

3. 分担研究報告

課題 4

腎移植患者の足・下肢病の状態、 重症化状態への進行状態の実態比較

・聖マリア病院 外科統括部長 谷口 雅彦（責）

【はじめに】

慢性腎不全の原因として、現在最も多いのが糖尿病である。昨今食生活の欧米化に伴い我が国の糖尿病の罹患率が増加を続け 2008 年の厚生労働省による日本の推定糖尿病患者数は 1,870 万人とされている。その結果、糖尿病性腎症も年々増加し、2017 年には透析導入者の 42.5%を占め、慢性透析患者全体の 39.0%を占めるまでになった [1]。

糖尿病の代表的な合併症である血管病変は、心筋梗塞や脳梗塞、さらには重症下肢虚血など、患者の生命を脅かす合併症となり得る。糖尿病によって末期腎不全から透析導入となり、その後も末期腎不全の種々の合併症により動脈硬化が進展する。他方、もう一つの腎代替療法である腎移植を受けると透析療法より血管病変の進行は遅くなり、その結果透析療法より患者の生命予後を改善するとの欧米のデータがある [2, 3]。しかし、本邦の透析療法の成績は世界で群を抜くものである一方で、未だ透析と腎移植を比較したデータはなく、同様に血管病変の一型である足病の重症化予防として、腎移植の有用性を検討した研究はない。

【目的】

糖尿病性末期腎不全患者において、足病とその治療介入の程度を生体腎移植症例と透析症例の 2 群間にて多施設共同・後ろ向き観察研究にて比較検討し、足病重症化予防としての腎移植の有用性を検討する。

【期待される効果】

糖尿病性末期腎不全患者において、重症化の一疾患である足病に対する予防策として、透析治療に対する腎移植の有用性が実証されれば、糖尿病、あるいは腎不全全般に対する重症化予防としての腎移植の有用性を証明することに繋がる。すでに透析治療と比し、腎移植は医療経済的に国の負担軽減につながることは証明されていることから、本研究は医療経済的にも、国民の QOL の面においても極めてその意義は大きい。

【対象と方法】

対象施設

日本移植学会に所属している生体腎移植実施施設、
ならびに日本足病・下肢救済学会からの協力依頼を受諾した人工透析実施施設

研究対象患者

対象施設にて、2011年～2013年に下記診療を行った患者を対象とする。

A. 移植群：糖尿病性腎症にて生体腎移植を行った患者＝156例

B. 非移植群：糖尿病性腎症にて透析を行った患者＝210例

<選択基準>

①2011年～2013年に糖尿病性腎症にて生体腎移植を行った患者

2011年～2013年に糖尿病性腎症にて透析治療中の患者

②対象年齢30歳以上70歳以下

③2型糖尿病患者

上記2群間比較で、2010年から2016年までの7年間で primary endpoint を生存率
ならびに足病の治療介入として下記検討項目を含めた統計解析を行う。

検討項目：

- ・年齢（2016年末現在）
- ・性別
- ・糖尿病罹病期間（2016年末現在）
- ・内服薬
- ・透析期間（2016年末現在）
- ・合併症の有無と時期（心疾患、脳血管疾患に起因する疾患とそれ以外）
- ・生存/死亡
- ・足病の状態
- ・足病の治療時期と内容

【検討内容】

糖尿病性末期腎不全患者が腎移植を受けた場合の治療介入による足病の発生頻度、
ならびに累積生存率を調査し、透析療法と比較した腎移植の足病重症化予防の有用性
を検討する。

【結果】

1) 移植群 156 例、透析群 210 例の比較検討

	腎移植群 (N=156)	透析群 (N=210)
年齢	56.8±10.0	59.9±7.6
性別(M/F)	71.2%(111/45)	76.2%(160/50)
透析期間(月)	31.8±47.0 12[0-36]	64.0±51.9 54[25.8-90]
心・脳血管疾患既往	11.5%(18/138)	18.1%(38/172)
下肢切断既往	0%(0/156)	1.0%(2/208)
潰瘍有無	2.6%(4/152)	7.6%(16/194)
降圧薬有無	77.6%(121/34)	87.6%(184/26)
HbA1c	6.5±1.2(N=154)	6.0±1.1(N=205)
Ca	9.5±7.7	8.6±0.7
P	5.3±1.7(N=150)	5.3±1.3

