

血液透析治療に伴うアミロイド症の 病態解明と治療対策

新潟大学医学部第二内科学教室

下 条 文 武

Pathogenic and Therapeutic Considerations on
Hemodialysis-Related Amyloidosis

Fumitake GEJYO

*Department of Medicine (II),
Niigata University School of Medicine*

Since 1985, the $\beta 2$ -microglobulin ($\beta 2$ -m) type of amyloidosis has emerged as a frequent and serious complication in patients on long-term hemodialysis.

The retention of $\beta 2$ -m, based on impaired renal function in uremic patients, might be the main pathogenic process underlying amyloid fibril formation. Additional factors including modification of $\beta 2$ -m with advanced glycation end products are also suggested to contribute to the pathogenesis. However, much remains unknown regarding detailed etiology and pathogenesis of the disease.

Same as for other types of amyloidosis, no radical treatment has been established. Therapeutic approaches currently taken for the amyloidosis are classified into (1) prevention of onset/progression, (2) symptomatic therapy (conservative treatment, orthopedic treatment, and physiotherapy) and (3) kidney transplantation; that is expected to be a better treatment for the amyloidosis. Because it is possible to actively remove $\beta 2$ -m, the precursor protein of this amyloid, the situation is greatly different from other types of amyloidosis. Actually, a variety of hemodialytic methods capable of eliminating $\beta 2$ -m were studied. Removal of $\beta 2$ -m by high-flux membranes or $\beta 2$ -m adsorption column has been attempted in recent years with some success, but establishment of more radical treatment procedures is desired.

Key words: hemodialysis, $\beta 2$ -microglobulin, amyloidosis, adsorption column,
dialysis-related amyloidosis
血液透析, $\beta 2$ -ミクログロブリン, アミロイドーシス, 吸着カラム,
透析アミロイドーシス

Reprint requests to: Fumitake GEJYO,
Department of Medicine (II),
Niigata University School of Medicine
Niigata City, 951-8510 JAPAN

別刷請求先:
〒951-8510 新潟市旭町通り1番町757番地
新潟大学医学部第二内科学教室 下条文武

はじめに

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いる。なかでも、透析期間が10年を過ぎた頃から起こってくる手根管症候群は1985年にβ2-ミクログロブリン(β2-m)によるアミロイド沈着が原因であることが明らかにされた¹⁾。その後の研究から表1に示すような透析(β2-mタイプ)アミロイド症に関連する骨・関節症状が知られるようになった。

β2-mは組織適合抗原のL鎖を形成する分子量11800の小分子量タンパク質であるが、体内で一日2~5mg/kg体重が産生され、腎尿細管細胞で代謝・分解される。腎不全患者ではこの代謝機能が失われ、血中濃度が正常値の20~50倍に上昇している。この蓄積したβ2-mがアミロイド沈着して、透析アミロイド症の発症原因となる。

アミロイド前駆蛋白としてβ2-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進展した。

一方、β2-mの除去療法についても、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、β2-mの特異的吸着器が登場し、臨床治療に使用されて効果をみている。ここでは、最近の透析アミロイド症に関する知見とともに吸着器による透析アミロイド症の治療を紹介する。

1. β2-mの沈着とアミロイド化

腎で代謝されずに体内蓄積したβ2-mはやがて関節部に集積され、fibril化してアミロイド沈着すると考えられる。そこで、まず透析患者におけるβ2-mの体内動態が問題になる。β2-mについては、その分子量が

アルブミンの1/6であり、毛細血管壁を通して血管内外の移動があるために、血管外のコンパートメントを想定する必要がある。RI標識β2-mによる体内動態研究によれば、健常人については2コンパートメントを想定すれば十分であるが、透析患者では3ないし4コンパートメントが必要であるとされている²⁾³⁾。このうち、3コンパートメントモデルを図1に示した。ここでV1は血管内に相当するコンパートメント、V2は毛細血管を通じてβ2-mが移動しているコンパートメント、V3は透析患者に存在するコンパートメントである。

透析患者ではこのような血管内外の2つのコンパートメントに加えて第3あるいは第4のコンパートメント、すなわち集積・沈着との関係を示唆されるコンパートメントがあり、健常人とは体内動態が明確に異なっている。図1のモデルは数学的には次のような微分方程式で示される。

$$V_1 = \frac{dC_1}{dt} = - (K_{01} + K_{12} + K_{13} + \frac{dV_1}{dt}) C_1 + K_{12}C_2 + K_{13}C_3 + G \dots\dots\dots (1)$$

$$V_2 = \frac{dC_2}{dt} = K_{12}C_1 - (K_{12} + \frac{dV_2}{dt}) C_2 \dots\dots\dots (2)$$

$$V_3 = \frac{dC_3}{dt} = K_{13}C_1 - (K_{13} + \frac{dV_3}{dt}) C_3 \dots\dots\dots (3)$$

$$V_1 \frac{dC_1}{dt} = K_{12} (C_2 - C_1) + K_{13} (C_3 - C_1) - K_{01}C_1 - C_1 \frac{dV_1}{dt} + G \dots\dots\dots (4)$$

