

り、本検討の 75%生存は 2.4 年、50%生存は 5.5 年、25%生存は 9.3 年であり約 2 倍生存していた。当科の 5 年前の 49 例の比較では、75%生存は 21 ヶ月、50%生存は 61 ヶ月、25%生存は 80 ヶ月であり今回の検討の方が長期生存していた。オランダの RA の透析患者の検討では、アミロイドーシス症例は、透析導入後の RA 患者の予後が極めて悪いことが示唆されている。本邦では、RA アミロイドーシスにより腎不全を来した 15 例中透析導入した 7 例で維持透析に移行できたのは 3 例であり導入 Cr 値は平均 7.8mg/dl であったとの報告や、血清 Cr 値が 5mg/dl 以下で透析導入された症例で長期透析が可能であった等の報告があるが、今回のように透析導入時の状態を評価した報告はなかった。また、長谷川らは、ApoE4 の存在が RA アミロイドーシスのリスクファクターであると報告したが、今回の検討でも同様な結果が確認された。

E. 結論

RA に伴う反応性アミロイドーシス症例

の予後はアミロイドーシス発見から、全体の年間死亡率が 11.9%、50%生存率は 70.0 ヶ月であった。腎不全に対して透析療法の導入により非透析群と同等の予後が期待できたが、RA の若年発症例やアミロイドーシスの若年発症例は高齢例に比べ有意に長期生存していた。多変量 Cox 比例ハザードモデルを用いた解析では、透析導入に関して、アミロイドーシス診断時の Class、尿糖、Ccr、Hb との関係を認め、死因に関して Ccr、IgG、診断時のステロイド量との関係を認めた。透析導入は緊急導入で予後が極めて不良であったが、予定導入との血液生化学データの比較では

両者を鑑別できなかった。緊急導入症例の 25 パーセントイルの血清 Cr 値が 2.4mg/dl のため、これを指標に透析導入を考慮する必要が示唆された。また、RA 症例では ApoE4 の存在がアミロイドーシスのリスクファクターと考えられた。このような情報をアミロイドーシスの早期発見につなげることも重要と思われた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1)黒田 毅、原田 隆、村上修一、伊藤 聡、下条文武、中野正明. アミロイドーシス合併例の予後の対策. 新潟医学会雑誌 117:502-508 2003

2)黒田 毅、原田 隆、村上修一、伊藤 聡、下条文武、中野正明. アミロイドーシス合併例の予後の対策. 中部リウマチ (印刷中)

2. 学会発表

1)黒田 毅、原田 隆、村上修一、伊藤 聡、下条文武、中野正明. アミロイドーシス合併例の予後の対策. 第 15 回中部リウマチ学会

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

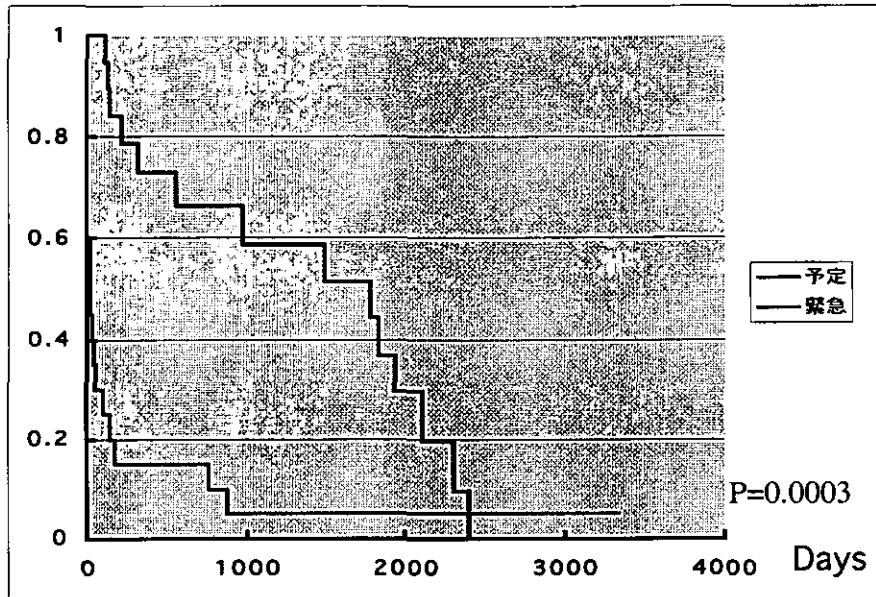
なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。



緊急導入 20例
 予定導入 19例

図1.透析導入後の生存率（予定導入と緊急導入の比較）。透析の緊急導入症例は予定導入に比べて有意に予後が不良であった。

表1.緊急透析導入症例のパーセンタイル別導入時血液データ

統計量		BUN	Cr	UA	K	TP	Alb	Ccr
度数	有効	20	20	20	20	20	20	16
	欠損値	0	0	0	0	0	0	4
パーセンタイル	25	54.0	2.4	5.8	4.1	6.02	3.46	10.8
	50	78.2	3.9	8.3	4.4	5.35	2.85	5.24
	75	109.7	6.1	11.5	4.9	4.82	2.47	3.6

表2.ApoE表現型

表現型 No. (%)	アミロイド RA症例 (n=56)	非アミロイド RA症例 (n=144)	コントロール Utermann study (n=319)
E2/2	0 (0)	0 (0)	2 (0.6)
E2/3	5 (8.9)	8 (5.6)	44 (13.8)
E2/4	0 (0)	1 (0.7)	3 (0.9)
E3/3	36 (64.3)	115 (79.8)	230 (72.1)
E3/4	15 (26.8)	19 (13.2)	36 (11.3)
E4/4	0 (0)	1 (0.7)	4 (1.3)

ApoE4 表現型: P<0.02 vs非アミロイドRA症例,
 P<0.003 vsコントロール, by Fisher's exact probability test

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 分担研究報告書

全身性 Castleman 病による 2 次性アミロイドーシス に対し自家末梢血幹細胞移植を施行した慢性腎不全例

分担研究者 原茂子 虎の門病院健康管理センター
 共同研究者 星野純一* 香取秀幸* 高市憲明*
 虎の門病院腎センター内科*

研究要旨 全身性 Castleman 病は IL-6 上昇・リンパ節腫大により発熱・CRP 持続高値・脾腫など種々の症状を呈する疾患であり、その病因は未だわかっていない。

一方 2 次性アミロイドーシスは全身性炎症疾患の持続などにより、種々の臓器に AA amyloid の沈着を生じ、臓器障害をきたす疾患である。その治療に関しては原病の管理が第一とされているが、原病のコントロールが困難な場合には治療に難渋し進行性に臓器障害をきたす。

今回、内科的治療抵抗性の全身性 Castleman 病から 2 次性アミロイドーシスによる難治性ネフローゼ症候群を発症し、自家末梢血幹細胞移植 (以下 auto-PBSCT) により全身性 Castleman 病が軽快するとともに、ネフローゼ症候群改善を認めた症例を経験した。Auto-PBSCT が全身性 Castleman 病、また 2 次性アミロイドーシスに有効であると推察され、今後の同疾患に対する治療法の一つになりうると考えられた。

A. 研究目的

AA アミロイドーシス (2 次性アミロイドーシス) は難治性疾患であり、原因疾患の炎症反応の十分な抑制が重要と考えられている。一方全身性 Castleman 病 (multicentric Castleman's disease; MCD) は IL-6 がその病態の中心と考えられているが、その発症機序・治療法は確立されていない。今回我々は 2 次性アミロイドーシスの治療、及び全身性 Castleman 病の治療を検討し、自家末梢血幹細胞移植 (auto-PBSCT) の有用性を検討することを目的とした。

B. 研究方法

1. 症例の検討

(A) 患者プロフィール

症例は 34 歳女性。家族歴特記すべき事なく、喫煙歴・飲酒歴なし。既往歴は 14 歳時尋常性白斑。19 歳より甲状腺機能亢進症にて mercazole 内服していた。

