

II. 日本人の貢献

4. 透析アミロイドーシスの病因としての β_2 -ミクログロブリン

下条 文武

Key words：透析アミロイドーシス， β_2 -ミクログロブリン，手根管症候群，長期血液透析

はじめに

今から150年前，ドイツの病理学者Virchowは諸臓器に沈着する奇妙な物質がヨード反応に陽性のアミラーゼに似た染色反応を示すことから，アミロイドと命名した。しかし，このアミロイドの構成成分が蛋白からなる細線維であることが解明されたのは，Virchowの発見から100年後のことである。1968年Prasら¹⁾は蒸留水によりアミロイドを抽出したところアミロイド線維が蛋白質からなることを見出し，近代アミロイド研究の突破口を作った。一方，透析アミロイドーシスという病態は透析治療が普及しはじめた1980年代に初めて発見された新しいタイプのアミロイドーシスである。すなわち，本症は近代透析治療の進歩によって初めて明らかになってきた疾患である。

1. 透析アミロイドーシスの歴史

1975年Warren & Otieno²⁾が透析治療を受けている患者に手根管症候群が高頻度に合併することを最初に報告した。しかし，当時この事実は殆ど注目されず，アミロイドとの関係を予想する者すらいなかった。ところが，1980年代になり，フランスのAssenatら³⁾が，この手根管部の滑膜にアミロイド沈着の存在を初めて明らかにした。しかし，当時はその発症機序や原因蛋白についてはまったく不明であった。1985年になって，私共⁴⁾はこのアミロイドの主要な構成成分を生化学的に β_2 -ミクログロブリン（以下 β_2 -m）と同定した（表1）。以来透析患者には， β_2 -m由来の新しいタイプのアミロイドーシスが発症することが知られるようになり，長期透析患者の増加とともに本症は骨・関節滑膜を侵し，特異な骨・関節症を引き起こす透析合併症としての疾患概念が明確になった。

げじょう ふみたけ：新潟大学大学院医歯学総合研究科
内部環境医学講座（第二内科）

表 1. 透析アミロイドーシスの成因解明の歴史

| | | |
|-------|---------------------|--|
| 1975年 | WarrenとOtieno(イギリス) | : 長期透析患者に手根管症候群が高頻度に発症すると報告. |
| 1980年 | Assenatら(フランス) | : 手根管部滑膜にアミロイド沈着が認められることを明らかにした. |
| 1985年 | Gejyoら(日本) | : アミロイド蛋白が β_2 -ミクログロブリンであることを生化学的に同定. |
| 1993年 | Miyataら(日本) | : アミロイド蛋白がAGE化修飾していることを同定. |

2. β_2 -ミクログロブリン (β_2 -m)

β_2 -mは1968年BerggårdとBearn⁵⁾によりヒト尿中より分離同定された小分子量蛋白であるが、この蛋白が病因になる疾患はこれまで知られていなかった。 β_2 -mは、リンパ球を中心とするすべての有核細胞で産生され、細胞表面にHLAクラスI抗原軽鎖として存在する。腎機能が正常であれば、血中 β_2 -mの殆どが糸球体で濾過され、その99.9%は尿細管で再吸収を受け分解代謝されている。しかし、透析患者ではこの過程が障害され、 β_2 -mが体内に蓄積する⁶⁾。本症の発症に最も大きな要因は、長期にわたる β_2 -mの体内蓄積によると考えられる。

3. 発症要因

本症の発症要因は、①血中の β_2 -m濃度が高い、②透析期間が長い、③年齢が高い、④透析膜の生体適合性が不良、あるいは β_2 -m除去機能がない、⑤透析液の純度が低い、⑥アポリポ蛋白E4遺伝子を有する、などが明らかにされてきた。また、宮田ら⁷⁾によりアミロイド蛋白がAGE(advanced glycation end product)化修飾を起し、病態発症に関与することも明らかにされた(図1)。

