

# 当院での腎移植後大腿骨頭壊死症の近年の動向

林 成樹、後藤 毅、齊藤正純、石田雅史、山本浩基、上島圭一郎、久保俊一

(京都府立医科大学大学院医学研究科 運動器機能再生外科学)

近藤享子、福島若葉 (大阪市立大学大学院医学研究科 都市医学講座・公衆衛生学)

免疫抑制療法の進歩によって腎移植後大腿骨頭壊死症(osteonecrosis of the femoral head: ONFH)の発生率が低下しているとされている。当院でも抗 CD25 モノクローナル抗体であるバシリキシマブ導入後、術後 2 週のステロイド投与量が減少し、ONFH 発生率が低下していることを平成 25 年度研究報告書で報告した。本研究では近年の当院での腎移植後 ONFH 発生に対する MRI スクリーニングの結果について報告する。1988 年 1 月から 2016 年 12 月の間に腎移植術を施行した症例に対して、術後 2 週間までのステロイド投与量、術後 2 週間までの体重あたりのステロイド投与量、年齢、性別、急性拒絶反応の有無、移植腎の種類および免疫抑制剤の種類、併用免疫抑制剤のうち、ミゾリピンが ONFH 発生リスクを低下させる傾向を認めた。

## 1. 研究目的

免疫抑制療法の進歩によって腎移植後大腿骨頭壊死症(osteonecrosis of the femoral head: ONFH)の発生率が低下しているとされている<sup>1)</sup>。当院でも抗 CD25 モノクローナル抗体であるバシリキシマブ導入後、術後 2 週のステロイド投与量が減少し、ONFH 発生率が低下していることを平成 25 年度研究報告書で報告した。しかし、近年でも ONFH の発生が散見されている。

本研究の目的は腎移植後 ONFH 発生の近年の動向および併用免疫抑制剤との関連を検討することである。

## 2. 研究方法

### A. 対象

1988 年 1 月から 2016 年 12 月の間に京都府立医科大学移植外科で腎移植術を施行された 696 例のうち、15 歳未満の症例、複数回腎移植を受けた患者を除外し、追跡調査できた 469 例(追跡率:67.4%)を対象とした。男性が 297 例、女性が 172 例、移植時の年齢は 15~73 歳(平均 41.7 歳)であった。ONFH 発生の有無は腎移植後 6 か月後に撮像した MRI で判断し

た。

### B. 解析項目

調査項目は 年間の腎移植数と ONFH 発生数および免疫抑制療法の変遷、免疫抑制療法と ONFH 発生数および ONFH 発生の関連因子とした。ONFH 発生の関連因子として、術後 2 週間のステロイド投与量(PSL2w)、術後 2 週間の体重あたりのステロイド投与量(PSL2w/wg)、移植時の年齢(age)、性別(sex)、急性拒絶反応(AR)の有無、術前透析(pre)の有無、移植腎の種類(死体腎/生体腎)および併用免疫抑制剤の種類(タクロリムス(FK)、シクロスポリン(CsA)、プレドニソン(Mz)、セルセプト(MMF)およびシムレクト(Basi)の 5 剤)について解析した。術後 2 週間のステロイド投与量と術後 2 週間の体重あたりのステロイド投与量については過去の報告<sup>2)</sup>にならって各群の症例が等しくなるように低用量群、中用量群および高用量群の 3 群に分けて解析した。

### C. 統計解析

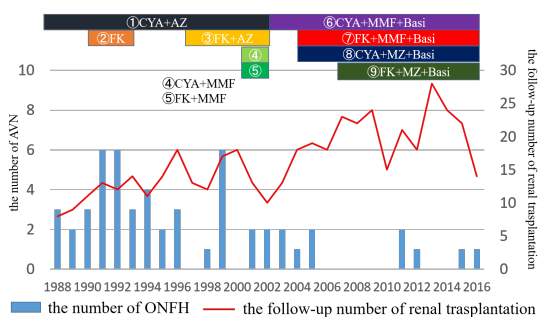
統計学的有意差の検討にはロジスティック回帰モデルを用い、単変量および多変量解析を行った。単変量解析では crude odds ratio(crude OR)を、多変量解析では他の検討項目で調整した adjusted odds

ratio (adjusted OR) を算出し、95%信頼区間(95%CI)で有意差を判定した。統計解析には SAS software Ver.9.4 を用いて行った。

### 3. 研究結果

年間の腎移植数と ONFH 発生数および免疫抑制療法の変遷

当院で追跡可能であった腎移植数と ONFH 発生数および免疫抑制療法の変遷を提示する(図 1)。2000 年に MMF が導入され、2002 年に Basi が導入された。2000 年以後 ONFH 発生数が減少し、さらに Basi 導入後減少している。2011 年以降年に 1 例程度の ONFH 発生を認める。現在は FK+Mz + Basi か CYA + Mz + Basi のプロトコルがよく使われている。



