

# 長期透析に伴うアミロイドーシスの治療戦略 – update –

下条文武

新潟大学医歯学総合病院 第二内科

## Treatment of long-term dialysis-related amyloidosis: update

Fumitake Gejyo

Department of Medicine, Niigata University Hospital

### <はじめに>

透析アミロイド症は、腎尿細管で代謝されない $\beta_2$ -ミクログロブリン( $\beta_2$ -m)が長期にわたって体内に蓄積することにより発症する<sup>1,2)</sup>。しかしながら、他の多くの要因が関与していると推測されている。現在のところ透析アミロイド症の成因と病態の詳細が完全に解明されているわけではないが、10年以上の長期透析患者の特異的な合併症といえる。最近の我が国の慢性維持透析患者は23.7万人(平成15年末)となり、透析20年以上の長期透析患者も全透析患者の6.3%を占めるようになった。これらの長期透析患者に合併する透析アミロイドーシスは、患者の延命とQOL低下や生活面からも深刻な問題である。特に患者のQOLの低下をもたらす点でその重要性が増している。ここでは長期透析に伴うアミロイドーシスに焦点を絞って最近の治療戦略について述べる。

### <概念と治療方針>

透析患者に手根管症候群(carpal tunnel syndrome: CTS)が高頻度に合併することを最初に報告したのは、1975年 Warren & Otieno<sup>1)</sup>である。透析患者のCTSは透析期間が長くなるとともに増加する。CTSは透析開始10年以後よりみられる例が多い。私どもは、1985年このアミロイド沈着物の主要な構成成分を生化学的に $\beta_2$ -mと同定した<sup>2)</sup>。以来、 $\beta_2$ -m由来のアミロイドーシスは、長期透析患者の増加とともに骨・関節滑膜を侵し、特異な骨・関節症を引き起こす(表1)透析合併症として、透析医療分野における新しい疾患概念が明確にされた。従って、体内の $\beta_2$ -mの除去によるアミロイド沈着の防止と沈着アミロイドの除去が透析アミロイドーシスの治療の基本と考えられ、これまで様々な検討が行われてきた。現時点においては、透析アミロイドーシスのアミロイド前駆蛋白である $\beta_2$ -mを積極的に除去する各種の血液浄化法が有用と考えられ、 $\beta_2$ -mの除去性能が高い、いわゆる高性能透析膜を用いた透析治療を行うことにより、ある程度の臨床効果があることが明確にされた。

表1. 透析アミロイドーシスの臨床症状

<ul style="list-style-type: none"> <li>● Osteoarthropathy 骨関節病変               <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 手根管症候群 (CTS)</li> <li>2. 骨のう胞</li> <li>3. 破壊性脊椎関節症 (DSA)</li> <li>4. Iliopectineal bursitis (腸恥滑液包炎)</li> <li>5. Polyarthralgia (多関節痛)</li> <li>6. 骨折 Pathologic fractures</li> </ol> </li> <li>● Systemic involvement 全身病変               <p style="margin-left: 20px;">Ischemic colitis, Macroglossia, Heart failure 大腿骨頸部骨折</p> </li> </ul>
---

＜発症危険因子と透析膜のタイプ＞

本症の成因は  $\beta_2$ -m の体内蓄積に他の要因が加わって起こると考えられる (図1)。発症のリスクファクターには、透析期間が長いこと (例えば CTS の手術頻度は透析歴20年~25年未満で50%)、年齢が高いこと、透析に使用する膜のうち生体適合性の不良のもの、透析液の純度が低いこと、アポリポプロテイン E4ならびに MCP-1 GG genotype を有するもの、などが明らかにされている (表2)。Koda ら<sup>3)</sup> は高性能透析膜を導入してから透析アミロイドーシスの発症頻度が有意に低下したことを示した。すなわち、819例の透析患者について、手根管症候群の発症リスクについて解析し、高性能透析膜による透析は従来膜の透析に比し発症リスクが0.503倍と低いことを明らかにした。このように透析膜の改善により  $\beta_2$ -m の除去能を向上させれば、透析アミロイドーシスの発症を低減できる事実が示されるようになった (表3)。早い時期より、生体適応性の良いことで知られる PAN 膜 (AN69) 治療群では、キュプロファン膜使用群に比べて、手根管症候群や骨嚢胞の発症頻度が低いことが明らかにされた<sup>4)</sup>。prospective study として、表4に示すごとくの報告がある (表4)。PMMA 膜 (BK 膜) の多施設での臨床検討を行っている新潟グループ<sup>5)</sup> の成績をみると、5年間の集計で血清  $\beta_2$ -m 値は、BK 膜に変更後明らかに低下することを示している。そして、5年以上のキュプロファン膜で治療し、関節痛を有するものをBK 膜に変更したグループでみると、BK 膜に変更後、キュプロファン膜5年~10年、10年~15年、15年~20年治療した3群それぞれにおいて関節痛の score は、いずれも改善し続け、透析アミロイドーシスに対する BK 膜の有用性が示唆された。

