

透析アミロイド症に対するリクセルの臨床応用

中澤了一

東葛クリニック病院

key words: 透析アミロイド症, リクセル, 直接血液灌流, β_2 -ミクログロブリン, 吸着

要旨

透析アミロイド症は長期透析例のQOLを阻害する重要な要因である。その発症遅延や症状緩和のための治療法の1つが β_2 -microglobulin 選択的吸着器(リクセル)による直接血液灌流である。充填量が177 mlのS-35と65 mlのS-15の2種類があり、ダイヤライザーの前に連結する。この治療により、activity of daily living, 関節のこわばりや痛みなどの臨床症状が3カ月程度と比較的早期に改善を認め、その後その状態が維持され、骨嚢胞や破壊性脊椎関節症の進行抑制効果が示唆されている。

はじめに

透析アミロイド症(以下透析ア症)は動脈硬化と並び長期透析合併症の代表とみなされ、QOL低下の一因となっている。透析ア症に対する確実な治療法は腎移植術以外には確立されていない¹⁾。しかし、2003年度末の日本透析医学会の報告によれば、慢性透析患者総数は237,710人で、10年以上の透析患者は透析歴記載例の24.4%(56,161人)に及んでおり、このようなわが国の現状ではこの合併症は放置できない問題であり、透析ア症の発症遅延や症状緩和の努力が続けられなければならない。そこで、透析ア症に対してこれまで報告してきた吸着療法^{2~5)}の現状と問題点について触れてみたい。

1 透析アミロイド症の発生病理

その全容はまだ解明されていないが、全身滑膜への β_2 -microglobulin (β_2 -m)沈着と、その後のAGEs (advanced glycation end products) /ALEs (advanced lipoxidation end products) 修飾がある⁶⁾。その背景にはカルボニルストレスと酸化ストレス⁷⁾があり、アミロイド周辺には、マクロファージの浸潤が見られる。次いで、各種炎症性サイトカイン、細胞接着分子の発現など炎症過程が進行する。

病変滑膜の組織学的検討でも、血管内皮細胞や滑膜細胞にICAM-1の過剰発現が見られ、VCAM-1やE-selectinは血管内皮細胞に限局して発現が亢進している。浸潤しているマクロファージは、VLA-4, LFA-1, Mac-1を発現しており、滑膜表層細胞にはMCP-1の発現が見られるが、RANTESは検出されていない^{8, 9)}。慢性関節リウマチ類似の関節症状、手根管症候群、ばね指、破壊性脊椎関節症などを呈する。

2 吸着器開発の経緯

1985年に前駆蛋白質として β_2 -mが同定されて以来、 β_2 -mの除去が積極的に試みられるようになってきた。1986年2月より鐘淵化学工業株式会社の研究開発陣と共同で、 β_2 -m選択的吸着物質のスクリーニングが開始され、セルロースビーズにリガンドを固定した吸着体を使い、慢性透析患者血漿(当時S氏らの全面

表1 仕様の比較

	S-15	S-35
カラム容量	150 ml	350 ml
プライミング容量	65 ml	177 ml
カラム材質	ポリプロピレン	ポリカーボネート
吸着体	ヘキサデシル基をリガンドとするセルロースビーズ	同左
滅菌法	高圧蒸気滅菌	同左
充填液	クエン酸とクエン酸ナトリウムとの混合液	同左

的な協力で大量の血漿を提供戴いた)や、患者尿由来の β_2 -mを溶解した健常人血清を使用し*in vitro*の実験が繰り返された。その成果は1987年箱根での第5回国際アミロイドーシス会議で報告した¹⁰⁾。

中谷ら¹¹⁾の報告によれば、この吸着体の特徴は、

- ① 分子量4,000~20,000のペプチド・蛋白質に対して高い吸着性を示す
- ② 分子量4,000以下のペプチドは分子量の低下に伴い、また分子量20,000以上の蛋白質は分子量の増加に伴い吸着性が低下する
- ③ 分子量1,000以下の低分子量物質や電解質はおおむね吸着性が低い

