アミロイド腎症における血液透析療法の問題点

山 陰 敬 齊 藤 喬 雄 京 極 芳 夫 黒 澤 孝 成 荒 川 雅 博
長 井 徹 古 山 隆 吉 永 馨

東北大学第2内科

(昭和56年12月10日受付)

Key words: アミロイドーシス, 慢性腎不全, 維持透析, 低血圧, シャント形成不全

〈要旨〉

アミロイドーシスによる腎不全患者6例に血液透析を施行し, 種々の問題点を経験した。対象は, (1)46歳男(2)49歳女(3)48歳女(4)37歳女(5)69歳男(6)51歳女の計6例である。全例ステロイド抵抗性のネフローゼ症候群を呈し, 入院時既に低血圧, 心電図異常, 肝機能異常等の他臓器合併症を示す例が多かった。腎生検で全例アミロイドーシスと確定診断した。1例は膀胱癌に併発した続発性アミロイドーシスで, 5例は原発性アミロイドーシスであった。浮腫出現から血液透析開始までの期間は1年から2年3か月であった。また乏尿から心不全に至る過程が急速であるため, 血清クレアチニン値が著明には上昇していないにもかかわらず, 緊急透析を必要とした。導入時の血清クレアチニン値は1例で8.4 mg/dlであったが他は6.6 mg/dl以下であった。内シャント造設は不良で, 4例は外シャントによる導入となった。1回の手術で内シャント造設に成功した2例もシャントの発達が悪かった。透析中に肝障害, 心筋障害, 心伝導系障害, 消化器障害(特に食思不振)低血圧等の他臓器合併症があり, 患者の一般状態を悪化させ透析療法の効果を阻害した。中でも維持透析中の最大の問題点は低血圧症であった。透析中に血圧が低いまま経過する例が3例あった。残りの例でも透析中の突然の血圧低下が他の腎不全患者よりしばしば見られた。また透析終了直前よりも返血後に血圧が低下する例が2例あり, 血圧調節機構の何らかの異常が考えられた。6例中5例は死亡しており, 透析療法開始後の生存期間は10日から2年10か月に亘った。死因はそれぞれ, 外シャント開放による自殺, 肝不全, 極度の食思不振による全身衰弱, アミロイドによる冠動脈閉塞が原因となった心筋梗塞, 心伝導系障害による急性心停止であった。1例は生存中であるが, 低血圧で一般状態不良である。いずれにせよアミロイド腎症の透析療法にはさまざまな問題点があり, 更なる検討が必要であろう。

Clinical problems in hemodialysis treatment (HDT) in patients with renal amyloidosis.

Kei Yamakage, Takao Saito, Yoshio Kyogoku, Kosei Kurosawa, Masahiro Arakawa
Toru Nagai, Takashi Furuyama, Kaoru Yoshinaga
Department of Internal Medicine, Tohoku University School of Medicine

Six patients with renal failure due to amyloidosis were treated by HDT. Two patients were male and four were female, and patients' age ranged from 37 to 69, mean age being 50. All of them were suffered from steroid resistant nephrotic syndrome in the early stage. The diagnosis was made by renal biopsy. One was secondary amyloidosis associated with bladder carcinoma, but the other were primary amyloidosis. At the time of admission, involvement of other organs, such as hypotension, abnormality of ECG and hepatic dysfunction were found in some cases. The interval from the recognition of edema to the beginning of HDT ranged from 12 to 27 months. In all cases except one, HDT had to be emergently initiated because of rapid progression of cardiac failure, when plasma creatinine was below 6.6 mg/100 ml. In four cases, setting up of arteriovenous fistula failed because of hypercoagulability of the blood necessitating on external shunt, while development of fistula was poor in the other two cases with successful anastomosis.

In the period of HDT, complications of other organs, such as liver dysfunction, myocardial damage, impairment of atrioventricular conduction system, involvement of gastrointestinal tract (especially anorexia), and hypotension

were added. By these disorders general condition of the patients became poor and effect of HDT was diminished.

