

透析治療の長期化に伴って増加する合併症 —特に透析アミロイドーシスについて—

平 沢 山 平

緒言

透析療法による腎不全患者の延命効果は予想をはるかに上廻るもので、昔日の実態を知るものにとっては驚ろくばかりであるが、長期治療の過程で次々に登場してくる未知の病態や新しい合併症にもおどろかされ続けている。これらの多くは腎の機能喪失に直接あるいは間接的に関係した現象であって、あらためて健常腎の果たしている役割の大きさと広がり感嘆させられるのであるが、再び、現行の透析法もなお欠陥が大なること、したがって早急に改良をはからねばならないことを痛感させる大きな新しい合併症に遭遇して、ますますその感を強くしている昨今である。それは申すまでもなく β_2 MGを前駆蛋白とした透析アミロイドーシスの発症である。

長期透析患者にみられた手根管症候群の原因として端を発した透析アミロイドーシスは、その病変が多発性関節炎、腱鞘炎やバネ指、腱断裂、骨の囊腫形成などに止まらず、腎結石(蛋白石)、胃腸管壁や小血管周囲、心筋などへの沈着などにも及ぶことが急速に明らかにされ、単に局所的なものでなく、全身性アミロイドーシスとしての意味をもつものであることを認識せざるを得なくなってきている。しかも、この合併症の発症が透析10年以降に急速に頻度をまし、20年以上にいたれば殆ど例外なく発症すると想像されること、また、重症例も発生してくる可能性さえ推定されるなど深刻な問題として早急な対策が迫られている現状である。

昨年9月、透析医会は全腎協の透析患者実態調査に協力して合併症調査を行い、その集計と分析結果は本年3月に発表される予定であるが、私も委員の1人として加わっている関係で手許に集計資料が送られてきており、それによると、透析治療が長期化するに伴って増加する合併症として骨・関節痛が最も多く16年以上の長期透析患者では55%に達し、手根管症候群も約30%の高頻度に達している。この骨・関節痛には二次性副甲状腺機能亢進症やアルミニウム中毒性骨障害などが原因となっている症例もあるが、大部分は透析アミロイドーシスに由来するものであろうと推察している。

本稿では透析アミロイドーシスに関する私達の若干の知見を申し述べて御参考に供したい。

1 透析療法の長期化に伴って増加する合併症

長期透析療法の経過とともに増加する代表的な合併症の頻度を透析期間との関係で示すと私達の約350例の患者では概ね図1の如くである。透析アミロイドーシスの部分症としての関節症や手根管症候群の合併が透析10年後頃から急速に増加し、15年以上では60~70%の症例が何らかの透析アミロイドーシスに関係した病態を合併してきている。

長期透析患者の骨・関節障害は多種の原因によって起り(表1)、透析の長期化により合併頻度は増加する。透析液のアルミニウム汚染がなければ、アミロイドーシスによる障害が長期症

例では圧倒的に多くを占める。

透析アミロイドーシスは肩、膝関節の疼痛(両側性で、夜間痛や運動痛がある)、可動性の制限(膝関節の屈曲制限が多く、正坐や和式トイレ使用が不可能となる)、歩行障害、関節水腫(関節鏡で関節嚢や骨・軟骨表面にアミロイド結節をみ、また、穿刺液中にアミロイド組織片を証明できることもある)、手根管症候群、バネ指(アミロイド性の狭窄性腱鞘炎)、腱断裂(アミロイド物質の浸潤による手指腱の断裂を経験している)、手根骨や長管骨の嚢腫形成などが最も多くみられる部分症である。

表1 長期透析患者の骨・関節障害

- | |
|------------------------------|
| 1. 骨 症 |
| (1) 二次性副甲状腺機能亢進症 |
| (2) 骨軟化症 |
| (3) 低形成骨症(low turnover bone) |
| (4) アルミニウム骨症 |
| 2. 腱・関節症 |
| (1) 透析アミロイドーシス |
| 多発性関節症 |
| 手根管症候群 |
| 弾撥指、腱鞘炎、腱断裂 |
| 手根骨その他の骨嚢腫形成 |
| (2) その他 |