1992 年 Sicca syndrome あり、口唇生検にてシェーグレン症候群と診断。また TP, CRP 上昇

(10.2mg/dL)、高 γ グロブリン血症(43%)、右頸部リンパ節腫脹認め、リンパ節生検にて reactive hyperplasia, plasmacytosis を認め、シェーグレン症候群に伴う pseudo lymphoma として PSL60mg 隔日投与より開始し CRP の減少効果を認め減量し、以後継続していた。1995 年 CRP の再上昇に伴い Azathioprine50mg/day 併用開始するも効果なし。1998 年より Mizoribine150mg 併用に変更したが、CRP の改善はなく高値が持続していた。2000 年 12 月ネフローゼ症候群が出現し、腎生検にて血管極を中心に結節状の AA amyloid 沈着を認め、2 次性アミロイドーシスと診断。2001 年 2 月右頸部リンパ節再生検にてリンパ濾胞過形成・形質細胞(κ, λ 陽性細胞混在)の密な増生を認め、plasma cell type の Castleman 病と診断した。mPSL 16mg, Cyclophosphamide 50mg, Cyclosporine 100mg, 月 2 回 DFPP(2 重膜濾過血漿交換)を行い CRP・高 γ glob 血症の軽度改善を認めるも、同年 10 月頃より尿蛋白 10g/日、低蛋白血症 (Alb 1.0mg/dL) とネフローゼ症候群の悪化、腎機能障害 (s-Cr 1.6mg/dL) が出現し、著しく QOL に支障を来

たし、社会復帰も困難であった。患者が新たな治療を希望し、Auto-PBSCT や抗 IL-6 抗体治療が検討された。十分なインフォームド・コンセントを行ったところ、根治的治療として auto-PBSCT を希望。2002 年 1 月 auto-PBSCT 目的で入院となった (図 1)。

(B)検査所見

WBC 7200/mL, Hb 6.5g/dL, Plt 53.8×10^4 /mL, TP 5.7g/dL, Alb 1.0g/dL, BUN 29mg/dL, Cr 2.7mg/dL, AST 7 IU/L, ALT 4 IU/L, CRP 6.0mg/dL, ESR 110mm/h, IL-6 21.3pg/mL。

尿蛋白 14.4g/day, 尿潜血(-), Ccr 16.4ml/min

画像上両頸部・腋窩・気管支周囲のリンパ節腫脹を認めた。

(C)治療デザイン

末梢幹細胞採取は下記のように施行した。

Day -11 ~ day -8 : G-CSF (Filgrastim) $300 \mu\text{g} \times 2$ /day s.c.

Day -8 : 幹細胞採取(PBSCH)

Day -2 : Melfaran 200mg ($140\text{mg}/\text{m}^2$)にて前処置

Day 0 : auto-PBSCT 施行。

C. 研究結果

(A)治療後の臨床経過 (図 2)

PBSCH にて CD34 陽性細胞 1.23×10^6 /Kg 採取し、2 月 7 日 auto-PBSCT を施行した。

Melfaran 使用後 3 日で CRP 半減し、約 1 週間で γ グロブリン半減、CRP 1.0前後に改善を認めた。

Day7 : 頻回の下痢・嘔吐出現。

day26 : 血小板減少も出現したため結腸粘膜生検を施行し Thrombotic microangiopathy (TMA)と診断。新鮮凍結血漿(FFP)を使用開始し改善認めた。

Day29 : 脱水・感染症による腎前性腎不全のため血液透析(HD)を導入。

Day90 : 痙攣発作を生じ、MRI 所見、髄液所見、血圧高値より reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS)。発症日より FFP・グリセロール・PSL 投与、HDF 施行し血圧管理も併用し、後遺症なく改善した。

Day 115 : 腎機能が徐々に改善し退院。週 1 回の外来透析で管理が可能となった。

Day 139 : 蛋白尿・腎機能改善し、血液透析療法を離脱 (Cr4.2mg/dL, Ccr12.6ml/min, 尿蛋白 2.2g/day)。

以降 2004 年 2 月現在まで経過は良好で CRP は陰性化が持続し、リンパ節腫大の消失、著明な蛋白尿の軽減、腎機能の安定化が持続している。

(B)本症例のまとめ

- ・全身性 Castleman 病による 2 次性アミロイドーシスにより難治性ネフローゼを呈した症例を経験した。

- ・大量 Melfaran 使用後 Castleman 病は速やかに改善を認めた。

- ・ auto-PBSCT 経過中無菌室管理期間 (WBC1000/mL 未満)は 1 週間未満であった。

- ・経過中 TMA や RPLS を認めたが、FFP 投与などで軽快した。移植前から認められていた腎機能障害に関しては、移植後一時的に血液透析導入を要したが、離脱に成功した。

- ・ Castleman 病は治療 2 年後の現在も完全寛解 (CR)を維持している。

- ・ Castleman 病治療後、難治性ネフローゼ (Alb1.0g/dL, 尿蛋白 14g/day)は改善し(2004 年 1 月 : Alb4.0g/dL, 尿蛋白 2.1g/day)、2 次性アミロイドーシスに対する治療効果が推察された。

D. 考察

全身性 Castleman 病は 1956 年に Castleman により初めて報告された慢性炎症疾患であるが、その後の研究で、IL-6 の過剰産生が、リンパ節腫大・貧血・高 γ グロブリン血症・CRP 高値・低アルブミン血症・蛋白尿・血小板増多など多彩な臨床所見・検査値異常に関与していることが明らかとなった。その 2~3 割の患者が 2 次性アミロイドーシスを合併し、また長期経過で 10~20%が Kaposi 肉腫・悪性リンパ腫に進行するとされる。平均観察期間 26 ヶ月で 50%の症例が感染症や悪性リンパ腫にて死亡したとする報告もあり、早急な治療方針の確立が望まれる疾患である。種々の免疫抑制剤に抵抗性の症例に対し、近年吉崎らによる抗 IL-6 抗体療法が著明な治療効果をあげているが、費用面や半永久的使用が必要な面に問題を残している。

全身性 Castleman 病に対する幹細胞移植は欧米

で2例(1例末梢血・1例骨髄)・国内1例(末梢血)の報告があり、Advaniらの報告例はnon-Hodgkin's lymphomaの合併症例である。いずれも良好な治療経過を辿っているが、いずれの報告も腎機能は正常でネフローゼ症候群を呈しておらず、2次性アミロイドーシスの関与は明らかでない。2次性アミロイドーシス合併・中等度腎機能障害症例に auto-PBSCT を施行した報告は本例が初めてである。

Auto-PBSCTによりネフローゼ症候群が改善し、また Castleman 病が治療2年後も完全寛解を維持していることは、患者 QOL の著明な改善をもたらし、有効な治療法であったと考えられる。蛋白尿の軽減からは、2次性アミロイドーシスの改善が強く示唆されるが、経時的腎生検を行っていないため、病理学的な AA amyloid の沈着の推移はあきらかではないが、今後更に検討を進める予定である。

移植後の臨床経過において TMA や RPLS を生じ、共に FFP 使用が効果的であったが、通常の腎機能正常の auto-PBSCT ではこのような経過を示すことは稀である。移植前の Castleman 病の病態が関与している可能性と前処置の Melfaran が関与している可能性が考えられるが、Melfaran は肝排泄の薬剤であり、また TMA・RPLS 共に血管内皮細胞障害がその病態の主因であることから考えると、移植前の全身状態が不良であったためと考えるほうが妥当である。今後はこのような Castleman 病による全身状態不良・高度ネフローゼ症候群・腎機能障害症例に対しては、抗 IL-6 抗体治療にて全身状態を安定化させた後に Melfaran + auto-PBSCT を行う治療が安全かつ有効であろう。

