

Endocrinology, Diabetology & Metabolism

内分泌・糖尿病・代謝内科®

Vol.34 No.3

特集 種々の代謝異常

糖質代謝異常と糖尿病 東京女子医科大学・糖尿病センター 佐倉 宏

脂質代謝異常と循環器疾患 大阪大学・内分泌代謝内科 山崎義光

骨代謝異常と骨密度低下 東京慈恵会医科大学・DNA医学研究所 嶋岡幸太

ルオキソニウム代謝異常症 慶応大学・生命科学総合研究支援センター 下澤伸行

甲状腺機能亢進症とアセトアミノ酸一因 京都薬科大学・病理生理学 高田和幸、坂口

結合組織脆弱疾患(Marfan症候群とEhlers-Danlos症候群) 徳州大学病院・辻佐子診療部 古庄知巳

聴覚障害 京都府立医科大学・耳鼻咽喉科 任 智美、ほか

網膜代謝異常症-Walton病 東邦大学医療センター大橋病院・小児科 清水敦子

肺動脈狭窄症 東京大学・消化器内科 三好泰征、ほか

話題

リポ多糖代謝と酸化作用 九州大学・先端融合医療リポ多糖学国際研究機関・糖脂学興産 ほか

チヌイド代謝とNASH 鳥取大学・辻候子診療学 牧田剛史

α-トコフェロール輸送蛋白質とビタミンE欠乏症 東京大学・衛生化学研究所 望月 裕か

解説

亜鉛シグナルと免疫 理化学研究所・免疫・アレルギー科学総合研究センター 山崎 哲、ほか

リン代謝とFGF23 東京大学病院・腎臓内分泌内科 福本誠二

透析アミロイドーシス 新潟大学・腎医学医療センター 山本 卓、ほか

Mar. 2012

科学評論社



解説

透析アミロイドーシス*

山本 卓** 丸山 弘樹**
 風間 順一郎*** 成田 一衛****

Key Words : dialysis-related amyloidosis, β_2 -microglobulin, hemodialysis

はじめに

アミロイドーシスは、種々の病的環境を背景に前駆蛋白質が重合し、沈着することにより臓器、組織障害をひき起こす一連の疾患群の総称である。その中で透析アミロイドーシスは、長期透析患者に高頻度に発症する合併症の一つである。透析患者の骨関節組織を中心に β_2 -ミクログロブリン(β_2 -m)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、進行すると全身の諸臓器に沈着しうる。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する期待もあるが、本邦では、透析患者の長期化および高齢化が進んでいることから、本症は今なお長期透析患者の深刻な合併症の一つである。

本稿では透析アミロイドーシスの成因、臨床病態ならびに治療について最近の知見と合わせて概説する。

アミロイドーシスの一般的な特徴

アミロイドーシスは、個々の疾患に特異的な前駆蛋白質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

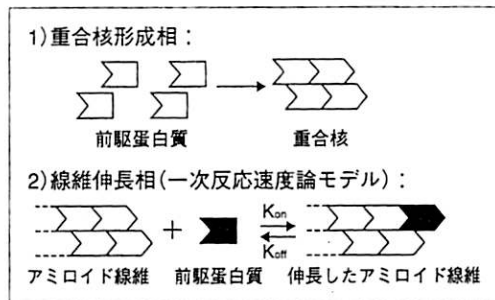


図1 アミロイド線維形成の重合核依存性重合モデル (文献¹⁾より引用改変)

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。一般に、沈着したアミロイド線維は肝脾腫などの臓器腫大をひき起こすのみならず、肝不全、腎不全などの臓器障害をひき起こす。

アミロイド線維形成・伸長反応を説明するモデルとして重合核依存性重合モデルが提唱されている(図1)¹⁾。このモデルは、前駆蛋白質からの重合核形成過程、および線維伸長過程の2つの過程から構成される。重合核形成過程は熱力学的には起こりにくい反応であり、線維形成の律速段階となっている。一方、線維伸長過程は熱力学的に起こりやすく、重合核あるいはすでに存在する線維断端に、前駆蛋白質が立体構造

* Dialysis-related amyloidosis.

