原　著

透析関節症の早期治療の必要性について
—柴苓湯応用の検討—

岡　良成　宮崎 雅史　高津 成子*　国友 桂一
國米 欣明
幸町記念病院外科　同内科*

key words：透析関節症，柴苓湯，透析合併症，透析アミロイドーシス，Mφ（マクロファージ）

〈要旨〉
透析関節症は10年以上の透析歴を持つ患者に高頻度にみられる透析合併症であり，その病理学的特徴はアミロイド滑膜炎である．透析関節症の関節痛は低用量のステロイドの内服投与で改善するものが多い．しかし，軽症のものや，ステロイド禁忌の症例では，ステロイドを使用しない新しい薬物療法が必要とされている．当院では弱いステロイド様作用を持つといわれる柴苓湯を用いてそれらの症例の治療を行ってきた．今回，我々はこの4年間の投与例をまとめ，透析関節症に対する柴苓湯の有効性についてretrospectiveに検討した．対象は1995～1998年の4年間で，当院にて血液透析を受けている透析歴8年以上の慢性腎不全患者で，慢性の関節痛を訴えるもののうち，透析関節症と診断され，柴苓湯の処方を受けた27例である．ただし，先行するステロイド治療（局注を除く）を受けた患者，あるいは柴苓湯投与開始後1か月以内にステロイド治療を受けた患者は除外した．平均年齢55.6歳．平均透析歴17.0年．方法はツムラ柴苓湯® 6.0 g/日（分2）を標準として最低1か月以上投与し，1か月後に関節痛の改善の程度を患者の自己評価で判定した．有効率は60.9%で，特に股関節外側部の疼痛に有効であった．副作用は胃部不快感2例，むくみ2例，皮膚症状2例であり，いずれも軽度で，減量もしくは投薬中止で改善し，重篤な副作用は認めなかった．有効例では，その多くが1週間以内に効果を認めた．これまで透析関節症の治療は，病状が進行した状態でのものが問題とされてきたきらいがあることは否めないが，今後は本症を，ステロイド治療を未だ必要としない早期の段階から診断，抽出して，積極的に治療していくことが重要である．この早期治療という目的のために，柴苓湯は極めて有力な手段となり得ると考えられた．

Dialysis arthropathy should be treated in the early stage—The potentiality of Sai-rei-to as a new therapeutic drug for dialysis arthropathy—

Yoshinari Oka, Masashi Miyazaki, Shigeko Takatsu*, Keiichi Kunitomo, Yoshiaki Kokumai
Department of Surgery and Medicine*, Saiwaicho-kinen Hospital

Dialysis arthropathy is a major complication being seen in hemodialysis patients treated for more than 10 years. Its characteristic pathological finding is amyloid synovitis. Though low dose steroid administration is effective for arthralgia in dialysis arthropathy, another therapeutic tool without using steroids should be established for the early stage of dialysis arthropathy. Sai-rei-to is thought to show an anti-inflammatry effect similar to that of low-dose steroids, and it has been used for controlling arthralgia of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Twenty-seven hemodialysis patients with chronic arthralgia due to dialysis arthropathy have been treated with Sai-rei-to without simultaneous steroid administration. There were 15 male and 12 female patients, with an average of age of 55.6. Their duration of hemodialysis is more than 8 years (an average of 17.0 years). The patients were provided with 6.0 g of Sai-rei-to (Tsumura Sai-rei-to®) a day, and the effect on arthralgia was evaluated after 1 month by each patient. Sai-rei-to was effective in 14 patients (arthralgia was reduced), not effective in 9 patient, and 4 patients had dropped out. This shows an efficacy rate of 60.9%. An effect was observed within one week after the beginning of therapy in the most effective cases.

岡　良成　幸町記念病院外科　〒700-0903 岡山市幸町9-1（086-233-3011）
Yoshinari Oka　Fax 086-225-1494

〔受付：平成11年7月28日，受理：平成12年5月8日〕

Although Sai-rei-to administration was not sufficiently effective for controlling severe arthralgia, but an analgesic effect was still observed in these patients. There were no severe side effects, although there was a sense of discomfort in the epigastrium (2 cases), edema (2 cases), itching (1 case), eruption (1 case). These results suggest that Sai-rei-to is an effective medicine for controlling arthralgia due to dialysis arthropathy, especially for the patients in the early stage of this disease.

