

# 透析アミロイドーシス

天理よろづ相談所病院 総合内科

作成者 シニアレジデント1 布木 誠之

監修者 シニアレジデント2 三宅 啓史

総合内科 石丸 裕康

**分野：腎臓**

**テーマ：鑑別診断、治療**

# 症例 71歳 女性

【主訴】 発熱

【現病歴】

原因不明の慢性腎炎で維持透析中。2015年6月から38度台の発熱が生じるようになった。抗菌薬投与により解熱傾向認めるも、透析後の微熱と炎症反応高値が持続するため、不明熱精査目的で紹介受診。

【既往歴】

46歳時 慢性腎炎で透析導入，55歳時 不明熱（自然軽快），発作性心房細動，高血圧症，甲状腺機能低下症。

【内服薬】

バルサルタン，カルベジロール，レボチロキシン，レボカルニチン，テプレハン，沈降炭酸カルシウム 透析時にエリスロポエチン製剤投与

# 身体所見

身長 153 cm, 体重 43.8 kg

意識清明, 体温 36.6 度, 脈拍 63 /分,

血圧 131/69 mmHg, SpO<sub>2</sub> 98 % (室内気)

頭頸部 結膜貧血・黄染なし, リンパ節腫大なし.

胸部 心音整, 心雑音なし, 呼吸音清.

腹部 平坦, 軟, 圧痛なし, 腸蠕動音正常.