同治療の臨床的効果は明らかであるが、その機序については議論の残るところである。大量 Melfaran 使用後3日で CRP 半減・7日で1/4となり、高γグロブリン血症も7日で消失していることから、Melfaran が Castleman 病に対し根治的効果を挙げたと考えられるが、その後のネフローゼ症候群の軽快・2次性アミロイドーシスの改善に対し、慢性炎症消失の要因に加えて auto-PBSCT の GVL 効果がどの程度関与しているのかは不明である。

今回全身性 Castleman 病に対する大量 Melfaran + auto-PBSCT が難治性ネフローゼ症候群・2次性アミロイドーシスに対しても有効であることが判明した。治療効果の統計・機序の解明を行うためには、今後の更なる症例の蓄積が望まれる。

E. 結論

従来の治療法では管理が困難であった、慢性炎症疾患を伴う AA アミロイドーシスに対して、auto-PBSCT が有効である可能性が示唆された。

また全身性 Castleman 病に対し、auto-PBSCT が有効である可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1)原 茂子：Primer Nephrology—10 透析導入と主要合併症. 日本腎臓学会誌45(2)65—75, 2003

2)原 満、原 茂子：透析アミロイドーシス—今日の考え方透析アミロイドーシスの病理診断. 臨床透析 20(2)195—200、臨床透析 2004

2. 学会発表

1) 乳原善文、田上哲夫、澤 直樹、星野純一、横田雅史、香取秀幸、竹本文美、原 重夫、原 茂子：原発性アミロイドーシスの腎病変についての一考察 日本腎臓学会総会 平成15年5月15日(東京)

2) 山川健次郎、乳原善文、澤 直樹、田上哲夫、星野純一、横田雅史、香取秀幸、竹本文美、高市憲明、原 茂子：小骨盤内女性臓器より発生した透析アミロイドーシスの1例. 第33回日本腎臓学会東部学術大会 2003年

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

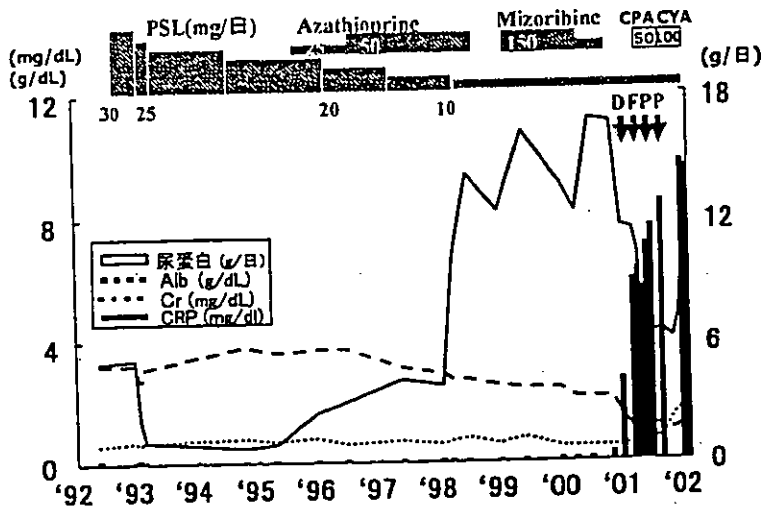


図1. 臨床経過 —入院前—

ステロイド剤で治療開始当初は、CRPの改善が認められたが、その後5年後には蛋白尿が高度となり、免疫抑制剤の使用、血漿交換療法併用するも効なく高度の蛋白尿とCRP高値、クレアチン(Cr)の上昇がみられている。

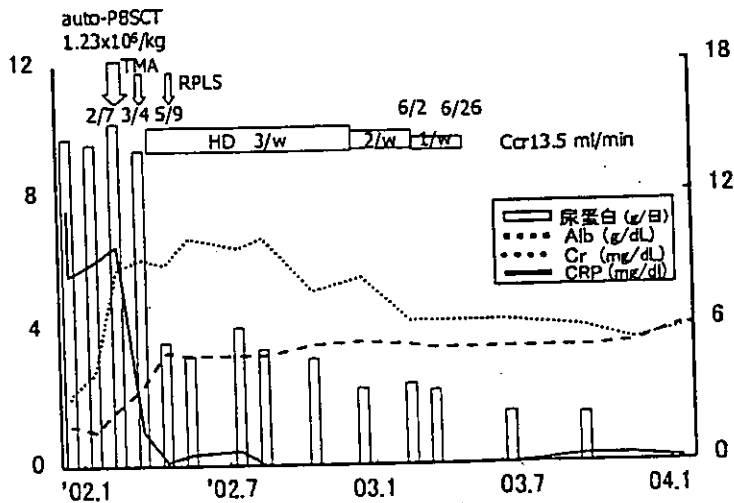


図2. auto-PBSCTによる治療後の経過

治療後にはCRPは急速に改善が認められている。経過中に腎機能の増悪あり、透析導入を要しているが、離脱しえた。蛋白尿は著明に軽減しCRPも陰性化が持続している。

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 分担研究報告書

AA アミロイドーシスに対する治療方針の確立

分担研究者 吉崎和幸 大阪大学健康体育部健康医学第一部門
 大阪大学大学院医学系研究科分子病態医学専攻生理病態学
 共同研究者 池田修一 信州大学医学部第三内科
 今井浩三 札幌医科大学第一内科
 下条文武 新潟大学大学院医歯学総合研究科内部環境医学講座
 原 茂子 虎ノ門病院健康管理センター
 高杉 潔 道後温泉病院リウマチ科
 山田俊幸 順天堂大学医学部臨床病理講座
 馬場 聡 浜松医科大学医学部病理学第二講座
 石原得博 山口大学医学部浩三制御病態学

研究要旨 AA アミロイドーシスの多くは慢性炎症性疾患に合併し、現在使われている薬剤を使用しても改善はおろか進行をとめることも困難である。しかしながら、Gillmoreらによる報告 (The Lancet 358, 2001) にもあるように、炎症反応をできるだけ抑制することにより、アミロイド沈着増加が抑制されることが明らかになっている。そのため、今年度は現在使用可能な薬剤を用いて RA に合併した AA アミロイドーシスの治療を行った症例について検討し、治療目標の決定、そして治療薬の使用法を決定し、治療方針を確立することを目的とした。対象は AA ミロイドーシスと診断され、治療を受けた新潟大学第二内科の 12 症例、虎ノ門病院の 6 症例、道後温泉病院の 4 症例の計 22 症例。RA の発症年齢は 41.3 ± 10.4 才、AA アミロイドーシス発症までの罹患期間は 17.0 ± 7.0 年であった。診断前の治療は、ステロイド剤 (22/22 例) を中心に、メソトレキセート (7/22 例)、DMARDs (16/22 例) が併用されていたが、免疫抑制剤の使用は 3/22 例であった。診断時に腎症を示したものが 18/22 例で、一日尿タンパク量は 2.18 ± 1.83 g/日、BUN 29.5 ± 21.0 mg/dl、Cr 1.55 ± 1.45 mg/dl であった。消化管症状を示したものが 5/22 例で、一日の最大の下痢回数は 6.8 ± 2.5 回であった。下血、イレウスを呈した患者はいなかった。また、肝機能障害、甲状腺機能障害を示した症例はみられなかった。腎アミロイドーシスの治療経過であるが、治療後 6 ヶ月に悪化した群では、24 ヶ月後も 6/7 例が不良な経過を示した。一方、治療後 6 ヶ月においてやや改善または不変であった群では、24 ヶ月において悪化を示したものは 1/11 例のみであった。そこで、治療後 6 ヶ月におけるやや改善・不変群と悪化群で治療方法を比較したところ、診断時のプレドニン量が 13.6 ± 6.0 mg vs. 8.9 ± 3.5 mg $p=0.05$ と統計学的有意差を示し、免疫抑制剤の使用も 10/11 例 vs. 2/7 例 $p<0.01$ と統計学的有意差を示した。診断時の CRP は、改善・不変群において 2.63 ± 1.88 mg/dl、悪化群では 1.96 ± 2.24 mg/dl とむしろ、改善・不変群の方が高い傾向にあったが、治療後 24 ヶ月において、 0.32 ± 0.32 vs. 1.31 ± 1.12 mg/dl $p=0.06$ とほぼ有意な傾向を認め、Gillmore らの報告と一致する結果を示した。消化管アミロイドーシスの治療経過であるが、全例において診断時に十分な免疫抑制療法が施行され、その後の経過も良好である。以上のことから、AA アミロイドーシスの治療は、診断初期に十分な抗炎症治療が有用であることが示唆された。

