

## わが国の透析アミロイド症に対する $\beta_2$ M吸着カラム治療の有効性に関する多施設調査\*

下条文武<sup>\*1</sup> 天野 泉<sup>\*2</sup> 安藤哲郎<sup>\*3</sup> 石田真理<sup>\*4</sup> 大林誠一<sup>\*5</sup>  
 小川洋史<sup>\*6</sup> 小野利彦<sup>\*7</sup> 神應 裕<sup>\*8</sup> 北岡建樹<sup>\*9</sup> 久木田和丘<sup>\*10</sup>  
 栗原 怜<sup>\*11</sup> 佐藤元美<sup>\*12</sup> 申 曾洙<sup>\*13</sup> 鈴木正司<sup>\*14</sup> 高橋 進<sup>\*15</sup>  
 田熊淑男<sup>\*16</sup> 武本佳昭<sup>\*17</sup> 中澤了一<sup>\*18</sup> 中西 健<sup>\*19</sup> 中村秀敏<sup>\*20</sup>  
 原 茂子<sup>\*21</sup> 平松 信<sup>\*22</sup> 古谷隆一<sup>\*23</sup> 政金生人<sup>\*24</sup> 土田健司<sup>\*25</sup>  
 本宮康樹<sup>\*26</sup> 森田弘之<sup>\*27</sup> 山縣邦弘<sup>\*28</sup> 吉矢邦彦<sup>\*29</sup> 山川智之<sup>\*30</sup>  
 ( $\beta_2$ M吸着除去療法懇話会)

### はじめに

1985年、透析アミロイド症(DRA)を引き起こす原因物質が $\beta_2$ -ミクログロブリン( $\beta_2$ M)であることが明らかにされた<sup>1)</sup>。全身の有核細胞で産生される $\beta_2$ Mは健康人では腎臓で代謝されるが、腎臓の代謝機能に障害がある血液透析(HD)患者では $\beta_2$ Mが過剰に蓄積し、アミロイド線維に変化して骨、関節や軟部組織に沈着する。アミロイド線維はさらにadvanced glycation end-products (AGEs)修飾を受け、局所でのマクロファージの浸潤、サイトカイン、ケモカインの産生を惹起する<sup>2~6)</sup>。その結果、手根管症候群、骨嚢胞、破壊性脊椎症などDRAと呼ばれる種々の骨・関節合併症を引き起こし、日常生活活動(ADL)の悪化をもたらす<sup>7~10)</sup>。

リクセル<sup>TM</sup>は、DRA患者の血中 $\beta_2$ Mを選択的に吸着除去するカラムとして開発され、1996年からわが国

において臨床治療に導入された。リクセル治療はDRA患者の症状の軽減と悪化防止を目的として、HD回路のダイアライザ上流側にリクセルを直列に連結して透析を行う継続的な治療法である。

リクセル治療の効果として、2年間の治療で、通常のHDでのDRAの悪化抑制、ADLの改善、関節痛、こわばりの軽減、骨嚢胞の進展抑制などが報告されている<sup>11,12)</sup>。また、1年間の治療で血中 $\beta_2$ M濃度の低下、関節痛のVASスコアとADLの改善、夜間覚醒回数の低下、手根管症候群に伴う正中神経終末潜時の正常化、およびピンチ力の増加が報告されている<sup>13)</sup>。しかし、これまでの報告は、治療観察期間が比較的短い疫学調査やダイアライザが限定された比較的少数症例の研究であり、DRA症状の多様性や使用されるHD膜の多様性を考慮した多数症例についての検討はいまだなされていない。

本報告は、明確な基準によりDRAと診断された患

\* A multicenter survey on the effects of treatment using  $\beta_2$ -microglobulin adsorption column in patients with dialysis-related amyloidosis in Japan

key words :  $\beta_2$ -ミクログロブリン, 透析アミロイド症, リクセル, 多施設調査

\*1 新潟大学 Gejyo Fumitake, et al

[〒951-8510 新潟市中央区旭町通 1-757]

\*2 名古屋バスキュラー天野記念診療所 \*3 日高病院 \*4 北彩都病院 \*5 キナシ大林病院 \*6 新生会第一病院 \*7 桃仁会病院 \*8 神應透析クリニック \*9 望星病院 \*10 札幌北楡病院 \*11 さいたまつきの森クリニック \*12 社会保険中京病院 \*13 元町HDクリニック \*14 信楽園病院 \*15 日本大学大学院 \*16 仙台社会保険病院 \*17 大阪市立大学医学部 \*18 東葛クリニック松戸 \*19 兵庫医科大学 \*20 小倉第一病院 \*21 虎の門病院 \*22 岡山済生会総合病院 \*23 磐田市立総合病院 \*24 矢吹嶋クリニック \*25 川島病院 \*26 翠悠会診療所 \*27 森田シャントアミロイド治療クリニック \*28 筑波大学 \*29 原泌尿器科病院 \*30 白鷺病院