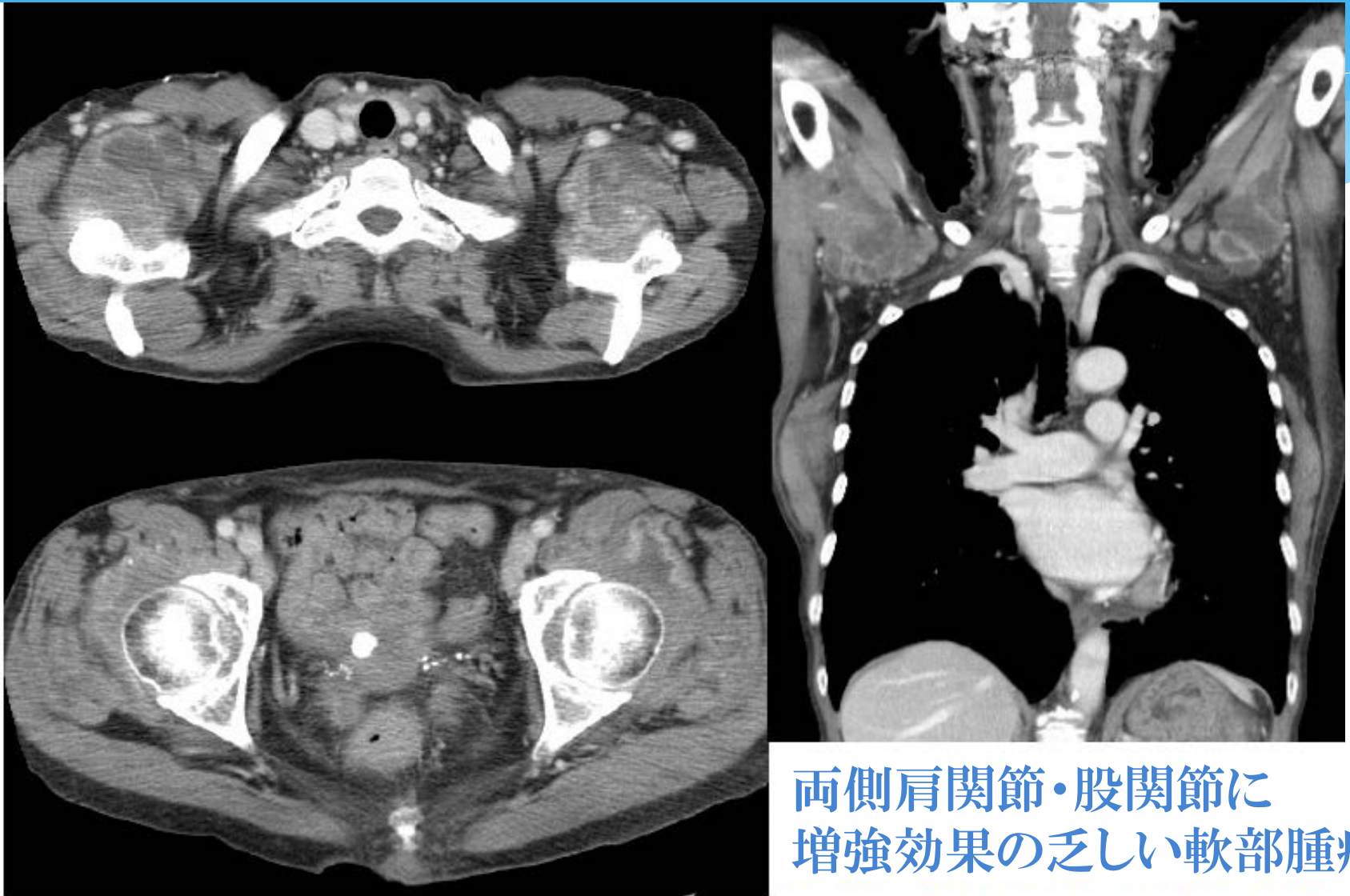
四肢 両肩関節の腫脹あり, 圧痛なし, 左前腕にシャントあり

# 検査所見

## 【血液所見】

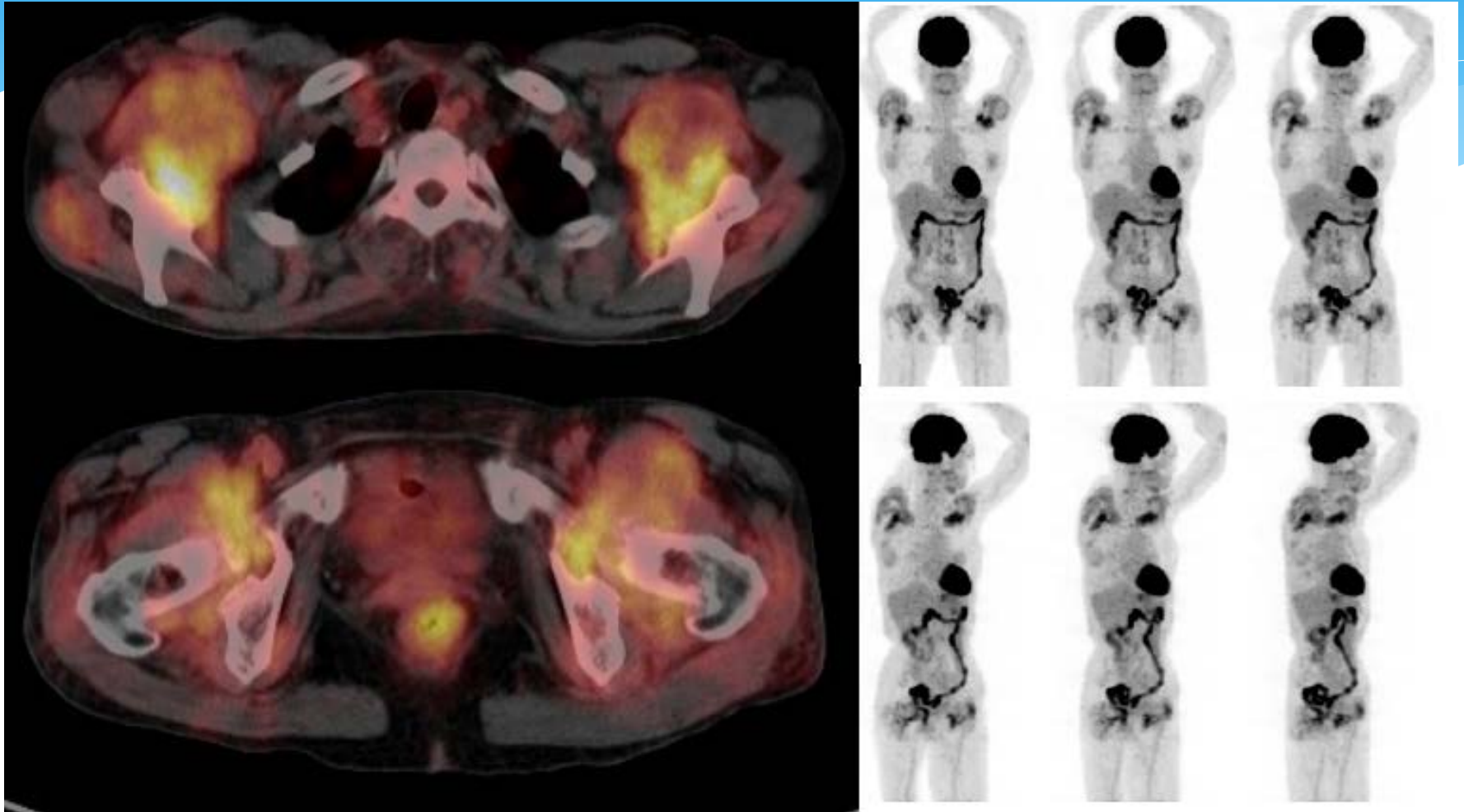
WBC	7400 / $\mu$ l	CK	49 IU/l	IgG	1430 mg/dl
Neut	79 %	AMY	93 IU/l	IgA	289 mg/dl
Hb	7.0 g/dl			IgM	68 mg/dl
MCV	122.5 fl	Cr	10.1 mg/dl	CH50	37.9 U/ml
Plt	21.6 万/ $\mu$ l	BUN	61.5 mg/dl	C3	103 mg/dl
		Na	144 mEq/l	C4	25.8 mg/dl
AST	15 IU/l	K	4.6 mEq/l	ANA	<40 倍
ALT	7 IU/l	Cl	110 mEq/l		
LDH	193 IU/l	Ca	9.8 mg/dl	RF	<5.0 IU/ml
ALP	252 IU/l	P	4.8 mg/dl	MMP3	891.4 ng/ml
GTP	13 IU/l			sIL-2R	2027 U/ml
T-Bil	0.4 mg/dl	CRP	3.0 mg/dl		
TP	6.5 g/dl				
Alb	3.1 g/dl				

