透析アミロイドーシスと手根骨の cystic radiolucency (CRL) に関する検討

宮本 忠幸 小松 文都 橋本 寛文 竹中 章

寺尾 尚民 桑原 和則* 山本 博司**

高知高須病院泌尿器科 同外科* 高知医科大学整形外科**

(平成1年1月30日受付)

key words : dialysis related amyloidosis, carpal tunnel syndrome, cystic radiolucency,

〈要旨〉

透析アミロイドーシスと cystic radiolucency (CRL) との関係を明らかにするため、手根骨の CRL を Group 1~4 の4つの段階に分類し、年齢、透析歴、慢性腎不全の原因疾患、遠位橈尺関節における variant、各種血液生化学的パラメーターについて検討した。また嚢胞化に対する種々の因子の影響度を知るために、多変量解析を行った。対象は、維持透析を受けている 150 名、男性 85 名、女性 65 名、平均年齢 53.5 ± 12.2 歳、平均透析期間、 71.9 ± 49.0 か月であった。また対照群として、健康な成人 36 名、男性 13 名、女性 23 名を選んだ。CRL 陽性率は、患者群 34.7%、対照群 19.4%であり、患者群の方が有意に陽性率が高かった。また手根管症候群合併患者で 87.5%と頻度が高かった。Cyst と年齢との関係は、CRL の重症化につれ、その平均年齢が高くなる傾向にあった。Cyst と透析期間との関係は、Group 4 のみが有意に透析期間が長く、他の group 間には有意差を認めなかった。透析期間別の CRL 陽性率は透析 6 年未満までは、対照群と有意差がなく、6 年以上で有意差を認めた。CRL と ulnar variance との間には一定の傾向は認められなかった。CRL と血液生化学的パラメーターでは、血清 Ca 値が group 分類に大きく寄与しており、CRL が重症化するほど血清 Ca 値が上昇する傾向にあり、血中 β_2 -microglobulin 値は group 分類には影響していなかった。以上よりアミロイドーシスの診断には治療期間が 6 年以上の患者で、Group 4 (CRL を 3 個以上認めるもの) に属するものであることが基準となると考えられた。

A clinical study of amyloid osteoarthropathy in hemodialysis patients and radiolucent carpal bone cysts

Tadayuki Miyamoto, Fumito Komatsu, Hitofumi Hashimoto, M. D., Akira Takenaka, M. D., Naotami Terao, M. D., Kazunori Kuwabara M. D. *, Hiroshi Yamamoto M. D. **

Departments of Urology, and Surgery*, Kochi Takasu Hospital, Department of Orthopedics, Kochi Medical University**

In order to elucidate the relation between dialytic amyloidosis and cystic radiolucency (CRL), we studied factors such as age, history of dialysis, disorder underlying chronic renal insufficiency, Ulnar variance, and hematologic parameters by dividing CRL of carpal bones into 4 groups. Multivariate analysis was used to show effects of cyst forming factors. Subjects were 150 patients (85 males and 65 females of 53.5 years receiving dialysis for 71.9 months. Healthy 36 adults (13 males and 23 females) were selected as controls. Positive CRL was significantly more frequently found in the patients (34.7%) than in the controls (19.4%). The incidence in patients with complicating carpal tunnel syndrome was 87.5%. Mean onset age tended to be older with more serious CRL. Dialysis period was significantly longer in group 4 but no significant differences were found among the three remaining groups. Patients receiving dialysis for 6 or more years significantly more frequently showed positive CRL than the controls and those receiving for less than 6 years did insignificantly. No constant trend was found

宮本 忠幸 高知高須病院泌尿器科

〒780 高知市高須新町 2-2-16(088-82-7575)

between CRL and ulnar variance. As to hematologic parameter, serum Ca level greatly contributed to classi-

fication of CRL and tended to rise more when CRL was more serious whereas serum β_2 -microglobulin did not. From the above, it is Concluded that amyloidosis should be diagnosed in patients of Group 4 (having 3 or more radiolucent sites) treated for 6 or more years, in principle.