これらの微分方程式は、コンパートメント間の濃度差に比例してβ2-mの移動が生じるとの一般的な物質の体内動態のモデルによっている。(4)式は(1)式を変

表1 透析アミロイド症の主要症状

1.	手根管症候群	carpal tunnel syndrome (CTS)
2.	弾発指	trigger finger
3.	骨嚢胞性変化	radiolucent cystic bone lesion
4.	破壊性関節症	destructive arthropathy
5.	破壊性脊椎関節症	destructive spondyloarthropathy (DSA)
6.	病的骨折	pathological fracture
7.	環軸病変	atlantoaxial spondyloarthropathy, 偽腫瘍 pseudotumor
8.	その他の症状	
	胃・腸粘膜病変, 舌病変, 皮下脂肪組織病変, 心病変, 腎尿路病変	

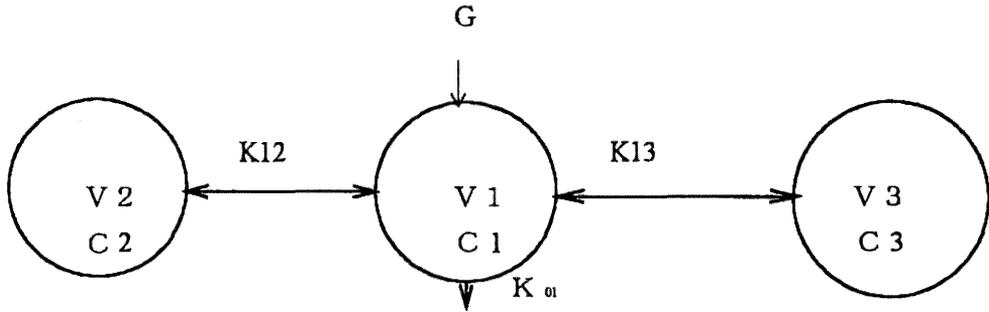


図1 $\beta 2$ -m の3コンパートメントモデル²⁾

V_i ; i コンパートメントの容積
 K_{ij} ; i と j との間の移動係数
 K_e ; 代謝速度係数
 G ; 産生速度
 C_i ; i コンパートメントの濃度

形したものである。左辺は血液濃度の時間的な変化率を示しており、右辺の第1第2項はそれぞれ、時間的な変化率が血液中濃度とコンパートメント2との濃度差と血液中の濃度とコンパートメント3との濃度差とに比例していることを示している。すなわち、血管内コンパートメントの濃度が高くなるとその濃度と血管外コンパートメントとの濃度との差が生じ、その濃度差に応じて血管外へと $\beta 2$ -m が輸送され、沈着・蓄積部位へと移動してアミロイド蓄積が拡大する。また血液浄化療法などにより血管内から $\beta 2$ -m が除去されれば、血管内の濃度が低下し、血管外からの $\beta 2$ -m の流入が生じる。血管内の濃度を低く保てれば、その間血管外からの流入が生じて、血管外の $\beta 2$ -m 除去につながる。

$\beta 2$ -m の移動速度が濃度勾配に比例する訳であるから、血中から $\beta 2$ -m を除去することにより長期に蓄積された血管外の $\beta 2$ -m も除去しようとする、血管内の $\beta 2$ -m 濃度を低く維持することが必要である。すなわち、血管外からの $\beta 2$ -m 除去度は、治療後の血中濃度ではなく、低い血中濃度を保持しうるかどうかによって左右される。すなわち血中から $\beta 2$ -m を除去療法を実施した場合、血管外からの $\beta 2$ -m 除去量は次のようになる。

血管外 $\beta 2$ -m 除去量 = 比例係数 \times 血管外と血中の濃度差 \times 低濃度保持時間

このような見方から、時間平均濃度 (TAC) $\beta 2$ -m が除去療法の有効性の指標となる。治療に当たって、血

中の $\beta 2$ -m の前後値だけが同じでも血管外での沈着・集積についての効果は同じではない。治療中に $\beta 2$ -m の濃度が低くなればそれだけ血管外に存在する $\beta 2$ -m を血管内に流入させ、除去することが可能になる。後で述べる吸着器を併用した場合には通常の透析療法の場合とは異なり、治療開始後約1時間で血中レベルが治療前値の約半分になり、早期から血管外からの $\beta 2$ -m 流入とその除去が期待できる。

