

9) 中村 正: 膠原病に伴うアミロイドーシス. In: アレルギー・リウマチ膠原病ガイドライン, 足立満、笠間 毅 編, 総合医学社, 東京, 2012 (印刷中).

2. 学会発表

- 1) 中村 正、東 修一、友田邦彦、東野通志、工藤博徳、庄野昌博、中村享道、有菌建二: 終末期腎障害を有する RA 患者の治療. 第 41 回九州リウマチ学会、宮崎、3.19-20、2011.
- 2) 中村 正、東野通志: Tumoral Calcinosis. 第 32 回リウマチセンター間連絡会、福井、7.2、2011.
- 3) 中村 正、東 修一、友田邦彦、東野通志、坂口 満: リウマチ膠原病に合併する化膿性椎体炎の臨床的検討. 第 55 回日本リウマチ学会総会、神戸、7.17-20、2011.
- 4) 中村 正、東 修一、友田邦彦、東野通志、工藤博徳: 関節リウマチ (RA) の皮膚腫瘍についての臨床的検討. 第 55 回日本リウマチ学会総会、神戸、7.17-20、2011.
- 5) 中村 正、東 修一、友田邦彦、東野通志: 遺伝素因 SAA1.3 アリルの関節リウマチ合併 AA アミロイドーシス治療における臨床的検討. 第 55 回日本リウマチ学会総会、神戸、7.17-20、2011.
- 6) 中村 正、東 修一、友田邦彦、工藤博徳、平川 敬、坂口 満、東野通志: 関節リウマチ (RA) 外科治療課題の内的小考察. 第 42 回九州リウマチ学会、熊本、9.10-11、2011.
- 7) 中村 正、東 修一、友田邦彦、工藤博徳、東野通志、平川 敬: RA に合併する化膿性椎体炎の臨床的検討. 第 26 回日本臨床リウマチ学会、横浜、12.3-4、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

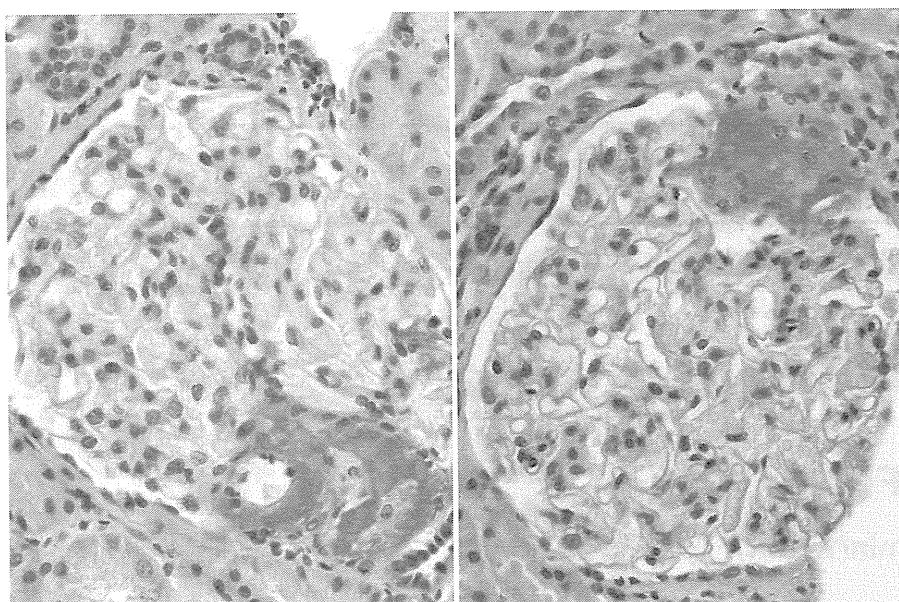


図1. 腎生検病理組織像(コンゴ赤染色)

腎生検病理組織ではコンゴ赤染色陽性の、無構造な沈着物が糸球体内に認められる。沈着の程度は高度ではないものの、一部結節様・血管周囲性であり、臨床的な蛋白尿など腎症の原因と予想された。

表1. 遺伝学的検索結果

	本人	母	父
<i>MEFV</i>	M694I/M694I	M694I/M694I	M694I/R202Q
SAA1	1.5/1.5	1.3/1.5	1.5/1.5
-13T/C	C/T	T/T	C/C

表2. 各バイオマーカーの推移

	H23.2	H23.6	H23.8	H23.11
CRP(mg/dl)	7.1	2.5	0.7	0.6
ESR(mm/hr)	34	29	26	23
eGFR (ml/min/1.73m ²)	63.1	70.8	70.8	72.6
24H-蛋白尿 (g/day)	0.94	0.98	0.61	0.52
SAA(μg/ml)	638	489	39.9	16.0

表3. AAアミロイドーシスの遺伝素因と治療

	Genetic predisposition	Therapy
RA	SAA1.3 homozygous	Biologics Methotrexate
FMF	M694I homozygous	Colchicine

関節リウマチ(RA)や家族性地中海熱(FMF)などリウマチ性疾患に合併するAAアミロイドーシスは、遺伝素因として特定の因子が推定されており、AAアミロイドーシスの人種差や地域差を反映していると予想される。遺伝学的手法により早期に診断し、生物学的製剤などの新規治療薬の早期治療介入でAAアミロイドーシスは治療あるいは予防可能な疾患となりつある。

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

転移性腎癌による AA 型全身性アミロイドーシスの 2 例：診断と治療

研究分担者 今井裕一 愛知医科大学 腎臓・リウマチ膠原病内科

共同研究者 野畑宏信¹、伊藤綾乃¹、木村行宏¹、菅 憲広²、横井豊治³

¹愛知医科大学 腎臓・リウマチ膠原病内科、²成田記念病院 腎臓内科、

³愛知医科大学 病院病理

研究要旨 AA 型全身性アミロイドーシスは、血清 SAA が高値となる慢性炎症性疾患に合併することが多い。原因として、リウマチ性疾患、自己炎症症候群、慢性感染症、炎症性腸疾患に加えて、まれに腎細胞癌、副腎癌、肝臓癌、脾臓肉腫、悪性リンパ腫、子宮肉腫などの腫瘍でも生じることが報告されている。今回、腎細胞癌の転移性腫瘍により AA 型全身性アミロイドーシスを合併した 2 症例を経験したので、診断と治療について報告する。症例 1 は、腎癌の転移性肺腫瘍によって IL-6, SAA が高値であり AA アミロイドーシスを合併していた。転移性肺腫瘍を切除することで、AA アミロイドーシスの寛解が得られた。症例 2 では、腎癌の対側腎への転移によって AA アミロイドーシスを合併していた。IL-6 が高値であり Tocilizumab 投与によって、腹部症状を改善させることが可能であった。

