

腎移植後の大腿骨頭壊死

—主成分分析法による臨床検査値および免疫抑制剤投与量の検討—

東京大 整形外科

高 取 吉 雄

永 田 善 郎・中 村 茂・二ノ宮 節 夫

同 放射線科

小久保 宇

同 医科学研究所

杉 本 久 之・秋 山 暢 夫

文部省 統計数理研究所

駒 沢 勉・高 木 廣 文

(1990・7・17 受領, 1990・8・31 受理)

1991・4 発行

移 植 (Vol. 26 No. 2) 抜 刷

腎移植後の大腿骨頭壊死

—主成分分析法による臨床検査値および免疫抑制剤投与量の検討—

高 取 吉 雄・小久保 宇^{*1}・杉 本 久 之^{*2}
駒 沢 勉^{*3}・秋 山 暢 夫^{*2}・高 木 廣 文^{*3}
永 田 善 郎・中 村 茂・二ノ宮 節 夫

The Factors that Influence the Incidence of Avascular Necrosis of the Femoral Head after Renal Transplantation

Yoshio Takatori, Takashi Kokubo^{*1}, Hisayuki Sugimoto^{*2}
Tsutomu Komazawa^{*3}, Nobuo Akiyama^{*2}, Hirofumi Takagi^{*3}
Yoshiro Nagata, Shigeru Nakamura, Setsuo Ninomiya

Department of Orthopaedic Surgery, The University of Tokyo

*^{*1}Department of Radiology, The University of Tokyo*

*^{*2}Department of Organ Transplantation, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo*

*^{*3}The Institute of Statistical Mathematics, Ministry of Education*

【Summary】

The factors that influence the incidence of avascular necrosis of the femoral head after renal transplantation were investigated in twenty-one consecutive renal transplant recipients who were administered cyclosporine A. Among these patients, collapse of the femoral head occurred in two patients. Values of laboratory examination, doses of immunosuppressants, and blood pressure during one month after transplantation were analyzed using principal component analysis. The results of the analysis suggested that the incidence of avascular necrosis of the femoral head after renal transplantation was probably related to not only the doses of corticosteroids, but also renal function, blood pressure, and the doses of other immunosuppressants.

Key words : Renal transplantation,

Avascular necrosis of the femoral head,
Cyclosporine A,
Principal component analysis,
Renal function

I. 緒 言

腎移植後の大腿骨頭壊死の発症と関連する因子の研究は、発症群と非発症群の2群間で各変量ごとに検定を行う方法で行われてきた^{1-3,5,7)}。その結果、副腎皮質ステロイド製剤の大量投与が関係していることが明らかにさ

東京大 整形外科

^{*1} 同 放射線科

^{*2} 同 医科学研究所

^{*3} 文部省 統計数理研究所

(1990・7・17 受領)

(1990・8・31 受理)

れた^{1-3,5,7)}。しかし、投与量が同等の症例の中に発症例と非発症例があることから、副腎皮質ステロイド製剤以外の因子の関与が推定されている^{1,5,7)}。また、シクロスポリンの導入による副腎皮質ステロイド製剤の投与量の減少に伴い、大腿骨頭壊死の発症率も低下したが、なお発症する例がある事実^{2,3,5,6)}も、副腎皮質ステロイド製剤以外の因子の関与を示唆している。

以上の背景から、われわれは、多変量解析の手法を用いて、臨床検査値および免疫抑制剤投与量を総合的に分析し、移植後の大腿骨頭壊死の発症と関連する因子について検討した。この際、投与された免疫抑制剤によって生体反応に差異が生じることが予想される⁹⁾ため、対象を限定し、投与された免疫抑制剤の中に、現在主要な薬剤として使用されているシクロスポリンが含まれる症例とした。

II. 対象および方法

腎移植術後にシクロスポリンを含む免疫抑制剤の投与を受け、1年間以上経過した21症例（男13名、女8名）を対象とした⁶⁾。移植から今回の調査までの経過期間は1年から4年5カ月、平均2年10カ月であった。

表 1 解析した変量

1. 臨床検査値

血算：白血球数 赤血球数 ヘマトクリット ヘモグロビン量

血液生化学：総蛋白 尿素窒素 (BUN) クレアチニン

アルカリフォスファターゼ 乳酸脱水素酵素

glutamic oxaloacetic transaminase (GOT)

glutamic pyruvic transaminase (GPT)

γ -glutamyl transpeptidase (γ -GTP)

leucine aminopeptidase (LAP)