ことである。したがって、各種炎症性サイトカインも分子量が4,000~20,000の範囲内にあるIL-1 α 、IL-1 β 、IL-2、IL-8、MIP-1 α は78~99%の高い吸着性を示し、この範囲からはずれるIL-6、およびTNF- α に関しては、その分子量に相応した吸着性(60~16%)を示す。実際吸着体からの溶出液は、IFN γ で刺激したヒト単球からのIL-1 β を誘導することが*in vitro*で証明されている¹²⁾。

1988年5月より新潟大学第二内科研究陣(荒川正昭先生、下条文武先生)も加わり、透析治療との同時実施のため、血漿分離膜を使わない直接血液灌流(direct hemoperfusion; DHP)型吸着器の開発が本格化し、各種動物実験が行われた¹³⁾。1989年1月には治験が開始され^{14, 15)}、31症例、944回の臨床試験が行われ、 β_2 -mの吸着性能が高いこと、血球成分に与える影響が比較的少ないこと、吸着器による圧力損失が少なく操作がしやすいこと、透析と同時に治療が行えることなどが確認された^{16, 17)}。1994年4月に製造承認、1996年5月30日保険適応、同年9月より販売に至っている。

本吸着器は充填部容量約350mlのポリカーボネート製カラムにヘキサデシル基(炭素数16の直鎖アルキル基)をリガンドとして、共有結合にて球形セルロースヒドロゲルに固定した、粒子直径約460 μ mの吸着体が充填されている。充填液にはクエン酸とクエン酸Naの混合水溶液が使用され、高圧蒸気滅菌がされている。本吸着体への β_2 -mの吸着は、リガンドと β_2 -mの疎水性相互作用による^{18~20)}。

1996年このカラム容量350mlのS-35が販売されたが、プライミング容量が177mlと多かったため、2000年7月にはプライミング容量が65mlのカラム容量150mlのS-15も発売となった。S-35とS-15の差異を表1に示した。S-15ではカラム材質がポリカーボネート(ビスフェノールA含有)からポリプロピレンに変更になっている。

保険診療上は、リクセル使用に関して次の3つのしぼりがある。関節痛を伴う透析ア症であって以下のいずれの3要件も満たすことである。

- ① 手術または生検により、 β_2 -mによるアミロイド沈着が確認されている。
- ② 透析歴が10年以上であり、以前に手根管開放術を受けている。
- ③ 画像診断により、骨嚢胞が認められる。

初回の使用日から1年を限度として算定でき、一旦使用を終了後再び疼痛などの症状出現を認めた場合、さらに1年を限度として算定でき、3度目以降の使用にあっても同様の扱いとなっている。血液透析に限るとの規定があるが、長期透析例でよく見られる循環器合併症を持つ症例に対しては、血液透析濾過で対応せざるをえない例も増加している。

3 吸着療法の実際

血液透析 (HD), 5 L の血液透析濾過 (HDF), 10 L の HDF, DHP (S-35)+HD, HD+DHP (S-35) の 5 つの治療モードで平均血漿 β_2 -m クリアランスを比較してみると, DHP+HD, HD+DHP とともに 10 L の HDF を上回る値を示したが, DHP+HD と HD+DHP

の間には差を認めなかった⁴⁾. 血中 TNF α , MCP-1 の治療前後の変動も DHP+HD, HD+DHP 間で同様であった (図 1, 図 2). 一方, 吸着器からなんらかの遊離化学物質があればそれに対してダイアライザーで対応しやすいこと, 血圧の安定性は吸着器をダイアライザーの前に連結したほうが逆につないだ場合に比し良いことなどから, リクセルをダイアライザーの前

