

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

肝移植を受けた FAP 患者 45 例の術後経過の検討

研究分担者 池田修一 信州大学医学部脳神経内科、リウマチ・膠原病内科
 共同研究者 鈴木彩子*、矢崎正英*、武井洋一**、関島良樹*、池上俊彦***、宮川眞一***

*信州大学医学部脳神経内科、リウマチ・膠原病内科、

**まつもと医療センター中松本病院神経内科

***信州大学医学部移植外科

研究要旨 本研究では、1993年から2009年に肝移植を受け当院とその関連施設で経過観察している FAP 患者 45 名を対象に、術前の状態、手術様式、術後経過等について検討を行った。移植時年齢は 41.5 ± 8.1 歳、発症からの罹病期間は 3.8 ± 1.9 年。TTR の遺伝子変異は Val30Met が 43 名、Val30Leu が 1 名、Glu42Gly が 1 名。術式は生体肝移植が 34 名(35 例)(再移植症例 1 例、APOLT 11 例、ドミノ肝移植 9 例を含む)、脳死肝移植 11 例(10 例は海外で施行)。10 年生存率は 80.7%であった。移植後 3 年以内に 7 名が死亡し、うち 4 名はグラフト不全や肝動脈・門脈血栓、感染症などで術後早期に死亡、1 名は拒絶反応や心不全を合併し 13 ヶ月後に多臓器不全で死亡、1 名は術後不整脈が出現し 21 ヶ月後に多発性脳梗塞で死亡した。1 名は APOLT 後グラフト不全のため 7 日後にグラフト摘出し 11 ヶ月後に再移植を受け退院したがその 10 ヶ月後に自殺。他に術後経過良好であったが移植後 4 年目に子宮癌で死亡した例が 1 名あった。3 年以上生存した 32 名中 24 名は社会復帰可能となり、7 割以上の患者で何らかの症状改善が見られた。術後長期経過中の主な問題点は、排尿障害、心アミロイドーシス、眼アミロイドーシス、精神症状、胆管胆管吻合部狭窄や胆管空腸吻合部狭窄などによる胆道感染であった。術後早期の合併症は減少傾向で、最近 5 年間に肝移植を受けた患者では死亡例がなかった。予後良好な症例の方が、移植前の全身状態が良い傾向にあり、発症早期の肝移植の有効性が確認された。

A. 研究目的

肝移植は、家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)の唯一の根本的治療として、1990年にスウェーデンで初めて施行され、本邦では1993年から生体肝移植を中心に行われている。今回我々は、FAP患者における肝移植の長期予後を明らかにするため、当院とその関連施設で肝移植を施行されたFAP患者について検討した。

B. 研究方法

対象は、1993年から2009年に肝移植を受け当院およびその関連施設でフォローしているFAP患者45名(男性19名、女性26名)。術前の状態、手術様式、術後経過、問題点等について検討を行った。移植後の長期経過は、3年以上生存例(32名)で検討した。更に移植後1年以上経過した症例(43

名)において、移植1年後の全身状態と術前の臨床症状を比較した。

(倫理面への配慮)

問題なし。

C. 研究結果

移植時の平均年齢は 41.5 ± 8.1 歳(27-58 歳)、発症から移植までの罹病期間は 3.8 ± 1.9 年(半年-10 年)、移植時の Clinical stage は、0(自律神経症状のみ) 6 名、1(下肢の感覚障害) 26 名、2(上肢に及ぶ感覚障害) 13 名、TTR 遺伝子変異は Val30Met ATTR 型 43 名、Val30Leu ATTR 型 1 名、Glu42Gly ATTR 型 1 名であった。

肝移植の術式は、生体肝移植が 34 名(1 名再移植を受けた症例があり、計 35 例)で、この内 12 例は

一時的自己肝温存肝移植(APOLT)が行われた。生体肝移植のドナーは 28-63 歳で、続柄は同胞や夫が多かった。脳死肝移植が 11 名あり、国内で施行された症例は 1 例であった。ドミノ肝移植は 9 例行われ、ドミノレシピエントは肝細胞癌(ウイルス性肝硬変に合併)が 7 名、成人型シトルリン血症 1 名、原発性胆汁性肝硬変 1 名であった。

移植後成績は、45 名中生存 37 名、死亡 8 名で、10 年生存率は 80.7%であった(図 1)。死亡例の詳細は、術後 2 週間以内にグラフト不全で 1 名、門脈や肝動脈の血栓症で 2 名が死亡した。3 ヶ月後に深在性真菌症で死亡した例は、移植後腎機能悪化があり人工透析が導入されていた。13 ヶ月後に多臓器不全で死亡した症例は、術後拒絶反応や呼吸器感染症、心アミロイドーシスの進行が見られていた。21 ヶ月後に多発性脳梗塞で死亡した症例は、術後不整脈が出現しペースメーカー挿入を受けていた。1 例は APOLT を受けたがグラフト不全で摘出、自己肝を残し、11 ヶ月後に再移植を受け退院した。しかしその後症状が改善しないことや眼アミロイドーシス症状が現れたことを悲観し、再移植から 10 ヶ月後に自殺した。1 例は術後経過良好で ADL も自立していたが、術後 4 年 10 ヶ月後に子宮癌で死亡した。

移植後の長期経過では、術後 3 年以上経過した 32 症例の内、社会復帰 24 名、自宅療養 5 名、長期入院を繰り返す症例が 2 名、死亡 1 名であった。表 1 に示すように、Clinical stage は 2 名で改善、2 名で悪化した。自律神経症状は、消化器症状や起立性低血圧などを中心に 21 名で改善したが、排尿障害が持続・悪化する症例が目立ち、7 名が自己導尿やカテーテル留置となった。末梢神経障害は 11 名で、栄養状態・体重は 17 名で改善傾向となった。

移植後の内科的な問題として、心アミロイドーシスの進行による心不全で Val30Leu TTR 型患者 1 名が死亡しており、Glu42Gly TTR 型の 1 名は予防的にジフルニサルを内服している。また Val30Met TTR 型の 3 名で、術後新たに不整脈によりペースメーカー導入が行われた。15 名で硝子体アミロイド沈着や緑内障の眼アミロイドーシスを合併しており、移植後に硝子体手術を受けた症例も多かった。9 名で術後抑うつ状態などの精神症状を来た

した。術後合併症や繰り返す嘔吐発作のために長期入院を余儀なくされる症例が多く、1 例は自殺に至った。

移植後の外科的問題点として、術後早期門脈および肝動脈の血栓症が 3 名で見られ、2 名が死亡した。1 年以上経過後に 1 名で肝静脈狭窄が見られ、経皮的経静脈的肝静脈バルーン拡張術を行った。また胆道系狭窄による胆管炎を繰り返す症例が散見された。術後数ヶ月から 2 年後頃までに 5 名で胆管胆管吻合部狭窄を認め、内視鏡的逆行性胆管造影下バルーン拡張術が施行された。その他胆管炎の精査中に、術後 5 年後に胆管空腸吻合部狭窄を認め、小腸ダブルバルーン内視鏡を用いた拡張術が行われた症例と 13 年後に管内胆管結石を認めた症例があった。

移植後 1 年以上経過した 43 名で術前の状態を検討すると、1 年後に社会復帰した症例では、自宅療養・入院している症例に比べ、移植時の年齢が低く、移植までの罹病期間が短く、移植時 mBMI が高く、Clinical Stage が低い傾向にあった(表 2)。