# 造影CT



両側肩関節・股関節に  
増強効果の乏しい軟部腫瘍

# FDG-PET



両側肩関節・股関節の周囲軟部組織に広範な集積あり  
全身のリンパ節への集積なし

# その他の検査

- 経胸壁心エコー：明らかな疣贅認めず
- 血液培養：計4セット全て陰性
- ウイルス検査：EBV既感染パターン，CMV抗原陰性
- Tスポット：判定不能
- 血清アミロイドA 664  $\mu\text{g/ml}$   
 $\beta$ 2-MG 18.15  $\mu\text{g/ml}$

# その後の経過

- 画像上、両側肩関節・股関節の滑膜を中心とした、左右対称で増強効果の乏しい軟部腫瘍を認めた。
- 採血では血清アミロイドA/ $\beta$ 2-MGの高値を認めた。  
→透析アミロイドーシスの可能性を考え透析膜を変更した。
- 透析膜変更後、透析後の微熱は改善したが、CRPは変動あるもののほぼ横ばいで経過した。貧血はベースラインのHb 8台に戻った。
- ステロイド投与により改善する可能性もあるが、  
無症状でADL変化もなく、透析膜変更のみで経過観察中。



# Clinical Question

- 透析アミロイドーシスの診断は？
- 透析アミロイドーシスの治療は？

# 透析アミロイドーシス

## ● 病態：

- 長期透析患者にみられる代表的な透析合併症である。
- 透析患者の血中 $\beta_2$ ミクログロブリン( $\beta_2$ -MG)を前駆タンパク物質とし、骨関節領域に好んで沈着する。
- $\beta_2$ -MGの血中レベルと透析アミロイドーシスの発症頻度は必ずしも相関しない。
- 加齢、遺伝学的要因、最終糖化産物、慢性炎症などが発症のリスク因子として知られている。