Hypotension was the most difficult problem in HDT in the patients with renal amyloidosis. Mean arterial pressure during hemodialysis was below 90 mmHg in three cases, and in the other 3 cases, hypotension was observed more frequently during HD than in patients with chronic renal failure due to glomerulonephritis. In two cases, blood pressure was apt to drop after blood restitution rather than before it. There seems to be unknown causes of disregulation in blood pressure control. Duration of survival from initiation of HDT were between 10 days and 34 months. Five died, the causes were : suicide by plucking off the external shunt, liver insufficiency, cachexia, myocardial infarction and acute cardiac arrest. One is still alive on HDT, but his general condition is poor.

はじめに

アミロイドーシスは稀な疾患で予後はきわめて不良とされている。アミロイドーシス患者の死因に腎不全が占める比率は43%にのぼると言われ¹⁾、また、アミロイド腎症患者については65%が腎不全で死亡する²⁾と報告されている。しかし、アミロイド腎症による腎不全患者に血液透析を施行したとの報告は散見される程度に過ぎない³⁻¹⁴⁾。我々は、アミロイド腎症の自験例11例^{14,15)}のうち6例に血液透析を施行し、一般の腎不全患者とは異なる種々の問題点を経験した。以下、我々の経験した症例に基づいてこれらの問題点を検討し、若干の文献的考察を加える。

対象

対象は37歳から69歳までの男2名、女4名の計6名である。全例、ステロイド剤に反応しない難治性ネフローゼ症候群として発症し、東北大学第2内科に入院した。症例5は膀胱腫瘍に併発しているため、続発性アミロイドーシスと分類されるが、他の5例については、基礎疾患がなく多発性骨髄腫とも診断し得なかったため、原発性アミロイドーシスと考えられた。

入院時検査成績では(表1)、全例4.5 g/日以上的高度の蛋白尿を呈し、一方、血清蛋白は6.2 g/dl以下と低下しており、ネフローゼ症候群の状態であった。赤沈は全

例とも1時間値50 mm以上と亢進していた。クレアチニン・クリアランスは症例1, 5, 6の3例では73ml/分以上に保たれていた。入院時血圧は一般に低く、最大血圧140 mmHg以下であり、以前高血圧の既往のある症例1及び症例3でも低血圧が認められた。心電図の異常を示したのは、症例2, 3, 5の計3例であり、低電位、PQ時間延長、及びST低下などが認められた。症例2～5の計4例では肝腫大があり、症例1と2では入院時に既に肝機能障害が認められた。また症例2, 6では出血傾向が存在した。

腎生検では全例において、Congo Red 染色陽性の無構造物質が、メサングウム及び糸球体基底膜に沈着しており、電顕でアミロイド細線維を確認した。

透析導入時の問題点(表2)

浮腫出現から血液透析開始までの期間は、1年から2年3か月であった。症例1はイレウスの術後の無尿のための緊急透析の対象になり、症例2～6では、乏尿及び浮腫が急速に進行したため、血清クレアチニン値が著明に上昇していないにもかかわらず緊急透析を必要とした。透析導入時の血清クレアチニン値は、症例6で8.4 mg/dlであったが、他例では6.6 mg/dl以下であり、血清クレアチニン値は透析導入の指標とはならなかった。

このように緊急透析を必要としたため、症例1～4で

症例	年,性	肝腫大	出血傾向	心電図異常	血 圧	赤沈 mm/時	尿蛋白 g/日	血清 蛋白 g/dl	Ccr ml/分	SGPT/ ALP	骨髄 形質 細胞%	血清免疫グロ ブリンmg/dl			免疫電気泳動 血清	尿**	入院 年月
												IgG	IgA	IgM			
1	46男	—	—	—	*116/80	116	5	4.0	84	73/22.4	1.6	620	114	111	—	—	52.1
2	49女	4横指	+	2+	96/60	51	7	5.4	47	149/9.7	9.4	430	240	211	—	BJ(λ)	53.10
3	48女	2横指	—	+	*110/74	57	7.5	5.0	47	20/3.6	2.6	520	486	117	—	—	53.4
4	37女	2横指	—	—	122/80	72	9.3	4.5	22	23/5.6	13.4				—	—	55.9
5	69男	2横指	—	ST↓	140/74	65	6.4	6.2	73	25/6.8	8.4	540	172	51	—	—	55.4
6	51女	—	+	—	114/70	101	4.5	5.6	95	14/7.7	3.2	740	134	71	—	BJ(λ)	54.4

