CQ 5

Aβ2M（透析）アミロイドーシス

CQ5-1

【疫学・病態・診断】

Aβ2M（透析）アミロイドーシスの病因・病態はどのように考えられているか？

ステートメント

◎透析アミロイドーシスはβ2 ミクログロブリンを前駆蛋白質とするアミロイド線維が，骨関節組織をはじめとする全身の臓器に沈着することで，それぞれの機能障害をきたす．アミロイド線維形成と沈着はβ2 ミクログロブリンの増加・蓄積の他，さまざまな生体分子との相互作用によって促進あるいは抑制されると考えられる．

［推奨の強さ：なし，エビデンスの強さ：B］

解説

Aβ2M（透析）アミロイドーシスはβ2 ミクログロブリンを前駆蛋白質とするアミロイド線維が，骨関節組織をはじめとする全身の臓器に沈着することで，それぞれの機能障害を来す．アミロイド線維は骨関節組織に沈着しやすく，手根管症候群，破壊性脊椎関節症，骨嚢胞など生じ，患者の生活の質，日常生活活動度を低下させる．長期透析患者の剖検例ではAβ2M アミロイドは骨関節組織のみだけでなく，心臓や消化管などにも沈着することが示されている．

β2 ミクログロブリンは慢性腎臓病の進展に伴い，腎臓での代謝が不十分となり，血中濃度の増加をきたす．特に透析患者では正常の 10–50 倍も上昇し，それは残腎機能の低下と相関する．β2 ミクログロブリンの血中濃度増加と長期間の透析によりAβ2M アミロイドーシスの発症頻度が増加することが多いが，他の要因も影響していると考えられる．

日本透析医学会のデータから手根管症候群の手術に関連する臨床因子は長い透析期間，女性，低アルブミン血症と慢性腎臓病の原疾患として糖尿病性腎症であった[1]．また，透析治療によるβ2 ミクログロブリン除去率＞80％は手根管症候群の発症が少ないことと関連した[1,2]．試験管内Aβ2M アミロイド線維形成反応では，グリコサミノグリカン，プロテオグリカン，コラーゲンなどの分子がβ2 ミクログロブリンモノマーと反応することで立体構造を変化させ，アミロイド線維形成に促進的に作用する[3]．またこれらの分子は，形成されたアミロイド線維の構造を安定化させ，その結果，組織への沈着が進展すると考えられる[3]．また最近の報告では，透析患者血清が，非腎臓病患者血清と比較してβ2 ミクログロブリンアミロイド線維形成反応に促進的に作用すること，それに低アルブミン血症が関連することが示された[4]．このことは上述の臨床研究と同様の結果であり，今後のさらなる病態の解明が期待される．

希ではあるが，*Aβ2M* 遺伝子変異による遺伝性のAβ2M アミロイドーシスの報告もあり[5,6]，透析歴がない場合もある[5]．

文献

1. Hoshino J, Yamagata K, et al. Carpal tunnel surgery as proxy for dialysis-related amyloidosis：results from the Japanese society for dialysis therapy. Am J Nephrol 2014；39：449–458.
2. Hoshino J, Yamagata K, 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；31：595–602.
3. Naiki H, Okoshi T, et al. Molecular pathogenesis of human amyloidosis：Lessons from beta2-microglobulin-

related amyloidosis. Pathol Int 2016；66：193–201.
4. Nakajima K, Yamaguchi K, et al. Macromolecular crowding and supersaturation protect hemodialysis patients from the onset of dialysis-related amyloidosis. Nat Commun 2022；13：5689.
5. Valleix S, Gillmore JD, et al. Hereditary systemic amyloidosis due to Asp76Asn variant β2-microglobulin. N Engl J Med 2012；366：2276–2283.
6. Mizuno H, Hoshino J, et al. Dialysis-related amyloidosis associated with a novel β2-microglobulin variant. Amyloid 2021；28：42–49.

CQ5-2
【疫学・病態・診断】

Aβ2M（透析）アミロイドーシスの患者数はどの程度か？

ステートメント

◎本邦における Aβ2M（透析）アミロイドーシスの患者数は約 1 万人前後（透析患者の約 3%）と推測される．透析方法の進歩により，透析歴ごとの新規発症率および有病率は年々低下している．

［推奨の強さ：なし，エビデンスの強さ：C］

解説

Aβ2M（透析）アミロイドーシスの発症には，透析歴や透析方法が大きく影響することから，透析方法の進歩とともに透析歴ごとの新規発症率および有病率は減少している[1]．日本透析医学会統計調査（JRDR）によると，手根管症候群（CTS）手術を受けた患者の割合は，透析歴 15–20 年の患者群において，1999 年から 2010 年にかけて 21.8%から 8.8%に減少し，新規 CTS 発症率に関しても透析歴の同じ患者群において約 1/2 から 1/3 に減少していた[2]．また，過去 40 年間にわたり透析関連 CTS の発症までの期間を検討した報告では，1980 年代，1990 年代，2000 年代，2010 年代における平均透析歴はそれぞれ 12.4±2.9 年，17.8±5.4 年，21.8±6.3 年，22.4±6.7 年であり，時代とともに CTS 発症までの透析期間の延長が示されている[3]．CTS は透析アミロイドーシスの主な臨床症状のなかで最も早期に出現しやすい症状と考えられており[4]，時代の変遷とともに，透析アミロイドーシスの有病率および平均透析期間は大きく変化している．