緒　言

透析関節症[1]は10年以上の透析歴を持つ患者に高頻度にみられる透析合併症である．主症状は関節の疼痛と可動域制限で，病理学的特徴はアミロイド滑膜炎である．

種々の血液浄化法の進歩に伴い，末期腎不全患者の長期生存が可能となった現在，透析関節症は慢性維持透析における最も大きい問題の一つといえよう．

近年，この透析関節症における関節痛の薬物治療として，低用量のステロイドが次第に使用されるようになってきており，その有用性が報告されている[2,3]．また，一部ではステロイド治療の安全性を高め，さらには減量，離脱を図るために漢方薬の併用が行われている[4~6]．

しかし，軽症例でのステロイド治療は有効性は確実であるものの当初からの投与はためらわれる．また一方で非ステロイド系消炎鎮痛剤は透析患者では容易に消化管出血を起こし長期投与しにくい場合が多い．このような状況により，ステロイドに依存しない新しい薬物治療が必要と考えられる．

その中で我々は弱いステロイド様作用を持つといわれる柴苓湯[7]に注目し透析関節症に対して用いてきた[8]．今回，種々の部位の関節痛に対する効果と有効例の検討を行い，併せて近年明らかにされつつある柴苓湯の作用機序について若干の文献的考察を加えたので報告する．

I．目　的

透析関節症の関節痛の治療において，ステロイドを使用しない薬物療法が必要とされることも多く，当院では弱いステロイド様作用を持つといわれる柴苓湯を用いてそれらの症例の治療を行ってきた．今回，我々はこの4年間の投与例をまとめ，透析関節症に対する柴苓湯の有効性についてretrospectiveに検討したので報告する．

表　当院における透析関節症の診断基準

大項目
1．透析歴8年以上の長期透析患者であること．
2．両肩に慢性の関節痛があること．または肩，膝，股等の可動域の大きい滑膜関節を中心にした多発性（3関節以上）の慢性関節痛であること．

小項目
a．手根管症候群，弾発指，骨嚢胞を合併する．
b．肩関節痛は夜間や透析中の長時間の仰臥位で増悪する．
c．著しい左右差を伴わない．

1．2を必須条件とし，a．b．cを参考条件とする．
ただし，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ものは除外する．著しい二次性副甲状腺機能亢進症を合併するものでは下肢の関節痛を除外する．

II．対　象

当院にて血液透析を受けている慢性腎不全患者で，1995～1998年の4年間に，表に示した診断基準により透析関節症と診断され，柴苓湯の処方を受けた症例を対象とした(表)．

さらに今回の検討では，先行するステロイド治療(局注を除く）を受けた患者，あるいは柴苓湯投与開始後1か月以内にステロイド治療を受けた患者は除外した．また柴苓湯は中間証に用いる薬剤とされており，日本漢方でいう虚症の著しいものは適応ではないため使用してない．内訳は男性14名，女性13名，計27名．38歳～79歳，平均年齢55.6歳．透析歴8年～26年，平均透析歴17.0年であった．

III．方　法

ツムラ柴苓湯® 6.0 g/日（分2）を標準として最低1か月間投与し，65歳以上の小柄な患者では1.2～3.0 g/日（分1）に減量した．なお，ツムラ柴苓湯®の常用量は9.0 g/日（分3）である．

1か月後に患者本人に関節痛の改善の有無を問い，効果を判定した．

その間，非ステロイド性消炎鎮痛剤の新たな投与は行わなかったが，すでに投与中の場合には継続した．

また，血液検査を定期的に加え，副作用のチェックを行った．特に呼吸器系の合併症の症状には留意した．

なお透析液はK-AF 2 Pを使用し，その回路端末でのエンドトキシン濃度は20 EU/l以下を維持できている．その他，ダイアライザー(一部の症例ではhigh-flux膜を使用していない）や透析条件等は，試験期間中の変更をしていない．

Ⅳ．結　　果

1．全体での有効率

27例中脱落4例．脱落例を除き，効果判定対象23例中，有効14例，無効9例（有効率60.9%）．有効例では，その多くが1週間以内に効果を認めた．1か月の効果判定期間を過ぎた後に効果を認めた症例は1例のみであり，無効と判定した．

2．各部位での有効率

肩関節痛21例中12例で有効(57.1%)，膝関節痛10例中5例で有効，股関節痛6例中6例で有効，手関節痛4例中3例で有効，肘関節痛3例中3例で有効，手指関節痛3例中1例で有効．

