透析アミロイドーシスに対するステロイド剤 肩関節投与の検討

吉 矢 邦 彦 蓮 沼 行 人* 岡 伸 俊* 大 前 博 志*
石 神 襄 次* 守 殿 貞 夫**

原泌尿器科病院腎内科 同泌尿器科* 神戸大学医学部泌尿器科**

key words : 透析アミロイドーシス, アミロイド関節症, ステロイド剤肩関節投与

〈要旨〉

アミロイド骨関節症 9 例に対してステロイド剤の肩関節への注射の効果を検討した。6 例に有効であり、疼痛改善効果は著明であった。有効例では、疼痛改善効果は平均 6.0 週持続し、4.3 か月に 1 回の頻度で 2.8 年間反復投与した。このステロイド投与量は、プレドニゾロンに換算すると 1 日あたり 0.3 mg であり、報告されている経口投与治療より少量であった。重篤な副作用は認めなかった。以上よりアミロイド骨関節症の疼痛に対するステロイド剤の肩関節注射は、副作用に注意をする必要はあるが、有効な方法と考えられる。

Clinical evaluation of steroid administration to the shoulder joint for patients with dialysis-related amyloidosis

Kunihiko Yoshiya, Yukihiro Hasunuma*, Nobutoshi Oka*, Hiroshi Ohmae*, Jyoji Ishigami*, Sadao Kamidono**

Department of Nephrology, Department of Urology*, Hara Genitourinary Hospital ; Department of Urology, Kobe University School of Medicine**

We evaluated the efficacy of articular injection of triamcinolone acetonide to patients complaining of joint pain associated with dialysis-related amyloidosis. Nine patients received injection of steroids to the shoulder joint and 6 of them showed a good response. In these 6 patients, relief of pain continued for 6 weeks. The steroids were administered every 4.3 months thereafter, for 2.8 years. This dose of steroids was equivalent to 0.3 mg prednisolone per day. No side effects were seen in these patients.

In conclusion, administration of triamcinolone acetonide to patients with dialysis-related amyloidosis was effective.

緒 言

長期透析患者は様々な合併症を認める。合併症の中で、透析アミロイドーシスは、手根管症候群、骨嚢胞、破壊性脊椎関節症、アミロイド肩関節症、弾発指などの多彩な骨・関節の病変をきたす疾患である¹⁾。透析アミロイドーシスは、長期的には関節の拘縮をきたし、患者の QOL を著しく低下させ予後に大きく影響する

疾患である。

透析アミロイドの前駆蛋白として β_2 ミクログロブリン (β_2 -M) が同定され²⁾、またサイトカインや advanced glycation endproducts (AGE) の関与が検討され、骨や関節を場とした透析アミロイドーシスの発症機序が明らかにされつつある³⁾。

その治療としてハイパフォーマンス膜ダイアライザー、 β_2 -M 吸着カラム等の血液浄化法の有効性が報告されるようになってきた¹⁾。また整形外科的治療と

吉矢 邦彦 原泌尿器科病院腎内科 〒650-0012 神戸市中央区北長狭通 5-7-17 (078-371-1203)

Kunihiko Yoshiya Fax 078-371-6419

〔受付：平成 11 年 1 月 22 日，受理：平成 11 年 4 月 4 日〕

表 患者背景

症例	性別	年齢 (歳)	HD 歴 (年)	疼痛出現時期 (年)	疼痛部位	手根管手術歴	X線骨嚢胞	破壊性脊椎 関節症	弾発指
1	男	44.3	19.0	10.0	肩, 膝, 手	有	有	無	有
2	男	47.5	18.8	10.0	肩, 膝, 腰	無	有	有	無
3	女	66.3	15.7	14.0	肩, 手	有	有	無	有
4	女	51.8	11.7	10.0	肩, 手	有	有	無	有
5	女	74.0	16.7	14.0	肩, 手	有	無	無	無
6	男	51.0	16.7	15.0	肩, 膝, 手	有	無	無	有
7	女	53.6	18.7	15.0	肩, 手	有	有	無	有
8	女	64.6	16.1	12.0	肩, 腰	有	有	有	無
9	男	52.3	18.2	10.0	肩, 腰	無	有	有	有
		56.2±8.1	16.8±1.6	12.2±2.0					

