

- perspectives. *Neurosci. Res. Commun.* **20**: 1~10, 1997.
- 5) Eaton, R. P., Qualls, C., Bicknell, J., Sibbitt Jr, W. L. King, M. K. and Griffey, R. H.: Structure-function relationships within peripheral nerves in diabetic neuropathy: the hydration hypothesis. *Diabetologia* **39**: 439~446, 1996.
- 6) 牧田善二, 菊地誠志, 田代邦雄: 糖尿病の治療と神経障害. *Clin. Neurosci.* **14**: 90~93, 1996.

4) 糖尿病性腎症に対する腎移植

新潟大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 高橋公太教授)

齋藤 和英・高橋 公太

Kidney Transplantation in Diabetic Nephropathy

Kazuhide SAITO and Kota TAKAHASHI

*Department of Urology,
Niigata University School of Medicine.
(Director: Prof. Kota TAKAHASHI)*

Kidney transplantation is the ultimate treatment for end-stage renal failure (ESRD) patients. Because of diabetic complications, diabetic nephropathy patients are at high surgical risk. Specifically, they are at high risk of cardiovascular disease, malnutrition and infection. However, kidney transplantation itself may sometimes represent the optimal treatment for such complications. Detailed preoperative evaluation and sophisticated perioperative management are necessary.

Key words: Diabetic nephropathy, Chronic renal failure, Kidney transplantation.

糖尿病性腎症, 慢性腎不全, 腎移植

はじめに

糖尿病性腎症による慢性腎不全はアメリカ合衆国においては, 新規透析導入患者の約1/3, 年間約1万3千

例行われている腎移植患者の20%を占めている。我が国においても1995年の新規透析導入患者に占める糖尿病性腎症の比率は31.9%と増加の一途をたどっている。欧米では腎移植は糖尿病性腎症の治療として確固たる位

Reprint requests to: Kazuhide SAITO,
Department of Urology, Niigata
University School of Medicine.
Niigata City, 951-8510 JAPAN

別刷請求先: 〒951-8510 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部泌尿器科学教室 齋藤 和英

置を占めており、非糖尿病例と同等の良好な成績が報告されている。今後、わが国においても、尿毒症に陥る前に腎移植を行う pre-emptive transplantation, 膵腎移植を含めた総合的な診療体制の確立が必要である。

I. 糖尿病性腎症に対する腎移植の目的

本症に対する腎移植の目的と利点は、a. 生命予後の改善、b. 糖尿病性合併症の進行阻止、改善効果、c. QOL の改善の3点に集約される。糖尿病性腎不全の透析生存率は1年75.9%、5年39.5%、10年20%と非糖尿病例に比べて明らかに低いが、欧米におけるデータでは移植群の生存率は非糖尿病群の移植例と同等に良好である。腎移植により尿毒症、種々の代謝異常が改善されることも重要な要素といわれている。

II. 糖尿病性腎症に対する腎移植の適応

IDDM 患者では非糖尿病患者に比べて失明率25倍、腎不全17倍、四肢壊疽5倍、心臓疾患2倍のリスクがある。発症年齢が若いため、多くは20代～40代までに末期腎不全に至る。欧米においては膵腎移植を含めた腎移植の絶対的適応とされ、近年では特に糖尿病性合併症が重篤にならないうちに、あるいは腎不全に陥る前に移植を行う、pre-emptive transplantation が主流になりつつある。

NIDDM においても IDDM 症例同様に末期腎不全に対しては腎移植の適応である。

III. 糖尿病性腎症に対する腎移植の問題点

一般に糖尿病性腎症患者においては、糖尿病性神経障害（自律神経障害、orthostatic hypotension、腸管機能低下、胃麻痺）、糖尿病性網膜症、高い循環器合併症発症率、易感染性（糖尿病性壊疽）、創傷治癒遅延傾向等が存在し、外科的侵襲に対する周術期ハイリスク群とされている。特に冠動脈病変の頻度は全症例の1/3を占めるとされ、このうち無症候性のものが多いことが問題である。また、糖尿病性末梢微小血管障害に基づく四肢壊疽、易感染性をコントロールしておくことが周術期、ならびに免疫抑制療法による合併症を防止するために重要である。

以上より腎移植に際しては、

1. 重症の冠動脈病変、心不全などの心機能障害がないこと。
2. 活動性の重篤な感染症、壊疽がないこと。
3. 重度の脳血管障害がないこと。

4. 治癒していない悪性腫瘍がないこと。

(5. 高度の神経障害がないこと。)

(6. コントロールされていない前増殖性網膜症) 等が手術を行う条件になる。

心機能検査は心電図、心エコー、でスクリーニングを行い、心筋シンチグラフィ、運動負荷テスト、心臓カテーテル検査へと進めるのが一般的である。糖尿病性腎症に対する腎移植においては、高い冠動脈病変合併率に加えて、ブラッドアクセスとしての内シャントの存在、糖尿病性自律神経障害の存在、尿毒症性心筋障害合併の可能性、糖尿病性腎不全で合併しやすいうっ血性心不全のリスク、腎移植時に移植腎灌流のための心拍出量の増大等、心循環器系リスクに関する様々な要素がある。周術期の致命的な合併症を避けるためにも循環器専門医による入念な術前検査と治療が必要である。

