

透析アミロイドーシスの発症因子に関する疫学的研究

中井 滋¹⁾、新里高弘¹⁾、前田憲志¹⁾
山崎親雄²⁾、土屋 隆²⁾、平沢由平²⁾

【要約】

長期透析患者の増加に伴い、透析アミロイドーシスは透析患者の合併症として重大な問題となっている。この研究では、日本透析医会の「災害時救急透析医療システム」に登録されている約3万2千人の透析患者の資料を基に透析アミロイドーシスの発症因子に関する統計学的解析を行った。第一に、従来から報告されているように透析歴が長くなるに従って、また加齢とともに透析アミロイドーシスを合併する患者は有意に増加していることが明らかとなった。

次に、透析歴10年以上の非糖尿病性腎症患者においては、透析アミロイドーシスを合併している患者のほうが β_2 -ミクログロブリン濃度は有意に低いことが明らかとなった（アミロイドーシス合併群：34.3±11.8 mg/l、アミロイドーシス非合併群：38.6±13.0 mg/l； $p < 0.0001$ ）。この結果は、透析アミロイドーシスのアミロイド蛋白の生成に β_2 -ミクログロブリン以外の何らかの因子が必要であることを示しているのかもしれない。

さらに、透析歴8年以上10年未満の血液透析患者においては、糖尿病患者と非糖尿病患者の間に透析アミロイドーシスの合併頻度に有意な差は認められなかった（糖尿病患者：9.3%、非糖尿病患者：8.2%）。この結果は、最近透析アミロイドーシスのアミロイド蛋白の本体であることが報告されたAdvanced glycation end products (AGE)化された β_2 -ミクログロブリン

の生成に、 β_2 -ミクログロブリン及びブドウ糖以外の第3の因子が関与していることを示しているのかもしれない。

【目的】

長期透析患者の増加に伴い、透析アミロイドーシスは透析患者の合併症として重大な問題となっている。透析アミロイドーシスの発症因子に関する研究は現在までも数多くなされているが、多数の透析患者に対する調査資料を基にした疫学的研究はあまりなされていない。この研究では、日本透析医会の「災害時救急透析医療システム」に登録されている約3万2千人の透析患者のデータベース資料を基に、透析アミロイドーシスの発症因子を疫学的な立場から明らかにすることを試みた。

年齢及び透析歴は透析アミロイドーシスの合併と密接な関係のあることが指摘されている¹⁾。そこで第1の解析として、年齢及び透析歴と透析アミロイドーシス合併頻度との関係を解析した。

透析アミロイドーシスは滑膜や骨に β_2 -ミクログロブリン由来のアミロイドが沈着することによって発生する²⁾。そこで第2の解析として、透析アミロイドーシスの合併と β_2 -ミクログロブリンの血中濃度との関係を解析した。

最近透析アミロイドーシスにおけるアミロイドタンパクの本体がAdvanced glycation end products (AGE)化した β_2 -ミクログロブリンであることが報告された³⁾。 β_2 -ミクログロブリン

1) 名古屋大学医学部附属病院分院内科

2) 日本透析医会

ンのAGE 化の速度が基質濃度に依存するとすれば、血中ブドウ糖濃度が高い糖尿病患者では β_2 -ミクログロブリンのAGE 化が速く進むかもしれない。そこで、第3の解析として糖尿病の合併と透析アミロイドーシスの合併頻度との関係を解析した。

[対象及び方法]

1. 使用した患者資料について

日本透析医会の「災害時救急透析医療システム」に登録されている患者のなかで、1990年に透析を施行されていた32,672名の資料を今回の解析のデータベース資料として用いた。

2. 透析アミロイドーシス合併について

透析アミロイドーシスの合併患者は、合併症コードに「アミロイドーシス」又は「手根幹症候群」の合併の記載のある患者とした。

3. 解析方法

1) 透析歴、年齢と透析アミロイドーシスの合併頻度との関係

はじめに透析歴と透析アミロイドーシスの合併頻度との関係を解析した。治療方法及び糖尿病の合併が透析アミロイドーシスの合併に与える影響を排除するために、対象患者は上記のデータベース資料に登録されている患者の中の非糖尿病の血液透析患者26,665名のみとした。

次に、年齢と透析アミロイドーシスの合併頻度との関係を解析した。透析歴、治療方法及び糖尿病の合併が透析アミロイドーシス合併に与える影響を排除するために、対象患者は透析歴10年以上の非糖尿病の血液透析患者7,120名のみとした。

統計学的有意差の検定にはカイ二乗検定を用いた。

2) 透析アミロイドーシスの合併と血中 β_2 -ミクログロブリン濃度

透析アミロイドーシスを合併した患者と合

併しない患者の間で、透析前血中 β_2 -ミクログロブリン濃度を比較した。透析歴、治療法及び糖尿病の合併が透析アミロイドーシス合併に与える影響を排除するために、対象患者は透析歴10年以上の非糖尿病性腎症の血液透析患者7,120名のみとした。統計学的有意差の検定にはt検定を用いた。