** Suguru YAMAMOTO, M.D., Ph.D. & Hiroki MARUYAMA, M.D., Ph.D.: 新潟大学大学院医歯学総合研究科腎医学医療センター(〒951-8510 新潟県新潟市中央区旭町通1-757); Department of Nephroscience, Niigata University Graduate School of Medicine and Dental Science, Niigata 951-8510, JAPAN

*** Junichiro J KAZAMA, M.D., Ph.D.: 新潟大学医歯学総合病院血液浄化療法部

**** Ichiei NARITA, M.D., Ph.D.: 新潟大学大学院医歯学総合研究科腎・膠原病内科学(第二内科)

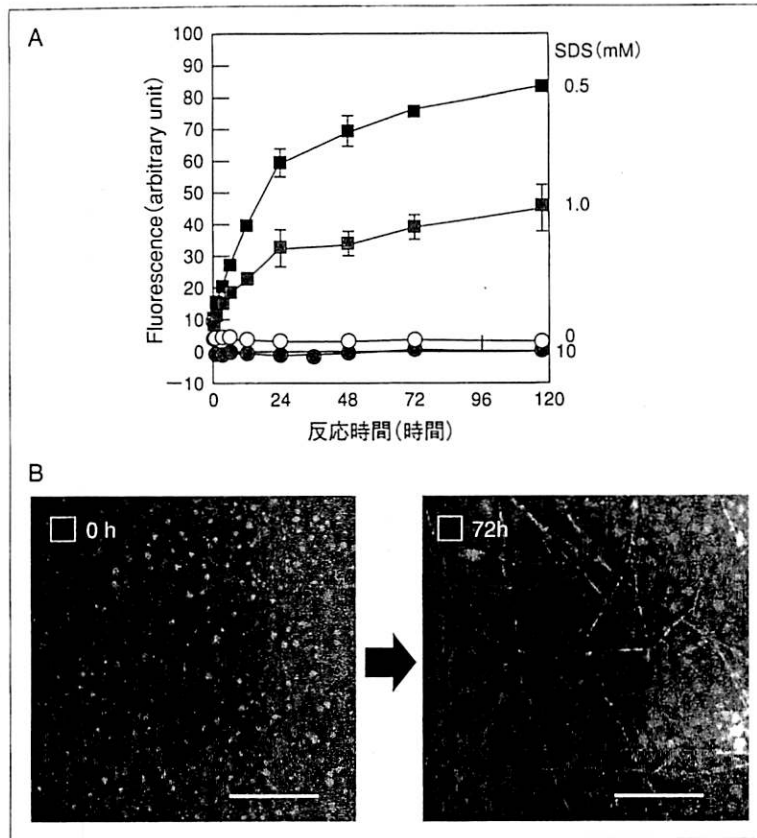


図2 中性pHでの β_2 -mアミロイド線維伸長反応におけるSDSの促進効果
 A: 超音波破碎した $30\mu\text{g/ml}$ β_2 -mアミロイド線維, $25\mu\text{M}$ β_2 -mモノマーを含む反応溶液に0~10mM SDSをそれぞれ添加し, pH7.5, 37°Cでインキュベートし, チオフラビンT蛍光値でアミロイド線維量を測定した. 臨界ミセル濃度周囲のSDS(0.5, 1.0mM)はアミロイド線維伸長反応を促進し, SDSを添加しない, あるいは高濃度のSDS(10mM)はアミロイド線維脱重合反応を促進した. B: 上記反応で0.5mM SDSを用いた反応溶液を電子顕微鏡で観察するとアミロイド線維の伸長を認めた. 基準線は250nm. (文献²⁾より引用改変)

を変化させながら次々に結合することにより速やかに進行する. そして, その線維伸長反応は, 一次反応速度論モデルに従うことが知られている.

また, 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. すなわち, ①HE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螺旋構造を持つ, 幅約10nmのアミロイド線維を認める(図2), 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²⁾.

最近の研究の進歩により, それぞれのヒトアミロイドーシスに特異的な32種類の前駆蛋白質が同定されている³⁾. 現在の分類はこれら前駆蛋白質の種類を基本としているが, 治療方針の決定, 予後の判定などの臨床的要素も加味し, まず大きく全身性および局所性に分け, さらにそれぞれの項目を, 基礎疾患および前駆蛋白質の種類を1組にして細分類している³⁾. その中で, 透析アミロイドーシスは透析患者に発症し, β_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いる³⁾.