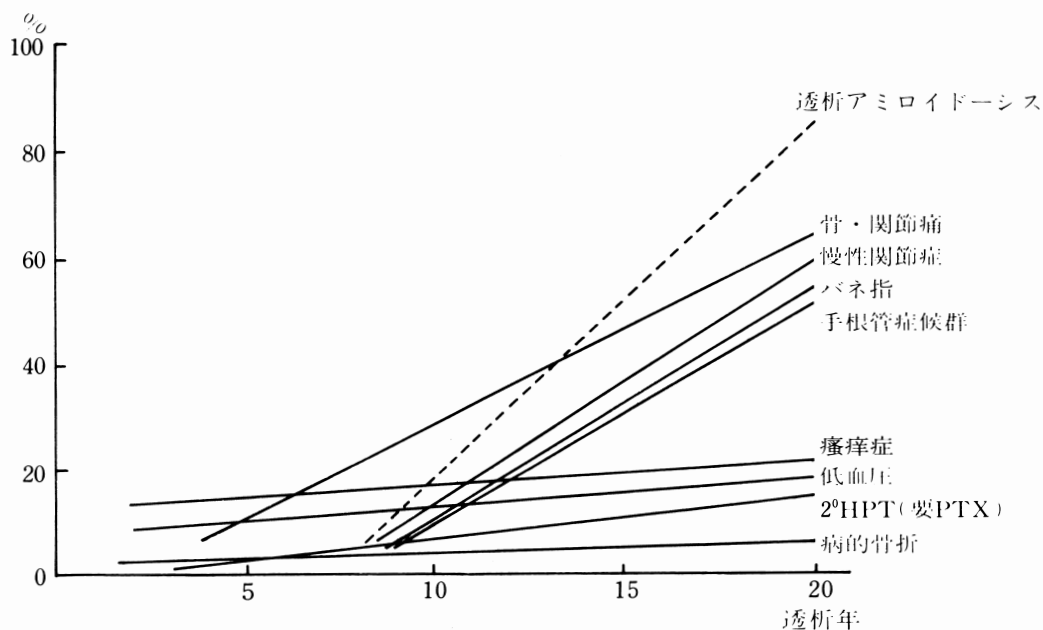


図1 透析療法の長期化に伴って増加する合併症の頻度

16年の透析例で手根骨（月状骨，舟状骨，有頭骨，有鈎骨）に囊腫様透亮像がみられ(図2)，手関節の可動性制限と疼痛を伴っていたが，数ヵ月後に手根骨の幾つかに自然破壊が起った(図3)，この症例では手根管症候群や膝関節症も伴っており，手根骨の囊腫形成はアミロイド浸潤によるものと推定された。同様の手根骨囊腫形成の2例で囊腫内容がアミロイド物質であったことを証明している。



図2 手骨X線像
月状骨，舟状骨，有頭骨，有鈎骨
に囊腫様透亮像をみる

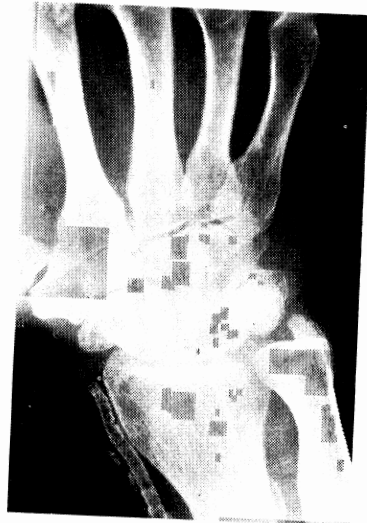


図3 手骨X線(図2の4ヵ月後)
月状骨，舟状骨，有頭骨に骨破壊
を認める。

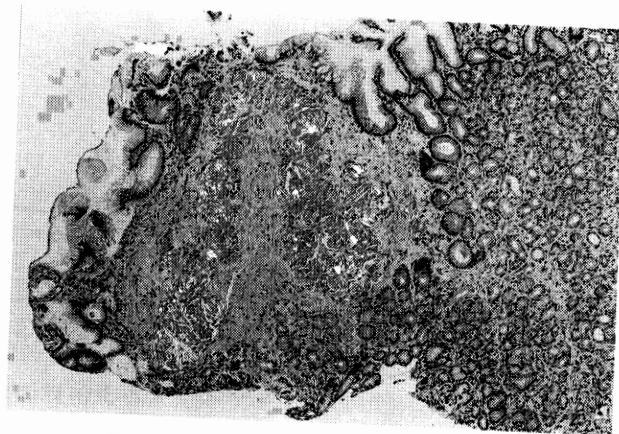


図4 胃粘膜筋板のアミロイド沈着
(偏光顕微鏡像)

図4は透析歴19年の症例の胃生検の偏光顕微鏡像である。数ヵ所からの生検組織で等しく粘膜筋板にアミロイド沈着がみられた。この症例では直腸生検でも同様のアミロイド沈着をみている。他に手根管症候群で手術治療を3年前に施行しており，腱滑膜にアミロイド沈着をみ，また，軽いが膝関節症も伴っている。

このように，かなり深刻な合併症と認識しなければならぬ透析アミロイドーシスの合併も長期例では出はじめてきているように思われる。

2 透析アミロイドーシスの発症機序

透析アミロイドーシスの原蛋白が β_2 MGであることは既に多くの人によって化学的および免疫学的に証明されている。 β_2 MGは β -sheet構造をもち、light chain蛋白と同様に重合、結晶化してアミロイド線維を作りやすいといわれる。アミロイド線維は極めて安定（ナイロンと構造が似ており、不溶性で代謝されにくい）で、1度沈着が起るとそれを核に線維形成はどんどんふくれあがってゆくともいわれる。