A. 研究目的

我々の班の中には、従来の薬剤を駆使して改善を認めた症例がある。そのため、今年度は現在使用

可能な薬剤を用いて RA に合併した AA アミロイドーシスの治療を行った症例について検討し、その臨床像のみならず検査値の推移を検討することによって、

治療目標の決定、治療検査項目の特定、そして治療薬の使用法を決定し、治療方針を確立する。

B. 研究方法

[対象]AA ミロイドーシスと診断され、治療を受けた新潟大学第二内科の12症例、虎ノ門病院の6症例、道後温泉病院の4症例を解析対象とした。

倫理面から患者が特定されないように配慮した。

[解析方法]腎アミロイドーシス、消化管アミロイドーシスに分け、解析を行った。データの定量的解析が困難であったことから、治療効果判定は、腎アミロイドーシスにおいては、BUN, Cr, 尿タンパクの3項目に絞り定性的に評価を行った。腎症が消失すれば改善群、診断時より改善すればやや改善群、診断時と変化なければ不変群、診断時より悪化すれば悪化群とし、治療開始後 6, 12, 18, 24 ヶ月で評価を行った。消化管アミロイドーシスにおいても下痢などの消化器症状をもとに評価を行った。統計学的解析は、Excel student t-test または χ^2 検定で行った。

C. 研究結果

[患者背景]図 1 に示したとおり、全例 RA 患者で、RA の発症年齢は 41.3 ± 10.4 才、AA アミロイドーシス診断までの罹患期間は 17.0 ± 7.0 年であった。診断前の治療法をまとめたものを図 2 に示す。ステロイド剤 (22/22 例) を中心に、メソトレキセート (7/22 例)、DMARDs (16/22 例) が併用されているが、免疫抑制剤の使用は 3/22 例とわずかであった。

[AA アミロイドーシス診断時の検査]今回、後ろ向きの検討であることから、診断時に組織診断が施行された症例は 12/22 例であり、不明のものが 10/22 例であった。炎症マーカーとして SAA が測定されたものは 5/22 例であり、主に CRP (21/22 例) が測定されていた (図 3)。

[AA アミロイドーシス診断時の検査]診断時に腎症を示したものが 18/22 例で、一日尿タンパク量は 2.18 ± 1.83 g/日、BUN 29.5 ± 21.0 mg/dl、Cr 1.55 ± 1.45 mg/dl であった。消化管症状を示したものが 5/22 例で、一日の最大の下痢回数は 6.8 ± 2.5 回であった。下血、イレウスを呈した患者はいなかった。また、肝機能障害、甲状腺機能障害を示した症例はみられなかった (図 4)。

[腎アミロイドーシスの治療経過]図 5 に示すように治療

後 6 ヶ月に悪化した群では、24 ヶ月後も 6/7 例で不良な経過を示した。一方、治療後 6 ヶ月においてやや改善または不変であった群では、24 ヶ月において悪化を示したものは 1/11 例のみであった (図 5)。そこで、治療後 6 ヶ月におけるやや改善・不変群と悪化群で治療方法を比較したところ、図 6 に示したとおり、発症時のプレドニン量が 13.6 ± 6.0 mg vs. 8.9 ± 3.5 mg $p=0.05$ と統計学的有意差を示し、免疫抑制剤の使用も 10/11 例 vs. 2/7 例 $p<0.01$ と統計学的有意差を示した (図 6)。診断時の CRP は、改善・不変群において 2.63 ± 1.88 mg/dl、悪化群では 1.96 ± 2.24 mg/dl とむしろ、改善・不変群の方が高い傾向にあったが、治療後 24 ヶ月において、 0.32 ± 0.32 vs. 1.31 ± 1.12 mg/dl $p=0.06$ とほぼ有意な傾向を認め、Gillmore らの報告と一致する結果を示した。

[消化管アミロイドーシスの治療経過]図 8 に示すように、全例において診断時に十分な免疫抑制療法が施行され、その後の経過も良好である。消化管アミロイドーシスにおいては、治療後 24 ヶ月のステロイド量は 7.4 ± 2.5 mg とほぼ治療前のレベルに戻っているが、免疫抑制剤の使用数 0/5 例 → 2/5 例、MTX の用量 $5.75 \pm 2.47 \rightarrow 8.0 \pm 2.3$ mg/週と増加傾向を示した。

D. 考察

3 施設の 22 症例を解析した結果、AA アミロイドーシスの治療戦略として、診断初期における十分な抗炎症治療が有効であることが示されたことから、今後できる限り多数の症例で、今回の傾向を確認する必要がある。

ただし、今回の解析は、あくまで後ろ向き調査であり、強力な抗炎症治療を行ったことによる有害事象を検討することはできていない。SAA1 の遺伝子多型を含めた従来の報告も、後ろ向きの報告であり、SAA1 の遺伝子多型が治療抵抗性の予後予測因子であるかどうかは不明である。また、今回の解析を行った際、1) 施設間での治療方法が大きく異なること、2) 炎症マーカーとして AA アミロイドの前駆蛋白である SAA が十分に測定されていないこと、3) 病理学的検索が不十分であることが明らかになった。現状に置いては、AA アミロイドーシスの治療法は、いわゆるエビデンスに基づいた治療とは成り得ていない。このことから、今後一定の治療法における多施設間での前向き調査が急務である。

すでに、我々が報告しているように、ヒト化抗 IL-6 レセプター抗体の投与により、SAA は速やかに正常化され臨床症状も改善される。しかしながら、昨今の緊迫した医療経済の状況では、全例に保険適応で IL-6 阻害治療を行うことは困難である。今後の課題としては、まず、できる限り多数の症例で、今回の解析の傾向を確認し、AA アミロイドーシスにおける一定の治療指針を確立することである。さらに、それを踏まえ治療抵抗性の予後予測因子を明らかにすることであろう。その上で、IL-6 阻害治療の必然性を示す必要があると思われる。

E. 結論

AA アミロイドーシスの治療は、診断初期に十分な抗炎症治療が有効であることが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nishimoto N, Yoshizaki K, Maeda, K. Kuritani T, Deguchi H, Sato B, Imai N, Kakehi T, Takagi N, Suemura M, Kishimoto T: Toxicity, pharmacokinetics, and dose finding study of repetitive treatment with humanized anti-interleukin 6 receptor antibody, MRA, in rheumatoid arthritis -a phase I/II clinical study of MRA for rheumatoid arthritis in Japan-. *J. Rheum.* 30:1426-1435, 2003.
- 2) Hagihara K, Nishikawa T, Isobe T, Song J, Sugamata Y, Yoshizaki K: IL-6 plays a critical role in the synergistic induction of human serum

amyloid A (SAA) gene when stimulated with proinflammatory cytokines as analyzed with an SAA isoform real-time quantitative RT-PCR assay system. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 314:363-369, 2004.

- 3) Mihara M, Shiina M, Nishimoto N, Yoshizaki K, Akamatsu K: Anti-interleukin-6 receptor antibody inhibits murine AA-amyloidosis. *J. Rheum.* 2004 (in press).
2. 学会発表
 - 1) Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Hashimoto J, Kishimoto T: Long-term safety and efficacy of anti-interleukin 6 receptor antibody (MRA; Atlizumab) in patients with rheumatoid arthritis. 67th National Annual Scientific Meeting of American College of Rheumatology. Orlando, USA. 10月23-28日, 2003.
 - 2) Hagihara K, Nishikawa T, Isobe T, Song J, Yoshizaki K: Critical role of IL-6 in the synergistic induction of human SAA gene when stimulated with proinflammatory cytokines. Keystone Symposia: Jaks and Stats. Whistler, Canada. 4月15-20日, 2004年(予定).

