

透析関節症に対するステロイド-柴苓湯併用療法の効果 —関節痛の長期コントロールの可能性—

岡 良 成 吳 燕 靈* 魚本 美知子** 高津 成子**
 国友 桂一 宮崎 雅史 國米 欣明
 幸町記念病院外科 同内科** 岡山大学分子医化学教室*

key words : 透析関節症, ステロイド, 柴苓湯, 透析, 合併症

〈要旨〉

透析関節症の疼痛を、長期にわたりコントロールする目的で、ステロイドと柴苓湯の併用を試みた。対象は透析歴8年以上で3箇所以上の慢性の関節痛をきたし、非ステロイド系消炎鎮痛剤が無効な症例7人とした。ただし二次性上皮小体機能亢進症の症例、慢性関節リウマチなどの多発性関節痛を誘発する疾患を持つ症例は除外した。まずプレドニン® 2.5~10 mg とツムラ柴苓湯® 6 g の連日投与で開始し、以後プレドニン® を1~2週間毎に漸減した。5週以降は関節痛の抑制が可能であればステロイドは中止し、柴苓湯単独での治療を目指した。疼痛の程度は、患者自身の自己評価で無痛を1とし、最大の痛みを10として、整数で10段階で評価する疼痛スコアで表現した。ステロイド・柴苓湯併用療法を施行する前は疼痛スコア平均 8.2 ± 1.6 であったが、併用後では疼痛スコア 2.3 ± 1.7 となり全例で十分な除痛効果がみられた。しかも、多くは併用開始後1週間以内に鎮痛効果を認めた。ステロイド離脱1か月後の柴苓湯単独投与の際にも、疼痛スコア 3.6 ± 2.2 とほぼ満足できる鎮痛効果が得られた。7例中5例ではステロイドからの離脱が可能となり、そのうち3例はステロイド離脱後2年にわたって関節痛をコントロールできている。プレドニン® 2.5 mg/日の単独投与が無効であった症例に対し、プレドニン® 2.5 mg/日に柴苓湯を併用したところ、鎮痛効果が認められた。このことは柴苓湯によるステロイド増強効果を示すものといえる。結論としてステロイドと柴苓湯を併用することは、多年にわたり、透析関節症を抑制するのに非常に有効であり、そしてステロイドの投与量を減らし、その副作用を抑制するものであるといえる。

Effect of combined therapy with steroids and Sai-rei-to on long-term control of arthralgia in dialysis arthropathy

Yoshinari Oka, Yan-Ling Wu*, Michiko Uomoto**, Shigeko Takatsu**, Keiichi Kunitomo, Masashi Miyazaki, Yoshiaki Kokumai

Department of Surgery and Medicine**, Saiwaicho-kinen Hospital; Department of Molecular Biology and Biochemistry*, Okayama University School of Medicine

The long-term effect of combined therapy with steroids and Sai-rei-to on dialysis arthropathy was examined. The study included 7 patients receiving hemodialysis for more than 8 years with chronic arthralgia in more than 3 joints uncontrolled with non-steroid anti-inflammatory drugs, except patients with secondary hyperparathyroidism, rheumatoid arthritis or other diseases inducing polyarthralgia. The initial dose of predonine® ranged from 2.5mg to 10.0mg a day and 6.0g of Sai-rei-to was simultaneously administered. The dose of predonine® was gradually reduced every one or two weeks. Five weeks after the beginning of therapy, only Sai-rei-to administration was continued if it was sufficient to control arthralgia. The grade of pain was evaluated by each patient in ten steps, with no pain being indicated as 1 and maximum pain as 10. Though the pain score before starting the combined therapy was 8.2 ± 1.6 on average, it was reduced to 2.3 ± 1.7 after therapy, showing adequate analgetic effect in all cases. The effect was observed one week after beginning of the therapy in most cases. One month after stopping administration of steroid, the pain score was only 3.6 ± 2.2 , indicating nearly

satisfactory pain control. In 5 cases, arthralgia has remained well controlled with Sai-rei-to after stopping steroid administration. In 3 cases, arthralgia has been well controlled for more than two years without steroids. Although 2.5 mg of predonine[®] administration was not effective for controlling arthralgia, analgesic effect was observed in patients simultaneously dosed with Sai-rei-to. This is thought to show enhancement on the anti-inflammation effect of steroid by Sai-rei-to. In conclusion, predonine[®] and Sai-rei-to combination therapy is very useful in controlling arthralgia due to dialysis arthropathy for many years diminishing the dose of steroid required and thus reducing the side effects of steroids.

