

---

# 秋田大学における腎移植療法後の骨折のリスクの検討

齋藤拓郎、齋藤 満、山本竜平、奈良健平、千葉修治、神田壮平、沼倉一幸、  
成田伸太郎、井上高光、佐藤 滋\*、羽瀨友則  
秋田大学大学院医学系研究科 腎泌尿器科学講座、  
秋田大学医学部附属病院 腎疾患先端医療センター\*

## Risk factors of bone fracture after kidney transplantation at the Akita University Hospital: its impact on clinical outcomes

Takuro Saito, Mitsuru Saito, Ryohei Yamamoto, Taketoshi Nara, Shuji Chiba,  
Sohei Kanda, Kazuyuki Numakura, Shintaro Narita, Takamitsu Inoue,  
Shigeru Satoh\*, and Tomonori Habuchi  
Department of Urology, Akita University Graduate School of Medicine,  
Center for Kidney Disease and Transplantation, Akita University Hospital\*

### <緒言>

腎移植患者は健常者と比較して骨折のリスクが高いとされている<sup>1)</sup>。当院で腎移植療法を施行した患者における骨折の臨床的危険因子および骨折による移植腎予後、生命予後への影響について検討した。

### <対象と方法>

2004年7月から2014年12月までに当院で腎移植を行い、移植後1年以上経過している197例を対象とした。移植後の骨折の有無について後ろ向きに解析し、その頻度や部位、原因、臨床的関連因子、および移植成績を検討した。

当院では導入免疫抑制療法としてタクロリムス (TAC)、ミコフェノール酸モフェチル、ステロイド、バシリキシマブの4剤併用プロトコルを基本とし、免疫学的ハイリスク症例 (ABO血液型不適合、2次移植、ドナー特異的抗体陽性) では脱感作療法として抗体除去とリツキシマブ投与を追加している。2013年10月からは、mTOR (mammalian target of rapamycin) 阻害薬を移植2週間後からadd-onしてTACを減量するプロトコルを採用している (図1)。

統計処理は、骨折有り群、無し群の2群間において、背景因子の比較ではカイ二乗検定 (単変量解析) を、移植腎生着期間および患者生存期間の比較ではKaplan-Meier法で生存曲線を作成してログランク検定を用い、いずれも  $p < 0.05$  を有意と判定した。

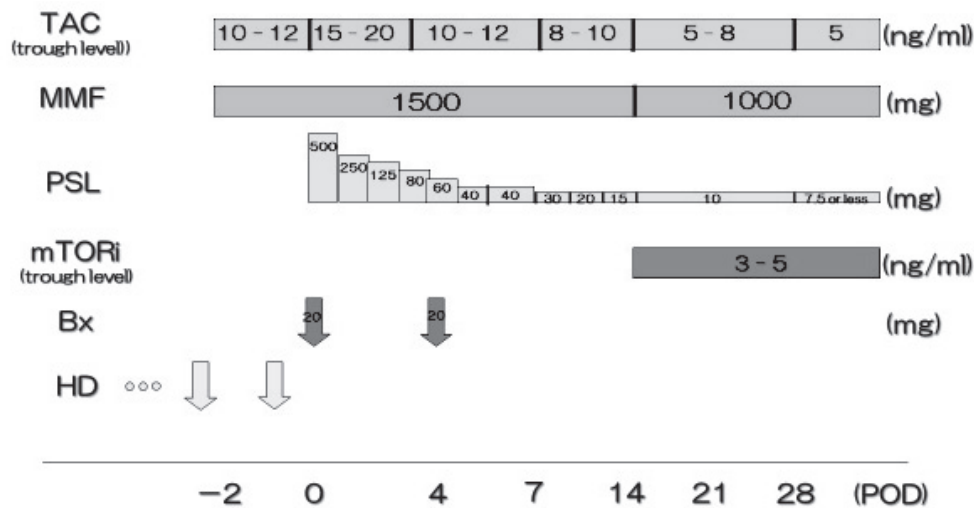


図1 当院における2013年10月以降の免疫抑制プロトコル（免疫学的リスクが通常の場合）  
TAC:タクロリムス、MMF:ミコフェノール酸モフェチル、PSL:ステロイド、mTORi:mTOR阻害薬（エベロリムス）、  
Bx:バシリキシマブ、HD:血液透析、POD:移植後経過日数。