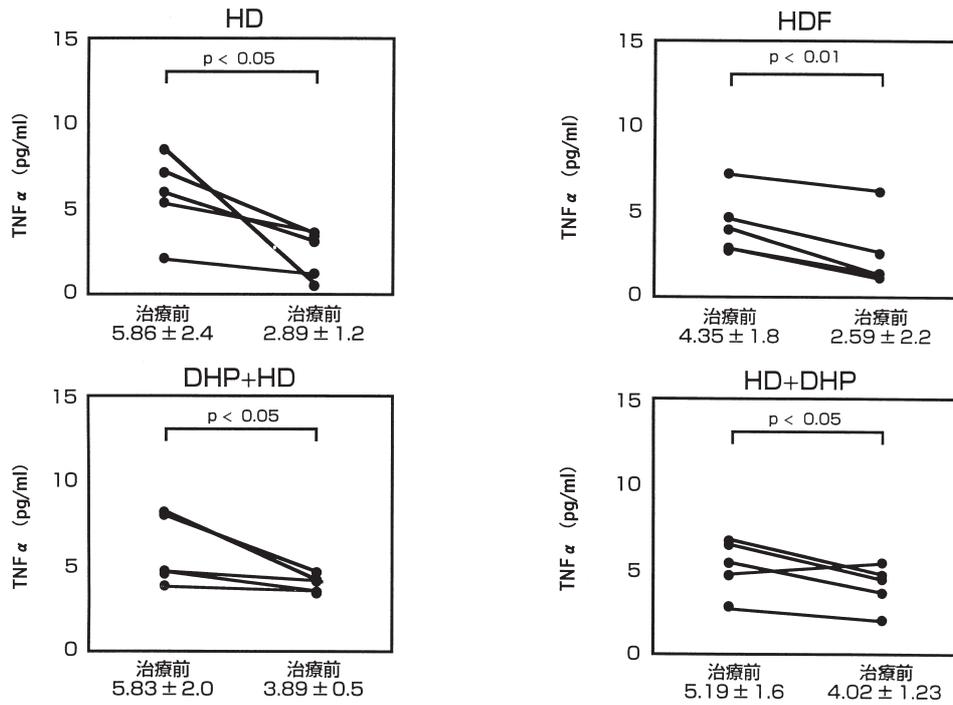


図 1 TNF α の治療前後値 (治療方法間の比較)

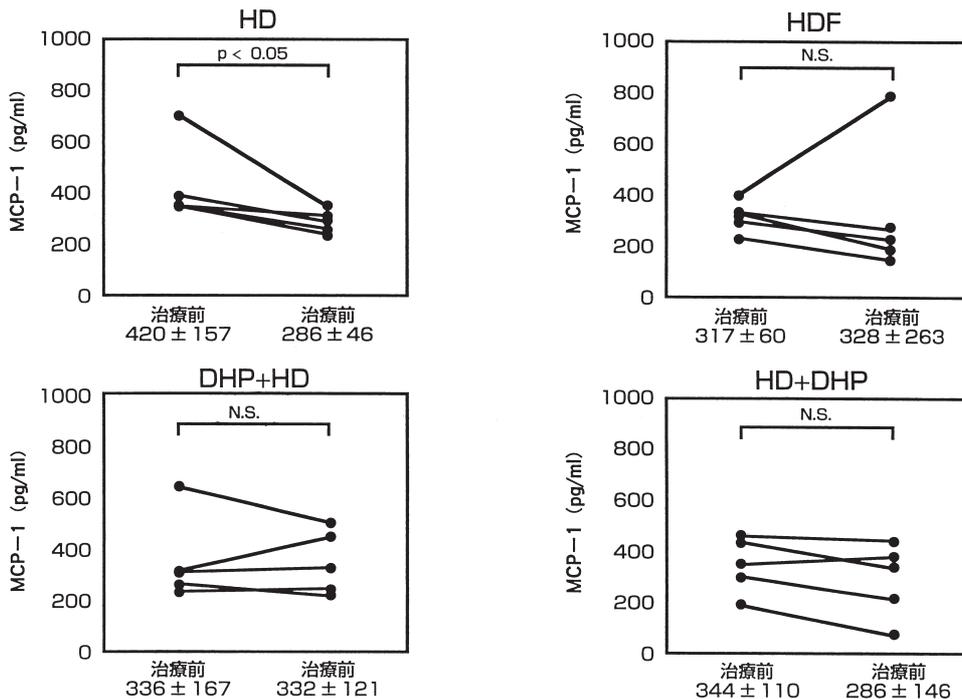


図 2 MCP-1 の治療前後値 (治療方法間の比較)