緒 言

長期透析患者にしばしばみられる多発性の関節痛は、アミロイド沈着と滑膜炎が関連していることが特徴とされ、透析関節症とよばれている。この関節痛を確実にしかも長期にわたってコントロールすることは、長期透析患者のQOLを確保するために、極めて重要である。

近年、治療困難と思われてきたこの重症の透析関節症に対し、ステロイドが顕著な鎮痛効果を示すことが報告されつつある¹⁻³⁾。しかし、本剤の長期連用には、ステロイド潰瘍や大腿骨頭壊死などの重篤な副作用があり、治療継続の大きな障害となっているのもまた事実である。

一方、柴苓湯は慢性関節リウマチ等のステロイド依存性疾患に対し、ステロイドの減量および副作用防止の目的で用いられてきた⁴⁾。我々はこの点に着目し透析関節症に対しステロイド・柴苓湯の併用を行い、その有効性を報告してきた⁵⁾。今回はその後の経過観察によって長期治療を行った場合の鎮痛効果ならびにその副作用について検討したので報告する。

I. 対象と方法

透析歴8年以上で3箇所以上の慢性の関節痛をきたし、非ステロイド系消炎鎮痛剤が無効な症例を対象とした。ただし手指の小関節の痛みやこわばりが他の関節に比較して強い症例や、CRP高値例は、慢性関節リウマチとの鑑別が困難なため除外し、PTH高値例も除外した。

症例数は7例（男性3例、女性4例）で、平均年齢は60.1歳、平均透析歴16.7年であった。

使用薬剤は原則として表1の要領で薬剤を経口投与した。まずプレドニン[®]2.5~10mgとツムラ柴苓湯[®]6gの連日投与で開始し、以後ステロイドを漸減した。5週以降は可能であればステロイドを中止し、柴苓湯単独での治療を目指した。ツムラ柴苓湯[®]の常用量は一日9gであるが副作用の発現を考慮して減量し、一

表1 Steroid and Sai-rei-to combined therapy

1W；プレドニン [®]	10 mg/日 (分二)	柴苓湯 6.0 g (分二)
2W；プレドニン [®]	5 mg/日 (分一)	柴苓湯 6.0 g (分二)
2W；プレドニン [®]	2.5 mg/日 (分一)	柴苓湯 6.0 g (分二)
以降；柴苓湯 6.0 g (分二)		

日6gとした(表1)。

ステロイド中止後に強い関節痛が再発した症例に関しては、プレドニン[®]を5mg/日から再開し、次に1日おきとし、2日おき、3日おき、と徐々に間隔をあけて再投与した。

疼痛の程度の評価は、患者自身の自己評価で全くの無痛を1とし、これ以上の痛みがあるとは考えられない最大の痛みを10として、整数で10段階で評価する疼痛スコアで表現してもらった。治療開始の時点で最も痛みの強い関節（多くは肩）について、最も痛みの強い時間帯（多くは夜明け）の疼痛の程度を患者自身に表現してもらった。その間、CRP等の血液検査を治療開始時、1か月目、2か月目、3か月目と定期的に行った。最終的には、柴苓湯単独投与を目指した。

