

腎移植後 内科・小児科系合併症の 診療ガイドライン 2011

編集

日本臨床腎移植学会
ガイドライン作成委員会



日本医学館

腎移植後 内科・小児科系合併症の 診療ガイドライン 2011

編集

日本臨床腎移植学会
ガイドライン作成委員会



日本医学館

執筆者

日本臨床腎移植学会ガイドライン作成委員会内科・小児科部会

札幌北榆病院腎臓内科 (元 札幌医科大学第二内科)	伊藤 洋輔
国立病院機構福岡東医療センター	片渕 律子
東邦大学医学部腎臓学教室	酒井 謙
名古屋第二赤十字病院腎臓病総合医療センター	武田 朝美
神戸大学大学院医学研究科腎臓内科 (元 新潟大学医歯学総合病院血液浄化療法部)	西 慎一
東京女子医科大学腎臓小児科学教室	服部 元史
大阪大学保健センター	守山 敏樹

(五十音順)

診療ガイドライン作成委員会開催記録

- | | |
|--------------|------------------------|
| 第1回 2009年7月 | 第13回移植腎病理研究会開催時 |
| 第2回 2009年10月 | 第39回日本腎臓学会東部・西部学術大会開催時 |
| 第3回 2010年1月 | 第43回日本臨床腎移植学会開催時 |

第43回日本臨床腎移植学会開催前に理事会、若手会のメンバーに情報公開、
ならびに第43回日本臨床腎移植学会コンセンサスミーティング開催、パブ
リックオピニオン聴取 (2010年1月)

はじめに

日本臨床腎移植学会理事長

高橋 公太

このたび，“腎移植後内科・小児科系合併症の診療ガイドライン 2011”を刊行するにあたり，一言ご挨拶を申し上げます。

わが国の臓器移植の分野で，このような共通したガイドラインやガイドをいままで作成した前例はなく，このような見地からもこのガイドを発刊することに大きな意義があります。

本ガイドラインは，神戸大学大学院医学研究科腎臓内科(元 新潟大学医歯学総合病院血液浄化療法部)西 慎一先生と，東京女子医科大学腎臓小児科 服部元史先生のお二人に編集をご依頼して完成・刊行することができました。ここに改めてお二人の先生をはじめ，執筆に携わっていただきました日本臨床腎移植学会ガイドライン作成委員会内科・小児科部会の先生方に心から感謝申し上げます。

2010年7月から，改正臓器移植法(臓器の移植に関する法律の一部を改正する法律)が施行され，臓器提供がしやすい環境が整いはじめましたので，それに伴い献腎移植数も増加することは確実です。生体腎移植においても免疫抑制療法の進歩により，いままで免疫学的ハイリスクとされていた ABO 血液型不適合腎移植や既存抗体陽性例の腎移植などの適応拡大が広がり，その管理，特に周術期や導入期の管理には高度な集学的治療が求められています。

日本臨床腎移植学会では，このような腎移植を取り巻く環境や社会事情を鑑みて，腎移植の質の向上とさらなる普及，かつまた倫理性の高い移植医の育成，などが必要であると考え，2007年に「腎移植医認定制度」を発足させました。2010年現在，379名の認定医が全国で活躍しております。また，現在，会員全体の教育にも力を注いでおり，その一環として，まずこのガイドラインを作成しました。

日本臨床腎移植学会では，最終的には腎移植全般のガイドラインの作成も視野に入れておりますが，今後は内科的合併症である腎性貧血，骨ミネラル代謝疾患などのガイドラインに加えて，腎移植後のサイトメガロウイルス感染症，腎移植患者の妊娠・分娩，ABO 血液型不適合腎移植の治療戦略，既存抗体陽性例における腎移植の治療戦略，腎移植手術，腎採取術，ドナー管理，および

グリーフケアなどのガイドラインもつぎつぎに刊行してゆく予定になっています。

今後、いままで以上に会員のみなさまのご支援が必要になると考えておりますので、よろしくお願ひ申し上げます。

2011年7月

はじめに

日本臨床腎移植学会ガイドライン作成委員会内科・小児科部会担当理事

西 慎一・服部元史

本邦の腎移植臨床統計によると、2009年には腎移植手術数がはじめて年間1,300例を超え、日本の腎移植は今後も増加傾向を示すと考えられる。また、2007年度までの追跡調査の結果では、国内に1万人近い腎移植レシピエントが生存していることが判明している。この数字は、同年度末の腹膜透析患者数9,314人を凌駕している。腎移植は、慢性腎臓病ステージ5(末期腎不全)症例の治療として血液透析に次ぐ腎代替療法となっている。

日本臨床腎移植学会からの“腎移植後内科・小児科系合併症の診療ガイドライン 2011”は、これから増加する腎移植レシピエントの長期生存と長期生着を目指して作成された。主として、維持期といわれるおよそ移植後6カ月以降の内科系および小児科系合併症の管理について言及している。腎移植後には克服しなければならないさまざまな内科系および小児科系合併症がみられるが、今回の診療ガイドラインでは、内科系合併症として腎移植後高血圧、腎移植後発症糖尿病、腎移植後脂質異常症、腎移植後高尿酸血症、腎移植後肥満・体重増加、腎移植後メタボリックシンドローム、そして小児科系合併症として腎移植後成長を採り上げた。上記の六つの内科系合併症は、いずれも生活習慣病として腎移植の長期成績と強く関連し、腎移植レシピエントの生命予後とグラフト予後を左右する。そのため、これらの合併症に対しては、腎移植後の生活習慣と薬物治療の双方に厳格な管理が求められる。一方、成長障害(低身長)は心の問題のみならず、生命予後や社会生活の質に関わる重大な合併症であり、小児領域ではその管理に専門的な知識と技量が求められる。

本診療ガイドラインを作成するにあたり、いくつかの留意点を念頭に置いた。腎移植レシピエントは慢性腎臓病患者であり、腎移植に関わる医療者は慢性腎臓病の管理に関する知識を持つ必要がある。同時に、拒絶反応を抑制するために副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬などを服用しており、これらの薬剤の特性にも精通している必要がある。慢性腎臓病状態とこれらの薬剤の副作用は、上記の生活習慣病を悪化させる要因でもある。さらに、生活習慣病の管理に必要な薬剤と免疫抑制薬との相互作用がみられる場合もあることから、これを理解する必要もある。このような腎移植レシピエントに特有な管理上の問題点を

本診療ガイドラインではわかりやすく解説した。

腎移植のケアに関する国際的ガイドラインは、すでに2009年にKDIGOより発表されているが、海外で使用される免疫抑制薬が本邦とは異なること、日本人と欧米人とは体格差があることなどから、本邦の腎移植医療の実情にはそぐわない点も散見される。そこで、本邦の日常臨床に沿った、よりよい腎移植レシピエントの管理を目指して本診療ガイドラインを作成した。

本診療ガイドラインに掲載する論文は、可能なかぎりエビデンスレベルの高い論文、日本人の腎移植医療の実情を反映している論文を選択した。これらの論文の情報を分析して、Mindsの診療ガイドラインに従い、エビデンスレベルと推奨グレードを付記した。また、高いエビデンスレベルの論文は見当たらないが、日常診療に役立つと思われる管理指標や管理方法は、オピニオンとして記載した。特に、移植後早期の生活習慣病の管理は、臨床症状の程度が悪化しやすく、かつ時間とともにその程度が変化しやすい。また、長期予後との関係を調査した論文も少ない。したがって、オピニオンとしてその管理指標と管理方法を記載した。

腎移植に関わる医療者は、外科・泌尿器科系医師、内科系医師、小児科系医師、薬剤師、看護師など多種職にわたる。腎移植はこれらの専門家による包括的医療として遂行されてはじめて成功する。

本診療ガイドが腎移植に関わるすべての医療者の日常診療に役立つことを期待する。

2011年7月

Contents

GUIDE 1 [要約] ~ 7 [要約]

1	腎移植後高血圧	3
2	腎移植後発症糖尿病	5
3	腎移植後脂質異常症	7
4	腎移植後高尿酸血症	9
5	腎移植後肥満・体重増加	11
6	腎移植後メタボリックシンドローム	13
7	腎移植後成長(最終身長)	15

GUIDE 1~7

1	腎移植後高血圧	19
2	腎移植後発症糖尿病	24
3	腎移植後脂質異常症	30
4	腎移植後高尿酸血症	37
5	腎移植後肥満・体重増加	43
6	腎移植後メタボリックシンドローム	46
7	腎移植後成長(最終身長)	51
	参考文献	59
	索引	69

凡 例

[エビデンスレベル]および[推奨グレード]の採用

本診療ガイドラインでは下記に示す“Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007”
(医学書院, 2007年)によるエビデンスレベル, 推奨グレードを使用している。

[エビデンスのレベル分類]

- I システマティック・レビュー／RCTのメタアナリシス
- II 一つ以上のランダム化比較試験による。
- III 非ランダム化比較試験による。
- IVa 分析疫学的研究(コホート研究)
- IVb 分析疫学的研究(症例対照研究, 横断研究)
- V 記述的研究(症例報告やケース・シリーズ)
- VI 患者データに基づかない, 専門委員会や専門家個人の意見

[推奨グレード]

- A 強い科学的根拠があり, 行うよう強く勧められる。
- B 科学的根拠があり, 行うよう勧められる。
- C1 科学的根拠はないが, 行うよう勧められる。
- C2 科学的根拠がなく, 行わないよう勧められる。
- D 無効性あるいは害を示す科学的根拠があり, 行わないよう勧められる。

本書の略語一覧

- BMI : body mass index
- BNP : brain natriuretic peptide
- CKD : chronic kidney disease
- CKD-T : chronic kidney disease-transplantation
- CNI : calcineurin inhibitor
- CI : confidence interval
- CVD : cardiovascular disease
- Cr : creatinine
- IGT : impaired glucose tolerance
- NODAT : new-onset diabetes after transplantation
- PTDM : post transplant diabetes mellitus
- RCT : randomized controlled trial

GUIDE

1 [要約] ~ 7 [要約]

GUIDE 1 [要約]

腎移植後高血圧

- ① CKD-T 症例である腎移植レシピエントの目標血圧は、収縮期血圧 / 拡張期血圧 130/80 mmHg 未満である [推奨グレード B]。
- ② 降圧薬の第一選択薬は ACE-I, ARB である [推奨グレード B]。

1. 腎移植後高血圧 (PTHT) の疫学的背景

死亡統計

- 腎移植後には約 40~60% の症例に腎移植後高血圧が認められるといわれる。
- 腎移植レシピエントの死亡統計では、心疾患は 18.0%、脳血管障害は 12.9% と心血管系疾患 (CVD) が上位を占めている。腎移植後高血圧は、この CVD の危険因子であることは周知の事実である。

グラフトロス

- 腎移植後高血圧は、腎移植レシピエントの生命予後に影響を与える独立予後規定因子である。
- また、腎移植後高血圧は、グラフトロスに対するリスク因子であることも証明されている。

2. 腎移植後高血圧の診断

- 腎移植後高血圧は外来受診時の座位血圧で診断する。
- 入院中は早朝、日中、夜間血圧など 1 日複数回の血圧を測定する。
- 外来では必要に応じ、家庭血圧、夜間血圧など血圧の日内変動を測定する。

3. 腎移植後高血圧の管理目標と治療の留意点

降圧目標値

- 主な高血圧関連のガイドラインに記載されている、腎機能障害を有する症例の高血圧治療に関する降圧目標値から判断し、慢性腎臓病 (CKD-T) 症例である腎移植レシピエントの降圧目標値は、収縮期血圧 / 拡張期血圧 130/80 mmHg 未満と考えられる。

生活習慣

- 治療としては、まず生活習慣の是正を行う必要がある。塩分制限、カリウム摂取、ストレス軽減、喫煙、適正体重管理がポイントである。

降圧療法

- 薬剤による降圧療法に関しては、副作用に注意すればすべての系統の降圧薬が使用可能である。なかでも、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE-I)、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB)、カルシウム拮抗薬は、腎移植レシピエントにおいて比較的安心して使用できる。

ACE-I, ARB

- 特に、ACE-I, ARB は、グラフト機能維持と十分な降圧効果がある薬剤として位置づけられており、すでにいくつかの腎移植レシピエントを対象とする RCT

がある。したがって、有用性と安全性から ACE-I, ARB が第一選択として推奨される。

腎動脈狭窄症, 妊娠

- ACE-I と ARB に関しては、血清 Cr 値上昇、高カリウム血症、ヘモグロビン値の低下などの副作用があり、これらには注意が必要である。ただし、移植腎の腎動脈狭窄症、妊娠が疑われる場合は、これらの薬剤の使用は禁忌である。
- ACE-I と ARB 使用後に血清 Cr 上昇をみた場合には、移植腎動脈狭窄を鑑別する必要がある。

GUIDE 2 [要約]

腎移植後発症糖尿病

- ① 腎移植後発症糖尿病の管理目標値は、空腹時血糖 130 mg/dL 未満、食後 2 時間値 180 mg/dL 未満、HbA_{1c} 6.5% 未満である [推奨グレード A]。
- ② 腎移植後発症糖尿病は、糖尿病誘発性免疫抑制薬によることが多く、拒絶反応を抑制し、かつ厳密な血糖コントロールが必要であるため、免疫抑制薬の投与量の緻密な調整が要求される [推奨グレード A]。
- ③ 腎移植後発症糖尿病の管理は、腎移植医と糖尿病専門医との連携が必須であり、さらに糖尿病専門ナース、栄養士を含めたチーム医療が望まれる [推奨グレード C1]。

1. 腎移植後発症糖尿病の疫学的背景

糖尿病罹患率

- 移植後 1 年以内新規糖尿病罹患率は 14~16%，その後年間罹患率は 4~6% に低下すると報告されている。

移植腎廃絶

- 腎移植後発症糖尿病 (NODAT) では、非発症例にくらべ生命予後がわるく、また腎移植後糖尿病 (PTDM) が移植腎廃絶の独立した因子であることが報告されている。

糖尿病誘発免疫抑制薬

- その原因として糖尿病性腎症への進展、インスリン抵抗性、メタボリックシンドローム、動脈硬化、高血圧の合併、糖尿病誘発性免疫抑制薬の減量による慢性的な免疫抑制の低下、拒絶反応の際に使用するメチルプレドニゾロンなど糖尿病誘発免疫抑制薬の大量投与などがあげられている。

2. 腎移植後発症糖尿病の診断

- 空腹時血糖、随時血糖、糖負荷試験を用い診断を行う。
- 診断基準は通常の糖尿病と同じである。

3. 腎移植後発症糖尿病の管理目標と治療の留意点

空腹時血糖

- 腎移植レシピエントにおいても、日本糖尿病学会による糖尿病診療ガイドラインで血糖コントロールが良とされる空腹時血糖 130 mg/dL 未満、食後 2 時間値 180 mg/dL 未満、HbA_{1c} 6.5% 未満を管理目標値とするのが妥当と考える。

スクリーニング

- 糖尿病のスクリーニングは、移植前・移植後のどの時期においても系統的に行われるべきで、糖尿病発症後は、治療目標を達成すべく、包括的な治療計画を遂行すべきである。

免疫抑制薬

- 腎移植後発症糖尿病では免疫抑制薬の調整が治療の中心となる。ステロイドやカ

ルシニューリン阻害薬の調整については、急性拒絶反応誘発のリスクとのバランスで決めるべきである。

糖尿病治療の原則

- 糖尿病治療の原則は、生活習慣病の改善 → 経口血糖降下薬単剤使用 → 経口血糖降下薬多剤併用 → 経口血糖降下薬 + インスリン → インスリンと段階的に治療する。
- 2～4 カ月以内に管理目標値に達しない場合は、生活習慣を見直す一方、つぎの段階の治療に進む。

GUIDE 3 [要約]

腎移植後脂質異常症

- ① 腎移植後脂質異常症のLDL-コレステロール管理目標は、一次予防群で<120 mg/dL、二次予防群で<100 mg/dLとする [推奨グレードB].
- ② 脂質異常症への治療介入はまず生活習慣の改善から行われ、効果が少ない場合に薬物療法が勧められる [推奨グレードB].
- ③ 治療薬剤の主体はスタチン製剤であるが、免疫抑制薬との併用では注意が必要である [推奨グレードB].

1. 腎移植後脂質異常症の疫学的背景

頻度

- 欧米からの報告では、腎移植後脂質異常症はつぎのような頻度で見られると報告されている。移植後1年の腎移植レシピエントで80~90%の症例が総コレステロール>200 mg/dL、90~97%の症例がLDLコレステロール(LDL-C)>100 mg/dLを示す。

CVDの危険因子

- 脂質異常症とCVDは、腎移植レシピエントの主要な合併症であるが、脂質異常がCVDの危険因子であるというエビデンスは腎移植レシピエントでは明らかではない。しかし腎移植後のCVDは高頻度であり、CVDの危険因子とされる脂質異常を管理することは、腎移植レシピエントの予後を改善させるものと考えられる。

2. 腎移植後脂質異常症の診断

動脈硬化予防

- 日本人の脂質異常症の診断基準は日本動脈硬化学会から出されているが、これはスクリーニングのための基準であり、治療開始基準ではなく、治療開始は他の危険因子を勘案して決定されるものである。
- 動脈硬化予防のための診断基準としては、総コレステロール値ではなくLDL-C値を用いる。

3. 腎移植後脂質異常症の管理目標と治療の留意点

冠動脈疾患

- 腎移植レシピエントで移植以前に冠動脈疾患をもっている患者においては、二次予防群としてLDL-C<100 mg/dLを管理目標とする。また、冠動脈疾患既往がなくとも末期腎不全から透析療法を経て動脈硬化性疾患を有しやすい腎移植レシピエントは、すべて高リスク群と考えられLDL-C<120 mg/dLを管理目標としたい。

動脈硬化性疾患

- 治療としては、まず生活習慣の是正を行う必要がある。禁酒、血糖コントロール、

- 低脂肪食指導 適切な運動療法，体重コントロール，管理栄養士による低脂肪食指導が行われるべきである。生活習慣の改善だけでは管理目標に至らない場合には薬物療法が検討される。
- スタチン製剤 ● 薬物療法としては，スタチン製剤が脂質異常症に対して最もエビデンスのある薬剤であり，腎移植レシピエントでも安全にLDL-Cを低下させたとの報告は多数存在する。しかし，CNIを使用している腎移植レシピエントではスタチン製剤の血中濃度が上昇することが示されており，注意が必要である。
- 高TG血症 ● 高トリグリセリド(TG)血症に対して，日本ではフィブラート系薬が第一選択とされているが，腎機能障害をかかえる腎移植レシピエントにおいては使用しないことが勧められる。

GUIDE 4 [要約]

腎移植後高尿酸血症

- ① CKD-T 症例である腎移植レシピエントの目標血清尿酸値は、8 mg/dL 未満である [推奨グレード C1].

1. 腎移植後高尿酸血症の疫学的背景

頻度

- 腎移植レシピエントにおける高尿酸血症の頻度は、19～84%と報告によりばらつきはあるが、近年の免疫抑制薬のレジメにおける報告ではおよそ40～60%程度である。
- これまで腎移植後高尿酸血症と移植腎機能との関連性の報告は少ないが、慢性移植腎症や移植腎生着率低下の危険因子となることが報告されている。

2. 腎移植後高尿酸血症の診断

尿酸産生過剰型
尿酸排泄低下

EUA
CUA, CCr

- 血清尿酸値 7.0 mg/dL 以上は高尿酸血症と診断される。高尿酸血症は尿酸産生過剰型(尿酸産生量増加)、尿酸排泄低下(尿中尿酸排泄能低下)、両者の混在した混合型に病型分類される。
- 分類には、高プリン食制限下絶食飲水負荷時の尿中尿酸排泄量(EUA)、尿酸クリアランス(CUA)、腎機能補正のためのクレアチンクリアランス(CCr)を測定して行う。EUA>0.51 mg/kg/h であれば尿酸産生過剰型、CCr<6.2 mL/min なら尿酸排泄低下型、両者を満たすものを混合型とする。

3. 腎移植後高尿酸血症の臨床症状

URAT1

- 高尿酸血症が持続すると、痛風、痛風結節、尿路結石の原因となる。高尿酸血症は血管内皮障害に強く関連することも示唆されている。そのメカニズムの一つとして尿酸トランスポーターである URAT1 が近位尿細管以外に血管内皮細胞にも発現しており、これを介して種々の因子を活性化することで血管内皮障害や臓器障害をきたすと考えられている。

4. 腎移植後高尿酸血症の管理目標と治療の留意点

- CKD-T 症例である腎移植レシピエントの目標血清尿酸値は8 mg/dL 未満である。
- 治療としては、生活習慣の是正をまず行う必要がある。過食、高プリン食、高脂肪食、常用飲酒、運動不足などの生活習慣があれば、これを改善する必要がある。

- | | |
|----------------|--|
| アロプリノール | ● 尿酸生成抑制薬であるアロプリノールは、肝代謝酵素 CYP3A4 を阻害するためにシクロスポリンの血中濃度上昇をきたすことがあるため、併用注意となっており、やむなく併用する場合は十分な注意が必要である。また、プリン代謝拮抗薬 |
| プリン代謝拮抗薬
禁忌 | |
| ベンズプロマロン | ● 尿酸排泄促進薬では、ベンズプロマロンは尿酸降下作用が最も強く、軽度から中等度の腎障害においても (CCr>30 mL/min) 効果が期待できる。頻度はまれであるが、副作用として重篤な肝障害の報告があるため、投与開始後 6 カ月間は定期的な肝機能検査が必要である。 |

GUIDE 5 [要約]

腎移植後肥満・体重増加

- ① 外来受診時には毎回体重を測定し、BMI を評価する [推奨グレード C1].
- ② 内臓肥満が疑われる場合にはウエスト径を測定する [推奨グレード C1].
- ③ 過体重、内臓肥満が存在する患者には体重減少プログラムの提供が望ましい [推奨グレード C1].
- ④ 腎移植前より存在する肥満 ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) は移植後のグラフトロスの危険因子であり、移植に際しては $BMI < 25$ が推奨される [推奨グレード C1].
- ⑤ 腎移植後の体重増加は 5% 以下にとどめる [推奨グレード C1].