心電図異常+; 低電位, 2+; ST-T変化+伝導障害, —; 変化なし。

*; 高血圧の既往のある者。

** ; 20～30倍に濃縮。症例6は濃縮せず。

表1 症状と検査成績

血液透析を施行したアミロイド腎症の6例

症 例	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
年 令	46 男	49 女	50 女	37 女	69 男	53 女
分 類	原 発 性	原 発 性	原 発 性	原 発 性	続 発 性	原 発 性
臨 床 診 断	ネフローゼ症候群	ネフローゼ症候群	ネフローゼ症候群	ネフローゼ症候群	ネフローゼ症候群	ネフローゼ症候群
発症より, H.D. 開始までの時間	2 年 3 か月	約 1 年	約 1 年	1 年 2 か月	1 年 2 か月	2 年 2 か月
H.D.導入時の状態	イレウス術後の無尿	乏尿, 急速な浮腫の増強	乏尿, 急速な浮腫の増強	乏尿, 急速な浮腫の増強	乏尿, 急速な浮腫の増強	乏尿, 急速な浮腫の増強
H.D.開始時のシャント	外シャント	外シャント	外シャント	外シャント	内シャント	内シャント
シャントの問題点	血栓形成頻回	内シャント造設するも血栓形成で失敗	血栓形成で不良一時P.D.で状態の改善を計って内シャントに移行	内シャント造設は3回とも血栓形成で失敗。そのため外シャント造設	内シャント造設は1回で成功。しかし発達遅延	内シャント造設は1回で成功。しかし発達不良シングル・ニードルのみ
H.D.開始時の血清クレアチニン値 血清尿素窒素値 mg/dl	4.7 66	3.6 64	5.9 —	6.0 35	6.6 36	8.4 47
導 入 時 血 圧	160/90	104/52	166/94	146/102	134/86	130/90
肝 機 能 障 害	S-GPT 73 ALP 22.4	S-GPT 149 ALP 9.7	(—)	(—)	ALP 17.4 LAP 269 γ-GTP 86	(—)
心 電 図	低 電 位	ST-T変化	低 電 位	低 電 位	ST-T変化	低 電 位
予 後	'79,1,よりH.D. '79,2,自殺	'79,1,よりH.D. '79,4,肝不全で死亡 (肝内胆汁うっ滞による)	'78,8,よりH.D. '81,6,死亡全身衰弱	'80,10,よりH.D. H.D.8回終了日に急性心不全で死亡	'80,11よりH.D. 生存	'81,2,よりH.D. '81,8,死亡 急性心停止

表2 透析導入までの経過と予後

は, 外シャントで導入せざるを得なかった。しかし, 各例とも外シャントは血栓形成を頻回に起こすため不良であり, 内シャント造設を試みた例でも血栓による閉塞のため失敗した。このうち症例3は, 一旦腹膜灌流を施行した後に内シャントを再造設し, 維持透析が可能となった。また症例4では, 血清クレアチニン値が5.0 mg/dlの時期に内シャント造設を試みたが, 3度とも血栓による閉塞のために失敗し, 結局, 外シャントによる透析を続けたが, シャント維持のためにヘパリンを1日15,000単位から30,000単位持続注入し, ワーファリンの併用も必要とした。

一方, 症例5と6では予め内シャント造設に成功した。しかし, 症例5では内シャントの発達が遅く, また透析回路内に血栓を形成することがしばしばあった。症例6では内シャントの発達がきわめて悪く, シングル・ニードルのみで透析を行い, ダブル・ニードルに移行することができなかった。