(図 1)年間の腎移植数と ONFH 発生数および免疫抑制療法の変遷

#### 免疫抑制療法と ONFH 発生数

免疫抑制療法と ONFH 発生数を提示する(表 1)。ONFH 発生数は 469 例中 53 例で発生率は 11.3%であった。Basi 導入前の ONFH 発生率は 18.9%であり、導入後 3.8%であった。

(表 1)併用免疫抑制療法と ONFH 発生数

併用免疫抑制療法	症例数	ONFH(+)	発生率	
①CYA+Az	94	29	30.9±4.8%	18.9%
②FK	8	2	25±15.3%	
③FK+Az	24	2	8.3±5.6%	
④CYA+MMF	48	2	4.2±2.8%	
⑤FK+MMF	40	6	15±5.6%	
⑥CYA+MMF+Basi	23	4	17.4±7.9%	3.8%
⑦FK+MMF+Basi	15	0	0%	
⑧CYA+Mz+Basi	96	2	2.1±1.5%	
⑨FK+Mz+Basi	105	3	2.9±1.6%	

#### ONFH 発生の関連因子

術後 2 週のスステロイド投与量を 520mg 以下の低用量群、520mg より多く 560mg 以下の中用量群と 560mg より多い高用量群にわけた。ONFH 発生率は

各群でそれぞれ 4.2%、10.3%および 24.0%であり、ステロイド投与量の増加にともない発生率は上昇していた。

ステロイド投与量と ONFH 発生リスクについては、低用量群に対して中用量群では有意差は確認できなかったが、高用量群で有意に ONFH 発生リスクが上昇していた。Trend P は統計学的に有意であり、ステロイド投与量と ONFH の発生には量・反応関係を認めた(表 2)。

(表 2) 術後 2 週のスステロイド投与量と ONFH 発生の関連

	Crude OR (95%CI)	Adjusted OR (95%CI)
低用量群 PSL2w ≤ 520	1	1
中用量群 520 < PSL2w ≤ 560	2.65 (0.94-7.50)	1.17 (0.32-4.31)
高用量群 560 < PSL2w	7.25* (3.55-14.80)	3.24* (1.17-8.91)

(Trend p<0.001) (Trend p=0.007) \* P<0.05

Model included PSL2w, sex, age, AR, pre, donor, FK, CYA, MMF, Mz and Basi

術後 2 週のスステロイド投与量は 8.90mg/kg 以下の低用量群、8.90mg/kg より多く 11.00mg/kg 以下の中用量群と 11.00mg/kg より多い高用量群にわけた。ONFH 発生率は各群でそれぞれ 8.3%、7.7%および 17.2%であり、高用量群で発生率が高かった。

体重あたりのステロイド投与量と ONFH 発生の関連については、各投与量群間で有意差はなかった(表 3)。

(表 3) 術後 2 週のスステロイド投与量と ONFH 発生の関連

	Crude OR (95%CI)	Adjusted OR (95%CI)
低用量群 PSL2w ≤ 8.90	1	1
中用量群 8.90 < PSL2w ≤ 11.0	0.92 (0.41-2.09)	0.68 (0.28-1.63)
高用量群 11.0 < PSL2w	2.29* (1.13-4.61)	1.09 (0.45-2.66)

(Trend p=0.01) (Trend p=0.78)

\* P<0.05

Model included PSL2w/kg, sex, age, AR, pre, donor, FK, CYA, MMF, Mz and Basi

移植時の年齢、性別、急性拒絶反応の有無、人工透析の有無、移植腎の種類および併用免疫抑制剤の種類それぞれと ONFH 発生の間には統計学的に有意な関連を認めなかった(表 4)。

(表 4) 移植時年齢、性別、急性拒絶反応の有無、移植腎の種類および術前透析の有無と ONFH 発生の関連

	Crude OR (95%CI)	Adjusted OR (95%CI)
age per one year	1.00 (0.98-1.02)	1.03 (1.00-1.05)
sex	0.82 (0.45-1.52)	0.91 (0.47-1.75)
AR	1.16 (0.56-2.42)	0.79 (0.35-1.77)
移植腎	0.32* (0.14-0.76)	1.00 (0.38-2.64)
pre	4.3* (1.30-13.99)	1.87 (0.53-6.66)

Model included PSL2w, sex, age, AR, pre, donor, FK, CYA, MMF, Mz and Basi  
age per one year: 年齢が1つ上がることのOR  
sex: 男性に対する女性のOR  
AR: 急性拒絶反応なしに対するありのOR  
移植腎: 死体腎に対する生体腎のOR  
pre: 術前透析なしに対するありのOR

併用免疫抑制剤の種類と ONFH 発生の関連では単変量解析において CYA は ONFH 発生リスクを上昇させ、FK、MMF、Mz および Basi は ONFH 発生のリスクを低下させていた。しかし、多変量解析では有意な関連は認めなかった。Mz は  $p=0.06$  と ONFH 発生を低下させる傾向を認めた(表 5)。