1. 腎移植後肥満・体重増加の疫学的背景

肥満の頻度

- 海外では、腎移植後の肥満の頻度は非常に高く、50% 以上に達するとする報告もある。本邦の大規模な調査はないが、腎移植後の肥満は 10~30% 程度とする報告がある。
- 腎移植後の肥満に関しては、およそ日本人の平均的な肥満率を大幅に超えることはないと思われる。

発症リスク

- 長期的には、肥満は腎移植後における脂質異常症、高血圧、糖尿病の発症リスクを高め、それらの影響もあり、移植後の心血管イベント発生リスクを高めると考えられる。ただし、米国での腎移植時の肥満とグラフト長期予後をみた観察研究では、長期予後に対して有意に影響を及ぼす BMI レベルは 35 以上であった。
- わが国の腎移植患者を対象とした肥満と移植後予後に関する成績については報告がない。

グラフトロス

- 最近の報告で、腎移植後 BMI で 5% 以上の体重増加がみられた場合、グラフトロスのリスクが有意に高まった (HR : 2.82, 95% CI : 1.11~7.44, $p = 0.015$)。この報告では、腎移植後 1 年間の体重増加は平均 $2.7 \pm 5.8\text{kg}$ であった。

2. 腎移植後肥満の診断

BMI 25

- 海外では BMI 30 を超えると肥満と定義しているが、本邦では日本肥満学会の基準が示されており、BMI 25 を超えた場合を肥満と定義している。

3. 腎移植後肥満・体重増加の管理目標と治療の留意点

- わが国の移植患者を対象とした肥満と腎移植後予後に関する成績については報告がない。
- わが国における肥満の診断基準は欧米のそれとずれがあり、欧米での BMI 30 は

わが国では BMI 25 に相当するものと解釈し，ここではわが国の腎移植患者は BMI 25 未満であることを推奨する。

過体重，内臓肥満

- 過体重，内臓肥満が存在する患者には体重減少プログラムの提供が望ましい。基本は食事療法と運動療法である。
- 腎移植後の体重増加は移植前体重(ドライウエイトなど)の5%以下にとどめる。

GUIDE 6 [要約]

腎移植後メタボリックシンドローム

- ① 腎移植後メタボリックシンドロームは、慢性移植腎機能障害の危険因子である [推奨グレード B].
- ② 内臓脂肪蓄積を基盤とする病態であるゆえ、治療の基本は食事療法、運動療法による生活習慣の改善にある [推奨グレード C1].
- ③ 体重減少を図りながら、併存する高血圧、糖代謝異常、脂質代謝異常の改善を薬物療法によりめざす [推奨グレード C1].

1. 腎移植後メタボリックシンドロームの疫学的背景

頻度

- 腎移植後のメタボリックシンドロームの頻度は、海外において20~60%といわれているが、その頻度は各国の診断基準に影響を受ける。
- わが国におけるメタボリックシンドロームの診断基準では、腹腔内臓脂肪蓄積に対応する腹囲が規定されており、骨盤腔に移植腎が存在する腎移植レシピエントの場合、腹囲の評価が難しい側面もある。
- 本邦での腎移植後メタボリックシンドロームの有病率は、欧米よりは低いと考えられている。
- 海外では腎移植後メタボリックシンドロームに関する疫学的調査の結果が複数報告されている。その結果では、メタボリックシンドロームは、移植腎に対する非免疫学的なリスクの集積であり、移植後患者の生存、移植腎生着率に大きな影響を与える。

2. 腎移植後メタボリックシンドロームの診断

- 本邦のメタボリックシンドロームの診断基準に基づいて診断する。

3. 腎移植患者のメタボリックシンドロームの管理目標と治療の留意点

- その目標値は、メタボリックシンドローム診断基準検討委員会の診断基準値以下とする。
- 高血圧は収縮期 130 mmHg、拡張期 85 mmHg 以上をリスクと定義している。
- 腎移植レシピエントは慢性腎臓病(CKD-T)症例であることから、日本腎臓学会のCKDガイドラインおよび日本高血圧学会のガイドラインを参照し、130/80 mmHg 未満を目標とすべきであろう。
- また、耐糖能異常に関しては、リスクの集積であるメタボリックシンドロームゆえに、空腹時血糖 <110 mg/dL 未満と単一のリスクの場合の管理目標よりも厳

耐糖能異常

しい基準が設けられている。

食事療法

- 腎移植レシピエントにおける食事療法の研究では、低脂肪、低カロリー、低蛋白の食事により、BMIの低下(35から25 kg/m²へ)に成功し、腎機能が保持された報告がある。
- 食事療法だけの体重減少では、基礎代謝の低下を招き十分なインスリン抵抗性の改善は望めない。
- 軽度であっても毎日の定期的な運動療法が必要である。

ステロイド

- 腎移植後の肥満は、ステロイドの量と正相関し、腎移植早期にステロイドを離脱するとメタボリックシンドロームの発症頻度が約半分になることが報告されている。

GUIDE 7 [要約]

腎移植後成長(最終身長)

小児腎移植患者において良好な最終身長を獲得するためには、下記の事項に留意する。

- ① 保存期腎不全、透析療法期の成長障害を最小限にとどめる [推奨グレードB].
- ② 先行的腎移植を考慮する [推奨グレードC1].
- ③ 移植腎機能の保持に努める [推奨グレードB].
- ④ ステロイドは隔日投与にして可及的に減量 [推奨グレードB]、可能であれば中止する [推奨グレードC1].
- ⑤ 成長障害が持続している症例では、成長ホルモン治療を考慮する [推奨グレードB].

1. 腎移植後成長(最終身長)の疫学的背景

成長障害(低身長)

- 腎移植を受けた小児の最終身長に関して、約30%の症例で成長障害(低身長)を認めたとの報告があり、期待した最終身長に達しない場合が多いのが現状である。
- 小児腎移植患者の最終身長は、社会生活の質(学歴、就職、結婚など)とも関連するため、成長障害(低身長)は、小児慢性腎不全患者に特徴的かつ重大な合併症である。

2. 成長障害(低身長)の診断

成長(率)曲線

- 成長障害(低身長)は、同性・同暦年齢の健常児の身長に対して -2 SD以上の偏りがある場合と定義され、成長曲線(growth curve)や成長率曲線(growth velocity curve)を用いて、
 - ① 標準身長との比較
 - ② 標準成長率との比較
 - ③ 標準成長曲線との比較
 を行って診断する。
- 標準値との比較は、標準偏差を用いる方法(SDスコア(SDS)法)が一般的である。

3. 腎移植後成長障害の管理目標と治療の留意点

- 同性・同暦年齢の健常児の身長に対して -2 SD以内を最低限の目標とする。
- 腎移植後の成長に影響を及ぼす主な因子は以下の通りである。
 - ① 移植腎機能
 - ② ステロイド

- ③ 移植時年齢
- ④ 思春期成長(pubertal growth spurt)
- 思春期成長
- GFR
- ステロイド
- 最終身長に影響を及ぼす移植腎機能低下の目安として、糸球体濾過率(GFR)が 50 mL/min/1.73 m² 未満との報告がある。ステロイドは 0.5 mg/kg 隔日投与に減量、思春期例は 0.25 mg/kg 隔日投与(男児の場合には 0.1 mg/kg 隔日投与)まで減量、そして可能であれば中止する。
 - 年長児では、腎移植後の catch-up growth はあまり期待できず、また、腎移植後も思春期成長(pubertal growth spurt)が不十分なことより、最終身長は腎移植時の成長障害の重症度とよく相関する。
 - そのため、腎移植までの期間(保存期腎不全から透析療法期)において、成長障害を最小限にとどめること、そして先行的腎移植の可能性を積極的に考慮することが良好な最終身長獲得への鍵となる。
- 先行的腎移植
- rhGH
- さらに、最終身長が -2 SD 以内に達しないと予想される症例においては、不十分な思春期成長(pubertal growth spurt)を改善する目的で、ヒトリコンビナント成長ホルモン(rhGH)治療を考慮する。実際、KDIGO のガイドラインでも rhGH 治療が推奨されている。
 - ただし、免疫抑制薬服用下では、rhGH 治療によって悪性腫瘍合併のリスクが増大する可能性が完全には否定されていないことから、rhGH 治療の際には、事前の十分な説明と同意を得ることが必要不可欠である。

GUIDE 1~7

GUIDE 1

腎移植後高血圧

- ① CKD-T 症例である腎移植患者の目標血圧は、収縮期血圧 / 拡張期血圧 130/80 mmHg 未満である [推奨グレード B].
- ② 第一選択薬は ACE-I, ARB である [推奨グレード B].

1. 腎移植後高血圧の病態

腎移植後は、さまざまな理由により高血圧が発症しやすくなる^{1,2)}。腎移植後高血圧の原因を表 1 に列挙した。これらの原因がお互いに絡みあい複合的に高血圧が発症すると考えられる。大別すると、水・ナトリウム貯留、グラフト腎実質障害、薬剤副作用、自律神経系バランス障害、血管障害、内分泌・代謝障害などに分類される。

塩分制限

片腎しか機能していない腎移植患者は慢性腎臓病(CKD-T)症例である。塩分制限が守られていないと容易に高血圧になる。腎機能が低下しているため、塩分貯留、水貯留も起こりやすく高血圧を呈しやすい。浮腫がある症例ではこのような機序が働いていると考えられる。

腎実質障害に起因する高血圧機序としては、急性・慢性拒絶反応、薬剤性障害、再発性腎炎などによる糸球体・尿細管機能低下から生じる利尿低下による塩分貯留、水貯留があげられる。また、糸球体血流の低下とこれに伴う tubulo-glomerular feedback 機構から、水・ナトリウム再吸収が促進される機序も関連していると推測される。

CNI

薬剤副作用としては、カルシニューリン阻害薬(CNI)と副腎皮質ステロイドが原因となる。CNI は、直接的に腎あるいは全身血管系の収縮を惹起すると同時に、動脈硬化を促進し動脈壁の伸展性を奪う³⁾。したがって、これらの薬剤の使用量が多く、血中濃度が高いほど、高血圧症例は多くなる⁴⁾。

副腎皮質ステロイド

また、副腎皮質ステロイドは水・ナトリウム貯留を引き起こす。また、夜間排尿回数増加などから、夜間帯の交感神経系の亢進が起こり自律神経系のバランスが崩れ、高血圧が助長されることも移植後高血圧の原因となる。このような自律神経系の異常がどれほど関与しているか議論のあるところであるが、移植患者には早朝高血圧、夜間高血圧の発生が高いと報告されており、これらも自律神経系の異常と関連していると推測される⁵⁾。

移植腎動脈の狭窄

腎動脈系の異常として、移植腎動脈の狭窄から、腎血管性高血圧が生じることがある。頻度としては、約 1~23% の症例にみられると報告されている⁶⁾。腎実質内の動脈硬化もグラフト腎機能の低下に結びつき、高血圧が生じる原因となる。移植腎機能が低下してくるとレニン-アンジオテンシン系(RAS)の亢進がみられ、治療抵抗性の高血圧が出現するようになる。

レニン-アンジオテンシン系

そのほかに、ドナーに高血圧素因がある場合、その性質が移植腎によって持ち込まれ、レシピエント高血圧の要因となることも指摘されている⁷⁾。

表 1 腎移植後高血圧の原因

① 水・ナトリウム貯留	塩分過多, 利尿低下
② 腎実質障害	急性・慢性拒絶反応, 再発性腎炎
③ 薬剤性	シクロスポリン, タクロリムス, ステロイド薬
④ 血管障害	移植腎動脈狭窄, 腎皮質小・細動脈硬化
⑤ 自律神経障害	夜間排尿
⑥ 内分泌・代謝障害	高レニン高アルドステロン症
⑦ その他	ドナーからの高血圧素因の持ち込み

2. 腎移植後高血圧の頻度

高血圧の定義にもよるが, 腎移植後には約 40~60% の症例に腎移植後高血圧が認められるといわれる^{8,9)}。腎移植患者には, 早朝高血圧, 夜間高血圧もみられることから, 来院時の随時血圧だけで判断するのではなく, 家庭血圧あるいは 24 時間血圧で判断することも重要である。

3. グラフト予後あるいは生命予後との関連

腎移植レシピエントの死亡統計をみると¹⁰⁾ [エビデンスレベルⅣb], 死因として, 心疾患は 18.0%, 脳血管障害は 12.9% を占めると記載されている。両者を合わせると約 30% に上る。

心血管系疾患 (CVD)

腎移植レシピエントにおいても, 心血管系疾患 (CVD) の発症抑制は生命予後の改善に大きく関与すると考えられる。高血圧はこの CVD の危険因子であることは周知の事実である。

生命予後

腎移植レシピエントの生命予後と高血圧に関しては, Tutone らは¹¹⁾ [エビデンスレベルⅣb], 622 人のレシピエントを対象とした調査で, Kaplan-Meier 分析では収縮期血圧と脈圧が患者生命予後に好影響を与え, 多変量解析でもより低い脈圧が患者生命予後に好影響を与える独立予後規定因子であると証明している。そして, 降圧薬の薬剤数が増加すると生命予後が低下することも同時に証明している。

降圧薬

また, Kasiske らは¹²⁾ [エビデンスレベルⅣa], 1,666 人のレシピエントを対象としたコホート研究で, 血圧が 10 mmHg 増加するごとに, グラフトロスに対する危険率が 1.12 (95% CI, 1.08~1.15; p<0.0001), 死亡に伴うグラフトロスに対する危険率が 1.17 (95% CI, 1.12~1.22; p<0.0001), 死亡に対する危険率が 1.18 (1.12~1.23; p<0.0001) 上昇するとしている。

グラフトロス

グラフト予後に対しては, Opelz らが¹³⁾ [エビデンスレベルⅣb], 後ろ向き研究ではあるが, 2 万 9,751 人のレシピエントを対象とした解析で, 移植後 1 年目の血圧が, 収縮期 140 mmHg, 拡張期 90 mmHg を 10 mmHg 超えるごとにグラフトロスに対するリスクが有意に増加することを示している。

Mange らの¹⁴⁾ [エビデンスレベルⅣb] 227 人のレシピエントを対象とした多変量解析でも, 腎機能などで補正した移植後 1 年目の血圧が, 10 mmHg 増加するごとに, 収縮期血圧で 1.15 (95% CI, 1.02~1.30), 拡張期血圧で 1.27 (95% CI, 1.01~1.60), 平均血

表2 腎移植症例(腎機能障害症例)の降圧目標値

ガイドライン出典組織	収縮期血圧	拡張期血圧
EBPG ¹⁶⁾	130 mmHg 未満	80 mmHg 未満
K/DOQI ¹⁷⁾	130 mmHg 未満	80 mmHg 未満
CKD 診療ガイド ¹⁸⁾		
尿蛋白陰性	130 mmHg 未満	80 mmHg 未満
尿蛋白陽性	125 mmHg 未満	75 mmHg 未満
高血圧治療ガイドライン 2009 ¹⁹⁾	130 mmHg 未満	80 mmHg 未満

圧で1.30(95% CI, 1.05~1.61)とグラフトロスに対するリスクが有意に増加するとしている。

4. 腎移植後高血圧の臨床症状

腎移植後高血圧にはいくつかの特徴がみられる。一つが、早朝高血圧(morning surge)であり、また一つが、non dipperあるいはinverted dipperとよばれる夜間高血圧である¹⁵⁾。その他は、一般の高血圧と臨床症状は変わらないが、腎動脈狭窄がある場合は、発作的に血圧が上昇したり、降圧薬に反応しない兆候がみられる。

5. 腎移植患者の血圧目標値

腎移植レシピエントの望ましい血圧値を検討するために、高血圧治療に関する主なガイドラインを表2にまとめた。欧州透析移植学会(EDTA)のガイドラインEBPG¹⁶⁾では、腎移植患者の降圧目標値は、収縮期血圧/拡張期血圧130/80 mmHg 未満、尿蛋白陽性であればさらに低く、125/75 mmHg 未満と記載されている。一方、米国のK/DOQIガイドライン¹⁷⁾のなかで記載されている腎移植患者の降圧目標値は、収縮期血圧/拡張期血圧130/80 mmHg 未満である。

腎移植レシピエントは、慢性腎臓病(CKD)症例であることから、日本腎臓学会のCKDガイドライン¹⁸⁾を参照すると、やはり、収縮期血圧/拡張期血圧130/80 mmHg 未満と記載されている。ただし、尿蛋白陽性者では125/75 mmHg 未満としている。

また、日本高血圧学会のガイドライン¹⁹⁾を参照すると、腎機能低下が認められる症例では収縮期血圧/拡張期血圧130/80 mmHg 未満となっている。腎移植レシピエントでは尿蛋白量が多量である症例は少ないが、長期症例では、軽度の蛋白尿が認められる症例も少なくない。このような事実を鑑みると、収縮期血圧/拡張期血圧130/80 mmHg 未満が当面の目標値ではないかと考えられる。

6. 腎移植後高血圧の検査

腎移植後高血圧として、表3に示す検査項目を必要に応じ選択する。腎動脈狭窄が疑われる場合は、最終的にはヨード系造影剤を使用した血管造影も必要である。

降圧目標値

収縮期血圧/
拡張期血圧

表3 腎移植後高血圧に対する検査項目

<ul style="list-style-type: none"> ・心胸郭比, BNP ・電解質 (Na, K, Cl) ・腎形態 ・レニン活性, 血中アルドステロン値 ・血管造影

表4 腎移植後高血圧に対する降圧薬とその注意点

第一選択として推奨される薬剤

	注意点
アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE-I)	血清 Cr 上昇, 高カリウム血症, 空咳, Hb 低下, 妊婦禁忌
アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB)	血清 Cr 上昇, 高カリウム血症, Hb 低下, 妊婦禁忌

その他の薬剤

カルシウム拮抗薬	CNI の濃度上昇, 動悸, 顔面紅潮
α_1 遮断薬	起立性低血圧
中枢性降圧薬	インポテンス
利尿薬	尿酸上昇, 脂質代謝異常, 耐糖能悪化
β 遮断薬	徐脈, 腎機能低下, インポテンス

7. 腎移植患者の降圧薬療法

塩分制限

CKD 症例の高血圧治療の基本である生活習慣の是正をまず行う必要がある。生活習慣の是正では、塩分制限、カリウム摂取、ストレス軽減、喫煙、適正体重管理がポイントである^{18, 19)} [エビデンスレベルVI]。塩分制限が高血圧治療において重要なことは周知の事実である。腎移植患者においても、血圧の安定化に塩分制限が重要であることが示唆されている。

Keven らは²⁰⁾ [エビデンスレベルIVb]、3 カ月間に及ぶ塩分制限効果を、制限群と非制限群で比較研究している。塩分制限群では、尿中の平均ナトリウム排泄量が 190 ± 75 mEq/日から 106 ± 48 mEq/日に減少し、収縮期血圧が 146 ± 21 から 116 ± 11 mm Hg へ、拡張期血圧が 89 ± 8 が 72 ± 10 mm Hg へそれぞれ有意に低下したが、非制限群では血圧の変化は認められなかったとしている。

移植前はカリウム制限をしていた食生活経験から、カリウム摂取を十分行えない患者もあり、血中あるいは尿中カリウム値をみながら指導する。薬物療法としては、移植後臨床経過に合わせて使用薬剤を選択していく。腎機能保持と血圧変動パターンを考慮して処方する。

降圧療法

移植後高血圧に対する降圧療法において使用可能な薬剤は多いが、その副作用にも注意しなければならない(表4)。アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE-I)、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB)、カルシウム拮抗薬は腎移植患者において比較的安心して使用できる。

また、少なくとも、 α_1 遮断薬、中枢性降圧薬、利尿薬も降圧効果を求めるうえで有用である。 β 遮断薬に関しては、有用性のエビデンスは少ないが、腎排泄性が主

でない性格の薬剤であれば使用可能である。

ACE-I, ARB

ACE-I, ARB は、グラフト機能維持と十分な降圧効果がある薬剤として位置づけられており、すでにいくつかの RCT がある^{21~23)} [エビデンスレベル II]。したがって表 4 に示すとおり、その有用性と安全性から ACE-I, ARB が第一選択薬として推奨される。また、他の薬剤を第二選択薬として推奨する。

CNI の血中濃度

ACE-I と ARB に関しては、クレアチニン上昇、高カリウム血症、Hb 値の低下などの副作用が多少は認められるため、これらに注意して使用する必要がある。カルシウム拮抗薬は、CNI の血中濃度をやや上昇させてしまうので、この点についても配慮が必要である。最近ではラシジピンのようにカルシウム拮抗薬が、シクロスポリン使用下で降圧効果以外の作用により移植腎機能の保持に有用であるとする論文もある²⁴⁾ [エビデンスレベル II]。降圧薬に関して、カルシウム拮抗薬を含め複合的に使用した方が効果的であるとする論文もある。

Halimi らは²⁵⁾ [エビデンスレベル II]、エナラプリル、アムシロジピンの併用群とそれぞれの単独使用群の拡張期血圧を比較した場合、併用群は全例 90 mmHg 以下に低下させることが出来たが、単独群は 80% 強の症例に留まったとしている。つまり、異なる降圧薬の併用が、腎移植患者においても有用であることを指摘している。また、エナラプリル単独群は、ベースラインのクレアチニン値やカリウム値と比較して、6 カ月後の観察期間終了時には、それらの値が有意な上昇を示したことも記載している。

8. まとめ

- ① CKD-T 症例である腎移植患者の目標血圧は、収縮期血圧 / 拡張期血圧 130/80 mmHg 未満である [推奨グレード B]。
- ② 第一選択薬は ACE-I, ARB である [推奨グレード B]。

GUIDE 2

腎移植後発症糖尿病

- ① 腎移植後発症糖尿病は、腎移植症例の生命予後、グラフトの生着率を低下させる一因になっており、早期診断、早期治療開始が重要である [推奨グレードA].
- ② 腎移植後発症糖尿病の管理の第一歩は、定期的なスクリーニングである [推奨グレードC1].
- ③ 腎移植後発症糖尿病の管理目標値は、空腹時血糖 130 mg/dL 未満、食後2時間値 180 mg/dL 未満、HbA_{1c} 6.5% 未満である [推奨グレードA, 日本糖尿病学会糖尿病診療ガイドライン].
- ④ 腎移植後発症糖尿病は、糖尿病誘発性免疫抑制薬によることが多く、拒絶反応を抑制し、かつ厳密な血糖コントロールが必要であるため、免疫抑制薬の投与量の緻密な調整が要求される [推奨グレードA].
- ⑤ 腎移植後発症糖尿病の管理は、腎移植医と糖尿病専門医との連携が必須であり、さらに糖尿病専門ナース、栄養士を含めたチーム医療が望まれる [推奨グレードC1].