そこで今回は，Systematic review を直近 10 年間（2013 年から 2023 年）に限定し，透析アミロイドーシスの有病率に関連するキーワードを PubMed・医中誌にて検索した．一次スクリーニングでは PubMed で 111 件，医中誌にて 32 件の文献が抽出され，二次スクリーニングを行った．その結果，検索範囲では，透析アミロイドーシスに関する国際的な疫学統計調査報告は存在せず，定量的な評価を行うことは困難であった．本邦は世界で最も平均透析歴が長く，超純度透析液の使用割合もて高い特殊な環境であることから，本邦の患者数を推定するうえでは，国内で最も悉皆性が高い透析患者のデータベースである，日本透析医学会統計調査（JRDR）による評価が最も実態に近いと考えられた．

JRDR では，直近では 2018 年に透析アミロイドーシスに関する全国調査が行われた[5]．全国 4,458 施設に年次調査を行い回答率は 94.7%，対象集団の平均年齢 68.75 歳，平均透析歴 7.34 年であった．そのうち CTS 既往を有する患者は 8,696 名で全体（327,336 名）の 2.7%であった．一方，無回答例・不明例 89,980 名のうち，透析歴 20 年以上は 7,033 名存在した．無回答例における透析歴ごとの有病率が回答例と同等と仮定して全体の CTS 有病率を推定すると，CTS 既往を有する推定患者数は 11,762 名

(3.6%) になる．また，その他の研究による CTS 有病率は DOPPS 研究（n＝3,839）では 4～5%[6]，韓国 3 施設（n＝800）では CTS 8.8%[7] と報告されているが，透析の質，透析歴やサンプルサイズが異なる可能性がある．

したがって，本邦における透析アミロイドーシスの推定患者数は，約 1 万人前後（透析患者の約 3%）と考えられる．ただし，透析アミロイドーシスは，CTS のほかにばね指，透析脊椎症，骨嚢胞，多関節痛などさまざまな臨床症状を呈するが，CTS 以外の全国統計調査が行われていないことから，本推定値はあくまで概算値であり，潜在的にはさらに患者数が多い可能性があることに注意する必要がある．

◉文献

1. Hoshino J, Yamagata K, et al. Carpal tunnel surgery as proxy for dialysis-related amyloidosis：results from the Japanese society for dialysis therapy. Am J Nephrol 2014；39：449-458.
2. Hoshino J, Yamagata K, 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；31：595-602.
3. Hatano M, Kitajima I, et al. Dialysis-related carpal tunnel syndrome in the past 40 years. Clin Exp Nephrol 2022；26：68-74.
4. Nishi S, Hoshino J, et al. A multicenter cross sectional study for bone-articular lesions associated with dialysis related amyloidosis in Japan. Nephrology（Carlton）2018；23：640-645.
5. 新田孝作，政金生人，他．わが国の慢性透析療法の現況（2018 年 12 月 31 日現在）．日本透析医学会雑誌 2019；52：679-754.
6. Kanda E, Muenz D, et al. Beta-2 microglobulin and all-cause mortality in the era of high-flux hemodialysis：results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. Clin Kidney J 2021；14：1436-1442.
7. Weng CH, Lin JH, et al. Association between environmental particulate matter and carpal tunnel syndrome in patients undergoing hemodialysis. Kidney Blood Press Res 2017；42：827-836.

CQ5-3

【疫学・病態・診断】

どのような症例で Aβ2M（透析）アミロイドーシスを疑うべきか？

ステートメント

◎透析患者で多関節痛に加え手根管症候群，弾発指（ばね指），破壊性脊椎関節症，脊柱管狭窄症，骨嚢胞などの骨関節症状のいずれか，またはこれらの骨関節症状を複数呈する場合，Aβ2M（透析）アミロイドーシスを疑うべきである．

［推奨度の強さ：2，エビデンスの強さ：C］

◉解説

Aβ2M（透析）アミロイドーシスは，長期透析患者，特に 10 年以上の透析歴患者に出現し易い．本来は生検によりアミロイド沈着を確認して診断確定する必要があるが，透析アミロイドーシスは骨関節部位の沈着が特徴であり，生検にて病理診断を実施するのは臨床的に難しい．そこで，代表的な骨関節症状を呈している場合，透析アミロイドーシスを疑う必要がある．

2010 年度の厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服事業「アミロイドーシスに関する調査研究

表 1　透析アミロイドーシス（Aβ2M アミロイドーシス）診断基準案

【臨床的所見】

[主要症状]

1）多関節痛	肩関節痛，手関節痛，股・膝関節痛など
2）手根管症候群	正中神経圧迫症状
3）弾発指（ばね指）	狭窄性腱鞘炎のための指関節屈筋運動障害
4）透析脊椎症	
破壊性脊椎関節症	頸椎と腰椎に好発する．骨 X 線上 椎間腔狭小化と骨破壊像がみられる 椎体骨の骨棘形成反応は弱いか認められない
脊柱管狭窄症	アミロイド沈着による脊柱管狭窄症状の出現
5）骨嚢胞	骨 X 線嚢胞状透亮像，手根骨など

[副症状]

6）骨折	大腿骨頸部骨折が多い
7）虚血性腸炎	腹痛，下痢，下血
8）その他	皮下腫瘤（amyloidoma），尿路結石

【病理学的所見】

1）病変部位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 β2 microglobulin 抗体に対する免疫組織化学的陽性所見

