。本研究で明らかとなった知見は以下の通りである。

1. 移植前に IGT と診断されたレシピエントにおける腎移植 1 年後の耐糖能の改善は膵 β 細胞機能の改善と関連していた。
2. 移植前の 60 分 OGTT グルコース値が高いほど、移植後の膵 β 細胞機能はより改善した。
3. 腎移植後の BUN の改善は移植後の膵 β 細胞機能の改善と関連していた。

一般的には移植後は耐糖能が悪化すると認識されているが、本研究では耐糖能が改善した理由に焦点を当て、移植前の 60 分 OGTT グルコース値が高い IGT レシピエントでは、移植後に膵 β 細胞機能と耐糖能が改善する可能性があることを示した。

さらに、これまであまり焦点を当てられていなかった BUN と膵 β 細胞機能の関連性について臨床研究の観点から明らかにしたことにも意義があると考ええる。

新知見から今後展開されうる研究については、まずは移植 1 年後以降の耐糖能について、耐糖能改善群ではその改善が維持されるのか、変化が持続的なものであるかどうかの検討が挙げられる。本研究は移植前と 1 年後で比較を行なったが、現実的には 1 年後以降に移植後糖尿病を発症する可能性もある。糖尿病の発症には複合的な因子が関与するため、期間が長くなるほど評価が難しくなるという課題はあるが、耐糖能の改善が維持される例と、再度悪化する例に影響を及ぼす因子について検証を行うことで、長期的に耐糖能改善が維持されるための条件を解明できる可能性がある。

また、非透析群の症例数が 22 例と十分とは言えないため、症例数を増やして BUN と膵 β 細胞機能についての検討を行うことも期待される。本研究では BUN とインスリン初期分泌を鋭敏に反映する DI との関連が示されたが、症例数を増やすことで ISSI-2 との関連についても新たな知見が得られる可能性がある。

腎移植は患者の生命予後のみならず、QOL の改善や医療経済学的な観点からも有用な治療法であり、その利点を守るためにも PTDM の発症を防ぐことは重要である。腎移植後の血糖動態についての研究は、糖尿病自体の病態解明、ひいては将来的に糖尿

病の発症予防の実現に寄与する可能性もあり、今後も腎移植後の耐糖能変化に関する研究の発展が期待される。

10. 謝辞

本論文は筆者が北海道大学大学院医学院 内科学分野 免疫・代謝内科学教室博士課程に在籍中の研究成果をまとめたものです。同教室、渥美達也教授には指導教官として本研究の機会を与えていただき、その遂行にあたって終始、御指導をいただきました。また、研究開始当時、北海道大学大学院 医学研究院 糖尿病・肥満病態治療学分野特任教授であった三好秀明先生、北海道大学大学院医学院 内科学分野 免疫・代謝内科学教室の中村昭伸診療准教授には研究の計画、実施、論文作成に至るまで終始、丁寧かつ熱心なご指導、適切なお助言をいただきました。同様に、同教室の亀田啓助教、当時同教室の助教でいらっしゃった現 旭川医科大学 内科学 内分泌・代謝・膠原病内科学分野 教授 野本博司先生、宮愛香特任助教にはカンファレンス等で、北海道大学病院 医療・ヘルスサイエンス研究開発機構に在籍されていた曹圭龍特任助教には統計分野を中心に、大変有益なお助言を多数いただきました。他、同教室糖尿病・内分泌グループの諸先生方にもたくさんのご協力をいただきました。ここに深く感謝の意を示します。

また、研究開始当時、北海道大学大学院医学研究院 腎泌尿器外科学教室 教授でいらっしゃった篠原信雄先生、堀田記世彦講師、岩原直也助教には結果の解釈や論文の作成に至るまで適切なお助言をいただきました。心より感謝を申し上げます。

加えて、本研究をこのような研究成果としてまとめることができたのは、ご協力いただいた患者様や医療スタッフの皆様に多大なご助力をいただいたからこそであり、心より感謝を申し上げます。

名前をあげさせていただいた方々以外にも、研究実施及び論文作成にあたり、たくさんの皆様から、多くの御協力、御助言、御支援をいただきました。重ねまして心より感謝を申し上げます。

最後に私を常に支え、大学院での活動、研究を後押ししてくれました家族に心から感謝致します。

11. 利益相反

開示すべき利益相反はない。

12. 引用文献

Abdul-Ghani MA, Lyssenko V, Tuomi T, DeFronzo RA and Groop L (2009) Fasting versus postload plasma glucose concentration and the risk for future type 2 diabetes: results from the Botnia Study. *Diabetes Care* 32, 281-286.