足関節痛を持つ症例は全身に関節痛を訴え全例がステロイド併用となっていたため，この調査での対象者はいなかった．肘，手，手指の対象者が少ないのも同じ理由による．

これらの中でも特に股関節外側部の関節痛に対する効果は良好であった．

手指の朝のこわばり（morning stiffness）には無効であった．

全身の多発性関節痛をきたしていても有効な症例がある一方で，CRPが低値でも無効の症例があり，重症度と有効率は必ずしも相関しない印象を受けた．しかし，重症のものでは効果が不十分のことが多かった．

3．性差による有効率

男性で14例中10例で有効，女性で9例中4例で有効と，男性のほうが反応が良い傾向にあった．

4．関節水腫の影響

関節の腫脹を認めるもののうち，触診で関節水腫を疑ったものは，超音波検査もしくは関節穿刺で水腫を確認した．その結果，関節液の貯留を認める症例は4例あったが，その関節では疼痛に対しても水腫に対しても有効例はなかった．

5．その他

手根管症候群の有無，年齢，透析歴，原疾患による有効率の差はみられなかった．

ステロイド投与をしなかった種々の理由のうち，「ステロイド禁忌によるもの」は4例でそのうち2例で有効であった．「症状が軽度だったため」が10例．残りはステロイドの適応と思われたが「ステロイドの投与を拒否」し，漢方薬での治療を希望したため，柴苓湯で様子をみたものである．この理由による有効率にも違いはみられなかった．ただし，ステロイドの適応と思われる重症のものでは効果は認めるものの不十分のことが多かった．

6．副作用

胃部不快感2例，むくみ2例，皮膚症状2例であった．

脱落となった4症例はそれぞれ胃部不快感1例，むくみ1例，薬疹1例，皮膚瘙痒感1例であり，いずれも軽度で，投薬中止で改善し，重篤な副作用は認めなかった．

7．検査成績の検討

投与開始時CRPが陽性のものでも有効率に明らかな差はなかった．治療前後の検査結果の推移としては，通常のCRP定量でも，高感度CRP定量でも，一定の傾向はみられなかった．

Ⅴ．考　　察

透析関節症（dialysis arthropathy）はアミロイド沈着を伴い関節包の炎症に至る新しい長期透析の合併症としてBrownら[1]により報告された．

その後，このアミロイドの特徴は①β_2-m由来[9]であることと，②周囲にマクロファージ（以後Mϕ）を主体とする炎症細胞の浸潤を伴うこと[10,11]の2点であることが明らかとなっている．

これまで，この関節痛の原因としてアミロイド沈着が注目されたため，透析関節症の治療では，薬物療法よりも，透析アミロイドの主な構成タンパクとされるβ_2-mの除去が重視されてきたことは周知の事実である．しかし，アミロイドは難溶性であり，β_2-mを除去しても一度沈着したアミロイドが除去できるかは疑問であり，また週3回の通常の間欠的治療では，アミロイドーシスを抑制しうるほどのβ_2-mの充分な除去は実際には達成困難[12,13]とされている．それにもかかわらず血液濾過透析[14]やβ_2-mの吸着カラムを用いた血液灌流[15]で関節痛が改善するという報告が相次いでいる．その上，ステロイド投与による疼痛改善効果は臨床的に広く認められている事実である[2,3]．従って透析関節症における疼痛の原因をアミロイド沈着による物理的圧迫のみに帰するのは困難である．そもそもβ_2-m自体は疼痛の起因物質ではなく，その除去と関節痛改善の間の因果関係は不明であるといわざるを得ない[13]．

下条[16]はこの点について，「β_2-m に由来するアミロイド沈着は，それのみでは臨床症状を惹起することは少ない．滑膜炎症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，両者は相乗的に悪循環を形成すると推測されるが，このサイクルには多くの因子が関与すると考えられる．しかし，その詳細はなお不明な点が多い」と述べている．

また，宮坂[17,18]は透析アミロイドーシスの成因として，Mϕ の活性化とそれに伴う Mϕ の滑膜への浸潤が重要であることを示し，透析アミロイドーシスは『Mϕ 病』であるとの疾患概念を提唱した．

アミロイド沈着部周囲の Mϕ を主体とする炎症細胞の浸潤は，他のアミロイドーシスにみられない，透析アミロイドの際立った特徴的な現象であり，この浸潤した Mϕ が病態の進展に大いに関係していると考えられている[10,11]．この Mϕ は AGE_s化した β_2-m[19]からなるアミロイドを貪食し，炎症性サイトカイン(IL-1β，IL-6，TNF-α)[20,21]を放出する．これらの炎症性サイトカインはアミロイド滑膜炎の形成に関与すると考えられている[22]．

