
術前肥満が腎移植後のアウトカムに 与える影響についての検討

山本竜平、齋藤 満、藤山信弘*、青山 有、提箸隆一郎、齋藤拓郎、嘉島相輝、
小泉 淳、奈良健平、沼倉一幸、成田伸太郎、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*

Preoperative Obesity based on Body Mass Index of Kidney Transplant Recipients: Its Impact for the Clinical Outcomes

Ryohei Yamamoto, Mitsuru Saito, Nobuhiro Fujiyama*, Yu Aoyama,
Ryuichiro Sagehashi, Takuro Saito, Soki Kashima, Atsushi Koizumi,
Taketoshi Nara, Kazuyuki Numakura, Shintaro Narita, Shigeru Satoh*,
Tomonori Habuchi

Department of Urology, Akita University Graduate School of Medicine
Center for Kidney Disease and Transplantation, Akita University Hospital*

<緒言>

平成30年に厚生労働省¹⁾が発表しているデータでは、本邦における肥満者 (BMI (body mass index) $\geq 25\text{kg/m}^2$) の割合は男性32.2%、女性21.9%と報告されており、高い割合を占めている。肥満は末期腎不全のリスクであり、BMIが増加するほど末期腎不全に至る割合も高くなることが知られている²⁾。そのため末期腎不全患者では肥満を有していることが多い。末期腎不全患者の治療として、腎移植は考慮されるべき治療法であるが、肥満を有する腎移植レシピエントでは、周術期の合併症や心血管系イベントの増加が懸念される。腎移植レシピエントの術前肥満をどこまで許容してよいか、しばしば議論がなされているが明確な指針はない。そこで、今回我々は術前肥満が腎移植後アウトカムへ与える影響について検討した。

<対象と方法>

2009年11月～2021年3月までに秋田大学で生体腎移植術を施行した211名を対象とした。18歳未満と2次移植症例は除外した。WHO分類に基づき生体腎移植施行時のレシピエントBMIによって、BMI <25 (非肥満群)、 $25 \leq \text{BMI} < 30$ (肥満予備群)、BMI ≥ 30 (肥満群) の3群に分けて3群間での臨床因子・予後などを後方視的に比較検討した。

統計解析にはSPSS ver.26を使用した。群間変数の比較における有意差検定はMann-Whitney's

U testで検定し、m×n分割表はChi-Square testで検定を行った。移植腎生着分析にはKaplan-Meier解析とCox比例ハザードモデルを用いて行った。p<0.05で統計学的有意差ありとした。

<結果>

1. 患者背景

患者背景を表1に示す。レシピエントの移植時平均年齢は51±12歳、男性132例（63%）、先行的腎移植84例（40%）であった。BMIカテゴリーは、BMI<25（非肥満群）が143例（68%）、25≤BMI<30（肥満予備群）が47例（22%）、BMI≥30（肥満群）が21例（10%）であった。ドナーの平均年齢は59±10歳で、術前の平均推定糸球体濾過量（eGFR）は83±19mL/min/1.73m²と良好であった。

表1 患者背景

SD : standard deviation BMI : body mass index S-Cr : serum creatinine
eGFR : estimated glomerular filtration rate

n = 211	
レシピエント	
年齢(歳), mean ± SD	51 ± 12
性別 男性, n (%)	132 (63)
先行的腎移植, n (%)	84 (40)
透析期間(月), mean ± SD	30 ± 48
BMI (kg/m ²), mean ± SD	23.8 ± 4.5
BMI カテゴリー, n (%)	
< 25	143 (68)
25 - 29.9	47 (22)
≥ 30	21 (10)
原疾患, n (%)	
慢性糸球体腎炎	47 (22)
腎硬化症	24 (11)
糖尿病	46 (22)
IgA腎症	35 (17)
その他	59 (28)
観察期間(月), mean ± SD	66 ± 40
ドナー	
年齢(歳), mean ± SD	59 ± 10
性別 男性, n (%)	78 (37)
BMI (kg/m ²), mean ± SD	24 ± 3.9
S-Cr (mg/dL), mean ± SD	0.66 ± 0.15
eGFR (mL/min/1.73m ²), mean ± SD	83 ± 19

次にレシピエントBMIカテゴリー別の患者背景の比較を表2に示す。糖尿病の割合は、非肥満群15%、肥満予備群43%、肥満群38%で肥満予備群・肥満群で有意に高かった（p=0.012）。またドナーBMIの平均は、非肥満群で23.5±3.7、肥満予備群で25.0±3.8、肥満群で25.1±4.5であり肥満予備群・肥満群で非肥満群より有意に高かった（p=0.011）。

表2 腎移植レシピエントの術前BMI別患者背景の比較

SD : standard deviation BMI : body mass index S-Cr : serum creatinine
eGFR : estimated glomerular filtration rate

