

透析アミロイドーシス早期診断における手根骨MRIの有用性

望月 隆弘 三戸部倫大 三船 尚子 高橋 元洋

Usefulness of magnetic resonance imaging of the wrist for
the early diagnosis of dialysis-related amyloidosis

Takahiro MOCHIZUKI, Michihiro MITOBE, Naoko MIFUNE, and Motohiro TAKAHASHI

Department of Nephrology, Kameda General Hospital, Chiba, Japan

Dialysis-related amyloidosis(DRA) is a major complication of long-term hemodialysis patients.

The onset of arthropathy is frequently preceded by carpal tunnel syndrome, but the early non-invasive diagnosis of DRA remains unclear.

β_2 -microglobulin amyloid deposits in joint synovia and soft tissue precede radiological abnormalities. Magnetic resonance imaging(MRI) may play a more important role in the early diagnosis of DRA, because it allows direct visualization of synovitis and deposition of abnormal soft tissue.

The purpose of this study was to evaluate the usefulness of MRI of the wrist for the early diagnosis of DRA.

The study included 72 patients(male 37, female 35) undergoing hemodialysis from initiation to 20 years.

The patients were examined by MR images of synovitis, deposition of abnormal soft tissue and cystic bone lesions at the wrists. Normal MR images of synovia and soft tissue were defined in 6 control subjects (2 normal 4 non-dialysis patients). Synovitis of the carpal bones was found in 23 % of the patients at the start of hemodialysis. Deposition of abnormal soft tissue in the carpal canal and cystic bone lesions were detected after 1 and 2 years of hemodialysis, respectively.

All findings were increased significantly with an increasing duration of dialysis. Synovitis was present in 90 % of the patients with deposition of abnormal soft tissue, and in 80 % of the patients with cystic bone lesions.

β_2 -microglobulin value was significantly higher in patients with synovitis, deposition of abnormal soft tissue and cystic bone lesions than in patients without these findings.

Our experience suggests that synovitis examined by MRI of the wrists is useful for the early diagnosis of DRA. Thereby, intensive follow-up and management of DRA are required in patients with synovitis at the start of hemodialysis.

Jpn J Nephrol 1999; 41: 14-20.

Key words: synovitis, cystic bone lesion, amyloidosis, β_2 -microglobulin, carpal tunnel syndrome

緒 言

透析の長期化に伴い透析アミロイドーシス(dialysis-related amyloidosis: DRA)の発症頻度が増加している。

このDRAの発症機序は次第に解明されつつあるも、 いつたんDRAによる骨関節症が生じるとその変化は不可逆的である。したがってDRAの早期診断は重要な課題であり、 画像診断は非侵襲的かつ簡便な方法としてその重責を

担っている。これまで DRA による骨関節変化を X 線や CT で捉えたり^{1~3)}、また超音波検査により軟部組織の評価がなされてきた^{4~7)}。近年、MRI 検査が普及し、非侵襲的に CT や超音波検査では得られ難い軟部組織の変化が容易に診断でき、破壊性頸椎関節症や偽性腫瘍などの診断に重要な位置を占めている^{8~10)}。DRA の発症には慢性腎不全状況下において、 β_2 -マイクログロブリン(β_2 -mg)の滑膜沈着および滑膜炎の存在が重要である。MRI ではこのアミロイド沈着による滑膜炎や軟部組織変化を早期に捉えられる。そこで今回われわれは、まず MRI にて DRA の代表疾患である手根管症候群(carpal tunnel syndrome : CTS)の患者での手根管部の変化、特に滑膜炎、軟部組織変化および骨囊胞性病変を観察した。次にそれら変化を透析開始時から透析歴ごとに検索し、DRA の早期診断として手根骨 MRI 検査が有用であるか否かを検討した。

対象と方法

1. 対 象

当院での血液透析患者 72 名を対象とした(Table 1)。透析導入期から透析期間別に 6 群に分類し、手根骨 MRI による比較検討をした。コントロールとして腎機能正常者 2 名および保存期腎不全患者 4 名(血清 Cr 2.0~5.0 mg/dl 平均 4.1 ± 1.4 mg/dl, 平均 β_2 -mg 12 ± 5.4 mg/l)の計 6 名(年齢 30~80 歳)の手根骨 MRI 撮影を施行した。

