

## 最終講義

## 我が学問～透析アミロイドーシスの研究と共に～

下 条 文 武

新潟大学医歯学総合研究科  
内部環境医学講座（第二内科）**My Academic Research on Dialysis-related Amyloidosis**

Fumitake GEJYO

*Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences  
(Department of Internal Medicine II)***Abstract**

My academic and research career on dialysis - related amyloidosis was described in the final lecture as my professor retirement from the Department of Internal Medicine II.

Dialysis - related amyloidosis has been becoming a frequent and serious complication in patients on long - term hemodialysis around 1980 ~ 1985. We have identified  $\beta_2$  - microglobulin ( $\beta_2$  - m) biochemically as the major protein constituent of the amyloid fibrils in 1985. Since  $\beta_2$  - m is a major structural component of this type of amyloidosis, serum  $\beta_2$  - m is thought to be a precursor protein. A negative correlation has been demonstrated between serum  $\beta_2$  - m concentration and glomerular filtration rate in chronic renal failure patients. After the start of hemodialysis, serum  $\beta_2$  - m concentrations show a rapid increase and become markedly elevated, exceeding the upper limit of normal by 40 times or more.

This indicates that removal of  $\beta_2$  - m from the blood is an important therapeutic approach to this form of amyloidosis.

Clinical therapeutic strategies for dialysis - related amyloidosis have attempted to remove  $\beta_2$  - m from the serum by using high - flux membrane dialyzers. We have investigated the clinical efficacy of direct hemoperfusion with a  $\beta_2$  - m adsorption column in the patients with dialysis - related amyloidosis. Finally, we have demonstrated the column is useful for preventing progression of dialysis - related amyloidosis and in ameliorating or arresting symptoms of this disorder.

**Reprint requests to:** Fumitake GEJYO  
President Office Niigata University  
8050 Ikarashi 2 no - cho Nishi - ku,  
Niigata 950 - 2181 Japan

**別刷請求先：**

〒 950 - 2181 新潟市西区五十嵐 2 の町 8050 番地  
新潟大学；学長室

下 条 文 武

It will be helpful to establish more effective prevention and therapy in the future.

**Key words** : 長期血液透析, 透析アミロイドーシス,  $\beta_2$ -ミクログロブリン, 吸着カラム

## はじめに

私は2008年2月に本学の学長職を拝命し、その後兼任していた大学院医歯学総合研究科・第二内科の教授職を、同年9月末日をもって退任した。2009年2月21日に最終講義(第47回新潟医学会特別講演)の機会を与えられたので、表記のタイトルでこれまでの歩みを振り返って講演した。

私はちょうど10年新潟大学医学部の教授を務めたことになるが、時が経つのは本当に早いと実感している。私が第二内科学教室を担当させていただいた間には、2001年の医歯学総合研究科設置に伴う大学院部局化に続いて、2003年の医学部・歯学部附属病院の統合、2004年の、100年に一度の大改革といわれる国立大学法人への移行、そして新医師研修制度の導入など、医学部を巡る環境のドラスティックな変革“change”が起り、まさに激動の時であった。この間、惜しみないご協力をいただいた第二内科教室員の皆様には、感謝の思いでいっぱいである。多くの皆様のご支援のおかげにより、浅学菲才の私が伝統ある医学部(第二内科学教室)の教授としての責務を無事に果たすことが出来たと思っている。まず、この欄をお借りして深く感謝申し上げたい。

## 第二内科に入局して

振り返ってみると、私は今から丁度40年前の1968年(昭和43年)、インターン闘争、大学紛争の真っ直中、2ヶ月遅れの5月に卒業した。臨床医、特に内科医を志し、大学外病院での一年間の初期臨床研修につづいて、新潟大学医学部附属病院の第一内科、第二内科、第三内科、神経内科を6ヶ月ずつ計2年間、非入局の身分で研修した。卒業後3年間の研修を終了したのち(1971年4月)、当時の木下康民教授のもと第二内科に入局した。入局後、まず私は腎臓病、特に腎不全、透析治

療の分野の治療を中心に、臨床力を高めることに努力した。直接の指導は、腎不全グループの諸先輩であったが、この時期に学んだ診療技術は私の貴重な財産となり、その後の臨床で大いに役立ったと思っている。

