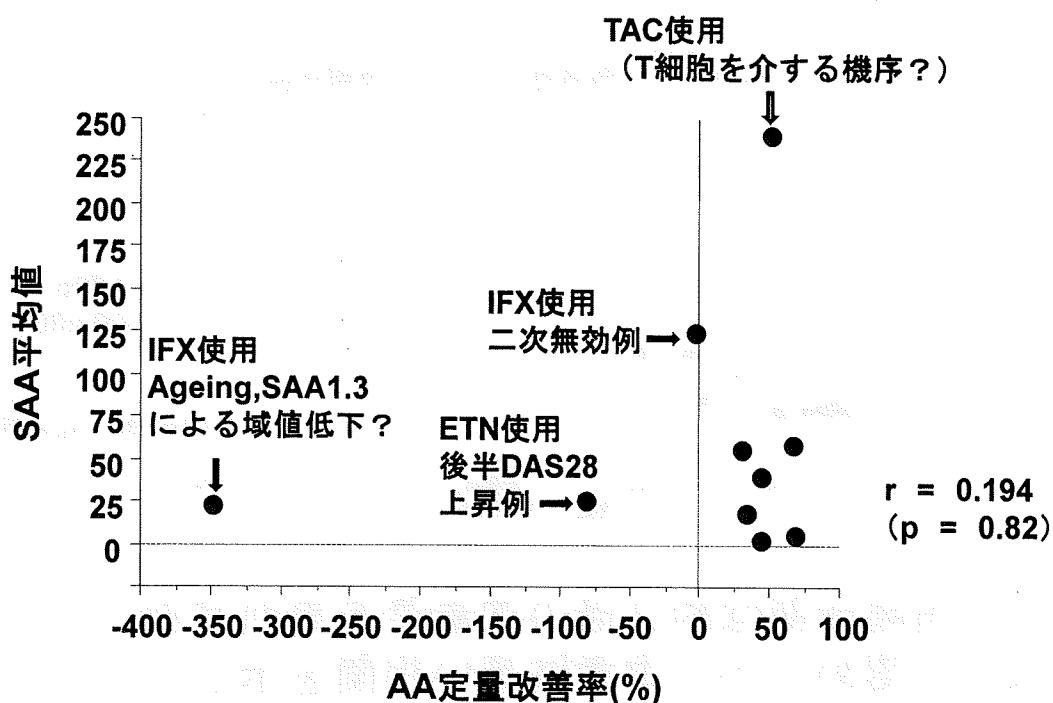


表2.定量値改善率と各指標(n =10)

症例	定量改善率 (%)	SAA平均値 (µg/ml)	eGFR変化量	DAS28ESR (最終評価時)	DMARDS	Exon3多型
IK	68.9	4.4	0	2.55	TCZ	1.3/1.5
YM	66.2	57.7	0.3	3.03	MTX	1.3/1.5
KK	51.7	239.6	-4.5	5.41	TAC	1.3/1.5
OK	44.0	2.3	0	1.91	TCZ	1.1/1.5
NY	43.6	38.8	-3.0	3.54	ETN	1.1/1.5
NS	34.0	17.4	-0.6	2.05	MTX	1.3/1.5
UN	30.1	54.6	12.5	2.60	MTX	1.3/1.5
HK	-2.0	123.7	-12.4	5.0	IFX	1.1/1.3
NM	-80.9	25.6	1.5	3.28	ETN	1.3/1.3
NK	-348.2	21.8	-8.0	2.45	IFX	1.1/1.3

図2.AA定量とSAA平均値の相関



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

関節リウマチ症例のアミロイド沈着量と腎症害の関連性の検討

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 黒田 毅*、和田庸子*、中野正明**

*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 腎組織にアミロイドーシスを認めた関節リウマチ患者 58 例の、腎組織におけるアミロイド沈着量と腎生検時の血液生化学データとの関連を検討した。クレアチニンと沈着量は正の相関、クレアチニンクリアランスとアミロイド沈着量は負の相関を示したが、1 日尿蛋白とアミロイド沈着量とは相関しなかった。クレアチニンは腎組織におけるアミロイド沈着量を反映すると考えられた。

A. 研究目的

関節リウマチ (RA) は、関節のみならず多彩な関節外症状を来す疾患であり反応性 AA アミロイドーシスは進行期の RA の重要な合併症の一つであり、その予後は不良である。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 (Interleukin-6) IL-6, (Tumor necrosis factor- α) TNF- α 等の炎症性サイトカインが血液を介して肝臓に運ばれ (Serum amyloid A 蛋白) SAA をはじめとする炎症性の蛋白が生成される。SAA が長期間、高濃度で存在するため重合が起こり組織に沈着し、機能障害が起こると考えられている。アミロイドーシスで腎は重要な標的臓器であり、腎障害は予後決定因子であるが、アミロイドの腎組織の沈着量と腎機能障害の関係は未だに明らかではない。この関係を明らかにするため、われわれは、RA による反応性アミロイドーシス症例で腎生検を行われた症例の生検時の臨床データと生検標本のアミロイド沈着量と腎症害の関連性を検討した。

B. 研究方法

新潟大学病院および関連施設でアミロイドーシスを合併した RA 症例 58 例 (男性 12 例、女性 46 例) を対象とし、腎生検標本全体に占めるアミロイド沈着領域を画像解析ソフトである ImageJ を用い画像解析を行い、アミロイド沈着面積の標本

