

透析アミロイドーシス関連骨症の診断と治療*

山本 卓** 風間順一郎*** 成田一衛****

はじめに

透析アミロイドーシスは CKD, 特に長期透析患者に発症する合併症であり, 進行すると骨関節障害のみでなく, 心血管系疾患の増悪にも関与する。そのため, 臨床的な対応においては CKD-MBD と共有する点が多いことから, CKD-MBD 診療ガイドラインのなかに透析アミロイドーシスの項が設けられている。本稿では CKD-MBD における透析アミロイドーシス, 特に関連骨症に関する診断と治療について概説する。

I CKD-MBD と透析アミロイドーシス

CKD-MBD は CKD 患者に発症するミネラル骨代謝異常であり, 骨折, 心血管系疾患を増悪する疾患概念である。この概念を構成する要素は検査値異常 (血中リン, カルシウム, PTH など), 骨病変, および血管石灰化であり, これらが複合して患者の骨折, 心血管系疾患, あるいは死亡率に関与していると考えられている。

一方, 透析アミロイドーシスは CKD 患者のなかでも特に長期間透析療法を継続した症例に発症する疾患である。 β_2 -ミクログロブリン (β_2 -m)

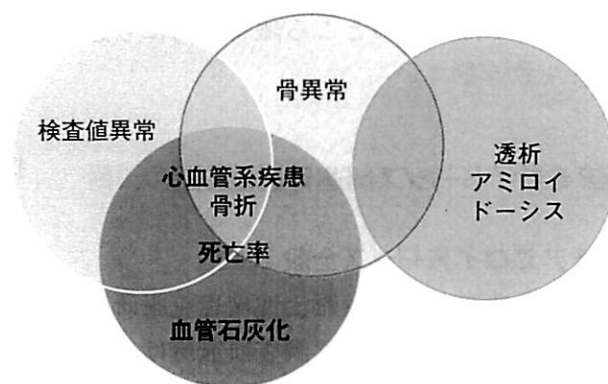


図1 CKD-MBD と透析アミロイドーシスの関連

を前駆蛋白質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, 進行すると動脈のほか, 全身の諸臓器に沈着する。

透析アミロイドーシスと CKD-MBD の関連は, 骨病変を主な共通項として (図 1), 臨床的な対応を共有することが多い。すなわち, 透析アミロイドが沈着することによって発症する関節症では関節痛や関節拘縮が誘発されるが, このようなアミロイドーシス罹患関節周囲にはしばしば骨嚢胞などの特異な炎症性溶骨性変化も観察される¹⁾。これらはピンポイントの力学的弱点となり,

* Diagnosis and treatment for osteodystrophy due to dialysis-related amyloidosis

key words: 透析アミロイドーシス, β_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

** 新潟大学大学院医歯学総合研究科腎医学医療センター YAMAMOTO Suguru, et al

*** 同 医歯学総合病院血液浄化療法部

**** 同 医歯学系腎・膠原病内科学 (第二内科)

(〒951-8510 新潟市中央区旭町通 1-757)

さらに関節拘縮のために転倒する危険も高い。以上の理由から、透析アミロイドーシス患者ではCKD-MBDによる骨病変とともに、相乗的に骨折のリスクが増すと考えられている^{2,3)}。

このように、透析アミロイドーシスとこれに引き続く骨関節症は、CKD患者の運動器障害を引き起こす危険をもつという点において、CKD-MBDと臨床的な対応の必要性を共有する。しかし病態的な観点からは、透析アミロイドーシス関連骨症自体をCKD-MBDの部分症状として分類すべきかどうかについては、今のところ識者の間にも意見の一致をみていない。

II 透析アミロイドーシス関連骨症の診断

1. 透析アミロイドーシス全般

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は、アミロイドーシス診療ガイドライン2010を発表し、そのなかの全身性アミロイドーシスの1つとして、本症に診断基準を提唱している⁴⁾。

種々のアミロイドーシスに共通し、根幹となる診断は、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もつ、幅約10nmのアミロイド線維を認める、④ アミロイド線維のX線構造解析により、逆平行 β シート構造を基本構造として認める、ことである(表1)。そのなかで、透析アミロイドーシスは透析患者に発症し、 $\beta 2$ -mを前駆蛋白質とする全身性アミロイドーシスと定義されており¹⁾、アミロイドの沈着に一致した $\beta 2$ -mを認める。

しかしながらアミロイド診療ガイドラインでは、本症は病理組織学的検討からなる病理学的診断だけでなく、特徴的な臨床症状からな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