して手根管症候群に対する手術療法や理学的療法が施行されている。臨床的に関節痛等で発症した透析アミロイドーシスに対しては、薬物療法や理学的療法で対症的に治療されるが、難治性である¹⁾。薬物療法の中では、副腎皮質ステロイド剤（以下ステロイド剤）の少量経口投与が有効との報告がある⁴⁾。私どもは、透析アミロイドーシスの疼痛に対してステロイド剤の肩関節への投与の効果を検討したので報告する。

I. 方法および対象

ステロイド剤の投与基準は、臨床的に透析アミロイドーシスと診断された症例であり、透析後半から透析終了にかけて安静を保てないほどの頑固な関節痛や夜間の関節痛のため睡眠障害を認め、難治性の関節痛のため運動障害を認める症例とした。治療として、各種の非ステロイド系の鎮痛剤、理学的療法、ハイパフォーマンス膜ダイアライザー等が無効な症例とした。またステロイド剤の副作用を考慮して、活動性の感染症、消化管病変、重篤な肝機能障害、重篤な骨粗鬆症、糖尿病がないことを条件とした。また十分なインフォームドコンセントを前提とした。

対象は表に示した血液透析患者9名であり、平均年齢は56.2歳、平均透析期間は16.8年であった。患者の原疾患は、慢性腎炎7例、多発性嚢胞腎が2例で、疼痛の出現時期は透析開始後平均12.2年であった。疼痛を訴えた部位は、肩関節が多く、すべての症例が多関節痛を訴えた。手根管症候群の手術歴のある症例が7例、病理組織学的にβ₂-Mアミロイドの証明された症例が5例、X線上骨嚢胞を認める症例が7例、X線上破壊性脊椎関節症を認める症例が3例、弾発指を認める症例が6例であった。

方法は、疼痛を訴える一側の肩関節にステロイド剤 (triamcinolone acetonide) 40 mg を局所麻酔剤 (1%

lidocaine) 5 ml にて溶解し投与した。投与部位は、疼痛部位に応じて、一側の肩関節の肩峰下滑液包内か肩甲上神経およびその周囲に施行した。感染を防止する目的で消毒は慎重に施行し、局所麻酔剤は常に新しい物品を使用した。また投与日は入浴を控えさせた。ステロイド剤を再投与する時は、副作用の出現がないことを確認したうえで最低2か月以上投与間隔をあげた。

関節症状の評価項目として、VAS (visual analogue scale) による自覚的な疼痛の変化をステロイド剤投与前後で検討した。VAS による自覚的な疼痛の変化とは、患者にとって最も耐え難い痛みをスコア10、痛みのない状態をスコア0として患者自身が0から10までのスコアで自覚的な疼痛の程度を定量的に評価する方法である⁵⁾。

また通常の血液検査に加え血清シアル酸、ヒアルロン酸、高感度CRP、血清β₂-Mをステロイド剤投与前後で検討した。

II. 結 果

図に示すように自覚的な疼痛の変化を表わすVASは、ステロイド剤投与前の10に比べ投与後4.0±2.7（以下数値は平均±標準偏差）と有意に低下した (p<0.001)、VASによる自覚的な疼痛の変化がスコア4以下に改善した有効例は6例あった。一方、スコアの改善が少ない無効例が3例あった。無効例は、74歳の高齢者、破壊性脊椎関節症による関節の拘縮の強い症例、合併した慢性関節リウマチ様疾患に対して長期にステロイド剤の投与歴のある症例であった。

炎症反応をみる目的で検査した血清シアル酸、ヒアルロン酸、高感度CRPでは、シアル酸がステロイド剤投与前後で70.2±4.9 mg/dl から60.4±4.1 mg/dl と有意に低下した (p<0.05)。ヒアルロン酸、高感度

図 ステロイド投与前後におけるVASの変化。患者の自覚的な疼痛の変化を表わすVASは、ステロイド剤投与前の10に比べ投与後 4.0 ± 2.7 と有意に低下した ($p < 0.001$)。