【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例
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例
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所見 1）が確認される例
4）病理学的確定診断例
　臨床的診断例，臨床的疑い例のうち 1）かつ 2）の病理所見が確認される例

【除外診断】

1）変形性関節症，関節リウマチ，化膿性関節炎，痛風，偽痛風などは除外する
2）変形性脊椎症，化膿性脊椎炎などは除外する

平成 22 年度　総括・分担研究報告書」に**表 1** の診断基準案が提唱されている[1,2]．この診断基準に合致する症例は，透析アミロイドーシスの可能性が高い．

厚生労働省アミロイドーシス研究班の疫学調査研究では[3]，平均透析期間 328.9±128.3 カ月の長期透析症例 82 例では，手根管症候群，弾発指（ばね指），破壊性脊椎，脊柱管狭窄症を呈する症例の 40～50％は肩関節痛，手関節痛を有していた．また，最も発症頻度が高い骨関節症状は手根管症候群で 73.2％であるが，その内半数以上が弾発指（ばね指），破壊性脊椎関節症，脊柱管狭窄症あるいは骨嚢胞のいずれかを有していた．また，複数症状を有する場合には透析アミロイドーシス合併の可能性が高く，身体機能も有意に低下していることが報告されている[4]．このような結果から，臨床症状中心に透析アミロイドーシスを疑う必要がある．ただし，骨関節症状を呈する変形性関節症，変形性脊椎症，化膿性脊椎炎，関節リウマチ，痛風，偽痛風などは除外診断する必要がある．

◉文献

1. 西　慎一，黒田　毅，他．Aβ2M アミロイドーシス診断基準と炎症反応．pp.107-108，厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服事業「アミロイドーシスに関する調査研究　平成 22 年度　総括・分担研究報告書」（研究代表者　山田正仁）．平成 23（2011）．
2. Nishi S, Yamamoto S, et al. The features of bone articular lesions in dialysis-related amyloidosis（DRA）and criteria or the clinical diagnosis of DRA. Renal Replacement Therapy 2019；5：Article number：10
3. Nishi S, Hoshino J, et al. A multicenter cross sectional study for bone-articular lesions associated with dialysis related amyloidosis in Japan. Nephrology（Carlton）2018；23：640-645.

4. Hoshino J, Kawada M, et al. A clinical staging score to measure the severity of dialysis-related amyloidosis. Clin Exp Nephrol 2017；21：300-306.

CQ5-4

【疫学・病態・診断】

Aβ2M（透析）アミロイドーシスをどのように診断するか？

ステートメント

◎Aβ2M（透析）アミロイドーシスの診断には，臨床症状の確認に加え，骨関節 X 線，骨関節 MRI，関節エコー検査などを用い特有の画像所見をもって診断することが望ましい．また，手術時に関節滑膜，腱などの検体組織が得られる場合は，病理診断で確定診断をすべきである．

［推奨度の強さ：1，エビデンスの強さ：B］

解説

CQ5-3 で示したように，診断基準案に基づき臨床診断をするうえで，個々の骨関節症状を正確に診断する必要がある．

多関節痛は，肩関節，手関節，股関節，膝関節などに多くみられる．特に，透析時など安静にしていると疼痛が悪化する傾向がある．各関節の滑膜・腱にアミロイドが沈着することで滑膜・腱肥厚が生じる．骨関節 MRI や関節エコーによる滑膜・腱肥厚確認は診断補助となる．

手根管症候群は，手根管を通る滑膜・腱へのアミロイド沈着により手根管内圧が上昇し，手根管を通る正中神経が圧迫され，正中神経支配領域（第Ⅰ指から・第Ⅱ指・第Ⅲ指・第Ⅳ指橈骨側）に痛みやシビレ感が出現する．Phalen 徴候，Tinel 徴候の陽性サイン，母指球の萎縮などが診断に重要である．神経伝導検査も他覚的診断として用いられる．弾発指（ばね指）を合併することが多い．痛みは夜間や透析中に増強する傾向がある．症状が進行すると，手指によるピンチができなくなる．

透析脊椎症のひとつである破壊性脊椎関節症は，椎体や椎間板の破壊を主病変とする．診断は特徴的な X 線所見に基づく．好発部位は下位頸椎で C5-C6 椎間の頻度が高い．頸椎のみでなく，胸椎や腰椎の L4/5，L5/S1 にも発症する．変形性脊椎症との鑑別が問題となる．こちらは骨棘形成が多くみられるが，破壊性脊椎関節症は内軟骨板よりも髄核の破壊がより強いため骨棘形成反応は弱い．脊柱管狭窄症も頸椎あるいは腰椎レベルに好発する．MRI での診断が有用である．

骨嚢胞は骨 X 線で診断する．手根骨の月状骨，舟状骨に出現することが多い．長骨である上腕骨骨頭，大腿骨骨頭および頸部，寛骨，脛骨骨端部などにも出現する．手根骨であれば 5 mm 以上，大腿骨や上腕骨であれば 10 mm 以上の骨嚢胞は透析アミロイドーシスによる骨嚢胞である可能性が高い．大腿骨頸部に発症した骨嚢胞性病変は病的骨折の原因となる．

上記の骨関節症状に対して手術を受けた場合は，術中に得られた滑膜組織や腱が診断材料となる．コンゴーレッド染色および抗 β2 ミクログロブリン抗体による免疫染色が病理診断として有用であり，確定診断に用いることができる．