血圧：最高血圧 最低血圧

2. 主要な薬剤

シクロスポリン アザチオプリン ミゾリビン

抗リンパ球血清 プレドニゾロン メチルプレドニゾロン

副腎皮質ステロイド製剤¹⁾

¹⁾ プレドニゾロンに換算した副腎皮質ステロイド製剤の総量

表 2 症例の概要

症例	性	年齢 ¹⁾	提供者	拒絶反応 ²⁾	プレドニゾロン ³⁾	メチルプレドニゾロン ⁴⁾	骨頭陥没 ⁵⁾	備 考
1	女	27	親子	0	50.0	11.3	—	
2	男	26	親子	1	17.4	15.1	—	
3	男	37	親子	1	21.7	49.2	—	
4	女	36	親子	1	26.8	43.0	—	
5	男	39	屍体腎	0	52.0	12.2	+	術後無尿のため透析
6	男	52	他人	0	18.3	8.7	—	
7	男	37	親子	1	21.2	30.8	—	
8	男	38	親子	0	15.9	0	—	
9	女	27	親子	1	22.3	9.1	—	
10	女	22	親子	0	19.5	5.4	—	
11	男	33	親子	0	23.5	0	—	
12	女	34	兄弟	0	23.1	0	—	
13	男	28	親子	0	14.3	0	—	hyperparathyroidism
14	女	30	親子	0	21.5	0	+	
15	女	41	親子	0	18.9	0	—	
16	男	26	兄弟	0	17.4	9.3	—	
17	男	39	親子	1	21.5	38.2	—	
18	男	39	親子	0	17.5	0	—	
19	男	36	親子	1	14.5	0	—	
20	女	39	親子	1	24.2	46.3	—	hyperparathyroidism
21	男	28	親子	1	19.8	24.2	—	

¹⁾ 移植時年齢

²⁾ 術後30日間に起きた急性拒絶反応の回数

³⁾ 体重1kg当りの1カ月間の総投与量 (mg)

⁴⁾ 体重1kg当りの1カ月間の総投与量 (mg)

⁵⁾ +：骨頭が陥没した —：骨頭が陥没しなかった

表 3 主成分分析表

説明変量	第 1 主成分	第 2 主成分	第 3 主成分	第 4 主成分	第 5 主成分
白血球数	-0.112	0.027	0.301	0.349	0.367
赤血球数	-0.861	0.250	-0.089	-0.048	0.269
HT	-0.870	0.267	-0.067	-0.095	0.295
HB	-0.875	0.267	-0.079	-0.023	0.290
総蛋白	-0.335	0.308	-0.303	0.189	-0.251
BUN	0.263	0.487	-0.107	0.259	-0.347
CRE	0.187	0.688	-0.170	0.105	-0.502
ALP	-0.554	0.301	-0.020	-0.252	-0.160
LDH	-0.041	-0.379	0.316	0.086	-0.151
GOT	-0.400	0.048	0.635	0.052	-0.288
GPT	-0.586	-0.028	0.513	0.165	-0.322
γ -GTP	-0.541	0.009	0.145	0.337	-0.065
LAP	-0.491	0.112	0.538	-0.134	-0.339
最高血圧	-0.038	-0.609	-0.095	0.514	-0.154
最低血圧	-0.357	-0.485	-0.101	0.484	-0.174
CYA	-0.088	-0.462	0.173	0.168	0.329
AZ	0.236	0.042	0.425	-0.468	0.305
MZ	-0.295	-0.078	-0.364	0.527	0.245
ALG	0.422	-0.001	0.422	0.315	0.021
Ps	0.359	0.249	0.573	0.146	0.256
MPs	0.279	0.640	0.076	0.425	0.226
ステロイド	0.320	0.650	0.157	0.429	0.254
分散	4.606	2.985	2.218	1.989	1.663
寄与率	20.938	13.569	10.080	9.039	7.557
累積寄与率	20.938	34.507	44.587	53.626	61.183

表中の略号

HT：ヘマトクリット，HB：ヘモグロビン量，CRE：クレアチニン，
ALP：アルカリフォスファターゼ，LDH：乳酸脱水素酵素，
CYA：シクロスポリン，AZ：アゼチオプリン，MZ：ミゾリビン，
ALG：抗リンパ球血清，Ps：プレドニゾン，
MPz：メチルプレドニゾン，ステロイド：副腎皮質ステロイド製剤

表 4 因子負荷量の絶対値が大きかった説明変量¹⁾

第 2 主成分		第 4 主成分	
説明変量	因子負荷量	説明変量	因子負荷量
1 血清クレアチニン値	0.688	1 ミゾリビン	0.527
2 副腎皮質ステロイド製剤	0.650	2 最高血圧	0.514
3 メチルプレドニゾン	0.640	3 最低血圧	0.484
4 最高血圧	-0.609	4 アゼチオプリン	-0.468
5 血中尿素窒素 (BUN)	0.487	5 副腎皮質ステロイド製剤	0.429
6 最低血圧	-0.485	6 メチルプレドニゾン	0.425
7 シクロスポリン	-0.462		

¹⁾ 絶対値が 0.4 以上の変量を，絶対値が大きい順に並べた。

これらの患者の，移植当日およびその後 30 日間の臨床検査値（15 項目）と免疫抑制剤の体重 1 kg 当りの 1 日投与量（7 項目）を変量とし（表 1），主成分分析法を用いて多変量解析を行った⁹⁾。この際，これら 22 項目すべてが揃った日のデータをサンプルとし，この条件を満たさない日のデータは除外した。大腿骨頭壊死の発症は