2) プロペンシティブスコアを用いたマッチングによる比較検討

上記の移植群 156 例、透析群 210 例の比較検討において、患者背景を揃えるべく、プロペンシティブスコアを用いた 1:1 でマッチングを行った。

マッチング項目は①年齢、②性別、③透析期間、④下肢切断既往、⑤PAD 既往（潰瘍の有無）、⑥心・脳血管疾患既往、⑦降圧剤使用の有無、⑧HbA1c 値、⑨Ca 値、⑩P 値

の順で行った。“腎移植実行”列を目的変数として、10のマッチング項目でロジスティック解析を行い、プロペンシテイスコアを算出した。Caliper 係数 0.25 としてマッチングを行った。マッチング作業は JMP14.0(SAS, 2018)を用いた

	腎移植群 (N=109)	透析群 (N=109)
年齢	58.9±9.3	58.5±8.2
性別(M/F)	76.1%(83/26)	74.3%(81/28)
透析期間(月)	34.3±40.4 12[12-48]	36.2±30.7 30[11-54]
心・脳血管疾患既往	13.8%(15/94)	14.7%(16/93)
下肢切断既往	0%(0/109)	1.0%(1/108)
潰瘍有無	2.8%(3/106)	5.5%(6/103)
降圧薬有無	73.4%(80/29)	88.1%(96/13)
HbA1c	6.4±1.2(N=108)	6.1±1.1(N=107)
Ca	9.7±9.2	8.6±0.7
P	5.3±1.6	5.3±1.3

3) 生存期間分析

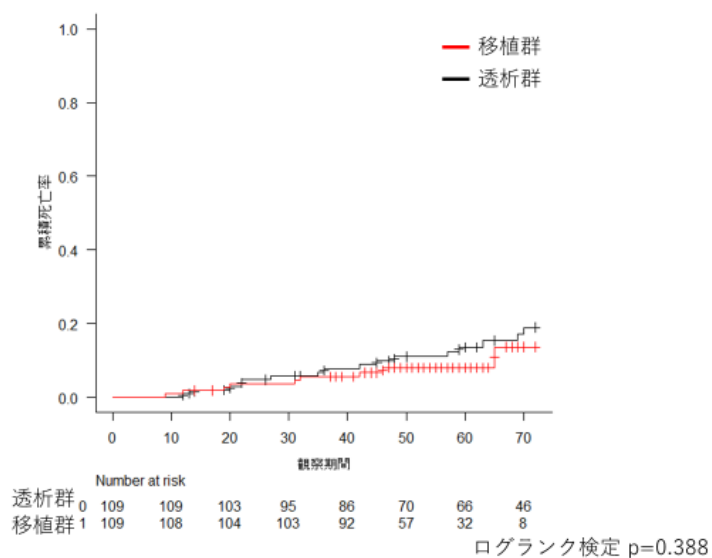
上記プロペンシテイスコアを用いてマッチングを行った腎移植群 109 例と透析群 109 例において、下記 5 項目に関して Kaplan-Meier 法による生存分析を行い、比較検討した

- 1) 累積死亡率（全死因）
- 2) 心疾患・脳血管疾患による死亡率（心・脳血管以外の死亡を競合リスクとして解析）
- 3) 足血行再建率（足切断を競合リスクとして解析した）

- 4) 足切断率（足血行再建を競合リスクとして解析した）
- 5) 足治療率（血行再建+切断）

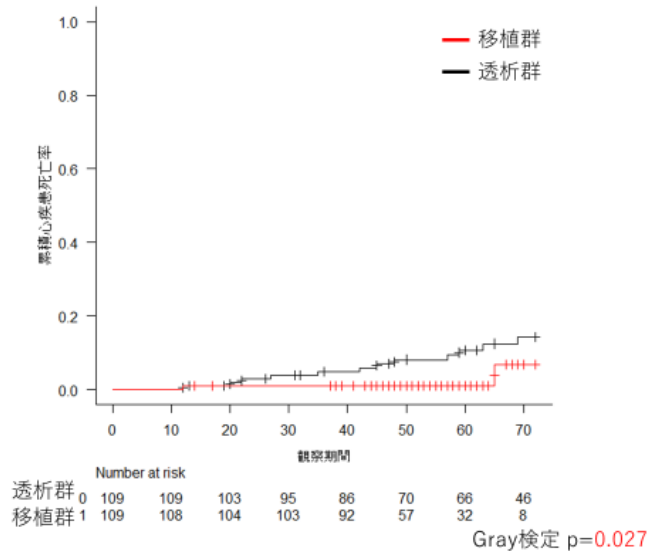
移植群と透析群の比較において、累積死亡率には有意差を認めなかったが、心疾患・脳血管疾患による死亡率は有意差を認めた（ $p=0.027$ ）。足病の治療率に関しては、足血行再建率、足切断率、足治療（再建+切断）率、いずれも有意差を認めなかった。

