

# 腎疾患・透析 最新の治療

編集

榎野博史 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



## アミロイド腎症

金子佳賢, 成田一衛

アミロイドーシスとは, さまざまな前駆蛋白質が重合し, 線維様の $\beta$ シート構造を持つ難溶性沈着物となり, 細胞外に沈着する疾患の総称である. 沈着する臓器は心, 消化管, 皮膚, 神経など多岐にわたり, そのうち腎にアミロイドが沈着したものをアミロイド腎症と呼ぶ. アミロイドーシスは非常にまれな疾患であり, アミロイド腎症は維持透析患者全体の原疾患のうち0.2%, 新規導入患者の原疾患のうち0.5%を占めるにすぎないが, 筆者らの施設では, 1964~2005年の間にアミロイド腎症と診断された例は156例(全透析患者の2.9%)あり, その症例数は最近の20年間に集中している. アミロイド腎症と診断される患者年齢は平均70歳前後と高齢であり, 近年アミロイド腎症と診断される症例数が増加した背景には, 腎生検適応患者の高齢化が関与しているものと推察される<sup>1)</sup>.

アミロイド腎症を引き起こす前駆蛋白質には, 免疫グロブリン軽鎖 (amyloid light chain: AL), 血清アミロイド A (amyloid A: AA), 異型トランスサイレチン (amyloidogenic transthyretin: ATTR),

免疫グロブリン重鎖 (amyloid heavy chain: AH) などが挙げられるが, 実際にはアミロイド腎症の前駆物質となるのは前二者がほとんどであり, わが国および欧米ともにALアミロイドーシスとAAアミロイドーシスはほぼ半数に分かれる. また, これら前駆蛋白質の生成にはさまざまな原疾患が基礎にあるため, その原疾患に対応した治療が必要である.

ALアミロイドーシスは原発性のものがほとんどであり, 多発性骨髄腫による二次性ALアミロイドーシスがこれに続く. ALアミロイドーシスでは血清中や尿中のM蛋白が特徴的であるが, 腎生検によって初めてM蛋白の存在が明らかとなることも多い.

原発性ALアミロイドーシスでは, 形質細胞が単クローン性に増殖して単クローン性の免疫グロブリン軽鎖を生成する, いわゆる monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) の状態であるが, 多発性骨髄腫にみられるような悪性腫瘍としての性質は持たない. 免疫グロブリン軽鎖を生成するすべてのMGUS患者でALアミロイドーシスを発症するわけではなく, また多発性骨髄腫患者においても同様にアミロイドーシスを発症する患者はかぎられており, アミロイドの生成には何らかの発症因子が関与しているものと思われる.

AAアミロイドーシスの原疾患は, わが国では関節リウマチが大多数であり, 慢性炎症によって肝細胞で生成される血清アミロイド A が前駆蛋白である. その他, 強直性脊椎炎, 乾癬性関節炎, 慢性感染症, 炎症性腸疾患, 悪性腫瘍などがAAアミロイドーシスの原疾患となり得る. このように自己免疫疾患を含む多くの慢性炎症性疾患の合併症としてAAアミロイドーシスは起こり得るが, すべての自己免疫疾患でAAアミロイドーシスを発症するわ

### トピックス

#### ■免疫グロブリン軽鎖の沈着機序

免疫グロブリン軽鎖がメサンギウム領域に沈着し, アミロイドを形成するメカニズムについては, 免疫グロブリン軽鎖がメサンギウム細胞上の受容体を介して細胞内に取り込まれ, 構造上の変化をきたしてアミロイド前駆蛋白質となりアミロイドを形成するとともに, メサンギウム細胞自体もマクロファージ様の性質へ誘導されている可能性が指摘されている.

