

図 3.FCA (Freund's Complete Adjuvant ) を皮下投与することにより作製した  
アミロイドーシス モデル マウスにおける BF-227 の作用  
左：BF-227 4mg/kg 静脈内投与後 3 時間後の脾臓切片における蛍光顕微鏡像  
右：左の隣接切片における BF-227 100 μ M の蛍光顕微鏡像

### [Ⅲ] 研究報告会、ワークショップ等プログラム

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

アミロイドーシスの画期的診断・治療法に関する研究班

アミロイドーシス 夏のワークショップ 2005  
プログラム

日 時：平成17年 7月 7日 (木) 15:00～17:45  
7月 8日 (金) 9:00～12:45

場 所：ホテルアローレ 大宴会場 瑞松  
石川県加賀市柴山町と5-1  
TEL 0761-75-8000

アミロイドーシスに関する調査研究班

主任研究者 山田正仁

事務局：金沢大学大学院脳老化・神経病態学 (神経内科)

〒920-8640 石川県金沢市宝町13-1

TEL：076-265-2293、FAX：076-234-4253

E-mail：amyloid@med.kanazawa-u.ac.jp

アミロイドーシスの画期的診断・治療法に関する研究班

主任研究者 池田修一

事務局：信州大学医学部内科学 (神経内科、リウマチ・膠原病内科)

〒390-8621 長野県松本市旭3-1-1

TEL：0263-37-2673、FAX：0263-37-3427

E-mail：amyloid@hsp.md.shinshu-u.ac.jp

## 連絡事項

- **発表時間**

発表時間は、

- II. 各病型ごとの調査研究課題は1演題につき発表20分、討論5分  
(指定発言は発表10分、討論5分)
- III. アミロイドーシス全体に関わる研究課題：現状と今後の方向性は  
1演題につき発表25分、討論5分  
で行います。発表時間の厳守をお願い致します。

- **発表形式**

あらかじめ送って頂きましたPower PointファイルをWindows PC プロジェクターで  
投影して行います。

## 平成 17 年 7 月 7 日 (木)

I. 主任研究者挨拶ならびに研究班全体の方針 (15:00~15:35)

(1) アミロイドーシスに関する調査研究班

主任研究者 金沢大学大学院脳老化・神経病態学 (神経内科) 山田正仁

(2) アミロイドーシスの画期的診断・治療法に関する研究班

主任研究者 信州大学医学部内科学 (神経内科、リウマチ・膠原病内科) 池田修一

II. アミロイドーシス各病型ごとの調査研究課題: ①疫学 (どれだけ患者さんがいるか?)

②最新の診断・治療ガイドライン、③今後の調査研究の方向

1. ALアミロイドーシス

(15:35~16:00)

座長: 広島赤十字・原爆病院検査部 麻奥英毅

演者: 信州大学医学部内科学 (神経内科、リウマチ・膠原病内科)

松田正之、池田修一

2. AAアミロイドーシス

(16:00~16:25)

座長: 道後温泉病院内科 (リウマチ科) 奥田恭章

演者: 大阪大学保健センター 吉崎和幸

**休 憩 (16:25~16:40)**

3. 透析アミロイドーシス

(16:40~17:05)

座長: 虎の門病院内科腎センター内科 高市憲明

演者: 新潟大学医歯学総合病院第二内科 下条文武

4. 家族性アミロイドポリニューロパチー

(17:05~17:30)

座長: 信州大学医学部内科学 (神経内科、リウマチ・膠原病内科) 池田修一

演者: 熊本大学大学院医学薬学研究部病態情報解析学 安東由喜雄

指定発言: 薬物療法

(17:30~17:45)

演者: 信州大学医学部内科学 (神経内科、リウマチ・膠原病内科)

関島良樹、池田修一

**意見交換会 (大宴会場 瑞松) (19:00~)**

平成17年7月8日(金)

5. 脳アミロイドーシス

座長：筑波大学人間総合科学研究科病態制御医学 玉岡 晃

(i) アルツハイマー病 (9:00~9:25)

演者：岡山大学大学院医歯学総合研究科神経病態内科学 東海林幹夫

(ii) 脳アミロイドアンギオパチー (9:25~9:50)

演者：金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科) 山田正仁

休憩 (9:50~10:00)

Ⅲ. アミロイドーシス全体に関わる研究課題：現状と今後の方向性

1. アミロイドーシス線維形成・分解機序に着目した治療法開発 (10:00~10:30)

座長：金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科) 山田正仁

演者：福井大学医学部病因病態医学講座分子病理学領域 内木宏延

2. アミロイド イメージング (10:30~11:00)

座長：山口大学医学部構造制御病態学 石原得博

演者：東北大学先進医工学研究機構 工藤幸司

3. アミロイドによるアミロイドーシス発症促進現象 (11:00~11:30)