2. 方 法

手根骨 MRI の撮影は、Siemens 社製 Magnetom Vision (1.5 tesla) を使用した。仰臥位にて腕を脇についた機能的肢位で、flexible coil を用いて手根骨の横断、冠状断の T₁ 強調画像(spin echo 法 repetition time/echo time : 500~600/12), T₂ 強調画像(turbo spin echo 法 repetition time/echo time : 4,000~4,200/120) を撮影した。FOV(field of view) は 90×180 mm とし、4 mm スライス厚にて 11~17 枚撮影、マトリックスは 128×256、加算回数は 2~3 回とした。MRI 所見は全例で放射線科医が診断を行った。

3. MRI 診断

CTS および DRA による変化は、以下の所見をもってなされた^{11~14)}。

1) CTS

正中神経の手根管内での腫脹または扁平化、および T₂ 強調画像での高信号。屈筋支帯の掌側隆起(palmar bowing)。手指屈筋腱の腱鞘および腱自体の肥厚。

Table 1. Clinical profiles in each group classified by duration of dialysis

Duration of dialysis (yr)	n (F/M)	age (yr)	β_2 -mg mg/l
above 15	10(8/2)	59.1 ± 7.1	32.7 ± 7.7
8~14	11(9/2)	59.2 ± 13.5	39.1 ± 3.9
5~7	11(6/5)	62.0 ± 11.7	35.9 ± 5.6
3~4	13(6/7)	55.0 ± 19.7	34.0 ± 7.9
1~2	14(5/9)	63.0 ± 14.0	30.3 ± 5.9
start*	13(1/12)	64.6 ± 10.8	14.4 ± 6.3
total	72(35/37)	60.7 ± 13.4	28.6 ± 12.1

start* : at the start of hemodialysis

2) DRA による変化

a. 滑膜炎

滑膜炎所見は、滑膜肥厚を伴う組織の浮腫および関節液の貯留として捉えられる。関節液は T₁ 強調画像で低信号、T₂ 強調画像で高信号。

b. 軟部組織(腱鞘周囲および手根管内)へのアミロイド沈着

T₁ 強調像、T₂ 強調画像ともに低信号から中間信号の領域が拡がること。

c. 骨囊胞性変化

アミロイド沈着に伴う骨囊胞性病変は T₁ 強調画像、T₂ 強調画像とともに低信号から中間信号。(一般的な骨囊胞は T₁ 強調画像で低信号、T₂ 強調画像で高信号)

4. 統計学的処理

結果は、平均値±標準偏差で表し、2 群間比較は透析患者全例を対象とし、F 検定を施行後 Student's t-test を行い、p<0.05 を有意差ありとした。

結 果

MRI 所見を Table 2 に示す。DRA による変化がある場合は所見(滑膜炎、アミロイド沈着、骨囊胞性変化)の程度により(+)または(++)の 2 段階で表現した。滑膜炎所見は、おおよそ 1 つの手根骨周囲では(+)、それ以上で(++)。軟部組織へのアミロイド沈着は軽度で(+)、中等度以上で(++)。骨囊胞性病変は大きさにかかわらず 2 個までで(+)、3 個以上を(++)とした。Fig. 1a に変化のない症例(72 歳男性、透析導入時)、Fig. 1b, c にアミロイド沈着、滑膜炎の変化が(+)程度の症例(68 歳女性、透析歴 1 年 6 カ月)を示す。なお Fig. 2, Fig. 3 の症例において描出されている変化の程度を(++)とした。