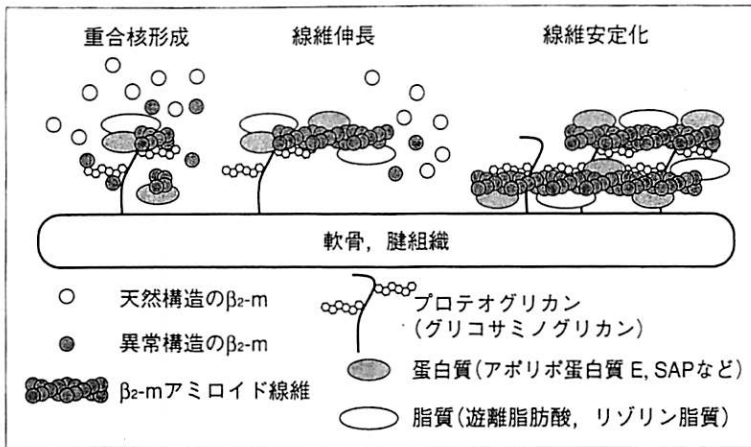


図3 生体内 β_2 -mアミロイド線維形成・沈着における分子間相互作用モデル
血液透析患者で著しく増加する β_2 -mは血中、あるいは関節軟骨、腱組織などに存在するさまざまな生体分子と相互作用する。結果、 β_2 -mの立体構造が変化し、重合核依存性重合モデルに従ってアミロイド線維を形成、組織に沈着する。形成したアミロイド線維にさまざまな生体分子が結合することにより線維構造を安定化させ、組織への沈着を促進する。(文献¹⁾より引用改変)

透析アミロイドーシスの 発症・進展のメカニズム

1. β_2 -m関連アミロイド線維の形成、伸長反応
生体内でアミロイド線維がどのように産生されているのかは、不明な点が多い。 β_2 -mアミロイド線維の形成のモデルとして、試験管内 β_2 -mアミロイド線維伸長反応を用いて疾患の発症・進展のメカニズムを解明しようとする研究が進んでいる。

試験管内 β_2 -mアミロイド線維伸長反応は、pH2.5~3.5と著しい酸性域¹⁾、あるいは中性pHに低濃度のトリフルオロエタノール(TFE)⁵⁾あるいはドデシル硫酸ナトリウム(SDS)⁶⁾を添加すると促進される(図2)。これらの反応を促進するためには、 β_2 -mモノマーがそれぞれの環境下で適度な立体構造を変化させることで可能となる。立体構造が変化した β_2 -mモノマーがすでに存在する線維断端に結合し、さらに他の分子間相互作用により線維構造を安定化させることにより、線維伸長反応がさらに促進されると考えられる(図3)¹⁾。それらを促進する候補分子として、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はじめとするグリコサミノグリカン、さらにアポリポ蛋白質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^{6)~10)}。以上の候補は試験管内アミロイド線維伸長反応の結果から列挙されたものであり、今後はそれらの候補分子と実際の病変部位の関連を解析する必要がある。

2. 生体内における β_2 -mモノマーの中間体

前述したように長期透析に伴う β_2 -mの蓄積が本症発症の原因の一つと考えられるが、アミロイド線維形成・伸長反応において β_2 -mモノマーの立体構造の変化が重要である。近年、透析患者において、立体構造が正常な β_2 -mのほか、一部変化した β_2 -mの存在が注目されている。Corlinらは透析患者血清で Δ K58- β_2 -mが増加していることを報告した²⁾。一方、Ujiらはキャピラリー電気泳動で透析患者血清を検討し、正常 β_2 -mのほか中間体 β_2 -mの存在を同定した¹¹⁾。正常 β_2 -mは血液透析療法の前後で、全例血中濃度が減少するのに対し、中間体 β_2 -mの減少は一定でなく、これらの組織との親和性の強さが示唆された。これら中間体 β_2 -mの本症発症・進展における意義の詳細についてはいまだ不明な点が多いが、大きく関与している可能性があり今後の検討が待たれる。