- 1) Keeling J et al: AL-amyloidosis and light-chain deposition disease light chains induce divergent phenotypic transformations of human mesangial cells. Lab Invest 84: 1322, 2004

けではなく, たとえば全身性エリテマトーデスでは AA アミロイドーシスの発症はまれである。

遺伝性のアミロイド腎症としては, 前述のトランスサイレチンのほか, フィブリノゲン A $\alpha$ 鎖, ライソザイム, アポリポ蛋白 AI, AII, ゲルゾリン, シスタチン C の遺伝子異常などで起こり得る<sup>2)</sup>。そのうち ATTR アミロイドーシスは, 家族性アミロイドポリニューロパチー I 型において産生される異型トランスサイレチンがアミロイドを形成する。

アミロイド腎症では, AL 型, AA 型ともにネフローゼの状態に陥ることが多く, 2年後の腎生存率は約 50%, 10年後の腎生存率は約 20%と報告されている。一方, 生命予後は原疾患にもよるが, アミロイド腎症を発症した患者では心血管障害および感染症が主な死因となり得る。

## 1 診断・検査と患者への対応

アミロイド腎症の確定診断は, 腎へのアミロイド沈着を病理学的に証明することが必要である。コンゴレッド染色によって濃紅色に染色される無構造の沈着物が, 糸球体メサンギウム領域や糸球体係蹄壁, 動脈壁などに認められる。この染色性はすべてのアミロイドに共通であり, さらに偏光顕微鏡によって緑色偏光を呈することで非特異的な染色と区別できる。電子顕微鏡では, アミロイドは径 7~10 nm の細線維構造を呈している。

AL アミロイドーシスと AA アミロイドーシスの鑑別方法として, 過マンガン酸処理によって AA アミロイドはコンゴレッドによる染色性を失い, 偏光顕微鏡下での緑色偏光を示さないが, AL アミロイドは染色性が保たれるという性質を利用するほか, 最近では抗免疫グロブリン軽鎖抗体や抗アミロイド A 抗体などの特異抗体を用いた免疫染色によって, より確実な診断が可能となった。また, AL 型アミロイド腎症と AA 型アミロイド腎症では, 腎組織中の沈着部位が異なり, AL 型ではメサンギウム領域のほか糸球体係蹄壁への沈着が多いのに対し, AA 型ではメサンギウム領域に加え尿管基底膜や間質, 動脈壁への沈着が多い<sup>1)</sup>。

腎生検が困難な患者に対しては, 胃粘膜生検組織

に同様の染色を行うことによりアミロイド沈着を証明することも可能である。

## 2 具体的な治療法とその成績

### a) 治療方針の立て方

臓器に沈着したアミロイド蛋白を除去することは非常に困難であり, 治療は原因となるアミロイド前駆蛋白の産生を抑えることに主眼が置かれる。

原発性 AL アミロイドーシス患者では, 腎生検による診断から 2 年以内に約半数が死亡するとの報告もあり, また自然経過に伴い多臓器へのアミロイド沈着を引き起こし, 特に心機能障害を生じた場合の予後は極めて不良であるため, 原発性 AL アミロイドーシスであっても多発性骨髄腫に準じた形質細胞の増殖を抑える治療が行われる。これまでは, 原発性 AL アミロイドーシスは MGUS に伴うものであり, 増殖した形質細胞は多発性骨髄腫のような悪性腫瘍としての性質を持たないことから, 多発性骨髄腫に対するような積極的な化学療法は行われず, 1990 年代初期までは, 経口 melphalan と prednisolone の併用療法 (MP 療法) が行われてきた。しかし, MP 療法だけでは腎への沈着アミロイドの減少や生命予後の改善には結びつかないことが明らかとなり, 以後, 大量 melphalan + 自己末梢血幹細胞移植併用療法や経口 melphalan + 高用量 dexamethasone 併用療法, vincristine + doxorubicin + dexamethasone 併用療法 (VAD 療法) が選択されている。特に, 大量 melphalan + 自己末梢血幹細胞移植併用療法では血液学的に寛解に至る症例もあるなど, 良好な予後が認められているが, 一方で心機能障害などの重篤な臓器障害がないことが条件となり, 症例を十分に選択する必要がある<sup>3)</sup>。

AA アミロイドーシスのうち, 特に関節リウマチに伴うものでは, アミロイドーシスの発症から数年で死亡に至ることが多く, 末期腎不全に至り血液透析を導入した患者の半数が 1 年以内に死亡するなど, AL アミロイドーシスと同様に極めて予後は不良であり, 腎機能障害を呈する前からの厳格な関節リウマチのコントロールが必要である。血清アミロイド A 蛋白 (SAA) 10  $\mu$ g/mL 以下, CRP 正常化を目標に, 従来の抗リウマチ薬 (DMARDs) に加

