

図 2. 認知障害を認めたチーター (No. 56) の大脳の肉眼 (左)、組織所見 (右)。左 認知障害を認めたチーター (写真内右) では、大脳が高度に萎縮している。右 組織学的には神経細胞の高度脱落と星状膠細胞の増数が顕著。

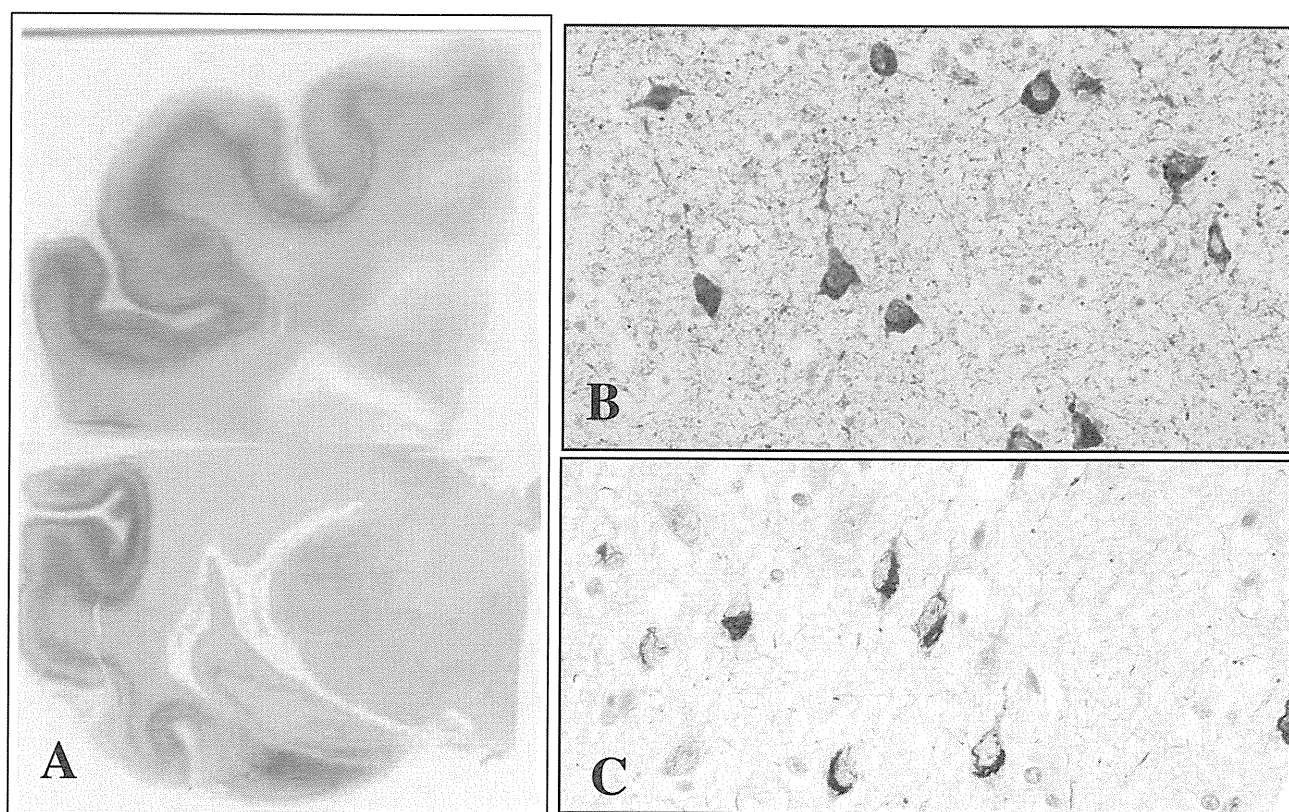


図 3. 高リン酸化タウの高度蓄積症例. 大脳皮質全域で高リン酸化タウの蓄積がみられ (A)、AT8 陽性神経細胞の出現部位に一致して、神経原線維変化が多数観察される (B、C)。A、B：AT8 免疫染色。C：改良 Gallyas-Braak 法。

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

リウマチ性疾患に合併する AA アミロイドーシスに対する抗 IL-6 レセプター抗体療法と抗 TNF 療法の臨床的有用性の比較・検討

研究分担者 奥田恭章 道後温泉病院リウマチセンター

研究要旨 リウマチ性疾患に合併する AA アミロイドーシスに対する抗サイトカイン療法の有用性に関する報告は近年多く見られるが、TNF 阻害と IL-6 阻害の有用性を直接比較した報告はこれまでにない。当院におけるリウマチ性疾患に合併する AA アミロイドーシスに対するトシリズマブ治療(TCZ)と抗 TNF 治療(TNF)の有効性及び安全性を retrospective に比較・検討した。抗サイトカイン製剤使用症例は、1 剤使用：31 例、2 剤使用：10 例、3 剤使用：1 例の 42 症例であった。TCZ 治療期間群 (22 例)、TNF 治療期間群(32 例)の 2 群に分け、1.カプラン・マイヤー法による治療継続率と脱落理由、2.SAA の推移、3.eGFR の変化、4.蛋白尿、5.重症消化管病変を比較した。1.TCZ 群の 1 年継続率は 90.4%、5 年継続率も 90.4%であった。22 例中 2 例が脱落し、いずれも副作用中止であった。TNF 群 32 例の 1 年継続率は 69.0%、5 年継続率は 34.3%であった。脱落した 14 例は、一时无効 2 例、二时无効 7 例、副作用 5 例であった。継続率は、TCZ 群が有意に高かった ($p = 0.0154$)。2.SAA の推移は、TCZ 群:219.2 μ g/dl から 5.0 μ g/dl、TNF 群:143.6 μ g/dl から 38.1 μ g/dl であり、TCZ 群で有意に SAA の低下を示した ($p = 0.0194$)。3.eGFR の変化は、TCZ 群:41.6 ml/min./1.73m² から 50.7 ml/min./1.73m²、TNF 群:76.3 ml/min./1.73m² から 67.4 ml/min./1.73m²であった。より進行期に TCZ は投与されたが、有意に腎機能の改善を認めた($p=0.0062$)。4.TCZ 群は開始時に 13 例に蛋白尿を認め、最終観察時に 9 例が陰性化した。TNF 群は、3 例に蛋白尿を認め、1 例が陰性化した。5.重症消化管病変は、TCZ 群 1 例、TNF 群 3 例に認めた。TCZ 群はリウマチ性疾患に合併する AA アミロイドーシスに対して TNF 群より高い臨床的有用性を認めた。

A. 研究目的

リウマチ性疾患に合併する AA アミロイドーシスに対する抗サイトカイン療法の有用性に関する報告は近年多く見られるが、TNF 阻害と IL-6 阻害の有用性を直接比較した報告はこれまでにない。当院におけるリウマチ性疾患に合併する AA アミロイドーシスに対するトシリズマブ治療(TCZ)と抗 TNF 治療(TNF)の有効性及び安全性を retrospective に比較・検討した。

B. 研究方法

対象：AA アミロイドーシス合併リウマチ性疾患で、関節リウマチ 40 例、若年性特発性関節炎 (carry over) 1 例、成人発症 Still 病 1 例の 42 例であった。抗サイトカイン製剤使用症例の使用製剤数は、1 剤使用：31 例、2 剤使用：10 例、3 剤使用：1 例であった。方法：TCZ 治療期間群 (22

例)、TNF 治療期間群(32 例: エタネルセプト 20 例、インフリキシマブ 10 例、アダリムマブ 2 例) の 2 群に分け、1.カプラン・マイヤー法による治療継続率と脱落理由、2.SAA の推移 (μ g/dl, 中央値)、3.eGFR (ml/min./1.73m²、中央値) の変化、4.蛋白尿の推移、5.重症消化管病変を比較した。

(倫理面への配慮)