入局して数年経た頃、腎不全患者の血中に存在する uremic toxins を解明することがより良い透析治療の確立には必要と考え、これを私の研究テーマとした。この研究に向かって第一歩を踏み出そうとしたとき、生化学的な分析技術を基本から学ぶ必要性を強く感じ、医学部第二生化学教室の池中徳治教授の門を叩いた。池中教授は、本学医学部に医学部卒以外としては初めての教授として、大阪大学理学部から着任されたばかりであった。池中教授は、私のテーマに大いに関心を示すとともに誠に的確なご指導をして下さった。私は、池中教授のもとでの研究成果を『Uremic toxins に関する研究—尿毒症患者血清の生化学的分析—』(日腎誌20(3):199-214,1978)として学位論文とした。さらに、ボストン大学へ留学する機会も与えられ、「透析アミロイドーシスの原因蛋白解明」へと私のライフワークとなる研究を発展させることが出来た。我が学問ともいえる「透析患者に合併するアミロイドーシス」について、その原因蛋白を $\beta_2$ -ミクログロブリン( $\beta_2$ -m)と同定するまでの研究と、その後の展開を振り返ってみると、これまでご指導いただいた諸先生ならびに共に学んだ教室員・仲間達をはじめ、ご支援いただいた関係者の皆様には、改めて感謝の意を表する次第である。

## 透析アミロイドーシスの研究

長期透析患者には多彩な骨・関節症状が現れることが知られてきたのは、1980年頃である。透析期間が10年を過ぎた患者が増えた頃から起こっ

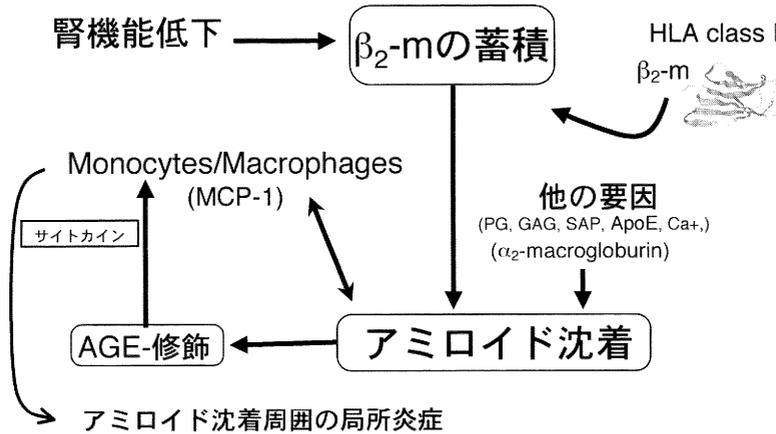


図1 透析アミロイドーシスの発症機序

てくる手根管症候群の組織蛋白を分析して、私共のグループは、1985年に $\beta_2$ -mによるアミロイド沈着が原因であることを他に先駆けて明らかにすることができた<sup>1)</sup>。腎不全患者ではこの $\beta_2$ -mの代謝機能が失われ、血中濃度が正常値の40倍以上に上昇している<sup>2)</sup>。この蓄積した $\beta_2$ -mが体内で重合してアミロイド沈着し、透析アミロイドーシスが発症することを明確にした<sup>3)–5)</sup>。

アミロイド前駆蛋白として $\beta_2$ -mが同定されて以来、その発症機序や体内動態についての研究が世界中で進展したのは言うまでもない。

$\beta_2$ -mが透析アミロイドーシスの前駆蛋白であり、その沈着が進行していく過程で advanced glycation end-products (AGE) 化などのステップを経て、マクロファージを活性化し、加速度的に局所的な蓄積がすすんで、透析アミロイドーシスの諸症状が発症すると考えられる(図1)。従って、体内の $\beta_2$ -mの除去によるアミロイド沈着の防止と沈着アミロイドの除去が透析アミロイド症に対する治療の基本と考えられ、これまで様々な研究がなされた。 $\beta_2$ -mの除去療法について、透析に用いる膜の性能改良や治療方法の改良が試みられるとともに、 $\beta_2$ -mの特異的吸着器が登場し、臨床治療に使用されて臨床効果をみるに至ってい

