

執筆者一覧

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	金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学（神経内科学）
研究分担者	池田 修一	信州大学医学部内科学（脳神経内科、リウマチ・膠原病内科）
	樋口 京一	信州大学医学系研究科加齢適応医科学系加齢生物学分野
	玉岡 晃	筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻
	高市 憲明	虎の門病院腎センター
	山田 俊幸	自治医科大学臨床検査医学
	内木 宏延	福井大学医学部医学科病因病態医学講座分子病理学領域
	今井 裕一	愛知医科大学医学部内科学講座（腎臓・リウマチ膠原病内科）
	島崎 千尋	社会保険京都病院
	吉崎 和幸	大阪大学先端科学イノベーションセンター
	東海林幹夫	弘前大学医学研究科附属脳神経血管病態研究施設脳神経内科学講座
	麻奥 英毅	広島赤十字・原爆病院検査部
	奥田 恭章	道後温泉病院リウマチセンター
	安東由喜雄	熊本大学大学院生命科学研究所病態情報解析学分野
	中里 雅光	宮崎大学医学部内科学講座神経呼吸内分泌代謝学分野
	工藤 幸司	東北大学未来医工学治療開発センター前臨床応用部門
	水澤 英洋	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学分野
	星井 嘉信	山口大学大学院医学系研究科情報解析医学系病理形態学分野
	西 慎一	神戸大学大学院医学研究科内科学系講座腎・血液浄化センター
	畑 裕之	熊本大学医学部附属病院血液内科
	松井 高峯	帯広畜産大学基礎獣医学研究部門
	岩坪 威	東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野
	小池 春樹	名古屋大学医学部附属病院神経内科
	小野賢二郎	金沢大学附属病院神経内科
研究協力者	石田 禎夫	札幌医科大学内科学第一講座
	澤村 守夫	国立病院機構西群馬病院臨床研究部
	鈴木 憲史	日本赤十字社医療センター血液内科
	松田 正之	信州大学医学部内科学（脳神経内科、リウマチ・膠原病内科）
	中尾 眞二	金沢大学医薬保健研究域医学系細胞移植学
	安倍 正博	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体情報内科学
	原田 直樹	九州大学病院血液腫瘍内科
	村上 博和	群馬大学医学部保健学科検査技術科学専攻応用検査学
	田村 裕昭	勤医協中央病院
	寺井 千尋	自治医科大学附属さいたま医療センター総合医学講座 1
	稲田 進一	東京都立多摩総合医療センターリウマチ膠原病科
	簗田 清次	自治医科大学内科学講座アレルギー膠原病学部門
	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学講座
	佐伯 修	堺温心会病院リウマチ内科
	公文 義雄	高知大学医学部医学科病態情報診断学
	中村 正	熊本リウマチセンターリウマチ膠原病内科
	乳原 善文	虎の門病院腎センター
	角田 等	熊本大学循環器内科
	岩本 雅弘	自治医科大学内科学講座アレルギー膠原病学部門
	江口 勝美	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座（第一内科）
	河野 裕夫	山口大学大学院医学系研究科情報解析医学系病理形態学分野
	中野 正明	新潟大学医学部保健学科
	浜口 毅	金沢大学附属病院神経内科

目 次

I. 序 論 :	
ガイドライン作成の目的、方法、使用するエビデンスレベル、推奨グレード ……	2
II. 総 論 : アミロイドーシスをどのように診断、治療するか? ……	6
III. 各 論 :	
[1] AL アミロイドーシス ……	9
[2] AA アミロイドーシス ……	14
[3] 家族性アミロイドポリニューロパチー ……	20
[4] 透析アミロイドーシス ……	27
[5] 老人性全身性アミロイドーシス ……	32
[6] 脳アミロイドーシス	
(1) アルツハイマー病 ……	36
(2) 脳アミロイドアンギオパチー ……	43

I. 序 論：ガイドライン作成の目的、方法、使用するエビデンスレベル、推奨グレード

1. ガイドライン作成の目的

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はアミロイドーシスの調査研究を推進することによって、画期的な診断法や治療法を開発し、アミロイドーシスを克服することを使命としている。先端的な研究と共に、研究班は本症に関する診療水準の向上を通じ社会に貢献することを求められており、その中の1つに最新の診療ガイドラインの作成と提供がある。

アミロイドーシスは線維構造をもつ不溶性蛋白であるアミロイドが、臓器に沈着することによって機能障害を引き起こす疾患の総称(疾患群)である。アミロイドーシスは全身諸臓器にアミロイドが沈着する全身性アミロイドーシスと、ある臓器に限局した沈着を示す限局性アミロイドーシスに大別され、さらに種々のアミロイド蛋白(前駆蛋白)に対応する臨床病型に分類される。国際アミロイドーシス学会用語委員会(2010年4月、Rome)による用語¹を用いたアミロイドーシスの分類を表1に示す。

近年、本領域の研究の進展は著しく、かつては根本的治療法がなかった本症に対し、根本的な治療効果が期待される「抗アミロイド療法」が開発されつつあり、その臨床応用も進展している。しかし、一方で、発症後急速に症状が進行し、本症と診断された時期には重症化しており、十分な治療の機会をもつことができない場合も少なくない。

このアミロイドーシス診療ガイドラインはアミロイドーシス診療を専門としない一般医師向けに作成するものである。本症の診断および治療に関するガイドラインが普及することにより、診断が遅れがちな本症が、より早期に診断されやすくなり、本症患者が最適な治療を受けることができるチャンスが増えることが期待される。

表1 アミロイドーシスの分類*

アミロイド蛋白	前駆蛋白	臨床病名
I. 全身性アミロイドーシス		
1. 非遺伝性		
AA	血清アミロイド A	続発性/反応性 AA アミロイドーシス
AL	免疫グロブリン L 鎖	原発性あるいは骨髄腫合併 AL アミロイドーシス
AH	免疫グロブリン H 鎖	原発性あるいは骨髄腫合併 AH アミロイドーシス
A β ₂ M	β ₂ -ミクログロブリン	透析アミロイドーシス
ATTR	トランスサイレチン	老人性全身性アミロイドーシス (SSA)
AApoAIV	(アポ)リポ蛋白 AIV	(加齢関連)
ALect2	Leukocyte chemotactic factor 2	(主に腎アミロイドーシス)
2. 遺伝性(家族性)		
ATTR	トランスサイレチン	家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP) I、II ほか
AApoAI	アポリポ蛋白 AI	FAP III
AApoAII	アポリポ蛋白 AII	家族性アミロイドーシス
AGel	ゲルゾリン	FAP IV
ALys	リゾチーム	家族性腎アミロイドーシス
AFib	フィブリノーゲン α 鎖	家族性腎アミロイドーシス
AA	(アポ)SAA	家族性地中海熱、Muckle-Wells 症候群
II. 限局性アミロイドーシス		
1. 脳アミロイドーシス		
1) 非遺伝性		
A β	A β 前駆蛋白 (A β PP)	Alzheimer 病、脳アミロイドアンギオパチー(CAA)
APrP	プリオン蛋白 (PrP)	Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) (孤発性、獲得性)
2) 遺伝性		
A β	A β PP	家族性 Alzheimer 病、遺伝性 CAA (オランダ型ほか)
APrP	プリオン蛋白 (PrP)	遺伝性プリオン病 (Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病ほか)
ACys	シスタチン C	遺伝性 CAA (アイスランド型)**
ABri	ABri 前駆蛋白	家族性英国型認知症**
ADan***	ADan 前駆蛋白	家族性デンマーク型認知症**
2. 内分泌アミロイドーシス		
ACal	(プロ)カルシトニン	C 細胞甲状腺腫瘍(甲状腺髄様癌)に関連
AIAPP	IAPP(アミリン)	II 型糖尿病、インスリノーマに関連
AANF	心房ナトリウム利尿因子	限局性心房アミロイド
APro	プロラクチン	脳下垂体のエイジング、プロラクチノーマに随伴
AIns	インスリン	医原性
3. 限局性結節性アミロイドーシス		
AL	免疫グロブリン L 鎖****	呼吸器、消化管ほかにもみられる結節性アミロイド沈着
4. 角膜ほかのアミロイドーシス		
AKer	ケラトエピセリン	角膜アミロイドーシス、家族性
ALac	ラクトフェリン	角膜アミロイドーシス
AMed	ラクタヘドリン	高齢者の大動脈および動脈中膜
AOapp	OAAP*****	歯原性腫瘍に随伴
ASeml	セメノゲリン I	高齢者の精囊