透析液はK-AF2Pを使用し、その回路末端でのエンドトキシン濃度は100 EU/l以下を維持できている。

II. 結 果

治療前後の疼痛の程度を比較し、その結果を図に示した。

治療前は疼痛スコア 8.2 ± 1.6 で自己評価では最大に近い耐え難いほどの痛みだったのが、ステロイドと柴苓湯の併用で疼痛スコア 2.3 ± 1.7 となり全例で十分な除痛効果がみられた。しかも、多くは投与開始後1週間以内に顕著な鎮痛効果を認めた。ステロイド離脱1か月後の柴苓湯単独投与の際にも、疼痛スコア 3.6 ± 2.2 とほぼ満足できる鎮痛効果が得られた。7例中5例でステロイドからの離脱が一時可能となり、そのうち3例はステロイド離脱後2年以上にわたって関節痛をコントロールできた。ただしステロイド離脱10日後に急性胆嚢炎で死亡した症例T.O.(71歳、女性)については、ステロイド離脱1か月の疼痛スコアは不

表 2 Profile of patients treated with steroid and Sai-rei-to combined therapy

症例	年齢 (歳)	性別	原疾患	CTS ²⁾	ダイアライザー (膜素材)	透析歴 (年)	観察期間 (年)	離脱期間 ³⁾	転帰
K. N.	52	M	CGN ¹⁾	+	PMMA	14.1	3.9	2年10か月	再投与 ⁴⁾
H. O.	45	M	CGN	+	トリアセテート	18.1	3.5	5か月	再投与
H. T.	51	M	CGN	-	PMMA	22.6	3.0	2年6か月	再投与
H. M.	74	F	CGN	-	PMMA	17.0	2.9	1年4か月	死亡
S. K.	54	F	CGN	+	トリアセテート	17.4	2.2	2年1か月	転医
A. N.	70	F	CGN	+	セルロース	8.7	2.0	2か月	再投与
T. O.	71	F	CGN	+	セルロース	15.3	0.3	10日	死亡

CGN¹⁾：慢性糸球体腎炎

CTS²⁾：手根管症候群

離脱期間³⁾：初回のステロイド離脱期間

再投与⁴⁾：ステロイド再投与

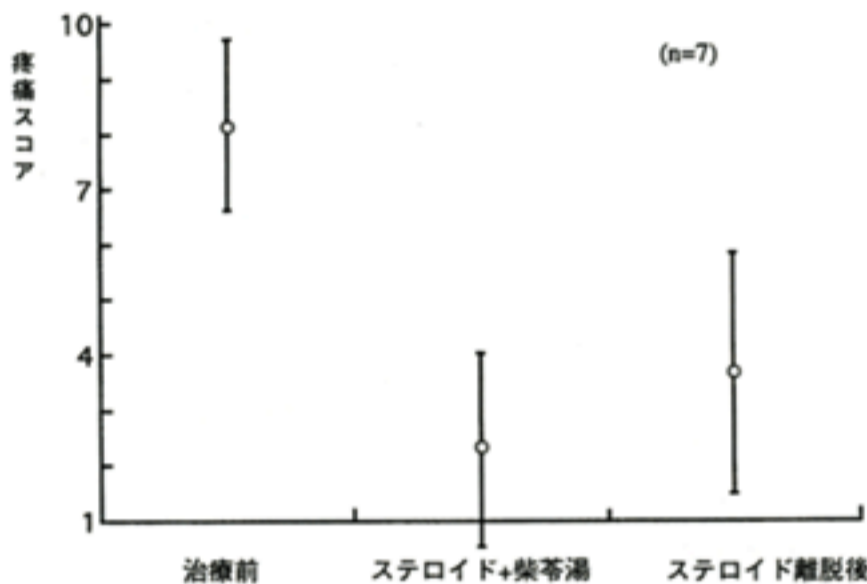


図 Improvement of pain score after steroid and Sai-rei-to combined therapy

明のため、死亡前の疼痛スコア（10段階での3）を用いた。また症例 H. M.（74歳，女性）は、強いイライラ感のためステロイドを中止したので、離脱例には入れなかったが、その後も柴苓湯のみで疼痛を軽減することができた（表2）。

なお関節可動域は疼痛の改善に伴い改善したが、関節拘縮の明らかな改善をみたのは、自ら積極的なりハビリを行った1例のみである。また、今回は手指の関節は主な対象としていなかったが、手指の関節痛が明らかに改善した症例もあった。QOLは全ての症例で明らかに改善を見た。