表2 治療前後変化率(%)の比較 (n=6)

項目	S-35	S-15	p-value
ハプトグロビン	72.1±33.01	93.9±41.48	0.1013
Na	100.8±1.94	101.3±2.74	0.6059
K	62.2±5.40	62.7±5.61	0.6380
Cl	98.9±2.97	97.8±1.98	0.3387
Ca	113.2±12.31	109.7±11.24	0.4966
Mg	80.0±7.27	80.5±5.72	0.8762
IP	39.9±7.22	39.2±5.55	0.6681
Fe	235.9±43.34	172.6±35.52	0.0087
Cr	36.7±3.42	35.3±1.98	0.1828
UA	24.1±3.70	23.5±3.22	0.6703
BUN	27.4±4.06	27.0±4.70	0.6719
T-chol	123.2±6.04	124.8±9.86	0.6375
TP	119.4±7.65	121.0±8.81	0.7251
Alb	121.4±8.45	121.5±10.35	0.9942
A/G 比	104.0±9.16	101.2±6.28	0.3558
Alb	100.1±1.69	99.5±0.71	0.5225
α_1	106.5±18.06	105.1±15.23	0.8172
α_2	94.6±8.10	98.3±10.02	0.4045
β	102.4±8.08	101.3±8.34	0.8318
γ	100.0±7.86	101.4±2.41	0.7239
A/G	100.3±4.35	98.8±1.86	0.5123
T-bil	259.1±92.47	221.6±101.43	0.1020
TTT	143.7±20.28	133.9±21.92	0.2632
ZTT	114.9±17.99	110.8±7.17	0.4418
GOT	140.4±12.91	134.6±15.69	0.1461
GPT	136.8±15.75	132.7±13.06	0.6482
ALP	122.7±5.90	124.6±10.47	0.6476
LDH	132.9±16.47	128.5±17.92	0.5873
γ -GTP	125.5±6.28	123.9±19.13	0.8293
LAP	124.2±5.58	125.5±9.89	0.6940
Ch-E	123.5±6.09	123.9±10.43	0.9092
CK	106.3±13.80	111.8±16.84	0.1455
リゾチーム	43.6±6.43	52.1±6.48	0.0775

に連結するのが一般的である。

S-35 と S-15 の治療前値に対する治療後値の変化率は、ラクトフェリン上昇による血中鉄の変動以外に差を認めない(表2)。S-15 は S-35 に比し残血量も減少し⁵⁾、治療後の血清鉄、ラクトフェリン、顆粒球エラスターゼ (PMNE)、ミエロペルオキシダーゼ (MPO)、C3a の上昇も軽減している。S-15/S-35 総除去量比は、併用透析膜 β_2 -m クリアランスが 50 ml/min 以上の場合で 90% 以上、20~30 ml/min の場合で約 80% であり、透析膜クリアランスが大きいほどより増大する傾向を示す。因みに PS-UW 膜の S-15/S-35 総除去量比は 106% であり、S-15 の除去量が S-35 のその 2/3 に減少した分をダイアライザーがカバーした形になっている。

S-35 による治療後の PMNE の上昇は、フサンで

もヘパリンでも同程度であり、また血流量 100 ml/min でも 200 ml/min でも同様である。なお、ヘパリンもフサンもリクセルへは吸着されない。

血圧低下例に対しては、S-35 から S-15 への変更、膜面積の小さいダイアライザーへの変更、昇圧薬の使用で対応する。Hct 低下例では S-35 から S-15 への変更、エリスロポエチンの増量、ビタミン E 投与、貧血関連因子(鉄、カルニチン、ビタミン C、葉酸など)の補充などを行う。