表1 種々のアミロイドーシスに共通した病理学的診断基準

- 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もつ、幅約10nmのアミロイド線維を認める。
- ④ アミロイド線維のX線構造解析により、逆平行 β シート構造を基本構造として認める。

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得る虚血性腸炎、皮膚病変などがあげられている。病理学的所見としてコンゴレッド染色、かつ/あるいは抗 $\beta 2$ -m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(表2)。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あげられている。

以上から、透析アミロイドーシスが極度に進行した時点で整形外科的手術が行われ、そのときの病理組織学的診断と比較して、このアミロイド診療ガイドラインにより早期診断のうえ、治療が開始されることが期待される。

2. 透析アミロイドーシス関連骨症の診断

「CKD-MBD診療ガイドライン」における透析アミロイドーシス関連骨症の診断は、画像的手法によって診断することを推奨している(表3)。特にX線では明らかでない脊椎病変でもMRIによって脊髄病変を発見できることもあり、MRIの有用性が指摘されている。本症ではアミロイドが沈着した部位により、破壊性脊椎関節症、手根管症候群、骨嚢胞を有する関節症など、多彩な臨床症状を長期透析患者に呈する。そのため、透析歴

表2 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. そのほか
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 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 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	

を問わず全患者の各関節に対する一様なスクリーニングを MRI で行うことは非効率的であり、X線検査のみ行っている施設が多いのが現状である。

一方、血液生化学的手法で透析アミロイドーシス関連骨症の現状を評価、あるいは進展を予測することは困難である。長期透析における血清 β_2 -m 高値の持続・蓄積は病状の進行に不可欠であるが⁵⁾、横断的な血清 β_2 -m 値は本症の発症に関連せず⁶⁾、透析期間がやはり重要な因子となる。

以下に、透析アミロイドーシス関連骨症の代表的な疾患の診断について述べる。

表3 日本透析医学会 CKD-MBD 診療ガイドラインより提唱された透析アミロイドーシス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*¹。
- 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*²。

*¹脊椎/脊髄病変の診断には MRI の使用が有用である。

*² β_2 -ミクログロブリン吸着カラムを用いた直接血液吸着の併用は、自覚症状を軽減させる。

1) 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、そのなか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。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こるティネル (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ファレン (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、MRI で手根骨の嚢胞を認めることもある。

2) 破壊性脊椎関節症

本症は脊椎にアミロイドが沈着し、炎症反応が起こることにより脊椎の破壊性病変が出現する。一般的には透析アミロイドーシスが高度に進展した像であり、発症した患者では手根管症候群などほかのアミロイド骨症をすでに有している例が多い²⁾。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 (図 2)、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、なかには四肢麻痺に陥る症例もある。

画像検査では脊椎 X 線で、脊椎間腔の狭小化、椎体の骨浸食や骨嚢胞、亜脱臼の所見を認める。

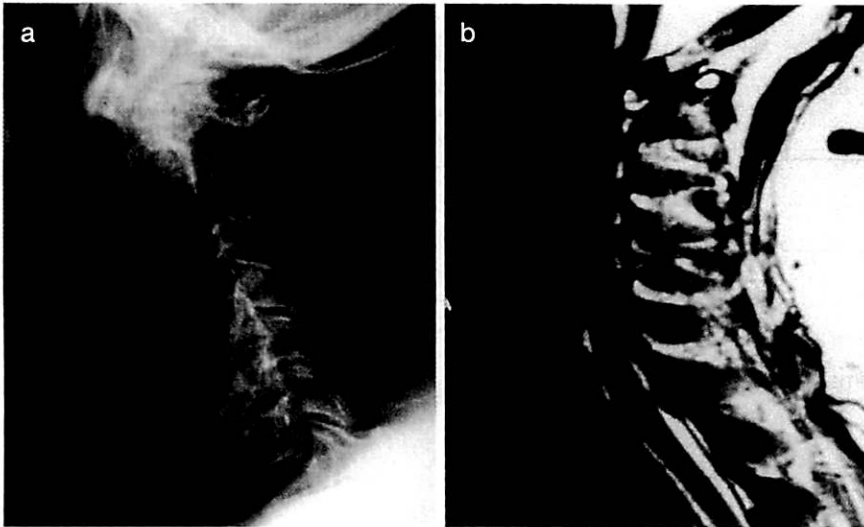


図2 破壊性脊椎関節症の画像所見
 a：頸椎単純X線側面像
 b：頸椎MRI T2強調画像歯状断
 頸椎単純X線(a)ではC4-6に強い椎体の浸食像と椎間の狭小化を認め、MRI(b)で多椎間の脊髄圧迫像を認めた。