また、投与前後での血液検査の結果をみると、CRPとIL-6で改善傾向はみられるものの、変動は小さかった。β₂-MG、ESRは高値のままで変動はなく、WBCは常に正常範囲であった。

副作用はイライラ感、下腿浮腫、咳嗽および上腹部不快感がそれぞれ1例であったが、临床上問題になるほど重篤なものではなかった。下腿浮腫は柴苓湯の減量により改善した。咳嗽を訴えて柴苓湯を一時中止した症例が1例見られたが間質性肺炎は認められず、一時休薬の後、柴苓湯投与を再開し、その後は問題なく

続行できている。

III. 考 察

長期透析患者に合併する多発性の関節痛は臨床上しばしばみられるが、その治療は必ずしも容易ではない。

Brownら⁶⁾は長期透析患者に二次性上皮小体機能亢進症に由来しない特有の関節症状を示す新しい症候群を認め、アミロイド沈着と関節包の炎症をその特徴として示し、透析関節症として報告した。

この「透析関節症」の用語は現在では透析に関連した透析症状の総称⁷⁾として用いられることも多い（広義の透析関節症）。その原因としては、二次性上皮小体機能亢進症、鉄やアルミニウムの蓄積、ハイドロキシアパタイトやリン酸カルシウムなどによる結晶沈着性関節炎、β₂ミクログロブリン由来のアミロイドの沈着などが考えられている⁷⁾。

一方、Hurstら⁸⁾は、長期透析患者にみられるリウマチ様疾患を透析関節症として定義・分類し、少なくとも3つの性質の異なる症候群があるとした。すなわち、第一に「β₂-microglobulin (β₂-m) 由来のアミロイドの沈着を伴う大・中関節の滑膜腫脹、肩・股関節の運動制限、腱鞘炎、手根管症候群、骨嚢胞からなる症候群」、第二に「erosive azotaemic osteoarthropathy」、第三に「年齢に関連する小・大・脊椎関節の変性疾患」の三つを挙げている。

今回我々が対象としたのは、長期透析患者に最も典型的な、肩、膝、股、肘、手首といった可動域の大きい滑膜関節を中心にした多発性の関節痛であり、7例中5例は手根管症候群の既往を持つ。慢性関節リウマチを除外するために手指の関節の異常を主とするものや強い炎症所見をもつ症例は除外している。Hurstら⁸⁾の報告でも、透析患者の手の小関節の痛みとこわばりは滑膜炎を原因とすることが少なかった。従って、

この治療では主に大・中関節の関節滑膜および腱鞘滑膜の存在部位に一致する疼痛を対象と考えている。その点では Hurst ら⁸⁾の分類の中では第一の「 β_2 -m 由来のアミロイドの沈着を伴う大・中関節の滑膜腫脹、肩・股関節の運動制限、腱鞘炎、手根管症候群、骨嚢胞からなる症候群」の関節症状に近い。言い換えれば透析患者に最も特徴的なアミロイド滑膜炎（狭義の透析関節症）というべきものを対象としたということができよう（滑膜関節は狭義の“関節”である）。我々はこの狭義の透析関節症において滑膜炎を関節痛の重大な因子とみなし、ステロイドと柴苓湯の併用を行った。

長期透析患者の滑膜や腱に好んで沈着するアミロイドは β_2 -m をその構成成分とする⁹⁾。そこでアミロイドの沈着を抑制するために血中の β_2 -m を除去して、その血中濃度を低値に抑える試みがなされてきている。しかし、数々の精力的な努力にもかかわらず、臨床的有効性は必ずしも十分に立証されたとは言えないのが現状である。

一方、下条ら¹⁰⁾が報告するように、 β_2 -m に由来するアミロイド沈着は、そのみでは臨床症状を惹起することは少なく、滑膜炎を起こしたときに初めて関節痛などの臨床症状を起こすと考えられている。さらに滑膜炎を発症すると、アミロイドの沈着もより促進されることとなり、両者は相乗的に悪循環を形成すると推測されている¹⁰⁾。そこで滑膜炎を抑制すれば、関節痛に対する鎮痛が得られるのみならず、この悪循環を断ち切ることが可能となり、ひいては関節におけるアミロイド沈着の進行も抑制できるのではないかと考えられる。

