長期透析患者の鉄過剰負荷と骨関節障害

平野 宏 石松 隆子 佐藤 哲也 堅村 信介
進藤 享 大沢 源吾 杉本 茂* 笹原 恭一**

川崎医科大学腎臓内科 杉本クリニック* 笹原病院**

(昭和 63 年 11 月 2 日受付)

key words : 長期透析, 輸血, 透析骨関節症, 透析アミロイド, 鉄沈着症

〈要旨〉

10 年以上の透析患者 64 例の内, 20 例 (31%) が頻回の輸血と鉄剤の負荷による鉄過剰状態であった。長期透析患者での鉄過剰負荷と骨関節障害との関連について検討するため, 鉄過剰群 (20 例) と非鉄過剰群 (44 例) を比較検討した。鉄過剰群では全例が血清フェリチン値が 1,000 ng/ml 以上で, 血清鉄値は 1 例を除いて 150 $\mu\text{g/dl}$ 以上の高値であった。鉄過剰群では非鉄過剰群に比べて手根管症候群, 病的骨折の発生頻度が有意に ($p < 0.05$) 高かった。鉄過剰群では二次性副甲状腺機能亢進症による骨所見はみられず, 骨 X 線, 骨シンチ所見は骨軟化症に類似した骨低回転性であった。8 例で滑膜, 骨の病理組織を検討した。全例でアミロイドの沈着を認め, さらに 6 例では鉄の沈着も証明した。アミロイドの沈着と鉄の沈着は何等かの関連が示唆された。低回転性骨ではこれらの物質が沈着しやすい状態にあり, アミロイドや鉄の沈着は二次的な現象である可能性も示唆された。いずれにしても長期透析患者では過剰鉄が骨関節症を増悪させていることは間違いなく, 骨低回転の改善を計ると共に, これらの症例では輸血, 鉄剤の投与は慎重にしなければならない。鉄過剰患者の治療には DFO の他に, エリスロポエチンと瀉血の併用も有用であると考えられた。

Iron overload and osteoarthropathy in long-term hemodialysis patients

Hiroshi Hirano, M. D., Takako Ishimatu, M. D., Tetuya Sato, M. D., Shinsuke Nomura, M. D., Toru Shindo, M. D., Gengo Osawa, M. D., Shigeru Sugimoto, M. D.*, Kyoichi Sasahara, M. D.**

Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School, Division of Nephrology : Sugimoto Clinic* ; Sasahara Hospital.**

Of the patients who had undergone hemodialysis for 10 or more years, 20 (31 %) showed excessive iron due to multiple blood transfusions and excessive oral and parenteral iron administration. A group with excessive iron (20 cases) and one without excessive iron (44 cases) were compared in order to study the relationship between excessive iron administration and osteoarthropathy. In the former group, all 20 patients had serum ferritin concentrations, of 1,000 ng/ml or higher, and 19 cases showed 150 $\mu\text{g/dl}$ or higher serum iron concentrations. In this group, the incidence of a carpal tunnel syndrome and pathologic fracture was significantly higher than in the latter group ($p < 0.05$). In the former group with excessive iron, there were no bone findings due to secondary hyperparathyroidism. Bone R-ray and bone scintigram findings revealed low bone metabolism like osteomalacia. The histopathology of synovial membrane and bone was studied in 8 cases. In all the 8 cases, amyloid precipitated, and in 6 cases iron also precipitated. The precipitation of amyloid and iron suggested some relationship. It was likely that, these substances are easily precipitated in low metabolic bone, and the precipitation of amyloid and iron might be a secondary phenomenon. It is certain that in long-term dialysis patients, excessive iron exacerbated osteoarthropathy. In these cases, the low bone metabolism should be improved, and at the same time, careful attention should be paid to blood transfusion and iron administration. In addition to DFO, the combined use of erythropoietin and exsanguination was thought to be useful for treating patients with excessive iron.

