透析患者に発生する破壊性脊椎関節症の 背景因子に関する検討

成瀬 友彦 渡邊 有三 伊藤 晃* 山崎 親雄*
稲熊 大城** 福澤 良彦***

春日井市民病院内科 増子記念病院内科* 陶生病院腎臓内科** 市立四日市病院内科***

key words: 血液透析, 骨関節合併症, 脊椎疾患, アミロイドーシス, 二次性副甲状腺機能亢進症

〈要旨〉

血液透析患者に発生する破壊性脊椎関節症 (DSA) の危険因子を明らかにする目的で、我々は 314 名の患者において断面的調査を行った。DSA は 40 例 (12.7%) の患者に認められ、頸椎病変が最も多く第 4~6 頸椎の病変で全体の 80% を占めた。DSA を有する患者群と有さない患者群との比較では、DSA を有する患者群の方が高齢で、透析期間も有意に長かった (61.2 ± 1.5 vs 55.6 ± 0.7 歳, $P=0.005$, 119 ± 10 vs 91 ± 4 か月, $P=0.007$)。しかし、透析導入後 6 年以内の短期例でも DSA を 9 例に認めた。DSA 発症に関与すると推測される諸因子との単因子相関では、骨嚢胞の存在と手根管症候群の合併例で DSA の発症頻度が有意に高かった (それぞれ $\chi^2=35.2$, $P<0.0001$, $\chi^2=12.4$, $P=0.0004$)。一方、二次性副甲状腺機能亢進症や副甲状腺機能低下症、骨粗鬆症は有意な寄与因子ではなかった。以上より、長期透析患者、高齢者、そして透析アミロイドーシスの合併がある患者ほど DSA の頻度が高まることが単因子相関で確認された。一方、多変量解析では骨嚢胞所見の存在と現在年齢のみが有意と採用され、手根管症候群や透析期間は有意な危険因子ではなかった。この結果は DSA が短期透析患者でも起こりうることを反映しているものと思われる。短期透析患者で DSA を合併する者の平均年齢は 64.6 ± 3.9 歳と高齢である。DSA は決して長期透析患者のみの合併症ではなく、高齢透析患者が増加する一方の現状を鑑みれば、一人一人の患者に対する詳細な X 線学的な検査が重大な合併症予防の見地から重要と考えられる。

Identification of risk factors for destructive spondyloarthropathy in hemodialysis patients

Tomohiko Naruse, Yuzo Watanabe, Akira Itoh*, Chikao Yamazaki*, Daijo Inaguma**, Yoshihiko Fukuzawa***

Kasugai Municipal Hospital; Department of Internal Medicine, Masuko Memorial Hospital*; Tousei General Hospital**; Yokkaichi Municipal Hospital***

To identify risk factors for destructive spondyloarthropathy (DSA) in hemodialysis patients, we performed a cross-sectional study of 314 patients undergoing long-term hemodialysis. DSA was found in 40 patients (12.7%), and occurred predominantly at the cervical spine, particularly between the 4th and 6th vertebrae (80%). Comparison of patients with DSA and without DSA indicated that patients with DSA were older, and that the duration of hemodialysis was longer in these patients than in those without DSA (61.2 ± 1.5 vs 55.6 ± 0.7 years old, $P=0.005$, 119 ± 10 vs 91 ± 4 months, $P=0.007$). DSA was also found in 9 patients with a history of hemodialysis of less than 6 years. Among the various parameters related to bone disorder, the existence of bone cysts and carpal tunnel syndrome were found to be significant risk factors for developing DSA ($\chi^2=35.2$, $P<0.0001$; $\chi^2=12.4$, $P=0.0004$; respectively), whereas no risk was observed with secondary hyperparathyroidism, hypoparathyroidism and osteoporosis. These results suggest that patients with a history of long-term dialysis and those with an advanced age are candidates for DSA. Furthermore, a close relationship between

渡邊 有三 春日井市民病院内科 〒486-0849 春日井市八田町 2-43-1 (0568-81-4186)

Yuzo Watanabe Fax 0568-84-5599

(受付:平成9年4月18日, 受理:平成9年9月24日)

dialysis-related amyloidosis and DSA was suggested. Multivariate analysis revealed that only the bone cyst formation and the advanced age were significant risk factors for development of DSA ; long-term hemodialysis and carpal tunnel syndrome were not selected. These results suggest that long-term hemodialysis might not be essential for the development of DSA. The patients who developed DSA despite a short hemodialysis history were aged (64.6 ± 3.9 years), and the proportion of aged patients among those who newly started hemodialysis is increasing. Therefore, close examination of each patient is important to prevent the serious complications accompanied with severe DSA.