従来、鎮痛の目的で、非ステロイド系消炎鎮痛剤が用いられてきたがその効果はしばしば不十分であり、慢性腎不全患者では容易に出血性胃炎、消化性潰瘍をおこすため、対象は限られてくる。近年、治療困難と考えられてきた、この透析関節症に対し、少量のステロイドが顕著な効果を示すことが報告されつつある¹⁻³⁾。滑膜炎を抑制するうえでステロイド剤の効果には大いに期待がもたれるところであるが、これもステロイド潰瘍や大腿骨頭壊死などの重篤な副作用の出現が危惧され長期連用には問題があると言わざるを得ない。

一方、柴苓湯は小柴胡湯と五苓散の合剤で、ステロイド剤の増強作用を持つとされ、ステロイドの減量と離脱を容易にする目的で、慢性関節リウマチ(RA)^{4,11)}、全身性エリテマトーデス(SLE)¹²⁾、ルポイド肝炎⁴⁾などのステロイド依存性疾患に用いられ始めておりその有効性が報告されている。また、RA や SLE の患者に

対し、柴苓湯による内因性ステロイド分泌増加作用が報告されており¹²⁾、ステロイド剤大量長期投与ラットにおいて副腎と胸腺の萎縮の抑制と生存率の向上が報告されている¹³⁾。さらに、副腎を介さないステロイド増強作用の報告¹⁴⁾も見られる。我々はこれらの点に着目し、透析関節症に対して少量のステロイド剤と柴苓湯の併用療法を試み、その有用性を報告してきた⁵⁾。高須ら¹⁵⁾も、ステロイドの単独投与につづいて柴苓湯を併用し、その効果を報告している。そこで今回我々は、少量のステロイド薬と柴苓湯の併用療法について、その長期効果を検討した。

透析関節症による疼痛を訴える長期透析患者に対し、初期量 5～10 mg のプレドニン[®] を投与し、同時に柴苓湯を併用したところ、著しい疼痛の改善を見た。プレドニン[®] の初期量 2.5 mg に柴苓湯を併用したものは、必ずしも十分ではないものの除痛効果が認められた。ステロイド中止 1 か月後においても、柴苓湯のみで鎮痛効果は認められ、5 例でステロイドからの離脱が可能になった。プレドニン[®] 単独では 5 mg/日からさらに減量すると 1 か月以内に鎮痛効果が消失していたため、これは柴苓湯によるステロイド離脱促進効果と考えられた。

また、プレドニン[®] 2.5 mg/日が柴苓湯併用で有効となったのは、柴苓湯によるステロイド増強効果と思われる。

さらに、プレドニン[®] 5～10 mg/日に柴苓湯を加えたものは、プレドニン[®] 2.5 mg/日に柴苓湯を併用した場合よりも効果発現が早く、ステロイド離脱後の疼痛も軽減できるような印象を受けた。初期量としてのプレドニン[®] 2.5 mg/日は、ステロイドを漫然と長期に投与することになりかねないため、特別な症例に限って使用される用量であると考えている。

また、関節の拘縮についても、十分な鎮痛の上でリハビリを行うことで、ある程度の改善が期待できると思われる。

副作用についてはステロイド投与の際、H₂-blocker と胃粘膜保護剤に加え、胃腸機能調整薬(アボピス[®])を併用したところ、胃部不快感を訴える症例もなく、その他、重大な副作用は認めなかった。ただし、アボピス[®]には禁忌が多く、使用にあたっては注意が必要である。柴苓湯そのものの副作用としては、間質性肺炎に注意が必要とされており、呼吸器系の合併症を持つ患者に対する投与はなるべく避けるべきと考えている。また、我々の経験では高齢の透析患者に柴苓湯を用いると下腿浮腫をきたすことがあるので、その際には減量が必要である（その場合 1～2 g/日でも十分に

有効であった)。

以上の結果を総括すると、柴苓湯の併用により、ステロイドの減量および離脱が容易となり、ひいてはステロイドの副作用を防止しうると考えられ、透析関節症に対して本療法は有用であると考えられた。