Table 2. MRI findings of the wrist

Duration of dialysis	CTS (symptom*)	Synovitis			Deposition			Cystic bone lesions		
		+	++	total (%)	+	++	total (%)	+	++	total (%)
above 15	9(6)	4	6	10(100)	2	7	9(90)	3	6	9(90)
8-14	4(1)	6	4	10(82)	3	5	8(73)	4	2	6(55)
5-7	3(1)	4	3	7(64)	6	1	7(64)	1	1	2(18)
3-4	3(2)	8	0	8(62)	5	0	5(38)	1	1	2(15)
1-2	0	4	3	7(50)	3	0	3(21)	2	0	2(14)
start**	0	2	1	3(23)	0	0	0(0)	0	0	0(0)

symptom* : the symptoms of CTS, start** : at the start of hemodialysis

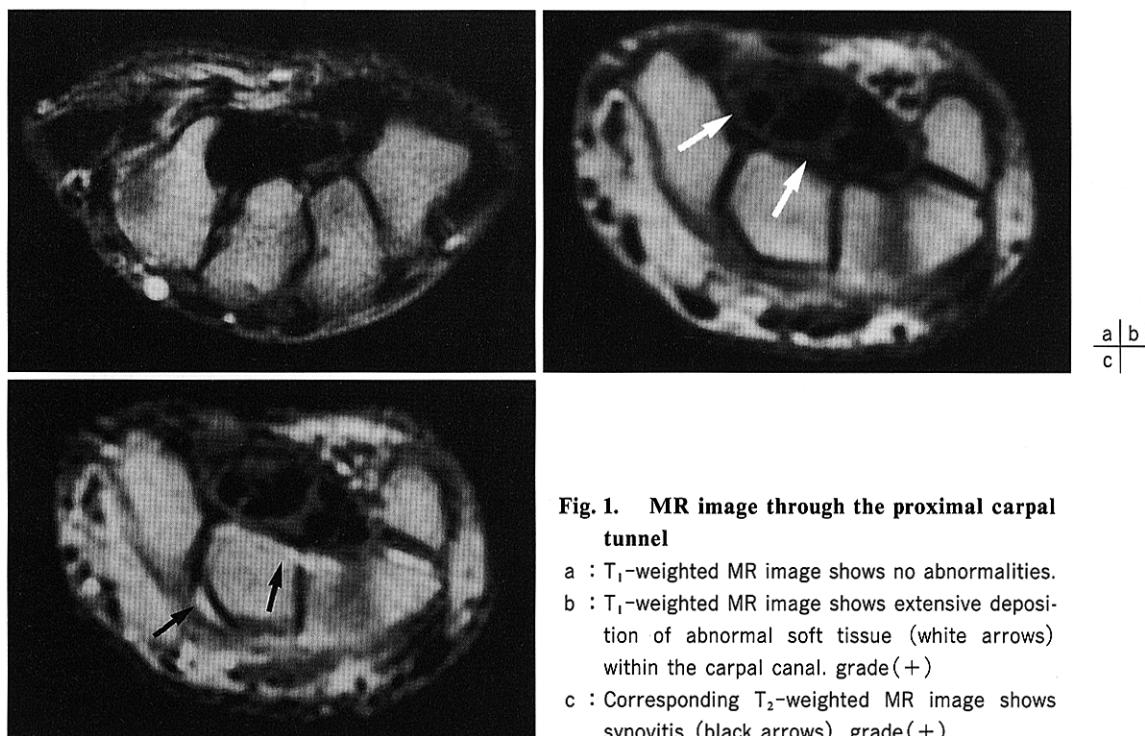


Fig. 1. MR image through the proximal carpal tunnel

- a : T₁-weighted MR image shows no abnormalities.
- b : T₁-weighted MR image shows extensive deposition of abnormal soft tissue (white arrows) within the carpal canal, grade(+)
- c : Corresponding T₂-weighted MR image shows synovitis (black arrows). grade(+)

1. CTS

画像上 CTS 所見を呈するものは早い例では透析歴 3 年から認め、透析歴 15 年以上では 90 % に所見が捉えられた。画像上 CTS 所見があるが、臨床症状(自覚症状として正中神経領域の手のしびれや痛み、および他覚所見として Tinel 徵候)がまだ出現していない症例が約 50 % あった。臨床症状のある例では滑膜炎、軟部組織変化および骨囊胞性病変が全例認められ、アミロイド沈着に伴う手指屈筋腱の腱鞘炎は 70 % に認められた。

