

第3回日本透析医会シンポジウム
長期透析と合併症

講演抄録

透析療法の進歩と合併症の変遷

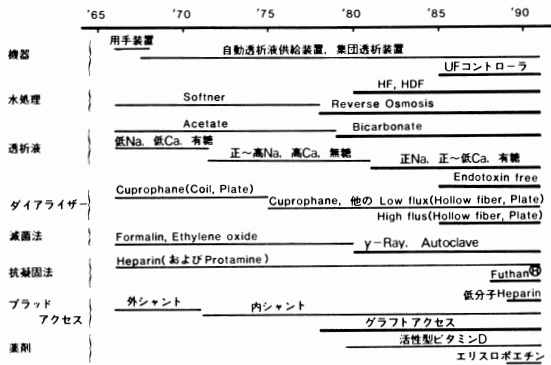
平 沢 由 平

きょうは、最初の話といたしまして一般的な
ことと若干の問題についてお話してみたいと思
います。

ほとんど用いられなくなりました。

(Slide 1)

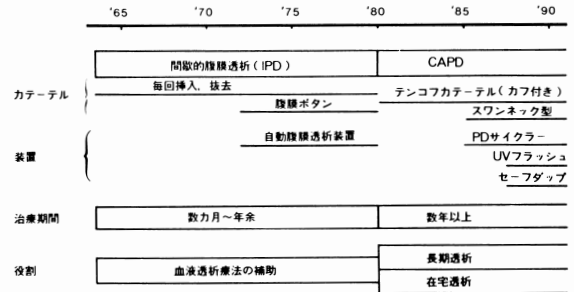
血液透析療法の歴史



(slide No.1) 血液透析療法の歴史を私どもの
経験からここに示してみました。特に進歩した
ことは、水処理、透析液の作製や dialyzer の進
歩、それから滅菌法の改良というようなことが
まずあげられると思います。器械のほうでは自
動除水制御装置や、HF, HDF の使用があげられ
ます。即ちリバースオスモージスや bicarbonate
透析は常に使われるようになりましたし、カル
シウム濃度、ナトリウム濃度なんかもいろいろ
適当なレベルにコントロールするということが
進められております。それから透析液を endotoxin
free にしようとする努力も行われています。
dialyzer はハイフラックス化し、生体適合性も
良好なものとなり、エチレンオキサイド滅菌は

(Slide 2)

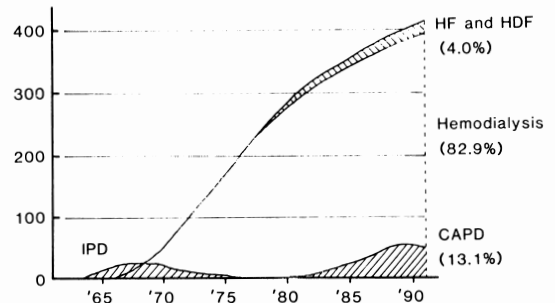
腹膜透析療法の歴史



(slide No.2) これは、腹膜透析の歴史を示し
ますが、10年前から CAPD が入ってきました。
間歇的な毎回挿入法を用いた IPD は血液透析の
補助というような役割でありましたが、CAPD
が導入されてから、長期透析を目指し、在宅透
析ができるようになったということで、広く用
いられつつあるわけでありませう。

(Slide 3)

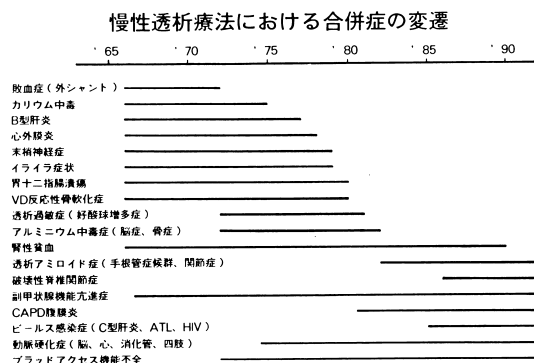
慢性透析患者数の推移



(slide No.3) 私どもの患者さんが、こういう治療を過去どのくらいの割合で受けてきたかを図に示しました。CAPDは当初の予想ではもう少し上がっていくのではないかと思ったのですが、ここ二、三年、頭打ちになってしまいました。これは、それなりの理由があると思います。一部、HFが用いられております。したがって、現在、私どもがやっております治療の中心はやはりHDであります。

ところで昭和50年以前に導入した患者の生存率と50年以後に導入した患者の生存率は30代という若い人たちを対象として見ると非常に大きくちがひ、50年以降の導入者で著明に改善されてきています。関連治療法もひっくるめて透析方法の進歩の結果であろうと思います。

(Slide 4)

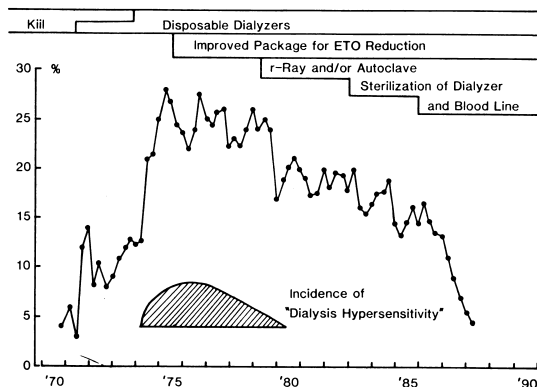


(slide No.4) 合併症の発生率も透析治療法、及び関連薬物療法などの進歩によりまして相当に変わってまいりました。ここに示しましたように、B型肝炎は、全然なくなったわけではありませんが、かつての如く非常に心配しなければならぬ状態は、実際問題ほとんどなくなってしまいました。心外膜炎はdialyzerとか、透析液の進歩によって十分に克服されるようになりましたし、同時に末梢神経症もそうであります。死亡率の減少にともなって、情緒的安定感を患者にもたらして、治療が非常に楽になって

きたということも最近の特徴だと思えます。透析過敏症もほとんどもう見られなくなっております。アルミニウム中毒症も定型的なものは最近は見ることがまずなくなったと思えます。多年の問題でありました貧血もγ-EPOの利用によりそう苦労しなくなってきました。しかし、代わって新しい問題も出てきています。アミロイド症がその代表でありますし、また、脊椎骨の破壊やそれから依然として副甲状腺機能亢進症は十分にコントロールできない。それからCAPD腹膜炎という問題も出てきております。

(Slide 5)

慢性透析患者における好酸球増多症 (好酸球比率10%以上)の合併頻度の変遷



(slide No.5) そのうちの二、三を示してみたいと思えます。まず透析過敏症とそれにもなってくる好酸球増多症であります。これは昭和48年前後から非常に頻度が増えてまいりました。初めは何かよくわからなかったのですが、いろんなテストをやりまして、ETO (ethylene oxide) アレルギーであるということがはっきりいたしました。

当時、残存 ethylene oxide に対する注意が十分ではありませんでしたので、かなり残留量の多い材料が使われました。それに対するIgE抗体が産生されまして、それが透析時に喘息とか、

粘膜充血、あるいは低血圧、腹痛、ショック、嘔吐などの症状を起してくるようになりました。これが dialysis hypersensitivity と呼ばれたものであります。

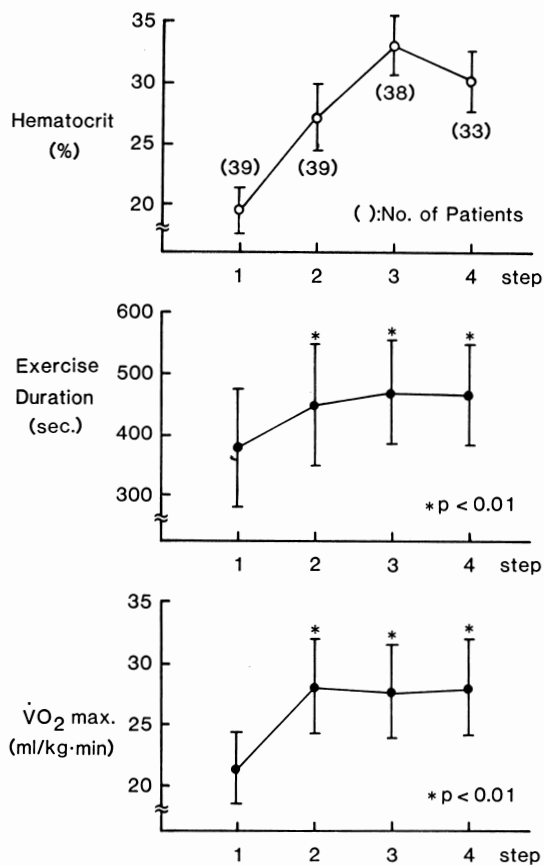
昭和55年頃から ethylene oxide 滅菌をできるだけ減らし、近年は、そういう消毒を行った材料は扱わないということにいたしました。最近はこの好酸球増多症の患者さんはほとんどなくなってまいりました。この間、ほぼ十年はかかっております。

それから昭和50～55年頃にアルミニウム骨症が日本でも問題になりました。アルミニウム骨症の多発地区がありまして、水道水の Al 濃度が高く、これが原因となっていました。そこで RO 装置を使ってみますと Al 濃度は、ほぼ安全域まで落ちてくる。そんなことで RO を使った水処理が非常に重要だからというので、数年前に健保採用をしていただいたわけでありす。

しかし、まだ phosphate binder としてアルミニウムを使わざるを得ない患者も相当数おります。アルミゲルをオレンジジュースや、レモンジュースと一緒に服用するとアルミニウムの吸収が高まるので、Al 中毒症が起りやすくなります。そういう嗜好を持っていた人にアルミゲルのかなりの量を長く飲んでもらっていたら、Al 脳症を起こした症例を以前に経験したことがございまして、やはり飲物にアルミニウムが入っているのは問題であろうと思います。

(slide No. 6) それから、quality of life という話が先ほど稲生先生からありましたが、いちばん関係していたのは貧血だっただろうと思います。最大酸素摂取量が低下している、つまり体力が落ちているということは多くの透析患者で見られます。私どもが運動療法を患者さんに試みたらどうだろうか考えた一つの理由でありました。

(Slide 6) γ HuEPO 治療に伴う運動能力の改善効果

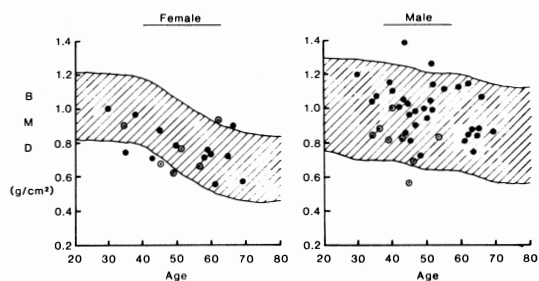


しかし、最近では erythropoietin の利用ができるようになりましたものですから、図のようにヘマトクリットを上げてやると $\dot{V}O_2$ max は改善するということが見られまして、これと適当な運動療法を併せてやれば、一層の改善が得られると思われす。

(Slide 7)

長期透析患者(透析歴15年以上)の骨密度(腰椎)

○: 2⁺ HPT合併患者

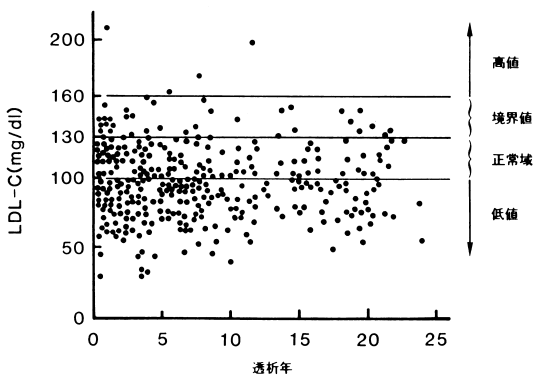


(slide No.7) 骨の問題が以前からありました。骨塩がどんどん減って、強い osteoporosis を起こしてきて骨折を多発するのではないかと。20年も透析していたら皆そうなるのではないかと、というように以前は考えていたことがありました。最近、dual photon absorptiometry による骨塩量を測定してみました。