4 吸着療法の臨床効果

S-35 をポリスルフォン (PS) 膜に併用した試験群と PS 膜のみの対照群について、2 年間の前向き多施設コントロールスタディのデータによれば^{21, 22)}、ADL (activity of daily living)、関節のこわばりや痛みなどの臨床症状が 3 カ月程度と比較的早期に改善を認め、その後その状態が維持されており、骨嚢胞や破壊性脊椎関節症の進行抑制効果が示唆されている。したがって、ほぼ 3 カ月以内にある程度の効果の判定ができる。平均血漿 β_2 -m クリアランスと臨床症状 (ADL スコア、こわばりスコア、握力変化量) との間に有意な相関が認められ、 β_2 -m の積極的な除去が臨床症状の改善へとつながることを示唆している。

関節症状の改善以外にも、眼底白斑(白点状の沈着物)の改善^{15, 23)}、Abe らによるつまみ力、正中神経伝導速度や上肢の ADL スコア改善²⁴⁾、酸化ストレスの軽減や血中 TGF- β レベルの低下²⁵⁾の報告もなされている。そのほかの臨床効果では、X 線上の骨嚢胞領域の減少²⁶⁾、軟部組織のアミロイドの退縮²⁷⁾、手根管症候群の軽快²⁸⁾も指摘されている。透析ア症以外の応用として、digoxin 中毒²⁹⁾、血小板減少性紫斑病³⁰⁾、SIRS (systemic inflammatory response syndrome) 患者³¹⁾へも試みられている。

5 吸着療法の問題点

副作用として、一部の症例に血圧低下と Hct の低下、白血球減少、血小板減少などをみる。副作用の出現頻度は S-35 の 25% に対して、S-15 で 8% に低減しており³²⁾、最近では S-15 の使用例が増加している。副作用は S-15 では低体重、透析困難症の既往を持つ症例に多く、S-35 では低体重の女性に多く見られる。S-15、S-35 とも 60 歳以上の症例で副作用発現傾向