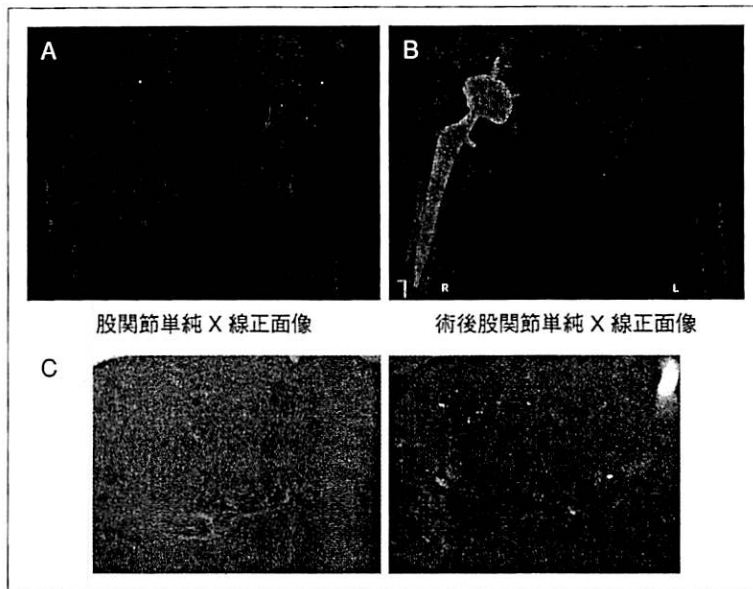


図4 股関節におけるアミロイド関節症

68歳男性，透析歴34年で右股関節痛，歩行障害が増悪し，X線画像上，重度の関節症性変化を認めた(A)．人工股関節全置換術を施行され(B)，症状は軽快した．手術時に採取された軟部組織にCongo red染色陽性のアミロイドの沈着を認めた(C)．

透析アミロイドーシスの臨床病態

1. リスクファクター

透析アミロイドーシス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ipoprotein E4遺伝子を有することなどがあげられているが^{12)~14)}，その発症機構についてはまだ十分に解明されていない．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．本症の前駆蛋白質である血中 β_2 -m値は透析患者では健常者と比較して高値を示し，透析期間の長期化は透析アミロイドーシスの発症に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 β_2 -m値を比較しても相関は認めないが¹⁵⁾，高値が長期間続くことにより体内に β_2 -mが蓄積し，発症を促進する可能性が考えられる¹⁶⁾．

2. 臨床病態

透析アミロイドーシスは長期透析患者に β_2 -mアミロイドが形成・伸長そして沈着し，部位により手根管症候群，アミロイド関節症(図4)，破壊性脊椎関節症(図5)，および嚢胞性骨病変などそれぞれの症状を呈する．手根管症候群は手根管内の滑膜を中心に β_2 -mアミロイドが沈着することにより，同部を走行する正中神経が圧迫され，手指の感覚障害，運動障害をきたす．破壊性脊椎関節症は脊椎領域に β_2 -mアミロイドが沈着することにより，脊椎間腔の狭小化，椎体の骨侵食や骨嚢胞，亜脱臼を生じ，進行するとMRIで脊髄病変を認める．好発部位はC5-C6椎間を中心とする下位頸椎であり(図5)，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．嚢胞性骨病変は，手根骨，大腿骨などにおいて骨嚢胞を形成し，周囲に β_2 -mアミロイドを沈着を認め，骨折する危険が高くなる．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)³⁾．本症は病理組織学的検討からなる

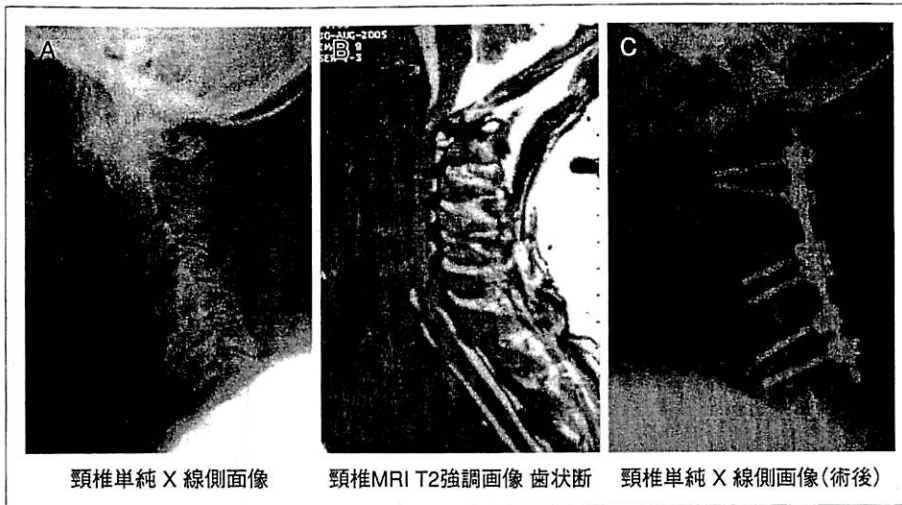


図 5 頸椎破壊性脊椎関節症(DSA)

63歳男性，透析歴27年で手指の巧緻性障害，歩行障害が出現，増悪した．頸椎単純 X 線(A)ではC4～6に強い椎体の侵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．頸椎後方除圧固定術が施行され(C)，症状は軽快した．また，手術時の骨軟部組織にアミロイドの沈着を認めた(C：Congo red染色)．

