

β_2 -microglobulin 吸着療法の効果について

青池郁夫

信楽園病院内科

key words : β_2 -microglobulin 吸着カラム, 透析アミロイドーシス, 骨嚢胞, サイトカイン, MMP-3

要 旨

血清 β_2 -microglobulin 吸着器は, 透析アミロイドーシスの原因物質である β_2 -microglobulin を吸着除去する治療用具として 1996 年より臨床での使用が可能となった. 透析アミロイドーシスに対する根治的治療法は未だ確立されていないが, その前駆蛋白である β_2 -microglobulin の積極的な除去が病態を改善することが期待されている. 吸着器は β_2 -microglobulin 以外にもサイトカインなども吸着することが報告されている.

臨床効果としては, 関節痛・ADL の改善, 関節可動域の拡大, つまみ力の上昇, 神経伝導速度の回復や骨嚢胞の縮小についての症例報告もなされている. 今後は症例を重ねて長期効果を検討し, また, 治療効果発現メカニズムのさらなる検討も取り組むべき課題であると考えられる.

1 長期透析症例における合併症とアミロイドーシス

長期の透析患者に手根管症候群が多くみられることは, 1975 年 Warren, Otieno らが報告していたが¹⁾, 未だ透析アミロイドーシスとの関係が理解されていない時期であった. 1980 年, 組織学的に手根管症候群でのアミロイド沈着が報告され²⁾, さらに 1984 年, 手根管症候群を呈した長期透析患者において, アミロイド陽性の滑膜炎を伴う嚢胞性骨病変が存在することが Fenves らにより報告され³⁾, 透析合併症としての

アミロイドーシスに関心が注がれた. そのような時, 1985 年 Gejyo らにより, このアミロイドの構成蛋白が β_2 -microglobulin であることが同定され⁴⁾, 透析アミロイドーシスの病態解明と種々の治療が急速に進むこととなった.

2 透析治療による β_2 -microglobulin 除去効果

セルロース膜透析では, 血清 β_2 -microglobulin 濃度と手根管症候群合併の有無に明らかな関係はみられないと報告されているが⁵⁾, セルロース系膜を使用している透析症例の血清 β_2 -microglobulin 濃度は正常の 30~50 倍の高値であり, 透析アミロイドの前駆蛋白である β_2 -microglobulin を正常域に近づける治療は重要であると考えられる. β_2 -microglobulin の除去が可能であり, かつ, 良好な生体適合性を有している PAN (polyacrylonitrile) 膜, PS (polysulfone) 膜, PMMA (polymethyl methacrylate) 膜などの合成高分子膜を用いた透析治療における透析アミロイドーシス合併の抑制効果について臨床研究がなされており, 良好な成績が示されている^{6~9)}.

3 β_2 -microglobulin 吸着器の概要

本吸着器は, 担体である直径約 460 μ m の球状セルロースヒドロゲル表面に, リガンドのヘキサデシル基を共有結合させた吸着体を, ポリカーボネート製のカラムに充填した構造となっており, 全血を直接灌流させる. β_2 -microglobulin の吸着のメカニズムは, リ

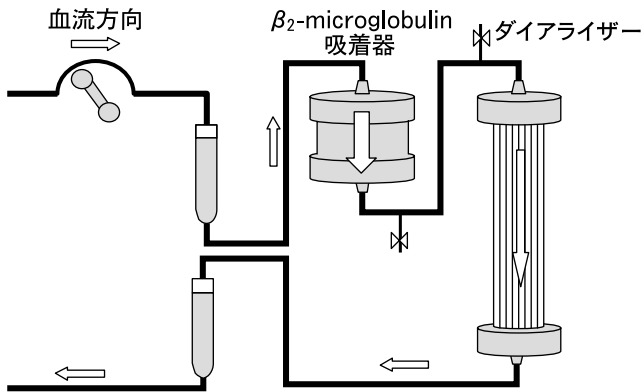


図1 β_2 -microglobulin 吸着器使用時の体外循環血液回路

表1 β_2 -microglobulin 吸着器の保険適応

保医発第0306005号（通知は、平成18年4月1日から適用）
人工腎臓用特定保険医療材料

吸着型血液浄化器（ β_2 -ミクログロブリン除去用）は、関節痛を伴う透析アミロイド症であって、以下のaからcまでのいずれの要件も満たしている患者に対して、人工腎臓（血液透析に限る。）を行う際に用いた場合に、初回の使用日から1年を限度として算定する。