透析アミロイドーシスの発症機序は図5の如く考えられる。 β_2 MGは細胞膜表面にある主要組織適合抗原(MHC抗原)の構成成分の1部で、細胞のturnoverによって遊離して血中に入り、腎で分解・排泄されるが、透析患者ではこの分解・排泄が低下し、他方従来の透析法では除去が困難であるため高 β_2 MG血症をまねくことになる。しかし、無限に血中濃度が上昇するのではなく、40~80mg/l位の域にとどまり、それ以上は上昇しない。これは消化液中への排泄、残腎による分解、その他の代謝による除去などにより産生量とバランスして一定のレベルまでの

上昇でとどまるものと思われる。 β_2 MGが組織内で高濃度になると Ca^{++} などの影響で容易に不溶性のアミロイド線維を形成し、沈着症を起す。線維形成に関係する要因は病態解明上極めて重要であるが、よく判っていない。 β_2 MGと Ca^{++} の結合が関係していることは確実であるが、他に鉄、あるいはアミロイドP成分（これらも透析患者ではしばしば増加したり、組織沈着を起している）なども関係しているかも知れない。 β_2 MG自身も単一ではなく、細胞から遊離した当初と長時間流血中あるいは組織液中に存在したときとは代謝をうけたり、老化したりして蛋白の高次構造も変わってきて（ β_2 MGも多型性である）、線維化しやすくなるのかも知れない。また、アミロイドーシスを起しやすいという個人差もあると思われる。炎症の存在も関係する可能性がある。炎症状態が続けば β_2 MGの産生は相対的に増えるし、また、P成分も増加する。透析アミロイドーシス合併症例ではCRP陽性頻度が少し多いような印象もある。これは単に関節症の結果としての現象かもしれないが。

従来のクプロファン膜ダイアライザーは β_2 MG

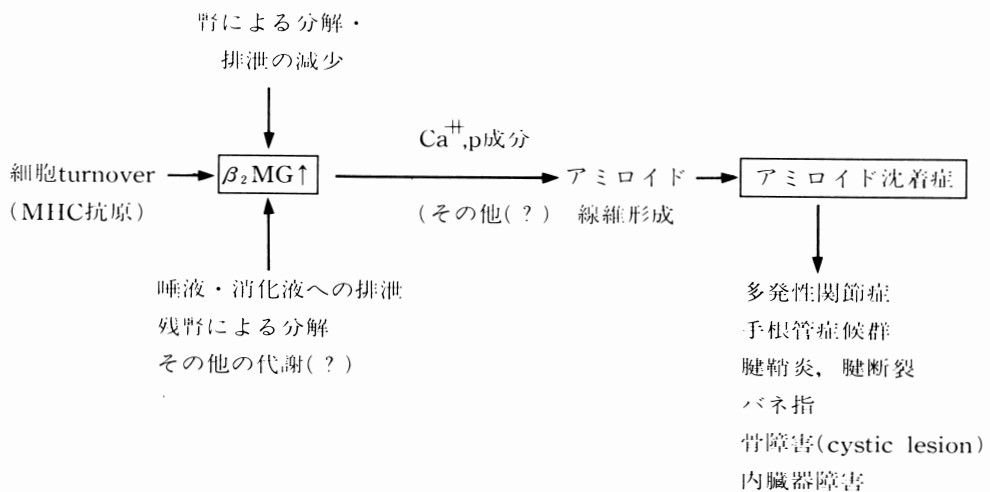


図5 透析アミロイドーシスの発症機序

を除去しないのみでなく、補体を活性化してアナフィラトキシンを形成する傾向がある。アナフィラトキシンは何らかの機序で β_2 MG産生を高める可能性もあるかもしれない(透析後に血中 β_2 MGの増加は血液濃縮の度合いを超えていることが少なくないように思われる)。最近、生体適合性の高いクプロファン膜ダイアライザーが登場してきたので、この点の再検討は興味深い。ヨーロッパでPAN膜ダイアライザー治療を続けている症例では透析アミロイドーシスの合併が低率であるとして注目されている。この種のダイアライザーを用いた治療は確かに β_2 MGをある程度除去し、血清 β_2 MGの維持レベルはクプロファン・ダイアライザーによる治療に比べて10~15mg/l低くなる。これ位のレベルでアミロイドーシスの発症が予防されたとすれば今後の対策は容易となろう。しかし、十分長期例で検討されているとはいいい切れないうし、 β_2 MGのそのレベルでは十分なる予防効果には疑問ももたれる。ただし、PAN膜の補体活性化能は極めて低いので、これを通じて別のメカニズムでアミロイドーシス発症防止に関係しているのかも知れない。

透析アミロイドーシスの詳細な発症機序はなお不明であるが、先駆蛋白(アミロイド原性蛋白)である β_2 MGの血中濃度を十分に低下させることがアミロイドーシス発症の予防に有用であろうことは多くの人の同意するところである。