D. 考察

本邦における FAP 患者に対する肝移植では、術前の状態や手術成績は、Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry in Sweden (FAPWTR : <http://www.fapwtr.org>) の報告とほぼ同様であった。死亡症例の検討では、術後早期にはグラフト不全や門脈や肝動脈の血栓症が直接死因となり、中長期的には術後合併症やアミロイドーシスの進行が全身状態の悪化に繋がっていたが、最近 5 年間に生体肝移植を受けた症例では現在まで死亡例はなく、抗凝固療法の工夫や肝移植適応の厳格化等が奏効していると考えられる。

3 年以上経過の長期経過では、7 割以上の患者で何らかの症状改善があり、未治療例と比べ明らかに経過良好であった。また、移植 1 年後に社会復帰可能となった症例は、療養中の症例や死亡例と比べ、術前の全身状態が良好であった。術後の内科的問題として、心アミロイドーシス、排尿障害、眼アミロイドーシス、精神症状などが挙げられた。心アミロイドーシスについては、本症状をきたしやすい non-Val30Met TTR 型のみならず、Val30Met TTR 型でも移植後新たにペースメーカー挿入を要

した症例があり、同様に留意する必要がある。外科的問題は、胆道系の異常で胆管炎を繰り返す症例が見られ、術後 2 年目頃までは胆管胆管吻合部狭窄が目立ち、数年以降には胆管空腸吻合部狭窄にも留意する必要があると考えられた。

E. 結論

肝移植を施行した FAP 患者の長期経過では、半数以上の症例で症状の改善が見られた。予後良好な症例の方が、移植前の全身状態が良い傾向にあり、発症早期の肝移植の有効性が確認された。術後長期経過では、排尿障害、心アミロイドーシス、眼アミロイドーシス、精神症状、胆道系狭窄に留意する必要がある。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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

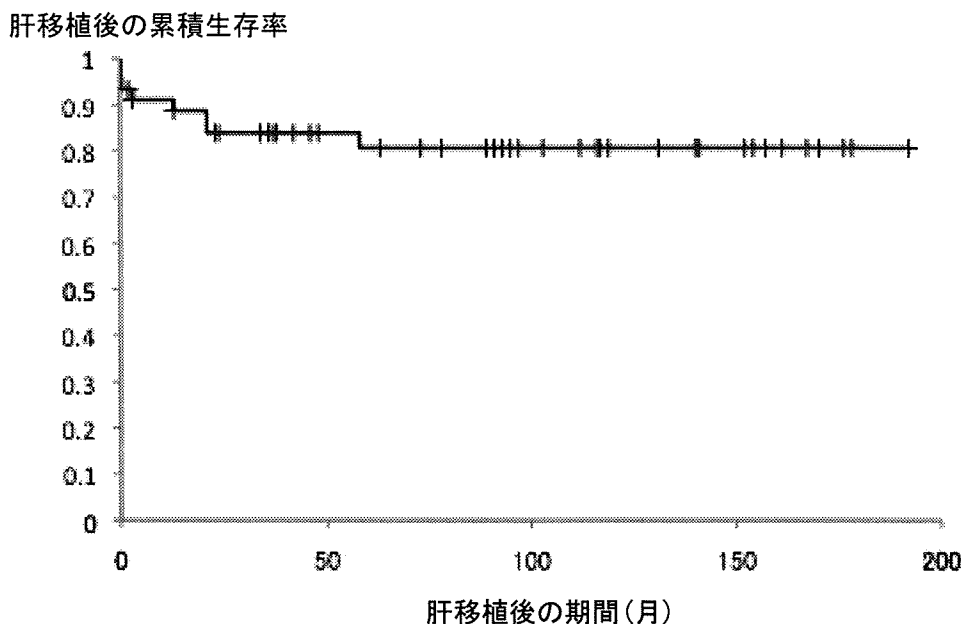
2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

(図 1)肝移植後成績



(表 1)移植後長期経過(3年以上経過の 32 名)

	改善	不変*	悪化
Clinical Stage	2(6.3%)	28(87.5%)	2(6.3%)
自律神経障害	21(65.6%)	8(25%)	3(9.8%)
起立性低血圧	10(31.2%)	22(68.6%)	0(0%)
消化器症状	17(53.1%)	12(37.5%)	3(9.8%)
排尿障害	1(3.1%)	24(75%)	7(21.9%)
末梢神経障害	11(34.4%)	19(59.4%)	2(6.3%)
栄養状態・体重	17(53.1%)	11(34.6%)	4(12.5%)

*不変には、移植前から症状がなかったものを含む。起立性低血圧は22名中16名、消化器症状は12名中2名、排尿障害は24名中15名、末梢神経障害は19名中5名で、移植前から症状がなかった。

(表 2)予後による移植前臨床症状の比較(移植後 1 年以上経過の 43 名)

	社会復帰症例* (n=28)	自宅療養・入院 (n=7)	術後死亡例** (n=8)
移植時年齢(歳)	39.7±8.0	41.6±4.7	49.3±5.5
移植までの罹病期間(年)	3.3±1.6	4.8±1.5	5.0±2.5
移植時mBMI	766.5±136.2	676.9±82.1	750.0±174.9
移植時Clinical Stage	0.9±0.6	1.9±0.4	1.3±0.5

*移植 1 年後の状態

**術後経過良好であったが4年目に子宮癌で死亡した症例を含む

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

FAP 患者からの生体ドミノ肝移植症例の剖検病理所見

研究分担者 小池春樹 名古屋大学神経内科

共同研究者 飯島正博*、植田光晴**、安東由喜雄**、両角佐織*、富田稔*、川頭祐一*、
 渡辺宏久*、下山芳江***、岡崎泰昌****、木内哲也*****、祖父江元*

*名古屋大学神経内科 **熊本大学医学部病態情報解析分野

名古屋大学附属病院臓器病態診断学 *名古屋大学医学部第一病理

*****名古屋大学移植外科

研究要旨 家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) 患者の肝臓は、異型トランスサイレチンを産生する以外の肝機能は正常であるため、重症肝疾患患者に移植されることがある。これをドミノ肝移植とよび、1995 年に開始されて以来、世界で約 700 例に施行されているが、近年、症例の蓄積と年数の経過とともにレシピエントのアミロイドの沈着や末梢神経障害の発症が報告されるようになってきている。今回、FAP ドナーからのドミノ肝移植後、8 年を経過して死亡した剖検例を検討した。本例はアミロイドーシスを発症していなかったものの、ドミノ肝移植後の剖検例としては世界初の報告であり、神経系も含めて系統的にアミロイドの沈着を検討できたので、FAP の未発症者のアミロイドの分布という観点から検討した。アミロイド沈着は、ドナー由来と考えられる肝臓のもの以外にも、末梢神経系、心臓、および消化管粘膜下の小血管周囲になどで認められたことから、FAP においては症状の出現する以前から広範にアミロイド沈着が起こりうることを示唆された。

A. 研究目的

30 歳時に原発性胆汁性胆管炎の治療のため、FAP *ATTR* Tyr114Cys ドナーから全肝ドミノ肝移植施行され、8 年後にバーキットリンパ腫により死亡した症例の剖検病理所見を検討する。症例は 38 歳男性。1996 年頃、下痢をきっかけに潰瘍性大腸炎＋原発性胆汁性胆管炎と診断され内服治療を開始し、2001 年 9 月 11 日 FAP *ATTR* Tyr114Cys ドナーからの全肝ドミノ肝移植を施行した。2008 年 11 月より右股関節痛と右膝関節痛が出現し、2009 年 2 月に施行した CT で腹腔内に多発腫瘤を指摘され、大腿骨周囲軟部組織の生検にてバーキットリンパ腫と診断された。免疫抑制剤を中止し、化学療法を開始したが、翌年に死亡した。経過を通じて、感覚、運動、自律神経系の障害を示唆する症状は認めなかった。