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

図1. 患者背景

・背景疾患	関節リウマチ	22症例/22症例
	男性	4例
	女性	18例
	平均発症年齢	41.3±10.4才
・AAアミロイドシス発症までの罹患期間		17.0±7.0年
・AAアミロイドシス発症年齢		58.3±9.6才

図3. AAアミロイドシス発症時の検査

組織診断		
胃・十二指腸生検		7例/22例
腎生検		6例/22例
胃・腎生検		1例/22例
不明・未施行		10例/22例
炎症マーカー		
血沈	85.2±40.1mm/h	21例/22例
CRP	4.97±5.5	21例/22例
SAA	280.1±235.7	5例/22例

図2. AAアミロイドシス発症前の治療方法

PSL	7.5±3.36mg/日	22例/22例
NSAIDs		13例/22例
MTX	6.1±2.2mg/週	7例/22例
DMARDs		
BC	5例	0剤：6例/22例
D-PC	3例	1剤：14例/22例
GST	4例	2剤：2例/22例
SASP	5例	
T10	1例	
免疫抑制剤		
FK506	1例	0剤：19例/22例
AZ	1例	1剤：3例/22例
CYC	1例	

図4. AAアミロイドシス発症時の症状

腎症	18例/22例	2.18±1.83g/day
1日尿タンパク		
BUN		29.5±21.0
Cr		1.55±1.45
消化管	5例/22例	6.8±2.5回
1日最大下痢回数		
下血	(一)	
イレウス	(一)	
肝		
甲状腺	0例/22例	

図5. 胃アミロイドーシス治療後6ヶ月での
やや改善・不変群と悪化群の比較

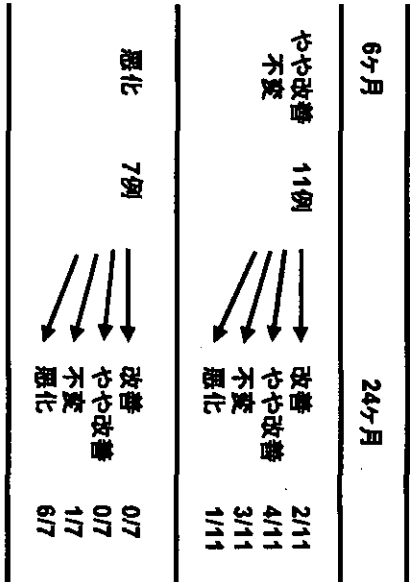


図6. 胃アミロイドーシス治療後6ヶ月での
改善・不変群と悪化群での検査値の推移

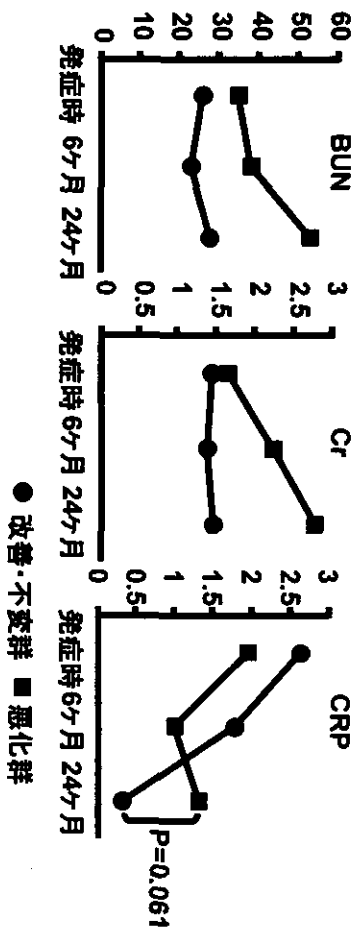


図7. 胃アミロイドーシス治療後6ヶ月改善不変群と
悪化群の治療法の相違

	発症前	発症時	6ヶ月	24ヶ月	
PSL	改善・不変 悪化	8.2±3.4 7.5±3.8	13.6±6.0 8.9±3.5	10.7±4.8 7.5±2.5	10.3±4.7 mg/day 6.6±3.9 mg/day
MTX	改善・不変 悪化	2/11 1/7	1/11 1/7	1/11 1/7	1/11 1/7
免疫抑制剤	改善・不変 悪化	3/11 0/7	10/11 2/7	8/11 3/7	8/11 2/7
DMARDs	改善・不変 悪化	7/11 7/7	4/11 4/7	4/11 3/7	4/11 2/7

*P=0.05 ΔP<0.01

図8. 消化管アミロイドーシスの治療経過

消化器症状	発症前	発症時	治療後6ヶ月 5/5改善	治療後24ヶ月 5/5改善
PSL	7.0±3.7	19.0±4.2	8.1±2.1	7.4±2.5
MTX	5.75±2.47	5.0±1.0	8.0±2.3	8.0±2.3
免疫抑制剤	0/5	2/5 [CYC 2]	2/5 [CYC 1] 2/5 [MZB 1]	2/5 [CYC 1] 2/5 [MZB 1]
DMARDs	3/5 [D-PC 1] 3/5 [BC 1] 3/5 [TIO 1]	2/5 [TIO 2]	3/5 [TIO 3]	3/5 [TIO 3]

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 分担研究報告書

中性 pH での $\beta 2$ -ミクログロブリン関連アミロイド線維伸長に及ぼすドデシル硫酸ナトリウムの影響

分担研究者 内木宏延 福井大学医学部病因病態医学講座・分子病理学領域
 共同研究者 山本 卓**、長谷川一浩*、下条文武**
 福井大学医学部病因病態医学講座・分子病理学領域 (第二病理)*、
 新潟大学大学院医歯学総合研究科 内部環境医学講座 (第二内科)**

研究要旨 $\beta 2$ -ミクログロブリン($\beta 2$ -m)関連アミロイドーシスは、長期透析患者の全身組織、特に骨関節組織に高率に発症する。われわれはこれまで、 $\beta 2$ -m アミロイド線維(fA $\beta 2$ M)の試験管内伸長反応系を開発し、反応機構を検討してきた。従来は酸性条件下で伸長反応を行ってきたが、昨年度トリフルオロエタノールを用いて $\beta 2$ -m を部分変性することで、中性 pH で線維を伸長する反応系を開発し報告した。今年度はより生体条件に近い伸長促進因子を探索し、ドデシル硫酸ナトリウム(SDS)に効果があることを見出した。SDS が中性 pH での fA $\beta 2$ M伸長に及ぼす効果を検討したところ、臨界ミセル濃度付近の SDS が $\beta 2$ -m モノマーに対しアミロイド原性の立体構造変化を誘起し、また、形成された線維を安定化させた。SDS はこれらの協同効果により線維を伸長させると考えられる。また臨界ミセル濃度を大きく超えた SDS には線維伸長効果はなく、むしろ線維を脱重合させる。SDS と類似した生体内の陰イオン性界面活性物質、例えばある種のリン脂質等が、患者組織における線維沈着の促進因子である可能性が示唆された。

A. 研究目的

$\beta 2$ -ミクログロブリン($\beta 2$ -m)関連アミロイドーシスは、長期透析患者の全身組織、特に骨関節組織に高率に発症する。我々は、アミロイドーシスの発症、進展に関与する分子機構を、試験管内アミロイド線維形成反応を用いて明らかにすることを目指している。そして、 $\beta 2$ -m 関連アミロイド線維 (fA $\beta 2$ M)をはじめとする各種の試験管内アミロイド線維の形成反応は、重合核依存性重合モデルに従うことを明らかにした。このモデルは重合核形成相と線維伸长相から構成される。重合核形成相は熱力学的に起こりにくく、線維形成反応の律速段階である。重合核あるいは既に形成された線維が存在すると、それらをシードとして一次反応速度論形式に従い線維が速やかに伸長する。我々はこれまで fA $\beta 2$ M線維は試験管内では酸性 pH で速やかに伸長するが、中性 pH では伸長せずむしろ脱重合することを示した。