図に透析15年以上の患者の腰椎の骨塩量を示しますが、男・女とも、心配していたほどには減っていないというように思われます。質的にどうかというのはわかりませんが、骨塩量としてはあまり減っていません。また、長く透析している人に必ずしも骨折が多くなるという経験もそれほど持っていません。透析が長くなると若干は骨折は多くなる傾向があるかもわかりませんが、それほど目立つ現象ではないように思います。

(Slide 8)

慢性透析患者の血清LDLコレステロール濃度



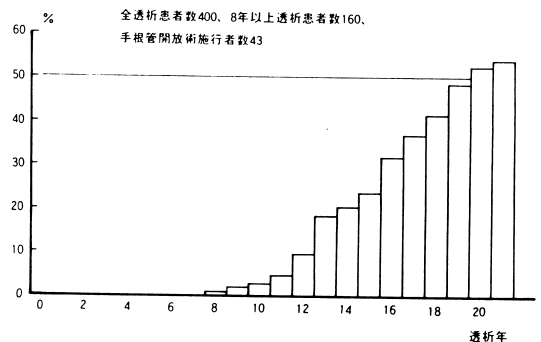
(slide No.8) 以前から透析患者は心筋梗塞になりやすいと、特にアメリカなんかでそう言われておりました。つまり動脈硬化が促進されるということです。動脈硬化は確かに促進されているかわかりませんが、脂質代謝から見ますと、動脈硬化性因子としてはそれほど強くないと思います。図は LDL コレステロールの濃度を

示しておりますけれども、高い人たちは決して多くありません。

それと、LDL コレステロールと HDL の比で見ても、それほど動脈硬化促進型にはなっておりません。ただ、HDL の絶対量は減っておりますので、それがどの程度働いてくるかということになるとわからないのですが、かつて心配したほど、脂質代謝異常に基づく動脈硬化の進展はないと思います。

(Slide 9)

手根管症候群合併率と透析年数

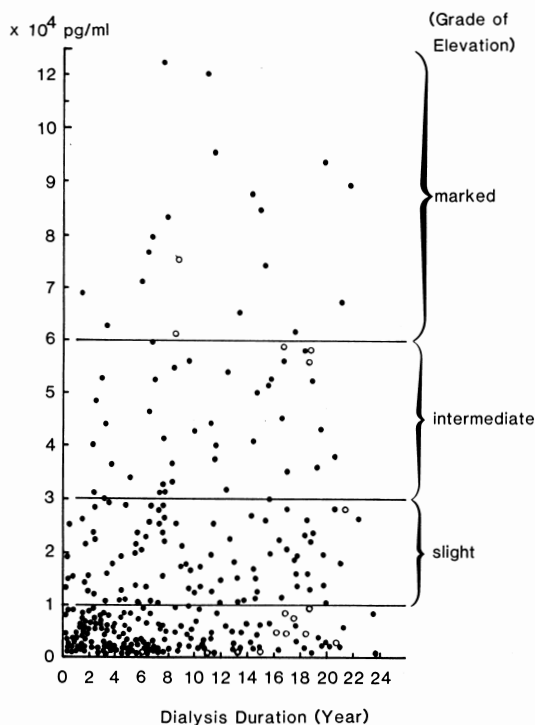


(slide No.9) 代わって、透析が長くなるとどんどん合併率が変わってくるという合併症もわかってまいりました。その一つは、透析アミロイド症でありまして、手根管症候群を合併して手術しなければならない患者は、20年の透析で約半数にみられるというのがいままでの経験でありました。

(slide No.10) 図は、HS-PTH レベルを示しておりますが、1万 pg/ml以上を増加と見ますと、軽度増加、中等度増加、高度増加、それぞれ透析年に関係なくたくさんおります。なかなかビタミンD治療、あるいはカルシウムコントロールなどに気を使っても十分に抑制できない。おそらく透析に入る前からかなり高く、ビタミンD治療を本格的にやっても、hypertrophy が起ってきているため、うまく押さえられないた

(Slide 10)

慢性透析患者の血清HS-PTHレベル
(○: PTX施行例)



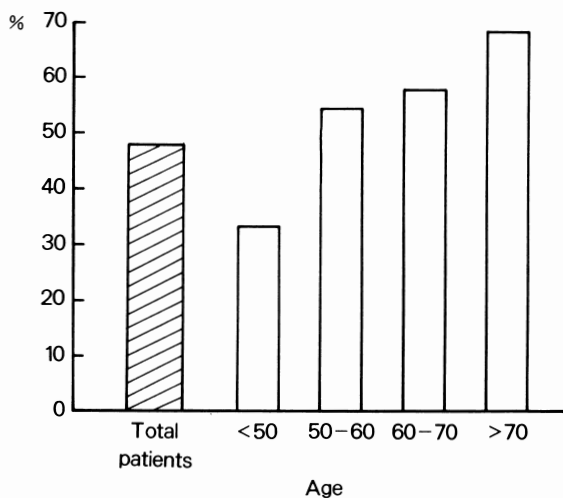
めだろうと思います。ですから、もっと早くからのコントロールが要るのではないかと思います。

(slide No.11) さて、図は、私どもの昨年度1年間における慢性透析患者の入院率を年齢別に示したものです。私どもの病院及びサテライトの約740例のうちの48%くらいの患者が、年間に入院を要しています。その入院患者の年齢であります。若い人は割合少ないんですけども、年とった人では入院率は非常に高くなっておりました。

(slide No.12) 昨年度、入院した人たちの入院理由であります。いちばん多いのは(いつ調べてもそうでありますが) blood access の機能不全でありまして、それをつくり直すという人

(Slide 11) 年間入院率(1989年度)

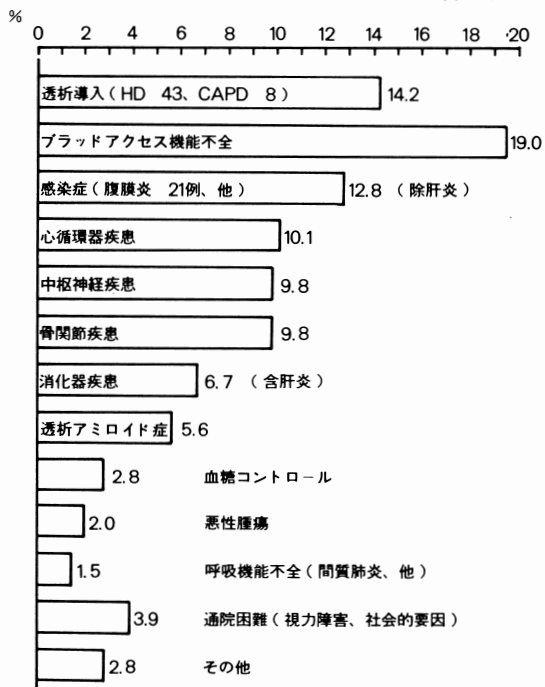
全対象患者数: 737



(Slide 12)

年間の入院頻度と理由(1989年度)

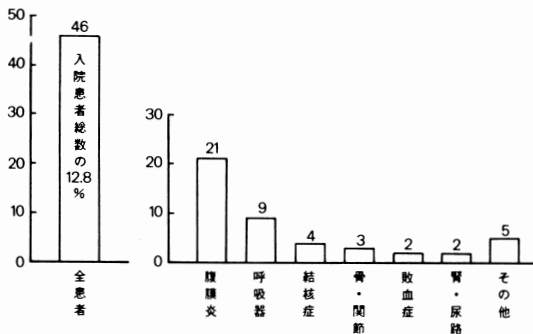
総入院者数: 358 (再入院40を含む)



たちでありました。それから、依然として感染症が多いように思います。このうち、CAPD腹膜炎ですね。これがかなりの率を占めてまっております。次いで心疾患が多く、内容は鬱血性心不全、さらに心筋梗塞、不整脈というのが主なものでありました。心外膜炎は、昨年はそのために入院しなければならないのは1例も経験しておりませんでした。次いで中枢神経障害、これは大部分が脳梗塞でありました。それから骨関節疾患ですが、これは高齢者の骨折や変形性膝関節症で歩いて通えないという人たちがあります。消化管疾患で多いのは慢性肝炎、それから肝硬変、最近では虚血性大腸炎の合併も目につきます。次いでアミロイド症であります。あとは、いろんながありますが、悪性腫瘍が2%くらいにございました。この悪性腫瘍には胃癌と肺癌と肝癌がございました。

(Slide 13)

入院治療を要した感染症（除肝炎）合併患者数（1989年度）



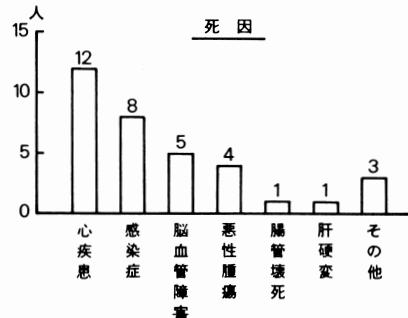
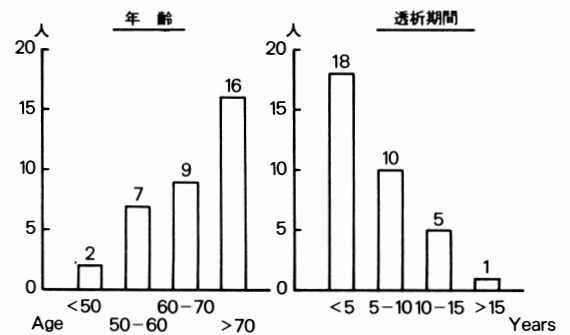
(slide No.13) 昨年、入院した人たちのなかで感染症だけ取り出してみました。年間で46人が感染症のために入院しております。そのうち腹膜炎が21例で、半分近くを占めておりました。あと、肺炎とか、肺化膿症というようなもの、それから結核がやはりございます。それから化膿性の骨関節炎もあります。少数ですが敗血症、

腎周囲膿瘍というのものもある。その他、扁桃周囲膿瘍とか、いろんなのがありましたが、ここで腹膜炎が非常に多かったということが目立ち、現在のところ、CAPDの場合に避けられない一つの様相が出ているのではないかと思います。

(Slide 14)

死亡者の年齢、透析期間および死因の分布（1989年度）

死亡者数: 34



(slide No.14) 昨年1年間で死亡した患者さんが34人おりまして、その年齢は70才以上が圧倒的に多数でありました。また、透析期間が長くなったら死亡する人が多くなるということではなくて、透析期間が短かくとも高齢のため死亡者が多くなっています。その死因でありますけれども、心疾患（とくに鬱血性心不全と心筋梗塞）が多くみられました。次いで感染症ですが、この半分は腹膜炎でありました。次いで脳血管障害、悪性腫瘍、腸管壊死、肝硬変というのが死因の順でございました。

(Slide 15)

長期透析療法における課題

1. 要入院患者数の増加

地域医療計画における対応

2. 通院困難者の増加

(脳血管障害患者、視力障害患者、
歩行障害患者、高齢患者など)