A. 研究目的

AA アミロイドーシスの原疾患は、リウマチ性疾患や、慢性感染症、自己免疫疾患による慢性炎症疾患が高い頻度を占めるが、まれに腫瘍が原因となることがある。腫瘍による SAA 産生の機序を病理学的に検証するとともに、SAA 産生の重要なサイトカインである IL-6 を抑制する治療法の効果について検討する。

B. 研究方法

転移性腎癌を原因とする AA アミロイドーシスの 2 例における、診断、治療とその効果、病理組織について考察する。

(倫理面への配慮)

悪性腫瘍のある患者への Tocilizumab の投与について、腫瘍が進展する可能性についての見解は不明であることを患者本人へ十分説明し、同意を得た後で使用した。

C. 研究結果

症例 1：71歳男性。9年前に右腎細胞癌(淡明細胞癌)にて右腎摘出された。7年前に左肺に孤立性

転移病変を指摘されたが、治療を拒否し民間療法を行っていた。CRPは5.0-10.0 mg/dlで推移していた。2年前に難治性下痢のため、大腸内視鏡検査を行ない直腸粘膜生検にてAAアミロイドーシスと診断された。この時、血清Cr 2.7 mg/dLであった。以降も積極的治療を希望せず、民間療法を行っていた。次第に腎機能低下が進行し、1ヶ月前に血液透析を開始した。下痢症状が持続するため、当院へ受診となった。血液検査では、CRP 10.89 mg/dL、SAA 314 µg/mL (<8.0)、IL-6 15.6 pg/ml (<4.0)と上昇していた。胸部のレントゲンとCTでは左下肺野に結節影を認め、Gaシンチでは、同部位のみに異常集積を認めた。腎癌の左肺への転移性肺腫瘍を原因とするAAアミロイドーシスと判断した。持続するCRP、SAAの上昇、難治性の下痢を改善させるためには、同腫瘍を摘除する必要があると判断し、手術にて摘出した。術後にTocilizumab 400mgを1回投与した。下痢症状は速やかに改善がみられ、以降は、血液検査でのCRP、SAA、IL-6はすべて正常範囲内で推移し、下痢の再燃は認めていない。術後60日目の直腸粘膜生検では、アミロイド沈着の減少と腺管構造の修復が確認された。

症例 2 : 69歳女性。16年前に腎細胞癌(淡明細胞癌)に対して左腎摘出した。2年前に右腎転移と肺転移を指摘され、肺腫瘍は原発性肺癌の疑いもあり切除されたが、淡明細胞癌の転移であった。右腎転移病変に対して抗癌剤による治療を行っていたが、2ヶ月前よりイレウスを繰り返すようになった。直腸粘膜生検にてAAアミロイドーシスと診断され、当科へ転科となった。血液検査では、CRP 14.65 mg/dL、SAA 493 µg/mL (<8.0)、IL-6値 62.6 pg/mL (<4.0)と上昇していた。CTでは右肺に転移腫瘍と思われる小結節影を1箇所認め、右腎の転移腫瘍は腎静脈へ浸潤していた。右腎の腫瘍切除は困難であるため、Tocilizumab 400 mgの投与を行ったところ、腹部症状は速やかに改善した。以降、1ヶ月毎にTocilizumabの投与を続けているが、下痢症状の再発と腫瘍の増大は認められていない。

症例 1 の切除した転移性肺腫瘍の病理組織では、淡明細胞癌の周囲に単核球の浸潤があり、Congo red 染色では、腫瘍周囲の血管壁や気管支隔壁にアミロイド沈着を認めた。抗 amyloid A 抗体による染色では、腫瘍細胞と単核球には染色されず、アミロイド沈着部位に一致して染色された。抗 IL-6 抗体による染色では、腫瘍細胞には染色されず、腫瘍細胞の周囲に浸潤する単核球が染色された。

D. 考察

悪性腫瘍関連 AA 全身性アミロイドーシスの発症機序として 3 つの可能性がある。①腫瘍が直接 SAA を産生する。②腫瘍細胞が pro-inflammatory サイトカインである IL-6 を産生し、肝細胞で SAA が産生される。③腫瘍によって活性化されたリンパ球、マクロファージによって IL-6 が産生され、肝細胞で SAA が産生される。今回の病理組織学的検討においては、腫瘍細胞には IL-6、SAA とも染色されず、腫瘍周囲に浸潤した単核球に IL-6 が染色されていたことから、③の機序が考えられた。

また、IL-6 が高値である場合は、Tocilizumab 投与によって全身症状の軽快を得ることができた。

E. 結論

①悪性腫瘍関連の AA 型全身性アミロイドーシスが存在する。②腫瘍細胞あるいは腫瘍反応細胞か

ら IL-6 が産生されることが AA 型全身性アミロイドーシスに深く関与している。③IL-6 を低下させることが治療法となりうる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Suga N, Miura N, Uemura Y, Nakamura T, Morita H, Banno S, Imai H: A large-sized bubbling appearance of the glomerular basement membrane in a patient with pulmonary limited AL amyloidosis and a past history of lupus nephritis. *Clin Exp Nephrol* 15 : 970-975, 2011.
- 2) 今井裕一、三浦直人 : 内科医が知っておくべき腎臓と全身臓器とのインターラクシオン。血液と腎臓 *日内会誌* 100: 2552-2558, 2011.
- 3) 菅 憲広、今井裕一 : アミロイドーシス *総合臨床* 60: 1396-1401, 2011.