また、透析アミロイド症の治癒又は軽快により、一旦使用を終了した後再び疼痛等の症状の出現を認めた場合は、以下のb及びcまでの要件を満たすことを確認した場合に限り、更に1年を限度として算定できる。3度目以降の使用にあっても同様の取扱いとする。

- a 手術又は生検により、 β_2 -ミクログロブリンによるアミロイド沈着が確認されている。
- b 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。
- c 画像診断により骨嚢胞像が認められる。

なお、本材料を使用した場合は、診療報酬明細書の摘要欄に本材料の使用開始日を記載する。

ガンドとの疎水性相互作用および吸着体表面細孔による分子篩効果による。 β_2 -microglobulin 吸着の選択性が高いが、分子量4,000~20,000 dalton程度のもも吸着され¹⁰⁾、臨床においてもサイトカインの低下がもたらされることが報告されている¹¹⁾。

吸着器は血液回路に直列に接続して用い（図1）、より積極的な β_2 -microglobulin の除去をはかるものである。治療時の β_2 -microglobulin の除去は透析膜での除去と合わせた性能となり、高い β_2 -microglobulin 除去能をもつダイアライザーとの組合せで、透析後の β_2 -microglobulin 値は10 mg/L以下に下げることが可能となる。

本邦において、1996年より透析治療との併用で β_2 -microglobulin 吸着器が保険適応となっており、現在、

本器の使用に際しては表1に示した適応が示されている。

当初、本器は充填容量350 ml、プライミング容量177 mlのS-35タイプのみであったが、58施設、183例を対象とした副作用調査では、血圧低下などの問題がみられた（カネカメディクス資料）。そのため現在では、充填容量150 ml、充填容量65 mlと小型化されたS-15タイプも使用されている。しかし、S-35からS-15への変更後に臨床症状が悪化した症例もみられることもあり、S-35使用にて特段の問題が無い場合はS-35を選択し、なんらかの副作用が予測される症例においてS-15を選択することが望ましい¹²⁾。

4 物質除去評価と臨床効果

既報の主要文献による β_2 -microglobulin 吸着器の物質除去性能については、 β_2 -microglobulin 除去以外にIL-1 β 、TGF- β 、IL-6などの低下が報告されている一方、TNF- α 、IL-6変化率などは差がないとの報告もみられる。

臨床効果については、関節痛スコア、ADL、ROM、こわばり、つまみ力などの改善や、CRPなど炎症に関係したマーカーの改善なども報告されている。

骨嚢胞の存在は本カラムの保健適応基準の一つとなっている。本カラムの骨嚢胞への治療効果についてHommaらが25カ月以上の使用により、嚢胞領域が骨X線撮影にて14.7~19.8%減少した1例を報告しているが¹³⁾、他に明確な報告は少ない。骨嚢胞の評価方法として、現在多くの場合においてはX線検査が用いられているが、撮影条件などにより必ずしも良好な画像が得られない場合もあり、CTなどでの評価を考慮する必要がある。

5 信楽園病院での β_2 -microglobulin 吸着器

リクセル®治療

当院では2005年12月末日時点において、16例の症例で β_2 -microglobulin 吸着器の併用が行われている。その症例の概要を表2-1、2-2に示す。また同表にはリクセル治療効果の検討のために抽出され設定された対照群も示した。抽出条件として、①性別、②年齢、③透析歴のマッチした症例を選択し、同年齢または同透析歴の対象が存在しない場合は、最も近い条件の症例とした。抽出された症例で使用されていたダイ

表 2-1 リクセル使用群および対照群（抽出例）の概要

| | β_2 -M 吸着カラム使用例 | 対照群（抽出例） |
|------|-------------------------|---------------------|
| 例数 | 16例 (男性13例 女性3例) | 16例 (男性13例 女性3例) |
| カラム | S-35:10例 S-15:6例 | |
| 年齢 | 59.4±8.3歳 | 59.6±7.4歳 |
| 透析歴 | 28.1±6.9年 | 26.9±5.9年 |
| 使用期間 | 44.6±25.4カ月 (5~76カ月) | |

2005年12月末日

表 2-2 使用透析膜

| | PS | PMMA | CTA | PAN |
|---------|----|------|-----|-----|
| リクセル併用群 | 7 | 5 | 4 | |
| 対照群 | 6 | 5 | 4 | 1 |