*用語は国際アミロイドーシス学会用語委員会(2010年4月、Rome)による (Amyloid 17:101-104, 2010)。

**主に中枢神経系に沈着するが、それ以外にも沈着する。

***ADan は ABri と同じ遺伝子 (BRI) に由来する。

****限局性結節性アミロイドーシスの場合は、アミロイド原性免疫グロブリン L 鎖は血中にはなく、沈着部位で形質細胞クローンによって産生される。

*****OAAP: odontogenic ameloblast-associated protein (歯原性エナメル芽細胞関連蛋白)

2. 本ガイドラインの作成方法

本ガイドラインは本研究班の研究代表者、研究分担者および研究協力者（執筆者一覧）が共同で作成した。具体的な作成の経緯としては、本ガイドライン作成開始にあたり、研究班が平成 20 年 8 月 21～22 日に開催した『アミロイドーシス 夏のワークショップ 2008』（金沢）のシンポジウム『アミロイドーシス診療ガイドライン作成に向けて』において、ガイドライン作成の方法や問題点について討議を行い、その結果を踏まえ、下記のように作成方法・手順を策定した。

(1) 本診療ガイドラインでは総論に引き続き、各論に主要な病型として下記を取り上げる。

1. AL アミロイドーシス
2. AA アミロイドーシス
3. 家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP)
4. 透析アミロイドーシス
5. 老人性全身性アミロイドーシス (SSA)
6. 脳アミロイドーシス
 - (1)アルツハイマー病 (AD)
 - (2)脳アミロイドアンギオパチー (CAA)

(2) 各病型における記述は、①概説（病態、疫学、臨床症候、各種検査所見など）、②診断（診断基準あるいは診断ガイドライン）、③治療（治療ガイドライン）とし、治療の項ではエビデンスレベルを示し、推奨グレード（次項参照）を積極的につける。

(3) 作成手順

1) 執筆担当者

- | |
|--------------------------------|
| I. 序論：(担当者) 山田正仁 |
| II. 総論：(担当者) 山田正仁 |
| III. 各論：各病型担当者（担当責任者／共同担当者） |
| 1. AL アミロイドーシス（島崎千尋／松田正之） |
| 2. AA アミロイドーシス（吉崎和幸／奥田恭章、山田俊幸） |
| 3. FAP（安東由喜雄／池田修一） |
| 4. 透析アミロイドーシス（西 慎一／乳原善文） |
| 5. SSA（池田修一／安東由喜雄） |
| 6(1). AD（東海林幹夫／山田正仁） |
| 6(2). CAA（山田正仁／東海林幹夫） |

担当者を中心に、各病型専門家グループで討議しながら原稿を作成する。

2) 研究班事務局は、すべての原稿をまとめて、それを研究班全体に配布し、原稿を閲覧し、意見を求める。

3) 研究班はガイドライン編集委員会を開催し、寄せられた意見を踏まえ、原稿の修正方針等を決定し、それに沿って原稿を加筆、修正する。

4) 研究班事務局は、すべての修正原稿をまとめ、最終原稿を完成する。

5) 完成したガイドラインを冊子体及びホームページ等で公開する。

3. 本ガイドラインに使用するエビデンスレベル、推奨グレード

診療ガイドラインでは、治療の項において、下記に示す『Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007』²によるエビデンスレベル、推奨グレードを使用する。

エビデンスのレベル分類

- I システマティック・レビュー／RCT のメタアナリシス
- II 1つ以上のランダム化比較試験による
- III 非ランダム化比較試験による
- IVa 分析疫学的研究（コホート研究）
- IVb 分析疫学的研究（症例対照研究、横断研究）
- V 記述的研究（症例報告やケース・シリーズ）
- VI 患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

推奨グレード

- A 強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる
- B 科学的根拠があり、行うよう勧められる
- C1 科学的根拠はないが、行うよう勧められる
- C2 科学的根拠がなく、行わないよう勧められる
- D 無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる

4. 本ガイドライン作成上の問題点とその対応

(1) 保険診療外の検査・治療の取扱いについて

本研究事業を所管する厚生労働省健康局疾病対策課に確認の上、保険診療外の検査・治療についてもガイドラインに含め、保険診療で認められていない場合は、注釈としてそれを明示するという方針をとった。

(2) 資金源および利益相反の問題について

本ガイドライン作成の資金源は本研究班に交付された厚生労働科学研究費補助金による。本ガイドライン作成を開始した平成20年8月の時点では、作成委員の所属するほとんどの施設は利益相反委員会が立ち上がっていない状態にあった。しかし、本ガイドラインの完成が予定される平成22年度からは、厚生労働科学研究費補助金によるプロジェクトは、利益相反委員会を通すことが求められていた。そのため、研究班事務局では、当局と相談しながら、各施設における利益相反委員会の設置状況をみながら、可及的速やかに利益相反委員会の承認を得ていく方針をとった。

文献

1. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda S, Merlini G, Saraiva M, Westermark P. Amyloid fibril protein nomenclature: 2010 recommendations from the nomenclature committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid* 2010; 17: 101-104.
2. 福井次矢, 吉田雅博, 山口直人 (編). *Minds診療ガイドライン作成の手引き2007*. 医学書院; 2007.