# 透析アミロイドーシス

## ●臨床症状

- ・最も頻度の多い訴えには、肩の痛みや手根管症候群 (CTS:Carpal tunnel syndrome)の症状がある。

- ・肩周囲の痛みは、一般的には前外側に限局的で、両側に生じ、背臥位で悪化する。

- ・CTSはシャント側により多くみられるが、片側のみの透析患者でも両側にCTSは起こりうる。

# 透析アミロイドーシスの診断

- \* 透析患者で、先述の症状を認めた場合や、特徴的な画像で疑われることが多い。
- \* 生検による診断がGold standardだが、実際に生検が行われることは稀で、臨床症状や画像診断の組み合わせで評価することが多い。
- \* 本邦では「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.」に従って診断する案が出ている。



手首の単純レントゲン  
:骨嚢胞を認める  
手根骨(小さい→)  
橈骨遠位端(大きい→)



手根骨、尺骨遠位端などに多  
数の骨嚢胞を認める

UpToDate : Dialysis-related amyloidosis  
より転載



MRI:T1強調画像  
棘上筋腱の肥厚(曲矢印)  
三角筋下包の肥厚(矢印頭)  
上腕骨頭の嚢胞(直矢印)

MRI:T2強調画像  
上腕骨頭で高信号(矢印頭)  
棘上筋腱の肥厚(曲矢印)

Slavotinek JP, Coates PT, McDonald SP, Disney AP, Sage MR  
Radiology. 2000;217(2):539.

Shoulder appearances at MR imaging in long-term dialysis recipients.

## 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：破壊性脊椎関節症、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：皮下腫瘤(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 $\beta_2$ 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場合
- 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場合
- 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<sup>1</sup>が確認される例
- 4) 病理学的確定診断例：病理学的所見<sup>1</sup>かつ<sup>2</sup>が確認される例

## 除外診断

- 1) 変形性関節症、関節リウマチ、可能性関節炎、痛風、偽痛風などは除外
- 2) 変形性脊椎症、可能性脊椎炎などは除外する

# 透析アミロイドーシスの治療①

## \* 治療

- 1) 生体適合の良い透析膜の選択、透析液の清浄化などが有効(グレードB)
- 2) 血液透析ろ過(HDF)、血液ろ過(HF)あるいはpush & pullなど、高効率に $\beta_2$ -MGを除去できる治療法の選択が発症予防に有効(グレードC)。 $\beta_2$ -MG吸着カラムも治療法の1つとして有用である(グレードC1)。
- 3) 内科的治療はNSAIDs、副腎皮質ステロイド薬などによる対症療法が中心となる。 $\beta_2$ -m吸着カラムも治療法の1つとして有用である(グレードC1)。
- 4) 骨関節症状が進行している場合は、整形外科的治療が必要である。除痛、神経症状の進行抑制、関節可動域の改善、骨折治療が目的となる(グレードC1)。
- 5) 腎移植療法と理学療法は透析アミロイドーシスの一部の症状を緩和する(グレードC1)。



# 透析アミロイドーシスの治療②

- \* Uptodateでは...
- \* 透析アミロイドーシスに特異的な治療はない。
- \* 根治療法は腎移植が望ましく、腎移植後はアミロイドーシスは改善していく。一方で、移植後も骨嚢胞や破壊性脊椎炎は緩徐に進行していく。
- \* 移植適応のない末期腎不全患者では、透析の際に $\beta_2$ -MGを除去できる透析膜を使用することが有効と考えられる。
- \* 血液透析では、high-flux透析膜を使用することが推奨される。また、透析時間や透析回数を増やすことで $\beta_2$ -MGを減らすことができる。夜間透析を行うことも有効と考えられる。
- \* 腹膜透析と血液透析には透析アミロイドーシスの発症に差はないと考えられる。しかしながら、high-flux透析膜を使用した場合、腹膜透析よりも $\beta_2$ -MGをより取り除けるとの研究報告がある。

