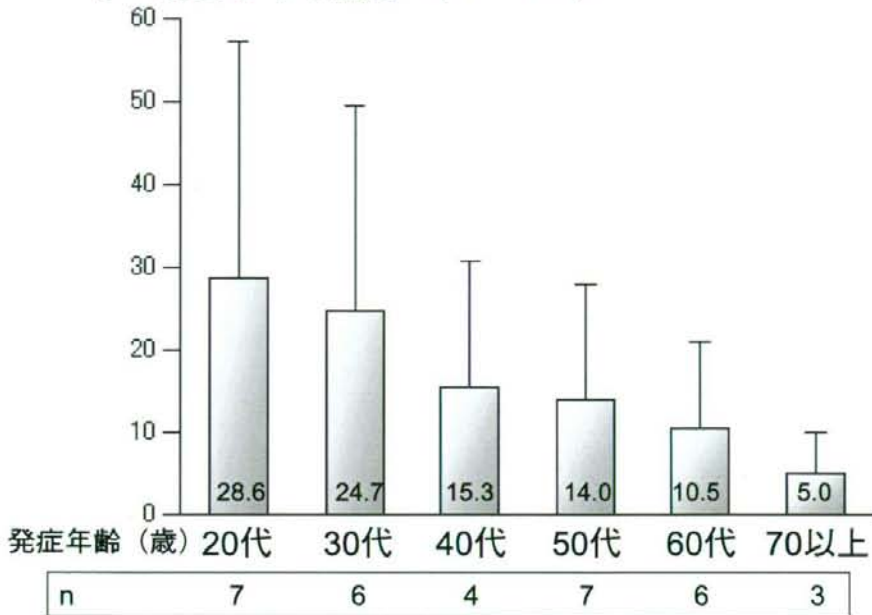


図5. SAA1 1.3 +/1.3+症例におけるRA発症年齢とAAアミロイドーシス診断までの期間 (n = 36)



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 分担研究報告書

## 関節リウマチ患者の死因と AA アミロイドーシス：剖検輯報による解析

研究協力者 寺井千尋 自治医科大学附属さいたま医療センターアレルギー・リウマチ科  
共同研究者 北浜真理子\*\*、金子裕隆\*\*、櫻井正\*\*、小関由美\*\*、森口正人\*  
\*自治医科大学附属さいたま医療センターアレルギー・リウマチ科  
\*\*東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター

**研究要旨** 関節リウマチ (RA) 患者では生命予後の低下が報告されている。RA に続発する反応性 AA-アミロイドーシスが RA 患者の生命予後に与える影響を検討するために、病理診断であるアミロイドーシスの見落としが少なくと考えられる RA 剖検例を調査した。2000 年～2004 年の 5 年間の日本病理剖検輯報より RA、アミロイドーシスと記載のあるものを全例抽出した。1225 例の RA 剖検例が含まれ、RA 例の死因第 1 位は感染症 32.8%、2 位呼吸器疾患 20.2%、3 位アミロイドーシス 11.3%で、1985-89 年の同様調査と同順位であった。性別でみると女性ではアミロイドーシスが死因第 2 位で男性では死因の第 6 位であった。また反応性アミロイドーシス剖検例でみると、原因疾患の中で RA の比率は 1985-89 年の 61%から 2000-04 年には 78%に増加していた。

### A. 研究目的

関節リウマチ (RA) 患者では生命予後の低下が報告されている。また長期 RA 罹患例では反応性アミロイドーシスの合併が知られているが、病理組織検索が診断には必要なため看過されている場合が多い。本研究では RA の死亡における反応性アミロイドーシスの関与を大規模に調べ、また近年の RA 治療の進歩が RA 死亡原因に与える影響を検討した。また近年の日本で反応性アミロイドーシスの原疾患がどのように変遷しているかを調査した。

### B. 研究方法

2000 年～2004 年の 5 年間の日本病理剖検輯報より、病理診断・臨床診断に関節リウマチ、アミロイドーシスと記載のあるものを全例抽出した。関節リウマチにおける死亡原因は感染症、呼吸器疾患 (肺炎を除く)、心血管疾患、脳血管疾患、消化器疾患、腎疾患、悪性疾患、関節リウマチ自体 (関節病変カリウマトイド血管炎による死亡)、反応性アミロイドーシス、その他に分類した。豊島らが 1980 年代 (1985-1989) に行なった同様の検討と死因を比較した。

### (倫理面への配慮)

特定できる個人に関する情報は含まれない。使用して日本病理剖検輯報は輯バンされたものである。

### C. 研究結果

2000 年～2004 年の剖検輯報には 126,437 例の剖検例があり、うち 1225 名 (男性 408、女性 817) が RA と診断されていた。RA 例における死因第 1 位は感染症 32.8%、2 位呼吸器疾患 20.2%、3 位アミロイドーシス 11.3%で、1985-89 年と同順位であった (図 1)。感染症、呼吸器疾患 (間質性肺炎)、消火器病変による死亡が有意に増加し、RA 自体 (リウマトイド血管炎と環軸関節脱臼など関節病変が死因となったものを RA 自体と分類)、腎病変による死亡は有意に減少していた。しかしアミロイドーシスが原因の死亡は 1985-89 年が 12.5%、2000-04 年が 11.3%で変化はみられなかった (表 1)。性別でみると女性ではアミロイドーシスが死因の 2 位 (14.7%) であったが、男性では 4.7%で 6 位であった。組織学的なアミロイドーシスの合併は、80 年代の 25%に対し 26.3%で認められ、女性 RA では 31.9%と男性 RA

(15.0%)より高頻度であった。平均死亡年齢は男 70.1 才、女 69.1 才と、80 年代 RA の 66.5 才、64.6 才より延長していた。一方、反応性アミロイドーシスは全身性アミロイドーシスの 41%を占め、反応性アミロイドーシスの原因中 RA の比率は 80 年代の 61%から 2000 年代は 78%に増加していた。

#### D. 考察

近年、RA の治療は大きく進歩し、パラダイムシフトを迎えているといわれる。現在の関節リウマチ治療の中心となるメトトレキサートは 1999 年に保険収載され、2003 年より生物学的製剤も使用できるようになった。一部のリウマチ専門医は 1990 年頃よりメトトレキサートを使用していた。従来の金製剤、D-ペニシラミン、プシラミンなどの薬剤の使用でも重症な RA の病態の一部(血管炎、重症関節病変)は減少しているので、ある程度は有効で生命予後を改善させていることが考えられるが、反応性アミロイドーシスの頻度に変化がなかったのは炎症抑制が不十分であったことを伺わせる。今後、メトトレキサート、生物学的製剤の使用が十分に一般化した後に、同様の検討を実施する予定である。

#### E. 結論

RA 患者の死因は一般とは大きく異なっていた。反応性アミロイドーシス合併は女性 RA の 3 分の 1、男性 RA の 15%にみられ、RA 患者死因の 3 位をしめた。RA は反応性アミロイドーシスの原因の大部分を占め、炎症コントロールがまだまだ不十分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) Moriguchi M, Kaneko H, Terai C, Koseki Y, Kajiyama H, Inada S, Kitamura Y, Kamatani N: Relative transcriptional activities of SAA1 promoters polymorphic at position -13(T/C): potential association between increased transcription and

amyloidosis. *Amyloid* 12:26-32, 2005.

2) Koseki Y, Inada S, Kitahama M, Sakurai T, Kamatani N, Terai C: Methotrexate Improved Outcome of Japanese AA-amyloidosis Patients Secondary to Rheumatoid Arthritis. *Amyloid* 13:38, 2006.

3) Kitahama M, Sakurai T, Itoh M, Koseki Y, Kamatani N, Terai C: Prevalence of AA-amyloidosis in autopsied patients in Japan. *Amyloid* 13:37-38, 2006.

4) Terai C, Kaneko H, Koseki Y, Sakurai T, Kitahama M, Kamatani N: Study of MEFV Gene Mutations in Japanese Patients with AA-amyloidosis Secondary to Rheumatoid Arthritis. *Amyloid* 13:62-63, 2006.

