

No.17 (2016.11)

透析アミロイドーシス新規発症に 寄与する透析液エンドトキシンの影響



虎の門病院 腎センター内科

川田 真宏 ■ Masahiro KAWADA, M.D.

虎の門病院 腎センター内科

虎の門病院分院 腎センター内科
医長**星野 純一** ■ Junichi HOSHINO, M.D., M.P.H., Ph.D.

透析アミロイドーシス (HDA) とは、 $\beta 2$ ミクログロブリン ($\beta 2$ MG) を前駆蛋白とする全身性アミロイドーシスであり、長期透析患者に認められる代表的な合併症の1つである。 $\beta 2$ MG由来のアミロイド線維は骨関節領域に沈着しやすい傾向があり、骨嚢胞やアミロイド関節症、破壊性脊椎関節など様々な骨・関節障害を引き起こすことが知られており、中でも高頻度に合併する手根管症候群 (CTS) は HDA の代表的な症候の1つである¹⁾。

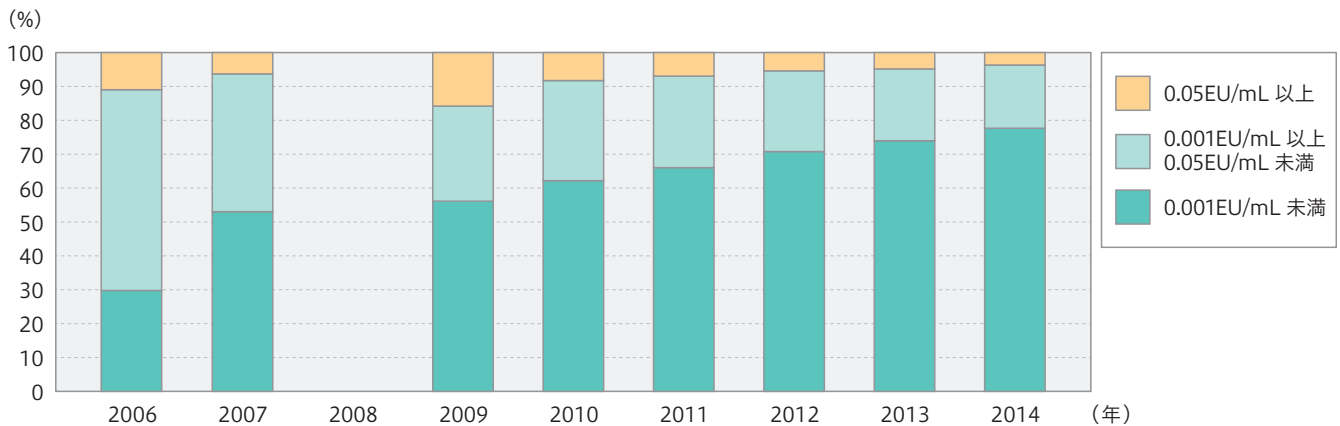
$\beta 2$ MG は多くの有核細胞で産生される 11,800kDa の低分子蛋白であり、長期透析患者では $\beta 2$ MGの腎排泄低下や慢性炎症に伴う産生亢進により血中濃度が増加し、腎不全患者では 20 ~ 80mg/L と健常人の約 20 ~ 50 倍まで

上昇している。こうした血中 $\beta 2$ MG高値の持続及び長期間曝露による組織への $\beta 2$ MG蓄積は HDA の発症の必要条件と考えられるが、横断研究では、血中 $\beta 2$ MG濃度は直接的には HDA 発症に相関しないことが報告されている²⁾。そのため、ここに何かしらの発症促進因子が加わることで初めて $\beta 2$ MGがアミロイド化されると考えられている。これまでの報告では、HDA の発症促進因子として、透析歴、透析導入時年齢、アポリポ蛋白 E4 遺伝子、最終糖化産物 (AGEs)、慢性炎症、酸化ストレスなどが報告されている^{3),4),5),6)}。しかし透析歴や年齢、遺伝的素因などは回避することはできないため、以前より慢性炎症や酸化ストレスを軽減するため透析膜や透析液の改良が行われてきた。