2. 学会発表

- 1) 菅 憲広、今井裕一 : 全身性アミロイドーシス (アミロイド腎症) ではプラスミン- $\alpha 2$ プラスミンインヒビター複合体は高値である。第 54 回日本腎臓学会学術総会、横浜、6.15-17、2011.
- 2) 菅 憲広、今井裕一 : プラスミン- $\alpha 2$ プラスミンインヒビター複合体(PIC)値が高値を示した AL 型全身性アミロイドーシスの 1 例。第 41 回日本腎臓学会西部学術大会、徳島、9.29-30、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

AA アミロイドーシスのトシリズマブによる治療研究 6. 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 大阪大学大学院工学研究科 応用化学専攻 免疫医科学

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⁹、中里雅光¹⁰、山田俊幸¹¹、川上純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

¹金沢大学、²信州大学、³熊本大学、⁴愛知医科大学、⁵道後温泉病院、⁶山口大学、⁷東北大学、⁸新潟大学、⁹虎ノ門病院、¹⁰宮崎大学、¹¹自治医科大学、¹²長崎大学、¹³自治医科大学、¹⁴熊本整形外科病院、¹⁵自治医科大学、¹⁶大阪大学、¹⁷都立多摩総合医療センター、¹⁸高知大学、¹⁹東京女子医科大学、²⁰東大阪市立総合病院、²¹勤医協中央病院、²²香川大学、²³新潟大学、²⁴松原メイフラワー病院、²⁵東広島記念病院、²⁶国立病院機構大阪南医療センター

研究要旨 医師主導の自主臨床研究としてAA アミロイドーシス臨床研究会を発足、2008年から登録を開始し、登録者数は36名である。2010年9月末を持って登録者を締め切り、2012年9月末で観察を終了して解析にはいる。

A. 研究目的

AA アミロイドーシス臨床研究会により、関節リウマチに伴うAA アミロイドーシスに対するヒト化抗IL-6レセプター抗体(トシリズマブ、アクテムラ)を用いた、SAA産生抑制を機序とした臨床研究を推進する。アミロイド線維沈着の増加抑制、ひいては沈着減少を目指し、腎機能の低下抑制を期待する。

B. 研究方法

AA アミロイドーシス臨床研究会は、アミロイドーシス班とは個別で、班研究と切り離して活動を行う医師主導型の研究である。このため班員ばかりでなく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。予定では患者登録を50名としたが、2010年9月末にて38名にとどまった。第一主目的を組織からのアミロイド沈着減少、第二目的を腎機能改善とした。群

割り付けをOpen labelとし、トシリズマブ群と非トシリズマブ群の二群とした。前者は8mg/kgを4週毎に投与、後者はTNF- α 阻害薬も含め関節リウマチ治療に準じて行った。効果判定モニターとして、一般臨床検査に加えて腎機能(クレアチニン、クレアチニン・クリアランス、シスタチンC)、蛋白尿などを測定した。特殊検査は、胃幽門部4ヶ所を生検。3ヶ所をコンゴレッド、抗AA抗体、BF-227染色による病理解析、残り1ヶ所を組織中のAA蛋白の定量とした。治療開始時、1年後、2年後に検査を行った。

(倫理面への配慮)

患者の了解を得るため、予め各施設の倫理委員会で承認を受けている。ヘルシンキ宣言にのっとり、患者への説明、研究参加同意を得ている。

C. 研究結果

登録者数38名のうち解析者数は33名である。1年目までの結果については、調査報告会にて発表する予定である。現時点では、印象を述べるにとどめる。

登録施設	解析者数
A	8
G	4
J	4
L	1
M	2
Q	9
R	1
S	2
U	1
V	1
合計	33

<組織AAアミロイド沈着の病理解析>

胃幽門部の3カ所の組織を解析に用いることで、個々の変位差をある程度修正し得たと考えられる。特に粘膜下層までの組織片においては、評価により客観性が得られるようである。粘膜上皮には沈着は乏しい。病理観察医の主観評価と、組織面積に対する沈着部位の比による評価では、どちらかといえば後者の方が変化は大きい。これは主観評価が1から4段階によることに起因するのではないか。

いずれも治療1年間の観察では、トシリズマブ群の方が非トシリズマブ群に比べて減少傾向を示すものが多い。非トシリズマブ群では不変、もしくは増加傾向を示す症例が多くみられる。

<AAアミロイド蛋白解析>

沈着変化はより客観性が高いが、logにより変化の意義を認める方が良さそうである。結果的に、病理学的解析以上に変化が著名で両者の差は大きい。

<腎解析>

治療1年間における腎臓機能は、思ったより変化に乏しい。しかし、トシリズマブ群ではクレアチニン、クレアチニン・クリアランス、シスタシンCのいずれも不変または、軽度改善が見られる。

不変というのは、有効とも考えられる。蛋白尿の減少は、機能変化より著名である。

D. 考察

結果的に予定登録者を下回った。原因は、関節リウマチに対する近年の著しい治療向上のため、関節リウマチ患者でAAアミロイドーシス合併者が減少したことによると思われる。むしろ今後、多数の患者を要する臨床研究は困難になるため、今回の研究結果は貴重である。

E. 結論

自主研究途上なので、現時点で結果は未定である。印象として、最近の治療により、組織におけるAAアミロイドの沈着は、減少傾向を示す症例が認められている。腎機能の憎悪も程度の差はあるが、抑制傾向を示している。特に、アクテムラ群において有効性が高そうである。

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) Ebara S, J.Song S.-N., Mizuta H, Ito Y, Hasegawa K, Kamata T, Matsumura-Nishikawa T, Ogawa T, Soneda J, Yoshizaki K : Interleukin-6-producing dermoid cyst associated with multicentric Castleman's disease. *Springer, J.Int.Hematol*, in press.

2. 学会発表

- 1) Yoshizaki K: The improving mechanism by IL-6 blocking therapy with an anti-IL-6 receptor Ab, tocilizumab, for rheumatoid arthritis. 第13回 国際TNF学会、淡路島、日本、5.15-18、2011.
- 2) Yoshizaki K: The improving mechanism by IL-6 blocking therapy with an anti-IL-6 receptor anti-body, tocilizumab, for rheumatoid arthritis. FOCIS2011, Washington, USA, 6.23-28, 2011.
- 3) Yoshizaki K: Role of Interleukin 6 in induction of acute phase proteins in chronic inflammatory disease. 9th Joint Meeting of the ICS/ISICR,

Firenze, Italy, 10.9-12, 2011.

4) Yoshizaki K: Anti-Inflammatory Drug Targeting Cytokine and Chemokine. CMBF2011, Beijing, China, 11.7-10, 2011.