(表 5)併用免疫抑制剤の種類と ONFH 発生の関連

	Crude OR (95%CI)	Adjusted OR (95%CI)	
タクロリムス FK	0.44* (0.23-0.82)	0.50 (0.06-4.42)	
シクロスポリン CYA	2.10* (1.10-3.98)	0.65 (0.07-6.15)	
ミコフェノール酸モフェテル MMF	0.41* (0.21-0.83)	0.49 (0.22-1.11)	
プレドニン Mz	0.24* (0.12-0.48)	0.41** (0.16-1.04)	* $P<0.05$ ** $P=0.06$
バシリキシマブ Basi	0.18* (0.08-0.37)	0.62 (0.20-1.93)	

Model included PSL2w, sex, age, AR, pre, donor, FK, CYA, MMF, Mz and Basi

#### 4. 考察

免疫抑制療法の進歩によって ONFH の発生率が低下したという報告があるが、本研究でも MMF 導入以前が PSL2w 600mg、MMF 導入後から Basi 導入までが 550mg PSL2w < 600mg、および Basi 導入後 PSL2w = 520mg であり、術後 2 週のスレロイド投与量の減少に伴って ONFH 発生リスクは低下した。

CYA より FK のほうが ONFH 発生リスクが低いという報告もある<sup>3)</sup>が、本研究では単変量解析で FK のほうが ONFH 発生リスクを低下させた。しかし、多変量解析では CYA と FK の間に有意差はなかった。

併用免疫抑制剤の中で単変量解析では FK、MMF、Mz、および Basi が ONFH 発生リスクを低下させた。多変量解析では Mz が ONFH 発生リスクを低下させる傾向を認めた。MMF と Mz はどちらも de novo 経路に依存しているリンパ系細胞の増殖を選択的に抑制し、液性及び細胞性免疫応答を低下させる薬剤である。MMF と Mz の相違点としては CMV 感染が Mz のほうが有意に少ないことがあげられる<sup>4)</sup>。今後、術後 CMV 感染と ONFH 発生の関連についても調査を追加継続したいと考えている。

#### 5. 結論

- 1) 近年の当院での腎移植後 ONFH の発生動向について報告した。
- 2) 術後 2 週間の総ステロイド投与量のみが ONFH 発生に関連していた。
- 3) 併用免疫抑制剤では Mz が ONFH 発生リスクを低下させる傾向を認めた。

#### 6. 研究発表

##### 1. 論文発表

該当がある場合ご記入いただき、段落番号を振ってください。段落番号は書式 箇条書きと段落番号 段落番号で設定可能です。

##### 2. 学会発表

- 1) 林 成樹, 齊藤正純, 上島圭一郎, 山本浩基, 下村征史, 池上 徹, 後藤 毅, 石田雅史, 藤岡幹浩, 久保俊一. 腎移植における併用免疫抑制剤とステロイド関連大腿骨頭壊死症発生の関係-抗 CD25 モノクローナル抗体使用群内での検討-. 第 45 回日本股関節学会、名古屋、2018.10.27
- 2) 林 成樹, 齊藤正純, 上島圭一郎, 山本浩基, 山田 学, 大東昌史, 後藤 毅, 石田雅史, 藤岡幹浩, 久保俊一. 腎移植における併用免疫抑制剤とステロイド関連大腿骨頭壊死症発生の関係-低用量ステロイド投与群内での検討-. 第 45 回日本股関節学会、名古屋、2018.10.27

#### 7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得  
なし
2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

8. **参考文献**

- 1) Abbott KC, KoV J, Bohem EM, et al. Maintenance immunosuppression use and the associated risk of avascular necrosis after kidney transplantation in the United States. *Transplantation*. 2005; 79:330-336
- 2) 後藤 毅, 藤岡幹浩, 齊藤正純, 栗林正明, 上島圭一郎, 久保俊一, 福島若葉, 廣田良夫: 腎移植後早期における特発性大腿骨頭壊死症発生の危険因子. 骨・関節系調査研究班特発性大腿骨頭壊死症調査研究分科会平成 22 年度報告書. 2011:68-70
- 3) Sakai T, Sugano N, Kokado Y, Takahara S, Ohzono K, Yoshikawa H. Tacrolimus may be associated with lower osteonecrosis rates after renal transplantation. *Clin Orthop Relat Res*. 2003; 415:163-170
- 4) Yoshimura N, Ushigome H, Akioka K, Nobori S, Suzuki T, Sakai K, Okamoto M. The beneficial effect of high-dose mizoribine combined with cyclosporine, basiliximab, and corticosteroids on CMV infection in renal transplant recipients. *Clin Exp Nephrol*. 2013 Feb;17(1):127-33.