B. 研究方法

死後 4 時間で剖検を開始した。C6, T7, 及び L4 レベルの脊髄、同レベルの前・後根と後根神経節、交感神経節、及び一般臓器を採取し、ホルマリンにて固定し、パラフィン埋包した後、薄切切片を作成し、ヘマトキシリン・エオジン染色、クリューバー・バレラ染色、およびコンゴレッド染色を連続切片にて施行した。また、トランスサイレチンに対する抗体を用いた免疫染色も施行した。腋下から手根管にいたる正中神経、腋下から尺骨管にいたる尺骨神経、臀部から足関節にいたる坐骨・脛骨神経、および腓腹神経を採取し、一部は 2.5% グルタルアルデヒドにて固定し、エポン包埋した後、薄切横断切片および超薄切横断切片にて有髄線維密度および無髄線維密度を検討し、残りはホルマリンとグルタルアルデヒドの 2:1 混合液で固定してパラフィン埋包した後、他臓器と同様に処理した。

(倫理面への配慮)

問題なし.

C. 研究結果

肝臓では、肝門部の神経と血管壁にドナー由来と考えられるアミロイドを認めた。アミロイド沈着は肝臓以外にも、交感神経節、心臓、および消化管粘膜下の小血管周囲になどでも認められた。FAP *ATTR* Tyr114Cys は中枢神経系にも沈着することが知られているが、本例は脊髄への沈着は認めなかった。神経束に関しては、正中神経の手根管部にアミロイド沈着を認めた。腓腹神経では、軽度の神経周膜下の浮腫とごく少数の軸索変性像を認めたものの、有髄線維密度は大径、小径ともに正常範囲に保たれていた。無髄線維密度に関しても明らかな低下は認めなかった。

D. 考察

肝臓は移植されたものであり、アミロイド沈着はドナー由来のものと考えられるが、他臓器に関しては肝移植後に新たに沈着したものと考えられた。このことから、FAP においては症状の出現する以前から広範にアミロイド沈着が起こりうることが示唆された。FAP *ATTR* Tyr114Cys は比較的若年で発症し、自律神経障害も含めた末梢神経障害と心肥大をきたしやすいが、本例の沈着部位はそれに合致するものであった。また、中枢神経系にも沈着することが知られているが、中枢神経系のアミロイド沈着には肝臓由来の血清のトランスサイレチン以外に、脈絡叢由来のトランスサイレチンも重要な役割を果たしていると考えられた。

E. 結論

FAP においては症状の出現する以前から広範にアミロイド沈着が起こりう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) Koike H, Ando Y, Ueda M, Kawagashira Y, Iijima M, Fujitake J, Hayashi M, Yamamoto M, Mukai E, Nakamura T, Katsuno M, Hattori N, Sobue G: Distinct characteristics of amyloid deposits in early- and late-onset transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol Sci* 287:178-184, 2009.

2) Koike H, Morozumi S, Kawagashira Y, Iijima M, Yamamoto M, Hattori N, Tanaka F, Nakamura T, Hirayama M, Ando Y, Ikeda SI, Sobue G: The significance of carpal tunnel syndrome in transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy. *Amyloid* 15:1-7, 2009.

3) Iijima M, Tomita M, Morozumi S, Kawagashira Y, Nakamura T, Koike H, Katsuno M, Hattori N, Tanaka F, Yamamoto M, Sobue G: Single nucleotide polymorphism of TAG-1 influences IVIg responsiveness of Japanese patients with CIDP. *Neurology* 73:1348-1352, 2009.

4) Morozumi S, Kawagashira Y, Iijima M, Koike H, Hattori N, Katsuno M, Tanaka F, Sobue G: Intravenous immunoglobulin treatment for painful sensory neuropathy associated with Sjögren's syndrome. *J Neurol Sci* 279:57-61, 2009.

5) Kawagashira Y, Watanabe H, Morozumi S, Iijima M, Koike H, Hattori N, Sobue G: Differential response to intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy among multifocal- and polyneuropathy-type of painful diabetic neuropathy. *J Clin Neurosci*, in press.

6) Tomita M, Watanabe H, Morozumi S, Kawagashira Y, Iijima M, Nakamura T, Katsuno M, Koike H, Hattori N, Hirayama M, Kusunoki S, Sobue G: Pyramidal tract involvement in Guillain-Barré syndrome associated with anti-GM1 antibody. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, in press.

7) Koike H, Koyano S, Morozumi S, Kawagashira Y, Iijima M, Katsuno M, Hattori N, Vernino S, Sobue G: Slowly progressive autonomic neuropathy with anti-ganglionic acetylcholine receptor antibody. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, in press.

2. 学会発表

1) Koike H, Oki Y, Kawagashira Y, Iijima M, Yamamoto M, Hattori N, Yoshikawa H, Sobue G:

Nonmyelinating Schwann cell involvement with well preserved unmyelinated axons in CMT1A. Peripheral Nerve Society 2007 Biennial Meetin, Salt Lake City, USA, July 14-18, 2007.

2) Koike H, Ando Y, Ueda M, Kawagashira Y, Iijima M, Fujitake J, Hayashi M, Yamamoto M, Mukai E, Hattori N, Sobue G: Distinct characteristics of amyloid deposits in early- and late-onset transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy. Peripheral Nerve Society 2009 Biennial Meeting, Wurzburg, Germany, July 4-8, 2009.

3) Kawagashira Y, Tomita M, Morozumi S, Iijima M, Koike H, Hattori N, Sobue G: Morphological evolution of demyelination in IgM-MGUS anti-MAG associated neuropathy. Peripheral Nerve Society 2009 Biennial Meeting, Wurzburg, Germany, July 4-8, 2009.

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得（申請中を含む）

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班 分担研究報告書

FAP における難治性眼アミロイドーシスの根治治療

研究分担者 安東由喜雄 熊本大学大学院生命科学研究部 病態情報解析学分野
 共同研究者 田崎雅義*、城野博史*、原 竜平**、Alvarez Rene***、川路隆博**、
 森 由匡****、植田光晴*、大林光念*、山下太郎*****
 *熊本大学大学院生命科学研究部 病態情報解析学分野、**同視機能病態学、
 Alnylam Pharmaceuticals, Inc.、*同製剤設計学分野、
 *****同神経内科学分野

研究要旨 家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) は、トランスサイレチン (TTR) 遺伝子の変異によっておこる予後不良の全身性アミロイドーシスである。異型 TTR (ATTR) は肝臓だけではなく、網膜色素上皮でも産生されるため、本疾患では高頻度に眼アミロイドーシスを引き起こし、硝子体混濁や緑内障などにより失明に至るケースも少なくない。FAP では90%以上の ATTR が肝臓から産生されるため、肝移植が全身症状の進行抑制に効果を示してきたが、眼では独自の ATTR 産生部位を持つため、肝移植後も眼症状は進行することが知られており、眼アミロイドーシスに対する新規治療法の開発が望まれる。本研究では TTR の発現を選択的にノックダウンする small interfering RNA (siRNA) を用いて、網膜色素上皮における TTR の発現抑制を試み、その有効性・安全性を検討することを目的とした。その結果、TTR siRNA は、*in vitro* および *in vivo* の実験系において、網膜色素上皮細胞における TTR の発現を選択的に抑制した。siRNA を用いた本治療法は FAP の眼アミロイドーシスの新たな根治治療法となることが期待される。