5) Yoshizaki K: Efficacy of an Anti-IL-6 Receptor Antibody (Tocilizumab) against Chronic Inflammatory Disease, RA, JIA, IBD, and AA amyloidosis. Bit's 3rd International Congress of Antibody, Beijing, China, 3.24-27, 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

アミロイドーシス特有の病理像を認識するプローブの探索

研究分担者 工藤 幸司 東北大学 未来医工学治療開発センター

共同研究者 福田絵美子¹⁾、小熊幸恵¹⁾、岡村信行^{1,2)}、古川勝敏³⁾、荒井啓行³⁾、星井嘉信⁴⁾、宇田裕史⁵⁾、佐伯修⁵⁾、奥田恭章⁶⁾、中村正⁷⁾、坂井勇仁⁸⁾、和田庸子⁸⁾、中野正明⁸⁾、佐藤弘恵⁹⁾、小関由美¹⁰⁾、田村裕昭¹¹⁾、神谷百合香¹²⁾、寺井千尋¹²⁾、亀田智宏¹³⁾、谷口義典¹⁴⁾、公文義雄¹⁴⁾、松下正人¹⁵⁾、江原重幸¹⁶⁾、榑崎雅司¹⁷⁾、岩崎由恵¹⁸⁾、川上純¹⁹⁾、吉崎和幸²⁰⁾、安東由喜雄²¹⁾

所 属 東北大学未来医工学治療開発センター¹⁾、東北大学医学系研究科機能薬理学分野²⁾、東北大学加齢医学研究所³⁾、山口大学医学系研究科情報解析医学系学域病理形態分野 (病理学第一講座)⁴⁾、堺温心会病院内科⁵⁾、道後温泉病院リウマチセンター内科⁶⁾、熊本リウマチセンターリウマチ膠原病内科⁷⁾、新潟大学大学院医歯学総合研究科内部環境医学講座 (第2内科)⁸⁾、新潟県立リウマチセンター⁹⁾、東京女子医大付属膠原病リウマチ痛風センター¹⁰⁾、勤医協中央病院内科 (リウマチ・膠原病)¹¹⁾、自治医科大学附属さいたま医療センターアレルギーリウマチ科¹²⁾、香川大学医学部内分泌代謝・血液・免疫・呼吸器内科¹³⁾、高知大学医学部内分泌代謝・腎臓内科¹⁴⁾、大阪南医療センター¹⁵⁾、神戸徳洲会病院¹⁶⁾、大阪大学免疫アレルギー内科¹⁷⁾、八尾徳洲会総合病院¹⁸⁾、長崎大学病院第一内科¹⁹⁾、大阪大学先端科学イノベーションセンター²⁰⁾、熊本大学生命科学研究部 病態情報解析学分野²¹⁾

研究要旨 アミロイドーシスにおける病理像としてのアミロイドに高い親和性を示すBF-227を用いて、アミロイドーシス治療薬として注目を浴びているトシリズマブの有用性を検証した。胃幽門輪標本におけるBF-227染色の結果、特にトシリズマブ治療1年後において有意なBF-227染色性の低下がみられ、その効果は治療前にスコアの高かった症例において顕著であった。

A. 研究目的

アミロイドーシスという難病に苦しむ患者様により優れた診断法 (プローブを用いたインビボ画像診断) を提供することを最終目的として、これまでにヒトアミロイドーシス標本および動物モデルにおけるアミロイド蛋白と、分担研究者らによって開発されたアミロイドリガンドBF-227との結合性を検討し、いずれの標本および動物モデルにおいても高い結合性を示すことを確認してきた。

一方、近年アミロイドーシス治療薬として生物学的製剤が注目されてきており、その代表的な製剤がトシリズマブ (IL-6の抗体) (Okuda Y and Takasugi K: Arthritis & Rheumatism.54. 2997- 3000. 2006) である。本年度はトシリズマブのアミロイドーシスにおける有用性を検証するために「AAアミロイドーシス臨床研究会」会員よりお送りいただいたアミロイドーシス患者様の消化管生検標本のBF-227染色を実施したので報告する。

B. 研究方法

「AA アミロイドーシス臨床研究会」会員よりお送りいただいたアミロイドーシス患者様の消化管生検（胃幽門輪の0時、3時、9時）標本のBF-227染色を実施した。2011年12月28日までに14機関から延べ106標本のAAアミロイドーシス患者様消化管生検標本をお送りいただいた（表1）。

お送りいただいた標本は以下の手順でBF-227染色した。

1. 標本

各施設より送付された、AAアミロイドーシスを合併した関節リウマチと診断された症例の生検部位3ヶ所（胃幽門輪：0、3、9時）をサンプル毎にパラフィン包埋した未染色プレパラートを使用した。

2. 脱パラフィン処理

パラフィン切片は、100% xylene 10分間×2回、100% ethanol 5分間×2回、95% ethanol 5分間、90% ethanol 5分間、流水洗浄10分間の順で脱パラフィン化した。

3. 100 μM BF-227 溶液の調製

BF-227を100%エタノールで200 μMの濃度に溶解後、純水で100 μMにした。

4. BF-227による染色

脱パラフィン処理をした未染色プレパラート上の標本をDAKOPENで取り囲み、100 μM BF-227溶液を滴下し10分間反応させた後、水道水で5回洗い反応を止めた。蛍光顕微鏡（LEICA MZ 16 FA 及び ECLIPSE 80i, Nikon）で観察し、デジタルカメラ（LEICA DFC350 FX 及び DXM 1200F, Nikon）で撮影をした。観察に用いた蛍光用のフィルターはCFP、GFP1（LEICA MZ 16 FA）及びV-2A、BV-2A（ECLIPSE 80i, Nikon）、倍率は8、40、100、200倍とした。染色前の標本については倍率8、40倍で撮影した。

それぞれの部位のアミロイド沈着量を下記の基準でスコア化した（スコアの合計は最大：3+3+3=9）。

スコア 0：アミロイド沈着なし、

1：染色像が一部限局、軽度のびまん

性染色像が認められる

2：染色像はあまり明瞭でないが広範囲、または明瞭だがあまり範囲の広がらないもの、

3：染色像が明瞭かつ広範囲、

の4段階で評価した。

（倫理面への配慮）

アミロイドーシス患者様標本を使用する場合、ヘルシンキ宣言を基準として倫理面に配慮し、標本提供許である各施設倫理委員会の承認を得た上で使用する。

C. 研究結果

トシリズマブの治療前（17症例）および治療後（1年後：15症例、2年後：15症例）におけるBF-227染色結果を表2および図1に示した。トシリズマブ治療によりBF-227染色スコアが減少する傾向がみられたが、トシリズマブ治療前後の症例が対応していなかったため、症例を対応させて以下の解析を行った。

