



腎移植レシピエントと骨折

若杉三奈子* 風間順一郎**

要旨 腎移植レシピエントにおける骨折発症率は1,000人年当り7.2~128, 大腿骨頸部骨折に限れば2.96~3.3と報告されている。この数字は、一般住民と比べると約4倍であり、透析患者と比べた場合には、差がないという報告と、1.34倍高いという報告がある。骨折発症の危険因子には、年齢、女性、人種(白人)、糖尿病などがある。ただし、多くの報告は米国からのものであり、対象患者は白人の割合が高い。一般住民の検討で、日本人は白人よりも大腿骨頸部骨折発症率が約半分と少ないことが明らかになっており、日本の腎移植レシピエントでは、異なった発症率や危険因子である可能性が十分考えられる。日本の腎移植レシピエントのために、日本独自の調査研究が必要である。

〈Key point〉

はじめに

腎移植レシピエントでは、骨折が多いのだろうか。また、どのような患者で、骨折の危険性が高いのだろうか。本稿では、腎移植レシピエントにおける骨折発症率とその危険因子について、現在あるデータを基に述べる。

I. 骨折発症率

定義や測定方法

腎移植レシピエントにおける骨折発症率は1,000人年当り7.2~128, 大腿骨頸部骨折に限れば2.96~3.3と報告されている(表1, 2)。数字に幅がある理由として、骨折の定義や測定方法が報告によって異なることがあげられる。症状のある骨折のみのこともあれば、無症候性の骨折もカウントしている論文、あるいは、外傷性骨折や癌の転移による病的骨折も含む論文もある。入院した骨折のみの場合もあれば、外来データもすべて含む論文もある。これらの違いに

Key words: 腎移植, レシピエント, 骨折, 発症率, 危険因子

*新潟大学教育研究院医歯学系臓器連関研究センター (〒951-8510 新潟市中央区旭町通1番町757番地)

**新潟大学医歯学総合病院血液浄化部

表1 腎移植レシピエントにおける骨折発症率の報告

著者, 年, 文献番号	国, 施設 または データベース	移植年	腎移植後平均 フォローアップ 期間 (SD)	研究参加者									アウトカム			その他
				属性	人数 (人)	女性 (%)	平均年齢 (SD)(歳)	平均 BMI (SD)	人種 (%)	生体腎 (%)	糖尿病 (%)	移植前平均 透析歴(SD)	骨折の定義と 測定法	骨折数	発症率 (/1000人年)	
Vautour LM, et al 2004 ¹⁾	米国 Rochester 疫学 プロジェクト	1965年1月1日～ 1995年12月31日	106年 (74) 最長25日 最長33年	KT (腎移植 9例含む)	86	31.0	38.3 (14.8)	NA	白人 92	39.0	1型 29 2型 6	1.7年 (2.6)	全骨折 (外来 データ含む) 病歴と放射線 科診断レポート	117 外傷性, 病的骨折 も含む	128 [95%CI 106～154]	SIR 4.8 [95% CI 3.6～6.4] 小児も含む
Abbott KC, et al 2001 ²⁾	米国 USRDS	1994年7月1日～ 1997年6月30日	1.65年 (1.14)	KT (腎移植 2500例* 含む)	33,479	39.8	42.9*	骨折群 24.74 非骨折群 25.43	白人 75.6 アフリカ系 アメリカ人 22.1*	29.1*	25.3*	骨折群 1.93年 (1.53) 非骨折群 1.57年 (1.46)	入院した全骨折 (病的骨折 は除外) USRDS 入院 ファイル, ICD-9コード	379	7.2 男性 6.90 女性 9.93	SIR 4.59 [95% CI 3.29～6.31] 部位別 大腿骨頭部 34.8% 足首・下肢 17.7% 骨盤 8.3% 椎体 5.3%
Stehman-Breen CO, et al 2000 ³⁾	米国 USRDS DMMS-1	1993年12月～ 1996年12月	2.86年	HD PD KT	4,952	48.3	59.7 (15.6)	24.8 (5.91)	白人 52.1 黒人 39.8 その他 8.1	NA	37.0	NA	大腿骨頭部骨折 USRDS 入院 ファイル, ICD-9コード	103 内訳 HD 95 PD 1 KT 4	HD 7.91 PD 3.47 KT 2.96	SIR (白人のみの計算) 男性: 3.17 [95% CI 2.04～4.93] 女性: 4.11 [95% CI 2.96～5.73] HD に対する KT の 相対リスク 1.01 倍 [95% CI 0.35～2.88]
Grotz WH, et al 1994 ⁴⁾	ドイツ Freiburg 大学	1974～1993年	63カ月 (53)	KT	100	46.0	44 (13)	NA	NA	NA	NA	49カ月 (43)	全骨折 診療録と質問 紙	17	32 [†]	生まれてから腎移植 前までの発症率 9/1,000 人年 血液透析開始から腎 移植前までの発症率 12/1,000 人年
Ball AM, et al 2002 ⁵⁾	米国 USRDS	1990年1月1日～ 1999年12月31日	3.1年 [‡] (314,767 人年)	HD PD KT	101,039	40.6	<40歳 37.3% 40～54歳 39.9% 55～70歳 23.4%	NA	白人 63.2 黒人 29.2 その他 7.6	NA	30.0	<3カ月 32.8% 3～12カ月 37.0% 12カ月< 30.2%	大腿骨頭部骨折 USRDS 入院 ファイル, ICD-9コード	971 待機患者 29	KT 33 待機患者 2.9	待機患者 (透析患者) に対する KT の相対 リスクは, 1.34 [95% CI 1.12～1.61] モデル計算上は, 移植 後 630 日で同等になる

