

最新医学 別冊

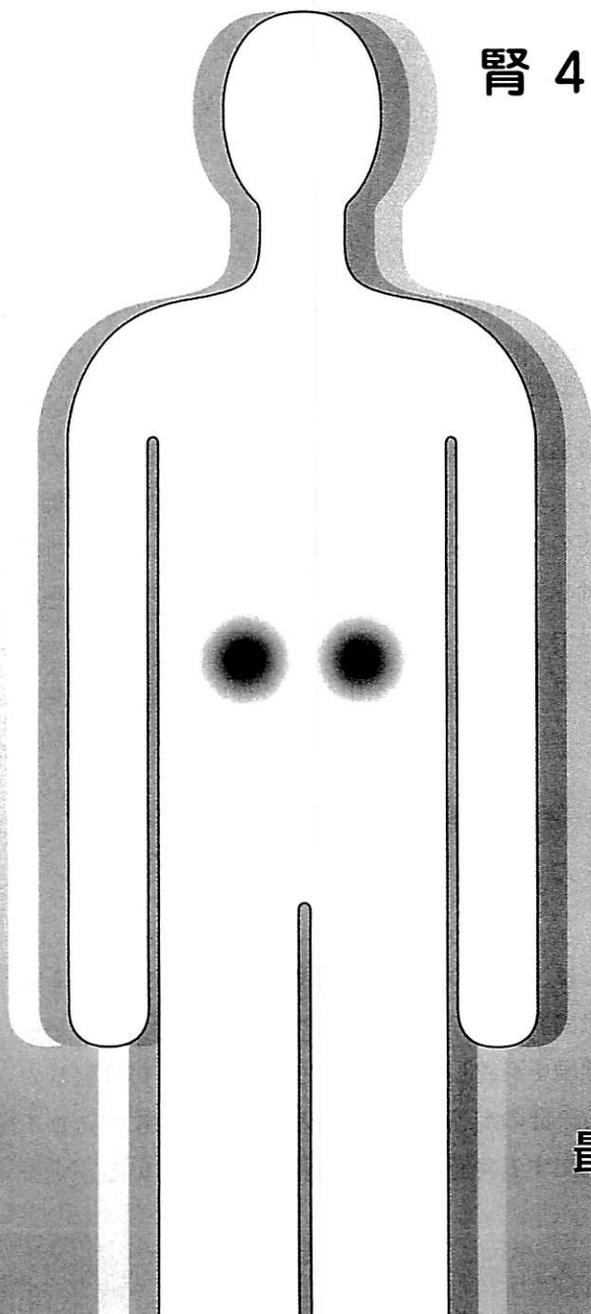
新しい診断と治療のABC 38

# 透析合併症

改訂第2版

腎 4

編集 秋葉 隆



最新医学社

## 第3章

## 診断・管理・治療

## 透析アミロイド症 1. 診断

## 要旨

透析アミロイド症は、長期透析患者に高頻度に発症し、手根管症候群、アミロイド関節症、破壊性脊椎関節症などの特徴的な臨床症状、画像検査、および病理学的所見から総合的に診断される。

## はじめに

透析アミロイド症は、長期透析患者に高頻度に発症する合併症の1つである。骨関節組織を中心に $\beta_2$ -ミクログロブリン( $\beta_2$ -MG)を前駆タンパクとするアミロイドが沈着することにより、手根管症候群、アミロイド関節症、破壊性脊椎関節症、および嚢胞性骨病変などの多彩な骨関節障害を生じ、進行すると全身の諸臓器に沈着する。透析技術の進歩により、本症の発症は減少したと報告されているが、透析患者の長期化および高齢化が進んでいることから、今なお長期透析患者の深刻な合併症の1つである。