緒言

長期透析患者に合併する手根管症候群の屈筋腱滑膜にアミロイド沈着が報告されて以来、従来の Ca, P 代謝異常に加えて、アミロイドによる骨・関節障害が注目されるようになった。今回我々は、透析アミロイドーシスと cystic radiolucency (CRL) との関係を明らかにするため、手根骨の CRL を group 分類し、年齢、透析歴、慢性腎不全の原因疾患、遠位橈尺関節における variant、各種血液生化学的パラメーターとの関係について検討した。また嚢胞化の影響因子の度合いを知る目的で、多変量解析も併せて施行したので若干の文献的考察を加え検討する。

対象・方法

対象患者は、当院にて維持透析を受けている患者で、各パラメーターの検索を行い得た 150 名、男性 85 名、女性 65 名、平均年齢 53.5 ± 12.2 歳平均透析期間 71.9 ± 49.0 か月である。また対照群として、健康成人 36 名を選んだ。内訳は、男性 13 名、女性 23 名、平均年齢、 52.5 ± 11.1 歳、平均血中 Cr 濃度 1.04 ± 0.20 mg/dl、平均血中 β_2 -microglobulin (β_2 -MG) 濃度 1.86 ± 0.75 mg/l であった。

方法

手根骨の CRL を表 1 のように group 分類した。すなわち、Group 1 はまったく cyst を認めないもの、Group 2 は単純写真では不明瞭だが、断層写真にて周囲に硬化像を伴わない cyst が 1 個以上あるもの、Group 3 は単純写真にて、周囲に骨硬化像を伴った境界明瞭な cyst が 1 個から 2 個までのもの、Group 4 は境界明瞭な cyst が 3 個以上認められるものとした。Group 4 の典型的な X 線写真を図 1 に示した。透析歴 162 か月、59 歳女性で、右舟状骨、有頭骨、左舟状骨、月状骨、有頭骨の 5 か所に CRL を認め、Group 4 と判定した。

以上のごとく判定した各 group 間の CRL 陽性率、透析期間別陽性率の検定には、比率検定消を行い、各パラメーターの検定には Student's t 検定を使用した。また group 分類と各種因子の影響度について検討するため、多変量解析の数量化 I、II 類を用いた。

結果

1. CRL 陽性率

対象透析患者群では、150 名中、Group 1 が 98 名 (65.3%)、Group 2 が 23 名 (15.3%)、Group 3 が 20 名 (13.3%)、Group 4 が 9 名 (6%) で、Group 2, 3, 4、を

表 1 手関節部骨 X 線における cystic radiolucency の group 分類

Group 1 : 全く cyst を認めないもの
Group 2 : 単純写真では不明瞭だが、断層写真にて、周囲に骨硬化像を伴わない cyst が 1 個以上、
Group 3 : 単純写真にて、周囲に骨硬化像を伴った、境界明瞭な cyst が 1 個から 2 個まで、
Group 4 : 境界明瞭な cyst が 3 個以上認められるもの、

図 1 59 歳、女性、透析歴 162 か月。
右舟状骨、有頭骨、左舟状骨、月状骨、有頭骨の 5 か所に CRL (矢印) を認める。

CRL 陽性とするその数は 52 名 (34.7%) であった。また対照群では 36 名中、Group 1 が 29 名、Group 2 が 5 名、Group 3 が 2 名、Group 4 が 0 名であった。対照群での CRL 陽性群は 7 名 (19.4%) であり、患者群のほう有意に陽性率が高く、男女別では、男性 85 名中 CRL 陽性 30 名 (53.3%)、女性 65 名中 CRL 陽性 22 名 (33.8%) であり、男女間で CRL 陽性率に差はなかった。手根管症候群合併例では 8 名中 7 名 (87.5%) に CRL を認め、非合併例 142 名中 45 名 (31.7%) に比べて有意に陽性率が高いことが示された (表 2)。

2. 原因疾患別

原因疾患別の陽性率は慢性糸球体腎炎が、42/128、糖尿病性腎症、2/4、痛風腎、3/3 で、後 2 者で高い傾向にあるが、症例数が少なく統計学的な有意差は得られなかった (表 3)。