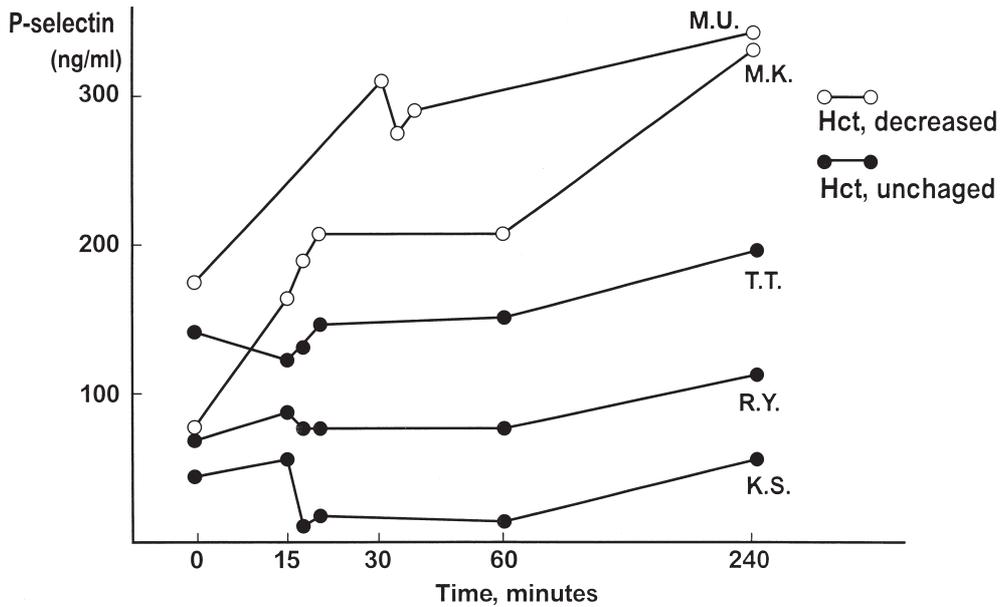


図3 DHP(S-35)+HD 治療中の血漿 P-selectin の変化

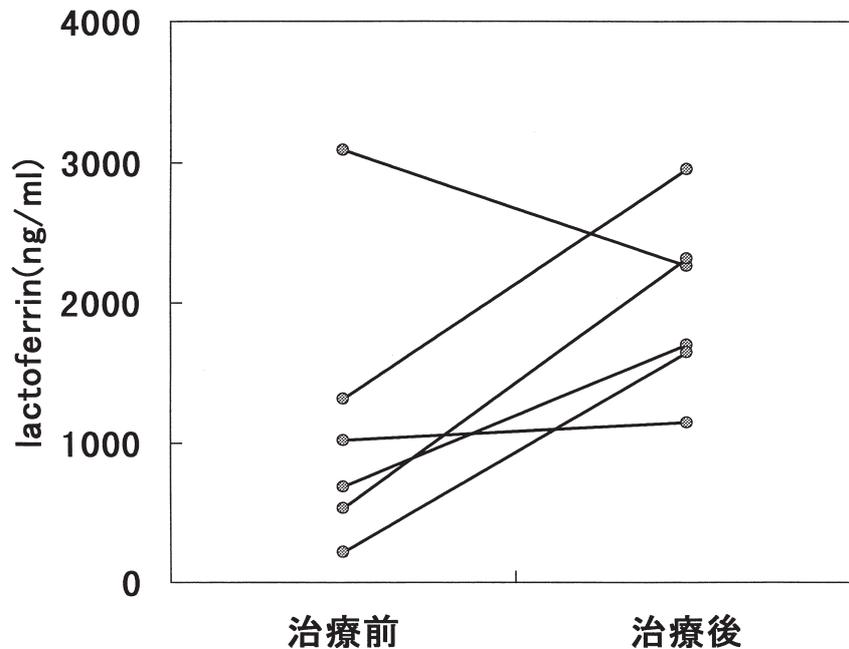


図4 DHP(S-15)+HD 治療前後の血中ラクトフェリンの変化

が高い。

血圧低下は体外循環容量の増加によると考えられ、昇圧物質（アドレナリン，ノルアドレナリン，アンジオテンシンII，ドーパミン，ブラジキニン）の吸着は認められていない。Hct の低下の背景には、生体適合性の問題がある。

リクセル吸着体粒子表面に白血球と血小板の付着が走査電顕で観察されている³³⁾。Hct 低下例に血漿 P-selectin 上昇傾向をみること (図3)，血小板-白血球凝集現象が透析例で指摘されていること，抗酸化物質

であるビタミン E の投与で貧血の改善をみる例がある⁴⁾ことより，白血球の活性化 (PMNE, MPO の上昇³⁴⁾，ラクトフェリンの上昇 (図4))，ラジカル産生，赤血球膜の酸化，band 3 のクラスタリング，赤血球寿命の短縮というルートの可能性も否定できない。

また，血漿分離膜を使用したリクセルの血漿吸着では，体外循環中の患者の反応は軽い。もちろんリクセルはダイアライザーとの併用であることより，透析液の清浄化は必須であり，LPS-TLR (Toll-like receptor) 4 や bacterial DNA-TLR 9 を介する白血球の

活性化は阻止されなければならない。

6 今後の課題

いかに生体適合性の高い吸着治療システムを開発するかが焦点である。Ronco ら³⁵⁾も hydrated polystyrene resin beads coated with polyvinylpyrrolidone (BetaSorb) を使用した DHP を試みているが、長期臨床効果や生体適合性の報告をまだみていない。もちろん、透析ア症に対する一般的治療として、スーパーアスピリン、抗酸化療法、線維化阻害剤 (4'-iodo-4'-deoxydoxorubicin; I-DOX)、血清アミロイド P 成分 (SAP) との結合阻害剤 (R-1-[6-[R-2-carboxypyrrolidin-1-yl]-6-oxo-hexanoyl]pyrrolidine-2-carboxylic acid; CPHPC)、AGEs インヒビターやカルボニルインヒビターなどが検討されてはいる。血液浄化療法の面でも、生体適合性良好膜、内部濾過促進型ダイアライザー、超純水使用、連日透析の試みがある。そのほかにも腎移植療法の拡大 (異種腎移植術; ブタからヒトへの腎移植の成功)、再生医療 (megalin 発現細胞の植込み) など様々なアプローチが試みられている。

すでに 1976 年に Kjellstrand が指摘したごとく³⁶⁾、透析症例の病態は毒性物質の蓄積を含めた 4 つの柱で構成されている。したがって、単に毒性物質の除去だけではなく、統合医療的な観点からも今後の透析ア症治療の進展を期待したい。

