原 著

慢性血液透析患者の手根管症候群と血清サイトカイン

高 須 伸 治 高 津 成 子 岡 良 成 国 米 欣 明

幸町病院

key words : 慢性血液透析, 手根管症候群, IL-6, M-CSF

〈要旨〉

長期透析に伴う合併症のうちで、手指の痛み、しびれ、運動制限などの症状を呈する手根管症候群の頻度は高い。その原因として、アミロイドとの関連が示唆されているが、一方ではアミロイド沈着部位周囲へのマクロファージの浸潤や、結合組織の増生もみられており、その詳細についてはまだ不明な点が多い。今回我々は、慢性透析患者の血清サイトカインを測定し、手根管症候群との関連について検討した。特別な感染症、リウマチ、肝疾患、癌などを持たない慢性維持透析患者 71 名を対象とした。これを、手根管症候群をもたないコントロール群 ($n=40$) と、手根管症候群をもつ CTS 群 ($n=31$) の 2 群に分類した。生化学的検査として、血清 β_2 マイクログロブリン (β_2 -MG) を、また血清中のサイトカインとして、interleukin-6 (IL-6), macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) を測定した。血清 β_2 -MG は、両群間に有意差を認めなかった。血清 IL-6 についてみると、コントロール群では 6.2 ± 2.5 pg/ml, CTS 群では 12.8 ± 20.0 pg/ml であり、CTS 群において有意に高かった ($P < 0.05$)。次に血清 M-CSF についてみると、コントロール群では 3.82 ± 0.83 ng/ml, CTS 群では 4.43 ± 0.73 ng/ml であり、CTS 群において有意に高かった ($P < 0.01$)。また、血清 IL-6 と M-CSF は有意な正の相関が認められた ($r = 0.282$, $P < 0.05$)。以上より、CTS 発症の一因に IL-6 と M-CSF の上昇が関与している可能性が示唆された。

Relationship between carpal tunnel syndrome and serum cytokines in chronic hemodialysis patients

Shinji Takasu, Shigeko Takatsu, Yoshinari Okâ, Yoshiaki Kokumai
Saiwaicho Hospital

Carpal tunnel syndrome (CTS), which is diagnosed by burning sensations, numbness and stiffness of the hand, is common in patients undergoing long term hemodialysis. Some investigators have reported that CTS is due to the deposition of amyloid protein which consists of β_2 -microglobulin (β_2 -MG) in the carpal tunnel area. On the contrary, it was reported that macrophages migrated to the surrounding tissue of amyloid deposition and that connective tissue then proliferated in this area. However, the underlying mechanisms remain obscure. Seventy one patients undergoing long term hemodialysis entered this study. None of these patients had liver disease, rheumatoid arthritis, other inflammatory disease or cancer. Patients were divided into two groups ; group 1 ($n=40$) served as the control without CTS while group 2 ($n=31$) had CTS. Serum β_2 -MG, IL-6 and macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) concentrations were measured. The difference in serum β_2 -MG between the two groups was not significant. However, serum IL-6 in group 2 was significantly higher than that in group 1 (12.8 ± 20.0 pg/ml vs 6.2 ± 2.5 pg/ml). Furthermore, serum M-CSF in group 2 was also significantly higher than that in group 1 (4.43 ± 0.73 ng/ml vs 3.82 ± 0.83 ng/ml). Serum M-CSF correlated significantly with serum IL-6 ($r = 0.282$, $p < 0.05$). There may be a relationship between CTS and elevated IL-6 and M-CSF.