群別に見た累積死亡率（男女N=218）



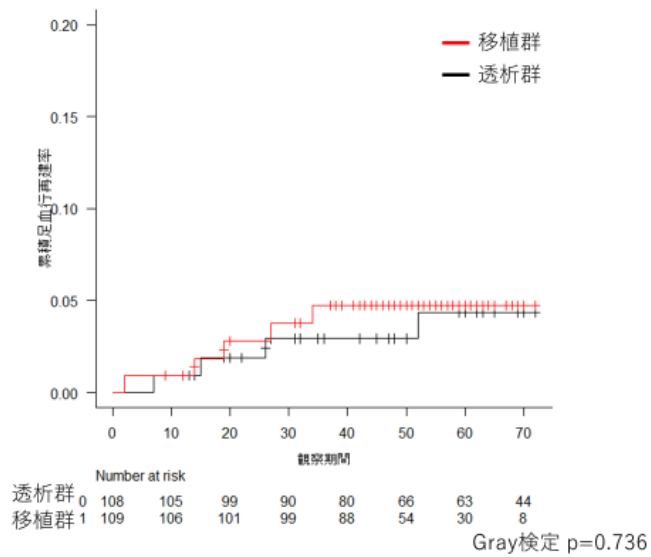
群別に見た累積心疾患・脳血管疾患死亡率（男女N=218）

心疾患・脳血管疾患以外の死亡を競合リスクとして解析を行った



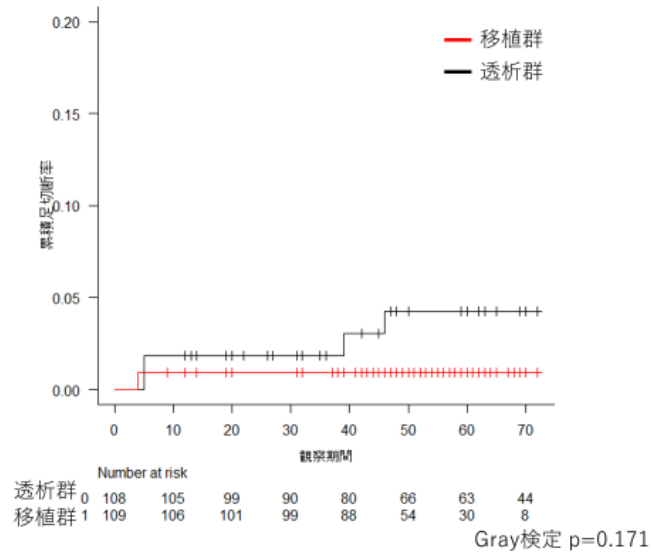
群別に見た累積足血行再建率（男女N=217）

足切断を競合リスクとして解析を行った

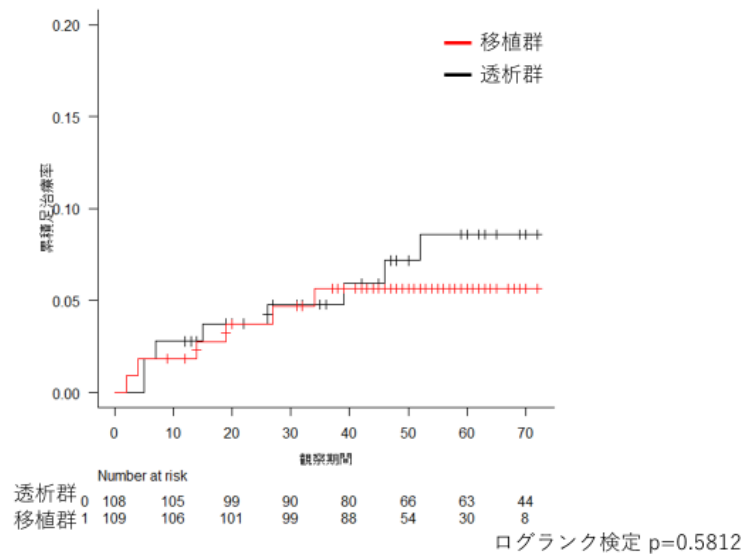


群別に見た累積足切断率（男女N=217）

足血行再建を競合リスクとして解析を行った



群別に見た累積足治療(再建+切断)率（男女N=217）



4) 比例ハザード解析

プロペンシティスコアを用いてマッチングを行った腎移植群 109 例と透析群 109 例において、下記 5 種のそれぞれの目的変数に対して、11 の説明変数を Stepwise 法で説明変数を厳選した。ただし、年齢・性別・透析期間・移植群 or 透析群の 4 変数は強制投入とした。

目的変数

- 1) 死亡 (全死因)
- 2) 心疾患・脳血管疾患による死亡 (心・脳血管疾患以外の死亡を競合リスクとした)
- 3) 足血行再建 (足切断を競合リスクとして解析)
- 4) 足切断 (足血行再建を競合リスクとして解析)
- 5) 足治療 (血行再建+切断)

説明変数

- ①年齢、②性別、③透析期間、④下肢切断既往、
- ⑤PAD 既往 (潰瘍の有無)、⑥心・脳血管疾患既往、
- ⑦降圧剤使用の有無、⑧HbA1c 値、⑨Ca 値、⑩P 値
- ⑪移植群 or 透析群

死亡に対する比例ハザード解析においては、移植群と透析群には差がなかったものの、心疾患・脳血管疾患による死亡に対する比例ハザード比は透析群 1 に対して移植群 0.192 と有意差をもって移植群が低かった (p=0.045)。足病の治療に関しては、足血行再建、足切断、足治療 (再建+切断) のいずれも両群間で有意差を認めなかった。

死亡をイベントとした比例ハザード解析

Cox 比例ハザード回帰

	HR	95%CI	P-value
移植群	0.670	0.279-1.610	0.370
透析群	1		

心疾患・脳血管疾患死亡をイベントとした比例ハザード解析