5) Koseki Y, Inada S, Kitahama M, Sakurai T, Kamatani N, and Terai C: Methotrexate Improved Outcome of Japanese AA-amyloidosis Patients Secondary to Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 54:S373-S374, 2006.

6) Kitahama M, Sakurai T, Itoh M, Koseki Y, Kamatani N, Terai C: Causes of death and prevalence of AA-amyloidosis among Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 54: S186, 2006.

7) Yamanaka H, Inoue E, Tanaka E, Nakajima A, Taniguchi A, Terai C, Hara M, Tomatsu T, and Kamatani N: Influence of methotrexate dose on its efficacy and safety in rheumatoid arthritis patients: evidence based on the variety of prescribing approaches among practicing Japanese rheumatologists in a single institute-based large observational cohort (IORRA). *Mod. Rheumatol* 17:98-105, 2007.

8) Kitahama M, Koseki Y, Sakurai T, Kamatani N, Terai C: Female is a risk factor for developing AA-amyloidosis in patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 56:S410-S411, 2007.

9) Kobayashi S, Ikari K, Kaneko H, Kochi Y, Yamamoto K, Shimane K, Nakamura Y, Toyama Y, Mochizuki T, Tsukahara S, Kawaguchi Y, Terai C, Hara M, Tomatsu T, Yamanaka H, Horiuchi T, Tao K, Yasumoto K, Hamada D, Yasui N, Inoue H,

Itakura M, Okamoto H, Kamatani, N, Momohara S: Association of STAT4 with susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in Japanese. *Arthritis Rheum* 58:1940-1946, 2008.

## 2. 学会発表

1) Mogiguchi M, Kaneko H, Terai C: Japanese Familial Mediterranean Fever has certain distinct features compared to continental Familial Mediterranean Fever. EULAR2007, Barcelona, Spain, 6.13-16, 2007.

2) 小関由美, 北浜真理子, 櫻井正, 鎌谷直之, 寺井千尋: 大量ステロイド投与での SAA と CRP の動態に関する検討. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 横浜, 4.27-29, 2007.

3) 岡本完, 桃原茂樹, 寺井千尋, 谷口敦夫, 山中寿, 鎌谷直之: 血清アミロイド A 蛋白の関節リウマチ病態における意義. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 横浜, 4.27-29, 2007.

4) 北浜真理子, 小関由美, 櫻井正, 伊藤美紀, 鎌谷直之, 寺井千尋: AA-アミロイドーシス臨床像の年代別変化. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 横浜, 4.27-29, 2007.

5) 森口正人, 高鳥志乃, 渡辺恭孝, 金子裕隆, 寺井千尋: 日本人地中海熱の 2 例報告. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 横浜, 4.27-29, 2007.

6) Kitahama M, Koseki Y, Sakurai T, Kamatani N, Terai C: Female is a risk factor for developing AA-amyloidosis in patients with Rheumatoid Arthritis. ACR 71st Annual Scientific Meeting, Boston, 11.9, 2007.

7) 小関由美: SAA1 遺伝子多型と関節リウマチ (RA) に合併した反応性 AA-アミロイドーシス (ア症) の臨床的特徴と予後との関連. 日本人類遺伝学会第 52 回大会, 東京, 9.14, 2007.

8) 小関由美, 北浜真理子, 櫻井正, 鎌谷直之, 寺井千尋: ステロイド投与での SAA と CRP の動態に関する検討. 第 35 回日本臨床免疫学会, 大阪, 10.16, 2007.

9) 寺井千尋, 北浜真理子, 井上永介, 飯国紀子, 岡本 完, 山中 寿, 原まさ子, 戸松泰介, 鎌谷直之: 関節リウマチ患者性差の検討による重症化因子の解析. 第 52 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 札幌, 4.21-23, 2008.

10) 小関由美, 北浜真理子, 櫻井 正, 井上永介, 原まさ子, 戸松泰介, 山中 寿, 鎌谷直之, 寺井千尋: RA 患者の予後に関連する炎症値の比較 -IORRA コホートにおける検討-. 第 52 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 札幌, 4.21-23, 2008.

11) 北浜真理子, 櫻井 正, 小関由美, 鎌谷直之, 寺井千尋: 関節リウマチと悪性腫瘍 -剖検輯報 2000-04 年度収載 1225 例から-. 第 52 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 札幌, 4.21-23, 2008.

12) 北浜真理子, 井上永介, 金子裕隆, 櫻井 正, 小関由美, 山中 寿, 原まさ子, 戸松泰介, 鎌谷直之, 寺井千尋: 関節リウマチ患者の腎機能低下に関連する因子 -IORRA コホートの検討-. 第 52 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 札幌, 4.21-23, 2008.

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

### 1. 特許取得

なし

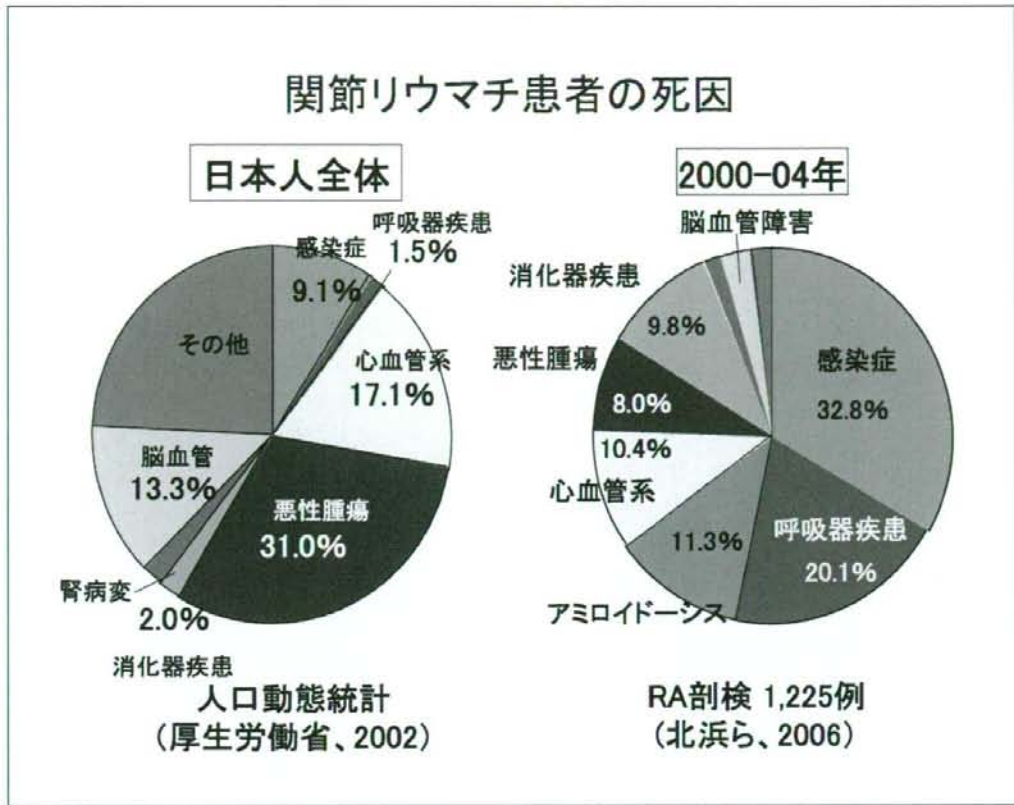
### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

### 関節リウマチ患者の死因



### Change between 1985-1989 and 2000-2004 in the cause of death in autopsied patients with rheumatoid arthritis in Japan

