

透析歴10年以上の透析患者における透析アミロイド症とQOL低下の関連性

～九州透析アミロイド症研究～

鶴屋和彦¹⁾, 有馬久富²⁾, 井関邦敏³⁾, 平方秀樹⁴⁾
九州透析アミロイド症研究会*

- 1) 奈良県立医科大学腎臓内科学
- 2) 福岡大学医学部衛生・公衆衛生学
- 3) 名嘉村クリニック臨床研究支援センター
- 4) 福岡腎臓内科クリニック

I. はじめに

透析アミロイド症 (DRA) は、長期間の透析療法を受けている患者の重大かつ重要な問題の1つである。しかし、DRAの合併が患者の生活の質 (QOL) 悪化の独立した関連因子であるかどうかは不明である。今回、横断的および縦断的研究デザイン (2年間フォローアップ) を用いて、DRAとQOLとの関連性を調べるために、多施設前向きコホート研究を行った¹⁾。

II. 背景と目的

DRAは、1975年にWarrenとOtienoにより初めて報告され²⁾、長期の透析患者に手根管症候群が高頻度に発症することが報告された。1985年に下条ら³⁾は、 β_2 ミクログロブリン (β_2 MG) の沈着によってDRAが発症することを明らかにした。DRAの患者では、主に整形外科的合併症によりADLやQOLが低下すると言われている^{4), 5)}。しかし、明確な診断基準が存在していないことなどから正確な罹患率や実態については不明な点も多い。Chertowら⁶⁾が考案したdialysis-related amyloidosis questionnaire (DRAQ) を用いたDOPPS研究では、DRAQスコアの重症化とQOLの低下に関連があることが示さ

れている⁷⁾。

日本においてはDRAに関する2つのガイドラインが存在しており^{8), 9)}、診断と治療の重要性が強調されている。KDIGOのCKD-MBDガイドラインにはDRAの骨病変について記載されていない¹⁰⁾が、2018年に開催されたKDIGO-CKD-MBD-Summit (東京) において、DRAが大腿骨頸部骨折のリスクに関連する可能性が議論されている¹¹⁾。大腿骨頸部骨折は予後の悪い合併症であるため¹²⁾、より早期からの治療介入が重要である。

日本における透析患者の全国調査として、DRA合併症の1つである手根管症候群についての実態調査が報告されている^{13), 14)}。過去からの繰り返し調査によって、近年では罹患率が下がる傾向にあることが示されており、透析治療の質の向上によると考えられている。このことはドイツのシングルセンターで検討した報告¹⁵⁾でも支持されている。DRAの経年的な合併頻度と透析膜の β_2 MG除去効率との関連性について検討した結果、ハイパフォーマンス膜 (HPM) でのDRA合併率は低く抑えられている。しかし、DRA合併を完全に抑制することは困難であり、今後、アジアなどで透析人口が増加することが予想されていることから、世界的にDRA患者が増加することが懸念される。

厚生労働省のアミロイドーシスに関する調査研究

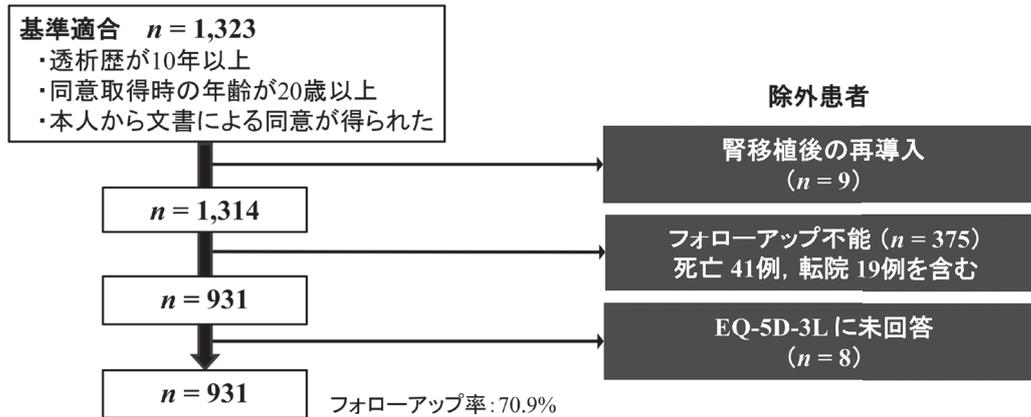


図1 患者フロー
EQ-5D-3L, 健康関連 QOL 尺度
(文献1より引用, 一部改変)

班による DRA に関する実態調査では、関節痛が歩行障害に関与している可能性が示されている⁶⁾。歩行障害はサルコペニアやフレイルの病態概念で示されているように、生命予後を悪化させる可能性がある^{16), 17)}。また、Hoshino ら¹⁸⁾ が考案したアミロイドスコアによると、スコアの重症化は SF-36 の physical functioning などとも関連したことが報告されている。