座長：福井大学医学部病因病態医学講座分子病理学領域 内木宏延

演者：信州大学医学研究科加齢生物学分野 樋口京一

4. アミロイドーシスモデル動物の開発：家族性アミロイドポリニューロパチーモデル  
マウスの開発と発症機構の解析 (11:30~12:00)

座長：岡山大学大学院医歯学総合研究科神経病態内科学 東海林幹夫

演者：山梨大学大学院医学工学総合研究部生化学 前田秀一郎

昼食 (12:00~12:45)

[演題名] II. アミロイドーシス各病型ごとの調査研究課題

1. AL アミロイドーシス

[演者名] 氏名：松田正之、池田修一

所属：信州大学医学部内科学（神経内科、リウマチ・膠原病内科）

AL アミロイドーシスは M 蛋白の軽鎖由来のアミロイドが全身の諸臓器に沈着して機能不全を引き起こす予後不良の疾患で、骨髄中に占める異常形質細胞の多寡により原発性と骨髄腫随伴性に分類される。原発性 AL アミロイドーシスの治療にはこれらの異常細胞を標的とした化学療法が用いられており、その中でも自己末梢血幹細胞移植を併用した大量化学療法は根治が期待できる点で標準的治療として定着しつつある。一般的には melphalan が使用され、本薬の投与前に VAD などの導入療法を行なう方法も検討されている。他の疾患に比べて治療関連死が多いため、本療法の施行にあたっては臓器機能の評価と適応基準に基づいた患者選択が重要である（表 1）。高齢あるいは臓器障害の進行により大量化学療法が不可能な場合には、患者の状態に応じて VAD 単独、M-Dex 療法、melphalan 少量内服などの治療が試みられている。治療効果の判定には各臓器機能とともに M 蛋白の産生を客観的に評価することが重要で、従来からの免疫固定法や免疫電気泳動法に加えて血中 free light chain の測定や flow cytometry を用いた骨髄内異常形質細胞の検討が有用である。当科では大量化学療法＋自己末梢血幹細胞移植を 2001 年から 8 例に行ない、6 例が完全寛解に至ったものの、その内の 1 例では再発が見られており、そうした症例に対する治療が今後の課題である。

表1. 大量化学療法+auto-PBSCTの適応基準

- 
- (1) 65歳以下
  - (2) 血中あるいは尿中に免疫固定法でM蛋白を認める
  - (3) Performance status がgrade 2以下（起き上がっている時間が1日の50%以上\*）
  - (4) 明らかな心不全徴候がない
  - (5) 心臓超音波評価  
LVEF 45%（あるいは%FS 38%）以上  
PVF D/S 0.85以下  
TMF E/A 0.99以下
  - (6) 収縮期血圧 90mmHg以上
  - (7) 酸素飽和度 95%以上（room airにて）
  - (8) 血清クレアチニン 2mg/dl以下
  - (9) 血清ALP 正常値上限の3倍以下
  - (10) 血清直接ビリルビン 2mg/dl以下
  - (11) 治療に支障をきたすような慢性疾患（特に呼吸器および神経系の疾患、重度の糖尿病）がない。
- 

\*South Western Oncology Group (SWOG)のperformance statusによる



[演題名] II アミロイドーシス各病型の調査研究課題

2. AA アミロイドーシス

[演者名] 氏名：吉崎 和幸

所属：大阪大学保健センター

協同研究者 信州大学 池田修一 札幌医科大学 今井浩三、  
新潟大学 下条文武 虎の門病院 原茂子、  
道後温泉病院 高杉潔、奥田恭章、  
浜松医科大学 馬場聡 自治医科大学 山田俊幸  
山口大学 石原得博、河野裕夫

## 1 現状

- 1) 疫学調査に関しては奥田、山田が担当 (図 1,2)
- 2) 検査に関しては山田が担当 (図 3,4,5)
- 3) 治療ガイドラインに関しては池田、今井、下条、原、高杉、奥田、吉崎が担当 (図 6,~13)

## 2 今後の調査研究の方向

- 1) SAA1、SAA2 特異アッセイ確立：山田
- 2) SAA 検査の標準化：山田
- 3) Genotype (遺伝子多型) と発症進行：奥田
- 4) 遺伝子多型と腎症：奥田 (図 14)
- 5) 抗 IL-6R 抗体の作用機序；吉崎 (図 15,16)
- 6) 抗 IL-6 抗体による治療：石原、河野 (図 17)
- 7) 抗 IL-6R 抗体による治療：吉崎、池田、下条、原、奥田 (図 18,19,20)