面積に占める割合を算出し、生検時の臨床データとの関連を、統計ソフト SPSS を用いて解析した。倫理面への配慮としては、対象症例は全例、インフォームド・コンセントを得ており、症例データを匿名化し人権擁護上の配慮を行った。

C. 研究結果

患者背景は男性 12 例、女性 48 例であり対象者の年齢は 59 ± 10 歳、RA 発症年齢は 44.3 ± 11.6 歳、アミロイドーシス発症年齢は 58.2 ± 11.7 歳、RA 発症から 13.9 ± 7.9 歳でアミロイドーシスを発症していた。病期分類では Stage II が 2 例、III が 12 例、IV が 44 例であり、機能分類では、Class 1 が 4 例、2 が 35 例、3 が 17 例、4 が 2 例で進行例が多かった。標本におけるアミロイド領域の分布は、腎生検の標本に占めるアミロイドの領域は殆どの症例で 10% 以下であるため、視覚的に理解しやすくするため解析上アミロイドの領域を対数 (\log_{10} amyloid 領域) にすると、分布は正規分布に近くなった。Pearson の相関係数は \log_{10} amyloid 領域と年齢の間では、相関係数 0.293, $p=0.027$ となり、年齢が上昇するほどアミロイド領域が増加していた。同様に \log_{10} amyloid 領域と血清クレアチニン (Cr) の関係は相関係数 0.503, $p<0.001$ と強い相関を認め血清 Cr が上昇するほどアミロイド領域が増加していた。同様に \log_{10} amyloid 領域とクレアチニンクリアランス (Ccr) の関係は相関係数 -0.554, $p<0.001$ と強い相関を認め Ccr が低下する

ほどアミロイド領域が増加していた。同様に \log_{10} amyloid 領域と血中尿素窒素 (BUN) の関係は相関係数 0.270, $p < 0.04$ と相関を認め BUN が増加するほどアミロイド領域が増加していた。同様に \log_{10} amyloid 領域と日本人の推算糸球体濾過である eGFR の関係は、相関係数 -0.555 , $p < 0.001$ と相関を認め eGFR が低下するほどアミロイド領域が増加していた。一方、 \log_{10} amyloid 領域と尿酸 (UA) の関係、および一日尿蛋白量は有意な相関を認めなかった。Multiple linear regression analysis を用い性別、年齢を補正した回帰係数では \log_{10} amyloid 領域と Cr, Ccr, eGFR, BUN, UA は有意な相関を示した。

D. 考察

AA アミロイドーシスと腎障害は古くから知られており、Trigger らは 2 次性アミロイドーシス 31 例のうち 29 例で腎機能障害を呈し、全例で蛋白尿を認め、そのうち 27 例はネフローゼ症候群を呈し特に蛋白尿はアミロイドーシスの重要な所見としている。我々は RA158 症例の腎生検所見で 54 例にメサンギウム増殖性腎炎を 49 例に膜性腎症を、アミロイドの沈着を 30 例に認めた。このうち 22 例に腎機能障害を認めた。49 例の膜性腎症のうち 40 例は抗リウマチ薬と関連を認めたと報告した。Makino らは RA100 症例の腎生検所見で 21 例メサンギウム増殖性腎炎を 31 例に膜性腎症を、アミロイドの沈着を 11 例に認めた。このうち 5 例にネフローゼ症候群を認め、8 例は腎不全を呈していた。31 例の膜性腎症のうち 26 例は抗リウマチ薬と関連を認めたと報告した。RA による腎障害では、RA 固有の菲薄基底膜病や一般的に認められるメサンギウム増殖性腎炎などの腎病変、金製剤、ブシラミン、D-ペニシラミンなどの薬剤による膜性腎症など、多くの腎病変が混在している。我々の症例も腎生検組織でこれらの病変の混在を認めたが、これらの病変は Cr に影響を与える病変でないため、アミロイドの沈着量が Cr と強く相関したと考えられた。BUN, UA は腎障害のため上昇したと考えられ、Ccr や eGFR は Cr 値をもとに計算されるため、強く相関したと考えられた。尿蛋白は、先に述べた薬剤をはじめとする種々の腎障害でも高頻度に出現し、程度

も様々であるため、相関しなかったと考えられた。アミロイドーシスの経過は Cr に注意し変動は腎臓におけるアミロイドの沈着の増減を念頭におくべきであると考えられた。

E. 結論

RA で腎生検を行った症例を対象に腎組織のアミロイド沈着量と腎障害の関連性を検討した。腎組織におけるアミロイドの沈着はほとんどが全組織の 10% 以下であった。Pearson の相関係数では \log_{10} amyloid 領域と年齢、Cr, Ccr, BUN, eGFR は有意に相関していたが、1 日尿蛋白、血中総蛋白、アルブミンとは相関しなかった。Multiple linear regression analysis を用い性別、年齢を補正した回帰係数では \log_{10} amyloid 領域と Cr, Ccr, BUN, UA, eGFR は有意な相関を示した。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kuroda T, Wada Y, Kobayashi D, Murakami S, Sakai T, Hirose S, Tanabe N, Saeki T, Nakano M, Narita I: Effective anti-TNF- α therapy can induce rapid resolution and sustained decrease of gastroduodenal mucosal amyloid deposits in reactive amyloidosis: associated with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 36:2409-2415, 2009.
- 2) Otaki Y, Kouda R, Fujimura T, Nakatsue T, Wakasugi M, Murakami S, Kuroda T, Narita I, Nakano M, Gejyo F: Acute renal failure as a complication of acquired hemophilia due to autoantibody to factor VIII. *Clin Exp Nephrol*, in press.
- 3) Sato H, Kuroda T, Tanabe N, Ajiro J, Wada Y, Murakami S, Sakatsume M, Nakano M, Gejyo F: Cystatin C is a sensitive marker for detecting a reduced glomerular filtration rate when assessing chronic kidney disease in patients with rheumatoid arthritis and secondary amyloidosis. *Scand J Rheumatol*, in press.
- 4) Kuroda T, Kobayashi D, Sato H, Oyanagi A, Wada Y, Murakami S, Nakano M, Narita I: Mizoribine