このような背景から、われわれは、厚生労働省のアミロイドーシスに関する調査研究班において標準化された DRA の診断基準と世界的に標準化されている QOL 評価システムである EQ-5D-3L を用いて、DRA と QOL の関連性について検討することを計画した。具体的には、九州、沖縄の 72 施設において、透析歴 10 年を超える透析患者 1314 例を対象としたコホート研究を実施した。厚生労働省のアミロイドーシスに関する調査研究班によって作成された DRA の臨床的診断基準で合併の有無を判断し、EQ-5D-3L で QOL 評価を実施した。さらに 2 年間のフォローアップを行い、DRA の合併（ベースラインで既に合併、フォローアップ期間中の新たな合併、非合併の 3 つの状態）と QOL との関連性について調査した。また、 β_2 MG 吸着カラム（リクセル[®]）の使用と経年的な QOL の変化との関連性について評価を行うことで、 β_2 MG 吸着カラムの QOL 維持や

改善に寄与する可能性についても検討した。

Ⅲ. 方法

1) 参加者

適合基準は、以下の通りとした。

- ・透析歴が 10 年以上の患者
- ・同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者
- ・本人から文書による同意が得られた患者

除外基準は、以下の通りとした。

- ・腎移植後の透析再導入患者
- ・アンケート調査（EQ-5D-3L）に答える能力がないと判断される患者
- ・その他、医師が不適格と判断した患者

横断研究は、2013 年 7 月から 1 年間の調査期間をかけて九州、沖縄で血液透析を行っている 72 施設において、透析歴 10 年以上の透析患者のうち研究参加に同意が得られた 1323 例を対象としたが、腎移植後に透析再導入となった 9 例を評価対象から除外したため、1314 例を対象に検討を行った（図 1）。縦断研究は、横断調査に参加した患者のうち、2 年後調査にも同意が得られた患者を対象とした。2 年後調査の時点で初回調査と同じ病院で治療を受けており、かつ EQ-5D-3L に回答した患者は 931 例であった。なお、同意取得後の死亡により調査不能にな

った患者は41例、同様に転院により調査ができなかった患者は19例であった(図1)¹⁾。

2) QOL 評価

QOLはEuroQOLで運営・管理されている健康関連QOL尺度のEQ-5D-3L健康状態ユーティリティースコア¹⁹⁾を用いて評価を行った。本スコアは、5項目[(1)移動の程度、(2)身の回りの管理、(3)ふだんの活動、(4)痛み/不快感、(5)不安/ふさぎ込み]の設問に対して3つの選択肢を回答することで35=243通りの健康状態に加え、「意識不明」、「死」を加えた245の健康状態をあらわせる。完全な健康を「1」、死亡を「0」とした間隔尺度上であらわされたスコアに変換でき、スコアが低いほどQOLが悪いことを示す²⁰⁾。QOL低下は、「2年後のスコア」-「ベースラインのスコア」(ΔEQ-5D-3Lスコア)がマイナスとなる場合のEQ-5D-3Lスコアの変化量と定義した。

3) DRA の診断

DRAに関する調査は、アミロイドーシス診療ガイドライン2010(厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業アミロイドーシスに関する調査研究班)の臨床診断基準に則り、以下の8つの状態[主要症状5つ:(1)-(5)、副症状3つ:(6)-(8)]の有無を確認し、主要症状が2つ以上該当する患者をDRAと診断した[(1)多関節痛、(2)手根管開放術の既往、(3)骨のう胞、(4)破壊性脊椎関節症、または頸椎靭帯の肥厚、(5)弾撥指、(6)大腿骨頸部骨折、(7)虚血性腸炎、(8)皮下腫瘤]。

4) 調査項目

カルテ閲覧により以下の調査を行った。患者背景(年齢、性別、透析歴、原疾患、心筋梗塞の既往、脳出血の既往、脳梗塞の既往、四肢切断の既往)、理学所見(身長、透析前体重、透析後体重、BMI)、血液データ[Kt/V、%クレアチニン(Cre)産生速度、蛋白異化率、高齢者栄養リスク指標(GNRI)、透析前β₂MG濃度、白血球数、血小板数、アルブミン、ヘモグロビン、フェリチン、トランスフェリン飽和度、血清鉄、C反応性蛋白、中性脂肪、総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール]、胸部X線(心胸郭比)、血圧(週はじめ

表1 登録時の患者背景(1314例)
(文献1より引用、一部改変)