SD: 標準偏差, NA: not available, HD: 血液透析患者, PD: 腹膜透析患者, KT: 腎移植レシピエント

*: 論文データ (Table 2) より筆者が計算した.
[†]: 椎体骨折は計算に含まれていない (発症時点が不明なことが多いため).
[‡]: 論文データより, 筆者が計算した.

表2 腎移植レシピエントにおける骨折発症に関連する要因の報告と、日本の腎移植の現状について

著者、年、文献番号	国、施設またはデータベース	移植年	腎移植後平均フォローアップ期間 (SD)	研究参加者									アウトカム			骨折に関連のあった要因など
				属性	人数 (人)	女性 (%)	平均年齢 (SD)(歳)	平均 BMI (SD)	人種 (%)	生体腎 (%)	糖尿病 (%)	移植前平均透析歴 (SD)	骨折の定義と測定法	骨折数	発症率 (100人年)	
Nisbeth U, et al 1999 ^{a)}	スウェーデン Uppsala 大学病院	NA (23年間とあるのみ)	6.6年	KT	193	399 ^{a)}	50.9 ^{a)}	25 ^{a)}	NA	NA	18.1 ^{a)}	NA	全骨折 診療録と質問紙	58	NA	1型糖尿病, 女性
Conley E, et al 2008 ^{b)}	米国 Wisconsin 大学	1998~2006年	3.72年 (1.65 ^{c)})	KT	554	422 ^{d)}	46.3 ^{d)}	26.2 ^{d)}	NA	生体腎 201件 献腎 241件 豚腎 113件	1型 ^{e)} 25.6 2型 ^{e)} 10.6	15.5カ月 ^{f)}	全骨折 問診による	72	72 ^{d)}	1型糖尿病, 大腿骨頸部 BMD(負), IL-2 アンタゴニストの使用, γ-GT, 尿蛋白/Cr 比
Nikkel LE, et al 2009 ^{g)}	米国 USRDS	1988~1998年	NA	KT	68,814	397 ^{h)}	43.6 ^{h)}	25.3 ^{h)}	白人 73.4 ^{h)}	22.6 ^{h)}	25.8 ^{h)}	NA	全骨折 (外傷性も含む) ICD-9コード	17,914 うち移植後5年以内 15,470 (86.36%)	NA	女性, 年齢, 白人, 献腎, 糖尿病, 急性拒絶反応あり, 移植前の透析療法あり, HLA ミスマッチ, dual induction ^{h)}
O'Shaughnessy EA, et al 2002 ^{b)}	米国 Minneapolis, Hennepin County Medical Center	1963年2月13日~2000年5月26日	6.5年 (5.4)	KT	1,442	41.2	NA	BMI>30 は 13.2%	NA	NA	1型 17.3 2型 8.5	NA	全骨折 (外傷性も含む) 診療録と電話骨折部位別に検討 1. 下肢・足骨折 2. 椎体骨折 (無症候性含む) 3. 大腿骨頸部	1回以上の骨折 300 複数の骨折 101	NA	1. 女性, 1型 DM, 椎体骨折の既往, 1986年以後の移植, 糸球体腎炎(負) 2. 年齢, 女性で46~60歳, 腎移植後の年齢 3. 年齢, 3回以上の急性拒絶反応
日本の腎移植の現状																
日本臨床腎移植学会 2009 ¹²⁾	日本	2008年	—	KT (豚腎同時7例, 肝腎同時1例を含む)	1,176	37.3 ¹⁾	48.2 ¹⁾	NA	日本人 99.0 日本人以外の東洋人 0.8 白人 0.2	82.5	1型** 24 2型** 11.8	60年 ¹¹⁾	—	—	—	実施報告 1,201例のうち症例登録票の回収は 1,176例 (回収率 98%)

