

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
アミロイドーシスに関する調査研究班 分担研究報告書

本邦透析患者における透析アミロイドーシスの実態とその解析

研究分担者 西 慎一、神戸大学大学院医学研究科腎臓内科

共同研究者 重松 隆¹、高市憲明²、本宮善恢³、山縣邦弘⁴、乳原善文⁵、星野純一⁵、
山本 卓⁶、森田弘之⁷

和歌山県立医科大学腎臓内科学講座¹、虎の門病院腎センター²、

医療法人翠悠会³、筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学⁴、

虎の門病院腎センターリウマチ膠原病科⁵、新潟大学大学院医歯学総合研究科腎

医学医療センター⁶、森田シャントアミロイド治療クリニック⁷

研究要旨 透析アミロイドーシス (DRA)は、透析期間が増加するにつれ発症が増加する。日本透析医学会の統計データを基に、近年約 10 年間に於いて DRA の代表的症状である手根管症候群 (CTS)手術既往歴を疫学的に調査分析した。その結果、CTS 手術既往歴は 2010 年に対して 1998 年における透析期間などを調節したオッズ比が 2.22 (CI: 1.68-2.95)と高いことが判明した。同じ透析期間でも近年 CTS 発症率が低下していることが推測された。その背景に透析技術の進歩、特に透析液清浄化の向上があるのではないかと推測された。また、DRA は CTS 以外にも多種の骨関節症状を呈する。これらが複合的に発症すると患者の QOL は悪化することが判明した。DRA 重症度として、骨関節症状を複合的に組み合わせスコア化して評価することが有用と考えられた。

A. 研究目的

透析アミロイドーシス (DRA)は多種の骨関節症状を呈する。その中で手根管症候群 (CTS)の有病率が最も高い。透析療法の環境はここ 20 年進歩している。その中で CTS の有病率が低下しているか検討した。また、その他の骨関節症状を含めて、DRA の骨関節症状の重症度評価法を検討した。

B. 研究方法

日本透析医学会の全国統計調査データを用い、1999 年及び 2010 年の CTS に対する手根管解放術既往歴の頻度を比較検討した。また、手根管解放術既往歴に寄与する関連因子を多変量解析で評価した。更に DRA 重症度に関しては各骨関節症状をスコアリング化して総合評価を求めた。

(倫理面への配慮)

日本透析医学会の全国統計調査データは、各透析施設においてデータ収集に関する任意同意を患者向けに掲示している。また、解析においては

連結不可能な匿名化データとして解析している。虎ノ門病院のデータは院内倫理委員会の許可修得後、同様に匿名化データとして解析に供している。

C. 研究結果

本邦の 166,237 人の透析患者を対象とするコホート研究で、多変量解析で求めた手根管解放術既往歴に寄与する有意な臨床因子は、透析歴、年齢、女性、低アルブミン、糖尿病歴であった (Hoshino J, Yamagata K, Nishi S, et al. Carpal tunnel surgery as proxy for dialysis-related amyloidosis: results from the Japanese society for dialysis therapy. Am J Nephrol. 39:449-458, 2014)。透析歴が 5 年増すと既往歴は倍化することが判明した。

透析患者における手根管解放術既往歴に関する、202,726 人の本邦の透析患者を対象とする横断的な研究を 1998 年と 2010 年に行い手根管解放術既往歴の頻度を比較した。この疫学的調査では、2010 年に対して 1998 年の透析期間などを調節し

たオッズ比が 2.22 (CI: 1.68-2.95)と高いことが判明した (論文発表 1)。多関節痛、CTS、ばね指、破壊性脊椎関節症などと透析患者の QOL/ADL を SF36-V2 で評価したところ、これらの症状の組み合わせたとスコアが高くなると、QOL/ADL の低下がみられた (Hoshino J, Kawada M, Imafuku A et al. A clinical staging score to measure the severity of dialysis-related amyloidosis. Clin Exp Nephrol. 2016 [Epub ahead of print])。

D. 考察

DRAの代表的症状であるCTSは、非透析患者でも認められる疾患である。ただし、透析患者においては、透析歴とともに発症頻度が増すことが確認されたことから、透析による何らかの発症誘因因子があることが推測された。透析状態による酸化ストレスなどもその誘因の一つと考えられる。

近年になりDRAの手術既往歴が減少傾向にある背景要因は、この疫学調査からは導き出せなかった。2000年以降、全国の透析施設でエンドトキシン除去フィルターが普及し、透析液清浄化が普及した。透析環境の改善が、酸化ストレスを軽減しDRA発症を抑制している可能性が推定された。

DRAはCTS以外にも多種の骨関節病変がみられることが特徴である。これらが複合的に発症すると患者のQOL/ADLは悪化する。DRAの骨関節症状を複合的に組み合わせて重症化スコアを作成することには妥当性があると考えられた。

E. 結論

DRA の代表的症状である CTS の発症は近年低下していると推測された。また、DRA の骨関節症状を複合的に組み合わせた、重症度スコアの作成が有用と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nishi S, Hoshino J, Yamamoto S, Fuji H, Goto S, Ubara Y, Motomiya Y, Morita H, Takaichi K, Yamagata K, Shigematsu T, Ueda M, Ando Y: A

multicenter cross sectional study for dialysis related amyloidosis in Japan. Nephrology, 2017 (in press)

- 2) Hoshino J, Yamagata K, Nishi S, Nakai S, Masakane I, Iseki K, Tsubakihara Y: Significance of the decreased risk of dialysis-related amyloidosis now proven by results from Japanese nationwide surveys in 1998 and 2010. Nephrol Dial Transplant 31:595-602, 2016.
- 3) Nishi S, Muso E, Shimizu A, Sugiyama H, Yokoyama H, Ando Y, Goto S, Fujii H: clinical evaluation of renal amyloidosis in the Japan renal biopsy registry: a cross-sectional study. Clin Exp Nephrol. 2016 [Epub ahead of print]

