

# 透析歴 30 年以上の超長期血液透析患者における 骨関節合併症の調査

山本 卓 風間順一郎 丸山弘樹 西 慎一 成田一衛 下条文武

新潟大学大学院医歯学総合研究科内部環境医学講座（第二内科）

key words：長期透析，透析アミロイドーシス，骨関節症

## 要 旨

わが国の透析患者において，透析歴長期化による合併症の増加は大きな問題である．特に QOL ならびに ADL の改善には，透析アミロイドーシスをはじめとする骨関節障害の克服が重要である．今回われわれは，透析歴 30 年以上の超長期透析患者の特徴，特に骨関節合併症について調査した．方法は，平成 15 年から 18 年に，当院に入院した維持透析患者を対象に年齢，透析期間，入院の目的，骨関節障害の合併について調査した．結果は，359 名のうち 16 名が透析歴 30 年以上の超長期透析患者であった．破壊性脊椎関節症（DSA）は長期透析患者の主な入院の目的であり，手根管症候群，DSA，あるいは関節症，いずれかの骨関節障害に対する手術既往の割合は透析歴 20～24 年，25～29 年，および 30 年以上でそれぞれ 25.0，66.0，および 77.8% であった．透析歴 30 年以上の超長期透析患者の透析導入時年齢は  $27.3 \pm 8.0$  歳と若年であり，主な腎臓病の原疾患は慢性糸球体腎炎であった．透析歴 30 年以上の超長期透析患者についての調査では，①若年での透析療法の導入，②主な腎臓病の原疾患は慢性糸球体腎炎，③多彩な骨関節障害の合併，が特徴であった．骨関節障害の合併頻度は透析期間が長期化するに伴い増加し，特に 30 年以上で顕著であった．

## はじめに

わが国では透析患者数は年々増加し，導入時年齢および平均年齢の高齢化が進んでいる．さらに透析期間の長期化も明らかであり，平成 18 年で透析歴 20 年以上の患者は 18,724 人に達した<sup>1)</sup>．透析技術の進歩とともに，他疾患領域の治療技術の進歩により，これらの傾向はさらに続くと思われる．近年，透析歴 30 年以上の超長期透析患者もわが国を中心に増加している．

透析患者にとって生命予後の改善はもちろんのこと，長期透析に伴う合併症を改善することにより，quality of life (QOL) や activity of daily living (ADL) を維持することが重要である．長期透析患者の多くは透析アミロイドーシス，腎性貧血，二次性副甲状腺機能亢進症，あるいはバスキュラーアクセストラブルなどの合併症を抱えている．その中で透析アミロイドーシスは，長期透析患者に高頻度に発症する透析合併症の一つである． $\beta_2$ ミクログロブリンを前駆蛋白質とするアミロイドが全身，特に骨・関節領域に沈着し，進行すると手根管症候群（carpal tunnel syndrome; CTS），破壊性脊椎関節症（destructive spondyloarthropathy; DSA），骨嚢胞，あるいは関節症など多彩な骨関節障害を発症する．長期間の透析，高齢での透析導入は本症発症のリスクファクターであり，発症・進行することにより長期あるいは高齢の透析患

者のQOL, ADLを著しく損なう。長期透析患者, 特に透析歴30年以上の超長期透析患者における透析アミロイドーシスをはじめとする骨関節障害の合併についての報告はこれまで少ない。

## 1 目的

今回, われわれは長期透析患者における透析関連合併症, 特に骨関節障害について調査した。また透析歴30年以上の超長期透析患者における特徴について調査した。

## 2 方法

### 1) 対象

平成15年から18年の間に透析関連合併症のため, 関連施設から当院に紹介され入院した維持透析患者。

### 2) 調査項目

全症例で入院時年齢, 透析期間, 入院の目的となった疾患(DSA, 他整形外科的疾患, 腎移植, 二次性副甲状腺機能亢進症に対する副甲状腺摘出術, バスキュラーアクセストラブル, 感染症, 悪性腫瘍, 脳血管障害, 循環器疾患, その他), および骨関節障害の合併について調査した。入院時年齢は, 透析歴4年未満, 5~9年, 10~14年, 15~19年, 20~24年, 25~29年, および30年以上の7群に分け, Turkey's HSD テス

ト(JMP 6.0.0.)を用いて比較した。骨関節障害はCTS, DSA, あるいは関節症の手術歴について調査した。透析歴30年以上の症例では上記のほか, 透析導入時年齢, 腎臓病の原疾患, 透析方法, バスキュラーアクセスの種類について調査した。