SD: 標準偏差, NA: not available, KT: 腎移植レシピエント

*: 論文データ (Table 1) より筆者が計算した. †: 論文データ (Table 1) より筆者が計算した. ‡: 論文データ (Table 1) より筆者が計算した.

§: dual induction: メチルプレドニゾンと抗体ベース (抗 CD3 抗体, 抗リンパ球グロブリン, あるいは, 抗胸腺細胞グロブリン) の両者併用による初期療法.

¶: 論文データ (表 3) より筆者が計算した. **: 論文データ (表 9) より筆者が計算した. ††: 論文データ (表 11) より筆者が計算した.

腎移植後の経過年数
研究参加者の違い

より、アウトカムである骨折数は大きく異なってくる。さらに腎移植後の経過年数の長さや、研究参加者の違い（男女比、人種、糖尿病の割合など）もアウトカムである骨折数に影響してくる。そのため、それらの違いを考慮して、発症率の数字を見る必要がある。

さて、この腎移植レシピエントにおける骨折発症率がはたして多いのか、一般住民、および透析患者と比較した論文を以下に紹介する。なお、以下に引用した論文は、すべて後ろ向きコホート研究であった。

1. 一般住民との比較

標準化発症率比 (SIR)

一般住民と腎移植レシピエントでは性別や年齢の分布が異なるため、骨折発症率の数字を単純に比較することはできない。そのため、性別、年齢などを調整した標準化発症率比 (standardized incidence ratio; 以下、SIR と略す) を求め、比較を行う。たとえば、SIR が 1 の場合、両群における発症率は等しく、2 の場合は、2 倍の発症率である。

入院・外来を含めた全骨折で検討した報告では、一般住民に対する腎移植レシピエントの SIR は 4.8 [95%信頼区間 (confidence interval; CI) 3.6~6.4] と高く、また部位別でみると椎体骨骨折が 23.1 (12.3~40) ともっとも高かった¹⁾。

入院を要した骨折に限った報告でも、一般住民に対する腎移植レシピエントの SIR は 4.59 (95%CI 3.29~6.31) であった²⁾。

さらに、大腿骨頸部骨折に限った報告³⁾でも、一般住民に対する腎移植レシピエントの SIR は、男性で 3.17 (95%CI 2.04~4.93)、女性で 4.11 (2.96~5.73) であった (白人のみの計算)。

以上より、腎移植レシピエントでは、同じ年齢・性別・人種の一般住民と比べて、おおよそ 4 倍の骨折発症率であると考えられる。

2. 透析患者との比較

1) 同一個人内での比較

診療録からの情報と標準的質問紙を用いて、調査時点までの全生涯における骨折数を調べた報告では、1,000 人年当りの骨折発症率は、生まれてから腎移植前までは 9、血液透析開始から腎移植前までは 12、そして、腎移植後は 32 であった⁴⁾。

