

群：194.3 (74.8 - 966.1)%、TNF 群：84.6(17.4 - 480.9) %、TCZ 群：14.0(1.7 - 69.3) %であった。non-Bio 群は有意の増加 (p=0.0469)、TNF 群は有意差を認めず (p=0.6875)、TCZ 群は有意の減少を示した (p=0.0078) (図 7)。

4. 各製剤投与中の SAA(μg/ml) (中央値、最小-最大) は、non-Bio 群: 58.1(5 - 298)、TNF 群: 20.3(5 - 445.9)、TCZ 群 3.0(0.8 - 8.8) であった (p=0.001)。

D. 考察

今回、当院での検討において 70 検体中 69 検体 (98.6%) で沈着量が多く感度の高い十二指腸を用い、AA 蛋白定量生検を行い、薬剤別の治療効果を長期観察後に比較を行った。昨年、一昨年と組織学的検討を除いた TNF と TCZ の AA アミロイドーシスに対する治療効果を Kaplan-Meier 法による治療継続率、Cox 比例ハザードモデル、SAA 値の推移、eGFR の推移などで比較を行ったがすべての指標で TCZ が TNF に対して有意に優れていた。今回、組織学的に客観的で最先端の手法である AA 定量生検にて評価を行ったが、AA 蛋白の減少症例、沈着量の減少率の値から、やはり、臨床効果と同様に組織学的改善効果も TCZ がもっとも優れているという結果が得られた。現在、前駆物質 SAA の抑制効果のもっとも高いこの製剤が最も AA アミロイドーシスに対して有効な薬剤であることが証明されたと考えられる。

E. 結論

3 群で TCZ 群はもっとも SAA 抑制効果が高く、AA 蛋白に対する優れた turnover 効果を認めた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Y Okuda, M Ohnishi, K Matoba, K Jouyama, A Yamada, N Sawada, S Mokuda, Y Murata, K Takasugi. Comparison of the clinical utility of tocilizumab and anti-TNF therapy in AA amyloidosis complicating rheumatic diseases. Mod Rheumatol. 24:137-143, 2014

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、村田洋介、澤田直哉、茂久田翔、高杉潔: リウマチ性疾患に合併する反応性 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 - 第二報. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 東京 4 月 18 日, 2013
- 2) 奥田恭章: AA アミロイドーシスの臨床- 病態及び診断と治療の進歩. 第 1 回日本アミロイドーシス研究会, 東京, 8 月 30 日, 2013

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. 消化管生検沈着量比較

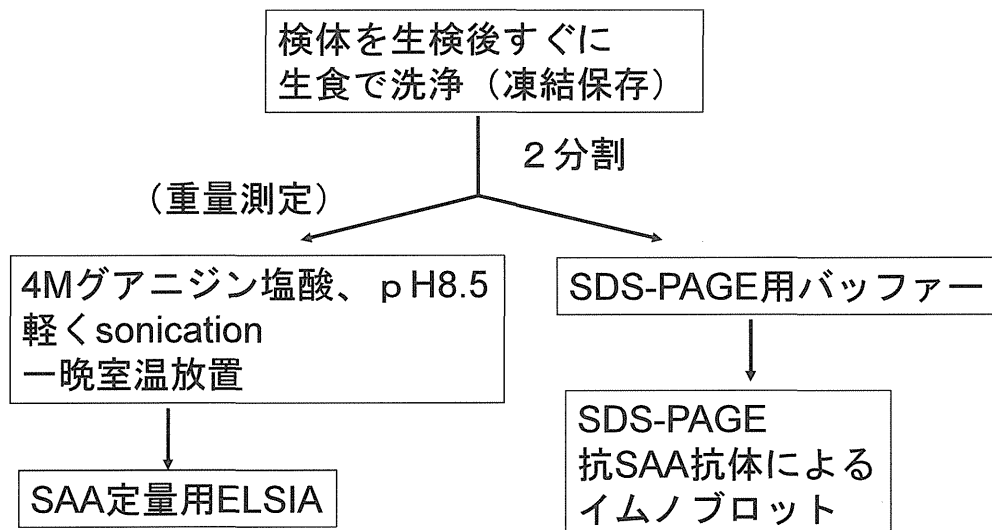
- 全70検体中69検体は十二指腸の沈着量のほうが高い（98.6%）（道後温泉病院）。
- しかし、3カ所とも非正規分布ながら、有意の相関を認める。

ノンパラメトリック: Spearmanの順位相関係数(ρ)

変数	vs. 変数	Spearmanの順位相関係数(ρ)	p値(Prob> ρ)	-0.8	-0.6	-0.4	-0.2	0	0.2	0.4	0.6	0.8
bulb定量	2nd定量	0.7447	<.0001*									
ant 定量	2nd定量	0.7035	<.0001*									
ant 定量	bulb定量	0.5907	<.0001*									

図2. 測定方法

生検：（胃前庭部）・十二指腸球部または同第2部



ELISA 法にてAA 蛋白組織沈着量 (ng/mg of tissue、正常値10 以下) の推移を検討した。なお検体は、SDS-PAGE抗SAA抗体によるイムノブロットにてAA蛋白であることを確認した。