トシリズマブ治療前および1年後の症例を対応させたBF-227染色結果を表3および図2に、また治療前後の統計解析結果を表4に示した。

その結果、トシリズマブ治療前に比較して治療後に統計学的に有意なBF-227染色スコアの減少が認められた（ $P=0.01$ ）。

同様にトシリズマブ治療前および2年後の症例を対応させたBF-227染色結果を表5および図3に、また治療前後の統計解析結果を表6に示した。

その結果、トシリズマブ治療前に比較して治療後に統計的に有意なBF-227染色スコアの減少は認められなかったが（ $P=0.01$ ）、その傾向がみられた。

治療前のスコアが5以上の症例のみを対象にしてみると投与1年後には統計学的に有意なBF-227染色スコアの減少が認められた（表7-10、図4、1年後： $P=0.004$ 、2年後： $P=0.01$ ）。以上よりトシリズマブの効果は治療前にスコアの高かった症例においてより顕著であった。

一方、トシリズマブ以外を処方された症例では治療前後においてBF-227染色スコアに変化は認め

られなかった (表11、図5)。

D. 考察

アミロイドーシスにおける病理像としてのアミロイドに高い親和性を示す BF-227 を用いて、アミロイドーシス治療薬として注目を浴びているトシリズマブの有用性を検証した。胃幽門輪標本における BF-227 染色の結果、特にトシリズマブ治療 1 年後において有意な BF-227 染色性の低下がみられ、その効果は治療前にスコアの高かった症例において顕著であった。

E. 結論

アミロイドーシス患者様における BF-227 染色の結果、トシリズマブは治療 1 年後において有意な BF-227 染色性の低下がみられ、その効果は治療前にスコアの高かった症例において顕著であった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Furukawa K, Ikeda S, Okamura N, Tashiro M, Tomita N, Furumoto S, Iwata R, Yanai K, Kudo Y, Arai H: Cardiac positron-emission tomography images with an amyloid-specific tracer in familial transthyretin-related systemic amyloidosis. *Circulation* 125:556-557, 2012.
- 2) Kaneta T, Okamura N, Minoshima S, Furukawa K, Tashiro M, Furumoto S, Iwata R, Fukuda H, Takahashi S, Yanai K, Kudo Y, Arai H: A modified method of 3D-SSP analysis for amyloid PET imaging using [(11)C]BF-227. *Ann Nucl Med* 25:732-739, 2011.
- 3) Fodero-Tavoletti MT, Okamura N, Furumoto S, Mulligan RS, Connor AR, McLean CA, Cao D, Rigopoulos A, Cartwright GA, O'Keefe G, Gong S, Adlard PA, Barnham KJ, Rowe CC, Masters CL, Kudo Y, Cappai R, Yanai K, Villemagne VL: 18F-THK523: a novel in vivo tau imaging ligand for Alzheimer's disease. *Brain* 134:1089-1100, 2011.
- 4) Okamura N, Mori M, Furumoto S, Yoshikawa T,

Harada R, Ito S, Fujikawa Y, Arai H, Yanai K, Kudo Y: In vivo detection of amyloid plaques in the mouse brain using the near-infrared fluorescence probe THK-265. *J Alzheimer's Dis* 23:37-48, 2011.

- 5) 岡村信行、古本祥三、谷内一彦、工藤幸司：新しい PET 製剤の開発。アミロイド・タウイメージングプローブ開発の現状。 *インナービジョン* 26(1):50-53, 2011.
- 6) 荒井啓行、工藤幸司、古川勝敏、富田尚希：MCI の概念と preclinical AD の提唱。 *Cognition and Dementia* 10:8-12, 2011.
- 7) 工藤幸司、荒井啓行：認知症の PET・アミロイドイメージング。 *Mebio* 28:96-103, 2010.
- 8) 岡村信行、谷内一彦、工藤幸司：アルツハイマー病における脳アミロイドの画像化。 *Monthly Book Medical Rehabilitation* 132:131-138, 2011.
- 9) 岡村信行、古本祥三、原田龍一、工藤幸司：キノリン誘導体による脳内タウ蛋白のイメージング。 *PET ジャーナル* 15:25-27, 2011.
- 10) 工藤幸司：アルツハイマー病の新しい概念。 *BIOCLINICA* 26:28-32, 2011.

2. 学会発表

- 1) Okamura N, Furumoto S, Harada R, Araki H, Yanai K, Kudo Y: Near-Infrared Fluorescence Probe X50 for In Vivo Detection of Amyloid Plaques in the Brain. 国際アルツハイマー病学会 2011 (Alzheimer's Imaging Consortium), パリ, 7.16-21, 2011.
- 2) Furukawa K, Okamura N, Tashiro M, Furumoto S, Tomita N, Yanai K, Kudo Y, Arai H: PET Imaging With BF-227 in Dementia With Lewy Bodies. 国際アルツハイマー病学会 2011 (Alzheimer's Imaging Consortium), パリ, 7.16-21, 2011.
- 3) Okamura N, Furumoto S, Harada R, Furukawa K, Araki H, Yanai K, Kudo Y: Phenylquinoline Derivatives for In Vivo Imaging of Tau Pathology in Alzheimer's Disease. 国際アルツハイマー病学会 2011 (Alzheimer's Imaging Consortium), パリ, 7.16-21, 2011.
- 4) Tomita N, Furukawa K, Okamura N, Tashiro M, Furumoto S, Iwata R, Yanai K, Kudo Y, Arai H: Characteristics of the Longitudinal Cognitive

Profile and Accumulation of Amyloid-Beta Protein in Alzheimer's Disease Patients With or Without Diabetes Mellitus. 国際アルツハイマー病学会 2011 (Alzheimer's Imaging Consortium) , パリ, 7.16-21, 2011.

5) 岡村信行、古本祥三、原田龍一、多胡哲郎、岩田錬、谷内一彦、工藤幸司：キノリン誘導体による脳内タウ蛋白の生体イメージング．第6回日本分子イメージング学会学術集会シンポジウム(1) 新しい分子標的と分子プローブ創製、神戸、5.26、2011.

6) 原田龍一、岡村信行、古本祥三、吉川雄朗、荒井啓行、工藤幸司、谷内一彦：アミロイド・タウイメージングプローブの *in vivo* 結合性の比較. 第34回日本神経科学大会-こころの脳科学-、横浜、9.14-17、2011.