平野 宏 川崎医科大学腎臓内科

〒 701-01 倉敷市松島 577 (0864-62-1111)

諸言

長期透析患者では、二次性副甲状腺機能亢進症、アルミニウム骨症とは異なった第三の透析骨関節症ともいえるべき透析アミロイドーシスの存在が認識されるようになった。透析アミロイドの前駆蛋白が β_2 -microglobulin (β_2 -MG) であることも証明された¹⁾。しかし、アミロイド沈着の機序は不明であり、高 β_2 -MG血症の他にも沈着を促進する因子の存在も否定できない。一方、頻回に輸血を受けた症例で手根管症候群や関節障害が好発し、それらの病理組織から鉄が検出され鉄沈着と透析関節症との関連性も報告されている²⁻⁴⁾。今回、長期透析患者における鉄過剰負荷と骨関節症について検討したので報告する。

対象と方法

川崎医科大学腎臓内科と関連病院での10年以上の長期透析患者64例を対象とした。男性45例、女性19例。年齢は20歳から68歳で、平均 48 ± 12.2 歳(M $\pm$ SD)。透析歴は10年から18年で、平均 12 ± 1.6 年。原疾患は慢性腎炎が60例、糖尿病性腎症2例、多発性嚢胞腎症1例である。これらの症例について鉄過剰負荷と骨関節障害との関係について検討した。

結果

血清フェリチン値(図1)は16 ng/ml から7,200 ng/ml で、平均 $386 \pm 1,100.36$ ng/ml。血清鉄値(図2)は16 μ g/dl から250 μ g/dl で、平均 75.4 ± 42.1 μ g/dl。19例が150 μ g/dl 以上の血清鉄高値例であった。血清フェリチン値と血清鉄値の間には正の相関がみられ(図3)、フェリチン値1,000 ng/ml 以上の症例では1例を除き血清鉄値は150 μ g/dl 以上であった。血清フェリチン値1,000 ng/ml 以上の20例は、いずれも肝CT値やUIBC等から明らかな鉄過剰症と診断した。

鉄過剰群(20例)と、それ以外の症例を非鉄過剰群(46例)として両群を比較検討した。鉄過剰群(表1)は、男性11例、女性9例。年齢は34歳から62歳で平均 50.6 ± 6.2 歳。透析歴は10年から18年で、平均 12.5 ± 2.3 年。血清フェリチン値は1,000 ng/ml から7,200 ng/ml で、平均 $2,482 \pm 2,420$ ng/ml。血清鉄値は136 μ g/dl から250 μ g/dl で、平均 180 ± 46.5 μ g/dl。輸血総量は40単位から90単位で、平均 62 ± 24.2 単位。鉄剤投与総量は200 mg から5,000 mg で、平均 $2,500 \pm 680$ mg。総鉄投与量は1,800 mg から5,000で平均 $2,800 \pm 680$ mg で非鉄過剰群の平均 $1,100 \text{ mg} \pm 320 \text{ mg}$ に比べて有意($P < 0.001$)に鉄の負荷がなされていた。血清アルミニウム(Al)値は12 μ g/l から132 μ g/l で、平均 56.2 ± 42.6 μ g/l。 β_2 -MG値は28 mg/l から86 mg/l で、平均 40.8 ± 10.1 mg/l。いずれも非鉄過剰群とは有意差はみ

図1 血清フェリチン値

図2 血清鉄値

られなかった。手根管症候群(図4)は鉄過剰群の10例(50%)に、非鉄過剰群の2例(5%)にみられた。病的骨折(図5)は鉄過剰群の6例(30%)にみられ、橈骨遠位端骨折、大腿骨頸部骨折、上腕骨骨頭壊死、脊椎圧迫骨折、ひ骨骨折などであった。C-PTH値(図6)は両群で有意な差($P < 0.001$)がみられた。鉄過剰群では全例が10 ng/ml 以下であり、明らかな副甲状腺機能亢進による骨所見を示す症例はなかった。非鉄過剰群では半数以上の症例が副甲状腺機能亢進症の骨所見を示し、うち12例が副甲状腺摘出術を実施した。ALP値(図7)は両群で有意な差はみられなかった。表2は鉄過剰群の