図 1

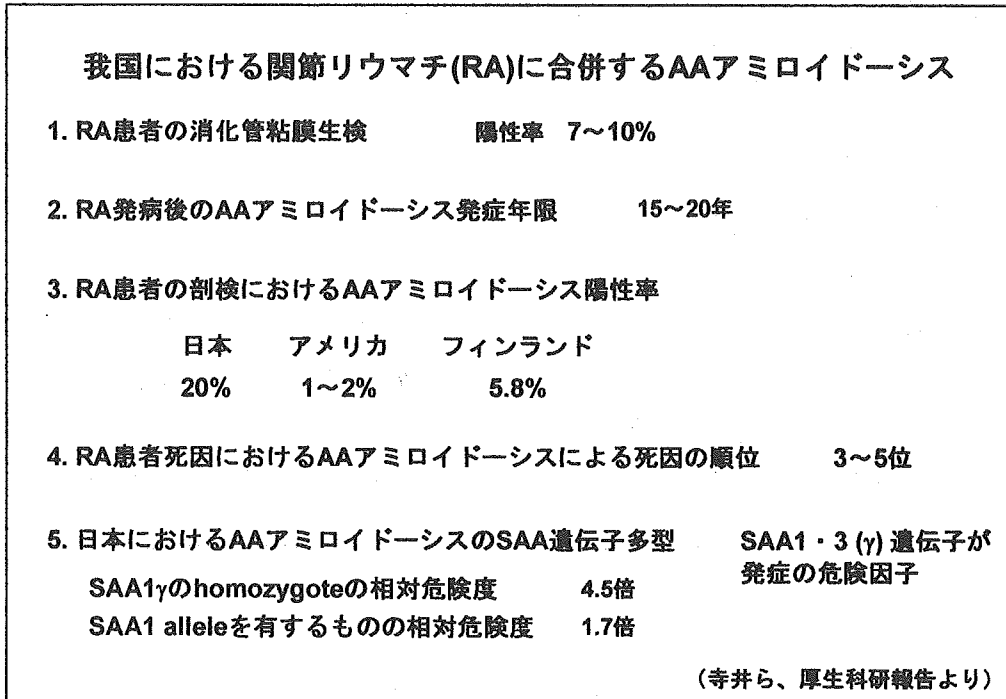


図 2

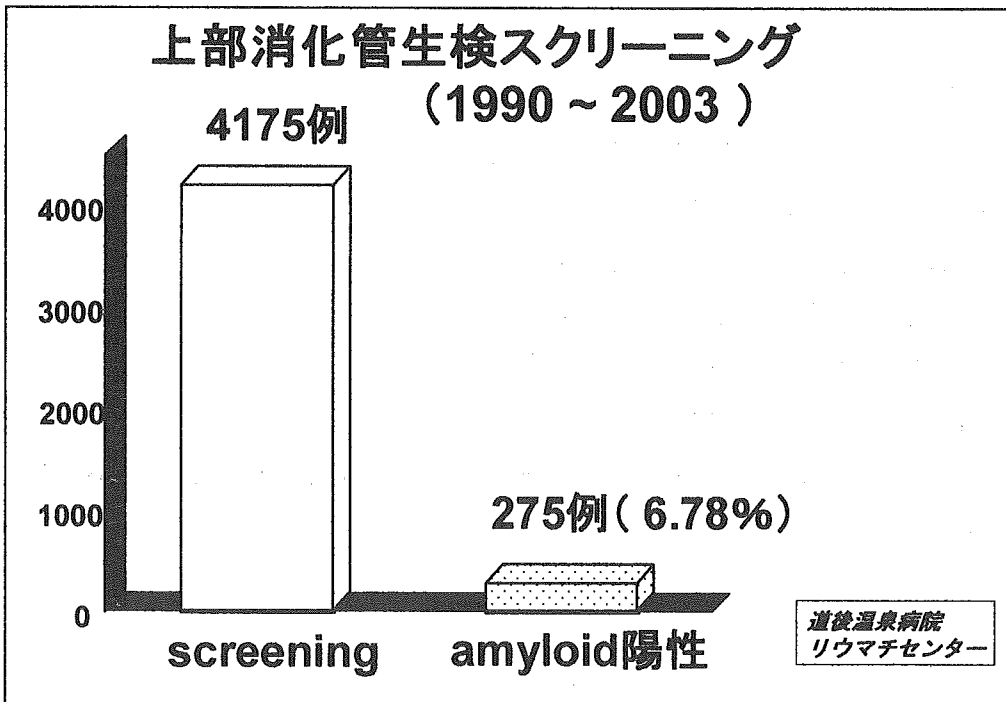


図 3

## AAアミロイドーシス生検診断の概要

新潟地区データ(黒田)

1006例のRA患者にGI biopsy→71例(7%)陽性\*

\*GIの部位では十二指腸第二部、球部の陽性率(92%)が比較的高い。  
(胃前庭 78%、直腸 65%→道後温泉病院、奥田)

**\* 十二指腸粘膜を生検すべき**

GI陽性71例中21例に、腎biopsy→19例(90%)陽性  
GI陰性の内12例に、別の理由で腎biopsy→陽性例ゼロ(0%)

**\* GIにあれば高率に腎にもある。GIになければ腎にもない。**  
(アミロイドは脾、肝、消化管、腎の順に沈着していく、といわれている)

GI陽性71例中21例に、腹壁皮下脂肪biopsy→11例(52%)陽性  
GI陰性の内50例に、腹壁皮下脂肪biopsy →陽性例ゼロ(0%)