緒言

血液透析の長期化により、骨関節痛を訴える頻度が増

加している。その中でも、手指の痛み、しびれ、運動制限などの症状を呈する、手根管症候群 (CTS) の頻度は

表 Group profile

	Control (n=40)	Carpal tunnel syndrome (n=31)	p value
Age* (years)	50.0±13.2	58.7±11.8	p<0.01
Sex (male : female)	21 : 19	18 : 13	NS
Dialysis* (months)	117.8±63.3	167.0±51.6	p<0.001
Etiology of renal failure	Chronic glomerulonephritis 29	Chronic glomerulonephritis 22	NS
	Diabetic nephropathy 5	Polycystic kidney 3	
	Toxemia of pregnancy 3	Diabetic nephropathy 2	
	Polycystic kidney 1	Toxemia of pregnancy 1	
	Others 2	Others 3	

* mean values±SD

高い¹⁾。その原因として、アミロイドとの関連が示唆されている^{2,3)}。しかし、その詳細についてはまだ不明な点が多い。今回我々は、慢性透析患者の血清サイトカインを測定し、手根管症候群との関連について若干の知見を得たので、文献的考察を加え報告する。

対象と方法

慢性維持透析患者 71 名 (男性 39 名, 女性 32 名) を対象とした。年齢は 22~82 歳 (平均 53.6±13.3 歳), 透析歴は 21~250 か月 (平均 139.8±62.9 か月) であり, 特別な感染症, 関節リウマチ, 肝疾患, 癌などは認められなかった。これを, 手根管症候群をもたないコントロール群 (n=40) と, 手根管症候群をもつ CTS 群 (n=31) の 2 群に分類した。

生化学的検査として, 血清 β_2 マイクログロブリン (β_2 -MG) を, また血清中のサイトカインとして, interleukin-6 (IL-6) を ELISA 法 (Quantikine Human IL-6 Immunoassay, R&D Systems, Inc., Minn., USA) で, macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) を RIA 法 (Otuka Pharmaceutical Co., Ltd., Japan) で測定した。また, 採血は透析開始直前とした。

統計学的検討は, Student's t test および Cochran-Cox test により行った。

結果

表にコントロール群と CTS 群の臨床的特長を示す。諸家の報告⁴⁾と同様に年齢と透析期間は, CTS 群において有意に長かったが, 性, 原疾患においては有意差は認められなかった。

血清 β_2 -MG についてみると, コントロール群では 46.5±15.6 mg/l, CTS 群では 49.0±11.3 mg/l で両群間に有意差を認めなかった。

血清 IL-6 についてみると, コントロール群では 6.2±2.5 pg/ml, CTS 群では 12.8±20.0 pg/ml であり, CTS

図 1 Serum IL-6 concentrations. The difference of serum IL-6 concentrations between two groups was significant ($p < 0.05$).

群において有意に高かった ($p < 0.05$) (図 1)。

次に血清 M-CSF についてみると, コントロール群では 3.82±0.83 ng/ml, CTS 群では 4.43±0.73 ng/ml であり, IL-6 と同様に CTS 群において有意に高かった ($p < 0.01$) (図 2)。また, 血清 IL-6 と M-CSF は有意な正の相関を認めた ($r = 0.282$, $p < 0.05$) (図 3)。しかし, 両者ともに年齢, 透析期間との間には相関関係は認められなかった。

考察

長期透析に伴う合併症のうちで, 手指の痛み, しびれ, 運動制限などの症状を呈する手根管症候群の頻度は高

図2 Serum M-CSF* concentrations. The difference of serum M-CSF concentrations between two groups was significant ($p < 0.01$). *macrophage colony-stimulating factor

い¹⁾。その原因として、アミロイドとの関連が示唆されている^{2,3)}が、一方ではアミロイド沈着部位周囲へのマクロファージの浸潤^{5,6)}や、結合組織の増生もみられており⁷⁾、その詳細についてはまだ不明な点が多い。

一方、Henderson ら⁸⁾や、Dinarello ら⁹⁾により“The interleukin hypothesis”が提唱され、透析に伴う合併症に種々のサイトカインが関与している可能性が示唆されている。CTS に関しても、宮坂ら^{6,10,11)}は、ある種のサイトカインが関与していると報告している。つまり CTS 腱鞘滑膜における IL-1, IL-6 などの炎症性サイトカインの異常発現と、それに伴う滑膜増殖が CTS の一因となっていると述べている。今回我々の検討においても、CTS 群ではコントロール群に比し、血清 IL-6 は有意に高値を示した(図1)。CTS 群のうち血清 IL-6 が特に高値を示した3例は、特別な感染症、関節リウマチなどは認められないものの、手根管症候群の症状が強く、より強い炎症が存在していた可能性が示唆される。上記以外のサイトカインである M-CSF と CTS の関連についての報告は、我々の調べたかぎりでは見当たらない。