SAA1exon3 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。

C. 研究結果

1. TCZ 群の 1 年継続率は 90.4%、5 年継続率も 90.4%であった。22 例中 2 例が脱落し、いずれも副作用中止 (下部消化管穿孔と下腿蜂巣炎) であった。TNF 群 32 例の 1 年継続率は 69.0%、5 年継続率は

34.3%であった。脱落した14例は、一時無効2例、二時無効7例、副作用5例（癌2例（食道癌、悪性リンパ腫）、過敏性血管炎1例、下部消化管穿孔1例、COP pattern IP 1例）であった。継続率は、TCZ群が有意に高かった（ログランク検定： $p = 0.0154$ ）（図1）。抗サイトカイン療法の変更パターンとその理由を図2に示す。2. SAAの推移は、TCZ群:219.2 $\mu\text{g}/\text{dl}$ （投与開始時）から5.0 $\mu\text{g}/\text{dl}$ （最終観察時）、TNF群:143.6 $\mu\text{g}/\text{dl}$ （投与開始時）から38.1 $\mu\text{g}/\text{dl}$ （最終観察時）であり、TCZ群で有意にSAAの低下を示した（ $p = 0.0194$ ）（観察期間中央値;TCZ群: 22.5ヶ月、TNF群:21.0ヶ月）（図3）。3. eGFRの変化は、TCZ群:41.6 ml/min./1.73m²（投与開始時）から50.7 ml/min./1.73m²（最終観察時）で改善症例は16例/22例(72.7%)に、TNF群:76.3 ml/min./1.73m²（投与開始時）から67.4 ml/min./1.73m²（最終観察時）で改善症例は11例/32例(34.4%)であった。より進行期にTCZは投与されたが、有意に腎機能の改善を認めた($p=0.0062$)（図4）。4. TCZ群は開始時に13例に蛋白尿を認め、最終観察時に9例が陰性化した（観察期間中央値：31ヶ月）。TNF群は、3例に蛋白尿を認め、1例が陰性化した（観察期間中央値：10ヶ月）。5.重症消化管病変は、TCZ群1例、TNF群3例に認めた。

D. 考察

AA アミロイドーシスの消退の有無及び腎機能の変化、長期生命予後について Lachmann らは2007年のN Engl J Medにおいて観察期間中央値86ヶ月のAAアミロイドーシス症例374例について詳細な検討を報告している。SAPシンチグラフィを用いた全身アミロイド量の消退の有無の検討では、SAA値が、中央値7mg/Lを達成した症例群において消退が認められたと報告している。また、腎機能についてはfollow-up期間におけるSAA値が、28mg/Lのものは悪化し、6mg/L以下のものは改善したとしている。当施設での今回の検討では、TNF群のSAA値は143.6 $\mu\text{g}/\text{dl}$ から38.1 $\mu\text{g}/\text{dl}$ までの改善にとどまったのに対して、TCZ群は、219.2 $\mu\text{g}/\text{dl}$ から5.0 $\mu\text{g}/\text{dl}$ までの改善を示し、eGFRの変化においては有意にTCZ群の改善が示され、Lashmannらの報告とほぼ一致する結果が得られた。一方、有効性と安全性の総和を

示すと考えられる継続率も、5年継続率はTCZ群90.4%、TNF群34.3%で、明らかにTCZの有意性が示される結果となった。本研究は当施設のみのretrospectiveな研究結果であるが、これまでIL-6阻害剤とTNF阻害剤の有用性を直接比較した報告はなく、きわめて重要な臨床経験報告であると考えられる。

E. 結論

TCZ群はリウマチ性疾患に合併するAAアミロイドーシスに対してTNF群より高い臨床的有用性を認めた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okuda Y, Yamada T, Matsuura M, Takasugi K, Goto M: Ageing: a risk factor for amyloid A amyloidosis in rheumatoid arthritis. *Amyloid* 18:108-111, 2011.
- 2) Okuda Y: Optimal treatment strategy for amyloid A amyloidosis in rheumatic diseases — anti-interleukin-6 receptor therapy. *Challenges of Rheumatology* edited by Miroslav Harjacek, INTECH :155-168, 2011.
- 3) Kishida D, Okuda Y, Onishi M, Takebayashi M, Matoba K, Jouyama K, Yamada, Sawada N, Mokuda S, Takasugi K: Successful tocilizumab treatment in a patient with adult-onset Still's disease complicated by chronic hepatitis B and amyloid A amyloidosis. *Mod Rheumatol* 21:215-218, 2011.
- 4) 奥田恭章：III.アミロイドーシス診療に関わる研究動向と最新トピックス 2. AAアミロイドーシスに対する生物学的製剤の効果と問題点. *アミロイドーシス-診療のすべて*, 医歯薬出版株式会社, 東京, pp157-162, 2011.
- 5) 吉崎和幸、稲田進一、岩本雅弘、江口勝美、奥田恭章、河野裕夫、高市憲明、田中敏郎、田村裕昭、寺井千尋、中野正明、中里雅光、中村正、山田俊幸：II.アミロイドーシス診療ガイドライン詳説 2. AAアミロイドーシス. *アミロイドーシス-診療のすべて*, 医歯薬出版株式会社, 東京, pp44-70, 2011.

6) 奥田恭章：リウマチ医が知るべき関節リウマチの臓器合併症- その診断・治療・予防 二次性アミロイドーシス (AA アミロイドーシス) . *リウマチ科* 46:501-509, 2011.

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、澤田直哉、茂久田翔、高杉潔：関節リウマチ合併 AA アミロイドーシスの臨床像の変遷と予後の改善. 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会、神戸、7.19、2011.
- 2) 奥田恭章：関節リウマチと AA アミロイドーシス. RA sunrise フォーラム大阪、大阪、2.16、2011.
- 3) 奥田恭章：AA アミロイドーシス合併関節リウマチの臨床- 当院症例の検討を中心に. 第 13 回筑豊膠原病検討会、福岡、6.14、2011.
- 4) 奥田恭章：AA アミロイドーシス治験症例について. AA アミロイドーシス臨床研究会、東京、6.4、2011.

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

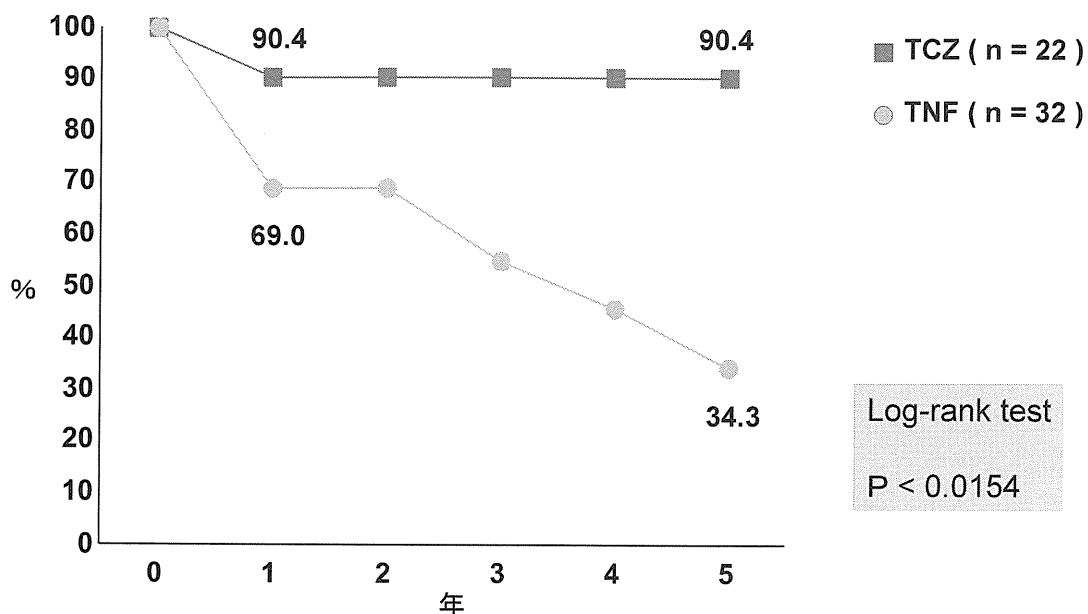
2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図1. TCZ及びTNF inhibitorの継続率の比較 (Kaplan Meier)



