

トピックス

III. 透析期腎不全

4. 透析患者の合併症

5) 透析アミロイドーシス

下条 文武 高橋 直生

要 旨

長期透析治療をうけている患者に発症するアミロイドーシスは、透析アミロイドーシスと呼ばれ、その前駆蛋白は従来の透析膜では除去され難い β_2 -ミクログロブリン (β_2 -m) である。本症の発症要因として、透析導入年齢が高いこと、透析期間が長いこと、生体適合性の低い透析膜あるいは純度の低い透析液を使用した場合、患者がアポリポ蛋白遺伝子E4を有する、などが明らかにされてきた。

本症は、骨・関節障害を主病変とするため、QOLの低下をまねく深刻な透析合併症である。本症の予防・発症遅延対策として高性能膜透析器や β_2 -m吸着カラムが臨床に導入され、ある程度の効果を見ている。しかし発症後の治療では限界があり、根本的な治療と考えられる腎移植を推進する必要がある。

〔日内会誌 89:1372~1378, 2000〕

Key words : dialysis-related amyloidosis, β_2 -microglobulin, β_2 -m adsorption column, kidney transplantation

はじめに

10年以上の長期透析患者には手根管症候群をはじめ多彩な骨・関節症状が現れる。1985年に β_2 -ミクログロブリン (β_2 -m) によるアミロイドが腱鞘・髄膜へ沈着することが原因であることが明らかにされた¹⁾が、その後の研究から表1に示すような透析アミロイドーシスに関連する骨・関節症状とその臨床的診断基準が示されるようになった。

β_2 -mは組織適合抗原のL鎖を形成する分子量11,800の小分子量タンパク質である。 β_2 -mは体内で一日2~5mg/kg体重が産生され、腎尿細管細胞で代謝・分解されている。腎不全患者で

はこの代謝機能が失われ、血中濃度が正常者の20~50倍に上昇している。この蓄積した β_2 -mを前駆蛋白としてアミロイドが沈着し、透析アミロイドーシスが発症すると考えられる。

アミロイド前駆蛋白として β_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進展した。また、本症の治療対策として、 β_2 -mの除去療法についても、透析に用いる膜の性能や治療法の改良が試みられるとともに、 β_2 -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、透析アミロイドーシスの病態と治療に関する知見を紹介する。

1. β_2 -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 β_2 -mは、やがて多くの要因が加わってフィブリル化してアミ

げじょう ふみたけ, たかはし なおき:新潟大学第二内科

表 1. 透析アミロイドーシスの診断基準

I. 主要症状	
1.	手根管症候群 carpal tunnel syndrome (CTS)
2.	弾発指 trigger finger
3.	骨嚢胞性病変 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 pathologic 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
II. 病理所見	
1.	Congo red 染色でアミロイドの沈着を認める
2.	免疫組織化学検査で抗 β_2 -m 抗体が陽性である
3.	電子顕微鏡検査で, 6 ~ 12nm の径をもつアミロイド線維が一定方向に曲線を描いて配列しているのが特徴である 他のタイプのアミロイドーシスと異なり, 皮下脂肪生検の陽性率はきわめて低い
III. イメージング検査(参考)	
^{131}I または ^{111}In - β_2 -m を静注し 24 ~ 72 時間後に撮像する. アミロイド沈着が認められる関節に集積が認められる	
疑い“probable”: 主要症状 1 ~ 5 のうち, 2 項目以上をみるもの. 確実“definite”: 病理所見 1, 2 あるいは 3 をみるもの.	

