

透析 スタッフ

Dialysis Staff

2013
創刊号
VOL.1 NO.1

特集

透析患者の合併症

～透析スタッフは何を考えるべきか～

医学出版

www.igaku.co.jp

3 透析患者の骨・関節合併症： 透析アミロイドーシス

山本 卓¹⁾，成田一衛²⁾

1) 新潟大学大学院 医歯学総合研究科 腎医学医療センター 特任助教 2) 新潟大学大学院 医歯学総合研究科 腎・膠原病内科学 教授

POINT

- 1 長期透析患者では透析アミロイドーシスを原因とする多彩な症状を呈します。
- 2 透析アミロイドーシスの発症の原因は明らかではありませんが，治療の工夫により β_2 ミクログロブリンを低値に保つことが有効です。
- 3 透析アミロイドーシスの早期発見は患者のADLならびにQOLの保持につながります。

はじめに

透析アミロイドーシスは β_2 ミクログロブリン(β_2 -m)を主要構成成分とする全身性のアミロイドーシスに分類され，透析患者の骨・関節組織に発症し，進行すると手根管症候群，破壊性脊椎関節症などさまざまな関節症状・神経症状を呈します。近年，透析医療の進歩はめざましく，生体適合性のよいダイアライザー，純度の高い透析液が使用されていますが，透析期間が30年以上の超長期透析患者も増加しています。したがって，透析アミロイドーシスは，高齢あ

るいは長期透析患者にとって今なお発症頻度の高い合併症の1つであり，さらなる予防法ならびに治療法の確立が必要とされています。慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常(CKD-MBD)においても骨病変の合併あるいは骨粗鬆症の併発などから，透析患者の骨病変は複雑に障害を受けていると考えられています。本章では，透析アミロイドーシスの成因，臨床病態，治療などを概説します。

透析アミロイドーシスとは

近年、透析患者数の増加、長期化が進行しています。透析患者の予後の改善、あるいはADL（日常生活動作）およびQOL（生活の質）を保つために透析関連の合併症の克服が重要です。そのなかで、透析アミロイドーシスは腎不全患者、とくに長期透析患者に高頻度に発症する深刻な透析合併症です。約30種類あるヒトのアミロイドーシスのなかで、この透析アミロイドーシスは β_2 -m

を主要構成成分とする全身性のアミロイドーシスに分類されています。透析アミロイドーシスは病理学的診断と臨床的診断が提案されており、臨床的所見として、本症の特徴的な症状である手根管症候群、関節症、弾撥指、脊椎症、骨嚢胞の主要症状の他、骨嚢胞に起因することが多い骨折、腸管にアミロイドが沈着した際に生じうる虚血性腸炎、皮膚病変などが挙げられています（表1）。

表1 透析アミロイド症の診断基準

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 アミロイドーシスに関する調査研究班から提唱された透析アミロイド症の診断基準 (アミロイドーシス診療ガイドライン 2010)

| | | | | |
|--------|------|--|--------------------------------|---------------------------|
| 臨床的所見 | 主要症状 | 1 | 多関節痛 | |
| | | 2 | 手根管症候群 | |
| | | 3 | 弾撥指 | |
| | | 4 | 透析脊椎症 | 破壊性関節症 脊柱管狭窄症 |
| | 副症状 | 5 | 骨嚢胞 | |
| | | 6 | 骨折 | |
| | | 7 | 虚血性腸炎 | |
| | | 8 | その他 | 皮下腫瘍 (amyloidoma) 尿路結石 |
| 病理学的所見 | 1 | 病変部より採取した組織の Congo red 染色陽性所見かつ偏光顕微鏡での緑色偏光所見 | | |
| | 2 | 抗 β_2 ミクログロブリン抗体に対する免疫組織学的陽性所見 | | |
| 診断基準 | 1 | 臨床的診断例 | 主要症状のうち、2項目以上が認められる例 | |
| | 2 | 臨床的疑い例 | 主要症状1項目と副症状1項目以上が認められる例 | |
| | 3 | 病理学的診断例 | 臨床的診断例、臨床的疑い例のうち病理学的所見1が確認される例 | |
| | 4 | 病理学的確定診断例 | 病理学的所見1かつ2が確認される例 | |
| 除外診断 | a | 変形性関節症、関節リウマチ、化膿性関節炎、痛風、偽痛風などは除外する | | |
| | b | 変形性脊椎症、化膿性脊椎炎などは除外する | | |