Cause of death	Cases during 1985-89		Cases during 2000-04		Current/previous	
	No.	(%)	No.	(%)	OR	p
<b>Total</b>	<b>1246*</b>	<b>(100.0)</b>	<b>1225</b>	<b>(100.0)</b>		
<b>RA**</b>	<b>173</b>	<b>(13.9)</b>	<b>17</b>	<b>(1.4)</b>	<b>0.09</b>	<b>&lt;0.0001</b>
Articular	124	(10.0)	4	(0.3)	0.03	<0.0001
Vasculitis	49	(3.9)	13	(1.1)	0.26	<0.0001
Amyloidosis	156	(12.5)	139	(11.3)	0.89	NS
<b>Respiratory</b>	<b>218</b>	<b>(17.5)</b>	<b>247</b>	<b>(20.2)</b>	<b>1.19</b>	<b>NS</b>
ILD	166	(13.3)	199	(16.2)	1.26	0.04
Others	52	(4.2)	48	(3.9)	0.94	NS
<b>Infection</b>	<b>331</b>	<b>(26.6)</b>	<b>402</b>	<b>(32.8)</b>	<b>1.35</b>	<b>0.0007</b>
Sepsis	52	(4.2)	93	(7.6)	1.89	0.0003
Respiratory	204	(16.4)	251	(20.5)	1.31	0.008
Others	75	(6.0)	58	(4.7)	0.75	NS
<b>Malignancy</b>	<b>100</b>	<b>(8.0)</b>	<b>98</b>	<b>(8.0)</b>	<b>1.00</b>	<b>NS</b>
Lymphoma	-	-	19	(1.6)	-	-
Others	-	-	79	(6.4)	-	-
<b>Cardiovascular</b>	<b>104</b>	<b>(8.3)</b>	<b>128</b>	<b>(10.4)</b>	<b>1.28</b>	<b>0.07</b>
Cerebrovascular	44	(3.5)	30	(2.4)	0.69	NS
Digestive	92	(7.4)	121	(9.9)	1.54	0.003
Renal	60	(4.8)	19	(1.6)	0.31	<0.0001
Others	73	(5.9)	24	(2.0)	0.32	<0.0001

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 分担研究報告書

## トシリズマブ治療にて腸管アミロイドの沈着が消失した 抗TNF製剤抵抗性のAAアミロイドーシスの一例

研究協力者 田中敏郎 大阪大学大学院医学系研究科呼吸器免疫アレルギー内科

共同研究者 萩原圭祐\*、西田純幸\*、嶋良仁\*、吉崎和幸\*\*

\*大阪大学大学院医学系研究科呼吸器免疫アレルギー内科、

\*\*大阪大学先端科学イノベーションセンター

**研究要旨** 我々は、抗TNF療法抵抗性のAAアミロイドーシス患者に対し、ヒト化抗IL-6受容体抗体(トシリズマブ)治療を行ったところ、生検組織上速やかにアミロイドA(AA)蛋白の沈着が消失した症例を経験した。症例は、50歳女性。平成7年発症で、DMARDs抵抗性の関節リウマチ患者。平成19年1月からエタネルセプト、続いてインフリキシマブ導入も炎症症状の改善がみられなかった。同年10月水溶性下痢が出現し、大腸生検にてアミロイド沈着を認め、AAアミロイドーシスと診断。血清IL-6、血清アミロイドA(SAA)が、ともに高値を示していたことから、大阪大学先進医療審査会の承認を得て、トシリズマブを4週間ごとに8mg/kg投与を開始した。投与後、速やかにCRPは陰性化し、SAAも10mg/ml以下に安定した。徐々に下痢回数が減少し、トシリズマブ3回投与後の大腸生検にて、アミロイド沈着の消失を確認した。投与開始6ヶ月後の大腸生検においてもアミロイド沈着は観察されていない。我々は、トシリズマブが、AAアミロイドーシス患者の治療に有効であることを報告してきたが、今回の症例はそれを裏付ける結果であった。生物製剤によるAAアミロイドーシス治療において、トシリズマブが第一選択である可能性が示された。

### A. 研究目的

我々は、AAアミロイドの前駆蛋白であるSAAの遺伝子発現にIL-6が必須であり、トシリズマブが、STAT3とNF-kBp65の転写複合体形成を抑制することで、SAAの転写活性を阻害することを明らかとした。その結果を踏まえ、奥田らは、若年性特発性関節炎に合併したAAアミロイドーシス患者に対してトシリズマブ治療を行い、アミロイド沈着が改善した症例を報告している。現在、関節リウマチ患者に対して、抗TNF療法、トシリズマブともに臨床応用可能となっている。今後、我々の解析どおりトシリズマブはAAアミロイドーシスに対して第一選択となりうるかを検討していく必要がある。

### B. 研究方法

抗TNF療法を施行していたにもかかわらず、AAアミロイドーシスによる消化管病変が顕在化

した症例を対象に、トシリズマブ投与を行い、その臨床効果を確認した。

(倫理面への配慮)

大阪大学医学部先進医療審査委員会の審査、承認を得て、トシリズマブの適応外投与を行った。

### C. 研究結果

症例は50歳女性、平成7年発症の関節リウマチ患者。Stage III Class III。プレドニンとともにリマチル、アザルフィジン、リドーラ、リウマトレックス、アラバなどの抗リウマチ剤や免疫抑制剤であるプログラフを使用するも、症状軽快せず。平成19年1月からエタネルセプト、引き続き8月までインフリキシマブによる治療を行うもCRP 2.4-3.9 mg/dlにて推移し、炎症症状の改善はみられなかった。平成19年10月発熱とともにCRP 17mg/dlまで上昇し、10月4日緊急入院となる。

(既往歴) 昭和 43 年ごろから SLE として加療されていた時期があった。平成 17 年白内障手術。平成 18 年大腸憩室炎。

(入院時現症) 身長 146.2cm, 体重 41.2kg, 体温 37、血圧 106/72 mmHg, 脈拍 120/分, 整、眼瞼結膜やや貧血、眼球結膜黄疸なし、呼吸音: 異常なし、心音: 異常なし、腹部: 軽度膨満、軟、defense(-)、左側腹部、臍下部に圧痛、左背部叩打痛認める。四肢: 下肢軽度浮腫。(入院時検査成績) (末梢血) WBC 6360/ml, RBC 372 万/ml, Hb10.2 g/dl, Ht 30.9%, Plt 29.3 万/ml。(検尿)pH 7.0, 蛋白(±), 糖(-), 潜血(1+), WBC(10-20), RBC(10-20), (便ヘモグロビン量) 5616 ng/ml (生化学) AST 19U/l, ALT 7U/l,  $\gamma$ GTP 11U/l, ALP 125 U/l, ALB 2.2 g/dl, BUN 31mg/dl, Cr 1.19mg/dl, UA 6.9mg/dl, Na 135 mEq/l, K 4.0 mEq/l, Cl 103 mEq/l, Ca 8.6 mEq/l, CRP 18.87mg/dl, SAA 2150  $\mu$ g/ml, MMP-3 414 ng/ml (免疫学的検査) IgG 1102mg/dl, IgA 422mg/dl, IgM 50mg/dl, C3 140mg/dl, C4 28mg/dl, CH50 50.1U/ml, sIL-2R 1157 U/ml, ANA (-), 抗 DNA 抗体<2.0, 抗 RNP 抗体<2.0, 抗 Sm 抗体(-), 抗 Scl-70 抗体(-), 抗セントロメア抗体(-), C-ANCA <10, P-ANCA <3.1, 抗 SS-A 抗体(-), 抗 SS-B 抗体(-), 抗カルジオリピン抗体<8, RF<10, 抗 CCP 抗体<0.6

(関節所見) 腫脹関節数 6、疼痛関節数 7、右膝人工関節置換後

(入院後経過) 入院当初、尿路感染症疑われ、CEZ1g $\times$ 3 回投与したところ、10/8 より水溶性下痢・下血が出現し、10/12 大腸ファイバー施行される。大腸ファイバー肉眼所見では、抗生物質起因性腸炎が疑われ、抗生剤投与中止するも、水様性下痢(5-8 回/日)、下血が続き、回盲部・横行結腸の生検組織にアミロイド沈着が観察され AA アミロイドーシスと診断された(図 1)。入院時、mPSL10mg 内服のみで加療していたことから、10 月 21 日から 23 日にかけて mPSL 1 g $\times$ 3 日、後療法として mPSL20mg 内服に増量するも、下痢回数は変化なかった。10 月 21 日血清 IL-6 196pg/ml、TNF $\alpha$  5pg/ml より、トシリズマブの適応と考え、2007 年 11 月トシリズマブの治療を開始した。トシリズマブ投与開始後、速やかに CRP は陰性化し、SAA も 10 mg/ml 以下に安定した。次第に一日下痢回数が減少し、便ヘモグロビンの量も改善がみら