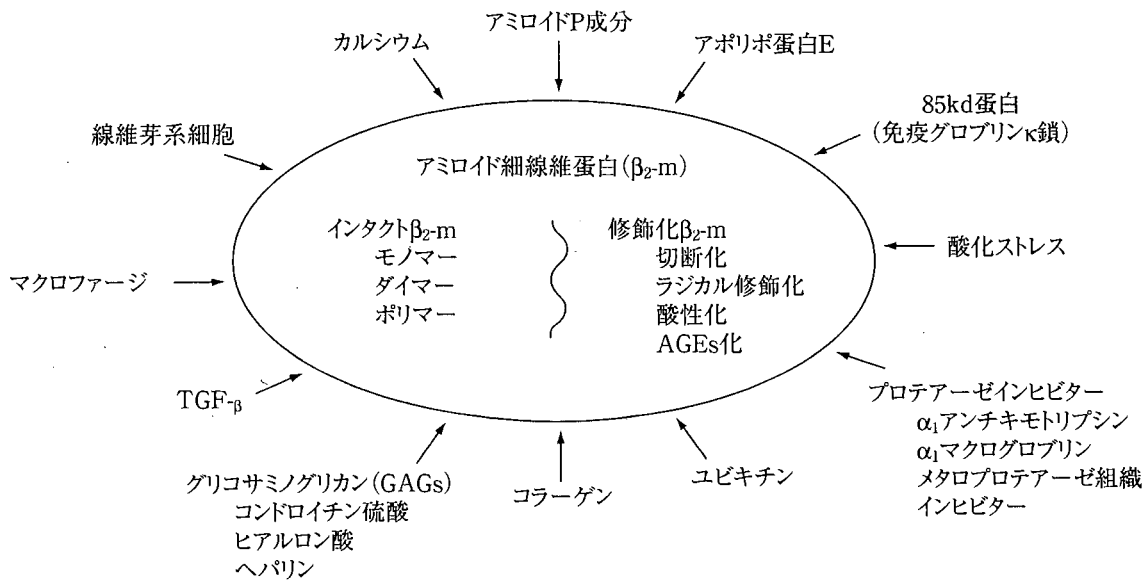


図 1. 透析アミロイド沈着に関与する因子

ロイド沈着すると考えられる(図 1)。しかし、その全貌は必ずしも明確ではない。

1) β_2 -mの産生と代謝

β_2 -mの産生量には個人差があるが、一般に 2 ~ 5mg/体重kg/日と推定されており、また健

常人の産生量とも大きな差はないと考えられている。最近、透析治療に使用する水の質を改善することによって血中 β_2 -mレベルが低下し透析アミロイドーシスの症状が改善するとの報告がある。水の純度を上げ、パイロジェン物質を除

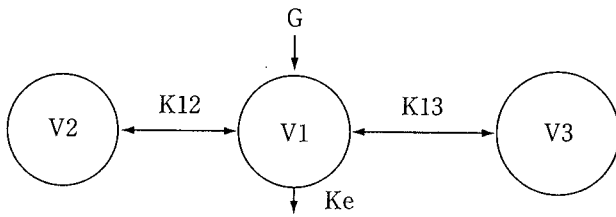


図2. 体内 β_2 -mの3プールモデル

V1, V2, V3: プール容積

K12, K13: 各プール間の移動係数

Ke: 代謝速度係数

G: 産生速度

去することによって体内産生量の低下をみるとも推測される。しかし、透析アミロイドーシスにおいて体内 β_2 -m産生量が特に亢進している成績はなく、血中濃度の上昇は主として近位尿管細胞で行われている低分子量蛋白の代謝機能の低下によると説明される。

2) β_2 -mのプールモデル

β_2 -mについては血管内外の2プールの存在が早くから指摘されていた。標識 β_2 -mによる体内動態研究によって、健常人については2プールで十分であるが、透析患者では3ないし4プールが妥当である事実が示された²⁾。このうち、3プールモデルを図2に示した。ここでV1は血管内に相当するプール、V2は毛細血管を通じて β_2 -mが移動しているプール、V3は透析患者だけに存在するプールである。すなわち、 β_2 -mはその分子量がアルブミンの1/6であり、血管内外の移動が容易であるために、体内に2つのプールが存在することは健常人でも透析患者でも同様である。しかし、透析アミロイドーシスの患者ではこのような血管内外の2つのプールに加えて第3のプール、すなわち集積・沈着を示唆するプールが存在し、このプール部位（関節部など）へ β_2 -mが移行すると推測される。

このことは次に述べる、透析アミロイドーシス患者に見られる β_2 -mの関節部位への集積傾向を説明できるものであり、健常人の2プールに加え、集積が行われている関節部位等に対応した第3のプールの存在に注目しなければなら

いと言える。このような考えは、治療に当たっても十分考慮しなければならないであろう。すなわち、血中の β_2 -mの前後値だけでは効果の判定は出来ず、血管内外プールを含め β_2 -mをどの程度除去できたかがポイントになる。透析を中心とする血液浄化技術では β_2 -mの除去は血管内のものがまず除去されるわけであるが、血中レベルを低く維持できれば血管外からの β_2 -mの血管ないプールへの流入が促進され、血管外のプールに存在する β_2 -mも除去が可能になる。すなわち治療後に β_2 -mが低くなるだけでは不十分である。治療中早期に β_2 -mの濃度を下げ、これによって血管外のプールに存在する β_2 -mの血管内流入を促進させ、よく多くの β_2 -mを除去することが必要になってくる。