1994年 Bazらにより透析液エンドトキシン濃度の低下によるCTS発症率が報告され⁷⁾、それを契機に、よりピュアな透析液の開発が進められてきた。Bazらの報告以降、追従するように透析液の清浄化、すなわち透析液エンドトキシン濃度の低下がHDAの新規発症を抑制する可能性がいくつか報告されるようになり、近年では微細なレベルのエンドトキシン汚染や細菌DNAなどの超微粒子汚染でも生体に炎症反応を惹起しうることが知られている⁸⁾。つまり“エンドトキシンフリーの透析液”の使用がHDA新規発症抑制の面から必要とされているということである。現在の透析液浄化技術ではエンドトキシン補足フィルタ(ETRF)を装着することで理論上、本邦全ての透析施設

で超純粋透析液(透析液エンドトキシン濃度0.001EU/mL未満(測定感度未満)かつ透析液細菌数0.1cfu/mL未満)を達成することが可能とされており、2008年の透析医学会から発表された「透析液水質基準と血液浄化器性能評価基準2008」では全ての透析方法において超純粋透析液の使用が推奨されている⁹⁾。実際、2014年の透析医学会からの報告では、透析液エンドトキシン濃度は経年的に低下しており、2014年末において超純粋透析液を担保する0.001EU/mL未満の施設は77.6%、標準透析液を担保する0.05EU/mL未満を達成している施設は96.2%と“エンドトキシンフリーの透析液”を用いる施設は劇的に増加している(図)¹⁰⁾。

透析液エンドトキシン濃度の推移



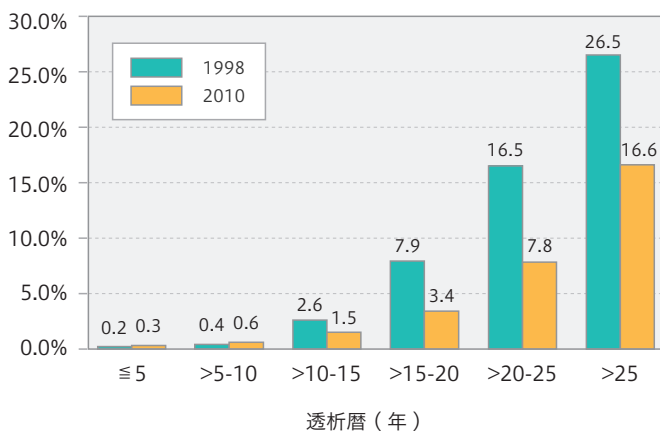
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
0.001EU/mL未満 (%)	817 (29.8)	1,688 (53.0)		1,865 (56.1)	2,343 (62.1)	2,549 (66.0)	2,787 (70.7)	2,963 (73.9)	3,167 (77.6)
0.001EU/mL以上 0.05EU/mL未満 (%)	1,627 (59.2)	1,295 (40.6)		933 (28.1)	1,115 (29.6)	1,042 (27.0)	938 (23.8)	849 (21.2)	759 (18.6)
0.05EU/mL以上 (%)	302 (11.0)	203 (6.4)		527 (15.8)	314 (8.3)	271 (7.0)	216 (5.5)	195 (4.9)	153 (3.8)
合計 (%)	2,746 (100.0)	3,186 (100.0)		3,325 (100.0)	3,772 (100.0)	3,862 (100.0)	3,941 (100.0)	4,007 (100.0)	4,079 (100.0)
不明	-	215		253	105	112	197	148	164
記載なし	1,239	651		472	247	203	65	80	61
総計	3,985	4,052		4,050	4,124	4,177	4,203	4,235	4,304

※2008年は単位表記をEU/L→EU/mLに変更した年。誤記入が多かったと思われるため出力せず。

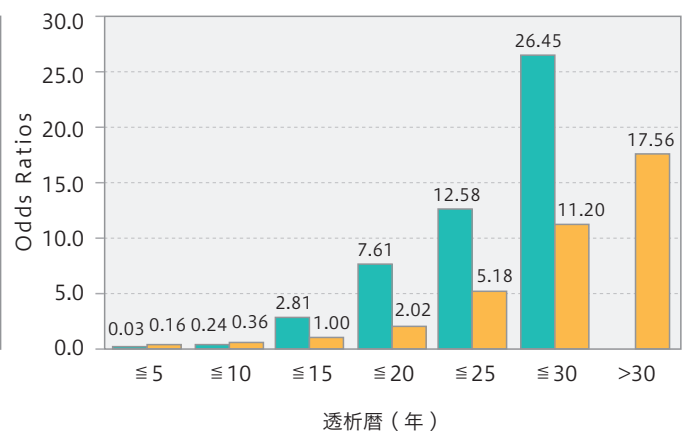
しかし、実際これらの技術進歩がHDAの新規発症をどの程度減少させたかは明らかではなく、過去に少数例の報告があるのみであった。近年、透析医学会統計調査委員会によりHDAの新規発症が時代の推移でどのように変化したかが疫学的に検証された¹¹⁾。対象は1998年及び2010年末に本邦で維持透析を施行中の患者のうち、CTSがない症例（腎移植歴を有する症例、腹膜透析施行例、 β 2MG吸着カラム使用例、一時透析例、CTSの情報欠落例を除く）とし、1年以内のCTS発症を従属変数、観察開始時（1998年または2010年）の年齢、透析歴、BMI、腎原疾患、透析方法（HD/HDF）、アルブミン、クレアチニン、ヘモグロビン、CRP、透析効率（Kt/V）、栄養状態（PCR）、透析前

