

透析アミロイドーシスの臨床重症度分類スコアの確立に関する研究

星野純一*1 川田真宏*2 今福 礼*2 三瀬広記*1 住田圭一*1 平松里佳子*2
 長谷川詠子*2 早見典子*1 山内真之*1 諏訪部達也*1 澤 直樹*2 乳原善文*1
 高市憲明*2

*1 虎の門病院分院腎センター *2 虎の門病院腎センター

key words : アミロイドーシス, スコアリング, 透析, 身体機能, SF-36

要 旨

患者身体機能をもとにした透析アミロイドーシス(DRA)臨床重症度分類の作成を目的とした。

対象は外来維持透析患者140名(年齢 64 ± 11 歳,透析期間 16 ± 12 年)である。DRA診断は厚生労働省診断基準に従い、DRA主要5症状(多関節痛・バネ指・手根管症候群(CTS)・透析脊椎症・骨嚢胞)を評価項目とした。身体機能はSF-36 version 2にて評価した。

結果：DRA診断は身体機能低下と強く相関した。特にSF-36における身体機能と疼痛スコアの低下が顕著であり、諸因子補正後も同様であった。次に各DRA主要5症状の諸因子補正後の身体機能への影響を検討し、その β 係数をもとに、多関節痛と透析関連脊椎症が3点、バネ指と手根管症候群が2点、合計10点のDRA臨床重症度スコア(A-score)を作成した(軽度 ≤ 4 点,中等度5~7点,重度8~10点)。最後に臨床因子にA-scoreを加えた時の、身体機能低下の予測能を検討した。臨床因子(年齢,心血管病既往,アルブミン)にA-scoreを加えた時のc-statisticsは0.665(0.560, 0.769)から0.749(0.652, 0.845)に向上し、本スコアの有用性が示唆された。

1 目 的

透析アミロイドーシス(DRA)は長期透析患者の重

大な合併症であり、生活レベルの著しい低下を招く¹⁾。わが国は世界に稀に見る長期透析大国であり、DRA患者を早期に診断し治療することは大変重要である。また透析技術は飛躍的に進歩し、わが国における新規手根管症候群(CTS)の発症は、1998年から2010年の12年間で1.77%から1.31%に減少していることが明らかとなり²⁾、今後はDRA発症予防とともに発症後の病態進展抑制も視野に入れた治療が必要となる。

現在、DRAの診断に関しては厚生労働省アミロイドーシス研究班による診断基準案が臨床応用され、CTS、透析脊椎症、バネ指、骨嚢胞など客観的評価とともに自覚症状(多関節痛)による複合的な診断が行われている。一方、DRAに対して様々な治療法が行われているものの、治療効果の評価に関しては、疼痛^{3,4)}や骨嚢胞⁵⁾など、単一的な指標による評価に留まっており、全身にわたり症状を示すDRAを正しく評価しているとはいえない。今後DRAの治療効果を正しく評価していくためには、臨床病態をスコア化し、臨床重症度分類を確立していくことが求められている。

DRAの診断は画像診断と自覚症状をもとに行われているが、これらの所見が実際の患者QOLにどのような影響を与えているかは明らかでない。全身性疾患であるDRAの全体を捉えた臨床重症度の評価基準(amyloid clinical stage; A-stage)が作成できれば、今後さまざまな治療法の評価が可能となり、治療法の発

展に繋がる可能性がある。今回の研究では、①DRAの各病像（自覚症状・画像所見）が患者QOLに与える影響を評価し、②臨床重症度分類のためのスコアリングシステムを確立し、③実際の臨床応用の可能性を検討すること（妥当性と有効性の検証）を目的とした。

2 方法

対象は、虎の門病院本院・分院等にて外来維持透析を施行中の患者。疼痛を有する悪性腫瘍や膠原病、重度心血管障害患者、四肢切断後の患者は除外した。

Step 1：DRAの診断/評価と臨床情報の取得

診断は、厚生労働省透析アミロイド診断基準に従い、DRA主要5症状（多関節痛・バネ指・CTS・透析脊椎症（脊柱管狭窄症もしくは破壊性脊椎症）・骨嚢胞）のあり/なしを評価対象項目とし、主要症状を二つ以上認めるものをDRA例とする⁶⁾。患者QOLはSF-36 version 2を用い、国民標準とも比較する。バネ指・CTSの有無は医師が診察し、画像評価はX線 and/or MRIにて整形外科または放射線科医師が行う。患者臨床情報や投薬状況・検査値（アルブミン、ヘモグロビン、intact PTH, CRP）は電子カルテより取得した。