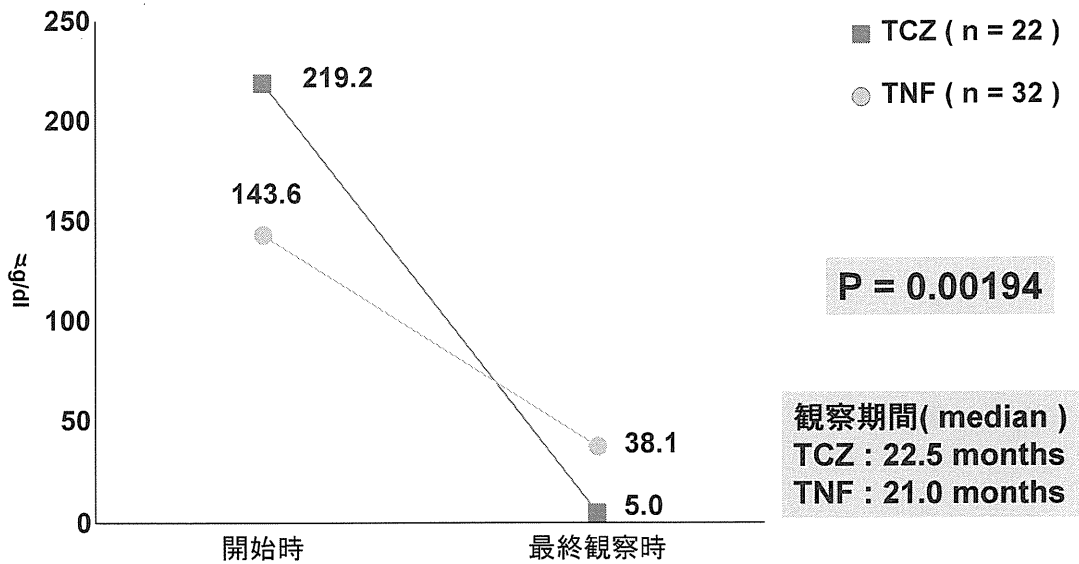
TCZ群の1年継続率は90.4%、5年継続率も90.4%であった。TNF群32例の1年継続率は69.0%、5年継続率は34.3%であった。継続率は、TCZ群が有意に高かった (ログランク検定 : $p = 0.0154$)

図2. 抗サイトカイン療法使用症例の変更パターンと理由 (n = 11)

- ETN → TCZ 4例 : アミロイド症状悪化 (3), 二次無効 (1)
- IFX → TCZ 2例 : 二次無効 (1), 悪性腫瘍 (1)
- IFX → ETN 1例 : COP pattern IP
- ADA → ETN 1例 : 一次無効
- ETN → ADA 1例 : 二次無効
- TCZ → ETN 1例 : S状結腸憩室炎穿孔
- ETN → IFX → TCZ 1例 : 一次無効 + 二次無効

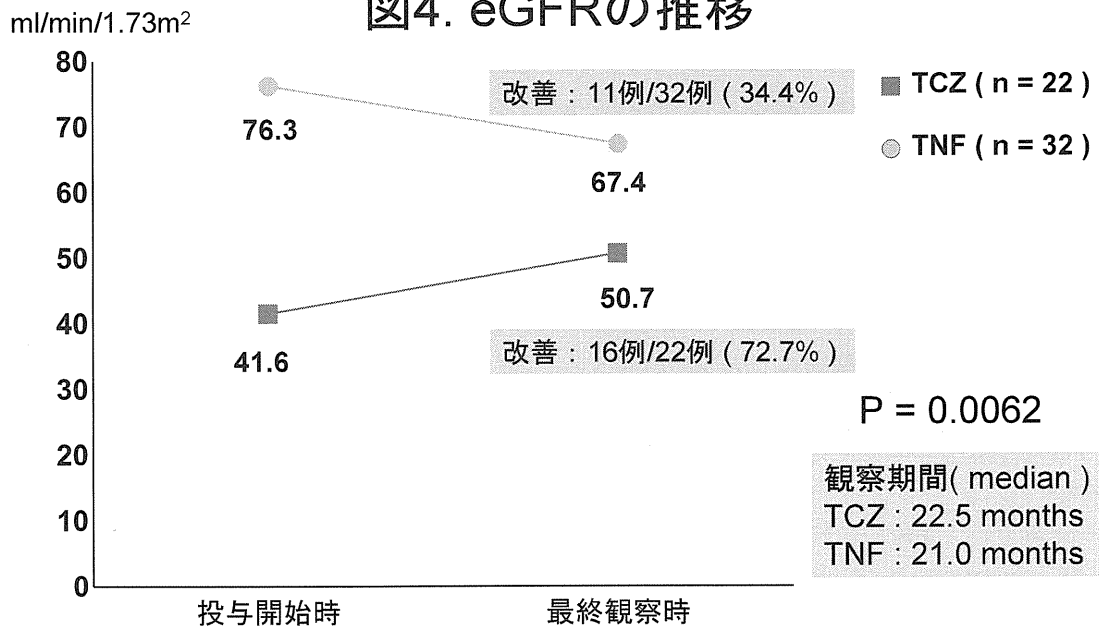
TCZ : トシリズマブ、ETN : エタネルセプト、
IFX : インフリキシマブ、ADA : アダリムマブ

図3. SAA値推移の比較



SAAの推移は、TCZ群:219.2 μg/dl (投与開始時) から5.0 μg/dl (最終観察時)、TNF群:143.6 μg/dl (投与開始時) から38.1 μg/dl (最終観察時) であり、TCZ群で有意にSAAの低下を示した (p = 0.00194)。

図4. eGFRの推移



eGFRの変化は、TCZ群:41.6 ml/min./1.73m² (投与開始時) から50.7 ml/min./1.73m² (最終観察時)、TNF群:76.3 ml/min./1.73m² (投与開始時) から67.4 ml/min./1.73m² (最終観察時) であった。より進行期にTCZは投与されたが、有意に腎機能の改善を認めた(p=0.0062)。

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

心臓病変を認めた AA アミロイドーシス合併関節リウマチの透析困難症例に対しトシリズマブが著効した 2 症例

研究分担者 高市憲明 虎の門病院 腎センター

共同研究者 服部吉成*、乳原善文*

*虎の門病院 腎センター

研究要旨 心臓病変を認めた AA アミロイドーシス合併関節リウマチの透析困難 2 症例を経験した。2 症例ともに消化管の生検で AA アミロイドの沈着を認めた。また、心臓超音波所見で心筋の肥大を認め、血圧は低くいわゆる透析困難症を呈していた。活動性の関節リウマチに対してトシリズマブ治療を開始したところ、1-2 年の経過で関節リウマチの活動性の低下に伴って、徐々に血圧の上昇を認め、心臓超音波検査で推定した左室心筋重量も減少した。心臓におけるアミロイドは組織学的には検討していないが、関節リウマチ症状の改善や腸管病変の改善に伴って血圧や心超音波所見が改善したことから、心臓に蓄積していたアミロイドが減少した可能性が示唆されると考えられる。

A. 研究目的

心臓病変を認めた AA アミロイドーシス合併関節リウマチの透析困難症例におけるトシリズマブの心臓病変に及ぼす効果を検討する。

B. 研究方法

関節リウマチに続発した心アミロイドーシスが原因と思われる著明な心筋肥厚を伴う透析症例において、関節リウマチ治療で使用されたトシリズマブの使用前後において超音波による推定心筋重量等の経時的変化を比較検討した。

(倫理面への配慮)

後方視的観察研究であり倫理的に問題ないと考える。

C. 研究結果

症例 1. 58 歳女性。1992 年より関節リウマチと診断され、種々の DMARDs やステロイド剤による治療を行っていた。2003 年にはネフローゼ症候群から腎不全に至り、血液透析 (HD) を開始した。2008 年関節リウマチの活動性増悪を認め、HD 4 年目にトシリズマブ治療を開始した。トシリズマブ治療前には心胸比(CTR) 62%で心臓超音波での左

室心筋重量 (LVM) が 320g であったが、治療 2 年後には CTR 51%、LVM は 180g にまで改善が得られた(図 1, 表 1)。

症例 2. 67 歳女性。1989 年関節リウマチと診断され、NSAIDs にて治療を開始し、金製剤およびステロイドによる加療を行っていた。2002 年消化管アミロイドーシスによる下痢・嘔吐症状ありステロイドを増量され症状の軽快を得た。2008 年原疾患不詳の腎不全にて HD 導入した。HD 導入後よりリウマチの増悪に対してトシリズマブ治療を開始した。トシリズマブ治療前には CTR 60%、LVM 227g であったが、約 2 年の経過で治療後には CTR47%、LVM は 159g へと改善した(図 2, 表 1)。