表2. 透析アミロイドーシス発症の危険因子

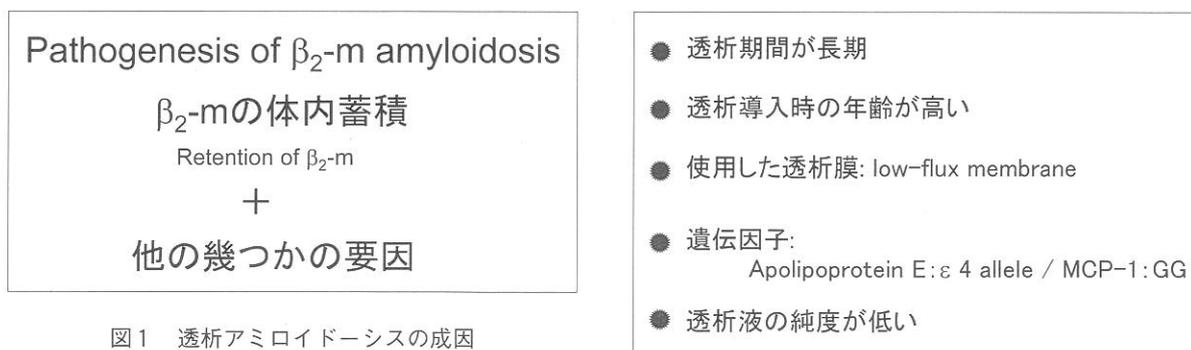


図1 透析アミロイドーシスの成因

表3. 透析アミロイドーシスに対する透析膜タイプによる治療/予防効果 (retrospective study)

報告者	症例数	透析歴	透析膜	透析方法	観察期間	有効性
van Ypersele (Kidney Int 39: 1012, 1991)	221	5年以上	PAN:115 Cup: 106	HD	15年	有効
Miura Y (Nephron 60: 268, 1992)	30	10年以上	Cup: 1 Cup+PAN: 29	HD	10~18年	有効
Bonomini V (Int J Artif Organs 17: 392, 1994)	51	5年以上	Cellulosic: 24 Synthetic: 27	HD		無効
Koda Y (Kidney Int 52: 1096, 1997)	819		Low-flux: 571 Low-high-flux: 248	HD	26年	有効
Schiff H (Nephrol Dial Transplant 15: 840, 2000)	89	10年以上	Cup: 29 Low-flux PMMA or PS: 34 High-flux PS or PAN: 26	HD		有効
Locatelli F (Kidney Int 55: 286, 1999)	6444			HD HDF / HF	12年	有効
Nakai S (Am J Kidney Dis 38 (4 Suppl 1): S212, 2001)	1196		Regular membrane High-flux membrane	HD On-line HDF On-line HDF Push / pull HDF リクセル		有効

表4. 透析アミロイドーシスに対する透析膜タイプの治療ならびに予防効果 (randomized controlled trial: RCT)

報告者	症例数	透析膜	透析方法	観察期間	有効性
Küchle (Am J Nephrol 16: 484, 1996)	20	PS: 10 Cup: 10	HD	6年間	有効
Hakim RM (J Am Soc Nephrol 7: 472, 1996)	159	Cellulose (low-flux) PMMA (low-flux)	HD	18ヶ月	有効であろう
Locatelli F (Kidney Int 50: 566, 1996)	380	Study A Cup: 132 Low-flux PS: 147 Study B Cup: 50 Low-flux PS: 54 High-flux PS: 51 High-flux PS: 50	HD HD HD HDF	2年間	有効であろう
青池 (腎と透析 14: 53, 2001)	60	PMMA: 60 Cellulose: 8	HD	10年間	有効であろう
下条 (腎と透析 49: 547, 1999)	44	リクセル+PS: 22 PS: 22	DHP	2年間	有効
Wizemann V (Nephrol Dial Transplant 15 Suppl 1: 43, 2000)	44	High-flux PS Low-flux PS	On-line HDF: 23 HD: 21	2年間	有効であろう