図3. 初回評価時の各群の定量値（中央値）
（ng/mg of tissue、正常値10以下）

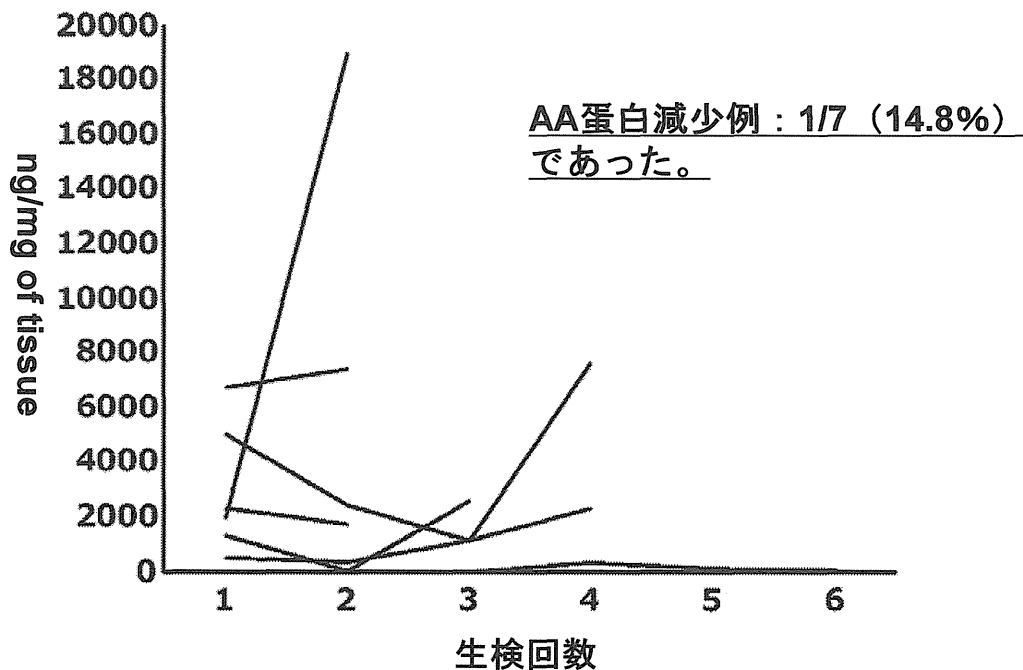
non-Bio群(7): 1997

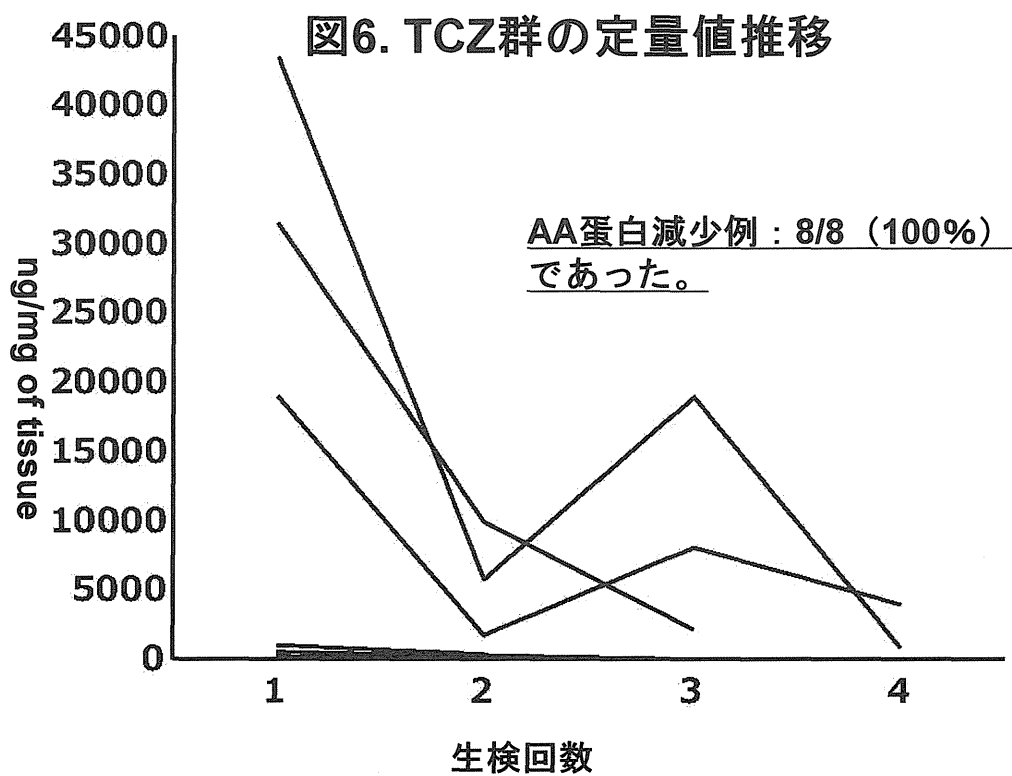
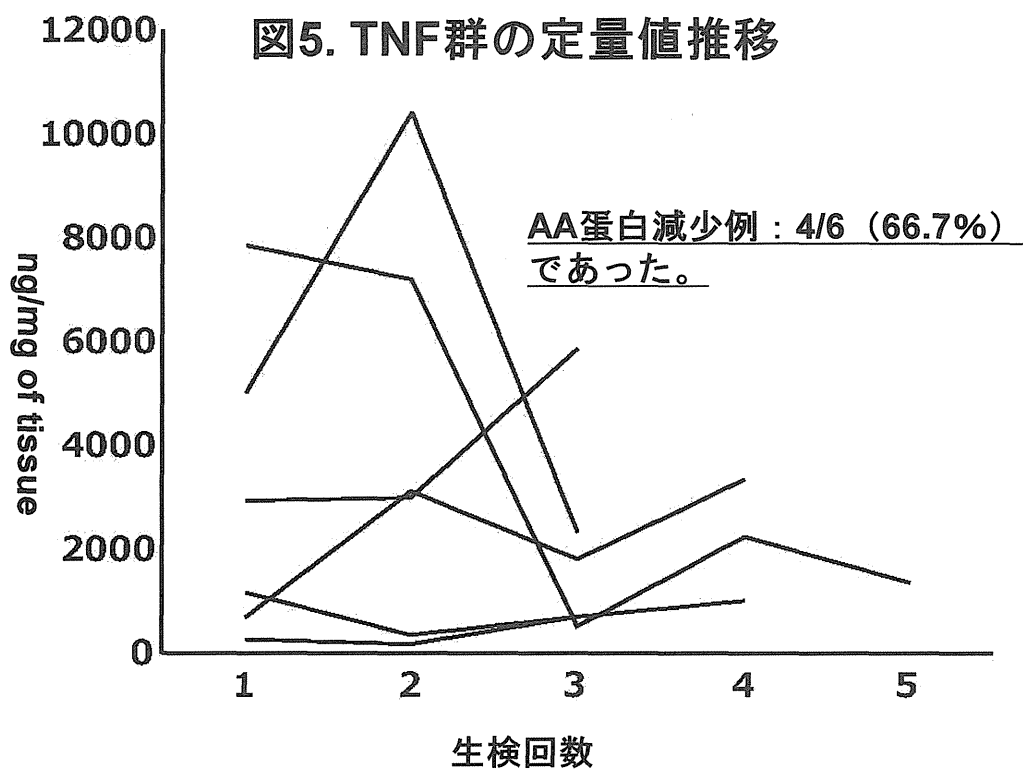
TNF群(6) : 2057