移植腎生着率が飛躍的に改善したことにより、慢性期の種々の疾病がレシピエントの生命予後や移植腎の生着に及ぼす影響が問題になってきている。腎移植後発症糖尿病もその一つであり、小血管障害や心血管病を促進し、移植腎生着率や生存率を低下させる要因となっている。腎移植後発症糖尿病を積極的に管理することにより、これらの合併症を最小限に抑制し、ひいては移植患者の生命予後、移植腎予後を改善する可能性が示唆される。

ガイドライン

したがって、腎移植後発症糖尿病の系統的スクリーニング、血糖管理についてのガイドラインの必要性が認識されるようになった。

本稿では、腎移植後発症糖尿病に関する国際コンセンサスガイドライン 2003^{26~28)}、腎移植後発症糖尿病の診断、管理、治療に関する systematic review^{29, 30)}、KDIGO の腎移植患者の診療ガイドライン^{31, 32)}を参考にした。

1. 糖尿病の定義

- 正常値：空腹時血糖 110 mg/dL 未満かつ 75gOGTT₂ 時間値 140 mg/dL 未満
- 糖尿病：空腹時血糖 126 mg/dL 以上または 75gOGTT₂ 時間値 200 mg/dL 以上
- 耐糖能異常(impaired glucose tolerance : IGT)：正常型にも糖尿病型にも属さないもの

2. 腎移植後糖尿病に関する用語の整理

PTDM

- 移植後糖尿病(post transplant diabetes mellitus : PTDM)：糖尿病のレシピエン

表 1 腎移植後発症糖尿病の要因

	既存要因	移植に関連した要因
修正不可能なもの	年齢 男性 非白人 家族歴	移植腎のインスリン代謝
修正可能なもの	肥満 運動不足 C型肝炎	移植後体重増加 ステロイド薬 CNI

とも腎移植後に新規発症した糖尿病も含まれる。

NODAT

- 移植後発症糖尿病(new-onset diabetes after transplantation : NODAT) : 腎移植後に新たに発症した糖尿病

3. 病 態

発症要因

腎移植患者においては、肥満など一般の糖尿病発症要因に加え、腎移植後の体重増加、腎移植による腎機能の改善、ステロイド、CNIなど腎移植特有の発症要因が問題となる。

ステロイド

CNI

ステロイドは、肝臓での糖新生を増加、末梢組織のインスリン感受性を低下させることにより、糖代謝に影響を及ぼす。タクロリムスやシクロスポリンなどのCNIは、膵β細胞の成長と機能に影響を及ぼすとされ、CNIにより高頻度に腎移植後糖尿病が発症することが報告されている³³⁾ [エビデンスレベルⅣa]。

移植後の数カ月は体重増加、糖尿病起因性免疫抑制薬などの腎移植特有の因子により最も高血糖が起りやすい。表1に腎移植後発症糖尿病の発症要因をまとめた。

4. 頻度あるいは疫学

罹患率

腎移植待機患者の年間糖尿病罹患率は6%で、移植後1年以内の新規糖尿病罹患率は14~16%、その後、年間罹患率は4~6%に低下、3年累積罹患率は24%であったと報告されている³⁴⁾ [エビデンスレベルⅣa]。

また、Cosioらの報告では、腎移植後発症糖尿病の1年有病率は13%であった³⁵⁾ [エビデンスレベルⅣa]。

また、NamらはOGTTのcriteriaで定義した腎移植後発症糖尿病の1年罹患率は23.7%であったと報告している³⁶⁾ [エビデンスレベルⅣa]。

5. 生命予後あるいはグラフト予後との関連

5-1. 生命予後への影響

腎移植後発症糖尿病例では非発症例にくらべ生命予後がわるく^{34, 37, 38)} [エビデンスレベルⅣa]、心血管病のリスクが上がる事が報告されている^{35, 39, 40)} [エビデンスレベルⅣa]。

LentineらのThe United States Renal Data Systemに登録された症例における観察期間3~5年の後ろ向き検討では、腎移植前から糖尿病であった患者(HR1.13, p =

表2 腎移植後発症糖尿病の管理目標値

空腹時血糖	130 mg/dL 未満
食後2時間値	180 mg/dL 未満
HbA _{1c}	6.5% 未満

心血管病

0.05)と腎移植後発症糖尿病患者(HR1.6, $p < 0.0001$)の両方が、腎移植後3年以内の急性心筋梗塞の独立した危険因子であった³⁹⁾ [エビデンスレベルVa]。

Kasiske らの多変量解析では、糖尿病患者は非糖尿病患者にくらべ腎移植1年後の虚血性心臓病のリスクは男性で2.78倍、女性で5.4倍であった⁴¹⁾ [エビデンスレベルVa]。

■ 5-2. 移植腎機能への影響

移植腎廃絶

腎移植後発症糖尿病が移植腎廃絶の独立した因子であることが報告されている³⁴⁾ [エビデンスレベルVa]。

その原因として糖尿病性腎症への進展、インスリン抵抗性、メタボリックシンドローム、動脈硬化、高血圧の合併、糖尿病誘発性免疫抑制薬の減量による慢性的な免疫抑制の低下、拒絶反応の際のメチルプレドニゾンなど糖尿病誘発免疫抑制薬の大量投与などが上げられている²⁶⁾ [エビデンスレベルI]。

6. 臨床症状

一般の2型糖尿病と同様に発症は緩慢で、数年間は無症状で経過する。

7. 管理目標値

血糖

日本糖尿病学会による糖尿病診療ガイドラインで血糖コントロールが良とされる空腹時血糖 130 mg/dL 未満、食後2時間値 180 mg/dL 未満、HbA_{1c} 6.5% 未満を管理目標値とするのが妥当であろう⁴²⁾ [日本糖尿病学会 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン, エビデンスレベルI, 推奨グレードA]。

HbA_{1c}

なお、HbA_{1c} は赤血球寿命の低下とエリスロポエチン製剤使用により低値を示すことがあるので注意を要する。管理目標値を表2に示した。

8. スクリーニング

糖尿病のスクリーニングは腎移植前、移植後のどの時期においても系統的に行われるべきで、糖尿病発症後は治療目標を達成すべく、包括的な治療計画を遂行すべきである。

■ 8-1. 糖尿病診断のためのスクリーニング

退院時に高血糖を示さなかった症例についても、血糖の定期的なスクリーニングは必要である。腎移植後1カ月は週1回、1カ月以降は3, 6, 12カ月目に空腹時血糖をチェックする。1年以降は少なくとも年に1回は空腹時血糖をチェックする。空腹時血糖が正常でない場合、75gOGTTを施行する。

表3 腎移植後発症糖尿病：スクリーニングと発症後の検査
スクリーニング

	空腹時血糖	75gOGTT
移植1カ月以内	毎週	
移植後1年以内	3, 6, 12カ月目	3~6カ月で施行
移植後1年以降	少なくとも年1回	年1回

発症後の検査	
血糖自己測定	インスリンを使用している症例では、血糖自己測定が必須で、糖尿病専門医による管理を必要とする。
HbA _{1c}	移植後3カ月以降は少なくとも3カ月毎
合併症の検査	年に1回行う。

75gOGTT

なお、糖負荷試験は移植後発症糖尿病やIGTの診断の際に空腹時血糖よりも感度が高かったとの報告がある⁴³⁾ [エビデンスレベルⅣa]。したがって、75gOGTTは移植後3~6カ月の間に1度、その後は年に1回行うべきである [推奨グレードB]。

■ 8-2. 糖尿病発症後の検査

a. 血糖自己測定

インスリンを使用している症例では、血糖管理のため、血糖自己測定が必須で、糖尿病専門医のアドバイスも重要である。

b. HbA_{1c}

IGTや脂質代謝異常が判明したらHbA_{1c}を測定する。HbA_{1c}は、移植後3カ月以内は、輸血の頻度が多く、値がその影響を受けるため勧められない。3カ月以降は少なくとも3カ月に1回は測定すべきで、6.5%を超えたら治療介入が必要である。

HbA_{1c}値を評価する際には、貧血により値が低く出ること、移植腎機能にも左右されることを念頭におくべきである。

c. 糖尿病合併症

眼科的検査
足の観察

年に1回は眼科的検査や足の評価を含め、糖尿病合併症について評価を受けるべきである。足の観察は毎日行い、傷、潰瘍や感染などの異常に注意する。尿中微量アルブミンはすでに移植腎機能が低下している症例においては、糖尿病性腎症がなくても尿蛋白が陽性になるため、腎移植患者における微量アルブミン尿や蛋白尿の評価は困難である。

腎移植後長期フォローアップ期間中の移植後発症糖尿病のスクリーニングと糖尿病発症後の検査について表3にまとめた。

9. 治療

免疫抑制薬

検査で糖尿病と診断されたら、即座に、管理目標に向けて治療を開始すべきである。腎移植後発症糖尿病の治療で最も重要なのは糖尿病誘発性免疫抑制薬の調整で、その他の治療の基本は一般の糖尿病と同様に、生活習慣の改善、血糖降下薬、インスリンである。

■ 9-1. 免疫抑制薬の調整

腎移植後発症糖尿病の76%は拒絶反応治療1カ月以内に起こっており、免疫抑制薬がその原因とされている⁴⁴⁾ [エビデンスレベルI]。このため、腎移植後発症糖尿病では免疫抑制薬の調整が治療の中心となる。

ステロイドは腎移植後発症糖尿病の最も重大なリスクファクターであるため⁴⁵⁾ [エビデンスレベルIVa]、糖尿病発症後はすみやかに減量すべきである(推奨グレードB)。

ステロイド

しかし、ステロイドを中止することの是非については議論が多い。移植後14カ月間観察したランダム化前向き試験によると、ステロイド中止群では糖尿病の発症頻度の減少、高血圧、高脂血症の予防効果がみられたが⁴⁶⁾ [エビデンスレベルII]、ステロイド中止群に割り付けられた症例の26%は急性拒絶反応のため中止できなかった。

ステロイド投与量の調整については、急性拒絶反応誘発のリスクとのバランスで決めるべきである。

CNI

CNIも腎移植後発症糖尿病のリスクファクターである³³⁾ [エビデンスレベルIVa]。CNIはほとんどの症例で維持免疫抑制療法の主力薬剤である。シクロスポリンとタクロリムスの比較試験では、タクロリムスのほうが糖尿病発症のリスクが高かったが、タクロリムス使用例では急性拒絶反応の頻度は有意に低かった^{47~49)} [エビデンスレベルII]。

また、脂質代謝、血圧、腎機能に関しては、タクロリムスがシクロスポリンにくらべ有利であるとの報告もあるため⁵⁰⁾ [エビデンスレベルII]、どちらが有用であるかは症例によって十分に吟味されなければならない。免疫抑制薬の投与量や種類の調整は症例ごとに異なり、注意深く血糖のモニタリングをしながら最大限の抗拒絶反応効果を発揮させなければならない。

■ 9-2. 生活習慣の改善

食事療法のゴールは炭水化物摂取を中等量に減らすこと、肥満患者では体重を減らしインスリン感受性を高めることである。炭水化物は1日摂取量を130~180gに抑える。肥満患者では総カロリーを減らし体重を減少させる必要がある。散歩など、1日30分程度の軽い運動は体重を減少させ、インスリン感受性を高める⁵¹⁾ [エビデンスレベルI]。

■ 9-3. 血糖降下薬

血糖降下薬のほとんどは免疫抑制薬と交互作用があるため、血糖降下薬を使用する際には、開始後1週間は空腹時血糖や副作用の注意深いモニタリングが必要である。一般に、単剤使用よりは、作用機序の異なる薬剤の組み合わせのほうが効果的であるが、腎移植患者における多剤併用に関するデータはない。

メトホルミン

スルホニル尿素薬
即効型インスリン分泌
促進薬

ビグアナイド系のメトホルミンによる重篤な乳酸アシドーシスは、特に腎不全、敗血症や心血管系に問題のある患者では注意が必要である。スルホニル尿素薬と即効型インスリン分泌促進薬は作用機序が似ているため併用しない。

DPP-IV 阻害薬

すべての症例において血糖降下薬の選択は、個々の患者の病態に応じて選択されるべきである。近年使用が可能となったDPP-IV阻害薬に関しては、スルホニル尿素薬との併用で重篤な低血糖が生じることが報告されており注意が必要である。

表 4 腎移植後発症糖尿病の治療

生活習慣の改善	食事療法
	毎日の中等度の運動
	体重を減らす。 禁煙
免疫抑制薬の調整	ステロイド、CNIを最小限に減量 急性拒絶反応誘発のリスクとのバランスを考慮する。
経口血糖降下薬	
インスリン	

表 5 CKDにおける血糖降下薬、インスリン療法についての注意点

- ・ α -グルコシダーゼ阻害薬、チアゾリジン系薬は、腎排泄性ではないが、チアゾリジン系のピオグリタゾン⁵¹は高度の腎機能障害例では投与禁忌となっている。
- ・ CKD ステージ 3~5 では、スルホニル尿素薬、速効型インスリン分泌促進薬(グリニド系薬剤)は腎排泄性であるため慎重投与が望ましく、ビグアナイド薬は禁忌である。
- ・ CKD ステージ 4~5 では、インスリン治療が原則となるが、インスリンの半減期が長くなるため低血糖に十分な注意が必要である。

■ 9-4. インスリン

持効型インスリンを1日1回、基礎インスリンとして使用し、超速効型インスリンアナログを食後高血糖に対して毎食時に使用する。基礎インスリンの使用量が適正か否かは空腹時血糖で判断し、毎食前のインスリンの量が適切か否かの判断は食前と食後90~120分の血糖の上昇度から判断する。インスリンの量は移植腎機能の働きによって調整する必要がある。インスリンに関しては、現在使用されている免疫抑制薬との相互作用は報告されていない。他の薬剤が不相当と判断された場合は速やかにインスリンを開始すべきである。

表4に腎移植後発症糖尿病の治療についてまとめた。また、表5に日本腎臓学会のCKD診療ガイドライン⁵²に記載されているCKDにおける経口血糖降下薬やインスリン使用時の注意点を示す。

10. まとめ

腎移植後発症糖尿病は頻度が高く、生命予後、グラフト予後を左右する。したがって、糖尿病発症を察知する系統的定期的スクリーニングが必要である。

糖尿病発症後は、厳格な血糖コントロール、移植腎機能を含む全身管理において、腎移植医、糖尿病専門医、糖尿病専門ナース、栄養士から構成されるチーム医療による集学的治療が重要である。

系統的定期的スクリーニング

集学的治療

GUIDE 3

腎移植後脂質異常症

- ① 腎移植後脂質異常症の LDL-C 管理目標は、一次予防群で <120 mg/dL、二次予防群で <100 mg/dL とする [推奨グレード B]。
- ② 腎移植後脂質異常症への治療介入は、まず生活習慣の改善から行われ、効果が少ない場合に薬物療法が勧められる [推奨グレード B]。
- ③ 治療薬剤の主体はスタチンであるが、免疫抑制薬との併用では注意が必要である [推奨グレード B]。

1. 腎移植後脂質異常症の病態と頻度

原因

脂質異常症は腎移植後日常的に観察されるものであり、移植腎機能にかかわらず高頻度に見られる^{53,54}。表1に続発性の脂質異常症の原因を示す。腎移植後には糖尿病、甲状腺機能低下症、ネフローゼ症候群、肝臓疾患などを併発することはまれでなく、多くは免疫抑制薬として必須である薬剤により引き起こされる⁵⁵。

コレステロール

欧米からは、移植後1年で80~90%の腎移植患者で総コレステロール >200 mg/dL、90~97%の患者で LDL コレステロール (LDL-C) >100 mg/dL であるとの報告が多施設からなされている⁵⁶。トリグリセライド (TG) は平均で 160~200 mg/dL であった⁵⁴。

CVD

高 LDL-C 血症に加えて低 HDL コレステロール (HDL-C) 血症が動脈硬化性疾患の危険因子であることは、エビデンスをもって確立されてきており、高 TG 血症も冠動脈疾患に関係する重要な因子であることは知られている。一方、腎移植患者は心血管系合併症 (CVD) のハイリスク群であり、CVD を予防することは腎移植患者の生命予後にとって重要であることは間違いない。

腎移植後に高頻度に出現する脂質異常症を評価し治療することは、腎移植後管理においてルーチンとされるべきであり、その介入は腎移植患者の予後を改善させると考えられる^{57,58}。

■ 薬剤性脂質異常症

コルチコステロイド

コルチコステロイドは、リポ蛋白の代謝に影響してコレステロール値を上昇させ、高インスリン血症による肝臓での VLDL 合成亢進や ACTH 抑制による LDL 受容体作用低下にも関与している⁵⁹。ステロイドを中止することにより総コレステロール値および TG 値の低下が観察される⁶⁰。CNI のシクロスポリンは直接および濃度依存的に総コレステロールと LDL-C 値を増加させ HDL-C 値を減少させる⁶¹。

シクロスポリン

タクロリムス

ELITE-Symphony study では、通常量シクロスポリン群、低用量シクロスポリン群、低用量タクロリムス群において統計学的に有意差はないものの、低用量タクロリムス群が高コレステロール血症および高 TG 血症の発生頻度が低い結果を示した⁶²。

表1 続発性の脂質異常症の原因

- ・ネフローゼ症候群
- ・甲状腺機能低下症
- ・慢性肝臓疾患
- ・糖尿病
- ・アルコール過量摂取
- ・薬剤性
- ・利尿薬
- ・ β 遮断薬
- ・経口避妊薬
- ・コルチコステロイド
- ・シクロスポリン
- ・ラパマイシン、エベロリムス

2. グラフト予後あるいは生命予後との関連

脂質異常症とCVDは腎移植後の主要な合併症であるが、脂質異常がCVDの危険因子であるというエビデンスは腎移植患者では明らかなものはない。しかし、腎移植後のCVDは高頻度であり、CVDの危険因子とされる脂質異常を管理することは腎移植患者の予後を改善させるものと考えられる⁵⁴⁾ [エビデンスレベルII]。

続発性の脂質異常症

免疫抑制薬、特にコルチコステロイド、CNI、ラパマイシンは、続発性の脂質異常症の原因である。その使用法は拒絶反応およびCVDリスクを最小限とすべく個々の患者において考慮されるべきであるが、脂質異常症を改善させるために免疫抑制薬を減量または中止して、拒絶反応やグラフトロスの危険を増加させることは避けねばならない [エビデンスレベルII]。

シクロスポリン+MMF+ステロイド使用の腎移植症例で、12週間でステロイドを中止した群において、総コレステロール値とTG値は減少したが、急性拒絶反応は有意に増加した⁶⁰⁾。

スタチン

スタチン使用により腎移植後CVDの予後を改善させるかどうかについては、わずかな利益性が示されているのみである^{63, 64)} [エビデンスレベルII]。

唯一のランダム化試験であるALERT試験は、腎移植患者にフルバスタチンとプラセボを割付けてCVDの予後を5.1年観察したものであるが、LDL-C値を32%減じたものの心臓死や心筋梗塞を減少させることはなかった⁶⁵⁾。その後2年間の追跡では、フルバスタチン群で心臓死の危険は低くなったが、総死亡率やグラフト予後に差はなかった⁶⁶⁾。移植後2年までの早期のスタチン治療は、6年以降に開始した群にくらべて心臓死の危険を59%減少させたとする報告がある⁶⁷⁾。

また、腎移植患者へのスタチン使用は総死亡率を減少させたが、グラフト生着率を改善させなかったとする研究もあるが、スタチンが内皮細胞機能を改善させ移植腎生検組織においてrenal transplant vasculopathyの発生頻度を減少させたとの報告もみられる⁶⁸⁾ [エビデンスレベルIII]。

3. 腎移植後脂質異常症の診断

日本人の脂質異常症の診断基準は日本動脈硬化学会から出されている⁶⁹⁾ (表2)が、

表2 脂質異常症の診断基準(空腹時採血)

・日本動脈硬化学会 2007 年	
・高 LDL コレステロール血症	LDL-C \geq 140 mg/dL
・低 HDL コレステロール血症	HDL-C $<$ 40 mg/dL
・高トリグリセライド血症	TG \geq 150 mg/dL

(日本動脈硬化学会・編, 2008 より転載)

表3 リスク別脂質管理目標値

治療方針の原則	カテゴリー		脂質管理目標値(mg/dL)		
		LDL-C 以外の 主要危険因子*	LDL-C	HDL-C	TG
一次予防 まず生活習慣の改善を 行った後、薬物治療の適 応を考慮する。	I (低リスク群)	0	$<$ 160	\geq 40	$<$ 150
	II (中リスク群)	1~2	$<$ 140		
	III (高リスク群)	3 以上	$<$ 120		
二次予防 生活習慣の改善とともに 薬物治療を考慮する。	冠動脈疾患の既往		$<$ 100		

*脂質管理と同時に他の危険因子(喫煙、高血圧や糖尿病の治療など)を是正する必要がある。

(日本動脈硬化学会・編, 2008⁶⁹⁾より転載)

これはスクリーニングのための基準であり治療開始基準ではなく、治療開始は他の危険因子を勘案して決定されるものである。動脈硬化予防のための診断基準としては、総コレステロール値ではなく LDL-C 値を用いる【エビデンスレベル】。

4. 脂質異常症の検査

脂質代謝

腎移植後1カ月間ほどは栄養状態の変化や免疫抑制薬の投与量によって脂質代謝は変動する。腎移植術前に脂質異常症の有無についての検査は必要であり、遺伝的な要因や生活習慣の把握も重要である。移植後は早朝空腹時の総コレステロール、LDL-C、HDL-C、TGを定期的に測定・評価し、治療介入時期を考える。血清脂質は早朝空腹時の静脈血により測定する。

採血

早朝空腹時採血は、検査前夜の夕食は飲酒を禁止して19~20時までに済ませ、21~22時以降は水分以外の摂食を避け、翌朝9~10時までに採血を終了する。特殊な病態把握のために、アポ蛋白(AI, AII, B, CII, CIII, E)やLp(a)、リポ蛋白リパーゼ、レムナント様リポ蛋白コレステロール、LCATなどが測定される⁶⁹⁾。