**\* 皮下脂肪は陽性率が低く、推奨されない。GIになければ皮下脂肪にもない。**

自治医科大学臨床検査医学  
山田俊幸

図 4

SAA1 genotype	アミロイド (+)RA	アミロイド (-)RA
1.1/1.1	2	6
1.1/1.5	3	10
1.5/1.5	6	3
1.1/1.3	8	10
1.3/1.3	14	9
1.3/1.5	17	12
計	50	50

AAアミロイドーシス感受性遺伝子  
道後温泉病院データ(奥田、山田)

SAA1の52, 57位:  
SAA1.1はVal, Ala  
SAA1.3はAla, Ala  
SAA1.5はAla, Val  
**機能的な差異は不明**

これまでの報告から:  
SAA1.3アレルはアミロイドーシス促進的、SAA1.1アレルは防御的

特にSAA1.3ホモは危険度高い。  
左表のデータ解析後4年の追跡で  
SAA1.3ホモ非アミロイド患者の2人がアミロイド発症

実際の臨床では使われていない。

自治医科大学臨床検査医学  
山田俊幸

図 5

#### SAA検査の考え方

- ・急性期蛋白としての性質を示すアイソタイプはSAA1とSAA2
- ・現在の臨床検査ではポリクロナル抗体により両者の総和を測定
- ・アミロイド前駆体としてはSAA1が有意(~90%)
- ・モノクロナル抗体でSAA1特異アッセイを検討中—健全者でもRA患者でもSAA1は血中SAAの平均75%を占める(山田preliminary)。
- ・したがってSAA1の優位なアミロイド原性は血中濃度の差が主? プラス構造的な特徴か? (未解明)
- ・さしあたり現実的には現在の総SAA測定でSAA1の動態を評価可能
- ・SAA濃度はCRPの約5~10倍。両者は高く相関するが、ステロイド治療により、SAAが高反応の印象。
- ・SAA濃度はSAA1多型の影響を受け、SAA1.5アリル保有者で高くなる傾向
- ・SAA検査は標準化未。海外報告値より本邦値がやや高め。しかし、10以下が正常、10~20がgrey zone、20以上が炎症域という評価は共通した認識  
(10以下に長期抑制すれば沈着が吸収除去されることが示されている)

自治医科大学臨床検査医学  
山田俊幸

図 6

### AAアミロイドーシスの治療指針の確立

信州大学医学部第三内科	池田修一
札幌医科大学医学部第一内科	今井浩三
新潟大学大学院医歯学総合研究科内部環境医学講座	下条文武
虎の門病院健康管理センター	原 茂子
道後温泉病院リウマチ科	高杉 潔
浜松医科大学医学部病理第二講座	馬場 聡
順天堂大学医学部臨床病理学講座	山田俊幸
山口大学医学部構造制御病態学	石原得博
大阪大学健康体育部	吉崎和幸

図 7

AAアミロイドー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
	D-PC	3例
	GST	4例
	SASP	5例
	T10	1例
免疫抑制剤	FK506	1例
	AZ	1例
	CYC	1例

図 8

AAアミロイドーシス発症時の検査		
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9

**腎アミロイドーシス治療後の推移**  
 血中Cr値、尿タンパク量に注目し  
 改善・やや改善・不変・悪化に分類

	6ヶ月	24ヶ月
改善	0/18	2/18
やや改善	5/18	5/18
不変	6/18	4/18
悪化	7/18	7/18

図10

**腎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**

6ヶ月			24ヶ月	
やや改善 不変	11例	→	改善	2/11
		→	やや改善	4/11
		→	不変	3/11
		↘	悪化	1/11
悪化	7例	→	改善	0/7
		→	やや改善	0/7
		→	不変	1/7
		↘	悪化	6/7