えて、TNF- $\alpha$ 阻害薬やIL-6受容体抗体などの生物学的製剤が積極的に用いられる<sup>4)</sup>。

ATTRアミロイドーシスでは、その前駆蛋白の大部分が肝臓で生成されるため、根本的治療として肝移植が試みられている。

### b) 生活指導

アミロイド腎症患者の多くはネフローゼの状態であり、蛋白制限、塩分制限などのネフローゼ症候群に準じた食事療法が必要である。

### c) 薬物療法

#### ▶ 処方例

##### ■ ALアミロイドーシス

##### A. 大量 melphalan 療法 + 自家末梢血幹細胞移植

##### ・末梢血幹細胞採取

①の後に②を投与する。

①エンドキサン、1回2g/m<sup>2</sup>、1日1回、4時間で点滴静注、2日間(第1, 2日)

②ノイトロジン、1回10 $\mu$ g/kg、1日1回、皮下注、第4日から末梢血幹細胞採取終了まで

##### ・大量 melphalan 療法

アルケラン、1回100mg/m<sup>2</sup>、1日1回、30分~2時間で点滴静注、2日間(移植2日前および前日)

##### ・自家末梢血幹細胞移植

アルケラン投与による前処置後、2 $\times$ 10<sup>6</sup>/kg以上のCD34陽性細胞を移植する。

##### B. VAD療法

①~③を併用する。

①オンコピン、1日0.4mg、24時間持続点滴静注、第1~4日

②アドリアシン、1日9mg/m<sup>2</sup>、24時間持続点滴静注、第1~4日

③デカドロン、1日40mg、点滴静注、1日1回、第1~4, 9~12, 17~20日

4週ごとに3~4コースを反復

##### C. 経口 melphalan + 高用量 dexamethasone 併用療法

①と②を併用する。

①アルケラン、1回8mg/m<sup>2</sup>、1日1回、朝空腹時、4日間

②デカドロン、1日40mg、点滴静注、1日1回、第1~4, 9~12, 17~20日

4週ごとに3~4コースを反復

##### ■ AAアミロイドーシス

##### A. DMARDs

①の後に②を投与する。

①リウマトレックスカプセル(2mg)、1回1カプセル、初日から2日目にかけて、12時間間隔で1カプセルずつ計3回経口服用し、残りの5日間は休業する。これを1週間ごとに繰り返す。

②フォリアミン(5mg)、1回1錠、1日1回、リウマトレックス最終服用後48時間

##### B. 生物学的製剤

①~③のいずれか1つを選択する。

①レミケード、1回3mg/kg、点滴静注、初回投与後2週、6週に投与し、以後8週に1回投与

②エンブレル、1回25mg、1日1回、皮下注、週2回

③アクテムラ、1回8mg/kg、点滴静注、4週に1回

### d) 透析導入のタイミング、透析時の注意点

Kurodaらの関節リウマチによるAAアミロイドーシスから血液透析導入に至った39人の患者の予後解析によれば、212日目には生存率は50%となり、特に心血管系イベントによる死亡が全死因の43.9%を占め、消化管出血または消化管穿孔が12.5%と続いた。さらに30%の患者が透析開始後3日以内に死亡しており、透析開始直後の死因としては心不全が多く、その後は消化管出血や腹膜炎が増加するなど、アミロイドの沈着により引き起こされた臓器障害に由来する合併症が多い。また、高度の肺うっ血をきたすものの血圧維持ができず除水困難な症例も多く、透析管理が困難である<sup>5)</sup>。

#### ◆ 文献

- 1) Nishi S et al: New advances in renal amyloidosis. Clin Exp Nephrol 12: 93, 2008
- 2) Dember LM: Amyloidosis-associated kidney disease. J Am Soc Nephrol 17: 3458, 2006
- 3) 高市憲明: アミロイド腎症。専門医のための腎臓病学, 第2版, 下条文武(監), 内山 聖ほか(編), 医学書院, 東京, p446, 2009
- 4) 寺井千尋: 関節リウマチに伴うアミロイドーシス。今日の治療指針2010年度版, 山口 徹ほか(総編), 医学書院, 東京, p698-699, 2010
- 5) Kuroda T et al: Long-term mortality outcome in patients with reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 25: 498, 2006

## 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、そのつど事前に、(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。