高TG血症

通常外来では早朝空腹時採血が厳密に施行されるのは困難であり、高TG血症においては、TG値が特に食事の影響を受けやすいことが問題である。nonHDL-Cは総コレステロールからHDL-Cを引いた値であり、食事の影響を受けない利点がある。nonHDL-CはLDLとともに高TG血症で増加するVLDL、IDL、レムナント中のコレステロールを含み悪玉コレステロール全体を表現する指標であり、メタボリックシンドロームではnonHDL-C値がCVDリスクに関与するとされる。

nonHDL-C

高TG血症の治療においては、nonHDL-C値を指標とすることも勧められている⁷⁰⁾。

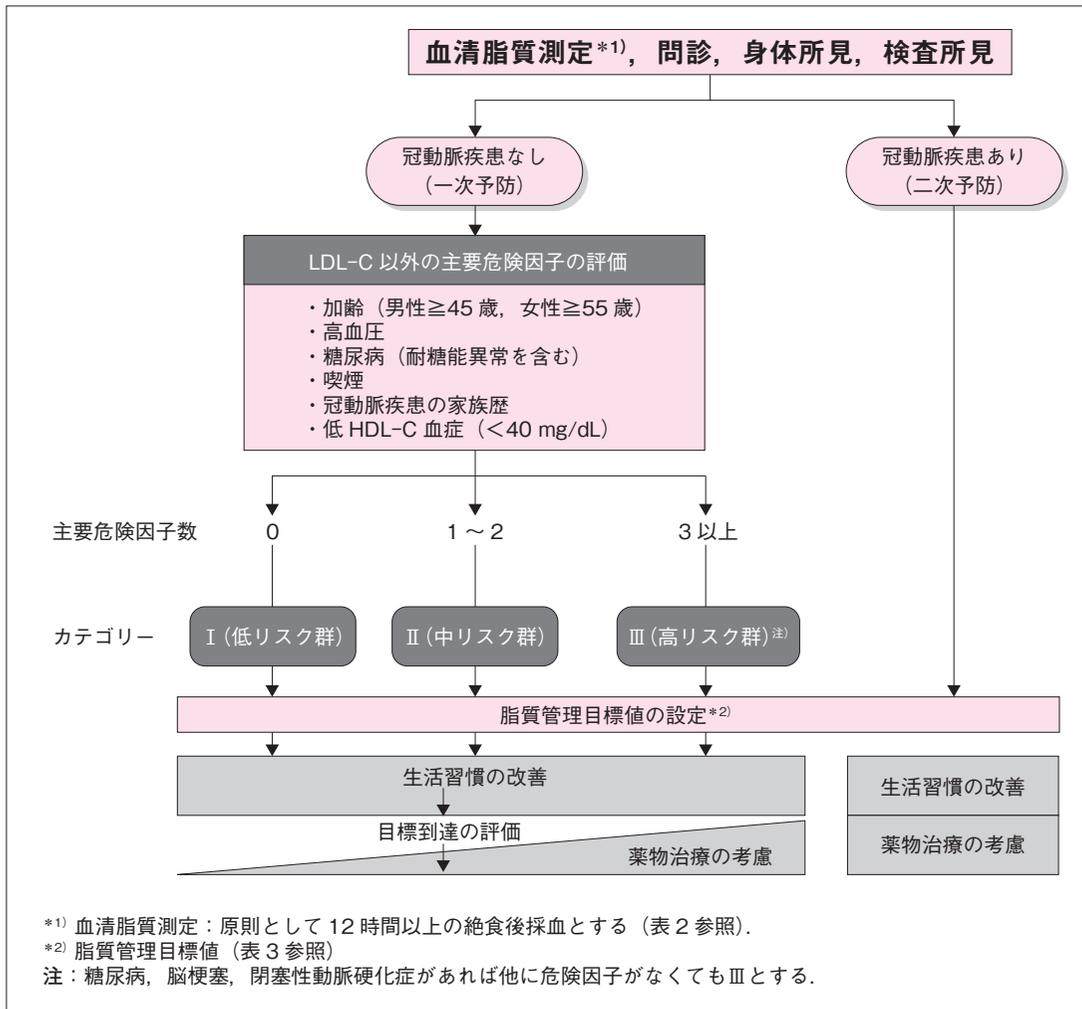


図1 カテゴリーと管理目標からみた治療方針
(日本動脈硬化学会・編, 2008⁶⁹⁾より転載)

5. 腎移植後脂質異常症の管理目標

わが国の腎移植患者の脂質異常症に対するガイドラインはなく、日本人の大規模疫学調査によるエビデンスから改訂された動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症ガイド(日本動脈硬化学会・編, 2008)を参考とする⁶⁹⁾。

表3にリスク別脂質管理目標値と、図1にカテゴリーと管理目標からみた治療方針を示す。

腎移植患者で移植以前に冠動脈疾患をもっている患者においては、二次予防群として LDL-C<100 mg/dL を管理目標とする【エビデンスレベル I】。

また、冠動脈疾患既往がなくとも末期腎不全から透析療法を経て動脈硬化性疾患を有しやすい腎移植患者は、すべて高リスク群と考えられ、LDL-C<120 mg/dL を管理目標としたい【エビデンスレベル V】。

表 4 脂質異常症における食事療法の基本

第 1 段階 (総摂取エネルギー, 栄養素配分およびコレステロール摂取量の適正化)	
① 総摂取エネルギーの適正化	適正エネルギー摂取量 = 標準体重 * × 25~30(kcal) *標準体重 = [身長(m)] ² × 22
② 栄養素配分の適正化	炭水化物: 60% 蛋白質: 15~20% (獣鳥肉より魚肉, 大豆蛋白を多くする) 脂肪: 20~25% (獣鳥性脂肪を少なくし, 植物性・魚肉性脂肪を多くする) コレステロール: 1 日 300 mg 以下 食物繊維: 25 g 以上 アルコール: 25 g 以下 (他の合併症を考慮して指導する) その他: ビタミン (C, E, B ₆ , B ₁₂ , 葉酸など) やポリフェノールの含量が多い野菜, 果物などの食品を多くとる (ただし, 果物は単糖類の含量も多いので摂取量は 1 日 80~100 kcal 以内が望ましい).
第 1 段階で血清脂質が目標値とならない場合は第 2 段階へ進む.	
第 2 段階 (病型別食事療法と適正な脂肪酸摂取)	
① 高 LDL-C 血症 (高コレステロール血症) が持続する場合	脂質制限の強化: 脂肪由来エネルギーを総摂取エネルギーの 20% 以下 コレステロール摂取量の制限: 1 日 200 mg 以下 飽和脂肪酸 / 一価不飽和脂肪酸 / 多価不飽和脂肪酸の摂取比率: 3/4/3 程度
② 高トリグリセライド血症が持続する場合	アルコール: 禁酒 炭水化物の制限: 炭水化物由来エネルギーを総摂取エネルギーの 50% 以下 単糖類: 可能なかぎり制限, できれば 1 日 80~100 kcal 以内の果物を除き調味料のみでの使用とする.
③ 高コレステロール血症と高トリグリセライド血症がともに持続する場合	①と②で示した食事療法を併用する.
④ 高カイロミクロン血症の場合	脂肪の制限: 15% 以下

(日本動脈硬化学会・編, 2008⁶⁹⁾より転載)

6. 腎移植後脂質異常症の治療

生活習慣の改善

まず必要なことは生活習慣の改善であり, 禁酒, 血糖コントロール, 適切な運動療法, 体重コントロール, 管理栄養士による低脂肪食指導 (表 4) が行われるべきである⁶⁹⁾ [推奨グレード B].

LDL-C 値の低下

生活習慣の改善だけでは管理目標に至らない場合には, 薬物療法が検討される.

TG 値の低下, HDL-C 値の上昇

LDL-C 値の低下により CVD イベントの抑制が可能であり, 薬物治療では LDL-C 値の低下が最も重要で, ついで TG 値の低下, HDL-C 値の上昇を指標として薬剤を選択する [推奨グレード B].

表 5 に日本動脈硬化学会・編の脂質異常症治療ガイド⁶⁹⁾と K/DOQI ワーキンググループからの腎移植患者への治療指針⁵⁴⁾をあわせて示す.

■ 6-1. 腎移植患者における脂質異常症に対する薬物治療の注意点

スタチン

スタチンは脂質異常症に対して最もエビデンスのある薬剤であり, 腎移植患者でも安全に LDL-C を低下させたとの報告は多数存在する.

CNI

しかし, CNI を使用している腎移植患者では, スタチンの血中濃度が上昇することが示されている^{71, 72)}. おのおののスタチンの代謝経路の違いによって濃度上昇の程

表5 脂質異常症の薬物治療

	脂質異常症治療ガイド ⁶⁹⁾ (日本動脈硬化学会・編)	K/DOQI ⁵⁴⁾ ワーキンググループ
高 LDL-C 血症	<ul style="list-style-type: none"> ・スタチン、レジン、エゼチミブ、ニコチン酸誘導体、プロブコールのいずれかを単剤で開始し、効果不十分なら増量・併用を考慮する。 ・動脈硬化性疾患予防にはスタチンが最もエビデンスが豊富である。 ・スタチンとレジン、スタチンとエゼチミブの併用は有効である。 	スタチン増量で効果不十分ならエゼチミブ併用する。
高 LDL-C + 高 TG	<ul style="list-style-type: none"> ・スタチン、エゼチミブ、あるいはフィブラート系 ・スタチンとフィブラート系(腎機能障害者には禁忌) ・スタチンとニコチン酸誘導体 	スタチン
高 TG 血症	<ul style="list-style-type: none"> ・フィブラート系、ニコチン酸誘導体、EPA 	エゼチミブ、ニコチン酸誘導体：フィブラート系薬剤は避ける。
低 HDL-C 血症	<ul style="list-style-type: none"> ・多くは高 TG 血症を伴い、上記に準ずる。 	スタチン

度には2倍から20倍と差があるが、これはCNIがスタチンの代謝酵素を阻害することによる。

したがって、CNI使用下の腎移植患者へのスタチン併用は筋肉痛、横紋筋融解症を避けるべく注意が必要であるが、スタチン投与量を減ずることで安全に使用できるとの報告は多い【エビデンスレベルⅣb】。

エベロリムス

新しい免疫抑制薬のエベロリムスはスタチン血中濃度に影響は与えない⁷³⁾。

高 TG 血症

高 TG 血症に対して日本ではフィブラート系薬が第一選択とされているが、腎機能障害をかかえる腎移植患者においては使用しないことが勧められる⁷⁴⁾【推奨グレードC2】。

■ 6-2. 免疫抑制療法と脂質異常症

ステロイド、シクロスポリン

ステロイドおよびシクロスポリンは腎移植後脂質異常症の大きな原因であり、最大限の治療介入によってもLDL-C値の低下が得られない場合には免疫抑制薬の減量や中止・変更によって脂質異常を是正する試みがなされる。ステロイドの中止によって総コレステロール値やTG値は減少するが急性拒絶反応は増加したとの報告がある⁶⁰⁾。

また、腎移植維持期にシクロスポリン投与量を50%減量して総コレステロールやTG値を低下させたが、急性拒絶反応の増加はなかった⁷⁵⁾。

タクロリムス

CNIをシクロスポリンからタクロリムスに変更することにより、LDL-C値やTG値を有意に低下させた報告は多い。

免疫抑制薬の使用法については、脂質異常の是正よりも拒絶反応を防いでグラフト予後を守ることが優先されるべきである【エビデンスレベルⅣb】。

■ 6-3. 特殊な治療

LDL アフェレーシス

LDLアフェレーシスは、体外循環を用いて血漿から直接LDL-Cを除去する治療であり、薬物療法で効果の得られない家族性高コレステロール血症ホモ接合体などのCVD予防に施行されている⁷⁶⁾。

腎移植患者では、再発性FSGSなど難治性ネフローゼ症候群の治療において効果が

報告されてきている⁷⁷⁾ [エビデンスレベルV].

7. まとめ

腎移植後脂質異常症は、免疫抑制療法や生活習慣が大きく関与し、高頻度にみられる症候で、CVD リスクとなり、生命予後およびグラフト予後にも影響する。

腎移植患者における脂質異常症の管理目標値と推奨治療を本章冒頭の箇条書きに記載した。

GUIDE 4

腎移植後高尿酸血症

- ① CKD-T 症例である腎移植患者の目標血清尿酸値は 8 mg/dL 未満である [推奨グレード C1].

高尿酸血症は、従来、腎不全、心血管疾患の重要な危険因子の一つとして考えられていたが、高血圧、肥満、メタボリックシンドロームなどと合併していることが多く、特に尿酸結節をきたさないような比較的軽度～中等度の高尿酸血症、それ自体は真の危険因子ではなく、たんなる一つのマーカーにすぎないのではないかという見方が多かった。

尿酸

しかし、近年の研究で、尿酸自体が内皮機能障害と強く関連することが動物および人間においても証明され、大規模臨床試験は行われていないためエビデンスレベルは低いですが、動脈硬化に関連する独立した危険因子となりうると考えられるようになってきた。

移植腎においても、高尿酸血症は移植腎の予後および心血管疾患の独立した危険因子であるとの報告がなされており、これらについて概説する。

1. 高尿酸血症の定義と分類

尿酸溶解濃度

高尿酸血症は性・年齢を問わず、血漿中の尿酸溶解濃度である 7.0 mg/dL を正常上限とし、これを超えるものを高尿酸血症とする。高尿酸血症は以下のように病型分類される。

尿酸産生過剰型

① 尿酸産生過剰型(尿酸産生量増加)

尿酸排泄低下型

② 尿酸排泄低下型(尿中尿酸排泄能低下)

混合型

③ および①②の混在した混合型

EUA

CUA

分類には高プリン食制限下絶食飲水負荷時の尿中尿酸排泄量(EUA)、尿酸クリアランス(CUA)、腎機能に関する補正のためのクレアチンクリアランス(CCr)を測定して行う。EUA>0.51 mg/kg/hであれば、尿酸産生過剰型、CUA<6.2 mL/min なら尿酸排泄低下型、両者を満たすものを混合型とする(表 1)⁷⁸⁾。

2. 腎移植後高尿酸血症の頻度・病態

有病率

高尿酸血症の有病率は、一般成人男性においては約 20～30%、女性では約 1～5% と考えられている^{79, 80)}。腎移植患者においては 19～84% と報告によりばらつきはあるが、近年の免疫抑制薬のレジメにおける報告ではおよそ 40～60% 程度となっている。しかし、移植腎機能が低下するにつれてその頻度は増加することもあり^{81, 82)}、その報告が移植後からどのくらい経過し、移植腎機能がどのくらいであるかを加味したうえ

表1 EUA と CUA による病型分類

病 型	EUA (mg/kg/h)		CUA (mL/min)
尿酸産生過剰型	> 0.51	および	≥ 6.2
尿酸排泄低下型	< 0.48	あるいは	< 6.2
混合型	> 0.51	および	< 6.2

$$\text{尿中尿酸排泄量 (EUA)} = \frac{\text{尿中尿酸濃度 (mg/dL)} \times 60 \text{ min 間尿量 (mL)}}{100 \times \text{体重 (kg)}}$$

$$\text{尿酸クリアランス (CUA)} = \frac{\text{尿中尿酸濃度 (mg/dL)} \times 60 \text{ min 間尿量 (mL)}}{\text{血清尿酸濃度 (mg/dL)} \times 60 \text{ min}} \times \frac{1.48}{\text{体表面積 (m}^2\text{)}}$$

(高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン, 2002)⁷⁸⁾

で考慮する必要がある。

腎移植患者に高尿酸血症が高頻度で認められる理由は以下のものが考えられている。

■ 2-1. 単 腎

腎移植患者はCKDのステージ分類ではステージ5Tではあるが、実際の腎機能は単腎であるがゆえにsubnormalであることが多く、ステージ2~3に相当することが多い。腎機能低下に伴い尿酸排泄能も低下し、尿酸排泄低下型高尿酸血症を呈する。

尿酸排泄低下型高尿酸血症

■ 2-2. 薬剤性腎機能障害

a. シクロスポリン, タクロリムス

CNIであるシクロスポリンとタクロリムスは、腎移植には欠かせない薬剤ではあるが、両者とも腎毒性を有する。この腎毒性の本態は輸入細動脈収縮による虚血性の障害であり、移植腎機能障害から尿酸排泄低下型の高尿酸血症を呈する。

腎毒性

腎機能低下以外にもCNIには高尿酸血症発症に関与するメカニズムがあるとされ、Bahnら⁸³⁾は、オーファントランスポーターであるhOAT10(SLC22A13)を介してシクロスポリンは尿酸の再吸収を促進させ、高尿酸血症に寄与するとしている。タクロリムスについては詳細な検討はみられていないが、シクロスポリンとタクロリムスでは両者に高尿酸血症の発症率の差を認めないとする報告^{84, 85)}が多い。

b. ミゾリビン

プリン代謝拮抗薬であるミゾリビンは、高尿酸血症をきたす^{86, 87)}ことが知られている。そのメカニズムは明確にはなっていないが、腎毒性による移植腎機能障害からの尿酸排泄低下に加え、プリン代謝に拮抗し尿酸産生を亢進させているものと推測されている。

3. 腎移植後高尿酸血症による臓器障害

■ 高尿酸血症による臓器障害のメカニズム

高尿酸血症は血管内皮障害に強く関連することが示唆されるようになり、そのメカニズムの一つとして、尿酸トランスポーターであるURAT1は近位尿細管以外にも血管内皮細胞に発現⁸⁸⁾する。これを介した尿酸の細胞内への流入がMAP kinaseおよびNF-κBの活性化、COX-2産生、局所トロンボキサン合成を介してレニン-アン

血管内皮障害
URAT1

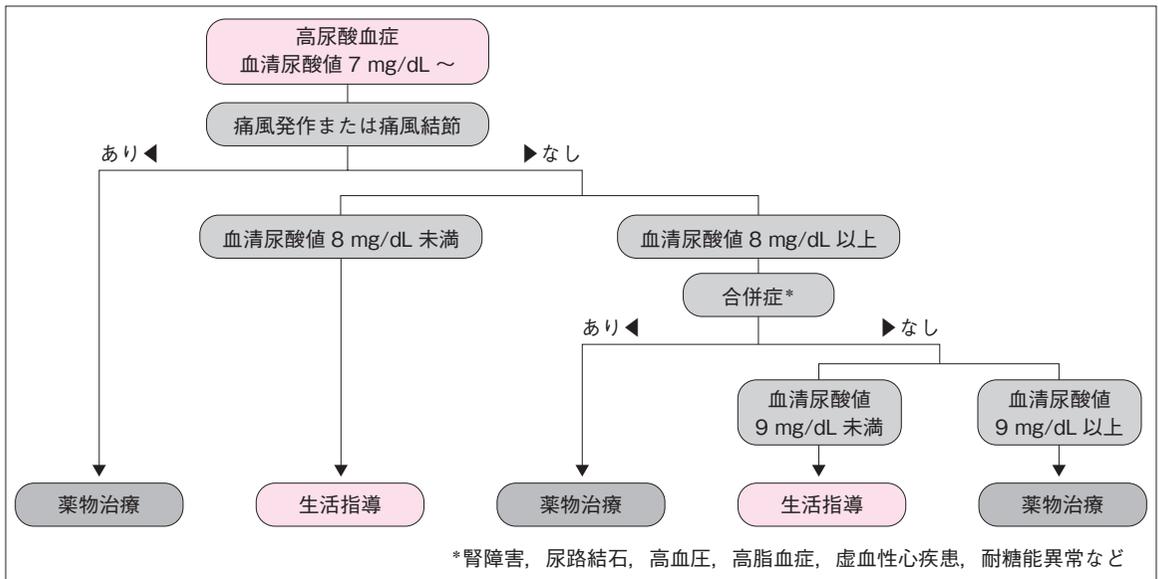


図1 高尿酸血症の治療指針

(高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン, 2002)⁷⁸⁾

ギオテンシン系の活性化や増殖や炎症を惹起する種々の因子を活性化することで臓器障害をきたす⁸⁹⁾と考えられている。

4. 予後予測因子としての腎移植後高尿酸血症

CAN

血清尿酸値

これまで高尿酸血症と移植腎機能との関連性の報告は少なく, 2007年に Akgulら⁹⁰⁾は移植後3年追跡期間では高尿酸血症は増加するが, chronic allograft nephropathy(CAN)との関連は認められなかったとしていた。しかし Akalineら⁹¹⁾および Bandukwalaら⁹²⁾は, 移植後高尿酸血症がCANの発症と有意に相関し, 腎移植患者において心血管疾患の危険因子となりうることを示し, Minら⁹³⁾は, 移植後1年以内に血清尿酸値が8 mg/dL以上であればCANおよび移植腎生着率低下の危険因子となると報告し, 予後予測因子として移植後高尿酸血症が注目されるようになってきている。

いつの時点で, どのくらいのレベルの血清尿酸値がこれらの危険因子となってくるか, また実際に尿酸値を低下させることでどれだけoutcomeを予防しうるか, などまだ検討すべき点は多々あり, 今後の報告が期待される。

5. 腎移植後高尿酸血症に対する治療

高尿酸血症に対する治療方針を図1⁷⁸⁾に示す。腎移植患者では腎障害を有すると判断されるため, 血清尿酸値が8 mg/dL以上あれば薬物療法の適応と考えられる。

治療に先立ち, 利尿薬や前述のシクロスポリンなど, 高尿酸血症を助長する薬剤を内服している場合で, 可能であればまずは減量・中止を考えたいところではあるが, 腎移植患者では難しいところである。

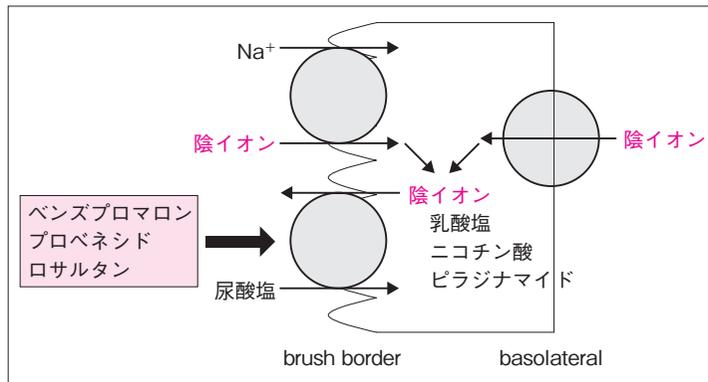


図2 近位尿細管細胞における尿酸トランスポーターと標的薬剤
(Enomoto A et al, 2002⁹⁴⁾より改変)