CQ5-5

【疫学・病態・診断】

Aβ2M（透析）アミロイドーシスの診断に血中β2ミクログロブリン測定は推奨されるか？

ステートメント

◎Aβ2M（透析）アミロイドーシスの診断に血中β2ミクログロブリン測定を推奨しない．

［推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：C］

◎β2ミクログロブリンの除去率を評価することは透析アミロイドーシスの予防を目的に推奨する．

［推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：C］

解説

β2ミクログロブリンはクラスⅠ主要組織適合抗原（MHC）の一成分であり，免疫系細胞を中心に多くの細胞表面に存在する．β2ミクログロブリンは腎臓で代謝されるため，腎機能障害の進行に伴い血中濃度が増加し，透析患者で健常人の約10–50倍に上昇する．血中β2ミクログロブリン値は透析患者の生命予後に関連するため，また透析療法による中分子ウレミックトキシン除去の指標となるため日常診療で測定される．β2ミクログロブリンはAβ2M（透析）アミロイドーシスの前駆蛋白質であり，血中濃度の増加，組織での飽和が発症の必要条件と考えられるが，これまでの観察研究で血中β2ミクログロブリン値と透析アミロイドーシスの発症の関連を示した報告は少ない．透析アミロイドーシスとβ2ミクログロブリン値について論文を確認したところ，国外の横断研究で血液透析患者（385名）の血中β2ミクログロブリン値と手根管症候群の関連が示されていたが，透析期間が短く（中央値31.4カ月），手根管症候群は身体所見のみの調査で発症頻度も高い（31.7%）ことから[1]，本邦の背景と大きく異なる．一方，本邦の全国調査による縦断研究では透析治療前の血中β2ミクログロブリン値と手根管症候群の発症に関連を認めなかった[2,3]．また血液浄化療法によるβ2ミクログロブリン除去率＞80%は少ない手根管症候群の発症と関連していた[2,3]．1998年と2010年を比較するとβ2ミクログロブリン除去率は向上し，手根管症候群の発症が減少した[3]ことから，β2ミクログロブリン除去能の優れた血液浄化器を用いた血液透析やオンライン血液透析濾過は透析アミロイドーシスの発症を減少させた可能性がある．

以上から，透析アミロイドーシスの診断に血中β2ミクログロブリン測定は推奨されないが，β2ミクログロブリンの除去率を評価し，管理することは透析アミロイドーシスの発症予防のため有用である可能性があり，推奨する．

文献

1. Busch M, Schwenzky A, et al. Advanced glycation end products and beta(2)-microglobulin as predictors of carpal tunnel syndrome in hemodialysis patients. Blood Purif 2012；34：3–9.
2. Hoshino J, Yamagata K, et al. Carpal tunnel surgery as proxy for dialysis-related amyloidosis：results from the Japanese society for dialysis therapy. Am J Nephrol 2014；39：449–458.
3. Hoshino J, Yamagata K, 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；3：595–602.

CQ5-6

【疫学・病態・診断】

Aβ2M（透析）アミロイドーシスのスクリーニングに骨関節X線撮影は推奨されるか？

ステートメント

◎Aβ2M（透析）アミロイドーシスの主要な臨床所見である透析脊椎症およびアミロイド関節症は骨関節X線撮影により診断可能で，X線撮影によるスクリーニングにより透析アミロイドーシスを診断できる可能性がある．また，変形関節症，関節リウマチなど除外すべき疾患を鑑別するためにも骨関節X線撮影を推奨する．

［推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：C］

解説

透析アミロイドーシスの診断基準[1,2]では，臨床的所見の主要症状として①多関節痛，②手根管症候群，③弾発指，④透析脊柱症（破壊性脊椎関節症，脊柱管狭窄症），⑤骨嚢胞，副症状として⑥骨折，また除外診断として①変形関節症，関節リウマチ，化膿性関節炎，痛風，偽痛風，②変形性脊椎症，化膿性脊椎炎など，があげられている．透析脊椎症ではX線撮影で椎体前上角または下角の骨びらん，骨嚢胞，椎間板腔の狭小化，消失を認める．アミロイド関節症では骨びらんや骨嚢胞，関節裂隙の狭小化，消失を認める．いずれも特異的な所見ではないが，除外すべき疾患を含めて，それぞれが特徴的な所見を示すため，骨関節X線撮影は透析アミロイドーシスの診断に必要である．

1980年代に，Fenvesら[3]は手根管症候群を発症し組織学的に証明された透析アミロイドーシス患者の7例中6例にX線撮影で骨嚢胞を認めること，Bardinら[4]は18例中9例に骨嚢胞を認めること報告している．Munoz-Gomezら[5]は組織学的に証明された透析アミロイドーシス患者の15例中13例に手根管症候群を認め，X線撮影で骨嚢胞を肩関節10例，手首9例，指4例，膝関節6例，股関節4例に認めたと報告している．

臨床所見の相関としては，Sargentら[6]は他の要因を除外したX線撮影での骨嚢胞12例中8例に手根管症候群を認めるのに対して，骨嚢胞のない46例中3例のみに手根管症候群を認めると報告している．Maruyama[7]らは，X線撮影で診断した破壊性脊椎関節症の患者では，63%に骨嚢胞，54.8%に手根管症候群を認め，破壊性脊椎関節症のない患者では33.9%に骨嚢胞，14.6%に手根管症候群を認めたと報告している．