者とその主治医を対象としてリクセル治療の有効性を明らかにする目的で、わが国で実施された最初の全国規模の多数症例のアンケート調査結果をまとめたものである。

## 対象・方法

本調査は $\beta_2$ M吸着除去療法懇話会が2007年12月～2008年4月の間に実施した。調査対象は、リクセル治療の保険適用基準を満たし、リクセル治療開始から調査時まで9カ月以上を経過しているDRA患者(実際の最長治療歴は14年)とその主治医・担当医であった。対象としたリクセル治療患者のすべてが、次の3条件(a, b, c)のすべてを満たしていた。(a)手術または生検によって得られた組織試料でコンゴレッド染色と免疫染色により $\beta_2$ Mからなるアミロイドの沈着が確認されている。(b)HD歴が10年あるいはそれ以上で、手根管開放術を受けた既往がある。(c)画像診断により骨嚢胞像が認められる。

調査票はリクセル治療の経験を有するわが国内の928施設に郵送された。調査票は、患者背景、およびリクセル治療開始前と現在の病態の変化を調べるための患者とその主治医への主にQOLに関する、以下の質問などからなっている。

### 1. 患者に対する設問

(i) リクセル治療導入前と現在の症状の変化に関する総合評価。「改善」、「不変」、「悪化」から選択。

(ii) 現在の関節痛のVAS (visual analogue scale) スコア (0 to 10 cm: 無痛を0, 最も強い痛みを10 cmとして数値化)。

(iii) 現在の痛みによる一晩の覚醒回数。

(iv) 関節痛、ベッドでの関節痛、関節痛の部位数、関節動作の制限、手指のこわばり、手指のしびれ、痛みによる一晩の覚醒回数について、リクセル治療開始前と現在の比較。(改善あるいは減少、不変、悪化あるいは増加)から選択。

(v) 鎮痛薬内服量のリクセル治療開始前と現在の比較。(減少、不変、増加)から選択。

(vi) 日常動作の制限: 日常の生活で関節痛や動きの不自由によって制限を感じる動作の項目数。mHAQ (Modified Health Assessment Questionnaire) に準じた以下の8項目から選択<sup>14)</sup>。

(a) 「水道の蛇口をひねる」

(b) 「服を着る、ボタンをかける」

(c) 「飲み物の入ったコップを1元までもっていく」

(d) 「髪を洗う」

(e) 「寝床に入る、寝床から起き上がる」

(f) 「平らな場所での歩行」

(g) 「床の上に置いてあるものを、かがんで拾う」

(h) 「階段を数段昇る」

### 2. 主治医に対する設問

各患者のDRAに対するリクセル治療の臨床効果をも、治療導入前と現在の病態の変化から総合評価し、有効、部分的に有効、無効から選択回答。

### 3. 統計解析

患者、主治医の総合評価別の群間比較にはStudent's-*t*検定を用いた。

## 結果

質問票をリクセル治療の実績がある全国の928の病院に送り、220の病院から回収した621例分のアンケート調査データを解析した。本調査に協力・回答をいただいた医療機関名と担当医師名を表1に示した。患者背景を表2に示した。患者の透析歴は10～45年で、平均 $25.8 \pm 6.3$ 年、リクセル治療歴は9カ月～11年で平均 $3.5 \pm 2.8$ 年であった。原疾患は慢性糸球体腎炎が82.3%を占めており、糖尿病性腎症は1.8%であった。日常生活で関節痛や動きの不自由によって制限を感じる動作とその頻度は、「水道の蛇口をひねる」26.1%、「服を着る、ボタンをかける」55.2%、「飲み物の入ったコップを口元までもっていく」17.2%、「髪を洗う」15.5%、「寝床に入る、寝床から起き上がる」38.3%、「平らな場所での歩行」21.6%、「床の上に置いてあるものを、かがんで拾う」46.9%、「階段を数段昇る」49.1%という結果であった。上肢だけの動作よりも下肢や全身の動作を伴う作業の困難度を訴える症例が多かった。

図1aにはリクセル治療開始から現在までの平均治療期間 $3.5 \pm 2.8$ 年におけるDRA症状および鎮痛薬服用の変化に関する患者の回答を示した。総合評価は604人の患者が回答し、改善55.3%、不変34.8%、悪化9.9%の割合であり、調査項目のなかで総合評価は最も改善の割合が高かった。個別の症状のなかで治療によって改善したという回答の割合が最も高かったのは関節痛 ( $n=609$ ) であり、改善54.7%、不変39.7%、悪化5.6%であった。次いで関節痛の部位数、就寝中の関節痛、関節動作の制限において改善の割合が高