一昨年度、我々は透析患者における fA $\beta 2$ M線維の最初期沈着部位である軟骨組織に豊富に存在するグリコサミノグリカン(GAG)、プロテオグリカン、お

よび透析医療で抗凝固剤として頻用されるヘパリンの影響について検討し、それらは酸性 pH でアミロイド線維形成反応を促進し、中性 pH での脱重合反応を抑制することを報告した。また昨年度トリフルオロエタノールを用いて $\beta 2$ -m を部分変性することで、中性 pH で線維を伸長する反応系を開発し報告した。またこの際、陰性荷電を有するグリコサミノグリカン(ヘパリン等)が線維を安定化し、伸長反応を促進することも報告した。

以上の結果は透析患者の生体内における $\beta 2$ -m 関連アミロイド線維形成・沈着において TFE に代わる何らかの生体分子が $\beta 2$ -m をアミロイド原性の立体構造に変化させている可能性を示唆する。今回、より生体条件に近い伸長促進因子を探索した結果、生体界面活性物質アナログと考えられるドデシル硫酸ナトリウム(SDS)が中性 pH での fA $\beta 2$ M伸長・安定化効果を有することを見出し、この機構について検討した。

B. 研究方法

1. 中性 pH での fA β 2M 伸長過程に及ぼす SDS の効果の解析; 30 μ g/ml fA β 2M (シード)、25 μ M リコンビナント β 2-m (r- β 2-m) を含む 50 mM phosphate-100 mM NaCl (pH 7.5) (PBS) 溶液に 0-10 mM の SDS を添加し、37°C で 0-120 時間インキュベートし、線維伸長をチオフラビン T (ThT) 蛍光法により測定した。
2. β 2-m の立体構造変化に対する SDS の効果解析; 25 μ M r- β 2-m を含む PBS に 0-10 mM SDS を添加し、円二色性偏光 (CD) スペクトルを測定した。
3. 線維の安定性に対する SDS の効果の解析; 酸性で伸長させた fA β 2M を 300 μ g/ml の濃度で PBS に懸濁した。これに 0-10 mM SDS を添加し、37°C で 24 時間インキュベートし、ThT 蛍光法により残存線維量を測定した。SDS を添加しない条件では、この線維は完全にモノマーにまで脱重合する。
4. 界面活性剤の臨界ミセル濃度測定; 各種濃度の界面活性剤を含む PBS に 1-anilinonaphthalene-8-sulfonic acid (ANS) を添加し、蛍光値を測定した。
5. 中性 pH での線維伸長過程に及ぼす各種界面活性剤の効果; 1 の反応溶液において、SDS の代わりに、臨界ミセル濃度付近を含む広い濃度範囲の陽イオン性 (Dodecyl trimethyl ammonium chloride)、両性 (lauryl sulfobetain)、非イオン性 (Triton X-100) の各種界面活性剤を添加し、同様に測定した。

倫理面への配慮

本研究は試薬を用いての試験管内実験であり、倫理面での問題はない。

C. 研究結果

1. 線維伸長過程に及ぼす SDS の効果の解析; 反応条件下での SDS の臨界ミセル濃度は 0.7 mM であった。臨界ミセル濃度付近の SDS (0.2-1.0 mM) を添加すると、中性 pH での線維伸長反応を促進した。電子顕微鏡観察により線維伸長を確認した。この濃度領域の SDS は β 2-m の立体構造を部分的に変化させていることが CD スペクトル測定により判明した。一方、臨界ミセル濃度を大きく超える SDS (1.5 mM 以上) には促進効果はなく、反対にシードの線維も脱重合させた。この濃度領域の SDS は β 2-m を完全に

変性させた。

2. 線維の安定性に対する SDS の効果; 臨界ミセル濃度付近の SDS (0.5, 1.0 mM) を添加すると、線維の脱重合が抑制され、SDS の線維構造安定化効果が示された。一方、臨界ミセル濃度を大きく超えた 10 mM SDS ではこの効果は認められない。
3. 検討した陽イオン性、両イオン性、非イオン性界面活性剤では、いずれも線維伸長への促進効果が認められず、SDS の陰性荷電が伸長促進効果に必須であることが示唆された。

D. 考察

臨界ミセル濃度付近の SDS は β 2-m モノマーに対しアミロイド原性の立体構造変化を誘起し、また、形成された線維を安定化させた。SDS はこれらの協同効果により中性 pH で線維を伸長させると考えられる。この際に、SDS の極性残基 (陰性荷電) と脂肪酸鎖による、 β 2-m モノマー・線維との静電的・疎水性相互作用が重要であると考えられる。また臨界ミセル濃度を大きく超えた SDS は可溶化作用が強く働き、線維を分解すると考えられる。SDS は生体内における陰イオン性界面活性物質、例えばリン脂質のアナログと考えられる。今後、fA β 2M 線維伸長効果を示す生体界面活性物質を探索し、患者組織における線維形成・沈着機構を解析することを検討している。

E. 結論

臨界ミセル濃度付近の SDS に中性 pH で β 2-m アミロイド線維を伸長させる効果が認められた。SDS と類似した生体内の陰イオン性界面活性物質が、患者組織における線維沈着の促進因子である可能性が示唆された

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamaguchi I, Suda H, Tsuzuike N, Seto K, Seki M, Yamaguchi Y, Hasegawa K, Takahashi N, Yamamoto S, Gejyo F, Naiki H. Glycosaminoglycan and proteoglycan inhibit the

depolymerization of β 2-microglobulin amyloid fibrils in vitro. *Kidney Int* 64: 1080-1088, 2003

- 2) Yamamoto S, Yamaguchi I, Hasegawa K, Tsutsumi S, Goto Y, Gejyo F, Naiki H. Glycosaminoglycans enhance the trifluoroethanol-induced extension of beta 2-microglobulin-related amyloid fibrils at a neutral pH. *J Am Soc Nephrol* 15: 126-133, 2004

2. 学会発表

- 1) 内木宏延: アミロイド線維形成・沈着の分子機構—アルツハイマー病、透析アミロイドーシスを中心に。第3回日本蛋白質科学会年会、札幌、6月23-25日、2003.

- 2) Hironobu Naiki: Molecular mechanism of amyloid fibril formation and destabilization: Implication in the therapeutics of Alzheimer disease and β 2-microglobulin-related amyloidosis, 第76回生化学会大会、横浜、10月15-18日、2003.