表4 β_2 -ミクログロブリンクリアランスによる透析器の分類

I型：10 mL/min 未満
II型：10 mL/min 以上 30 mL/min 未満
III型：30 mL/min 以上 50 mL/min 未満
IV型：50 mL/min 以上 70 mL/min 未満
V型：70 mL/min 以上

またMRIで脊髄病変を明らかにでき、臨床症状の責任部位の同定に必須である(図2)。

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。

III 透析アミロイドーシス関連骨症の治療

1. 透析アミロイドーシス全般

透析アミロイドーシスの全般的な治療として、これまでの報告から透析液の清浄化、IV型/V型透析器の使用、血液濾過透析、 β_2 -m吸着カラムの併用など、血液浄化療法の工夫が主となる(表3)。

透析液水質基準では、透析用水では細菌数100 CFU/mL 未満、エンドトキシン(ET)0.050 EU/mL 未満、血液透析を行う際最低限必要な標準透析液では細菌数100 CFU/mL 未満、ET 0.050 EU/mL 未満、さらにオンライン補充液を作製する透析液をはじめ基本的にすべての血液透析療法に推奨される超純粋透析液では細菌数0.1 CFU/mL 未満、ET 0.001 EU/mL 未満(測定感度未満)が

求められている⁷⁾。また透析器は β_2 -mのクリアランスによってI~V型に分類されており(表4)⁸⁾、クリアランスの優れているIVあるいはV型透析器の使用が血清 β_2 -mの高値を防ぐ目的で勧められる。これらの透析液水準の維持、透析器の β_2 -mのクリアランスの向上は血液透析全般の管理のみならず、透析アミロイドーシスの予防につながる期待される。

実際に、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ーシス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⁸⁾。以上から経年的に透析アミロイドーシスが発症、あるいは重症化する症例が減少している可能性が大きく、その原因として透析液、透析器などの透析療法の改善が考えられる。

β_2 -m吸着カラム(リクセル[®])は、透析アミロイドーシスのため、高度の運動障害などにより日常生活が著しい制限を受けている重篤な患者が対象となり、発症後の適応となる。具体的にリクセル[®]の保険適用基準は、①手術または生検により β_2 -mによるアミロイド沈着が確認されている、②透析歴が10年以上であり、以前に手根管開放術を受けている、③画像診断により骨嚢胞像

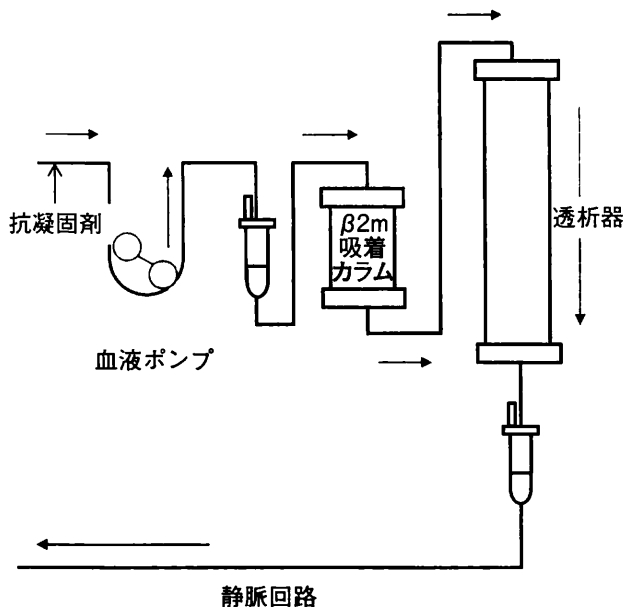


図4 β₂-ミクログロブリン吸着カラム使用の血液透析回路

β₂-ミクログロブリン吸着カラムは通常の血液透析器と直列して使用する。プライミングボリュームが増加するため血圧低下、貧血の増悪など副作用に注意する。

が認められる、のいずれも満たす場合であり、1年間の使用を限度とし、中止にて症状の再増悪を認めた場合、さらに1年間の使用が可能であり、以後それを繰り返す。カラムは充填容積が350 mLのS-35[®]と150 mLのS-15[®]の2種類があり、透析回路において透析器の前に動脈側に直列にして毎回の透析治療で用いる(図1)。

2. 透析アミロイドーシス関連骨症の治療

上述した透析アミロイドーシス全般の治療により、全身的な予防、進展の抑制を試みるが、それらに抵抗する際は、各病変部位に対する整形外科的治療が必要となる。具体的には手根管症候群に対して手根管開放術、破壊性脊椎関節症に対して椎弓切除術あるいは後方除圧固定術などが行われる。

