

氏名	しみず としひろ 清水 俊洋
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 800 号
学位授与年月日	令和 3 年 2 月 16 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学位論文名	腎移植後の尿路感染症の発症に寄与する因子の解析
論文審査委員	(委員長) 教授 齋藤 修 (委員) 准教授 金井 孝裕 准教授 宮川 友明

## 論文内容の要旨

### 1 研究目的

腎移植後の尿路感染症の発症に関係する予測因子は、文献によって発生頻度や発症原因が異なり、一定の見解が得られていない。その理由は、使用される免疫抑制薬の違いや周術期に使用される予防的抗生物質と投与期間を含めた術後管理の違い、さらに尿路感染症の定義の違い等によるものと考えられる。腎移植後の尿路感染症の予測因子を解明し術後管理方法を検討することは、腎移植後患者のグラフトを守り、さらには生活の質の向上につながると考えられ、臨床学的に重要であると考えた。

この研究の目的は、腎移植後に発症する尿路感染症の予測因子となりうる基礎疾患や患者の状況を解明し、尿路感染症の原因となる起炎菌を明らかにすることで、尿路感染症発症を予防するための適切な腎移植後管理について検討するものである。

### 2 考察

2013 年 1 月から 2018 年 12 月まで自治医科大学附属病院で腎移植手術を施行された 18 歳以上の 182 人を対象に、後ろ向きコホート研究を行った。観察期間は腎移植手術後から 2020 年 1 月 1 日までとした。腎移植後の尿路感染症発症の有無を主要なアウトカムとし、尿路感染症(Urinary Tract Infection: UTI) を発症した UTI 群と尿路感染症を発症しなかった非 UTI 群の 2 群に分類し比較検討した。本研究では、排尿時違和感や排尿時痛、頻尿症状、残尿感、発熱を含めた泌尿器系症状を有し、かつ尿培養検査で起炎菌が検出された場合に尿路感染症と定義した。

統計分析は、統計ソフト EZR および JMP<sup>®</sup>を使用した。腎移植後で初回の尿路感染症発症までの期間 (UTI フリーサバイバル) は、 Kaplan-Meier 曲線を使用し評価した。尿路感染症発症の予測因子を提示するために、検討因子について単変量解析を行い、その中で有意であった因子を Cox 比例ハザードモデルを用いた重回帰分析とステップワイズ法による順位相関係数算出を施行した。尿路感染症発症の予測因子として算出された項目については、 Kaplan-Meier 曲線を使用しログランク検定を施行した。 p 値は 0.05 以下を有意とした。

### 3 研究成果

#### ・対象患者の背景

2013年1月から2018年12月まで腎移植手術を受けた182人のうち、163名が適格であると判断し背景因子を比較検討した。観察期間中に尿路感染症を発症したUTI群は41名(25.2%)、尿路感染症を発症しなかった非UTI群は122名(74.8%)であった。観察期間の中央値は1393日(最短29日、最長2534日)であった。

UTI群と非UTI群の2群の比較検討において尿路感染症発症に関係のある項目は、女性、腎移植時の年齢、透析年数、腎移植時の尿管ステント留置の有無、フォーリーカテーテル再留置、腎移植後1ヵ月間の無症候性白血球尿の有無、最大尿意容量、腎移植1ヵ月後の血清アルブミン値であった。

腎機能について、腎移植後1ヵ月・3ヵ月・6ヵ月・12ヵ月の血清クレアチニン値を両群で比較した。両群ともいずれの時期においても血清クレアチニン値の中央値は1.1-1.2 mg/mlであり有意差は認められなかった。

・腎移植後フォーリーカテーテル再留置、膀胱容量150 ml未満、腎移植1ヵ月後の血清アルブミン値4.0g/dl未満は尿路感染症発症の予測因子である

UTI群と非UTI群を比較し有意差が認められた項目を、Cox比例ハザードモデルを用いた重回帰分析とステップワイズ法による順位相関係数算出を施行したところ、フォーリーカテーテル再留置を要した患者、最大尿意容量が150ml未満であった患者、腎移植後の血清アルブミン値が低値であった患者が尿路感染症発症と関係があると判明した。血清アルブミン値については、ROC曲線によりカットオフ値を解析し、その値は血清アルブミン値4.0g/dlであると判明した。