る。我々が関わってきた研究知見とともに吸着器等による透析アミロイドーシスの治療対策についてまとめたのが表1である。

表1 透析アミロイドーシスに対する治療対策

- ◆ Surgical; orthopedic procedures
  - Carpal tunnel decompression (内視鏡的CTS手術)
  - Microsurgical svnovectomy
- ◆ Physiotherapy(理学療法)
- ◆ Medication(薬物療法)
  - Antioxidants, Low-dose steroid
- ◆ Dialysis(透析法)
  - 高性能透析膜(high-flux,HPM)
  - Modification of dialysis technique  
On / off-line HDF, Push/pull HDF
  - 高純度の透析液(endotoxine free)
  - $\beta_2$ -m 吸着カラム
- ◆ Renal transplantation

### 1) 透析膜の改良

1990年ごろより、欧州やわが国のグループにより $\beta_2$ -mの除去能を有するPAN(ポリアクリルニトリル)膜ダイアライザーをはじめとする高分

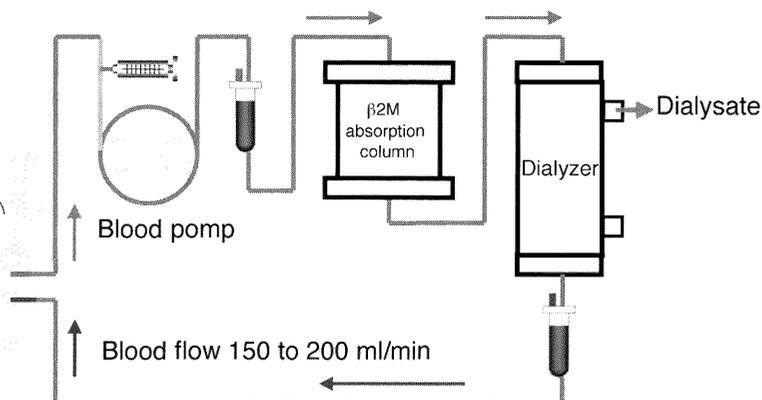


図2  $\beta_2$ -m吸着カラム併用の透析治療の血液回路

子合成膜による high-flux 膜治療が low-flux 膜よりも治療・予防効果が優れていることが明らかにされた。私共の新潟グループは high-flux 膜の代表である PMMA (BK 膜) の多施設での臨床検討を行った。新潟グループの成績では、5年間の集計で血清  $\beta_2$ -m 値は、BK 膜に変更後明らかに低下することが示された。そして、5年以上 low-flux 膜 (キュプロファン膜) で治療し、関節痛を有する者を BK 膜に変更したグループでみると、BK 膜に変更後、キュプロファン膜 5年～10年、10年～15年、15年～20年治療した3群それぞれにおいて関節痛の score は、いずれも改善し続け、透析アミロイドシスに対する BK 膜の有用性が示唆された。

このことは  $\beta_2$ -m をある程度除去できる透析法を治療初期から実施すれば発症リスクを軽減できるといえる。しかし、アミロイド沈着自体に対しては high-flux 膜を使用しても改善しない可能性が高く、透析膜の改良によつてのみの治療には限界があると言える。

## 2) $\beta_2$ -m 吸着カラムの開発

$\beta_2$ -m を効率よく除去する目的で、我が国の KANEKA Co. Ltd., Osaka において、直接血液灌流型の  $\beta_2$ -m 吸着器の開発プロジェクトが立ち上がり、私共も加わった<sup>6)</sup>。すなわち、hydrophobicity

により  $\beta_2$ -m を特異的に吸着する organic compound により、 $\beta_2$ -m を吸着するメカニズムによるカラム開発とその臨床導入を目的としたのである。当初、開発された直接血液吸着カラム (Lixelle<sup>®</sup>) は 350ml の cellulosic beads (その diameter は  $460\mu\text{m}$ ) を含み、表面細孔による分子ふるい効果と疎水性アフィニティによる  $\beta_2$ -m に対する選択性が高い。この adsorbent は、in vitro で 1ml 当たり 1.0～2.1mg の  $\beta_2$ -m を吸着する能力を有する。臨床的には、毎透析治療の際に図2、3の如く、ダイアライザー前の動脈側に、直列に接続して用いる (図2、3)。透析器には通常の透析液を流し、4～5時間の透析治療を行う。多施設で長期透析を行っている症例を対象に行われた結果では、本治療の安全性と臨床的有用性が確認され、特に、6カ月以上の長期間の治療症例では、夜間の覚醒回数や関節痛の減少など、自覚症状の著明な改善が認められた。各症例の経年の観察を加味すると、病状が進行していないと考えられ、カラム治療により病状の進行が抑制されとの結果であった<sup>7)</sup>。