透析患者の骨・関節組織に発症し、進行すると手根管症候群、破壊性脊椎関節症などさまざまな関節症状・神経症状を呈する結果、ADL/QOLを損

ない、また進行すると心臓や消化管など多臓器にも発症しうるため生命予後にも影響します。

透析アミロイドーシスの成因

腎臓病患者、透析患者では、透析アミロイドーシスの前駆蛋白質である β_2 -mが血中で正常の20～50倍増加しています。現在、基礎研究の結果から透析アミロイドーシスの成因は以下のように想定されています。体内に蓄積した β_2 -mは、なんらかの病的環境により蛋白質の立体構造を変化させることで、蛋白質同士が重合し、アミロイド線維を形成します。一度形成されたアミロイド線維にはさらに β_2 -mが次々と重合しアミロイド線維が伸長されます(図1)。形成・伸長したアミロイド線維の周りには、いくつかの生体分子が結合することで安定化し、組織への沈着を促進します。以上のアミロイド線維形成・伸長に関与すると考えられている生体分子は、骨・関節組織に豊富に含まれる種々のプロテオグリカン、種々のグリコサミノグリカン、アポリポ蛋白質E、1型コラーゲンあるいはリゾリン脂質などが挙げられています。しかしながら、現時点で実際の生体内におけるアミロイド線維形成・沈着に関する生体分子の関与は不明な点が多く、今後の解明が期待されます。

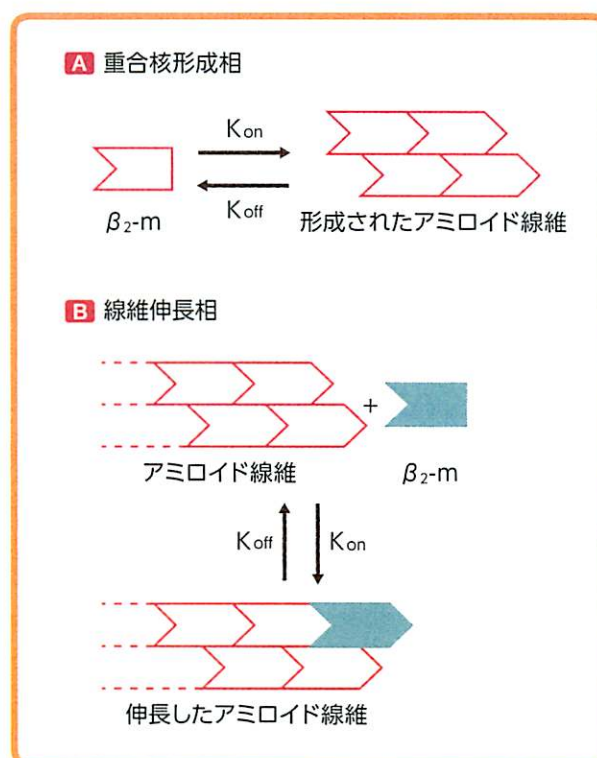


図1 透析アミロイド線維形成・伸長のモデル
透析アミロイド線維の前駆蛋白質である β_2 ミクログロブリン(β_2 -m)は、骨関節組織などで立体構造を変化させながらゆっくり重合しアミロイド線維を形成します。形成されたアミロイド線維に β_2 -mが次々に重合し、すばやくアミロイド線維を伸長します。

透析アミロイドーシス発症の危険因子

臨床的に透析アミロイドーシス発症の危険因

子は、①生体適合性の悪いダイアライザーの使

用, ②純度の低い透析液の使用, ③高齢での透析導入, ④透析期間の長期化, などが挙げられます。近年, 透析医療の進歩はめざましく, ダイアライザーの改良, 純度の高い透析液の使用が進められていますが, 一方, 透析導入患者は年々高齢化しており, 透析期間が30年以上といった高齢の透析患者も増加しています。したがって, 透析アミロイドーシスは, 高齢あるいは長期透析患者にとって今なお発症頻度の高い合併症の1つであるといえるでしょう。

以上の臨床的危険因子の他に, やはり前駆蛋白質である β_2 -m の蓄積も問題であると考えられています。これまでの横断的な臨床研究では, 血液中の β_2 -m 値と透析アミロイドーシスの代表的症状である手根管症候群の手術歴とは相関がないという報告が多くあります。しかしながら, 透析導入後から β_2 -m の長期間の蓄積が透