リハビリ対策の充実

専門施設の必要性

3. CAPDの長期療法上における 位置づけ

(slide No.15) 私が総論的にお話申し上げることはこれで終わりますが、長期透析における課題として一つ、二つあげてみたいと思います。近年、透析療法は進歩してきましたが、慢性透析では入院率の減少はなかなかみられません。むしろ絶対数としては著しく増加してきております。そうすると、必要ベッド数が一定地域内で確保されなければなりませんので、地域医療計画において将来計画として対応していく必要がある。どれくらいが対象になるかを算定して、地域医療計画の策定、あるいは再策定の場合にそれを対策として入れてもらわなければならないと思います。

それから通院困難者が増加してきております。脳血管障害、視力障害、歩行障害、高齢などが原因となっております。そのうちの一部はリハビリ対策によってかなり社会復帰が可能になりますので、こういうものを充実することが透析治療の上で必要なことになってきていると考えます。それには専門の施設、あるいは病院外の対応が必要になってくると思います。たとえば老人病院なんかですと、動けない人をうまく入

浴させるとか、体位の交換をやるとか、そういうことによく慣れているわけですが、普通の病院だとなかなかそういうわけにはいかないというようなこととか、視力障害者をどういう具合に生活援助をしていくとか、そういうことがなかなか普通の病院では難しゅうございます。そういう意味で、専門施設、あるいは特殊な援助システムが要求されるようになるのではないかと思います。

もう一つは、CAPDの長期治療上における位置づけです。先ほど申し上げましたように、私たちは、昨年は約60人のCAPDの患者を長期にわたって治療していましたが、そのうち20人、3分の1の人が腹膜炎のため入院を要するという状態でした。腹膜炎発生率は10年にわたってかなり低下してきましたが、なお、なかなか十分な改善が得られていないということにCAPDの長期治療上における位置づけを考える必要があるように思います。CAPDはまだ血液透析療法の補助としての役割りの域を十分には出していないのではないかと考えて、長期治療の計画を立ててゆくことが必要のように思っています。

二次性副甲状腺機能亢進症の予防と治療

井上聖士

I. はじめに

長期透析患者には種々の合併症が生ずる。腎性骨異常栄養症 (Renal osteodystrophy: ROD) はその中でも高頻度に合併して来る疾患である。ROD は病態により 3 種に大別される。二次性副甲状腺機能亢進症 (Secondary hyperparathyroidism: 2° HPT)、Aluminium 骨症、Amyloid 骨症である。今日 2° HPT の予防には活性型ビタミン D をはじめとする種々の薬剤が用いられているが、長期透析患者の増加にしたがい重症の 2° HPT の発症が増加する傾向はむしろ高まっている。

腎は活性型ビタミン D を合成分泌する重要な臓器で、長期にわたる腎の荒廃は低 Ca 血症、高 P 血症と相まって副甲状腺からの PTH 分泌を促進し 2° HPT へと発展していく。本稿では 2° HPT の予防と治療、特に内科的治療に抵抗する 2° HPT の治療について考察を加え、最近のバルス療法の実状、副甲状腺摘除 (PTX) の選択基準についてもふれることとする。

II. 二次性副甲状腺機能亢進症の予防

表 1 に示す項目が予防と治療法になる。この内 1 ~ 3 の項目が通常行われる方法で、4 以下は 2° HPT がかなり重症化した場合に行われる。以下順に解説を加える。

血清 Ca 濃度を正常値内に維持することは PTH 分泌抑制に働き大変重要なことである。従来、透析液 Ca 濃度は比較的高濃度に調整され、透析操作によって Ca の体内移行をばかり Ca を正の

バランスに保つよう考慮されていたが、最近では透析患者の血清 Ca 濃度は活性型ビタミン D と Ca 剤の服用によりコントロールされるのが普通で透析液 Ca 濃度はむしろこれらの薬剤を十分に使用しても高 Ca 血症を来たしにくい濃度が求められるようになって来た。すなわち 2.5 ~ 3.0 mEq / ℓ のものが多く使用されている。後述するバルス療法中の患者では 2.0 mEq / ℓ の Ca 濃度も使用されているのが現状である。Ca 剤としては、リン吸着剤としての効果も兼ねて炭酸 Ca が多く用いられているが、ごく最近醋酸 Ca の有効性が報告されている。

表 1 二次性副甲状腺機能亢進症の予防と治療

1. 血清 Ca 濃度を正常値内に維持する
 - 1) 透析液 Ca 濃度を調節し、透析操作中に Ca が負のバランスにならないよう、また透析後著しく高 Ca 血症にならないようにする。
 - 2) 炭酸 Ca、乳酸 Ca など Ca 剤を補給する。
2. 血清リン濃度のコントロール
 - 1) 食事のリンを制限し、透析前血清無機リン濃度で 6.0 mg / dl を越えないよう指導する。低リン食品も応用する。
 - 2) 炭酸 Ca、アルミゲルなどリン吸着剤を服用する。
 - 3) 透析条件を改善してリンの除去量を多くする。
3. 活性型ビタミン D 剤の投与
4. 骨吸収抑制のためカルチトニン製剤の投与
5. 活性型ビタミン D によるバルス療法
6. 副甲状腺全摘 (全摘自家移植)

血清リン濃度の上昇は副甲状腺を刺激し PTH 分泌をうながす。透析前血清無機リン濃度で 6.0 mg/dl 以下に維持するのが理想的であるが、あまりにも嚴重なリンの制限は蛋白食の制限につながり、長期的には行ない得ないのが現状である。多くの施設で透析前無機リン濃度 6.5~7.0mg/dl であれば可としている。これ以上の高リン血症に対しては炭酸 Ca、アルミゲル、醋酸 Ca などのリン吸着剤を投与して高リン血症の治療とする。これらの内 Ca 剤については一部が吸収され高 Ca 血症の原因となるので注意する。大部分の患者は活性型ビタミン D 剤を服用しているので服用日や時間を交互に変えるのも高 Ca 血症発生子防に役立つ工夫である。通常の透析では透析操作直後は血清 Ca 濃度は高く、無機リン濃度は低下している時期であることも念頭に置くべきであろう。アルミゲルはその一部が吸収され、骨軟化症や貧血、脳症の原因となる可能性がある。なので出来るだけ使用をひかえる。

活性型ビタミン D 剤の投与は可能なかぎり行なうべきである。元来生理的に体内で分泌されているものであり、副甲状腺のリセプターに働き PTH 合成、分泌抑制的に働くと同時に腸管からの Ca 吸収を促進している。しかし活性型ビタミン D の生理的血中濃度を維持出来るようにするにはかなり大量のビタミン D の服用が必要となり高 Ca、高リン血症の発生が避けられない。現状は高 Ca 血症が生じない程度にビタミン D の量を加減する方法がとられている。

III. 二次性副甲状腺機能亢進症の検査

表 2 に示す項目が行われる。生化学的検査の内 PTH については現在種々の種類のもが測定されている。C 端および中間部 (M-) PTH は長期的な変化を観察するには便利であるが、透析操作前後などの短時間の変化を追跡するには Intact-PTH でなければその変化をつかまえて得ない。いずれの PTH にしても、その種類と正常値、

特に腎不全における正常値相当量を知っておく必要がある。

X 線検査については出来るだけ広範囲のものが望ましいが、少なくとも表 2 に記載してある個所は検査したい。

他の項目についてはルーティンに行ない得る項目ではなく、むしろ次に述べる重症度の判定に重点が置かれている。

表 2 二次性副甲状腺機能亢進症についての検査項目

1. 生化学的検査

s-Ca、s-Pi、Al-P (要すれば Isozyme も)

PTH (C-, M-, Intact-)

2. 放射線学的検査

1) X 線検査

胸部正面 (両肩関節が入るように)

頭骨側面

胸椎、腰椎側面

骨盤正面 (両大腿骨頭が入るように)

両手正面 (手関節が入るように)

2) シンチグラフィ

骨シンチグラフィ

副甲状腺シンチグラフィ

3) CT

骨塩量測定

副甲状腺の腫大の有無、位置、数

4) 骨塩量分析器

3. 骨生検

4. 超音波検査

副甲状腺の腫大の有無、位置、数

IV. 二次性副甲状腺機能亢進症の診断

表 3 にあげた中等症までの 2° HPT は内科的治療で十分改善可能な範囲と考えられる。この時期では PTH-C (EIKEN) で 12 ng/ml 以下位に相当する。血清 Ca、リンの嚴重なコントロールとこの範囲内で投与出来る十分量のビタミン D を投与すべきである。多くの症例では Al-P、PTH-C の下降がみられ、X 線所見の改善がみられる。骨痛を伴うものではカルチトニン製剤も使用する。しかしこの様な治療にもかかわらず

ず、PTHの上昇やAl-Pの活性上昇がつづく様であればパルス療法を考慮する。

表3 二次性副甲状腺機能亢進症の診断基準 (中等症まで)

-
- I. 程度の軽いものでは生化学的検査、放射線学的検査、その他の検査に異常を認めない。
- II. 中等度の2°HPTでは以下の症状所見
1. 自覚症状
自覚症状を欠くか軽い骨痛のみ
 2. 生化学的検査
s-Ca: 低Ca~正Ca血症、高Ca血症はみられない
s-Pi: 4.0~8.0mg/dlが多い。10mg/dl以上の著しい高値例は少ない
Al-P: 正常~正常上限のほぼ2倍まで
PTH: 腎不全における正常相当値上限の3倍以内
 3. X線検査
正常所見ないし軽度の骨吸収像
胸部: 胸郭変型がみられない
頭骨: 軽いスリガラス様変化のみ。板間静脈溝は明瞭
胸・腰椎: 椎体の変型や骨折像がみられない
軽いラグビーのジャージ様所見があるも魚椎様変化なし
骨盤正面: 全体の骨塩量の減少のみ
ハート型変形はみられない
手指骨: 骨膜下吸収像は中節骨橈骨側に限定して軽度、末節骨のネギボウズ様所見もみられないか軽い
 4. 骨シンチグラフィ
軽い high turnover bone の所見
 5. 画像診断
通常副甲状腺の腫大は証明されない
-

V. パルス療法の適応

私案であるが以下のごとく考えている。表4の1~6までの条件を満たすが、その程度は2°HPTの重症度としては軽い方に置く、具体的にはAl-P活性は正常上限の4倍以内、PTH-C(EIKEN)は40 ng/ml以内、その他身長短縮がみられず体型の変形も無い症例を選ぶべきであろう。パルス療法施行中は高Ca、高リン血症に注意して、効果が現れない時はいさぎよく外科的処置、副甲状腺垂全摘術(又は全摘自家移植)

植)に踏み切るべきであろう。活性型ビタミンDとしては通常1・25(OH)₂D₃を4μg/1回で週2回、計8μg/週服用させる方法がとられている。

表4 二次性副甲状腺機能亢進症に対する副甲状腺垂全摘(全摘自家移植)の適応

-
- 活性型ビタミンDなどの内科的治療に抵抗する二次性副甲状腺機能亢進症
- 1) 骨・関節痛の持続、増悪
 - 2) X線所見で著しい骨吸収像
 - 3) 高Ca血症の持続
→骨塩量が正常対照の70%以下の減少
 - 4) 高Al-P血症の持続
 - 5) 高PTH血症の持続
 - 6) 画像診断における副甲状腺の腫大の証明
- その他; 胸郭・体型の変形、身長短縮、異所性石灰沈着症、掻痒症、腱断裂症、著しい高リン血症などを参考にする。
-