## 3 結果

359名の透析患者について調査した。透析期間別の入院患者数の割合は, 4年未満, 5~9年, 10~14年, 15~19年, 20~24年, 25~29年, および30年以上でそれぞれ34.2%, 17.8%, 18.4%, 10.6%, 8.9%, 5.6%, 4.5%であった(図1)。入院時年齢はそれぞれ $58.4 \pm 16.6$ ,  $58.5 \pm 13.5$ ,  $55.4 \pm 12.8$ ,  $55.8 \pm 11.8$ ,  $56.2 \pm 11.5$ ,  $57.3 \pm 9.0$ , および $59.1 \pm 8.7$ 歳と差はなかった(図1)。

入院の原因(図2)について, 悪性腫瘍, 感染症, 脳血管障害や循環器疾患が透析歴4年未満, 5~9年の短期間透析の患者で多く認めた。腎移植, 二次性副甲状腺機能亢進症に対する副甲状腺摘出術やバスキュラーアクセストラブルなど, 透析患者特有の疾患は各透析期間で認めた。一方, 透析歴20年以上の患者ではDSAが主要な入院の原因であり, その割合は透析期間が長期化するにつれて増加した。

次に骨関節障害における手術の既往について調査した(図3)。CTS, DSA, あるいは関節症いずれかの

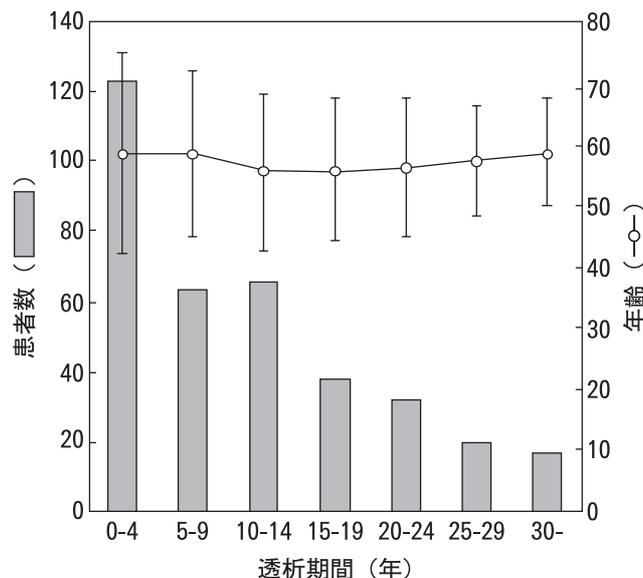


図1 透析期間別にみた透析患者数と入院時の年齢

透析期間5年未満, 5~9年, 10~14年, 15~19年, 20~24年, 25~29年, 30年以上の患者の割合はそれぞれ34.2%, 17.8%, 18.4%, 10.6%, 8.9%, 5.6%, 4.5%であった。各群での入院時年齢に差はなかった。

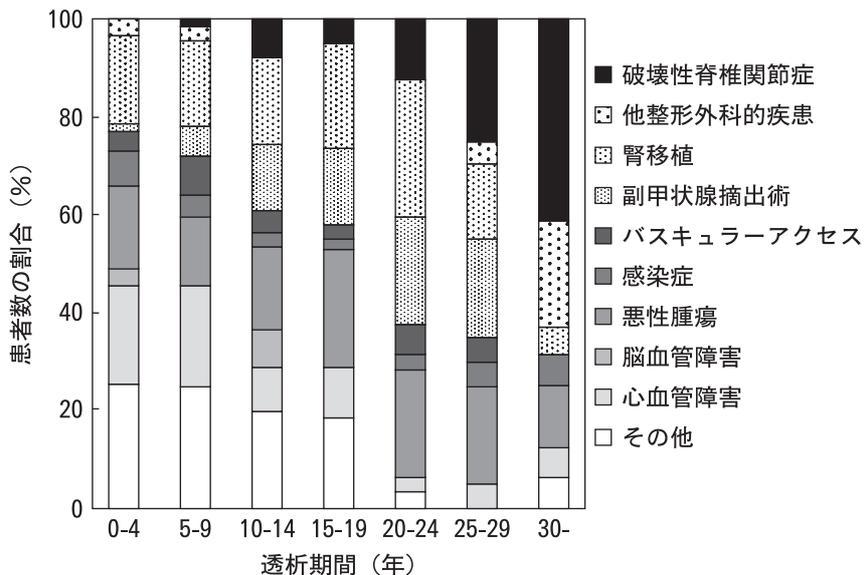


図2 透析期間別にみた透析患者の入院の目的

悪性腫瘍，感染症，脳血管障害や心血管障害は透析期間4年未満，5～9年の短期間透析の患者で多く認められた。一方，透析期間20年以上の患者ではDSAが主要な入院の原因であり，その割合は透析期間が長期化するにつれて増加した。