therapy in a patient with lupus nephritis: the association between mizoribine concentration and peritoneal dialysis. *Mod Rheumatol*, in press.

5) Kuroda T, Kobayashi D, Sato H, Oyanagi A, Wada Y, Murakami S, Nakano M, Narita I: Effect of etanercept and entecavil in a patient with rheumatoid arthritis who is a hepatitis B carrier: A review of the literature. *Rheum Int*, in press.

6) Kuroda T, Tanabe N, Kobayashi D, Sato H, Wada Y, Murakami Y, Sakatsume M, Nakano M, Narita I: Programmed initiation of hemodialysis for systemic amyloidosis patients associated with rheumatoid arthritis. *Rheum Int*, in press.

7) Wada Y, Kuroda T, Murasawa A, Nakano M, Narita I: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies against bacterial/permeability-increasing protein in patients with rheumatoid arthritis and their correlation with bronchial involvement. *Mod Rheumatol*, in press.

8) 黒田毅、和田陽子、村上修一、中野正明、成田一衛: HBV キャリアに合併した関節リウマチにエタネルセプトを使用した 1 例。中部リウマチ(印刷中)

2. 学会発表

1) 黒田毅、小林大介、和田庸子、村上修一、中野正明、成田一衛: HBV キャリアに合併した関節リウマチにエタネルセプトを使用した 1 例。中部リウマチ学会、金沢、9.5、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

関節リウマチ合併 AA アミロイドーシスへの生物学的製剤治療 -腎機能改善の指標についての考察-

研究協力者 中村 正 熊本リウマチセンター

共同研究者 東 修一*、友田邦彦*、東野通志*、植田光晴**、安東由喜雄**

*熊本リウマチセンター、**熊本大学大学院医学薬学研究部

研究要旨 リウマチ膠原病の難治性病態のひとつ関節リウマチ(RA)に合併するアミロイド A(AA)アミロイドーシスにおける腎症は最たる主要症候である。当施設での RA 合併 AA アミロイドーシスへのエタネルセプト・トシリズマブ治療に伴う腎機能改善の指標について検討を加えた。(1)腎症を有する 61.2±7.6(歳)、RA 罹病期間 20.9±11.9(年)、AA アミロイドーシス罹病期間 5.9±3.0(年)の 14 症例に 89.1±27.2(週)のエタネルセプト治療を行い、RA 炎症の有意な軽快と共に 1 日尿蛋白排泄量は改善した ($P<0.01$)が、血清クレアチニン値は不変であった ($P=0.896$)。(2)Cockcroft-Gault 式による推算クレアチニン・クリアランス値も有意差はなかった ($P=0.076$)。(3)血清アルブミン値は経過に伴い改善した ($P=0.003$)。(4)推算糸球体濾過量は治療で改善した ($P=0.032$)。(5)治療前血清クレアチニン値を 2.0(mg/dl)でカットオフすると、低値群では生物学的製剤治療により有意に低下した ($P=0.021$)。トシリズマブ治療 3 例においても同様の傾向で、血清クレアチニン値は改善を示さずとも 1 日尿蛋白排泄量は減少傾向にあった。腎症を有する RA 合併 AA アミロイドーシスの生物学的製剤治療の効果判定において、尿蛋白排泄量、推算糸球体濾過量、血清アルブミン値は腎機能改善指標であることが予想された。

A. 研究目的

関節リウマチ(RA)に合併するアミロイド A (AA) アミロイドーシスにおける腎症は主要症候である。生物学的製剤治療に伴う腎症改善の指標について考察した。

B. 研究方法

当施設での RA 合併 AA アミロイドーシスにおけるエタネルセプト・トシリズマブ治療症例や報告文献を引用し、腎機能改善の指標について検討を加えた。

(倫理面への配慮)

研究計画は当施設倫理委員会で検討され許可を得た。全ての症例に対し、研究への参加、生検実施でのインフォームドコンセントを書面にて取得した。

C. 研究結果

(1)腎症を有する 61.2±7.6(歳)、RA 罹病期間 20.9±11.9(年)、AA アミロイドーシス罹病期間 5.9±3.0(年)の 14 症例に 89.1±27.2(週)のエタネルセプト治療を行い、RA 炎症の有意な軽快と共に 1 日尿蛋白排泄量は改善した ($P<0.01$)が、血清クレアチニン値に関しては不変であった ($P=0.896$) (表1)。(2)Cockcroft-Gault 式による推算クレアチニン・クリアランス値も有意差はなかった ($P=0.076$) (図)。(3)血清アルブミン値は治療経過に伴い改善した ($P=0.003$) (図)。(4)推算糸球体濾過量は治療で改善した ($P=0.032$)。(5)治療前血清クレアチニン値を 2.0(mg/dl)でカットオフすると、低値群では生物学的製剤治療により有意に低下した ($P=0.021$) (表2)。シリズマブ治療 3 例においても同様の傾向で、血清クレアチニン値は改善を示さずとも 1 日尿蛋白排泄量は減少傾向にあった。