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

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 分担研究報告書

30 年以上の長期透析患者における透析アミロイドーシスの合併に関する調査

分担研究者 下条文武

新潟大学大学院医歯学総合研究科 内部環境医学講座 腎・膠原病内科学分野

共同研究者 山本 卓

新潟大学大学院医歯学総合研究科 内部環境医学講座 腎・膠原病内科学分野

研究要旨 1968 年から本邦において血液透析が導入され、近年透析歴 30 年以上の長期透析患者が増加する傾向にある。透析期間の長期化は透析アミロイドーシス (DRA) 発症の危険因子の 1 つである。最近、当院に入院歴のある透析歴 30 年以上の長期透析患者における DRA の臨床病態について検討した。患者は 14 名で、原疾患は慢性糸球体腎炎が 9 名と多く、導入時年齢は 23.7 ± 5.3 歳であった。手根管症候群に対する手術は 9 名に行われ、透析導入後 18.6 ± 4.6 年で行われた。手根管症候群の手術を行った患者の中で、破壊性脊椎関節症、大腿骨頸部骨折などアミロイドの沈着を伴った合併症を併発する症例を認めた。DRA は、長期透析患者において高率に整形外科的な治療を必要とする合併症の 1 つであった。今後、さらなる長期透析患者の増加、および透析導入時年齢の高齢化が予測される。DRA は患者の QOL を著しく低下させるため、それに対する予防法および治療法の進歩が望まれる。

A. 研究目的

透析アミロイドーシスは、長期透析患者の全身組織、特に骨関節組織に高率に発症する深刻な合併症の 1 つである。1968 年から本邦において血液透析が導入され、近年透析歴 30 年以上の長期透析患者が増加する傾向にある。アミロイドの主要構成成分である $\beta 2$ -ミクログロブリンの血中濃度高値は必要条件であるが、その他、透析アミロイドーシス発症のリスクファクターは、①透析期間が長い、②導入時年齢が高い、③透析液の純度が低い、④ low-flux 膜透析器、あるいは生体適合性の悪い透析膜による治療、⑤アポリポタンパク質 E4 遺伝子、あるいは MCP-1GG 遺伝子を有すること、が挙げられている。以前と比較して透析液の純度の改善、high-flux 膜や生体適合性の改良された透析膜の使用により、透析アミロイドーシスの発症は減少したという報告があるが、本邦では年々透析患者総数の増加とともに 20 年以上の長期透析患者の増加も認め、また透析患者全体、および新規導入患者の平均年齢の高齢化を認める。長期透析患者の増加、および導入時年齢の高齢化により、透析ア

ミロイドーシス発症の著明な減少はなく、本症はなお長期透析患者の重要な合併症の 1 つであると思われる。今回、我々は最近当科に入院歴のある透析歴 30 年以上の透析患者における透析アミロイドーシスの臨床病態について調査した。

B. 研究方法

最近当科に入院歴のある透析歴 30 年以上の透析患者における透析アミロイドーシスの臨床病態について調査した。症例の背景として透析に至った原疾患は導入時年齢、透析方法、予後について調査した。

それらの症例の中で、手根管症候群の手術の既往とその時期、および手術件数を調べた。更に手根管症候群を発症した患者のなかで、その他の骨関節部位にアミロイド沈着を伴った疾患について調べた。

C. 研究結果

患者は男性 7 名、女性 7 名、計 14 名であった。透析に至った原疾患は慢性糸球体腎炎が 9 名と多

数を占め、その他の多くは不明だった。導入時年齢は 23.7 ± 5.3 歳で、全例が血液透析を行っているが、経過中に一時的に腹膜透析および腎移植を施行された症例はそれぞれ3例であった。14名中12名が生存中で、2名が悪性腫瘍、感染症によりそれぞれ死亡した(表)。

これらの中で、手根管症候群の手術の既往がある患者は14名中9名であり、手術の時期は透析導入後 18.6 ± 4.6 年であった。手根管症候群の手術回数は、2回受けた者6名と最も多く、中には7回施行された患者もいた。また手根管症候群を発症した患者のうち、その他の骨関節部位にアミロイド沈着を伴った患者は9名中8名と高率であり、肩・膝・股関節のアミロイド関節症や破壊性脊椎関節症が多く、中には大動脈弁狭窄症、大腿骨頭壊死を来し、いずれも著明な β_2 ミクログロブリン関連アミロイドの沈着を認めた症例もあった(表)。

D. 考察

本邦における長期透析患者の増加、および導入時年齢の高齢化は今後も続くと予測される。近年、透析膜や透析液などの透析医療の改善により透析アミロイドーシスの発症の減少、および軽症化が期待されるが、本研究で示された通り、透析アミロイドーシスは、今なお長期透析患者において高率に整形外科的な治療を必要とする合併症の1つであった。今回の結果でも長期透析患者は手根管症候群、破壊性脊椎関節症など透析アミロイドーシスの代表的な疾患をはじめ多彩な病態を示した。本症は患者のQOLを著しく低下させるため、今後これまで以上の予防法および治療法の開発が今後ますます重要になる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Saito A, Nagai R, Tanuma A, Hama H, Cho K, Takeda T, Yoshida Y, Toda T, Shimizu F, Horiuchi S, Gejyo F: Role of megalin in endocytosis of advanced glycation end products: Implications for a novel

protein binding to both megalin and advanced glycation end products. *J Am Soc Nephrol.* 14: 1123-1131, 2003

2) Gejyo F, I Narita: Current clinical and pathogenetic understanding of β_2 -m amyloidosis in long-term haemodialysis patients. *Nephrology* 8: 38-42, 2003

3) Saito A, Kazama JJ, Iino N, Cho K, Sato N, Yamazaki H, Oyama Y, Takeda T, Robert A. Orlando, Shimizu F, Tabata Y, Gejyo F: Bioengineered Implantation of Megalin-Expressing Cells: A Potential Intracorporeal Therapeutic Model for Uremic Toxin Protein Clearance in Renal Failure. *J Am Soc Nephrol.* 14: 2025-2032, 2003

4) Yamaguchi I, Suda H, Tsuzuke N, Seto K, Seki M, Yamaguchi Y, Hasegawa K, Takahashi N, Yamamoto S, Gejyo F, Naiki H: Glycosaminoglycan and proteoglycan inhibit the depolymerization of β_2 -microglobulin amyloid fibrils in vitro. *Kidney Int.* 64: 1080-1088, 2003

2. 学会発表

1) Fumitake Gejyo: 招聘講演 Current clinical and pathogenetic understanding of β_2 -m amyloidosis in long-term hemodialysis patients. The 1st Korea-Japan Nephrology Forum. 3.20~3.22, 2003

2) 下条 文武: 特別講演 透析アミロイド症における病態と治療戦略に関する最新知見. 日本透析医学会学術集会・総会. 6.20~6.22, 2003

3) 齋藤 徳子, 宮崎 滋, 鈴木 正司, 森田 俊, 平沢 由平, 下条 文武: β_2 mアミロイド滑膜病変における macrophage migration inhibitory factor (MIF)の発見に関する検討. 日本透析医学会学術集会・総会. 6.20~6.22, 2003.

4) 山本 卓, 山口 格, 長谷川一浩, 下条 文武, 内木 宏延: 透析アミロイド線維形成に及ぼすヘパリンの影響. 日本透析医学会学術集会・総会. 6.20~6.22, 2003.

5) 水野 研一, 小屋 俊之, 森山 寛史, 高田 俊範, 長谷川 隆志, 塚田 弘樹, 吉澤 弘久, 下条 文武, 鈴木 栄一, 青木 正, 丹呉 益夫. 多発肺の腫瘍影で発症した肺アミロイドーシスの1例. 合同北陸地方会. 6.14~6.15, 2003.

6) 高橋 直生, 殷 熙安, 下条 文武: シンポジウム 透析とアミロイドーシス. 中部リウマチ学会. 9.6, 2003

7) 樋口 昇、丸山 弘樹、恵 京仔、下条 文武: 透析アミロイドによる大腿骨頭壊死に対し、人工股関節全置換術を行った一長期透析症例. 日本腎臓学会東部学術大会. 9.25-9.26, 2003

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

表: 30年以上の長期透析患者

人数(男:女)	14名(7:7)			
原疾患	慢性糸球体腎炎	9名		
	不明・その他	5名		
導入時年齢	23.7±5.3歳			
透析の種類	血液透析	14名		
	腹膜透析	3名		
	腎移植	3名		
転帰	生存	12名		
	死亡	2名		
		(悪性腫瘍、感染症)		
手根管症候群の手術の既往	9/14名			
手根管症候群の手術の時期	導入後 18.6±4.6年			
手根管症候群の手術回数	0	2	~4	7回
	5	6	2	1
				名
その他の骨・関節部位などに アミロイドの沈着を伴った合併症	8/9名			
	肩・股・膝関節症			
	破壊性脊椎関節症			
	大動脈弁狭窄症			
	大腿骨頸部骨折			
	など			

