

腎疾患・透析 最新の治療

編集

楨野博史 岡山大学

秋澤忠男 昭和大学

201
|
2013

▶巻頭トピックス

1. 腎臓再生療法のup to date
2. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン
3. CKD戦略研究 (FROM-J)
4. CKD-MBD治療に関するKDIGOガイドライン
5. メタボリックシンドロームの治療戦略:メタボリックドミノと腎性インスリン抵抗性症候群
6. レニン・アンジオテンシン系に対する治療の進歩:直接的レニン阻害薬 (DRI) の位置づけ
7. 糖尿病性腎症におけるレニン・アンジオテンシン系阻害薬の位置づけ
8. ガドリニウム造影剤 (GBCA) と腎性全身性線維症 (NSF)
9. 腎疾患と新型インフルエンザ対策
10. 腎性貧血治療におけるヘモグロビンサイクリングの考え方
11. 透析液水質基準の国際規格
12. 日本透析医学会腹膜透析ガイドラインをめぐって

2

透析アミロイドーシスの管理

風間順一郎

慢性腎臓病 (CKD) ステージ5の患者には、しばしば前駆蛋白を β_2 -ミクログロブリンとするアミロイド線維 ($A\beta_2M$ アミロイド線維) の全身性沈着が認められる。この正式には「 $A\beta_2M$ アミロイドーシス」と命名されている病理概念が本来の「透析アミロイドーシス」である¹⁾。

一方、長期透析患者には、手根管症候群、多発関節痛・関節拘縮症、脊髄障害、局所的骨吸収病変などの骨・関節症状を主体とした多彩な病態が認められる。これらの病変部周囲には、しばしば $A\beta_2M$ アミロイド線維の沈着が認められるため、それも含めた1つの症候群と認識され「透析アミロイドーシス」と呼称されることが多い²⁾。

この病理概念と臨床概念は、厳密には一致していないのではないかと危惧される³⁾。なぜならば、臨床的に透析アミロイドーシスと認識される病変でも、そのすべてにおいて病理学検査で $A\beta_2M$ アミロイド線維が検索されるわけではないからである。それどころか、透析アミロイドーシスの症状であると考えられた罹患関節を実際に検索してみても、 $A\beta_2M$ アミロイド線維が検出できないこともまれではない。一方、 β_2M シンチグラフィのhot spotを $A\beta_2M$ アミロイドの沈着部位であると仮定すれば、無症候性病変にもしばしば $A\beta_2M$ アミロイド線維が沈着していることが示唆される⁴⁾。このように、臨床的透析アミロイドーシス症候群と $A\beta_2M$ アミロイド線維沈着との関係は、いまだに明確になったとはいえない状態である。

ベッドサイドでは、臨床症状 (表1) から透析アミロイドーシスの診断を下す場合がほとんどである。現在作成中である厚生労働省班会議における透析アミロイドーシスの診療ガイドラインにおいても、その診断は臨床症状に大きく依存することにな

表1 透析アミロイドーシスの症状

狭義の骨・関節症状	透析アミロイドーシス関連骨症	骨・関節外症状
・手根管症候群	・骨嚢胞	・巨舌
・脊柱管狭窄症	・破壊性関節症	・虚血性腸炎
・偽腫瘍	・破壊性脊椎関節症	・消化管運動障害
・ばね指	・病的骨折	・心筋伝導障害
・関節痛		・心不全
・関節拘縮		・気管・気管支狭窄
		・皮下腫瘤

ると推測される。ところが、その病態生理やそれに基づいた診療戦略などは、逆に $A\beta_2M$ アミロイド線維の沈着からスタートする病理学的理解に基づいて考案されている。この二者が厳密には一致しないかもしれないという危惧は、「この診療戦略が本当に正しいのか」というきわめて現実的な不安に直結していることをまず理解していただきたい。

1 病態生理

病理的概念に基づいて透析アミロイドーシスの病態生理を概説する。

透析アミロイドーシスで全身に沈着する $A\beta_2M$ アミロイド線維の前駆蛋白は、 β_2 -ミクログロブリンである⁵⁾。 β_2 -ミクログロブリンはHLAクラスI抗原を構成する分子量11,800の低分子蛋白である。すべての有核細胞からコンスタントに産生されると考えられていたが、その血中に遊離する分画はリンパ球からの産生の影響が強く、したがって炎症などの生体条件によっても血中濃度は変化する。一方、その分子量が示すように代謝は糸球体濾過に大きく