D. 考察

腎機能評価や病態解析のために経時的生検による組織学的検索は理想的ではあるが、倫理的に必ずしも現実的でない。海外文献でも、生物学的製剤治療に伴いリウマトイド炎症の改善は認めるものの、血清クレアチニン値は不変あるいは増悪を示すも尿蛋白量は改善する報告があり、この両者の乖離は散見される。腎症を有する RA 合併 AA アミロイドーシスにおいて、腎障害の程度が重篤でないレベルでの治療効果判定は血清クレアチニン値が指標となりうるが、一般には、1 日尿蛋白排泄量が適当と推測される。但し、腎症終末期には腎血流量低下に伴う尿量低下で見かけ上、蛋白量減少が認められうることは留意すべきである。慢性腎臓病の診断には糸球体濾過量は必須で、以上を勘案すると、推算糸球体濾過量は腎機能評価指標の重要なひとつであろう。生物学的製剤治療により血清アルブミン値が増加することは、リウマトイド炎症抑制で肝アルブミン生合成が回復し、消化管や腎からの蛋白漏出が減少し、結果、全身状態や栄養状態の改善および良好な治療コンプライアンスにつながると類推され、血清アルブミン値が腎機能改善の指標のみならず、RA 合併 AA アミロイドーシスの全般的改善度の指標にもなりうる」と示唆される。

尿蛋白排泄量は終末期腎不全の危険因子で、アンギオテンシン変換酵素阻害剤やアンギオテンシン II 受容体拮抗薬による治療介入で尿蛋白排泄量低下例では腎機能低下が抑制される。腎症を有する RA 合併 AA アミロイドーシスの生物学的製剤治療でも、尿蛋白排泄量が治療効果判定の指標となりえ、慢性腎臓病の観点から推算糸球体濾過量も有用な指標と期待される。血清アルブミン値は全般的指標と推測され、今後のエビデンスの集積が待たれる。

E. 結論

腎症を有する RA 合併 AA アミロイドーシスの生物学的製剤治療の効果判定において、尿蛋白排泄量、推算糸球体濾過量、血清アルブミン値は腎機能改善指標であることが推察された。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 中村 正: 関節リウマチ合併 AA アミロイドーシスへの抗サイトカイン療法. *リウマチ科* 42: 344-351, 2009.
- 2) 中村 正: 関節リウマチに合併する腎病変. *Medical Postgraduates* 47: 9-16, 2009.
- 3) 中村 正: 臓器合併症に対する対処法. *腎病変. 内科* 103: 684-687, 2009.
- 4) Nakamura T, Higashi S, Tomoda K, Tsukano M, Kudoh H, Baba S: Efficacy of etanercept in patients with amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 19 (Suppl): S172, 2009.
- 5) Migita K, Nakamura T, Koga T, Eguchi K: HLA-DRB1 alleles and rheumatoid arthritis-related pulmonary fibrosis. *J Rheumatol* 37:205-207, 2010.

2. 学会発表

- 1) 中村 正、東 修一、友田邦彦、東野通志、工藤博徳、馬場 聡: アミロイド A (AA) アミロイドーシス (ア症) 合併関節リウマチ (RA) へのエタネルセプト効果. 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

Parameter	Initial-visit	Last-visit	P-value
DAS28-ESR	5.99±0.69	2.99±0.15	<0.01
CRP(mg/dl)	4.68±0.87	0.48±0.29	<0.01
SAA(µg/ml)	250±129	26±15	<0.01
Proteinuria(g/day)	2.24±0.81	0.57±0.41	<0.01
Creatinine(mg/dl)*	2.54±1.38	2.50±2.21	0.896

DAS : disease activity score, ESR: erythrocyte sedimentation rate,
 CRP: C-reactive protein, SAA: serum amyloid A protein, * serum levels

