透析患者の滑液包炎の臨床病理学的検討 —滑液包の滑膜アミロイド沈着症—

平野 宏 加藤 博孝 丹田 信也 徐 義之
野村 信介 栄本 忠俊 松谷 拓郎 大沢 源吾
川崎医科大学腎臓内科

key words : 滑液包炎, 滑膜炎, β_2 -microglobulin, 透析アミロイドーシス, 骨嚢腫

〈要旨〉

長期血液透析患者に合併した、滑液包炎 15 例の臨床病理学的検討を行った。男性 8 例、女性 7 例。平均年齢 54 ± 7 歳。平均透析歴 12 ± 3 年。滑液包炎の罹患部位は、股関節部 4 例、足関節部 3 例、手関節部 3 例、肘関節部 3 例、肩関節部 1 例、膝関節部 1 例であった。それぞれの関節周囲部の腫脹（腫瘍あるいは嚢腫形成）と発赤、疼痛を訴えた。腫脹部の超音波、CT、MRI 所見では、関節腔とは明らかに離れた滑液包の嚢腫状拡張が証明された。発熱等の全身症状を訴える患者はいなかった。11 例が手根管症候群を合併し、手根管開放術を施行した。4 例では罹患部近傍の骨嚢腫（bone cyst）の所見がみられ、3 例では皮下の腫瘍形成型の石灰沈着がみられた。滑液包の炎症細胞浸潤、線維性結合組織の肥厚がみられ、滑膜下結合組織と骨膜に β_2 -MG アミロイド沈着がみられた。滑液包と骨嚢胞の骨膜が癒着し、骨壊死所見を認める症例もあった。穿刺液は淡黄色、透明、粘稠な滑液で、カルシウム塩の結晶を認める症例もあった。遊離細胞の電顕観察で、アミロイド線維が証明された。一般細菌、真菌、結核菌の培養はいずれも陰性であった。長期透析患者に合併した滑液包炎は、滑膜に β_2 -MG アミロイド線維の沈着を認めたことより透析アミロイド症の一つと考えられた。この滑液包炎は、骨嚢腫や腫瘍状石灰沈着との関連性も推測された。今後、透析患者の訴える関節痛の中には、滑液包炎の存在も考慮しなければならないと考えられた。

Clinicopathological studies of bursitis in patients on hemodialysis : Bursitis in association with synovial amyloidosis

Hiroshi Hirano, Hirotaka Kato, Shinya Tanda, Yoshiyuki Jyo, Shinsuke Nomura, Tadatosh Eimoto, Takuro Matutani, Gengo Osawa

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School

The clinical and pathological pictures of synovitis in 15 patients (8 male, 7 female) on long-term hemodialysis were studied. The average age of the patients was 54 ± 7 years and the average period of hemodialysis was 12 ± 3 years. They developed swelling, redness, and pain in the region of the bursa around the large joints : the hip (four patients), ankle (three), hand (three), elbow (three), and shoulder (one). The dilated bursae could be distinguished by CT and MRI findings. Eleven patients had carpal tunnel syndrome, for which a carpal tunnel release operation was done, four had bone cysts, and three had tumorous calcification. The infiltration of inflammatory cells, fibrous thickening, and β_2 -MG amyloid fibrils were recognized in the synovial tissues. In some cases with bone cysts, both adhesions of the synovial capsule with periosteum and bone necrosis were recognized. Fluid taken from the bursae was yellow, rather than turbid synovial fluid, and showed calcium crystals in some cases. Ultrastructurally, amyloid fibrils and free synovial cells were recognized in the synovial fluid. Culture of the fluid was negative. Based on the presence of β_2 -MG amyloid in synovial tissues of the bursa, this bursitis in dialysis patients is considered to be a dialysis-associated amyloidosis. The results of this report suggest that dialysis

bursitis is related to bone cysts and tumorous calcification. We must, therefore, include bursitis as a possible diagnosis in patients complaining of arthralgia during long-term hemodialysis.

緒言

骨・関節障害は、長期透析患者の重要な合併症の一つである。腎性骨異常栄養症に比べると、関節障害の成因や対策の検討は少ない。透析患者の関節障害の原因として、これまでに感染症¹⁾、結晶沈着²⁾、石灰沈着³⁾などが報告されている。最近、関節滑膜のアミロイド沈着に関連した大、中関節の障害が注目されるようになり、関節滑膜や関節包および滑液中に β_2 -microglobulin (β_2 -MG) アミロイドの沈着が証明されている⁴⁻⁶⁾。