依存しており、したがって実際に血中濃度を最も規定するのは糸球体濾過率である。CKD ステージ5の患者では β_2 -ミクログロブリンの血中濃度が異常に高まり、この一部が三次元構造を変えつつ重合することによって $A\beta_2M$ アミロイド線維が形成される。ただし、この β_2 -ミクログロブリンの三次元構造が生体内で変化するメカニズムにはまだ不明な点が多く、積極的な研究が進められている⁶⁷⁾。

$A\beta_2M$ アミロイドは全身の多くの臓器に蓄積する。しかし、特にI型コラーゲンとの結合親和性が良好であることから、滑膜を足がかりに線維伸長が進みやすく、このために肩、肘、手、股、膝、足、脊椎などの大関節に症状を起こしやすい。ただし、この先入観に捕われすぎると、消化管、心臓、皮膚などの多様な骨・関節外症状を見落としかねないので注意が必要である(表1)。

透析アミロイドーシスの症状のごく一部は、この $A\beta_2M$ アミロイド線維の沈着だけでも説明できる。しかし、多くの症状はむしろ沈着そのものではなく、その周囲に惹起された炎症によって引き起こされていると理解されている。実際に、沈着した $A\beta_2M$ アミロイド線維の周囲にはしばしばマクロファージなどの巨細胞やリンパ球の著しい浸潤が認められる。ただし、すべての $A\beta_2M$ アミロイド線維の周囲に同様な細胞浸潤が認められるわけではなく、きわめて激しい炎症を示す病変もあれば、ほとんど細胞の反応がみられない病変もある。これらの病変は、同一個体内にそれぞれに独立して多発する。この「多発する局所病変」という所見は、病理的にも臨床的にも共通の特徴であり、透析アミロイドーシスの病態生理を考えるうえできわめて重要である。

透析アミロイドーシス患者には、多彩な骨吸収病変が合併することがある。これらも、前述の局所的炎症に伴う炎症性骨吸収病変であると考えられる⁸⁾。四肢関節に多発する骨嚢胞はその典型であり、椎骨に発生する破壊性脊椎関節症(destructive spondyloarthropathy: DSA)もその延長上にあると理解される。DSAの病態の本質を骨破壊ではなく骨吸収であると考えれば、この病態に脊椎圧迫骨折のような骨棘が形成されにくい理由も納得できる。しかしながら、透析アミロイドーシス関連骨症の病態生理はストレートに説明できそうにもみえる

が、この病変形成への各炎症細胞の具体的な関与はいまだにはっきりと証明されていない⁹⁾。

「 $A\beta_2M$ アミロイド線維の前駆蛋白は β_2 -ミクログロブリンである」という事実があまりに有名であるためか、 $A\beta_2M$ アミロイドと β_2 -ミクログロブリンはしばしば混同されている。しかしこの二者は物理化学的性状がまったく異なる物質である。これを(意図的に?)混同した論文は透析アミロイドーシスの理解をむしろ妨げるので、読者には注意が必要である。

2 内科療法

透析アミロイドーシスの諸症状の多くが炎症によって惹起されているという病理理解から、当然、消炎鎮痛が諸症状の緩和に有用ではないかという発想が生じる。実際に、少量の非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)や20 mg/日以下のステロイド内服は、時に劇的に関節痛などの自覚症状を緩和させることがある。ただし、ステロイドの連用は骨の脆弱性を進める危険があるため、透析アミロイドーシス関連骨症の発症予防の観点からあまり推奨できないという意見もある。

血液浄化療法の改善は、透析アミロイドーシスの諸症状緩和や進展予防に有用であろうと指摘されている。具体的には、ハイパフォーマンス膜の使用、透析液の清浄化、大量置換型血液濾過、 β_2 -ミクログロブリン吸着筒を用いた直接血液吸着療法などが、それぞれ有効であったと報告されている¹⁰⁾。昨今、「透析アミロイドーシスは減っているのではないか」という声(これは厳密には証明されていない)がよく聞かれるが、それが事実であるとするならば、そこには近年の透析療法の進歩が寄与した可能性が高い¹²⁾。内部濾過促進型ダイアライザやpush and pull型血液濾過透析の治療効果にも期待が持てる。また、特に目新しい血液浄化療法を用いなくても、十分な透析量を確保して血清 β_2 -ミクログロブリン濃度を低値に保つことが重要であるとする意見もある。