TCZ群(8) : 1722

初回評価時の各群の定量値は、non-Bio群、TNF群、TCZ群で有意差を認めなかった。(p = 0.9546, Kruskal-Wallis検定)。

図4. Non-Bio群の定量値推移





**図7. 初回を100%とした最終評価沈着量(%)
(中央値、最小 - 最大)**

● non-Bio 群(7) : 194.3 % (74.8 - 966.1)

● TNF 群(6) : 84.6% (17.4 - 480.9)

● TCZ 群(8) : 14.0% (1.7 - 69.3)

non-Bio 群は有意の増加($p = 0.0469$)、TNF 群は有意差を認めず ($p = 0.6875$)、TCZ 群は有意の減少を示した($p = 0.0078$)。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（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 分担研究報告書

腎機能低下のAAア症リウマチ患者において、トシリズマブはMTX等の経口薬剤よりも透析導入を遅らせる

研究分担者 佐伯 修、東大阪市立総合病院 内科

共同研究者 原田 環、松本 歩、水元 綾、高間俊朗、宇田裕史

東大阪市立総合病院 内科

研究要旨 腎機能の悪化が認められるAAアミロイドーシス（ア症）リウマチ患者では、生物学的製剤トシリズマブで治療することにより、従来の経口薬に比し、腎機能悪化の進行が防ぐことが出来、透析導入までの期間が延長される。

A. 研究目的

腎機能悪化の認められるAAア症リウマチ患者において、従来の報告では治療の有無に拘わらず腎機能が悪化することが一般に知られている。生物学的製剤トシリズマブを用いる事により、腎機能悪化が改善されるか従来の経口薬との比較検討を行った。

B. 研究方法

腎機能悪化が認められ、且つ高い疾患活動性を有するAAア症リウマチ患者（ $Cr > 2$ ）を対象とし、従来のMTXとプレドニンを投与した、経口薬投与群とトシリズマブ群において臨床症状、炎症反応、腎機能悪化などに与える影響を比較した。

（倫理面への配慮）

臨床研究参加に同意を得て行った。またア症診断前に同意を得て胃生検を行った。

C. 研究結果

経口薬投与群とトシリズマブ群における、臨床試験開始時における、リウマチの活動性や腎機能の評価を表1に示しているが、両方で統計学的に有意差はなかった。経口薬投与群とトシリズマブ群双方において、DASなどの臨床症状およびリウ

マチの活動性の改善が速やかに認められた（表2）。又炎症性反応については、CRPの低下は両者に見られたが、しかしSAAの著名な低下はトシリズマブ群においてのみ得られた。腎機能悪化の進行については、図1に典型的症例が示されているように、経口薬投与群ではそれまでと同じで、治療効果がほとんど認められなかった。その結果、ほとんどの患者で3年以内に人工透析に移行した。この結果は従来の我々の報告等と一致している。一方トシリズマブ投与群では腎機能悪化のカーブの著名な改善が認められ、3年以上透析に移行しなくてすんでいる。

腎機能悪化の認められる、活動性の高いア症リウマチ患者において、経口薬とトシリズマブ双方において臨床症状の改善は同じように認められるが、腎機能悪化についてはトシリズマブの方に改善効果が認められることが示唆された。

D. 考察

トシリズマブは経口薬に比し、血中のSAAレベルを下げることにより腎機能悪化を防ぐ高価が認められることが示唆された。

E. 結論

腎機能の低下が認められるア症アミロイドーシス患者ではトシリズマブの投与が勧められる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Uda H, Saiki O: Appearance of non-rheumatoid arthralgia after tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatology 42:247-248, 2013.

2. 学会発表

1) Saiki O, Uda H et al: Tocilizumab survives introducing hemodialysis longer than oral medicines

in patients with rheumatoid arthritis. ACR meeting, San Diego, USA, Oct 26-30, 2013.