CRP、アミロイドの前駆物質である血清 β_2 -Mは有意な変化は認めなかった。一般検血や血液生化学検査はステロイド剤投与前後で不変であった。

VASによる自覚的な疼痛の変化がスコア4以下に改善した有効例6例について検討した。疼痛改善の持続期間は平均 6.0 ± 1.3 週続き、その後徐々に再発した。平均観察期間 2.8 ± 1.4 年の間に平均 7.8 ± 2.5 回のステロイド剤を投与した。患者一人あたり平均4.3か月に1回の投与回数となった。この投与量はプレドニゾロン投与量に換算すると1日あたり0.3mgに相当した。有効例での効果は著明で、肩関節以外の部位の関節痛に対しても、腰痛や膝関節痛の軽減などの効果を認めた。また関節の可動域も著明に改善したため患者QOLの改善は著明であった。

副作用は特に認めなかった。1年以上投与を反復した症例では、副腎皮質機能低下も考慮し、血中コルチゾール、ACTHを再投与前に検査し、異常がないことを確認して再投与している。

全症例9例の平均観察期間 2.9 ± 1.1 年の予後は、2例は頭蓋内出血と肝硬変にて死亡した。いずれも最終ステロイド剤投与から2年6か月、3か月経過しておりステロイド剤投与と無関係と考えた。無効例の1例はHDFを、他の1例は通常の血液透析を受けている。有効例のうち、1例は β_2 -M吸着カラムを使用、1例は破壊性脊椎関節症に対する手術療法を施行した。可能な限りステロイド剤投与をさける方向へ努力している。

III. 考 察

透析技術の進歩により長期透析患者は増加している。その結果、長期透析患者において様々な合併症を

認めるようになってきた。なかでも透析アミロイドーシスは重篤な骨関節障害をきたし、患者のQOLを著しく低下させる合併症である¹⁾。臨床的には、透析開始後10年前後から骨関節症状として、手根管症候群、骨嚢胞、破壊性脊椎関節症、アミロイド肩関節症、弾発指などを呈するようになる¹⁾。また進行すると骨関節症状以外に、皮膚の症状⁶⁾や心血管系の症状も現れる。

透析アミロイドの前駆蛋白として β_2 -Mが同定され²⁾また各種のサイトカインやAGEの関与が検討され、透析アミロイドーシスの発症機序が明らかにされつつある³⁾。

治療としてハイパフォーマンス膜ダイアライザー、 β_2 -M吸着カラム、薬物療法^{1,4,7)}、理学的療法等が報告されているが、臨床的に発症した透析アミロイドーシスの治療は困難である。

薬物療法の中でステロイド剤の少量経口投与が有効との報告⁴⁾があるが、投与量、投与期間、副作用等未解決の問題が多い。一方、ステロイド剤の関節投与は整形外科の領域にて、慢性関節リウマチ、変形性関節症等に施行されている治療方法である^{8,9)}。関節痛を訴えている部位に効果を認めるばかりでなく、投与以外の関節痛に対しても効果的である。

そこで頑固な関節痛を認め、さらに運動障害も伴う、比較的重症と考えられる透析アミロイドーシスに対してステロイド剤の肩関節投与の効果を検討した。結果は、関節痛の痛みの程度を評価する方法として、VASにて効果を判定したところ、9例中6例に対して有効であった。投与関節は疼痛を最も強く訴える関節とし、膝関節等の荷重関節は避けたため肩関節への投与となった。高齢者、関節の拘縮の進んだ症例、ステロイド剤の投与歴のある症例は無効であった。

ステロイド剤投与前後において炎症の反応をみる目的で血清シアル酸、ヒアルロン酸¹⁰⁾、高感度CRPを検査したが、シアル酸が投与前後で有意に低下した。またアミロイドの前駆物質と考えられている血清 β_2 -Mは不変であった。他の一般的な血液検査ではステロイド剤投与前後において変化は認めなかった。

有効例では、疼痛改善の持続期間は平均6.0週続き、その後徐々に再発した。患者一人あたり平均4.3か月に1回の再投与回数となった。この投与量はプレドニゾロン投与量に換算すると1日あたり0.3mgに相当し報告されている経口プレドニゾロン投与法⁴⁾に比べ少量であった。また有効例での効果は著明で、注射関節以外の部位の関節痛に対しても効果を認めた。