後での β 2MG除去率及び変化量を説明変数としてロジスティック回帰分析を行った。その結果、2010年コホートにおける1年後の新規CTS発症率は1998年に比べ有意に減少しており（1.30% vs 1.77%, $p < 0.001$ ）、透析歴5年ごとのCTS粗発症率は、2010年コホートでは1998年に比べて約5年間発症が遅くなっており、上記諸因子で補正した後のオッズ比も同様な傾向を示した（図¹²⁾。このことから透析技術の進歩によりCTS新規発症が減少していることが明らかとなった。エンドトキシンフリーの透析液に寄与する影響はどの程度かは定かではないが、これまでの論述からHDA新規発症抑制への寄与は大きいことは明らかである。

新規手根管症候群手術の粗発症率



新規手根管症候群手術の補正オッズ比



補正因子：年齢、性、腎原疾患、透析方法、BMI、血清アルブミン、CRP、Kt/V、normalized PCR、 β 2m 除去率

■ 文献

1. 山本卓, 下条文武. アミロイドーシスの基礎と臨床(池田修一編集, 石原得博監修), 金原出版, 東京, 2005, pp179-185.
2. Gejyo F, Homma N, Suzuki Y, et al. Serum levels of β 2-microglobulin as a new form of amyloid protein in patients undergoing long-term hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 1986; **314**: 585-586.
3. Drueke TB. β 2-microglobulin and amyloidosis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; **15**(Suppl 1): 17-24.
4. Cruz DN, de Cal M, et al. Oxidative stress and anemia in chronic hemodialysis: the promise of bioreactive membranes. *Contrib. Nephrol.* 2008; **161**: 89-98.
5. Gejyo F, Suzuki S, Kimura H, et al. Increased risk of dialysis related amyloidosis in the patients with apoprotein E4 allele, Amyloid. *Int. J. Exp. Clin. Invest.* 1997; **4**: 13-17.
6. Kuchle C, Fricke H, et al. High-flux hemodialysis postpones clinical manifestation of dialysis-related amyloidosis. *Am. J. Nephrol.* 1996; **16**: 484-488.
7. Baz M, Durand C, et al. Using ultrapure water in hemodialysis delays carpal tunnel syndrome. *Int. J. Artif. Organs.* 1991; **14**: 681-685.
8. Schindler R, Beck W, Deppisch R, et al. Short bacterial DNA fragments: detection in dialysate and induction of cytokines. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; **15**: 3207-3214.
9. 秋葉隆, 川西秀樹, 峰島三千男ら. 透析液水質基準と血液浄化器性能評価基準2008. 透析会誌. 2008; **41**: 159-167.
10. 政金生人編:(5)水質管理状況の推移①. 図説わが国の慢性透析療法の現況 2014年12月31日現在. 東京.(社)日本透析医学会統計調査委員会. 2015, p34.
11. Hoshino J, Yamagata K, Nishi S, et al. Significance of the decreased risk of dialysis-related amyloidosis now proven by results from Japanese nationwide surveys in 1998 and 2010. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2016; **31**: 595-602.
12. 政金生人編:(9)透析アミロイドーシス新規発症と時代の推移. 図説わが国の慢性透析療法の現況 2014年12月31日現在. 東京.(社)日本透析医学会統計調査委員会. 2015, p60.

発売元



生化学工業株式会社

LAL営業グループ

〒100-0005 東京都千代田区丸の内一丁目6-1

Telephone:03-5220-8953

Facsimile :03-5220-8956

E-mail :lal@seikagaku.co.jp

URL :http://www.lalbiz.com/