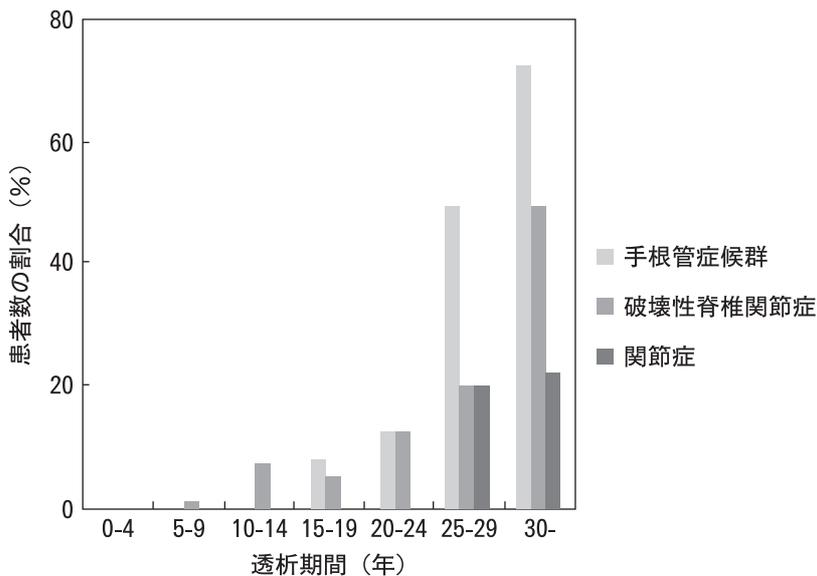


図3 透析期間別にみた骨関節障害における手術の既往

CTS，DSA，あるいは関節症いずれかの骨関節障害に対する手術既往の割合は，透析期間20～24年，25～29年，および30年以上で25.0，66.0，および77.8%であった。

骨関節障害に対する手術既往の割合は透析歴20～24年，25～29年，および30年以上で，それぞれ25.0，66.0，および77.8%であった。CTSにおける手術既往は透析歴20～24年，25～29年，および30年以上で，それぞれ12.5，50.0，および72.2%であった。DSAにおける手術既往は透析歴20～24年，25～29年，および30年以上で，それぞれ12.5，20.0，および50.0%であった。関節症における手術既往は透析歴20～24年，25～29年，および30年以上で，それ

ぞれ0，20.0，および22.2%であった。これらは透析期間が長期化するにつれて複数の手術歴を有する症例が多かった。

透析歴30年以上の超長期透析患者16名について調査した(表1, 2)。入院時年齢および透析導入時年齢はそれぞれ59.1±8.7，27.3±8.0歳であった。透析期間は32.4±2.1年間であった。腎臓病の原疾患は主に慢性糸球体腎炎であり，残存腎機能はなかった。透析療法は3名が血液透析濾過でその他が血液透析であり，

表 1 透析歴 30 年以上の超長期透析患者の特徴

No.	入院時年齢 [歳]	性	腎臓病の 原疾患	透析導入時 年齢[歳]	透析方法	バスキュラ ーアクセス	入院の目的 となった 合併症
1	60	男	不明	24	HD	動脈表在化	感染症
2	66	男	CGN	29	HD	動脈表在化	DSA
3	49	男	CGN	19	HD	AVG	DSA
4	60	男	CGN	29	HD	AVF	DSA
5	66	男	CGN	34	HD	AVF	ASO
6	67	男	CGN	33	HDF	カテーテル	大腿骨骨折
7	61	男	CGN	26	HD	AVF	腎細胞癌
8	58	男	CGN	27	HD	AVF	DSA
9	55	男	CGN	25	HD	AVG	DSA
10	55	女	CGN	25	HDF	AVF	DSA
11	83	女	CGN	50	HDF	動脈表在化	大腿骨骨折
12	57	男	CGN	25	HD	AVF	腎移植
13	62	女	CGN	29	HD	動脈表在化	大腿骨骨折
14	59	男	不明	25	HD	動脈表在化	DSA
15	42	女	CGN	12	HD	AVG	副腎腫瘍
16	55	男	CGN	24	HD	AVF	胆嚢腺筋症