VI. 副甲状腺垂全摘(全摘自家移植)

内科的治療が奏功しない場合に副甲状腺垂全摘(Subtotal parathyroidectomy: PTX)が行われる。表4に沿って以下に詳細をのべる。

1. 進行性の骨関節痛の持続

荷重のかかる関節からはじまる、すなわち、足関節、膝関節、股関節、腰痛の順が多く、左右対称性である。長管骨の骨幹部に疼痛を訴えることは少ないか殆んどない。2°HPTの軽いうちは歩きはじめが痛く、歩きつづけると軽快する。重症になるとその逆で歩きつづけることにより疼痛はひどくなる。

2. X線像における骨吸収所見

手指骨、頭骨のSalt and Pepper所見、椎骨のRugger-Jersey所見を参考とする。手指骨にみられる骨膜下吸収所見の内、末節骨のネギボウズ様変化や末節骨の先つぶれ、短縮が見られると重症の部類に属す。Looser's zoneは2°HPTの所見ではなく骨軟化症の所見で

あるので注意。

3. 高Ca血症の持続

成書にはしばしば出て来る項目であるが腎不全性 2° HPTでは低頻度である。本項目については我々は今後適応基準から除外することを考慮中である。

4. 高ALP血症の持続

正常上限値の2倍以上を示す症例が約80%含まれる。 2° HPTが高度でも十分に活性型ビタミンDが投与されている症例ではALP値は正常域にあるので注意。

5. 高PTH血症の持続

適応項目中最も重要な項目である。C-PTH (EIKEN) で 40 ng/ml 以上の症例で骨痛などの自覚症状が強ければPTXを考慮する。パルス療法など強力なPTH抑制療法を行なうと下降するが高Ca血症などの出現で中止を余儀なくされる症例もPTXの対象となる。

6. 画像診断による副甲状腺の腫大の証明

シンチグラフィー、エコー、CTが用いられる。いずれの方法でも、腫大が確認されるとその腺は 0.5 g 以上であると大まかに考えて良い。 0.5 g 以上の腺の描出は70—80%の確率である。

7. 骨塩量の減少

最近になり我々がPTXの適応基準項目に入れている項目である。SPA法、DPA法、DEXA法による橈骨の前3分の1の骨塩量が正常対照の70%以下がPTXの対象となる。表5のごとく60%以下では遅すぎる感がある。

表5 骨塩量が正常対照の70%以下の減少、特に60%以下の症例の特徴

手指の末節骨が変形、短縮している。
 釣り鐘状胸郭、身長短縮、魚椎様椎体、胸椎の後湾、腰椎前湾が強い。
 ALP活性は正常上限の5倍以上。
 PTH-C (EIKEN KIT) は 50 ng/ml 以上。
 血管壁の石灰化、心臓の弁にも石灰化が強い。
 副甲状腺垂全摘(全摘自家移植)直後の低Ca血症が強い。
 副甲状腺垂全摘(全摘自家移植)後の骨塩量が十分に増加しない。
 顔貌が実年齢より老けてみえる。

参考所見として

著るしい搔痒症、手指の小血管に至る石灰化や腫瘤状石灰沈着、コントロール不能な 10 mg/dl 以上の高リン血症は重症 2° HPTに高頻度に見られる。腱断裂、胸郭の変形、 5 cm 以上の身長短縮はすでにPTXの至適時期を逸しているので注意する。

術後経過の内、摘出が十分でないPTXでは残腺の機能亢進が持続し手術の効果は少ない。全適となった症例では生化学的データは改善するが骨塩量の増加はみられない。

透析アミロイド症対策の現状

齋藤 明

はじめに

末期腎不全の治療法として血液透析が本邦で開始されてから20余年が経過し、既に10万人の長期透析患者がいる。それらの過半数が社会復帰しており、quality of lifeが最重要テーマになってきている。

また、一方で透析歴10年以上の患者に骨・関節痛を訴える人が増えてきており、社会復帰率の向上の制限因子となっている。この合併症は、今後透析患者の高齢化が進むとともに、また透析歴の長い患者が増加するにつれて深刻化するものと考えられる。これらの骨・関節痛をともなう合併症には、腎性骨異栄養症、アルミニウム骨症とともに透析アミロイド症がある。この透析アミロイド症の予防法と治療法の確立が今日の透析療法における最も重大なテーマの1つであると言える。

今回、ここでは透析アミロイド症の病態の解明と対策の現状を中心に述べてみたい。

腎不全アミロイドーシスの可能性

1975年にWarrenら¹⁾によって報告された透析患者に合併する手根管症候群は、Assenatら(1980年)の病理組織学的な検索により、その手根管滑膜部にアミロイドの沈着があることが判明した²⁾。そのアミロイド線維蛋白は、1985年にGejyoらにより³⁾、 β_2 -microglobulin (β_2 -MG)であることが明らかにされた。そして、このアミロイドーシスは“dialysis-related amyloidosis”とされ、透析に特有な合併症と考えられた。それは、手根管症候群をはじめとする本症の症状の

発現が、透析歴10年以上の患者に圧倒的に多いことから、透析導入後に発症した変化と考えられたからである。

しかし、近年透析導入前の慢性腎不全患者に既に β_2 -MGを線維蛋白とするアミロイドが認められるという報告が複数なされている⁴⁾⁵⁾。 β_2 -MGを線維蛋白とするアミロイドが β_2 -MGの蓄積以外のいかなる条件を満足することにより発症するのかは不明であるが、少なくとも血液透析の関与が促進因子であるとしても、絶対的な必要因子ではないことになる。

中島らは⁶⁾、尿毒症血清をAmicon膜により分子量別の分画に分け、その各分画を変形性関節症患者から採取した関節滑膜の滑膜細胞培養液中にそれぞれ添加し、 β_2 -MGの産生とinterleukin 1 (IL-1)の産生に与える影響について観察した。その結果、分子量5,000から2万までの分画を添加した滑膜細胞培養液中に高濃度の β_2 -MGとIL-1が認められ、産生増加が考えられた。すなわち、尿毒症血清中に滑膜細胞の β_2 -MGやIL-1の産生を刺激する因子の存在することが推測されている。尿毒症で活性化されるある種の物質が、単球やマクロファージ系細胞を化学的に刺激してサイトカインを放出させ、それに対する反応が引き金となってアミロイドーシスを惹起させるという可能性も否定できない。

アミロイド骨症の発症メカニズム

透析アミロイド症は手根管症候群によって発見され、その後の検討により全身臓器が沈着部位であることが判明した。しかし、大部分の臓

器では、その沈着は比較的軽度であり、血管壁または血管周辺に限られている（図1）。透析アミロイド症の好発部位は骨・関節であり、患者にとっての最大の苦痛は関節痛、骨痛である。この疼痛は、長期透析患者の社会復帰にとって最も強い制限因子の1つになってきている。

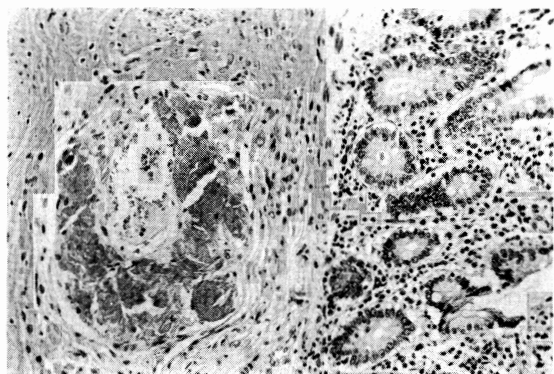


図1. 小腸の小血管への β_2 -MGの沈着。抗 β_2 -MG抗体を用いたPAP法による。

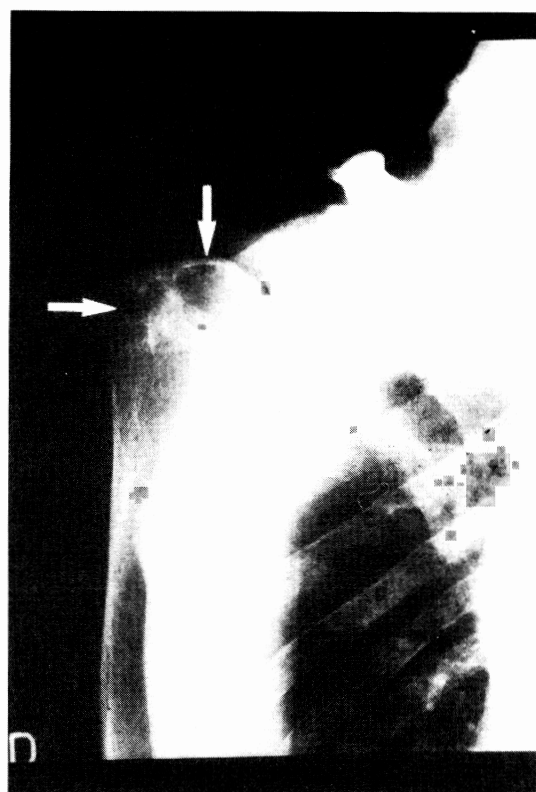


図2. 上腕骨頭部のX線写真上の嚢胞性病変（矢印部）。

アミロイド骨症の好発部には上腕骨頭（図2）、大腿骨頭、手根骨、椎骨などがある。われわれは、アミロイド骨症の形成メカニズムを解明するために、CTスキャン、MRI、arthrographyによる検討および組織の病理学的検索を詳細におこなった⁷⁾⁸⁾。その結果、1) はじめに骨外の関節部に炎症が起こり、炎症性の線維性肉芽組織が骨外より軟膏、皮質骨を破壊して骨内に侵入する、2) それに引き続き、アミロイドも骨外より骨内部の線維性組織と一致する部位に沈着する、3) 手根骨にみられる小さい嚢胞性病変では、炎症性肉芽組織が骨外から骨内へ侵入しているが、その時点ではアミロイド沈着のみられない嚢胞性病変が認められる。骨内におけるアミロイドの沈着は、その全てが骨外からの侵入に引き続き変化なのかどうかについて、今後も詳細な検討が必要である。いずれにおいても、アミロイド沈着に炎症が先行していると考えられる。

透析アミロイド症とサイトカインの関与

1983年に Henderson らは⁹⁾、interleukin hypothesis を発表した。これは、血液透析中における低血圧や発熱には、その多くに透析により刺激を受けた単球が産生した IL-1 が関与しているという仮説である。そして、その中で血液透析による IL-1 の産生については、1) セルロース膜と血液中の補体が接触することにより補体が活性化され、anaphylatoxin である C_5a が産生される。その C_5a が単球の細胞表面リセプターに結合することにより、単球が刺激を受けて IL-1 を放出する、2) 透析液中に混入した外因性ピロジェン物質が透析膜を通して血液側へ移行し、流液中や透析膜に付着する単球を刺激することにより IL-1 を産生させる、と述べている。この

中で、単球を刺激して IL-1 の産生を亢進させる透析内因子として、セルロース透析膜と外因性パイロジェン物質の二つを挙げているが、その後の検討により透析液に含まれるアルカリ化剤である酢酸ナトリウムも単球の IL-1 産生刺激因子であると考えられるようになった¹⁰⁾。図3には、Colton による IL-1 仮説と関連した物理的ならびに免疫学的過程の模式図を示した¹¹⁾。その後、透析膜やエンドトキシンにより刺激を受けて単球が放出するサイトカインとして、IL-1 と同様に透析患者体内で強い生理活性作用を発揮する Tumor necrosis factor (TNF)、IL-6 など存在することが指摘されるようになり¹²⁾¹³⁾、IL-1 仮説は monokine 仮説と変更されていった¹⁴⁾。従来の血液透析により末梢血中の単球のサイトカイン産生が亢進することは明らかであるが、サイトカインが透析アミロイド症の発症とその進展にどのように関与しているのかについては現在のところ不明である。recombinant human IL-1 の生物活性として¹⁵⁾、肝での急性期蛋白の