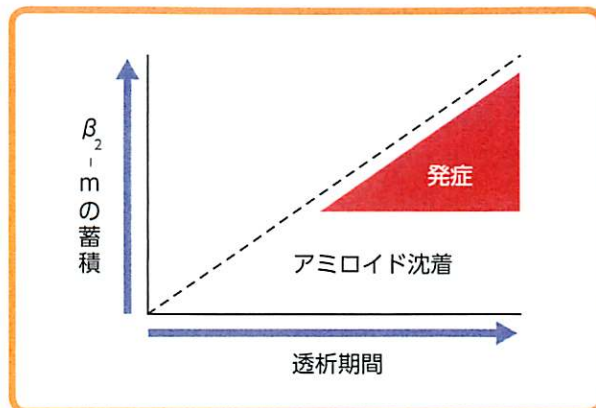


図2 透析期間の長期化と β_2 -m の蓄積と透析アミロイドーシス発症
透析アミロイドーシスの発症と血中 β_2 -m 値は横断的には関連がないとされていますが, 長期間の透析療法による血中 β_2 -m 値の蓄積が発症に関与していると考えられています。

析アミロイドーシス発症に重要であり, 長期透析患者に発症頻度が高いことが説明できるという考えもあります (図2)。

透析アミロイドーシスの臨床病態

β_2 -m を前駆蛋白質とするアミロイド線維が沈着すると, 沈着した部位により手根管症候群^{しゅこんかんしょうこうぐん}, アミロイド関節症, 破壊性脊椎関節症, 骨嚢胞^{こつのうほう}などさまざまな骨・関節症状を呈します。

手根管症候群は, 手根管内の腱にアミロイドが沈着するため手根管内の正中神経^{せいちゅうしんけい}が圧排された結果, 正中神経支配領域 (図3) の手指の感覚異常や筋力低下が起こります。長期透析患者では上記の症状の訴えを注意深く聴取することと, 手関節を叩くとしびれ, 痛みが指先にひびく (ティネル徴候), 手関節の背屈 (ファレンテスト) などによる神経症状の増悪などの定