本稿では、透析アミロイド症の診断を中心に最近の知見と合わせて概説する。

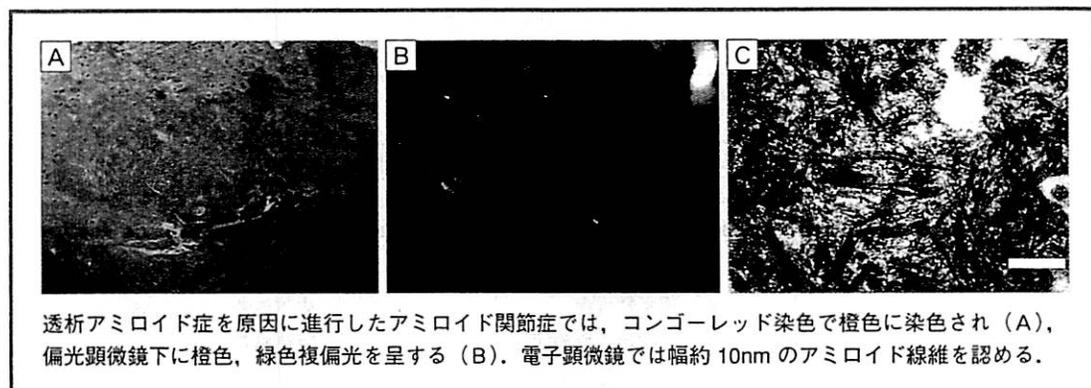
透析アミロイド症の病理学的特徴と  
発症・進展のメカニズム

## 1. 病理学的特徴

透析アミロイドーシス  
 $\beta_2$ -ミクログロブリン  
手根管症候群  
破壊性脊椎関節症  
骨嚢胞

アミロイドーシスとは、個々の疾患に特異的な前駆タンパクの全部あるいは一部が、疾患固有の病態を背景に天然構造を変化させながら重合してアミロイド線維を形成し、さまざまな組織、あるいは臓器の細胞外間質に沈着する一群の疾患の総称である。形態学的にアミロイドーシスは、以下に列記する共通の形態学的特徴を備えている。すな

図1 透析アミロイド症の病理所見



わち、① HE 染色により、エオジンに淡染する細胞外ヒアリン状無構造物質として認められる、② コンゴレッド染色で橙色に染色され、偏光顕微鏡下に橙色・緑色複偏光を呈する、③ 電子顕微鏡的には、束ねた 2 本のピアノ線をよじったようならせん構造を持つ、幅約 10 nm のアミロイド線維を認める (図 1)、④ アミロイド線維の X 線構造解析により、逆平行  $\beta$  シート構造を基本構造として認める。その中で、透析アミロイドーシスは、透析患者に発症し、 $\beta_2$ -MG を前駆タンパクとする全身性アミロイドーシスと定義されており<sup>1)</sup>、アミロイドの沈着に一致した  $\beta_2$ -MG を認める。

## 2. 発症・進展のメカニズム

透析患者では腎機能障害の進行による排泄、代謝異常により、血中  $\beta_2$ -MG 値が正常の 20 ~ 50 倍に増加する。増加した  $\beta_2$ -MG 単量体は何らかの分子との相互作用によって立体構造を変化させ、すでに存在する  $\beta_2$ -MG アミロイド線維の断端に結合することでアミロイド線維の伸長、組織への沈着が促進される。これらの反応を促進する候補分子は、これまでの研究成果から、ヘパラン硫酸などのプロテオグリカン、それを構成するヘパリンを始めとするグリコサミノグリカン、さらにアポリポタンパク E、1 型コラーゲン、遊離脂肪酸、リゾリン脂質などが考えられている<sup>2-6)</sup>。しかし、アミロイド線維が沈着した後の、下記の各病態の進展については不明な点が多い。

## 3. 透析アミロイド症の臨床病態

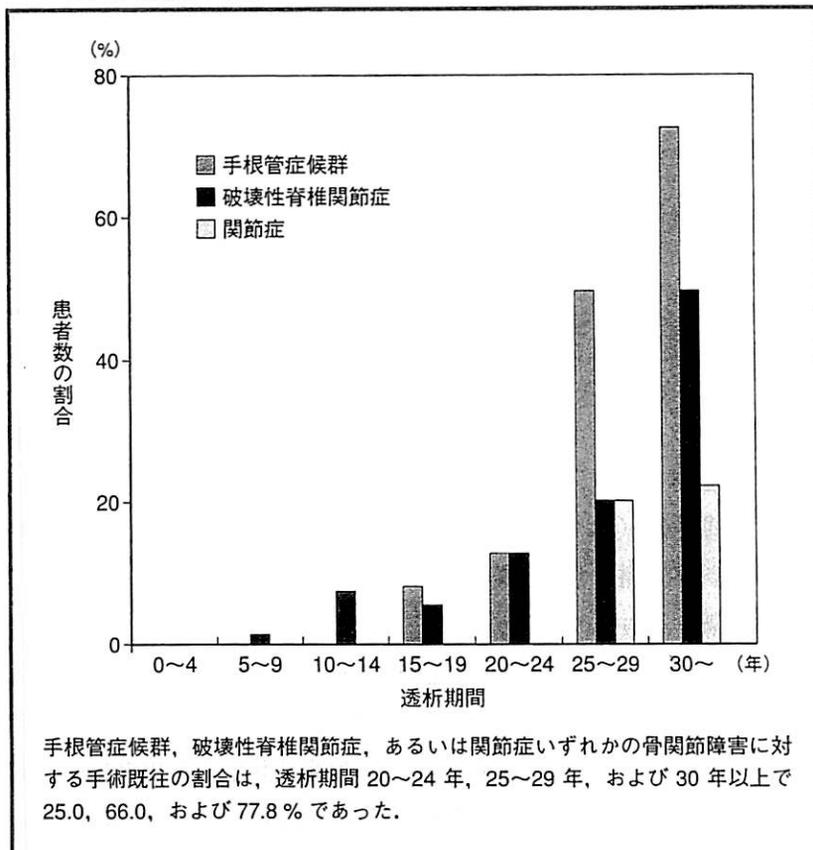
$\beta_2$ -MG を前駆タンパクとするアミロイド線維は、透析患者の骨・関節組織を中心に沈着し、進行すると血管を含めた全身の諸臓器に及