2 症例共に腸管から AA アミロイドが組織学的に検出されており、トシリズマブ治療後には内視鏡的評価で腸管アミロイドの顕著な改善が得られた。またトシリズマブ治療前には血圧が低く透析困難症を呈していたが、治療に従い血圧も上昇した。

D. 考察

心臓におけるアミロイドは組織学的には検討していないが、関節リウマチ症状の改善や腸管病変の改善に伴って血圧や心超音波所見が改善し

たことから、心臓病変改善にもトシリズマブが奏功したのではないかと推察した。

E. 結論

2 症例ともに関節リウマチに対しトシリズマブを 1-2 年使用後に、疾患活動性が抑制されたのみならず心筋壁肥厚の改善を認めた。心臓に蓄積していたアミロイドが減少した可能性が示唆されると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Hattori Y, Ubara Y, Sumida K, Hiramatsu R, Hasegawa E, Yamanouchi M, Hayami N, Suwabe T, Hoshino J, Sawa N, Oohashi K, Takaichi K: Tocilizumab improves cardiac disease in a hemodialysis patient with AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Amyloid* 2012 [Epub ahead of print]

2) Hoshino J, Ubara Y, Sawa N, Sumida K, Hiramatsu R, Hasegawa E, Suwabe T, Hayami N, Yamanouchi M, Takemoto F, Taniguchi S, Takaichi K: How to treat patients with systemic amyloid light chain amyloidosis? Comparison of high-dose melphalan, low-dose chemotherapy and no chemotherapy in patients with or without cardiac amyloidosis. *Clin Exp Nephrol* 15:486-92, 2011.

3) 木脇圭一、乳原善文、諏訪部達也、中西昌平、住田圭一、平松里佳子、長谷川詠子、山内真之、山内淳司、富永直人、星野純一、澤直樹、竹本文美、原茂子、高市憲明、大橋健一、本田一穂、吉田雅治: 日本人にもみられた AA amyloid 合併家族性地中海熱の 1 例. *腎と透析* 71:133-143, 2011.

2. 学会発表

1) 服部吉成、乳原善文、諏訪部達也、早見典子、塚本真貴、永澤元規、住田圭一、平松里佳子、山内真之、長谷川詠子、星野純一、澤直樹、高市憲明、大橋健一: 心臓病変を認めた AA-アミロイド

ーシス合併関節リウマチの透析困難症に対しトシリズマブが著効した 2 症例. 第 54 回日本腎臓学会学術総会、横浜、6.15-17、2011.

2) 乳原善文、諏訪部達也、高市憲明: 透析アミロイドーシス UpDate 内科医の目からみた透析アミロイドーシスの変遷. 第 56 回日本透析医学会学術集会、横浜、6.17-19、2011.

3) 諏訪部達也、乳原善文、住田圭一、早見典子、平松里佳子、山内真之、長谷川詠子、澤直樹、高市憲明: AA アミロイドーシスを合併した関節リウマチ症例の検討. 第 55 回日本リウマチ学会、神戸、7.17-20、2011.

4) 飯島崇、長谷川詠子、乳原善文、平松里佳子、山内真之、澤直樹、高市憲明、黒田陽子、大橋健一: VAD+大量メルファラン+SCT 療法により腎症のみならず腎外病変まで改善が得られた AL-アミロイドーシスの一例. 第 41 回日本腎臓学会東部学術大会、東京、10.14-15、2011.

5) 早見典子、乳原善文、諏訪部達也、住田圭一、三瀬広記、遠藤彰子、伊藤幸輝、川田真宏、平松里佳子、長谷川詠子、山内真之、澤直樹、高市憲明: メルファラン-デキサメサゾン併用療法の効果がみられた原発性アミロイドーシスの 1 例. 第 41 回日本腎臓学会東部学術大会、東京、10.14-15、2011.

6) 諏訪部達也、乳原善文、三瀬広記、遠藤彰子、伊藤幸輝、住田圭一、早見典子、平松里佳子、山内真之、長谷川詠子、澤直樹、高市憲明: 重症の透析アミロイドーシスを合併した透析歴 42 年の透析患者の検討. 第 41 回日本腎臓学会東部学術大会、東京、10.14-15、2011.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

特になし

図1 症例1の経過

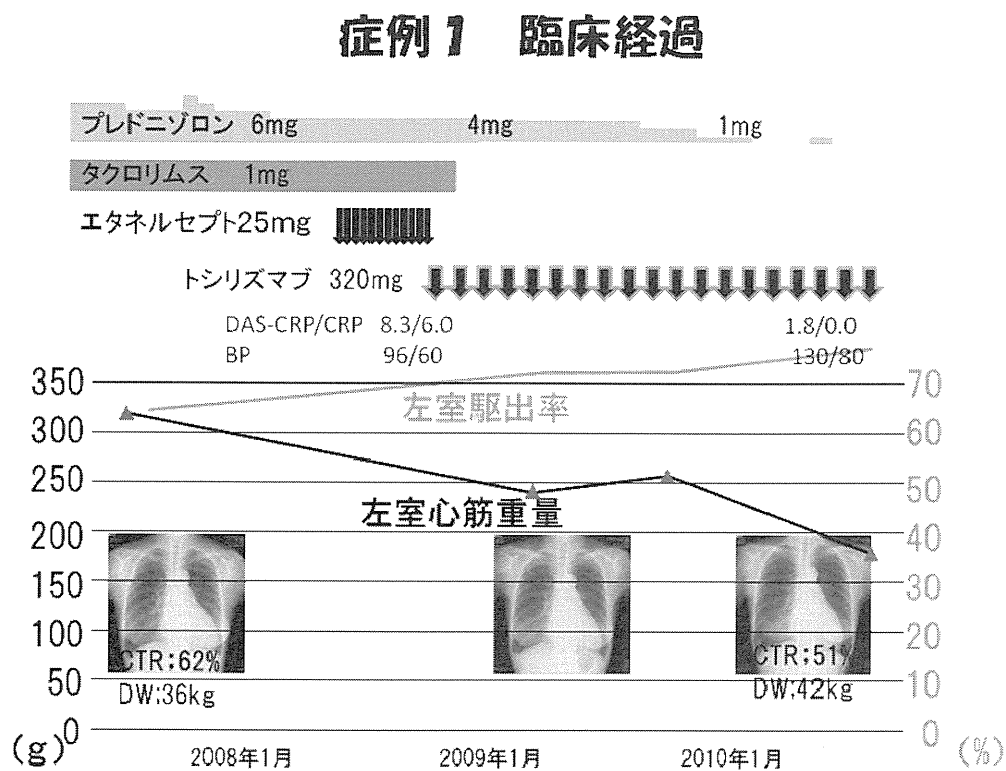


図2 症例2の経過

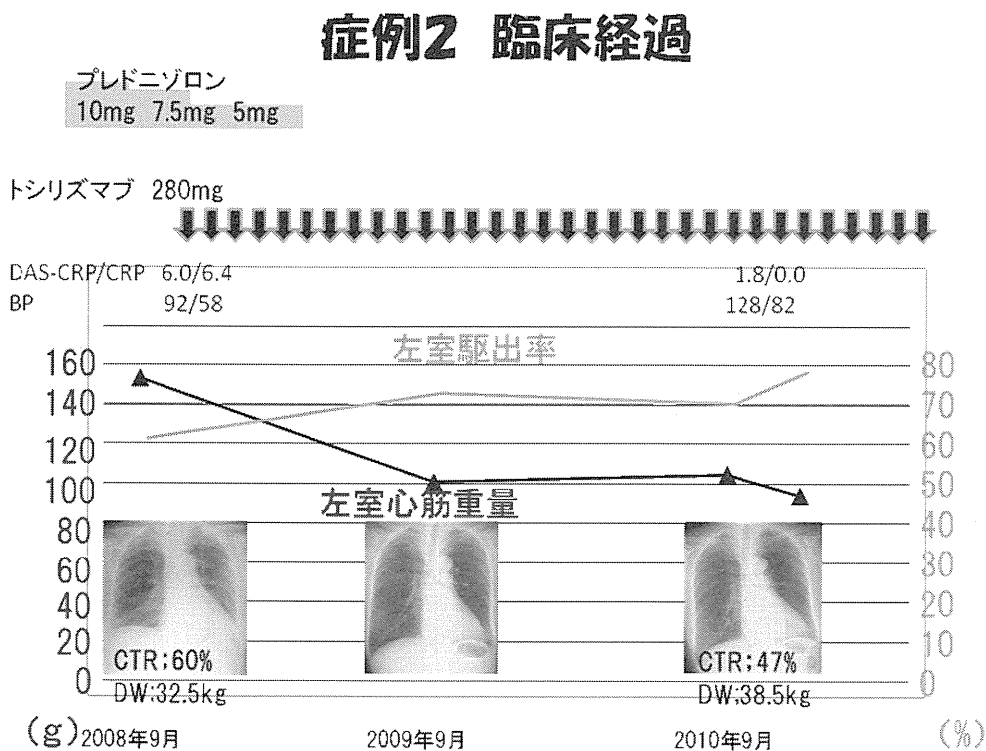


表 1 治療前後の心エコー所見
症例 1

症例 1	治療前	治療後
心室中隔壁厚 (IVST)	17	12
左室後壁厚 (PWT)	16	11
左室拡張末期径 (LVIDd)	45	44
心筋重量 (基準値 108g)	320g	182g