# 透析アミロイドーシスの治療③

- \* Uptodateでは...
- \* 透析アミロイドーシスに伴う肩甲上腕関節周囲炎や手根管症候群に関する外科的治療は、疼痛緩和目的に行われる。
- \* 手術を行うことで疼痛は劇的に改善するものの、例えば手根管症候群であれば一般的には2年以内に再発してしまう。このため、手術を繰り返し行うことにもなってしまふ。
- \* 大腿骨頸部の病的骨折に対しては、全関節置換が望ましい。

# 透析アミロイドーシスの治療④

- \* その他...
- \* 疼痛緩和目的にNSAIDsを使用することは、副作用の割に疼痛緩和が見込めないことが多い。
- \* 少量ステロイド(PSL $\leq$ 20mg/日)による疼痛緩和は、透析アミロイドーシスに有効であるが、同時にステロイドの副作用も重篤化しやすい危険性があるため、長期間漫然と使用するのは避ける。

## アミロイド関節症に対する少量ステロイド治療指針(案)

### 1.治療適応

各種の透析方法の改善を試みても軽減しない頑固な関節痛を訴え、 $\beta_2$ -MG沈着に関連すると考えられ、関節疼痛の軽減が社会復帰に有利となる症例、糖尿病、栄養不良の者、また感染症合併症例やステロイド服用により副作用発現が予想されるものは適応にすべきでない。

ステロイド治療開始にあたっては、次の点に注意する。

- (i) 急性ならびに慢性感染症(結核症など)の予防と早期診断
- (ii) 消化管潰瘍の予防と早期診断
- (iii) ステロイドによる骨障害の予防と早期診断
- (iv) その他のステロイドによる副作用の発現予防と早期診断

### 2.治療目標

ある程度の疼痛改善、すなわち関節拘縮を阻止できる程度の改善が得られることを目標にするのが妥当と考える。より高い改善を目指すと、ステロイドの使用量と期間が長くなり、副作用の合併率を高める危険性が生じる。

### 3.ステロイド使用方法

症例により、有効量が異なるため、先ずできるだけ少量を試みる。例えばプレドニン5mgあるいはリンデロン0.5mgを毎日または隔日服用する。プレドニン20mg/日以上でなければ効果がない例は比較的少ない。治療効果は通常早期に認められるので、1か月以上過ぎたら減量あるいは中止を考える。長期にわたって治療する場合には、副作用発現に関するきめ細かい観察が必要である。

# Take home message

- \* 透析アミロイドーシスは、長期透析患者に必発の疾患であり、透析期間が長いほど発症頻度や有病率が高い。また、臨床的に肩甲上腕関節周囲炎・手根管症候群・屈筋腱滑膜炎を認めることが多い。
- \* 診断のGold standardは生検であるが、一般的には臨床症状と画像診断から診断される。
- \* 透析アミロイドーシスを発症した場合、high-flux血液透析膜による透析療法が一般的な治療方法である。また、腎移植が唯一の根治療法である。
- \* CTSなどの症状に対して外科的治療は有効であるが、痛みがコントロールできない場合などに検討される。
- \* 透析アミロイドーシスの関節症状にステロイドの少量投与は有効であるが、漫然とした長期投与は避けるべきである。

# 参考文献

- \* UpToDate : Dialysis-related amyloidosis
- \* Slavotinek JP, Coates PT, McDonald SP, Disney AP, Sage MR  
Radiology. 2000;217(2):539. Shoulder appearances at MR imaging  
in long-term dialysis recipients
- \* 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.
- \* Fumitake Gejyo, Hideki Kimura, Yoshindo Kawaguchi, Nihon  
Toseki Igakkai Zasshi Vol. 31 (1998) No. 1 P 73-78  
透析アミロイド関節症に対する少量ステロイド治療の現況  
アンケート集計結果より