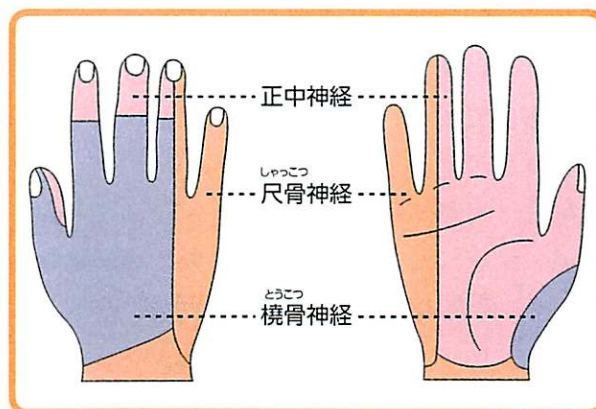


図3 手根管症候群の神経症状
手根管にアミロイドが沈着した結果, その中を通過する正中神経が圧排され, 図の領域の神経症状を呈します。

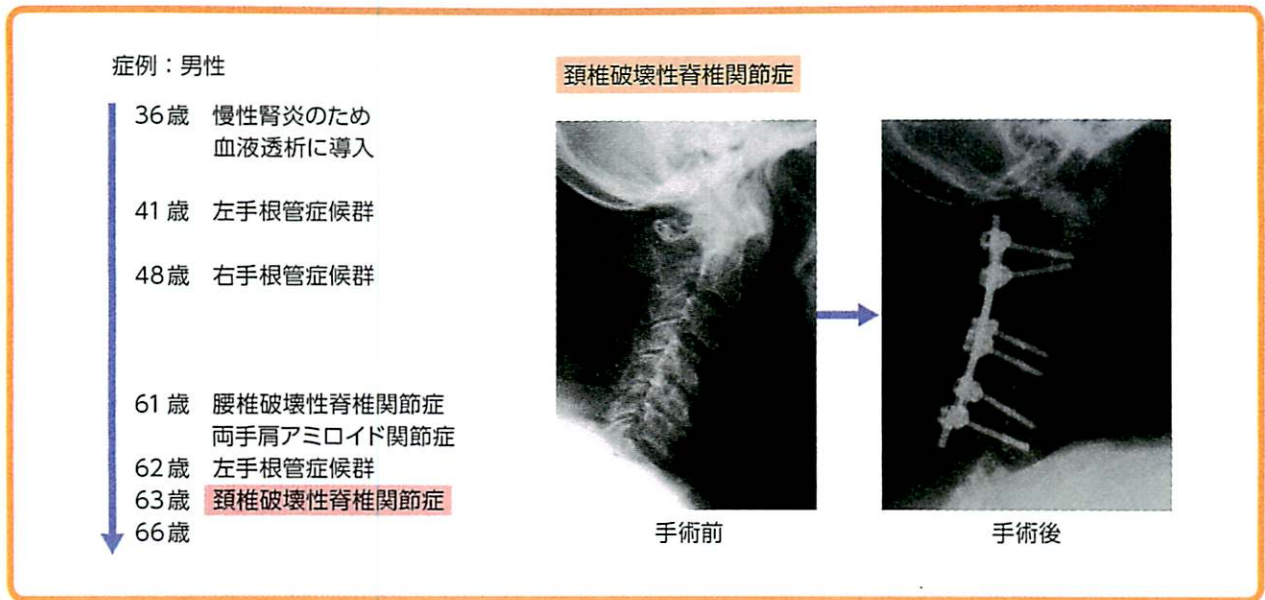


図4 多彩な透析アミロイドーシスを呈した透析期間30年以上の症例
 症例は男性で36歳時に慢性腎炎症候群のため血液透析に導入されました。以後血液透析を継続し、経過中、複数の手根管症候群、左右の肩アミロイド関節症、腰椎・頸椎破壊性脊椎関節症を発症し、それぞれに対し整形外科的治療が行われました。

期的な診察も大切でしょう。手根管症候群は透析患者でなく、中高年の女性を中心に特発性に発症することもあり、発症した際は透析関連か特発性かの鑑別を手術時に行います。

破壊性脊椎関節症は脊椎の椎体、椎間板にアミロイドが沈着したのち骨破壊が進行し、疼痛、神経症状を呈します（**図4**）。頸椎、腰椎に発症することが多く、頸椎では頸部痛、上下肢の神経症状を呈し、腰椎では腰痛、下肢の神経症状を呈します。

アミロイド関節症は肩、股関節を中心にアミロイドが沈着した結果、それぞれの疼痛を中心とした関節症状を呈します。肩関節痛は透析治療中や夜間に症状が増悪することが多いようです。

骨嚢胞はアミロイド関節症や手根管症候群と併発することが多く、骨嚢胞の周りにアミロイドの沈着を認めます。慢性腎臓病に伴う骨・ミ

ネラル代謝異常（CKD-MBD）の合併もあると、骨嚢胞により骨折のリスクが増大すると考えられています。

骨関節組織以外にも、消化管に沈着した結果、下痢などの消化器症状を呈したり、心臓に沈着すると心不全症状を呈したりします。

近年、透析医療の改善により、透析アミロイドーシスの発症が減少している可能性が示唆されています。たとえば日本透析医学会透析調査委員会から2010年に報告された、透析アミロイド症の一症状である手根管症候群の手術歴は全体で4.3%であり、1999年の5.5%より減少していました。しかし同調査で透析期間別では、透析期間20～25年で23.2%（1999年：48.0%）、25年間以上で51.5%（1999年：70.8%）の既往を認めました。また、当院で透析歴30年以上の超長期透析患者の特徴、とくに骨関節合併症の臨床病態について調査したと

ころ、手根管症候群、破壊性脊椎関節症、あるいは関節症いずれかの骨関節障害に対する手術既往の割合は77.8%と高率で、とくに上下肢の感覚・運動障害をきたし、QOLならびにADLを著しく増悪させる破壊性脊椎関節症の割合が50.0%と高率でした。これらの患者ではこれまでの透析治療経過で手根管症候群、アミロイド

関節症、破壊性脊椎関節症など多彩な病態を示す例が多いことがわかりました(図4)。このことから、透析アミロイドーシスの発症は減少している可能性があります。長期透析患者の増加により透析アミロイドーシスの重症化が問題視され、依然長期透析患者における主要な合併症の1つであるといえます。