そのなかでも β_2 -ミクログロブリン吸着筒を用いた直接血液吸着療法は、比較的確実に患者の日常生活能力を改善させる¹¹⁾。しかし、保険診療では、一

般に高度の日常生活制限を伴う透析アミロイドーシスであり、かつ①手術または生検により、 β_2 -ミクログロブリンによるアミロイド沈着が確認された場合、②透析歴10年以上で、手根管開放術の既往がある場合、③画像診断で骨嚢胞像が認められた場合という3つを満たした場合において、1年にかぎって認められるという厳しい使用制限がつけられている。もちろん、これは純粋に経済的な問題であり、実際には1年の β_2 -ミクログロブリン吸着筒を用いた直接血液吸着療法施行後に治療を中止すると、せっかく緩和されていた諸症状も速やかに治療前の状態に戻ってしまう。

これら血液浄化療法の改善による臨床効果は、炎症の直接的なメディエーター、具体的には炎症性サイトカインを除去することによって発揮されているのではないかと推測する声も聞かれる。確かに、前述した血液浄化療法の多くは血流中のサイトカインを非特異的に除去し得るスペックを持っている。しかし、その仮説はおそらく間違っている。血液浄化療法ができるのは、厳密にはブラッドアクセスから取り出した血液の浄化だけである。こうして浄化された血液が血流に戻されることによって全身の体液が希釈され、全身の浄化が完遂される。ただし、透析アミロイドーシスの諸症状は「多発する局所病変」である。これが炎症性サイトカインによって引き起こされていると仮定しても、その濃度が上昇しているのは、病変を伴う局所周囲だけであるはずだ。ブラッドアクセスから取り出す血液中の濃度までが異常に上昇しているようなら、その症状は全身性炎症反応症候群（SIRS）のような全身性の病態でなければならない。それは透析アミロイドーシスの病態像とはまったく異なる。あまり「汚れていない」血液をブラッドアクセスから取り出して浄化しても、全身に効果を及ぼすほどの血液浄化効率を得られるとは思えない（図1）。

それでは「透析アミロイドーシスの諸症状の緩和や進展予防に各種血液浄化療法の改善が有用であるらしい」という事実は何を意味しているのだろうか。これが炎症の緩和を介してもたらされた効果であるとしても、そこで除去されている「尿毒物質」が「全身に行き渡っているけれども、局所の特定の炎症細胞にだけしか作用しない生理活性物質」であるなら

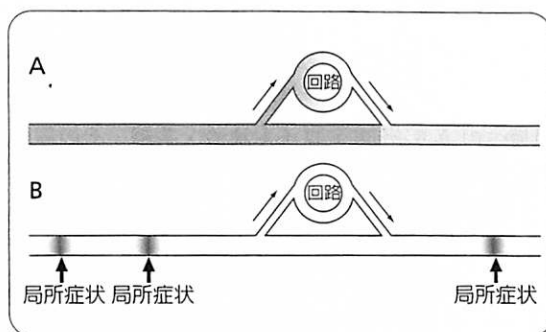


図1 なぜ透析アミロイドーシスの責任尿毒物質は炎症性サイトカインではないのか

A: 血液浄化療法が有効である場合、B: 透析アミロイドーシスにみられる炎症メディエーターの濃度分布

血液浄化療法は、ブラッドアクセスから脱血される血液を浄化してブラッドアクセスに返血している。すなわち、ブラッドアクセスから脱血した血液中の標的溶質濃度が十分に高くないと、返血した後の体液も中和されて浄化されることはない（A）。

アミロイド関連骨症は多発する局所病変であるため、その病変を直接進行させている最終的な責任液性因子の細胞外液濃度は病変部と非病変部と異なっているはずである。ブラッドアクセスは非病変部なので、ここから脱血される血液中の責任液性因子濃度は、病的な生理活性を示すレベルを下回っている。この部位から脱血される血液中の標的溶質濃度を回路内でそれ以上に低下させても、血液浄化の効果が期待できるとは思えない（B）。もし炎症性サイトカインがA図のような濃度分布をしているとすれば、全身性の症候、すなわちSIRS症状が発現するはずである。