3 β_2 MGの除去に関する検討

β_2 MGは分子量11,800ダルトンで、透析の立場からは大分子物質の代表であり、除去しにくい溶質に属する。私共が今までに調べた各種ダイアライザーによる治療前後の血清 β_2 MGレベルを図6に示した。同一ダイアライザーを用いても血液濾過法(HF)で β_2 MG除去が最も多く、従って血清レベルの低下が良好であり、次いで濾過透析法(HDF)が良く、血液透析(HD)が最も低効率である。これは当然の結果であるが、CAPDでは図に示していないが、クプロファン膜HDよりは血清 β_2 MGの維持レベルは低く、多くの症例が30~45mg/lのレベルにある。

図6にみるようにクプロファンHDでは透析後に β_2 MGは著明に上昇する。ある種のPAN

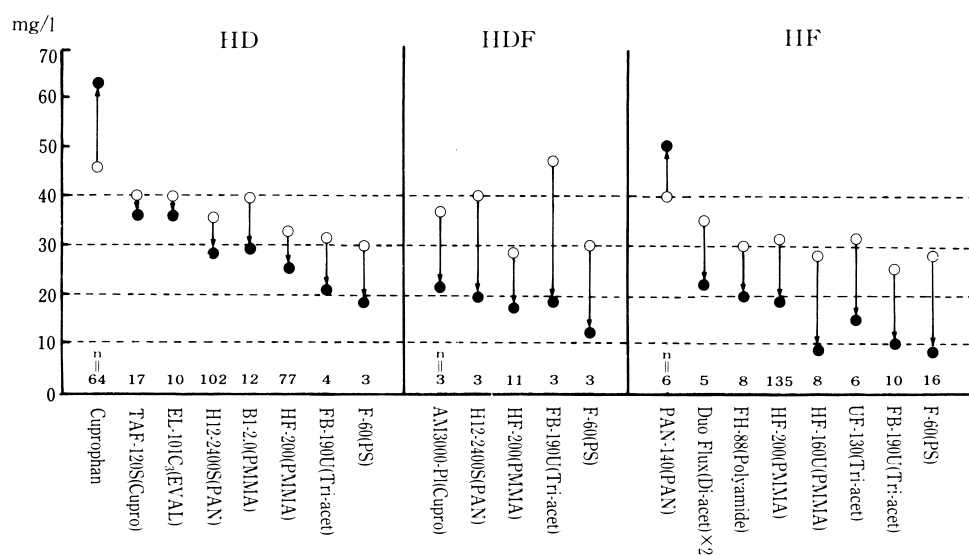


図6 各種ダイアライザーによる治療前後の血清 β_2 MGレベル

膜のHFでも β_2 MGは除去されず、血液濃縮による治療後の上昇をみている。F-60[®]、FB-190U[®]、HF-160U[®]などの新開発のダイアライザーはHD、HDF、HFのいずれの方法で使用しても β_2 MGの治療後のレベルは著しく低下し、これをくりかえし治療している患者では治療前レベルも低下してくる（これらのダイアライザーは治験中で、なお市販されていないが、早期に一般使用が可能となることを望みたい）。これらはすべて著しくhigh-fluxの性質をもつのでHDで治療するときは自動除水コントローラ付透析装置を用いないと急速除水の危険がある。

クプロファンHDとF-60[®]によるHF時の血清 β_2 MGレベルの経時的変化を図7に示した。両者間に著しい差があること、十分に β_2 MGも相当に低下すること、 β_2 MG除去後の血清 β_2 MGのリバウンドはそれ程でないこと、などが図から明瞭であろう。

現在市販されているダイアライザーを用いて長期治療を行っている症例の血清 β_2 MGの維持レベル(透析前値)を図8に示す。クプロファンHDに比較して、H12-2400S[®](PAN)HDは平均10mg/l位低濃度に維持でき、HF-200[®]によるHF治療では更に10mg/dl位血清 β_2 MGレベルを低く保てる。ヨーロッパでH12-2400Sの種類のダイアライザー使用で透析アミロイドーシスの予防効果があるといわれているので、これより低レベルに血清 β_2 MGを維持できる治療であれば、予防効果は一層高いものと期待される。

β_2 MGをはじめとする尿毒症患者の血中にたまって低分子蛋白(いわゆる大分子溶質)に対する吸着性を各種ダイアライザー膜の小切片を用いてin vitroで調べた結果を図9に示した。 β_2 MGの膜吸着はセルローズ系膜では認められず、合成膜ではBI系のPMMA膜(HF200[®]やBK-1.0H[®])は強い β_2 MG吸着を示すが、BII系PMMA(B-1.3[®])は殆ど吸着性をもたず、PAN膜(H12-2400S[®]やPAN-140)及びPS膜(F-60[®])