感染症に関しては、重篤な感染症（腹膜炎、骨髄炎、踵部潰瘍など）がないことが移植の前提であり、ある場合は感染が治癒するまで候補者リストからははずさなければならぬ。

4. Pre-emptive transplantation (PET)

糖尿病性腎症による末期腎不全例では前述のごとく、多彩な全身性の合併症が存在し、このため腎移植の周術期ハイリスク群となり、移植の成功率が低下するばかりでなく、合併症のために移植が受けられないという場合もあり得る。そこで近年では、合併症が進行してしまう前に透析療法を経ずに腎移植を行う、pre-emptive transplantation (PET) という考え方が一般的になりつつある。一般には糖尿病性腎症の場合 $CCr < 20$ ml/min、 $Cre < 4 \sim 5$ mg/dl で移植を考慮する。有利な点としては内シャントが不要であり、うっ血性心不全を来す前に移植を行うため、心機能に対する負荷が少ない、末期腎不全に陥る前に移植するため、高血圧症の早期是正が可能である、尿毒症性の網膜症や末梢神経障害のオーバーラップによる病変の進展を抑制することが可能である点などが挙げられる。

IV. 周術期管理 (1)

糖尿病性胃麻痺 (gastroparesis) が高度な例については術後麻痺性イレウスが遷延しやすく、経鼻胃管を長期に留置する必要がある。

絶食期の血糖管理にはインスリンを常用量の半量を目安に減量し、血糖値を頻回にモニタリングしてレギュラーインシュリンによる微調整を行う。

輸液管理

生体腎移植例、条件のよい死体腎移植例では術後早期より利尿がつく場合が多い。輸液は half saline を基本とし、尿量、体重、中心静脈圧、心胸比等を参考に計画輸液を行う。糖尿病例では特に溢水に陥りやすいので、volume overload が疑われれば利尿剤投与、透析による除水を早めに行う必要がある。ことにプアリスクの患者では手術侵襲により third space への水の移行と貯留が遷延しやすく、循環動態の維持には細心の注意が必要である。

V. 免疫抑制プロトコール

シクロスポリン、ステロイドにアザチオプリンまたはミコフェノール酸を加えた3剤併用療法かタクロリムス、ステロイドの2剤併用療法が一般的である。タクロリムスは膵ラ氏島β細胞に作用してインスリンの転写を抑制し、糖尿病を誘発、増悪させる可能性があるため、NIDDM 例では第一選択薬とはなりにくい。また、心毒性も報告されているため心機能障害のある患者では使用しにくい。しかし、IDDM 例や免疫学的ハイリスク例、急性拒絶反応に対するレスキュー使用等で適応がある。ステロイドも糖尿病を悪化させることは周知の事実であるが、欧米の一部の施設ではステロイドの投与量を減量するため、導入時免疫抑制療法として OKT3, ATG, ALG などのモノクローナルまたはポリクローナル抗体を併用している。ステロイド剤は朝夕等量を負荷し、定期的に血糖、尿等検査を行い、可能であれば早期に減量を試みる。

VI. 術後合併症

糖尿病群では非糖尿病群と比して、イレウス、嘔気、嘔吐など腸管機能低下に基づく合併症が多いとされている。また、創感染もやや高率であるとする報告があり注意を要する。

VII. 移植腎機能低下の原因

1. 拒絶反応

DM/non DM 群間には拒絶反応、免疫抑制剤による腎毒性の発症率には差がない。積極的に腎生検を行い診断、治療方針を確定する。

2. Pseudo-rejection

(i) 血糖コントロール不良例では脱水、異化亢進により BUN/Cr. 上昇がみられる。

(ii) 糖尿病性神経障害による神経因性膀胱の存在：

下部尿路閉塞、水腎症による腎機能低下がみられることがある。

3. 尿路感染症

糖尿病例では比較的高率に合併する。神経因性膀胱による排尿障害も一因と考えられる。清潔間歇自己導尿、薬物療法などによる適切な泌尿器科的管理が必要である。

VIII. 腎移植後長期合併症

1. 末梢微小血管障害

移植後も進行する可能性がある。移植後下肢の amputation を必要とした症例が約30%あったという報告もある。

2. 網膜症

移植後病勢は沈静化し、視力は不変またはわずかに改善するものが多い。しかし一部には進行して失明に到る例もあり、眼科的なフォローと治療が必要である。

3. 神経症（末梢神経障害、自律神経障害）

尿毒症の改善によりまず最初に自覚症状の改善がみられるとされているが、両者の臨床的鑑別と評価は困難である。

4. 高血圧症

CYA/FK induced HT, 自己腎の腎性高血圧, 自己腎・移植腎の腎血管性高血圧等を鑑別する必要がある。治療においては、利尿剤、βブロッカーは血糖コントロールに与える影響を、αブロッカーは起立性低血圧、Ca拮抗剤は免疫抑制剤との相互作用を、ACEI は腎機能との兼ね合いについて注意深く検討しながら個々の症例にあわせて使用する必要がある。