A. 研究目的

FAP では眼症状が高頻度に出現し、特に硝子体混濁と緑内障は視力低下・視野狭窄を招き、QOL を大きく低下させる。また、肝移植を受け、全身症状の進行が停止しても眼アミロイドーシスによる症状は進行し続ける。当研究室ではこれまでに、ATTR を産生する網膜色素上皮を標的とした網膜光凝固術による眼症状の治療を行い、眼での TTR 産生量を減らすことで眼症状の進行を抑制できることを見出した。そこで本研究では、より侵襲性の低い、保存的手法で TTR の産生量を減らすことを目指した。今回、TTR の発現を選択的にノックダウンする small interfering RNA (siRNA) を用いて、網膜色素上皮における TTR の発現抑制を試み、その有効性、安全性を検討することを目的とし、以下の研究を行った。

B. 研究方法

Alnylam 社より供与された ヒト TTR siRNA ならびに ラット TTR siRNA を用い、リアルタイム RT-PCR 法により TTR の発現抑制効果の検討を行った。

1. ヒト網膜色素上皮細胞株 (ARPE-19) を用いた *in vitro* の実験系では、遺伝子導入試薬として Lipofectamine 2000 を用いて siRNA の導入を行った。
2. *in vivo* の実験系では、野生型ラットに加え、FAP モデル動物として網膜色素上皮にヒト ATTR の発現を持つトランスジェニックラット (TG ラット)ATTR V30M を用いた。8-10 週齢のラットの硝子体内に、ラット TTR siRNA もしくはヒト TTR siRNA (500 ng/5ul) を投与し、24 時間後に網膜色素上皮を回収し TTR の発現抑制効果の確認を行った。

(倫理面への配慮)
問題なし。

C. 研究結果

1. 網膜色素上皮細胞株 (ARPE-19) において、ヒト TTR siRNA の導入により TTR の発現は著明、かつ選択的に抑制された。また、細胞培養系では、siRNA の導入による炎症反応の惹起は認められなかった。
2. 野生型ラットにおいて、ラット TTR siRNA の投与群では、網膜色素上皮における内因性ラット TTR mRNA の発現がコントロール siRNA 投与群に比べて有意に抑制されていた。ヒト ATTR を網膜色素上皮で発現している TG ラット ATTR V30M において、ヒト TTR siRNA 投与群では、異型 TTR mRNA の減少が認められた。

D. 考察

網膜色素上皮細胞において TTR siRNA が効果的に TTR の発現を抑制することが示された。網膜光凝固術では、TTR 産生細胞である網膜色素上皮を 3~4 割減らすことで、眼アミロイドーシスの進行を抑制できることが報告されており、今回得られた TTR 発現抑制効果は眼アミロイドーシスの治療に有用である。今後、TTR siRNA を用いた TTR 発現抑制効果の最適化ならびに持続期間の検討が必要である。

E. 結論

TTR siRNA は、*in vitro* および *in vivo* の実験系において、網膜色素上皮細胞における TTR の発現を選択的に抑制した。siRNA を用いた治療は、眼における TTR の発現を選択的に抑制することが可能であり、網膜光凝固術とともに、難治性眼アミロイドーシスの新たな根治療法となることが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ueda M, Misumi Y, Mizuguchi M, Nakamura M, Yamashita T, Sekijima Y, Ota K, Shinriki S, Jono H, Ikeda SI, Suhr OB, Ando Y: SELDI-TOF Mass Spectrometry Evaluation of Variant Transthyretins for Diagnosis and Pathogenesis of Familial Amyloidotic Polyneuropathy. *Clin Chem* 55:1223-1227, 2009.
- 2) Uchiba M, Imamura T, Hata H, Tatetsu H, Yonemura Y, Ueda M, Wada Y, Mitsuya H, Ando Y: Excessive fibrinogenesis in AL-amyloidosis is induced by urokinase-type plasminogen activator from bone marrow plasma cells. *Amyloid* 16:89-93, 2009.
- 3) Uji Y, Motomiya Y, Ando Y: A Circulating $\beta(2)$ -Microglobulin Intermediate in Hemodialysis Patients. *Nephron Clin Pract* 111: c173-c181, 2009.
- 4) Susuki S, Sato T, Miyata M, Momohara M, Suico MA, Shuto T, Ando Y, Kai H: The endoplasmic reticulum-associated degradation of transthyretin variants is negatively regulated by BiP in mammalian cells. *J Biol Chem* 284:8312-8321, 2009.
- 5) Yamashita T, Ando Y, Ueda M, Okamoto S, Misumi Y, Nakamura M, Takashi O, Uchino M: A rapid and sensitive prenatal diagnosis of familial amyloidotic polyneuropathy. *Prenat Diagn* 29:930-933, 2009.
- 6) Koike H, Morozumi S, Kawagashira Y, Iijima M, Yamamoto M, Hattori N, Tanaka F, Nakamura T, Hirayama M, Ando Y, Ikeda SI, Sobue G: The significance of carpal tunnel syndrome in transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy. *Amyloid* 16:142-148, 2009.
- 7) Koike H, Ando Y, Ueda M, Kawagashira Y, Iijima M, Fujitake J, Hayashi M, Yamamoto M, Mukai E, Nakamura T, Katsuno M, Hattori N, Sobue G: Distinct characteristics of amyloid deposits in early- and late-onset transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol Sci* 287:178-184, 2009.
- 8) Misumi Y, Ando Y, Ueda M, Obayashi K, Jono H, Su Y, Yamashita T, Uchino M: Chain reaction of amyloid fibril formation with induction of basement membrane in familial amyloidotic polyneuropathy. *J Pathol* 219:481-490, 2009.
- 9) Okamoto S, Wixner J, Obayashi K, Ando Y, Ericzon BG, Friman S, Uchino M, Suhr OB: Liver transplantation for familial amyloidotic

polyneuropathy: impact on Swedish patients' survival. *Liver Transp* 15:1229-1235, 2009.

10) Kawaji T, Ando Y, Hara R, Tanihara H: Novel Therapy for Transthyretin-related Ocular Amyloidosis A Pilot Study of Retinal Laser Photocoagulation. *Ophthalmology*, in press.

11) Ando Y, Nakamura M, Ueda, M, Jono H: New therapeutic approaches for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP), *Richardson SJ, Cody V. Recent Advances in Transthyretin Evolution, Structure, and Biological Functions. Springer* pp215-238, 2009.

12) Ando Y: Combined genetic and proteomic-based screening for hereditary amyloidosis mutations, Symposium on pathology, *Rowbotham B. In proceedings of The 25th World Congress of Pathology and Pathology update. Sydney, Australia*, in press.

13) 城野博史、安東由喜雄: β 2-ミクログロブリンの分子修飾. *腎と骨代謝* 22:13-20, 2009.

14) 植田光晴、安東由喜雄: 質量分析法を用いた臨床検査. *臨床化学* 38:74-80, 2009.

15) 山下太郎、安東由喜雄、内野誠: アミロイドーシス—総論. *神経内科* 70:125-128, 2009.