近年ではNishiら[8]はアンケート方式による全国横断調査で透析アミロイドーシス82例を検討し，手根管症候群73.2%，弾発指32.9%，脊柱管狭窄症30.5%，破壊性脊椎関節症18.3%，骨嚢胞9.8%と報告している．また，透析開始後10年で手根管症候群，弾発指のおおよそ半数が発症し，手根管症候群を患った患者のうち骨嚢胞，破壊性脊椎関節症を伴っていたのはそれぞれ13%，15%と報告している．一方，Tagamiら[9]は手根管症候群のある16例（8%）を含む血液透析患者199例に骨関節X線でスクリーニングを行い，10.6%で破壊性脊椎関節症，11.1%で骨嚢胞を含むアミロド関節症を認めたと報告している．同様に，Nishiら[1]も16例の透析アミロイドーシスを含む透析患者60例に骨関節X線でスクリーニングを行い，手根管症候群23.3%，弾発指21.7%，骨嚢胞10.0%，透析脊椎症18.3%，多関節痛48.3%と報告している．

以上より，組織学的に診断された透析アミロイドーシス患者の50%～100%に骨嚢胞を認め，X線撮

影で骨嚢胞，破壊性脊椎関節症を認める患者に手根管症候群が多いことが報告されている．また，アンケート方式による全国横断調査と比較して，骨関節 X 線でスクリーニングを行った研究では，手根管症候群に対する骨嚢胞，透析脊柱症（破壊性脊椎関節症，脊柱管狭窄症），の有病率が相対的に高く報告されている．骨嚢胞，透析脊柱症は透析アミロイドーシスの主要症状であり，骨関節 X 線撮影がスクリーニング検査として有用な可能性がある．

◉文献

1. 西　慎一，他．Aβ2M アミロイドーシス診断基準と炎症反応．pp.107–108，厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服事業「アミロイドーシスに関する調査研究　平成 22 年度　総括・分担研究報告書」（研究代表者 山田正仁）．平成 23（2011）．
2. Nishi S, Yamamoto S, et al. The features of bone articular lesions in dialysis-related amyloidosis（DRA）and criteria or the clinical diagnosis of DRA. Renal Replacement Therapy 2019；5：Article number：10
3. Fenves AZ, Emmett M, et al. Carpal tunnel syndrome with cystic bone lesions secondary to amyloidosis in chronic hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 1986；7：130–134.
4. Bardin T, Kuntz D, et al. Synovial amyloidosis in patients undergoing long-term hemodialysis. Arthritis Rheum 1985；28：1052–1058.
5. Muñoz-Gómez J, Gómez-Pérez R, et al. Clinical picture of the amyloid arthropathy in patients with chronic renal failure maintained on haemodialysis using cellulose membranes. Ann Rheum Dis 1987；46：573–579.
6. Sargent MA, Fleming SJ, et al. Bone cysts and haemodialysis-related amyloidosis. Clin Radiol 1989；40：277–281.
7. Hiroki Maruyama H, Gejyo F, et al. Clinical studies of destructive spondyloarthropathy in long-term hemodialysis patients. Nephron 1992；61：37–44.
8. Nishi S, Hoshino J, et al. Multicentre cross-sectional study for bone-articular lesions associated with dialysis related amyloidosis in Japan. Nephrology（Carlton）2018；23：640–645.
9. Tagami A, Tomita M, et al. Epidemiological survey and risk factor analysis of dialysis-related amyloidosis including destructive spondyloarthropathy, dialysis amyloid arthropathy, and carpal tunnel syndrome. J Bone Miner Metab 2020；38：78–85.

CQ5-7

【治療・予防】

Aβ2M（透析）アミロイドーシスの発症予防に血液濾過透析（HDF）は推奨されるか？

ステートメント

◎血液濾過透析（HDF）による Aβ2M（透析）アミロイドーシス発症予防を評価項目とした前向き RCT は検討されていない．少数ながら high flux 膜を用いた HDF で発症が少ない，β2 ミクログロブリンのクリアランスが高い患者で発症が少ないとする観察研究が存在するため，HDF の施行を弱く推奨する．

［推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：D］

◉解説

Aβ2M（透析）アミロイドーシスは長期間の透析後に発症するが，off-line および on-line 血液濾過透析（HDF）による透析アミロイドーシスの発症予防を評価項目とした前向き RCT は報告されていない．透析アミロイドーシスの前駆蛋白は β2 ミクログロブリンであり，観察研究では，β2 ミクログロブ

リンクリアランスが高い症例に粗罹患率，調整オッズ比が低いことが報告されている[1]．前向き RCT の systematic review としては，2014 年に Wang ら[2]が血液濾過（HF），HDF を血液透析（HD）と比較した 16 試験，3220 人を比較して HF，HDF は全死亡（RR 0.83，95%CL 0.65，1.05）は有意に改善しなかったが，透析前の血中 β2 ミクログロブリン値（−5.95 mg/dL，95%CL −10.27，−1.64）を低下させたと報告している．また，同じく 2014 年に Nistor ら[3]は，HF，HDF，アセテートフリーバイオフィルトレーション（AFB）を HD と比較した 40 試験，3483 人を比較して convective dialysis は全死亡（RR 0.87，95%CL 0.72，1.05）は改善しないものの，心血管死亡（RR 0.75，95%CL 0.61，0.92）と透析前の血中 β2 ミクログロブリン値（−5.55 mg/dL，95%CL −9.11，−1.98）を低下させたと報告している．on-line HDF と high flux 膜を用いた HD の前向き RCT では Maduell らは[4]全死亡（RR 0.70，95%CL 0.53，0.92）を改善し，透析前の血中 β2 ミクログロブリン値の経時的な上昇を抑制したと報告している．一方で，Ok らは[5]無イベント生存率（77.6% vs 74.8%），透析前の血中 β2 ミクログロブリン値の経時的な変化（−0.67 ± 9.5 vs −0.59 ± 9.02 mg/dL）に差を認めなかったと報告している．