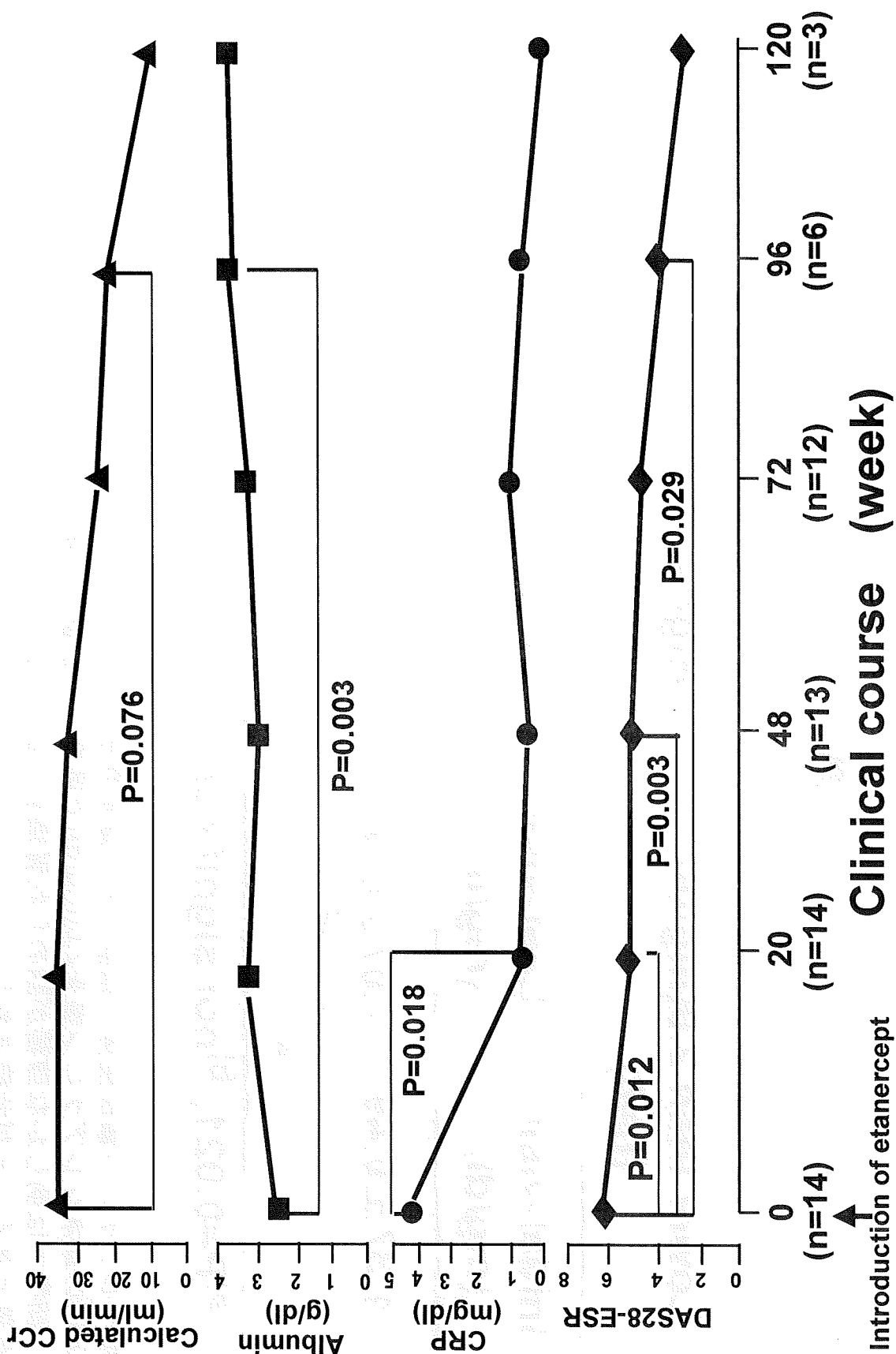
エタネルセプトはリウマトイド炎症のみならず血中SAAや蛋白尿に代表される
 AAアミロイドシスへ効果を示した。

表 2

Lower than 2.0(mg/dl) (n=6)		Higher than 2.0(mg/dl) (n=8)	
Initial-visit (mg/dl)	Last-visit (mg/dl)	Initial-visit (mg/dl)	Last-visit (mg/dl)
1.37 ± 0.49	1.07 ± 0.59	3.43 ± 1.14	3.56 ± 2.39
a)		b)	

a)P=0.021, b)not significant

血清クレアチニン値は全体で検討すると統計学的には改善を示さなかった(表1)ものの、エタネルセプト導入時の血清クレアチニン値を2.0(mg/dl)で区切り、低値群と高値群との2群間でその効果を検討すると、前者では明らかな改善が認められ腎機能が比較的障害されていない時期からのエタネルセプト導入が有効であることが示唆された。



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 4. AA アミロイドーシス臨床研究会による治療継続

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¹⁾、池田修一²⁾、安東由喜雄³⁾、今井裕一⁴⁾、奥田 恭章⁵⁾、河野裕夫⁶⁾、
工藤幸司⁷⁾、黒田 毅⁸⁾、高市憲明¹⁹⁾、中里雅光¹⁰⁾、山田俊幸¹¹⁾、江口勝美¹²⁾、
寺井千尋¹³⁾、中村 正¹⁴⁾、蓑田清次¹⁵⁾、田中敏郎¹⁶⁾、稲田進一¹⁷⁾、公文義雄¹⁸⁾、
小関由美¹⁹⁾、佐伯 修²⁰⁾、田村裕昭²¹⁾、土橋浩章²²⁾、中野正明²³⁾、松原
司²⁴⁾、山名征三²⁵⁾、佐伯行彦²⁶⁾、
所 属 金沢大学¹⁾、信州大学²⁾、熊本大学³⁾、愛知医科大学⁴⁾、道後温泉病院⁵⁾、山口
大学⁶⁾、東北大学⁷⁾、新潟大学⁸⁾、虎ノ門病院⁹⁾、宮崎大学¹⁰⁾、自治医科大学¹¹⁾、
長崎大学¹²⁾、自治医科大学¹³⁾、熊本整形外科病院¹⁴⁾、自治医科大学¹⁵⁾、大阪大
学¹⁶⁾、都立多摩総合医療センター¹⁷⁾、高知大学¹⁸⁾、東京女子医科大学¹⁹⁾、堺温
心会病院²⁰⁾、勤医協中央病院²¹⁾、香川大学²²⁾、新潟大学²³⁾、松原メイフラワー
病院²⁴⁾、東広島記念病院²⁵⁾、国立病院機構大阪南医療センター²⁶⁾