Fine-Gray 比例ハザード回帰

	HR	95%CI	P-value
移植群	0.192	0.038-0.962	0.045
透析群	1		

足血行再建をイベントとした比例ハザード解析

Fine-Gray比例ハザード回帰

	HR	95%CI	P-value
移植群	1.538	0.382-6.195	0.540
透析群	1		

足切断をイベントとした比例ハザード解析

Fine-Gray比例ハザード回帰

	HR	95%CI	P-value
移植群	0.346	0.029-4.092	0.400
透析群	1		

足治療（再建+切断）をイベントとした比例ハザード解析

Fine-Gray比例ハザード回帰

	HR	95%CI	P-value
移植群	0.985	0.322-3.017	0.979
透析群	1		

【考察】

1. 糖尿病性腎症における腎移植と透析療法の生命予後比較

本邦において、これまで糖尿病性腎症における腎移植と透析療法の成績を比較した研究はなかった。ただこれまでの透析、腎移植それぞれの死亡原因を見ると、いずれも心・血管疾患と脳血管障害で全体の約 1/3 近くを占める[1, 4]。これは移植後も動脈硬化疾患が生命予後を規定していることに変わりないことを示唆している。しかし欧米では、移植によって透析での死亡リスクを 47%減らせるとする報告[2]など、腎移植は透析療法と比較し、良好な生命予後と QOL の改善をもたらすことが知られていた。今回の本研究で、本邦で初めて、糖尿病患者において腎移植は透析療法と比較し、心疾患・脳血管疾患など透析による動脈硬化による死亡リスクを減らすメリットがあることが証明された。しかもこれまでの欧米の報告[5]は、移植待機期間中に移植を受けた症例と移植を受けられず透析を余儀なくされた症例の比較検討の結果であり、患者背景は統一されていなかった。しかし本研究はプロペンシティブスコアにて患者背景を統一させ、一定期間における腎移植の介入が透析を継続することより動脈硬化による死亡リスクを減らす

ことを証明したものであり、腎移植の動脈硬化による死亡リスク減少という重症化予防効果を示した世界初の報告である。移植医療が一般的である欧米と違って、圧倒的に透析治療が多く、かつ世界に群を抜いて質が高い透析技術を持つ日本において、透析療法と比較して腎移植の効果を明らかにしたことは非常に意義深い。