### <結果>

対象症例の男女比は男性126例：女性71例、平均年齢は48.2±12.1歳、透析施行期間は中央値で21ヵ月（0－301ヵ月）、観察期間は中央値で67ヵ月（1－137ヵ月）であった。先行的腎移植症例は33例、免疫学的ハイリスク症例は59例であった。

197症例中20症例（10.2%：骨折あり群）に骨折を認め、移植後骨折までの平均期間は41ヶ月（1－83ヶ月）であった。骨折の部位としては、椎体骨折が5例と最も多く、他に大腿骨頸部骨折など下肢骨の骨折が多く認められた（表1）。骨折の原因としては転倒によるものが11例と最も多かった（表2）。本検討では腎移植後の骨折に関連する有意な危険因子は同定できなかったが、mTOR阻害薬非投与例、ステロイドパルス療法施行歴を有する症例は骨折しやすい傾向にあった（表3）。また、骨折の有無により移植腎生着率に有意差は見られなかった（図2）が、生命予後は有意に不良であった（ $p < 0.01$ ）（図3）。骨折群のうち6例（30%）の患者が死亡しており、死因はクリプトコッカス髄膜炎、悪性腫瘍、誤嚥性肺炎が各2例であった（表4）。

表1 腎移植レシピエントにおける移植後の骨折部位とその割合

骨折部位 n=20 (%)	
椎体骨折	5(25)
大腿骨頸部骨折	4(20)
肋骨骨折	3(15)
中足骨骨折	2(10)
足関節骨折	2(10)
鎖骨骨折	2(10)
脛骨骨折	1(5)
恥骨骨折	1(5)

表2 腎移植レシピエントにおける移植後の骨折の原因とその割合

骨折原因 n=20 (%)	
転倒	11(55)
大腿骨頭壊死	2(10)
交通事故	1(5)
歩行中	1(5)
不明	5(25)

表3 患者背景・臨床因子と骨折との関連

BMI:Body Mass Index、PEKT:先行的腎移植、mTORi:mTOR阻害薬(エベロリムス)、PSL:ステロイド。

		骨折あり (n=20)	骨折なし (n=177)	P-value
性別	男性	13	113	0.564
	女性	7	64	
年齢 (65歳≤)		3	11	0.157
BMI (25≤)		3	39	0.344
PEKT		3	30	0.560
腎炎の既往		13	117	0.551
糖尿病		5	27	0.205
血液型不適合		7	44	0.233
免疫学的リスクの有無	あり	8	51	0.215
	なし	12	126	
リツキシマブ投与の有無	あり	7	49	0.326
	なし	13	128	
mTORi投与の有無	あり	0	24	0.064
	なし	20	153	
PSLの離脱	あり	11	76	0.214
	なし	9	101	
PSLパルス		13	63	0.074
グラフトロス		2	10	0.349
死亡		6	12	0.004