表 1 透析アミロイドーシスの診断基準

	主要症状	副症状
臨床的所見	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 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 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	

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。

本邦では透析患者が年々増加する傾向にあり，2010年では29.7万人に上り，また，長期透析患者も増加している¹⁷⁾．長期透析患者にとって骨関節障害によるQOLならびにADLの低下は深刻であ

り、特に透析アミロイドーシスを原因とする場合が多い¹⁸⁾¹⁹⁾。2010年に報告された全国の透析アミロイドーシスの調査では手根管症候群の手術歴は過去と比較して減少傾向にあったが、透析期間20~25年間で23.2%、25年間以上で51.5%の既往を認めた¹⁷⁾。また、われわれは当院の透析アミロイドーシスに関連した手根管症候群、破壊性脊椎関節症、あるいは関節症について調査した。透析歴20~24年、25~29年ならびに30年以上の超長期透析患者の特徴、特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6)¹⁸⁾。特に上下肢の感覚・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%であり、特に透析期間30年以上で高頻度であった。透析期間30年以上の超長期透析患者の透析導入時年齢は27.3±8.0歳と若年であり、長期透析患者の本症の合併は、透析導入時年齢よりもむしろ透析期間の長期化と過去のlow-flux膜透析器による治療が主な原因と考えられた。

透析アミロイドーシスの治療と対策

透析アミロイドーシスの治療と予防は、アミロイドの沈着が進行しないようにすること、ならびに症状を軽減することに大別される。前者に対して、血液透析での β_2 -m除去効率の改善と透析によって生じる炎症反応の軽減があげられる。具体的には、生体適合性の良いhigh-flux膜透析器の使用や純度の高い透析液の使用が勧められる。さらに、血液透析と比較して、血液濾過や血液透析濾過、あるいは β_2 -mを選択的に吸着するカラムの使用は血中 β_2 -m濃度を低下させ症状を軽減する²⁰⁾。後者に対して、非ステロイド性消炎鎮痛薬を使用し、効果が不十分であれば、少量ステロイド薬の使用が有効であるが、長期使用による副作用の問題もあり、特に高齢者での使用は短期間に限定するべきである。重症の場合、部位と症状により整形外科的手術の適応を考慮する。

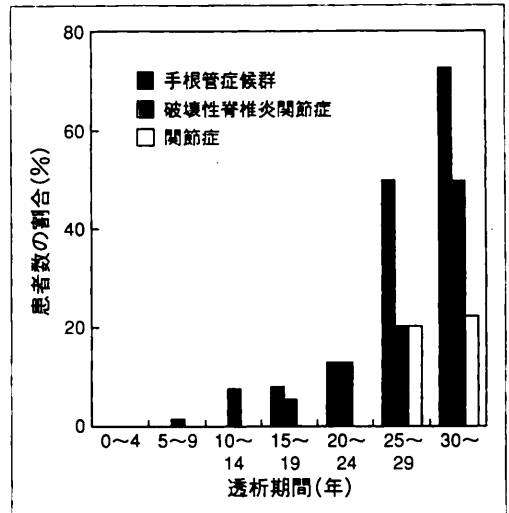


図6 透析期間別にみた骨関節障害における手術の既往の頻度

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透析期間20~24年、25~29年、および30年以上で25.0、66.0、および77.8%であった。いずれの疾患も透析期間の長期化に伴って頻度が増加した。

また、リハビリテーションを積極的に行うことにより長期透析におけるADLおよびQOLの向上が期待できる。以下に各治療における効果の検討について概説する。

1. 血液透析、血液透析濾過

前述の発症のリスクファクターから考えられる対策として、血液透析におけるhigh-flux透析器による治療、透析液の純化があげられ効果が示されている²¹⁾。また、血液透析濾過(HDF)の効果も報告されている²⁰⁾。Küchleら²¹⁾は、high-flux膜の透析アミロイドーシス発症の抑制効果について検討しpolysulfone high-flux膜使用群はlow-flux膜群と比較して、手根管症候群、骨嚢胞、関節症の発症の抑制と β_2 -m値の低下を認めた。Wizemannら²²⁾は、on-line HDF施行による β_2 -m値について検討し、HDF施行グループの透析前血清 β_2 -m値は有意に減少した。また、エンドトキシンレベルの低い超純粋透析液は血清 β_2 -m値、ペントシジン値、CRP、IL-6を改善した²³⁾。