■ 5-1. 薬物療法

現在わが国で使用される主な尿酸降下薬および腎機能による使用量，他の薬物との注意すべき相互作用，副作用を解説する。

a. 尿酸生成抑制薬

a-1. アロプリノール：プリン代謝経路の最終段階に働くキサンチンオキシダーゼを阻害し，尿酸産生を抑制する。アロプリノールの酸化体であるオキシプリノールにも強力なキサンチンオキシダーゼ阻害作用がある。オキシプリノールは腎排泄性のため，腎機能低下がある場合は減量が必要である。過剰投与により，重篤な副作用である Stevens-Johnson 症候群などを起こす可能性があり十分な注意が必要である。このため，効果不十分例においては本薬を増量するのではなく，尿酸排泄促進薬の併用を考慮すべきである。

オキシプリノール

尿酸排泄促進薬の併用

本薬は，肝代謝酵素 CYP3A4 を阻害するためシクロスポリンの血中濃度上昇をきたすことがあるため，併用注意となっている。やむなく併用する場合は十分な注意が必要である。

また，プリン代謝拮抗薬であるアザチオプリンは，その代謝酵素がキサンチンオキシダーゼであり，本薬はそれを阻害することから，血中濃度が上昇し副作用が生じやすくなるため併用は禁忌となっている。

アザチオプリンとの併用

a-2. febuxostat：febuxostat は新しい尿酸生成抑制薬であり，代謝が肝臓にて抱合を受けた後，排泄されるため，腎機能に影響なく使用可能である。アザチオプリンとの併用が禁忌であるのは同様となっているが，腎機能低下患者にも用量調整なしに使用可能であるため期待される薬剤である。本邦でも 2011 年春より使用可能となっている。すでにアメリカにおいては，痛風を有する高尿酸血症に対して適応を有し使用されているが，腎移植患者における使用報告はほとんどなく，今後の検討が必要である。

痛風

b. 尿酸排泄促進薬

ベンズプロマロン，プロベネシド，ロサルタンは，近位尿細管の管腔側において尿酸の再吸収に主要な役割を担っている尿酸トランスポーターである URAT1 に管腔側から作用し，その機能を阻害することにより尿酸排泄促進作用を示す(図2)⁹⁴⁾。

尿酸排泄促進作用

b-1. ベンズプロマロン：尿酸降下作用が最も強く，軽度から中等度の腎障害にお

表3 尿をアルカリ化する食品と酸性化する食品

尿をアルカリ化する食品	アルカリ度	酸 度	尿を酸性化する食品
ヒジキ・ワカメ コンブ・干しシイタケ・大豆 ホウレンソウ ゴボウ・サツマイモ ニンジン バナナ・サトイモ キャベツ・メロン ダイコン・カブ・ナス ジャガイモ・グレープフルーツ	高	↑ ↓	卵・豚肉・サバ 牛肉・アオヤギ カツオ・ホタテ 精白米・ブリ マグロ・サンマ アジ・カマス イワシ・カレイ アナゴ・芝エビ 大正エビ
	低		

(4訂食品成分表より)；(高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン 第1版, 2002)⁷⁸⁾

いても (CCr>30 mL/min) 効果が期待できる。頻度はまれであるが副作用として重篤な肝障害の報告があるため、投与開始後6カ月間は定期的な肝機能検査が必要である。本薬は肝代謝酵素 CYP2C9 を阻害するため、ワルファリンの作用を増強することがあるので注意が必要である。

ワルファリン

相互作用

b-2. プロベネシド：古くから使用されている薬剤で副作用は概して少ないが、多彩な薬物との相互作用を持つため注意が必要である。免疫抑制薬との相互作用がないため、腎移植患者には比較的使いやすい薬剤ではあるが、中等度以上の腎機能障害例 (CCr<30 mL/min) では効果は期待できない。

b-3. ロサルタン：アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 (ARB) であるロサルタンはもともと降圧薬ではあるが、URAT1 に作用し尿酸排泄促進作用を有し、尿酸降下に作用する。他の ARB にはこの作用は認められないため、高尿酸血症を合併した高血圧患者においては本薬が推奨されている。

アンジオテンシン
尿酸降下

高尿酸血症はレニン-アンジオテンシン系を介して高血圧⁹⁵⁾、腎内血管病変⁹⁶⁾の進行を促進することが知られており、腎移植後高血圧に対して第一選択薬はアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE-I) および ARB であることから、腎移植患者において高尿酸血症と高血圧を合併する場合は本薬を考慮する。ただし、尿酸降下は他薬に比し弱いため (約 0.7 mg/dL 程度)⁸⁹⁾、効果不十分の場合は他剤の併用を考慮する必要がある。

禁忌
併用注意

b-4. フェノフィブラート：肝細胞の核内受容体 peroxisome proliferator-activated receptor α を活性化して脂質代謝を改善するが、尿酸排泄促進作用を併せ持つことが知られている。その尿酸降下は約 1.5 mg/dL 程度⁹⁷⁾とロサルタンよりやや強いと考えられる。高尿酸血症と脂質異常症を合併している場合には使用を考慮したいところであるが、腎機能障害例 (Cr>2.5 mg/dL) には禁忌であること、シクロスポリンとの併用により腎機能障害が強くなることから併用注意となっているため、腎移植患者への使用は限られたものとなる。

■ 5-2. 生活指導

上述の通り、腎移植患者においては薬物療法が難しく、十分に行えないこともあるため、生活指導がより重要である。

プリン体摂取量

過食、高プリン食、高脂肪食、常用飲酒、運動不足などの生活習慣があれば、まずこれを改善する必要がある。食事療法としては1日プリン体摂取量 400 mg 以内を目

表 4 高尿酸血症の生活指導

<ul style="list-style-type: none"> ・肥満の解消 ・食事療法 <ul style="list-style-type: none"> 摂取エネルギーの適正化 プリン体の摂取制限 尿をアルカリ化する食品の摂取 十分な水分摂取(尿量 2,000 mL/日以上) ・アルコールの摂取制限 <ul style="list-style-type: none"> 日本酒 1 合, ビール 500 mL, ウイスキー(ダブル)1 杯 禁酒日 2 日 / 週以上 ・適度な運動 <ul style="list-style-type: none"> 有酸素運動 ・ストレスの解消
--

(高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン 第1版, 2002)⁷⁸⁾

アルカリ化

標とし、尿をアルカリ化する食品(表 3)⁷⁸⁾の摂取が望まれる。尿中尿酸濃度の低下のため、1日尿量 2,000 mL を目標に飲水を行う。

アルコールは種類を問わず血清尿酸値を上昇させるため、控えるべきである。運動療法は直接尿酸値には影響しないとされているが、肥満があればこれを是正するためには有用である。

ただし、運動強度が強ければ一過性に血清尿酸値を上昇させる可能性があるため、実際には最大酸素摂取量の 50% 程度の運動(脈拍数 $\{138 - \text{年齢}/2\} / \text{分}$ を目標とする)を食後 1 時間以降に 15 分以上かけて週 3 回以上行うように指導する(表 4)。

脈拍数
 $\{138 - \text{年齢}/2\} / \text{分}$

6. まとめ

腎移植後高尿酸血症は移植腎機能、心血管系疾患に直接的に関与すると考えられるが、十分なエビデンスは存在せず、今後の大規模臨床研究の施行が待たれるところである。

治療は生活指導が中心であり、薬物療法は尿酸降下薬、尿酸排泄促進薬とも腎機能、薬剤相互作用により制限され、実際の使用は個々の患者の腎機能、使用薬剤にあわせて慎重に行う必要がある。

GUIDE 5

腎移植後肥満・体重増加

- ① 外来受診時には毎回体重を測定し、BMI を評価する [推奨グレード C1].
- ② 内臓肥満が疑われる場合には、ウエスト径を測定する [推奨グレード C1].
- ③ 過体重、内臓肥満が存在する患者には、体重減少プログラムの提供が望ましい [推奨グレード C1].
- ④ 腎移植前より存在する肥満 ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) は、移植後のグラフトロスの危険因子であり、移植に際しては $BMI < 25$ が推奨される [推奨グレード C1].
- ⑤ 腎移植後の体重増加は、5%以下にとどめる [推奨グレード C1].

肥満は、一般人のみならず腎移植患者において、心血管イベントおよび死亡の危険因子であり、肥満への介入はこれらのリスクを軽減させることが期待されている。

1. 肥満の定義

肥満の判定には体重だけでなく体脂肪の蓄積を知る必要があるが、体脂肪量の推定方法として BMI (body mass index) が国際標準である。BMI は身長と体重から算出され、体脂肪量の精密測定結果とよく相関することが明らかとなっている。BMI = 体重(kg) / 身長(m) × 身長(m) であり、わが国では BMI = 22 で有病率が最小になることより、身長(m) × 身長(m) × 22 で得られる数値を標準体重としている。

日本肥満学会が定めた BMI に基づく肥満の判定基準を表 1 に示した⁹⁸⁾。国際標準である WHO の基準も併記するが、ここにみるように、わが国の基準では国際的に preobese (または overweight : 過体重) とされる $25 \leq BMI < 30$ を肥満(1度)として取り扱っている。これは、このカテゴリーにおいてもわが国では耐糖能障害・2型糖尿病、高血圧、高中性脂肪血症、低 HDL コレステロール血症などの発症頻度が普通体重群の 2 倍程度に上昇するためである。

30 年にわたるわが国の肥満発症率推移のデータでは、男性において肥満 1 度は 2~4 倍の増加がみられたのに対し、肥満 2 度以上はわずかな増加にとどまっているとのことである。肥満 1 度は内臓肥満蓄積を主体とするメタボリックシンドロームと重なる部分が多いと推測される。なお、メタボリックシンドロームについては別項(p46)が設けられているので、本章では扱わない。

2. 腎移植前肥満の予後に及ぼす影響

高度の肥満が存在すると、手術後の創傷治癒遅延、創傷感染のリスクが高いとされる。また、delayed graft function のリスクが高いことも報告されている。さらに、高い医療費や入院期間の延長とも関連することが示されている。

長期的には、肥満は移植後の脂質異常症、高血圧、糖尿病の発症リスクを高め、そ

BMI (body mass index)

過体重
耐糖能障害肥満 1 度
肥満 2 度

delayed graft function

表 1 肥満の判定基準

BMI 値	日本肥満学会基準	WHO 基準
BMI < 18.5	低体重	Underweight
18.5 ≤ BMI < 25	普通体重	Normal range
25 ≤ BMI < 30	肥満(1度)	Preobese
30 ≤ BMI < 35	肥満(2度)	Obese I
35 ≤ BMI < 40	肥満(3度)	Obese II
40 ≤ BMI	肥満(4度)	Obese III

(肥満症治療ガイドライン 2006)⁹⁸⁾

心血管イベント

これらの影響もあり移植後の心血管イベント発生リスクを高めると考えられる^{99, 100)}。ただし、米国での移植時の肥満とグラフト長期予後をみた観察研究では、長期予後に対して有意に影響を及ぼす BMI レベルは 35 以上であった¹⁰¹⁾。

欧米のハンドブックやガイドラインでは、腎移植前の BMI は 30 未満であることを推奨している。そして、多くの移植プログラムにおいては献腎移植のレシピエント候補となるための BMI 上限を設けている。そのためか、移植待機期間は肥満度があるに伴い延長し、また、臓器提供があった際にも順番を飛ばされる傾向が強くなるということが明らかとなっている¹⁰²⁾。このことは、肥満者の移植を受ける権利が制限されている可能性を示しており、是正の必要性も議論されるところである。

わが国の腎移植患者を対象とした肥満と移植後予後に関する成績については報告がない。最初に述べたように、わが国における肥満の診断基準は欧米のそれとずれがあり、欧米での BMI 30 は、わが国では BMI 25 に相当するものと解釈し、ここではわが国の腎移植患者は BMI 25 未満であることを推奨する。

BMI 25

3. 腎移植後体重増加の予後に及ぼす影響

腎移植後は、体重増加が肥満患者、非肥満患者のいずれにも発生する。体重増加の原因は多様である。慢性腎不全保存期から透析療法中のきびしい食事制限からの解放、尿毒症の消失による体調改善、副腎皮質ステロイド薬の影響などがあいまって食事摂取量過剰に傾きやすい一方、長年の腎不全患者としての身体活動制限生活の延長線上にあり、身体活動不足傾向が強くなり、退院後に体重増加をきたす症例が多い。

Clunk らの 977 名の腎移植患者の後ろ向き解析の報告では、移植後 1 年の体重増加は平均 10.3 kg 程度であり、体重増加のリスクとしては女性、黒人、低収入、若年が有意であった¹⁰³⁾。

また、Johnson らも同様に移植後 1 年に平均 10% の体重増加を報告している。

男性女性間の比較では腎移植後 1 年の体重増加はほぼ同様であった(男性 9.5% 女性 12.1%)。しかし、移植 5 年後には男性は 1 年後と同程度の体重を維持したのに対し、女性では体重増加が進んだ(総体重増加で男性 10.8% 女性 21.0%)。また、10% 以上の体重増加を示した群では総コレステロール(平均 261 vs 219 mg/dL)および中性脂肪(平均 277 vs 159 mg/dL)の増加を示したが、10% 未満の体重増加にとどまった群でこれら脂質値は有意の変化を示さなかった¹⁰⁴⁾。

腎移植時の肥満の有無と移植後の体重増加の関連については、Drafts らの検討に

よれば、移植1年後の体重変動については肥満者(68名)と非肥満者(334名)の間で有意差を認めなかったが、3年後には肥満者群で非肥満者より有意の体重増加がみられた(15.2 vs 8.5 kg)¹⁰⁵⁾。

4. 腎移植後の体重増加とグラフトロス

最近の報告で、腎移植後BMIで5%以上の体重増加がみられた場合、グラフトロスのリスクが有意に高まった(HR:2.82, 95% CI:1.11~7.44, p=0.015)。この研究では、移植後1年間の体重増加は平均2.7±5.8kgであった。

他の有意なグラフトロスのリスクは、Ccr<50 mL/min(HR:4.72, 95% CI:1.63~13.69, p=0.004)、尿蛋白0.5 g/日以上(HR:3.21, 95% CI:1.27~8.18, p=0.014)、delayed graft function(HR:2.61, 95% CI:1.07~6.39, p=0.036)などであった¹⁰⁶⁾。

GUIDE 6

腎移植後メタボリックシンドローム

- ① 腎移植後メタボリックシンドロームは、慢性移植腎機能障害の危険因子である [推奨グレード B].
- ② 内臓脂肪蓄積を基盤とする病態であるゆえ、治療の基本は食事療法、運動療法による生活習慣の改善にある [推奨グレード C1].
- ③ 体重減少を図りながら、併存する高血圧、糖代謝異常、脂質代謝異常の改善を薬物療法により目指す [推奨グレード C1].

1. 腎移植後メタボリックシンドロームの概念

1988年以降、高血圧、脂質異常、耐糖能異常を有する患者群に動脈硬化性疾患が好発することから、当初 syndrome X とよばれた一連の概念¹⁰⁷⁾は、1999年に WHO によりメタボリックシンドロームという呼称に統一された¹⁰⁸⁾。

メタボリックシンドロームは、LDL コレステロール以外の冠動脈危険因子が重積した状態を指し、インスリン抵抗性が共通の背景因子として存在する。その源流には腹部内臓肥満が存在し、危険因子の増加とともに、慢性腎疾患、蛋白尿も段階的に増加する^{109~111)}。これら因子のうちわが国のメタボリックシンドロームでは、高血圧が最も重要な危険因子であることが判明している¹¹²⁾。

腎移植後は単腎における塩分負荷や拒絶反応による腎機能低下が存在し、ステロイドやカルシニューリン阻害剤(CNI)などの免疫抑制薬の影響(表1)が加わる。これにより腹部内臓脂肪蓄積、高血圧、脂質代謝異常、耐糖能異常が発症しやすくなる(図1)。

すなわち、従来の各危険因子に免疫抑制薬の影響が加重されるのが腎移植後メタボリックシンドロームの特徴である。透析療法と比較しても、移植後の高血圧の頻度は同等で、脂質代謝異常も継続する(表2)¹¹³⁾。腎移植後メタボリックシンドロームは慢性移植腎機能障害の重要な危険因子であると報告されている¹¹⁴⁾。

腎移植患者における死因統計では、心血管障害が30~50%を占め、透析患者同様に死亡原因の第1位である^{10, 115~117)}。移植後の多くはStage3のCKD(慢性腎臓病)からの再発¹¹⁸⁾であり、移植後メタボリックシンドロームの基本概念は、腎移植患者の心血管障害の進展防止を図ることにある。

2. 腎移植後メタボリックシンドロームの頻度と診断の問題点

わが国の国民全体のメタボリックシンドローム有病率は40歳以上で25%とされる。各因子に対する治療群を含めると、男性全体の26.4% 女性全体の8.8%がメタボリックシンドロームを有している¹¹⁹⁾。

腹部内臓肥満, 慢性腎疾患, 蛋白尿, 高血圧

慢性移植腎機能障害

stage3のCKD

表1 免疫抑制薬による各種病態への影響

	インスリン抵抗性	糖尿病	脂質	高血圧
ステロイド薬	+++	+++	++	++
シクロスポリン	+	+	+	+
タクロリムス	+	++	+	+

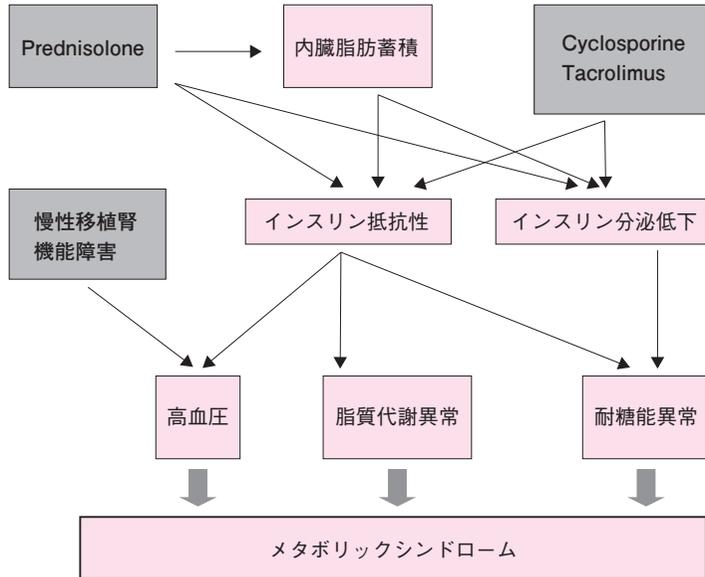


図1 腎移植後メタボリックシンドロームの成因

表2 透析療法および腎移植における各危険因子の合併率

危険因子	一般患者	CAPD	血液透析	腎移植
高血圧	21~26%	50%	80%	70~80%
TC>240 mg/dL	20%	25%	20%	60%
HDL-C<35 mg/dL	15%	20%	50%	15%
TG>200 mg/dL	15%	50%	45%	35%

(Marcen R, 2006¹¹³⁾より改変)

腎移植後のメタボリックシンドロームの頻度は、海外において20~60%といわれている¹²⁰⁾が、その頻度は各国の診断基準に影響を受ける。わが国におけるメタボリックシンドロームの診断基準では、腹腔内臓脂肪蓄積に対応する腹囲が規定された。しかし腹囲に関しては、骨盤腔に移植腎が存在し、原病によっては嚢胞腎などの腹囲増大など、腎移植の場合の腹囲の評価が難しい側面もある¹²¹⁾。

体格が類似している中国では、メタボリックシンドロームは腎移植後6~12カ月で35%の有病率であり、同じ肥満者でも腎移植者は健常者に比べて有意にインスリン抵抗性が増大していたという¹²²⁾。本邦での腎移植後メタボリックシンドロームの有病率は12~15%^{123~125)}である。いずれにしても腎移植後肥満の発症頻度は欧米よりは低いと考えられている。

腹囲の評価

有病率

表3 わが国のメタボリックシンドロームの危険因子と診断基準

内臓脂肪蓄積 (ウエスト周囲計)	男性	≥ 85 cm
	女性	≥ 90 cm
上記に加え以下の2項目以上で診断		
高血圧 空腹時高血糖 脂質異常		≥ 130 mmHg/ ≥ 85 mmHg
		≥ 110 mg/dL
	中性脂肪	≥ 150 mg/dL
	and/or HDL コレステロール	<40 mg/dL

(メタボリックシンドローム診断基準検討委員会, 2005)¹¹⁹⁾

注：高血圧、糖尿病、脂質異常に対する薬物治療を受けている場合は、それぞれの項目に含める。

診断基準

わが国のメタボリックシンドロームの診断基準¹¹⁹⁾を表3に示した。腎移植後メタボリックシンドロームの診断もこの基準を用いる。

3. グラフト予後あるいは生命予後との関連

高血圧、高TG血症

米国USRDSの5万1,927例の腎移植統計の後ろ向き調査では、BMI>36 kg/m²、および<18 kg/m²では、移植腎生着率が有意にわかった¹²⁶⁾ [エビデンスレベルIVb]。2004年にde Vriesらは、移植後606人中63%のメタボリックシンドロームの有病率を確認し、特に高血圧と高TG血症が独立した移植腎機能障害の危険因子であると報告した¹¹⁴⁾ [エビデンスレベルIVb]。

腎移植後新規発症糖尿病

2006年のPorriniらの報告では、230例の腎移植患者において、移植1年後にメタボリックシンドロームを発症した群では、非発症群にくらべ腎移植後新規発症糖尿病(NODAT)の発症率が有意に高まり、グラフト生着率や生存率が有意に低下したという¹²⁷⁾ [エビデンスレベルIVb]。

クレアチニン値

また、2007年にFaenzaらは、腎移植後のメタボリックシンドローム群では非メタボリックシンドローム群にくらべ、移植後4年時点のクレアチニン値が有意に高く、グラフト生着率が低下する傾向にあること、心血管イベント発症率がメタボリックシンドローム群では有意に高く、非メタボリックシンドローム群の2~3倍程度であることを報告している [エビデンスレベルIVb]¹²⁸⁾。近年のメタ解析でも、肥満(BMI>30 kg/m²)は移植腎機能低下のリスク因子であると報告されている¹²⁹⁾ [エビデンスレベルI]。

4. 腎移植後メタボリックシンドロームの臨床症状

体重増加

メタボリックシンドロームは、心血管系イベントのリスクの無症候性の集積であり、特有の症状はない。腎移植後の体重増加はその存在を示唆する。

5. 腎移植患者の管理目標値

内臓脂肪蓄積を基盤とする病態であるゆえ、治療の基本は食事療法、運動療法による体重減少にある。体重減少を図りながら、併存する高血圧、糖代謝異常、脂質代謝異常の改善を薬物療法により目指す。その目標値はメタボリックシンドローム診断基