我々は、長期透析患者で、関節周辺の嚢胞状腫瘍と疼痛を訴える滑液包炎 15 例を経験した。これまでに透析患者に合併した滑液包炎の報告^{7,8)}は少なく、その成因や臨床的意義については不明である。透析患者の滑液包炎は、滑膜の β_2 -MG アミロイド沈着と関連した病変であり、また骨嚢胞 (bone cyst) や腫瘤状石灰沈着 (tumoral calcinosis) の発現にも関係していることが推測されたので報告する。

対象と方法

1990 年 4 月から 1992 年 1 月の期間に、滑液包炎を合併した血液透析患者 15 例の臨床病理学的検討を行った。いずれの症例も原疾患に腎アミロイド症はなく、また慢性関節リウマチや痛風の合併もみられなかった。透析に関連した滑液包炎の診断は、表 1 に示す基準で行った。9 例の滑液包摘出術材料と、6 例の滑液包滑膜の生検材料を病理組織学的に観察した。

結果

1. 臨床所見

表 2 に 15 症例の臨床所見をまとめた。男性 8 例、女性 7 例。年齢は 42～64 歳、平均 54 ± 7 歳。透析歴は 9～16 年、平均 12 ± 3 年。滑液包炎の罹患部位 (図 1) は、股関節部 (iliopectinea bursa) 4 例、足関節部 (subcutanea calcanea bursa) 3 例、手関節部 (intermetacarpophalangeae bursa) 3 例、肘関節部 (subcutaneaolecrani bursa) 3 例、肩関節部 (subacromialis bursa) 1 例、膝蓋関節部 (suprapatellaris bursa) 1 例であった。全例で、それぞれの関節周辺部の腫脹 (腫瘍あるいは嚢腫形成) と発赤、疼痛を訴えた。腫脹部の超音波、CT (図 2)、MRI (図 2) 所見では、滑液包の嚢腫状の拡張が関節腔とは明らかに区別されて証明された。発熱等の全身症状を訴える症例はなかった。血液検査では、C-PTH 値 3.6 ± 3.4 ng/ml, β_2 -MG 値 56 ± 16 mg/l, アルミニウム 43 ± 32 μ g/l, 鉄 138 ± 44 μ g/dl, フェリチン 244 ± 258

表 1 Criteria of dialysis-associated bursitis

1. 大および中関節の周辺部の腫脹 (腫瘍あるいは嚢腫形成) と疼痛を訴える。
2. 局所の発赤や熱感に伴わないことが多い。
3. 穿刺液は、無色透明な粘稠な滑液である。滑液細胞診でアミロイド線維を証明する。
4. 腫脹部位のエコー、CT、MRI 等で、関節腔とは区別される。
5. 発熱等の全身の急性炎症所見に乏しい。

表 2 Summary of clinical findings

症例	年齢	性	原疾患	透析歴 年	罹患部位 (滑液包)	骨嚢腫	手根管 症候群	腫瘍型 石灰沈着	滑液包 石灰沈着	β_2 -MG mg/l	C-PTH ng/ml	アルミニウム μ g/l	鉄 μ g/dl	フェリチン ng/ml	CRP mg/dl	WBC /mm ³
1.	57	男	慢性腎炎	14	腸 恥	(-)	(+)	(-)	(-)	62	2.2	28	124	52	<0.3	6,300
2.	56	男	慢性腎炎	10	腸 恥	(+)	(+)	(+)	(+)	46	3.1	12	152	250	<0.3	5,300
3.	50	女	慢性腎炎	13	腸 恥	(+)	(+)	(-)	(-)	82	2.0	52	130	102	1.2	8,900
4.	60	男	慢性腎炎	9	腸 恥	(-)	(+)	(-)	(-)	66	2.0	24	85	324	3.2	9,800
5.	42	女	慢性腎炎	11	腫骨皮下	(+)	(+)	(-)	(+)	68	12.0	35	126	85	<0.3	3,200
6.	45	男	慢性腎炎	11	腫骨皮下	(-)	(-)	(+)	(+)	42	11.8	132	170	89	<0.3	6,500
7.	47	男	慢性腎炎	10	腫骨皮下	(-)	(+)	(-)	(-)	56	2.0	78	88	102	<0.3	5,600
8.	62	女	慢性腎炎	15	中手指節間	(+)	(+)	(-)	(-)	36	2.2	86	180	58	<0.3	4,100
9.	60	女	慢性腎炎	12	中手指節間	(+)	(+)	(+)	(+)	42	2.5	30	197	96	<0.3	3,200
10.	48	男	慢性腎炎	16	中手指節間	(-)	(-)	(-)	(-)	68	2.0	39	64	75	<0.3	3,100
11.	64	女	慢性腎炎	10	肘頭皮下	(-)	(+)	(-)	(-)	36	2.0	21	152	120	<0.3	3,500
12.	48	男	慢性腎炎	16	肘頭皮下	(-)	(+)	(-)	(-)	86	1.6	24	120	111	<0.3	4,200
13.	62	女	慢性腎炎	16	肘頭皮下	(-)	(-)	(-)	(-)	60	3.6	75	210	89	1.6	6,800
14.	54	女	慢性腎炎	12	肩 峰 下	(-)	(+)	(-)	(+)	42	1.6	23	187	98	<0.3	4,600
15.	49	男	慢性腎炎	9	膝蓋骨上	(-)	(-)	(-)	(+)	46	2.8	26	98	145	<0.3	2,350
$\bar{X}$	54			12						56	3.6	43	138	244		
$\pm$ SD	7			3						16	3.4	32	44	258