表1 本調査に回答いただいた医療機関と担当医師

病院名	医師名	病院名	医師名	病院名	医師名
いのけ医院	猪野毛健男	君津会玄々堂木更津クリニック	茅野剛雄	西陣病院	青木正
宮の森記念病院	片岡是充	木更津クリニック	高尾克彦	桃仁会病院	小野利彦
宮の沢泌尿器科クリニック	小林真也	東葛クリニック松戸	中澤一	三菱京都病院	小野晋司
北彩都病院	小田真理	東葉クリニック八日市場	田畑陽一郎	舞鶴共済病院	布施春樹
だてクリニック	伊達敏行	東葉クリニック大脳脳神経外科	田畑陽一郎	西の京病院	吉岡伸夫
東室蘭サテライトクリニック	伊丹備友	東葛クリニック我孫子	長谷川真二	児玉病院	前田明文
釧路泌尿器科クリニック	久島貞一	佐々木泌尿器科病院	佐々木桂一	宇治田循環器科	宇治田卓司
石田クリニック	石田祐二	岩切病院	中嶋俊之	和歌浦中央病院	山本好信
サテライトクリニック高砂	田中紀明	東北公済病院宮城野分院	栗原功	谷口病院	玉井定子
洞館病院	青木茂	宮田利府クリニック	宮田幸比古	松尾外科医院	木下敏之助
桜台クリニック	山田弘	木町病院	佐藤孝臣	国保日高総合病院	芝地栄登
江夏泌尿器科医院	江夏朝松	柏木クリニック	臼井恵二	新宮市立医療センター	上村元洋
手稲ネフロクリニック	向博也	仙台腎泌尿器科	豊田精一	千船病院	金鐘一
札幌徳州会病院	横山隆	秋田赤十字病院	山岸剛	十三医誠会クリニック	石川隆敏
はまなす医院	工藤謙三	花園病院	寺邑能實	立原クリニック	笠原春生
市立小樽第二病院	高川志保	佐久間内科	佐久間隆	豊中渡辺病院	熊本邦彦
秋葉原腎クリニック	小倉明子	おぎはら泌尿器と目のクリニック	荻原雅彦	三康診療所	平井景
東京都済生会中央病院透析室	栗山哲	会田病院	会田征彦	大阪医科大学附属病院	井上徹
敬友クリニック高輪	笠谷敬	岩手県立磐井病院	加藤博孝	有沢総合病院	柴原伸久
勝和会病院	木原健	公立刈田総合病院	岡崎肇	藍野病院	生水清
水海道クリニック	松崎光子	山形済生病院	池田亜美	弥寿病院	大西魁
東京医科大学霞ヶ浦病院	小林正貴	篠ノ井総合病院	長沢正樹	新生病院	土増聡
望星西新宿診療所	石黒千鶴	佐久総合病院	山口博	甲南病院	藤森明
新宿水明クリニック	竹中恒夫	神應透折クリニック	神應裕	住吉川病院	西岡正登
腎研クリニック	越野正行	新宇都宮医院	谷中肇子	新須磨病院	稲葉洋子
渋谷パーククリニック	宮下美恵	足利中央病院	広田喜代市	元町 HD クリニック	中曾淳
代々木山下医院	山下寛正	大田原赤十字病院	佐久間泰弘	原泌尿器科病院	吉矢邦彦
しお医院	塩橋夫	尾形クリニック	尾形直三郎	北条田仲病院	田仲紀陽
静岡共立クリニック	原相俊	下落合クリニック	大塚正一	野里門クリニック	石井洋治
まこと医院	鈴木誠	南池袋診療所	小篠榮	広島赤十字・原爆病院	田中宏志
聖隷沼津病院	銀取和美	望星赤羽クリニック	喜田浩	井口皮膚泌尿器科医院	井口雅之
宮地医院	宮地邦彦	日本大学医学部付属板橋病院	奈倉勇剛	中央内科クリニック	川合淳
磐田市立総合病院	古谷隆一	高島中央総合病院	妻倉兼行	寺岡記念病院	熊谷功
天野医院	天野滋	東海病院	江本秀斗	福山クリニック	加藤信夫
平井医院	平井正孝	立花クリニック	立花健	府中市市民病院	大城望史
長岡赤十字病院	山崎肇	上飯田クリニック	加藤薫	芸南クリニック	浜井直人
立川総合病院	青柳竜治	加納医院	加納薫	クレア煥山クリニック	桐林摩
村上記念病院	櫻井信行	大同病院	大矢晃	福島内科医院	葦野功
南部郷厚生病院	佐藤隆之	白楊会病院	山本明和	倉敷中央病院	福島正樹
山北徳州会病院	中曾根啓介	吉田内科クリニック	吉田文直	海部医院	海部泰夫
清瀬会記念病院	野中達也	葵セントラル病院	高山公洋	宮野病院	安松廣晴
深川橋クリニック	中村義弘	ふれあい半田クリニック	政本進午	南宇和病院	松岡
土屋クリニック	土屋喜嗣	佳信会クリニックつしま	宗宮信賢	高知高須病院	寺尾尚民
西條クリニック鷹番	西條公勝	碧南クリニック	栗田聡子	社会保険神戸中央病院	足立陽子
池尻大橋じんクリニック	戸澤雅彦	刈谷中央クリニック	小島かな子	大植クリニック	大植春樹
三軒茶屋病院	大坪公子	安城共立クリニック	坪井正人	白石病院	白石幸三
自由が丘南口クリニック	福本伸子	泰玄会病院	宇佐美一政	今村病院分院	三重陽一
玉川病院透折センター	今村孝彦	江崎外科内科	江崎哲史	上山病院	上山典吉
森山リハビリテーション病院	鈴木孝子	大府クリニック	櫻内靖浩	池田病院	吉永
白鶴会親水クリニック	亀口靖浩	名西クリニック	丘博文	内山病院	古郷米次郎
亀田病院	亀田正	三河クリニック	森川芽子	出水総合医療センター	河野
社会保険横浜中央病院	海洋真蔵	澤田病院	澤田重樹	貝塚病院	矢野和浩
追浜仁正クリニック	小川成章	早徳病院	早野薫夫	三光クリニック	山下貴史
望星平塚クリニック	須賀孝夫	多治見クリニック	下坂博昭	聖マリア病院腎センター	井手道雄
湘南鎌倉総合病院	小林修三	武内病院	武内秀之	熊本病院	副島秀久
茅ヶ崎新北院病院	大屋敦美志枝	山崎病院	恒川晋	新屋敷クリニック	池崎信彦
えいじんクリニック	武林祥裕	鈴鹿腎クリニック	河出恭雅	大手町クリニック	池崎定好
西クリニック	武忠博	尾鷲総合病院	小藪助成	天草第一病院	水野淳二
日伸駅前クリニック	森山君子	榊原温泉病院	野田悦生	天澤第一クリニック	下村貴文
小川クリニック	小川肇	志摩病院	田川新生	三好内科循環器科医院	三好博
千葉医院	千葉彰彦	富士市民病院	大田裕	仁医会病院	猿渡研一
あけぼの病院	巽洋	小島医院	小島明	平尾内科医院	平尾修恭
友愛クリニック	下山博身	高岡市民病院	平田昌義	福島病院	福島克彦
東大宮総合病院	坂本嗣郎	北陸病院	道下泰史	道大手病院	三宅昌
春日部内科クリニック	栗原怜	金沢有松病院	前川正知	ふくみつ病院	福満東馬
志木駅前クリニック	奈倉志のぶ	井村内科医院	井村優	行橋クリニック	小宮俊秀
幸手クリニック	清水	大野記念病院	岡村幹夫	本村内科医院	本村謙一
埼玉医科大学附属病院	鈴木洋通	大阪経済会病院	脇川健	日本唐津赤十字病院	長崎昭憲
小川病院	吉田哲	白鷺診療所	白鷺病院	新里ネフロクリニック	新里健
栗橋病院	大石哲也	白鷺病院	淀井病院	新里内科	阿部克成
みはま病院	吉田豊彦	淀井病院	淀井省三	おおうらクリニック	大浦孝
岡波総合病院東葛クリニック市川	山田隆一	桜橋循環器クリニック	沖辺安	とうま内科	菅岡茂樹
大島記念婦泉病院	平野信	井上病院	田畑勉		
千葉徳州会病院	長谷川慶華	近江八幡市立総合医療センター	八田告		

