

アミロイド骨関節症

Dialysis-related amyloidosis and the osteoarthropathy

山本 卓*¹ 風間順一郎*² 成田 一衛*³**Keywords** 透析アミロイドーシス, β_2 -ミクログロブリン, β_2 -ミクログロブリン吸着カラム, 血液透析濾過

I. 定義および概念

透析アミロイドーシスは、前駆蛋白質 β_2 -ミクログロブリン (β_2 -m) が重合してアミロイドを形成し、全身に沈着することで種々の臓器障害をきたす透析患者に特有の透析合併症の一つである。透析アミロイドーシスの発症・進展のメカニズムの解明は現時点で不十分である。慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常 (CKD-MBD) におけるミネラル代謝とアミロイドーシスの関連も不明であるが、いずれも骨関節病変をきたし透析患者の ADL ならびに QOL を損なうという点で、さらなる予防ならびに治療法の解明が望まれる。

アミロイドは長期透析患者の骨関節組織に沈着することが多く、病理組織で β_2 -m 由来のアミロイドが証明される。沈着が進行すると手根管症候群、骨嚢胞、破壊性脊椎関節症などの骨関節障害を呈するほか、心臓、消化管にも沈着することで種々の臓器障害を呈する。病理組織での確定診断は、症状がかなり進行した際の手術検体でなされることが多く、治療が遅れることから、近年、臨床症状からも診断ができるような診断基準が提唱されている (表 1)¹⁾。

一方、「CKD-MBD の診療ガイドライン」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ることを推奨している (表 2)²⁾。特に、X 線では明らかでない脊椎病変でも MRI によ

て脊椎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。

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³⁾、横断的な血清 β_2 -m 値は本症の発症に関連せず、透析期間が重要な因子となる。

II. 治療方針

透析アミロイドーシスの治療として、体内に蓄積した β_2 -m を除去することが全般的に有効であるといわれている。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)。

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。このことは透析療法の進歩により、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経年的に減少している可能性を示唆している。

透析液水質基準では、透析用水は細菌数 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は細菌数 100 CFU/mL 未満、ET 0.050 EU/

*¹新潟大学大学院医歯学総合研究科腎臓学医療センター

(〒951-8510 新潟市中央区旭町通一番町757) YAMAMOTO Suguru, et al

*²新潟大学医歯学総合病院血液浄化療法部*³新潟大学医歯学系腎・膠原病内科学 (第二内科)

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ーシスの診断基準¹⁾

【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 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	

表2 日本透析医学会より提唱された透析アミロイドーシス症関連骨症の診断と治療²⁾

- 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筒を用いた直接血液吸着の併用は自覚症状を軽減させる。

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は細菌数0.1CFU/mL未満、ET0.001EU/mL未満(測定感度未満)が求められている⁴⁾。また表4に示すように透析器は β_2 -mのクリアランス別に分類されており、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。

また、オンライン血液透析濾過(OL-HDF)は

β_2 -mの除去効率に優れているため、透析アミロイドーシスの発症予防に効果が期待されている。OL-HDFの効果について、ランダム化比較試験の報告が散見される。714名の維持血液透析患者を無作為にOL-HDFとlow-flux血液透析に割り振り、3年間経過観察した結果、OL-HDFは死亡率に効果を示さなかったが、有意に透析前 β_2 -m値の減少を認めた⁵⁾。一方で、718名の維持血液透析患者を無作為にOL-HDFとhigh-flux血液透

鬆症が進行する可能性があり、CKD-MBD と併せて骨病変が増悪する可能性を懸念する。

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) 日本透析医学会：慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン. 透析会誌 **45** : 301-356, 2012
- 3) Dember LM, Jaber BL : Dialysis-related amyloidosis : late finding or hidden epidemic? *Semin Dial* **19** : 105-109, 2006
- 4) 秋葉 隆, 川西秀樹, 峰島三千男, 政金生人, 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
- 5) Grooteman MPC, van den Dorpel MA, Bots ML, et al : Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol* **23** : 1087-1096, 2012
- 6) Ok E, Asci G, Toz H, et al : Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis : results from the Turkish OL-HDF study. *Nephrol Dial Transplant* **28** : 192-202, 2013
- 7) Gejyo F, Amano I, Ando T, et al : Survey of the effects of a column for adsorption of β_2 -microglobulin in patients with dialysis-related amyloidosis in Japan. *Ther Apher Dial* **17** : 40-47, 2013

表3 透析アミロイドーシス骨関節症に有効な血液浄化療法

発症予防の観点から

- ・血液透析
 - 生体適合性のよい high flux ダイアライザーの使用
 - 純度の高い透析液の使用
- ・血液濾過, 血液透析濾過

発症後の進展抑制

- ・ β 2-m 吸着カラムの使用

発症後の症状に対して

- ・非ステロイド性消炎鎮痛薬
- ・ステロイド薬
- ・整形外科的手術療法
- ・リハビリテーション

析に割り振り, 2年間経過観察した結果, 17.4 L以上の置換による OL-HDF は死亡率に効果を示したが, 透析前 β 2-m 値の減少を認めなかった⁶⁾。以上から, OL-HDF は本邦で一般化している high flux 血液透析と比較して β 2-m の減少効果が大きいかが議論が分かれるところであるが, この治療法は近年保険適用されたため, 急速に普及することが予想される。

β 2-m 吸着カラム (Lixelle) 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。具体的な保険適用基準は,

- 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る。透析回路において, 透析器の動脈側に直列に接続して, 毎回の透析治療で用いる。治療により血中 β 2-m の除去効率の上昇のほか, 透析アミロイドーシスに関連した症状の緩和に有効例が認められる。

Gejyo らは β 2-m 吸着カラム (Lixelle) を使用している患者, 施設を全国的に調査した。345名

表4 透析器の β 2-m のクリアランス別分類

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

の患者の平均年齢は 62.9 ± 7.7 歳, 平均透析期間は 25.9 ± 6.2 年間で, Lixelle 平均使用期間は 3.5 ± 2.7 年間であった。それらの患者の 91.3% が治療期間中の関節痛, ADL などの症状の増悪がないと感じ, 72.8% の医師が効果的であると判断した⁷⁾。

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。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は障害脊椎に前方/後方固定術あるいは拡大術が行われる。ほか, 大腿骨骨折などは人工骨頭置換術, 固定術が行われる。

Ⅲ. 薬物療法

薬物療法は, 透析アミロイドーシスに関連した関節痛で手術適応にならない症例に対し, 症状緩和を目的に使用される。他の原因による関節痛の場合と同様に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, 少量ステロイド薬を使用するのが実情である。しかしながら, これらの効果についてのエビデンスはほとんどなく, 処方例は示せない。

Ⅳ. 使用上の注意

整形外科的治療は, 長期透析患者ではしばしば術後感染症を合併することが多く, 重度な透析アミロイドーシス関連骨症は生命予後に関連することが多い。

ステロイド薬は極力少量かつ短期間の使用にとどめるべきである。

Ⅴ. 副作用

ステロイド薬の長期使用は, 特に高齢者で骨粗