図 1 The sites of bursitis (arrows)—in proximity to hip joint (upper left), knee joint (upper right), elbow joint (lower left), ankle joint (lower right)

ng/ml. CRP 陽性は 3 例で，末血白血球増多は 2 例でみられた。11 例が手根管症候群を合併し，手根管開放術を施行した。4 例では罹患部近傍の骨嚢胞の所見（図 3），3 例では腫瘤状石灰沈着の所見，6 例では滑液包の石灰沈着の所見がみられた。

2. 滑液包炎の手術肉眼的所見

滑液包は嚢腫状（図 4）に腫大し，滑液包と近傍の関節腔と交通を認める症例もあった。包壁は線維性に肥厚し，内容物はやや粘稠度の増した滑液であった。腫瘤状石灰沈着を合併した症例では，滑液中に白色粒子を含んだミルク様の液体がみられた。骨嚢胞を合併した症例で

は，線維性に肥厚した包壁が骨膜と癒着し，骨の壊死および破壊を伴っていた。

3. 滑液包炎の病理組織所見

全例で，同様な所見がみられた。滑液包の炎症細胞浸潤，粘液性浸出物の貯留，線維性結合組織の肥厚がみられた。アミロイド沈着は，包壁の滑膜下結合組織と骨膜にみられ（図 5），免疫組織学的には β_2 -MG が陽性であった。電顕学的（図 6）には，12 nm 前後のアミロイド細線維が束状あるいは集簇性にみられた。

4. 滑液包の滑液所見

穿刺液は淡黄色，透明，粘稠な滑液であり，ミルク様

図 2 CT and MRI findings of bursitis (arrows)

図 4 Macroscopic finding of extracted burusa

図 3 Bone cysts in proximity to bursitis (arrows)

図 5 Amyloid deposition (arrows) in the synovial tissues ($\times 400$)

図6 Ultrastructural picture of amyloid fibrils

図7 Amyloid fibrils (arrows) in the bursal fluid

液体中には、カルシウム塩の結晶が認められた。遊離細胞の電顕観察では、少数の好中球と単球に混じって遊離滑膜細胞とアミロイド細線維が証明された(図7)。一般細菌、真菌、結核菌の培養は、いずれも陰性であった。

考察

長期透析患者では骨・関節障害の合併頻度が高く、骨痛や関節痛に悩まされることが多い。血液透析患者のアンケート調査⁹⁾では、骨痛は31.7%に、関節痛は45.4%にみられた。関節痛の出現頻度と透析期間とは相関があり、透析導入後6年目では約半数の症例で関節痛がみられた。関節痛の好発部位は、腰、肩、上肢、下肢の順であったが、患者の訴える関節痛の中には、関節障害とは直接関係ないものもしばしばみられた。滑液包炎がその一つで、関節から少し離れた部位の腫脹、発赤と疼痛を訴えた。透析患者に合併した滑液包炎の報告はほとんどなく^{7,8)}、その原因および臨床的意義は不明である。今回、血液透析患者に滑液包炎を合併し、滑液包摘出術あるいは滑膜生検を施行した15例の臨床病理学検討を行った。

滑液包は、全身の筋肉間あるいは筋と腱および骨の間にある。袋状の結合組織の隙間に滑液の溜ったもので、運動の際に筋肉を保護する役割をもっている。滑液包は滑膜に内張りされ、近傍の関節腔と交通しているものもある。滑液包炎は、関節周囲の滑液包に疼痛、発赤、腫脹を認めるのが特徴で、健康人では慢性の外傷により生じ、プロの運動選手の肩や、頻りに膝をつく人の前膝蓋包、下膝蓋包などによくみられる。炎症をおこしている滑液包の壁は著しく肥厚し、内腔壁はフィブリン性の浸出物のため充血し、粗毛状である。その他に、慢性関節リウマチ¹⁰⁾、外傷¹¹⁾、敗血症¹²⁾、結核¹³⁾でも滑液包炎を合併した報告がある。