は軽度の吸着性を示す。また、RibonucleaseやLysozymeに対してはPAN膜が強い吸着性を持ちRetinol結合蛋白に対してはBI系PMMA膜がある程度の吸着性を示した。これらのin vitroでみられる効果は実際の治療でも同様の効果として観察され、例えばHF-160U[®]やHF-200[®]などのBII系PMMA膜は血液や透析中に β_2 MGは殆ど排出されないのに血中レベルは著明に低下する。

ところで、極めてhigh-fluxで、 β_2 MGの吸着性の少いF-60[®]やFB-190[®]をHDで使用しても β_2 MGの除去が多く、血中レベルの著明な低下を認めて驚ろかされたのである。Convectionによらずに β_2 MGは除去されるのであり、篩係数の十分に高いhigh-flux膜は拡散によって β_2 MGの除去を可能にすることを知った。これらのダイアライザーのクリアランスと篩係数を図10に示した。QB 200ml/minで β_2 MGのクリアランスは60~70ml/minの高値を示したのであり、しかもアルブミンの篩係数は殆ど0であって、実際治療ではHFに用いても20lの体液交換で2~3gの血清蛋白ロスに止まっている。HF-160U[®](最近面積を更に広くしたHF-200U[®]も登場)と並んで、これらのダイアライザーは今までにみない優れた機能をもつと言える。血液濾過に用いたときはこれら3種のダイアライザーの性能はまことに優秀で血中 β_2 MG濃度の低下は極めて著しく、殆ど10mg/lないしそれ以下に下げることが可能で、これをくりかえすことにより治療前 β_2 MGレベルも十分に20mg/l台に維持できる(図11)。治療前の血清 β_2 MGレベルがこのように低値でも20lの液交換で150~170mgの β_2 MGの除去がみられ、前 β_2 MGが高濃度であるときは300mg位の除去も容易である。

今後も登場してくるであろう高性能ダイアライザーを用いるなら、図12に描いたような血清 β_2 MGレベルの維持は可能であり、透析アミロイドーシスの発症防止に有力な手段となるものと考えている。