表1 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	副症状
1. 多関節痛	6. 骨折
2. 手根管症候群	7. 虚血性腸炎
3. 弾撥指	8. その他
4. 透析脊椎症 破壊性関節症 脊柱管狭窄症	皮下腫瘍 (amyloidoma) 尿路結石
5. 骨嚢胞	
【病理学的所見】	
1) 病変部より採取した組織のコンゴレッド染色陽性所見かつ偏光顕微鏡での緑色偏光所見	
2) 抗 $\beta_2$ -ミクログロブリン ( $\beta_2$ -MG) 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 1)かつ2)の病理学的所見が確認される例	
【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	

ぶ。沈着した部位により手根管症候群、破壊性脊椎関節症、アミロイド関節症などを生じ、透析アミロイド症はそれら疾患群の総称である(表1)。これらの疾患のリスクファクターは、①透析期間が長いこと、②導入時年齢が高いこと、③透析液の純度が低いこと、④low-flux膜透析器あるいは生体適合性の悪い透析膜による治療、⑤アポリポタンパクEフェノタイプ $\epsilon_4$ 遺伝子を有することなどが挙げられている<sup>7-9)</sup>。近年の傾向として、透析期間の長期化、透析導入患者の高齢化が進行している。一方で、本邦ではlow-flux膜透析器の使用はほとんどなく、透析液の純度も改善している。その中で透析期

図2 透析期間別に見た透析アミロイド症が原因と考えられる骨関節障害における手術の既往の頻度



間の長期化は透析アミロイド症の発症に最も重要であると考えられる。すなわち、横断的に透析アミロイドーシスの発症と血中  $\beta_2$ -MG 値を比較しても相関は認めないが<sup>10)</sup>、高値が長期間続くことにより体内に過剰な  $\beta_2$ -MG が蓄積し、発症を促進する可能性が考えられる<sup>11)</sup>。

新潟大学医歯学総合病院の長期透析患者における透析アミロイドーシスに関連した骨関節疾患についての調査では、手根管症候群、破壊性脊椎関節症、あるいはアミロイド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、透析期間 20~24 年、25~29 年、および 30 年以上でそれぞれ 25.0、66.0、および 77.8% と増加した (図2)<sup>12)</sup>。特に、重度の上下肢の感覚・運動障害を来す破壊性脊椎関節症は、透析期間 20~24 年、25~29 年、および 30 年以上でそれぞれ 12.5、20.0、および 50.0% に発症しており、特に透析期間 30 年以上で高頻

表2 日本透析医学会 CKD-MBD 診療ガイドライン作成委員会より提唱された透析アミロイド症関連骨症の診断と治療

- 1) 透析アミロイドーシスに伴う骨合併症は画像的手法によって診断することを推奨する\*。
- 2) 透析アミロイドーシスに伴う骨合併症の発症・進展を遅延させるためには、血液浄化療法の工夫をすることが望ましい\*\*。