図 1 1

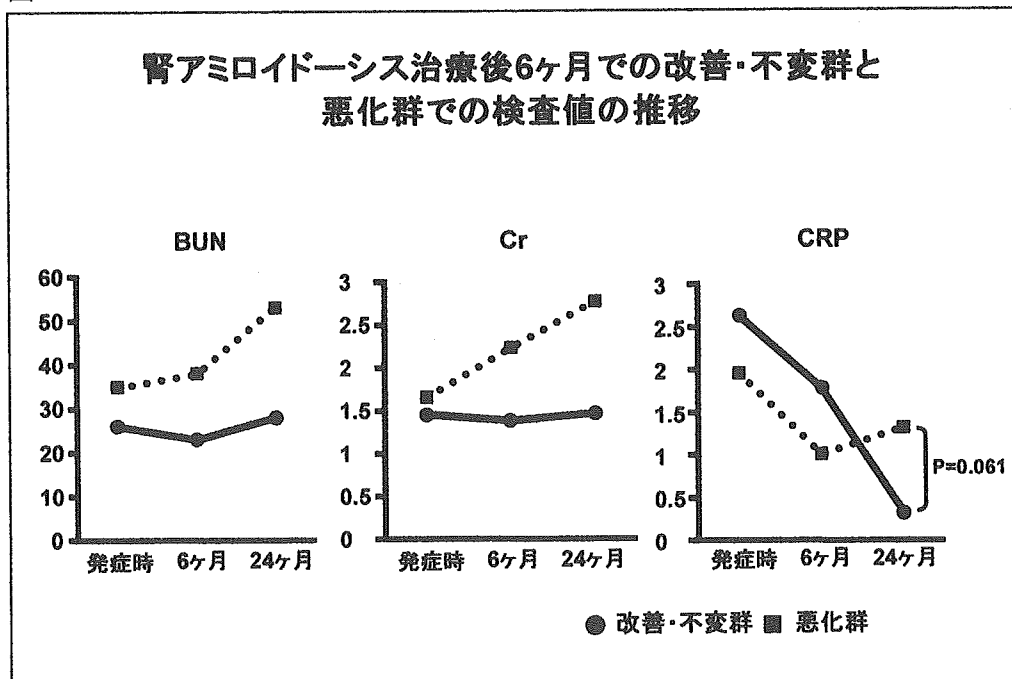


図 1 2

### 腎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	8.2±3.4	13.6±6.0 <sup>*</sup>	10.7±4.8	10.3±4.7 mg/day
	悪化	7.5±3.8	8.9±3.5	7.5±2.5	6.6±3.9 mg/day
MTX	改善・不変	2/11	1/11	1/11	1/11
	悪化	1/7	1/7	1/7	1/7
免疫抑制剤	改善・不変	3/11	10/11 <sup>△</sup>	8/11	8/11
	悪化	0/7	2/7	3/7	2/7
DMARDs	改善・不変	7/11	4/11	4/11	4/11
	悪化	7/7	4/7	3/7	2/7

\* P=0.05 △P<0.01

図 1 3

ま と め	
1:	AAアミロイドーシス 22例の治療後の経過を解析した。
2:	腎アミロイドーシス 18例の解析結果では治療後6ヶ月での改善・不変群の経過が良好であった。
3:	腎アミロイドーシス改善・不変群は悪化群と比較し治療初期のステロイド量がほぼ有意に高く、免疫抑制剤が投与されている患者も多かった
4:	消化管アミロイドーシスは初期の強力な治療により、経過は良好であった

図 1 4

重症消化管病変のイベント (難治性下痢、麻痺性イレウス、虚血性腸炎)	
genotype	症例数
<u>1.1/1.1(<math>\alpha/\alpha</math>)</u>	0 / 4
<u>1.5/1.5(<math>\beta/\beta</math>)</u>	1 / 8 (12.5%)
<u>1.3/1.3(<math>\gamma/\gamma</math>)</u>	7 / 17(41.2%)