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

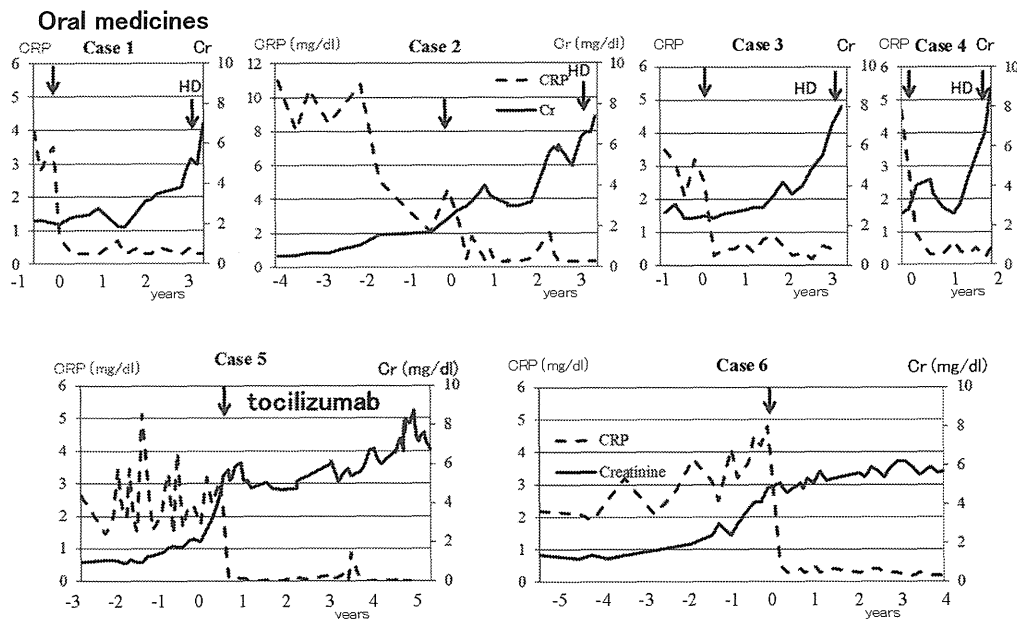
2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Figure 1. Typical clinical courses of group 1 and 2 patients



Typical clinical courses of group 1 (case 1-4) and 2 (case 5, 6) patients were shown after treated by oral medicines and tocilizumab .

Table 1. Baseline features of amyloidosis patients

	Oral medicines*		Tocilizumab	
	Group 1(n=11)		Group 2 (n=3)	
Male/Female	3 / 8		1 / 2	
Age (amyloid diag)	62 (47~68)		61 (55~64)	
RA duration (year)	13.3		15.2	
Stage (I/II/III/IV)	0 / 1 / 4 / 6		0 / 0 / 1 / 2	
Class (I/II/III/IV)	0 / 7 / 4 / 0		0 / 2 / 1 / 0	
Serum BUN (mg/dl)	38.5		43.1	
creatinine (mg/dl)	3.1		3.3	
CRP (mg/dl)	3.2		3.5	
DAS28	5.3		5.4	

Clinical characteristics of patients at diagnosis of amyloidosis were summarized. *Oral medicines (MTX and predonine)

Table 2. Clinical features of patient before and after treatment

	Oral medicines		tocilizumab	
	Group 1(n=11)		Group 2 (n=3)	
	entry	3y later	entry	3y later
Hemodialysis	10 / 11 (m=2.5y)		0 / 3	
Creatinine (mg/dl)	3.1	*7.6	3.3	4.8
BUN (mg/dl)	32.5	*81.4	35.1	50.6
CRP (mg/dl)	3.2	0.28	3.5	0.07
SAA (μ g/ml)	102	32.2	117	7.4
DAS28	5.1	2.3	5.4	2.0

After the patients were treated by oral medicines or tocilizumab, clinical features were compared. *data at the beginning of HD.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（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 分担研究報告書

関節リウマチ合併 AA アミロイドーシスの診療実態： 周知と後方支援

研究協力者 中村 正 くまもと森都総合病院 リウマチ膠原病内科

共同研究者 右田清志¹、太良史郎²、高岡宏和²、藤本哲広²、下村泰三²、鈴島 仁²、
庄野昌博³¹ 国立病院機構長崎医療センター リウマチ科、² くまもと森都総合病院、³ 熊本弓削病院

研究要旨 AA アミロイドーシスの基礎疾患としての関節リウマチ(RA)は、近年、診断基準が改訂され治療の実践にパラダイムシフトが生じた。このような RA 診療における大変革が AA アミロイドーシスの実臨床にどのような影響を与えているのかは明らかではない。そこで本研究では、当施設における RA 合併 AA アミロイドーシス症例の診療実態を分析した。観察時点の直近 18 ヶ月以内に治療開始した新規群 7 例とそれ以前から加療している継続群 8 例を比較すると、新規群では RA 罹病期間と AA アミロイドーシスの診断からの期間が短く(それぞれ、 $P=0.025$ 、 $P=0.006$)、より遠隔地から($P=0.016$)、時間をかけて($P=0.023$ 通院していた。すべての症例は、日本人 RA における AA アミロイドーシス合併の遺伝的危険因子である SAA1.3 アリルを有し、両群ともに治療薬として生物学的製剤が約 90%の症例で使用され、新規群ではトシリズマブが多用されていた。AA アミロイドーシスの治療効果指標としての炎症指標(C-反応性蛋白および血沈値)や蛋白尿の改善は、新規群での実測値がより不良であったことから、時間をかけながら AA アミロイドーシスは改善してゆくと予想された。以上より、RA 医療における早期診断と早期治療の実践は、AA アミロイドーシス診療における診断と治療介入の早さに影響を与えていると示唆され、今後、AA アミロイドーシスの基礎的研究に併せて、同合併症の更なる周知活動や実臨床上の円滑な医療活動遂行のために後方支援体制の確立が望まれる。

A. 研究目的

AA アミロイドーシスの原疾患としての関節リウマチ(RA)は、近年、その治療体系にパラダイムシフトが生じた。この劇的変化が AA アミロイドーシスの実臨床にどのような影響を与え、変化をもたらしているのかは明らかではない。そこで今回、AA アミロイドーシスの実臨床に即した現状を分析し、その結果に基づいて考察を加えた。