透析時の他臓器障害

アミロイドーシスは全身性疾患であるため, 肝障害, 心筋障害, 心刺激伝導系障害, 消化器障害 (特に食思不

振), 及び低血圧等の他臓器合併症が患者の一般状態を悪化させ, 透析療法の効果を阻害した。

肝機能障害は, 症例1～3及び症例5の計4例で認められた。症例1以外の3例では持続的にLAPが高値であった。症例1では常にGOT, GPT, アルカリフォスファターゼが高値であった。症例2は肝内胆汁うっ滞による肝不全のための透析開始後3か月で死亡したが, この例ではγ-GTPの上昇もみられた。症例3では, GOTとGPTが時に最高300単位まで上昇することがあったが, その都度自然軽快した。症例5はLAPとγ-GPTのみが持続的に高値であった。

心刺激伝導系障害は, 症例2と6で見られた。症例6は臨床的に洞不全症候群と診断された。この症例は, 一般状態は不良ながらも透析によって体液バランスが比較的保たれていた時期に突然死しており, 剖検の結果心房に大量のアミロイド沈着が認められた。これにより突然の心停止の原因は, 心刺激伝導系のアミロイドによる障害であろうと推定された。

心筋障害は, 心電図の低電位傾向やST-T変化等から, 臨床的には全例に存在するものと考えられていたが,

症例2, 3及び症例6では剖検によって心筋にアミロイド沈着が確認された。症例4では、血液透析開始10日目に、第8回目の透析を終了した6時間後より激しい胸痛を訴え、翌朝5時30分死亡した。残念ながら剖検の許可は得られなかったが、シルバーマン針で採取した心組織所見では冠動脈腔内にCongo Red染色陽性物質がほぼ管腔を閉塞する形で存在しており、アミロイドによる心筋梗塞と推定された。

食思不振は全例に見られたが、これは消化管粘膜へのアミロイド沈着のためと思われる。中には、食思不振が強度であるため経中心静脈高カロリー輸液を行った例(症例2)や唾液分泌不良のため、更に食餌摂取量が低下した例(症例3, 6)もあった。症例3では耳下腺炎を繰り返し、また死亡までの約2年間、ざるそば以外の固形物をほとんど摂取できないという奇妙な状態を呈した。

アミロイド腎症における血液透析療法を困難にする最大の要因は低血圧症である。我々の6例について、維持透析時の平均動脈血圧の変動を示した(図1)。なお、この値は各回の透析時の値を平均した。但し、症例2は極端な低血圧で拡張期圧が不明のため収縮期圧で示した。血圧が低いまま経過する例が3例見られたが、残りの例でも血液透析中に突然血圧の低下をきたし、補液等の処置を必要とする場合が他疾患による腎不全患者よりはるかに多かった。また図2に透析終了直前と返血後の平均動脈血圧の比較を示す。返血後にむしろ血圧低下を認める例が2例あった。循環血漿量が返血によって増加したにもかかわらず血圧が低下したことは血圧調節機構の何らかの異常によると考えられた。

次に、低血圧による極端な透析困難症状を呈した症例2と5の経過について述べる。両例とも、いわゆる慢性低血圧症¹⁶⁾を示した例である。

症例2¹⁴⁾(図3)；腎生検でアミロイド腎症と確定診断後、アルブミン製剤及び利尿剤の投与で一般状態の改善を計ったが、次第に浮腫、腹水が増加した。1979年1月17日には血清クレアチニン3.6 mg/dl、血清尿素窒素64 mg/dlと、まだ腎機能が保たれているにもかかわらず肺水腫を併発したため、外シャントで緊急透析を開始した。導入時血圧は104/52 mmHgと他例に比べて低く、また維持透析中の血圧は収縮期圧が70~80 mmHg台であった。一方、極度の食思不振があり、血清蛋白も低値であったため、アルブミン製剤を透析日に最高64 gまで補ったり、同年3月からは、経中心静脈高カロリー輸液を行ったりしたが、いずれの方法も透析中の低血圧を改善させる効果はなかった。ジギタリス剤も使用したが、不整脈が出現したため使用を中止した。死亡直前には収縮期

図1 HD中の平均動脈血圧(MAP)の推移
SP: 収縮期血圧

図2 H.D.終了直前と返血後の血圧

たため、凝固系が異常に亢進していることが示唆された。しかし、その詳細な検索ができないまま、シャント造設を成功させる目的で抗凝固剤の投与を開始したために、凝固系については未検討に終わってしまった。