道後温泉病院 リウマチセンター
--------------------



图 1 5

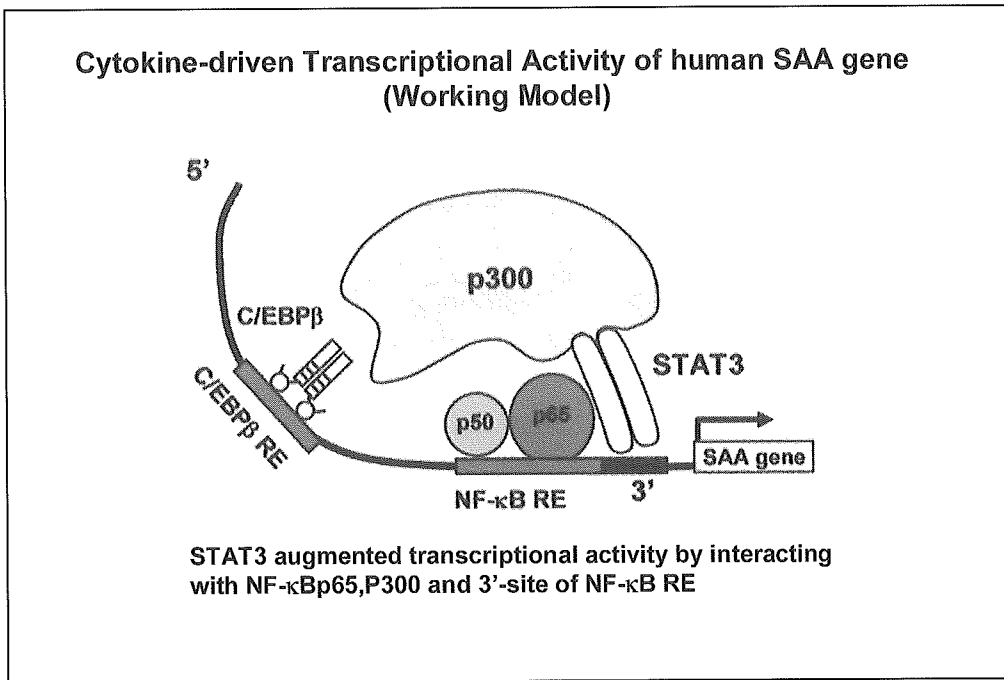


图 1 6

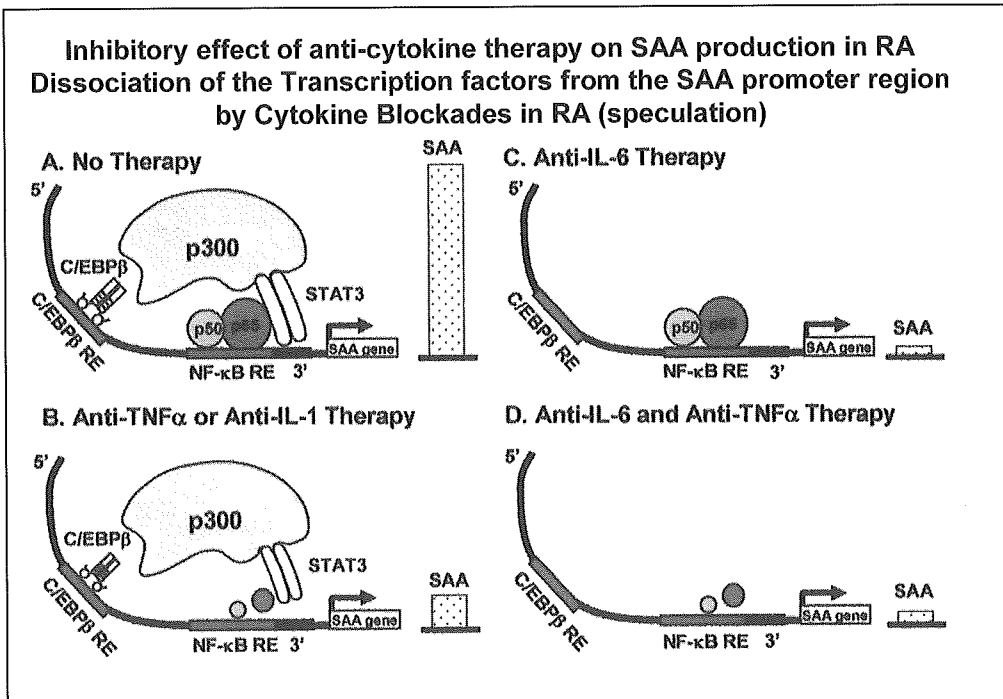


図 1 7