準検討委員会の基準に照らし、各因子を基準値以内にあることにある。

診断基準

なおメタボリックシンドロームの診断基準において、高血圧は収縮期 130 mmHg、拡張期 85 mmHg 以上をリスクと定義している。除神経状態の移植腎における至適血圧管理目標は議論があるところであるが、腎移植レシピエントは慢性腎臓病(CKD-T)症例であることから、日本腎臓学会のCKDガイドライン⁵²⁾および日本高血圧学会のガイドライン¹⁹⁾を参照し、130/80 mmHg 未満を目標とすべきであろう。

6. 腎移植後メタボリックシンドロームの検査

診断基準検討委員会

腎移植後メタボリックシンドロームの検査項目は、わが国の2005年のメタボリックシンドローム診断基準検討委員会の基準¹¹⁹⁾を用いる。一般診療や健康診断におけるリスクの抽出を目的としたものがメタボリックシンドロームの基本概念であり、特別な検査を必要としない。

年次発症率

外来受診時のチェックポイントでは、定期的な体重、腹囲測定が重要である。大切なことは年次発症率の推移をみていくことであり、その増加率に基づき生活習慣の改善やステロイドの減量計画を策定する必要性がある。

7. 腎移植患者のメタボリックシンドロームの治療方針

7-1. 食事療法

腎移植後の肥満は約20%以上の腎移植患者にみられるという¹³⁰⁾ [エビデンスレベルⅣb]。退院後は、入院中の厳密な食事管理から解放され、ステロイドの影響もあり、移植後に体液量減少および蛋白異化で減少した体重が再び増加することがまれでない。

過栄養

食事療法の目的は、過栄養を防止すること、体重を減少させること、これにより腎移植後早期のメタボリックシンドロームの発症を防止することにある。

アルブミンの増加

腎移植における食事療法の研究はごく短期間のものしかないが、低脂肪、低カロリー、低蛋白の食事により、BMIの低下(35から25 kg/m²へ)に成功し、腎機能が保持された報告¹²⁸⁾ [エビデンスレベルⅣb] や、低脂肪、低カロリーの食事により、体重減少やコレステロールの改善、空腹時血糖の改善、血清アルブミンの増加が得られた¹³¹⁾という報告 [エビデンスレベルⅣb] がなされている。

内臓脂肪減少

減量の基本は、標準体重まで落とすことではなく、過度の減量は逆効果である¹³²⁾ [エビデンスレベルⅣa]。各人によって性別・体格・生活レベルで必要カロリーは異なるため、あくまでも代謝異常を改善できるまで内臓脂肪を減少させることが肝要である。腎移植患者の食事療法における脂質比は25%を超えないようにする¹³³⁾ [エビデンスレベルⅣb]。

7-2. 運動療法

インスリン抵抗性の改善

食事療法だけの体重減少では、基礎代謝の低下を招き十分なインスリン抵抗性の改善は望めない。軽度であっても毎日の定期的な運動療法が必要である。しかし、この領域の具体的な臨床研究やガイドラインはない。

■ 7-3. 薬物療法(免疫抑制薬)

ステロイド

薬剤の関与に関して、特にステロイドは脂肪合成を高め、内臓肥満を増強する。さらに肝臓において糖新生を亢進させ、インスリン抵抗性を増悪して高インスリン血症をきたす。

腎移植後の肥満は、ステロイドの量と正相関し、腎移植早期にステロイドを離脱するとメタボリックシンドロームの発症頻度が約半分になることが報告されている¹³⁴⁾ [エビデンスレベルⅣa]。

8. まとめ

腎移植医療のこれまでは、免疫抑制薬の改良による移植腎機能保持に焦点がおかれ、栄養や代謝面の研究は乏しかった。腎移植後のメタボリックシンドロームの各リスク因子を集約的に治療することにより、心血管障害やCKD進行を予防できるというエビデンスはない。

心血管障害の防止

血圧, 血糖値, 脂質代謝

しかし、腎移植後の死因第1位である心血管障害の防止のためには、カロリー制限や運動による肥満の防止とともに、血圧、血糖値、脂質代謝の管理を薬物治療も考慮して厳密に行うべきである。

GUIDE 7

腎移植後成長(最終身長)

- ① 腎移植後成長に影響を及ぼす主な因子は、移植腎機能、ステロイド、移植時年齢、思春期成長(pubertal growth spurt)である。
- ② 腎移植後の最終身長は腎移植時の成長障害の重症度とよく相関し(年長児では腎移植後の catch-up growth はあまり期待できない)、そして思春期成長(pubertal growth spurt)が不十分なことから、期待した最終身長に達しない場合が多い。
- ③ 腎移植後に良好な最終身長を獲得するためには、下記の事項に留意する。
 - ・保存期腎不全、透析療法期の成長障害を最小限にとどめる [推奨グレードB]。
 - ・先行的腎移植を考慮する [推奨グレードC1]。
 - ・移植腎機能の保持に努める [推奨グレードB]。
 - ・ステロイドは隔日投与にして可及的に減量 [推奨グレードB]、可能であれば中止する [推奨グレードC1]。
 - ・成長障害が持続している症例では、成長ホルモン治療を考慮する [推奨グレードB]。

1. 腎移植後成長に関与する因子

腎移植後の成長に影響を及ぼす主な因子は、移植腎機能、ステロイド、移植時年齢、pubertal growth spurt 思春期成長(pubertal growth spurt)である¹³⁵⁾。

■ 1-1. 移植腎機能

拒絶反応などで移植腎機能が低下すれば、期待通りの成長は望めない¹³⁶⁾。

最終身長に影響を及ぼす移植腎機能低下の目安として、GFRが $50 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 未満との報告がある¹³⁷⁾。

慢性腎不全(移植腎機能の低下も含む)に伴う成長障害(低身長)の病態には、図1に示したように、多彩な要因が関与している¹³⁸⁾。

GH
rhGH

なかでも成長ホルモン(GH)-成長因子系の病的重要性が明らかにされ、1980年代後半からヒトリコンビナント成長ホルモン(rhGH)の臨床応用がはじまった。その後、欧米および本邦にてその有効性が確認され、1997年には骨端線閉鎖を伴わない慢性腎不全による低身長が保険適用となっている¹³⁸⁾。

■ 1-2. ステロイド

ステロイド

腎移植後の成長障害(低身長)を最小限にとどめるステロイド投与量として、 $0.2 \sim 0.3 \text{ mg/kg/日}$ ($5 \sim 10 \text{ mg/m}^2/\text{日}$)連日投与が示されてきた¹³⁹⁾。その後、ステロイド連日 0.25 mg/kg 投与と隔日 0.5 mg/kg の比較がなされ、隔日 0.5 mg/kg の優位性が明らかにされた¹⁴⁰⁾。また、思春期にはさらに減量する必要性が示されている¹⁴¹⁾。

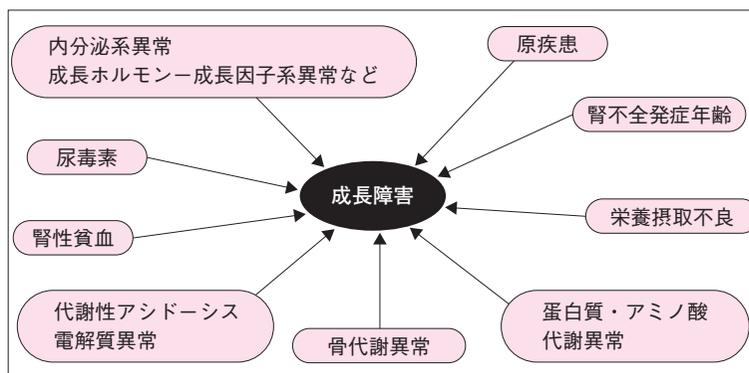


図1 慢性腎不全の成長障害に関与する因子

■ 1-3. 腎移植時年齢

catch-up growth

腎移植時年齢が若年齢(NAPRTCSからの報告¹³⁵⁾では5歳以下、ドイツからの報告¹⁴²⁾では思春期前)の場合には、移植後に成長のキャッチアップ(catch-up growth)がみられる。しかし年長児の場合には、十分なcatch-up growthが認められない場合が多い¹³⁵⁾。

■ 1-4. 思春期成長

小児慢性腎不全患者の思春期成長(pubertal growth spurt)は不十分(思春期発来は約2年遅れ、そして思春期成長期間も短縮している)であるが¹⁴³⁾、腎移植後も思春期成長は十分ではない場合が多い^{137, 142, 144)}。

2. 腎移植後成長障害(低身長)の頻度

腎移植を受けた小児の最終身長に関しては、NAPRTCSのデータでは25%の症例が -2.5 SDの低身長であったとされている¹³⁵⁾。最終身長に関する別の報告でも、32%の症例が -2 SD以内に達していなかった¹⁴²⁾。

最終身長

わが国の小児腎移植研究会からの報告では、最終身長の平均は、男児 155.0 ± 10.7 cm (-2.7 ± 1.9 SD)、女児 146.3 ± 9.6 cm (-2.2 ± 1.8 SD)であった¹⁴⁵⁾。このように、腎移植を行っても期待した最終身長に到達しない場合が多いのが現状である。

3. 腎移植後成長障害(低身長)と予後

成長障害(低身長)

低身長を呈した小児末期腎不全患者は入院率が高く、さらに、死亡リスクも約2~3倍高いことが明らかにされている¹⁴⁶⁾。さらに、小児腎移植患者の最終身長と社会生活の質との関連を検討した報告によれば、学歴、就職、結婚、親からの独立の4項目が最終身長と関連があったとされている¹⁴⁷⁾。

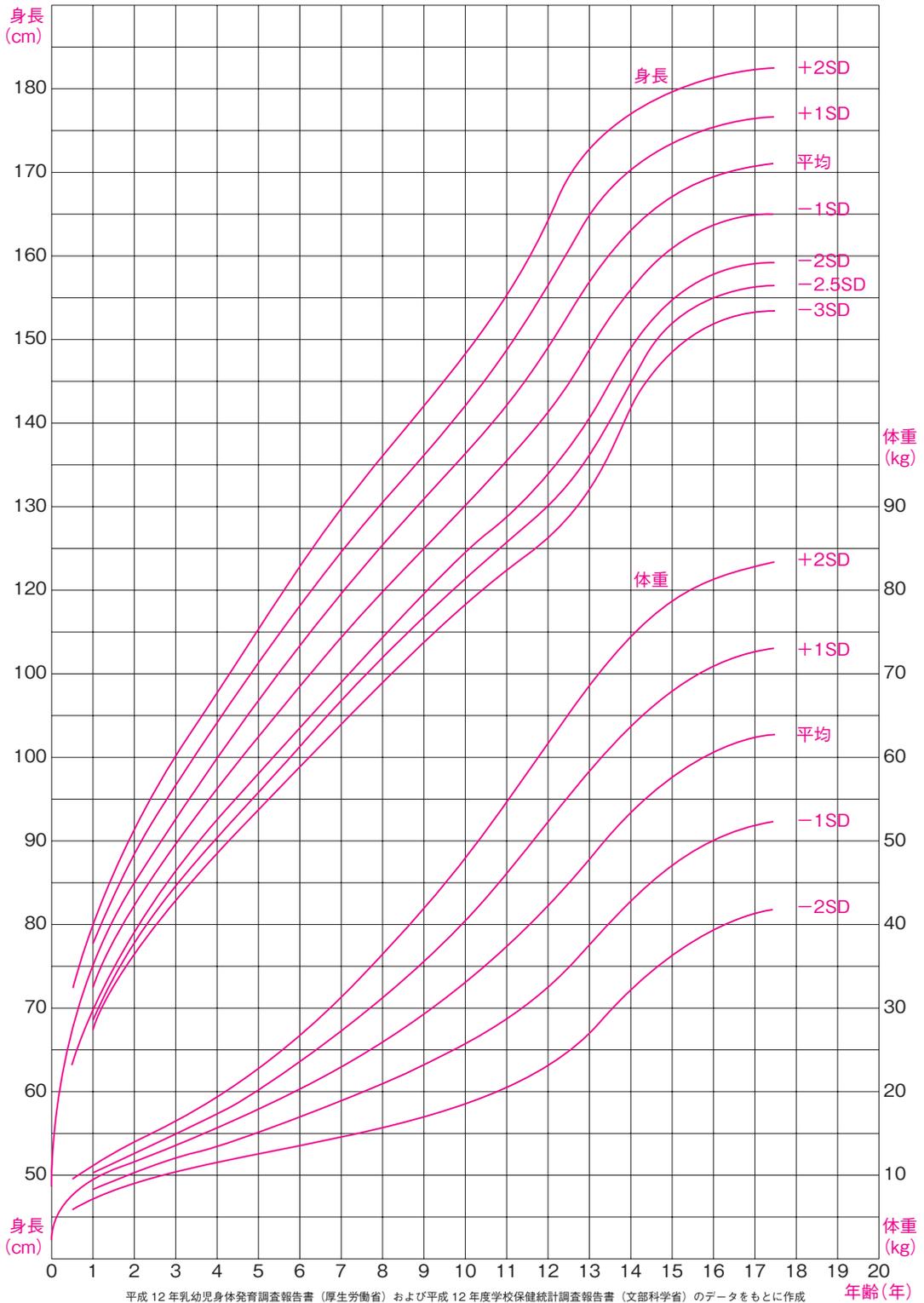


図2 横断の標準成長曲線(男児0~18歳)2000年度版

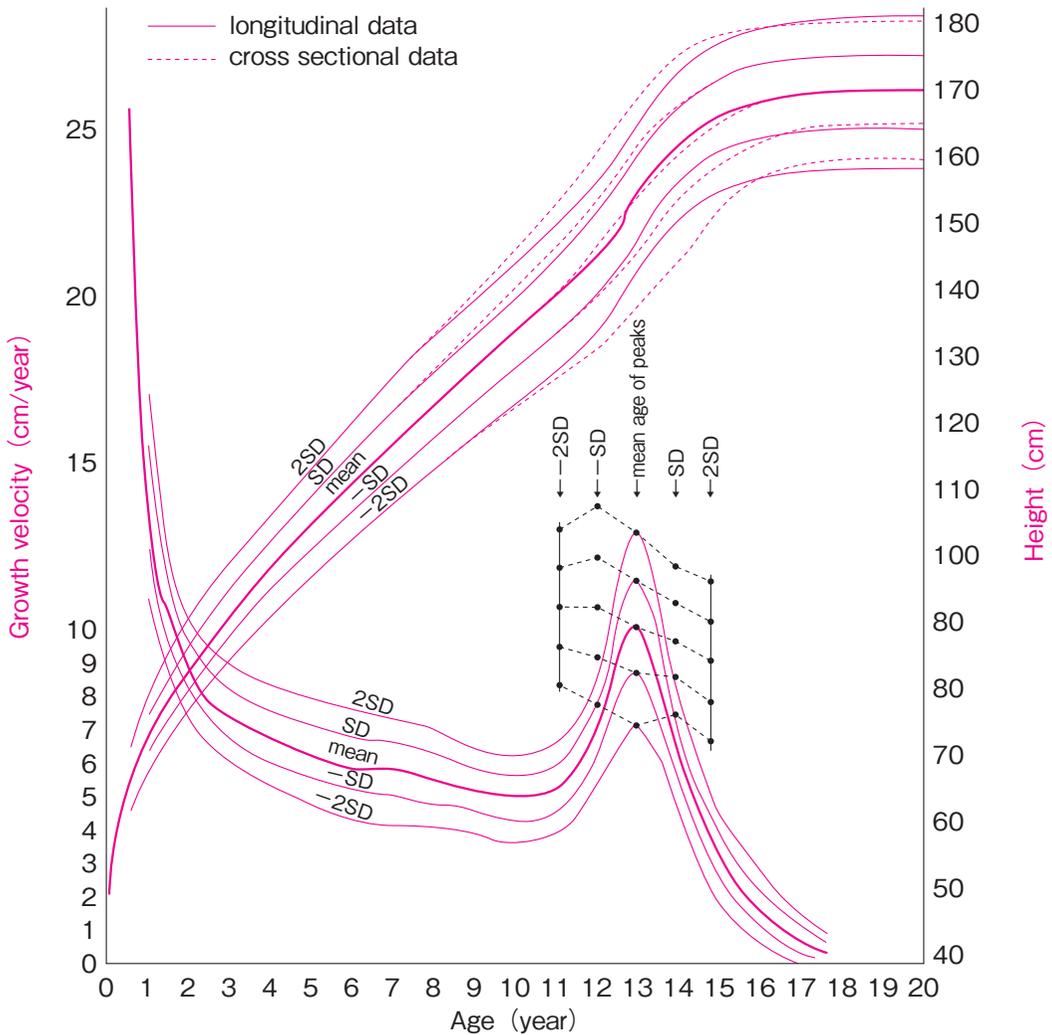


図3 縦断的成長曲線および成長率曲線(男児)

4. 成長障害(低身長)の定義と診断

■ 4-1. 定義

成長障害(低身長)は、同性・同暦年齢の健常児の身長に対して-2 SD以上の偏りがある場合と定義される。

■ 4-2. 成長障害の評価方法と診断¹³⁸⁾

成長障害の診断には、成長曲線(growth curve)(図2)と成長率曲線(growth velocity curve)(図3)が有用である。

横断的標準身長は、ある年の小児の身長データを多数集めて、各年齢の平均値と標準偏差を出したもので、平成12年度の乳幼児身体発育調査報告書(厚生労働省)および学校保健統計調査報告書(文部科学省)のデータをもとに作成された成長曲線(growth curve)が最新である(図2)。

成長曲線(growth curve)

一方、縦断的標準身長は、乳幼児から17歳までの成長記録がある人のデータを多数集めて作成したもので、成長率(1年間の身長の伸び)に関するデータも同時に得られる(図3)。

身長評価

身長を評価する際には、以下の諸点との比較を行う。

- ① 標準身長との比較
- ② 標準成長率との比較
- ③ 標準成長曲線との比較

SDスコア

標準値との比較は標準偏差を用いる方法(SDスコア(SDS)法)が一般的である。

成長率の測定には一定の期間を必要とするため、短期間(6カ月未満)での成長率の評価は慎重を要する。

成長率の評価

しかし、現在の身長が正常範囲内であっても、成長率はその年齢の標準成長率よりも低い場合には将来低身長になるため、成長障害を早期から見いだすには成長率の評価が重要で、成長率が -1.5 SD以下で2年以上つづいた場合には、病的状態の疑いがある。

また、標準成長曲線のグラフ上に各個人の身長を経時的にプロットすると過去の成長の様子が一目でわかり、成長障害の診断に有用である。

5. 腎移植後成長障害(低身長)の臨床症状

成長障害(低身長)は、小児慢性腎不全患者に特徴的かつ重大な合併症である。成長障害は身体の痛みはないものの、子どもの“心の痛み”を引き起こす重要な症候である。

body-image 障害

たとえば、極端な低身長は学童期ではいじめや登校拒否の、また思春期では異性に対する劣等感(body-image 障害)の原因となり¹³⁸⁾、さらに、生命予後がわるいことや社会生活の質が低いことが報告されている^{146, 147)}。

6. 腎移植後成長障害(低身長)の管理目標

同性・同暦年齢の健常児の身長に対して -2 SD以内を最低限の目標とする。

7. 腎移植後成長障害(低身長)の検査

3歳未満の症例は少なくとも3カ月に1度、3歳以上の症例では少なくとも6カ月に1度は身長を測定する¹⁴⁸⁾。

8. 腎移植後成長障害(低身長)に対する治療方針

8-1. 移植腎機能の保持

CKD

脱水症

移植腎はCKD(chronic kidney disease)であるとの認識が大切で、拒絶反応、CNI腎毒性、ウイルス腎症などの移植に関連した事項に加えて、脱水症などの移植腎障害要因への適切な対応が肝要である。

ノンアドヘランス

■ 8-2. ステロイドの隔日投与、減量そして中止

腎移植後できるだけ早期に連日投与から隔日投与へ変更し(その際、ノンアドヘランスに注意する)、その後 0.5 mg/kg 隔日投与まで減量する^{140, 149)}。また思春期例は 0.25 mg/kg 隔日投与(男児の場合には 0.1 mg/kg 隔日投与)まで減量¹⁴¹⁾、そして可能であれば中止する^{149, 150)}。

なお、ステロイドを投与しないプロトコール(steroid avoidance)の RCT 研究が進行中である¹⁵¹⁾。

■ 8-3. 腎移植時期

本邦小児の思春期発来平均年齢は、女子(乳房の発育開始)は 9.7 歳、男子(精巢の 4 mL 以上の増大)は 11.5 歳とされている¹⁵²⁾。

一方、末期腎不全小児の思春期発来は約 2 年遅れるとされている^{143, 153)}。

低年齢末期腎不全患者

そのため、低年齢末期腎不全患者の場合においては、早期に¹³⁵⁾、遅くとも女児は小学 4~5 年生までに、男児は小学 5~6 年生(思春期発来前)¹⁴²⁾までに腎移植を行うのが望ましい。

また、先行的腎移植(pre-emptive renal transplantation)についても積極的に考慮する^{135, 153)}。

■ 8-4. 成長障害発症病態関連因子に対する治療

代謝性アシドーシス、貧血、副甲状腺機能亢進症は成長障害をきたすため¹⁵³⁾、これらの異常がみられないかどうか丹念にチェックし、もし認められた場合には適性に治療する。

■ 8-5. 保存期腎不全、透析療法期の治療

最終身長

最終身長は腎移植時の身長とよく相関する(年長児では腎移植後の catch-up growth はあまり期待できない)ことから¹⁵³⁾、腎移植までの期間(保存期腎不全から透析療法期)において、成長障害を最小限にとどめることが良好な最終身長獲得への鍵となる¹³⁸⁾。

■ 8-6. ヒトリコンピナント成長ホルモン(rhGH)

rhGH 治療

腎移植を行っても期待した通りの最終身長に達しない場合が多いというのが現状である。そのため、欧米においては腎移植後成長障害に対する rhGH 治療が試みられてきた。

なお、四つの RCT 研究^{154~157)}が実施されており、腎移植患者でも良好な成長障害改善効果がみられ、一方、rhGH 治療による拒絶反応の増加は認められなかったとされている。

現在までのところ、免疫抑制薬服用下での rhGH 治療による悪性腫瘍合併リスクが増大する可能性について完全に否定はされていないことから^{158~160)}、欧米でも腎移植患者に対する rhGH 治療は承認されていない。