Fig. 2 に症例を示す。67 歳男性、慢性腎炎からの透析歴 18 年の患者である。横断面の T₁ 強調画像(Fig. 2a)では屈筋腱腱鞘周囲および手根管内にアミロイド沈着が生じ、それに伴い屈筋支帶が palmar bowing を呈している。同じ

断面の T₂ 強調画像(Fig. 2b)では正中神経が扁平化、高信号を呈し CTS と診断された。また手根骨周囲に高信号域が拡がり、滑膜炎が認められた。冠状断の T₁ 強調画像、T₂ 強調画像(Fig. 2c, d)では滑膜炎および骨囊胞性病変が認められた。

2. DRA による変化

a. 滑膜炎

透析導入時からすでに 23 % に認められた。透析期間が長くなるにつれ滑膜炎の描出頻度は増加し、透析歴 15 年以上では 100 % となった。Fig. 3 に早期の滑膜炎症例を示す。70 歳男性、原疾患は慢性腎炎で $\beta_2\text{-mg}$ は 19 mg/l、導入時の MRI 所見を示す。著明な滑膜炎所見を呈している。しかしアミロイド沈着、骨囊胞性病変は認められ

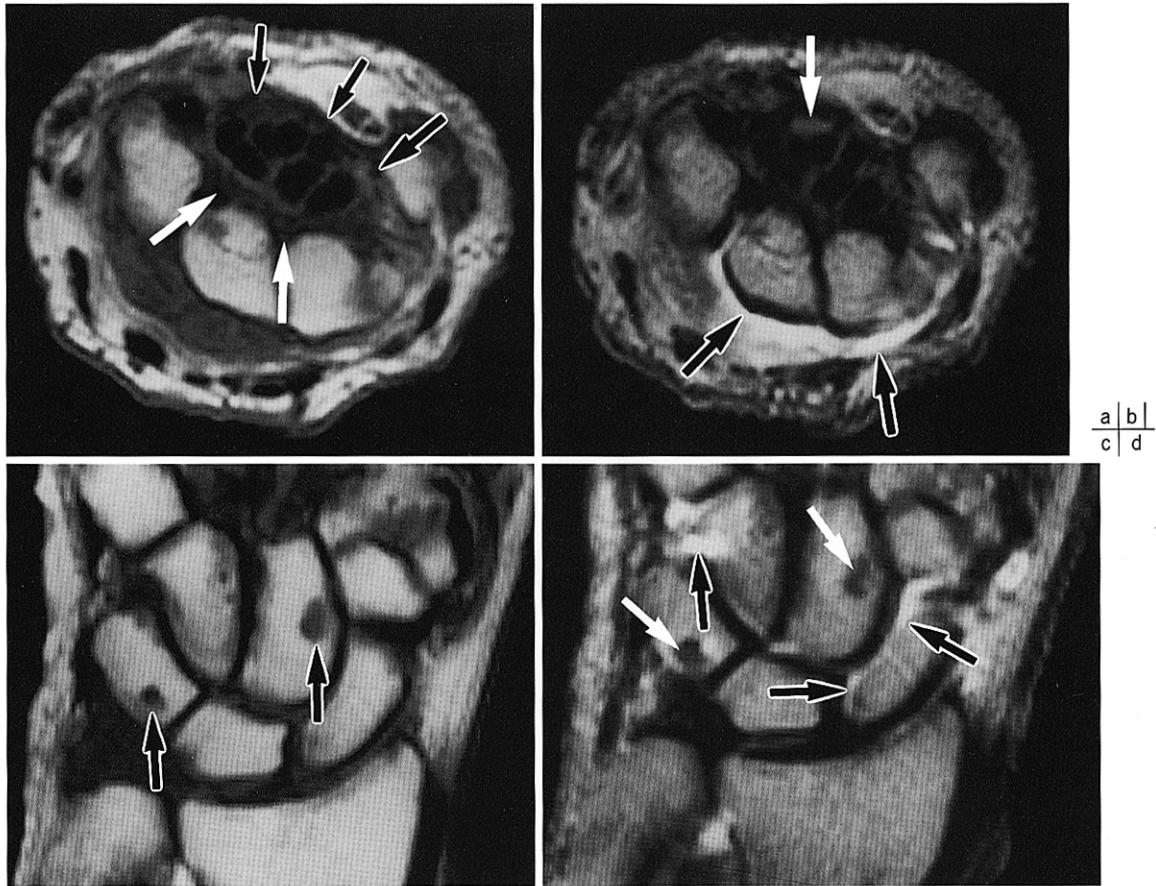


Fig. 2. MR imaging of the right wrist

- a : T₁-weighted MR image through the proximal carpal tunnel shows extensive deposition of abnormal soft tissue (white arrows) within the carpal canal, surrounding and displacing the flexor tendons, palmar bowing of the flexor retinaculum (black arrows). grade(++)
- b : Corresponding T₂-weighted MR image shows synovitis (black arrows). grade(++)
The median nerve is flattening and hyperintense (white arrow).