緒 言

破壊性脊椎関節症 (destructive spondyloarthropathy ; DSA) は Kuntz ら¹⁾により透析患者での合併症として報告された後、透析患者の新しい合併症として注目を集めている^{2~4)}。一方、透析患者特有の合併症である手根管症候群 (CTS) の主因がアミロイド沈着によることが解明されているが、DSA 患者の多くにもアミロイド沈着が証明された⁵⁾。以上の観点から、DSA は骨嚢胞性疾患や CTS とともにアミロイド骨関節症 (AOA) の一部分症として、また透析患者特有の骨関節領域合併症として注目されている^{6,7)}。DSA の発症頻度は報告者によりまちまちであるが、一般的に透析歴の長期化とともにその頻度が増加すると報告されている⁸⁾。また、二次性副甲状腺機能亢進症 (SHPT) との関連を示唆する報告もなされている⁹⁾。我々は透析患者の全身骨 X 線所見の解析の際、透析導入後間もない患者にも DSA 病変が発生することに気付いた。そこで、DSA 病変を発生させる危険因子について今回考察を加えたので報告する。

I. 方 法

1. 対象患者

名古屋大学第 3 内科関連病院で血液透析療法施行中の 314 例を対象にして、頸椎ならびに胸腰椎 X 線所見から DSA の有無を判定した。対象患者の背景については表 1 に示す。

2. DSA の診断ならびに重度分類

DSA の診断根拠として、1) 椎間板腔の狭小化、2) 椎体辺縁のびらん所見を採用した。なお、上記 2 者の所見のみが認められるものを軽症 DSA、椎間板腔が全く消滅しているものを中等症、破壊された椎体に上位の椎体が陥入し脊髄圧迫が疑われるようなものを高度の DSA と判定した。なお DSA の診断に際し、骨棘形成が顕著で変形性脊椎症と診断される者については、たとえ DSA 様病変が認められても除外することを原

則とした。

3. DSA 発症との関連検討項目

DSA 発症に関連すると我々が推測した以下の項目〔透析導入時年齢、現在時年齢、透析期間、基礎疾患、性別、SHPT の程度、副甲状腺ホルモン値 (HS-PTH：ヤマサ醤油製キット)、副甲状腺機能低下症の有無、骨粗鬆症の程度、骨嚢胞病変や手根管症候群 (CTS) 合併の有無、血清 β_2 -microglobulin 値 (β_2 MG)、血清アルミニウム (Al) 値〕について、DSA 発症群と DSA 非発症群とに分けて検討した。

SHPT の程度については、HS-PTH やアルカリフォスファターゼ値を参考に表 2 に示すような段階分類を行った。なお、近年注目されている副甲状腺機能低下症 (Hypo) は SHPT の分類では無しという群に分類されるが、SHPT がほとんど認められない患者と Hypo の患者は全く違う次元の患者と考えられ、Hypo 所見のみでの検討も別個に行った。なお、Hypo の基準は HS-PTH < 5000 pg/ml が続いている者とした。骨

表 1 Clinical profiles of hemodialyzed patients included in this study

Total number	314
Gender	Male : 197 Female : 117
Age at starting dialysis	48.6±0.8 (13-88) years old
Age at present	56.3±0.7 (25-90) years old
Duration of hemodialysis	94.3±3.5 (9-260) months
Original renal disease	
Chronic glomerulonephritis :	207
Diabetic nephropathy :	47
Nephrosclerosis :	41
Polycystic disease :	4
Others :	12
Incidence and the degree of	
Destructive spondyloarthropathy	
none : 274, mild-moderate : 30, severe : 10	
Osteoporosis	
none : 194, mild : 68, moderate : 38, severe : 14	
Cervical spondylosis	
none : 202, mild : 69, severe : 43	
Carpal tunnel syndrome	
none : 277, mild : 22, severe : 15	
Bone cyst	
none : 253, mild : 13, severe : 24	

粗鬆症の程度については脊椎骨（厚生省シルバーサイエンス研究班），大腿骨頸部の骨梁（Singh 分類）を指標にして無・軽度・中等度・高度の4段階に分類した。骨嚢胞については手根骨，上腕骨頭，大腿骨頭などについて検索し，無・軽度・高度に分類した。CTS合併については，手術施行例は当然有りと判定されるが，正中神経領域のしびれがあり手根骨に多数の骨嚢胞がある症例を軽症，Tinel sign, Phalen sign ならびに母指球萎縮などを認める例を重症と分類した。