2. $\beta 2$ -m の体内動態モデルと除去治療論

これまでに行われた体内動態モデルの検討において、報告者によりそのモデルは微妙に異なっており、通常の体内動態の解析では通常考えない蓄積部位の議論については特に相違点がある。

通常は体内産生量を求めることが主目的であるために、代謝か沈着かは結果に影響しないので沈着・蓄積については検討されないのがふつうである。Odellら²⁾のモデルは、上式のように(1)~(3)で記述されるが、(4)式の第3項に代謝に相当するもの、産生に対応するものを含んでいる。モデルにおいて「代謝」と見なされるものは、相互に行き来しているコンパートメント系の外への移動であり、体内動態の研究での時間スケールでは行ったきりでもはや戻ってこないと思なされる部分である。従って、モデルで代謝とみなしたものは実は関節部位などへの蓄積である可能性もある。一方、van Yperseleら⁴⁾は、代謝かどうかについては論ぜず、産生された $\beta 2$ -m は膜によって除去されたもの以外はすべて蓄積

するとの前提で、主要な論文の産生量の数値を使用して年間蓄積量の推定を行っている。透析膜の $\beta 2\text{-m}$ 除去性能によって蓄積量が異なってくるが、その結果として病態の進行度に違いが出てくることを説明している。

すなわち van Ypersele⁴⁾によれば体内蓄積量がおおよそ400~600gになれば透析アミロイド症が発症するものと見なし、これまでの高性能膜での発症期間が約10年、セルロース膜では約5年という発症時期のちがいが説明できるとしている。Chanard⁵⁾は放射性同位元素標識 $\beta 2\text{-m}$ での体内動態解析を詳細に行い、ヨウ素標識 $\beta 2\text{-m}$ の消失量と代謝によって生じる遊離ヨウ素量との量的なアンバランスから蓄積量の推定を行い、標識 $\beta 2\text{-m}$ の消失データに基づく動態解析で「代謝」と見なされていた部分の26%~59%が蓄積しているとの考え方を示した。

これらのいずれの研究においても、 $\beta 2\text{-m}$ の沈着・蓄積の結果、その沈着した $\beta 2\text{-m}$ は血管内の $\beta 2\text{-m}$ との濃度差に基づく移動がなくなると考えている。このような考え方によれば、従来より指摘された血清 $\beta 2\text{-m}$ 濃度と症状とが相関しないことを説明出来る。すなわち、 $\beta 2\text{-m}$ の組織沈着が進行した場合、アミロイド症の症状そのものは組織に存在している $\beta 2\text{-m}$ のアミロイド沈着と関連があり、血中に存在する $\beta 2\text{-m}$ とは直接の関連がない。一方、上記のように組織沈着した $\beta 2\text{-m}$ は循環血液中の $\beta 2\text{-m}$ 濃度とは濃度的な平衡関係にはなく、沈着量と血中濃度とは無関係と見てよいことになるからである。透析アミロイド症の場合のように、関節への $\beta 2\text{-m}$ の集積が盛んに行われている状況下では、症状は血清濃度よりむしろ体内蓄積量との関連で考えるべきである。

3. アミロイド線維伸長モデル

集積した $\beta 2\text{-m}$ のアミロイド化については、我々の⁶⁾ $\beta 2\text{-m}$ のアミロイド線維形成実験により、*in vitro*において $\beta 2\text{-m}$ は一次反応速度論的に線維化することが示された。 $\beta 2\text{-m}$ を透析アミロイド線維と $\beta 2\text{-m}$ とを37℃で反応させると、アミロイド線維が一次反応速度論的に伸長することを確認しており、 $\beta 2\text{-m}$ そのものが線維化する性質を有することを明らかにした。我々は、天然の $\beta 2\text{-m}$ モノマーおよびアミロイド線維fA $\beta 2\text{-m}$ の患者尿および組織より抽出し、*in vitro*での透析アミロイドにおける重合モデルを構築する事が出来た。これらの天然の素材を、至適条件下で一定時間反応させると、 $\beta 2\text{-m}$ モノマーはfA $\beta 2\text{-m}$ に重合し、

電子顕微鏡下においてアミロイド線維の伸長が観察された。さらに、チオフラビン T (ThT) 法を用いた反応速度論的解析により、fA $\beta 2\text{-m}$ の伸長も他のアミロイド線維と同様に、一次反応速度論に従うことが明らかになった(図2)。