- c : Coronal T₁-weighted MR image shows cystic bone lesions (black arrows).
- d : Corresponding T₂-weighted MR image shows synovitis (white arrows) and cystic bone lesions (black arrows). grade(++)

ない。

b. 軟部組織へのアミロイド沈着

透析導入時では描出されないが、早い症例は、透析歴 1 年より描出された。透析期間とともに描出頻度が増加し、透析歴 8 年以上では、アミロイド沈着の程度が強くなっていた。アミロイド沈着が描出される症例では、その 82 % に滑膜炎が存在していた。

c. 骨囊胞性病変

導入時では描出されないが、早い症例では透析歴 2 年より描出された。透析歴 7 年までは少ないが、8 年以降は急速に増加し、15 年以上では 90 % となった。骨囊胞性病変の数や大きさは透析期間とともに増加していた。骨囊胞性病変のある症例では、その 91 % に滑膜炎は存在していた。

β_2 -mg 値は、滑膜炎(所見なし vs 所見あり : 25.8 ± 10.3 vs 33.9 ± 7.8 mg/l), アミロイド沈着(27.1 ± 9.7 vs 35.3 ± 7.3 mg/l), 骨囊胞性病変(28.4 ± 9.4 vs 36.6 ± 7.4 mg/l)のいずれも所見のある群で有意に高かった。しかしながら年齢と所見の有無に有意差はなかった。

3. 骨囊胞性病変と滑膜炎の部位

Fig. 4 に骨囊胞性病変の部位と頻度(骨内に%で示す)、および滑膜炎の描出頻度の高い部位とその割合(矢印で%を示す)を記した。骨囊胞性病変は 16 例に認められ、舟状骨(C : 77.3 %), 月状骨(L : 50 %), 舟状骨(S : 45.5 %)の順に多かった。滑膜炎は 72 例中 42 例に認められ、舟状骨、舟状骨(C)周囲や橈骨(R), 舟状骨間隙および有鉤骨(H), 三角骨(T)間隙に多く、大多数の症例で 2 カ所以上