7) 工藤幸司：アルツハイマー病におけるタウイメージング．第84回日本生化学会大会、京都、9-21、2011.

8) 富田尚希、古川勝敏、岡村信行、田代学、古本祥三、岩田蓮、谷内一彦、工藤幸司、荒井啓行：糖尿病を合併したアルツハイマー病患者における BF-227PET 画像の特徴についての検討. 第30回日本認知症学会学術集会、東京、11.11-13、2011.

9) 古川勝敏、岡村信行、田代学、工藤幸司、荒井啓行：BF-227 によるレビー小体型認知症の PET イメージング. 第30回日本認知症学会学術集会、東京、11.11-13、2011.

10) 岡村信行、古川勝敏、田代学、原田龍一、古本祥三、荒井啓行、工藤幸司、谷内一彦： α シヌクレイノパチーの画像バイオマーカーとしての [11C]BF-227PET の検討. 日本臨床薬理学会学術集会、浜松、12.1、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

表1.AAアミロイドーシス患者様の消化管生検
標本をお送りいただいた機関および先生方

平成23年12月28日 まで

<ul style="list-style-type: none"> • 道後温泉病院 奥田先生 27 • 自治医大 寺井先生 18 • 勤医協中央病院 田村先生 27 • 東京女子医大 小関先生 7 • 大阪大学 吉崎、櫛崎先生 8 • 神戸徳洲会 江原先生 4 • 新潟大学 坂井、和田先生 1 • 新潟リウマチセンター 佐藤先生 3 	<ul style="list-style-type: none"> • 堺温心会 宇田、佐伯先生 2 • 熊本リウマチセンター 中村先生 1 • 高知大学 谷口、公文先生 4 • 香川大学 亀田先生 2 • 大阪南医療センター 松下先生 1 • 長崎大学病院 川上先生 1 <p style="text-align: center;">計106 標本</p>
---	--

表2.アミロイドーシス患者様におけるトシリズマブ治療前と治療1,2年後の比較 (BF-227 染色による評価)

		スコアの和		
		0	1	2(年)
1	Dohgo 1	6	5	3
2	Dohgo 9	3	1	2
3	Kin-ikyoku A-1	4	4	3
4	Kin-ikyoku A-2	5	4	3
5	Kin-ikyoku A-3	3	3	4
6	Kin-ikyoku A-7	5	3	4
7	Jichi-ida G-2	2	3	3
8	Jichi-ida G-6	3	3	3
9	Jichi-ida G-7	8	3	3
10	Jichi-ida G-8	5	3	3
11	Tokyo-jyoshi-ida J-1	2	—	3
12	Tokyo-jyoshi-ida J-3	1	—	4
13	Kobe-tokusyukai M-1	3	4	2
14	Osaka Univ. L-1	8	4	3
15	Kochi Univ S-1	3	2	—
16	Kochi Univ S-2	6	3	—
17	Taoooooki	4	3	5
	N	17	15	15
	mean±S.D.	4.18±2.01	3.20±0.94	3.20±0.77

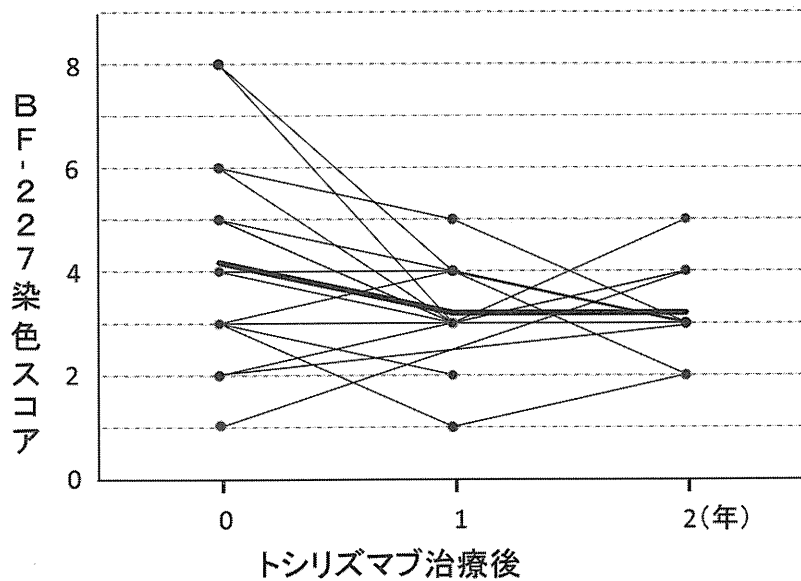


図1. アミロイドーシス患者様におけるトシリズマブ治療前と治療1,2年後の比較 (BF-227 染色による評価)

太線 : Average Trend Line

表 3. アミロイドーシス患者様におけるトシリズマブ治療前と治療1年後の比較 (BF-227 染色による評価)

		スコアの和	
		0	1(年)
1	Dohgo 1	6	5
2	Dohgo 9	3	1
3	Kin-ikyoku A-1	4	4
4	Kin-ikyoku A-2	5	4
5	Kin-ikyoku A-3	3	3
6	Kin-ikyoku A-7	5	3
7	Jichi-idai G-2	2	3
8	Jichi-ida G-6	3	3
9	Jichi-ida G-7	8	3
10	Jichi-ida G-8	5	3
11	Kobe-tokusyukai M-1	3	4
12	Osaka Univ. L-1	8	4
13	Kochi Univ S-1	3	2
14	Kochi Univ S-2	6	3
15	Taoooooki	4	3
	N	15	15
	mean±S.D.	4.53±1.85	3.20±0.94

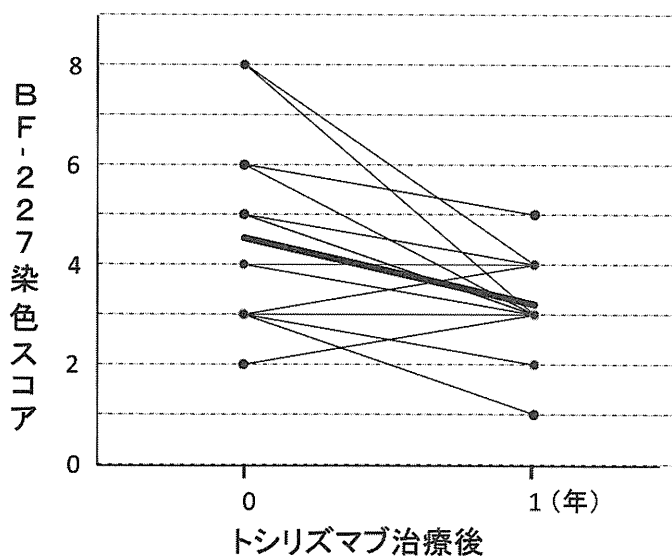


図 2. アミロイドーシス患者様におけるトシリズマブ治療前と治療1年後の比較 (BF-227 染色による評価)