表 1 鉄過剰症例

症例	年齢	性別	透析歴 (年)	血清鉄 ($\mu\text{g/dl}$)	フェリチン (ng/ml)	Al ($\mu\text{g/l}$)	β_2 -MG (mg/l)	輸血量 単位	鉄剤投与量 mg	骨折	手根管 症候群
1.	57.	男	14	158	1,499	28	62	20	1,860	—	+
2.	56	男	10	152	1,153	12	46	36	1,800	—	+
3.	50	男	12	176	1,394	52	82	22	2,000	—	—
4.	51	女	13	210	3,738	62	66	90	2,200	+	+
5.	62	男	18	158	1,931	68	68	68	2,000	—	—
6.	57	女	10	136	1,602	24	42	60	3,000	—	—
7.	56	男	11	178	1,800	21	56	42	3,200	—	—
8.	35	男	13	197	2,324	132	36	38	1,800	—	—
9.	58	男	10	225	3,511	78	42	40	2,000	—	—
10.	64	女	18	158	3,390	48	68	88	3,800	+	+
11.	53	女	12	176	1,740	120	38	62	4,800	—	+
12.	51	男	10	180	1,190	36	36	22	2,800	—	—
13.	48	男	13	185	3,150	86	52	26	2,600	—	—
14.	34	男	11	170	1,000	98	64	32	3,000	—	—
15.	41	男	12	250	4,200	76	86	72	2,560	+	+
16.	46	女	13	200	7,200	26	62	70	2,820	+	+
17.	62	女	14	151	1,020	74	60	22	2,600	—	+
18.	46	女	10	230	5,200	39	42	20	5,000	—	—
19.	62	女	15	158	2,502	30	39	32	3,620	+	+
20.	60	女	12	156	1,005	26	46	28	3,800	+	+

図 3 血清フェリチン値と血清鉄値との関係

骨X線と骨シンチ所見をまとめたものである。骨X線所見では14例(60%)に四肢骨の関節部を中心とした骨のlytic lesionがみられたが、骨膜吸収像は1例を除いては認められなかった。6例で手根骨部の嚢胞状X線透亮像がみられた。骨シンチでは軟部組織と重力負荷のかかる関節部のRIの集積亢進所見が特徴的であった。骨塩量は7例で減少していた。図8は代表例の骨シンチ所見とその模式図を示す。RIの集積は頭蓋骨、頸骨には少なく、四肢骨の重力のかかりやすい関節部と軟部組織に亢進しているのが特徴的所見であった。図9はlytic lesionが著しい四肢骨の手、足関節周辺部の骨折前後のX線所見

である。手根管症候群と骨折例の内、手術した8例で病理組織学的検討をした。手根管、腱滑膜には全例でアミロイドの沈着を認めた。さらに、6例では同時に鉄の沈着も認めた(図10)。Congo-red染色(図11)では、アミロイド物質と鉄顆粒とが共存している所見もみられた。骨もBerlin blueで鉄陽性所見を示し(図12)、骨のX線分析法(図13)でも鉄を証明することが可能であった。

考察

透析患者では併発する貧血のためしばしば多量の輸血や鉄剤の投与が行われることが少なくなく、二次性のヘモジデロシスないしはヘモクロマトーシスを起こす症例がしばしば報告されている⁵⁻⁷⁾。鉄過剰症では肝、脾、心、下垂体、性腺などの臓器に鉄が沈着して障害を起こすが、その他に鉄は関節および骨にも沈着し関節症や骨軟化症を起こすことも知られている⁸⁾。しかし、これまでに透析患者の鉄過剰負荷による骨関節症の詳細な報告はない。10年以上の長期透析患者の31%では、血清フェリチン値が1,000 ng/ml以上の高値で肝CT値やUIBCから判断して鉄過剰症と診断した。透析患者においても血清フェリチン値は体内の貯蔵鉄量を反映するとされているが、1,000 ng/mlを凌駕する例では間違いなく鉄過剰であってヘモジデロシスになっているとされている。鉄過剰群では非鉄過剰群に比べて明らかに輸血あるいは鉄剤による総鉄投与量が多く、血清鉄値も1例を除