II. 総論：アミロイドーシスをどのように診断、治療するか？

1. 診断への道筋

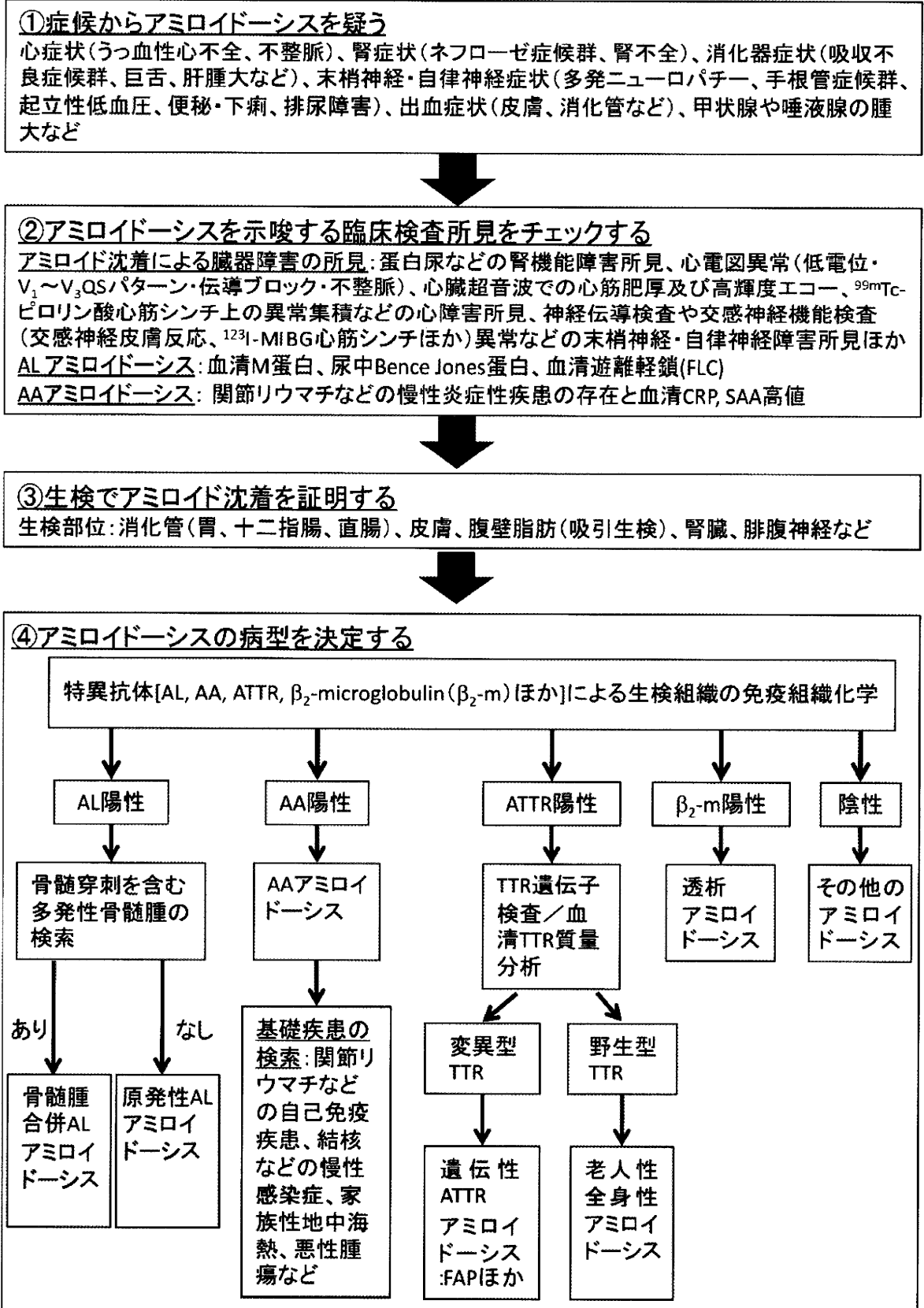
アミロイドーシスの診断の第一歩であり、また最も大切なことは、患者の症候からアミロイドーシスを疑うことである。アミロイドが沈着した臓器の機能が障害されるため、全身性アミロイドーシスでは全身諸臓器の、限局性アミロイドーシスでは特定の臓器や組織の症候がみられる。アミロイドーシスの臨床病型の分類については序論の表1(3ページ)を参照されたい。

全身性アミロイドーシス診断のためのフローチャートを図1に示す。全身性アミロイドーシスを疑うポイントは多臓器の障害がみられることである。初発症状は全身倦怠感、体重減少などの非特異的な症状や、最もアミロイド沈着が先行している臓器の症状(たとえば心臓であれば心不全症状、腎臓であればネフローゼ症状、末梢神経であれば手足のしびれなど)であることが多いが、臨床検査を併用し、多臓器障害の所見を検索する。ALアミロイドーシスでは、単クローン性に産生される免疫グロブリンL鎖がアミロイド(AL)として沈着するため、血清M蛋白、尿中Bence Jones蛋白、血清遊離軽鎖(FLC)を認める。一方、AAアミロイドーシスでは、関節リウマチなどの慢性炎症性疾患を基盤に、炎症性蛋白として肝臓から産生される血清アミロイドA(SAA)がAAアミロイドとして沈着する。そのため、CRPやSAAなどの炎症反応マーカーが持続的に高値を示す。

アミロイドーシスの確定診断は生検による。アミロイドは病理学的にCongo red染色で橙赤色に染まり、偏光顕微鏡下で緑色の偏光を呈する物質として同定される。アミロイドが確認されれば、病型診断のために、各種アミロイド蛋白 [AL、AA、ATTR、 β_2 -ミクログロブリンなど](序論の表1)に対する特異抗体を用いた免疫組織化学でアミロイド蛋白の種類を検索する。過マンガン酸処理に対するアミロイドの抵抗性をみるWrightらの方法¹⁾によるAAと非AAの鑑別は、判断に熟練を要し誤認が多いため推奨されない。

遺伝性アミロイドーシスの場合、責任遺伝子の変異や変異蛋白の検出が可能である。わが国で見られる遺伝性全身性アミロイドーシスのほとんどはATTR型である。遺伝性ATTRアミロイドーシスでは、トランスサイレチン(TTR)遺伝子変異や血清中の変異型TTRが検出される。老人性全身性アミロイドーシスでは野生型TTR由来アミロイドが沈着しており、アミロイドは免疫組織化学的にATTRであるが、TTR変異を認めない。

図1 全身性アミロイドーシス診断のためのフローチャート



2. 治療方針

アミロイドーシスに対する治療は、アミロイドの沈着過程そのものを修飾する治療(抗アミロイド療法あるいは根本療法)と、アミロイド沈着の結果生じた臓器障害あるいはそれに起因する症状に対する治療(対症療法)に大別される。

アミロイドの沈着は、アミロイド前駆蛋白の産生、前駆蛋白のプロセッシング(蛋白切断など)によるアミロイド蛋白産生、アミロイド蛋白のミスフォールド・凝集・沈着からなる過程であり、それぞれのステップを標的とした治療法が開発されてきた。それらの中で、アミロイド前駆蛋白の産生を強力に抑制する治療法が臨床で成果をあげており、遺伝性ATTRアミロイドーシス(FAP)に対する肝移植療法、ALアミロイドーシスに対する自己末梢血幹細胞移植を併用した高用量化学療法、AAアミロイドーシスに対する生物学的製剤を用いた治療が含まれる。また、脳にアミロイドβ蛋白(Aβ)が沈着するAlzheimer病では、アミロイド前駆蛋白(APP)を切断しAβを産生する酵素の阻害薬、Aβ凝集阻害薬、Aβ沈着をAβ能動あるいは受動免疫によって除去するAβ免疫療法の治験が、遺伝性ATTRアミロイドーシス(FAP)ではTTRを安定化しミスフォールドを防ぐジフルニサルなどの非ステロイド性抗炎症薬による治験が行われるなど、抗アミロイド療法の開発が急速に進行している。

一方、根本的治療法が確立していない病型もあり、また、多臓器障害が既に進行し全身状態が不良等の理由で強力な治療が不可能な例も数多く存在する。臓器障害に対する治療や対症療法を適切に行うことが重要である。たとえば、心伝導障害や不整脈に対する心臓ペースメーカーや薬物治療、下痢・便秘、起立性低血圧などの多彩な症状に対する薬物療法や、全身状態不良に対する支持的治療などがある。

病型毎の治療方針については、各論の項に譲る。

3. 専門家による支援

アミロイドーシスの診断、治療に際して、経験豊富な専門家にコンサルトをすることは非常に有用である。その中には、病理標本の免疫組織化学的検索、遺伝子検索、血清アミロイド蛋白検索などの特殊検査等も含まれる。

厚生労働科学研究事業 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では、難病情報センターホームページのアミロイドーシスの医療従事者向けページ(http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/004_i.htm)の診断支援の項に、特殊検査の相談先や、コンサルテーションのための病型別専門医リストを掲載している。

参考文献

1. Wright JR, Calkins E, Humphrey RL. Potassium permanganate reaction in amyloidosis. A histologic method to assist in differentiating forms of this disease. *Lab Invest* 1977; 36: 274-281.