れた(図 2)。アクテムラ 3 回投与後の回盲部・直腸での大腸生検では、アミロイド沈着の消失を確認した(図 3)。投与開始 6 ヶ月後の大腸生検(3カ所)においてもアミロイド沈着は観察されていない。トシリズマブ導入後、高カロリー輸液・脂肪製剤の影響で、11 月 29 日に肺炎を併発したが、絶食にて投与を続け、3 月には普通食となり、4 月 20 日に退院となった。

#### D. 考察

抗 TNF 製剤抵抗性の AA アミロイドーシス患者にトシリズマブが奏功した結果は、今までの我々の報告を裏付ける結果であった。しかしながら、前駆蛋白である SAA が高値であっても、必ずしも、アミロイドが沈着するわけではない。以前より、炎症の質について議論が行われているが、いわゆる慢性炎症病態を改めて解析する必要性があるとおもわれる。現在、臨床検体を用いたリンパ球プロファイリング、サイトカイン網羅解析の系の確立を目指しており、本症例も改めて解析を行いたいと考えている。

#### E. 結論

トシリズマブ治療にて速やかに腸管アミロイドの沈着が消失した抗 TNF 製剤抵抗性の AA アミロイドーシスの一例を経験した。生物製剤による AA アミロイドーシス治療において、トシリズマブが第一選択である可能性が示された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Nishida S, Hagihara K, Shima Y, Kawai M, Kuwahara Y, Arimitsu J, Hirano T, Ogata A, Yoshizaki K, Kawase I, Kishimoto T, Tanaka T: Rapid improvement of AA amyloidosis by humanized anti-IL-6 receptor antibody treatment. *Ann Rheum Dis*, in press.
- 2) Hagihara K, Nishikawa T, Sugamata Y, Song J, Isobe T, Taga T, Yoshizaki K: Essential role of STAT3 in cytokine-driven NF- $\kappa$ B-mediated serum amyloid A

gene expression. *Genes Cells* 10:1051-1063, 2005.

3) 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.

## 2. 学会発表

1) 萩原圭祐、西川哲平、宋健、吉崎和幸：IL-6 阻害による血清アミロイド A(SAA) 発現抑制機序。第 32 回日本臨床免疫学会総会，東京，10.8-9, 2004.

2) 萩原圭祐、西川哲平、宋健、吉崎和幸：IL-6 阻害治療による血清アミロイド A(SAA) の正常化機構は、STAT3 と NF- $\kappa$ B p65 のクロストーク阻害の結果である。第 33 回日本臨床免疫学会，京都，10.28-29, 2005.

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

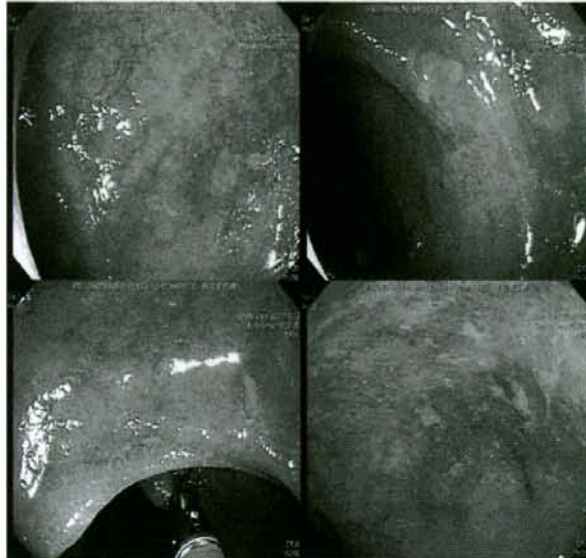
### 3. その他

なし



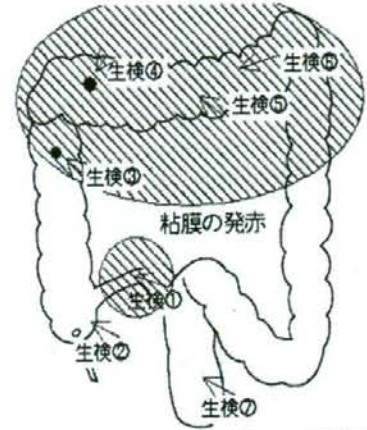
# 図1. 大腸ファイバー所見

治療前(2007/10/12)



生検部位

シェーマ:



治療3ヶ月後(2008/1/28)