太線 : Average Trend Line

表 4. トシリズマブ治療前と治療1年後の比較

	スコア変化量平均	標準偏差	Paired t-test P 値
トシリズマブ投与群	1.33	1.72	0.01**

表 5. アミロイドーシス患者様におけるトシリズマブ治療前と治療 2 年後の比較 (BF-227 染色による評価)

		スコアの和	
		0	2(年)
1	Dohgo 1	6	3
2	Dohgo 9	3	2
3	Kin-ikyou A-1	4	3
4	Kin-ikyou A-2	5	3
5	Kin-ikyou A-3	3	4
6	Kin-ikyou A-7	5	4
7	Jichi-idai G-2	2	3
8	Jichi-ida G-6	3	3
9	Jichi-ida G-7	8	3
10	Jichi-ida G-8	5	3
11	Tokyo-jyoshi-idai J-1	2	3
12	Tokyo-jyoshi-idai J-3	1	4
13	Kobe-tokusyukai M-1	3	2
14	Osaka Univ. L-1	8	3
17	Taooooooki	4	5
	N	15	15
	mean±S.D.	4.13±2.07	3.20±0.77

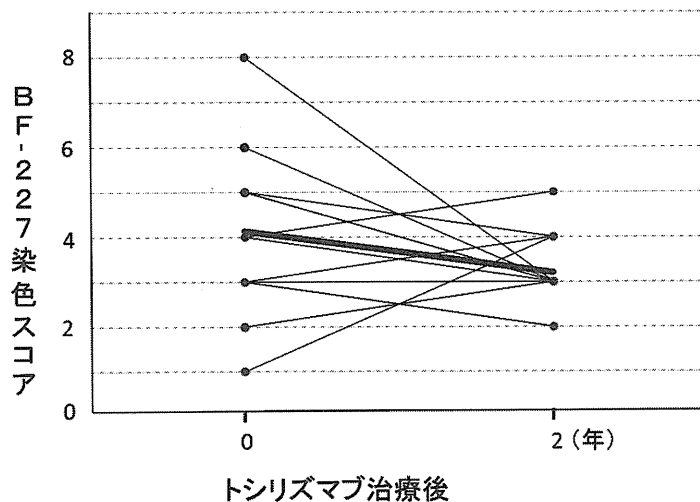


図 3. アミロイドーシス患者様におけるトシリズマブ治療前と治療 2 年後の比較 (BF-227 染色による評価)
太線 : Average Trend Line

表 6.トシリズマブ治療前と治療 2 年後の比較

	Paired t-test		
	スコア変化量平均	標準偏差	P 値
トシリズマブ投与群	0.94	2.22	0.10

表 7. アミロイドーシス患者様におけるトシリズマブ治療前と治療 1, 2 年後の比較 (BF-227 染色による評価)

(治療前のスコアが 5 以上の患者様のみ)

		スコアの和		
		0	1	2(年)
1	Dohgo 1	6	5	3
2	Kin-ikyoku A-2	5	4	3
3	Kin-ikyoku A-7	5	3	4
4	Jichi-idai G-7	8	3	3
5	Jichi-ida G-8	5	3	3
6	Osaka Univ. L-1	8	4	3
7	Kochi Univ S-2	6	3	—
	N	7	7	6
	mean±S.D.	6.14±1.35	3.57±0.79	3.17±0.41

表 8. アミロイドーシス患者様におけるトシリズマブ治療前と治療 1, 2 年後の比較 (BF-227 染色による評価)

(治療前のスコアが 5 以上の患者様のみ)