Alyass A, Almgren P, Akerlund M, Dushoff J, Isomaa B, Nilsson P, Tuomi T, Lyssenko V, Groop L and Meyre D (2015) Modelling of OGTT curve identifies 1 h plasma glucose level as a strong predictor of incident type 2 diabetes: results from two prospective cohorts. *Diabetologia* 58, 87-97.

Arafa N, Bazaraa HM, Sharaf ElDin H, Hussein M and Salah DM (2021) Glucose tolerance in a cohort of Egyptian children after kidney transplantation. *Diabetes Res Clin Pract* 172, 108605.

Bang JB, Oh CK, Kim YS, Kim SH, Yu HC, Kim CD, Ju MK, So BJ, Lee SH, Han SY, et al (2020) Insulin Secretion and Insulin Resistance Trajectories over 1 Year after Kidney Transplantation: A Multicenter Prospective Cohort Study. *Endocrinol Metab* 35, 820-829.

Bang JB, Oh CK, Kim YS, Kim SH, Yu HC, Kim CD, Ju MK, So BJ, Lee SH, Han SY, et al (2023) Changes in glucose metabolism among recipients with diabetes 1 year after kidney transplant: a multicenter 1-year prospective study. *Front Endocrinol (Lausanne)* 14, 1197475.

Bao YW, Yuan Y, Chen JH and Lin WQ (2018) Kidney disease models: tools to identify mechanisms and potential therapeutic targets. *Zool Res* 39, 72-86.

Burroughs TE, Swindle J, Takemoto S, Lentine KL, Machnicki G, Irish WD, Brennan DC and Schnitzler MA (2007) Diabetic complications associated with new-onset diabetes mellitus in renal transplant recipients. *Transplantation* 83, 1027-1034.

Cole EH, Johnston O, Rose CL and Gill JS (2008) Impact of acute rejection and new-onset diabetes on long-term transplant graft and patient survival. *Clin J Am Soc Nephrol* 3, 814-821.

Committee of the Japan Diabetes Society on the Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus; Seino

Y, Nanjo K, Tajima N, Kadowaki T, Kashiwagi A, Araki E, Ito C, Inagaki N, Iwamoto Y, Kasuga M, et al (2010) Report of the committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* 1, 212-228.

Conte C and Secchi A (2018) Post-transplantation diabetes in kidney transplant recipients: an update on management and prevention. *Acta Diabetol* 55, 763-779.

DeFronzo RA, Smith D and Alvestrand A (1983) Insulin action in uremia. *Kidney Int Suppl* 16, 102-14.

DeFronzo RA, Tobin JD, Rowe JW and Andres R (1978) Glucose intolerance in uremia. Quantification of pancreatic beta cell sensitivity to glucose and tissue sensitivity to insulin. *J Clin Invest* 62, 425-435.

ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Hilliard ME, Isaacs D, Johnson EL, et al (2022a) Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care* 46, 191-202.

ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Hilliard ME, Isaacs D, Johnson EL, et al (2022b). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care* 46, 19-40.

GBD Chronic Kidney Disease Collaboration (2020) Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 395, 709-733.

Guthoff M, Wagner R, Weichbrodt K, Nadalin S, Königsrainer A, Häring HU, Fritsche A and Heyne N (2017) Dynamics of Glucose Metabolism After Kidney Transplantation. *Kidney Blood Press Res* 42, 598-607.

Hallan SI, Matsushita K, Sang Y, Mahmoodi BK, Black C, Ishani A, Kleefstra N, Naimark D, Roderick P, Tonelli M, Wetzels JF, Astor BC, Gansevoort RT, Levin A, Wen CP and Coresh J (2012) Age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease. *Jama* 308, 2349-2360.

Hariharan S, Israni AK and Danovitch G (2021) Long-Term Survival after Kidney Transplantation. *N Engl J Med* 385, 729-743.

Hecking M, Kainz A, Werzowa J, Haidinger M, Döller D, Tura A, Karaboyas A, Hörl WH, Wolzt M, Sharif A, et al (2013) Glucose metabolism after renal transplantation. *Diabetes Care* 36, 2763-2771.