図 1 Distribution of DSA lesion

4. 統計学的検討

全ての結果は平均値±標準誤差にて表わした。有意差検定はANOVA test を利用して行った。割合の検討には χ^2 -test を利用した。DSA 発症に関わると推測される多因子の寄与度についての検討は stepwise logistic regression analysis を利用して行った。なお、この検討では従属変数である DSA は有・無の2段階とし，独立変数に分類される骨嚢胞や CTS などについては重度分類も加味して検討した。統計解析は Software である StatView-J 4.02 (Abacus Concept) を使用し，危険率 5%以下を有意と判定した。

II. 結 果

1. DSA の頻度ならびに重症分類

表 1 に示すように 40 例 (12.7%) の患者に DSA を認めた。高度例は 10 例でありうち 2 例に椎弓切除前方固定術が施行された。残りの 8 例は装具を処方して，経過観察中であるが，現在のところ，下肢麻痺，膀胱直腸障害などの myelopathy の所見が出現したものは無い。

DSA 病変は頸椎に多く発生し (34 症例)，特に 5-6 椎体間に多かった。4-6 椎体間の病変とすると頸椎病

図 2 Number of patients classified by age-class and duration of dialysis

表 2 Grading criteria for secondary hyperparathyroidism

	HS-PTH (pg/ml)	AL-P
None	<20000	within normal range
Mild	15000~20000	more than normal
Moderate	20000~50000	obviously high
Severe	>50000 or parathyroidectomy	obviously high

表 3 The comparison of various parameters between the patients group having DSA and without DSA

parameter	without DSA		with DSA	P
Age at starting hemodialysis (years old)	48.2±0.8		51.4±1.9	NS
Age at present (years old)	55.6±0.7	*	61.2±1.5	0.005
Duration of hemodialysis (months)	90.7±3.7	*	119±10.1	0.007
HS-PTH (pg/ml)	15678±1276		16032±4186	NS
serum β_2 -microglobulin (mg/l)	30.6±0.5		31.1±1.5	NS
serum Alminum (μ g/l)	25.4±1.5		31.9±8.3	NS

変の 80%にもなった。腰椎では 4-5 椎体間に多く、頸椎にも腰椎にも病変を認める重複例は 9 例であった (図 1)。

2. DSA を認める患者の現在年齢と透析期間 (図 2)

現在年齢では 50~69 歳の範囲の患者に最も多く発生し、40 歳以下の若年齢では認めなかった。一方、透析期間の検討では DSA は長期透析例のみに限られるわけではなく、導入 6 年以内の短期患者でも 9 例に認めた。

3. DSA の発症に関与すると思われる背景因子の比較

1) 単因子比較 (表 3)

DSA 所見の有無で患者を 2 群に分け検討した。DSA 群は非 DSA 群に比べ、透析期間が有意に長く、現在年齢が有意に高かった。しかし、HS-PTH、 β_2 -MG や Al の値には全く有意差が認められなかった。

また、骨嚢胞や SHPT の程度などについては図 3 に示すように χ^2 -test にて検討した。この検討の際には重度は無視して、合併症の有るか無いかで検討した。その結果、骨嚢胞と手根管症候群の存在の 2 項目については、その病変があると DSA も起こりやすいと結論された。一方、SHPT は P=0.07 と有意差がなく、Hypo や骨粗鬆症の存在は DSA と全く無関係と結論された。

2) 多因子での比較

Stepwise logistic regression analysis にて、DSA の寄与因子として有力と認められたのは骨嚢胞の存在 (F=15.25) と現在年齢 (F=4.80) のみであった ($r^2=0.024$, P=0.03)。

III. 考 案

DSA の発症頻度は報告者により異なるが、対象とし

図 3 Relation between DSA and other bone disorders

た患者層や、X線所見の評価基準で変形性頸椎症によるものを除外しているかどうかによる違いと推測されている。丸山ら⁴⁾は平均透析歴 7.6 年の 181 例の患者で 4.4%, Naidich ら¹⁰⁾は 9.6 年 26 例中 15.3%, Kessler ら⁸⁾は多施設共同研究で 10 年以上透析患者 171 例中 14%に認めたと報告した。我々の検討では平均透析歴 7.8 年で 12.7%であり、丸山ら⁴⁾の報告よりも多かった。