合成、IL-2 の産生、細胞表面組織適合性抗原クラス 1 の発現亢進などとともに、発熱や睡眠の原因となり、局所炎症の発現、リンパ球の活性化、筋・骨・軟骨組織の異化亢進、そして線維芽細胞や内皮細胞の増殖亢進などがある。慢性的な IL-1 産生刺激により、線維芽細胞やコラーゲンの増殖が引き起こされ、また細胞表面組織適合性抗原クラス 1 の発現亢進により、 β_2 -MG の放出が増加することなどが関節炎と骨へのアミロイド沈着の発生に関与している可能性がある。表 I には、IL-1 の多彩な生物学的作用を一覧にして示した¹⁶⁾。透析による末梢血中の単球のサイトカインの産生亢進が局所における炎症、とくに関節炎やアミロイドーシス発症に対し、主因として作用しているかどうかについては不明である。アミロイドの発症は透析導入前からあり得ることから、発症因子ではないにしても刺激因子である可能性は強く、今後この関連性を具体的に検索していく必要がある。

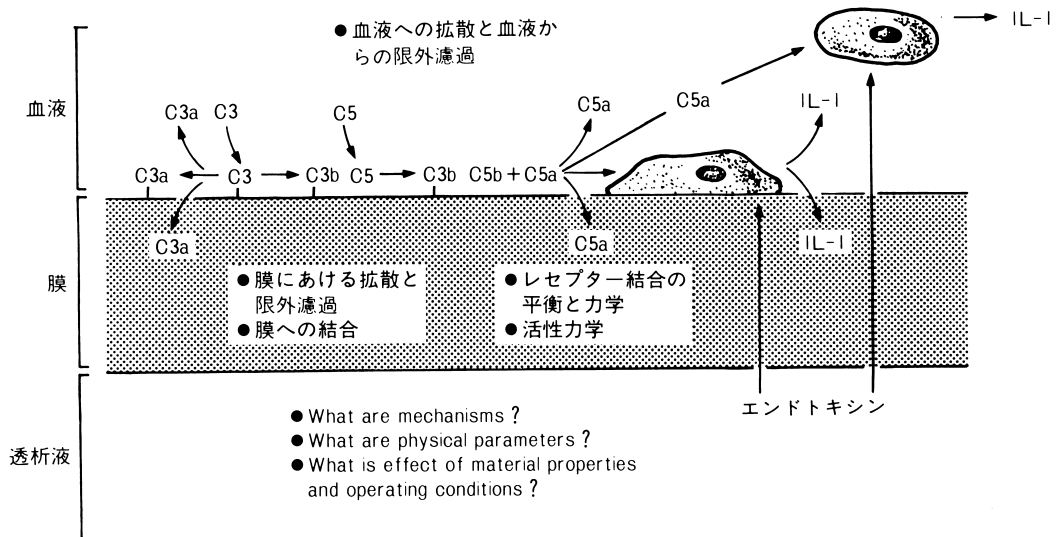


図3. IL-1 hypothesisと関連した物理的ならびに免疫学的過程 (Colton¹¹⁾)

表 I IL-1の生物活性 (平井¹⁶⁾)

標的細胞	作用
I. 免疫系細胞	
(1) 胸腺細胞	PHA、Con A 反応の増幅、T細胞への分化
(2) T細胞	分裂の増幅、リンホカインの産生亢進、IL 2レセプターの発現、細胞障害性T細胞の活性化、分化 (E-ロゼット形成能) 誘導、ケモタキシス、放射線に対する保護作用
(3) B細胞	分化誘導
(4) 単球	ケモタキシス
(5) 多核白血球	多核白血球の増加、ケモタキシス、グルコース代謝の亢進、リゾチウム・ラクトフェリンの分泌
II. 結合組織系細胞	
(1) 線維芽細胞	分裂促進、CSF 産生の誘導、コラゲナーゼ産生
(2) 表皮細胞	増殖の促進
(3) 滑膜細胞	PGE ₂ の産生亢進、コラゲナーゼ産生
(4) 軟骨細胞	コラゲナーゼ産生、ホスホリパーゼ A ₂ 活性化
(5) 筋細胞	蛋白質の分解亢進、PGE ₂ の産生亢進
(6) 破骨細胞	骨吸収の亢進
(7) 骨芽細胞	増殖の促進
III. 中枢神経系細胞	
(1) 視床下部	発熱 (PGE ₂ を介する)
(2) 下垂体前葉	ACTH の分泌増加
(3) astrocytes、microglia	増殖の促進
(4) その他	徐波睡眠の誘導
IV. その他	
(1) 肝細胞	急性期蛋白質の合成増幅、アルブミン産生の抑制
(2) 腎細胞	mesangial 細胞の増殖
(3) 血管内皮細胞	PGI ₂ の産生亢進、白血球粘着の亢進、PAF 産生、procoagulant 活性の亢進
(4) がん細胞	特定のがん細胞の増殖抑制
(5) その他	血中 Fe、Zn イオンの低下、血中 Cu イオンの上昇、メタロチオネイン産生の増加、放射線防護効果、感染抵抗性の回復

PG : prostaglandin

PAF : platelet activating factor

急性期蛋白 : fibrinogen, haptoglobin, ceruloplasmin, serum amyloid A protein, C-reactive protein.

 α_2 -macroglobulin. α_1 -antitrypsin inhibitor. etc.

透析膜とアミロイド症の進展への関与

透析膜の種類により透析アミロイド症の進展やその速度に差があるかどうかについてはいくつかの報告があるが、未だ一致した見解とみなされるようなものはないのが現状であろう。しかし、補体の活性化の強さや、IL-1産生刺激などの点から、セルロース系の膜が透析アミロイド症の進展因子として考えられる傾向にある。

Schindler らは¹⁷⁾、キュプロファン膜により活性化された補体により血液中の単球の IL-1 β 、TNF α の産生のための mRNA への転写は生ず

るが、IL-1 β 、TNF α の産生と放出はそれだけでは起こらないとしている。IL-1 β 、TNF α の産生を起こすためにはエンドトキシンなどの他の因子による刺激を必要とするとしている。他方エンドトキシンは単独で単球の IL-1、TNF の産生まで促進させることが可能であるため、透析膜よりもエンドトキシンの方がサイトカイン産生刺激因子として強いと考えられている。

しかし、透析アミロイド症に透析膜が関与していることを強く推測させる臨床報告もある。Chanard らは¹⁸⁾、7年以上の透析歴を有する85

名を対象として PAN 膜 AN 69ダイアライザー単独で治療した31例と Cuprophane 膜と AN 69との併用治療をした54例を分けて検討したところ、AN 69単独治療例では31例中1例のみに手根管症候群の発症をみたに過ぎなかったが、併用治療例では54例中16例に発症しており（表II）、Cuprophane 膜を使用した経験のある症例に手根管症候群の発症率が明らかに高い結果が出た。

表II 7年以上の透析期間を有する患者における手根管症候群発生数。AN69単独使用例と Cuprophane併用例の比較(CHANARD, et al¹⁸⁾)

Duration(Years)	7～8	9～10	11～12	13～14	>15
AN 69	0/11	1/11	0/6	0/3	—
CP + AN 69	5/20	6/20	2/5	1/3	2/6

この報告に反対する結果の報告もあり、この結果が一般的であるかどうかについては疑問視もされている。しかし、複数の施設から同様の報告が出されていることより、今後さらに広く、長期の評価をする必要がある。PAN 膜 AN 69ダイアライザー使用症例では、 β_2 -MGの拡散、濾過とともに吸着による除去もあり、透析前 β_2 -MG濃度が Cuprophane 膜使用症例に比べて有意に低いことが知られている¹⁹⁾。AN 69使用症例に手根管症候群の発症率が低いとすれば、 β_2 -MGレベルが低いことが関与しているのか、それとも生体適合性の差がその発症率に影響を与えているのかについても検索する必要がある。

β_2 -MGの除去

β_2 -MGが透析アミロイド症のアミロイド線維形成蛋白であることが判明した1985年以来³⁾、 β_2 -MGを効率良く除去するための透析膜の開発や除去療法の改良が積極的に行われてきた。 β_2 -MGの篩係数(SC)を出来るだけ高くし、アルブミンのSCを0.05程度までに抑えた膜の開発が活発におこなわれた。図4には、比較的早い段階でこの目的で開発されたダイアライザーの β_2 -MG、retinol-binding protein (RBP)、アルブミン

(Alb)のそれぞれのSCを比較して示した。図中の Duo-Flux HP と TFE-15 P は酢酸セルロース膜であり、TAF 120 S (現 CLS-12 W)、AM-2000UPは再生セルロース膜、KF-101-15C (現 KF-101-C 1500)は EVAL 膜、そして H 12-2400 Sは PAN 膜が膜素材として用いられている。セルロース系膜の β_2 -MGの除去は、そのほとんどが拡散または濾過によっているが、合成高分子膜では程度の差こそあれ吸着による除去が加わり、その除去性能はSCだけで表わせない。

星野らの各種ダイアライザーを用いた透析と濾過透析による β_2 -MGの吸着、拡散、限外濾過に分けたそれぞれのクリアランスの比較を図5に示した²⁰⁾。BK 2.0 (PMMA 膜)では β_2 -MGの総クリアランスのうちでの吸着の占める割合が高く、FB-190 Uでは拡散によるクリアランスの占める割合が他に比べて著しく高い。従来、 β_2 -MGを含む蛋白は分子量が高いことから濾過でなければ除去できないと考えられていたが、過去5年の膜改良の前進によって拡散で β_2 -MGの除去が可能な膜が開発されたことは大きな進歩であろう。吸着の場合、同じ程度の分子量の物質でも物質によって吸着力にちがいがあり、よく吸着される物質と吸着され難い物質との差が生ずる。したがって、 β_2 -MGのみが除去対象とされているのであれば問題はないが、同じ分子量領域に他にも除去したい物質がある場合、その物質が必ずしも同率で除去されるとは限らない。糸球体による濾過では、同分子量領域の物質はほぼ同じクリアランスで除去されていることから、吸着と濾過を組み合わせることが望ましい。

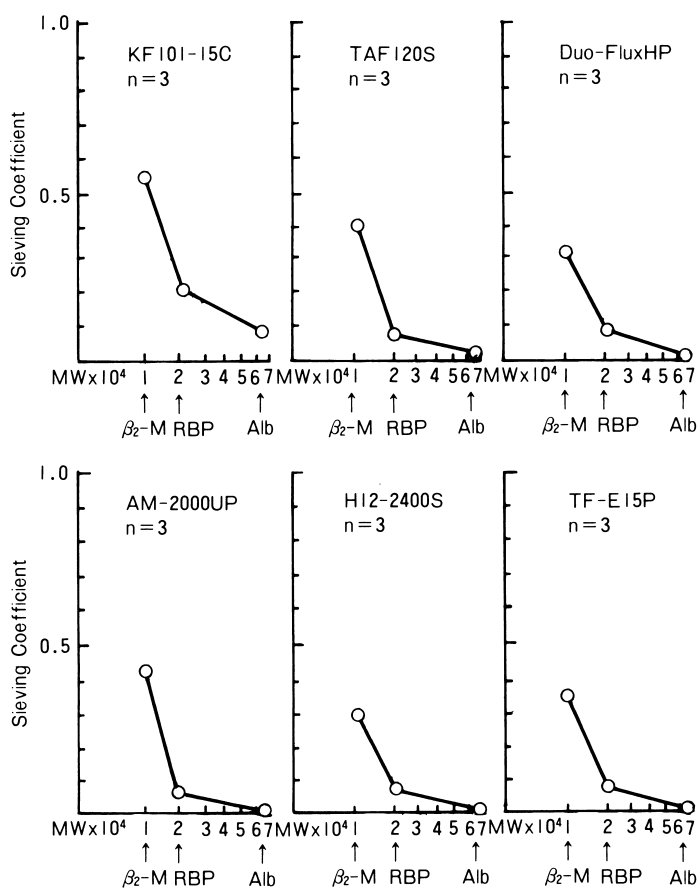


図4. 各種ハイパフォーマンス・メンブレン ダイアライザーの β_2 -MG、retinol-binding protein (RBP)、アルブミン (Alb) のふるい係数。