		スコアの和	
		0	2(年)
	N	6	6
	mean±S.D.	6.17±1.47	3.17±0.41

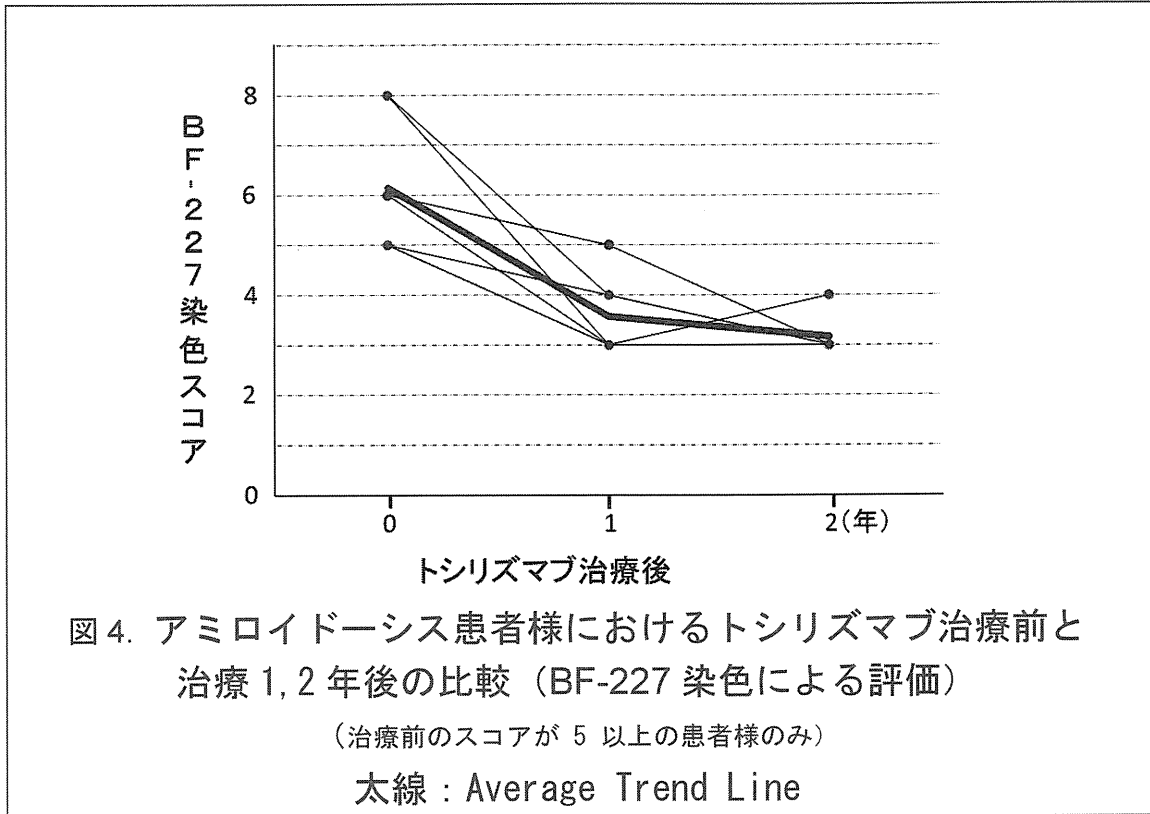


表 9. BF-227 染色によるトシリズマブ治療前と治療 1 年後の比較 (治療前のスコアが 5 以上の患者様のみ)

	スコア変化量平均	標準偏差	Paired t-test P 値
トシリズマブ投与群	2.57	1.52	0.004**

表 10. BF-227 染色によるトシリズマブ治療前と治療 2 年後の比較 (治療前のスコアが 5 以上の患者様のみ)

	スコア変化量平均	標準偏差	Paired t-test P 値
トシリズマブ投与群	3.00	1.67	0.01**

表 11. アミロイドーシス患者様におけるトシリズマブ以外の治療薬の
治療前と治療 1, 2 年後の比較 (BF-227 染色による評価)

		Sum of Score		
		0	1	2(years)
1	Kin-ikyuu A6	5	3	4
2	Kin-ikyuu A8	1	3	3
3	Jichi-idai G3	3	3	3
4	Jichi-idai G4	2	3	—
5	Tokyo-jyoshi-idai J-2	2	2	—
6	Dohgo 3	2	2	4
7	Dohgo 4	3	3	3
8	Dohgo 5	5	4	3
9	Dohgo 7	5	4	3
	N	9	9	7
	mean±SD	3.11±1.54	3.00±0.71	3.29±0.49

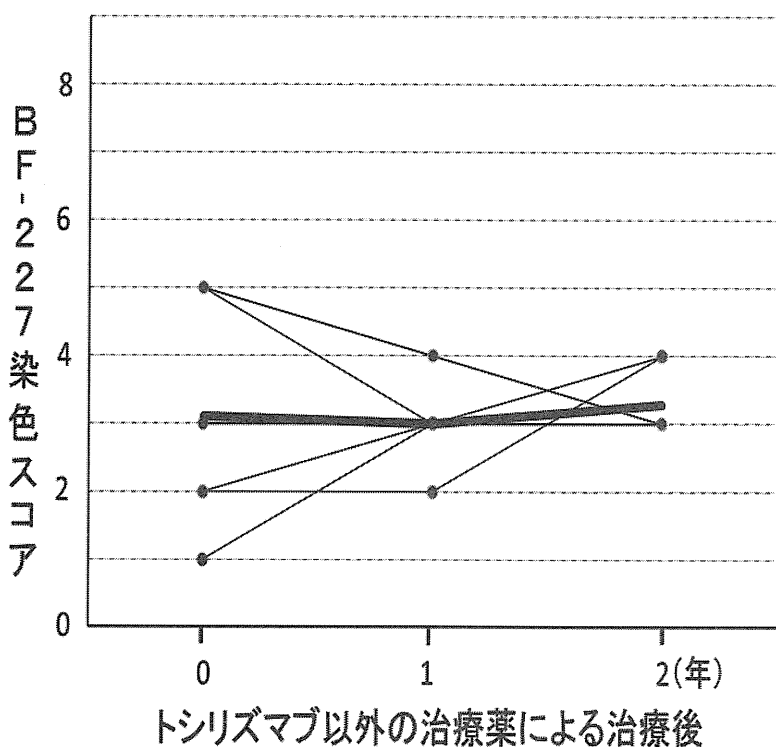
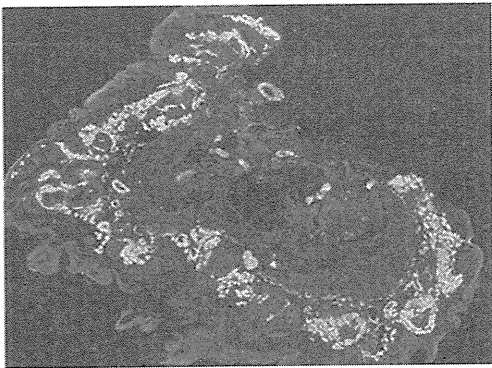
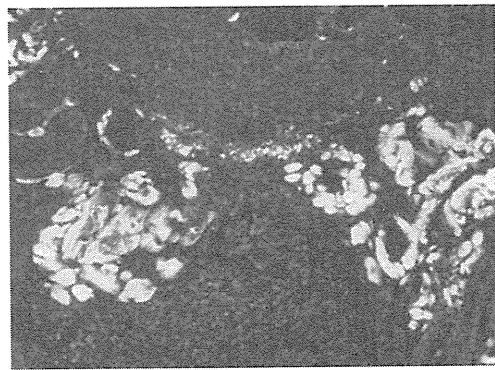


図 5. アミロイドーシス患者様におけるトシリズマブ以外の治療薬の
治療前と治療 1, 2 年後の比較 (BF-227 染色による評価)

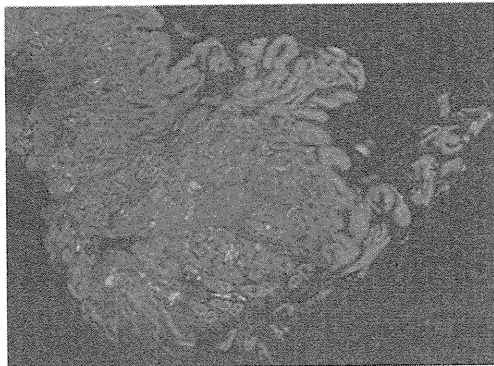
太線 : Average Trend Line



トシリズマブ治療前 ×40



トシリズマブ治療前 ×200



トシリズマブ治療1年後 ×40



トシリズマブ治療1年後 ×200

自治医大 G7

表 11. アミロイドーシス患者様におけるトシリズマブ治療前と治療1年後の比較（著効例、BF-227 染色による評価）