発生頻度

図4 手根管症候群の発症

発生頻度 (%)

図6 C-PTH 値

C-PTH (ng/ml)

図5 病的骨折の発症

AIP

図7 Al-P 値

図8 鉄過剰症例の骨シンチ所見とその模式図
RIの集積は頭蓋骨には少なく、四肢骨の重力のかかる関節部と軟部組織に亢進している

図9 手・足関節周辺部の骨折前後のX線所見
著しい lytic lesion (矢印) がみられる

図 10 手根管腱滑膜の鉄の沈着（青色に染色されている）
光顕，Berlin-blue 染色，200 倍

図 11 手根管腱滑膜のアミロイド（大矢印）と鉄（小矢印）の沈着
光顕，Congo-red 染色，400 倍

図 12 骨の鉄沈着（矢印の青色の染色）
光顕，Berlin-blue 染色，350 倍

表 2 鉄過剰症例の骨X線・骨シンチ所見・骨塩量

症例	骨X線所見		骨シンチ所見*		骨塩量
	骨膜下吸収	lytic lesion	頭, 顎骨	関節, 軟部組織	
1.	—	+	ND		ND
2.	—	+	ND		ND
3.	—	++	ND		ND
4.	—	++	—	++	減少
5.	—	+	ND		ND
6.	—	—	ND		ND
7.	+	—	ND		減少
8.	—	+	—	+	正常
9.	—	++	—	+	減少
10.	—	++	—	++	減少
11.	—	++	—	+	ND
12.	—	—	ND		ND
13.	—	+	ND		ND
14.	—	—	ND		減少
15.	—	++	—	++	減少
16.	—	++	—	++	正常
17.	—	—	—	+	正常
18.	—	++	—	++	正常
19.	—	++	—	++	減少
20.	—	—	—	—	正常

ND : not done * RI 集積亢進

図 13 骨のX線分析法による鉄の証明 (矢印)

き 150 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上の高値を示した。鉄過剰負荷群では病的骨折, 手根管症候群の発生率が高かった。血清 C-PTH 値は全例が 10 ng/ml 以下であり, 明らかな副甲状腺機

能亢進に伴う骨所見を示した症例はなかった。骨シンチ, 骨X線所見はいずれも骨軟化症に類似した低回転性骨の所見を示し, 二次性副甲状腺機能亢進を呈する高回転骨群とは明らかに異なる病態であった。

8例で滑膜, 骨の病理組織所見を検討したが, 全例でアミロイドの沈着を認め, さらに6例では同時に鉄の沈着も証明した。Congo-red 染色ではアミロイド物質の沈着と鉄顆粒とが共存している所見も得られた。

長期透析患者ではアミロイド骨関節症が注目されているが, アミロイドの沈着の機序は不明であり, 高 $\beta_2\text{-MG}$ 血症の他にも沈着を促進する因子の存在も否定できない。一方, 頻回に輸血を受けた透析例で手根管症候群が好発し, それらの滑膜組織から多量の鉄が検出され, アミロイドとは無関係の鉄沈着と透析関節症との関連性も報告されている²⁻⁴⁾。Brown ら⁹⁾は血清フェリチン値が 2,000~7,800 $\mu\text{g}/\text{dl}$ の著しい高値例において, アミロイド沈着に伴う重症の透析関節症を認めたと報告している。高フェリチン血症の原因は鉄過剰負荷による場合と慢性炎症の合併によるものが考えられるとしているが, いずれにしてもアミロイド沈着との関連を示唆している。さらに透析患者の骨軟化症では石灰化前線に Al と鉄が同時に沈着をみることがあり, Pierides³⁾ はこれを “iron and aluminium osteomalacia” と名付けている。今回, 骨のアルミニウム染色は未施行でアルミニウム骨症の存