項目	
年齢, 歳	64.7 ± 10.5
透析開始時の年齢, 歳	45.8 ± 13.0
男性, n (%)	715 (54%)
透析歴, 年	17 (13-24)
既往歴, n (%)	
心筋梗塞	79 (6%)
脳出血	61 (5%)
脳梗塞	154 (12%)
四肢切断	17 (1%)
身長, cm	159.0 ± 9.3
体重(透析前), kg	55.2 ± 11.1
体重(透析後), kg	52.9 ± 10.6
BMI, kg/m ²	21.7 ± 3.3
収縮期血圧(透析前), mmHg	145.4 ± 22.6
拡張期血圧(透析前), mmHg	75.7 ± 13.5
心胸郭比, %	50.6 ± 5.3
EQ-5D-3L 効用値	0.768 (0.649-1.000)
Kt/V	1.75 ± 0.46
%Cre産生速度, %	108.7 ± 33.4
蛋白異化率, g/kg/day	0.94 ± 0.20
GNRI	99.1 ± 10.1
透析前β ₂ MG, mg/L	28.8 ± 6.5
ヘモグロビン値, g/dL	10.9 ± 1.2
白血球数, /μL	5334 ± 1695
血小板数, × 10 ⁴ /μL	16.4 ± 5.6
血清アルブミン, g/dL	3.6 ± 0.4
フェリチン, ng/mL	51.8 (24.9-112.2)
トランスフェリン飽和度, %	23.9 ± 12.4
血清鉄, μg/dL	62.6 ± 28.3
C反応性蛋白, mg/dL	0.11 (0.05-0.32)
中性脂肪, mg/dL	91 (64-130)
総コレステロール, mg/dL	160 ± 35
LDLコレステロール, mg/dL	87 ± 26
HDLコレステロール, mg/dL	51 ± 16
透析方法, n (%)	
血液透析	1201 (91%)
血液透析濾過	110 (8%)
血液濾過	3 (0.2%)
透析時間, 時間	4.6 (0.6)
β ₂ MG吸着カラムの使用, n (%)	13.9 (1.8)
HPMの使用, n/N (%)	1200/1224 (98%)
超純水透析液の使用, n (%)	1207 (98%)
ESAの使用, n (%)	1101 (84%)
鉄剤の使用, n (%)	438 (33%)
ベンゾジアゼピン系薬剤の使用, n (%)	298 (23%)
抗うつ薬の使用, n (%)	25 (2%)

BMI, 体格指数; β₂MG, β₂ミクログロブリン
Cre, クレアチニン; ESA, 赤血球造血刺激因子
EQ-5D-3L, 健康関連QOL尺度; GNRI, 高齢者栄養リスク指数
HPM, ハイパフォーマンス膜; Kt/V, 標準化透析量

透析前血圧), 透析方法 [血液透析, 血液濾過, 血液透析濾過 (HDF) (希釈方法, 置換液量), β_2 MG 吸着カラムの併用, 透析膜, ヘモダイアフィルタ, 透析時間, 血液流量, 透析液清浄化 (エンドトキシン濃度, 細菌数), 薬剤投与 (赤血球造血刺激因子製剤, 鉄剤, ベンゾジアゼピン系薬剤, 抗うつ薬)].

また, 施設に関する調査として以下の項目を調べた. 医師 (内科, 外科), 看護師, 臨床工学技士, ケースワーカー, 栄養士の人数 (専従, 兼業の別), 透析患者の人数 (通院, 入院別の昼間透析, 夜間透析, 腹膜透析. および在宅透析), オンライン HDF 治療を開始した時期.

IV. 結果

ベースライン時, 患者 (1314 例) の平均年齢は 64.7 歳で, 透析歴の中央値は 17 年であった. β_2 MG は 28.8 mg/L で, 生命予後規定因子として日本透析医学会ガイドライン²¹⁾ で示されている 30.0 mg/L 未満を達成していた. 透析効率 Kt/V 1.75 で管理されていた. 他の検査値からは特筆すべき所見は認められなかった. EQ-5D-3L スコアは, 登録時 1314 例の中央値 (四分位範囲) は 0.768 (0.649-1.000) であった (表 1)¹⁾. DRA の有無での比較では, DRA のある 277 例は DRA のない 1037 例よりも有意に低かった (図 2)¹⁾.

追跡調査を実施することのできた対象者は 931 例 (平均年齢 63.5 歳) で, 横断調査実施時に既に DRA を発症していた患者群 (G1, 192 例), 縦断調査 (2 年間のフォローアップ) 中に新たに DRA を発症した患者群 (G2, 44 例), 観察期間中に DRA を発症しなかった患者群 (G3, 695 例) の 3 群に分けて, 追跡調査における EQ-5D-3L スコアの変化を検討した. G3 の透析歴 (15 年) は G1 (27 年), G2 (23 年) と比較して短かったが, 年齢, 性別, 心血管合併症の既往は 3 群間で同等であった (表 2)¹⁾.

QOL が低下した患者の頻度は, G3 (35%) と比較して G1 (45%, $P < 0.05$) および G2 (66%, $P < 0.01$) で有意に高かった (図 3)¹⁾. G1, G2, G3 の QOL 低下の多変量補正オッズ比 (95% 信頼区間) は, それぞれ 1.38 (0.93-2.05) と 3.47 (1.76-6.85), 1.00 (対照) であった. Δ EQ-5D-3L スコアは, G2 で G3 より有意に低かった (図 4)¹⁾.