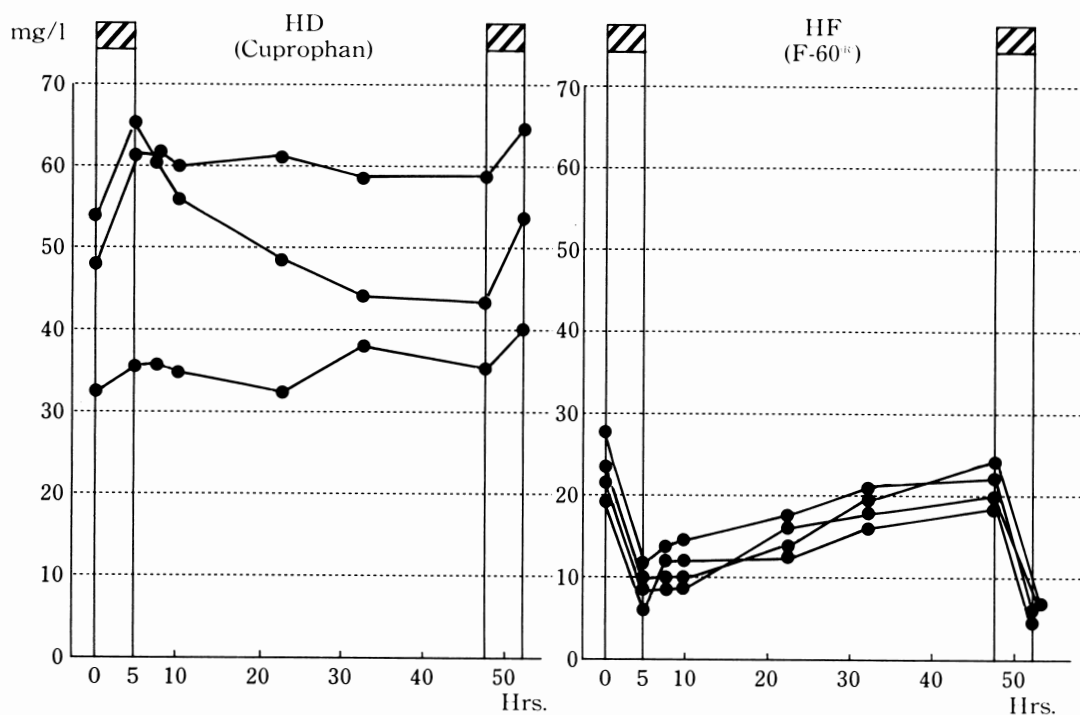


図7 血清 β_2 -MGレベルの経時的变化

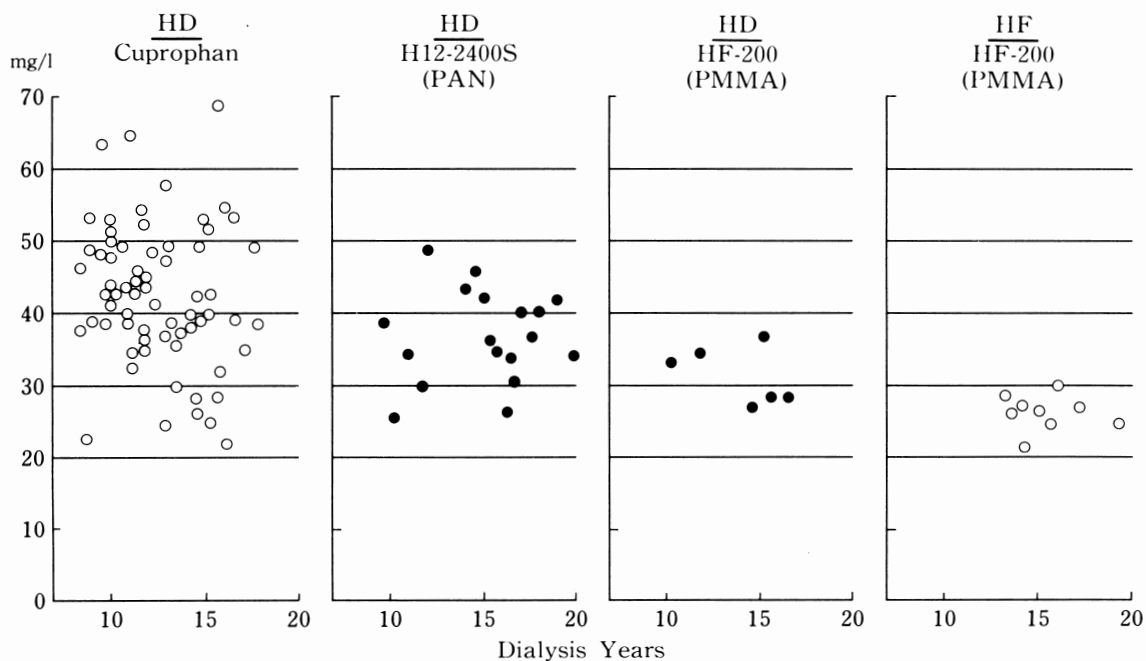


図8 長期透析患者の血清 β_2 -MG(Pre-dialysis)レベル(1986,9)