在は不明であるが、鉄過剰群の血清 AI 値は非鉄過剰群と差がなかった。罹患関節にアミロイドと同時にヘモジデリンの沈着をみることは、形態学的にも両者に何等かの関連性が示唆される。軽度の外傷あるいは労作によって関節あるいはその周囲組織に慢性の微小出血が起こっている可能性も考えられるが、長期透析患者の低回転骨ではアミロイドや鉄などの物質が沈着しやすくなっており、これらの沈着は二次的な現象の可能性も考えられた。いずれにしても過剰鉄が長期透析患者の骨関節症を増悪させていることは間違いなく、不必要な輸血や鉄剤投与は避けなければならない。

このような鉄過剰症では除鉄対策が必要である。三価の鉄イオンと特異的に結合してキレート化合物を作るデスフェロキサミン (DFO) が使用される。この場合には鉄とキレートした DFO の体外除去は血液透析よりも血液濾過が有効とされている。しかし眼科的副作用等を考慮すると投与量には十分注意が必要である。最近、腎性貧血の治療としてエリスロポエチンが製剤化され、本邦においても治験が開始されている。本剤を用いると造血能改善に伴って血清フェリチン値が低下する^{10,11)}。これは網内系細胞にある鉄が造血に動員されたためと考えられ、鉄過剰症の治療にも応用できることが示唆されている。我々もエリスロポエチンと瀉血の併用を行い効果を得た。

結論

長期透析患者の骨関節障害の原因の一つに、鉄の過剰負荷が考えられた。アミロイド沈着と関連しており、低回転骨では鉄やアミロイドなどの物質が沈着しやすいものと考えられた。

文献

- 1) Gejyo F, Yamada T, Odani S, Nakagawa Y, Arakawa M, Kunitomo T, Kataoka H, Suzuki M, Hirasawa Y, Cohen AS, Schmid K : A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as β_2 -microglobulin. *Biochem Biophys Res Commun* 129 : 701-706, 1985
- 2) Cary NRB, Sethi D, Brown EA, Erhardt CC, Woodrow DF, Gower PE : Dialysis arthropathy : Amyloid or iron? *Br Med J* 293 : 1392-1394, 1986
- 3) Myli MP, Pierides AM : Iron and aluminum osteomalacia during hemodialysis. A new syndrome. *Kidney Int* 24 : 151, 1984
- 4) 中澤了一, 鈴木 誠, 渡辺幹夫, 野 純生, 磯田和男, 宍戸英雄, 酒巻建夫, 浜口欣一, 安藤 研, 服部義博, 吉田豊彦, 高橋栄明 : Dialysis osteomalacia について—Aluminum, Iron, PTH, and Osteomalacia—第 3 回腎と骨代謝研究会記録, p 103-110, 協和企画通信, 東京, 1985
- 5) Baker LRI, Barnett MD, Brozovic B, Cattell WR, Ackrill P, McAlister J, Nimmon C : Hemosiderosis in a patient on regular hemodialysis : Treatment by desferrioxamine. *Clin Nephrol* 6 : 326-328, 1976
- 6) Pitts TO, Barbour GL : Hemosiderosis secondary to chronic parenteral iron therapy in maintenance hemodialysis patients. *Nephron* 22 : 316-321, 1978
- 7) Swamy AP, Kothari T, Lee JCK, Cestero, RVM, Mangla JC : Iron supplements and hemosiderosis in chronic renal failure. *Dial, Transplant* 9 : 1077-1077, 1980
- 8) Wheby MS : Liver damage in disorders of iron overload. *Arch Inter Med* 144 : 621-622, 1984
- 9) Brown EA, Arnold IR, Gower PE : Dialysis arthropathy : Complication of long term treatment with haemodialysis. *Br Med J* 292 : 163-166, 1986
- 10) Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson, JW : Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. *Engl J Med* 316 : 73-78, 1987
- 11) Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ, Reid C, Downing MR, Cotes PM : Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet* ii : 1175-1177, 1986