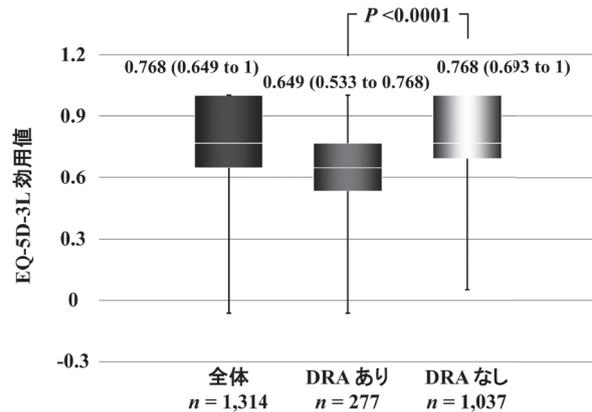


図 2 DRA の有無別に見た EQ-5D-3L 効用値 (箱ひげ図)
ボックス内の横線: 中央値
ボックス上下底: 四分位点
垂直線の上下端: 最高点と最低点
DRA, 透析関連アミロイド症; EQ-5D-3L, 健康関連 QOL 尺度 (文献 1 より引用, 一部改変)

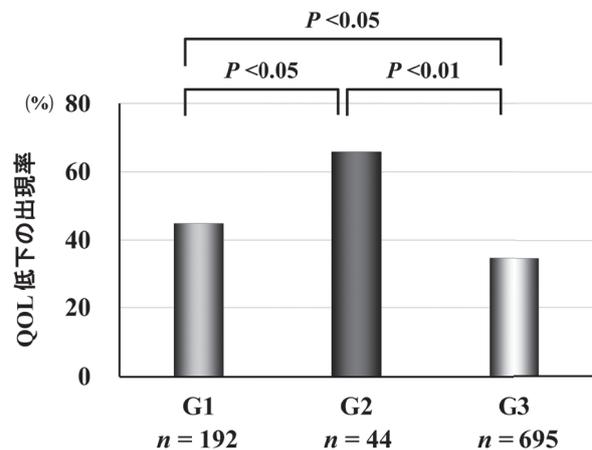


図 3 QOL 低下の出現率 (文献 1 より作図)

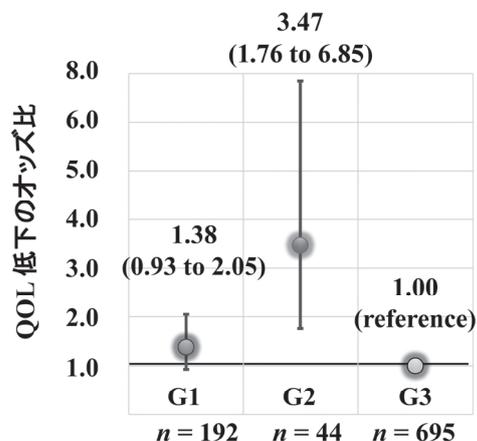


図 4 QOL 低下のオッズ比
エラーバー: 95% 信頼区間 (文献 1 より作図)

表2 登録時および2年後のDRAの状態では3群に分けたときの患者背景 (931例)
(文献1より引用, 一部改変)

	G1 (n=192)	G2 (n=44)	G3 (n=695)	P値 (ANOVA)
年齢, 歳	64.7 ± 8.4	63.7 ± 10.5	63.2 ± 10.6	0.33
透析開始時の年齢, 歳	38.5 ± 11.2	40.9 ± 12.4	46.3 ± 12.5	<0.0001
男性, n (%)	93 (48%)	21 (48%)	394 (57%)	0.082
糖尿病性腎臓病, n (%)	8 (4%)	3 (7%)	78 (11%)	0.011
透析歴, 年	27 (21-32)	23 (17-28)	15 (12-20)	<0.0001
既往歴, n (%)				
心筋梗塞	16 (8%)	2 (5%)	33 (5%)	0.151
脳出血	8 (4%)	3 (7%)	22 (3%)	0.391
脳梗塞	18 (9%)	5 (11%)	65 (9%)	0.909
四肢切断	0 (0%)	0 (0%)	6 (1%)	-
身長, cm	157.6 ± 9.0	157.9 ± 9.2	160.1 ± 9.0	0.002
体重 (透析前), kg	54.1 ± 10.4	53.5 ± 11.1	56.4 ± 10.9	0.005
体重 (透析後), kg	51.9 ± 10.1	51.3 ± 11.0	54.0 ± 10.5	0.011
BMI (透析前), kg/m ²	21.6 ± 2.9	21.3 ± 3.3	21.9 ± 3.2	0.178
収縮期血圧 (透析前), mmHg	142.0 ± 21.4	136.2 ± 21.3	146.3 ± 22.3	0.004
拡張期血圧 (透析前), mmHg	73.4 ± 12.7	72.7 ± 13.1	77.0 ± 13.4	0.002
心胸郭比, %	50.9 ± 4.8	50.0 ± 4.0	50.1 ± 5.2	0.09
EQ-5D-3L 効用値	0.693 (0.587-0.768)	0.768 (0.596-1.00)	0.786 (0.705-1.00)	<0.0001
Kt/V	1.74 ± 0.38	1.80 ± 0.37	1.79 ± 0.49	0.735
%Cre 産生速度, %	95.7 ± 34	106.1 ± 35.2	114.9 ± 33.4	<0.0001
蛋白異化率, g/kg/day	0.96 ± 0.20	0.94 ± 0.17	0.95 ± 0.21	0.696
GNRI	95.2 ± 7.8	94.1 ± 8.7	96.8 ± 7.9	0.006
透析前β ₂ MG, mg/L	27.0 ± 9.4	27.3 ± 4.5	29.3 ± 5.9	<0.0001
ヘモグロビン値, g/dL	10.9 ± 1.2	10.8 ± 1.0	11.0 ± 1.1	0.661
白血球数, /μL	5346 ± 1690	5323 ± 1787	5326 ± 1633	0.981
血小板数, × 10 ⁴ /μL	16.2 ± 5.6	16.5 ± 5.1	16.8 ± 5.5	0.289
血清アルブミン, g/dL	3.6 ± 0.3	3.6 ± 0.4	3.7 ± 0.3	0.014
フェリチン, ng/mL	56.6 (22.0-124.8)	63.4 (29.9-180.2)	46.8 (23.0-98.0)	0.101
トランスフェリン飽和度, %	21.9 ± 10.4	25.4 ± 15.9	24.1 ± 13.1	0.261
血清鉄, μg/dL	59.5 ± 28.6	72.4 ± 37.9	63.9 ± 27.4	0.016
C反応性蛋白, mg/dL	0.14 (0.06-0.40)	0.14 (0.06-0.34)	0.1 (0.05-0.25)	0.009
中性脂肪, mg/dL	97 (70-133)	93 (69-122)	91 (65-133)	0.678
総コレステロール, mg/dL	163 ± 34	165 ± 32	162 ± 35	0.884
LDLコレステロール, mg/dL	87 ± 27	92 ± 21	89 ± 26	0.55
HDLコレステロール, mg/dL	52 ± 17	54 ± 17	51 ± 16	0.855
透析方法, n (%)				
血液透析	166 (86%)	43 (98%)	656 (94%)	0.002
血液透析濾過	26 (14%)	1 (2%)	38 (5%)	
血液濾過	0 (0%)	0 (0%)	1 (0%)	
透析時間, 時間	4.7 (0.6)	4.6 (0.6)	4.7 (0.6)	0.269
β ₂ MG吸着カラムの使用, n (%)	45 (23%)	4 (9%)	4 (1%)	<0.001
HPMの使用, n/N (%)	162/166 (98%)	43/43 (100%)	645/656 (98%)	0.544
超純水透析液の使用, n (%)	169 (88%)	41 (93%)	631 (91%)	0.423
ESAの使用, n (%)	159 (83%)	32 (73%)	581 (84%)	0.178
鉄剤の使用, n (%)	69 (36%)	12 (27%)	210 (30%)	0.268
ベンゾジアゼピン系薬剤の使用, n (%)	41 (21%)	5 (11%)	151 (22%)	0.263
抗うつ薬の使用, n (%)	3 (2%)	2 (5%)	13 (2%)	0.420