IV ガイドラインの問題点

今回のCKD-MBD診療ガイドラインに、透析

アミロイドーシス関連骨症に関するステートメントがあることは画期的である。しかし、ガイドラインを裏付けするこれまでの臨床研究が現時点では不十分であるといわざるを得ない。原因として、早期診断が困難であることと、バイオマーカーがないことなどがあげられ、今後の課題である。また透析アミロイドは血管にも沈着し得るので、血管石灰化におけるCKD-MBDとの関連に対してもメカニズムの解明ならびにステートメントが望まれる。

■ おわりに

CKD-MBD診療ガイドラインにおける透析アミロイドーシス関連骨症の診断と治療について概説した。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が普及し、適切な治療が行われることが望まれる。

文 献

- 1) Kazama JJ, Yamamoto S, Takahashi N, et al : A beta-2 M-amyloidosis and related bone diseases. J Bone Miner Metab 24 : 182-184, 2006
- 2) Yamamoto S, Kazama JJ, Maruyama H, et al : Patients undergoing dialysis therapy for 30 years or more survive with serious osteoarticular disorders. Clin Nephrol 70 : 496-502, 2008
- 3) Yamamoto S, Kazama JJ, Narita I, et al : Recent progress in understanding dialysis-related amyloidosis. Bone 45 (Suppl 1) : S39-42, 2009
- 4) 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, 2010
- 5) Dember LM, Jaber BL : Dialysis-related amyloidosis : late finding or hidden epidemic? Semin Dial 19 : 105-109, 2006
- 6) Gejyo F, Homma N, Suzuki Y, 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
- 7) 秋葉 隆, 川西秀樹, 峰島三千男, 他 : 透析液水質基準と血液浄化器性能評価基準 2008. 透析会誌 41 : 159-167, 2008
- 8) 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, 2011

好評

腹膜透析療法 マニュアル



監修 細谷龍男 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科
編集委員 横山啓太郎/池田雅人/小倉 誠/笠井健司
重松 隆/中山昌明/花岡一成/山本裕康

定価3,570円 (本体3,400円+税5%)

新書判 2色刷 + カラー図版 312頁

ISBN978-4-88563-202-0

腹膜透析は現在約1万人の導入治療に止まっているが、医療保険点数の改訂に伴い在宅透析への優遇措置が発表されるに至り、腹膜透析・在宅血液透析への関心が高まるものと思われる。

永年培ってきた腹膜透析マニュアルに最新の情報・技術を追加収集・再編し、今後、腹膜透析へのニーズが増加すると思われる透析施設およびそのスタッフのために役立つガイドブックを企画した。また、本書がその先に考えられる腹膜透析と血液透析の併用をも視野に入れた患者導入ガイドになれば幸いである。

目次

巻頭言：腹膜透析の展望と夢

第1章 保存期患者教育

1. 保存期患者教育：血液透析、腹膜透析、腎移植
2. 基礎知識、導入基準、継続期間
(PDの利点 どのような患者がPDを選択するか)
3. QOL、経済的側面

第2章 腹膜透析用カテーテル挿入術

1. ペリトネアルアクセスの選択について
(カテーテル・出口部位・SMAP)
2. 周術期管理・コンディショニング

第3章 腹膜透析管理基準

1. PDとHD療法について
2. PD液の特徴とシステムの種類
3. 溶質除去と水分除去の仕組み
4. PD療法の処方
5. 低容量PD療法
6. PD/HD併用療法
7. PDと腹膜機能
8. PDと残存腎機能
9. 2009年版 日本透析医学会
「腹膜透析ガイドライン」(JSDTガイドライン)

10. PDと貧血

11. PDとCKD-MBD

第4章 PD療法に伴う合併症

1. 出口部感染を予防するためのカテーテルケア
2. 出口部感染・カテーテルトラブル
3. PD腹膜炎
4. 被嚢性腹膜硬化症
5. 除水不全
6. 栄養と代謝(蛋白、ビタミン、微量元素など)
7. その他の合併症：横隔膜交通症、ヘルニア

第5章 包括的腎代替療法におけるPDの役割

1. 高齢者のPD支援(一般病院)
2. 高齢者のPD支援(大学病院・基幹病院)
3. 急性血液浄化におけるPD
4. PDと腎移植
5. 特殊な症例へのPD

第6章 患者への教育

第2部 腹膜透析(PD)の将来の発展のために



東京医学社

〒101-0051 東京都千代田区神田神保町2-20-13 Y'sコーラルビル tel 03-3265-3551 fax 03-3265-2750
ご注文はURL <http://www.tokyo-igakusha.co.jp> hanbai@tokyo-igakusha.co.jp にても承ります。