観察研究としては，Koda[6]らは，1997 年に単施設，27 年間，819 例で，セルロース膜を用いた HD（571 例）と high flux 膜を用いた血液浄化（convective dialysis 28 例，HD 220 例）を比較し，high flux 膜を用いた患者で総死亡（RR 0.61），手根管症候群を指標とした透析アミロイドーシスの発症（RR 0.50）が低下したと報告している．Nakai[7]らは，1998–1999 年の日本透析医学会の統計調査から 1,196 名を対象に，low flux 膜による HD に対して，high flux 膜による HD（RR 0.49），off-line HDF（RR 0.12），on-line HDF（RR 0.01）で透析アミロイドーシス発症の相対リスクが低下であったと報告している．近年では，Hoshino[1]らが 2010–2011 年の日本透析医学会の統計調査から初回の手根管症候群手術を指標に，β2 ミクログロブリンクリアランス 60–70%に対して，70–80%で透析アミロイドーシス発症が少ない（OR 0.34，95%CL 0.13，0.90）と報告している．一方で，HDF 施行者に発症者が多い（OR 1.43，95%CL 1.03，1.97）が，透析施行期間の長期化に伴い HDF が選択（＜5 年 2.8%，＞30 年 21.1%）されていることも報告している．

以上より，血液濾過透析（HDF）による Aβ2M（透析）アミロイドーシス発症予防を評価項目とした前向き RCT は検討されていない．少数ながら high flux 膜を用いた HDF で発症が少ない，β2 ミクログロブリンのクリアランスが高い患者で発症が少ないとする観察研究が存在するため，HDF の施行を弱く推奨する．

◉文献

1. Hoshino J, Yamagata K, et al. Carpal tunnel surgery as proxy for dialysis-related amyloidosis：results from the Japanese society for dialysis therapy. Am J Nephrol 2014；39：449–458.
2. Wang AY, Ninomiya T, et al. Effect of hemodiafiltration or hemofiltration compared with hemodialysis on mortality and cardiovascular disease in chronic kidney failure：a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Am J Kidney Dis 2014；63：968–978.
3. Nistor I, Palmer SC, et al. Convective versus diffusive dialysis therapies for chronic kidney failure：an updated systematic review of randomized controlled trials. Am J Kidney Dis 2014；63：954–967.
4. Maduell F, Moreso F, et al. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 2013；24：487–497.
5. Ok E, Gulay Asci G, et al. Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration（OL-HDF）compared with high-flux dialysis：results from the Turkish OL-HDF Study. Nephrol Dial Transplant 2013；28：192–202.
6. Koda Y, Nishi S, et al. Switch from conventional to high-flux membrane reduces the risk of carpal tunnel syndrome and mortality of hemodialysis patients. Kidney Int 1997；52：1096–1101.
7. Nakai S, Iseki K, et al. Outcomes of hemodiafiltration based on Japanese dialysis patient registry. Am J Kidney Dis 2001；38：S212–6.

CQ5-8

【治療・予防】

Aβ2M（透析）アミロイドーシスの治療に β2 ミクログロブリン吸着カラムは推奨されるか？

ステートメント

◎ β2 ミクログロブリン吸着カラムは血液透析患者の β2 ミクログロブリン除去効率を向上させ Aβ2M（透析）アミロイドーシス進展の抑制と身体症状の軽快が期待されるため使用を推奨する．

［推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：B］

解説

Aβ2M（透析）アミロイドーシスに対する血液浄化療法として，β2 ミクログロブリン吸着カラムが本邦を中心に使用されている．β2 ミクログロブリン吸着カラムは，血液透析用ダイアライザーと直列に接続して使用する直接血液還流であり，血中 β2 ミクログロブリンを選択的に吸着し，除去効率を向上する．現在の β2 ミクログロブリン吸着カラムの使用適応基準は①手術または生検により，β2 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，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，のいずれの条件も満たすこととされている．1 年間を限度に使用できるが，②および③の要件を確認した場合，さらに 1 年間を限度に使用でき，3 度目以降も同様に評価し使用継続することができる．現在，ヘキサデシルキ固定セルロースビーズ（hexadecyl-immobilized cellulose beads：HICB），またはポリメチルメタクリレート（polymethyl methacrylate：PMMA）からなる 2 種類の β2 ミクログロブリン吸着カラムが使用可能である．システマティックレビューの結果，一次スクリーニングで 45 編がヒットし，そのうち，HICB カラムに関する論文 9 編を採用した．そのなかでランダム化比較試験は 1 編，対象のある縦断研究は 2 編，そして 6 編は対象のない研究で，いずれも少ないサンプル数で実施された．HICB カラムは β2 ミクログロブリン除去[1–7]，ADL[3–6,8,9]，つまみ力[4,6]，関節痛[2–6,8,9]，夜間覚醒[3,4]，骨嚢胞の大きさ[8]，神経伝導検査[4]，QOL スコアの低下抑制[10]などの改善効果を認めた．HICB は β2 ミクログロブリンだけでなく，多彩な蛋白質を吸着しており，その一部は Aβ2M アミロイド線維形成反応に作用することが示されている[7]．HICB カラムには，充填容量が 350 mL，250 mL，150 mL の 3 タイプがある．β2 ミクログロブリン吸着カラムの使用は血圧低下を生じることがあり，β2 ミクログロブリン除去量と副作用を考慮してカラムのサイズを決定する．