学的検討は Student's-*t* 検定を行い、5%有意水準で差のある項目を有意確率($P<0.05$)で表した。

(倫理面への配慮)

研究の遂行にあたり、研究内容については当施設倫理審査委員会の承認を受け、患者や家族にインフォームドコンセントを行い、同意を文書で得た。

B. 研究方法

当施設で加療中の AA アミロイドーシス 15 症例について、観察時点直近の 18 ヶ月以内に治療を開始した新規群 7 例(男 1、女 6)とそれ以前に始めた継続群 8 例(男 5、女 3)に分けて、それぞれの群で臨床的事項を分析した。2 群間における統計

C. 研究結果

表1に示すように、年齢に相違は認められなかったが、継続群では女性、新規群では男性の割合が高かった。新規群では、RA罹病期間やAAアミロイドーシス診断からの期間は有意に短かった(それぞれ、 $P=0.025$ 、 $P=0.006$)。また、新規群では、

より遠隔地から、時間をかけて通院している事実があり、これらは2群間で有意差があった(それぞれ、 $P=0.016$ 、 $P=0.023$)。表2に示すように、対象症例のすべてが、日本人RAにおけるAAアミロイドーシス合併の遺伝的素因であるSAA1.3アリルを有していた。治療内容では、両群ともに生物学的製剤を高率に使用しており、継続群では腫瘍壊死因子(TNF)阻害剤、新規群ではインターロイキン6(IL-6)阻害剤の占める割合が高かった。また、AAアミロイドーシスの治療効果指標としての炎症指標(C-反応性蛋白および血沈値)や蛋白尿の程度は、新規群でのそれらの値がより不良であったことから、AAアミロイドーシスは長い時間を要しながら漸次好転し改善してゆくと予想された。

D. 考察

最近のAAアミロイドーシス症例は、基礎疾患としてのRA罹病期間が短く、また、AAアミロイドーシスへの治療期間も短時間であり、より遠隔地から長時間かけて通院している傾向にある。新規群の治療効果は継続群に比べ、各種指標の平均数値上は劣っていたが、十分な治療効果出現までには更に時間が必要であると予想された。2003年に生物学的製剤の一番手(TNF阻害剤のインフリキシマブ)が登場し、2010年RAの診断基準は改訂され、早期診断・早期治療の体制が整えられつつあり、目標達成に向けた治療(T2T)の実践において、生物学的製剤が合併症としてのAAアミロイドーシスに対しても併せて使用されている。しかしながら、生物学的製剤の効果を、基礎疾患としてのRAとその合併症としてのAAアミロイドーシスとに峻別して評価することは難しい。ましてや、RAは症候的および病態生理学的に、あるいは、実臨床上は、時間および機能的な多様性を有する多彩な側面からなる集合体であり、病態を形成するサイトカイン・プロファイルは患者間ごとに差異があると予想され、TNFおよびIL-6阻害剤のいずれが効果的であるかは症例ごとに相違があり、生物学的製剤治療法の画一的な偏向は望ましくない。

表3に、最近の医療プロフェッショナルリズムの考え方をまとめた。これは欧米を中心とした報告であるので、医療保険制度などが異なる現在の本邦の状況には必ずしも十分に当てはまらないかもし

れない。しかし、患者福祉を中心に据えて、医療者の社会的使命と患者の自律を両輪にして、今後の医療活動を進めてゆく点は世界共通であろう。この際、社会正義の擁護者としての医療者は、それ相応の犠牲を払う覚悟が求められる。

最近のRA合併AAアミロイドーシス患者は、より都市部以外から通院している実態があり、AAアミロイドーシスの病態解析や治療法探索などの研究と並行して、実臨床における、例えば、都市と地方間の医療レベルの均霑化や格差是正などの方策が必要であり、本合併症についての周知や医療的な後方支援体制の構築が求められる。

E. 結論

RA 合併 AA アミロイドーシスは早期に診断され、生物学的製剤などの最新医療で治療される傾向にある。今後、最新の基礎的研究と共に、更なる周知活動や実臨床上の円滑な医療活動遂行のために後方支援体制の確立が必要である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakamura T, Yamamoto T: Potential of a 70 kDa IL-10-like factor in synovial fluid from rheumatoid arthritis patients to augment superoxide generation by human neutrophils. *Int J Rheum Dis* 2013 (In press).
- 2) Nakamura T: Therapeutic strategies in amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *In: Amyloidosis*. Freng D, editor. Rijeka, Croatia, In Tech; 2013, pp 213-239.
- 3) Nakamura T, Kumon Y, Hirata S, Takaoka H: Abatacept may be effective and safe in patients with amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2013 (In press).
- 4) Migita K, Agemastu K, Masumoto J, Ida H, Honda S, Jiuchi Y, Izumi Y, Maeda Y, Uehara R, Nakamura Y, Koga T, Kawakami A, Nakashima M, Fujieda Y, Nonaka F, Eguchi K, Furukawa H, Nakamura T, Nakamura M, Yasunami M: The

contribution of SAA1 polymorphisms of Familial Mediterranean fever susceptibility in the Japanese population. *PLoS One* 2013; 8: e55227.

5) 中村 正: Window of opportunityにおけるMTXの重要性. *リウマチ科* 2013; 49: 1-7.

6) 右田清志、野中文陽、和泉泰衛、江口勝美、中村 正、井田弘明、上松一永: 家族性地中海熱の臨床 炎症と免疫 2013; 21: 40-46.

7) 中村 正、安東由喜雄: アミロイドーシスの研究展開と臨床医学への還元. *臨床リウマチ* 2013; 25: 81-83.