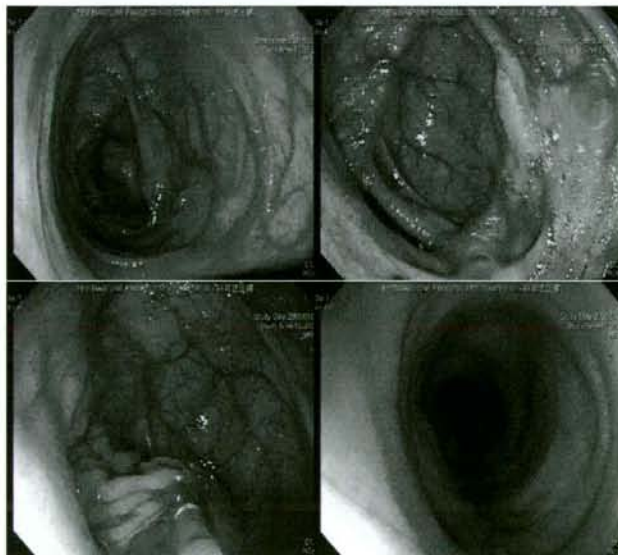


図2. トシリズマブ投与後のSAA・CRP・便ヘモグロビンの推移

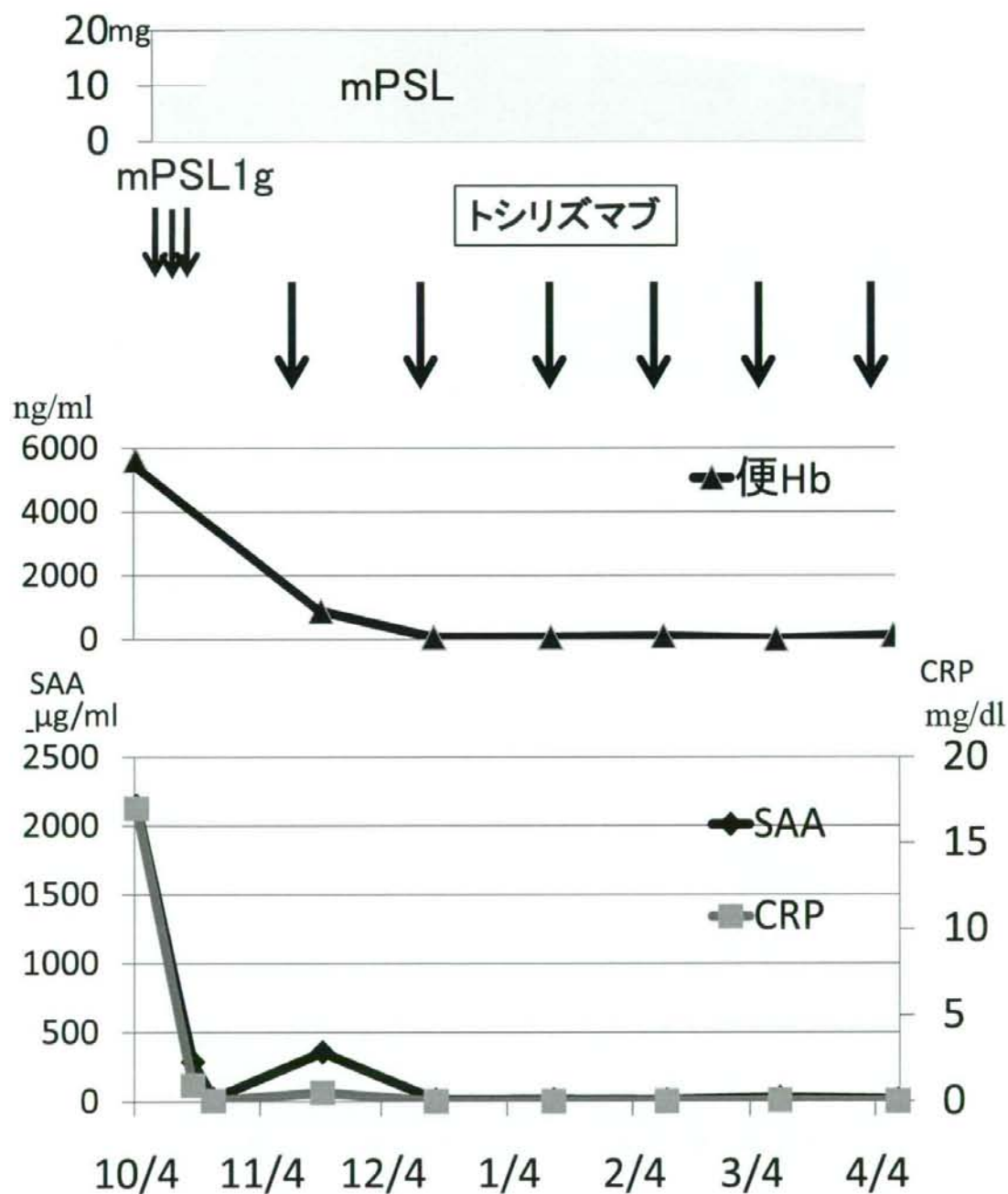
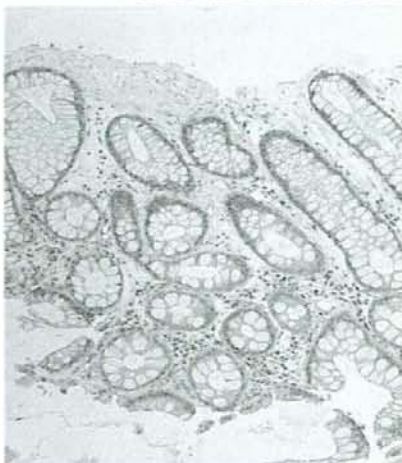
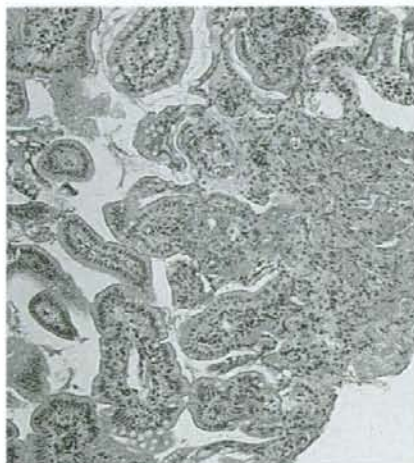
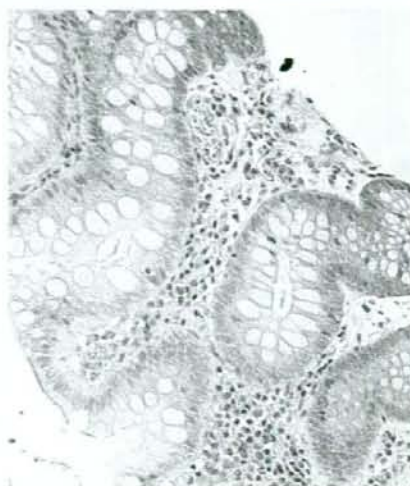
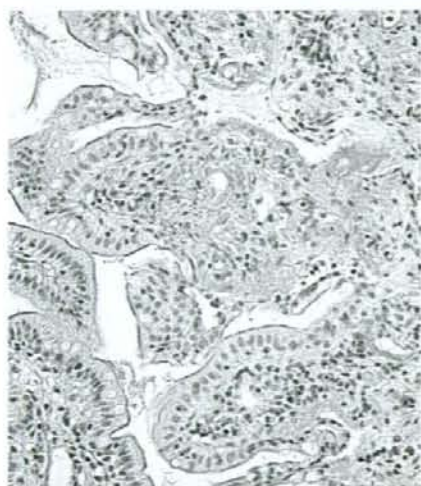
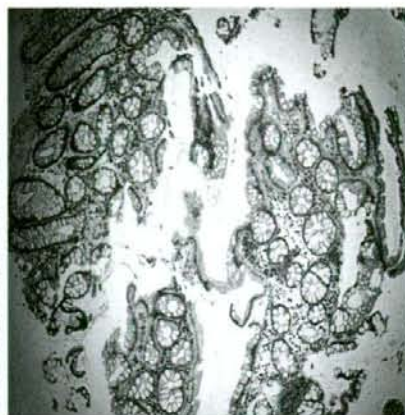


図3. トシリズマブ治療前後でのアミロイド沈着の変化

2007/10/12

2008/01/28



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研究班 分担研究報告書

## 関節リウマチによる反応性アミロイドーシスに対する 生物学的製剤の治療効果の検討 - 第2報 -

研究分担者 西 慎一 新潟大学医歯学総合病院血液浄化療法部

共同研究者 和田庸子\*、黒田 毅\*、中野正明\*\*、下条文武\*

\*新潟大学大学院医歯学総合研究科腎・膠原病内科学分野

\*\*新潟大学医学部保健学科

**研究要旨** 昨年度報告に引き続き、関節リウマチに反応性アミロイドーシスを合併した 15 例(男性 2 例、女性 13 例)に対し生物学的製剤(インフリキシマブ、エタネルセプト、トシリズマブ)を使用し、臨床効果を検討した。治療開始前腎機能は正常または Stage1 CKD 症例が 4 名、Stage2 CKD が 1 名で、10 名は Stage3 以上の腎機能障害を既に有していた。腎機能の経過を 1 年以上観察し得た 11 例のうち、正常腎機能及び Stage1-3 CKD の 8 例は、腎機能は改善または不変であったが、Stage4 CKD であった 3 例は全例血液透析治療に移行した。画像解析による胃・十二指腸粘膜生検組織のアミロイドの沈着領域の変化を観察した 10 症例全例で治療開始後に沈着領域の減少を認め、3 回目の生検を行い得た 5 例ではさらに減少傾向となり、2 例ではアミロイドが消失していた。

### A. 研究目的

関節リウマチ(RA)における反応性 AA アミロイドーシスは、進行期 RA の重要な関節外合併症の一つである。RA における AA アミロイドの生成機序に関しては、関節炎の局所で産生される IL-6、TNF- $\alpha$ 等の炎症性サイトカインが血液を介して肝臓における急性期炎症蛋白の持続的な過剰産生を引き起こし、特に Serum Amyloid A 蛋白(SAA)の持続高値が、腎臓、消化管を始めとする全身臓器へのアミロイド沈着に深く関与するものと考えられている。従来の治療法として提唱されてきた比較的高用量の副腎皮質ステロイド+免疫抑制剤による治療は十分とは言えず、一度症候性となった症例の末期腎不全への移行を防ぐことは難しく、その生命予後は不良である。一方、生物学的製剤治療は、RA の病勢コントロールはもちろんのこと、反応性 AA アミロイドーシス患者においては、炎症性サイトカインを阻害することで肝臓における炎症性蛋白産生を強力に抑制し、血清 SAA 濃度を強力に低下させ、さらにはそれによって組織に沈着したアミロイドの減少・消失効果も期待される、現時点で最も有力

な治療候補と言える。我々は昨年度に引き続き、当科における RA の反応性 AA アミロイドーシス症例に生物学的製剤を使用し、その安全性および治療効果を腎機能の推移および胃粘膜生検組織の沈着アミロイド領域を、画像解析で定量的に評価して検討した。

### B. 研究方法

#### 1. 対象と方法

当科及び関連施設にて胃粘膜生検で反応性 AA アミロイドーシスと診断された RA 症例 15 例を対象に、当該研究の説明、匿名性の確保等を説明し、インフォームドコンセントを得た後、生物学的製剤による治療を行い、使用前後の RA 疾患活動性、炎症反応、腎機能、胃生検でのアミロイドの沈着領域の変化を経時的に検討した。胃・十二指腸粘膜生検標本におけるアミロイド沈着の領域の画像解析評価については、画像解析ソフトである ImageJ を用いて定量的に解析を行った。