症例 2

症例 2	治療前	治療後
心室中隔壁厚 (IVST)	11	9
左室後壁厚 (PWT)	11	9
左室拡張末期径 (LVIDd)	41	36
心筋重量 (基準値 108g)	153g	94g

心筋重量; $0.8[1.04(\text{IVST} + \text{PWT} + \text{LVIDd})^3 - \text{LVIDd}^3] + 0.6$

Devereux RB et al. Am J Cardiol 1986; 57: 450

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

生物学的製剤使用による関節リウマチ合併アミロイドーシスの血液透析後の生命予後の検討

研究分担者 西 慎一 神戸大学大学院医学研究科腎臓内科 腎・血液浄化センター
 共同研究者 黒田 毅*、和田庸子**、中野正明***

* 新潟大学保健管理センター、

** 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 関節リウマチに合併した反応性AAアミロイドーシスで血液透析に導入された20症例を検討した。8症例に対して生物学的製剤を使用し、使用されなかった12症例と患者背景、生命予後に関して、レトロスペクティブに検討した。血液透析導入後は生物学的製剤で治療を行っても生命予後の改善は認められなかった。

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る。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、予後は不良である。アミロイドの生成機序は、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)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、機能障害を起こすと考えられている。我々は、これらの炎症性サイトカインを阻害する生物学的製剤を使用し、RA の関節症状の改善のみならず肝臓での SAA の産生の低下、組織に沈着したアミロイドの除去を報告した(Kuroda T, *et al.* J Rheumatol 2009;36:2409)。軽度の腎機能障害は生物学的製剤の使用により軽快するが、腎機能障害が進展すると腎不全となり透析が必要となる。また、慢性腎不全では、免疫抑制状態であることはよく知られているが、生物学的製剤も免疫を抑制するため、感染症のリスクも高く、これらの製剤を使った透析症例の生命予後に関しては明らかではない。さらに、アミロイドーシス症例では様々な基礎疾患を持ち、感染症を初めとする種々の合併症のリスクも高く、生物学的製剤を使用した場合の予後に

関しては不明である。以上のような問題点を明らかにするため、アミロイドーシスにより血液透析に導入された症例で、生物学的製剤で治療された症例(以下、生物学的製剤使用群)とされなかった症例(以下、生物学的製剤非使用群)の患者背景、生命予後、死因を検討し本症に対する薬剤の有効性を検討した。

B. 研究方法

反応性アミロイドーシスを合併した RA 症例で血液透析に導入された症例 20 例を対象とした。生物学的製剤を使用した症例 8 例(生物学的製剤使用群)と使用されなかった症例 12 例(生物学的製剤非使用群)の 2 群の生命予後、死因をレトロスペクティブに検討した。統計学的解析は SPSS を使用した。

(倫理面への配慮)

問題なし

C. 研究結果

対象は RA に合併した反応性 AA アミロイドーシスで血液透析に導入された 20 例、生物学的製剤使用者 8 群と生物学的製剤非使用群 12 例。生物学的製剤使用群は男性 3 例、女性 5 例、対象者のア

ミロイドーシス診断年齢は 62.3±9.4 歳、RA 発症年齢は 47.1±12.3 歳、RA 発症から 18.4±8.3 年でアミロイドーシスを発症していた。アミロイドーシス診断から血液透析導入までは 5.5±4.8 年であった。透析導入時のクレアチニンクリアランス (Ccr) は 12.3±5.6ml/min/1.78m² であった。一方、生物学的製剤非使用群は男性 2 例、女性 10 例、対象者のアミロイドーシス診断年齢は 59.4±11.2 歳、RA 発症年齢は 47.8±15.6 歳、RA 発症から 14.0±6.5 年でアミロイドーシスを発症していた。アミロイドーシス診断から血液透析導入までは 4.3±6.5 年であった。透析導入時の Ccr は 10.4±5.6ml/min/1.78m² であった。両群で RA のクラス、ステージとも高く透析導入時にメトトレキサートが使用された症例はなかった。患者背景の群間差は統計学的に認められなかった。また、生物学的製剤使用群では透析導入前に 18.0±14.7 ヶ月生物学的製剤を使用されていた。一般的にアミロイドーシスの透析導入はトラブルが多く導入時の死亡も多いが、それらを回避するため、血液透析導入プログラムとして基準導入を使用した (Kuroda T, *et al.* *Rheumatol Int* 2011;31:1177)。これは、まず外来での血清 Cr 値が 2.0 mg/dl 以上で Ccr を測定する。経験的には 15-20ml/min/1.78m² であるが、内シャントをはじめとする Vascular access を作成し一時退院とし、その後血清 Cr 値が 2.5 mg/dl で入院として、Ccr が 10ml/min/1.78m² 未満か、10ml/min/1.78m² でも胸水、肺鬱血、心拡大を認めた場合には透析導入を行うものである。生物学的製剤の内訳は、Etanercept が 6 例、Tocilizmab が 2 例に使われており、Etanercept は 3 例が経過中に Tocilizmab に変更された。生物学的製剤の臨床効果の評価は使用開始から 3 ヶ月後に DAS28-CRP で評価したが開始前が 3.0、開始後が 2.0 と有意に改善しており、5 例で DAS28-CRP 値 2.3 未満の寛解を達成していた (p=0.007)。生物学的製剤使用群と生物学的製剤非使用群の血液透析導入時点からの生存曲線を解析した。両群の生存曲線には有意差が認められなかった (p=0.204; Log-rank test)。Cox 比例ハザードモデルによる年齢調整を行ったが両群の生存曲線には有意差が認められなかった (p=0.550)。死亡は生物学的製剤使用群では 7 例を認め、死因は鬱血性心不全 1 例、肺出血 2 例、感染症が 4 例 (蜂

窩織炎 2 例、ニューモシスチス肺炎 1 例、感染性大動脈瘤 1 例) であった。一方、生物学的製剤非使用者では 11 例が死亡し、鬱血性心不全 6 例、急性膵炎 2 例、脳出血、深部静脈血栓、シャントトラブルがそれぞれ 1 例であった。

感染症による死亡は、生物学的製剤使用群は生物学的製剤非使用群と比べて有意に増加していた (p=0.011)。

D. 考察

RA に対する生物学的製剤の生命予後に関する報告は、まだ十分に検討されたとはいえないが、抗リウマチ薬においては MTX が RA の生命予後を改善するという報告がある (Choi HK, *et al.* *Lancet* 2002;359:1173)。また、RA 症例で使用するにより心筋梗塞を初めとする心血管イベントを有意に減少させるという報告もある (Dixon WG, *et al.* *Arthritis Rheum* 2007;56:2905)。一方、これらの製剤での生命予後の検討は、一定の見解を見ない。生命予後を改善するという報告 (Jacobsson LT, *et al.* *Ann Rheum Dis* 2007;66:670) と、しないという報告 (Lunt M, *et al.* *Arthritis Rheum* 2010;62:3145) が存在する。これらの相違点は、症例選択と患者背景をどこまで揃えられるかという点で差があり、結論が変わったと考えられる。一方末期腎不全では免疫が低下することはよく知られている (Daichou Y, *et al.* *Nephron* 1999;83:237)。今回の検討でも、生物学的製剤使用群では有意に死因として感染症が多いため、透析に導入されたアミロイドーシス症例にはこれらの点を勘案し治療を進めるべきであると考えられた。