後で述べる吸着器を併用した場合では、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、早期から血管外プールからの β_2 -m流入とその除去が行われることになる。一方通常の透析療法のみでは血中レベルは経時的になだらかに低下するだけであるから、治療終期のわずかな時間においてようやく血管外の β_2 -mを除去するにすぎないと考えられる。 β_2 -m除去促進をはかるon-line HDF (hemodiafiltration) などでも同様である。

2. β_2 -mの関節部への集積とフィブリル化

Floegeら³⁾や我々は⁴⁾、¹³¹Iあるいは¹¹¹Inで標識した β_2 -mでのシンチグラフィーを検討した。その結果、透析アミロイドーシスと診断された症例の関節部にRI (radioisotope) 標識 β_2 -mの集積が見られ、透析アミロイドーシス以外の関節痛（偽痛風、関節リウマチなど）では集積が見られなかった。透析アミロイドーシスの診断として、RI標識した β_2 -mでのシンチグラフィーは有用な手段であるが、現在本検査は未承認の状態一般化されていない。しかしRI標識した

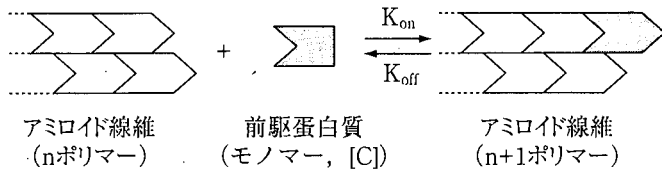


図3. アミロイド線維重合のカイネティクス

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 ($A\beta$, β_2 -m等)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.

β_2 -mがアミロイド形成部位に集積しやすい事実は, アミロイド線維形成の面から注目される現象である. 一方, 我々の β_2 -mのアミロイド線維形成実験⁴⁾では β_2 -mを透析アミロイド線維と β_2 -mとを37°C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, β_2 -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, β_2 -mモノマーおよびアミロイド線維 $fA\beta_2$ -mが*in vitro*でアミロイド線維形成するモデルを構築する事が出来た(図3).

すなわち, 至適条件下で一定時間反応させると, β_2 -mモノマーは $fA\beta_2$ -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, $fA\beta_2$ -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4).

3. 血漿 β_2 -m濃度

血漿 β_2 -m濃度とアミロイドーシスの発症とは, 相関がないことが知られている. これは β_2 -mの組織沈着と血漿 β_2 -m濃度とは直接の関連がないためである. すなわち, 循環血液中の β_2 -mと組織沈着した β_2 -mとは必ずしも平衡化していないと考えられる. 関節への β_2 -mの集積が盛ん

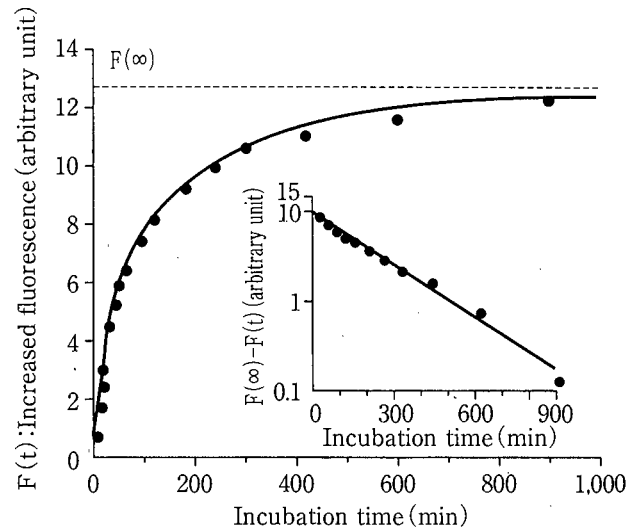


図4. 透析アミロイド線維伸長反応開始後のThT蛍光量増加の時間変化

$F(t)$ は蛍光量変化の時間関数を表す. インセットは $F(\infty) - F(t)$ の常用対数値を反応時間に対してプロットした. 片対数グラフより誘導される微分方程式 $F'(t) = B - CF(t)$ は, 透析アミロイド線維の伸長が一次反応速度論モデルに従うことを意味している.

に行われている状況下では, 血漿濃度よりむしろ体内蓄積量との関連で考えるべきことを示している. 透析患者においては, 透析8~10年の間にアミロイド沈着は静かに進行していることが病理組織学検討により明らかになっている. その蓄積量について実測したデータはないが, van Yperseleら⁵⁾は透析患者における β_2 -mの体内動態の推計から, 400~600gの β_2 -mが体内に蓄積すると透析アミロイドーシスを発症するのではないかと想定している.