G1: 登録時DRAあり, 2年後DRAあり; G2: 登録時DRAなし, 2年後DRAあり; G3: 登録時DRAなし, 2年後DRAなし
ANOVA, 分散分析; BMI, 体格指数; β₂MG, β₂ミクログロブリン; Cre, クレアチニン
ESA, 赤血球造血刺激因子製剤; EQ-5D-3L, 健康関連QOL尺度; DRA, 透析関連アミロイド症
GNRI, 高齢者栄養リスク指数; HPM, ハイパフォーマンス膜; Kt/V, 標準化透析量

表3 β_2 MG 吸着カラム治療の有無と EQ-5D-3L 効用値の変化の比較 (187 例)
 β_2 MG 吸着カラム使用あり 44 例, β_2 MG 吸着カラム使用なし 143 例
 (文献 1 より引用, 一部改変)

	平均変化量 (95% 信頼区間)	差 (95% 信頼区間)	P
無調整			
β_2 MG 吸着カラム使用あり	0.01 (-0.04 to 0.06)	0.05 (-0.01 to 0.11)	0.088
β_2 MG 吸着カラム使用なし	-0.04 (-0.07 to -0.01)	Reference	
多変量調整 (モデル 1)			
β_2 MG 吸着カラム使用あり	0.01 (-0.01 to 0.12)	0.07 (0.00 to 0.14)	0.062
β_2 MG 吸着カラム使用なし	-0.06 (-0.16 to 0.05)	Reference	
多変量調整 (モデル 2)			
β_2 MG 吸着カラム使用あり	0.09 (-0.07 to 0.26)	0.07 (0.00 to 0.14)	0.064
β_2 MG 吸着カラム使用なし	0.02 (-0.13 to 0.18)	Reference	
多変量調整 (モデル 3)			
β_2 MG 吸着カラム使用あり	-0.05 (-0.19 to 0.08)	0.08 (0.01 to 0.15)	0.017
β_2 MG 吸着カラム使用なし	-0.14 (-0.26 to -0.01)	Reference	

モデル 1: 年齢, 透析開始時の年齢, 性, 原疾患 (糖尿病性腎症の有無), 透析歴, 心筋梗塞, 脳梗塞, 脳出血, 四肢切断の既往, BMI, Kt/V, GNRI, ヘモグロビン, C 反応性蛋白, ベンゾジアゼピン系薬剤の使用で調整
 モデル 2: モデル 1 に, 観察期間中に新規発生した心筋梗塞, 脳梗塞, 脳出血の有無を加えて調整
 モデル 3: モデル 2 から Kt/V と C 反応性蛋白を除外して調整
 BMI, 体格指数; β_2 MG, β_2 ミクログロブリン; EQ-5D-3L, 健康関連 QOL 尺度; GNRI, 高齢者栄養リスク指数