表2 患者背景

年齢 (歳)	透析導入時	36.6±6.3 (n=567)
	リクセル治療開始時	59.0±8.3 (n=544)
	調査時	62.5±7.6 (n=568)
治療歴 (年)	透析歴	25.8±6.3 (n=563)
	リクセル治療開始時透析歴	22.3±6.1 (n=541)
	リクセル治療歴	3.5±2.8 (n=546)
原疾患 (回答総数: 549)	慢性糸球体腎症	452 (82.3%)
	糖尿病性腎症	10 (1.8%)
	腎硬化症	5 (0.9%)
	多発性嚢胞腎	6 (1.1%)
	その他	74 (13.5%)
日常動作の制限: 関節痛や動作の不自由によって制限を感じる動作はどれか? (回答総数: 621)	水道の蛇口をひねる	162 (26.1%)
	服を着る, ボタンをかける	343 (55.2%)
	髪を洗う	107 (17.2%)
	寢床に入る, 寢床から起き上がる	238 (38.3%)
	平らな場所での歩行	134 (21.6%)
	床に置いてある物をかがんで拾う	291 (46.9%)
	階段を数段昇る	305 (49.1%)

年齢, 治療歴は平均±S. D. (回答数) で示し, 原疾患, および関節痛や動きの不自由によって制限を感じる動作は患者数 (%) で示した。

かった。治療による鎮痛薬の服用量の変化は, 減少 22.0%, 不変 (服用経験のない患者を含む) 72.5%, 増加 5.6%であった。

鎮痛薬の服用が減少, あるいは不変の 273 人の患者における関節痛の変化は, 改善 61.9%, 不変 33.3%, 悪化 4.8%であった。鎮痛薬服用の経験がない 296 人の患者における関節痛の変化は, 改善 51.4%, 不変 44.3%, 悪化 4.4%であった (図 2)。