透析アミロイドーシスの治療

近年、透析環境の改善が進み、以前から透析アミロイドーシス発症のリスクファクターとして挙げられていた生体適合性の悪い透析膜、および純度の低い透析液の使用は解消されつつあります。しかし、透析導入時年齢の高齢化、および長期透析患者の増加により、透析アミロイドーシスは、今なお深刻な透析合併症の1つです。沈着したアミロイド線維を取り除く内科的治療は現在なく、透析アミロイドーシスの治療方針は、アミロイド線維の形成・沈着に対する予防と、沈着後の関節痛、運動制限などの症状に対する治療に分けられます(表2)。

血液透析における透析アミロイドーシスの予防として、前述の危険因子から、血清 β_2 -mの除去、および透析アミロイドーシス発症抑制には β_2 -m除去能が高く生体適合性のよいhigh-flux膜を用いること、純度の高い透析液を使用することが有効です。また血液透析と比較して血液濾過あるいは血液濾過透析が発症の予防に有効です。

透析アミロイドーシス発症後は β_2 -m吸着カラムであるリクセル[®]をhigh-flux膜と併用することにより血中 β_2 -m濃度の低下の他、症状

表2 透析アミロイドーシスの治療

| 発症予防観点から | |
|----------------------|-----------------------------|
| 血液透析 | 生体適合性のよいhigh-fluxダイアライザーの使用 |
| | 純度の高い透析液の使用 |
| 血液濾過, 血液透析濾過 | |
| 発症後の進展抑制 | |
| β_2 -m吸着カラムの使用 | |
| 発症後の症状に対して | |
| 非ステロイド性消炎鎮痛薬 | |
| ステロイド薬 | |
| 整形外科的手術療法 | |
| リハビリテーション | |

の改善が期待されます(図5)。治療効果の機序から考えるとリクセル[®]は透析アミロイドーシスの発症予防に有効であることが期待されますが、保険適応基準は透析アミロイドーシス発症後であり、実際に関節痛などの症状が緩和されていることから、リクセル[®]は β_2 -m以外の炎症性サイトカインなども吸着している可能