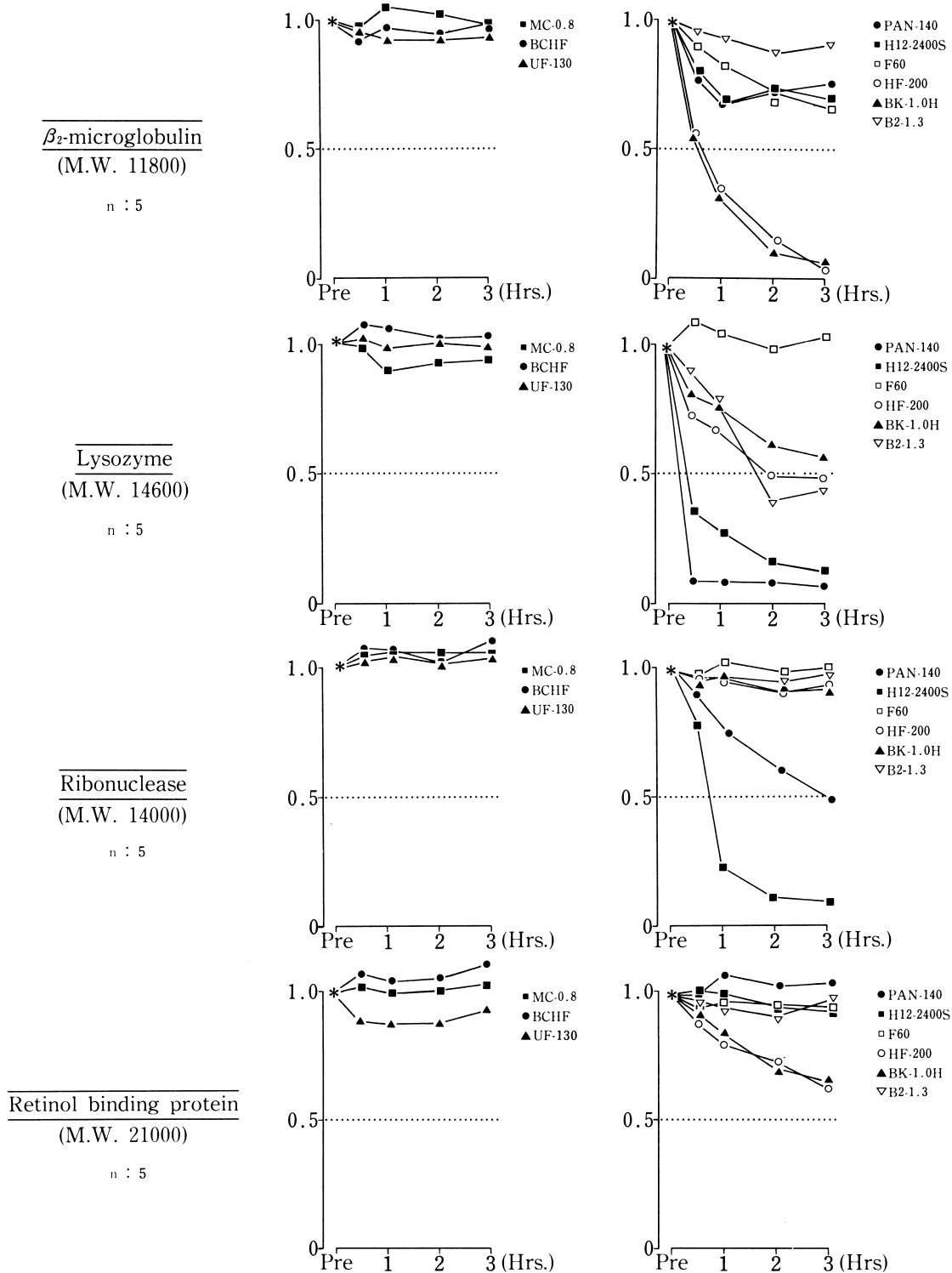
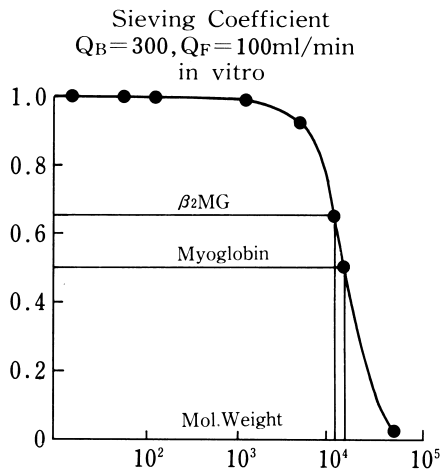
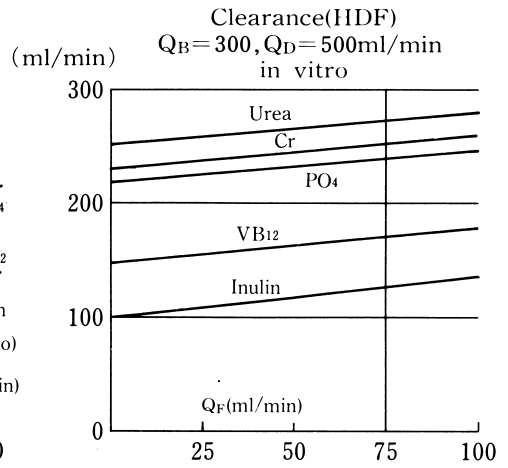
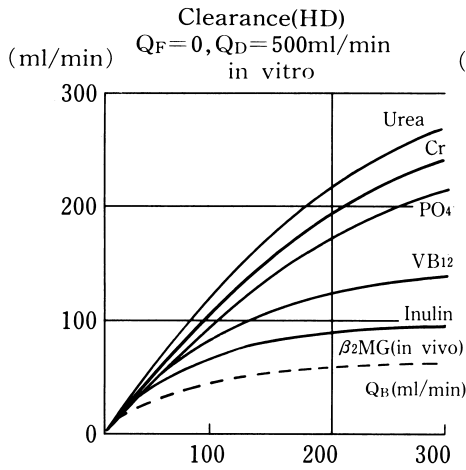


図9 各種ダイアライザー膜の低分子蛋白(大分子溶質)の吸着性

F-60[®]
(PS)



FB-190U[®]
(Triacetate)