16) 安東由喜雄: 家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP). *神経内科* 70:143-152, 2009.

17) 終中智恵子、安東由喜雄: 家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)の遺伝子診断ガイドライン作成に向けて. *熊本大学保健学科紀要* 5:79-90, 2009.

18) 安東由喜雄: トランスサイレチン: そのミラクルな機能と病原性. *臨床病理* 57:228-235, 2009.

19) 安東由喜雄: 家族性アミロイドポリニューロパチーの肝移植とその他の治療. *医学のあゆみ* 229:363-368, 2009.

20) 安東由喜雄: トランスサイレチン: その機能と病原性. *内科学会誌* 98:2006-2013, 2009.

21) 安東由喜雄: FAP—肝移植によらない新たな治療法の開発. *神経治療学* 26:300, 2009.

22) 大林光念、安東由喜雄: チーム医療と臨床検査「医療従事職種を知る—医師」*臨床病理* 144:9-11, 2009.

23) 終中智恵子、安東由喜雄: 「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」についての臨床医の認識. *日本遺伝看護学会* 7:59-67, 2009.

24) 内場光浩、安東由喜雄: 凝固補正試験を用いた凝固時間延長症例へのアプローチ; その応用と問題点. *臨床病理* 57:1004-1012, 2009.

25) 安東由喜雄、大林光念: 家族性アミロイドポリニューロパチー: 肝移植によらない新たな治療法の開発. *神経治療学* 26:785-789, 2009.

26) 安東由喜雄: 知って得する最新情報「家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP)」. *Clinical Neuroscience*, in press.

27) 安東由喜雄、大林光念: 血清アルブミン - 特にトランスサイレチン. *臨床と研究*, in press.

28) 大林光念、安東由喜雄: 神経・筋疾患. 濱崎直孝、高木 康、村田 満、木内祐二、立石正登(編) *薬学コアカリ対応 病態・薬物治療概論* 丸善 東京 pp335-369, 2009.

29) 安東由喜雄: 老人性全身性アミロイドーシス. 伊藤正男、井村裕夫、高久史麿(編) *医学大辞典* 医学書院 東京 pp2946, 2009.

30) 安東由喜雄: 家族性アミロイドーシス. *臨床検査データブック 2009-2010* 医学書院 東京 pp632, 2009.

31) 植田光晴、山下太郎、安東由喜雄: 家族性アミロイドポリニューロパチーには移植しかないのか. 岡本幸市、棚橋紀夫、水澤英洋(編) *EBM 神経疾患の治療 2009-2010* 中外医学社 東京 pp468-473, 2009.

32) 安東由喜雄: 家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) *今日の診断指針*, in press.

2. 学会発表

1) Ando Y: Combined genetic and proteomic-based screening for hereditary amyloidosis mutations. Symposium on pathology. The 25th World Congress of Pathology and Pathology update, Sydney, Australia, 3.5, 2009.

2) 安東由喜雄: トランスサイレチン, そのミラクルな作用と病原性. 第40回日本検査医学会、横浜、7.31、2009.

3) 安東由喜雄: 臨床検査医学の進歩と将来. 熊本保健科学大学特別セミナー、熊本、7.18、2009.

4) 安東由喜雄: 血漿タンパク質の遺伝子変異と機能変化. 第49回日本臨床化学会、長崎、9.18、2009.

5) 安東由喜雄: 映画に描かれた疾患を考える. 日

本臨床化学会夏季セミナー「脂質・リポ蛋白」、
長崎、9.20、2009.

6) 安東由喜雄：遺伝性アミロイドーシスの質量分
析法の応用. 第 34 回日本医用マススペクトロメト
リー学会、大阪、9.8、2009.

7) 安東由喜雄：遺伝性アミロイドーシスの質量分
析法の実際. 日本自動化学会、横浜、10. 8、2009.

8) 安東由喜雄：遺伝子を通して実践する先進医療
の推進と難病の病態解析. 第 6 回山口県遺伝子診
療セミナー、宇部、1.15、2010.

9) 安東由喜雄：遺伝子を通して実践する先進医療
の推進と難病の病態解析. 第 12 回外科代謝栄養学
会、熊本、3.6、2010.

10) 安東由喜雄：FAP:肝移植によらない新しい治療
法の開発. 第 27 回日本神経治療学会シンポジウム
「神経アミロイドーシス」、熊本、6.11-12、2009.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許出願

1) 発明の名称：アミロイド線維形成抑制剤および
その作用

出願番号：特願 2009-042102

出願日：2009年2月25日

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

マウス SAA 解析のための新規モノクロナル抗体作製と
 アミロイド吸収期の血中 SAA 濃度

研究分担者 山田俊幸 自治医科大学臨床検査医学
 共同研究者 佐藤純司 自治医科大学臨床検査医学

研究要旨 アミロイドーシスモデルマウスを使う研究に応用するため、新規にマウス SAA に対するモノクロナル抗体を作製した。リコンビナントマウス saa1 をラットに免疫し、ラットーマウスキメラ型の saa 反応クローンを樹立した。反応の確認から少なくとも saa の N 末端側と、C 末端側にエピトープを持つ 2 クロウンが得られた。この抗体で血中 SAA 測定系を作製し、高感度にマウス炎症を検出できることが示された。アミロイドーシスを惹起し、2 ヶ月放置したマウスの血中 SAA を測定したところ、アミロイド担マウスでは low grade inflammation の状態にあることが示された。すなわちアミロイド沈着は弱いながら炎症を惹起していると推測された。生物学的製剤がアミロイド mass の減少が明確でなくても奏功しているという臨床的観察は、アミロイド沈着のもつ炎症惹起作用を抑制していることで説明可能か今後検討していく端緒となった。

A. 研究目的

AA アミロイドーシスのモデルマウスを研究する上で、モノクロナル抗 SAA 抗体は不可欠なツールである。我々は既に 1 クロウンの抗体を得ているが、この抗体のエピトープは SAA の C 末端近位にあり、アミロイド線維化に本質的な役割を果たす N 末端側の抗体も必要と考え、今回新規にモノクロナル抗体作製を行った。得られた抗体につき、高感度 SAA 測定系を構築し、種々の状態のマウス血清を測定した。特に、アミロイド吸収期の low grade inflammation を評価する目的で血中 SAA を測定した。

B. 研究方法

大腸菌で発現させたマウス saa1 をラットに免疫し、その脾細胞とマウスミエローマ株化細胞と型どおりに細胞融合、ハイブリドーマの選択を行い、saa 反応クローンを樹立した。得られた抗体の反応性は、分子間結合解析装置 BIACORE、沈着 AA アミロイド成分に対するイムノプロットで評価した。SAA 測定は、2 種類の至適抗体の組合せによる 96 穴マイクロプレートサンドイッチ ELISA (一方の抗体を POD 標識) を組み立てた。種々の状態のマウスの血清 SAA 濃度を測定した。アミロイドーシスを惹起して 1.5~2 ヶ月放置したマウスの血清も測定に供した。アミロイドーシス惹起は AEF i.p. を基本に硝酸銀 s.c. と CFA (アジュバント) i.p. の 2 種類で行った。

(倫理面への配慮)
 動物実験は学内の審査委員会の許可を得、規程に従って行った。炎症刺激が苦痛となるが炎症惹起物質の量を可能な限り少なめにする、などの配慮をした。