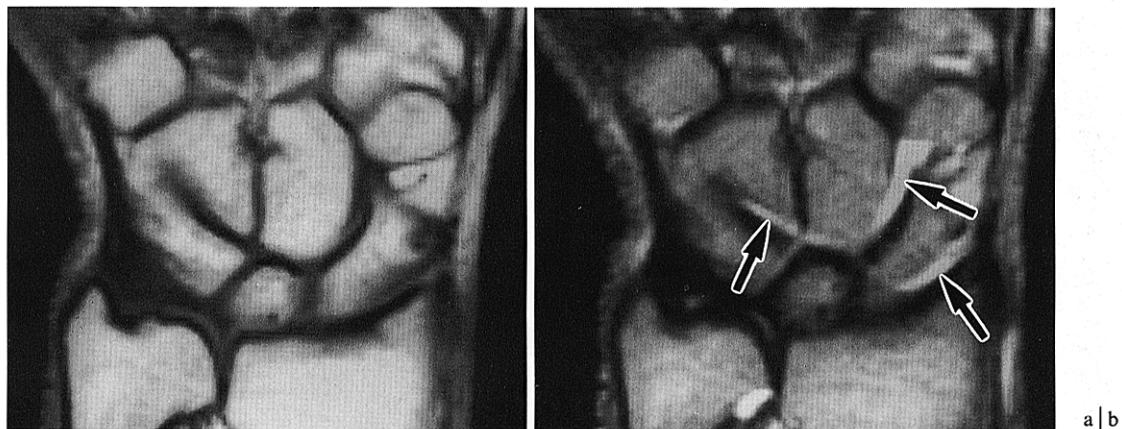


Fig. 3. Coronal (a) T₁-weighted and (b) T₂-weighted images show synovitis (arrows).
grade (++)

に分布していた。骨囊胞性病変の多発する手根骨周囲に滑膜炎の描出頻度が多いことが示された。

考 察

DRA の代表的疾患である CTS は、透析期間とともに発症頻度が増加することが知られている¹⁵⁾。今回の研究の目的は、CTS に至るまでの DRA による変化を早期に捉えることにある。DRA による特徴的な変化は、Cobby ら¹⁴⁾が報告した病理組織診断されている患者での所見(MRI 診断の項に記述)を基にした。その結果、滑膜炎所見が透析開始時症例の 23 % に描出された。また透析開始から滑膜炎、1 年後から軟部組織のアミロイド沈着、2 年後から骨囊胞性病変の順で画像上描出され、透析期間とともに描出頻度が高くなった。

現在、DRA の進展過程は以下のように考えられている。まず慢性腎不全によって高濃度に蓄積した β_2 -mg がアミロイド線維を形成し、主として滑膜組織に沈着する。沈着したアミロイド組織は蛋白分解酵素の影響を受けないため長期に存在し、糖化を受け、advanced glycation end products(AGEs) が生成され、この AGE 化 β_2 -mg はマクロファージを遊走し、サイトカインが分泌され滑膜炎を惹起する。また同様に破骨細胞を活性化させ滑膜細胞からのコラゲナーゼの分泌亢進も手伝って骨破壊が進行する。したがってアミロイドの滑膜沈着が進行すると次第に滑膜肥厚、肉芽組織の形成を伴い骨外から骨髄内に侵入し、皮質骨直下に骨囊胞性病変を形成する^{16,17)}。最近この AGEs の生成過程に関しては oxidative stress の関与が示唆されている¹⁸⁾。今回、滑膜炎所見を直接病理組織的に証明している¹⁸⁾。今回、滑膜炎所見を直接病理組織的に証明してお

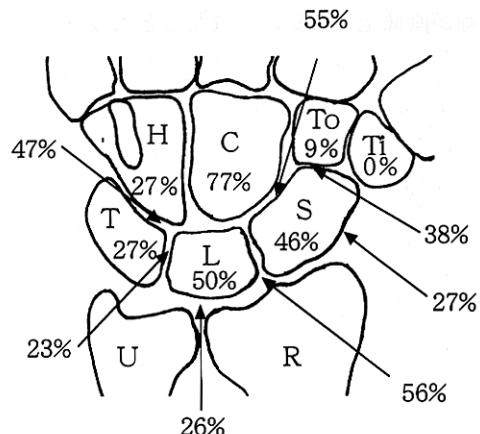


Fig. 4. Location of synovitis and cystic bone lesions of the wrist
C : capitate, L : lunate, S : scaphoid, T : triquetrum, H : hamate, To : trapezoid, Ti : trapezium, U : ulna, R : radius

らず、一連の進展過程のどの時期から、MRI にて滑膜炎所見として描出されるかは不明である。しかし透析導入時に滑膜炎所見を認めたことは、保存期慢性腎不全の段階でアミロイド沈着が進行していたことを示唆する。保存期でのアミロイド沈着の報告もあり^{19,20)}、今後保存期の症例数を増やして検討する必要がある。