8) 高岡和宏、中村 正、下村泰三、鈴島 仁、飯干 明、伊勢紘平: MTX治療に伴うRAのリンパ増殖性疾患: 2症例の検討. *九州リウマチ* 2013; 33: 22-26.

2. 学会発表

1) 中村 正、高岡宏和、太良史郎、鈴島 仁、飯干 明、伊勢紘平: 関節リウマチ合併AAアミロイドーシスへのシクロホスファミドとエタネルセプトとの有効性の比較検討. 第57回日本リウマチ学会総会、京都、4月20日、2013年.

2) 中村 正、高岡宏和、太良史郎、鈴島 仁、飯干 明、伊勢紘平: 関節リウマチの関節液由来

の好中球活性酸素産生増強因子の探索. 第57回日本リウマチ学会総会、京都、4月20日、2013年.

3) 中村 正、高岡宏和、岩倉未香子、太良史郎、藤本哲広、下村泰三、鈴島 仁、大林光念、安東由喜雄: 関節リウマチ(RA)に合併するAAアミロイドーシスの治療. 第46回九州リウマチ学会、佐賀、9月7日、2013年.

4) 太良史郎、高岡宏和、藤本哲広、下村泰三、鈴島 仁、中村 正: Caplan症候群に合併したAAアミロイドーシスの1例. 第28回日本臨床リウマチ学会、千葉、12月1日、2013年.

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 RA合併AAアミロイドーシス群の臨床背景

	継続群 (n=7)	新規群 (n=8)	P値
性 (男/女)	1/6	5/3	
年齢 (歳)	68.2 ± 6.4	68.4 ± 9.3	P=0.983
RA罹病期間 (月)	272.9 ± 60.8	138.0 ± 113.4	P=0.025
AAアミロイドーシスの期間 (月)	95.9 ± 60.8	12.9 ± 19.0	P=0.006
居住地 (Km)	18.9 ± 22.4	51.2 ± 47.7	P=0.016
所用時間,車 (分)	35.6 ± 25.6	84.6 ± 43.9	P=0.023

表 2 RA合併AAアミロイドーシス群の比較

	継続群 (n=7)	新規群 (n=8)
SAA1.3アリル(+)	全例	全例
生物学的製剤	ETN: 3 ABT: 2 TCZ: 1	TCZ: 6 ABT: 1
CRP (mg/dl)	0.44 ± 1.00	1.42 ± 2.33
ESR (mm/hr)	61.0 ± 105.1	77.7 ± 131.4
蛋白尿 (mg/dl)	51.4 ± 110.2	85.4 ± 208.8

表 3 医療プロフェッショナルリズム

基本原則	職業的責任
1. 患者福祉の優位	1. 専門的能力
2. 患者の自律	2. 患者に対する誠実さ
3. 社会的正義	3. 患者の機密保持
	4. 患者との適切な関係保持
	5. 医療の質の改善
	6. 医療アクセスの改善
	7. 医療資源の公正分配
	8. 科学的知識
	9. 利益相反管理による信頼維持

Ann Intern Med 2002; 136: 243-6

N Engl J Med 2010; 362: 283-5

JAMA 2012; 307: 1801-2

などから、引用・改変

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（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 分担研究報告書

生物学的製剤（アバタセプト）使用中に AA アミロイドーシスを急速に発症した関節リウマチ症例の経験 — マウス AA アミロイドーシス発症抑制実験の結果とともに —

研究分担者 奥田恭章 道後温泉病院リウマチセンター

共同研究者 山田俊幸¹

¹自治医科大学臨床検査医学

研究要旨 アバタセプト(ABT)は抗原提示細胞と T 細胞間の共刺激シグナルを阻害し T 細胞活性化を抑制し、関節リウマチ (RA) の活動性を抑制する生物学的製剤である。今回、ABT による RA 治療中に二次無効による SAA 上昇とともに難治性下痢及び腎機能低下を来し、AA アミロイドーシスが急速に発症した症例を経験したので症例呈示するとともに、ABT によるマウス AA アミロイドーシス抑制実験を行い、発症抑制効果がみられなかったのを合わせて報告する。[症例] 1967 年発症の RA 症例。SAA1 genotype:1.5/1.3。近医にて種々の抗リウマチ剤、エタネルセプトにて加療されていたが二次無効になり、2011 年 9 月より ABT に治療変更。RA による頸髄症にて歩行困難等 ADL 低下を生じ、同年 10 月当院紹介入院。頸椎後方固定術及び後療法にて ADL 改善し、2012 年 12 月から外来加療となった。退院時まで ABT18 回投与し、この時、SDAI;5.21, SAA 27.3 μ g/ml であった。ABT22 回目投与前より RA 活動性しだいに上昇し、25 回目投与目的来院時に 10 日以上続く難治性下痢、腎機能低下 (CRN1.18mg/dl)、RA 活動性上昇、SAA 上昇、ADL 低下にて 2013 年 7 月再入院となった。上部消化管生検にて大量のアミロイド沈着を認めた (初回入院時 2011 年 10 月 GIF スクリーニングは陰性)。入院後、トシリズマブに治療を変更し、GI 症状落ち着き、RA 活動性低下、ADL 改善し、同年 9 月に退院、外来加療となり、SAA 正常化と腎機能の改善 (CRN 0.98mg/dl) が得られ加療中である。[発症抑制試験] 上記症例とは別に、新しい治療戦略検討の基礎研究として計画・実施した。マウスに AEF0.5ml 腹腔内投与、1%硝酸銀 0.5ml 皮下注(Day0)し、Day5 に血清 SAA 定量、脾臓の AA 定量を行った。ABT 群には、Day1 と Day2 に ABT2500 μ g/動物を腹腔内に投与、コントロール群には、生理食塩水を投与した。Day5 の SAA(μ g/ml)は、コントロール群: 245.0 \pm 24.5、ABT 群:235.2 \pm 21.9 であり、SAA 抑制効果は認めなかった ($p = 0.7738$)。Day5 の AA 沈着量 (ng / g \cdot tissue)は、コントロール群:4985.0 \pm 1566.8、ABT 群:5210.0 \pm 1071.1 ($p = 0.8159$) であり、ABT は AA 沈着抑制効果を認めなかった。ABT には、製剤独自の AA アミロイドーシス抑制効果は認められないと考えられる。生物学的製剤使用中にも前駆物質 SAA を抑制することが AA アミロイドーシス発症予防にきわめて重要であると考えられた。