単純 X 線像で見られる骨頭の陥没像により判定し，主成分分析の結果との関連を検討した。

III. 結 果

21 症例の概要を表 2 に示した。このうち，発症したものは 2 症例 4 骨頭（症例 5・14）であった。解析した

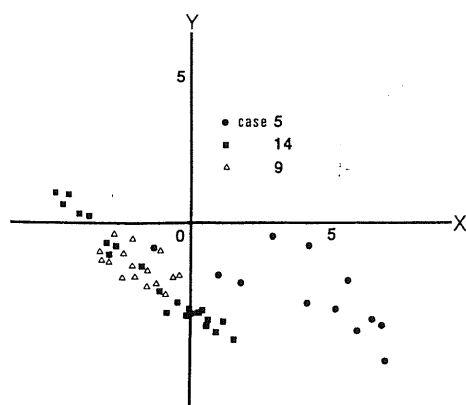


図 1 主成分得点の散布図

第2および第4主成分について、移植後2日目以降の得点を2次元の座標で表示した(X軸:第2主成分, Y軸:第4主成分)。発症した2症例(症例5・14)のデータは、原点からはずれた位置で大きく変動し、他の19症例(代表として症例9を示した)とは異なる挙動を示した。

全データ数は8,844、サンプル数は402であり、第5主成分まで算出した(表3)。臨床的な見地から重要と思われる第2および第4主成分について検討すると、発症した2症例では、移植後2日目以降の得点が、発症しなかった19症例と異なる挙動を示し、両者はデータ構造が異なることが推定された(図1)。表4に、これら2主成分について、因子負荷量の絶対値が大きかった説明変量を示した。

IV. 考 察

今回われわれは、主成分分析法により総合的にデータ(臨床検査値および免疫抑制剤投与量)を分析し、従来とは異なる観点から、大腿骨頭壊死との関連を検討した。その結果、発症した症例は発症しなかった症例とデータ構造が異なることが推定された。また、因子負荷量の絶対値から、発症と関連する可能性のある因子として、副腎皮質ステロイド製剤の投与量、腎機能の指標と考えられる血清クレアチニン値と血中尿素窒素値、循環動態と関連する最高・最低血圧、副腎皮質ステロイド製剤以外の免疫抑制剤の投与量が抽出された。この結果によると、術後早期の臨床検査値および免疫抑制剤の投与量から大腿骨頭壊死のリスクの高い症例を判別する方法を開発できる見込みがあると思われる。しかし、これらの因子がどのように発症と関連しているのかは不明であり、因果関係については別の方法の研究が必要と思われる。

V. ま と め

1) シクロスポリンを含む免疫抑制剤の投与を受けた21例を対象に、多変量解析の手法を用いて、臨床検査値および免疫抑制剤投与量を総合的に分析し、大腿骨頭壊死の発症との関連を検討した。

2) 発症した2例のデータ構造は、発症しなかった19例と異なることが推定された。

3) 発症と関連する可能性がある因子として、副腎皮質ステロイド製剤の投与量、腎機能、最高・最低血圧、副腎皮質ステロイド製剤以外の免疫抑制剤の投与量が抽出された。

本研究は厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班および文部省統計数理研究所共同研究(2-共研-68)の援助を受けた。データの収集にご協力いただいた医科学研究所 木村春江氏に感謝致します。

文 献

- 1) 門谷洋一: 腎移植後の無菌性骨壊死の発生因子と発生機序に関する研究. 京都府立医大誌 92: 987~999, 1983
- 2) Landmann J, Renner N, Gächter A, Thiel G, Harder F: Cyclosporin A and osteonecrosis of the femoral head. J Bone Joint Surg 69-A: 1226~1228, 1987
- 3) Lausten GS, Jensen JS, Ølgaard K: Necrosis of the femoral head after renal transplantation. Acta Orthop Scand 59: 650~654, 1988
- 4) 二ノ宮節夫・駒沢 勉・永田善郎・中村利考・鴨川盛秀・高取吉雄・中村 茂・橋倉一徳・森本修平・奥津一郎・秋山暢夫・小久保 宇: 腎移植後の大腿骨頭壊死(検査データの多変量解析). 厚生省特定疾患 特発性大腿骨頭壊死症調査研究班 昭和63年度研究報告書: 139~142, 1989.
- 5) 関口昌和・糸満盛憲・小林明正・横山一彦・山本真・横田和彦: 腎移植後の大腿骨頭壊死—Cyclosporin A 投与群の検討—. 移植 25: 57~62, 1990
- 6) 杉本久之・秋山暢夫・大坪 修・富川伸二・三田勲司・別宮好文・今井利一: 腎移植 228 回(223 症例)の臨床的検討. 日外会誌 90: 120~126, 1989
- 7) 田場弘之: 腎移植後の大腿骨頭壊死症. 北里医学 12: 618~630, 1982