次にこの滑膜炎所見の特異性であるが、今回コントロールとして手根骨の MRI を腎機能正常者から慢性腎不全保存期の患者 6 例で検索を行った。高齢者や腎不全中期までの症例でも認められず、滑膜炎所見は DRA に特有な変化と考えられる。また滑膜炎所見を呈する代表的疾患として慢性関節リウマチなどがあるが、これら症例は対象から除外している。この関節リウマチでは、肥厚した滑膜は造影

剤(ガドリニウム)により増強されるため、炎症所見を早期に捉え、その範囲や治癒過程を評価するのに有用とされている^{21,22)}。DRAへの応用も興味深いが、侵襲度、簡便性を考慮し使用しなかった。

今回、MRIにて滑膜炎の存在部位と骨囊胞性病変との関連が明らかとなった。石黒ら²³⁾は、骨囊胞性病変をR-S-L 鞘帯、R-S-C 鞘帯などの骨付着部である舟状骨、有頭骨、月状骨に多く認めている。その理由として、この部位は関節リウマチによる骨侵食像が多発する場所もあり、関節包より豊富な血管が、主として舟状骨の中央部背面から入るため、この周囲の手根骨滑膜に炎症が生じやすいとしている。今回の研究でも、骨囊胞性病変の分布に関してはほぼ同様な結果となった。しかも骨囊胞性病変が多発する手根骨周囲に滑膜炎の頻度が高く、DRAの一連の進行過程が画像上でも認められたことになる。

最近、MRIにて肩関節や股関節での滑膜炎や軟部組織変化を捉え、DRAの早期診断としての有用性が報告されている^{24~26)}。これらの報告では臨床所見のある患者が対象であり、最も早い症例で18カ月であったとしている。今回の研究では、臨床症状のない患者も含め多数例で検索した結果、透析導入期から滑膜炎所見が捉えられた。肩関節や股関節など他の部位との同時比較はしていないが、手根骨は早期診断の部位としてより適しているものと思われた。またDRAによる骨囊胞性病変や軟部組織のアミロイド沈着は、MRI上特徴的な描出をされるが、病変部位が狭いあるいは小さい場合は読影が困難である。しかし滑膜炎所見はT₁強調画像で低信号、T₂強調画像で高信号と画像診断が容易であり、手根骨MRIによる滑膜炎の検出はDRAの早期診断に有用と考えられた。今後早期に滑膜炎所見を認めた症例では、透析膜の検討やMRIでの長期的なfollow-upが必要となる。

謝 辞

本稿を終えるにあたり、ご校閲、ご助言を賜りました東京女子医科大学第4内科二瓶 宏教授に深謝致します。また本研究にあたり、多数例のMRIの読影とともに終始ご教示いただきました放射線科安田 亮先生に心から感謝の意を表します。

なお本論文の要旨は、第95回日本内科学会総会(1998年、福岡)において発表した。

文 献

- Sargent MA, Fleming SJ, Chattopadhyay C, Ackrill P, Sambrook P. Bone cysts and hemodialysis-related