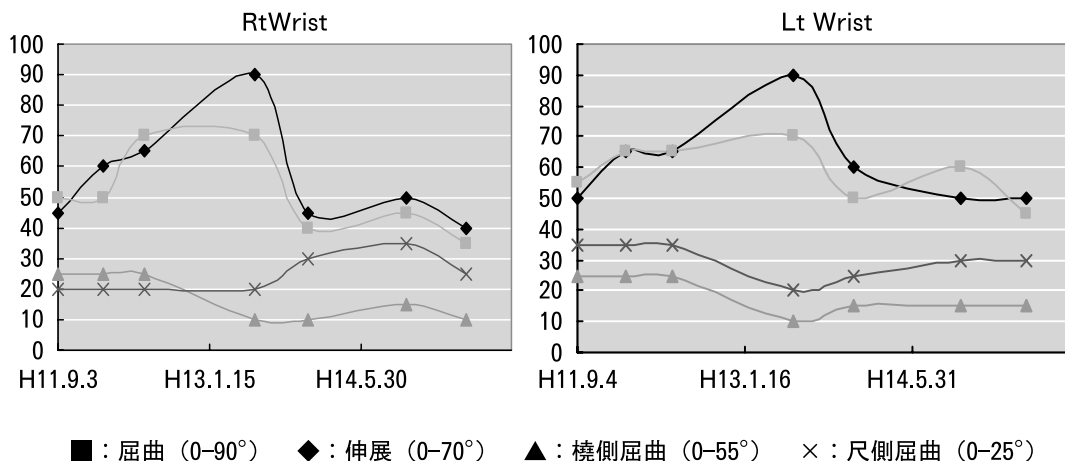


図 2 長期リクセル治療に伴う手関節 ROM の推移
症例：58 歳 男性，透析歴 36 年

アライザーの膜種はリクセル群とほぼ同じ割合であった。

β_2 -microglobulin 吸着器併用症例におけるリクセルの使用感聞き取り調査では、

- ① 自己の手根管症候群の経緯に照らして症状が良い
- ② 肩関節を動かせる範囲が改善した
- ③ 検査値 (MCV) の悪化が遅くなった
- ④ 治療開始後から症状の悪化がない (著しい改善もない)
- ⑤ 肩関節痛が改善
- ⑥ β_2 -microglobulin 吸着器の使用を休むと症状が悪くなる

などの使用感、自覚症状が得られた。

図 2 に、 β_2 -microglobulin 吸着器を併用した長期透析症例の、手関節 ROM の推移を示す。リクセル併用開始後より手関節 ROM (屈曲および伸展) は改善を示したが、約 2 年 6 カ月頃より再度 ROM の低下が出現している。ROM の測定は測定者の手技や検査時の被験者の状態なども大きく影響するとともに、

経過中に加齢の影響も受けるため長期効果の評価については注意が必要である。

6 透析治療単独群と β_2 -microglobulin 吸着器併用群の比較検討

両群において血清 β_2 -microglobulin 値、手指つまみ力、Matrix Metalloproteinase-3 (MMP-3) について比較検討を行った。

血清 β_2 -microglobulin 値については、透析後値が β_2 -microglobulin 吸着器併用群 7.4±2.9 mg/L、HD 単独群 13.1±3.7 mg/L と、 β_2 -microglobulin 吸着器併用群において有意な低下が認められた (図 3)。

両群での手指つまみ力の測定において有意差はみられなかった。しかし、Abe らは β_2 -microglobulin 吸着器治療 12 カ月にて手指つまみ力の改善がみられたことを報告しており、 β_2 -microglobulin 吸着器治療効果の一つと考えられる¹⁴⁾ (図 4)。

軟骨マトリックス成分に対して分解作用をもつ MMP-3 の治療前値は、使用されたダイアライザーの膜種に関係なく、 β_2 -microglobulin 吸着器併用群に