Ⅲ. 各論：[1] AL アミロイドーシス

1. 概 説

【サマリー】

AL アミロイドーシスは、異常形質細胞より産生されるモノクローナル免疫グロブリン(M 蛋白)の軽鎖(L 鎖)に由来するアミロイド蛋白が全身諸臓器に沈着し、臓器障害をきたす疾患である。多発性骨髄腫や原発性マクログロブリン血症を伴わない場合に原発性と呼ばれる。また、病変が複数の臓器にわたる場合を全身性と呼び、一臓器に限局する場合は限局性と呼ぶ。臨床症状は心・腎・肝・消化管・神経障害などアミロイド沈着部位により多岐にわたり、心病変の有無は予後に影響する。治療は、M 蛋白の産生を抑制することにより、自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法や化学療法とともに臓器病変に応じた支持療法が必要である。

【本 文】

(1) AL アミロイドーシスの概念と分類

AL アミロイドーシスは、異常形質細胞より産生されるモノクローナル免疫グロブリン(M 蛋白)の軽鎖(L 鎖)に由来するアミロイド蛋白が全身諸臓器に沈着し、臓器障害をきたす疾患である¹。免疫グロブリン重鎖(H 鎖)に由来するものは AH アミロイドーシスと呼ばれるが、極めてまれである。これらをあわせて免疫グロブリン性アミロイドーシスとも呼ぶ。多発性骨髄腫や原発性マクログロブリン血症など基礎疾患を伴わない場合は原発性 AL アミロイドーシスと呼び、病変が複数の臓器にわたる場合を全身性、一臓器に限局する場合は限局性と呼ぶ。

(2) 原発性 AL アミロイドーシスの疫学

1998 年の全国疫学調査では、免疫グロブリン性アミロイドーシスの推定患者数は約 510 例である。二次調査 90 例の年齢のピークは 60 歳代にあり、骨髄腫を伴っていたのは男が 26%、女が 31.6%であった²。また、2004 年度の臨床調査個人票に基づく調査では、免疫グロブリン性アミロイドーシスおよび老人性アミロイドーシスを含めた有病率は人口 100 万人あたり 6.1 人と推定された³。

(3) 原発性 AL アミロイドーシスの病理

アミロイド蛋白の沈着は心臓、肝臓、腎臓、消化管、末梢神経など多臓器にわたる。病理学的には、アミロイド蛋白は Congo red 染色で橙赤色に染まり、偏光顕微鏡下では緑色の複屈折を示す。AL アミロイドーシスは過マンガン酸前処理抵抗性であるが、実際にはほとんど染色性が減弱しないものから、ほとんど消失したように見えるものまでさまざまである。したがって、確定診断にはアミロイド蛋白に対する特異抗体(抗免疫グロブリン軽鎖抗体)を用いた免疫染色が重要である。アミロイド蛋白の軽鎖可変領域は多様性が高く、また 10-15%の症例ではわずかしか定常領域を含んでいない可能性があるため市販の抗軽鎖抗体では染色されないことがあり、専門施設へコンサルトすることが望ましい⁴。

(4) 病歴および症候上の特徴

初期には全身倦怠感、体重減少、浮腫、貧血などの非特異的症状があり、経過中にうっ血性心不全、蛋白尿、吸収不良症候群、末梢神経障害、起立性低血圧、手根管症候群、肝腫大、巨舌、皮下出血などを呈する。アミロイド蛋白の沈着は心臓、肝臓、腎臓、消化管、末梢神経など多臓器にわたり、臨床症状は多彩である。

2. 診断

【診断基準／診断ガイドライン】

厚生省特定疾患調査研究班による免疫グロブリン性アミロイドーシス (AL 型) の診断基準 (表 1) と第 10 回国際アミロイド・アミロイドーシス会議コンセンサス・オピニオンによる診断基準がある^{5,6} (表 2)。

表 1 免疫グロブリン性アミロイドーシス (AL 型) の診断基準

主要症状および所見

- (1) 全身衰弱・体重減少・貧血・浮腫・呼吸困難・胸痛・胃腸障害とくに頑固な下痢・紫斑
- (2) 心電図異常 (低電位・不整脈・ブロック・QS 型)・低血圧・起立性低血圧・心肥大
- (3) 蛋白尿・腎機能障害
- (4) 肝腫大・脾腫・ときにリンパ節腫大
- (5) 巨舌
- (6) shoulder-pad sign、その他関節腫大
- (7) 多発性ニューロパチー
- (8) 手根管症候群
- (9) 皮膚の強皮症様肥厚、結節
- (10) 免疫グロブリン異常：血清 M 蛋白または尿 Bence Jones 蛋白をみることがある。

診断の基準

1. 可能性を考慮：主要症状および所見のうち (1)、(2) の一つ以上が存続する場合は一応本症の可能性を考慮してみる。
2. 疑い：主要症状および所見のうち (1) ~ (9) の一つ以上を認め、かつ (10) が陽性の場合は免疫グロブリン性 (原発性) アミロイドーシスが疑われる。
3. 確実：上記に加え生検でアミロイドを認める。

表 2 原発性 AL アミロイドーシスの診断基準 (第 10 回国際アミロイド・アミロイドーシス会議)

確定診断には組織学的診断が必須である。腹壁脂肪吸引生検や小唾液腺、直腸、歯肉生検で診断が確定していれば、下記の臓器で組織学的に確認されていない場合でも病変の存在が疑われる⁶。

- 1) 腎臓：尿蛋白 >0.5 g/day (アルブミン主体であること)
- 2) 心臓：心エコー所見で左室壁・中隔壁肥厚 >12 mm で他の心疾患のないこと
- 3) 肝臓：心不全の症状なく total liver span >15 cm あるいは血清アルカリフォスファターゼ値正常上限の 1.5 倍以上
- 4) 神経：対称性下肢知覚 (グローブ・ストッキング型)・運動末梢神経障害あるいは直接的臓器浸潤と無関係な胃内容排出障害、排尿障害
- 5) 消化管：病変部位の生検による直接的証明
- 6) 肺：病変部位の生検による直接的証明あるいは CT による間質性パターン
- 7) 軟部組織：巨舌、関節症、血管アミロイドによる跛行、皮膚、筋肉、shoulder-pad sign、リンパ節腫大、手根管症候群