#### 2. 倫理面への配慮

本研究は、臨床研究に関する倫理指針に基づいて、新潟大学倫理委員会の承認を得た。患者で

一タ使用については、患者より同意を得て行った。

### C. 研究結果

表 1 に患者背景を示した。患者背景は男性 2 例、女性 13 例であり、対象者の年齢は  $63.7 \pm 9.3$  歳、RA 発症年齢は  $43.1 \pm 11.0$  歳、AA アミロイドーシス診断年齢は  $59.9 \pm 11.0$  歳、RA 発症から  $16.9 \pm 8.5$  年で AA アミロイドーシスと診断されていた。生物学的製剤は 4 例がインフリキシマブ (INF)、11 例がエタネルセプト (ETN) を使用され、さらに経過観察中に ETN を使用中であった 2 例が新たにトシリズマブ (TCZ) に変更された。AA アミロイドーシスは全例が胃生検により診断された。メトトレキサート (MTX) は INF 使用の 4 例に、ETN 使用の 3 例に使用されていた。表 2 に全例の治療開始前の腎機能を示した。正常腎機能であった症例はわずか 2 例で、実に 10 例が治療開始前に既に Stage 3 以上の慢性腎臓病 (CKD) を有していた。

表 3 に治療開始前と最終観察日での各検査データの推移を示した。血沈、SAA については有意差がなかったが、全例で生物学的製剤導入後の CRP は有意に低下した。疼痛関節数及び DAS28(3)-CRP 値も有意に低下していた。

腎機能の推移を 24 時間蓄尿蛋白尿及びクレアチニンクリアランス (Ccr) で評価し、1 年以上経過観察された 11 例の推移を図 1 及び 2 に示した。尿蛋白量の推移について、陰性のまま経過したものが 3 例、尿蛋白量の減少を認めたものが 5 例、また悪化例が 3 例あり、このうち 2 例は経過観察中に血液透析に導入された。Ccr の評価では、Ccr 80 ml/min と良好な腎機能を維持した症例が 4 例、改善例が 3 例、不変例が 2 例であった。また、治療開始前 Ccr が 30 ml/min 未満であった 4 症例のうち今回経過を観察した 2 例が血液透析に導入された。有害事象のために脱落した 1 例は不変となっているが、その後血液透析に導入された。

図 4 に画像解析によるアミロイド領域の変化を示した。評価可能であった 10 例全てでアミロイド沈着領域は減少しており、この中には血液透析に導入された 2 症例も含まれていた。また、3 回目の生検による評価が行われた 5 例全てで減少傾向は続いており、うち 2 例ではアミロイド陽

性領域が消失していた。

有害事象について表 3 に示した。感染症を 3 例に認め全例抗生剤治療により軽快した。1 例は観察期間中に早期胃癌が発見され、内視鏡的に切除された。1 例では心筋梗塞を発症、さらにその後アミロイドーシスの影響によると考えられる難治性下痢と完全房室ブロックを発症し、この症例は ETN から TCZ に製剤を変更された。なお今回観察期間中に血液透析に導入された 2 例はいずれも、その後も生物製剤治療を継続され、特に有害事象は認められていない。

### D. 考察

今回の我々の臨床研究によって、生物製剤治療によって胃粘膜のアミロイド沈着領域は持続的に減少傾向となることが証明された。一方で腎機能の改善効果については、治療開始前の Ccr が 40 ml/min 以上であった症例は腎機能の改善もしくは不変傾向を維持していたが、Ccr 30 ml/min 未満と高度の保存期腎不全であった症例は、脱落例を含めて全て観察期間中に血液透析に導入された。アミロイド腎症以外の慢性腎臓病を来す疾患において提唱されている、point of no return すなわち治療を行っても腎障害の改善が難しいとされるボーダーラインは、Ccr にしておよそ 30 ml/min 台前半程度とされている場合が多く、同様のことが今回の我々の経過観察でも推察された。腎障害の悪化、血液透析導入は RA における反応性アミロイドーシス合併症例の生命予後を大きく左右するもので、血液透析の導入の予防には生物製剤による治療開始を、Stage 4 CKD に移行する前に行うことが望ましいと考えられた。

### E. 結論

RA による AA アミロイドーシス症例 15 例に生物学的製剤を導入し、昨年度に引き続き経過を観察し、その治療効果を報告した。画像解析によるアミロイド領域は、評価可能であった 10 例全てで治療開始後減少傾向となり、3 回目の生検が行われた 5 例ではさらに減少傾向となった。一方腎機能については、経過観察可能 11 症例中 9 症例は改善もしくは不変であったが、30ml/min 未満と高度腎不全であった症例で 1 年以上の経過を観

察し得たものは全て血液透析に導入された。

今後、現在日本国内で使用可能な4種類の生物製剤毎の治療効果の差異、また生物製剤治療による患者の生命予後への介入が可能かどうかなどについて、さらに明らかにしていく必要がある。

## F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Kuroda T, Otaki Y, et al.: A case of AA amyloidosis associated with rheumatoid arthritis effectively treated with Infliximab. *Rheumatol Int* 28:1155-1159, 2008.

2) 黒田毅, 中野正明, 下条文武: 関節リウマチ検査・診療の新展開 予後を一変させた新しい治療薬 2)生物学的製剤. *Medical Technology* 38:43-46, 2008.

### 2. 学会発表

1) 黒田 毅, 小林大介, 大滝恭弘, 佐藤弘恵, 和田庸子, 村上修一, 中枝武司, 佐伯敬子, 中野正明, 羽生忠正, 下条文武: 関節リウマチによる反応性アミロイドーシスに対する生物学的製剤の治療効果の検討. 日本リウマチ学会, 横浜, 4.27, 2007.

2) Kuroda T, Wada Y, et al. Rapid Resolution of Gastrointestinal Amyloidosis and Amelioration of Proteinuria in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Anti-TNF-alpha therapy. Annual Scientific Meeting of American College of Rheumatology, SF, USA, Oct 26, 2008.

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

表1. 患者背景 (1)

Sex, male/female (n)	2/13
Mean age to start biologic therapy (SD)[Range]	63.7 (9.3) [37-75]
Mean age of RA onset (SD)[Range]	43.1 (11.0) [20-57]
Mean age of diagnosis for amyloidosis (SD)[Range]	59.9 (11.0) [28-74]
Mean duration between RA onset and diagnosis for amyloidosis (SD)[Range] (years)	16.9 (8.5) [7-31]
Mean duration between diagnosis for amyloidosis and anti-TNF therapy initiation (SD)[Range] (years)	2.7 (3.0) [0.2-9]
Mean duration for anti-TNF therapy (SD)[Range] (months)	26.9 (14.4) [1-48]
Steroid treatment, yes/no (n)	15/0
Biologic reagent (n)	
Infliximab (MTX; yes/no)	4/0
Etanercept (MTX; yes/no)	3/8
Tocilizumab (MTX; yes/no)	0/2

SD; standard deviation, RA; rheumatoid arthritis, TNF; tumor necrosis factor, MTX; methotrexate

表2. 患者背景 (2)  
生物製劑開始前腎機能

正常腎機能	2
慢性腎臟病 (CKD)	
Stage 1 (eGFR $\geq 90$ )	2
Stage 2 (60~89)	1
Stage 3 (30~59)	6
Stage 4 (15~29)	4

eGFR; estimated glomerular filtration rate.

表3 - 臨床検査所見 -

	生物製剤開始前	最終観察時	P
ESR(mm/h)	60.0 ± 38.4	35.8 ± 37.6	0.10
CRP(mg/dl)	1.6 ± 1.3	0.47 ± 0.87	0.01
SAA(mg/dl)	190.0 ± 236.7	37.1 ± 38.5	0.11
RF(IU/ml)	178.6 ± 374.3	56.1 ± 66.0	0.27
TP(mg/dl)	6.6 ± 1.0	6.8 ± 0.8	0.73
Cr(mg/dl)	1.1 ± 0.6	1.62 ± 1.86	0.32
Ccr(ml/min)	56.1 ± 33.7	51.2 ± 34.7	0.76
u-protein(g/day)	0.96 ± 1.23	0.51 ± 0.95	0.36
tender joints	7.5 ± 6.7	2.9 ± 3.6	0.045
swollen joints	5.8 ± 5.4	2.8 ± 3.3	0.11
DAS28(3)-CRP	3.57 ± 1.29	2.56 ± 0.94	0.037

Data are expressed as mean±SD.