ASO：閉塞性動脈硬化症，AVF：自己血管内シャント，AVG：人工血管内シャント，CGN：慢性糸球体腎炎，DSA：破壊性脊椎関節症，HD：血液透析，HDF：血液透析濾過

表 2 透析歴 30 年以上の超長期透析患者の骨関節障害の合併

No.	CTS [年(回数)] <sup>†</sup>	DSA [年] <sup>†</sup>	大腿骨骨折 [年] <sup>†</sup>	肩関節症 [年(回数)] <sup>†</sup>	副甲状腺 摘出術 [年] <sup>†</sup>
1	—	—	—	—	12
2	24 (2)	37	—	—	—
3	18 (2)	30	—	—	22
4	16 (3)	21	—	18 (3)	—
5	18 (3)	—	—	—	—
6	16 (4)	—	35	27 (2)	—
7	18 (2)	33	34	24 (1)	29
8	19 (1)	31	—	—	—
9	—	32	—	—	—
10	24 (1)	29	—	—	—
11	10 (3)	—	33	—	—
12	10 (4)	—	—	—	30
13	14 (7)	—	30	—	28
14	24 (2)	30	—	—	—
15	—	—	—	—	12
16	—	—	—	—	—

CTS：手根管症候群，DSA：破壊性脊椎関節症

<sup>†</sup>[年] はそれぞれの疾患に対し初回手術を施行された透析期間。(回数)は施行された手術回数。

全例で high-flux ダイアライザーを使用していた。バスキュラーアクセスは 5 例で、動脈表在化術による動脈の使用、1 例は長期留置カテーテルを使用していた。

入院の目的は、16 名のうち 7 名が DSA、3 名が大腿骨骨折であった。骨関節障害のための手術の既往は 13 名 (81.3%) であった。CTS の手術は 12 例 (75.0%) で透析導入後 17.6±4.9 年で施行された (表 2)。全例で両側施行されており、なかには 4 回以上施行さ

れた例も認めた。DSA の手術は 8 例 (50%) で、透析導入後 30.4±4.5 年で施行された。二次性副甲状腺機能亢進症に対する副甲状腺摘出術は 6 例 (37.5%) で、透析導入後 22.1±2.1 年で施行された。

#### 4 考 察

わが国の腎代替療法は多くは血液透析であり、腹膜透析、腎移植の割合はいまだ少ない<sup>1)</sup>。しかし、透析

患者の生存率は世界的にみて優れており<sup>2)</sup>、長期透析患者が年々増加している。今回のわれわれの調査では、透析歴 30 年以上の超長期透析患者は 16 名で、その特徴は、①若年での透析療法の導入、②主な腎臓病の原疾患は慢性糸球体腎炎、③多彩な骨関節障害の合併、であった (表 1, 2)。

Avram らは透析歴 15~30 年の長期透析患者を調査し、若年での透析療法の導入、非糖尿病、男性が多いことが特徴であると報告した<sup>3)</sup>。Ajiro らは透析歴 10 年未満では年齢、脳血管障害が死亡のリスクファクターであるのに対し、透析歴 10 年以上では高血圧、脳血管障害、血清クレアチニン低値、Kt/V 低値が予後予測因子であったと報告している<sup>4)</sup>。われわれの調査では若年での透析療法導入、腎臓病の原疾患が慢性糸球体腎炎であることが長期透析患者の予後に影響している可能性が示唆された。

また今回の調査では、長期透析患者において骨関節障害は高頻度かつ多彩な病態を呈していた。さらに合併の頻度と程度は透析期間の長期化に伴って大きくなり、特に透析歴 30 年以上の超長期透析患者で顕著であった。超長期透析患者では、透析アミロイドーシスの一症状である DSA の治療を目的に入院する例が多かった。

透析アミロイドーシスは長期透析患者に高頻度に発症する透析合併症の一つで、アミロイドが沈着する部位により CTS、DSA、関節症、および骨嚢胞など多彩な骨関節障害を来し、全身の諸臓器に沈着するとそれぞれの臓器障害を起こす<sup>5, 6)</sup>。透析アミロイドーシスの確定診断は組織学的に  $\beta_2$  ミクログロブリン由来のアミロイドの沈着を認めることであるが、今回のわれわれの調査では CTS、DSA、あるいは関節症について全例でアミロイドの沈着を確認できなかった。しかし、CTS、関節症、あるいは骨嚢胞を認める場合、臨床的に透析アミロイドーシスを考えられる場合が多い<sup>7~10)</sup>。したがって、今回のわれわれの調査でも、透析歴 30 年以上の超長期透析患者において、透析アミロイドーシスが骨関節障害の発症および進行に大きく関与していた可能性が高い。