\* : 脊椎 / 脊髄病変の診断には MRI の使用が有用である。

\*\* :  $\beta_2$ -ミクログロブリン ( $\beta_2$ -MG) 吸着筒を用いた直接血液吸着の併用は自他覚症状を軽減させる

度であった。

また、本邦では透析患者が年々増加する傾向にあり、2010 年末で 297,000 万人であった。また、長期透析患者も増加している<sup>13)</sup>。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% より減少していた。また透析期間別では、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%) の既往を認めた<sup>13)</sup>。以上から、経年的に透析アミロイド症が発症、あるいは重症化する症例が減少している可能性が大きいですが、依然、透析患者における主要な合併症の 1 つである。

## 透析アミロイド症の診断

### 1. 透析アミロイド症の診断基準

近年、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、『アミロイドーシス診療ガイドライン 2010』が発表された (表 1)<sup>1)</sup>。本症は病理組織学的検討から成る病理学的診断だけでなく、特徴的な臨床症状から成る臨床的診断を提案しており、病理学的診断を得られない例に対しても、診断・治療が可能となっている。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ほか、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る。病理学的所見として、コンゴレッド染色、かつ/あるいは抗  $\beta_2$ -MG 抗体陽性の病変を認めることとし、臨床的所見と合わせて臨床的診断例、臨

図3 手根管症候群の症状の部位



床的疑い例，病理学的診断例，あるいは病理学的確定診断例と分けている．いずれの診断例でも本症の治療を行うよう推奨されている．また除外診断として，変形性関節症，関節リウマチ，化膿性関節炎，痛風，偽痛風，変形性脊椎症，化膿性脊椎炎などが挙げられている．

また，本症，特に骨病変の診断は慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常（CKD-MBD）の面からも提唱されており（表

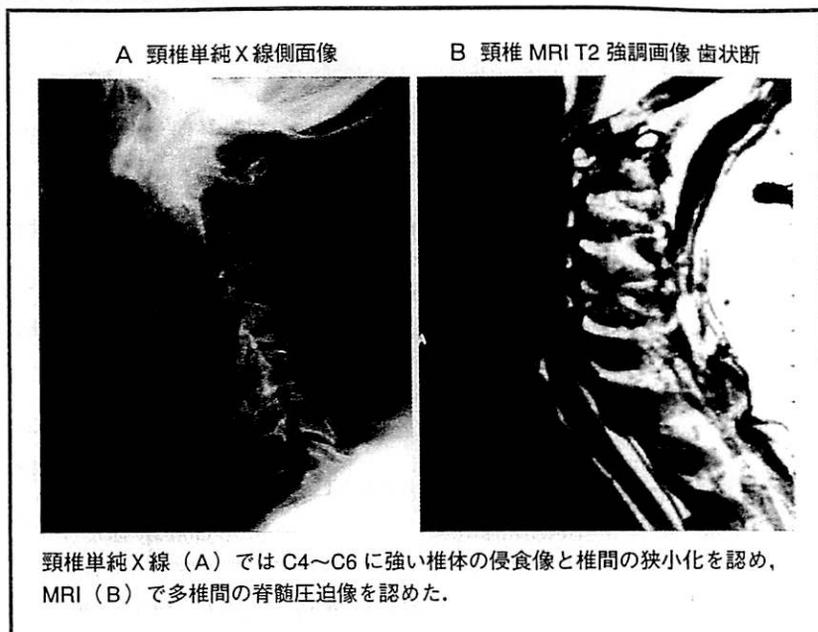
2），日本透析医学会の CKD-MBD ガイドラインワーキンググループによる『慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常診療ガイドライン』では，透析アミロイド症に伴う骨合併症の診断は画像的手法，特に，脊椎／脊髄病変の診断には MRI によって診断することを推奨されている（表2）<sup>14）</sup>．

以下に透析アミロイド症のうち，代表的な疾患の診断について述べる．

## 2. 手根管症候群

手根管症候群はアミロイド線維が手根管部の腱滑膜に沈着し，その中を通る正中神経が圧迫されることにより生じる．症状は，正中神経の支配領域である手掌の橈側，すなわち母指，示指，中指，ならびに環指橈側半分の知覚異常や疼痛が主で，進行すると筋力低下や筋萎縮が出現する（図3）．特に疼痛は，透析中や夜間に増強する傾向がある．手関節部をハンマーで叩くと手掌から手指に疼痛が起る Tinel 徴候や手関節部を強く掌屈位に保持すると疼痛が増強する Phalen 徴候が典型例で認められる．検査所見は，電気生理学的検査で正中神経伝達速度の遅延，正中・尺骨神経運動潜時差の遅延を認める．また，骨嚢胞を合併する症例も多く，骨 X 線検査で手根骨の嚢胞を認めることもある．