横断調査実施時に既に DRA を発症していた患者群 (G1) の中で, β_2 MG 吸着カラムを 2 年間 (フォローアップ期間中) 使い続けた患者は 44 例であったのに対し, β_2 MG 吸着カラムを使わなかった患者は 143 例であった。 β_2 MG 吸着カラムを使わなかった患者群を対照 (1.00) とした場合, β_2 MG 吸着カラムを使用した患者群で QOL が低下するオッズ比 (95% 信頼区間) は 0.61 (0.28-1.31) と低下傾向にあった。 また, Δ EQ-5D-3L スコア (95% 信頼区間) は, β_2 MG 吸着カラムを使わなかった患者群を対照 (0.0) とした場合, β_2 MG 吸着カラムを使用した患者群では 0.08 (0.01-0.15) と有意に改善していた (表 3)¹⁾。

V. 考察

本研究でわれわれは, 透析歴 10 年を超える 1314 例の患者を対象に DRA 合併と QOL 低下との関連性について横断的および縦断的に検討し, 横断研究で DRA 合併と低 QOL の有意な相関関係を, また縦断研究では, DRA 新規発症と QOL 低下の有意な相関および β_2 MG 吸着カラム使用群で高 QOL であったことを示した。

これまでに透析患者の QOL を EQ-5D-3L の効用値で評価した報告が散見されており, 日本の単施設における CKD ステージ G5 の効用値は 0.798 と報告²²⁾されているが, 2012 年のシステムティックレビュー²³⁾をみると, 透析患者の効用値は 0.44-0.71 と広く分布している。 今回の臨床研究では, 透析歴 10 年以上の患者を対象とした臨床的 DRA の診断有無別に EQ-5D-3L 効用値を検討しており, 透析患者の背景や治療法と効用値の関連を横断的, 縦断的に検討した最初の報告である。 横断調査における効用値の分布は二峰性を示し, 全く問題のない患者 (効用値 1.000) もかなりの人数に認められた。 臨床的 DRA の診断の有無で効用値に有意差がみられ (0.649 vs. 0.768), 臨床的 DRA を合併している患者では QOL が低いことが示された。

DRA の主要症状の合併状態と治療法と QOL との関連性について検討した。 DRA 合併の主要症状のうち, 多関節痛の罹患頻度が最も高かったが, 多関節痛の有無と効用値との関連性については, 今回の検討では明らかにできなかった。 厚生労働省のアミロイドーシスに関する調査研究班による透析アミロイドーシスの実態調査によると, 歩行障害に関節痛が有意に関連していることが多変量解析によって明ら

かにされている⁴⁾。その意味において、多関節痛をいかに緩和するかが透析患者の歩行機能、さらにはサルコペニアやフレイルといった生命予後に関連する病態管理に重要であると考えられる。今回は鎮痛薬の投与に関する調査を行っていないが、厚生労働行政推進調査事業費補助金「慢性の痛み政策研究事業」として2018年に出された慢性疼痛治療ガイドライン²⁴⁾をみると、鎮痛薬の投与量や長期使用には注意が必要であるとされている。透析患者においても、可能な限り減薬または休止によって関節痛をコントロールすべきと考える。過去の報告において、 β_2 MG吸着カラムの使用で鎮痛薬の減量や痛みがコントロールできたとするデータが示されている²⁵⁾ことは注目に値する。また、DRAの合併では、関節硬縮による転倒リスクの上昇や、大腿骨頸部における骨嚢胞の巨大化から、大腿骨頸部の骨折リスクになる可能性がある²⁶⁾と報告されている。 β_2 MG吸着カラムの治療でADLの改善や骨嚢胞の進展抑制が報告²⁷⁾されていることから、歩行機能の改善や骨折リスクの低下に関する前向き介入研究が待たれる。

フォローアップ期間中に新たにDRAを合併したG2ではDRA主要症状の数は有意に増加しており、効用値の悪化頻度はG3と比較して有意に高かったことから、発症の予防が最も重要であると考えられた。2年後におけるG2の β_2 MG濃度は27.3mg/LとG1と同等で、G3より有意に低く管理されていた。これは β_2 MG濃度のみでは効用値の管理基準とはならないことを示しており、実際、効用値との単変量解析でも関連がないことが示されている。G2とG3のベースラインでの主要症状数を比較すると、G2で多かった(0.82 vs. 0.24)ことから、1つでも主要症状を持っている患者では将来的なDRA合併の予備群と考え、積極的な治療介入を検討してもよいかも知れないが、 β_2 MG濃度の達成レベルでは十分な指標にならないと考えられる。

β_2 MG吸着カラムはDRAに伴う関節痛の改善に有効であると報告^{25), 27)}されていることから、G1のDRA主要症状の数を減らせる可能性があり、結果的に効用値に影響を与えるかも知れないと考えた。そこで、G1のうち β_2 MG吸着カラムを使い続けた患者群と、使わなかった患者群で効用値の変化量を比較したところ、無調整、多変量調製のモデル1、