A. 研究目的

T 細胞選択的共刺激調整剤であるアバタセプト (ABT)は抗原提示細胞と T 細胞間の共刺激シグナルを阻害し T 細胞活性化を抑制し、関節リウマチ (RA) の活動性を抑制する生物学的製剤 (CTLA-4 -Ig) である。今回、ABT による RA 治療中に二次無効による SAA 上昇とともに難治性下痢及び腎機能低下を来し、AA アミロイドーシスが急

速に発症した症例を経験したので症例呈示する。また、ABT によるマウス AA アミロイドーシス抑制実験を行い、発症抑制効果がみられなかったのを合わせて報告する。

B. 研究方法

1. 症例の呈示
2. 上記症例とは別に、新しい治療戦略検討の基

礎研究として計画・実施した。マウス（ヒトアポ E ノックインマウス、20 週メス）に AEF0.5ml 腹腔内投与、1%硝酸銀 0.5ml 皮下注(Day0)し、Day5 に血清 SAA 定量、脾臓の AA 定量を行った。ABT 群（5 匹）には、Day1 と Day2 に ABT2500 μ g/動物を腹腔内に投与、コントロール群（4 匹）には、生理食塩水を投与した。

（倫理面への配慮）

SAA1genotype は、道後温泉病院倫理委員会にて承認を得て、患者へ研究内容を説明し、同意書を取得後に行った。

C. 研究結果

〔症例の経過〕1967 年発症の RA 症例。SAA1 genotype:1.5/1.3。近医にて種々の抗リウマチ剤、エタネルセプトにて加療されていたが二次無効になり、2011 年 9 月より ABT に治療変更。RA による頸髄症にて歩行困難等 ADL 低下を生じ、同年 10 月当院紹介入院。頸椎後方固定術及び後療法にて ADL 改善し、2012 年 12 月から外来加療となった。退院時まで ABT18 回投与し、この時、SDAI;5.21, SAA 27.3 μ g/ml であった。ABT22 回目投与前より RA 活動性しだいに上昇し、25 回目投与目的来院時に 10 日以上続く難治性下痢、腎機能低下 (CRN1.18mg/dl) (図 1)、RA 活動性上昇、SAA 上昇 (図 2)、ADL 低下にて 2013 年 7 月再入院となった。上部消化管生検にて大量のアミロイド沈着を認めた (初回入院時 2011 年 10 月 GIF スクリーニングは陰性) (図 3)。入院後、トシリズマブに治療を変更し、GI 症状落ち着き、RA 活動性低下、ADL 改善し、同年 9 月に退院、外来加療となり、SAA 正常化と腎機能の改善 (CRN 0.98mg/dl) が得られ加療中である。

〔マウス AA アミロイドーシス発症抑制試験〕

1. Day5 の SAA(μ g/ml)は、コントロール群(n = 4): 245.0 \pm 24.5、ABT 群(n = 5):235.2 \pm 21.9 であり、SAA 抑制効果は認めなかった (図 4, p = 0.7738)。
2. Day5 の AA 沈着量(ng/g \cdot tissue)は、コントロール群 (n = 4) :4985.0 \pm 1566.8、ABT 群 (n = 5) :5210.0 \pm 1071.1(図 5, p = 0.8159)であり、ABT は AA 沈着抑制効果を認めなかった。

D. 考察

今回、ABT 使用中に RA に対して二次無効となり、AA アミロイドーシスを急速に発症した症例を経験した。ABT は、AA アミロイドーシスに対して有効との報告もあり、予想外の臨床経過であった。今回、本例を経験前に新しい治療戦略として基礎動物実験を計画し行った。結果は、ABT は SAA を抑制せず、また AA の沈着にもコントロール群と差がなく、ABT の有効性には否定的な結果となった。同じ T 細胞抑制にて RA 治療に用いられるタクロリムスは、動物基礎実験での有効性が報告されているが、カルシニューリンインヒビターであり、マクロファージを介して T 細胞を抑制する ABT とは作用機序が異なり、その差異について今後明らかにされるのが期待される。

E. 結論

ABT には、製剤独自の AA アミロイドーシス発症抑制効果は認められないと考えられる。生物学的製剤使用中にも前駆物質 SAA を抑制することが AA アミロイドーシス発症予防にきわめて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