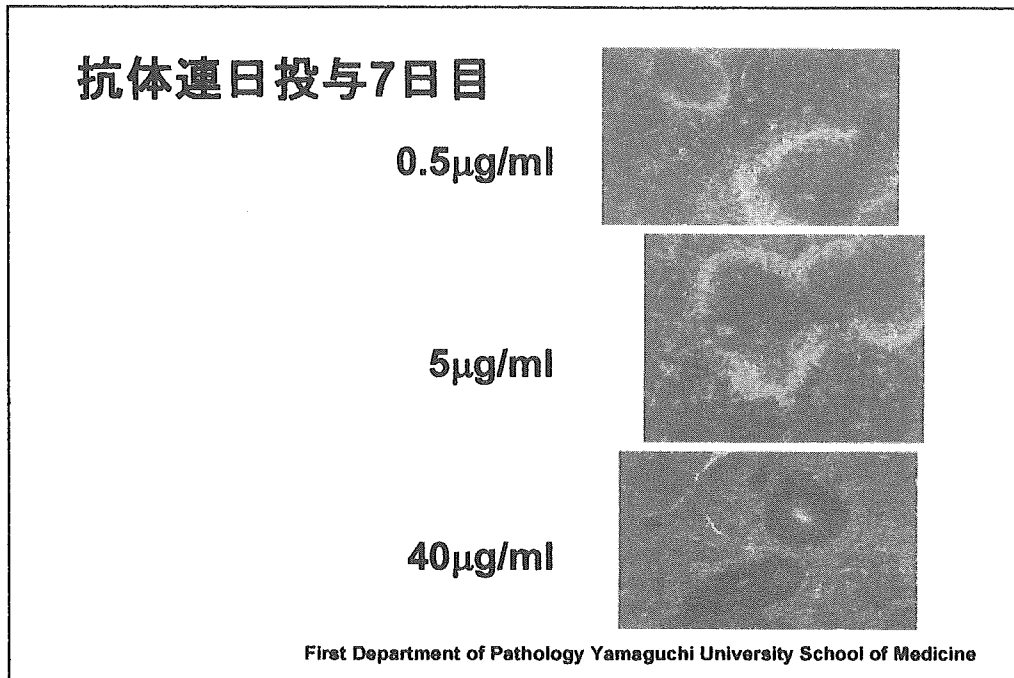


図 1 8

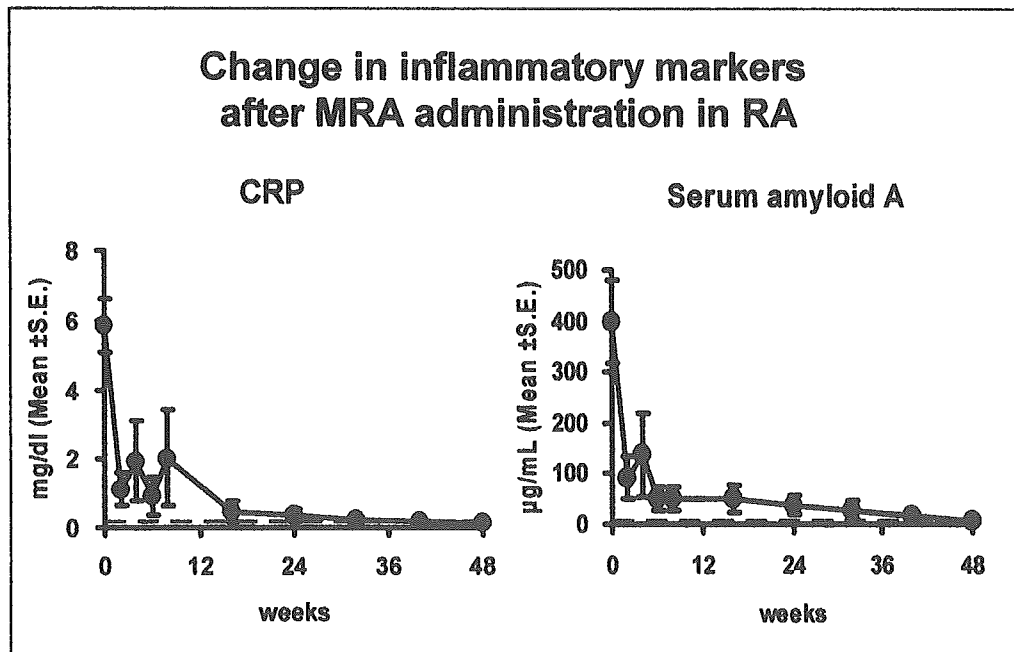


図 1 9

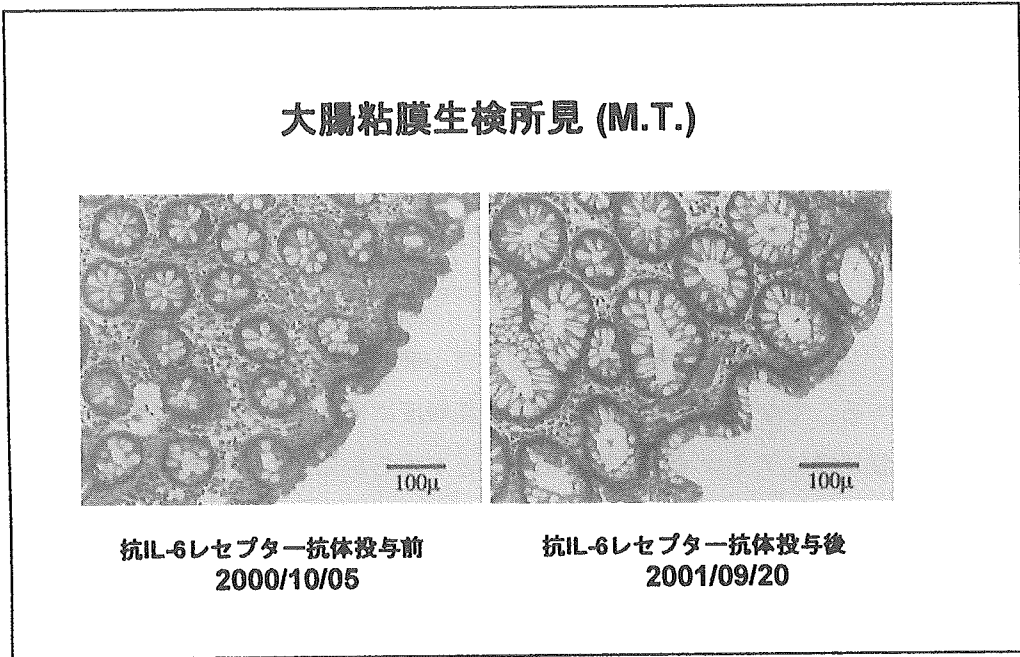
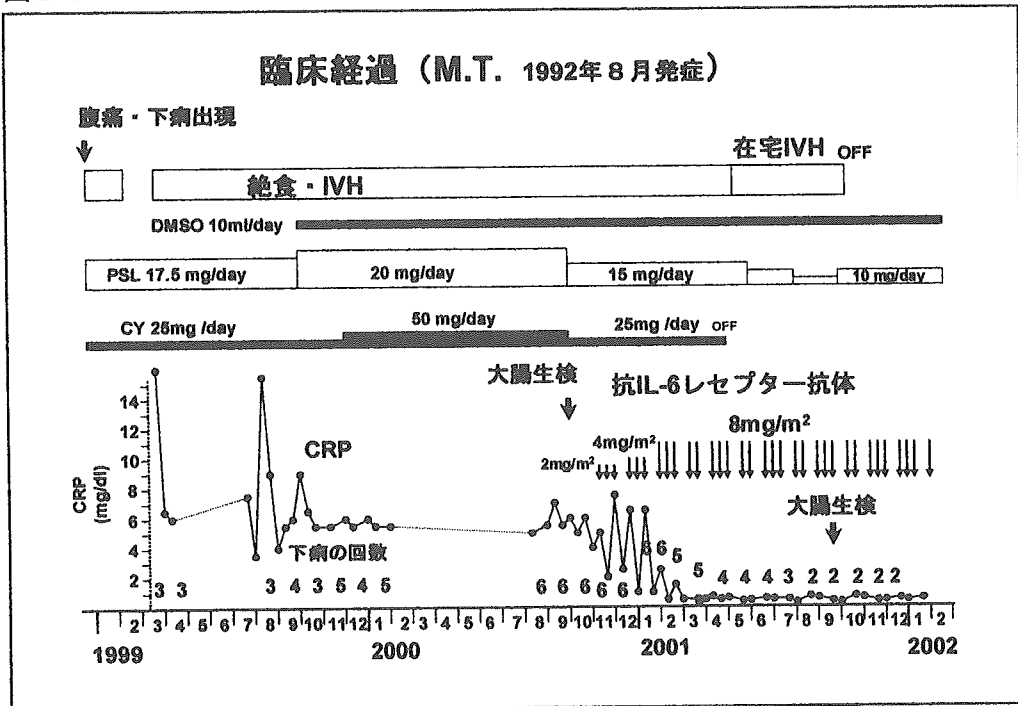