DSA は透析アミロイドーシスと関連するとの観点から、CTS と同様に透析歴の長期化が重要な因子と考えられている。実際、岩本ら¹¹⁾は長期透析例に焦点を当て10年以上の透析患者87例中25%に認めるとしたが、Menard ら¹²⁾は平均透析歴31か月の短期透析患者34例中でも11.7%に認めたと報告している。長期透析者にDSAが多い傾向は我々の検討でも明らかであるが、透析歴6年以内の短期透析者にも9例のDSAを認めた。したがって、透析歴の長期化はDSAの重要な発症因子ではあるが必須因子ではないと思われる。多変量解析で透析期間が有意な因子として採用されなかったことは、この事実を反映すると思われる。

アミロイドとDSAとの関連はSebertの報告⁵⁾以後注目され、多くの報告がアミロイドの椎間板への沈着を追認している^{13,14)}。CTSや骨嚢胞は透析アミロイドーシスの典型的な病態と考えられ、骨嚢胞とCTS、DSAとの有意な関連についてはAlcalay ら⁹⁾も認めている。我々の検討では、CTS罹患患者中DSA合併者は31%に過ぎず、多変量解析でもCTSは有意な因子として採用されなかった。一方、骨嚢胞所見の存在は多変量解析で有意な危険因子として採用された。この矛盾する結果は、骨嚢胞の存在はCTSよりも広い意味での透析アミロイドーシスを反映することと、DSAと同じく骨病変であるといった特徴によるものと推測される。したがって、透析アミロイドーシスとDSAとの間の密接な関連を我々は否定するものではない。一方、Bindi ら¹⁵⁾は50例のDSA患者を文献的に考察して、2例の透析前発症、7例の透析開始4年以内の発症を報告した。透析前発症という事実はDSAが必ずしも透析アミロイドーシスによらないことを示唆し、実際に彼らはアミロイドが否定されるDSAも報告している。我々も短期透析患者でDSAを認めており、透析アミロイドーシスはDSAの発症因子として最も重要であるが、透析期間の長期化と同様に必須因子ではないかもしれない。

SHPTとDSAとの関連についての仮説は透析導入前に発症した患者の存在により提唱された⁹⁾。しかし、最近ではSHPTとの関連を否定する報告も多い^{2,8)}。我々の検討でもSHPTとDSAの間には何らの関連も認められず、典型的なSHPT所見を有する患者群の中でDSA所見を認めるのは20%にすぎなかった。臨床的にもDSAの好発部位はSHPTの骨病変好発部位とは一致しないことも、我々の結論を補完する事実である。

DSAの発症にはcalcium pyrophosphate dihydrate crystal沈着などに代表されるcrystal-induced

spondyloarthropathyなる概念⁹⁾が報告されているが、この炎症性物質は滑膜を有する可動関節で作用する。しかし、椎体は非滑膜関節であり、このcrystalによりDSAが惹起される可能性は低いと思われる。

我々の観察では高齢者にDSAが好発していた。これはGaucherらの疫学調査結果¹⁶⁾にも矛盾しないものである。高齢者という観点からは、最近話題になっているHypoについても考えねばならない。なぜならば、Hypoは高齢者に多いからである¹⁷⁾。しかし、HypoはDSAの発症に寄与する因子とは考えられなかった。

基本的にDSAの発症は、椎間板の変性や関節に対する機械的ストレスがあることが原則である。そこに腎不全による骨の脆弱性亢進とアミロイド沈着が加わって椎体終板が破壊され、顕著なDSAに進展していくものと推測される。これこそがDSAが透析患者に特有の疾患である所以であるが、なぜ変形性頸椎症のように骨棘が形成されず、DSAが起こるのかは今後の検討が必要である。なお、骨の脆弱性亢進にSHPTは必須ではない。というのは、腎不全自体でも骨病変は起こりうるからである。ただし透析導入直後の患者などでの終板破壊がアミロイドによるとは断定しにくい。この場合はPTHを含む骨病変や透析療法そのものの持つ易炎症惹起性が関与しているのではなかろうか。

臨床的には、軽いDSA患者では全く症状のないことが多く、症状が発現した場合にはすでに病変が進行していることが多い。高齢透析導入患者が増加する現在、このような患者は椎間板の変性を伴いやすいので、定期的なレントゲンの観察による早期診断が重要である。高度に進行し、神経障害のあるDSA患者の治療は手術しかなく、その効果も期待できるが^{18,19)}、全身状況や合併症の問題から積極的な手術を行わずに観察した我々の経験では、所見が固定してしまい増悪しないことも多い。神経障害の合併は手術の絶対的適応であるが、神経障害を伴わない患者の治療方針の決定には多くの症例の積み重ねが必要と考えられる。