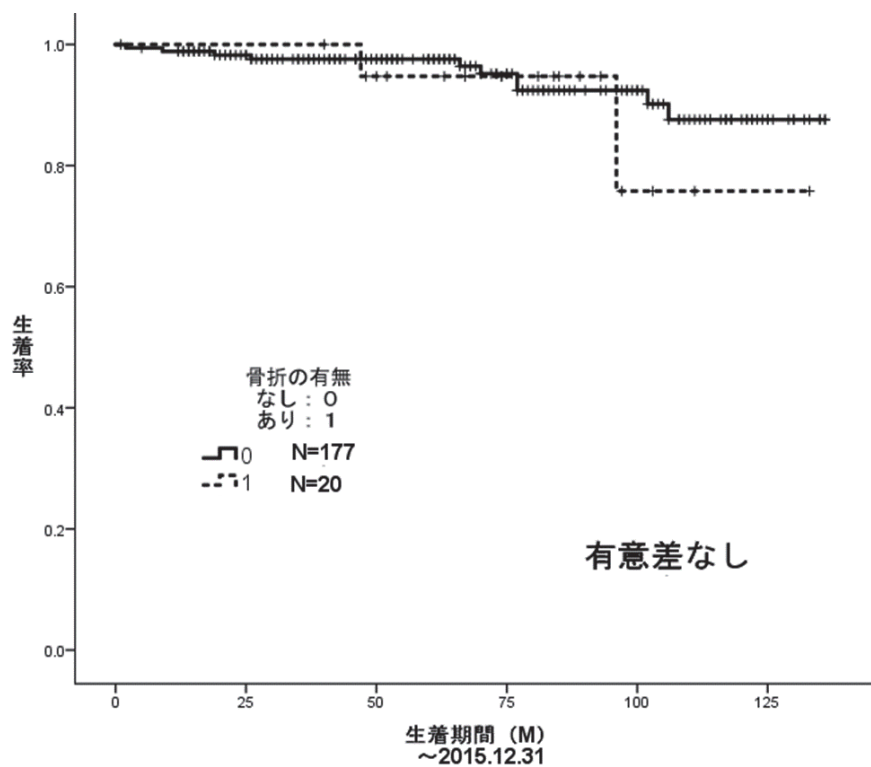


図2 腎移植後の骨折群と骨折なし群における移植腎生存期間 M: カ月

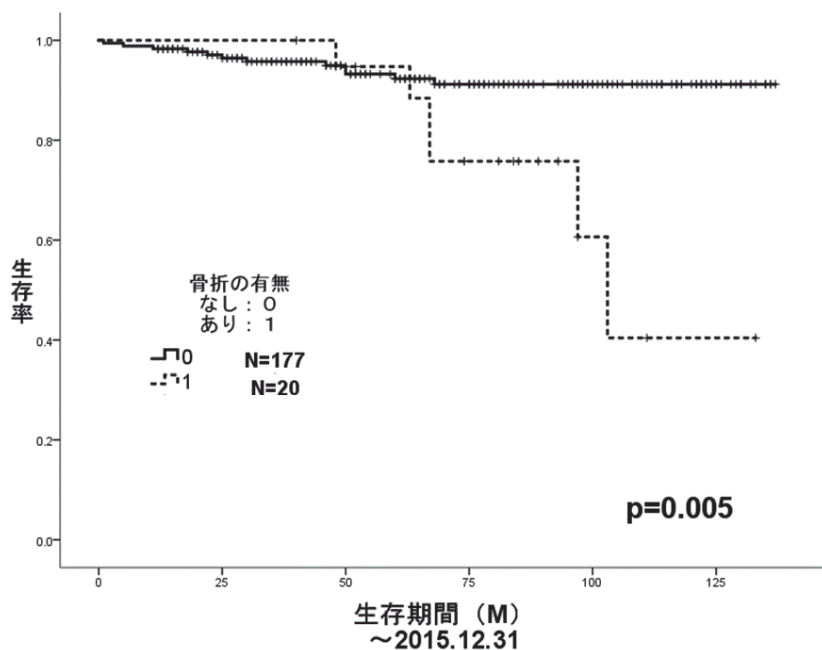


表4 腎移植後の骨折群の死因とその割合

死因 n=6 (%)	
髄膜炎	3(55)
癌死	2(33)
誤嚥性肺炎	1(17)