アミロイドーシスの場合、シャントは血栓形成のために不良であることが多いとの報告が一般的である¹¹⁻¹³⁾。一方Bowie¹⁹⁾らによると、原発性アミロイドーシスの患者には血小板機能異常があり、また血管壁へのアミロイド沈着の影響もあって血液うつ滞の状態に陥りやすいと言い、これもシャント形成不全の一因になっていると思われる。

(3)他臓器合併症の問題；アミロイド腎症の透析例では他臓器侵襲は進行しないとの報告¹⁰⁾もあるが、我々の症例では臨床的に心筋障害、心刺激伝導系障害、及び肝障害が明らかに認められ、透析中に進行したと考えられる例がほとんどであった。剖検し得た3例及びシルバーマン針で死後組織を採取した1例のアミロイド沈着の状況を表3に示した。この結果から見ると、血液透析によって他臓器へのアミロイド沈着が抑制されたとは考えにくい。この点では、血液透析と異なり蛋白漏出の見られる腹膜灌流によって他臓器合併症をある程度防ぎ得たとのStoneらの報告²⁰⁾は興味深い。血液透析でも透析膜を工夫することでアミロイドの除去が可能になることも考えられるので、膜の開発が待たれる。

	症例 2	症例 3	症例 6	症例 4
腎	(#)	(+)	(+)	(+)
肝	(#)	(+)	(+)	(+)
心	(+)	(+)	(+)	(#)
消 化 管	(+)	(-)	(+)	
脾	(#)	(+)	(-)	
舌	(-)	(-)	(+)	
甲 状 腺	(±)	(+)	(+)	(+)
副 腎	(+)	(#)	(-)	
膵	(+)	(+)		

表3 剖検及び組織採取を行い得た例の、他臓器侵襲

我々の例では症例4のように当初より甲状腺機能低下がある例の他、甲状腺に高度のアミロイド沈着を認める例が多かった。また症例3は突然死しているが、副腎の実質がほとんどアミロイドに置換されているため、副腎不全も死因として十分考えられる。諸家の報告でも副腎不全の有無については両論がある^{10,11,21)}が、一般には難治性ネフローゼ症候群としてステロイド剤を大量長期に投与されている場合が多いことを考えると、副腎予備能

は低下している症例が多いと思われる。この点でも副腎不全には十分な注意が必要である。以上から、アミロイドーシスの場合、視床下部一下垂体-副腎皮質系の機能や甲状腺機能等、内分泌学的な検索も十分になされるべきであろう。

(4)低血圧について；低血圧は、糖尿病性腎症²²⁾のような他の代謝性疾患でも問題となる点であるが、特にアミロイド腎症による腎不全患者に血液透析を維持する上での最大の障害である。これには心筋障害、心刺激伝導系障害、血管障害などの循環系へのアミロイド侵襲がまず第1に考えられる^{11,12)}。このほか、副腎障害や自律神経系の障害²³⁾も低血圧の一因となっていると思われるが、我々の症例では残念ながらレニン-アンギオテンシン-アルドステロン系やカテコールアミンなどの検索を行う余裕がなかった。これからの課題であろう。

まとめ

アミロイド腎症による腎不全6例に血液透析を行った。各例とも腎機能の低下とともに、乏尿から心不全に至るまでの経過が急激で、透析導入時期の決定が困難であり、また、血栓形成が著明なためシャント発達が不良であった。透析療法開始後の最長生存期間は2年10か月であった。アミロイドーシスでは、腎障害の他、心筋障害、心刺激伝導系障害、肝障害及び消化管障害などの他臓器合併症が患者の一般状態を悪化させ、透析療法の効果を阻害するが、維持透析時の最大の問題点は低血圧症であった。