3. 血液生化学パラメーターとの関係

各 group 間での、血液パラメーターすなわち、血清 β_2 -MG、C-PTH、アルミニウム (Al)、カルシウム (Ca)、鉄

表 2 Cystic group の分布

項 目	1	2	3	4	小計	Cystic lesion 陽性患者数(陽性率%)
対照群	29	5	2	0	36	7(19.4)
透析総数	98	23	20	9	150	52(34.7)
性 別						
男	55	12	12	6	85	30(35.3)
女	43	11	8	3	65	22(33.8)
手根管症候群						
(-)	97	21	18	6	142	45(31.7)
(+)	1	2	2	3	8	7(87.5)

★ p<0.01

表 3 原因疾患別 cystic group

疾 患	1	2	3	4	小計	Cystic lesion 陽性患者数(%)
慢性腎炎	86	19	15	8	128	42(32.8)
嚢胞腎	7	3	1	0	11	4
糖尿病性腎症	2	0	2	0	4	2
痛風腎	0	1	2	0	3	3
腎盂腎炎	2	0	0	1	3	1
腎結核	1	0	0	0	1	0
総数	98	23	20	9	150	52(34.7)

表 4 Cystic group と血液生化学パラメーターとの関係

	Cystic group							
	1		2		3		4	
	N=98		N=23		N=20		N=9	
β ₂ -MG (mg/l)	34.6± 7.7		36.9± 8.0		32.2± 5.4		38.7± 6.7	
C-PTH (ng/ml)	7.1± 9.1		4.7± 5.0		3.9± 4.6		8.5± 14.0	
Al (μg/l)	39.6± 25.7		40.4± 14.7		38.4± 19.1		47.2± 21.1	
Ca (mg/dl)	9.0± 0.9		9.4± 0.7		9.3± 1.0		9.3± 0.6	
Fe (μg/dl)	75.2± 40.5		82.8± 51.7		69.4± 22.9		81.0± 51.5	
Ft (ng/ml)	404.2±992.2		585.2±676.2		319.9±437.6		668.3±919.1	
ALP (KAU)	8.7± 4.0		7.1± 2.8		8.7± 3.9		12.2± 4.6	

*p<0.01 **p<0.05 ***p<0.02 mean±SD, N=Number

(Fe), フェリチン (Ft), アルカリフォスファターゼ (ALP) 値の各平均値を求め, group 間で t 検定をおこなった. 血液パラメーターは各 group に属する患者の 1 年間の平均値を求めた. いずれも high flux membrane を使用する以前の透析前のデータで, Desferrioxamine (DFO) 投与されている患者は, 投与前のデータである (表 4).

1) 血清 β₂-MG 値

Group 3 で 32.2±5.4 mg/l と Group 2, 3 に比べて有意に低い値を示した. Group 1, 2, 4 間には有意差は認めなかった.

2) 血清 Ca 値

Group 2 で 9.4 mg/dl と Group 1 に比べて有意に高く, Group 3, 4 は Group 1 に比べて有意差はないが, 高い傾向を示した. そこで, cyst の認められないもの (Group 1) と cyst の認められるもの (Group 2, 3, 4) の検討では, Group 1 (N=98) で 9.0±0.9 mg/dl に対し, Group 2, 3, 4 (N=52) では 9.3±0.7 mg/dl と有意に高値を認めた.

3) 血清 ALP 値

Group 4 で 12.2±4.6 KAU と Group 1, 2, 3 に比べて有意に高値を示していた.

4) 血清 C-PTH, Al, Fe, Ft 値

各 group 間においてこれらの値との間に一定の傾向を認めなかった.

4. 年齢との関係

Cyst と年齢との関係を示した. 患者群も対照群も重症化するほど高齢となる傾向にあり透析患者群の Group 1 と Group 3, Group 4 の平均年齢は約 10 歳の差があった (図 2).

5. 透析期間との関係

Group 4 の平均透析期間は 126.1±2.3 か月と Group 1 (67.1±5.1 か月), Group 2 (90.0±9.2 か月), Group 3 (71.7±9.9 か月) に比べて有意に長期であった. Group 1, 2, 3, 間では有意差は認められなかった (図 3).