そのため、腎移植患者に rhGH 治療を実施する場合には、事前の十分な説明と同意を得ることが必要不可欠である。

なお、Fine は、腎移植後最終身長が - 2 SD 以内に達しないと予想される症例に対

不十分な思春期成長

して、不十分な思春期成長(pubertal growth spurt)を改善する目的で rhGH 治療の必要性を指摘している¹³⁵⁾。

また、KDIGO のガイドラインでも、腎移植後成長障害が持続して認められる症例に対する rhGH 治療を推奨している¹⁴⁸⁾。

GUIDE

参考文献

GUIDE 1. 腎移植後高血圧(p19~)

- 1) Midtvedt K, Neumayer HH : Management strategies for posttransplant hypertension. *Transplantation* 70(11 Suppl) : 64-69, 2000.
- 2) Koomans HA, Ligtenberg G : Mechanisms and consequences of arterial hypertension after renal transplantation. *Transplantation* 72(6 Suppl) : 9-12, 2001.
- 3) 両角國男, 武田朝美, 打田和治 : 免疫抑制薬による腎障害. *腎と透析* 47 : 357-364, 1999.
- 4) Curtis JJ : Cyclosporine and posttransplant hypertension. *Am Soc Nephrol* 2(12 Suppl) : 243-245, 1992.
- 5) McGregor DO, Olsson C, Lynn KL : Autonomic dysfunction and ambulatory blood pressure in renal transplant recipients. *Transplantation* 71 : 1277-1281, 2001.
- 6) Bruno S, Remuzzi G, Ruggenti P : Transplant renal artery stenosis. *J Am Soc Nephrol* 15 : 134-141, 2004.
- 7) Guidi E, Menghetti D, Milani S, Montagnino G, Palazzi P, Bianchi G : Hypertension may be transplanted with the kidney in humans : a long-term historical prospective follow-up recipients grafted with kidneys coming from donors with or without hypertension in their families. *J Am Soc Nephrol* 7 : 1131-1138, 1996.
- 8) Midtvedt K, Neumayer HH : Management strategies for posttransplant hypertension. *Transplantation* 70(11 Suppl) : 64-69, 2000.
- 9) Tedla F, Hayashi R, McFarlane SI, Salifu MO : Hypertension after renal transplant. *J Clin Hypertens(Greenwich)* 9 : 538-545, 2007.
- 10) 日本臨床移植学会, 日本移植学会 : 腎移植臨床登録集計報告(2007)-3. 2006年経過追跡調査報告. *移植* 42 : 545-557, 2007.
- 11) Tutone VK, Mark PB, Stewart GA, Tan CC, Rodger RS, Geddes CC, Jardine A : Hypertension, antihypertensive agents and outcomes following renal transplantation. *Clin Transplant* 19 : 181-192, 2005.
- 12) Kasiske BL, Anjum S, Shah R, Skogen J, Kandaswamy C, Danielson B, O'Shaughnessy EA, Dahl DC, Silkensen JR, Sahadevan M, Snyder JJ : Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 43 : 1071-1081, 2004.
- 13) Opelz G, Wujciak T, Ritz E : Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. Collaborative Transplant Study. *Kidney Int* 53 : 217-222, 1998.
- 14) Mange KC, Cizman B, Joffe M, Feldman HI : Arterial hypertension and renal allograft survival. *JAMA* 283 : 633-638, 2000.
- 15) Lipkin GW, Tucker B, Giles M, Raine AE : Ambulatory blood pressure and left ventricular mass in cyclosporin- and non-cyclosporin-treated renal transplant recipients. *J Hypertens* 11 : 439-442, 1993.
- 16) EBPG Expert Group on Renal Transplantation. : European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV : Long-term management of the transplant recipient. IV.5.2. Cardiovascular risks. Arterial hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 17(Suppl 4) : 25-26, 2002.
- 17) K/DOQI Clinical Practice Guidelines on Hypertension and Antihypertensive Agents in Chronic Kidney Disease : Guideline 1 : goals of antihypertensive therapy in CKD . *Am J Kid Dis* 43(Suppl 1) : 1-290, 2004.

- 18) CKD 診療ガイド 降圧療法. 日本腎臓学会・編, 東京医学社, 2007.
- 19) 高血圧治療ガイドライン 2009. 日本高血圧学会・編, ライフサイエンス出版, 2009.
- 20) Keven K, Yalçın S, Canbakan B, Kutlay S, Sengül S, Erturk S, Erbay B : The impact of daily sodium intake on posttransplant hypertension in kidney allograft recipients. *Transplant Proc* 38 : 1323-1326, 2006.
- 21) Andrés A, Morales E, Morales JM : Valsartan in Renal Transplantation Group : Efficacy and safety of valsartan, an angiotensin II receptor antagonist, in hypertension after renal transplantation : a randomized multicenter study. *Transplant Proc* 38 : 2419-2423, 2004.
- 22) Formica RN Jr, Friedman AL, Lorber MI, Smith JD, Eisen T, Bia MJ : A randomized trial comparing losartan with amlodipine as initial therapy for hypertension in the early post-transplant period. *Nephrol Dial Transplant* 21 : 1389-1394, 2004.
- 23) Suwelack B, Kobelt V, Erfmann M, Hausberg M, Gerhardt U, Rahn KH, Hohage H : Long-term follow-up of ACE-inhibitor versus beta-blocker treatment and their effects on blood pressure and kidney function in renal transplant recipients. *Transpl Int* 16 : 313-320, 2003.
- 24) Kuypers DR, Neumayer HH, Fritsche L, Budde K, Rodicio JL, Vanrenterghem Y : Lacidipine Study Group : Calcium channel blockade and preservation of renal graft function in cyclosporine-treated recipients : a prospective randomized placebo-controlled 2-year study. *Transplantation* 78 : 1204-1211, 2004.
- 25) Halimi JM, Giraudeau B, Buchler M, Al-Najjar A, Etienne I, Laouad I, Bruyère F, Lebranchu Y : Enalapril/amlodipine combination in cyclosporine-treated renal transplant recipients : a prospective randomized trial. *Clin Transplant* 21 : 277-284, 2007.

GUIDE 2. 腎移植後発症糖尿病 (p24~)

- 26) Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernández D, Kasiske BL, Kiberd B, Krentz A, Legendre C, Marchetti P, Markell M, van der Woude FJ, Wheeler DC : New-onset diabetes after transplantation : 2003 International consensus guidelines. *Transplantation* 5 : 3-24, 2003.
- 27) Davidson JA, Wilkinson A : New-Onset Diabetes After Transplantation 2003 International Consensus Guidelines : an endocrinologist's view. *Diabetes Care* 27 : 805-812, 2004.
- 28) Wilkinson A, Davidson J, Dotta F, Home PD, Keown P, Kiberd B, Jardine A, Levitt N, Marchetti P, Markell M, Naicker S, O'Connell P, Schnitzler M, Standl E, Torregosa JV, Uchida K, Valantine H, Villamil F, Vincenti F, Wissing M : Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. *Clin Transplant* 19 : 291-298, 2005.
- 29) Bloom RD, Crutchlow MF : New-onset diabetes mellitus in the kidney recipient : diagnosis and management strategies. *Clin J Am Soc Nephrol* 3 : 38-48, 2008.
- 30) Crutchlow MF, Bloom RD : Transplant-associated hyperglycemia : a new look at an old problem. *Clin J Am Soc Nephrol* 2 : 343-355, 2007.
- 31) Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA, Green MD, Jha V, Josephson MA, Kiberd BA, Kreis HA, McDonald RA, Newmann JM, Obrador GT, Vincenti FG, Cheung M, Earley A, Raman G, Abariga S, Wagner M, Balk EM : KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients : a summary. *Kidney Int* 77 : 299-311, 2010.
- 32) KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 9 (Suppl 3) : 66-70, 2009.
- 33) Cosio FG, Pesavento TE, Osei K, Henry ML, Ferguson RM : Post-transplant diabetes mellitus : increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. *Kidney Int* 59 : 732-737, 2001.
- 34) Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ : Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 3 : 178-185, 2003.
- 35) Cosio FG, Kudva Y, van der Velde M, Larson TS, Textor SC, Griffin MD, Stegall MD : New onset

- hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. *Kidney Int* 67 : 2415-2421, 2005.
- 36) Nam JH, Mun JI, Kim SI, Kang SW, Choi KH, Park K, Ahn CW, Cha BS, Song YD, Lim SK, Kim KR, Lee HC, Huh KB : beta-Cell dysfunction rather than insulin resistance is the main contributing factor for the development of postrenal transplantation diabetes mellitus. *Transplantation* 71 : 1417-1423, 2001.
 - 37) Cosio FG, Pesavento TE, Kim S, Osei K, Henry M, Ferguson RM : Patient survival after renal transplantation : IV. Impact of post-transplant diabetes. *Kidney Int* 62 : 1440-1446, 2002.
 - 38) Revanur VK, Jardine AG, Kingsmore DB, Jaques BC, Hamilton DH, Jindal RM : Influence of diabetes mellitus on patient and graft survival in recipients of kidney transplantation. *Clin Transplant* 15 : 89-94, 2001.
 - 39) Lentine KL, Brennan DC, Schnitzler MA : Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 16 : 496-506, 2005.
 - 40) Ducloux D, Kazory A, Chalopin JM : Posttransplant diabetes mellitus and atherosclerotic events in renal transplant recipients : a prospective study. *Transplantation* 79 : 438-443, 2005.
 - 41) Kasiske BL, Chakkera HA, Roel J : Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 11 : 1735-1743, 2000.
 - 42) 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 改定第2版. 日本糖尿病学会, 南江堂, 2004.
 - 43) Armstrong KA, Prins JB, Beller EM, Campbell SB, Hawley CM, Johnson DW, Isbel NM : Should an oral glucose tolerance test be performed routinely in all renal transplant recipients? *Clin J Am Soc Nephrol* 1 : 100-108, 2006.
 - 44) Montori VM, Basu A, Erwin PJ, Velosa JA, Gabriel SE, Kudva YC : Posttransplantation diabetes : a systematic review of the literature. *Diabetes Care* 25 : 583, 2002.
 - 45) Hjelmestaeth J, Hartmann A, Kofstad J, Stenström J, Leivestad T, Egeland T, Fauchald P : Glucose intolerance after renal transplantation depends upon prednisolone dose and recipient age. *Transplantation* 64 : 979-983, 1997.
 - 46) Hollander AA, Hene RJ, Hermans J, van Es LA, van der Woude FJ : Late prednisone withdrawal in cyclosporine-treated kidney transplant patients : a randomized study. *J Am Soc Nephrol* 8 : 294-301, 1997.
 - 47) Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS : A comparison of tacrolimus(FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 63 : 977-983, 1997.
 - 48) Mayer AD, Dmitrewski J, Squifflet JP, Besse T, Grabensee B, Klein B, Eigler FW, Heemann U, Pichlmayr R, Behrend M, Vanrenterghem Y, Donck J, van Hooff J, Christiaans M, Morales JM, Andres A, Johnson RW, Short C, Buchholz B, Rehmert N, Land W, Schleibner S, Forsythe JL, Talbot D, Neumayer HH, Hauser I, Ericzon BG, Brattström C, Claesson K, Mühlbacher F, Pohanka E : Multicenter randomized trial comparing tacrolimus(FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection : a report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group. *Transplantation* 64 : 436-443, 1997.
 - 49) Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, Rostaing L, Jenssen T, Campistol JM, Uchida K, Pescovitz MD, Marchetti P, Tuncer M, Citterio F, Wiecek A, Chadban S, El-Shahawy M, Budde K, Goto N : DIRECT (Diabetes Incidence after Renal Transplantation : Neoral C Monitoring Versus Tacrolimus) Investigators : Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *Am J Transplant* 7 : 1506-1514, 2007.
 - 50) Artz MA, Boots JM, Ligtenberg G, Roodnat JI, Christiaans MH, Vos PF, Blom HJ, Sweep FC, Demacker PN, Hilbrands LB : Improved cardiovascular risk profile and renal function in renal transplant patients after randomized conversion from cyclosporine to tacrolimus. *J Am Soc Nephrol* 14 : 1880-1888, 2003.

- 51) American Diabetes Association : Standards of medical care in diabetes-2007. *Diabetes Care* 30 : 4-41, 2007.
- 52) エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン 2009. 日本腎臓学会, 東京医学社, 2009.

GUIDE 3. 腎移植後脂質異常症 (p30~)

- 53) Aakhus S, Dahl K, Wideroe TE : Hyperlipidemia in renal transplant patients. *J Intern Med* 239 : 407-415, 1996.
- 54) Kasiske B, Cosio FG, Beto J, Bolton K, Chavers BM, Grimm R Jr, Levin A, Masri B, Parekh R, Wanner C, Wheeler DC, Wilson PW : National Kidney Foundation. Clinical practice guideline for managing dyslipidemias in kidney transplant patients : a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Transplant* 7(4 Suppl) : 13-53, 2004.
- 55) Brown JH, Murphy BG, Douglas AF, Short CD, Bhatnagar D, Mackness MI, Hunt LP, Doherty CC, Durrington PN : Influence of immunosuppressive therapy on lipoprotein(a) and other lipoproteins following renal transplantation. *Nephron* 75 : 277-282, 1997.
- 56) Gonyea JE, Anderson CF : Weight change and serum lipoproteins in recipients of renal allografts. *Mayo Clin Proc* 67 : 653-657, 1992.
- 57) Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH : Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. *JAMA* 278 : 313-321, 1997.
- 58) LaRosa JC, He J, Vupputuri S : Effect of statins on risk of coronary disease : a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 282 : 2340-2346, 1999.
- 59) Berg AL, Nilson-Ehle P : ACTH lowers serum lipids in steroid-treated hyperlipidemic patients with kidney disease. *Kidney Int* 50 : 538-542, 1996.
- 60) Vanrenterghem Y, Lebranchu Y, Hene R, Oppenheimer F, Ekberg H : Double-blind comparison of two corticosteroid regimens plus mycophenolate mofetil and cyclosporine for prevention of acute renal allograft rejection. *Transplantation* 70 : 1352-1359, 2000.
- 61) Hricik DE, Mayes JT, Schulak JA : Independent effects of cyclosporine and prednisolone on posttransplant hypercholesterolemia. *Am J Kidney Dis* 18 : 353-358, 1991.
- 62) Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gurkan A, Margreiter R, Hugo C, Grinyo JM, Frei U, Vanrenterghem Y, Daloze P, Halloran PF : ELITE-Symphony Study. Reduced Exposure to Calcineurin Inhibitors in Renal Transplantation. *N Engl J Med* 357 : 2562-2575, 2007.
- 63) Lentine KL, Brennan DC : Statin use after renal transplantation : a systemic quality review of trial-based evidence. *Nephrol Dial Transplant* 19 : 2378-2386, 2004.
- 64) Holdasas H, Fellstrom B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, Gronhagen-Riska C, Madsen S, Neumayer HH, Cole E, Maes B, Ambuhl P, Olsson AG, Hartmann A, Solbu DO, Pedersen TR : Assessment of LEscol in Renal Transplantation (ALERT) Study Investigators. Effect of Fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients : a multicentre, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 361 : 2024-2031, 2003.
- 65) Jardine AG, Holdasas H, Fellstrom B, Cole E, Nyberg G, Gronhagen-Riska C, Madsen S, Neumayer HH, Maes B, Ambuhl P, Olsson AG, Holme I, Fauchald P, Gimpelwicz C, Pedersen TR : ALERT Study Investigators. Fluvastatin prevents cardiac death and myocardial infarction in renal transplant recipients : Post-Hoc subgroup analysis of the ALERT-study. *Am J Transplant* 4 : 988-995, 2004.
- 66) Holdasas H, Fellstrom B, Cole E, Nyberg G, Olsson AG, Pedersen TR, Madsen S, Gronhagen-Riska C, Neumayer HH, Maes B, Ambuhl P, Hartmann A, Staffler B, Jardine AG : Assessment of LEscol in Renal Transplantation (ALERT) Study Investigators. Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin : the ALERT extension study. *Am J Transplant* 5 : 2929-2936, 2005.

- 67) Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, Nyberg G, Gronhagen-Riska C, Madsen S, Neumayer HH, Cole E, Maes B, Ambuhl P, Logan JO, Staffler B, Gimpelewicz C : ALERT Study Group. Beneficial effect of early initiation of lipid-lowering therapy following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 20 : 974-980, 2005.
- 68) Seron D, Oppenheimer F, Pallardo LM, Lauzurica R, Errasti P, Gomez-Huertas E, Bosmans JL, Sanchez-Plumed J, Romero R, Marques M, Fulladosa X, Moreso F : Fluvastatin in the Prevention Renal Transplant Vasculopathy : Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Transplantation* 86 : 82-87, 2008.
- 69) 動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症治療ガイド 2008 年版. 日本動脈硬化学会・編, 協和企画.
- 70) 山田信博 : 高トリグリセライド血症における治療指標としての nonHDL コレステロール. *最新医学* 63 : 130-134, 2008.
- 71) Olbricht C, Wnner C, Eisenhauer T, Kliem V, Doll R, Boddaert M, O'Grady P, Krekler M, Mangold B, Christians U : Accumulation of lovastatin, but not pravastatin, in the blood of cyclosporine-treated kidney graft patients after multiple doses. *Clin Pharmacol Ther* 62 : 311-321, 1997.
- 72) Goldberg R, Roth D : Evaluation of fluvastatin in the treatment of hypercholesterolemia in renal transplant recipients taking cyclosporine. *Transplantation* 62 : 1559-1564, 1996.
- 73) Kovarik JM, Hartmann S, Hubert M, Berthier S, Schneider W, Rosenkranz B, Rordorf C : Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessments of HMG-CoA reductase inhibitors when coadministered with everolims. *J Clin Pharmacol* 42 : 222-228, 2001.
- 74) Lipscombe J, Lewis GF, Cattran D, Bargman JM : Deterioration in renal function associated with fibrate therapy. *Clin Nephrol* 55 : 39-44, 2001.
- 75) Pascual M, Curtis J, Delmonico FL, Williams WW Jr, Kalil R, Jones P, Cosimi AB, Tolkoff-Rubin N : A prospective, randomized clinical trial of cyclosporine reduction in stable patients greater than 12 months after renal transplantation. *Transplantation* 75 : 1501-1505, 2003.
- 76) Bosch T : Recent advances in therapeutic apheresis. *J Artif Organs* 6 : 1-8, 2003.
- 77) Yanagisawa T, Otsubo O, Nozaki H, Inou T, Sugimoto H, Inoue S, Kuzuhara K : Massive proteinuria after renal transplantation treated LDL-apheresis. *Transplant Proc* 28 : 1482-1483, 1996.

GUIDE 4. 腎移植後高尿酸血症 (p37~)

- 78) 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン 第1版. (高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン作成委員会・編), 日本痛風・核酸代謝学会, 2002.
- 79) 藤森 新, 伊藤 洋, 小片展之, 渡辺浩之, 松浦 久, 山内俊一 : わが国の高尿酸血症・痛風は増え続けている. *痛風と核酸代謝* 30 : 13-19, 2006.
- 80) 富田眞佐子, 水野正一 : 高尿酸血症は増加しているか? - 性差を中心に. *痛風と核酸代謝* 30 : 1-5, 2006.
- 81) Costa de Oliveira CM, Mota MU, Mota RS, Nóbrega JO, Melo DS, Vieira AS, Fernandes PF, Campos HD, Evangelista JB Jr. : Prevalence and staging of chronic kidney disease in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 23 : 628-636, 2009.
- 82) Bandukwala F, Huang M, Prasad GV : Role of uric acid in post-renal transplantation hypertension. *Transplant Proc* 41 : 1634-1636, 2009.
- 83) Bahn A, Hagos Y, Reuter S, Balen D, Brzica H, Krick W, Burckhardt BC, Sabolic I, Burckhardt G : Identification of a new urate and high affinity nicotinate transporter, hOAT10(SLC22A13). *J Biol Chem* 283 : 16332-16341, 2008.
- 84) Kanbay M, Akcay A, Huddam B, Usluogullari CA, Arat Z, Ozdemir FN, Haberal M : Influence of cyclosporine and tacrolimus on serum uric acid levels in stable kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 37 : 3119-3120, 2005.
- 85) Zawiasa A, Szklarek-Kubicka M, Fijałkowska-Morawska J, Nowak D, Rysz J, Mamełka B, Nowicki

- M : Effect of oral fructose load on serum uric acid and lipids in kidney transplant recipients treated with cyclosporine or tacrolimus. *Transplant Proc* 41 : 188-191, 2009.
- 86) Ishikawa I, Maekawa S, Saito T, Horiguchi T, Shinoda A, Ishii H : Mizoribine-induced hyperuricemia, *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 28 : 1353-1357, 1986.
- 87) アンケート調査 : ミゾリビンと尿酸値変動. *Therapeutic Research* 26 : 647-649, 2005.
- 88) Price KL, Sautin YY, Long DA, Zhang L, Miyazaki H, Mu W, Endou H, Johnson RJ : Human vascular smooth muscle cells express a urate transporter. *J Am Soc Nephrol* 17 : 1791-1795, 2006.
- 89) Iwanaga T, Sato M, Maeda T, Ogihara T, Tamai I : Concentration-dependent mode of interaction of angiotensin II receptor blockers with uric acid transporter. *J Pharmacol Exp Ther* 320 : 211-217, 2007.
- 90) Akgul A, Bilgic A, Ibis A, Ozdemir FN, Arat Z, Haberal M : Is uric acid a predictive factor for graft dysfunction in renal transplant recipients? *Transplant Proc* 39 : 1023-1026, 2007.
- 91) Akalin E, Ganeshan SV, Winston J, Muntner P : Hyperuricemia is associated with the development of the composite outcomes of new cardiovascular events and chronic allograft nephropathy. *Transplantation* 86 : 652-658, 2008.
- 92) Bandukwala F, Huang M, Zaltzman JS, Nash MM, Prasad GV : Association of uric acid with inflammation, progressive renal allograft dysfunction and post-transplant cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 103 : 867-871, 2009.
- 93) Min SI, Yun IJ, Kang JM, Park YJ, Min SK, Ahn C, Kim SJ, Ha J : Moderate-to-severe early-onset hyperuricaemia : a prognostic marker of long-term kidney transplant outcome. *Nephrol Dial Transplant* 24 : 2584-2590, 2009.
- 94) Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, Shigeta Y, Jutabha P, Cha SH, Hosoyamada M, Takeda M, Sekine T, Igarashi T, Matsuo H, Kikuchi Y, Oda T, Ichida K, Hosoya T, Shimokata K, Niwa T, Kanai Y, Endou H : Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* 417 : 447-452, 2002.
- 95) Talaat KM, el-Sheikh AR : The effect of mild hyperuricemia on urinary transforming growth factor beta and the progression of chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 27 : 435-440, 2007.
- 96) Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, Tuttle KR, Rodriguez-Iturbe B, Herrera-Acosta J, Mazzali M : Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 41 : 1183-1190, 2003.
- 97) Bastow MD, Durrington PN, Ishola M : Hypertriglyceridemia and hyperuricemia : effects of two fibric acid derivatives (bezafibrate and fenofibrate) in a double-blind, placebo-controlled trial. *Metabolism* 37 : 217-220, 1988.