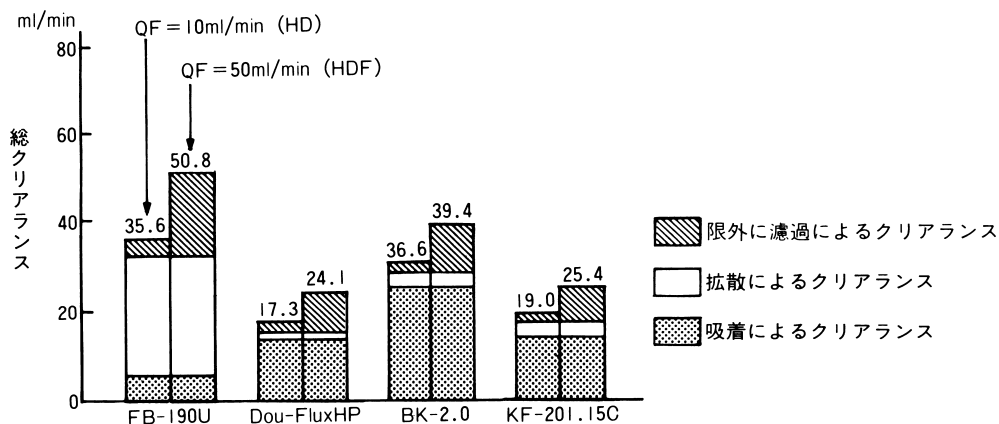


図5. 各種ダイアライザーを用いた透析と濾過透析による β_2 -MGの吸着、拡散、濾過によるクリアランス (星野、他²⁰⁾)

表III F-60、BK-1.0P、PAN-20CXの溶質クリアランスと除去率²¹⁾

製品名		F-60	BK-1.0P	PAN-20CX
項目				
クリアランス	BUN (ml/min)	177.8±10.8	181.2±4.3	173.5±2.5
	CRN (ml/min)	153.4±12.3	143.7±13.3	156.8±2.7
	UA (ml/min)	163.1±9.3	144.6±7.9	159.9±1.7
	IP (ml/min)	161.7±11.1	165.9±6.4	156.0±6.0
除去率	BUN (%)	74.9±4.8	70.0±3.9	66.2±0.6
	CRN (%)	65.9±4.5	59.7±6.9	56.9±0.1
	UA (%)	79.0±4.9	73.7±7.2	76.0±0.5
	IP (%)	57.1±8.9	40.0±19.3	39.7±1.8
β_2 M 除去率 (%)		51.8±8.6	42.5±4.4	34.4±3.6

表IIIには²¹⁾、フレゼニウス社のF-60（ポリスルフォン膜）、東レ社のBK-1.0P（PMMA膜）、旭メディカル社のPAN-20CX（PAN膜）の1回の透析による小分子量物質のクリアランスと血中除去率、そして β_2 -MGの血中除去率を示した。1回のHDFまたはHDによる治療で約200mgの β_2 -MGの除去が可能となってきているが、患者血漿の β_2 -MG濃度が低下すれば除去量も低下することになり、その血漿濃度はあるレベルで平行となる。前田らは²²⁾、kinetic modelによる検討から、週3回の間歇治療では、いかに β_2 -MGの除去能の高いフィルターを用いても治療前の血漿 β_2 -MG濃度を20mg/ℓ以下に低下させることは不可能であると結論づけている。われわれがon line hemofiltrationで血流を400ml/分、置換液を30ℓ用い、 β_2 -MGのSC 0.64のPolyflux（ポリアミド膜）フィルターを用いた治療を行い、 β_2 -MGの除去率を70%にしても、週3回の間歇治療では透析前の β_2 -MG濃度を20mg/ℓ以下にすることは不可能であった。 β_2 -MGには線維芽細胞の増殖亢進作用も認められており、アミロイド骨症の形成に一定の役割を果す可能性もあるが、その β_2 -MGの維持レベルを絶えず20mg/ℓ以下にまで低下させるには持続濾過治療の導入が必要となる。今後この面での開発が活発に行われることが望まれる。

おわりに

以上、透析アミロイド症の病態と対策の現状を簡単に述べてみた。アミロイド症の形成メカニズムには未だ不明の点が多く、病態の詳細な検索の中で解明に努めなければならない。予防と治療という対策面でも、アミロイド線維の材料としての β_2 -MGの血中濃度をある程度低下させることには成功しているが未だ十分な段階には至っていない。また、慢性的炎症反応がアミロイドの形成の前提条件であると考えられるが、透析におけるサイトカインの産生刺激がこの慢性的な局所炎症にどの程度の影響を与えているのかについても現段階で必ずしも明確になっていない。その関連性の全面解明と予防手段の確立に大きな力を投入することが望まれる。一層、臨床家と基礎研究者、そして透析機器の開発メーカーのより良いチームワークが必要となろう。

参考文献

- 1) Warren DJ, Otieno LS : Carpal tunnel syndrome in patients on intermittent hemodialysis. Postgrad Med J, 51 : 450-452, 1975
- 2) Assenat H, Calemard E, Charra B, et al : Hémodialyse, Syndrome du canal carpien et substance amyloïde. Nouv Press méd, 9 : 1715, 1980

- 3) Gejyo, F, Yamada T, Odani S, et al : A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as β_2 -microglobulin. *Biochem, Biophys Res Commun*, 129 : 701-706, 1985
- 4) 鬼無 信、大林誠一、大林 幸 : 口唇小唾液腺観察による透析アミロイド症の早期発見。腎と透析1989年別冊 ハイパフォーマンス・メンブレン'89, P 29-32, 1989
- 5) Moriniere Ph, Esper N El, Westeel PF, et al : Erosive arthropathy and amyloid deposits before hemodialysis-report of 2 cases, Abstracts of 27 th congress of EDTA. P 265, 1990
- 6) 中島 豊、穴戸寛治、衣笠えり子、他 : 腎不全病態の直接的関与-滑膜細胞増殖と β_2 -M産生促進作用。腎と透析1989年別冊 ハイパフォーマンス・メンブレン'89, P 10-16, 1989
- 7) Ogawa H, Saito A, Ono M : Inflammation as the possible cause of cystic radiolucencies in carpal bones of patients on hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 35 : 317-319, 1989
- 8) 小川洋史、小野正孝、斎藤 明、他 : アミロイド骨症形成メカニズムについて、腎と透析1989年別冊 ハイパフォーマンス・メンブレン'89, P 34-38, 1989
- 9) Henderson LW, Koch KM, Dinarello CA, et al : Hemodialysis hypotension : The interleukin hypothesis, *Blood Purif.* 1 : 3-8, 1983
- 10) Bingel M, Lonnemann G, Koch KM, et al : Enhancement of in vivo human interleukin-1 production by sodium acetate. *Lancet* 1 : 14-16, 1987
- 11) Colton CK : Quantitation of membrane biocompatibility. *Contribution to Nephrol* vol 59, P 110-125, Karger, Basel, 1987
- 12) Lonnemann G, Vander Meer JWM, Cannon JG, et al : Induction of tumor necrosis factor during extracorporeal blood purification. *N Engl J Med.* 317 : 963-964, 1987
- 13) Nijston MW, De Groot ER, Ten Duis HJ, et al : Serum levels of interleukin-6 and acute phase responses, *Lancet* ii : 921, 1987
- 14) Shaldon S, Lonnemann G, Koch KM : The interleukin hypothesis : A reappraisal after 5 years. *J Jap. Soc Dial Therapy*, 21 : 1085-1089, 1988
- 15) Dinarello CA, Lonnemann G, Bingel M, et al : Biological consequences of monocyte activation during hemodialysis. *Contribution to Nephrol.* vol 59 P 1-9, Karger, Basel, 1987
- 16) 平井嘉勝 : IL-1とその生理学的意義、*Medical Immunology* 12 : 753-760, 1986
- 17) Schindler R, Lonnemann G, Shaldon S, et al : Transcription, not synthesis, of interleukin-1 and tumor necrosis factor by complement. *Kidney Int*, 37 : 85-93, 1990
- 18) Chanard J, Bind P, Maheut H, et al : Low prevalence of carpal tunnel syndrome in patients hemodialyzed with high-flux membrane. (abstract) *Nephrology Dialysis Transplantation.* 3 : 551, 1988
- 19) Forêt M, Renversez JC, Meftani H et al : How far can plasmatic level of beta-2-microglobulin in hemodialysis be relied upon? *Contribution to Nephrol.*

vol 62, P 54-59, Karger, Basel, 1988

- 20) 星野敏久、峰島三千男、佐々木優里、他：
High performance membrane module における低分子量蛋白物質の除去、腎と透析。
1987年別冊ハイパフォーマンス・メンブレン'87, P 110-113, 1987
- 21) 大坪義信、加藤俊彦、齋藤 明、他：
Polysulfon, PMMA、PAN 膜における蛋白吸着の2次元電気泳動 pattern による検討。
腎と透析1988年別冊ハイパフォーマンス・メンブレン'88, P 64-67, 1988
- 22) 前田憲志、森田博之、藤田芳郎、他： β_2 -ミクログロブリンの除去よりみた持続治療の有用性。腎と透析1990年別冊ハイパフォーマンス・メンブレン'90, P 27-31, 1990

腎癌の診断と治療

石川 勲

私に与えられたテーマは透析患者にみられる腎癌の診断と治療ということでございます。まず、透析患者の腎癌についてその特徴などを述べたいと思います。

図1は1988年12月現在で日本透析療法学会がまとめたデータをグラフ化したものです。腎癌は透析導入前後1年と透析開始5年後に多くみられ、10年後には胃癌とならぶようになります。これは一般人の腎癌が全癌の0.8%にすぎないことを考えますと不自然に多いこととなります。

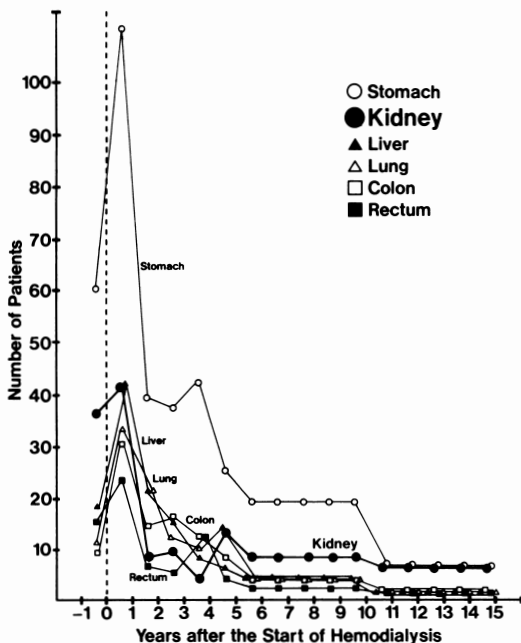


図1 透析前、透析中における悪性腫瘍患者数

(日本透析療法学会：わが国の慢性透析療法の現況1988年12月31日現在、表130 a より作成)。

28歳の男性透析患者を10年間にわたり年1回CT scanでfollowしたところ、腎はのう胞が発生し、すなわち多のう胞化萎縮腎となり、次第に腫大し、13年目には正常腎より大きくなりました。14年目には腎癌の存在はわかりませんでした。15年目のCTでは4.5cmの腎癌がみられました。このような長期透析でみられる腎癌は、若年者で、のう胞が多くできている人に発生することが多いのです。別の若年男性をみてみます。血液透析開始5年後CAPDに移行していますが、CAPDでも多のう胞化萎縮腎はさらに著明となり、その後本例は後腹膜腔出血で死亡しました。このような出血例では症例の約1/3に、組織学的に腎癌がみられるといわれています。次は、13年間血液透析を受けていた例の腎癌の摘出腎を示しています。4.5cmの腎癌の他に単層の上皮を持つ普通ののう胞が多くみられますが、これ以外にも上皮が重層化した非定型的のう胞や、充実腺腫が、同じ腎にみられます。透析患者の腎癌では腎癌以外に前癌状態とも云うべき腫瘍が多中心性に種々の段階で発生しているのがみられるという特徴があります。

