

厚生省特定疾患

特発性大腿骨頭壊死調査研究班

平成2年度研究報告書

平成3年10月

班 長
杉 岡 洋 一

腎移植後の大腿骨頭壊死症： 検査データの多変量解析（第2報）

東京大学医学部附属病院分院整形外科

班 員 二ノ宮節夫

協力者 高取 吉雄, 永田 善郎, 中村 茂

東京大学医学部附属病院放射線科

協力者 小久保 宇

東京大学医科学研究所人工臓器移植科

協力者 杉本 久之, 秋山 暢夫

統計数理研究所

協力者 駒澤 勉, 高木 廣文

われわれは、投与された免疫抑制剤にシクロスポリンが含まれる症例を対象に、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、移植直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。

[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。移植からの調査まで期間は1年から4年5か月、平均2年

10か月であった。これらの患者の移植直後の1日、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なった²⁾。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て、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。

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

シンロスポリン 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

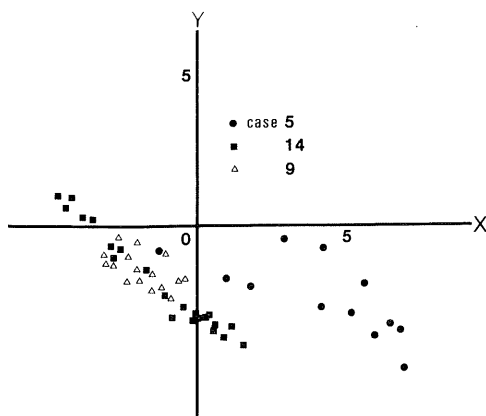


図1 主成分得点の散布図

X軸を第2主成分、Y軸を第4主成分として、移植後2日目以降の得点を座標表示した。発症した2症例（症例5・14）の得点は、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。

[結 果]

大腿骨頭壊死が発症したものは2症例4骨頭（症例5・14）であった。解析した全データ数は8844、サンプル数は402であり、第5主成分まで算出した（表2）。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、発症した症例では、移植後2日目以降の得点が、発症しなかった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）。

[考 察]

今回の研究から、大腿骨頭壊死が発症した症例の移植前後のデータ構造は、発症しなかった症例とは異なることが推定された。また、表2に示し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、従来報告されて

表2 主成分分析量

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
Pz	0.359	0.249	0.573	0.146	0.256
MPz	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：アザチオプリン、MZ：ミゾリピン、ALG：抗リンパ球血清、Pz：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

いる^{1) 3)} 副腎皮膚ステロイド製剤の投与量以外に、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できる。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。

[ま と め]

- 1) シク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。

(この研究は統計数理研究グループ共同研究(2-共-68)に基づく。)

[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) 二ノ宮節夫ほか：腎移植直後の大腿骨頭壊死(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例調査研究班 昭和63年度研究報告書：139～142, 1989.
- 3) 関口昌和ほか：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.