6. 透析期間と CRL 陽性率との関係

患者群を透析期間によって 3 年ごと 5 群に分け, 対照群とで CRL 陽性率の差を検討した. CRL 陽性率は透析

図 2 Cystic group と年齢との関係

図 3 Cystic group と透析期間との関係

図 4 透析期間と cystic lesion 陽性率との関係

図 5 Cystic lesion と ulnar variant との関係

期間が長期になるほど高い傾向にあるが、対照群とでは、透析 6 年未満までとは有意差がなく、6 年以上で有意差を認めた。しかも透析 6 年以上で初めて Group 4 が認められ、その比率は透析 6～9 年、10%，9～12 年、10%，12～15 年、23%と透析期間の長期化とともにその比率が高くなる傾向を認めた (図 4)。

7. CRL と ulnar variance との関係

加齢に伴う遠位橈尺関節の変形による cyst への影響をみるため、橈骨と尺骨の遠位端の差、つまり遠位橈尺関節の変形の程度、ulnar variance を計測した。対照群では有意差を認めなかったが、患者群で、有意差を認めた (図 5)。

8. 多変量解析による分析

Cyst 形成には種々の因子が関与しており、それぞれの因子の影響度を検討するため多変量解析、数量化II類による検討をおこなった。表 5 のごとくレンジが高いもののほうがグループ分類に大きく関与しており、大きな比重を示す因子は、血清 Ca 値、血清 Al 値、年齢、手根管症候群、血清 ALP 値、血清 C-PTH 値、透析期間となり、関与因子の少ないものとしては、原疾患、血清 β_2

-MG 値、ulnar variance、生活歴、血清 Fe 値、性別となっている。これらの因子の中で、cyst の重症化への方向を示す因子は、年齢 (70～9 歳)、血清 Ca 値 (11～12 mg/dl)、血清 Al 値 (10～15 μ g/l、透析期間 (120～159 か月) となっている (表 5)。

考察

慢性血液透析患者に手根管症候群を合併する頻度は高く、アミロイド沈着による骨、関節障害は現在深刻な合併症となっている。我々も透析導入患者で既に骨へのアミロイド沈着の存在することを報告しており¹⁾、その発生機序の解明と治療法の確立が急がれている。アミロイド骨関節症の診断として、確定診断には病理学的な証明がなお必要である。今回、我々は、透析アミロイドーシスを診断する上で、X 線上 cystic lesion が有用な指標になるか、あるいは cyst 形成にどのような因子が影響を与えているか検討する目的で、好発部位の手関節を選び、CRL の重症度により患者群、対照群を 4 段階にグループ分けし、グループ間で性質が異なるかどうか検討した。

Cyst の認められるもの (Group 2, 3, 4) の陽性率では、患者群 150 名中 52 名 (34.7%) であった。対照群では 36

表 5 多変量解析による分析結果

グループ分類に寄与する順位		カテゴリーウエイト	
要 因	レジン	(Group 4 の方向へ作用)	
1) Ca	5.57	年齢	(70~79) -5.26
2) Al	5.29	Ca	(11~12) -3.67
3) 年齢	5.26	Al	(10~50) -2.23
4) 手根管症候群	4.49	透析期間	(120~159) -2.13
5) ALP	3.98	(Group 1 の方向へ作用)	
6) PTH	3.60	手根管症候群	(-) 4.38
7) 透析期間	3.43	PTH	(10~20) 3.60
8) 原疾患	1.09	Al	(90~130) 3.06
9) β_2 -MG	0.94		
10) Ulnar variant	0.83		
11) 生活歴	0.81		
12) Fe	0.79		
13) 性別	0.45		

名中 7 名 (19.4%) であり、患者群のほうが有意に陽性率が高いが、対照群でもかなりの頻度で CRL が認められることが示された。透析患者における bone cyst の出現頻度としては、Herve ら²⁾の 134 名中 13 名、Laurent ら³⁾の 110 名中 28 名、Vandenbrouche ら⁴⁾の 41 名中 6 名との報告があり、さらにアミロイド骨関節症の場合は、その頻度がほぼ 100% である^{2~4)}。我々の検討でも手根管症候群を認める 8 例中 7 例 (87.5%) に CRL を認め、有意に陽性率が高かった。しかし対照群においても、約 20% 弱認められることより、アミロイドーシス以外の病変もかなりの頻度で含まれている可能性があり、注意深く経過観察する必要がある。