【解 説】

症状が多彩であるため本症が念頭にないことが多いが、前述のような多彩な臨床症状をみた場合は本症の可能性を思いつことが重要である。また、全身性アミロイドーシスの診断には少なくとも2臓器にわたる病変を認めることが重要である。基礎疾患として多発性骨髄腫、原発性マクログロブリン血症を除外する。

巨舌は約20%にみられ、同時に顎下腺の腫大をみることがある。血管への沈着が著明であれば紫斑や皮下出血、粘膜下出血などの出血傾向を認め、眼窩周囲の紫斑は特徴的である。

腎アミロイドーシスでは蛋白尿が主体となり、しばしばネフローゼ症候群を呈し、著明な浮腫と低アルブミン血症を呈する。

心アミロイドーシスでは、右心系優位の心不全症状や伝導障害、不整脈を認める。心エコー所見では、心室壁・中隔の肥厚、心室腔の狭小化などがみられ、心筋の granular sparkling pattern 及び輝度上昇がみられる。brain natriuretic peptide (BNP)、N terminal Pro BNP が増加する^{7,8}。

消化管では胃および十二指腸に沈着しやすい。小腸や大腸に沈着すると吸収不良症候群や下痢がみられ、消化管出血を起こすこともある。肝アミロイドーシスでは表面不整の硬い肝腫大がみられ、血清アルカリフォスファターゼ値の単独の上昇が特徴的である。

末梢神経障害として知覚障害、無感覚、筋力低下を認める。感覚障害は通常対称性で下肢に多い。自律神経障害として、起立性低血圧、インポテンツ、胃腸運動障害、膀胱機能障害がみられる。手根管症候群もみられる。

そのほか、皮膚や軟部組織の肥厚、有痛性関節症、筋症状、骨病変、声帯病変による嗄声、副腎や甲状腺病変による副腎機能低下や甲状腺機能低下、リンパ節腫大や肺浸潤など多くの臓器に病変がみられる。

M 蛋白の検出には免疫電気泳動を行うが、より感度の高い免疫固定法においても20%の症例では検出されない。最近、開発された遊離軽鎖 (FLC) 測定法は感度が高く、98%の症例で検出可能である⁹(保険適応外)。

確定診断には、皮膚・甲状腺・舌・唾液腺など疑わしい病変があれば生検する。そのような部位がなければ胃生検、直腸生検が望ましい。胃生検では胃角部で粘膜筋板以下まで深めにとることが重要である。また、腹壁脂肪吸引生検も行われる。肝生検は出血の危険性があるので避ける。

3. 治療

【推奨文】

1. 自家末梢血幹細胞移植の適応のない症例ではメルファラン/デキサメタゾン (DEX) 療法あるいは減量 DEX が推奨される (グレード C1)。
2. 自家末梢血幹細胞移植は適応とリスクに応じた前処置の減量を考慮し実施することが推奨される (グレード C1)。

【解説 (エビデンス)】

化学療法として、メルファラン (MEL) とプレドニソロンの併用 (MP) はコルヒチンより優れているが、奏効率 20-30% であり推奨されない (エビデンスレベル II)¹⁰。大量 DEX (40mg, day 1-4、9-12、17-20、35 日毎) は MP より奏効率が高く、血液学的完全奏効 (CR) 24%、臨床効果 45%、平均生存期間 31 ヶ月であるが有害事象が多い (エビデンスレベル III)¹¹。減量 DEX (40mg, day 1-4、21 日毎) は忍容性が高いが、奏効率は 35% 程度である¹²。MEL と DEX 減量 (DEX 40mg, day 1-4、28 日ごと) との併用 (MEL/DEX) は、血液学的効果 67%、臨床効果 48% で、効果発現も 4.5 ヶ月以内と早い¹³。本療法は忍容性が高く、生存期間 5.1 年、無増悪生存期間 3.8 ヶ年であった¹⁴。MEL/DEX と自家末梢血幹細胞移植との無作為比較試験でも、生存期間 56.9 ヶ月であり、両群間で有意差はない (エビデンスレベル II)¹⁵。以上より、自家移植の適応のない症例では MEL/DEX が第一選択治療法として推奨される¹⁶。

VAD (ビンクリスチン、ドキソルビシン、DEX) の自家移植前の寛解導入療法としての意義は確立していない¹⁷。

自家造血幹細胞移植は、症例対照研究で標準化学療法より優れていた (エビデンスレベル IVb)¹⁸。しかし、自家移植と MEL/DEX との無作為比較試験では自家移植の有用性は証明されなかった (エビデンスレベル II)¹⁵。本試験では移植の適応基準など試験上の問題点も指摘されており、自家移植を否定する根拠になっていない。治療関連死亡や重篤な合併症を避けるため、適応基準を遵守し、リスクに応じた前処置 MEL の減量を行うことが重要である^{16,19,20,21}。血液学的 CR は 40% で、CR 例の 66% に臨床効果がみられている¹⁹。治療関連死亡は 10-12% であったが、リスクに応じた MEL の減量により 5% 以下に低下している。生存期間は 4.6 年であり、100 日以上生存例では 8.5 年と良好である²¹。以上より、適応があれば実施が推奨される。

最近、サリドマイド、ボルテゾミブ、レナリドミドなどの新規薬剤の有用性が検討され、サリドマイド・シクロホスファミド・DEX の併用は移植適応のない症例で推奨されている (エビデンスレベル V)²² (保険適応外)。