	非肥満群 (BMI < 25) n = 143	肥満予備群 (BMI 25 - 29.9) n = 47	肥満群 (BMI ≥ 30) n = 21	p-value
レシピエント				
年齢 (歳), mean ± SD	52 ± 12	53 ± 13	47 ± 11	0.120
性別 男性, n (%)	82 (57)	37 (79)	13 (62)	0.032
先行的腎移植, n (%)	59 (41)	17 (36)	10 (48)	0.672
透析期間 (月), mean ± SD	35 ± 52	17 ± 11	21 ± 34	0.536
糖尿病, n (%)	31 (15)	20 (43)	8 (38)	0.012
ABO血液型不適合, n (%)	46 (22)	10 (21)	6 (29)	0.362
ドナー				
年齢 (歳), mean ± SD	58 ± 10	59 ± 10	59 ± 10	0.378
性別 男性, n (%)	52 (36)	16 (34)	10 (48)	0.544
BMI (kg/m ²), mean ± SD	23.5 ± 3.7	25.0 ± 3.8	25.1 ± 4.5	0.011
S-Cr (mg/dL), mean ± SD	0.65 ± 0.15	0.66 ± 0.15	0.71 ± 0.14	0.209
eGFR (mL/min/1.73m ²), mean ± SD	84 ± 20	81 ± 15	78 ± 15	0.467

表3 周術期の臨床因子・合併症の比較

SD : standard deviation BMI : body mass index

	非肥満群 (BMI < 25) n = 143	肥満予備群 (BMI 25 - 29.9) n = 47	肥満群 (BMI ≥ 30) n = 21	p-value
手術時間 (分), mean ± SD	433 ± 75	456 ± 79	557 ± 77	0.003
出血量 (mL), mean ± SD	415 ± 657	433 ± 405	790 ± 1133	0.066
Delayed graft function, n (%)	2 (1)	4 (9)	4 (20)	0.001
リンパ瘻, n (%)	9 (6)	3 (6)	2 (10)	0.854
創部離開, n (%)	2 (1)	2 (4)	2 (10)	0.028
尿管膀胱吻合部トラブル, n (%)	4 (3)	1 (2)	0 (0)	0.891
薬剤性アナフィラキシー	0 (0)	1 (2)	1 (5)	0.947
その他			術後出血 1例	

* Delayed graft function : 移植後1週間以内に透析を要する状態

2. 周術期の臨床因子・合併症

周術期の臨床因子・合併症の比較を表3に示す。手術時間の平均はBMIが高い群ほど長くなり(非肥満群: 433±75分 vs. 肥満予備群: 456±79分 vs. 肥満群: 557±77分、 $p=0.003$)、出血量も多くなる傾向にあった。移植腎機能発現遅延(腎移植後1週間以内に透析療法を要する状態。Delayed Graft Function; DGF)の発症率は、非肥満群1%、肥満予備群9%、肥満群20%と、BMIが高い群ほど有意に高かった($p=0.001$)。周術期合併症では、創部離開が肥満群でその他の群と比較して有意に多かった(非肥満群1%、肥満予備群4%、肥満群10%、 $p=0.028$)。

3. 急性拒絶反応・感染症・新規糖尿病・新血管疾患の発症・移植腎機能

移植後1年までの急性拒絶反応の発症頻度は3群間で有意差を認めなかった。ウイルス感染症、細菌感染症、新規糖尿病、心血管疾患の発症頻度も3群間で差を認めなかった(表4)。

移植腎機能(S-Cr:血清クレアチニン)は、移植後1ヶ月では、非肥満群 1.34 ± 0.50 mg/dL、肥満予備群 1.67 ± 0.87 mg/dL、肥満群 1.94 ± 1.12 mg/dLと、BMIが高い群ほど不良であった($p = 0.003$)。しかし、移植後1年では肥満予備群、肥満群で腎機能の改善がみられ3群間での差は消失していた。

表4 急性拒絶反応・感染症・移植腎機能

CMV: Cytomegalovirus BKV: BK polyoma virus VZV: Varicella-Zoster virus
S-Cr: serum creatinine SD: standard deviation

	非肥満群 (BMI < 25) n = 143	肥満予備群 (BMI 25 - 29.9) n = 47	肥満群 (BMI ≥ 30) n = 21	p-value
急性拒絶反応 (術後1年まで), n (%)	44 (31)	15 (32)	7 (33)	0.974
CMV感染, n (%)	48 (34)	8 (17)	3 (14)	0.068
BKV感染, n (%)	10 (7)	0 (0)	0 (0)	0.143
VZV感染, n (%)	21 (15)	2 (4)	2 (10)	0.141
細菌感染, n (%)	32 (22)	4 (9)	2 (10)	0.057
新規糖尿病, n (%)	18 (13)	3 (6)	2 (10)	0.485
心血管疾患, n (%)	14 (10)	4 (9)	2 (10)	0.801
移植腎機能				
S-Cr at 1month (mg/dL), mean ± SD	1.34 ± 0.50	1.67 ± 0.87	1.94 ± 1.12	0.003
S-Cr at 1year (mg/dL), mean ± SD	1.36 ± 0.60	1.39 ± 0.39	1.48 ± 0.56	0.380