主治医の総合評価は 567 人の患者について回答が得られ, 有効 70.4%, 部分的に有効 26.1%, 無効 3.5%であった (図 1 b)。リクセル治療が有効であったと主治医が評価した患者群における患者の総合評価は, 改善 73.2%, 不変 22.7%, 悪化 4.1%であり, リクセル治療が部分的に有効であったと主治医が判断した患者では, 改善 19.6%, 不変 56.8%, 悪化 23.6%であった (図 3)。

表 3 には, 患者の総合評価 (改善, 不変, 悪化: a), および主治医の総合評価 (有効, 部分的に有効, 無効: b) により 3 群に分類した患者背景を示した。透析歴は, 患者回答における改善群と不変群は悪化群より有意に短く, 主治医回答における有効群, 部分的有効群, および無効群でも同様の傾向がみられた。VAS スコアは, 患者回答における改善群, 不変群, 悪化群

の順に有意に増加し, 主治医回答における有効群, 部分的有効群, および無効群でも同様の傾向がみられた。日常生活で関節痛や動きの不自由によって制限を感じる動作の項目数は, 患者回答における改善群と不変群は悪化群より有意に少なく, 主治医回答における有効群, 部分的有効群, および無効群でも同様の傾向がみられた。リクセル治療の期間は, 患者回答における改善群と不変群は悪化群より有意に短かったのとは対照的に, 主治医回答における有効群と部分的有効群は無効群よりも長かった。

## 考 察

今回の調査では, 患者の平均透析歴は 25.8 年, 原疾患は慢性糸球体腎炎が 82.3% を占めていた。1998 年に日本透析医学会が実施した 185,322 人の HD 患者を対象とした全国調査の結果によると, DRA 患者は全体の 31.0% で, 透析歴 25 年以上の患者では 90.0% であった<sup>15)</sup>。また, 日本透析医学会の 2007~2008 年の報告では, 2008 年の HD 導入患者の原因疾患は 1 位が糖尿病性腎症, 2 位が慢性糸球体腎炎で, それぞれ 43.2%, 23.0% であるが, 1985 年ではそれぞれ 19.6%, 56.0% であった。今回の調査で慢性糸球体腎炎が原疾

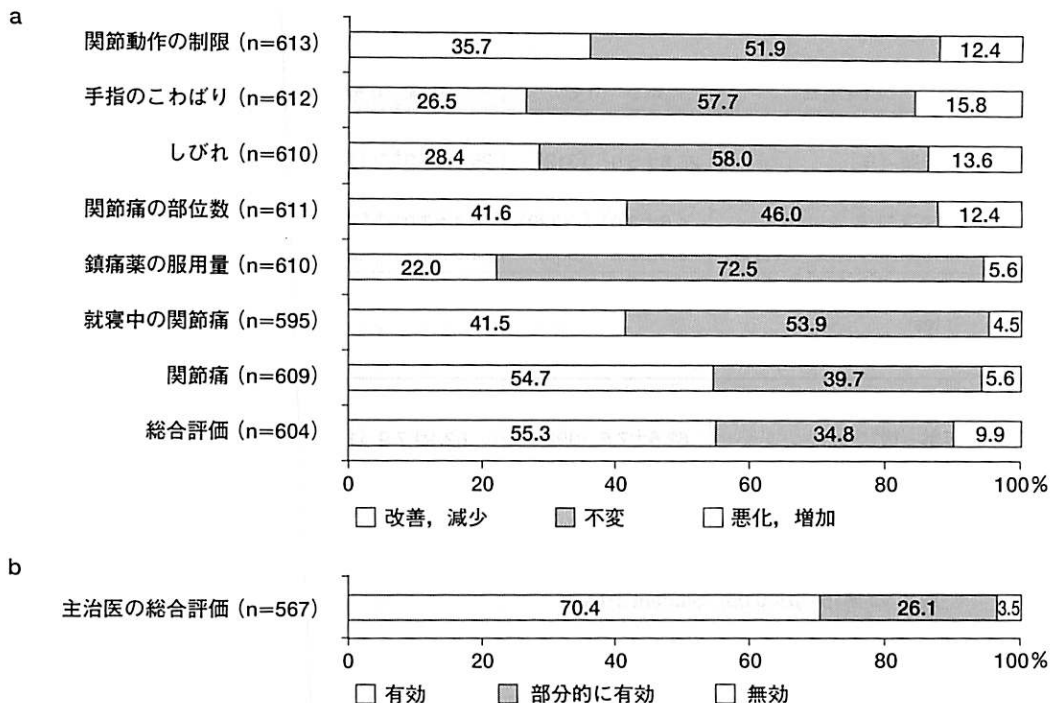


図1 アンケート調査によるリクセル治療の評価

- a: 治療前後での DRA 症状および鎮痛薬服用量の変化に関する患者の回答 (改善あるいは減少, 不変, 悪化あるいは増加) の割合を%表示した。  
 b: 治療効果に関する主治医の総合評価 (有効, 部分的に有効, 無効) の割合を%表示した。