- amyloidosis. Clin Radiol 1989; 40: 277-281.
- Kamphuis AGA, Geerlings W, Hazenberg BP, Thijn CJ. Annual evaluation of hip joints and hand for radiographic signs of a β_2 -M-amyloidosis in long-term hemodialysis patients. Skeletal Radiol 1994; 23: 421-427.
- Ross LV, Ross GJ, Mesgarzadeh M. Hemodialysis-related amyloidosis of bone. Radiology 1991; 178: 268-265.
- McMahon LP, Radford J, Dawborn JK. Shoulder ultrasound in dialysis-related amyloidosis. Clin Nephrol 1991; 35: 227-232.
- 青柳竜治. 超音波画像診断による透析患者の肩および股関節包膨隆度の検討. 日本透析学会誌 1992; 25: 1343-1350.
- Kay J, Benson CB, Lester S, Corson JM, Pinkus GS, Lazarus JM, Owen WF. Utility of high-resolution ultrasound for the diagnosis of dialysis-related amyloidosis. Arthritis Rheum 1992; 35: 926-932.
- Jadoul M, Malghem J, Berg BV, Strihou CY. Ultrasonography of joint capsules and tendons in dialysis-related amyloidosis. Kidney Int 1993; 43: s106-s110.
- Kuntz D, Naveau B, Bardin T, Drueke T, Treves R, Dryll A. Destructive spondyloarthropathy in hemodialyzed patients. A new syndrome. Arthritis Rheum 1984; 27: 369-375.
- Maruyama H, Gejyo F, Arakawa M. A magnetic resonance imaging study of destructive spondyloarthropathy in long-term hemodialysis patients. Nephron 1991; 59: 71-74.
- Rousselin B, Helenon O, Zingraff J, Delons S, Drueke T, Bardin T, Moreau JF. Pseudotumor of the craniocervical junction during long-term hemodialysis. Arthritis Rheum 1990; 33: 1567-1573.
- Mesgarzadeh M, Schneck CD, Bonakdarpour A, Mitra A, Conaway D. Carpal tunnel: MR imaging. Part I. Normal Anatomy. Radiology 1989; 171: 743-748.
- Mesgarzadeh M, Schneck CD, Bonakdarpour A, Mitra A, Conaway D. Carpal tunnel: MR imaging. Part II. Carpal tunnel syndrome. Radiology 1989; 171: 749-754.
- Rosenbaum RB. The role of imaging in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. Investigative Radiology 1993; 28: 1059-1062.
- Cobby MJ, Adler RS, Swartz R, Martel W. Dialysis-related amyloid arthropathy: MR findings in four patients. AJR 1991; 157: 1023-1027.
- 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(1997年12月31日現在). 1998; 207-211.
- Miyata T, Oda O, Inagi R. β_2 -microglobulin modified with advanced glycation end products is a major component of hemodialysis-associated amyloidosis. J Clin Invest 1993; 92: 1243-1252.
- 前田憲志. 長期透析とその合併症. 日内会誌 1998; 87: 81-86.
- Miyata T, Wada Y, Cai Z, Iida Y, Horie K, Yasuda Y, Maeda K, Kurokawa K, Strihou CY. Implication of an

- increased oxidative stress in the formation of advanced glycation end products in patients with end-stage renal failure. *Kidney Int* 1997; 51: 1170-1181.
19. Moriniere P, Marie A, Esper N, Fardellone P, Deramond H, Remond A, Sebert JL, Fournier A. Destructive spondyloarthropathy with beta 2-microglobulin amyloid deposits in a uremic patient before chronic hemodialysis. *Nephron* 1991; 59: 654-657.
 20. Zingraff JJ, Noel LH, Bardin T, Atienza C, Zins B, Druke TB, Kuntz D. Beta 2-microglobulin amyloidosis in chronic renal failure [letter]. *N Engl J Med* 1990; 323: 1070-1071.
 21. Sugimoto H, Takeda A, Masuyama J, Furuse M. Early-stage rheumatoid arthritis: diagnostic accuracy of MR imaging. *Radiology* 1996; 198: 185-192.
 22. Tamai K, Yamato M, Yamaguchi T, Ohno W. Dynamic magnetic resonance imaging for the evaluation of synovitis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1151-1157.
 23. 石黒直樹, 加藤龍也, 岩田 久, 三浦隆行, 小川洋史, 斎藤 明. 透析患者の手根管症候群について. *現代医療* 1990; 38: 13-18.
 24. Escobedo EM, Hunter JC, Zink-Brody GC, Andress DL. Magnetic resonance imaging of dialysis-related amyloidosis of the shoulder and hip. *Skeletal Radiol* 1996; 25: 41-48.
 25. Bernageau J, Bardin T, Goutallier D, Voisin MC, Bard M. Magnetic resonance imaging findings in shoulder of hemodialyzed patients. *Clin Orthop* 1994; 304: 91-96.
 26. Ayers DC, Athanasou NA, Woods CG, Duthie RB. Dialysis arthropathy of the hip. *Clin Orthop* 1993; 290: 216-224.