これらの数字を単純に比較すると、透析導入前<血液透析期<腎移植後の順で骨折発症率が高いように思える。しかし、骨折発症率に大きな影響を与える年齢も、透析導入前<血液透析期<腎移植後の順であること、また調査方法に

よる影響（昔の骨折ほど忘れていた可能性）も否定できない。そのため、これだけで腎移植レシピエントのほうが透析患者よりも骨折発症率が高いとはいえない。

2) 血液透析患者、腹膜透析患者との比較

米国腎臓病データシステム（the United States Renal Data System；USRDS）の Dialysis Morbidity and Mortality Study Wave 1（DMMS-1）データを用いて、血液透析患者、腹膜透析患者、および腎移植レシピエントにおける大腿骨頸部骨折の発症を比較した報告では、1,000人年当りの骨折発症率は、血液透析患者 7.91、腹膜透析患者 3.47、腎移植レシピエント 2.96であった³⁾。これらの数字に統計学的な有意差はなく、年齢、性別、人種で補正した血液透析患者に対する腎移植レシピエントの骨折発症率比は 1.01（95%CI 0.35～2.88）であり、両群間の骨折発症率に差はないと結論づけられている。

ただし、この論文では、血液透析患者のフォローアップ期間が 12,014人年であるのに対し、腎移植レシピエントは 1,351人年と少なく、また骨折件数も 4件と少なかったため、両群間の差を検出できるだけの十分な検出力が不足していた可能性がある。さらに、この報告では、透析患者と腎移植レシピエントで健康状態に大きな差があり、そのままでは比較可能性がないことが考えられる。すなわち、なんらかの理由で腎移植ができないような人が透析患者として残っているとすれば、それらと腎移植レシピエントとの比較を行っても、もともとの健康状態が違いすぎるために、透析療法あるいは腎移植という治療法の違いによる影響よりも、より大きな影響を骨折発症率に与えている可能性がある。

3) 腎移植待機患者との比較

透析患者で、かつ腎移植待機患者を対象とした報告⁵⁾は、この影響が考慮されている。この報告では、1,000人年当りの骨折発症率は透析患者 2.9であるのに対し、腎移植レシピエントは 3.3であった⁵⁾。年齢、性別、人種、糖尿病性腎症、移植までの透析期間、移植後の期間で補正した骨折発症の相対リスクは 1.34（95%CI 1.12～1.61）と、腎移植レシピエントのほうが透析患者よりも骨折発症率が統計学的に有意に高いことを示している。ただし、腎移植後1カ月が経過するごとに1%ずつ骨折リスクが低下すると計算されたことから、移植後しばらくは腎移植レシピエントのほうが骨折発症率は高いが、計算上、腎移植後 630日で透析患者と腎移植レシピエントの骨折リスクは同等になる⁵⁾。

移植後の年数が経過するほど、骨折発症率は低くなるという報告はほかにもあり〔移植後～5年は 5.7倍（95%CI 3.9～8.2）、5～10年は 5.0（2.8～8.5）、10年以上は 2.3（0.8～5.5）〕¹⁾、調査を行う期間によって、結果が異なってくる可

十分な検出力

比較可能性

腎移植後の経過年数

能性がある。

以上より、現在ある報告は少ないが、腎移植レシピエントでは透析患者よりもやや高い骨折発症率であるのかもしれない。ただし、腎移植後の経過年数によってその発症率比が異なってくる可能性がある。

3. 保存期慢性腎臓病患者との比較

それでは、保存期慢性腎臓病患者と比べた場合はどうだろうか。残念ながら、報告を見つけることができず、現時点では不明である。

II. 骨折発症に関係する危険因子

腎移植レシピエントで、骨折を発症した人とならない人では、何が違うのだろうか。その危険因子については以下の報告がある。

年齢
女性
人種（白人）
糖尿病
原疾患が糸球体腎炎

年齢^{1), 2), 8)}、女性^{2), 6), 8), 9)}、人種（白人）^{2), 8)}、糖尿病^{1), 2), 8)}（1型^{6), 7), 9)}、2型⁹⁾）については、複数の報告があり、関連があると考えられる。