これらのことからすでに発症している透析関節症の関節痛に対する薬物治療を考える際，アミロイドーシスそのものの抑制を目標とするよりも，Mϕ を中心とした炎症反応の緩和を目標とすべきではないかと考えられる．

一方，今回我々が用いた柴苓湯は小柴胡湯と五苓散の合剤であり，慢性関節リウマチ(RA)[23,24]や全身性エリテマトーデス[25]等の慢性炎症性疾患の関節痛や全身状態の改善を目標として補助的に用いられており，RA に対する有効性は現代医学の免疫調節剤に匹敵するといわれている[24]．現在，炎症反応の主役として種々のサイトカインが重要視されるようになってきたため，柴苓湯の作用機序としてサイトカインに対する免疫調整作用が重要視されている．その一つは感染に対する免疫能の増強であり，もう一つはエンドトキシン等の異物に対する過剰な炎症反応の抑制である．

すなわち Mϕ が代表的エンドトキシンである LPS の強い刺激を受けてサイトカイン産生の増強が生じたときに柴苓湯は炎症性サイトカイン（IL-1，IL-6，TNF-α)の産生を抑制し，一方，他の刺激が加わらない場合には，これらのサイトカイン産生に促進作用を示す．この柴苓湯の 2 面的な作用は，生体のサイトカイン産生を保持調節する機能であることを示唆しているといわれる[26]．

この，柴苓湯が Mϕ の炎症性サイトカイン産生を調節しうるというデータは極めて興味深く，柴苓湯の作用機序に関係するかもしれないと考えている．

我々は透析関節症の疼痛コントロールの上で，滑膜炎の抑制を目標として，ステロイド柴苓湯併用療法を行ってきた[4,6]．そのなかで，ステロイド離脱後長期に渡って柴苓湯のみで鎮痛可能な症例があることに大きな関心を抱いてきた．すなわち，柴苓湯自身に弱いステロイド様作用があるとされることから，ステロイド禁忌の症例や比較的軽症の症例で漢方治療を希望するものに柴苓湯単独投与を試みた[8]．その結果，有効率が高かったことから，ステロイドの適応と思われる症例でもステロイド治療よりも漢方治療を希望するものには柴苓湯の単独投与を優先して行うようになった．

この調査は透析関節症に対する柴苓湯投与の 4 年間の治療成績を retrospective にまとめたものである．その結果として，60%を越える高い有効率が示された．柴苓湯はステロイドのように万人に作用を示す強力な治療薬ではないが，透析関節症に苦しむ透析患者の中で，この治療に反応し症状が著しく改善する症例（responder）は少なからず存在すると考えられた．

しかし，強い多発性関節痛の症例では，柴苓湯単独での効果はある程度認めても快適な生活を送るには不充分と思われることが多く，ステロイドが禁忌でなければ数か月後にステロイド投与を追加することが多かった．柴苓湯単独で有効だっただけに重症化する前に投与を開始していればステロイドは不要となっていたのではないかと推測された．有効例のうちで柴苓湯を 3～6 か月投与した後，投薬中止しても関節痛を訴えない症例もあり，柴苓湯の作用は単なる鎮痛効果のみではないと思われた．

なお，副作用としては，下肢のむくみが小柄な高齢者で時にみられ，薬剤投与の一時中止と減量を要した．この場合には柴苓湯 1.2～1.5 g/日で関節痛について充分な効果が認められ，代謝の遅延による何らかの成分の血中濃度の上昇が疑われた．柴苓湯は本来むくみを改善するので副作用として気付きにくく，継続投与となりうる可能性があり，薬剤起因性間質性肺炎と同時に注意が必要である．

柴苓湯は透析患者に対してステロイドや NSAID の内服に比較すればはるかに使用しやすく，これまであまり顧みられなかった透析関節症の早期治療を可能にする薬剤として期待される．この治療を早期から開始することによって透析関節症の長期の経過がどう変わっていくかは今後の課題であるが，もし早期から積極的に炎症反応のコントロールが可能であれば，そこから悪循環を形成して悪化していくアミロイドーシスの進展をいくらかでも抑制しうるかもしれない．透析

膜の生体適合性や透析液浄化の関与と合わせて今後の検討に待つところが大きい．

今日，数多くの疾患で早期発見早期治療が叫ばれ，その有効性は常識的となってきている．しかし，透析関節症においては，その治療が今までステロイド[2,3]と外科的治療[27~29]しか知られていなかったため，高頻度かつ進行性で多大の苦痛を伴う疾患であるにもかかわらず，いわば患者の重症化を待ってはじめてこれらの治療を行うという傾向があったことは否めない．しかし有効な早期治療の手だてがあれば，自ずと早期発見もなされてくるものと考えられる．今後透析関節症の早期発見早期治療の可能性を追及するうえで柴苓湯の意義は大きいということを重ねて強調したい．