図4 破壊性脊椎関節症



### 3. 破壊性脊椎関節症

本症は脊椎にアミロイドが沈着し、炎症反応が起り、脊椎の破壊性病変が出現する。画像検査では脊椎X線検査で、脊椎間腔の狭小化、椎体の骨侵食や骨嚢胞、亜脱臼の所見を認める。また、進行するとMRIで脊髄病変を認める(図4)。鑑別を要する疾患は、関節リウマチ、脊椎炎、変形性脊椎症、脊椎腫瘍である。本症の好発部位はC5~C6椎間を中心とする下位頸椎であり、発症初期は無症状であることが多いが、進行すると疼痛を訴え、中には四肢麻痺に陥る症例もある。

### おわりに

透析アミロイド症の診断について概説した。長期透析患者の透析アミロイドーシスの合併頻度は依然高く、発症の予防は不十分である。今後はガイドラインの診断基準がより普及し、早期診断に努め、適切な治療が行われることが望まれる。

## 文献

- 1) 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: アミロイドーシス診療ガイドライン 2010.
- 2) Yamamoto S, et al: Glycosaminoglycans enhance the trifluoroethanol-induced extension of beta 2-microglobulin-related amyloid fibrils at a neutral pH. *J Am Soc Nephrol* 15: 126-133, 2004.
- 3) Yamaguchi I, et al: Glycosaminoglycan and proteoglycan inhibit the depolymerization of beta2-microglobulin amyloid fibrils in vitro. *Kidney Int* 64: 1080-1088, 2003.
- 4) Relini A, et al: Heparin strongly enhances the formation of beta2-microglobulin amyloid fibrils in the presence of type I collagen. *J Biol Chem* 283: 4912-4920, 2008.
- 5) Hasegawa K, et al: Growth of beta(2)-microglobulin-related amyloid fibrils by non-esterified fatty acids at a neutral pH. *Biochem J* 416: 307-315, 2008.
- 6) Ookoshi T, et al: Lysophospholipids induce the nucleation and extension of beta2-microglobulin-related amyloid fibrils at a neutral pH. *Nephrol Dial Transplant* 23: 3247-3255, 2008.
- 7) Davison AM: beta 2-microglobulin and amyloidosis: who is at risk? *Nephrol Dial Transplant* 10 (Suppl 10): 48-51, 1995.
- 8) Gejyo F, et al: Increased risk of dialysis-related amyloidosis in patients with the apolipoprotein E4 allele. *Amyloid* 4: 13-17, 1997.
- 9) Omori K, et al: Association of the MCP-1 gene polymorphism A-2518G with carpal-tunnel syndrome in hemodialysis patients. *Amyloid* 9: 175-182, 2002.
- 10) Gejyo F, et al: Serum levels of beta 2-microglobulin as a new form of amyloid protein in patients undergoing long-term hemodialysis. *N Engl J Med* 314: 585-586, 1986.
- 11) Dember LM, et al: Dialysis-related amyloidosis: late finding or hidden epidemic? *Semin Dial* 19: 105-109, 2006.
- 12) Yamamoto S, et al: Patients undergoing dialysis therapy for 30 years or more survive with serious osteoarticular disorders. *Clin Nephrol* 70: 496-502, 2008.
- 13) 日本透析医学会: 図説わが国の慢性透析療法の現況 2010年12月31日現在
- 14) 日本透析医学会: CKD-MBD 診療ガイドライン 2012年

・2012年4月刊行分より環境保護の観点から、本シリーズのカバーをなくしました。読者の皆様のご理解をお願い申し上げます。

新しい診断と治療のABC 38 / 腎4

**透析合併症** **改訂第2版**

2012年 最新医学 別冊

平成 18年 5月 25日 発行

平成 24年 4月 25日 改訂第2版

定価 5,250円 (本体 5,000円) (送料 340円)

編 集 秋 葉 隆

発行人 永 原 昇

発行所 株式会社 最新医学社

大阪市中央区道修町4丁目7-6 シオノギ道修町ビル (〒541-0045)

電話 06 (6222) 2876 FAX 06 (6233) 8318

<http://www.saishin-igaku.co.jp/>

インターネットで直接ご購入いただけます。

印刷所 土山印刷株式会社

京都市南区吉祥院向田東町14 (〒601-8308)



（社）出版者著作権管理機構 委託出版物）本誌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。

カバー・表紙デザイン/レイアウト：鈴木デザイン室