4. 炎症, マクロファージとAGE化現象

原ら⁶⁾による透析患者の剖検例の検討により, 透析アミロイドーシスの進行の実態が明らかにされた. 特に, 透析アミロイドーシス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多核巨細胞とともに β_2 -mを貪食している像が観察されている. また,

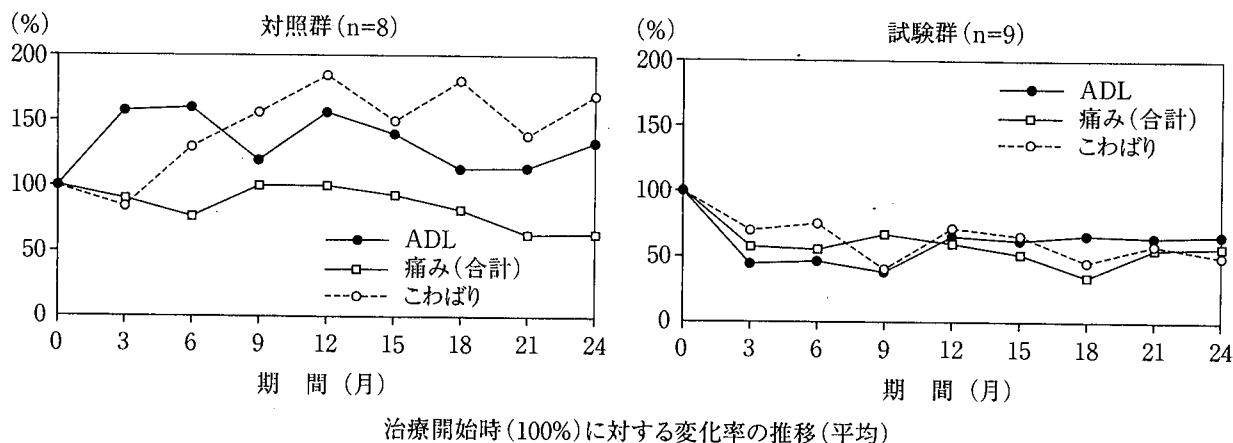


図5. β_2 -mカラム治療によるADL, こわばり, 痛みスコアの推移.
カラム治療(試験)群では3カ月程度と比較的早期にスコアの改善を認め, その後その状態が維持されていたのに対し, 対象群ではADL, こわばりスコアが悪化傾向を示し, 痛みの軽減には18カ月以上を要した.

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ことが確認されている。そして, 沈着初期にはみられなかった β_2 -mのAGE (advanced glycation end products) 化が見られるようになる。このAGE化した β_2 -mは単球/マクロファージの遊走を引き起こしたり, サイトカインの発生を誘導することがMiyataら⁷⁾によって明らかにされ, 沈着した β_2 -mアミロイドが, AGE化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, 骨嚢胞を形成するという仮説が提唱されている。

5. β_2 -m除去による透析アミロイドーシスの治療

β_2 -mが透析アミロイドーシスの前駆蛋白であり, さらに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アミロイド蓄積がすすんで, 透析アミロイドーシスの諸症状が発症するものと考えられる。従って, 体内の β_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ーシスに対する治療の基本と考えられ, これまで様々な臨床研究がなされてきた。

1) 透析膜の改良

欧州のグループはPAN (ポリアクリロニトリル) 膜ダイアライザー治療は, 本症の発症遅延対策効果があることを発表した⁸⁾が, 平沢ら⁹⁾はハイパフォーマンスメンブレン (HPM) を導入してから透析アミロイドーシスの発症頻度が有意に低下することを示した。さらにKodairaら¹⁰⁾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, β_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事実を示したことになる。しかし, アミロイド沈着自体に対してはHPMを使用しても改善しない可能性が高く, 透析膜の改良によっても治療効果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性を持っている。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, 我々も検討する機会を与えられ, 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臨床試