2. 学会発表

西 慎一

- 1) 西 慎一: 透析アミロイド症の診断と治療. 神奈川透析アミロイドーシス講演会, 新横浜国際ホテル, 横浜, Feb 2, 2016.
- 2) Hideki Fujii, Kentaro Nakai, Keiji Kono, Shunsuke Goto, Ken Kitamura, Yuriko Yonekura, Shuhei Watanabe, Rie Awata, Mikiko Yoshikawa, Shinichi Nishi: Effect of Lanthanum Carbonate on Coronary Artery Calcification During the Early Period After The Initiation of Haemodialysis. The 53rd ERA-EDTA Congress, Vienna, Austria (Poster), May 23, 2016.
- 3) Hoshino J, Yamagata K, Nishi S, Iseki K, Masakane I: Significance of the Decreased Risk of Dialysis-Related Amyloidosis Now Proven by Results from Japanese Nationwide Surveys in 1998 and 2010. American Society of Nephrology, Kidney Week, Sandiego (Poster), Nov 5, 2016.

高市憲明

- 1) 川田真宏、星野 純一、今福 礼、平松里佳子、長谷川詠子、関根章成、山内真之、早見典子、諏訪部達也、澤 直樹、乳原善文、藤井丈士、高市憲明: 原発性 AL アミロイドーシス 自家末梢血幹細胞移植併用大量メルファラン療法後再発例の検討. 第 59 回日本腎臓学会学術集会総会, 横浜, Jun 17, 2016.

- 2) 岩立堂佑、関根章成、星野純一、諏訪部達也、住田圭一、早見典子、上野智敏、小黑昌彦、水野裕基、國沢恭平、藪内純子、大島洋一、川田真宏、平松里佳子、長谷川詠子、澤 直樹、高市憲明、藤井丈士*、藤井晶子*、大橋健一*、和氣 敦**、乳原善文、虎の門病院分院腎センター、同病理部*、同血液科**：IgD-λ 型原発性 AL アミロイドーシスの 1 例。第 46 回日本腎臓学会東部学術大会，東京，Oct 7-8，2016。
- 3) 大島洋一、上野智敏、星野純一、関根章成、諏訪部達也、住田圭一、早見典子、小黑昌彦、水野裕基、國沢恭平、藪内純子、川田真宏、平松里佳子、長谷川詠子、澤 直樹、高市憲明、藤井丈士*、藤井晶子*、大橋健一*、乳原善文、虎の門病院腎センター、同病理部*：IL-6 シグナルが AA アミロイドーシス腎症の腎不全進展因子として考察しえた 1 例。第 46 回日本腎臓学会東部学術大会，東京，Oct 7-8，2016。
- 4) 田村直大、早見典子、國沢恭平、関根章成、水野裕基、小黑昌彦、藪内純子、大島洋一、平松里佳子、山内真之、長谷川詠子、澤直樹、高市憲明、藤井晶子*、大橋健一*、藤井丈士*、乳原善文、虎の門病院分院腎センター-内科リウマチ膠原病内科、同病理部*：AA アミロイドーシスによる腎障害合併加齢病に対し infliximab による治療を 4 年継続しえた 1 例よりの考察。第 46 回日本腎臓学会東部学術大会，東京，Oct 7-8，2016。
- 5) 藤川莉那、上野智敏、関根章成、水野裕基、國沢恭平、川田真宏、山内真之、住田圭一、早見典子、諏訪部達也、長谷川詠子、星野純一、澤 直樹、高市憲明、大橋健一*、藤井丈士*、乳原善文、虎の門病院分院腎センター-内科リウマチ膠原病内科、同病理部*：関節リウマチ(RA)の経過中に発症した κ 型 AL-アミロイドーシスに対し BD 療法とトリス マブ の併用療法が奏効した一例、第 46 回日本腎臓学会東部学術大会，東京，Oct 7-8，2016。
- 1) Takashi S, Masafumi F, Keitaro Y, Takashi A, Akifumi F, Hiroe T, Motoi O, Tadao A: THE EVALUATION STUDY OF THE SAFETY AND EFFICACY WITH ETELCALCETIDE (ONO-5163/AMG 416 : A NOVEL INTRAVENOUS CALCIMIMETIC) ON SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM (SHPT) FOR 52 WEEKS IN JAPANESE HEMODIALYSIS PATIENTS The 49th American Society of Nephrology (Kidney Week 2016), Chicago, America, Nov 15-20,2016.
- 2) Fukagawa M, Yokoyama K, Shigematsu T, Akiba T, Fujii A, Kuramoto T, Odani M, Akizawa T: Phase III study to evaluate the efficacy and safety of a novel intravenous calcimimetic, ono-5163 (etelcalcetide), compared with placebo in Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. 53rd CONGRESS ERA-EDTA, Vienna, Austria, May 21-24, 2016.
- 3) 重松 隆、是枝大輔、根木茂雄: AKI 診療における血液浄化療法の適応とその管理。第 58 回日本腎臓学会学術総会，名古屋，Jun 17-19，2016。
- 4) 根木茂雄、重松 隆: AKI に対する急性血液浄化療法。第 61 回日本透析医学会学術集会，大阪，Jun 9-12，2016。
- 5) 根木茂雄: AKI に対する血液浄化 AKI に対する血液浄化「血液浄化量、および抗凝固剤に関して」。第 59 回日本腎臓学会学術集会・総会，横浜，Jun 17-19，2016。
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし
- 重松 隆