図3 腎移植後の骨折あり群と骨折なし群における全生存期間 M：カ月

### <考察>

腎移植レシピエントにおける骨折発症率は、1,000人年当たり7.2~128と言われ、健常者と比較すると約4倍と考えられている<sup>1)</sup>。年齢、女性、人種、糖尿病が腎移植レシピエントの骨折の危険因子とする複数の報告<sup>2-4)</sup>があるが、本検討では有意な危険因子ではなかった。また骨折とステロイドの総投与量、カルシニューリン阻害薬投与との関係は統計学的に有意ではないとの報告<sup>2)</sup>があるが、本検討ではステロイドパルス療法を施行した群で骨折しやすい傾向にあった。また、mTOR阻害薬は骨保護作用を有し、骨転移の発生を抑え骨折などの骨関連副作用の発生を減少させるとの報告がある<sup>5)</sup>。本検討でもmTOR阻害薬投与症例で骨折が少ない傾向がみられたが観察期間も短いため、更なる症例の蓄積と長期での観察が必要であろう。

本検討では骨折を経験した場合、骨折無し症例と比較して生命予後は有意に不良であった。骨折は生命予後を悪化させる因子として知られているが、本検討でも頻度が高かった椎骨や大腿骨頸部の骨折では特に死亡リスクが高くなると報告されている<sup>6,7)</sup>。荷重が大きくかかる部位の骨折により、日常活動能力が低下することで廃用症候群を生じ易くなり、誤嚥性肺炎等を併発し易くなることがその一因とされている。本検討における骨折群の死亡原因はクリプトコッカス髄膜炎、癌死、誤嚥性肺炎が各2例であった。誤嚥性肺炎の2例はいずれも廃用症候群に伴うものであったが、臨床経過から骨折と日常活動能力低下との因果関係が明らかなものは1例のみであった。一方、クリプトコッカス髄膜炎は日和見感染症であることから、この2例では相対的に過剰免疫抑制状態にあった可能性が高いが、いずれも維持免疫抑制期での骨折および感染症であり、骨折から感染症発症までの期間も長く、その因果関係は不明である。また癌死した2症例の骨折も、骨転移に伴うものではなかった。それにもかかわらず本検討で骨折が生命予後を悪化させる要因であったことは興

---

味深い。今後はbone healthへの積極的な治療介入が腎移植後の骨折の予防および生命予後の改善に影響するかなど、更なる詳細な検討が望まれる。

本検討では腎移植後の骨折の有意な危険因子を同定できなかったが、腎移植後の骨折リスクを減らすことは生命予後の延長に寄与する可能性が示唆された。今後は従来因子とは異なるバイオマーカーの探索やその評価も必要かもしれない。また、腎移植レシピエントの骨折の危険因子についての報告は、そのほとんどが海外からのものである。本邦におけるその危険因子は異なる可能性があるため、本邦での大規模データに基づいた危険因子の調査が必要と考える。

#### <結語>

当院では約10%の腎移植患者が移植後に骨折を経験していた。本検討では腎移植後の骨折に関連する有意な危険因子を同定できなかったが、腎移植後の骨折リスクを減らすことは生命予後の延長に寄与する可能性がある。

#### <参考文献>

- 1) 若杉三奈子、風間順一郎：腎移植レシピエントと骨折、腎と骨代謝 24：7-14、2011.
- 2) Vautour LM, Melton J, Clarke BL, et al.: Long-term fracture risk following renal transplantation: a population-based study. *Osteoporosis International* 15: 160-167, 2004.
- 3) Abbott KC, Oglesby RJ, Hypolite IO, et al.: Hospitalizations for Fractures after Renal Transplantation in the United States. *Annals of Epidemiology* 11: 450-457, 2001.
- 4) Nikkel LE, Hollenbeak CS, Fox EJ, et al.: Risk of Fractures After Renal Transplantation in the United States. *Transplantation* 87: 1846-1851, 2009.
- 5) Gnant M, Baselga J, Rugo HS, et al.: Effect of Everolimus on Bone Marker Levels and Progressive Disease in Bone in BOLERO-2. *J Natl Cancer Inst* 105: 654-663, 2013.
- 6) Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, et al: Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int* 11: 556-561, 2000.
- 7) Bone Risk of death persists for years after hip fracture homepage, [www.natureasia.com/ja-jp/reviews/highlight/37184](http://www.natureasia.com/ja-jp/reviews/highlight/37184)