骨折発症に保護的に働いていた要因として、原疾患が糸球体腎炎^{2), 8), 9)}、腎移植時の身体活動度が高いこと¹⁾の報告がある。

報告論文数は少ないが、腎移植前の透析療法の有無^{2), 8)}、副甲状腺摘出術の既往⁴⁾、尿蛋白/クレアチニン比⁷⁾、IL-2アンタゴニストの使用⁷⁾、献腎移植⁸⁾、急性拒絶反応⁸⁾、HLAミスマッチ⁸⁾、メチルプレドニゾロンと抗体ベース（抗CD3抗体、抗リンパ球グロブリン、あるいは、抗胸腺細胞グロブリン）の両者併用による初期療法⁸⁾、移植時期（1986年以前に比べ、以後が高い）⁹⁾が危険因子として報告されている。

骨折の既往^{1), 2), 9)}、腎移植までの透析年数^{1), 2)}、骨密度（大腿骨頸部^{4), 7)}、腰椎^{4), 7)}）、BMI^{1), 8), 9)}もしくは体重²⁾、腎移植後の期間^{1), 4), 5), 9)}については、有意であったという報告もそうでなかったという報告もある。

また、ステロイドの総投与量および平均1日投与量¹⁾、閉経¹⁾、喫煙¹⁾、拒絶反応の回数¹⁾、二次性副甲状腺機能亢進症に関連する病態や転倒¹⁾、タクロリムス¹⁾、シクロスポリン¹⁾、アルミニウム製剤使用の有無¹⁾、腎移植平均1.2年後の血清カルシウム値⁷⁾、血清アルカリフォスファターゼ値⁷⁾、ビスホスホネート製剤の使用⁷⁾、冷阻血時間⁸⁾については、統計学的に有意ではなかったと報告されている。

しかし、これらはいずれも報告が少なく、また、いずれも観察研究であり、結果に影響を与えるバイアスの存在がないわけではないため、関連があるともないともまだいえない。今後の検討が必要である。

おわりに

腎移植レシピエントにおける骨折発症率について、一般住民、透析患者と比較し、さらに骨折の危険因子について、現在あるデータを基に述べた。しかし、引用した論文のほとんどは米国からのものであり、対象患者は白人の割合が高い。一般住民の検討で、日本人は白人よりも大腿骨頸部骨折発症が約半分と少ないことが明らかになっている¹⁰⁾。一方で、椎体骨折の有病率は日本人のほうが多いという報告もある¹¹⁾。日本人の腎移植レシピエントでは、異なった発症率や危険因子である可能性が十分考えられる。さらに、日本では米国に比べて、移植前の透析歴が長く（平均6.0年）、生体腎の割合が高い（82.5%）（表2）¹²⁾。そのため、日本の腎移植レシピエントにおける骨折が、はたして同様の結果なのかは、誰にもわからない。日本の腎移植レシピエントのために、日本独自の調査研究が必要である。