C. 研究結果

少なくとも 3 種類の反応性を示すクローンが得られた。SAA の後半 (C 末端側) を認識するもの (C)。前半 (N 末端側) を認識し HDL 中の SAA に反応良好なもの (N-1)、N 末端側を認識するが HDL 中の SAA に無~低反応のもの (N-2)。どれも saa1、saa2 の両者に反応した。C を固相に N-1 を標識抗体に使用した ELISA を組み立てた。炎症 HDL 中の SAA を標準物質として検量した。アッセイ感度は 0.2 ng/ml、マウス血清は 100 倍以上の希釈で測定され、健常マウスの SAA 値は 0.1~0.3

µg/ml に分布した。市販 B 社法は本法の表示値の 50~100 倍を示し、健常値付近では本法と相関しなかった。本法により、高齢 (9M) での上昇 (健常域~0.6 µg/ml)、生食 i.p.でのストレス的上昇 (最大 2 µg/ml まで)、LPS i.p. 1 時間後の上昇 (0.5~1.5 µg/ml) などを検出することができ、有用な測定法であると評価された。

アミロイド吸収期の SAA 値では、i.p.群でアミロイド陽性群 7 匹のうち 3 匹が 2~10 µg/ml と明確な炎症値を示したが、アミロイド陰性群の SAA 値も 0.7~1.0 g/ml と異常値を示し、low grade inflammation を評価するには不適切な実験系と判断した。硝酸銀 s.c.群ではアミロイド陰性群 (n=5) は平均 0.33 µg/ml、陽性群 (n=8) は平均 0.59 µg/ml を示し、後者で有意に高値であった。

D. 考察

AA アミロイド沈着は炎症が鎮静化され、SAA 産生量が減少し、新たな線維の形成・追加が起らなければ吸収されていくと考えられている。昨今の生物学的製剤の顕著な効果は SAA の産生抑制によるところが大であるのは勿論であるが、アミロイド沈着の mass がさほど減少しなくても、蛋白尿減少などの臨床効果が示されており、このことは微小環境の炎症が生物学的製剤によって抑制された、とも推測できる。我々は、アミロイド沈着は mass effect で臓器障害を起すだけでなく、その存在により微小環境で炎症を惹起しているのではなかと仮説を立てた。その間接的な説明として、炎症刺激によるアミロイドーシス惹起から長期経過したアミロイド吸収期でのマウスの SAA 値をみることでアミロイドの存在が low grade inflammation を起こしているかを検討した。結果はその仮説を示唆するものであったが、アミロイドーシス惹起のための炎症の後遺症が残っていることで、純粋なアミロイド存在による low grade inflammation を評価できているかの疑問もある。この点はサンプリングのタイミングを考慮するなどの工夫を考えたい。

E. 結論

取得した抗体はマウス SAA 研究のための有用なツールとなる。マウスはアミロイドを有するこ

とで軽度の全身炎症状態に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) Yamada T, Someya T, Fujita S: Immunotargeting of apolipoprotein E in the amyloid: An initial trial in mice. *Ann Clin Lab Sci* 39:134-137, 2009.
- 2) Yamada T, Sato J, Okuda Y: Differential affinity of serum amyloid A1 isotypes for high-density lipoprotein. *Amyloid: J Prot Fold Dis* 16:196-200, 2009.
- 3) Uurtuya S, Kotani K, Koibuchi H, Taniguchi N, Yamada T: Serum amyloid A protein and crotid intima-media thickness in healthy young subjects. *J Atherosclero Thromb* 16:299-300, 2009.

2. 学会発表

- 1) 山田俊幸、奥田恭章：消化管生検試料のアミロイド A 定量による AA アミロイドーシス診断。第 53 回日本リウマチ学会学術集会、東京、4. 25. 2009.
- 2) 佐藤純司、山田俊幸：表面プラズモン共鳴による SAA (血清アミロイド A) と HDL の親和性の検討 (その 2)。第 49 回日本臨床化学学会年次学術集会、長崎、9. 18. 2009.
- 3) 山田俊幸：シンポジウム。アミロイドーシスの基礎と臨床。4. アミロイドーシスの臨床検査。第 60 回日本電気泳動学会総会、松本、9. 20. 2009.
- 4) 山田俊幸、佐藤純司、奥田恭章：SAA1 遺伝子型は SAA の脂質結合性に影響する。第 56 回日本臨床検査医学会総会、札幌、8. 29. 2009.

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 (申請中を含む)

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

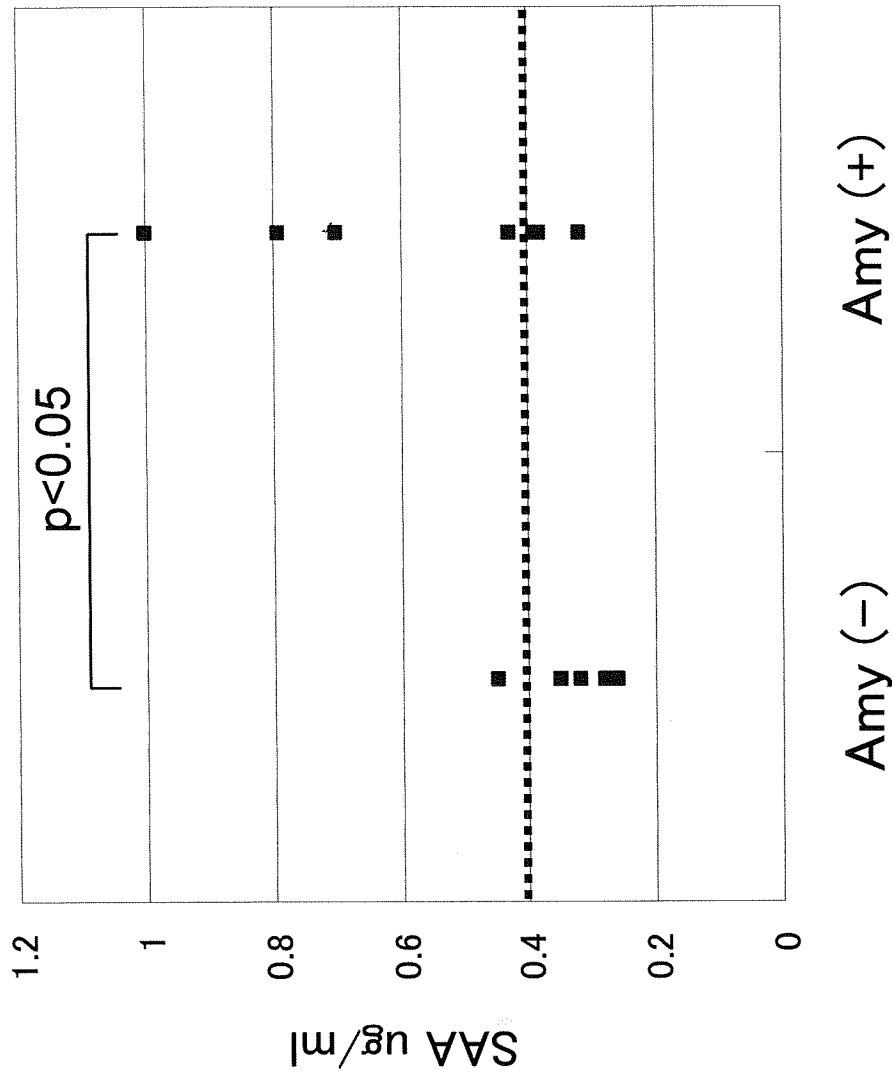


図 アミロイドーシス惹起後2ヶ月放置したマウスの血中SAA値

アミロイドーシス陽性群 (Amy(+)) は陰性群より高く、
 low grade inflammationの状態であることが示された。
 (.....): 正常上限値