4. 炎症、マクロファージと AGE 化現象

原ら⁷⁾による透析患者の剖検例の検討により、透析アミロイド症の進行の実態が明らかにされた。特に、透析アミロイド症においてはアミロイド沈着部にマクロファージの浸潤が見られることが他のアミロイドに見られない特徴である。すなわち、アミロイド沈着部にはマクロファージの浸潤とそれが異物型多核巨細胞とともに $\beta 2\text{-m}$ を貪食している像が観察されている。また、椎間板や関節軟骨などの血管やリンパ管のない場所でもアミロイド沈着後しばらくしてマクロファージの浸潤が見られるようになることが確認された。一方、沈着初期にはみられなかった $\beta 2\text{-m}$ のAGE(advanced glycation end-products)修飾が見られるようになる。このAGE化した $\beta 2\text{-m}$ は単球/マクロファージの遊走を引き起こしたり、サイトカインを誘導する。すなわち、沈着した $\beta 2\text{-m}$ アミロイドが、AGE化修飾というステップを経て最終的には局所の炎症を引き起こしたり、骨嚢胞を発生させるという仮説が提唱されている。

5. 透析アミロイド症の治療対策

以上述べたことから、 $\beta 2\text{-m}$ が透析アミロイド症の前駆蛋白であり、その沈着が進行していく中でアミロイド化、さらには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み、透析アミロイド症の諸症状が発症するものと考えられる。従って、体内の $\beta 2\text{-m}$ 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ていました。

(1) 透析膜の改良

ハイパフォーマンスメンブレン(以下 HPM)を導入してから透析アミロイド症の発症頻度が有意に低下したことが示された。Koda⁸⁾は819例について調べ、HPMによる透析は従来膜の透析に比し手根管症候群の発症リスクが0.503倍であることを示した。このことは $\beta 2\text{-m}$ 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ことを示している。しかし、アミロイド沈着自体に対しては HPM を使用

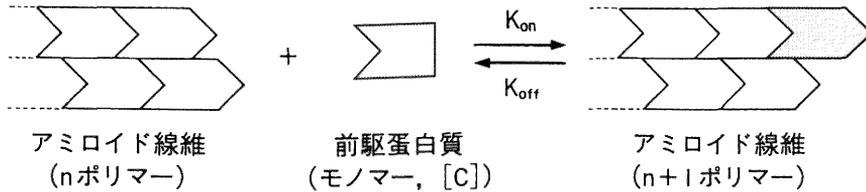


図2 アミロイド線維重合のカイネティクス

K_{on} , K_{off} はそれぞれ重合, 脱重合の速度常数, $[C]$ はモノマーの状態にある前駆蛋白質 (β_2 -m) の濃度を表す. 前駆蛋白質はアミロイド線維 (n ポリマー) に組み込まれることにより, 分子立体構造に変化を生じ, n+1 ポリマーとなる. このとき, 試験管内でのみかけの伸長速度は, 透析アミロイド線維の数濃度が一定の場合, 重合速度 $K_{on} \times [C]$ と脱重合速度 K_{off} の和という一次式で表現できる.

しても改善しない可能性が高く, 透析膜の改良によっても治療としては十分とは言えない.

(2) β_2 -m 吸着療法による治療効果

最近, 直接血液灌流型の β_2 -m 吸着器⁹⁾ が開発された. この吸着器は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選択制を持っている. 1996年9月より臨床使用が可能となり, その治療効果について, 我々はすでに報告しているが, 1999年コントロールスタディ (β MACS) の結果を得た. ポリスルホン透析膜を対照群とするマッチドペアによるスタディを行った¹⁰⁾. スタディデザインは1ヶ月間のポリスルホン膜による透析のみを実施した観察期間の後, 2年間の前向き試験を開始した. 試験群はリクセルを透析器の前に直列接続し, 通常の透析と同じ条件で治療を行い, 対照群はポリスルホン透析膜による透析治療を行った. 治療効果については, 痛み・こわばり・ADLの項目で, ポリスルホン透析膜を使用した対照群では症状の改善を見られずむしろ2年間で悪化傾向にあったのに対し, リクセルを使用した試験群では有意に症状が改善していた. すなわち β_2 -m 吸着カラムの有用性を示す結果が得られた.

(3) 透析技術の改良

β_2 -m をより強力に除去するためには, 透析より濾過法 (HF) が威力を持つと考えられる. On-line HDF や push/pull HDF などの治療法が検討されている. しかし, これらの治療が一般化するには, 透析液中のエンドトキシン除去などを普遍化し, その純度管理システムを確立しなければならない.