3) 糖尿病の合併と透析アミロイドーシス合併頻度との関係

非糖尿病患者と糖尿病患者の間で透析アミロイドーシスの合併頻度を比較した。透析歴が透析アミロイドーシス合併に与える影響を可能な限り排除する為に、透析歴8年以上10年未満の血液透析患者2,753名のみを対象とした。ただし血中ブドウ糖濃度が正常範囲内にある糖尿病患者を除外するために、HbA_{1c}濃度が7%未満の糖尿病患者は対象から除外した（糖尿病患者：54名、非糖尿病患者：2,699名）。統計学的有意差の検定にはFisher's exact testを用いた。

[結果]

1. 透析歴、年齢と透析アミロイドーシスの合併頻度との関係

透析歴と透析アミロイドーシスの合併頻度との関係では、透析歴が長くなるに従い透析アミロイドーシスを合併する患者は有意に増加していた（図1）。また、年齢と透析アミロイドーシス合併との関係では、加齢とともに合併の頻度は有意に増加していた（図2）。

2. 透析アミロイドーシスの合併と血中 β_2 -ミクログロブリン濃度（図3）

透析アミロイドーシスを合併している患者の β_2 -ミクログロブリン濃度は、合併していない患者に比べ有意に低かった（アミロイドーシス合併群：34.3±11.8mg/l、アミロイドーシス非合併群：38.6±13.0mg/l; mean ±s.d., p<0.0001）。

3. 糖尿病の合併と透析アミロイドーシス合併頻度との関係 (図4)

糖尿病患者の透析アミロイドーシス合併頻度と非糖尿病患者の透析アミロイドーシス合併頻度との間には有意な差は認められなかった。(糖尿病患者:9.3%、非糖尿病患者:8.2%)

[考察]

年齢及び透析歴と透析アミロイドーシスの合併頻度との関係を解析した結果、年齢及び透析歴の増加とともに透析アミロイドーシスの合併頻度は増加していた。これは従来の報告に一致する¹⁾

今回の解析の結果、透析アミロイドーシスを合併している患者の β_2 -ミクログロブリン濃度がアミロイドーシスを合併していない患者に比べて有意に低かった。この理由は不明である。しかし今回の結果は、透析アミロイドーシスを合併している患者の β_2 -ミクログロブリン濃度が、透析アミロイドーシスを合併していない患者の β_2 -ミクログロブリン濃度に比べて、少なくとも高くないことを示している。従って、この結果はアミロイド蛋白の生成量が β_2 -ミクログロブリンの血中濃度の増加に従って単に増加するのではなく、アミロイド蛋白の

生成に β_2 -ミクログロブリン以外の何らかの因子が必要であることを示しているのかもしれない。今までにも、透析アミロイドーシスのアミロイド蛋白は β_2 -ミクログロブリンが何らかの因子により修飾をうけた後に重合したものである可能性が報告されている³⁾⁴⁾⁵⁾。今回の結果はこれらの報告を支持する結果と考えられるかもしれない。

透析アミロイドーシスのアミロイド蛋白として今までにも種々の蛋白が指摘されている⁴⁾⁵⁾。最近、透析アミロイドーシスにおけるアミロイドタンパクの本体がAdvanced glycation end products (AGE)化した β_2 -ミクログロブリンであることが宮田らにより報告された³⁾。 β_2 -ミクログロブリンのAGE化の速度が基質濃度に依存するとすれば、血中ブドウ糖濃度が高い糖尿病患者では β_2 -ミクログロブリンのAGE化がより速く進む可能性があると考えられる。しかし、今回の研究では糖尿病患者と非糖尿病患者の間で透析アミロイドーシスの合併頻度に有意の差を認めなかった。この結果は、 β_2 -ミクログロブリンのAGE化に、 β_2 -ミクログロブリン及びブドウ糖以外の第3の因子が関与していることを示しているのかもしれない。

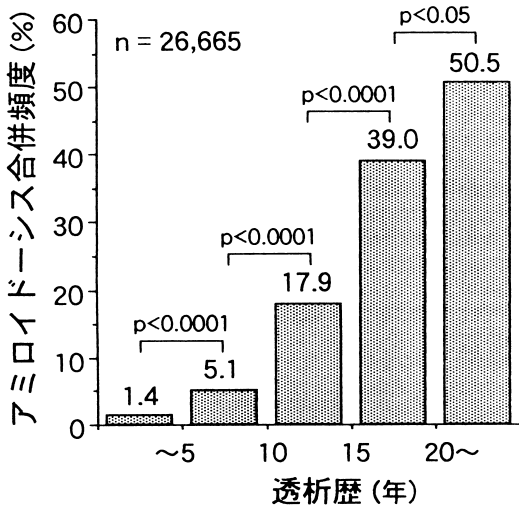


図1 透析歴と透析アミロイドーシスの合併頻度 (非糖尿病の血液透析患者のみ)