5. 高脂血症

移植後シクロスポリン使用例では CYA-induced hyperlipidemia がしばしば合併する。Diet therapy が基本だが、HMGcoenzyme inhibitor を使用する場合もある。CYA との併用でまれに横紋筋融解を来す場合があるので注意する。

IX. 移植腎への糖尿病性腎症の再発

移植後2年で約80%、4年ではほぼ全例に輸入、輸出細動脈の硝子化病変が認められる。蛋白尿が認められる症例も存在するが、臨床的に顕性の再発性糖尿病性腎症から腎不全への進行例は希であり典型的な結節性病変の報告は少ない。移植腎への再発規定因子は血糖、血圧のコントロール、免疫抑制剤による腎毒性、単腎状態での糸球体過剰濾過などが考えられている。

X. 膵 腎 移 植

糖尿病性腎症に対しては糖代謝の改善と腎症の治療をともに行う膵腎移植があるが、脳死ドナーからの臓器提供が進まない我が国では臨床例はきわめて少なく十数例が報告されているにすぎない。両臓器の手術時期の組合せにより以下の3種類に大別される。

1. 膵単独移植 (Pancreas transplantation alone (PTA)), 2. 膵腎同時移植 (Simultaneous pancreas kidney transplantation (SPK)), 3. 腎移植後膵移植 (Pancreas after kidney transplantation (PAK)).

膵移植においては外分泌腺の取り扱いにより、1. Enteric drainage, 2. Duct injection, 3. Bladder drainage の3つの代表的な術式がある。現在では術後の腹腔内での重篤な合併症を避けるためもあり Bladder drainage がもっとも多く行われている。

外科的合併症としては膵液ドレナージに関連する尿道狭窄、膀胱 leakage 等の泌尿器科的合併症、graft vascular thrombosis, Intra-abdominal abscess 等がある。

膵腎移植は腎移植と比較すると手術リスクはやや高いが、成功後は QOL が格段に向上し、糖尿病性腎症再発率が低い、神経症、末梢循環障害の改善率が高い等の利点がある。

XI. 糖尿病性腎症に対する腎移植、膵腎移植の成績

1980年代以降のシクロスポリン時代に入って米国ミネソタ大学の Sutherland らのグループから糖尿病性腎症に対する腎移植の良好な成績が報告されはじめた。1984年の報告では移植後2年生着率は全体で83%、HLA一致生体腎症例95%、血縁間生体腎症例86%、死体腎症例73%と非糖尿病性腎不全症例と比べても全く遜色がない。1989年の報告では移植後2年患者生存率は糖尿病群で生体腎92%、死体腎81%、非糖尿病群で生体腎91%、死体腎83%であった。現在わが国における糖尿病性腎症による透析患者の生存率は1年75.9%、5年39.5%、10年20%であり(慢性腎炎による透析症例の生存率は1年88%、5年70.7%)糖尿病性腎症に対し

ても積極的に腎移植を行うべきであると思われる。

膵腎移植に関しては、国際膵移植登録には95年5月までに6,856回の膵移植が報告され、シクロスポリン使用症例全体の1年生存率は91%、移植膵生着率は74%、SPK群の移植膵生着率は1年77%、5年60%、患者の5年生存率は80%、移植腎5年生着率は70%という成績が報告されている。PAKの膵生着率は54%、PTAでは52%であり、SPKの成績が優れている。

おわりに

わが国では腎移植数が少なく、糖尿病性腎症に対する腎移植はハイリスク例として敬遠される傾向にあったことは否めない。しかし糖尿病性腎症によって末期腎不全に陥る患者数は明らかに増加の一途をたどっている。欧米では既に20年以上にわたって腎移植および膵腎移植の有用性が臨床の現場で実証され、さらなる成績の向上が図られている。わが国でも今後脳死ドナーからの移植医療の一環として、糖尿病性腎症に対する腎移植、膵腎移植を積極的に推進してゆくべき時期にきていると思われる。特に、年齢の若いIDDM症例に対しては生体腎移植も含めて積極的に腎移植の適応としてゆかなくてはならない。

内分泌内科医、腎臓内科医、循環器内科医、神経内科医、眼科医、移植外科医、泌尿器科医、整形外科医、リハビリテーション専門医、栄養士、看護スタッフ、作業療法士などの専門家が密接に連絡を取り合い、総合的に糖尿病医療を行う、チーム医療の体制作りが重要であろう。

参 考 文 献

- 1) Pirsch, J.D. and Sollinger H.W.: Kidney and Kidney-Pancreas Transplantation in Diabetics. Danovitch G.M. Handbook of Kidney Transplantation. Second Edition; 254~270, 1996. Little, Brown and Company.
- 2) Friedman, E.L. and Sommer, B.G.: Renal transplantation for diabetic nephropathy. Morris, P.J. Kidney Transplantation. Principles and practice. Fourth edition. 1994. SAUNDERS.