PMMA カラムには，充填容量が 75 mL，145 mL の 2 タイプがある．PMMA カラムは 2022 年から使用でき，まだ治療効果に関する報告はない．PMMA 膜を用いたオンライン血液透析濾過は β2 ミクログロブリンだけでなく α1 ミクログロブリンも吸着除去することが示されており，PMMA カラムも同様な効果が期待される．

文献

1. Gejyo F, Homma N, et al. A new therapeutic approach to dialysis amyloidosis：intensive removal of beta 2-microglobulin with adsorbent column. Artif Organs 1993；17：240–243.
2. Nakazawa R, Azuma N, et al. A new treatment for dialysis-related amyloidosis with beta 2-microglobulin adsorbent column. Artif Organs 1993；16：823–829.
3. Gejyo F, Teramura T, et al. Long-term clinical evaluation of an adsorbent column（BM-01）of direct

hemoperfusion type for beta 2-microglobulin on the treatment of dialysis-related amyloidosis. Artif Organs 1995；19：1222-1226.
4. Abe T, Uchita K, et al. Effect of beta(2)-microglobulin adsorption column on dialysis-related amyloidosis. Kidney Int 2003；64：1522-1528.
5. Gejyo F, Kawaguchi Y, et al. Arresting dialysis-related amyloidosis：a prospective multicenter controlled trial of direct hemoperfusion with a beta2-microglobulin adsorption column. Artif Organs 2004；28：371-380.
6. Yamamoto Y, Hirawa N, et al. Long-term efficacy and safety of the small-sized beta2-microglobulin adsorption column for dialysis-related amyloidosis. Ther Apher Dial 2011；15：466-474.
7. Yamamoto S, Yamamoto K, et al. Mass spectrometry-based proteomic analysis of proteins adsorbed by hexadecyl-immobilized cellulose bead column for the treatment of dialysis-related amyloidosis. Amyloid 2024；31：105-115.
8. Kuragano T, Inoue T, et al. Effectiveness of beta(2)-microglobulin adsorption column in treating dialysis-related amyloidosis：a multicenter study. Blood Purif 2011；32：317-322.
9. Gejyo F, Amano I, et al. Survey of the effects of a column for adsorption of beta2-microglobulin in patients with dialysis-related amyloidosis in Japan. Ther Apher Dial 2013；17：40-47.
10. Tsuruya K, Arima H, et al. Association of dialysis-related amyloidosis with lower quality of life in patients undergoing hemodialysis for more than 10 years：The Kyushu Dialysis-Related Amyloidosis Study. PLoS One 2021；16：e0256421.

CQ5-9

【治療・予防】

Aβ2M（透析）アミロイドーシスの手根管症候群の手術適応はどのように決定するのか？

ステートメント

◎透析患者の手根管症候群は手術後もアミロイド線維の沈着が持続するため，再発のリスクが高い．そのため，複数回の手術が必要になる可能性を想定し，しびれのみの初期症状の段階ではなく，疼痛等の症状が進行してから手術を考慮する．

［推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：C］

解説

手根管症候群は横手根靱帯（屈筋支帯）が肥厚し正中神経を圧迫することにより発症する．症状は親指から薬指のしびれで，症状が進行すると指の疼痛になる．

腎機能が正常の場合，横手根靱帯の肥厚の原因は腱鞘炎であるが，透析患者ではその原因はアミロイド線維の沈着であり症状の軽快は期待できない．

手根管開放術は手掌の皮膚を切開し直視下に横手根靱帯を切開する観血的手根管開放術と内視鏡手術に大別できる．内視鏡手術は Okutsu らの考案した one portal 法[1]と Chow の考案した two portal 法[2]がある．

透析患者の手根管開放術後の再発は森田の報告では one portal 法の内視鏡手術で 3.9%（平均再発期間 6.41 年）であった[3]．平地らによれば 8 年の観察期間で観血的手術の術後再発は 25%であった[4]．一方，同じ森田の報告では非透析患者の再発はみられなかった[3]．どのような手術法でも透析患者の場合，手根管症候群の再発の可能性を考えた上で手術適応を決める必要がある．

また一方，透析療法の進歩により Aβ2M（透析）アミロイドーシスの進行は以前に比べ緩徐になっ

ている．透析アミロイドーシスの進行予防のために開発された β2 ミクログロブリンカラム（リクセル®）の有効性も報告されている[5]．

以上より，透析患者の手根管症候群の手術適応は非透析患者より慎重に決定するべきであり，手指の疼痛等の症状の進行を確認してから手術を考慮する．

◉文献

1. Okutsu I, Ninomiya S, et al. Endoscopic management of carpal tunnel syndrome. Arthroscopy 1989；5：11–18.
2. Chow JCY. Endoscopic release of the carpal ligament：A new technique for carpal tunnel syndrome. Arthroscopy 1989；5：19–24.
3. 森田弘之．内視鏡下手根管開放術 1,189 手の治療成績．腎と透析 2010；68 別冊腎不全外科 2010：85–86.
4. 平地一彦，三浪明男，他．血液透析患者 50 例における手根管症候群の発症頻度と治療成績に関する長期経過．日本手の外科学会雑誌 1997；14：670–673.
5. Gejyo F, Amano I, et al. Survey of the effect a column for adsorption of β_2-macroglobulin in patients with dialysis-related amyloidosis in Japan. Ther Apher Dial 2013；17：40–47.