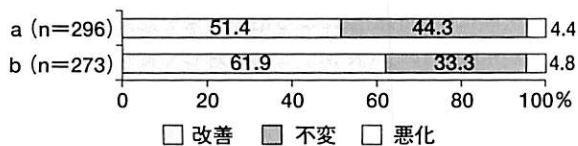


図2 鎮痛薬服用量の変化

- a: 鎮痛薬服用経験がない患者  
 b: 鎮痛薬服用量が減少あるいは変化がなかった患者  
 リクセル治療の前後で鎮痛薬服用量が減少あるいは不変の患者, および初めから鎮痛薬服用の経験がない患者におけるリクセル治療の前後での関節痛の変化。

患の割合が非常に高かったのは, 患者が透析導入となった当時の原疾患の比率が反映された結果と考えられた。

DRA は腎臓移植以外に根治療法がない進行性の疾患であると考えられる。このため, 前駆物質である  $\beta_2$ M を除去して, 新たなアミロイド沈着を抑制することが病態の進展防止になる。1999 年に日本透析医学会が行った 1 年間の評価期間内に新たに DRA を発症した 1,196 人の患者を対象とした調査<sup>11)</sup>では, DRA 発症

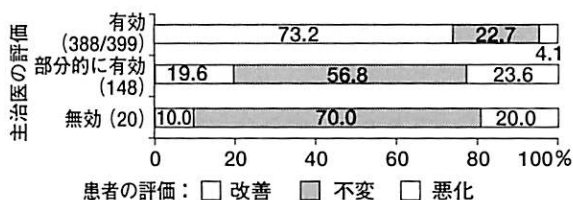


図3 リクセル治療に対する主治医の総合評価と患者の総合評価の関係

主治医の総合評価 (有効, 部分的に有効, 無効) 別の各患者群における, 患者の総合評価 (改善, 不変, 悪化) を%表示した。主治医が治療有効と評価した患者は 399 人であったが, そのうち総合評価について回答した 388 人の患者の回答を示した。

後 1 年以内における悪化のリスクは HD 歴 20 年以上 25 年未満では 5 年以上 10 年未満の 2.69 倍に増加し, 通常膜を用いた HD における DRA の悪化リスクはリクセル治療の併用によって 0.054 倍に低下していた。また, 同報告は DRA 発症後 1 年以内のリクセル治療を併用している HD 患者 12 人の症状の変化について医師の主観的評価の結果として改善 (50%), 不

表3 リクセル治療の総合評価（患者評価、主治医評価）で分類した患者群の背景

a

調査項目	改善 (n 数)	不変 (n 数)	悪化 (n 数)
年齢 (歳)	62.4±7.5 (317)	62.6±7.6 (198)	62.8±7.6 (57)
透析歴 (年)	25.8±5.9 <sup>†</sup> (312)	25.1±6.3 <sup>**</sup> (197)	27.9±5.7 <sup>†,**</sup> (58)
リクセル治療の期間 (年)	3.5±2.6 <sup>†</sup> (303)	3.2±2.7 <sup>**</sup> (194)	5.0±2.9 <sup>†,**</sup> (52)
VAS スコア	4.6±3.0 <sup>*,†</sup> (329)	5.4±3.0 <sup>*,**</sup> (209)	6.5±2.4 <sup>†,**</sup> (60)
日常動作の制限 (項目数)	2.6±2.2 <sup>†</sup> (333)	2.5±2.1 <sup>**</sup> (210)	4.3±2.1 <sup>†,**</sup> (59)

\*改善 vs 不変 ( $p < 0.05$ ), \*\*不変 vs 悪化 ( $p < 0.05$ ), <sup>†</sup>改善 vs 悪化 ( $p < 0.05$ ) Student's-t test

b

調査項目	有効 (n 数)	部分的に有効 (n 数)	無効 (n 数)
年齢 (歳)	62.5±7.5 (392)	62.1±7.9 (145)	63.6±6.5 (19)
透析歴 (年)	25.5±6.2 (389)	26.3±5.8 (142)	26.6±6.0 (20)
リクセル治療の期間 (年)	3.5±2.7 (375)	3.7±3.1 (137)	2.6±2.4 (18)
VAS スコア	4.6±3.0 <sup>†</sup> (389)	5.9±2.8 (147)	6.7±2.4 <sup>†</sup> (20)
日常動作の制限 (項目数)	2.7±2.1 (393)	2.9±2.4 (147)	3.5±2.1 (20)