文献/URL

1. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidosis. *N Engl J Med* 1977; 337: 898-909.
2. 中川秀明, 森河裕子, 三浦克之, 石原得博, 池田修一, 玉腰暁子, ほか. アミロイドーシスの全国疫学調査成績. 厚生労働省特定疾患対策研究事業アミロイドーシスに関する研究. 平成 11 年度報告書. 2000. pp137-140.
3. 山田正仁, 木崎裕子, 小野賢二郎. 臨床調査個人票に基づくアミロイドーシスの疫学. 厚生労働科学研究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. 平成 18 年度総括・分担研究報告書. 2007. pp11-13.
4. Hoshii Y, Setoguchi M, Iwata T, Ueda J, Cui D, Kawano H, et al. Useful polyclonal antibodies against synthetic peptides corresponding to immunoglobulin light chain constant region for immunohistochemical detection of immunoglobulin light chain amyloidosis. *Pathol Int* 2001; 51: 264-270.
5. 難病情報センター ホームページ: http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/004_i.htm
6. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, Fermand JP, Hazenberg BP, Hawkins PN, et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): A consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis. *Am J Hematol* 2005; 79: 319-328.
7. Palladini G, Campana C, Klersy C, Baldumia A, Vadacca G, Perfetti V, et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis. *Circulation* 2003; 107: 2440-2445.
8. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Burritt MF, Themeau TM, et al. Serum cardiac troponin and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: A staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3751-3757.
9. Lachmann HJ, Gallimore R, Gillmore J, Carr-Smith H, Bradwell A, Pepys M, et al. Outcome in systemic AL amyloidosis in relation to changes in concentration of circulating free immunoglobulin light chains following chemotherapy. *Br J Haematol* 2003; 122: 78-84.
10. Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, et al. A trial of three regimens for primary amyloidosis: Colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone and colchicines. *N Engl J Med* 1997; 336: 1202-1207.
11. Dhodapkar MV, Hussein MA, Rasmussen E, Solomon A, Larson RA, Crowley JJ, et al. Clinical efficacy of high-dose dexamethasone with maintenance dexamethasone/alpha interferon in patients with primary systemic amyloidosis: Results of United States Intergroup Trial Southwest Oncology Group (SWOG) S9628. *Blood* 2004; 104: 3520-3526.
12. Palladini G, Anesi E, Perfetti V, Obici L, Invernizzi R, Balduini C, et al. A modified high-dose dexamethasone regimen for primary systemic (AL) amyloidosis. *Br J Haematol* 2001; 113: 1044-1046.
13. Palladini G, Perfetti V, Obici L, Caccialanza R, Semino A, Adami F, et al. Association of melphalan and high-dose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with in AL (primary) amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation. *Blood* 2004; 103: 2936-2938.
14. Palladini G, Russo P, Nuvolone M, Lavatelli F, Perfetti V, Obici L, et al. Treatment with oral melphalan plus dexamethasone produces long-term remission in AL amyloidosis. *Blood* 2007; 110: 787-788.
15. Jaccard A, Moreau P, Leblond V, Leleu X, Benboubker L, Hermine O, et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 1083-1093.
16. Wechalekar AD, Hawkins PN, Gilmore JD. Perspectives in treatment of AL amyloidosis. *Br J Haematol* 2008; 140: 365-377.
17. Perz JB, Schonland SO, Hundermer M, Kristen AV, Dengler TJ, Zeier M, et al. High-dose melphalan with autologous stem cell transplantation after VAD induction chemotherapy for treatment of amyloid light chain amyloidosis: A single center prospective phase II study. *Br J Haematol* 2004; 127: 643-551.
18. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, Themeau TM, Larson DR, Plevak MF, et al. Superior survival in primary systemic amyloidosis patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation: A case-control study. *Blood* 2004; 103: 3960-3963.
19. Comenzo R, Gertz MA. Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis. *Blood* 2002 ; 99: 4276-4282.
20. Skinner M, Sanchowala V, Seldin DC, Dember LM, Falk RH, Berk JL, et al. High-dose melphalan and autologous stem cell transplantation in the patients with AL amyloidosis: An 8-year study. *Ann Intern Med* 2004; 140: 85-93.
21. Goodman H, Gillmore JD, Lachmann HJ, Wechalekar AD, Bradwell AR, Hawkins PN. Outcome of autologous stem cell transplantation for AL amyloidosis in the UK. *Br J Haematol* 2006; 134: 417-425.
22. Wechalekar AD, Goodman HJ, Lachmann HJ, Offer M, Hawkins PN, Gillmore JD. Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Blood* 2007; 109: 457-464.

Ⅲ. 各論：[2] AA アミロイドーシス

1. 概 説

【サマリー】

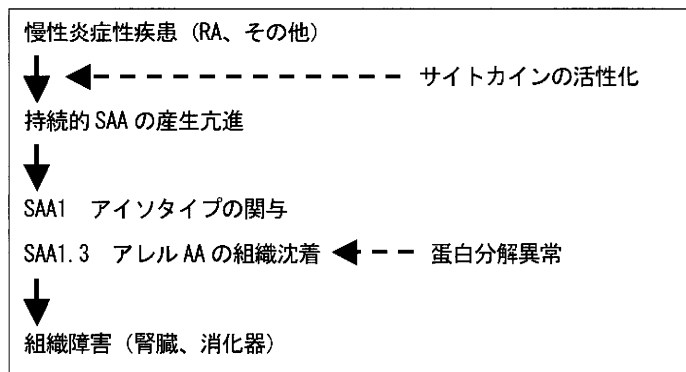
AA アミロイドーシスは関節リウマチ(RA)、血管炎症候群、Castleman 病、自己炎症疾患などの慢性炎症性疾患に合併するため、二次性または反応性アミロイドーシスとも呼ばれる。過去では結核に多く合併したが、現在では90%がRAに続発し、RAの約6%に認められる。主な症状は難治性下痢等の消化器症状、タンパク尿や腎不全等の腎障害である。本症では急性期蛋白の血清アミロイドA(SAA)の代謝産物アミロイドA(AA)が主に腎、消化管に沈着する。SAAは炎症性サイトカイン特にIL-6によって主に肝臓から産生される。発症にはSAAの遺伝子多型も関与する。治療は基礎疾患の炎症を極力抑制し、SAAを正常値化することが基本である。従来の抗炎症治療では十分抑制されず治療抵抗性であったが、近年開発のサイトカイン阻害生物学的製剤により進行抑制、改善が期待されている。

【本 文】

(1) AA アミロイドーシスの概念

AA アミロイドーシスは全身性アミロイドーシスに属し、慢性炎症性疾患に合併するため反応性アミロイドーシスとも呼ばれる¹。急性期蛋白のSAAを前駆蛋白とするAAが線維形成し、腎、甲状腺、消化管等に沈着し障害を来す(図1)²。

図1 AA アミロイドーシス発症概要



(2) 病因

主に肝臓から産生されるSAAがAAとして線維化し、組織に沈着し発症する。SAAは炎症性サイトカイン等によって発現増加するが、なかでもIL-6が中心的役割をはたす^{3,4}。発症にはSAA持続産生が必要条件であるが、遺伝要因も関与する。SAAには3種のアイソタイプ(SAA1、SAA2、SAA4)があり、SAA1由来のAAがアミロイドになり易い^{5,6}。SAA1には主にSAA1.1、SAA1.3、SAA1.5の3種の対立遺伝子が知られ、本邦ではSAA1.3が本症になり易く、逆にSAA1.1はなりにくい⁷。

(3) 基礎疾患と疫学

本症は基礎疾患の臨床像の変遷により、また地域差により発症頻度が異なる。1950年代では結核等の感染症が多かったが、治療法確立に伴い減少した^{8,9}。近年リウマチ性疾患の比率が相対的に増加している^{10,11}。RA、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、若年性特発性関節炎(JIA)、Crohn病、成人発症Still病、Castleman

病、自己炎症疾患、Behçet 病、血管炎症候群、悪性リンパ腫等である^{9,12,13,14}。最近では RA に合併する例が 90%以上を占め、RA の生検で 7-10%に認められたが¹⁵⁻¹⁷、治療の進歩により 6-8%と減少傾向を示す^{18,19}。

(4) 臨床症状と検査所見

診断の項を参照²⁰⁻²²。沈着臓器ごとに異なる。特に蛋白尿は腎障害を示唆し、次第に腎機能が低下する^{13,18,23,24,25}。

(5) 生命予後と死因

かつて、本症は診断後、5 年生存率が 50%で、進行性に増悪した^{8,9,26,27}。しかし、近年、早期診断および治療法の進歩により改善が報告されている²⁸⁻³²。死因は主に消化管の吸収不全、低栄養、感染や腎不全である。血液透析あるいは腎移植で延命が得られることもある^{33,34}。

2. 診断

【診断基準／診断ガイドライン】

RA、結核などの慢性炎症性疾患があり、下痢、麻痺性イレウスなどの消化管症状、蛋白尿や腎機能低下などの腎障害所見がみられたら、本症の可能性を疑って生検を行う。生検は症状のある当該臓器で行ってよいが、臓器によって生検が難しい場合は、検出感度の高い胃十二指腸粘膜で行う。スクリーニングを目的とした場合も同部位で行う。消化管粘膜においては、粘膜下層が含まれる厚さで採取する。また、可能なら複数箇所での採取が望ましい。組織学的に Congo red 染色でアミロイドが証明され、抗 AA 抗体陽性で AA アミロイドーシスと確定される。