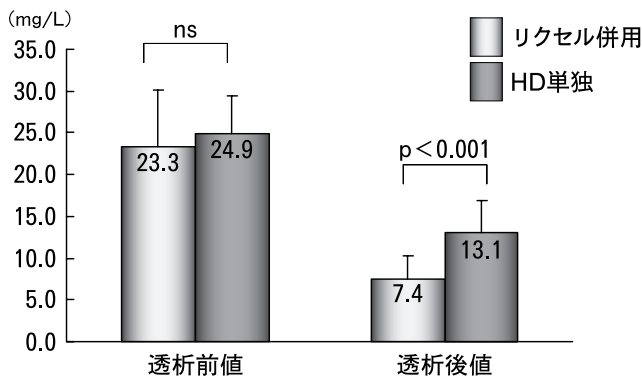


図3 血清 β_2 -microglobulin の比較

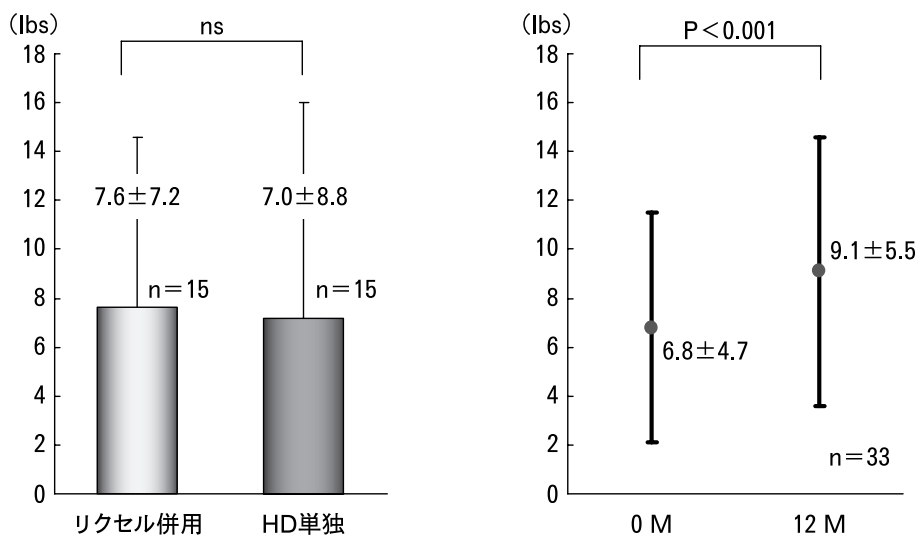


図4 つまみ強度の比較

(T. Abe, et al: Effect of β_2 -microglobulin adsorption column on dialysis-related amyloidosis KI 64; 1522-1528, 2003)

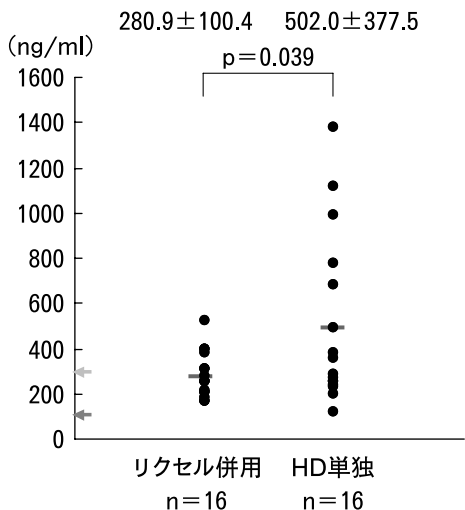


図5 血清 MMP-3 の分布

において有意に低値を示した (図5)。

7 β_2 -microglobulin 吸着器併用透析の効果と問題点

β_2 -microglobulin 吸着器の効果については、下条らが多施設における前向き臨床研究を行い、その有用性を報告しており¹⁵⁾、ほかの報告においても臨床症状の改善が報告されている。

本吸着器のメインとなる治療機序は β_2 -microglobulin の吸着除去であるが、本治療開始後に比較的早期からの関節痛の改善、つまみ力の改善、MMP-3 の低値などを認めるのは、 β_2 -microglobulin 除去の直接的な効果である確証は明確ではない。血中 β_2 -microglobulin を低下させることにより、短期間に新たなアミロイドの沈着を防ぎ、組織に沈着したアミロイドの改善をもたらすには困難であると推測されるが、 β_2 -microglobulin 吸着器併用開始後数週～数カ月での臨床症状の改善がみられており、 β_2 -microglobulin