文 献

- 1) van Ypersele C, Jadoul M: Prevention and treatment of β_2 -microglobulin amyloidosis. *Dialysis Amyloid*; van Ypersele C, Drüeke TB (ed.), Oxford University Press, Oxford, p. 261, 1996.
- 2) 中澤了一, 東 伸宣, 鈴木 満: β_2 -microglobulin 吸着カラムと透析の併用療法. *臨床透析*, 10; 111, 1994.
- 3) 中澤了一: β_2 -ミクログロブリン吸着カラムによる治療. *臨床透析*, 13; 1253, 1997.
- 4) 中澤了一: “透析アミロイドーシス” 予防と治療—吸着療法. *腎と透析*, 47; 825, 1999.
- 5) 中澤了一: 吸着カラム (リクセルなど). *透析フロンティア*, 12(2); 2, 2002.
- 6) 稲城玲子, 宮田敏男, 黒川 清: β_2 -microglobulin amyloidosis (透析アミロイドーシス) 研究の進歩—透析アミロイドーシスの発症機序—. *Annual Review 腎臓* 2004; 伊藤克己, 遠藤 仁, 御手洗哲也, 他編, 中外医学社, 東京, p. 147, 2004.
- 7) Anderson MM, Requena JR, Crowley JR, et al.: The myeloperoxidase system of human phagocytes generates Nepsilon-(carboxymethyl)lysine on proteins: a mechanism for producing advanced glycation end products at sites of inflammation. *J Clin Invest*, 104; 103, 1999.
- 8) 井上裕子, 斎藤一郎, 中澤了一, 他: 透析アミロイドーシスにおける炎症性サイトカインおよび細胞接着分子の発現. *腎不全*, 6; 103, 1994.
- 9) Inoue H, Saito I, Nakazawa R, et al.: Expression of inflammatory cytokines and adhesion molecules in hemodialysis-associated amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant*, 10; 2077, 1995.
- 10) Furuyoshi S, Tani N, Nakazawa R: New adsorbents for extracorporeal removal of β_2 -microglobulin. *Amyloid and amyloidosis*; Isobe T, Araki S, Uchino F, et al. (ed.), Plenum Press, New York, p. 629, 1988.
- 11) 中谷 勝, 古吉重雄, 高田 覚, 他: 透析アミロイドーシス治療用直接血液灌流型吸着器「リクセル」の吸着特性. *人工臓器*, 27; 571, 1998.
- 12) Inoue H, Saito I, Nakazawa R, et al.: Eluate from β_2 MG adsorbent beads enhances the expression of IL-1 β from human monocyte. *Nephrol Dial Transplant*, 10; 2161, 1995.
- 13) 古吉重雄, 南光聡毅, 高田 覚, 他: 直接血液灌流型 β_2 M 吸着器 (BM-01) の β_2 M 除去性能. *人工臓器*, 23; 439, 1994.
- 14) 中澤了一, 長谷川真二, 小林政美, 他: β_2 -microglobulin の選択的吸着器 BM-01 の臨床応用. *透析会誌*, 26; 1763, 1993.
- 15) Nakazawa R, Azuma N, Suzuki M, et al.: A new treatment for dialysis-related amyloidosis with β_2 -microglobulin adsorbent column. *Int J Artif Organs*, 16; 713, 1993.
- 16) 下条文武, 本間則行, 長谷川伸, 他: 透析アミロイドーシスに対する直接血液灌流型 β_2 -M 吸着器 (BM-01) の臨床効果. *腎と透析*, 37; 749, 1994.
- 17) Gejyo F, Teramura T, Ei I, et al.: Long-term clinical evaluation of an adsorbent column (BM-01) of direct hemoperfusion type for β_2 -microglobulin on the treatment of dialysis-related amyloidosis. *Artif Organs*, 19; 1222, 1995.
- 18) 谷 敏孝: 吸着器の展望. *腎と透析*, 38(別冊 ハイパフォーマンス・メンブレン '95); 54, 1995.
- 19) 高田 覚: 吸着の基礎. *クリニカルエンジニアリング*, 11; 38, 2000.
- 20) Suzuki K, Shimazaki M, Kutsuki K: β_2 -microglobulin-selective adsorbent column (Lixelle) for the treatment of dialysis-related amyloidosis. *Ther Apher Dial*, 7; 104, 2003.