Step 2：DRA有無における患者QOLの比較

Step 1にて厚生労働省診断基準に従って診断したDRA群と、非DRA群の2群に対し、SF-36 version 2における八つの尺度（身体機能、日常役割機能（身体）、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能（精神）、心の健康）を、日本人一般集団にて標準化されたnorm-based scoring（NBS）を用

いて比較検討した。

Step 3：患者身体機能に及ぼす因子の検討

Step 1にて集めたデータをもとに、患者身体機能を従属変数、年齢、透析歴、性別、labo data、DRA診断基準の各項目を説明変数とする多変量回帰モデルを作成し、患者身体機能低下に影響する因子を解析する。身体機能低下をSF-36の身体機能NBS<30と定義し、交互作用項は統計的に処理した。

Step 4：DRA臨床重症度評価基準の作成

身体機能に影響を及ぼすDRA各因子の影響を、step 3の β 係数をもとに重み付けを行い、そのnet effectをAmyloid Clinical Score（A-score）とする。患者ごとにA-scoreを算出し、DRA診断例、非診断例のcut-off値や、身体機能のNBS値に従い、患者群を軽症・中等症・重症の3群に分類し、各群のA-score値のcut-off値を求めた。

3 結果

175名の対象患者のうち、140名（DRAの診断基準を満たすもの44名、満たさないnon DRA 96名）を研究対象とした。SF-36による患者QOL評価では、DRA群のphysical function, role physical, bodily painが著明に低下していた（[図1](#)）。

次に、最も有意に低下していたphysical functionにDRA診断関連5因子がどの程度影響するか、多変量解析にて、年齢・性・透析歴・DM・心血管病の既往・アルブミン・ヘモグロビン・CRPについて補正を行い検討した。その結果、多関節痛-7.6（-15.3,

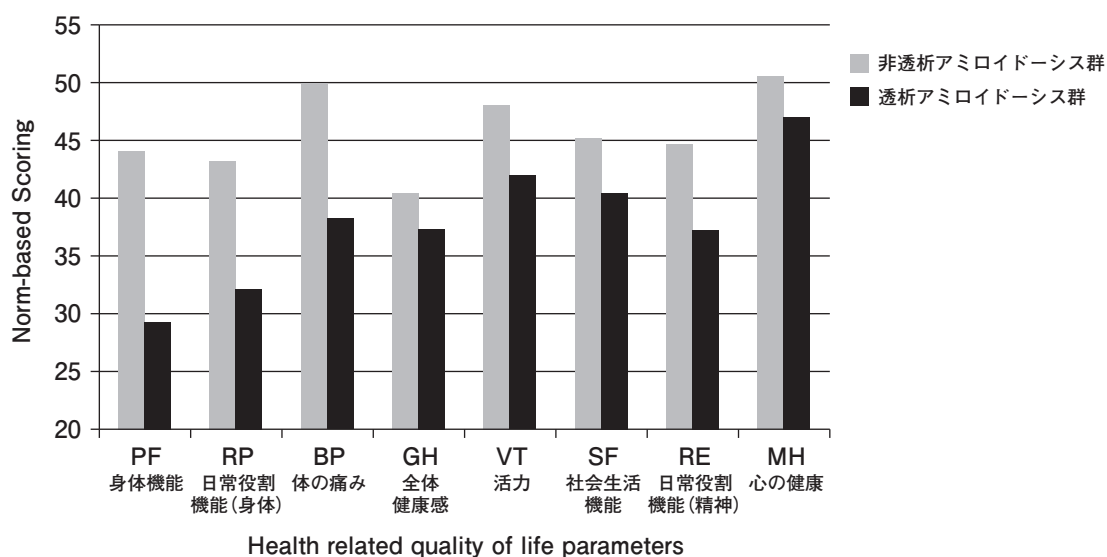


図1 透析アミロイドーシスの有無における患者QOLの比較

表1 Amyloid Clinical Score (A-score)

Component	Score
Polyarthralgia	3
Trigger finger	2
Carpal tunnel syndrome	2
Dialysis-related spondyloarthropathy	3
Total	10

0.01; $p=0.05$); バネ指 -4.5 ($-13.0, 4.0$; $p=0.3$); 手根管症候群 -6.1 ($-15.0, 2.9$; $p=0.18$); 透析関連脊椎症 -9.0 ($-15.2, -2.9$; $p=0.004$); 骨嚢胞 2.6 ($-6.1, 11.2$; $p=0.56$) となり, $-(\beta$ 係数)/3 を score とする A-score を作成した (表1).