研究要旨 一昨年度に AA アミロイドーシス臨床研究会が発足し、トシリズマブ投与群、非投与群による AA アミロイドーシスの改善の有無を検討することを目的とし、研究プロトコルを作成し、会の運営を整備した後、一昨年、各施設の倫理委員会の認可後、実質的研究活動を行っている。参加施設は 24 施設、現在までの登録患者数 30 名で、計画として 50 名を予定している。

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。

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。臨床治療施設は 24 施設検査施設は 3 施設である。当初予定登録者 100 名としたが、50 名に変更した。登録終了を 2010 年 9 月とした。全体計画を図 1 に示す。

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臨床研究を開始するに当たって、各施設で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。H20 年 5 月 24 日、

(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

1. AA アミロイドーシス臨床研究会、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。
2. 研究員による各施設に対する倫理委員会の許可申請（継続）
- 参加施設数、24 施設（内検査施設、3 施設）
3. 日本リウマチ学会2009（2009年4月23－26日）
- 高杉 潔先生：アミロイドーシスの診断と治療（ランチョンセミナー）
 - 吉崎 和幸：RAの基礎研究と病因研究の行方
4. 国際TNFカンファレンス（2009年4月23－29日、スペイン、マドリッド）
- 「Pathogenic role of IL-6 with TNF- α or IL-1 on the induction of acute phase proteins in chronic inflammatory status of autoimmune disease」
5. AAアミロイドーシス臨床研究会、理事会（2009年5月23日、東京）
- 理事会報告（別紙参照）
6. 全米臨床免疫学会（2009年6月11－14日、アメリカ、サンフランシスコ）
- 吉崎による口演
- 「pathogenic role of IL-6 and effective mechanism of IL-6 blocking therapy for autoimmune disease both initial immunological phase and late chronic inflammatory phase」
7. 国際炎症学会（2009年7月7－10日、日本、東京）
- 吉崎による口演
- 「Role of IL-6 blocking therapy for improvement of autoimmune disease in chronic inflammatory status」
8. 中ノ島リウマチセミナー（2009年12月13日、大阪）
- 吉崎による口演
- 「生物学的製剤とAAアミロイドーシス」

9. アミロイドーシス班研究報告会（2010年1月29日、東京）
- AAアミロイドーシスのトシリズマブによる治療研究
4. AAアミロイドーシス臨床研究会による治療継続
10. アミロイドーシス臨床研究会、集会（2010年1月29日、東京）
- アミロイドーシス臨床研究会の一部のメンバーによる討議を行った。
- 登録者数の増加に対する提案を依頼
 - 登録最終日を9月一杯とする。
 - RAに伴うAAアミロイドーシス臨床研究後のAA分科会としてのテーマを提案（例）RA以外の基礎疾患に伴うAAアミロイドーシス治療への提言。

D. 考察

前年の考察と同様、生物学的製剤治療普及によりRAに伴うAAアミロイドーシス患者の減少のため、本研究対象者確保が困難である。このため、研究員に登録者増加の方法を依頼する。

E. 結論

AAアミロイドーシス臨床研究会、会員による研究活動が継続されている、登録者数は現時点で30名で2010年9月末に登録を締め切ることとなった。

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) Nishida S, Hagihara K, Shima Y, Kawai M, Kuwahara Y, Arimitsu J, Hirano T, Narazaki M, Ogata A, Yoshizaki K, Kawase I, Kishimoto T, Tanaka T: Rapid improvement of AA amyloidosis with humanised anti-interleukin 6 receptor antibody treatment. *Ann Rheum Dis* 68:1235-1236, 2009.

2) Yoshizaki K: Pathogenic role of IL-6 combined with TNF-a or IL-1 in induction of acute phase protein SAA and CRP in chronic inflammatory disease. *Proceeding of the 12th International TNF conference*, in press.

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総会ランチョンセミナー(2008)講演要旨。栄研科学 5, 2009.

2. 学会発表

1) Yoshizaki K: Pathogenic role of IL-6 with TNF- α or IL-1 on the induction of acute phase proteins in chronic inflammatory status of autoimmune disease. The 12th International TNF conference, Madrid, Spain, 4.23-29, 2009.

2) Yoshizaki K: Pathogenic role of IL-6 and effective mechanism of IL-6 blocking therapy for autoimmune disease both initial immunological phase and late chronic inflammatory phase. Federation of Clinical Immunology Society (FOCIS), San Francisco, USA,

6.11-14, 2009.

4) Yoshizaki K: Role of IL-6 blocking therapy for improvement of autoimmune disease in chronic inflammatory status. The 9th International Inflammation Congress, Tokyo, Japan, 7.7-10, 2009.

5) 吉崎和幸：RAにおけるIL-6及びその阻害の臨床意義。第8回加古川。神戸大学連携カンファレンス、加古川、8.27、2009.

6) 吉崎和幸：生物学的製剤とアミロイドーシス。第7回中ノ島リウマチセミナー、大阪、12.13、2009.