各 Group 間での血液生化学パラメーターの検討で、血清 β_2 -MG 値では、Group 3 で有意に値が低くなっていた。血清 β_2 -MG 値と透析年数は正の相関があり、このため平均透析期間の短い Group 3 の血清 β_2 -MG 値が低くなったのではないと思われる。ちなみに血清 β_2 -MG 値と透析期間との関係については種々の報告^{5,6)}が見られるが、我々の検討では $r=0.34$, $Y=0.052X+31.12$ ($P<0.01$) と正の相関を認めた。また cyst の重症化と血清 β_2 -MG 値の変動には特に関係を認めなかったことよりアミロイド前駆蛋白である β_2 -MG の血中濃度そのものは骨のアミロイド化を反映しないことを示唆している。

次に、血清 Ca 値はグループ分類に最も大きく関与しており、cyst の重症化にともなって上昇している。アミロイドーシスに高率に二次性副甲状腺機能亢進症の合併を指摘している報告もあり^{7,8)}、また血清 ALP 値は、Group 4 で有意に高値を示し、骨の破壊による可能性を示唆している。しかし血清 C-PTH 値は t 検定において Group 間に有意差を認めず、多変量解析でも一定の傾向は得られなかった。実際、Group 4 の症例において、9

名中 2 名、手根管症候群の患者 8 名中 2 名にしか二次性副甲状腺機能亢進症が認められるに過ぎず、また phosphate binder である炭酸カルシウムや活性型 Vit. D₃ 剤などの薬剤投与による影響についても、Group 毎の服用量は差がなく、今のところ関与因子としての血清 Ca 値を十分に説明できない。

血清 Al 値について、Group 間に有意差がなかったが、多変量解析ではグループ分類、及びカテゴリーウエイトにおいて cyst の重症化に大きく関与しており、cyst 形成へ何等かの関与をしている可能性がある。

Cyst と年齢の関係では、患者群、対照群共に、CRL の重症化につれ、年齢が高くなる傾向にあり、アミロイド化に伴う cyst 形成以外に、加齢による cyst の形成も考えられる。一般に手根骨にみられる CRL は、変形性関節症、慢性関節リウマチ、痛風、手根骨に対する compressive stress によるもの⁹⁾などの疾患が考えられ、加齢に伴い、cyst への影響も大きくなる可能性がある。そこで加齢に伴う関節の変形をみるため、遠位橈尺関節の ulnar variance を検討したが、関節の変形は認められなかった。しかし他の報告^{9~11)}では、尺骨の plus variant による ulnocarpal abutment の重要性を指摘し、尺骨遠位端の機械的刺激により、骨の変化をきたすとしているし、多変量解析における検討では、分類に寄与した因子として透析期間より年齢のほうが強く影響していた。このため加齢に伴う変形性関節症などの cyst 形成がかなり含まれていることもあって、CRL の重症化につれて高齢化する傾向にあると思われる。

Cyst と透析期間との関係で、Group 4 の透析期間が、他に比べて有意に長期で、しかも Group 1, 2, 3 間で、有意差が認められなかったことから、Group 4 のみが透析による影響を強く受けている可能性がある。今回の検討では対照群において Group 2, 3 は約 20% に認められ、アミロイドーシス以外の疾患が含まれていることより、Group 1 と有意差を生じなかったと思われる。すなわち Group 2, 3 は前述したごとく、年齢的な因子の影響がより強く、Group 4 のみが透析による影響のほうが強いことが示唆される。患者群の透析期間別の陽性率では、透析 6 年以上で、対照群と有意差が認められること、また 6 年以上で、Group 4 がはじめて出現してくることから、治療期間が 6 年以上経過するとアミロイド沈着による影響が強くなると思われる。文献的^{2,12,13)}にも透析期間と手根管症候群の発生率には正の相関があり、長期透析症例に有意に高く発症することが報告されている。我々の症例でも手根管症候群を合併した患者での透析期間は 78 か月から 179 か月であった。