ESR; erythrocyte sedimentation rate, CRP; C-reactive protein, Hb; hemoglobin, RF; rheumatoid factor, Cr; serum creatinine, Ccr; 24-hour creatinine clearance, u-protein; 24-hour urinary protein excretion

図1 - 腎機能に対する効果 -  
治療開始後の24時間尿蛋白量推移

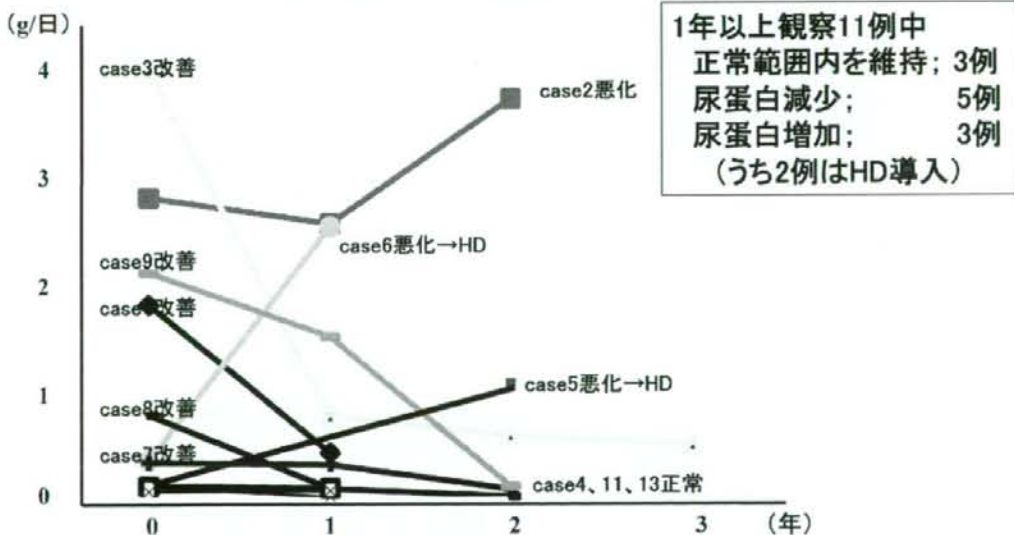




図2 - 腎機能に対する効果 -  
治療開始後の腎機能推移 (24hCr)

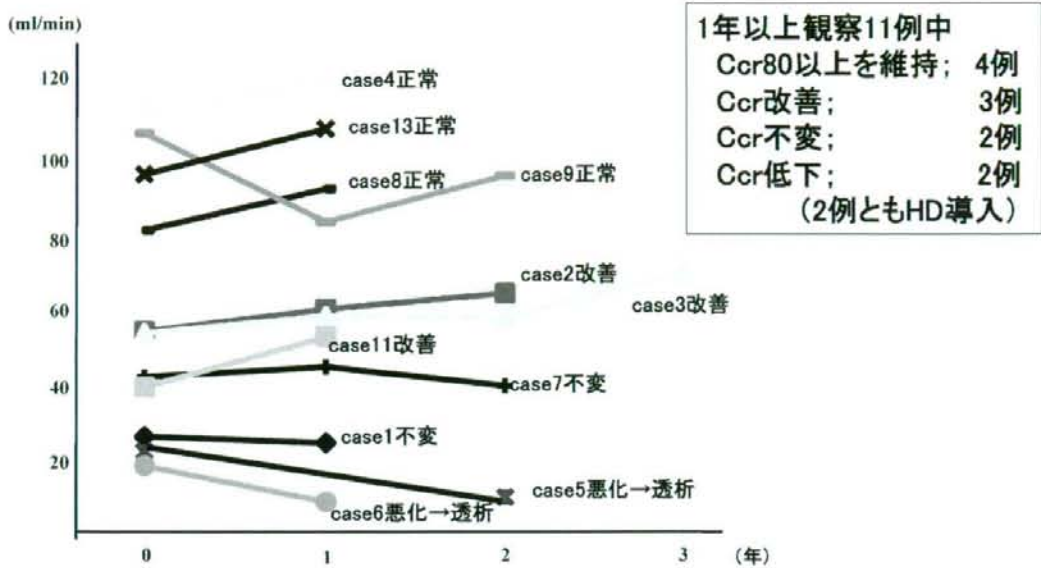
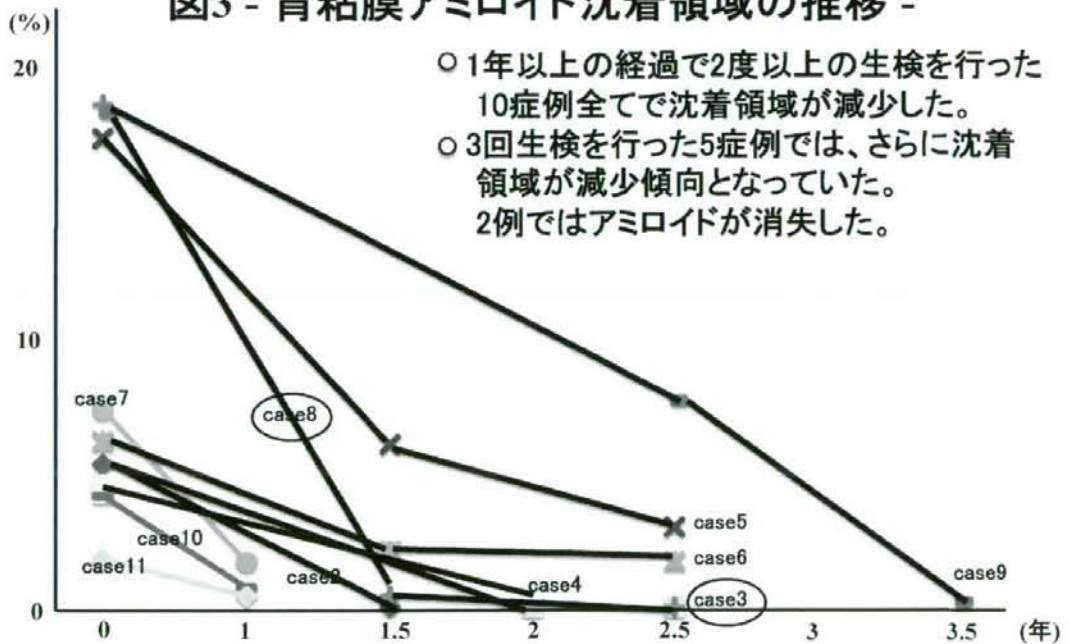


