

9 アミロイド関連骨関節症にどう対処するか？

POINT

- ・ アミロイド関連骨関節症は、透析関連アミロイドーシスの部分症状である。
- ・ CKD-MBDの骨異常を合併することにより骨折のリスクが増大すると考えられており、両者に対する治療が重要となる。

はじめに

アミロイド関連骨関節症は、透析関連アミロイドーシスの部分症状であり β_2 -ミクログロブリン（ β_2 -m）を前駆蛋白質とするアミロイドが沈着した結果、破壊性脊椎関節症、アミロイド関節症、手根管症候群など多彩な症状を呈する。本症は透析患者に固有の疾患であり、CKD-MBDの骨異常も加わることで、透析患者のADL/QOLに大きく影響する。

I. アミロイド関連骨関節症の成因

アミロイド関連骨関節症は透析関連アミロイドーシスの一部分症状である。透析患者で増加する β_2 -mが病変となる細胞外組織で立体構造を変化させながら重合することによりアミロイド線維を形成・伸長する。組織を占拠した β_2 -mアミロイド線維は自身が機械的圧迫の原因となる、あるいはアミロイドが周囲の炎症反応を惹起することにより、手根管症候群、アミロイド関節症、破壊性脊椎関節症など多彩な骨関節症を呈するほか、消化管、心臓、血管などに沈着することにより臓器障害も呈する。

β_2 -mアミロイド線維が沈着後、アミロイ

ド関連骨関節症の発症、進展するまでの経過は各部位によって異なる。たとえば、破壊性脊椎関節症では脊椎領域に β_2 -mアミロイドが沈着したのちに、アミロイド周囲に炎症反応が生じ、結果、椎体の骨侵食や骨嚢胞、亜脱臼を生じる。一方、アミロイド関節症は大腿骨頭などの大関節に骨嚢胞を認めることが多い。

β_2 -mアミロイド線維形成/伸長に促進的に作用するいくつかの生体分子が試験管内アミロイド線維形成/伸長反応から候補として挙げられており、透析患者の骨関節内でのアミロイド沈着のメカニズムは共通していると考えられるが、沈着後の進展のメカニズムは沈着した部位に特徴的であることが予測される。

II. アミロイド関連骨関節症の診断

アミロイド関連骨関節症の診断は、おもに画像と病理組織からなされる。以下に示す「アミロイドーシス診療ガイドライン2010」では透析関連アミロイドーシスを全身性アミロイドーシスとして、骨関節症のみならず臓器障害などを考慮し、臨床的診断と病理診断からなる。一方、「CKD-MBD診療ガイドライン」では、画像的手法を用いた診断が推奨されており、その所見が詳細に記されてい

る。両ガイドラインを適切に使用することにより、全身性疾患としての透析関連アミロイドーシスとCKD-MBDの骨異常に関連するアミロイド関連骨関節症を評価し、早期の対策が講じられることが望まれる。以下にそれらのガイドラインについて紹介する。

1. CKD-MBD 診療ガイドライン

「CKD-MBD 診療ガイドライン」における透析アミロイド関連骨症の診断は、画像的手法によって診断することを推奨している(表4-9-1)¹⁾。

画像的手法による診断は透析アミロイドーシスに伴う溶骨性変化に有用である。とくにX線では明らかでない脊椎/脊髄病変でもMRIによって脊髄病変を発見できることもある。破壊性脊椎関節症は脊椎領域に β_2 -mアミロイドが沈着することにより、X線で脊椎間腔の狭小化、椎体の骨侵食や骨嚢胞、亜脱臼を認め、進行するとMRIで脊髄病変を認める。また嚢胞性骨病変は、X線で手根骨、大腿骨などにおいて骨嚢胞を認める。手根管内の滑膜を中心に β_2 -mアミロイドが沈着することにより、同部を走行する正中神経が圧迫され、手指の感覚障害、運動障害をきたす手根管症候群では、画像的手法のほか