E. 結論

RA に合併した反応性 AA アミロイドーシスで血液透析に導入された症例において生物学的製剤の使用で、生命予後の改善は認められなかった。また、アミロイドーシスによる血液透析症例に生物学的製剤を併用する場合は感染症に対する対策が特に重要であると考えられた。

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

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

自己炎症疾患における SAA、アミロイドーシスの検討

研究協力者 右田清志 独立行政法人国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター
共同研究者 中村 正 熊本リウマチセンター

研究要旨 自己炎症疾患は、周期性発熱で代表される繰り返す炎症を主徴とする疾患で、自然免疫系の異常で発症すると考えられている。自己炎症疾患の一つである家族性地中海熱 (FMF) は、インフラマゾームの活性化による、IL-1 β の過剰生産が病因に関連している。今回、アミロイド蛋白の一つである血清アミロイド A 蛋白 (SAA) のインフラマゾーム活性化に対する影響について検討した。関節リウマチ (RA) 患者由来滑膜細胞をインフラマゾームの一つである NLRP3 (Nod-like receptor family, pyrin domain containing 3) のリガンドである尿酸結晶 (MSU) で刺激し、インフラマゾームの活性化を誘導した。SAA は、pro-IL-1 β 、NLRP3 の mRNA 発現を誘導したが、SAA 単独では、活性型 IL-1 β の産生を誘導しなかった。滑膜細胞を SAA で priming したのちに、MSU で刺激すると caspase-1 の活性化、pro-IL-1 β のプロセシングがおこり、IL-1 β の産生が誘導された。SAA/MSU 刺激による滑膜細胞からの IL-1 β の産生は、siRNA で、NLRP3 の発現を阻止することで抑制された。SAA は、NLRP3 を介してインフラマゾームを活性化させる作用を有しており、今後、FMF の発熱発作等の同期性炎症への関与をふくめ検討する予定である。

A. 研究目的

遺伝性自己炎症疾患は、周期性発熱で代表される繰り返される炎症を主徴とする疾患で、AA アミロイドーシスの合併が極めて高い。遺伝性自己炎症疾患で、最も患者数の多い家族性地中海熱 (FMF) は、MEFV の遺伝子変異によるパイリンの機能異常で、インフラマゾームの活性化が生じ、IL-1 β の過剰産生により発症すると考えられている。インフラマゾームの活性化には尿酸等の結晶成分に加え、アミロイド蛋白の関与も考えられており、近年、血清アミロイド A 蛋白 (SAA) が、インフラマゾーム活性化に影響することが報告されている。今回、FMF の病態の中心である NLRP3 インフラマゾームの活性化に対する SAA の作用について検討した。

B. 研究方法

痛風モデルを念頭に滑膜細胞を用い、NLRP3 の活性化には、尿酸結晶 monosodium urate (MSU) 刺激を用いた。滑膜細胞は関節リウマチ (RA) 患

者滑膜より樹立した培養滑膜細胞を用いた。培養上清の IL-1 β の測定は、ELISA 法で、活性型 IL-1 β 、活性型 caspase-1 の検出は、イムノブロットで行った。FMF におけるアミロイドーシス合併例の検討は、FMF の全国調査で詳細な臨床情報が得られた 2 次調査対象例 (n=134) で検討した。

(倫理面への配慮)

遺伝子診断に関しては、長崎医療センターでの倫理審査委員会の承認を受けている (家族性地中海熱の遺伝子検査 承認番号 21003)。遺伝子診断に際しては、遺伝子診断の目的、方法、遺伝子診断により期待される利益及び不利益、その他必要な事項について十分な説明を行ない、自由意思によるインフォームド・コンセントを文書で受ける。全ての検体は採取後、速やかに患者個人識別情報を検体から取り除き、符号化・番号化による連結可能匿名化した上で、解析を行い、患者個人識別情報は、厳重に保管した。

滑膜培養細胞に関しては、長崎医療センターで

の倫理委員会の承認を得ている（関節リウマチ、変形性関節症における滑膜細胞の培養 承認番号 17063）。

C. 研究結果

RA滑膜細胞を、SAA（ $\sim 1\mu\text{g/ml}$ ）で刺激し、pro-IL-1 β のmRNAをreal-time PCRで検討すると、SAAの刺激でpro-IL-1 β のmRNAの発現が誘導されたが、SAA刺激単独では、IL-1 β の産生は誘導されなかった。RA滑膜細胞を、SAAで前処置（16hr）後、MSU（ $200\mu\text{g/ml}$ ）で刺激すると、IL-1 β の産生が誘導され、イムノブロットの結果からも、活性型IL-1 β (p17)が大量に産生されることが判った。またSAA/MSUで刺激したRA滑膜細胞の培養上清には、活性型caspase-1が、検出され、caspase-1の阻害剤であるZ-YVAD fmkで活性型IL-1 β の産生が完全に阻害されることより、SAA/MSUの刺激でcaspase-1の活性化が誘導されていることが考えられた。RA滑膜細胞をSAAで刺激するとNLRP3mRNAが誘導され、siRNAでNLRP3の発現を阻止すると、SAA/MSU刺激によるIL-1 β の産生は、阻害された。本邦FMF症例134名において、その臨床像を検討した結果、腹膜炎の頻度が63.6%、AAアミロイドーシスの合併が5名（3.7%）と海外症例に比べ低いことが判った。また遺伝子変異型に関して、本邦症例のMEFV遺伝子変異は、heterogenousで、MEFV exon10に変異を認める比率は49.1%、ホモ接合体の比率は11.7%と海外症例に比べ低いことが判った。遺伝子変異型（genotype）の違いが、本邦FMF症例の重症度と関連していることが示唆された。またFMF確定例（n=73）、健常人（n=149）で、SAA1遺伝子多型を調べた所、SAA1.1アリル頻度がFMF症例で有意に低いことが判った（FMF21.2% vs 健常人37.6% p=0.001）。

D. 考察

今回の検討から、尿酸結晶（MSU）を介したNLRP3 インフラマゾームの活性化に、SAA が関与している可能性が考えられた。これまでの報告では、MSUはNLRP3のリガンドとして単球などの骨髄由来細胞のインフラマゾームを活性化することが示されている。しかしキメラマウスを用いた検討では、MSUによる痛風発作の誘導には、

骨髄由来の細胞は必要ではなく、間葉系細胞とMSUのinteractionが発症に必要であることが示唆されている。今回用いた間葉系細胞である滑膜細胞での検討では、MSU単独ではインフラマゾームを活性化することはできないが、SAAでプライミングすることで、pro-IL-1 β 、NLRP3のmRNAの発現誘導がおこり、その後のMSUの刺激で、IL-1 β が大量に産生されることが判った。従来報告ではインフラマゾームの活性化の“プライミング”には、LPSなどの菌体成分によるTLRsの活性化が、必要とされていた。今回の検討結果よりSAAがNLRP3 インフラマゾームのプライミング作用があることが示唆された。FMFの周期性発熱、痛風発作には、何らかの“ストレス”がトリガーになって生じると考えられていたが、本研究結果より、生理的濃度のSAAでインフラマゾームのプライミング効果があることより、SAAがこれら病態のトリガーになっている可能性が示唆された。また本邦FMF症例におけるAAアミロイドーシス合併は3.7%と地中海地方の報告と比べ明らかに低いことが判った。その原因として、本邦FMF症例の海外症例と比べ重症度が高くなく、遺伝子変異型（genotype）が海外症例と大きく異なっていることが考えられた。つまり、アミロイドーシス合併に強い関連があるM694V変異が本邦症例ではみられず、MEFV exon10の変異例（約50%）、ホモ接合体症例が少ない（約12%）など、これらgenotypeの特徴が、臨床像（phenotype）に関連している可能性がある。またアミロイドーシス合併例では、発症から診断までの平均が 18.8 ± 8.4 年と長く、治療介入の遅れが、発症に大きく影響していることが考えられた。