図3 - 胃粘膜アミロイド沈着領域の推移 -



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 分担研究報告書

## AA アミロイドーシスのトシリズマブによる治療研究 3. AA アミロイドーシス臨床研究会による治療開始

研究分担者 吉崎和幸 大阪大学先端科学イノベーションセンター  
 共同研究者 山田正仁<sup>1)</sup>、池田修一<sup>2)</sup>、石原得博<sup>3)</sup>、今井裕一<sup>4)</sup>、奥田恭章<sup>5)</sup>、工藤幸司<sup>6)</sup>、  
 下条文武<sup>7)</sup>、高市憲明<sup>8)</sup>、中里雅光<sup>9)</sup>、山田俊幸<sup>10)</sup>  
 稲田進一<sup>11)</sup>、江口勝美<sup>12)</sup>、公文義雄<sup>13)</sup>、佐伯修<sup>14)</sup>、田中敏郎<sup>15)</sup>、田村裕昭<sup>16)</sup>、  
 寺井千尋<sup>10)</sup>、中野正明<sup>7)</sup>、中村正<sup>17)</sup>、松原司<sup>18)</sup>、養田清次<sup>10)</sup>、山名征三<sup>19)</sup>、  
 黒田毅<sup>7)</sup>、土橋浩章<sup>20)</sup>、佐伯行彦<sup>21)</sup>、小関由美<sup>22)</sup>  
 所属 金沢大学<sup>1)</sup>、信州大学<sup>2)</sup>、山口大学<sup>3)</sup>、愛知医科大学<sup>4)</sup>、道後温泉病院<sup>5)</sup>、  
 東北大学<sup>6)</sup>、新潟大学<sup>7)</sup>、虎ノ門病院<sup>8)</sup>、宮崎大学<sup>9)</sup>、自治医科大学<sup>10)</sup>、  
 東京都立病院<sup>11)</sup>、長崎大学<sup>12)</sup>、高知大学<sup>13)</sup>、大阪府立大学<sup>14)</sup>、  
 大阪大学<sup>15)</sup>、勤医協中央病院<sup>16)</sup>、熊本リウマチセンター<sup>17)</sup>、松原メイフラワー  
 病院<sup>18)</sup>、東広島記念病院<sup>19)</sup>、香川大学<sup>20)</sup>、国立病院機構大阪南医療センター<sup>21)</sup>、  
 東京女子医科大学<sup>22)</sup>

**研究要旨** 昨年度に AA アミロイドーシス臨床研究会が発足し、会員運営により、臨床研究に要する諸書類の整備を行った会活動に先立ち、各施設の倫理委員会での認可を得るため、その原案を作成し各施設毎に適した形式を作成し申請した。許可が得られた施設から順に患者登録が始まり、実施計画に沿って臨床研究が進んでいる。

### A. 研究目的

AA アミロイドーシス臨床研究会により、AA アミロイドーシスに対するヒト化抗 IL-6 受容体抗体 (トシリズマブ) を用いた SAA 産生抑制による臨床研究を推進する。

### B. 研究方法

AA アミロイドーシス臨床研究会はアミロイドーシス班とは別個で、班研究と切り離して研究活動を行う医師主導型の研究である。このためアミロイドーシス班員ばかりでなく AA アミロイドーシス治療に専門的に取り組んでいる臨床医の参加を募った。研究会の構成は会長、理事、監査、幹事に加えて、研究のスムーズな展開のため顧問も加えた (表 1) 臨床研究を開始するに当たって、各施設に倫理委員会の承認を得るための申請書の作成、実施要項等の書類を整備した (表 2)。H20年5月24日、研究会総会を開催し、

この日を持って実施研究開始とした。

### (倫理面への配慮)

臨床研究開始にあたり、患者の了解を得るため、予め各施設の倫理委員会の許可を得、患者への説明を行い、ヘルシンキ宣言にのっとり患者の研究への参加同意を得て行っている (インフォームドコンセントの書類による取得)。

### C. 研究結果 (表 3)

1. AA アミロイドーシス臨床研究会、総会 (2008年5月24日、東京)
  - 1) 研究様式:アミロイドーシス班とは別個の組織で研究活動を行うことを確認した。その結果2006年12月開催の第2回AA分科会後、実質的に臨床試験が実施できるように諸問題に取り組んだ。その結果、医師主導型の臨床研究として行う。

## 2) 研究組織体制

会長、若干名の理事、監査、幹事を各員相互の選挙で決定した。新たな会員の参加を決定した、

## 3) 研究開始

書類準備が整ったので、研究開始となった。但し、各施設の倫理委員会への申請、そしてその許可の後に開始する。

## 4) 研究基本原則

2007年8月30日の会に準ずる。

## 2. アミロイドーシス調査研究班、夏のワークショップ 2008 の研究会有志参加の会 (2008年8月21日、金沢)

- 進捗状況の報告

## 3. AAアミロイドーシス臨床研究会、理事会（メーリング会議）(2008年9月19日)

- 新参加施設の承任
- 岸本忠三（大阪大学元総長）の正式顧問就任決定

## 4. アミロイドーシス調査研究班、研究報告及び AA 分科会での AA アミロイドーシス臨床研究会討議 (2009年1月29日、東京)

- 理事会報告
- 進捗状況報告
- サンプル処理等の問題点の討議等

## D. 考察

書類が整備され、組織体制が確立され、実質的に研究活動が開始された。ただ、リウマトレフスの普及あるいは生物製剤の治療が広がることによって RA の AA アミロイドーシスの合併が 7-8% から 5-6% と減少し、研究対象患者を得ることが困難になりつつある。従って研究会会員の増加も今後考慮しなければならない。またトシリズマブのみならず、レミケード、エンブレル等他の生物製剤投与患者も対象患者として要するため、更に登録を推進しなければならない。

## E. 結論

AA アミロイドーシス臨床研究会の組織が確

立され、活動のための書類が整備され、実質的研究が開始された。

## F. 健康危険情報

患者のインフォームドコンセントを得て研究活動が実施されている。現時点で危険情報はない。

## G. 研究発表

## 1. 論文発表

- 1) 吉崎和幸, 萩原圭祐, 西川哲平, 宋健: 関節リウマチのアミロイド A の発現機序— IL-6 阻害に基づくシグナル伝達、転写機序の解明— 遺伝子医学 MOOK 6、シグナル伝達病を知る。その分子機序解明から新たな治療戦略まで。菅村和夫ら編、メデイカルドウ (KK)、p230-237, 2006.
- 2) 吉崎和幸: 関節リウマチにおける抗体医薬治療の今後の展望. *Pharma Medica* 25:51-55, 2007.
- 3) 吉崎和幸: 早期 RA の多様性に基づく RA 克服へのアプローチ— IL-6 単独阻害療法の結果より—。臨床リウマチ 20:53-58, 2008.
- 4) Nishikawa T, Hagihara K, Isobe T, Matsumura A, Song J, Tanaka T, Kawase I, Naka T, Yoshizaki K: Transcriptional complex formation of c-Fos, STAT3, and hepatocyteNF-1a is essential for cytokine-driven c-reactive protein gene expression. *J Immunol* 180:3402-3501, 2008.

## 2. 学会発表

- 1) 吉崎和幸: 抗体製剤を用いた IL-6 阻害療法から学んだ自己免疫疾患に対する治療戦略. 第 128 回日本薬学会, 横浜, 3.26, 2008.
- 2) 吉崎和幸: IL-6 阻害療法の対象疾患の拡大と新たな阻害法の展開. 第 20 回日本神経免疫学会学術集会, 新潟, 4.17, 2008.
- 3) 吉崎和幸: 生物学的製剤によるアミロイドーシスの治療. 第 52 回日本リウマチ学会 ランチョンセミナー, 札幌, 4.21, 2008.
- 4) 吉崎和幸: ヒト化抗 IL-6 レセプター抗体の癌治療への応用. 基盤的癌免疫研究会, 大宮, 7.2, 2008.
- 5) 吉崎和幸: 関節リウマチにおける IL-6 の意義と IL-6 阻害治療及び脊椎関節症への展開の検討. 脊椎関節症学会, 大阪, 7.22, 2008.

6) 吉崎和幸：新規生物学的製剤トシリズマブについて基礎から臨床まで。リウマチ財団、広島地区リウマチ教育研修会，8.24，2008。

7) 吉崎和幸：トシリズマブによる AA アミロイドーシス治療（招待発言）。第9回近畿リウマチ病研究会，大阪，8.30，2008。

8) 吉崎和幸：RA における IL-6 およびその阻害の臨床意義。第 36 回九州リウマチ学会，佐賀，1.24，2008。

9) 吉崎和幸：炎症における IL-6 の意義と IL-6 阻害療法。第 18 回日本脊椎関節炎研究会，大阪，9.13，2008。

10) 吉崎和幸：関節リウマチの全身合併症、リウマチ財団 H20 年近畿地区リウマチのケア研修会，和歌山，10.11，2008。

11) 吉崎和幸：アクテムラ製剤化までの歴史。第 20 回中之島リウマチセミナー、共催シンポジウム、アクテムラの開発から臨床まで，大阪，12.20，2008。

#### 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