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

牛アミロイドーシスの病理と伝播

研究分担者 松井高峯 帯広畜産大学 畜産学部 基礎獣医学

共同研究者 村上智亮*、渡辺謙一*、古林与志安*

* 帯広畜産大学 畜産学部 基礎獣医学

研究要旨 牛アミロイドーシスにおいてアミロイドは腎臓、肝臓、副腎、甲状腺、筋肉等に沈着することが報告されている。アミロイドーシス牛1頭を詳細に検索し、腎臓等の通常沈着部位に加えて舌にアミロイド沈着を認めた。舌におけるアミロイド沈着は舌内唾液腺であった。牛アミロイドの加熱処理による性状の変化を検討し、牛アミロイドは通常の調理温度(100℃)にては分解されず変化しないことが示された。人為的飛節潰瘍形成後ブドウ球菌(死菌)による炎症刺激を加え、牛アミロイドを投与したウサギ3羽(3/7)にアミロイドーシスを誘発することができた。

A. 研究目的

アミロイドーシスの発生機構は不明であり、一部のアミロイドについては伝播の可能性が示唆されており、食品を介しての伝播が危惧されている。牛のアミロイドが食品として流通する可能性があり、牛のアミロイドーシスにおける病変分布および牛のアミロイドによる伝播機構の解明が必要とされている。アミロイドーシス牛におけるアミロイド沈着部位を明らかにするとともに、精製牛アミロイドをウサギに投与しアミロイドーシスモデルを作製するとともに伝播様式の解明することを目的とする。

B. 研究方法

1.アミロイドーシス牛を病理解剖し、全身諸臓器を病理組織学的に検索する。1.牛のアミロイド沈着臓器・組織(パラフィン包埋組織切片)およびアミロイドーシス牛の腎臓より精製・抽出したアミロイドに加熱処理(100、120、130℃)した後コンゴレッド等に対する染色性を検討する。1.飛節潰瘍非罹患ウサギの足底部を除毛することにより人為的に飛節潰瘍を形成するとともに、自然発生飛節潰瘍病変部より分離したブドウ球菌(死菌)による炎症刺激を行い、牛アミロイドを投与し、ウサギアミロイドーシスの誘発を試みる。

C. 研究結果

アミロイドーシス牛の舌を採材し検索した所、通常のアミロイド沈着部位に加え舌にアミロイド沈着が認められた。舌のアミロイド沈着は舌内唾液腺に認められた。100℃30分の加熱によりアミロイドのコンゴレッドに対する染色性は減弱しなかった。100℃30分加熱処理後のアミロイドを飛節潰瘍罹患ウサギ6羽に投与したところ1羽でアミロイドーシスが誘発された。120、130℃の加熱処理でアミロイドの染色性は減弱ないしは消失して観察された。飛節潰瘍を人為的に作製しブドウ球菌(死菌)にて炎症刺激後牛アミロイドを投与したウサギ3羽(3/7)にアミロイドーシスの誘発がみられた。人為的潰瘍形成後FCA(Freund's Complete Adjuvant)による炎症刺激したウサギではアミロイドーシスの誘発はみられなかった(0/17)。

D. 考察

牛のアミロイドはこれまでに報告されてきた部位に加え舌(舌内唾液腺)にも沈着することが示された。牛のアミロイドは通常の調理温度(100℃)にては分解されず、抵抗性を示すことが示された。ウサギにアミロイドーシスを誘発・伝播させるには飛節潰瘍罹患状態が必須であり、それに加えてブドウ球菌による炎症刺激の必要性が示唆された。

E. 結論

アミロイドーシスの病理発生及び伝播様式の解明には効率の良いモデル動物の存在が必要である。ウサギにアミロイドーシスを誘発させる条件として飛節潰瘍罹患が必要であるが、自然発生の飛節潰瘍罹患ウサギの入手は困難であり、飛節潰瘍に依存しない系の確立が必須であるが、ブドウ球菌を使用することにより可能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) Takahashi E, Kuwayama H, Kawamoto K, Matsui T, Inokuma H: Detection of serum amyloid A isoform in cattle. *J Vet Diagn Invest* 21:874-877, 2009.

2. 学会発表

1) 村上智亮、渡辺謙一、堀内雅之、古林与志安、松井高峯、倉園久生：牛アミロイド投与による兎の実験的アミロイドーシス：飛節潰瘍モデルの作成. 第 148 回日本獣医学会、鳥取、9.25-27、2009.

2) 渡辺謙一、村上智亮、古林与志安、松井高峯：牛アミロイドの加熱処理による性状の変化. 第 148 回日本獣医学会、鳥取、9.25-27、2009.

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

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

消化管 AA 定量の臨床的評価

研究分担者 奥田恭章 道後温泉病院リウマチセンター内科
共同研究者 山田俊幸 自治医科大学臨床検査医学科

研究要旨 これまで我々は消化管 AA 定量の基礎的検討と有用性について報告してきた。定量生検の部位別有用性について検討するとともに、継時的に定量生検を行った症例について臨床的評価を行った。AA アミロイドーシス合併関節リウマチ(RA)の 22 例に対して 32 回の定量生検を、十二指腸第二部、十二指腸球部、胃前庭部の 3 カ所で行い、沈着量の差を検討した。また、継時的に定量生検を行った 10 例(平均 10.7 カ月経過)について、AA 定量値、経過中の平均 SAA 血中濃度(平均 6.2 回採取)、前後の eGFR 及び DAS28ESR を臨床的に評価した。1. 沈着量の部位別評価: AA 定量でもっとも沈着量の多い部位を調べたところ、明らかな十二指腸生検での優位性が証明された(沈着優位率; 97%)。2. 継時例の評価: AA 定量は、もっとも沈着量の多い部位、3 カ所の平均量とも 7 症例で減少、3 症例で増加を認めた。平均 SAA 値が、 $8 \mu\text{g/ml}$ 未満を達成した 2 症例は、AA 沈着量はそれぞれ 68.9%(12 ヶ月経過)、44.0%(12 ヶ月経過)減少し、eGFR は悪化を認めなかった。全体の AA 定量改善率と平均 SAA 値、eGFR 変化率は相関を認めず、SAA1 genotype, ageing 等他の要因も沈着促進に関与している可能性が想定された。AA 定量値悪化の 3 例は、平均 SAA 値は、それぞれ、25.6, 21.8, 123.7 であった。悪化因子として 2 例は観察期間後半の疾患活動性の上昇、1 例は、SAA1.3 ホモ、2 例は、SAA1.3 ヘテロであることなどが想定された。一方、平均 SAA 値が比較的高値の例においても、AA 定量値改善、eGFR の安定症例も認め、個々の症例でのアミロイド進行の SAA 閾値は異なっていることが示唆された。

A. 研究目的

これまで我々は消化管 AA 定量の基礎的検討と有用性について報告してきた(山田俊幸; 平成 19 年、平成 20 年報告書)。今回、定量生検の部位別有用性について症例数を増やして検討するとともに、継時的に定量生検を行った症例について臨床的評価を行った。

(倫理面への配慮)