<sup>†</sup>改善 vs 悪化 ( $p < 0.05$ ) Student's-t test

a : 治療前後の症状の変化に関する患者の総合評価で改善, 不変, あるいは悪化と回答した各患者群の背景。

b : 治療効果に関する主治医の総合評価で有効, 部分的に有効, あるいは無効と評価された各患者群の背景。

変 (42%), および悪化 (8%) という結果を示している。今回の調査の対象患者の平均 HD 歴は 25.8±6.3 年 (n=563) で悪化リスクが高い患者とみなすことができる (表 2)。全患者がすでに平均 3.5±2.8 年のリクセル治療を受けており, この期間の症状の変化に関する 604 人の患者の総合評価は, 改善 55.3%, 不変 34.8%, 悪化 9.9%であった (図 1)。本調査の対象患者の HD 歴から推定される悪化リスクの高さを考慮すると, この評価結果は非常に良好であると考えられる。

一方, リクセル治療の効果に関する主治医の総合評価 (567 例) では, 70.4%の患者に対して治療が有効であったと評価された (図 1 b)。この患者群のなかで 73.2%の患者は総合評価で改善と回答し, 22.7%の患者は不変と回答していた。主治医の総合評価で部分的に有効とされた患者は 26.1%で, この患者群では改善と回答した患者が 19.6%, 不変と回答した患者が 56.8%, 悪化と回答した患者が 23.6%であった (図 3)。主治医の総合評価は臨床検査値の変化や患者主訴などを総合した客観的評価であるのに対し, 患者の総合評価は主に関節痛などに基づく主観的評価であるために両者の評価に差が生じると考えられる。

主治医が治療を無効と評価した患者のリクセル治療の期間は, 有効と部分的有効の患者より短い傾向があり, 医師は継続的治療による治療効果を意識している傾向が示唆された (表 3)。これに対して総合評価で悪化と回答した患者の治療期間は, 改善あるいは不変と回答した患者より長く, 長期間で比較すると症状の悪化を完全に抑制できない場合があることが示唆された。

患者による各症状の変化の評価のなかで総合評価と最も類似した結果を示したのは, 関節痛の変化 (n=609) (改善 54.7%, 不変 39.7%, 悪化 5.6%) であった (図 1)。この結果は, 患者にとって症状の最も重要な要素が関節痛であることを示唆している。鎮痛薬の服用経験がない患者 (n=296), および鎮痛薬服用量が減少あるいは変化がなかった患者 (n=273) における関節痛の変化がそれぞれ, 改善 51.4%, 不変 44.3%, 悪化 4.4%, および改善 61.9%, 不変 33.3%, 悪化 4.8%で, 鎮痛薬の増量なしに, 約 50~60%の患者で関節痛が軽減し, 約 30~40%の患者で痛みの悪化が抑制されたという結果は, リクセル治療による関節痛の軽減効果を示すものである (図 2)。鎮痛薬である NSAIDs やステロイドの長期投与は, 副作用の原因となるため適

切な投薬管理が必要である<sup>16)</sup>。リクセル治療により22%の症例で鎮痛薬を減量できたことの意義は大きいと考えられる。

リクセルの治療によって就寝時の関節痛の悪化が抑制された患者は95.5%であった。DOPPS 調査で睡眠の質を評価した結果では、身体の痛みとSF-36のself-reported SQで評価した睡眠の質とは関連性が認められており、今回の調査結果はリクセル治療によるQOLの改善を示唆していると考えられた<sup>17)</sup>。

これまでの臨床検討では、ポリスルホン膜のHD群とポリスルホン膜にリクセルを併用した群との2年間の比較研究で、リクセル治療による群において血中 $\beta_2M$ 値の低下効果、関節痛、こわばりの軽減、ADLの改善、骨嚢胞の進展抑制が明らかにされている<sup>12)</sup>。一方、1年間のリクセル治療によって血中 $\beta_2M$ 値の低下、手指ピンチ力の増加、手根管の神経伝達速度の改善、関節痛の低減、夜間覚醒回数の減少、およびADLの改善の報告もある<sup>13)</sup>。リクセル治療は、血中から $\beta_2M$ 自体を除去すること以外に、IL-6、IL-1 $\beta$ など分子量2万程度までの比較的分子量の炎症性サイトカインを効率よく吸着・除去することが、DRA患者血清を用いた*in vitro*実験で示唆されている<sup>18)</sup>。患者の回答で示されたリクセル治療による関節痛の改善効果は、炎症の抑制効果を示唆すると考えられる。

高性能の膜を用いたHDによって手根管症候群の発症や骨嚢胞の出現の頻度を低下できることが報告されており、また、HDF、透析液の清浄化がDRA発症の遅延に有効なことが報告されている<sup>19-21)</sup>。しかし、完全な発症予防は達成されておらず、すでにDRAを有する非常に多くの患者が存在する。明確な基準によりDRAと診断された患者を対象に行った全国規模の調査においてリクセル治療の有効性が確認されたという結果は、さまざまな高性能ダイアライザや血液浄化療法が使用されている現在も、 $\beta_2M$ 除去がDRAの悪化抑制と患者のQOLの改善に重要であることを示唆するものであった。