次に SF-36 の身体機能評価と A-score の関連性を検討した. その結果, A-score ≤ 4 (mild), 5~7 点 (moderate), 8~10 (severe) とした場合の相関性が良好であった.

最後に, 臨床因子に A-score を加えた時の身体機能低下の予測能を検討した. Model 1 (年齢, 心血管病既往, アルブミン) に A-score を加えた時の c-statistics は 0.665 (0.560, 0.769) から 0.749 (0.652, 0.845) に向上した.

4 考察

日常臨床において, DRA 診断は旧厚生労働省研究班案をもとに行われているが, 臨床的重症度を評価するスコアリングシステムは今まで存在しなかった. 治療対象群の明確化, および治療効果判定を行っていくためには, 重症度を客観的に評価する指標が必要であった. 例えば関節リウマチの治療においては, DAS28 などの臨床重症度スコアの確立により⁷⁾, その後の生物学的治療の発展につながっている.

今回の検討では, いくつかの新たな知見が明らかとなった. 一つ目は, 今回の SF-36 を用いた QOL 評価により, DRA 診断基準を満たす患者群では, 身体的・精神的スコアが低い点である. 二つ目は, 骨嚢胞の存在は DRA の存在を強く示唆するが, 身体機能低下の有意な因子ではなかった. 骨嚢胞は関節痛の原因になりうるが, 身体機能低下との直接的な相関関係は低いと考えられた. 三つ目は本スコアが DRA に関する初めてのスコアリングシステムであることである. 他集団における検証作業が必要となるが, 今後, 病勢評価や治療効果判定に有用となる可能性がある.

本研究の限界は, 横断研究であり患者予後との関連性は不明である点と, 当院における維持透析患者コホートは平均透析歴 16 ± 12 年, 糖尿病有病率率 13.6% と, 全国平均 (平均透析歴 8.8 ± 6.8 年, 糖尿病有病率 37.1%) とは異なる患者集団である点があげられる. しかし, DRA は長期透析合併疾患であることを考慮すると, 我々のコホートは DRA 発症集団としては適当である可能性もある.

5 結論

今回の検討で, DRA を有する透析患者は患者 QOL が著しく低下しており, 特に身体機能関連項目の低下が顕著であった. また, 旧厚生労働省研究班による DRA 診断基準の各要素は, 骨嚢胞を除き, おおむね DRA 患者の身体機能低下を評価するうえで有意な因子であった.

今回, これらの各因子の身体機能低下に対する影響を考慮した臨床重症度スコアを作成した. 患者背景因子に加え, 本スコアを加味したほうが身体機能低下予測能に優れていた. 今後更なる多数例を用いた有用性の検証を行っていききたい.

平成 27 年度日本透析医会公募研究助成により得られた成果は, 原著論文として *Clinical Experimental Nephrology* 誌に投稿したため, 二重投稿となること避け, 本報告書ではその概要を総論的に記載した.

なお, 原著論文は 2016 年 6 月に下記論文として公表された.

A clinical staging score to measure the severity of dialysis-related amyloidosis.

Hoshino J, Kawada M, Imafuku A, Mise K, Sumida K, Hiramatsu R, Hasegawa E, Hayami N, Yamanouchi M, Suwabe T, Sawa N, Ubara Y, Takaichi K.

Clin Exp Nephrol. 2017; 21(2) : 300~306

文献

- 1) Lonnemann G, Koch KM : Beta (2)-microglobulin amyloidosis : effects of ultrapure dialysate and type of dialyzer membrane. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(Suppl 1) : S72-77.
- 2) 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(4) : 595-602.

- 3) 下条 文, 天野 泉, 安藤 哲, 他 : わが国の透析アミロイド症に対する β 2M吸着カラム治療の有効性に関する多施設調査. 腎と透析 2012; 73(5) : 741-748.
- 4) Chertow GM, Trimbur T, Karlson EW, et al. : Performance characteristics of a dialysis-related amyloidosis questionnaire. J Am Soc Nephrol 1996; 7(8) : 1235-1240.
- 5) Kazama JJ, Maruyama H, Gejyo F : Reduction of circulating beta2-microglobulin level for the treatment of dialysis-related amyloidosis. Nephrol Dial Transplant 2001; 16(Suppl 4) : 31-35.
- 6) 山田 正 : アミロイドーシス診療ガイドライン 2010. 2010 : 27-31.
- 7) Prevo ML, van't Hof MA, Kuper HH, et al. : Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1995; 38(1) : 44-48.