E. 結論

SAAはpro-IL-1 β 、NLRP3のmRNA発現誘導し、MSU刺激によるインフラマゾームを活性化させ、IL-1 β 産生を誘導した。本邦FMF症例においてMEFV遺伝子ホモ接合体変異を認める頻度は約12%で、FMF発症に、MEFV遺伝子以外の遺伝的要因の関与が示唆されSAA1遺伝子多型が、FMFの発症と関連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) Migita K, Koga T, Komori A, Torigoshi T, Maeda Y, Izumi Y, Sato J, Jiuchi Y, Miyashita T, Yamasaki S, Kawakami A, Nakamura M, Motokawa S, Ishibashi H: Influence of Janus Kinase Inhibition on Interleukin 6-mediated Induction of Acute-phase Serum Amyloid A in Rheumatoid Synovium. *J Rheumatol* 38:2309-17, 2011.
- 2) Migita K, Agematsu K, Yamazaki K, Suzuki A, Yazaki M, Jiuchi Y, Miyashita T, Izumi Y, Koga T, Kawakami A, Eguchi K: Expression of CD64 on polymorphonuclear neutrophils in patients with familial Mediterranean fever. *Clin Exp Immunol* 164:365-72, 2011.
- 3) Koga T, Yamasaki S, Migita K, Kita J, Okada A, Kawashiri S, Iwamoto N, Tamai M, Arima K, Origuchi T, Nakamura H, Osaki M, Tsurumoto T, Shindo H, Eguchi K, Kawakami A: Post-transcriptional regulation of IL-6 production by Zc3h12a in fibroblast-like synovial cells. *Clin Exp Rheumatol* 29:906-12, 2011.
- 4) Koga T, Umeda M, Migita K, Yamasaki S, Nakamura H, Kawakami A: A Japanese case of familial Mediterranean fever presenting diffuse bone marrow uptake of FDG-PET and high levels of neutrophil membrane CD64 expression. *Rheumatology (Oxford)* 50:1171-3, 2011.
- 5) 右田清志、古賀智裕、和泉泰衛、宮下賜一郎、川上 純、江口勝美：炎症・免疫における血清アミロイド A 蛋白（SAA）の役割。 *炎症と免疫* 20:74-80, 2012.
- 6) 右田清志、上松一永：家族性地中海熱の臨床。 *日本臨床免疫学会会誌* 34:355-360, 2011.

2. 学会発表

- 1) Migita K, Miyata S, Bito S, Nakamura M, Saito M, Nakayama Y, Akimoto H, Matsushita T, Yamada S, Furuichi I, Sasazaki Y, Tanaka T, Yoshida M, Kaneko H, Abe I, Mine T, Ihara K, Kuratsu S, Kamei M, Motokawa S: Seroconversion of anti-PF4/heparin antibodies and its association with deep vein thrombosis in orthopedic surgery patients receiving various thromboprophylaxis methods. XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemastasis 2011, Kyoto, 7.23-28, 2011.

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

生体試料中の AA アミロイドの質的・量的評価

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 AA アミロイドーシスの治療が進歩した昨今、沈着しているアミロイド沈着の質的・量的評価は極めて重要である。本研究は胃十二指腸生検試料中の AA を測定することにより、沈着量の変化を定量的に評価することが可能であることを示した。実際、強力な SAA 産生抑制効果を持つ抗 IL-6 受容体抗体治療は他治療に比較して有意にアミロイド沈着を減少させた。AA アミロイドーシスのモデルマウスにおいてアミロイドーシス担マウスに炎症刺激を与えるとそのマウスの末梢血単核球において SAA の不完全消化が起こり、アミロイド特異的成分が生成されることが確認された。このことはアミロイドーシスを発症しやすい環境の理解につながるだけでなく、ヒト同症の診断にも応用にもつながる。

A. 研究目的

AA アミロイドーシスの診断、経過観察法として、胃十二指腸内視鏡生検試料中の AA 定量の有用性を検討する。アミロイド担マウスの末梢血単核球における AA の出現の意義を検討する。

B. 研究方法

AA アミロイドーシスにて加療中の患者の胃十二指腸粘膜生検材料を 4M グアニジン溶液中で超音波処理し、一晚可溶化して SAA 測定用の ELISA で定量した。

マウスに AEF と AgNO₃ 投与によりアミロイドーシスを作製しておき、一定期間後に Freund 完全アジュバントで炎症刺激を追加した後、血液を採取し、密度勾配遠心にて採取した単核球を試料として、イムノプロットによる SAA/AA の検索を行った。

(倫理面への配慮)

患者試料を使う研究については学内倫理審査委員会の承認を得、試料提供各施設において患者に説明、同意の上、試料の採取が行われた。動物実験については学内動物実験審査委員会の承認を得、できる限り苦痛を与えない方法で実験した。

C. 研究結果

生検試料中の AA 定量値と組織診断によるアミロイドスコアは良好に相関した (n=34, r=0.829, P<0.001)。AA 定量値は log 変換値で評価され、抗 IL-6 受容体抗体 (トシリズマブ) 治療群と他薬治療群のアミロイド沈着減少率の差 (前群が有意に減少) を定量的に評価することができた (図 1)。

アミロイド担マウスの末梢血単核球は、炎症刺激の追加のない状態ではイムノプロットで SAA/AA は検出されなかったが、炎症刺激の追加で intact な SAA と、臓器沈着するサイズの AA が認められた。アミロイドーシスを惹起せず、単なる炎症刺激を与えたマウスの単核球では intact SAA がみられることがあっても、AA サイズは検出されなかった (図 2)。

D. 考察

生検試料中の AA 定量により、アミロイド沈着量の変化を定量的に解析することが可能となった。また、この方法はアミロイドーシスのスクリーニングとしても有用であり、組織診断の補完的意義が明らかになった。

アミロイド担マウスの単核球では、おそらく AEF の負荷により、SAA の不完全消化が起こると考えられる。またはアミロイド線維化しやすい

AA を生成する状態にあることが示唆された。このことは診断に充分応用可能と考えられる。

E. 結論

アミロイド沈着の評価をより定量的に行うこと、ならびに AA サイズなどの質的評価を加えることが重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Okuda Y, Yamada T, Matsuura M, Takasugi K, Goto M: Ageing: a risk factor for amyloid A amyloidosis in rheumatoid arthritis. *Amyloid: J Prot Fold Dis* 18:108-111, 2011.

2) Kotani K, Yamada T, Miyamoto M, Kario K, Ishibashi S, Taniguchi N: The correlation between the cardio-ankle vascular index (CAVI) and serum amyloid A in asymptomatic Japanese subjects. *Heart Vessels* 26, in press.

3) 山田俊幸: 非特異炎症マーカー、主要マーカーとしての β 2-ミクログロブリン. *臨床検査* 55:395-400, 2011.

2. 学会発表

1) 山田俊幸: AA アミロイドーシスモデルマウスにおける SAA, apoE の動態. 第 55 回日本リウマチ学会学術集会、神戸、7.18、2011.

2) 山田俊幸、小谷和彦、佐藤純司: 実験 AA アミロイドーシスにおける SAA とアポ E の動態. 第 51 回日本臨床化学学会年次学術集会、札幌、8.26、2011.

3) 老沼弘俊、山田俊幸: 免疫固定法システム Hydrasys による非濃縮尿における Bence Jones 蛋白の検出. 第 36 回日本骨髄腫研究会総会、東京、11.12、2011.