モデル2補正では、有意差はみられなかったものの、 β_2 MG吸着カラム使用群で効用値の低下リスクが減少する傾向が示され、モデル3補正では、 β_2 MG吸着カラムを使い続けた群のEQ-5D-3L効用値の低下量は有意に小さかった。しかし、モデル3補正では、調査項目のうち約20%の欠損がみられたKt/VとC反応性蛋白を除外して解析しているため、暫定的な結果と言わざるを得ない。日本国内における β_2 MG吸着カラムの保険適用基準は、①手術または生検により β_2 MGによるアミロイド沈着が確認されており、②透析歴10年以上で手根管開放術を受けており、③画像診断により骨嚢胞が認められることが必要である。今回は実態調査であることから、 β_2 MG吸着カラムの併用は主治医の判断に委ねられており、よりDRAの症状が重症化した患者で β_2 MG吸着カラムが使われているバイアスが考えられる。今後は、よりサンプルサイズを拡大した縦断研究を行うか、無作為化比較試験による検討を行う必要があると考える。

VI. 結論

今回、われわれは透析歴10年以上の透析患者を対象として、EQ-5D-3LによるQOL調査を行い、臨床的DRAに該当する患者では、該当しない患者と比較してQOLが低いことが明らかとなった。2年間のフォローアップによって、新たにDRAを合併した患者ではQOLが悪化するリスクが高いことが分かった。ベースラインでDRAを合併していた患者群において、 β_2 MG吸着カラムを使用した群ではフォローアップ時におけるQOLの悪化が抑制される可能性が示された。

VII. おわりに

九州透析アミロイド症研究会*は以下の先生方(敬称略)によって構成されている。この場を借りて御礼申し上げたい。

平方秀樹(福岡腎臓内科クリニック)、井関邦敏(名嘉村クリニック)、鶴屋和彦(九州大学、奈良県立医科大学)、有馬久富(福岡大学)、藤元昭一(宮崎大学)、三股浩光(大分大学)、池田裕次(佐賀大学)、向山政志(熊本大学)、速見浩士(鹿児島大学)、

西野友哉（長崎大学）.

また、本研究において、ご参加いただいた73施設の先生方、スタッフにも厚く御礼を申し上げたい（表4）.

表4 本研究の協力施設リスト

施設名	県	施設名	県
行橋クリニック	福岡	如水会 嶋田病院	熊本
北九州病院 北九州総合病院	福岡	仁誠会クリニック新屋敷	熊本
恩賜財団済生会 済生会八幡総合病院	福岡	大手町クリニック	熊本
ユーアイ 西野病院	福岡	仁誠会クリニック大津	熊本
高橋内科クリニック	福岡	国家公務員共済組合連合会 熊本中央病院	熊本
かわい泌尿器科クリニック	福岡	桑原クリニック	熊本
吉祥寺クリニック	福岡	野尻会 熊本泌尿器科病院	熊本
百武医院	福岡	天草市立牛深市民病院	熊本
おおはし内科循環器科	福岡	宇土中央クリニック	熊本
医心会 福岡腎臓内科クリニック	福岡	腎生会 中央仁クリニック	熊本
こもたクリニック	福岡	永寿会 天草第一病院	熊本
福満会 トーマ・クリニック	福岡	健腎会 おがわクリニック	宮崎
順和会 長尾病院	福岡	健腎会 おおぬきクリニック	宮崎
赤間腎クリニック	福岡	山下医院	宮崎
日本赤十字社 福岡赤十字病院	福岡	上原内科	宮崎
高邦会 高木病院	福岡	泉和会 千代田病院	宮崎
上野外科胃腸科病院	福岡	海老原クリニック	宮崎
池田バスキュラーアクセス透析・内科クリニック	福岡	横田内科	宮崎
信愛会 重松クリニック	福岡	宮崎江南病院	宮崎
松口胃腸科外科医院	福岡	永和舎 延岡クリニック	宮崎
三井島内科クリニック	福岡	明晴会 速見泌尿器科医院	宮崎
大里腎クリニック	福岡	アイレ HD クリニック	宮崎
福満会 ふくみつ病院	福岡	衆和会 長崎腎クリニック	長崎
木山内科	福岡	衆和会 長崎腎病院	長崎
うへの腎透析クリニック	福岡	健昌会 新里クリニック浦上	長崎
島松内科医院	福岡	雄博会 千住病院	長崎
宗像医師会病院	福岡	栄和会 泉川病院	長崎
雪の聖母会 聖マリア病院腎センター	福岡	和仁会 和仁会病院	長崎
天神会 新古賀クリニック	福岡	黒木医院	長崎
村上華林堂病院	福岡	健康保険諫早総合病院	長崎
腎愛会 上山病院	鹿児島	敬愛会 ちばなクリニック	沖縄
垂水市立医療センター 垂水中央病院	鹿児島	博光会 塚川第一病院	大分
愛誠会 昭南病院	鹿児島	光心会 諏訪の杜病院	大分
實信会 まきのせ泌尿器科	鹿児島	清栄会 清瀬病院	大分
		大分県厚生連鶴見病院	大分
		健康保険南海病院	大分
		朝霧会 じんの内医院	佐賀
		希清会 岩本内科	佐賀
		泌尿器科いまりクリニック	佐賀