2. β_2 -m吸着カラム

透析アミロイドーシスのアフエレス治療として現在実用化されているものは β_2 -m吸着カラム

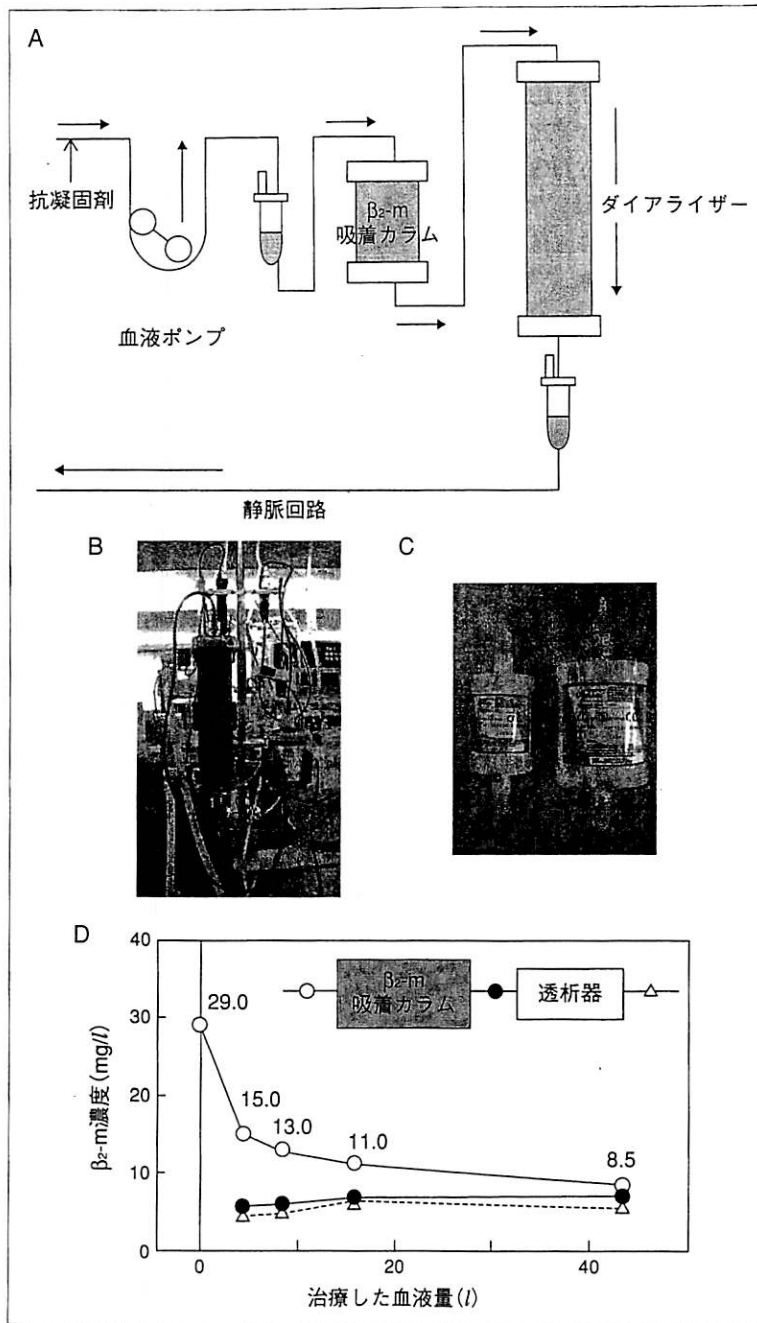


図7 β_2 -m吸着カラム(リクセル®)を使用する際の回路(A)とその実際(B) C:リクセルS-15(左)またはS-35(右)を血液透析の回路において、通常のダイアライザーに直列して接続する。D: β_2 -m吸着カラムを併用した血液透析における血中 β_2 -m濃度の経時的变化。○: β_2 -m吸着カラム入口, ●: β_2 -m吸着カラム出口, △:透析器出口。(文献²⁴⁾より引用改変)

(リクセル®)である。この吸着器はポリカーボネート製(S-35)あるいはポリプロピレン製(S-15)カラ

ムにヘキサデシル基をリガンドとして、共有結合で球形セルロースヒドロゲルに固定した粒子

直径約460 μ mの吸着体が充填されている。リガンドと β_2 -mの吸着は疎水性相互作用により起こる。その選択性は比較的高いが、分子量が20,000~30,000以下の血漿中の物質が細孔径内に侵入可能であるため、ミオグロビン、リゾチーム、インシュリン、あるいはIL-1 α をはじめとする各種サイトカインも β_2 -mより弱いが吸着性があることが明らかにされている¹²⁾。 β_2 -m吸着カラムは、透析回路において透析器の前に動脈側に直列にして用いる(図7)²⁴⁾。リクセル[®]の保険適用基準は、(a)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、(b)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、(c)画像診断により骨嚢胞像が認められる、のいずれも満たす場合であるため、基本的に発症後の症状緩和と進展予防が治療の目的となっている。