日本独自の調査研究

文 献

- 1) Vautour LM, Melton LJ 3rd, Clarke BL, et al : Long-term fracture risk following renal transplantation : a population-based study. *Osteoporos Int* 15 : 160-167, 2004
- 2) Abbott KC, Oglesby RJ, Hypolite IO, et al : Hospitalizations for fractures after renal transplantation in the United States. *Ann Epidemiol* 11 : 450-457, 2001
- 3) Stehman-Breen CO, Sherrard DJ, Alem AM, et al : Risk factors for hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 58 : 2200-2205, 2000
- 4) Grotz WH, Mundinger FA, Gugel B, et al : Bone fracture and osteodensitometry with dual energy X-ray absorptiometry in kidney transplant recipients. *Transplantation* 58 : 912-915, 1994
- 5) Ball AM, Gillen DL, Sherrard D, et al : Risk of hip fracture among dialysis and renal transplant recipients. *JAMA* 288 : 3014-3018, 2002
- 6) Nisbeth U, Lindh E, Ljunghall S, et al : Increased fracture rate in diabetes mellitus and females after renal transplantation. *Transplantation* 67 : 1218-1222, 1999
- 7) Conley E, Muth B, Samaniego M, et al : Bisphosphonates and bone fractures in long-term kidney transplant recipients. *Transplantation* 86 : 231-237, 2008
- 8) Nikkel LE, Hollenbeak CS, Fox EJ, et al : Risk of fractures after renal transplantation in the United States. *Transplantation* 87 : 1846-1851, 2009
- 9) O'Shaughnessy EA, Dahl DC, Smith CL, et al : Risk factors for fractures in kidney transplantation. *Transplantation* 74 : 362-366, 2002
- 10) Hagino H, Yamamoto K, Ohshiro H, et al : Changing incidence of hip, distal radius, and proximal humerus fractures in Tottori Prefecture, Japan. *Bone* 24 : 265-270, 1999
- 11) Ross PD, Fujiwara S, Huang C, et al : Vertebral fracture prevalence in women in Hiroshima compared to Caucasians or Japanese in the US. *Int J Epidemiol* 24 : 1171-1177, 1995
- 12) 日本臨床腎移植学会 : 腎移植臨床登録集計報告(2009)-2 2008年実施症例の集計報告(2). *移植* 44 : 548-558, 2009

Summary

Bone fractures in kidney transplant recipients

Minako Wakasugi*, Junichiro James Kazama**

The incidence of bone fracture events is unacceptably high in kidney transplant recipients. Several studies have documented approximately a 4-fold increase in bone fracture incidence in kidney transplant recipients compared to the general population. Compared to dialysis patients, one study documented that kidney transplant recipients had a similar risk of bone fractures, while another found that kidney transplantation recipients had a 34% greater risk of hip fractures. The factors associated with risk of bone fractures have not been thoroughly understood. Several studies have shown that older age, female gender, race (Caucasian), and the prevalence of diabetes mellitus lead to an increased risk of bone fractures. Most of the

retrospective studies concerning bone fractures in kidney transplant recipients, however, have been conducted in the United States. Those studies include few Asian people. It is well known that hip fracture incidence in the Japanese population is much lower than that in Caucasians. Little is known about bone fractures in Japanese kidney transplant recipients. We must research the incidence of bone fracture events and the factors associated with risk of bone fractures in Japan in order to improve the quality of life for kidney transplant recipients in Japan.

Key words : kidney transplantation, recipient, bone fractures, incidence, risk factors

* Center for the Inter-organ Communication Research, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

** Blood Purification Center, Niigata University Medical and Dental Hospital

人工腎臓用粉末型透析用剤

処方せん医薬品 (注意-医師等の処方せんにより使用すること)

キンダリー®透析剤2E

キンダリー®透析剤3E

	剤 型	製 品 名	電 解 質 組 成 (mEq/L)							ブドウ糖 (mg/dL)	セ ッ ト 内 容
			Na ⁺	K ⁺	Ca ⁺⁺	Mg ⁺⁺	Cl ⁻	CH ₃ COO ⁻	HCO ₃ ⁻		
重炭酸型透析用剤	粉 末 型	キンダリー透析剤2E	140.0	2.0	3.0	1.0	110.0	8.0	30.0	100.0	(A 剤: 2,856g) (B 剤: 882g) ×3
		キンダリー透析剤3E	140.0	2.0	2.5	1.0	114.5	8.0	25.0	150.0	(A 剤: 3,120g) (B 剤: 735g) ×3

◇効能・効果、用法・用量及び使用上の注意についてはそれぞれの添付文書をご参照下さい。

〔資料請求先〕 扶桑薬品工業株式会社 研究開発センター 学術部門
〒536-8523 大阪市城東区森之宮二丁目3番30号

2009年1月作成

薬価基準収載品

 扶桑薬品工業株式会社