に臨床所見、神経伝達速度が診断に有用である。

これらの画像所見の異常、あるいは臨床症状の出現は透析患者のなかでも長期透析例に多く、透析導入間もない患者では認めることが少ないので、透析患者全般に画像検査をスクリーニングとして行うべきかどうかについては結論が出ていない。

2. アミロイドーシス診療ガイドライン 2010

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 アミロイドーシスに関する調査研究班は「アミロイドーシス診療ガイドライン2010」を発表し、そのなかの全身性アミロイドーシスの一つとして、本症に対する診断基準を提唱している(表4-9-2)²⁾。

「アミロイドーシス診療ガイドライン」における本症の診断では、病理組織学的検討からなる病理学的側面だけでなく、特徴的な臨床症状からなる臨床的側面の診断を提案している。すなわち臨床的所見として、本症の特徴的な症状である手根管症候群、関節症、弾撥指、脊椎症、骨嚢胞の主要症状のほか、骨嚢胞に起因することが多い骨折、腸管にアミロイドが沈着した際に生じうる虚血性腸炎、皮膚病変などが挙げられている。これら臨床的所見と病理学的所見を併せて、臨床的診断例、臨床的疑い例、病理学的診断例、あるいは病理学的確定診断例と分けている(表4-9-2)²⁾。いずれの診断例でも本症の治療を行うよう推奨されている。

以上から、両ガイドラインを参考に、全身性疾患として透析関連アミロイドーシス、さらに局所の病変としてアミロイド関連骨関節症を診断、評価する。

表4-9-1 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドラインより提唱された透析アミロイド関連骨症の診断と治療

- 1) 透析アミロイドーシスに伴う骨合併症は画像的手法によって診断することを推奨する*1。
- 2) 透析アミロイドーシスに伴う骨合併症の発症・進展を遅延させるためには、血液浄化療法の工夫をすることが望ましい*2。

*1: 脊椎/脊髄病変の診断にはMRIの使用が有用である。

*2: β_2 ミクログロブリン吸着筒を用いた直接血液吸着の併用は自他覚症状を軽減させる。

(透析会誌 2012; 45: 301-356¹⁾ より引用)

表4-9-2 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 アミロイドーシスに関する調査研究班から提唱された透析アミロイドーシスの診断基準（アミロイドーシス診療ガイドライン2010）

【臨床的所見】

【主要症状】	1. 多関節痛 2. 手根管症候群 3. 弾撥指 4. 透析脊椎症 破壊性関節症 脊柱管狭窄症 5. 骨嚢胞	【副症状】	6. 骨折 7. 虚血性腸炎 8. その他 皮下腫瘍（amyloidoma） 尿路結石
--------	--	-------	---

【病理学的所見】

- 1) 病変部より採取した組織の Congo red 染色陽性所見かつ偏光顕微鏡での緑色偏光所見
- 2) 抗 β_2 -ミクログロブリン抗体に対する免疫組織学的陽性所見

【診断基準】

- ① 臨床的診断例
主要症状のうち、2項目以上が認められる例
- ② 臨床的疑い例
主要症状1項目と副症状1項目以上が認められる例
- ③ 病理学的診断例
臨床的診断例、臨床的疑い例のうち病理学的所見1)が確認される例
- ④ 病理学的確定診断例
1)かつ2)の病理学的所見が確認される例

【除外診断】

- a) 変形性関節症、関節リウマチ、化膿性関節炎、痛風、偽痛風などは除外する。
- b) 変形性脊椎症、化膿性脊椎炎などは除外する。

〔文献2〕より引用〕

Ⅲ. アミロイド関連骨関節症の対策

アミロイド関連骨関節症の対策は、①全身的なアミロイド沈着進展の予防と、②発症した骨・関節症それぞれに対する治療、に分けられ、それらを総合的に行う必要がある。

1. 全身的なアミロイド沈着進展の予防

全身的なアミロイド沈着の予防として、透析液の清浄化、IV/V型透析器の使用、血液濾過透析、 β_2 -m吸着カラムの使用などが挙げられ、これまで指摘されているリスクファ