## おわりに

リクセル治療を受けているDRA患者621人とその主治医に対する臨床症状の変化についてのアンケート調査の結果、リクセルは透析アミロイド症の悪化抑制に対して有効であると考えられた。

## 謝辞

本調査研究の実施にあたって、調査協力をいただいた全施設に対して謝意を表します。

## 文献

- 1) Gejyo F, Yamada T, Odani S, et al : A new form amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as  $\beta_2$ -microglobulin. *Biochem Biophys Res Commun* 129 : 701-706, 1985
- 2) Gejyo F, Odani S, Yamada T, et al :  $\beta_2$ -microglobulin : a new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis. *Kidney Int* 30 : 385-390, 1986
- 3) Gejyo F, Homma N, Arakawa M : Carpal tunnel syndrome and  $\beta_2$ -microglobulin-related amyloidosis in chronic hemodialysis patients. *Blood Purif* 6 : 125-131, 1988
- 4) Argilés A, Mourad G, Kerr PG, et al : Cells surrounding haemodialysis-associated amyloid deposits are mainly macrophages. *Nephrol Dial Transplant* 9 : 662-667, 1994
- 5) Inoue H, Saito I, Nakazawa R, et al : Expression of inflammatory cytokines and adhesion molecules in haemodialysis-associated amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant* 10 : 2077-2082, 1995
- 6) Miyata T, Oda O, Inagi R, et al :  $\beta_2$ -microglobulin modified with advanced glycation end products is a major component of hemodialysis-associated amyloidosis. *J Clin Invest* 92 : 1243-1252, 1993
- 7) Kleinman KS, Coburn JW : Amyloid syndrome associated with hemodialysis. *Kidney Int* 35 : 567-575, 1989
- 8) Dzido G, Sprague SM : Dialysis-related amyloidosis. *Minerva Urol Nefrol* 55 : 121-129, 2003
- 9) Lam MF, Tang S, Lai KN : Dialysis-related amyloidosis revisited. *Int J Artif Organs* 26 : 892-896, 2003
- 10) Kazama JJ, Yamamoto S, Takahashi N, et al : Abeta-2 M-amyloidosis and related bone diseases. *J Bone Miner Metab* 21 : 182-184, 2006
- 11) Nakai S, Iseki K, Tabei K, et al : Outcomes of hemodiafiltration based on Japanese dialysis patient registry. *Am J Kidney Dis* 38 : S212-S216, 2001
- 12) Gejyo F, Kawaguchi Y, Hara S, et al : Arresting dialysis-related amyloidosis : a prospective multicenter controlled trial of direct hemoperfusion with a  $\beta_2$ -microglobulin adsorption column. *Artif Organs* 28 : 371-380, 2004
- 13) Abe T, Uchita K, Orita H, et al : Effect of  $\beta_2$ -microglobulin adsorption column on dialysis-related amyloidosis. *Kidney Int* 64 : 1522-1528, 2003
- 14) Pincus T, Summey JA, Soraci SA Jr, et al : Assessment of patient satisfaction in activities of daily living using a modified Stanford health assessment questionnaire. *Arthritis Rheum* 26 : 1346-1353, 1983
- 15) Patient Registration Committee JSDT : An overview of regular dialysis treatment in Japan (as of 31 December 1998), Japanese Society for Dialysis Therapy, Tokyo,

1999

- 16) Bardin T : Low-dose prednisone in dialysis-related amyloid arthropathy. *Rev Rhum* 61 : 97s-100s, 1994
- 17) Elder SJ, Pisoni RL, Akizawa T, et al : Sleep quality predicts quality of life and mortality risk in haemodialysis patients : results from the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 23 : 998-1004, 2008
- 18) Tsuchida K, Takemoto Y, Nakamura T, et al : Lixelle adsorbent to remove inflammatory cytokines. *Artif Organs* 22 : 1064-1069, 1998
- 19) Koda Y, Nishi S, Miyazaki S, et al : Switch from conventional to high-flux membrane reduces the risk of carpal tunnel syndrome and mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int* 52 : 1096-1101, 1997
- 20) Locatelli F, Marcelli D, Conte F, et al : Comparison of mortality in ESRD patients on convective and diffusive extracorporeal treatments. The Registro Lombardo Dialisi E Trapianto. *Kidney Int* 55 : 286-293, 1999
- 21) Furuya R, Kumagai H, Takahashi M, et al : Ultrapure dialysate reduces plasma levels of beta2-microglobulin and pentosidine in hemodialysis patients. *Blood Purif* 23 : 311-316, 2005

\* \* \*