ステロイド剤の肩関節投与の効果機序は、肩峰下滑液包内か肩甲上神経に投与しており、肩局所における

滑液包や肩甲上神経での炎症を除去し疼痛を除いてい
ると考えられた。また関節に投与されたステロイド剤
は血中へ移行し2~3週の血中濃度を維持すると報告
されている⁸⁾。その結果、注射関節以外の部位の関節痛
に対しても効果を認め、血清シアル酸の値が低下した
と考えられた。また関節の可動域も明らかに改善する
ため、患者のQOLの改善を認めた。

ステロイド剤の投与のため副作用の出現には注意し
たが、重篤な副作用は認めなかった。本法では、ステ
ロイド剤のもつ副作用に加えて、関節に投与するため
局所の感染症や、ステロイド関節症等の副作用にも注
意をはらった。

透析アミロイドーシス患者の肩関節痛は、肩インピ
ンジメント症候群として考えられ、整形外科的に手術
が施行されているが、手根管症候群の手術と比べ報告
は少ない¹¹⁾。すべての症例に対して手術は困難であり、
ステロイド剤の肩関節注射法は、一時的に疼痛を除去
し患者のQOL改善に有効な方法と考えられる。

以上より、アミロイド骨関節症に対するステロイド
剤の肩関節注射法は、適応症例、投与期間、投与量、
副作用を慎重に考慮する必要があるが、患者のQOL
改善に有効な方法と考えられる。今後、長期的な経過
観察が必要であり、副作用の問題もあるため、安全で
根本的な解決になる治療方法の開発が望まれる。

文献

- 1) 下条文武：臨床症状と診断。透析患者のアミロイド
骨・関節症(下条文武編)，p 15-22，診断と治療社，東
京，1998
- 2) Gejyo F, Yamada T, Odani S, Nakagawa Y, Ara-
kawa M, Kunitomo T, Kataoka H, Suzuki M,
Hirasawa Y, Shirahama T, Cohen AS, Schmid K :
A new form of amyloid protein associated with
hemodialysis was identified as β 2-microglobulin.
Biochem Biophys Res Commun 129 : 701-706, 1985
- 3) Miyata T, Oda O, Inagi R, Iida Y, Araki N, Yamada
N, Horiuchi S, Taniguchi N, Maeda K, Kinoshita
T : β 2-microglobulin modified with advanced
glycation end products is a major component of
hemodialysis-associated amyloidosis. J Clin Invest
92 : 1243-1252, 1993
- 4) 下条文武，木村秀樹，川口良人：透析アミロイド関節
症に対する少量ステロイド治療の現況—アンケート集
計結果より—。透析会誌 31 : 73-78, 1998
- 5) Bond MR, Pilowsky I : Subjective assessment of
pain and its relationship to the administration of
analgesics in patients with advanced cancer. J
Psychosomat 10 : 203-208, 1966
- 6) 吉矢邦彦，原口貴裕，水野禄仁，蓮沼行人，岡 伸俊，
大前博志，石神襄次，磯田幸太郎，丹羽利充：前胸部
のアミロイド皮下腫瘍を認めた血液透析の1例。腎と
透析 45 : 257-261, 1998
- 7) 田中一志，梅津敬一，水野禄仁，吉矢邦彦，岡 伸俊，
大前博志，原 信二，松本弘人，田中宏和，箱崎雅史，
原 勲，藤澤正人，武市佳純，荒川創一，守殿貞夫：
長期透析患者における骨・関節痛に対する塩酸ブプレ
ノルフィン坐薬の使用経験。腎と透析 42 : 411-414，
1997
- 8) 岡崎 健，丹沢章八，岡崎倫正，前田真治：慢性関節
リウマチのリハビリテーションにおける関節管理
Triamcinolone Acetonide 関節内注入の長期観察結
果について。総合リハ 10 : 433-442, 1982
- 9) 丸山 公：特集いわゆる五十肩，治療(薬物療法)内
服・局所注射。骨・関節・靱帯 6 : 55-59, 1993
- 10) 安藤亮一，土肥まゆみ，井田 隆，千田佳子，戸村成
男，鈴木陽子，波塚佐記子，伊奈宏泰：透析患者にお
けるアミロイドーシスの指標としての血清ヒアルロン
酸濃度—股関節超音波検査との関連について。透析会
誌 26 : 1419-1423, 1993
- 11) Takenaka R, Fukatsu A, Matsuo S : Surgical treat-
ment of hemodialysis related shoulder arthropathy.
Clin Nephrol 38 : 224-230, 1992