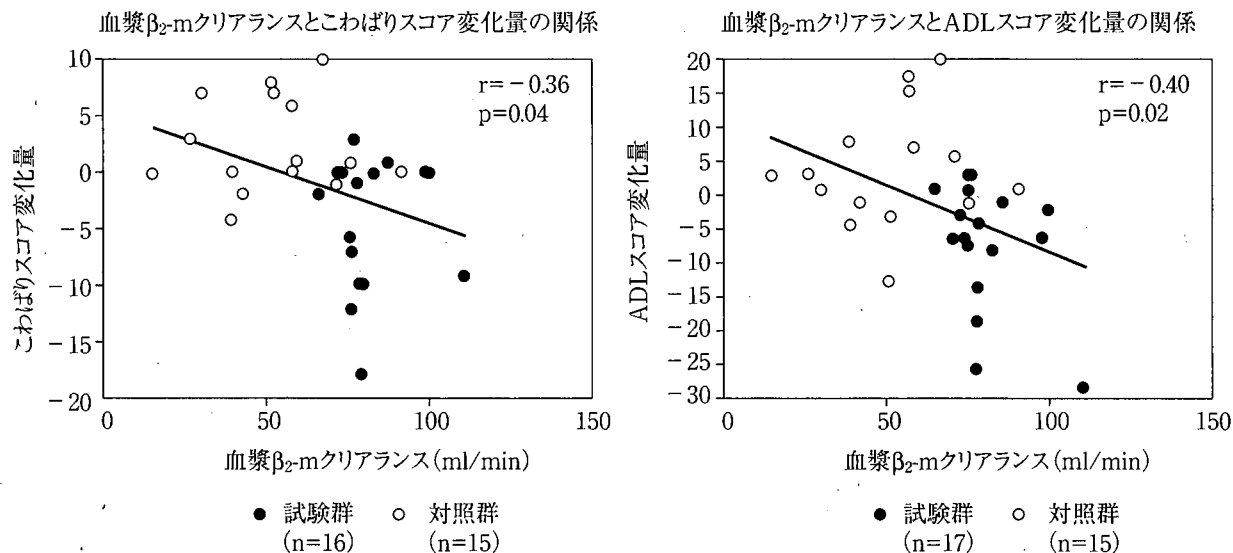


図6. 血漿 β_2 -mクリアランスと臨床症状のスコア変化量との関係
こわばりスコアとADLスコアの変化量は β_2 -mクリアランスと有意の相関がみられた。

検を行った¹⁰⁾. 1カ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するプロトコールである。試験群は β_2 -m吸着器を透析器の前に直列に接続し、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。その間の治療効果を試験群と対照群とで比較した。

治療効果については、痛み・こわばり・ADL (activities of daily living) 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が見られずむしろ2年間で悪化傾向にあったのに対し、試験群では有意に改善していた(図5)。

骨嚢胞についても骨嚢胞を認めた部位数の割合において、治療群で悪化を認めなかったのに対し、対照群では悪化傾向が見られた。

さらに、 β_2 -mの除去クリアランスと症状の改善には相関が見られ、 β_2 -mの除去の程度に応じた症状の改善が得られることがわかった(図6)。すなわち β_2 -mの除去能が高ければ高いほど症状の改善度が高くなるという結果が得られた。

6. 腎移植の効果

腎移植すると、ただちに関節症状の改善が得られる。そして、腎移植が成功すれば、少なくとも新たな骨嚢胞の発生はないことが観察されている。しかしながら、移植が成功してもひとたび沈着したアミロイドの消失は緩徐である。一方では、腎移植後7年経過しても骨嚢胞の改善がみられなかった例や、10年後に病理組織学的に依然としてアミロイド沈着がみられたとの報告もある。

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であるが、治療対策としての β_2 -m除去法については、透析膜の改良や吸着器の開発などの新しい発展をみた。腎移植は本症の治療対策として優れている。この意味からも腎移植は積極的に推進されるべきであるが、現在、その恩恵を受けられる者は限られている。本症の予防薬開発を含めた研究の進歩に期待したい。

文 献

- 1) 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.
- 2) Odell RA, et al: Beta2-microglobulin kinetics in end-stage renal failure. *Kidney Int* 39: 909-919, 1991.
- 3) Floege J, et al: Imaging of dialysis-related amyloid (AB-amyloid) deposits with ^{131}I - β_2 -microglobulin. *Kidney Int* 38: 1169-1176, 1990.
- 4) 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, 1998, p1-115.
- 5) van Ypersele de Strihou C, et al: Amyloidosis and its relationship to different dialysers. *Nephrol Dial Transplant* 9 (Supple 2): 156-161, 1994.
- 6) 原 満, 河合竜子: 透析アミロイドーシスの病理. *病理と臨床* 11: 550-556, 1993.
- 7) Miyata T, et al: Monocyte/macrophage response to β_2 -microglobulin modified with advanced glycation end-products. *Kidney Intern* 49: 538-550, 1996.
- 8) 平沢由平: 透析合併症. *日内会誌* 84: 1532-1537, 1993.
- 9) Koda Y, et al: Switch from conventional to high-flux membrane reduces the risk of carpal tunnel syndrome and mortality of hemodialysis patients. *Kidney Intern* 52: 1096-1101, 1997.
- 10) 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(βMACS). *腎と透析* 46: 547-560, 1999.