・腎移植後の初回の尿路感染症は術後1年以内に発症しやすい

腎移植後に初めて尿路感染症を発症するまでの期間について、UTI群の約60%が腎移植後1年以内に発症していた。また、その内36.6%が1ヵ月以内に初回の尿路感染症を発症した。腎移植後に初回の尿路感染症を発症(UTIフリーサバイバル)するまでの中央値は189日であった。

・腎移植後の尿路感染症の起炎菌は大腸菌が最も多い

尿培養検査によって合計83株の起炎菌を同定した。UTI群の患者41名のうち15名(36.6%)で複数の菌体が検出された。最も多く同定された菌体は大腸菌(56.6%)であり、その次がエンテロコッカス属菌(15.6%)、さらにクレブシエラ属菌(12.0%)と続いた。多剤耐性菌のESBL産生菌やAmpC産生菌は併せて12名(29.2%)から検出された。

### 4 考察

本研究において、腎移植後の尿路感染症の発症に関わる予測因子と起炎菌について分析し、尿路感染症発症を予防する為に必要な検査や治療を含めた適切な腎移植後管理について検討した。

長期間にわたるフォーリーカテーテル留置は、利益よりもリスクが高いことが多く、永続的なフォーリーカテーテル留置の必要性については適宜検討を要する。つまり、膀胱機能検査を適宜実施して、フォーリーカテーテル抜去が可能か検討する必要がある。最大尿意容量150 ml未満の

膀胱容量の小さい患者には、行動療法および薬物療法の施行が、蓄尿障害の改善効果がある可能性があり、検討の余地がある。本研究により、排尿機能障害と蓄尿障害のある患者が尿路感染症を発症しやすいと判明した。腎移植後の尿路感染症を予防するために、尿流量検査、排尿後残尿検査、尿流動態検査などの膀胱機能検査を適宜行い、排尿機能障害や蓄尿障害の有無を確認する必要がある。

腎移植後の血清アルブミン値について、ROC 曲線による解析で血清アルブミン値 4.0g/dl がカットオフ値であり、血清アルブミン値 4.0g/dl 未満の群で尿路感染症発症が高まるとの結果になった。術後の栄養状態を血清アルブミン値のみで推定するのは困難であるが、術後の食事摂取が不十分な高齢患者などの場合においては、経口栄養剤が効果的である可能性が示唆された。

UTI 群の患者の 36.6%が 1 ヶ月以内に初回の尿路感染症を発症した。また 1 年以内に約 60%の患者が、初回の尿路感染症を起こしている。尿路感染症を発症する時期についてはいくつかの文献報告がされているが、本研究と概ね同じ結果となっている。腎移植後早期の尿路感染症に注意が必要である。

尿路感染症発症と腎機能との関連性についての研究で、腎移植後 1 年以内に尿路感染症を発症した場合、グラフトの腎機能が低下したとの報告がある。本研究では、腎移植後 1 年以内の腎機能は尿路感染症と関連はみられなかった。しかし、腎移植後の尿路感染症発症によって腎機能低下し、その後に腎機能が完全には改善しなかったとの文献報告もあり、長期的なフォローアップが必要である。

腎移植後の尿路感染症の原因菌は、大腸菌が最も多く、エンテロコッカス属菌、クレブシエラ属菌の順に多く検出された。原因菌の種類と出現頻度について、複雑性尿路感染症のそれらと一致した。つまり、腎移植後患者が尿路感染症を発症した場合は、複雑性尿路感染症の患者として抗生物質選択を含めた治療戦略を立てる必要がある。

## 5 結論

腎移植後の初回の尿路感染症は、移植手術後 1 ヶ月以内に発症する頻度が高い。腎移植後にフォーリーカテーテル再留置を要する場合や、膀胱容量が 150 ml 未満の場合、腎移植後の血清アルブミン値が 4.0g/dl 未満など、これらの項目を満たす患者には尿路感染症発症に注意が必要である。腎移植後の尿路感染症は、排尿障害や蓄尿障害などの膀胱機能障害を有する患者に発症しやすく、尿路感染症発症の予防のため、尿流量検査、排尿後残尿検査、尿流動態検査などの膀胱機能検査を行うことは重要である。腎移植後に尿路感染症を発症した場合は、複雑性尿路感染症として抗生物質選択を含めた治療方針を立てるべきである。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は当院腎臓外科にて行われた腎移植に対して移植後尿路感染症の発症とその誘因について検討を行った非常に意義深い研究内容である。これまでも腎移植後の尿路感染症が移植腎の予後に影響を与えるとの研究報告があるが、海外からの報告が多く、血液型不適合腎移植を多く含む本邦での腎移植に、果たしてこのような結果を当てはめて良いのか、これまでに十分検証が成されていない。本研究では、当院でこれまで腎移植を行った 182 例の症例にたいして後方視