今回の調査における DSA の合併頻度は、わが国の透析患者全体における頻度よりも高かった可能性がある。すなわち、本研究での対象は関連施設から一施設に紹介され入院した症例であり、DSA の治療を目的

に入院した例が多く含まれていた。今後はさらなる大規模な調査が望まれる。

透析アミロイドーシス発症のリスクファクターは、透析導入時年齢が高い、透析期間が長い、low-flux 膜ダイアライザーの使用、純度の低い透析液の使用があげられる<sup>9~11)</sup>。CTS、肩関節痛を含む透析アミロイドーシスの発症は透析期間の長期化に伴って増加し、透析歴 20 年での発症は 100% であったという報告もある<sup>12)</sup>。今回、われわれの調査では、長期透析患者は透析導入時年齢が低いにもかかわらず、多彩な骨関節障害を呈していたことから、透析期間の長期化が大きく影響している可能性が考えられた。

透析アミロイドーシスをはじめとする骨関節障害は、透析療法の改良が進むなか、長期透析患者の増加が続くため、いまだ深刻な合併症である。長期透析患者の生命予後はもちろんであるが、ADL および QOL を改善、維持するためにも、今後、本症の予防法、治療法の改善が望まれる。

## 結 語

透析歴 30 年以上の超長期透析患者について調査し、①若年での透析療法の導入、②主な腎臓病の原疾患は慢性糸球体腎炎、③多彩な骨関節障害の合併、が特徴であった。骨関節障害の合併頻度は透析期間が長期化するに伴い増加し、特に 30 年以上で顕著であった。

本研究は、日本透析医会平成 19 年度学術助成事業によるものである。

## 文 献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会：わが国の慢性透析療法の現況 (2006 年 12 月 31 日現在)。透析会誌, 41; 1-28, 2008.
- 2) Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG, et al.: Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol*, 14; 3270-3277, 2003.
- 3) Avram MM, Bonomini LV, Sreedhara R, et al.: Predictive value of nutritional markers (albumin, creatinine, cholesterol, and hematocrit) for patients on dialysis for up to 30 years. *Am J Kidney Dis*, 28; 910-917, 1996.
- 4) Ajiro J, Alchi B, Narita I, et al.: Mortality predictors after 10 years of dialysis: a prospective study of Japanese hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*,

- 2; 653-660, 2007.
- 5) Charra B, Caemard E, Uzan M, et al.: Carpal tunnel syndrome, shoulder pain and amyloid deposits in long-term haemodialysis patients. *Proc Eur Dial Transplant Assoc Eur Ren Assoc*, 21; 291-295, 1985.
  - 6) Gejyo F, Arakawa M: Dialysis amyloidosis: current disease concepts and new perspectives for its treatment. *Contrib Nephrol*, 78; 47-60, 1990.
  - 7) Homma N, Gejyo F, Kobayashi H, et al.: Cystic radiolucencies of carpal bones, distal radius and ulna as a marker for dialysis-associated amyloid osteoarthropathy. *Nephron*, 62; 6-12, 1992.
  - 8) Gejyo F, Kimura H, Imura T, et al.: Increased risk of dialysis-related amyloidosis in patients with the apolipoprotein E4 allele. *Amyloid*, 4; 13-17, 1997.
  - 9) van Ypersele de Strihou C, Jadoul M, Malghem J, et al.: Effect of dialysis membrane and patient's age on signs of dialysis-related amyloidosis. The Working Party on Dialysis Amyloidosis. *Kidney Int*, 39; 1012-1019, 1991.
  - 10) Chanard J, Bindi P, Lavaud S, et al.: Carpal tunnel syndrome and type of dialysis membrane. *BMJ*, 298; 867-868, 1989.
  - 11) Davison AM:  $\beta_2$ -microglobulin and amyloidosis: who is at risk? *Nephrol Dial Transplant*, 10 (suppl 10); S 48-S 51, 1995.
  - 12) Charra B, Caemard E, Laurent G: Chronic renal failure treatment duration and mode: their relevance to the late dialysis periarticular syndrome. *Blood Purif*, 6; 117-124, 1988.