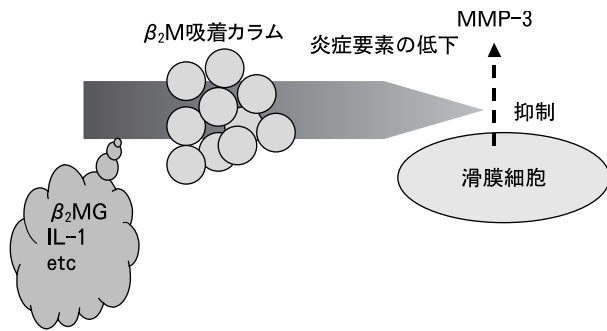


図6 リクセル併用と血清 MMP-3 低下についての関連

吸着除去とは別の治療機序も考えられる。

β_2 -microglobulin 吸着器併用群で MMP-3 が低値を示したことは、 β_2 -microglobulin 吸着器のサイトカイン吸着により、強力な MMP-3 誘導作用をもつ IL-1 が吸着除去され、滑膜細胞からの MMP-3 誘導が抑制されるためであることなども推測される (図6)。リクセル併用により、 β_2 -microglobulin 以外に除去される物質も、相加的・相乗的な効果をもたらしている可能性も考えられる。

おわりに

合成高分子膜ダイアライザーを透析初期より用いることにより、透析アミロイドーシス発症の抑制・遅延効果が報告されている。しかし、リクセルの併用は医療経済的問題もあり、現行の保険制度においては透析アミロイドーシス発症後に限定されており、透析治療初期から用いることはできない。しかし、透析アミロイドーシスに対する種々の対応を早期より講じることにより、透析アミロイドーシスの合併・進展を強力に阻止しうるのであれば、発症後の合併症治療にくらべ高い有益性が有るものと考えられる。今後、透析アミロイドーシス病態のさらなる解明が進められ、各種治療の奏効機序が明らかとなり、理論的な治療法が確立されることが切望される。

謝 辞

本臨床研究を行うにあたりご協力頂きました各位に深謝申し上げます。

信楽園病院内科

中山均 大澤豊 島田久基 桜林耐 宮崎滋

湯浅保子 酒井信治 鈴木正司 高橋幸雄

同 臨床工学科

中村藤夫

同 リハビリテーション科

樋口徳明

舞平クリニック

平澤由平 (信楽園病院名誉顧問)

カネカメディクス (株)

文 献

- Warren DJ, Otieno LS: Carpal tunnel syndrome in patients on intermittent haemodialysis. *Postgrad Med J*, 51 (597); 450-452, 1975.
- Assenat H, Calemard E, Charra B, et al.: Hemodialyse, syndrome du canal carpaïen et substance amyloïde [letter]. *Nouv Press med*, 9; 1715, 1980.
- Fenves AZ, Emmett M, White MG, et al.: Carpal tunnel syndrome with cystic bone lesion secondary to amyloidosis in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*, 25; 183, 1984.
- Gejyo F, Yamada T, Odani S, et al.: A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as beta 2-microglobulin. *Biochem Biophys Res Commun*, 129(3); 701-706, 1985.
- Gejyo F, Homma N, Suzuki Y, et al.: Serum level of β_2 -microglobulin as a new form amyloid protein in patients undergoing long-term hemodialysis. *N Eng J Med*, 314; 585-586, 1986.
- van Ypersele de Strihou C, Jadoul M, Malghem J, et al.: Effect of dialysis membrane and patient's age on signs of dialysis-related amyloidosis. The Working Party on Dialysis Amyloidosis. *Kidney Int*, 39; 1012-1019, 1991.
- Shiffl H, Kùchle C, Held E: Beta-2-microglobulin removal by different hemodialysis membranes. *Contrib Nephrol*, 112; 156-163, 1995.
- Aoike I: Long-Term Clinical Experience with PMMA Membrane. *Contrib Nephrol*, 125; 205-212, 1999.
- Koda Y, Nishi S, Miyazaki S, et al.: Switch from conventional to high-flux membrane reduces the risk of carpal tunnel syndrome and mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int*, 52; 1096-1101, 1997.
- 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(2); 571-577, 1998.
- Tsuchida K, Takemoto Y, Sugimura K, et al.: Direct hemoperfusion by using Lixelle column for the treatment of systemic inflammatory response syndrome. *International Journal of Molecular Medicine*, 10; 485-488, 2002.
- 下条文武, 天野 泉, 中澤一, 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(2); 117-123, 2003.
- 13) 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. *Contrib Nephrol*, 112; 164-171, 1995.
- 14) Abe T, Uchita K, Orita H, et al.: Effect of β_2 -microglobulin adsorption column on dialysis-related amyloidosis. *Kidney Int*, 64; 1522-1528, 2003.
- 15) 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; 547-560, 1999.