International society of nephrology (2013) KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 3, 1-150.

Koppe L, Nyam E, Vivot K, Manning Fox JE, Dai XQ, Nguyen BN, Trudel D, Attané C, Moullé VS, MacDonald PE, et al (2016) Urea impairs β cell glycolysis and insulin secretion in chronic kidney disease. *J Clin Invest* 126, 3598-3612.

Langsford D, Obeyesekere V, Vogrin S, Teng J, MacIsaac RJ, Ward G, Alford F and Dwyer KM (2016) A Prospective Study of Renal Transplant Recipients: A Fall in Insulin Secretion Underpins Dysglycemia After Renal Transplantation. *Transplant Direct* 2, 107.

Manco M, Panunzi S, Macfarlane DP, Golay A, Melander O, Konrad T, Petrie JR and Mingrone G (2010) One-hour plasma glucose identifies insulin resistance and beta-cell dysfunction in individuals with normal glucose tolerance: cross-sectional data from the Relationship between Insulin Sensitivity and Cardiovascular Risk (RISC) study. *Diabetes Care* 33, 2090-2097.

Matsuda M and DeFronzo RA (1999) Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 22, 1462-1470.

Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J and Gansevoort RT (2010) Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 375, 2073-2081.

Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF and Turner RC (1985) Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28, 412-419.

Nakamura A, Iwami D, Miyoshi H, Morita K, Taguri M, Terauchi Y, Shinohara N and Atsumi T (2017) Impact of renal transplantation on glucose tolerance in Japanese recipients with impaired glucose tolerance. *Diabet Med* 34, 569-576.

Nayor M, Larson MG, Wang N, Santhanakrishnan R, Lee DS, Tsao CW, Cheng S, Benjamin EJ, Vasan RS, Levy D, Fox CS and Ho JE (2017) The association of chronic kidney disease and microalbuminuria with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 19, 615-623.

Oka R, Aizawa T, Miyamoto S, Yoneda T and Yamagishi M (2016) One-hour plasma glucose as a predictor of the development of Type 2 diabetes in Japanese adults. *Diabet Med* 33, 1399-1405.

Pham PT, Pham PM, Pham SV, Pham PA and Pham PC (2011) New onset diabetes after transplantation (NODAT): an overview. *Diabetes Metab Syndr Obes* 4, 175-186.

Pollock NK, Bernard PJ, Gower BA, Gundberg CM, Wenger K, Misra S, Bassali RW and Davis CL (2011) Lower uncarboxylated osteocalcin concentrations in children with prediabetes is associated with beta-cell function. *J Clin Endocrinol Metab* 96, E1092-1099.

Ponticelli C, Favi E and Ferrareso M (2021) New-Onset Diabetes after Kidney Transplantation. *Medicina (Kaunas)* 57.

Pratley RE and Weyer C (2001) The role of impaired early insulin secretion in the pathogenesis of Type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 44, 929-945.

Retnakaran R, Qi Y, Goran MI and Hamilton JK (2009) Evaluation of proposed oral disposition index measures in relation to the actual disposition index. *Diabet Med* 26, 1198-1203.

Sakaguchi K, Takeda K, Maeda M, Ogawa W, Sato T, Okada S, Ohnishi Y, Nakajima H and Kashiwagi A (2016) Glucose area under the curve during oral glucose tolerance test as an index of glucose intolerance. *Diabetol Int* 7, 53-58.

Seino Y, Nanjo K, Tajima N, Kadowaki T, Kashiwagi A, Araki E, Ito C, Inagaki N, Iwamoto Y, Kasuga M, et al (2010) Report of the committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* 1, 212-228.

Tokodai K, Amada N, Haga I, Takayama T and Nakamura A (2014) The 5-time point oral glucose tolerance test as a predictor of new-onset diabetes after kidney transplantation. *Diabetes Res Clin Pract* 103, 298-303.

Wauters RP, Cosio FG, Suarez Fernandez ML, Kudva Y, Shah P and Torres VE (2012) Cardiovascular consequences of new-onset hyperglycemia after kidney transplantation. *Transplantation* 94, 377-382.

World Health Organization (2016) Global report on diabetes. 83

日本糖尿病学会（2022）糖尿病 疾患の考え方. 糖尿病治療ガイド 2022-2023, 日本糖尿病学会編（文光堂：東京） 38