【解説】

(1) 臨床所見による診断の推定

RA、結核などの慢性炎症性疾患で、下痢、腹痛、悪心・嘔吐、便秘、イレウス、下血などの消化器症状、腎障害による蛋白尿、血清クレアチニン上昇、蛋白尿等のように基礎疾患では説明のできない症状がみられた際に本症の合併を疑う^{16,23}。アミロイドの沈着の多い例では、胃十二指腸内視鏡で粘膜の発赤、混濁、びらん、粗造化などを認める場合があるが本症に特異的な所見ではない。心病変は進行例でみられることがあり、心電図での低電位、伝導ブロック、心エコーでの心室壁肥厚、拡張能低下、血漿BNP上昇などを認める。

また、甲状腺への沈着により甲状腺機能低下症を、副腎への沈着により副腎機能低下症を来すことがある。

線維蛋白の前駆体である SAA の血中濃度は予防・治療の指標とはなるが、その時点のアミロイド沈着の有無の指標とはならない。本症を疑うが現在の炎症活動がはっきりしない場合は、過去の SAA 値上昇の有無は診断に参考となる。SAA が未測定の場合は CRP の成績で類推できる。SAA 表示値(単位 $\mu\text{g/ml}$)は CRP 表示値(単位 mg/dl)の 50~100 倍となる。SAA1 遺伝子型は高リスク群の予防的観察の情報となり得るが遺伝子診断はまだ一般的ではない。

(2) 生検診断による確定診断

本症は全身臓器にアミロイドの沈着が起こるが、主に消化管、腎を侵す。診断のための生検部位としては、安全性、高い陽性率という理由で胃十二指腸粘膜が最も適切である。例えば腎症状がある場合、通常は組織型確定のために腎生検が行われるが、本症の場合は胃十二指腸粘膜生検で代用できる。胃十二指腸に沈着がなく、腎に沈着が起こることは非常に稀である。スクリーニングの場合も腹壁脂肪生検は感度が劣るため²⁰、胃十二指腸生検がより推奨される(表 1)。

アミロイド沈着は早期には血管壁優位に沈着するので消化管粘膜では粘膜下層が含まれる厚さで採取する。またアミロイド沈着の分布は一様でないので、可能なら複数箇所での採取が望ましい。胃十二指腸では、十二指腸第 2 部、回盲部、胃前庭部の順に陽性率が高い¹⁸(表 1)。腎においては糸球体、間質の血管壁に沈着がみられる。組織学的に Congo red 染色でアミロイドが証明され、抗 AA 抗体陽性で AA アミロイドーシスと確定される。過マンガン酸カリ処理法は判定に注意を要し、推奨されない。

表 1 生検部位とアミロイド沈着の検出感度

部位・臓器	陽性率*
十二指腸第 2 部・球部	90~95%
胃前庭部	80%
直腸	65%
腎	90%
腹壁皮下脂肪	52%

*関節リウマチ患者で上部または下部消化管生検によりアミロイドーシスが診断された例を対象

3. 治療

【推奨文】

1. AA アミロイドーシスの治療は、基礎疾患の違いにかかわらず AA 蛋白の前駆物質である SAA の産生をできるだけ抑えることがもっとも合理的な治療法である。SAA 値の低下の程度は、AA 蛋白の沈着量とその生命予後に密接に相関していることが報告されており、そのコントロールは治療の最重要項目であると考えられる。
2. 腎障害進行例は、すでに多臓器障害が進行しており、緊急透析導入は予後不良であり、他疾患による腎不全より早期に導入を検討する(グレード C1)。
3. 重篤な難治性下痢や麻痺性イレウスに対しては IVH にて腸管の安静をはかり、感染に注意しながら中等量ステロイドや不応例にはステロイドパルス療法やソマトスタチンアナログ(保険適応外)にて加療を行い、全身及び腸管の炎症を軽減させる(グレード C1)。

【解説 (エビデンス)】

AA アミロイドーシスの治療は、AA 蛋白の前駆物質である SAA の産生をできるだけ抑えることが合理的な治療法である。種々の基礎疾患(リウマチ性疾患、血管炎、結核等慢性感染症、家族性地中海熱等自己炎症疾患、Crohn 病、Castleman 病など)において SAA 値の低下が、AA 蛋白沈着量及び生命予後と相関していることが報告されている(エビデンスレベル IV)^{13,35}。

今日、本邦で基礎疾患の多くを占める RA の場合は、疾患修飾性抗リウマチ薬、免疫抑制薬、メトトレキサート、副腎皮質ステロイドなどを用い、強力な免疫抑制療法を行う(エビデンスレベル V)^{36,37}。しかし、これらの療法においても不十分な症例も多く存在する。一方、近年開発された TNF-(阻害等の抗サイトカイン療法は、従来の治療法に比べて RA に対する有効性は高く、AA アミロイドーシスに対する有用性が報告され、その優れた治療効果が示されている(エビデンスレベル V)^{28,29,30,38}。さらに抗 IL-6 レセプター抗体療法は、その作用機序から SAA 抑制効果はさらに強力で、今後の AA アミロイドーシス治療の主流になる可能性が高い。JIA または RA での臨床的、組織学的著効例が報告され、また他の長期観察例においても、SAA 低下能、臨床症状及び組織学的改善作用の優秀性が報告されている(エビデンスレベル V)^{31,32,39}。

ただし、これらの免疫抑制療法を行う時、臓器障害が進行している例は、副作用による感染で SAA が上昇し、AA アミロイドーシスによる臓器障害を進行させる可能性もあり注意深く治療を行う。

腎不全高度進行例は透析療法を必要とするが、この時期には AA アミロイドーシスによる多臓器障害を生じているため、心血管障害、消化管障害、感染症などを来すことが多く、予後不良である。したがって、透析の導入は他疾患による腎不全より早期に行う(エビデンスレベル V)³³。

消化管障害では、重篤な難治性下痢や麻痺性イレウスに対しては IVH にて腸管の安静をはかり、感染に注意しながら中等量ステロイドや不応例にはステロイドパルス療法やソマトスタチンアナログ(保険適応外)の使用も考慮して加療を行い、全身及び腸管の炎症を軽減させる(エビデンスレベル V)^{40,42}。