的横断的検討が行われた。腎予後に対する尿路感染の合併は本件棟でも危険因子であることが明らかになった。本研究では、更に尿路感染症に対する危険因子の解析が行われ、多変量解析で有意となった因子に対してステップワイズ順位相関を用いて影響度の検証が成された。その結果、興味深いことに、糖尿病や血液型不適合、適合による免疫抑制薬レジメの差は影響因子としては否定され、血清アルブミン値、移植時の膀胱容量、移植後のフォーリーカテーテル再挿入が移植後尿路感染症の危険因子であることを解明した。これらの因子に対してカプラン・マイヤー法による分析結果なども検証しており、膀胱容量 150ml 以下の症例やフォーリーカテーテル再挿入が必要であった症例は早期に尿路感染症を合併する危険性が高いことや、血清アルブミン低値の症例では中長期で尿路感染症を合併する頻度が上昇することが明らかとなった。この結果は、今後の腎移植に際し、低膀胱容量症例や、フォーリーカテーテル再挿入例では、術直後より尿路感染症の監視を強化し、早期に抗生物質による治療を行うことで移植後腎予後の改善に繋がる可能性が高いことを示唆しており、臨床的にも非常に有用な研究結果である。また、起因菌別の頻度も検証されており、どのような抗生物質の使用が有効かも明確にしている点は大いに評価できる。

本研究結果で腎移植時の血清アルブミン値 4.0g/dl という比較的高いカットオフ値が尿路感染症合併の危険因子となっている点について審査員から、その機序に関して考察が必要である点が指摘された。統計学的手法には問題がなく血清アルブミン値の ROC 曲線も明瞭に示している点から血清アルブミン値が、尿路感染症の危険因子になることについて異議はなかった。しかしながら、その機序については栄養状態の悪化を著者は原因としてあげていたが、栄養不良とするにはアルブミンのカットオフ値が高く、本研究は横断的研究であることから年齢などの血清アルブミン値に影響を与える因子が交絡因子になっている可能性があることが審査員より指摘され、改訂稿によりその点が考察に追記され、より客観的評価を達成することが出来た。

以上の結果から、本研究はこれまでに行われてきた当院での腎移植に対して、尿路感染症と腎予後について検証を行い、危険因子を同定し、危険因子毎の尿路感染症発症時期やその起炎菌についても十分検証し、今後の本邦での腎移植治療の成績向上に寄与しうる意義深い研究であり、学位論文に十分値する研究論文と判定する。

## 試問の結果の要旨

本研究は横断的観察型研究であり、182 例に及ぶ患者のデータを後方視的に集積し統計学的な解析を行う能力が要求される。発表者はこのようなデータ集積の正確性と統計学的手法を十分に理解しており、行われた分析は的確かつ、十分な客観性を有していた。解析結果の発表についても十分な論理性をもとに発表が校正されており、研究結果を明確に審査員に伝えることが出来ていた。

質疑応答では、研究結果で得られた腎移植時の血清アルブミンのカットオフ値が 4.0g/dl と高値であった点については、統計学的な正当性と ROC 曲線を用いた解析結果を基に明確に審査員に説明することが出来ていた。しかしながら、4.0g/dl という値を栄養不良と評価した点については、その根拠が明確ではなく、論文においても栄養不良以外の因子の関与について検討し、考察の改訂が成された。また、腎移植に際し行われた免疫抑制療法レジメの差について審査員から質疑が

あった。研究結果では血液型不適合腎移植と適合腎移植について評価がされており免疫抑制両方レジムの差と術後尿路感染症との間には有意な相関関係が得られていないことが判明していた。しかし、発表ではその点が、詳細に説明されていなかったため、質疑にあがり、発表者から補足説明がなされたが、質疑応答に対する論理的で明確な返答が得られ、本研究結果に対する理解度の高さが示された。

発表全般を通じ、本臨床研究の企画、立案から検査結果の解析、解析結果の評価法など医学博士として十分な能力を有することが遺憾なく発揮されており、当大学の医学博士号取得に値する発表であった。