### <β<sub>2</sub>-m 吸着器 (リクセル<sup>®</sup>) による治療効果>

リクセル<sup>®</sup> は直接血液灌流型のβ<sub>2</sub>-m 吸着器であり、透析治療と同時に実施できる利点がある。表面細孔による分子ふるい効果と疎水性アフィニティによるβ<sub>2</sub>-m 選択性を持っている。1996年9月より臨床使用が可能となり、その有用性についてはすでに明らかにされているが、最近コントロールスタディ (β MACS) の結果が報告された<sup>6)</sup>。すなわち、ポリスルホン透析膜を対照群とするマッチドペアによるスタディが行われた。1ヶ月間のポリスルホン膜による透析のみを実施した観察期間の後、2年間の前向き試験を開始した。試験群はリクセルを透析器の前に直列接続し、通常の透析と同じ条件で治療を行い、対照群はポリスルホン透析膜による透析治療を行った。その間の治療効果をリクセル併用群 (試験群) と対照群とで比較した。評価項目は、β<sub>2</sub>-m 除去能、治療効果の評価として日常生活動作 (activity of daily living: ADL)、全身10関節についての痛みスコア・こわばりスコア等である。これらを1ヶ月又は3ヶ月おきに評価した。また骨嚢胞についても評価した。β<sub>2</sub>-m の除去能の比較を行ったが、クリアランス・除去率ともにリクセル併用群が有意に優れていた。また、治療中の血中濃度の変化も挙動が異なっており、対照群に比して治療群では治療の早期から濃度の低下が見られた。治療効果については、痛み・こわばり・ADLの項目で、ポリスルホン透析膜を使用した対照群では症状の改善が見られずむしろ2年間で悪化傾向にあったのに対し、リクセルを使用した試験群では有意に症状が改善していた。骨嚢胞についても骨嚢胞を認めた部位数の割合において、治療群で悪化を認めなかったのに対し、対照群では悪化が見られた。さらに、β<sub>2</sub>-m の除去クリアランスと症状の改善には相関が見られ、β<sub>2</sub>-m の除去の程度に応じた症状の改善が得られることがわかった。すなわちβ<sub>2</sub>-m の除去能が高ければ高いほど症状の改善度が高くなるという注目すべき結果が得られている。

### <予防対策と治療戦略>

骨内アミロイド沈着のよい指標である骨X線像の嚢胞を示す透亮像の出現頻度は、透析期間に一致して増加し、透亮像の程度は透析期間が長期になるほど強くなる。使用した透析膜の種類とアミロイド関連症状の出現について、回顧的臨床成では、生体適合性のよい膜として知られているPAN, AN 69膜で治療したグループは、クプロファン膜群より、アミロイド症の発症が著し

く低いことが報告されている。その後、透析に使用する膜により透析アミロイド症の発症頻度に差があるという発表がなされ、高性能透析膜治療は、透析アミロイド症の発症遅延効果があるとまとめることができる。

$\beta_2$ -m をより強力に除去するためには、透析より濾過法（HF）が威力をもつ。on-line HDF や push/pull HDF などの治療法に有効性が示されている。日本透析医学会統計調査によると、low-flux 膜血液透析による透析アミロイド症の悪化リスクを1.00とすると、high-flux 膜血液透析の相対リスクは0.424であり、off-line HDF で0.104、on-line HDF で0.039、push/pull HDF で0.009、 $\beta_2$ -m 吸着カラム併用血液透析で0.039であることが集計されている。

透析アミロイドーシスの治療対策（表5）（保存的治療、外科的治療）のなかで、関節痛に対する対策としては、まず、保存的に非ステロイド系消炎鎮痛薬を用いるが、一時的軽快は得られても、長期的効果は期待できない。薬物治療として、副腎皮質ステロイド薬が透析患者のアミロイド沈着に関連する関節痛に対して優れた効果をもたらす（表6）。しかしながら、ステロイド治療による副作用の出現には注意しなければならない。長期的な使用は骨障害を促進することを考えて避けるべきである。CTS では、手根管開放術・滑膜切除術・神経剥離術が有効である。DSA の進行した四肢麻痺など、ミエロパチーが起った場合には、緊急に固定術などを行う。最近、私どもは30年以上の長期透析歴をもつ透析アミロイドーシス例に対して手術治療を行った（破壊性脊椎関節症、病的骨折、脊椎管狭窄症等）が、いずれも  $\beta_2$ -m アミロイド沈着を確認していた。