M-CSF の生物活性については、造血因子としての作用、抗腫瘍活性、破骨細胞増殖刺激作用などが報告されており^{12,13)}、急性骨髄性白血病、卵巣癌、大理石骨病などの治療に臨床応用されている。しかし、血清 M-CSF の上昇する疾患についての報告は少ない。その造血作用として、単球、マクロファージ前駆細胞に作用し単球系の

図3 Correlation between serum IL-6 and M-CSF

分化増殖を促進させると同時に、成熟単球に作用しサイトカインの産生を刺激する作用を持っている。今回我々の結果より、CTS 群においては、血清 IL-6 も M-CSF もコントロール群に比して有意に高かった。また、血清 IL-6 と M-CSF は有意な正の相関が認められた($r = 0.282$, $p < 0.05$)。以上より、CTS 発症の一因として IL-6 と M-CSF の上昇が関与していることが示唆された。M-CSF の上昇により、単球系の分化増殖が促進されると同時に、成熟単球や滑膜へ浸潤したマクロファージに作用し IL-6 の産生が刺激され、それに伴い滑膜増殖が行われる。このことも CTS 発症の一因となっている可能性が示唆された。

結論

手根管症候群をもつ CTS 群 ($n = 31$) は、手根管症候群をもたないコントロール群 ($n = 40$) に比し、血清 IL-6 と M-CSF が有意に高値を示した。これより、CTS 発症の一因として IL-6 と M-CSF の上昇が関与していることが示唆された。

文献

- 1) Warren DJ, Otieno LS: Carpal tunnel syndrome in patients on intermittent hemodialysis. *Postgrad Med J* 51: 450-452, 1975
- 2) Gejyo F, Yamada T, Odani S: A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as β_2 -microglobulin. *Biochem Biophys Res Commun* 129: 701-706, 1985
- 3) Bardin T, Zingraff J, Noel L: Hemodialysis-associated amyloidosis and beta-2 microglobulin. *Clinical and immunohistochemical study. Am J Med* 83: 419-424, 1987

- 4) Schwartz A, Keller F, Seyfert S, Poll W, Molzahn M, Distler A : Carpal tunnel syndrome : a major complication in long-term hemodialysis patients. Clin Nephrol 22 : 133-137, 1984
- 5) 大橋健一, 河合竜子, 原 満 : 血液浄化療法 合併症とその対策—透析アミロイド症の形態と診断. 日本臨床 50 : 801-806, 1992
- 6) 宮坂信之 : 透析療法とサイトカイン. 透析会誌 25 : 1301-1305, 1992
- 7) Ozasa H, Chichibu K, Tanaka Y, Kondo T, Kitajima K, Ota K : Relationship between plasma levels of hyaluronic acid and amyloid-associated osteoarthropathy in chronic hemodialysis patients. Nephron 61 : 187-191, 1992
- 8) Henderson LW, Koch KM, Dinarello CA, Shaldon S : Hemodialysis hypotension : The interleukin hypothesis. Blood Purif 1 : 3-8, 1983
- 9) Charles A. Dinarello, Karl M. Koch, Stanley Shaldon : Interleukin-1 and its relevance in patients treated with hemodialysis. Kidney Int 33 : S21-S26, 1988
- 10) 宮坂信之 : サイトカインと臨床. 腎不全 2 : 7-14, 1990
- 11) Miyasaka N, Sato K, Kitano Y, Higaki M, Nishiooka K, Ohta K : Aberrant cytokine production from tenosynovium in dialysis associated amyloidosis. Ann Rheum Dis 51 : 797-802, 1992
- 12) 元吉和夫 : M-CSF とは. 日常診療と血液 2 : 1151-1158, 1992
- 13) 星野 茂, 溝口秀昭 : G-CSF/M-CSF. サイトカインと臨床. P 70-77, 最新医学社, 大阪, 1993