文献

1. 石原得博, 河野裕夫. アミロイドおよびアミロイドーシスの新分類の問題点, 厚生省特定疾患代謝系疾患研究班アミロイドーシス分科会 1996 年度研究報告. 1997. pp22-23.
2. Jensen LE, Whitehead AS. Regulation of serum amyloid A protein expression during the acute-phase response. *Biochem J* 1998; 334: 489-503.
3. Hagihara K, Nishikawa T, Isobe T, Song J, Sugamata Y, Yoshizaki K, et al. IL-6 plays a critical role in 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* 2004; 314: 363-369.
4. Hagihara K, Nishikawa T, Sugamata Y, Song J, Isobe T, Taga T, et al. Essential role of STAT3 in cytokine-driven NF- κ B-mediated serum amyloid A gene expression. *Gene Cells* 2005; 10: 1051-1063.
5. Baba S, Masago SA, Takahashi T, Kasama T, Sugimura H, Tsugane S, et al. A novel allelic variant of serum amyloid A. SAA1g: Genomic evidence, evolution, frequency, and implication as a risk factor for reactive systemic amyloidosis. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 1083-1087.
6. Moriguchi M, Terai C, Koseki Y, Uesato M, Nakajima A, Inada S, et al. Influence of genotypes at SAA1 and SAA2 loci on the development and the length of latent period of secondary AA-amyloidosis in patients with rheumatoid arthritis. *Hum Genet* 1999; 105: 360-366.
7. Yamada T, Okuda Y, Takasugi K, Itoh K, Igari J. Relative serum amyloid A (SAA) values: the influence of SAA1 genotypes and corticosteroid treatment in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 124-127.
8. Gertz MA, Kyle RA. Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. *Medicine* 1991; 70: 246-256.
9. Joss N, McLaughlin K, Simpson K, Boulton-Jones JM. Presentation, survival and prognostic markers in AA amyloidosis. *Q J Med* 2000; 93: 535-542.
10. 豊島 元, 草場公安, 山口雅也. 剖検報からみた慢性関節リウマチの死因—特にアミロイドーシスとの関連から—, *リウマチ* 1993; 33: 209-214.
11. 北浜真理子, 小関由美, 桜井 正, 他. AA-アミロイドーシス臨床像の年代別変化. *リウマチ学会 2007 プログラム・抄録集*. 2007. pp282.
12. Bergesio F, Ciciani AM, Santostefano M, Brugnano R, Manganaro M, Palladini G, et al. Renal involvement in systemic amyloidosis –an Italian retrospective study on epidemiological and clinical data at diagnosis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1608-1618.
13. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2361-2371.
14. Sasatomi Y, Sato H, Chiba Y, Abe Y, Takeda S, Ogahara S, et al. Prognostic factors for renal amyloidosis: a clinicopathological study using cluster analysis. *Intern Med* 2007; 46: 213-219.
15. Okuda Y, Takasugi K, Oyama T, Onuma M, Oyama H. Amyloidosis in rheumatoid arthritis: Clinical study of 124 histologically proven cases. *Ryumachi* 1994; 34: 939-946.
16. 中野正明, 荒川正昭, 村澤章. 慢性関節リウマチにおける続発性アミロイドーシス. *臨床リウマチ* 1997; 9: 218-224.
17. Tiitinen S, Kaarela K, Helin H, Kautiainen H, Isomäki H. Amyloidosis-incidence and early risk factors in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1993; 22: 158-161.
18. 奥田恭章, 高杉潔, 小山徹, 小沼正和, 小山宏子. 関節リウマチに合併した 2 次性アミロイドーシス 124 例の臨床的検討—胃十二指腸生検による診断と予後を中心として—. *リウマチ* 1994; 34: 939-946.
19. Helin HJ, Korpela MM, Mustonen JT, Pasternack AI. Renal biopsy and clinicopathologic correlations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 242-247.
20. Kuroda T, Tanabe N, Sakatsume M, Nozawa S, Mitsuka T, Ishikawa H, et al. Comparison of gastroduodenal, renal and abdominal fat biopsies for diagnosing amyloidosis in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2002; 21: 123-128.
21. 岩下明徳, 飯田三雄, 瀧上忠彦, 他. 消化管アミロイドーシスの生検診断. *胃と腸* 1987; 22: 1287-1304.
22. 奥田恭章, 高杉 潔. アミロイドーシス合併 RA の早期診断と予後. *リウマチ科* 1999; 21: 460-465.
23. 中井秀紀, 尾崎承一, 狩野庄吾, 後藤真, 小松原良雄, 近藤正一, 他. 多施設研究による本邦の慢性関節リウマチに合併する続発性アミロイドーシスの臨床的特徴と遺伝的背景. *リウマチ* 1996; 36: 25-33.
24. Gillmore JD, Hawkins PN, Pepys MB. Amyloidosis: a review of recent diagnostic and therapeutic developments. *Br J Haematol* 1997; 99: 245-256.
25. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidoses. *N Engl J Med* 1997; 337: 898-909.
26. Kuroda T, Tanabe N, Harada T, Murakami S, Hasegawa H, Sakatsume M, et al. Long-term mortality outcome in patients with reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 498-505.
27. Tanaka F, Migita K, Honda S, Fukuda T, Mine M, Nakamura T, et al. Clinical outcome and survival of secondary (AA) amyloidosis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 343-346.
28. Gottenberg JE, Merle-Vincent F, Bentaberry F, Allano E, Berenbaum F, Fautrel B, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides: a followup report of tolerability and efficacy. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2019-2024.
29. Nakamura T, Higashi S, Tomoda K, Tsukano M, Baba S. Efficacy of etanercept in patients with AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 518-522.
30. Kuroda T, Otaki Y, Sato H, Fujimura T, Nakatsue T, Murakami S, et al. A case of AA amyloidosis associated with rheumatoid arthritis effectively treated with infliximab. *Rheumatol Int* 2008; 28: 1155-1159.
31. Okuda Y, Takasugi K. Successful use of a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, to treat amyloid A amyloidosis complicating juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2997-3000.
32. Nishida S, Hagihara K, Shima Y, Kawai M, Kuwahara Y, Arimitsu J, et al. Rapid improvement of AA amyloidosis with humanized anti-interleukin 6 receptor antibody treatment. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1235-1236.
33. Kuroda T, Tanabe N, Sato H, Ajiro J, Wada Y, Murakami S, et al. Outcome of patients with reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis in dialysis treatment. *Rheumatol Int* 2006; 26: 1147-1153.
34. Immonen K, Finne P, Hakala M, Kautiainen H, Pettersson T, Grönhagen-Riska C. No improvement in survival of patients with amyloidosis associated with inflammatory rheumatic diseases - data from the finnish national registry for kidney diseases. *J Rheumatol* 2008; 35: 1334-1338.

35. Gillmore JD, Lovat LB, Persey MR, Pepys MB, Hawkins PN. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet* 2001; 358: 24-29.
36. Matsuda M, Morita H, Ikeda S. Long-term follow-up of systemic reactive AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis: successful treatment with intermediate-dose corticosteroid. *Intern Med* 2002; 41: 403-407.
37. Komatsuda A, Morita K, Ohtani H, Yamaguchi A, Miura AB. Remission of the nephrotic syndrome in a patient with renal amyloidosis due to rheumatoid arthritis treated with prednisolon and methotrexate. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 1-4.
38. Elkayam O, Hawkins PN, Lachmann H, Yaron M, Caspi D. Rapid and complete resolution of proteinuria due to renal amyloidosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2571-2573.
39. 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* 2009 ; 229: 8073-8076.
40. Okuda Y, Takasugi K, Oyama T, Oyama H, Nanba S, Miyamaoto T. Intractable diarrhoea associated with secondary amyloidosis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 535-541.
41. Jeing YS, Jun JB, Kim TH, Lee IH, Bae SC, Yoo DH, et al. Successful treatment of protein-losing enteropathy due to AA amyloidosis with somatostatin analogue and high dose steroid in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 619-621.
42. Fushimi T, Takahashi Y, Kashima Y, Fukushima K, Ishii W, Kaneko K, et al. Severe protein losing enteropathy with intractable diarrhea due to systemic AA amyloidosis, successfully treated with corticosteroid and octreotide. *Amyloid* 2005; 12: 48-53.