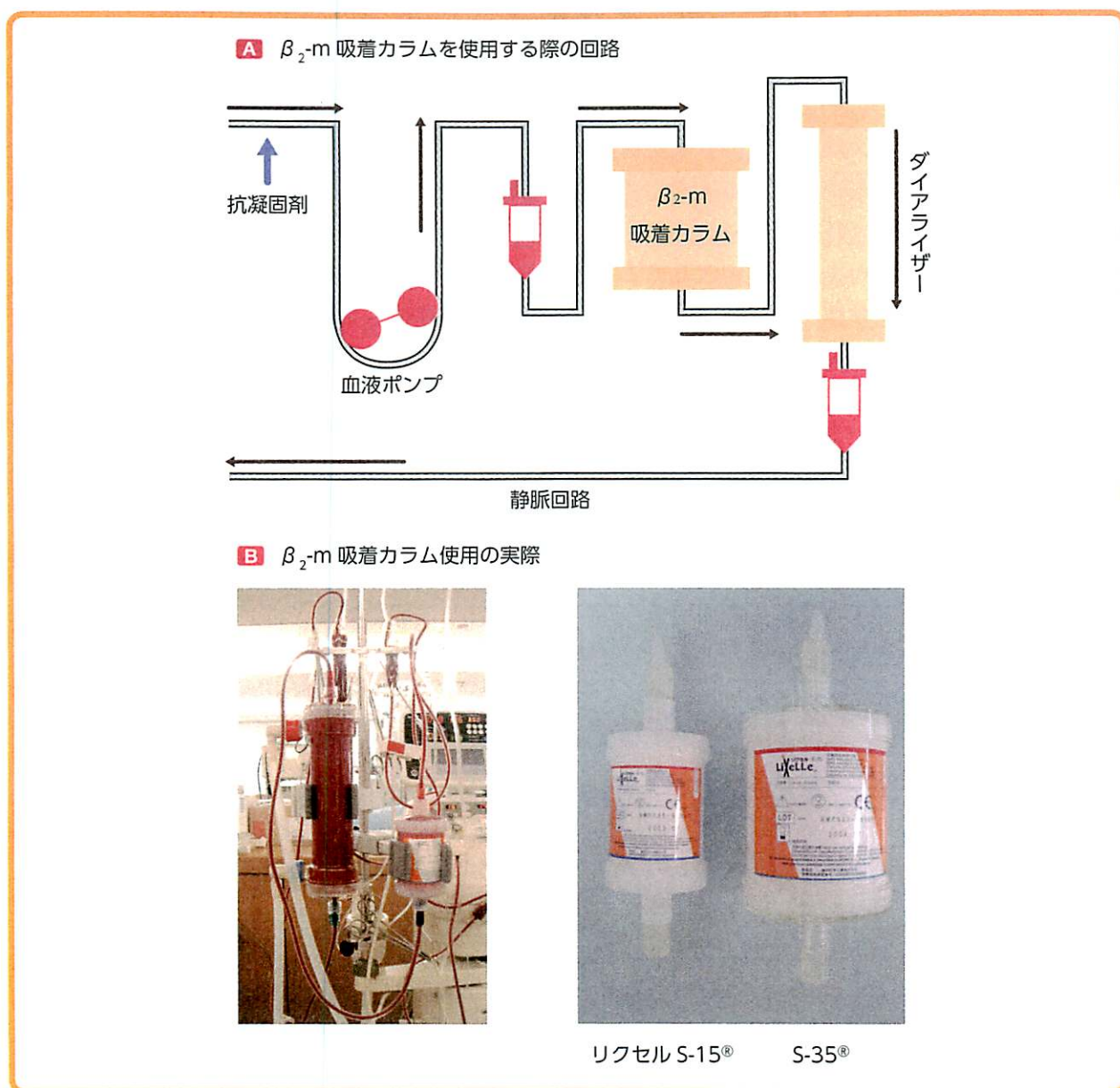


図5 β_2 -m 吸着カラム (リクセル[®]) を使用する際の回路 (A) とその実際 (B)
 血液透析の回路において、通常のダイアライザーに直列して接続します。重症度、体表面積、血圧などを考慮しサイズを選択します。

性が指摘されています。以上から、透析アミロイドーシス発症早期からリクセル[®]が積極的に使用されることが望まれます。薬物療法としては、非ステロイド性消炎鎮痛薬あるいは少量ステロイド薬の使用が勧められますが、透析を施行している高齢者に対する長期間のステロイド治療は感染症などの副作用に注意する必要があ

ります。症状の増悪時には整形外科的手術により改善を図ります。経過を通してリハビリテーションを継続的に行うことで、長期透析における ADL および QOL の向上が期待できるため、患者と透析室スタッフと理学療法士の連携が大切です。

透析アミロイドーシスの現状と今後

透析アミロイドーシスは、上記の日本透析医学会透析調査委員会の報告にもあるように発症が減少することが期待され、その原因はダイアライザー、透析液などの透析療法の改良によるものでしょう。また腎移植のさらなる普及、向上が透析期間の長期化を減少させ、発症予防に

つながることが期待されます。しかしながら透析療法の改善、あるいは他の疾患に対する治療の進歩のため、長期透析患者が年々増加していることも事実であり、今後も透析アミロイドーシスの病態の解明と、さらなる予防法ならびに治療法の開発が望まれます。

おわりに

透析アミロイドーシスの成因、危険因子、臨床病態、治療について概説しました。透析療法の進歩により、透析アミロイドーシスの発症が減少していることが期待されますが、その一方で長期透析患者における透析アミロイドーシスの多彩な病態を目にします。これまで基礎研究の成果から、透析アミロイドーシス発症のメカニズムが明らかにされつつありますが、生体内で進行するアミロイドーシスにおける β_2 -mと

アミロイド線維形成・伸長反応とそれに関連する種々生体分子との相互作用については不明な点が多く、今後の成果が期待されます。現時点での臨床の場での透析アミロイドーシスへの対応法は限られていますが、日々の診療で透析患者の症状の訴えに耳を傾け、早期発見と症状の緩和に対応することで、ADLならびにQOLの維持が期待されます。

山本 卓 (やまもと すくる)

新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎医学医療センター 特任助教。1998年 新潟大学医学部 卒業、2004年 新潟大学大学院 修了。専門：腎臓内科。

成田一衛 (なりた いちえい)

新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎・膠原病内科学 教授。1983年 新潟大学医学部 卒業、1991年 新潟大学大学院 修了。専門：腎臓内科。