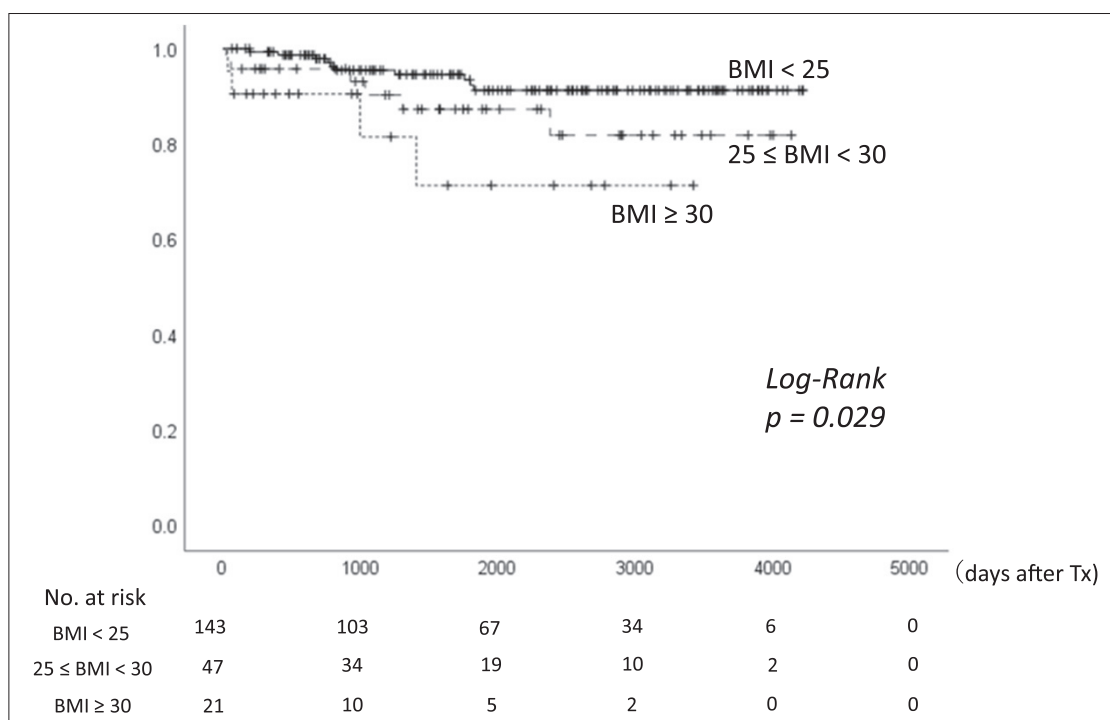


図1 レシピエント術前BMI別移植腎生着率 (Kaplan-Meier解析)

BMI: body mass index Tx: kidney transplantation

4. 移植腎予後

移植腎生着率のKaplan-Meier曲線を図1に示す。移植腎生着率は非肥満群、肥満予備群、肥満群の順番でBMIが高い群ほど低くなっていた ($p=0.029$)。移植腎廃絶の危険因子の検討(表5)では、単変量解析で「BMIが高い群」のみがHR2.094 (95%CI: 1.182-3.708、 $p=0.011$)で有意な危険因子であった。しかし、多変量解析では「BMIが高い群」も含め独立した危険因子を認めなかった。

表5 移植腎廃絶の危険因子の検討

HR: hazard ratio CI: confidence interval BMI: Body Mass Index CMV: cytomegalovirus

	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95% CI	p-value	HR	95% CI	p-value
レシピエント						
年齢 (< 60 vs. ≥ 60)	0.896	0.340 - 2.359	0.824	0.845	0.302 - 2.363	0.749
性別 (女性 vs. 男性)	0.786	0.472 - 1.310	0.355			
BMI (25未満 vs. 25-29.9 vs. 30以上)	2.094	1.182 - 3.708	0.011	1.876	0.983 - 3.580	0.056
糖尿病 (no vs. yes)	1.868	0.751 - 4.649	0.179	1.489	0.554 - 4.002	0.430
血液型不適合 (no vs. yes)	1.852	0.745 - 4.605	0.185			
急性拒絶反応 (no vs. yes)	1.331	0.524 - 3.381	0.548	1.183	0.457 - 3.065	0.729
CMV感染 (no vs. yes)	1.205	0.489 - 2.967	0.685			
ドナー						
年齢 (< 60 vs. ≥ 60)	0.970	0.930 - 1.012	0.156			
性別 (女性 vs. 男性)	1.493	0.860 - 2.592	0.154			
BMI (< 25 vs. ≥ 25)	1.962	0.797 - 4.828	0.144	1.508	0.577 - 3.940	0.402