4. 治療

アミロイド前駆蛋白である β_2 -mを積極的に除去

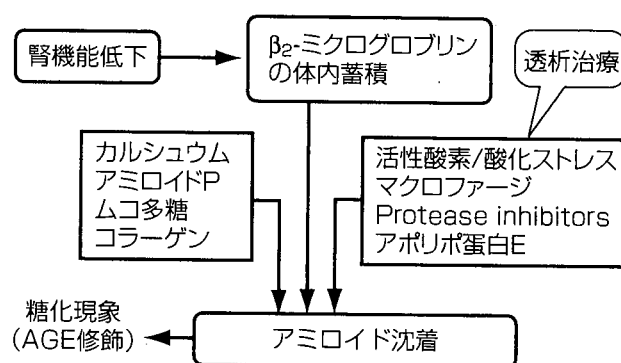


図 1. 透析アミロイドーシスの発症に関する因子

する各種の血液浄化法が検討されてきた。1990年に欧州のグループ⁸⁾はPAN(ポリアクリルニトリル)膜ダイアライザー治療がlow-flux膜よりも治療・予防効果があることを明らかにした。また、透析技術にも検討が加えられ、on-line HDF(hemodiafiltration)やpush/pull HDFなどの治療法が開発された。さらに、 β_2 -mを効率よく除去する目的で、直接血液灌流型の β_2 -m吸着器が我が国の鐘淵化学研究所(KANEKA Co. Ltd., Osaka)で開発された。

5. β_2 -m吸着器療法

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性をもっている。我が国では1996年9月より保険診療として臨床使用が可能となった。ポリスルホン透析膜を対照群とするマッチドペアーによるコントロールスタディ(β MACS)の結果、臨床的有効性が明らかにされている⁹⁾。

おわりに

人工透析治療の進歩と普及は腎不全患者に大きな福音をもたらした。腎機能が廃絶した者が10~30年以上の延命が可能となった。しかし長期透析患者に合併する透析アミロイドーシスは深刻な病態である。いわば、近代医学の進歩の光と影を見せつけられたといえる。しかしながら、克服困難とされるアミロイドーシスに対しても解明への研究は進み、不十分ながらもその対策は大きく進歩している¹⁰⁾。特に、この分野における我が国の研究者による貢献は大きいと評価される。現在、日本の透析治療は、世界で最も普及した先進国である。透析治療の影ともいえる透析アミロイドーシスに対してもより光明を見出すべく我が国からの研究の発展を期待する。

文 献

- 1) Pras M, et al: The characterization of soluble amyloid prepared in water. *J Clin Invest* 47: 924-933, 1968.
- 2) Warren DJ, Otieno LS: Carpal tunnel syndrome in patients on intermittent haemodialysis. *Postgrad Med J* 51: 450-452, 1975.
- 3) Assenant H, et al: Hémodialyse, syndrome du canal carpien et substance amyloïde. *Nouv Press Med* 9: 1715, 1980.
- 4) Gejyo F, et al: A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as β_2 -microglobulin. *Biochem Biophys Res Commun* 129: 701-706, 1985.
- 5) Berggård I, Bearn AG: Isolation and properties of low-molecular weight β_2 -globulin occurring in human biological fluid. *J Clin Chem* 243: 4095-4103 1968.
- 6) Gejyo F, et al: Serum levels of β_2 -microglobulin as a new form of amyloid protein in patients undergoing long-term hemodialysis. *New Eng J Med* 314: 585-586, 1986.
- 7) Miyata T, et al: β_2 -microglobulin modified with advanced glycation end products is a major component of hemodialysis-associated amyloidosis. *J Clin Invest* 92: 1243-1252, 1993.
- 8) van Ypersele de Strohou C, et al: Effect of dialysis membrane and patient's age on signs of dialysis related amyloidosis. *Kidney Int* 39: 1012-1019, 1991.
- 9) 下条文武, 他: 透析アミロイドーシスに対する直接血液灌流型 β_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 β_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.
- 10) 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.