【参考文献】

- 1) Tsuruya K, Arima H, Iseki K, Hirakata H; Kyushu Dialysis-Related Amyloidosis Study Group. 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* 16: e0256421, 2021
- 2) Warren DJ, Otieno LS. Carpal tunnel syndrome in patients on intermittent haemodialysis. *Postgrad Med J* 51: 450-452, 1975
- 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 Comm* 129: 701-706, 1985
- 4) Yamamoto S, Kazama JJ, Narita I, Naiki H, Gejyo F. Recent progress in understanding dialysis-related amyloidosis. *Bone* 45(Suppl 1): S39-S42, 2009
- 5) Nishi S, Hoshino J, Yamamoto S, et al. Multicentre cross-sectional study for bone-articular lesions associated with dialysis related amyloidosis in Japan. *Nephrology (Carlton)* 23: 640-645, 2018
- 6) Chertow GM, Trimburo T, Karlson EW, Lazarus JM, Kay J. Performance characteristics of a dialysis-related amyloidosis questionnaire. *J Am Soc Nephrol* 7: 1235-1240, 1996
- 7) Blayney MJ, Tentori F, Gillespie B, et al. Treatment practices associated with lower dialysis-related amyloidosis questionnaire (DRAQ) scores in the DOPPS. *NDT Plus* 2(suppl_2): ii650, 2009
- 8) Nishi S, Yamamoto S, Hoshino J, Takaichi K, Naiki H. The features of bone articular lesions in dialysis-related amyloidosis (DRA) and criteria for the clinical diagnosis of DRA. *Ren Rep Ther* 5: 10, 2019
- 9) Fukagawa M, Yokoyama K, Koiwa F, et al. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *Ther Apher Dial* 17: 247-288, 2013
- 10) Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int* 92: 26-36, 2017
- 11) KDIGO CKD-MBD Implementation Summit (Tokyo, 2018). Bone Fracture
- 12) Tentori F, McCullough K, Kilpatrick RD, et al. High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients. *Kidney Int* 85: 166-173, 2014
- 13) Hoshino J, Yamagata K, Nishi S, et al. Carpal Tunnel Surgery as Proxy for Dialysis-Related Amyloidosis: Results from the Japanese Society for Dialysis Therapy. *Am J Nephrol* 39: 449-458, 2014
- 14) 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* 31: 595-602, 2016
- 15) Helmut S. Impact of advanced dialysis technology on the prevalence of dialysis-related amyloidosis in long-term maintenance dialysis patients. *Hemodial Int* 18: 136-141, 2014
- 16) Kittiskulnam P, Chertow GM, Carrero JJ, Delgado C, Kaysen GA, Johansen KL. Sarcopenia and its individual criteria are associated, in part, with mortality among patients on hemodialysis. *Kidney Int* 92: 238-247, 2017
- 17) Isoyama N, Qureshi AR, Avesani CM, et al. Comparative associations of muscle mass and muscle strength with mortality in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 9: 1720-1728, 2014
- 18) Hoshino J, Kawada M, Imafuku A, et al. A clinical staging score to measure the severity of dialysis-related amyloidosis. *Clin Exp Nephrol* 21: 300-306, 2017
- 19) The EuroQol Group. EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 16: 199-208, 1990
- 20) Tsuchiya A, Ikeda S, Ikegami N, et al. Estimating an EQ-5D population value set: the case of Japan. *Health Econ* 11: 341-353, 2002
- 21) Watanabe Y, Kawanishi H, Suzuki K, et al. Japanese Society for Dialysis Therapy Clinical Guideline for "Maintenance Hemodialysis: Hemodialysis Prescriptions". *Ther Apher Dial* 19: 67-92, 2015
- 22) Tajima R, Kondo M, Kai H, et al. Measurement of health-related quality of life in patients with chronic kidney disease in Japan with EuroQol (EQ-5D). *Clin Exp Nephrol* 14: 340-348, 2010
- 23) Wyld M, Morton RL, Hayden A, Howard K, Webster AC. A systematic review and meta-analysis of utility-based quality of life in chronic kidney disease treatments. *PLoS Med* 9: e1001307, 2012
- 24) The Committee for Clinical Practice Guideline for Chronic Pain. Clinical Practice Guideline for Chronic Pain. 2018; Publication Department, Shinko Trading Co.Ltd.
- 25) Gejyo F, Amano I, Ando T, et al. Survey of the Effects of a Column for Adsorption of β_2 -Microglobulin in Patients With Dialysis-Related Amyloidosis in Japan. *Ther Apher Dial* 17: 40-47, 2013

- 26) Wakasugi M, Kazama JJ, Taniguchi M, et al. Increased risk of hip fracture among Japanese hemodialysis patients. *J Bone Miner Metab* 31: 315-321, 2013
- 27) Kuragano T, Inoue T, Yoh K, et al. Effectiveness of β_2 -Microglobulin Adsorption Column in Treating Dialysis-Related Amyloidosis: A Multicenter Study. *Blood Purif* 32: 317-322, 2011