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 胃十二指腸粘膜生検中のAA定量値の変化
log 換算値の1年変化率
(1年後-開始時)/開始時

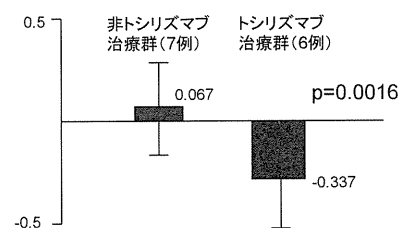
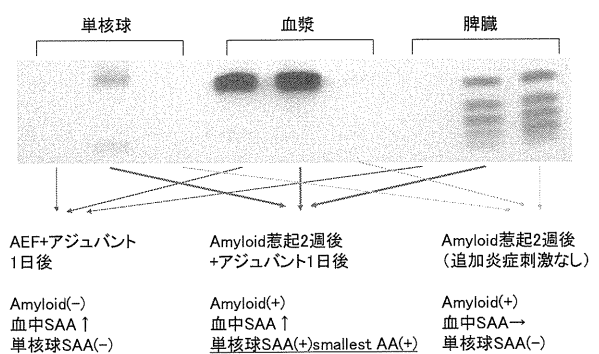


図2 アミロイドーシス担マウスの末梢血単核球の SAA/AA



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

家族性地中海熱に合併した AA アミロイドーシス

研究協力者 中村 正 熊本リウマチセンターリウマチ膠原病内科

共同研究者 右田清志¹、鈴島 仁²、白石直樹³、安東由喜雄⁴

¹ 国立病院機構長崎医療センター、² NTT 西日本九州病院血液内科、

³ 熊本大学医学部付属病院腎臓内科、⁴ 熊本大学大学院病態情報解析学

研究要旨 長期にわたる炎症性周期性発熱発作を伴い蛋白尿を主とする腎機能障害を呈した 51 歳、男性例の検索において、腎針生検病理組織学像では、メサンギウム領域に粗大な無構造の沈着を、また、血管系では細小動脈優位に、内皮下および壁内に同様の沈着を認め、コンゴ赤染色陽性で酸化処理により染色性が消失するアミロイド A(AA)アミロイド線維の沈着が確認された。AA アミロイドーシスに関連する遺伝素因についての本例と母親の遺伝学的検索では、それぞれ、いずれも M694I/M694I ホモ変異、SAA1.5/1.5 および SAA1.3/1.5、-13T/C と -13T/T であった。本例へのコルヒチン投与(2 mg/day)で周期的な発熱発作および下痢を主とした消化器症状の頻度と程度は軽減し、腎機能障害や炎症病態を予想させる臨床的な血液検査上の種々のバイオマーカーも改善した。本例は、自己炎症症候群のひとつ家族性地中海熱(FMF)による AA アミロイドーシスに伴う腎機能不全であり、コルヒチン治療により症状の改善と通常の日常生活動作が得られている。重篤な合併症である AA アミロイドーシスの基礎疾患としての FMF はわが国でも重要で、責任遺伝子 *MEFV*(*Mediterranean fever*) の遺伝学的検索による早期診断と、コルヒチンによる早期治療介入はその合併予防に必須である。

A. 研究目的

長期にわたる炎症性周期性発熱発作を伴い蛋白尿を主とする腎機能障害を呈した 51 歳、男性例の病因検索を行い、自己炎症症候群の家族性地中海熱(FMF)に合併したアミロイド A(AA)アミロイドーシスと確定した症例を呈示し、本例の病態に対し臨床的な考察を行なった。

B. 研究方法

(1)腎機能障害検索のために、腎機能に関する血液尿生化学検査や腎機能検査、あるいは、腎針生検による病理組織学的検討を行った。(2)遺伝子多型の側面から、本例と両親の *MEFV*、*SAA1*、*SAA1-13T/C* に関して遺伝学的検索を行った。(3)コルヒチン投与による臨床経過を理学所見や血液検査などで観察した。

(倫理面への配慮)

研究計画は当施設倫理委員会で検討承認された。

遺伝学的解析などは、研究の説明を行い同意を得たのち、インフォームドコンセントを書面で取得した。

C. 研究結果

(1)本例は20歳台後半から月に1、2回程度の周期的な発熱発作を繰り返し、29歳時左膝関節水腫で整形外科的検索を受けたが原因は判明しなかった。母親は本例分娩後に同様な発作が生じ現在まで継続しており、本例の子供2人はこれまでのところ異常を認めていない。(2)検索により、尿蛋白定量 182(mg/day)、血清C-反応性蛋白(CRP) 7.1(mg/dl)、血清アルブミン(Alb) 4.1(g/dl)、血清クレアチニン(Crea) 0.87(mg/dl)、推算糸球体濾過量(eGFR) 74(ml/min/1.73m²)、血液尿素窒素(BUN) 11.8(mg/ml)で、腎針生検病理組織学像は、糸球体のメサンギウム領域に粗大な無構造の沈着を、また、血管系では細小動脈優位に、内皮下および壁内に同様の沈着を認め、コンゴ赤染色陽性で酸

化処理で染色性が消失するAAアミロイド線維の沈着を認めた(図1)。(3)本例と母親の遺伝学的検索では、それぞれ、いずれもM694I/M694Iホモ変異、SAA1.5/1.5およびSAA1.3/1.5、-13T/Cと-13T/Tであった。父親に関してはそれぞれ、M694I/R202Q、SAA1.5/1.5、-13C/Cであった(表1)。(4)本例へのコルヒチン(2 mg/day)投与で発熱発作および消化器症状の頻度と程度は軽減し、24週経過後、尿蛋白定量 610(mg/day)、CRP 0.7(mg/dl)、Alb 4.2(g/dl)、Crea 0.90(mg/dl)、eGFR 70.8(ml/min/1.73m²)、BUN 10.0(mg/ml)、血清アミロイドA蛋白(SAA) 39.9(μg/ml)となり、本剤投与により種々の血液学的なバイオマーカーは改善し、AAアミロイド線維の前駆蛋白であるSAAも著明に低減した(表2)。(5)本例は、FMFに合併したAAアミロイドーシスに伴う腎機能不全であり、コルヒチン治療により症状の改善と通常の日常生活動作が得られている。

D. 考察

FMFは周期性発熱および漿膜炎発作を主徴とする常染色体劣性の遺伝性自己炎症症候群のひとつで、責任遺伝子 *MEFV*(蛋白は pyrin)が同定され、欧米と異なり本邦での典型例では E148Q/M694I 変異が多く、その遺伝子産物である pyrin の機能異常が FMF の病態に関わっていると推測されている。自己炎症症候群の病態は、自然免疫系の炎症経路に関連する蛋白の機能異常に起因すると予想され、最終的には転写因子の活性化や過剰産生という形に集約されて炎症病態が惹起される。AAアミロイドーシスによる腎機能不全は FMF において最重要の長期合併症であるが、コルヒチンは FMF における急性発作の頻度と程度を低減し、AAアミロイドーシス進展予防に最も効果がある。

関節リウマチや FMF に伴う AA アミロイドーシスは特異的な遺伝子変異がその合併の危険因子であるが、遺伝学的検索による早期診断と生物学的製剤などの新規治療薬を含めた早期治療介入を行なうことにより、いまや治療あるいは治癒可能な合併症となりつつある(表3)。

E. 結論

重篤な合併症である AA アミロイドーシスの基礎疾患としての家族性地中海熱は、自己炎症症候

群のひとつでわが国でも重要であり、責任遺伝子 *MEFV* の遺伝学的検索による早期診断とコルヒチンによる早期治療介入は、その合併予防に必須である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakamura T, Higashi S, Tomoda K, Tsukano M, Shono M: Etanercept can induce resolution of renal deterioration in patients with amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 29: 1395-1401, 2010.
- 2) Nakamura T, Higashi S, Tomoda K, Tsukano M, Iyama K: Cutaneous nodules in patients with rheumatoid arthritis: a case report and review of literatures. *Clin Rheumatol* 30: 719-722, 2011.
- 3) Nakamura T: Amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. In: *Amyloidosis-Mechanisms and Prospects for Therapy*. Sarantseva S Ed, Rijeka, Croatia, InTech, pp 23-42, 2011.
- 4) Nakamura T: Amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis: pathophysiology and treatments. *Clin Exp Rheumatol* 29: 850-857, 2011.
- 5) 中村 正、東 修一、工藤博徳、友田邦彦、東野通志、森 俊輔、中村彰宏: 関節リウマチ治療下の間質性陰影出現時対応: ニューモシスチス肺炎(PCP)を想定して. *臨床リウマチ* 23: 113-118, 2011.
- 6) 中村彰宏、城下卓也、吉田 稔、上木原宗一、押川英仁、佐久間克彦、宮本一彦、中村 正: トシリズムブ使用後に結核感染と鑑別を要した腸管アミロイドーシス合併関節リウマチの一例. *九州リウマチ* 31: 144-150, 2011.
- 7) 中村 正: 関節リウマチ. In: *今日の診療のためにガイドライン 外来診療 2011*, 泉 孝英 編, 第11版, 日経メディカル開発, 東京, pp 456-465, 2011.
- 8) 中村 正: 味覚性発汗症候群. In: *症候群ハンドブック*, 井村裕夫、福井次矢、辻 省次編, 中山書店, 東京, pp 107, 2011.