クターの回避および β_2 -m の除去に有効である。

横断的に透析アミロイドーシスの発症と血中 β_2 -m 値を比較しても相関は認めないが³⁾、高値が長期間続くことにより体内に β_2 -m が蓄積し、発症を促進する可能性が考えられる⁴⁾。その点で、 β_2 -m の除去に優れるIV/V型透析器の使用、血液濾過透析がアミロイド関連骨関節症の発症予防に有効であることは、いくつかの臨床研究でも報告されている^{5), 6)}。また β_2 -m 吸着カラムは透析アミロイドーシス発症例に対し使用され、 β_2 -m の除去ならびに症状の緩和に有効である^{7), 8)}。

2. 発症したアミロイド関連骨関節症に対する治療

アミロイド関連骨関節症の関節痛に対する治療はエビデンスがほとんどない。一般的に非ステロイド性消炎鎮痛薬を使用し、効果が不十分であれば、少量のステロイド薬の使用が行われる。しかし長期的な同治療は副作用の問題もあり、とくに高齢者での使用は短期間に限定すべきである。重度の関節痛、神経症状の出現、ADLの低下の場合、部位と症状により整形外科的手術の適応を考慮する。手根管症候群に対して手根管開放術、破壊性脊椎関節症に対しては障害脊椎に対し、前方/後方固定術あるいは拡大術が行われる。そのほか、大腿骨骨折などは人工骨頭置換術、固定術が行われる。長期透析患者ではしばしば術後感染症を合併することが多く、重度なアミロイド関連骨関節症は周術期において生命予後に関連する。

おわりに

近年の血液浄化療法の改良、診療ガイドラインの発表により、透析アミロイドーシスへの対応の改善が期待される。しかし、CKD-MBDの骨病変も合併した際は、骨折の頻度も高くなることが懸念され、両者の病態をより詳細に解明し、長期透析患者のADL/QOLおよび生命予後の改善につながる事が望まれる。

文 献

- 1) 日本透析医学会：慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン。透析会誌 2012；45：301-356
- 2) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 アミロイドーシスに関する調査研究班：アミロイドーシス診療ガイドライン 2010. 2010
- 3) Gejyo F, Homma N, Suzuki Y, et al : Serum levels of beta 2-microglobulin as a new form of amyloid protein in patients undergoing long-term hemodialysis. N Engl J Med 1986 ; 314 : 585-586 観察研究 (横断研究)
- 4) Dember LM, Jaber BL : Dialysis-related amyloidosis : late finding or hidden epidemic? Semin Dial 2006 ; 19 : 105-109
- 5) Kuchle C, Fricke H, Held E, et al : High-flux hemodialysis postpones clinical manifestation of dialysis-related amyloidosis. Am J Nephrol 1996 ; 16 : 484-488 RCT
- 6) Wizemann V, Lotz C, Techert F, et al : On-line haemodiafiltration versus low-flux haemodialysis. A prospective randomized study. Nephrol Dial Transplant 2000 ; 15 (Suppl 1) : 43-48 RCT
- 7) Gejyo F, Kawaguchi Y, Hara S, et al : Arresting dialysis-related amyloidosis : a prospective multicenter controlled trial of direct hemoperfusion with a beta2-microglobulin adsorption column. Artif Organs 2004 ; 28 : 371-380 RCT
- 8) Homma N, Gejyo F, Hasegawa S, et al : Effects of a new adsorbent column for removing beta-2-microglobulin from circulating blood of dialysis patients. Contrib Nephrol 1995 : 112 : 164-171 観察研究 (前向き)

(山本 卓, 風間順一郎)