SAA1 exon3 多型の解析は、当院倫理委員会で承認された同意書を用い、インフォームドコンセントを得た後に採血、解析を行った。

B. 研究方法

1. 道後温泉病院通院または入院中の AA アミロイドーシス合併関節リウマチ(RA)の 22 例に対して 32 回の定量生検を、十二指腸第二部、十二指腸球部、胃前庭部の 3 カ所で行い、沈着量の差を検討した。2. 継時的に定量生検を行った 10 例(平均 10.7 カ月経過)について、AA 定量値、経過中の平均 SAA 血中濃度(平均 6.2 回採取)、前後の eGFR 及び RA 活動性複合性評価指標の DAS28ESR を調査し、臨床的評価を行った。

C. 研究結果

1. 沈着量の部位別評価: AA 定量 32 回でもっとも沈着量の多い部位を調べたところ、十二指腸球部; 19、十二指腸第二部; 12、胃前庭部; 1 と明らかに十二指腸生検での有用性が証明された(97%)。なお、もっとも沈着量の多い十二指腸球部と少ない胃前庭部の沈着量について相関を調べたところ $r = 0.895(p < 0.0001)$ と有意の相関を認めた。

2. 継時例の評価: ① AA 定量は、もっとも沈着量の多い部位、3 カ所の平均量とも 7 症例で減少、3 症例で増加を認めた。② 平均 SAA 値と二度目の生検時の DAS28ESR は、相関係数 $r = 0.894(p =$

0.0003)と平均SAA値は、RAの活動性と有意の相関を認めた。③平均SAA値が、8 μ g/ml未満を達成した2症例は、AA沈着量はそれぞれ68.9%(12ヶ月経過)、44.0%(12ヶ月経過)減少し、eGFRは、悪化を認めなかった。④全体のAA定量改善率と平均SAA値、eGFR変化率は相関を認めず、SAA1 genotype, ageing等他の要因も沈着促進に関与している可能性が想定された。⑤AA定量値悪化の3例は、平均SAA値は、それぞれ、25.6, 21.8, 123.7であった。悪化因子として2例は観察期間後半の疾患活動性の上昇、1例は、SAA1.3ホモ、2例は、SAA1.3ヘテロであることなどが想定された。⑥一方、平均SAA値が比較的高値の例においても、AA定量値改善、eGFRの安定症例も認め、個々の症例でのアミロイド進行のSAA閾値は異なっていることが示唆された。

D. 考察

今回の検討で沈着量の部位別評価で、定量における明らかな十二指腸の優位性が証明された。以前、我々はコンゴ・レッド染色における陽性率の比較・検討を行い、十二指腸がもっとも陽性率が高いことを報告したが、沈着量においても十二指腸の優位性が証明されたことになり、AA アミロイドーシスに対する上部消化管生検スクリーニング及び経過のフォローアップに十二指腸生検がもっとも有用であることをあらためて強調したい。継時例の評価では、10例中7例で沈着量の減少を認めたが、平均 SAA 値の完全正常化を達成した2症例は沈着量が着実に減少し、疾患活動性及び SAA の抑制がアミロイド沈着改善に有用であることが証明された。一方、完全抑制できなくても改善を示す例や比較的 SAA 値が低値でも沈着の進行を認める例も存在し、SAA 値の変動、SAA1 exon3 多型、ageing など他の要因もアミロイド蛋白沈着に関与し、それぞれの症例において進行を抑制する SAA 閾値が異なっていることが示唆された。

E. 結論

AA 定量生検の検討より、十二指腸生検はもっとも感度が高く、アミロイド進行の評価に適していることが確実に再証明された。経時的検討では、

SAA 値、疾患活動性の完全抑制が、アミロイド改善に有用であることが示された。しかし、SAA 値のみでなく、他の要因も AA アミロイド進行に促進的あるいは防御的に作用してい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) Yamada T, Sato J, Okuda Y : Differential affinity of serum amyloid A1 isotypes for high-density lipoprotein. *Amyloid* 16:196-200, 2009.
- 2) 奥田恭章 : AA アミロイドーシス合併関節リウマチ症例におけるアミロイド蛋白のターンオーバーと除去—トシリズマブ療法を中心に. *医学のあゆみ* 229:337-340, 2009.
- 3) 奥田恭章 : 関節リウマチ合併症の診断と対処法 : AA アミロイドーシス. *リウマチ科* 41:357-365, 2009.
- 4) 奥田恭章 : 血液内科医へのアミロイドーシスの理解 : 3.AA アミロイドーシスの診断と病態. *血液フロンティア* 19:1361-1365, 2009.
- 5) 奥田恭章 : RA における重要な関節外症状と合併症. *Frontiers in Rheumatology & Clinical Immunology* 3:4-8, 2009.

2. 学会発表

- 1) 奥田恭章、大西誠、的場謙一郎、城山一男、山田明弘、竹林匡史、澤田直哉、岸田大、高杉潔、山田俊幸 : AA アミロイドーシス合併関節リウマチにおける疾患感受性の検討—ageing を中心に—。第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会、東京、4.23-26,2009.奥田恭章、大西誠、的場謙一郎、城山一男、山田明弘、竹林匡史、澤田直哉、岸田大、高杉潔 : 慢性活動性 B 型肝炎を有した AA アミロイドーシス合併成人発症スチル病に対するトシリズマブ治療. 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会、東京、4.23-26、2009.

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

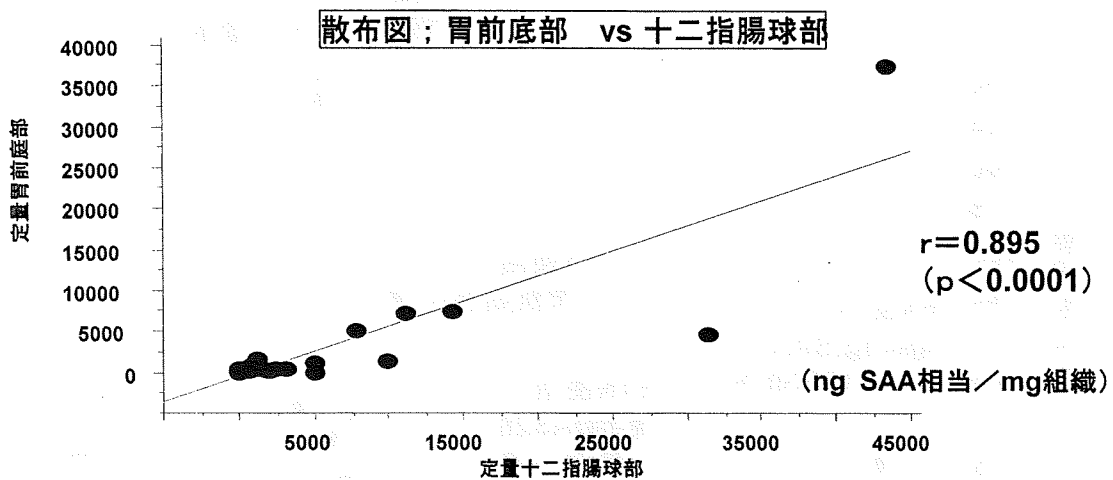
表1.沈着量の部位別評価

もっともAA沈着が認められた部位 (n = 32)

十二指腸球部	十二指腸第二部	胃前庭部
19	12	1

31/32検体(97%)において十二指腸優位の組織沈着が認められた。

図 1. AA定量値の相関



十二指腸球部は約2倍の沈着量を胃前底部に比べて認めたが、両者は高い相関を示した。