これらの臨床試験の成績によつて、この  $\beta_2$ -m 吸着器は 1996年9月より保険収載されることにより臨床使用がより容易になった。

最近、開発当初の大容量 S-35 (35ml) から S-25 (25ml)、S-15 (15ml) の中小サイズ (図4)

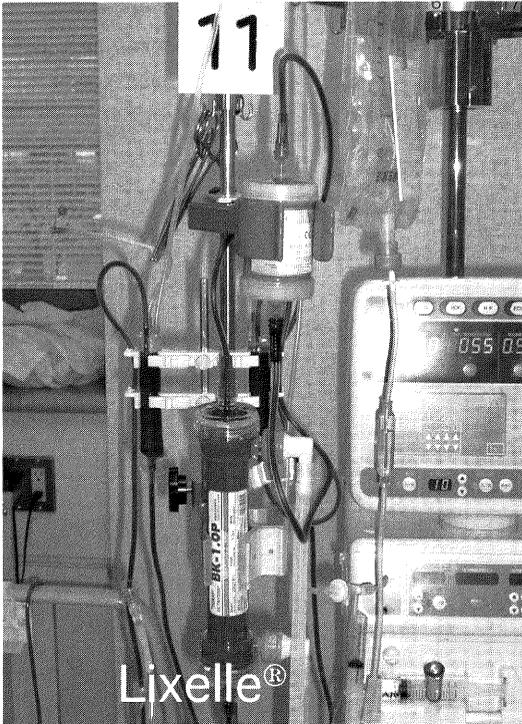


図3  $\beta_2$ -m吸着カラム治療の実際

が臨床に導入され、血圧低下などの副作用が回避できるようになった。Lixelle<sup>®</sup>の有用性については、1999年に行われた日本透析医学会による透析アミロイドーシスの治療実態調査がある（図5）。Lixelle<sup>®</sup>を併用した血液透析を施行した場合の悪化のリスクは、通常膜による血液透析を1.000とした場合、0.039に低減されていた<sup>11)</sup>。最近、私共はLixelle<sup>®</sup>治療を受けた600名の患者とその主治医にアンケート調査を实

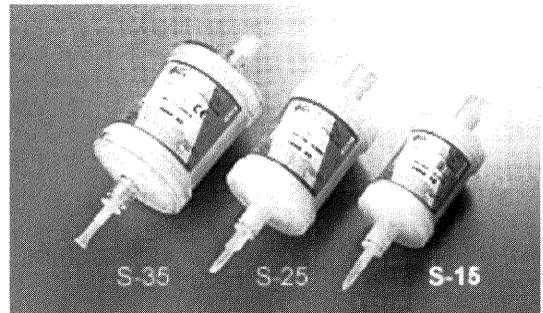


図4  $\beta_2$ -m吸着カラム (Lixelle<sup>®</sup>) の3タイプ

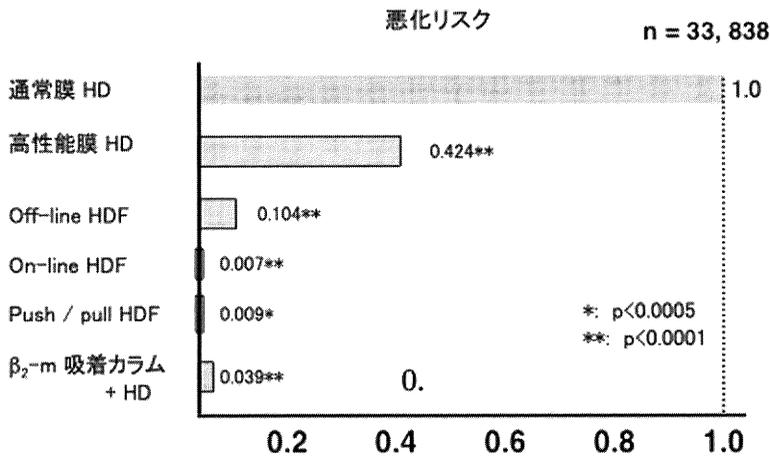


図5 透析アミロイドーシスに対する各種透析法の効果

High-flux 膜の使用した透析のみならず、Lixelle<sup>®</sup>を含む各種透析療法で透析アミロイドーシスの悪化リスクの減少が認められた（日本透析医学会 1999）。