文献

- 1) Brandt, K., Cathcart, E.S. and Cohen, A.S.: A clinical analysis of the course and prognosis of forty-two patients with amyloidosis. *Am. J. Med.*, 44: 955-969, 1968.
- 2) Jones, N.F.: *Amyloidosis and myelomatosis*. Edited by Black, D. and Jones, N.F. Renal disease, blackwell scientific publications, 713-730, 1979.
- 3) 梅田俊一, 斉藤明, 下北敏雄, 天野泉, 田中裕二, 筒丸修一, 嶋崎宏, 太田和宏, 柴田昌雄: 日腎誌, 15: 1057, 1973.
- 4) 中村一路, 宮蘭千代子, 訖摩武英, 原茂子, 三村信英, 遠藤雄三, 小池盛雄: 日腎誌, 16: 748, 1974.
- 5) 松岡慧, 吉田丈二, 山本潔, 山本寿, 田村忠雄, 高月清, 沢田真治: 日腎誌, 18: 1046, 1977.
- 6) 小川弘道, 田村忠雄, 河合忠一, 沢田真治: 日腎誌, 20: 467, 1978.
- 7) 春原重雄, 小野駿一郎, 野坂和男, 関口寿, 三條貞三: 日腎誌, 22: 1613, 1980.

- 8) Ogg, C.S., Cameron, J.S., Williams, D.G. and Turner, D.P. : Presentation and course of primary amyloidosis of the kidney. *Clinical Nephrology*, 15(1) : 9-13, 1981.
- 9) Jones, N.F. : Renal amyloidosis : Pathogenesis and therapy. *Clinical Nephrology*, 6(5) : 459-464, 1976.
- 10) Ari, J.B., Zlotnik, M., Oren, A. and Berlyne, G. M. : Dialysis in renal failure caused by amyloidosis of familial mediterranean fever. *Arch. Intern. Med.*, 136 : 449-451, 1976.
- 11) Avram, M.M. Survival in uremia due to systemic diseases. *Kidney Int.*, 13 (Suppl. 8) : S55-S60, 1978.
- 12) Avram, M.M. : Medical nephrectomy. The use of metallic salts for the control of massive proteinuria in the nephrotic syndrome. *ASAIO*, XXII : 431-438, 1976.
- 13) Rubinger, D., Friedlaender, M.M. and Popovtzer, M.M. : Amelioration of familial mediterranean fever during hemodialysis. *N. Engl. J. Med.*, 301 : 142-144, 1979.
- 14) 古山隆, 京極芳夫 : 腎アミロイドーシス, *Medicina*, 17(4) : 518-521, 1980.
- 15) 京極芳夫, 齊藤喬雄, 山陰敬, 田熊淑男, 佐々木康彦, 古山隆 : 第 22 回日本腎臓学会予稿集 (東京), 524, 1979.
- 16) 今井潤, 阿部圭志, 吉永馨, 関野宏 : 透析時の急性低血圧症—その成因と対策—*日本臨床*, 38(6) : 2306-2312, 1980.
- 17) Kyle, R.A. and Bayrd, E.D. : Amyloidosis, Review of 236 cases. *Medicine*, 54(4) : 271-299, 1975.
- 18) 古山隆, 京極芳夫 : アミロイドーシス, *臨床検査*, 23(6) : 583-590, 1979.
- 19) Bowie, J.W. and Owen, C.A. Jr. : Hemostatic failure in clinical medicine. *Seminars in haematology*, 14(3) : 341-364, 1977.
- 20) Stone, W.J., Latos, D.L., Lankford, P.G. and Baker, A.S. : Chronic peritoneal dialysis in a patient with primary amyloidosis, renal failure, and factor X deficiency. *South. Med. J.*, 71(7) : 764-767, 1978.
- 21) Shapiro, M.S., Pokroy, N., LeRoith, D., Chaimovitz, C., Brazeli, D. and Better, O.S. : Adrenal cortical response to ACTH in patients with familial mediterranean fever (FMF) and amyloidosis. *Clin. Res.*, 25 : 301A. 1977.
- 22) 佐藤徳太郎, 齊藤喬雄 : 起立性低血圧を伴った糖尿病性腎症の対策. 水野美淳編, 糖尿病性腎症及び網膜症, 日本メジカルセンター : 215-222, 1981.
- 23) 荒木淑郎 : 神経とアミロイド. *日本臨床*, 37(9) : 3201-3208, 1979.