しかも、ステロイド離脱後、柴苓湯単独で2年間の長期にわたって、透析関節症の関節痛をコントロールすることができる症例が認められた。このことは、透析関節症に対しステロイドの有効性を損なわずに、その副作用を抑制しつつその最小の用量で長期に管理しうる可能性を示唆するものとして特筆に値する。

また、我々はステロイドが使用できない症例に対して、柴苓湯単独投与の効果も¹⁶⁾検討しており今後の発展が期待される場所である。

今後さらに症例を加え、その効果を検討するとともに、関節の変形や骨破壊に対する影響を長期的に観察することが必要であると考えている。

なお、本論文の要旨は第41回日本透析医学会総会において発表した。

文献

- 高須伸治, 藤井正司, 畑村東一, 笹原恭一: 透析骨関節症に対する low dose ステロイド投与の有効性について. 腎と透析 38: 123-125, 1995
- 原 茂子: 特集CTSの治療 内科的な治療・対策—薬剤治療—. 透析フロンティア 6: 8-12, 1996
- 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
- 松田彰史, 梶井信洋, 木村量介, 原田俊則: 自己免疫性肝炎に対する柴苓湯(TJ-114)の治療効果について—ステロイドの減量と副作用の軽減—. 診断と治療 81: 911-915, 1993
- 岡 良成, 呉 燕靈, 松原長秀, 高津成子, 宮崎雅史, 國米欣明: 透析関節症に対するプレドニン-柴苓湯併用療法の効果. 中国腎不全研究会誌 3: 114-115, 1994
- Brown EA, Arnord IR, Gower PE: Dialysis arthropathy: complication of long term treatment with haemodialysis. British Medical Journal 292: 163-166, 1986
- 塩崎浩之, 山田智晃, 谷澤龍彦: 透析関節症に対する関節鏡の検査と治療への応用. 腎と透析 38: 662-666, 1995
- Hurst NP, Van Den Berg R, Disney A, Alcock M, Albertyn L, Green M, Pascoe V: 'Dialysis related arthropathy': a survey of 95 patients receiving chronic haemodialysis with special reference to β_2 microglobulin related amyloidosis. Annals of the Rheumatic Diseases 48: 409-420, 1989
- Gejyo F, Yamada T, Odani S, Nakagawa Y, Arakawa M, Kunitomo T, Kataoka H, Suzuki M, Hirasawa Y, Shirahama T, Cohen AS, Schmid K: A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as β_2 -microglobulin. Biochem Biophys Res Commun 129: 701-706, 1985
- 下条文武, 寺邑朋子, 長谷川伸, 荒川正昭: 透析アミロイド症の成因解明の現状. 臨牀透析 10: 19-22, 1994
- 織部元廣, 織部和宏, 小宅和俊, 吉田史郎, 田村雅道: 慢性関節リウマチにおける漢方薬の効果—随証の異なる三種の漢方方剤を使用して—. 漢方医学 13: 27-29, 1989
- 中島 修, 曾根美好: 膠原病に対する柴苓湯の効果. 臨床と研究 72: 1558-1562, 1995
- 渡辺正比古, 蟹谷昌尚, 小林勇二郎, 滝 昌之, 峰松澄穂, 前村俊一, 藤井祐一, 尾山 力, 武田克之: 糖質副腎皮質ホルモン剤に対するツムラ柴苓湯(TJ-114)の併用効果. 日本薬理学雑誌 101: 39-51, 1993
- 橋本満義, 稲田佳代子, 大南宏治, 奥田拓道, 有地 滋: 柴苓湯およびサイコサポニンによるコーチゾンの作用増強について. 薬理と治療 12: 3913-3918, 1984
- 高須伸治, 畑村東一, 笹原恭一: 透析患者の透析関連骨関節症に対する柴苓湯の臨床効果. 漢方診療 15: 18-21, 1996
- 岡 良成, 呉 燕靈, 高津成子, 国友桂一, 宮崎雅史, 國米欣明: 透析関節症に対する柴苓湯の効果. 中国腎不全研究会誌 5: 264-265, 1996