CQ5-10

【治療・予防】

Aβ2M（透析）アミロイドーシスの破壊性脊椎関節症の手術適応はどのように決定するのか？

ステートメント

◎破壊性脊椎関節症に対する手術適応は，現在あるいは将来的に生じる患者の臨床症状や理学的所見によって決定されるべきであり，X 線上の破壊性脊椎関節症の進行程度により手術適応は決定されない．頸椎症性脊髄症を呈している場合や腰部脊柱管狭窄により著明な間欠性跛行を生じている場合は手術治療を考慮する．近年，脊椎手術では内視鏡治療が進歩，普及してきており，透析患者にも行われている．内視鏡下の腰椎除圧術は最小侵襲で行うことが可能であり，将来の脊椎不安定性を防げる可能性がある．また血液透析患者への脊椎手術は非透析患者に比べて再手術率が非常に高いため，手術によって期待される利益，不利益を慎重に評価すべきであり，患者への丁寧なインフォームドコンセントも必要となる．

［推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：C］

◉解説

長期血液透析患者に生じる脊椎病変のひとつに破壊性脊椎関節症がある．X 線上，椎体縁の骨棘形成を認めずに椎間腔の狭小化を呈することを特徴とする．血液透析患者に生じる脊椎症変化は破壊性脊椎関節症が有名だが，その他にも脊椎椎体，椎体間関節，椎間板，黄色靱帯へのアミロイド沈着を伴う透析アミロイドーシスにより多彩な脊椎変化を生じる[1]．第二頸椎歯突起周囲にアミロイドが沈着することにより脊柱管狭窄を生じ，歯突起骨折を生じることがある[2]．X 線上は変化が乏しくても深刻な脊柱管狭窄を呈する場合もある．また患者が高齢になれば非透析患者にも生じる変形性脊椎症，腰椎椎間板ヘルニアや腰部脊柱管狭窄症を合併し，それぞれに対する治療を考慮する．

患者の ADL が麻痺や神経痛により著しく制限され，保存治療に抵抗した場合，全身状態を鑑みて手

術治療が検討される．手術治療は，狭くなった脊柱管の除圧術と，破壊性脊椎関節症により不安定化した脊柱の固定術を組み合わせる．頸椎病変に伴う脊髄症や腰椎病変に伴う間欠性跛行などは脊椎除圧術により症状の改善が見込める．破壊性脊椎関節症により脊柱の不安定性を認める，あるいは予想される場合は脊椎固定術の追加を考慮しなければならない．しかし，血液透析患者ではこの判断が非常に困難となる[3]．特に腰椎では除圧術のみを行うと，将来的に不安定性を生じ，再手術を考慮しなければならない場合がある．除圧固定術を行っても，隣接椎間に不安定性を生じ再手術を考慮しなければならない場合がある[4]．透析患者の場合，手術適応を判断するためには全身状態の慎重な評価が必要となる．近年，脊椎手術では内視鏡治療が進歩，普及してきており，透析患者にも行われている．透析患者脊椎手術では，術後に非血液透析患者では生じ得ないような隣接椎間への破壊性脊椎症の進行を認めることがあり，内視鏡手術によりこの進行を防ぐことができるのかどうかに関しては，今後も検討が必要である．長期血液透析患者では全身状態が悪い症例が多く，必要最低限の手術計画が求められる．

血液透析患者における脊椎手術に関するエビデンスは構築が困難である．海外では積極的に腎移植が行われており，透析年数 20 年超の患者に対する脊椎手術の報告は非常に少ない[5]．また本邦においても長期血液透析患者に対する手術は合併症が多く敬遠される傾向にあり，まとまった症例数を対象とした報告は少ない．破壊性脊椎関節症の手術適応ガイドライン作製のためには，多施設による前向き研究が求められる．

◉文献

1. Hayami N, Hoshino J, et al. Destructive spondyloarthropathy in patients on long-term peritoneal dialysis or hemodialysis. Ther Apher Dial 2015；19：393-398.
2. 喜多島出．血液透析患者の運動器障害に対する手術治療：当院における整形外科手術症例の検討．日本骨粗鬆症学会雑誌 2021；7：402-407.
3. 弘田裕．破壊性脊椎症（DSA）に対する手術療法―第 51 回日本透析医学会ワークショップより―．日本透析医学会雑誌 2007；40：239-240.
4. Hatano M, Anno M, et al. A novel grading system of destructive lumbar spondyloarthropathy based on evaluation of the facet joints. Spine（Phila Pa 1976）2022；47：1227-1233.
5. 片山良仁，佐藤公治，他．透析脊椎症の手術治療 10 年間 306 手術の結果．整形外科 2013；64：1347-1350.