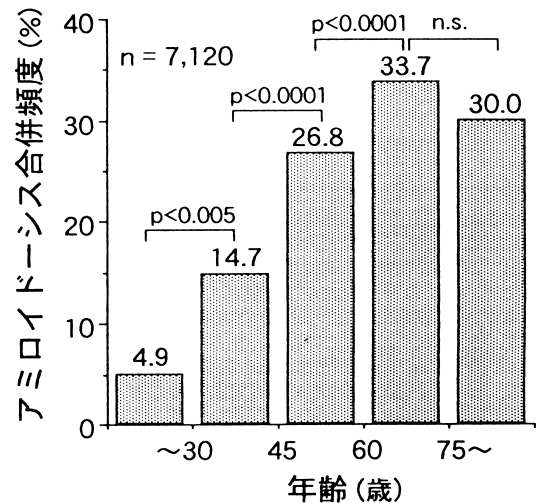


図2 年齢と透析アミロイドーシスの合併頻度 (透析歴10年以上の非糖尿病の血液透析患者のみ)

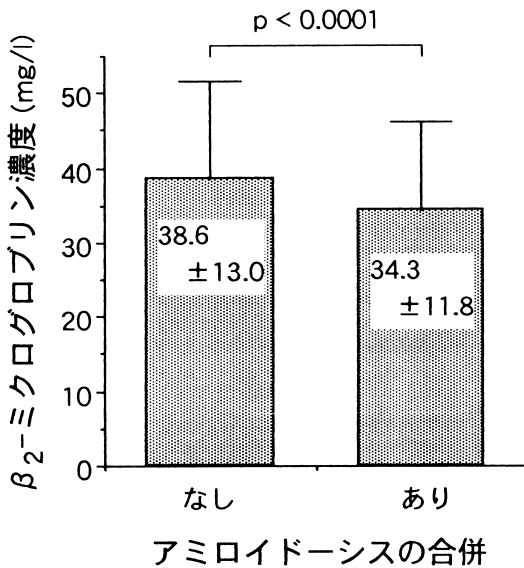


図3 透析アミロイドーシスの合併と β_2 -ミクログロブリン濃度
(透析歴10年以上の非糖尿病の血液透析患者のみ)

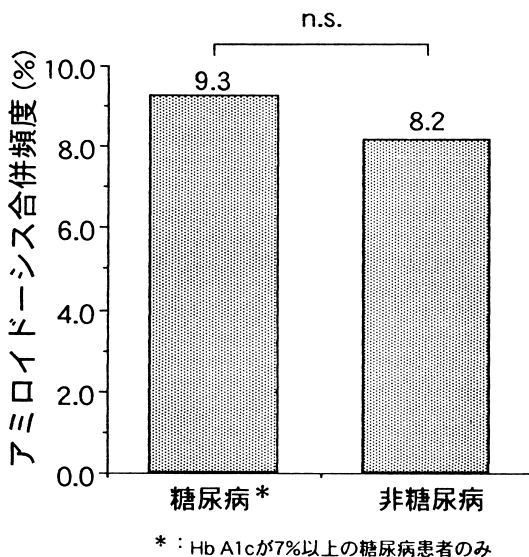


図4 糖尿病と透析アミロイドーシス
(透析歴8～10年の血液透析患者のみ)

[参考文献]

- 1) Gejyo F, Arakawa M: Dialysis amyloidosis : current disease concepts and new perspectives for its treatment. Contrib Nephrol 78: 47-60, 1990
- 2) Gejyo F, Yamada T, Odani S, Nakagawa Y, Arakawa M, Kunitomo T, Kataoka H, Suzuki M, Hirasawa Y, Shirahama T, Cohen AS, Schmid K; A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as β_2 -microglobulin. Biochem Biophys Res Commun 136: 701-706, 1985
- 3) Miyata T, Oda O, Inagi R, Iida Y, Araki N, Yamada N, Horiuchi S, Taniguchi N, Maeda K, Kinoshita T: β_2 -microglobulin modified with advanced glycation end products is a major component of hemodialysis-associated amyloidosis. J Clin Invest 92: 118-127, 1993
- 4) Linke RP, Hampl H, Lobeck H, Ritz E, Bommer J, Waldherr R, Eritz M: Lysin-specific cleavage of β_2 -microglobulin in amyloid deposits associated with hemodialysis. Kidney Int 36: 675-681, 1989
- 5) Ogawa H, Saito A, Oda O, Nakajima M, Chang TG: Detection of novel β_2 -microglobulin in the serum of hemodialysis patients and its amyloidogenic predisposition. Clin Nephrol 30: 158-163, 1988