- 21) 下条文武, 川口良人, 原 茂子, 他: 透析アミロイドーシスに対する直接血液灌流型 β_2 -ミクログロブリン吸着器「リクセル」の臨床効果: 前向き多施設コントロール β_2 -ミクログロブリン吸着器スタディ (β MACS). 腎と透析, 46; 547, 1999.
- 22) Gejyo F, Kawaguchi Y, Hara S, et al.: Arresting dialysis-related amyloidosis: A prospective multicenter controlled trial of direct hemoperfusion with a β_2 -microglobulin adsorption column. *Artif Organs*, 28; 371, 2004.
- 23) 田万潤子, 中谷正則, 南光聡毅, 他: 透析アミロイドーシス患者に認められる眼底白斑の画像解析手法による特徴抽出とその定量化の可能性. *人工臓器*, 23; 1188, 1994.
- 24) Abe T, Uchita K, Orita H, et al.: Effect of β_2 -microglobulin adsorption column on dialysis-related amyloidosis. *Kidney Int*, 64; 1522, 2003.
- 25) 古谷隆一, 小田巻眞理, 熊谷裕通, 他: β_2 -MG 吸着以外のリクセルの効果～酸化ストレス, TGF- β への影響～. *透析会誌*, 37(Suppl 1); 920, 2004.
- 26) Homma N, Gejyo F, Hasegawa S, et al.: Effect of a new adsorbent column for removing beta-2-microglobulin from circulating blood of dialysis patients. *Contib Nephrol*, 112; 164, 1995.
- 27) 土田健司, 武本佳昭, 夫 恩澤, 他: リクセルのアミロイド沈着に対する効果. 腎と透析, 44(別冊 HDF療法); 46, 1998.
- 28) Shiota E, Fujinaga M: Remission of a current carpal tunnel syndrome by a new device of the hemodialysis method in a long-term hemodialysis patient. *Clin Nephrol*, 53; 230, 2000.
- 29) Tsuruoka S, Osono E, Nishiki K, et al.: Removal of digoxin by column for specific adsorption of β_2 -microglobulin: A potential use for digoxin intoxication. *Clin Pharmacol Ther*, 69; 422, 2001.
- 30) Takenaka T, Suzuki H: Lixelle ameliorates idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nephrol Dial Transplant*, 18; 1032, 2003.
- 31) 夫 恩澤: ヘキサデシルリガンドセルロースビーズ吸着カラムの血中サイトカイン吸着能と全身性炎症性反応症候群に対する応用. *阪市医誌*, 48; 419, 1999.
- 32) 下条文武, 天野 泉, 中澤了一, 他: β_2 -ミクログロブリン吸着器リクセルS-15 およびS-35の臨床検討(多施設共同研究). *透析会誌*, 36; 117, 2003.
- 33) 渡辺久美, 兵藤 透, 有住香織, 他: リクセル吸着体粒子の高分解能走査電顕観察と長期臨床使用. 腎と透析, 49; 887, 2000.
- 34) Inose K, Ono K, Okubo Y, et al.: The elevation of plasma levels of myeloperoxidase and polymorphonuclear leukocyte elastase as an index of bioincompatibility of the column during hemodialysis using with a β_2 -microglobulin-selective adsorbent column. *Clin Exp Nephrol*, 4; 52, 2000.
- 35) Ronco C, Brendolan A, Winchester JF, et al.: First clinical experience with an adjunctive hemoperfusion device designed specifically to remove β_2 -microglobulin in hemodialysis. *Blood Purif*, 19; 260, 2001.
- 36) Kjellstrand CM: Reflections on dialysis side effects. *Rein et Foie, Maladies de la Nutrition*, 16 B; 327, 1976.