結　論

透析関節症の治療において，少なくとも一部の患者においてはステロイドを用いない柴苓湯単独投与が有用であった．ステロイド投与を必要としない軽症の段階で，こういった症例をみつけ出し，積極的にコントロールしていくことで，柴苓湯による透析関節症の早期治療が可能になると考える．

文献

1) Brown EA, Arnord IR, Gower PE：Dialysis arthropathy：complication of long-term treatment with haemodialysis. Br Med J 292：163-166, 1986
2) 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
3) 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
4) 岡　良成，呉　燕霊，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
5) 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
6) 岡　良成，呉　燕霊，魚本美知子，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―．透析会誌 31：1067-1071，1998
7) 五島雄一郎，高久史麿，松田邦夫，稲木一元，佐藤弘：漢方治療の ABC．p 11，日本医師会，東京，1992
8) 岡　良成，呉　燕霊，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
9) 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 amyroid protein associated with chronic hemodialysis was identified as β_2-microglobulin. Biochem Biophys Res Commun 129：701-706, 1985
10) 河合竜子，原　満：β_2-m アミロイドの病理学．腎と骨代謝 9：151-155，1996
11) 原　満，河合竜子：透析アミロイド症の病理学的特徴．臨牀透析 10：23-28，1994
12) 中澤了一：β_2-m アミロイドと血液浄化治療．腎と骨代謝 9：175-183，1996
13) 宮崎雅史，塩崎滋弘，内田　晋，河村武徳，坂上賢一，国米欣明，折田薫三：いわゆるハイパフォーマンス・メンブレンにおける透析効率と生体有用物質に対する篩係数の検討．人工臓器 17：1621-1627，1988
14) 金　成泰：HDF の適応と効果．医学の歩み 183：314-319，1997
15) 下条文武：透析患者のアミロイド骨関節症．p 77-87，診断と治療社，東京，1998
16) 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
17) 宮坂信之：透析療法とサイトカイン．透析会誌 25：1301-1305，1992
18) Miyasaka N, Sato K, Kitano Y, Higaki M, Nishioka K, Ohta K：Aberrant cytokine production from tenosinovium in dialysis associated amyloidosis. Ann Rheum Dis 51：797-802, 1992
19) 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
20) Miyata T, Inagi R, Iida Y, Sato M, Yamada N, Oda O, Maeda K, Seo H：Involvement of β_2-microglobulin modified with advanced glycation end products in the pathogenesis of hemodialysis-associated amyloidosis. J Clin Invest 93：521-528, 1994
21) Iida Y, Miyata T, Inagi R, Sugiyama S, Maeda K：β_2-microglobulin modified with advanced glycation end products induces interleukin-6 from human macrophages：role in the pathogenesis of hemodialysis-associated amyloidosis. Biochem Biophys Res Commun 201：1235-1241, 1994
22) 前田憲志，宮田敏男：AGE 化 β_2-M と骨代謝障害．腎と骨代謝 9：145-150，1996
23) 大萱　稔，藤井一郎，尾池徹也，冨田良弘，中瀬古健，稲田　均：慢性関節リウマチ（RA）に対する柴苓湯の効果（第 3 報）．和漢医薬会誌 7：356-357，1988
24) 田中大也，中山裕一郎，増田和人，伊藤鐵夫：慢性関節リウマチ（RA）に対する「柴苓湯」の寛解導入・免疫調節的効果．和漢医薬会誌 5：478-479，1988

25) 加藤芳郎：関節疾患に対する柴苓湯―サイトカインネットワークにおける作用機序の解析―．関節外科 14：1277-1281，1995
26) 竹中輝仁，沖津祥子，柱新太郎，阿部敏明，吉野加津哉：柴苓湯によるサイトカイン産生の調節作用―二面的作用機序―．炎症 14：371-377，1994
27) 緑川孝二，柴田陽三，緒方公介，原　正文：透析肩に対する鏡視下 debridement の中期成績．関節鏡 23：81-84，1998
28) 奥津一郎：長期透析患者における手根管症候群および肩インピンジメント症候群の鏡視下手術―新しい疾患概念 SLACS―．透析会誌 29：1363-1369, 1996
29) 名越　充，橋詰博行：長期透析患者の肩関節痛に対する内視鏡下烏口肩峰靱帯切除術の成績．腎不全外科 '98：76-78，1998