(4) 薬物療法

透析アミロイドーシスの対症療法 (保存的治療, 外科

的治療) のなかで, 関節痛にたいする対策としては, まず, 保存的に非ステロイド系消炎鎮痛薬を用いるが, 一時的軽快は得られても, 長期的効果は期待できない. 少量のステロイド薬は, 著しい関節痛の軽減に有効であることが知られているが, 長期的な使用は骨障害を促進することを考えて避けるべきである¹¹⁾. 手根管症候群では, 手根管解放術・滑膜切除術・神経剥離術が行われる. 肩関節や膝関節の滑膜炎には, 最近, 組織学的診断も兼ねて, 繰り返し実施可能な鏡視下滑膜切除術が行われる. 股関節・膝関節などの荷重関節の骨嚢胞は, 破壊性関節症や骨折の原因となるため, 骨充填術が行われる. DSA では, 進行すれば四肢麻痺に至り, ミエロパチーが起った場合には, 椎弓切除術, 前方固定術などを行うが, 高齢で透析期間も長期の患者が多いため, 充填する骨の萎縮など, 治療上問題が少なくない. 現在のところ腎移植が成功すれば, 本症の進展防止に一番有効であると考えられる.

おわりに

透析アミロイド症の病態の詳細はなお不明であるが, 治療対策としての β_2 -m 除去法については吸着器の開発などの新しい発展をみた. 治療法についてはなお多くの論議がある. それだけ, 本症の病態が複雑でその対策も容易でないことを裏付けるものであろう. 現在, 本症に関する研究は確実に進歩しており, 今後は, その予防法や治療薬などに新しい研究の進歩を期待したい.

謝辞

本稿は第554回新潟医学会 (1999年11月20日) に講演した内容をまとめたものである. 座長の労をとつ

ていただいた新潟大学長 荒川正昭先生に深謝致します。本研究の一部は平成11年度有任基金（医学研究助成金）による助成をいただいていたものであり、関係各位にお礼申し上げます。

文 献

- 1) Gejyo, F., Yamada, T., Odani, S., Nakagawa, Y., Arakawa, M., Kunitomo, T., Kataoka, H., Suzuki, M., Hirasawa, Y., Shirahama, T., Cohen, A.S. 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) Odell, R.A., Slowiaczek, P., Moran, J.E. and Schindhelm, K.: Beta 2-microglobulin kinetics in endstage renal failure. *Kidney Int.*, **39**: 909~919, 1991.
- 3) Floege, J., Bartsch, A., Scultze, M., Shaldon, S., Koch, KH. and Smeby, L.C.: Clearance and synthesis rates of $\beta 2$ -microglobulin in patients undergoing hemodialysis and in normal subjects. *J. Lab. Clin. Med.*, **118**: 158~165, 1991.
- 4) van Ypersele de Strihou, C., Floege, J., Jadoul, M. and Koch, K.M.: Amyloidosis and its relationship to different dialysers. *Nephrol. Dialysis Transplant.*, **9**: 156~161, 1994.
- 5) Chanard, J., Bindi, P., Lavaud, S., Toupance, O., Maheut, H. and Lacour, F.: Carpal tunnel syndrome and type of dialysis membrane. *Brit. Med. J.*, **298**: 867~868, 1989.
- 6) Naiki, H., Hashimoto, S., Suzuki, S., Kimura, H., Nakakuki, K. and Gejyo, F.: Establishment of a kinetic model of dialysis-related amyloid fibril extension in vitro. *Amyloid*, **4**: 223~232, 1998.
- 7) 原 満, 河合電子: 透析アミロイドーシスの病理。病理と臨床, **11**: 550~556, 1993.
- 8) Koda, Y., Nishi, S., Miyazaki, S., Haginoshita, S., Sakurabayashi, T., Suzuki, M., Sakai, S., Yuasa, Y., Hirasawa, Y. and Nishi, T.: 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.
- 9) 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.
- 10) 下条文武, 川口良人, 原 茂子, 中澤了一, 東 仲宣, 小川洋史, 甲田 豊, 鈴木正司, 金田 浩, 岸本秀文, 小田瑞枝, 恵 京仔, 宮崎良一, 丸山弘樹, 荒川正昭, 原 満: 透析アミロイドーシスに対する直接血液灌流型 $\beta 2$ -ミクログロブリン吸着器「リクセル」の臨床効果: 前向き多施設コントロール $\beta 2$ -ミクログロブリン吸着器スタディ (β MACS)。腎と透析, **46**: 547~560, 1999.
- 11) 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, 1~115, 1998.