透析患者に合併した滑液包炎の原因は不明であるが、滑液包の滑膜に β_2 -MGアミロイド線維の沈着を認めたことより、滑液包炎も透析アミロイド症の一つと考えられた。4例の滑液包炎では、近傍の骨嚢胞病変を伴っていた。これらの症例では、アミロイド沈着は滑液包から骨膜に連続してみられ、滑液包炎と骨嚢胞病変の発現に関連性が推測された。また、3例では腫瘤状石灰沈着を伴っていた。滑液中にカルシウム塩の結晶が存在しており、腫瘤状石灰沈着の成因の一つに滑液包炎が考えられた。最近、腫瘤形成型アミロイド沈着症が報告¹⁴⁻¹⁶⁾されている。これらは大関節周辺部に認められており、滑液包炎および滑液包のアミロイド沈着が推測されているが、我々の症例はこの推測を支持するものであった。

結論

長期血液透析患者に合併した滑液包炎は、滑膜包滑膜に β_2 -MGアミロイド線維の沈着を認めたことより、透析アミロイド症の一つと考えられた。この滑液包炎は、骨嚢胞、腫瘤状石灰沈着や腫瘤形成型アミロイド沈着症とも関連した病態だと推測された。今後、関節痛を訴える長期透析患者では、滑液包炎の存在も考慮しなければならないと考えられた。

文献

- 1) Matthews M, Shen FH, Lindner A, Sherrard DJ : Septic arthritis in haemodialyzed patients. *Nephron* 25 : 87-89, 1980
- 2) Hoffman GS, Schumacher HR, Paul H, Cimerian V : Calcium oxalate microcrystalline-associated arthritis in end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 97 : 36-42, 1982

- 3) Mirahmadi KS, Coburn JW, Bluestone R : Calcific periarthritis and hemodialysis. JAMA 223 : 548-549, 1973
- 4) Hurst NP, Van den Berg R, Disney A, Alcock M, Albertyn L, Green M, Pascoe V : 'Dialysis related arthropathy' : a survey of 85 patients receiving chronic haemodialysis with special reference to β_2 microglobulin related amyloidosis. Ann Rheum Dis 48 : 409-420, 1989
- 5) Maury CPJ : β_2 -microglobulin amyloidosis. A systemic amyloid disease affecting primarily synovium and bone in long-term dialysis patients. Rheumatol Int 10 : 1-8, 1990
- 6) Bruckner FE, Burke M, Pereira RS, Eisinger RS, Bending M, Kwan J, Osman AK, Watson B : Synovial amyloid in chronic haemodialysis contains β_2 microglobulin. Ann Rheum Dis 46 : 634-637, 1987
- 7) 中澤了一, 五味秀穂, 渡辺幹夫 : 長期透析におけるアミロイド骨関節症について. 第5回腎と骨代謝研究会記録, 協和企画通信, 東京, 1987, 73-79
- 8) Nakazawa R, Hamaguchi K, Hosaka E, Shishido H, Yokoyama T : Synovial amyloidosis of β_2 -microglobulin type in patients undergoing long term hemodialysis. Nephron 44 : 379-380, 1986
- 9) 平野 宏, 渡辺佳樹, 玉井 仁, 川井伸一郎, 石松隆子, 佐藤哲也, 佐々木環, 山田昌彦, 柴本忠俊, 松谷拓郎, 進藤 享, 大沢源吾 : 血液透析患者の骨関節障害—臨床症状のアンケート調査. 腎と骨代謝 4 : 109-116, 1991
- 10) Taccari E, Teodori S : Rheumatoid chyliform bursitis : Pathogenetic role of rheumatoid nodules. Arthritis Rheumatol 27 : 221-225, 1984
- 11) Smith DL, McAfee JH, Lucas LM, Kusum L, Romney DM : Treatment of nonseptic olecranon bursitis. A controlled, blinded prospective trial. Ann Intern Med 149 : 2527-2530, 1989
- 12) Vartian CV, Septimus EJ : Septic bursitis caused by gram-negative bacilli. J Infect Dis 4 : 693-694, 1985
- 13) Holder SF, Hopson CN, Vonkuster LC : Tuberculous arthritis of the elbow presenting as chronic bursitis of the olecranon. J Bone and Joint Surg 67 : 1127-1129, 1985
- 14) Reese W, Hopkovitz A, Lifschitz MD : β_2 -microglobulin and associated amyloidosis presenting as bilateral popliteal tumors. Am J Kidney Dis 12 : 323-325, 1988
- 15) Fernandez E, Baro P, Montoliu J, Campistol JM, Sole M : Dialysis-associated amyloidosis presenting as a tumour in the elbow. Nephrol Dial Transplant 5 : 237, 1990
- 16) Brancaccio D, Gallieni M, Padovese P, Anelli A, Coggi G, Uslenghi C : Dialysis amyloidosis with massive popliteal deposition of β_2 -microglobulin amyloid. Lancet October 1 : 802, 1988