我々が経験した透析患者の腎癌例をまとめてみますと、3例を除き、いずれも40歳代以下と若いこと、1例を除き全例男性であること、1例の血尿以外、症状を欠いていること、血尿例と剖検例以外すべてCTスクリーニングで見いだされていることなどの特徴があります。さらに透析期間は3例を除き5年以上と長い例が多く、組織学的には全例多のう胞化萎縮腎を伴い、

腺腫も合併しているといった特徴もみられました。また転移は1例認めましたが、手術例の予後は良好でした。

10年以上の透析例にみられる腎癌の prevalence は5%と、透析期間を問わない全体の腎癌の prevalence 1.5%に比べ、高くなっております。我々の10年間の prospective study では incidence は249患者年に1例即ち年間0.4%となります。我々が経験した10年以上の透析例をみてみますと、男性ではのう胞のために腎が腫大しているものが多いこと、またのう胞による腎の腫大例に腎癌の合併例が多いことがわかりました。

ついで腎癌の特徴を別の面より見てみたいと思います。皆様の御協力の下に行ったアンケートの結果であります。年々症例数が増加していることに加え、男女比が4:1と男性に多くみられました。腎癌診断数は、透析患者の増加率よりも著しい勢いで増えております(図2)。1989年1年間に腎癌例は70例見い出されていますが、これは透析患者10万対125例の年間腎癌発生となり、一般人の10万対3例に比し、約40倍腎癌発生が多いことになります。また、透析患者の腎癌は、2つのタイプに分けられるように思われます。ひとつは比較的若年者の長期透析例にみ

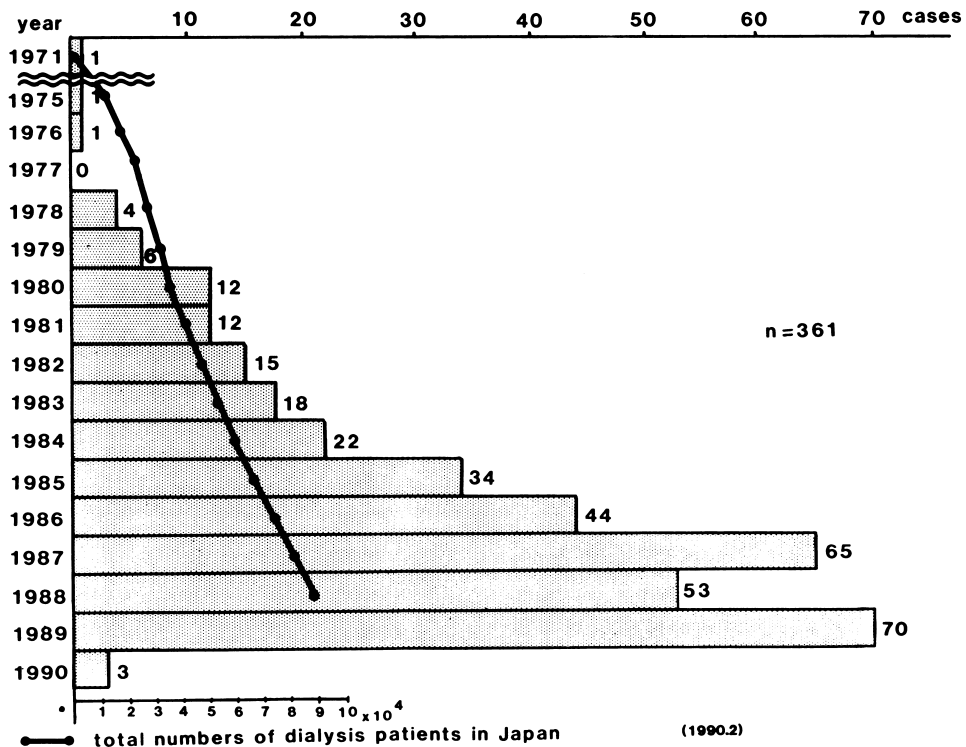


図2 年度別にみた透析患者の腎癌診断数。

られ、のう胞との関連の強いもの、もうひとつは高齢者の短期透析例にみられ、のう胞との関連の少ないものです。全体の平均年齢は52.1歳と一般人の腎癌より若くなっています。

問題は、腎癌の発生が多くても転移はしにくいのではないかという点であります。アンケート成績では、18%に転移が認められました。この率は高いもので、透析患者の腎癌は latent cancer で予後がよいとは必ずしもいえず、いわゆる rapid-growing cancer も多いと思われます。

また症状が認められたものは14%にしか過ぎず症状はほとんど出現しません(図3)。症状出現例の内容をみてみますと、やはり大部分は肉眼的血尿であり、一部腹痛、腰痛、発熱があります。注目すべき症状としてヘマトクリットの上昇、多血症がきっかけで見出されたというものもあり、透析患者の腎癌発生の一つの症状として考えてよいものと思います。

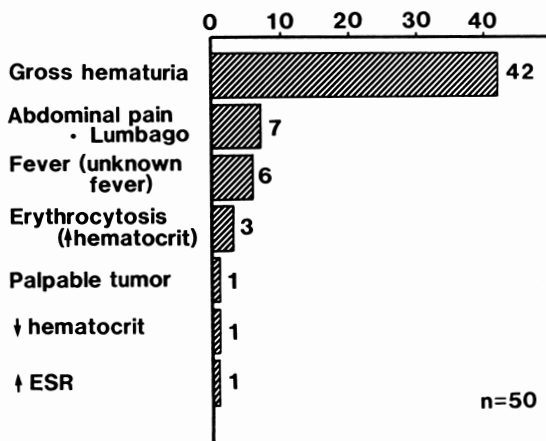


図3 透析患者にみられる腎癌の診断のきっかけとなった症状。

表1は以上に述べた透析患者の腎癌の特徴をまとめたものです。

1. 一般人より約40倍多い。
2. 男性の長期透析例や、のう胞で腎が腫大しているものに特に多い。
3. 症状に乏しく、肉眼的血尿などが14%に認め

られるにすぎない。

4. ほとんどがスクリーニングで見出されている。
5. 転移は18%にみられた。
6. 腎摘が成功裡にされたものは65%と多い。

表1 透析患者の腎癌の特徴

- 1 一般人より約40倍多い。
- 2 男性、長期透析例、のう胞で腎が腫大しているものにとくに多い。
- 3 症状は乏しい。14%に症状(肉眼的血尿、ヘマトの上昇、発熱など)が出るのみ。
- 4 ほとんどがスクリーニングで見出される。
- 5 転移も18%にみられる。
- 6 成功裡に腎摘されているものが65%で予後は良い。

それではどのようなスクリーニングを行ったら良いかということになりますが、現在は超音波検査ないしCTスキャンによるものが一般に行われています。これは Bretan らが推奨しているものです。この場合、スクリーニングにおける cost effectiveness が問題となります。そこで、一応の試算を行ってみました。その費用は、一般人の胃癌検診などに比べ安価で、cost effectiveness は十分と思われました。

多のう胞化萎縮腎のルーベ像ですが、超音波検査やCTスキャンで診断できるのう胞は5mm以上のものだけで他の5mm以下のものは描出が困難であります。我々が行った摘出腎の検討では0.6cm以下の小のう胞がのう胞全体の90%を占めていることが分かりました。それ故、画像的にのう胞が一つ見出されると、他に10-20個の小のう胞が存在するということになります。

超音波検査は患者への侵襲が少なく、簡単に繰り返すことができ、医療費も安価である一方、画像描出が operator dependent で小さい腫瘍の描出がしにくいことがあげられます。また脂肪が多いと小さい腎そのものの描出が困難なことがあるなどの制限があります。腎癌は内部 echo を持つ mass としてみられます。しかし直径2cm

以下では時に描出困難なことがあり、術者のテクニックによる点が大きいと思われます。

先のアンケートによる成績で腎癌の大きさと診断手段をみてみますと、CT、US いずれも2 cm以下のものを見出すことは大変困難で、巨大化してはじめて見つかったものも多くみられます。またさきに述べましたように、多くの胞化萎縮腎ののう胞は5 mm以下の小のう胞が大部分を占めるためCT スキャンによっても個々ののう胞が描出されないことがあります。このような場合、腎の腫大とX線吸収値の低下によって、小さいのう胞の多発を診断しなければならないこともあります。

CT スキャンによる腎癌診断のポイントは正常な腎実質のX線吸収値を持つ腫瘍の存在を捜すことです。長期透析症例の腎に腎実質のX線吸収値を示す部分が存在し、それが正常の厚さとして残っているとすれば、それは明かな異常なのであります。このことが小さい腎癌を見出す重要なポイントです。また plain CT で疑わしい mass が発見されたときは、dynamic CT で mass 内に血流があるかどうかの確認をする必要があります。なぜなら一番鑑別すべき、出血性のう胞や、高蛋白濃度の液を持つう胞では腫瘍内部に血流はなく、enhance されないからであります。plain CT でスクリーニングをした時には、dynamic CT スキャン施行前に超音波検査を行うことが勧められます。CT スクリーニングで右腎上極に実質の吸収値を示す mass がみられましたが、超音波検査で、のう胞であることが容易に判明しました。また本例は dynamic CT スキャンで血管相に enhance が明らかにみられた例は hypervascular tumor を呈する腎癌と診断しました。しかし本例は第1回の dynamic CT の際、呼吸停止が不良だったため、造影剤注入直後の血管相では、腫瘍のところうまく slice できておらずよい CT scan とはいえません。しかし後方の一枚で腎癌の存在が確認できました。

本例に少量の酸素吸入を行いつつ腹帯を当て呼吸停止をする事なく浅い呼吸をしたままで dynamic CT を再度行いました。2 cm前後の小さい腫瘍の部がうまく slice され動脈相に enhance がみられ、hypervascular tumor ということがいえました。

一方、出血性や高蛋白濃度ののう胞では enhance がなく腎癌を除外することが出来ます。透析患者の場合は、enhance されるが、enhance 率はそんなに高くなく、angiography でいういわゆる hypovascular tumor も透析患者の腎癌にはみられます。15年の血液透析例で、4.5 cmの mass が左腎にみられましたが dynamic CT カーブで enhance が少なく、hypovascular tumor とわかりました。