文献

- 1) Kuntz D, Naveau B, Bardin T, Druke T, Treves R, Dryll A : Destructive spondylarthropathy in hemodialyzed patients. A new syndrome. *Arthritis Rheum* 27 : 369-375, 1984
- 2) Maruyama H, Gejyo F, Arakawa M : Clinical studies of destructive spondyloarthropathy in long-term hemodialysis patients. *Nephron* 61 : 37-44, 1992

- 3) Kaplan P, Resnick D, Murphey M, Heck L, Phalen J, Egan D, Rutsky E : Destructive non infectious spondyloarthropathy in hemodialysis patients : A report of four cases. *Radiology* 162 : 241-244, 1987
- 4) 丸山弘樹, 本間則行, 下条文武, 小林直之, 今井久弥, 植木一弥, 恵 京子, 小田瑞枝, 荒川正昭 : 長期透析患者における破壊性脊椎関節症 destructive spondyloarthropathy の臨床的検討. *透析会誌* 22 : 741-748, 1989
- 5) Sebert JL, Fardellone P, Marie A, Deramond H, Fournier A, Remond A : Destructive spondyloarthropathy in hemodialyzed patients : Possible role of amyloidosis (letter). *Arthritis Rheum* 29 : 301-303, 1986
- 6) Davidson GS, Montanera WJ, Fleming JF, Gentili F : Amyloid destructive spondyloarthropathy causing cord compression : related to chronic renal failure and dialysis. *Neurosurgery* 33 : 519-522, 1993
- 7) Moriniere P, Marie A, el Esper N, Fardellone P, Deramond H : Destructive spondyloarthropathy with beta 2-microglobulin amyloid deposits in a uremic patient before chronic hemodialysis. *Nephron* 59 : 654-657, 1991
- 8) Kessler M, Netter P, Azoulay E, Mayeux D, Pere P, Gaucher A : Dialysis-associated arthropathy : A multicenter survey of 171 patients receiving hemodialysis over 10 years. *Br J Rheumatol* 31 : 157-162, 1992
- 9) Alcalay M, Goupy MC, Azais I, Bontoux D : Hemodialysis is not essential for the development of destructive spondyloarthropathy in patients with chronic renal failure. *Arthritis Rheum* 30 : 1182-1186, 1987
- 10) Naidich JB, Mossey RT, McHeffy-Atkinson B, Karmell MI, Bluestone PA, Mailloux LU, Stein HL : Spondylarthropathy from long-term hemodialysis. *J Radiol* 167 : 761-764, 1988
- 11) 岩本則幸, 田中稔之, 川瀬義夫, 山崎 悟, 近藤守寛, 平竹康祐, 宮本達也, 今井 亮, 山本則之, 小野利彦 : 長期透析例における破壊性頸椎関節症の臨床的検討—10年以上の長期透析例について—. *透析会誌* 23 : 299-305, 1990
- 12) Menard H, Langevin S, Levesoque R : Destructive spondyloarthropathy in short term chronic ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis. *J Rheumatol* 15 : 644-647, 1988
- 13) Ohashi K, Hara M, Kawai R, Ogura Y, Honda K, Nihei H, Mimura N : Cervical discs are most susceptible to beta 2-microglobulin amyloid deposition in the vertebral column. *Kidney Int* 41 : 1646-1652, 1992
- 14) Stein G, Schneider A, Thoss K, Ritz E, Schaefer K, Huller M, Sperschneider H, Marzoll I : β 2-microglobulin serum concentration and associated amyloidosis in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 3 (Suppl) : 57-61, 1991
- 15) Bindi P, Chanard J : Destructive spondylarthropathy in dialysis patients : An overview. *Nephron* 55 : 104-109, 1990
- 16) Gaucher A, Kessler M, Netter P, Azoulay E, Pere P, Mur JM : Dialysis arthropathy : the effect of age. *J Rheumatol* 15 : 1880-1881, 1988
- 17) 渡邊有三, 成瀬友彦, 伊藤 晃, 山崎親雄 : 副甲状腺ホルモン値が低値を示す透析患者群の臨床的背景についての検討. *透析会誌* 30 : 295-301, 1997
- 18) Defolges-Lasseur C, Combe C, Cernier A, Vital JM, Aparico M : Destructive spondyloarthropathy presenting with progressive paraplegia in a dialysis patient. Recovery after surgical spinal cord decompression and parathyroidectomy. *Nephrol Dial Transplant* 8 : 180-184, 1993
- 19) 中本雅彦, 合屋忠信, 内藤正俊 : 透析アミロイドーシスの術後成績—手根管症候群, 破壊性脊椎関節症について. *透析会誌* 23 : 1418-1419, 1990