<考察>

肥満を有する腎移植レシピエントでは、周術期の合併症や心血管疾患の増加、そして移植腎生着率の悪化が懸念される。術前肥満レシピエントをどこまで許容して良いか、については明確な指針が無く各施設の判断に委ねられている。399の腎移植施設へのアンケート調査の報告では、63%の施設で「腎移植の適応としてのBMIカットオフ値」を設定していると回答していた³⁾。

本研究では肥満群 (BMI \geq 30) で、腎移植後の心血管疾患発症率の増加は認めなかったものの、手術時間の延長、創部離開の増加、DGFの増加を認めた。肥満群の移植腎機能は、術後1ヶ月の時点ではDGFが多いことも影響してか非肥満群と比較して有意に不良であったが、術後1年の時点では腎機能の改善を認めており、腎機能の差は消失していた。しかしながら、移植腎廃絶の危険因子の検討では、単変量解析ではあるが「BMIが高い群」が有意な危険因子であったこと、Kaplan-Meier解析による移植腎生着率の検討では、非肥満群>肥満予備群>肥満群の順となっていたことなどから、レシピエントの術前肥満は移植腎予後に負の影響を与える因子である可能性が示唆された。

術前肥満レシピエントについて検討したメタアナリシスの報告でも、BMI \geq 30は、本研究と同様にDGF発症の危険因子である可能性が示されている⁴⁾。肥満レシピエントでDGFが増える理由

として、手術時間延長に伴う移植腎の阻血時間延長、周術期合併症の増加、インスリンの過剰分泌によりカテコラミン分泌が亢進し血管攣縮を来しやすいこと、凝固系が亢進していること、などが挙げられている⁵⁾。DGFは移植腎への炎症細胞浸潤を引き起こし、さらには移植腎の長期生着に悪影響を及ぼすことが知られている⁶⁾。肥満レシピエントでは、術前から積極的に減量して肥満を解消することがDGFの減少、ひいては移植腎の長期生着へと繋がる可能性があると考えられる。

また、本研究では、レシピエントが肥満であった場合、ドナーも肥満である傾向を認め、同じ食生活などの生活習慣が影響していると推察される。ドナー肥満もDGFのリスクファクターであるという報告⁷⁾もあることから、今後は肥満レシピエントのみではなく肥満ドナーに対しても術前から十分に指導して減量を図っていくことを検討していきたい。

一方で、患者個々で背景が異なり、体重の減量が困難なレシピエントもいること、また、肥満の末期腎不全患者でも、腎移植施行例の方が血液透析継続例と比較し生命予後が良好との報告⁸⁾もあることから、肥満という因子のみで腎移植の適応外とするのではなく、個々の症例の状況を熟慮し腎移植施行の可否を慎重に判断していく必要があると考えられる。

<結語>

術前肥満を有する腎移植レシピエントではDGFの頻度が高く、移植腎予後に悪影響を与えている可能性があり注意が必要である。

<利益相反>

利益相反 (COI) : 開示すべきもの無し。

<参考文献>

- 1) 平成30年国民健康・栄養調査結果の概要 厚生労働省
- 2) Iseki K, Ikemiya Y, Kinjo K, et al. : Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int* 65: 1870-1876, 2004.
- 3) Stenvinkel P, Ikizler TA, Mallamaci F, et al. : Obesity and nephrology: results of a knowledge and practice pattern survey. *Nephrol Dial Transplant* 4: 99-104, 2013.
- 4) Hill CJ, Courtney AE, Cardwell CR, et al. : Recipient obesity and outcomes after kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 30: 1403-1411, 2015.
- 5) Molnar MZ, Kovesdy CP, Mucsi I, et al. : Higher recipient body mass index is associated with post-transplant delayed kidney graft function. *Kidney Int* 80: 218-224, 2011.
- 6) Yarlaga SG, Coca SG, Formica RN Jr, et al. : Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 24: 1039-1047, 2009.

-
- 7) Weissenbacher A, Jara M, Ulmer H, et al. : Recipient and donor body mass index as important risk factors for delayed kidney graft function. *Transplantation* 93: 524-529, 2012.
 - 8) Gill JS, Lan J, Dong J, et al. : The survival benefit of kidney transplantation in obese patients. *Am J Transplant* 13: 2083-2090, 2013.