他方、死亡率全般に関しては移植群、透析群で有意な差は認められなかった。これは移植群においては感染症と悪性新生物が未だ重要な死亡原因になっていることに起因していると考えられる。これは移植後の免疫抑制療法によるものであり、未だ我が国における移植後の死因の約 1/3 (32.4%) を占めると言われている[4]。今後、移植の分野において免疫抑制療法の副作用としての感染症、悪性新生物に対するさらなる対策が必要と考える。

2. 腎移植と透析療法の足病に対する予後比較

先と同様、日本で足病に対する腎移植の効果を示した研究は皆無である。しかしながら、透析後に腎移植を行った症例と先行的腎移植を行った症例では、前者において動脈硬化性疾患が多いという報告があることから[6]、動脈硬化性疾患である足病においても、腎移植の効果は十分期待できることは想像に難くない。しかし今回の研究では移植群と透析群の比較では、足血行再建率、切断率、治療（再建+切断）率、いずれも差はなかった。これは腎移植後も動脈硬化が増悪する中で、follow up 期間が最大 6 年間という短期で両群を比較していること、また上記の如く最大の重症化の末路である心疾患・脳血管障害による死亡率に差があることも影響していると考えられる。

3. 末期腎不全患者に対する腎代替療法としての献腎移植推進の必要性

本研究班では、足病重症化予防策としての献腎移植推進を進めているが、国の現状から未だ問題は解決されていない。平成 30 年度改定において、末期腎不全に対する腎代替療法のオプション提示として、腎移植が加わり、腎移植の推進に係る取り組みの実績が必要となった。日本臨床腎移植学会（2019 年 2 月開催）で報告された 2018 年の腎移植実績報告によると、2018 年 1 年間の腎移植総数は 1855 例（生体腎移植 1673 例、献腎移植 182 例）と 2017 年より 113 例の増加を認めた。特に生体腎移植は前年比で 129 例の増加であった。他方、献腎移植は前年比で 16 例減少していた。今回の研究結果から、糖尿病、あるいは末期腎不全に対する重症化予防としての腎移植の有用性は明白となった。本研究班として改めて、医療経済的にも、国民の QOL の面においても早急な献腎移植推進、さらにはそのための臓器提供推進を切に希望する。

【今年度の成果】

1. 第10回日本下肢救済・足病学会学術集会における「理事長企画シンポジウム：合併症を含む足病重症化予防に資する診療評価を目指して」において、「足病に対する腎移植の効果～糖尿病性末期腎不全における腎移植患者の足病重症化の実態調査～」を報告し、糖尿病性末期腎不全に対する生体腎移植の実情について報告した。

<協力移植施設>

東京女子医科大学 泌尿器科

秋田大学 腎疾患先端医療センター

地域医療機能推進機構 仙台病院 移植外科

新潟大学 腎泌尿器病態分野

東邦大学 大森病院 腎センター

北里大学 先端医療領域開発部門臓器移植・再生医療学

名古屋第二赤十字病院 移植外科・内分泌外科

奈良県立医科大学 泌尿器科学

広島大学 応用生命科学部門 消化器・移植外科学

九州大学 臨床・腫瘍外科

参考文献

1. わが国の慢性透析療法の現状 (2017年12月31日現在). 日本透析療法学会雑誌. 2018;51(12):699-766.
2. Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Hanson JA, Kaplan B. Exponentially increased risk of infectious death in older renal transplant recipients. *Kidney international*. 2001;59(4):1539-43.
3. Rao PS, Merion RM, Ashby VB, Port FK, Wolfe RA, Kayler LK. Renal transplantation in elderly patients older than 70 years of age: results from the Scientific Registry of Transplant Recipients. *Transplantation*. 2007;83(8):1069-74.
4. 八木澤 隆, 三重野 牧, 市丸 直, 森田 研, 中村 道, 堀田 記 et al. 腎移植臨床登録集計報告(2018)2017年実施症例の集計報告と追跡調査結果. *移植*. 2018;53(2-3):89-108.
5. Wolfe RA, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*. 341: 1725-30, 1999
6. 林田有史. 他 生体腎移植成績に及ぼす透析期間の影響. *臨床腎移植学会雑誌* 1(1): 50-54, 2013