腎癌の診断のポイントは要するにいかに小さい腎癌を見出すかという点であります。我々は CTscan で10例を診断しています。しかし小さい腎癌を疑ったもののそうでなかったものも多く、似た像を呈していました(図4)。これらは前述したような dynamic CT や超音波検査で腎癌を除外しました。これらに共通している点はいずれも腎表面より突出した mass を小さい腎癌として疑っているという点です。従ってどちらかという透析期間は短いものとなります。透析期間の長いものはどうかといいますと、とくに男性ではのう胞が多発し、この中に腎癌が発生し易いのです。この場合は、CT スキャンでも診断が困難をきわめ、腎癌が大きくなると発見できなくなることがよくあります。腎の辺縁は保持され、腎表面への突出がなく、腎内部に mass が出現することが多くなります。図5は我々が経験した残り6例のCT像です。左下は長期透析例で腎内部に mass が出現しています。10例のCT所見をまとめてみますと、腎辺縁より突出した mass として5例、周囲の石灰化1例、腫瘍内石灰化1例、血腫として1例となりました。CTを用いた時、表2の疾患、特に1、2との鑑別が必要となります。

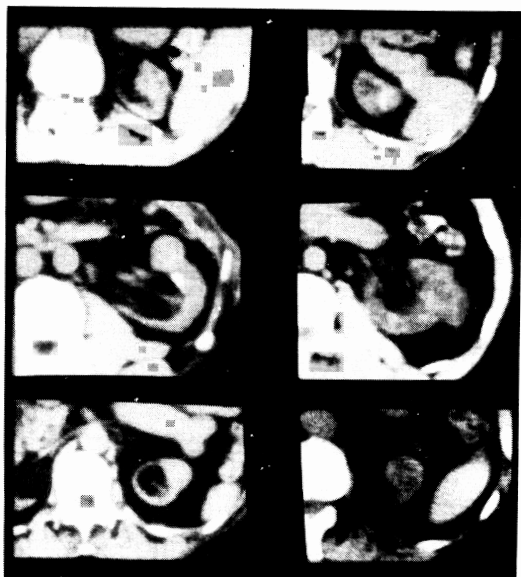


図4 腎癌が疑われた例の腎CT像。

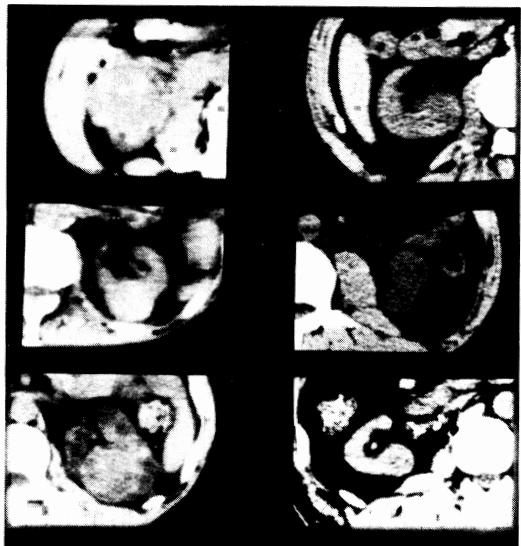


図5 我々が経験した透析患者の腎癌例のCT像（最近の6症例）。

表2 CT上 腎癌と鑑別すべき病変

- | | |
|---|----------------|
| 1 | 出血性腎のう胞 |
| 2 | 高蛋白濃度の液をもつ腎のう胞 |
| 3 | 腎盂腫瘍 |
| 4 | 腎膿瘍 |
| 5 | 黄色肉芽腫性腎盂腎炎 |

最近のMRIを透析患者の腎癌の診断に応用してみました。透析導入直後の患者の腎実質、長期透析患者の腎のう胞、腎癌部、筋肉の T_1 、 T_2 緩和時間を計算してみました。腎癌の T_1 、 T_2 時間は腎実質の T_1 、 T_2 時間と似ており、区別しにくいのですが、のう胞とは明かな違いがあることが判ります。ただし出血性のう胞では出血からの経過時間によって T_1 、 T_2 時間は種々の変化を表します。 T_1 weighted imageで我々の6例の腎癌例をみますとこのう胞に囲まれている方が診断はしやすいようです。 T_2 weighted imageでみますと一部 high intensityを示すものもありますが、ほとんどが周囲との区別がつきにくくなります。石灰化は無信号でぬけてみえます。このようにMRIだけを用いた場合、腎癌を診断することは specific な所見に乏しく、診断が困難です。将来ガドリニウム DTPA の dynamic MR を併用できるようになれば、診断が容易となるかもしれません。

表3 透析患者の腎癌の診断法

- | | |
|---|---|
| 1 | 症状のある時には必ず検査を行なう。 |
| 2 | 大部分は症状がないのでスクリーニングを行なう。
①スクリーニング法はCT scanの方がよいが、超音波検査でもよい。 |
| | ②リスクの高い男性は年1回、リスクの低い女性や腎移植後は2年に1回スクリーニングを行なう。 |
| | ③疑わしい時にはdynamic CTを行なう。 |
| | ④腎移植前にはとくに注意深いスクリーニングが必要である。 |
| ⑤ | スクリーニング開始は透析導入直後より行なう。
(1年前より行なえればなお良い。) |

表3は現在の診断法のまとめであります。まず症状があればCTあるいは超音波検査を行うこと。症状でないものが大多数なので、その施設、施設でaccess可能なもの、CTスキュンでも超音波検査でもよいので、これらを用いて、リスクの高いグループ(表4)には年1回、低いグループには2年に1回のスクリーニングを行うことが大切であります。とくに腎移植を前提としているときには、慎重なスクリーニングを行うことが必要です。なお腎癌発見のためにはCTスキュンの方が好ましいと思われれます。

ついで話を治療に変えます。治療としては、早期に診断し、早期に腎摘することしかありません(表5)。腎摘のindicationとしては、dynamic CTで実質のdensityを持ち血流があるとわかったmassが存在すれば大きさのいかんを問わず腎摘を行うことであります。現在のところ、腫瘍の存在する側の腎のみを摘出するのが普通であります。その理由としては、両側腎摘によって起こる貧血は、エリスロポエチン投与

表4 透析患者における腎癌発生のリスクファクター

1	男性
2	長期透析例
3	多のう胞化萎縮腎で腎が腫大しているもの
4	肉眼的血尿

表5 透析患者にみられる腎癌の治療(手術適応)

1	スクリーニングで見出し、dynamic CT scanでenhanceされれば大きさをとわず腎摘出を行なう。
2	まず腫瘍のある側のみの腎摘を行ない、対側は3-6か月毎に観察する。
3	enhanceされないmassでも大きさの増大する時には腎摘を考える。
4	腎移植を前提にしている時は、少しでも疑わしければ腎摘をしてから移植をする。 (この場合は両側腎摘を行なう)

で治療できますが、著しい低血圧は治療が困難であり、患者のQuality of lifeを著しく低下させるためであります。

最後に腎移植後に診断された腎癌について述べます。移植8年4カ月目に固有腎に2.4cmの腎癌が見出され手術されました。plain CTでみられた左腎下極の2つのmassのうち前方のものはhypervascular tumorと証明されました。ただし、本例は移植前よりCTスキュンが連続的に撮ってありましたので、その経過を追ってみました。移植前には呼吸停止不良から、左腎下極はうまくsliceされていませんでしたが、retrospectiveにみますと移植1年目にすでに1.2cmのmassがみられました、それ故、本例では移植前にすでに腎癌が発生していたものと思われれます。これは内外の文献で腎移植後に診断された腎癌例をまとめてみましたがその中には我々の症例の様に移植時すでに腎癌が存在した例も含まれているようにも思われれました。

全体をまとめてみますと、

1. 男性の長期透析例で、のう胞のために腎が腫大しているものには、腎癌発生のリスクが高い。
2. これらには注意深いスクリーニングが大切である。
3. 転移例もあるので、診断のついたものでは、大きさのいかんにかかわらず、腎摘がすすめられる。

現在は病変側のみの腎摘が行われている。となります。

第3回日本透析医会シンポジウム(まとめ)

藤田 嘉一

平沢先生には、透析の歴史的変遷について、その全貌が紹介された。透析液では、RO水、重曹透析、電解質組成、滅菌法、eudotoxin freeの透析液、ダイアライザーでは、生体適合性にすぐれている high-flux 膜へと発展して来た。長期透析に伴う合併症にも変遷がみられ、嘗ての肝炎は殆んどみられなくなり、Al-中毒も DEO, P-binder としての Al の使用の制限により減少しつつある。貧血については、エリスロポエチンの出現により殆んど解決されつつあるのは衆知の事実である。そこで問題になるのは、社会復帰をさまたげ、QOL をゆがめるものとして、透析アミロイドーシス、続発性副甲状腺機能亢進症がある。もう一つの問題は透析機器、技術の進歩により長期透析患者が増えると共に、高令者の導入も増加しているため、高令者の入院率が高いことである。入院の理由として、脳血管障害、視力障害、歩行障害、その他感染症、悪性腫瘍の合併などがあげられていた。入院ベッドの確保と共に、リハビリ対策も同時に求められる現況であることを力説された。CAPD については、腹膜炎などのためにやや消極的な考えを示されたが、この点に関しては議論のある処である。

井上先生には、続発性副甲状腺機能亢進症の予防のためにとるべき処置を症状に応じて説明され、内科的治療の限界と、外科的副甲状腺全別適の適応について解説された。PTH の値については、heterogeneity、測定法により所謂正常値及び腎不全における正常相当値が異なるため、出来れば統一した値の明示が混乱をさけるために必要と思われた。次に Pulse therapy の適応規準については、現在確定的ではないが、C-PTH で20~40 ng/ml 程度を一応の目安としている。PTH を治療によりどこまで下げるかは問題であるが、腎不全正常相当値まで下げると却って機能低下を招くので、2~3 倍程度に留めておくのがよいのではないかとの感触である。又最近 PTH

が高いにも拘らず骨吸収像も余りみられず、Al-p も高くない症例が散見され、その病態の究明も必要である。

齊藤先生は、CTS、骨のう胞性病変の成立とアミロイドの沈着の関与について解説された。アミロイドの沈着は全身臓器に及び、透析前の患者にも見られるため、dialysis related というよりも、uremia related amyloidosis と呼んだ方がよいのではないかと提唱された。 β_2 MG がアミロイドの Precursor として知られているが、native のみならずアミノ酸配列構造の変化した novel β_2 MG の存在を証明し、アミロイドになり易いのではないかとこの考えを提示された。骨のう胞性病変については、骨の外側から内側へ進展するとの機序を示された。これには滑膜炎を含む関節の炎症が先行する。この際滑膜細胞のサイトカイン産生も亢進している。IL-1、TNF 等のサイトカインの関与が Monokine theory として提唱されているが、膜による CTS の発生率の差も報じられているので長期的な観察が必要である。いずれにしても補体 (C₅a)、エンドトキシン、透析液の組成、尿毒症患者の血清成分、その他 Protease、Protease inhibitor、Prostaglandin E₂、Leucotrien B-4、活性酸素などの動態も究明の余地がある。併し発生機序として骨内部よりの内部的な発生も否定出来ない。

石川先生には、長期透析患者に於て、腎癌は、嚢胞が多く出来る若年者 (40才以下に多い) で男に多くみられると報告され、その発生率は一般人に比して約40倍の高率である。具体的には10年以上の透析患者の5%に腎癌がみられる。無症状のことが多く、肉眼的血尿、腹痛、腰痛、発熱、腎腫大、多血症などの症状を伴うことがある。超音波検査、CT scan 等が診断に必要で、出来れば年1回、2年に1回のスクリーニングがすすめられる。その他腎別の適応にもふれられた。

以上現時点での長期透析に伴う合併症について最近の知見をご紹介いただき、聴衆からも活発なご質問があり盛会裡に終ることが出来た。