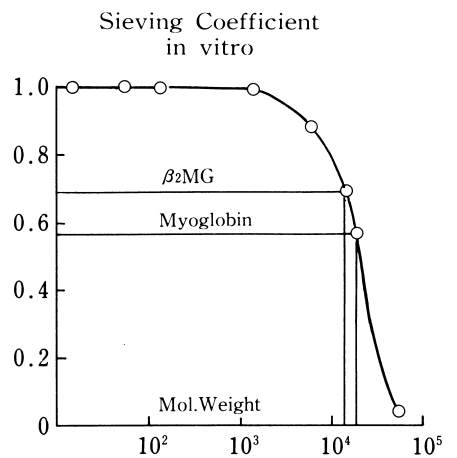
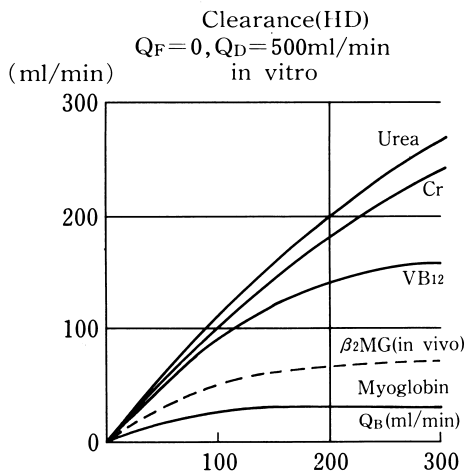
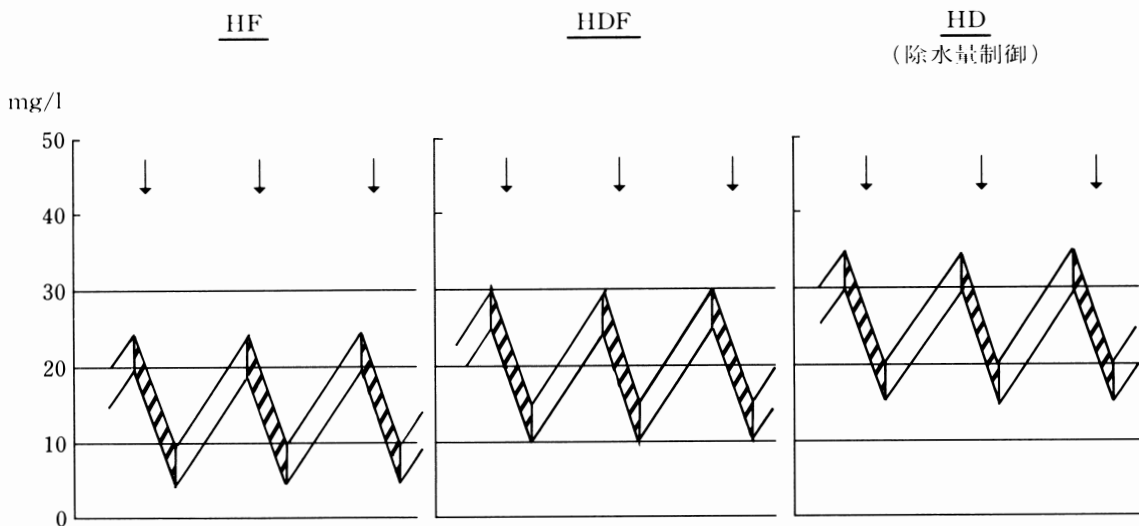


図10 F-60[®]およびFB-190U[®]のクリアランスと篩係数

Filter	β_2 -microglobulinによる評価						蛋白喪失量 (g)
	治療前値	治療後値	前後値の 変化率 (%)	濾液内 への透過量 (mg)	SC	実験による 吸着率 (%)	
	(mg/l)						
F-60 polysulfone	28	9	-68	147.9	0.38	33	2.8
FB-190U tri acetate	25	10	-60	171.5	0.56	6	2.7
HF-160U PMMA	28	9	-68	6.1	0.015	96	2.3
PAN-140 PAN	41	50	+22	21.0	0.05	24	0.5
FH-88 polyamide	26	19	-27	100.2	0.05	ND	7.9
Duo Flux(×2) di acetate	36	23	-36	87.9	0.33	ND	6.5

ND：未測定

図11 血液濾過時の各種ダイアライザーの性能

図12 高機能膜ダイアライザー**治療による血清 β_2 MGの維持レベル(模式図)

** 高篩性(係数0.6以上)または高吸着性で、高除水能をもつもの

結語

長期透析患者の合併症には動脈硬化，心筋肥大など深刻なものが多い。貧血は最も大きな課題であったが，幸い遺伝子組換え技術によるヒト・エリスロポエチンの製造が可能となり，製品の安全と有効性は確認されつつあり，難題であった貧血は遠からず全面的に解決されるであろうと思われる。これにより心筋肥大の問題も好影響がもたらされるのではないかと期待している。

近年，明らかにされてきた透析アミロイドーシスは従来の透析法の欠陥が直接関係して出現せしめた新しい病態であり，その意味で一層重要な課題であろう。 β_2 MGの血中レベルをどの程度に保ち得たら発症を防止できるかは不明であるが，高機能ダイアライザーの登場により，現在の $\frac{1}{2}$ 位のレベルでの維持は週3回の頻度での治療によっても可能となるであろうと思われる。これにより発症は大巾に延期ないし抑止できるのではないかと期待している。更に今後 β_2 MGのアミロイド線維化に関係する要因が解明されて，その対策が可能となれば一層予防効果はあがることになろう。アミロイド沈着が起ってしまった後ではこれを再溶解して除去することは中々容易でない。再沈着が抑制されれば何年かの過程で徐々に分解吸収されるのではないかと，現在の発症者にその効果を期待している。事実， β_2 MG除去に優れた治療を年余に亙って施行していると関節症状などが軽くなってくる症例をみることは少くない。しかし，予防こそが重視されねばならないことは当然であって，優れたダイアライザーを用いた十分なる治療が透析導入初期から実行しうる時が早く到来することを願ってやまない次第である。

参考文献

- 篠田友幸，他：手根管症候群を考える
(座談会)，臨牀透析，3：73，1987
- 石田俊介：アミロイドとナイロン
総合臨牀，35：3027，1986
- 下条文武，他：手根管症候群の原因物質
臨牀透析，2：61，1986