透析アミロイドーシスに対する β_2 -m吸着カラムの効果は本邦からの報告がほとんどである^{25)~27)}。これらの報告で β_2 -mの減少に関する効果を、除去率、除去量、 β_2 -m値で評価している。その結果、 β_2 -m除去率は60.0~78.9%、除去量は1回の治療につき157~300mg、治療後の β_2 -m値は6.8~13.5mg/lといずれも β_2 -mの減少に関する効果が示されている(図7)。また、透析アミロイドーシスの臨床症状に関する効果として、関節痛、関節可動域、ADLなどで評価され、いずれも β_2 -m吸着カラムを用いた治療による効果が示されている。また、X線上、骨嚢胞が軽快した例も示されている²⁷⁾。

3. その他の腎代替療法

腹膜透析では、血液透析で透析アミロイドーシスの発症に有意差がないという報告が多い²⁸⁾。腎移植に関してMourad^ら²⁴⁾は、透析アミロイドーシスと診断された透析患者で腎移植を受けた17例について後ろ向きに検討し、腎移植後、肩関節症、 β_2 -m値は改善したが、骨嚢胞は変化しなかった。

4. 内科的治療

軽度の疼痛に関してはNSAIDsの使用など一般的な関節痛に準じた治療を行うことが多いが、治療抵抗例に対してはステロイド薬の使用が行われる。ステロイド薬は透析アミロイドーシスにおける関節痛の臨床症状に対する効果がある²⁹⁾。

透析アミロイドーシス発症40例に対し、プレドニゾン15mg隔日または連日2か月間使用し、87%の症例で関節痛に有効であった。透析アミロイドーシスによる関節痛に対し、実際、少量のステロイド薬を使用する例は稀ではないが臨床研究の報告はいまだ少なく、副作用の懸念もあり短期間の使用にとどめ、外科的治療を検討するべきである。

おわりに

透析アミロイドーシスについて概説した。試験管内アミロイド線維形成・伸長反応などからみる基礎実験の成果は、生体内における透析アミロイドーシスの発症の機序解明に確実に近づいているが、実際の生体で起こっている現象についての解明は不十分である。さらに、アミロイドが沈着した後、破壊性脊椎関節症や嚢胞性骨病変など、それぞれの部位に特徴的な病変をきたす機序は不明な点が多い。また、臨床病態をみると長期透析患者の透析アミロイドーシスの合併頻度は高く、発症の予防は不十分である。今後、透析アミロイドーシスの発症のみならず進行に関する機序が解明され、将来新たな治療ならびに予防法の開発に繋がることを期待する。

文 献

- 1) Naiki H, Nagai Y. Molecular pathogenesis of protein misfolding diseases : pathological molecular environments versus quality control systems against misfolded proteins. *J Biochem* 2009 ; 146 : 751.
- 2) Corlin DB, Sen JW, Ladefoged S, et al. Quantification of cleaved beta2-microglobulin in serum from patients undergoing chronic hemodialysis. *Clin Chem* 2005 ; 51 : 1177.
- 3) 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.
- 4) Yamaguchi I, Hasegawa K, Naiki H, et al. Extension of A beta2M amyloid fibrils with recombinant human beta2-microglobulin. *Amyloid* 2001 ; 8 : 30.
- 5) Yamamoto S, Yamaguchi I, Hasegawa K, et al. Gly-