表5. 透析アミロイドーシスに対する治療対策

- ◆ Surgical; orthopedic procedures
  - Carpal tunnel decompression
  - Microsurgical synovectomy
- ◆ Physiotherapy
- ◆ Medication
  - Antioxidants, Low-dose prednisone
- ◆ Dialysis
  - Use of high-flux, biocompatible membrane
  - Modification of dialysis technique
    - On / off-line HDF, Push/pull HDF
  - Purification of dialysate (endotoxine free)
  - Use of  $\beta_2$ -m adsorption column
- ◆ Renal transplantation

表6. 透析アミロイドーシスの少量副腎皮質ステロイド薬療法 prospective study

報告者	症例数(男/女)	透析期間	ステロイド薬投与量	治療期間	有効性
下条ら*	40 (25 / 15)	18.5±5.2年	5mg/隔日～15mg/日	2ヶ月	有効
(*厚生科学研究費補助金 腎不全医療研究事業、平成5年度研究業績、P47, 1994.)					
Bardin T**	27 (15 / 12)	14.5年	0.1mg/kg/日	6ヶ月	有効
(**Rev Rhum 61 (Suppl 9): 97, 1994.)					

### <腎移植>

腎移植は、本症の根本的治療と考えられる。しかし腎移植が成功しても骨嚢胞の改善は著明ではない。現在のところ、移植後に臨床症状の改善は顕著であるが、アミロイド沈着が完全に消失するか否かは明確でない（表7）。

表7. 透析アミロイドーシスに対する腎移植効果

- ◆ Bardin T, et al.: Dialysis arthropathy: outcome after renal transplantation. Am J Med 99: 243, 1995
- ◆ Tan SY, et al.: Long term effect of renal transplantation on dialysis-related amyloid deposits and symptomatology. Kidney Int 50: 282, 1996
- ◆ Mourad G, Argiles A. Renal transplantation relieves the symptoms but does not reverse  $\beta_2$ -microglobulin amyloidosis. J Am Soc Nephrol 7: 798, 1996

<おわりに>

透析アミロイドーシスは、現在、その成因に関してはいくつかの仮説が提出され、治療法についてもなお多くの論議がある<sup>7)</sup>。また、腎移植は透析アミロイドーシスの最善の治療に位置づけられるが、移植後の再透析導入時の再発などの新たな課題もある。それだけ、本症の根本的対策も容易でないことを裏付けるものであろう。しかし、本症に関する研究は確実に進歩しており、危険因子の回避と克服を含め、新しい治療法も検討が試みられている（表8）。今後本症に対する研究がさらに進展することを期待したい。

表8. 透析アミロイドーシスの治療戦略と将来展望

- ★ 腎移植治療
- ★ 予防・治療対策→危険因子の回避・克服
- ★ アミロイド線維形成機序の解明に基づく治療薬
- ★ 細胞治療、遺伝子治療

参 考 文 献

- 1) Warren DJ, Otieno LS: Carpal tunnel syndrome in patients on intermittent haemodialysis. Postgrad Med J 51: 450-452, 1975
- 2) 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  $\beta_2$ -microglobulin. Biochem Biophys Res Commun 136: 701-706, 1985.
- 3) Koda Y, Nishi S, Miyazaki S, Haginoshita S, Sakurabashi T, Suzuki M, Sakai S, Yuasa Y, Hirasawa Y, Nishi T: Switch from conventional to high-flux membrane reduces the risk of carpal tunnel syndrome and mortality of hemodialysis patients. Kidney Int 52: 1096-101, 1997.
- 4) van Ypersele de Strihou, M. Jadoul, J. Malghem, B. Maldague, J. Jamart: Effect of dialysis membrane and patient's age on signs of dialysis-related amyloidosis. Kidney Int 39: 1012-1019,

- 
- 1991.
- 5) Aoike I, Gejyo F, Arakawa M: Learning from the Japanese registry: how will we prevent long-term complications? *Nephrol Dial Transplant* 10(Suppl 7): 7-15, 1995.
  - 6) Gejyo F, Kawaguchi Y, Hara S, Nakazawa R, Azuma N, Ogawa H, Koda Y, Suzuki M, Kaneda H, Kishimoto H, Oda M, Ei K, Miyazaki R, Maruyama H, Arakawa M, Hara M: Arresting dialysis-related amyloidosis: a prospective multicenter controlled trial of direct hemoperfusion with a  $\beta_2$ -microglobulin adsorption column. *Artif Organs* 28: 371-380, 2004
  - 7) 下条文武：透析患者のアミロイド骨・関節症（診断と治療社・東京）：1-115, 1998