GUIDE 5. 腎移植後肥満・体重増加 (p43~)

- 98) 肥満症治療ガイドライン 2006. 肥満症治療ガイドライン作成委員会. 日本肥満学会誌 臨時増刊号, 2006.
- 99) Kent PS : Issues of obesity in kidney transplantation. *J Ren Nutr* 17 : 107-113, 2007.
- 100) Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA, Green MD, Jha V, Josephson MA, Kiberd BA, Kreis HA, McDonald RA, Newmann JM, Obrador GT, Vincenti FG, Cheung M, Earley A, Raman G, Abariga S, Wagner M, Balk EM : KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 9(Supple 3) : 64-80, 2009.
- 101) Gore JL, Pham PT, Danovitch GM, Wilkinson AH, Rosenthal JT, Lipshutz GS, Singer JS : Obesity and outcome following renal transplantation. *Am J Transplant* 6 : 357-363, 2006.
- 102) Segev DL, Simpkins CE, Thompson RE, Locke JE, Warren DS, Montgomery RA : Obesity impacts access to kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 19 : 349-355, 2008.
- 103) Clunk JM, Lin CY, Curtis JJ : Variables affecting weight gain in renal transplant recipients. *Am J Kid Dis* 38 : 349-353, 2001.

- 104) Johnson CP, Gallagher-Lepak S, Zhu YR, Porth C, Kelber S, Roza AM, Adams MB : Factors influencing weight gain after renal transplantation. *Transplantation* 56 : 822-827, 1993.
- 105) Drafts HH, Anjum MR, Wynn JJ, Mulloy LL, Bowley JN, Humphries AL : The impact of pre-transplant obesity on renal transplant outcomes. *Clin Transplant* 11 : 493-496, 1997.
- 106) Ducloux D, Kazory A, Simula-Faivre D, Chalopin JM : One-year post-transplant weight gain is a risk factor for graftloss. *Am J Transplant* 5 : 2922-2928, 2005.

GUIDE 6. 腎移植後メタボリックシンドローム(p46~)

- 107) Reaven GM : Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37 : 1595-1607, 1988.
- 108) World Health Organization : Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus and Its Complications. Part I : Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus, World Health Organization, Geneva, 1999.
- 109) Bagby SP : Obesity-initiated metabolic syndrome and the kidney : a recipe for chronic kidney disease? *Am J Soc Nephrol* 15 : 2775-2791, 2004.
- 110) Kurella M, Lo JC, Chertow GM : Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol* 16 : 2134-2140, 2005.
- 111) Tanaka H, Shiohira Y, Uezu Y, Higa A, Iseki K : Metabolic syndrome and chronic kidney disease in Okinawa, Japan. *Kidney Int* 69 : 369-374, 2006.
- 112) 竹内 宏, 斎藤重幸, 高木 寛, 大西浩文, 大畑純一, 磯辺 健, 藤原 楨, 赤坂 憲, 島本和明 : 日本人男性における metabolic syndrome とインスリン抵抗性の検討—端野・壮瞥町研究. *糖尿病* 46 : 739-744, 2003.
- 113) Marcen R : Cardiovascular risk factors in renal transplantation—current controversies. *Nephrol Dial Transplant* 21 (Suppl 3) : 38-41, 2006.
- 114) de Vries AP, Bakker SJ, van Son WJ, van der Heide JJ, Ploeg RJ : The HT, de Jong PE, Gans RO : Metabolic syndrome is associated with impaired long-term renal allograft function : not all component criteria contribute equally. *Am J Transplant* 4 : 1675-1683, 2004.
- 115) Dimeny EM : Cardiovascular disease after renal transplantation. *Kidney Int* 61 : 78-84, 2002.
- 116) Adams PL : Long-term patient survival : strategies to improve overall health. *Am J Kidney Dis* 47 (Suppl 2) : 65-85, 2006.
- 117) Satyan S, Rocher LL : Impact of kidney transplantation on the progression of cardiovascular disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 11 : 274-293, 2004.
- 118) 西 慎一, 下条文武 : 慢性腎臓病と腎移植. *移植* 42 : 342-346, 2007.
- 119) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会 : メタボリックシンドロームの定義と診断基準. *日本内科学会誌* 94 : 794-809, 2005.
- 120) Mange KC, Cizman B, Joffe M, Feldman HI : Arterial hypertension and renal allograft survival. *JAMA* 283 : 633-638, 2000.
- 121) Bellinghieri G, Bernardi A, Piva M, Pati T, Stoppa F, Scaramuzzo P, Garizzo O, Santoro D, Savica V, Bucciante G : Metabolic syndrome after kidney transplantation. *J of Renal Nutrition* 19 : 105-110, 2009.
- 122) Sui W, Zou H, Zou G, Yan Q, Chen H, Che W, Xie S : Clinical study of the risk factors of insulin resistance and metabolic syndrome after kidney transplantation. *Transplant Immunol* 20 : 95-98, 2008.
- 123) Naganuma T, Uchida J, Kinoshita Y, Kuroki Y, Takemoto Y, Yoshimura R, Sugimura K, Nakatani T : The prevalence of metabolic syndrome in Japanese renal transplant recipients. *Nephrology* 12 : 413-417, 2007.
- 124) Kishikawa H, Nishimura K, Kato T, Kobayashi Y, Arichi N, Okuno A, Fujii N, Kyo M, Takahara, Ichikawa Y : Prevalence of the metabolic syndrome in kidney transplantation. *Transplant Proc*

- 41 : 181-183, 2009.
- 125) 西 慎一, 下条文武 : 腎移植患者のメタボリックシンドローム. 腎と透析 65 : 397-400, 2008.
- 126) Meier-Kriesche HU, Arndorfer JA, Kaplan B : The impact of body mass index on renal transplant outcomes : a significant independent risk factor for graft failure and patients death. Transplantation 73 : 70-74, 2002.
- 127) Porrini E, Delgado P, Bigo C, Alvarez A, Cobo M, Checa MD, Hortal L, Fernandez A, Gracia JJ, Velazquez S, Hernandez D, Salido E, Torres A : Impact of metabolic syndrome on graft function and survival after cadaveric renal transplantation. Am J Kidney Dis 48(1) : 134-143, 2006.
- 128) Faenza A, Fuga G, Nardo B, Donati G, Cianciolo G, Scolari MP, Stefoni S : Metabolic syndrome after kidney transplantation. Transplant Proc 39(6) : 1843-1846, 2007.
- 129) Wang Y, Chen X, Song Y, Caballero B, Cheskin LJ : Association between obesity and kidney disease : a systematic review and meta-analysis. Kidney Int 73 : 19-33, 2008.
- 130) Gore JL, Pham PT, Danovitch GM, Wilkinson AH, Rosenthal JT, Lipshutz GS, Singer JS : Obesity and outcome following renal transplantation. Am J Transplant 6 : 357-363, 2006.
- 131) Guida B, Trio R, Laccetti R, Nastasi A, Salvi E, Perrino NR, Caputo C, Rotaia E, Fedevico S, Sabbatini M : Role of dietary intervention on metabolic abnormalities and nutritional status after renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 22 : 3304-3310, 2007.
- 132) Meier-Kriesche HU, Vaghela M, Thambuganipalle R, Friedman G, Jacobs M, Kaplan B : The effect of body mass index on long-term renal allograft survival. Transplantation 68 : 1294-1297, 1999.
- 133) 中川由紀, 斎藤和英, 高橋公太 : 腎移植患者の食事療法. CKD(慢性腎臓病)の食事療法. 腎と透析 63 : 831-834, 2007.
- 134) Rike AH, Mogilisthetty G, Alloway RR, Succop P, Roy-Chaudhury P, Cardi M, Kaiser TE, Thomas M, Woodle ES : Cardiovascular risk, cardiovascular events, and metabolic syndrome in renal transplant patients : comparison of early steroid withdrawal and chronic steroids. Clin Transplant 22 : 229-235, 2008.

GUIDE 7. 腎移植後成長(最終身長) (p51~)

- 135) Fine RN : Management of growth retardation in pediatric recipients of renal allografts. Nature Clinical Practice Nephrology 3 : 318-324, 2007.
- 136) Tejani A, Fine R, Alexander S, Harmon W, Stablein D : Factors predictive of sustained growth in children after renal transplantation. J Pediatr 122 : 397-402, 1993.
- 137) Hokken-Koelega ACS, van Zaal MA, van Bergen W, de Ridder MA, Stijnen T, Wolff ED, de Jong RC, Donckerwolcke RA, de Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SL : Final height and its predictive factors after renal transplantation in childhood. Pediatr Res 36 : 323-328, 1994.
- 138) 服部元史 : 小児慢性腎不全患者の成長. 今日の移植 20 : 341-348, 2007.
- 139) Travis LB, Chesney R, McEnery P, Moel D, Pennisi A, Potter D, Talwalkar YB, Wolff E : Growth and glucocorticoids in children with kidney disease. Kidney Int 14 : 365-368, 1978.
- 140) Broyer M, Guest G, Gagnadoux MF : Growth rate in children receiving alternate-day corticosteroid treatment after kidney transplantation. J Pediatr 120 : 721-725, 1992.
- 141) 高橋 勉, 稲葉 進, 大島忠幸, 石原俊二, 豊田由紀, 黒瀬杏子, 高井里香, 吉田礼子, 岡田敏夫, 高田恒郎, 柳原俊雄 : 小児特発性ネフローゼ症候群の身長発育に関する検討—ステロイド薬との関係. 日児誌 95 : 1850-1855, 1991.
- 142) Nissel R, Brázda I, Feneberg R, Wigger M, Greiner C, Querfeld U, Haffner D : Effect of renal transplantation in childhood on longitudinal growth and adult height. Kidney Int 66 : 792-800, 2004.
- 143) Schaefer F, Seidel C, Binding A, Gasser T, Largo RH, Prader A, Schärer K : Pubertal growth in chronic renal failure. Pediatr Res 28 : 5-10, 1990.
- 144) van Diemen-Steenvoorde R, Donckerwolcke RA, Brackel H, Wolff ED, de Jong MC : Growth and

- sexual maturation in children after kidney transplantation. *J Pediatr* 110 : 351-356, 1987.
- 145) Motoyama O, Hasegawa A, Ohara T, Satoh M, Shishido S, Honda M, Tsuzuki K, Kinukawa T, Hattori M, Ito K, Ogawa O, Yanagihara T, Saito K, Takahashi K, Ohshima S : A prospective trial of steroid withdrawal after renal transplantation treated with cyclosporine and mizoribine in children : results obtained between 1990 and 2003. *Pediatr Transplant* 9 : 232-238, 2005.
- 146) Furth SL, Hwang W, Yang C, Neu AM, Fivush BA, Powe NR : Growth failure, risk of hospitalization and death for children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 17 : 450-455, 2002.
- 147) Broyer M, Le BC, Charbit M, Guest, G, Tete MJ, Gagnadoux, MF, Niaudet P : Long-term social outcome of children after kidney transplantation. *Transplantation* 77 : 1033-1037, 2004.
- 148) KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 9 (Suppl 3) : 104-105, 2009.
- 149) Rees L : Growth, nutrition, and pubertal development. *Evidence-based Nephrology*. (eds. Molony D, Craig J), Blackwell Publishing, 2009, p654-668.
- 150) Chakrabarti P, Wong HY, Scantlebury VP, Jordan ML, Vivas C, Ellis D, Lombardozi-Lane S, Hakala TR, Fung JJ, Simmons RL, Starzl TE, Shapiro R : Outcome after steroid withdrawal in pediatric renal transplant patients receiving tacrolimus-based immunosuppression. *Transplantation* 70 : 760-764, 2000.
- 151) Sarwal MM, Benfield M, Ettenger R, Dharnidharka V, Mathias R, McDonald R, Harmon W, Kershaw D, Vehaskari V, Kamil E, Baluarte H, Warady B, Ikel D, Bridges N, Salvatierra O : One year results of a prospective, randomized, multicenter trial of steroid avoidance in pediatric renal transplantation. *Am J Transplant* 8(Suppl S2) : 192, 2008.
- 152) 田中敏章 : 思春期の性成熟と成長. *小児科学* 第3版. (内山 聖・他・編), 医学書院, 2008, p17-19.
- 153) Haffner D, Nissel R : Growth and puberty in chronic kidney disease. In *Comprehensive Pediatric Nephrology*. (Edited by Geary DF and Schaefer F), Mosby, 2008, p709-732.
- 154) Hokken-Koelega A, Stijnen T, de Jong RC, Donckerwolcke RA, Groothoff JW, Wolff ED, Blum WF, de Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SL : A placebo-controlled, double-blind trial of growth hormone treatment in prepubertal children after renal transplantation. *Kidney Int* 6(Suppl) : 128-134, 1996.
- 155) Maxwell H, Rees L : Randomized controlled trial of recombinant human growth hormone in prepubertal and pubertal renal transplant recipients. *Arch Dis Child* 79 : 481-487, 1998.
- 156) Guest G, Berard E, Crosnier H, Chevallier T, Rappaport R, Broyer M : Effects of growth hormone in short children after renal transplantation (French Society of Pediatric Nephrology). *Pediatr Nephrol* 12 : 437-446, 1998.
- 157) Fine RN, Stablein D, Cohen AH, Tejani A and Kohaut E : Recombinant human growth hormone post-renal transplantation in children : a randomized controlled study of the NAPRTCS. *Kidney Int* 62 : 688-696, 2002.
- 158) Tyden G, Wernersson A, Sandberg J, Berg U : Development of renal cell carcinoma in living donor grafts. *Transplantation* 70 : 1650-1656, 2000.
- 159) Mehls O, Wilton P, Lilien M, Berg U, Broyer M, Rizzoni G, Waldherr R, Opelz G : Does growth hormone treatment affect the risk of post-transplant renal cancer? *Pediatr Nephrol* 17 : 984-989, 2002.
- 160) Dharnidharka VR, Douglas VK, Hunger SP, Fennell RS : Hodgkin's lymphoma after post-transplant lymphoproliferative disease in a renal transplant recipient. *Pediatr Transplant* 8 : 87-90, 2004.

索引

A～Z

ACE-I 3, 22, 23
 ARB 3, 23
 BMI(body mass index) 11, 43, 44, 49
 body-image 障害 55
 CAN 39
 catch-up growth 16, 52
 CCr 9
 CKD(chronic kidney disease) 46, 55
 CNI 19, 23, 25, 28, 34
 CUA 9, 37
 CVD 7, 20, 30
 delayed graft function 43
 DPP-IV 阻害薬 28
 EUA 9, 37
 febuxostat 40
 GFR 16
 GH 51
 HbA_{1c} 26
 HDL-C 値の上昇 34
 inverted dipper 21
 LDL-C 値の低下 34
 LDL アフェレーシス 35
 NODAT 5, 25, 48
 non dipper 21
 nonHDL-C 32
 75gOGTT 27
 PTDM 5, 24
 PTHt 3, 22
 pubertal growth spurt 16, 51, 52
 RAS 19
 rhGH 51, 56
 SD スコア 15, 55
 Stage3 の CKD 46
 TG 値の低下 34
 URAT1 9, 38

あ行

アザチオプリンとの併用 40
 足の観察 27
 アルカリ化 41
 アルブミンの増加 49
 アロプリノール 10, 40
 アンジオテンシン 41
 アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) 3, 22
 アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE-I) 3, 22, 23
 (腎)移植後高血圧(PTHt) 3, 22
 (腎)移植後高尿酸血症 9, 37
 (腎)移植後脂質異常症 7, 30
 (腎)移植後新規発症糖尿病 (NODAT) 5, 25, 48
 (腎)移植後発症糖尿病(PTDM) 5, 24
 (腎)移植後肥満 43
 (腎)移植時年齢 16
 移植腎機能 15, 51
 移植腎動脈の狭窄 19
 移植腎廃絶 5, 26
 インスリン 29
 インスリン抵抗性 46, 49
 運動療法 49
 エベロリムス 35
 塩分制限 19, 22
 オキシプリノール 40

か行

ガイドライン 24
 過栄養 49
 拡張期血圧 21
 過体重 12, 43
 カルシウム拮抗薬 22
 眼科的検査 27
 冠動脈疾患 7

禁忌 41
 空腹時血糖 5
 グラフトロス 3, 11, 20, 45
 クレアチニン値 48
 系統的定期的スクリーニング 29
 血圧 50
 血管内皮障害 38
 血清尿酸値 39
 血糖(値) 26, 50
 高 TG 血症 8, 32, 35, 48
 降圧目標値 3, 21
 降圧薬 20
 降圧療法 3, 22
 高血圧 46, 48
 コルチコステロイド 30
 コレステロール 30
 混合型 37

さ行

採血 32
 最終身長 15, 51, 52, 56
 シクロスポリン 30, 35
 脂質代謝 32, 50
 脂質比 49
 思春期成長(pubertal growth spurt) 16, 51, 52
 死亡統計 3
 死亡リスク 52
 社会生活の質 15, 52, 55
 集学的治療 29
 収縮期血圧 21
 食事療法 14, 49
 腎移植後高血圧 3
 腎移植後成長 15, 51
 腎移植後肥満 11
 腎移植後メタボリックシンドローム 13
 腎移植時年齢 52
 心血管イベント 44

心血管イベント発症率 48
 心血管系疾患(CVD) 20, 30
 心血管障害 46
 心血管障害の防止 50
 心血管病 26
 心疾患 3
 診断(基準) 15, 47
 診断基準検討委員会 49
 腎動脈狭窄症 4
 腎毒性 38
 スクリーニング 5
 スタチン(製剤) 8, 31, 34
 ステロイド 14, 15, 16, 25, 28, 35, 50, 51, 56
 スルホニル尿素薬 28
 生活習慣 3, 34
 成長曲線 15, 53, 54
 成長障害(低身長) 15, 51, 52
 成長障害発症病態関連因子 56
 成長のキャッチアップ(catch-up growth) 16, 52
 成長率曲線(growth velocity curve) 15, 54
 成長率の評価 55
 生命予後 24, 55
 先行的腎移植 16, 56
 相互作用 41
 早朝高血圧 20, 21
 続発性の脂質異常症 31
 即効型インスリン分泌促進薬 28

た 行

体重増加 11, 43, 48
 耐糖能異常 13, 43
 タクロリムス 30, 35
 脱水症 55
 蛋白尿 46

痛風 40
 低脂肪食指導 7
 低年齢末期腎不全患者 56
 透析療法期の治療 56
 糖尿病治療の原則 6
 糖尿病誘発免疫抑制薬 5
 糖尿病罹患率 5
 動脈硬化性疾患 7
 動脈硬化予防 7

な 行

内臓脂肪 49
 内臓肥満 12
 尿酸 37
 尿酸降下 41
 尿酸産生過剰型 9, 37
 尿酸排泄促進作用 40
 尿酸排泄低下 9, 37
 尿酸排泄低下型高尿酸血症 38
 尿酸溶解濃度 37
 妊娠 4
 年次発症率 49
 脳血管障害 3
 ノンアドヘランス 56

は 行

発症要因 25
 発症リスク 11
 ヒトリコンビナント成長ホルモン(rhGH) 16, 51, 56
 肥満1度 43
 肥満2度 43
 肥満の頻度 11
 標準身長 15, 55
 標準成長曲線 15, 55
 標準成長率 15, 55

フェノフィブラート 41
 腹囲 47
 副腎皮質ステロイド 19
 腹部内臓肥満 46
 不十分な思春期成長 57
 プリン代謝拮抗薬 10
 プリン体摂取量 41
 プロベネシド 41
 併用注意 41
 ベンズプロマロン 10, 40
 保存期腎不全 56

ま 行

慢性移植腎機能障害 46
 慢性腎疾患 46
 水・ナトリウム貯留 19
 脈拍数 42
 メタボリックシンドローム 26, 32, 46, 47
 メトホルミン 28
 免疫抑制薬 5, 27, 46, 50

や 行

夜間高血圧 20
 有病率 37, 47

ら 行

罹患率 25
 レニン-アンジオテンシン系 19
 ロサルタン 41

わ 行

ワルファリン 41

腎移植後内科・小児科系合併症の診療ガイドライン 2011

定価(本体2,500円+税)

2011年8月1日 第1版第1刷

編集 日本臨床腎移植学会

発行者 菊澤俊晶

発行所 株式会社 日本医学館

〒112-0002 東京都文京区小石川 5-3-4

TEL 03-3868-8077, FAX 03-3868-8078 振替 00100-8-53101

E-mail igakukan@mx2.alpha-web.ne.jp <http://www.nihon-igakukan.co.jp>

乱丁、落丁の際はお取り替えます。

The Clinical Guideline for Medical and Pediatric Complications after Kidney Transplantation

© Japanese Society for Clinical Renal Transplantation

Publishers Inc. NIHON IGAKUKAN

Printed in Japan

・**JCOPY** <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に(社)出版者著作権管理機構(電話03-3513-6969, FAX03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

ISBN978-4-89044-731-2
C3047 ¥2500E



9784890447312

定価(本体2,500円+税)
日本医学館



1923047025005

Contents

GUIDE 1 [要約] ~ 7 [要約]

1 腎移植後高血圧	3
2 腎移植後発症糖尿病	5
3 腎移植後脂質異常症	7
4 腎移植後高尿酸血症	9
5 腎移植後肥満・体重増加	11
6 腎移植後メタボリックシンドローム	13
7 腎移植後成長(最終身長)	15

GUIDE 1~7

1 腎移植後高血圧	19
2 腎移植後発症糖尿病	24
3 腎移植後脂質異常症	30
4 腎移植後高尿酸血症	37
5 腎移植後肥満・体重増加	43
6 腎移植後メタボリックシンドローム	46
7 腎移植後成長(最終身長)	51
参考文献	59
索引	69