ば、状況はすべて矛盾なく説明できる。ただし、その具体的な候補はいまだに同定されていない。

3 手術療法

あくまでも「局所病変」であるアミロイド関連骨症は、「全身性病変」であるところの他の一般的なCKD-MBD（CKD-mineral and bone disorder）の骨症状とは異なり、しばしば手術療法のよい適応となる。

最も頻度が高い手根管症候群に対する手根管開放術としては、昨今は内視鏡手術が一般化している。ばね指に対する腱鞘切開術も一般的である。なお、病的骨折に至った大関節に人工骨頭置換などの手術が適用されるのは当然であるが、そのような病的骨折の危険が高まったとも解釈される巨大骨嚢胞が発

見された際にどのような予防的処置を行い得るかについてはコンセンサスがない。

頸椎や腰椎に好発する透析脊椎症は、脊椎管や椎間板へのA β_2 Mアミロイド沈着・蓄積、その周囲の炎症、そして時に合併する脊椎骨の破壊によって引き起こされる。いずれも著しく日常生活を制限し、時には生命の危険を伴う。治療は基本的に手術療法しかなく、病態に応じて神経除圧や固定術の併用が適用される。いずれも大手術となり、合併症も少なくないことから、経験豊富な施設で集中的に治療することが好ましい。また、特に脊椎病変に関しては、手術のタイミングの遅れが予後を悪化させることもまれではないため、日頃から患者管理を行っている透析医と脊椎外科医との間に良好なコミュニケーションを保っておくことも重要なポイントである。

◇ 文 献

- 1) Drüeke TB, Massy ZA: Beta2-microglobulin. *Semin Dial* 22: 378-380, 2009
- 2) Gejyo F, Narita I: Current clinical and pathogenetic understanding of beta2-m amyloidosis in long-term haemodialysis patients. *Nephrology* 8 (Suppl): S45-S49, 2003
- 3) Westermark P et al: A primer of amyloid nomenclature. *Amyloid* 14: 179-183, 2007
- 4) Gejyo F et al: 131I-beta 2-microglobulin scintigraphy in patients with dialysis amyloidosis. *Clin Nephrol* 44 (Suppl 1): S14-S18, 1995
- 5) Gejyo F et al: A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as beta 2-microglobulin. *Biochem Biophys Res Commun* 129: 701-706, 1985
- 6) Yamamoto S et al: Recent progress in understanding dialysis-related amyloidosis. *Bone* 45 (Suppl 1): S39-S42, 2009
- 7) Heegaard NH: beta (2)-microglobulin: from physiology to amyloidosis. *Amyloid* 16: 151-173, 2009
- 8) Kazama JJ et al: Abeta-2M-amyloidosis and related bone diseases. *J Bone Miner Metab* 24: 182-184, 2006
- 9) Kazama JJ et al: Osteoclastogenesis and osteoclast activation in dialysis-related amyloid osteopathy. *Am J Kidney Dis* 38 (4 Suppl 1): S156-S160, 2001
- 10) Kazama JJ et al: Reduction of circulating beta2-microglobulin level for the treatment of dialysis-related amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant* 16 (Suppl 4): 31-35, 2001
- 11) Abe T et al: Effect of beta(2)-microglobulin adsorption column on dialysis-related amyloidosis. *Kidney Int* 64: 1522-1528, 2003
- 12) Yamamoto S, Gejyo F: Historical background and clinical treatment of dialysis-related amyloidosis. *Biochim Biophys Acta* 1753: 4-10, 2005

腎疾患・透析最新の治療 2011-2013

2011年3月1日 発行

編集者 榎野博史, 秋澤忠男

発行者 小立鉦彦

発行所 株式会社 南江堂

〒113-8410 東京都文京区本郷三丁目42番6号

☎(出版) 03-3811-7236 (営業) 03-3811-7239

ホームページ <http://www.nankodo.co.jp/>

振替口座 00120-1-149

印刷・製本 小宮山印刷工業

© Nankodo Co., Ltd., 2011

定価は表紙に表示してあります。
落丁・乱丁の場合はお取り替えいたします。
本書の無断複写を禁じます。

Printed and Bound in Japan
ISBN978-4-524-26383-7

 ((社) 出版者著作権管理機構委託出版物)

本書の無断複写は、著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつと事前に、
(社) 出版者著作権管理機構 (電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp) の許
諾を得てください。