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 分担研究報告書

透析アミロイドーシス骨病変への Etidronate Disodium による 長期治療の臨床的検討

分担研究者 原 茂子 虎の門病院 健康管理センター

共同研究者 乳原善文* 高市憲明* 同 腎センター*

研究要旨 透析アミロイドーシスは、 $\beta 2$ ミクログロブリン ($\beta 2$ MG) からなるアミロイドが靭帯や骨関節に沈着し、手根管症候群、破壊性脊椎症 (以下DSAと略)、骨嚢胞などで関節痛、運動制限などから日常生活に支障がみられQOL低下をきたす未解決合併症である。関節破壊、骨嚢胞形成の過程にはサイトカイン、破骨細胞が関与していることがあきらかにされている。その対策としてエンドトキシンプリー透析液の使用、生体適合性良好なハイフラクター膜さらには高性能型ハイフラクターの使用、 $\beta 2$ MG吸着カラムの併用などにより、 $\beta 2$ MGの産生抑制や除去を主体とした治療が行われているが、いまだアミロイドーシスの進展を防止しきえていない。我々はEtidronate Disodium (EDと略する) が特異的に破骨細胞を抑制する薬剤であること、抗サイトカイン効果を有していることに着目して透析アミロイドーシス例に対して、現在まで本薬剤を使用し4年以上の長期間にわたり治療を継続している。治療前後での関節X-P所見、滑膜の増殖や骨関節破壊のマーカーであるMMP-3 (Matrix Metalloproteinase-3) 値の推移を検討した。透析期間、年齢、原疾患をマッチングさせた非治療群をコントロールとした。治療群では非治療群に比し、有意に発症/進展が抑制され、さらに改善例も認められた。MMP-3も治療群では、非治療群に比しあきらかに低値を示した。副作用で中止を要した症例は認められなかった。

ED治療は透析アミロイドーシスの発症/進展を抑制、さらには改善効果を有することがあきらかとなった。

A. 研究目的

透析アミロイドーシスは長期透析例で高頻度にみられ、QOL低下をきたす重大な合併症である。透析液の清浄化生体適合性良好な膜、高性能型ハイフラクター、 $\beta 2$ MG吸着カラム併用療法、などにより、 $\beta 2$ MGの産生抑制、除去を主体とした治療が行われているが、いまだアミロイドーシスの進展がみられている。吸着カラムは高額であり、体外循環量の増加から十分に使用できない現状であり、より適切な薬剤治療が望まれる。関節破壊、骨嚢胞形成の過程にはサイトカイン、破骨細胞が関与していることより、我々はこれらを特異的に抑制する薬剤を使用し、2年間の短期間使用により進展抑制が推察された成績を本研究班で報告した。その後も継続投与を行い、現在まで4年~5年となっている。そこで本薬剤の長期使用例で、透析アミロ

イドーシスの骨病変、骨関節破壊のマーカーであるMMP-3の推移を対比検討し、透析アミロイドーシスを抑制しうるか、その治療効果をあきらかにする。

B. 研究方法

対象は透析期間15~33年(平均20.9)、男性12例、女性6例。平均年齢60.5歳である。97年あるいは98年から4年~5年間(平均4.6 \pm 0.6年)、ED治療を継続した。薬剤による治療はED200mg/日を2週間投与後、10週間休薬を1サイクルとしてこのサイクルで投薬し治療を継続。

頸椎・腰椎X-Pからみた破壊性関節症、大腿骨頭・手指骨・上腕骨X-Pによる骨嚢胞を経年的に検索し、その推移を、発症/進展、不変、改善

(嚢胞の縮小、椎間板破壊像の改善)の3群として評価した。コントロールとして透析期間および年齢、原疾患をマッチングした症例で、同一期間で同様に検討した。治療群、非治療群ともにMMP-3値を、薬剤開始前(コントロール例では観察開始前)、2年目、最終年で測定し、X-P所見の推移と対比検討した。

C. 研究結果

治療あるいは観察期間の4.6年目で最終評価をおこなった。その結果は図-1に示される。ED治療群でのDSA所見の推移は、DSAの発症/進展は症例18例中2例(11.1%)のみであり、非治療群での18例中10例(55.6%)に比し、治療群で有意($P<0.01$)に低頻度である。治療群でのDSA所見不変群は9例50%であり、改善が認められた群は4例22.2%であった。一方非治療群では改善例は認められなかった。骨嚢胞の推移では治療群での発症/進展は18例中7例(38.9%)であり、非治療群18例中の14例(77.8%)に比し、治療群で有意に低値($P<0.05$)であった。ED使用により発症・進展/悪化が抑制されている。骨嚢胞における改善例は、EDでの治療群のみで2例22.2%で認められた。一方、非治療群では改善例はみられなかった。写真-1はED使用例で、C4/C5間に破壊性頸椎症が認められている。椎間板の破壊像は1年後にはあきらかな増悪所見はみられなかったが、5年後には、椎間板の上下端の辺縁が明瞭化し、椎間板破壊像の改善がみられている。写真-2は同様に、ED使用例での血液透析30年症例の上腕骨頭X-P所見の推移である。ED治療開始2年後のX-P所見では骨嚢胞のサイズには差がみられていないが、5年後のX-Pでは上腕骨頭骨嚢胞は縮小化している。

写真-3は、ED非治療例の頸椎X-P所見の推移である。透析歴22年の症例である。観察開始時の96年の頸椎X-Pでは破壊性頸椎症の変化はあきらかではないが、3年後のX-PではC5/C6間の椎間板は不明瞭化を示し、破壊性頸椎症の発症があきらかとなっている。さらに5年後の01年12月のX-Pでは椎間板は消失し、C5/C6が一塊となっている。あきらかに

破壊性頸椎症の進展がみとめられている。

これらの成績からはED治療群では、非治療群に比して有意($P<0.05$)に発症および進展/悪化が抑制されている。さらにED治療群では改善が認められているが、非治療群では改善例は認められていない。

治療群、非治療群でのMMP-3値測定しその推移を示す。表-1にしめすように、薬剤での治療群での薬剤開始時のMMP-3値は $264 \pm 112 \text{ ng/ml}$ 、中間時では $221 \pm 88 \text{ ng/ml}$ 、最終時の4.6年目では $194 \pm 70 \text{ ng/ml}$ で、開始時に比し、中間時では開始時とで差はみられなかったが、4.6年目では開始時に比し有意($P<0.05$)に低値であった。非治療群でのMMP-3値の推移では経過観察開始時には、 $303 \pm 142 \text{ ng/ml}$ 、中間時では $338 \pm 315 \text{ ng/ml}$ 、最終時には $315 \pm 154 \text{ ng/ml}$ と各時点間でのMMP-3には差は認められず、経年的にも高値が持続している。治療群と非治療群とのMMP-3値の対比では、薬剤開始時と観察開始時では差はないが、治療群と非治療群では中間時、最終時ともに差がみられ治療群で有意に低値が認められた。

D. 考察

EDでの長期治療で透析アミロイドーシスによる破壊性脊椎症、骨嚢胞などの骨関節病変は、発症・進展/悪化が抑制されるとともに、改善が認められた。本薬剤が治療に有効であることがあきらかであった。

骨関節破壊のマーカーであるMMP-3値が治療群では有意に低値を示すことから、本薬剤が透析アミロイドーシスによる骨関節病変において滑膜の増殖、関節破壊の進展を抑制したと考えられる。透析アミロイドーシスの発症機序にはサイトカインも関与している。破骨細胞の活性化の抑制とともに、本薬剤による抗サイトカイン作用からアミロイドーシスの進展が防止されている可能性も推測される。今後はさらに抗サイトカイン作用のかかわりに関して検討が必要である。われわれの今回の検討では、透析期間が長期例で使用したために、あきらかに改善を認めるまでに4年以上の長期間内服が必要であったのか、透析導入早期からの使用であれば、