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

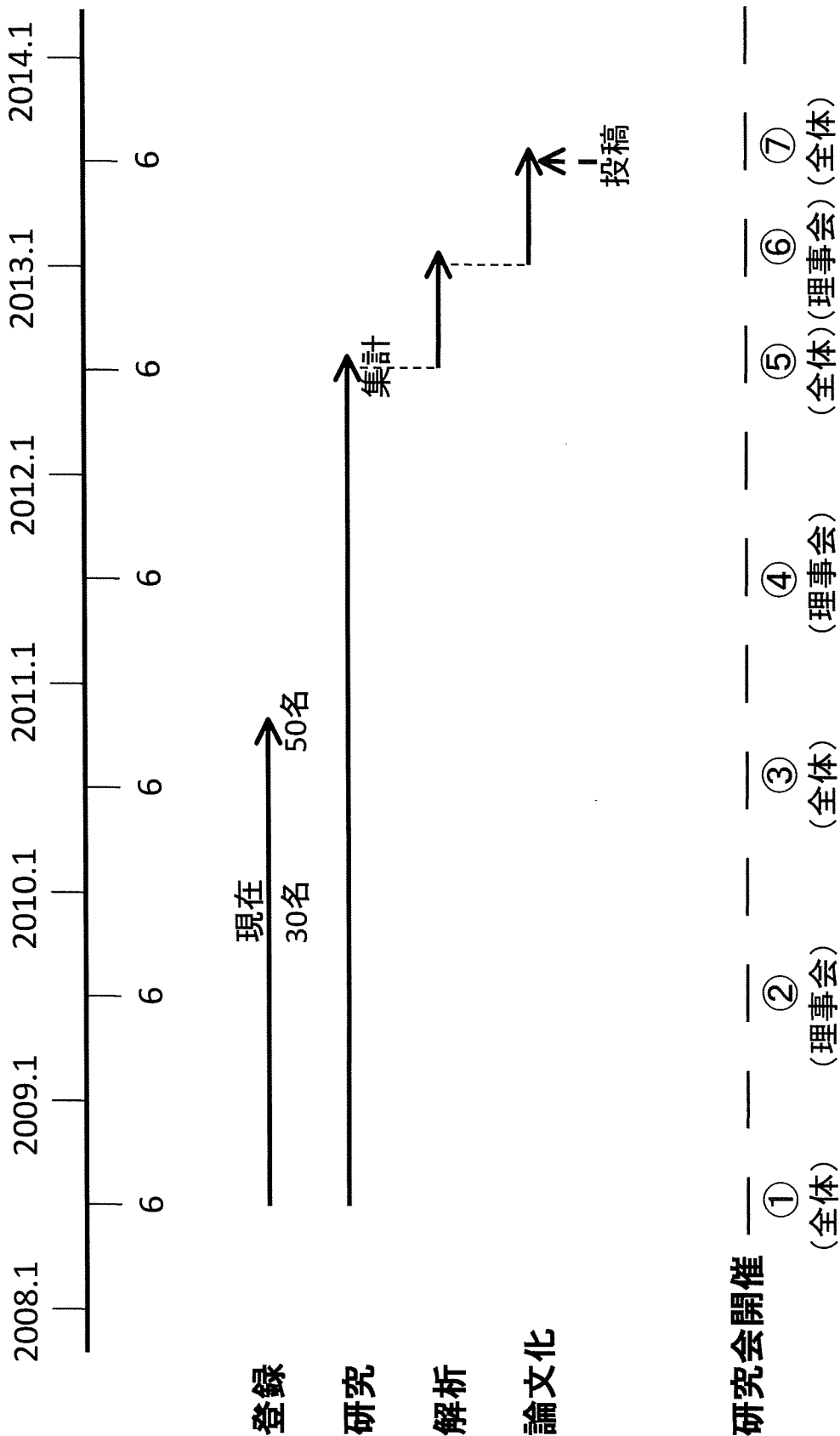
2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

AAアミロイドーシス臨床研究タイムスケジュール



AA アミロイドーシス臨床研究会理事会議事録

開催日時：2009/05/23（土） 14:00-17:00

開催場所：経団連会館（東京）

出席者：9名

会長：吉崎

理事：江口先生、奥田先生、寺井先生、高市先生

幹事：田中先生

検査委員：河野先生、工藤先生、山田先生

<議題>

1. 次回開催予定時期

2010年5月13日（土）午後（経団連会館）を予定とする。

AA アミロイドーシス臨床研究会会員全員が集まる会合とする。

2. 組織検査についての問題点と対応

話題提供：河野先生

[問題点1]

(1) 染色法

1. コンゴレッドと偏光確認（過マンガン酸カリ処理）

2. 抗AAアミロイド抗体（MC-1）

感度として2>1

■コンゴレッドの意義

- 国際的に評価されている。
- AA アミロイドのβシートを認識している、この点工藤先生のBF-227と同じAAアミロイドのpre-amyloid（αヘリックス）状態のままでβシート化していないものは染色されないため染色量は少ない。

■MC-1

- pre-amyloidも含めてAAアミロイドを染色するため染色量は多い。
- 量的推移を観察するには適している。

(2) 沈着パターン

- ①粘膜固有層 ②粘膜下層 ③粘膜筋板等生検により組織が採取されるが、一般に①は少なく、②、③は沈着が多い。
- 部位によい染色度が異なるため、組織全体に対する染色域の比率では誤差が大きい。

(3) サンプルング部位

- 3サンプル中染色されないサンプルもあった。

[結論]