以上より、CRL は年齢的な因子がより強く影響してお

り、そのため Group 1, 2, 3 間で平均透析期間に有意差がなく、また透析 6 年未満と対照群とでは陽性率に差が認められなかったと考えられる。しかし Group 4 については対照群で認められず、しかも透析期間が長期になるほどその比率が高くなることより、アミロイド沈着による CRL であることが疑われる。以上より手根骨の CRL を検討する場合、1 個から 2 個までの CRL はアミロイドーシス単独というよりも、加齢による影響が疑われ、3 個以上の多数認められる場合には、アミロイド沈着による cyst 形成と考えるのが妥当だと思われた。

結語

アミロイド骨関節症と診断するうえで、手根骨の CRL は有用な指標となり得るかどうか検討した。患者群の CRL 陽性率は対照群よりも高く、手根管症候群合併患者は合併していないものよりその頻度が高く、重症化する傾向にあった。CRL が 1 個から 2 個までは、加齢による影響の方が強く、アミロイドーシスと診断するためには治療期間が 6 年以上の患者で、3 個以上多発している CRL を認めるものと言える。また骨の嚢胞化にはカルシウムが重要な役割を果たしており、重症化するほど血清 Ca 値が上昇する傾向がみられた。

本論文の要旨は第 31 回日本腎臓病学会総会において発表した。

文献

- 橋本寛文, 小松文都, 宮本忠幸, 竹中 章, 寺尾尚民, 桑原和則, 大拙祐治: 透析導入患者骨組織の臨床病理学的検討. 透析会誌 22; 709-714, 1989
- Herve J P, Clodes J, Bourbinger B, Goillodo M P, Legrand O, Pennec Y, Youin ou P, Leroy J P, : Systemic amyloidosis in the course of maintenance haemodialysis. Nephron 40; 494, 1985
- Laurent G, Calemard E, Charra B, : Dialysis related amyloidosis. Kidney Int 33; 32-34, 1988
- Vandenbrouche J M, Huaux J P, Noel H, Mal-dague B, Strihou C Y : Capsulosynovial and bone amyloidosis : Biocompatibility phenomenon of hemodialysis?. Kidney Int 33; 35-36, 1988
- Gejyo F, Homma N, Suzuki M, Arakawa M : Serum levels of β_2 -microglobulin as a new form of amyloid protein associated in patients undergoing long-term hemodialysis. New Engl J Med 314 : 585-586, 1986
- Foret M, Milango R, Meftohi H, Dechelette H, Hochache T, Kuentz F, Renvesez J C : Plasma levels of a population of 151 patients on haemodialysis. Nephrol Dial Transplant 1; 105, 1986
- Fenves A Z, Emett M, Whits M G, Gree way G, Michaels D B, : Carpal tunnel syndrome with cystic bone lesions secondary to amyloidosis in chronic hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 7; 130-134, 1986
- Bardin T, Kuntz D, Zingraff J, Voisin M c, Zelmar A, Lansaman J : Synovial amyloidosis in patients undergoing long-term hemodialysis. Arthritis Rheum 28; 1052-1058, 1985
- 小林 晶, 鹿子生健一, 上野博章, 福元敬二郎, 徳永純一, 王 享弘, 濱 渉: 遠位橈尺関節における尺骨 Plus Variant による月状骨障害. 日手会誌 2; 426-429, 1985
- Palmer A K, Werner F W, Eng M M, Syracuse N Y : The Triangular fibrocartilage complex of the wrist Anatomy and function. J Hand Surg 6; 153-162, 1981
- 吉岡康裕, 萩野 洋, 江川常一, 堀木 篤, 七川敏次: Kienbock 病の成因に対する 1 考察. 整形外科 24; 1066-1067, 1973
- Charra B, Calemard E, Laurent G : Chronic renal failure treatment duration and mode : Their relevance to the late dialysis periarticular syndrome. Blood Purif 6; 117-124, 1988
- Gejyo F, Homma N, Arakawa M : Carpal tunnel and β_2 -microglobulin-related amyloidosis in chronic hemodialysis patients. Blood Purif 6; 125-131, 1988