図 2 0



[演題名] II. アミロイドーシス各病型ごとの調査研究課題  
3. 「透析アミロイドーシス」の課題と展望

[演者名] 氏名：下条 文武  
所属：新潟大学第二内科

透析アミロイドーシスは透析治療が普及しはじめた 1980 年代に初めて発見された新しいタイプのアミロイドーシスである。すなわち、長期透析患者に高頻度に合併する手根管症候群 (carpal tunnel syndrome: CTS) の滑膜組織にアミロイド沈着があることが明らかにされ、その後、手根部滑膜に沈着したアミロイド組織を生化学的分析することにより、 $\beta_2$ -ミクログロブリン ( $\beta_2$ -m) がアミロイド構成蛋白であると同定された。

最近の我が国の慢性維持透析患者は 24 万人を超え、透析 20 年以上の長期透析患者も 15,899 人となり、全透析患者の 6.4% を占めるようになった。これらの長期透析患者には  $\beta_2$ -m タイプのアミロイド骨・関節障害が高頻度に発症し、特に患者の QOL の低下をもたらす点でも依然として深刻な合併症である。

透析アミロイドーシスに関連する臨床症状としては、多関節痛、手根管症候群、驛発指、骨嚢腫、病的骨折、破壊性脊椎関節症、腎結石、虚血性腸疾患、皮下腫瘍などがある。発症の risk factor として、1. 透析期間が長いこと、2. 年齢が高いこと、3. low-flux 膜ダイアライザーによる治療、4. アポリポプロテイン E4 ならびに MCP-1GG 遺伝子を有するもの、などが明らかにされた。これらを参考に診断されるが、確定診断には病理組織を採取して、Congo red 染色を行ってアミロイドを確認する必要がある。私共は、病理組織診断が未実施でも透析アミロイドーシスの診断を推定するアミロイドスコアを提唱し、臨床的に本症の診断に有用であることを報告した。

透析アミロイドーシス症に対する根本的治療法は現在確立していないが、血中の  $\beta_2$ -m を積極的に除去する対策が有効である。そこで、いわゆる高性能透析膜ダイアライザーならびに  $\beta_2$ -m 吸着カラムが臨床で広く使用されるようになった。これらの治療により、 $\beta_2$ -m の除去がある程度達成できるようになった。low-flux 膜血液透析による透析アミロイドーシス悪化リスクを 1.00 とすると、high-flux 膜血液透析の相対リスクは 0.424 であり、off-line HDF で 0.104、on-line HDF で 0.039、push/pull HDF で 0.009、 $\beta_2$ -m 吸着カラム併用血液透析で 0.039 であることが日本透析医学会統計調査により集計された。腎移植は、本症の根本的治療と考えられる。しかし腎移植が成功しても骨嚢胞の改善は著明ではない。現在のところ、移植後に臨床症状の改善は顕著であるが、アミロイド沈着が完全に消失するかどうかは明確でない。

ここでは私共の成績から、透析アミロイドーシスの病態と臨床像、最近の治療戦略とともに現状における課題と展望について述べる。