施し、Lixelle<sup>®</sup>は透析アミロイドーシスに対して有用であることを確認している。

現在では、 $\beta_2$ -m除去を続ける透析治療が、アミロイドーシスの発症予防と治療対策につながるという概念が定着したといえる<sup>8)9)</sup>。

### おわりに

透析アミロイドーシスの病態の詳細はなお不明部分があるものの、私共の発症機序に関する研究成果に基づいて、治療法も大きな変遷をみた。しかし、本症の病態は極めて複雑でその対策も容易でないことも事実である。

治療対策としての $\beta_2$ -m除去法については新しい $\beta_2$ -m吸着器の登場は透析患者に大きな福音をもたらした。今後は、その予防法や治療薬など根治的研究の進歩を期待したい。

### 謝辞

最後に、私を今日まで温かくご指導下さった第二内科前教授荒川正昭先生に心からの感謝の意を表します。また、これまで私を支えていただいた教室員諸君に厚くお礼申し上げます。

旭町キャンパスの皆様には心からの謝意を表すとともに新潟大学医学部のますますの発展を祈念し、私の教授退任・最終講義にあたってのお礼の言葉といたします。

### 文 献

- 1) Gejyo F, Yamada T, Odani S, Nakagawa Y, Arakawa M, Kunitomo T, Kataoka H, Suzuki M, Hirasawa Y, Shirahama T, Cohen AS and Schmid K: A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as  $\beta_2$ -microglobulin. *Biochem Biophys Res Commun* 129: 701 - 706, 1985.
- 2) Gejyo F, Homma N, Suzuki Y and Arakawa M: Serum levels of  $\beta_2$ -microglobulin as a new form of amyloid protein in patients undergoing long-term hemodialysis. *N Eng J Med* 314: 585 - 586, 1986.
- 3) Gejyo F, Odani S, Yamada T, Honma N, Saito H, Suzuki Y, Nakagawa Y, Kobayashi H, Maruyama Y, Hirasawa Y, Suzuki M and Arakawa M:  $\beta_2$ -microglobulin: A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis. *Kidney Int* 30:385 - 390, 1986.
- 4) Gejyo F: Award Lecture:  $\beta_2$ -microglobulin and dialysis-related amyloidosis: pathogenic and therapeutic consideration. *Blood Purif* 20: 192, 2002.
- 5) Gejyo F and Narita I: Current clinical and pathogenic understanding of  $\beta_2$ -m amyloidosis in long-term haemodialysis patients. *Nephrology* 8: 38 - 42, 2003.
- 6) Gejyo F, Teramura T, Ei I, Arakawa M, Nakazawa R, Azuma N, Suzuki M, Furuyoshi S, Nankou T, Takata S and Yasuda A: Long-term clinical evaluation of an adsorbent column (BM-01) of direct hemoperfusion type for  $\beta_2$ -microglobulin on the treatment for dialysis-related amyloidosis. *Artif Organs* 19: 1222 - 1226, 1995.
- 7) Gejyo F, Kawaguchi Y, Hara S, Nakazawa R, Azuma N, Ogawa H, Koda Y, Suzuki M, Kaneda H, Kishimoto H, Oda M, Ei K, Miyazaki R, Maruyama H, Arakawa M and Hara M: Arresting dialysis-related amyloidosis: a prospective multi-center controlled trial of direct hemoperfusion with a  $\beta_2$ -microglobulin adsorption column. *Artif Organs* 28: 371 - 380, 2004.
- 8) 下条文武: 透析アミロイドーシス: 発症機序解明と治療戦略. *日内会雑誌* 94: 56 - 60, 2005.
- 9) 下条文武: 透析患者のアミロイド骨・関節症. 診断と治療社, 東京, pp1 - 115, 1998.