- 1) コンゴレッド、BF-227、抗 AA 抗体はこれまで通り評価に用いる。
 - ① pre-amyloid、AA アミロイドいずれも抗 AA 抗体 (MC-1) で染色され、感度が高い。
このため治療効果判定には評価しやすい。
 - ② コンゴレッド、BF-227 は、アミロイドの・シート化しているものを染色しているため、成熟アミロイド繊維を示し、沈着を評価することができる。
- 2) 画像解析 (IHC) 法による沈着面積比評価
 - ① 客観性がある
 - ② 沈着部位による沈着度が異なるため、粘膜固有層、粘膜下層、粘膜筋板毎に各層毎に比率を測定する。
- 3) 主観的評価

病理学者として主観的評価もすてがたい。
特定観察者 (複数) による 5 段階法で行う。

[問題点 2]

消化管生検について。

- プロトコールでは、病理標本 (3 カ所) とアミロイド蛋白抽出 (1 カ所) の計 4 カ所採取。
- 染色されないサンプルがあった。
 - 病理側の意見

サンプル差が大きいので評価するのに 3 カ所は必要。
 - 臨床側の意見

4 カ所採取することで登録拒否された例がある。
登録数増加を考えると 4 カ所を減らしたらどうか。

[結論]

病理標本として 3 カ所は必要

- 3 か所以上採取することによる事故はいままでになく、4 カ所以上採取することは、決して多くはない。腫瘍、潰瘍の場合は更に多い。
 - 患者への説明を十分することで説得可能である。
 - そのことにより登録者数増加に努力してほしい。
 - 胃幽門部 0, 3, 6, 9 時としたが、十二指腸を入れておけば良かったと思われる。
3. AA アミロイド蛋白抽出についての問題点と対応

話題提供： 山田先生

[問題点]

生検後のサンプルについて。

- サンプル中の AA アミロイドを検出するものであるが、サンプルに血液付着のものがあつた。
- サンプルをホルマリンに入れたものがあつた、ホルマリンにて抽出度が異なる。

[結論]

- 第一番目のサンプルは、血液混入が少ないため、極力それを用いる。
- サンプルは生食で良く洗浄し、生食に入れ凍結して送付する。
- サンプルはホルマリンにつけない。もし、ホルマリンにつけた場合、すぐに生食で洗浄した後、生食に入れ凍結して送付する。

4. 登録患者増加についての問題と対応

話題提供： 寺井先生、田中先生

[問題点]

目標症例数 100 例に対して、現時点では 24 例である。プロトコールの研究期間中に目標症例数に到達できる可能性が高いとはいえない（2010 年 6 月までに 100 例）。

[結論]

- トシリズマブ群だけでなく、コントロールも必要であるので、非トシリズマブ群の登録を薦める。
- ともかく努力する。関連病院にも依頼し、自施設に症例を紹介してもらおう。特に未登録施設は 1~3 例登録するよう努力する。
- 生検個数、生検時期に問題が生じる場合、4 カ所は必ずしも多くはないこと、診断時と登録時とが時間的に短い場合は少し待って生検を行う。

5. 登録表の変更について

[問題点]

登録症例数は把握できるが、トシリズマブ群か非トシリズマブ群かの区別がつかない。どちらの群に偏っているか集計しづらい。

[結論]

- 現状の登録票の最下段に、トシリズマブ群か非トシリズマブ群かのチェックボックスを設けるので、登録時にチェックを入れてから事務局へ FAX を入れるようにする。

6. (参考) 工藤先生による BF-277 を用いた PET 検査

当該研究会で実施中の「AA アミロイドーシスを合併した関節リウマチの治療に関する臨床研究」のプロトコールには入っていないが、工藤先生が開発中の BF-277 を用いた

PET 検査はアミロイド沈着度を評価するのに有用となる可能性がある。そのため、当該研究会としては、BF-227 を用いた PET 検査に協力することが決定している。しかしながら、現在のところ 1 例検査を行ったのみであるので、再度当該研究会会員に協力をお願いすることとなった。

但し、工藤先生によると、2009 年 7 月~12 月は PET が工事のため検査が不可能であるため、12 月以降にお願いしたいとのことである。

PET 検査に協力いただける患者さんおよび付添い人に対する、東北大への宿泊交通費は工藤先生の方でカバーして頂けるとのことである。

また、検査では腎臓部位を特定して評価することを検討中である。

文責 吉崎和幸

[Ⅲ] 研究報告会、国際シンポジウム等プログラム

厚生労働省 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

平成 21 年度 研究報告会
プログラム

日 時：平成 22 年 1 月 28 日（木） 8：45－17：40
1 月 29 日（金） 9：00－16：20

場 所：KKR ホテル東京 11 階 孔雀の間
東京都千代田区大手町 1-4-1
TEL 03-3287-2921（代表）

アミロイドーシスに関する調査研究班
研究代表者 山田正仁
事務局：金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）
〒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

連絡事項

- ・ 発表時間は1演題につき発表10分、討論5分です（時間厳守）。
- ・ ○印は演者です（演者は研究分担者、研究協力者の先生でもなくても結構です）。
- ・ 太字は、発表演題を中心となって推進した、研究分担者および研究協力者です。
- ・ 発表は全て、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。
- ・ 研究分担者会議：1月29日（金）昼食時

研究分担者の先生方は「11階鳳凰の間」にお集まり下さい。

- ・ 意見交換会

日時：1月28日（木）18:00～

場所：KKR ホテル東京 11階 朱鷺の間

会費：6,000円