- cosaminoglycans enhance the trifluoroethanol-induced extension of beta 2-microglobulin-related amyloid fibrils at a neutral pH. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15 : 126.
- 6) Yamamoto S, Hasegawa K, Yamaguchi I, et al. Low concentrations of sodium dodecyl sulfate induce the extension of beta 2-microglobulin-related amyloid fibrils at a neutral pH. *Biochemistry* 2004 ; 43 : 11075.
 - 7) Yamaguchi I, Suda H, Tsuzuike N, et al. Glycosaminoglycan and proteoglycan inhibit the depolymerization of beta2-microglobulin amyloid fibrils in vitro. *Kidney Int* 2003 ; 64 : 1080.
 - 8) Relini A, De Stefano S, Torrasa S, et al. Heparin strongly enhances the formation of beta2-microglobulin amyloid fibrils in the presence of type I collagen. *J Biol Chem* 2008 ; 283 : 4912.
 - 9) Hasegawa K, Tsutsumi-Yasuhara S, Ookoshi T, et al. Growth of beta(2)-microglobulin-related amyloid fibrils by non-esterified fatty acids at a neutral pH. *Biochem J* 2008 ; 416 : 307.
 - 10) Ookoshi T, Hasegawa K, Ohhashi Y, et al. Lyso-phospholipids induce the nucleation and extension of beta2-microglobulin-related amyloid fibrils at a neutral pH. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ; 23 : 3247.
 - 11) Uji Y, Motomiya Y, Ando Y. A circulating beta 2-microglobulin intermediate in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2009 ; 111 : c173.
 - 12) Davison AM. beta 2-microglobulin and amyloidosis : who is at risk? *Nephrol Dial Transplant* 1995 ; 10 Suppl 10 : 48.
 - 13) Gejyo F, Suzuki S, Kimura H, et al. Increased risk of dialysis-related amyloidosis in patients with the apolipoprotein E4 allele. *Amyloid* 1997 ; 4 : 13.
 - 14) Omori K, Kazama JJ, Song J, et al. Association of the MCP-1 gene polymorphism A-2518G with carpal-tunnel syndrome in hemodialysis patients. *Amyloid* 2002 ; 9 : 175.
 - 15) Gejyo F, Homma N, Suzuki Y, Arakawa M. Serum levels of beta 2-microglobulin as a new form of amyloid protein in patients undergoing long-term hemodialysis. *N Engl J Med* 1986 ; 314 : 585.
 - 16) Dember LM, Jaber BL. Dialysis-related amyloidosis : late finding or hidden epidemic? *Semin Dial* 2006 ; 19 : 105.
 - 17) 日本透析医学会統計調査委員会. 図説わが国の慢性透析療法の現況2010年12月31日現在. 東京 : 日本透析医学会 ; 2011.
 - 18) Yamamoto S, Kazama JJ, Maruyama H, et al. Patients undergoing dialysis therapy for 30 years or more survive with serious osteoarticular disorders. *Clin Nephrol* 2008 ; 70 : 496.
 - 19) Otsubo S, Kimata N, Okutsu I, et al. Characteristics of dialysis-related amyloidosis in patients on haemodialysis therapy for more than 30 years. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 1593.
 - 20) Nakai S, Iseki K, Tabei K, et al. Outcomes of hemodiafiltration based on Japanese dialysis patient registry. *Am J Kidney Dis* 2001 ; 38 : S212.
 - 21) Kuchle C, Fricke H, Held E, Schiffel H. High-flux hemodialysis postpones clinical manifestation of dialysis-related amyloidosis. *Am J Kidney Dis* 2001 ; 38(4 Suppl 1) : S212.
 - 22) Wizemann V, Lotz C, Techert F, Uthoff S. On-line haemodiafiltration versus low-flux haemodialysis. A prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 2000 ; 15 Suppl 1 : 43.
 - 23) Furuya R, Kumagai H, Takahashi M, et al. Ultrapure dialysate reduces plasma levels of beta2-microglobulin and pentosidine in hemodialysis patients. *Blood Purif* 2005 ; 23 : 311.
 - 24) Mourad G, Argiles A. Renal transplantation relieves the symptoms but does not reverse beta 2-microglobulin amyloidosis. *J Am Soc Nephrol* 1996 ; 7 : 798.
 - 25) Gejyo F, Homma N, Hasegawa S, Arakawa M. A new therapeutic approach to dialysis amyloidosis : intensive removal of beta 2-microglobulin with adsorbent column. *Artif Organs* 1993 ; 17 : 240.
 - 26) Gejyo F, Kawaguchi Y, Hara S, et al. Arresting dialysis-related amyloidosis : a prospective multicenter controlled trial of direct hemoperfusion with a beta2-microglobulin adsorption column. *Artif Organs* 2004 ; 28 : 371.

- 27) Homma N, Gejyo F, Hasegawa S, et al. Effects of a new adsorbent column for removing beta-2-microglobulin from circulating blood of dialysis patients. *Contrib Nephrol* 1995 ; 112 : 164.
- 28) Jadoul M, Garbar C, Vanholder R, et al. Prevalence of histological beta2-microglobulin amyloidosis in CAPD patients compared with hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998 ; 54 : 956.
- 29) 下条文武, 木村秀樹, 川口良人. 透析アミロイド症に対する少量ステロイド治療の現況. *透析会誌* 1998 ; 31 : 73.

* * *