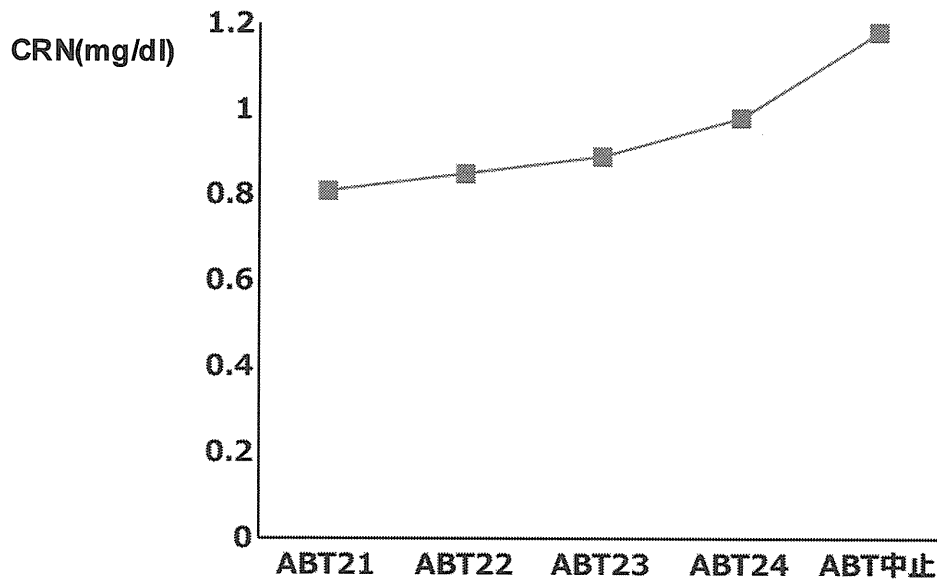
Y Okuda, M Ohnishi, K Matoba, K Jouyama, A Yamada, N Sawada, S Mokuda, Y Murata, K Takasugi. Comparison of the clinical utility of tocilizumab and anti-TNF therapy in AA amyloidosis complicating rheumatic diseases. Mod Rheumatol. 24:137-143, 2014

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、村田洋介、澤田直哉、茂久田翔、高杉潔: リウマチ性疾患に合併する反応性 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 - 第二報. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 東京 4 月 18 日, 2013

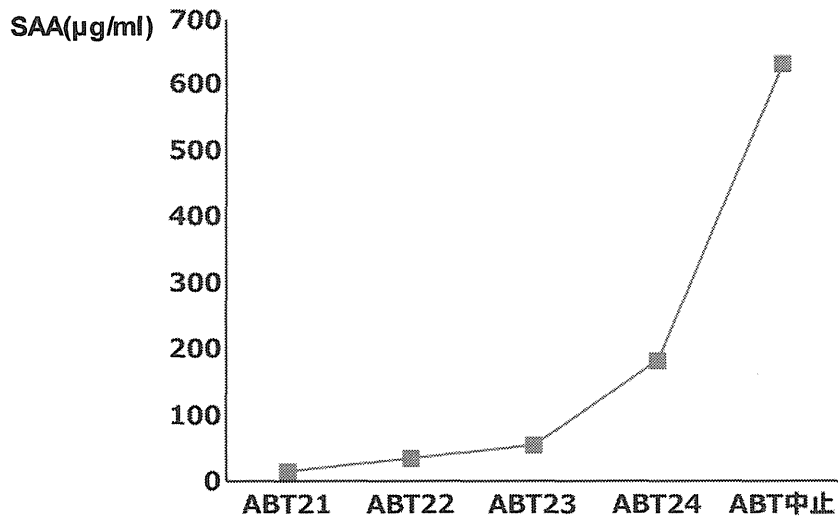
- | | |
|--|--|
| <p>2) 奥田恭章: AA アミロイドーシスの臨床- 病態及び診断と治療の進歩. 第1回日本アミロイドーシス研究会,東京,8月30日,2013</p> <p>H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)</p> <p>1. 特許取得
なし</p> | <p>2. 実用新案登録
なし</p> <p>3. その他
なし</p> |
|--|--|

図1.アバタセプト各回投与前CRN値の推移



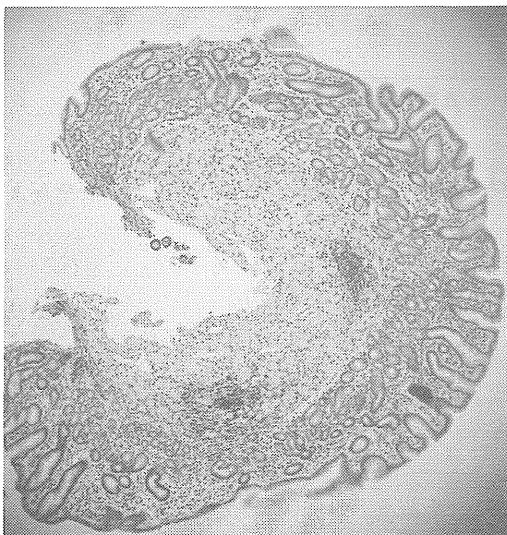
RA活動性上昇とともに、CRN値はしだいに上昇を示した。

図2. アバタセプト各回投与前SAA値の推移

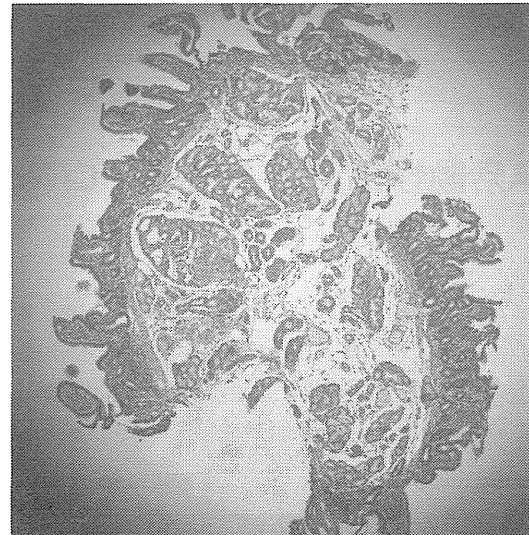


RA活動性上昇とともにSAA値の上昇を認めた。

図3. 組織所見の推移
(十二指腸生検:Congo red染色)



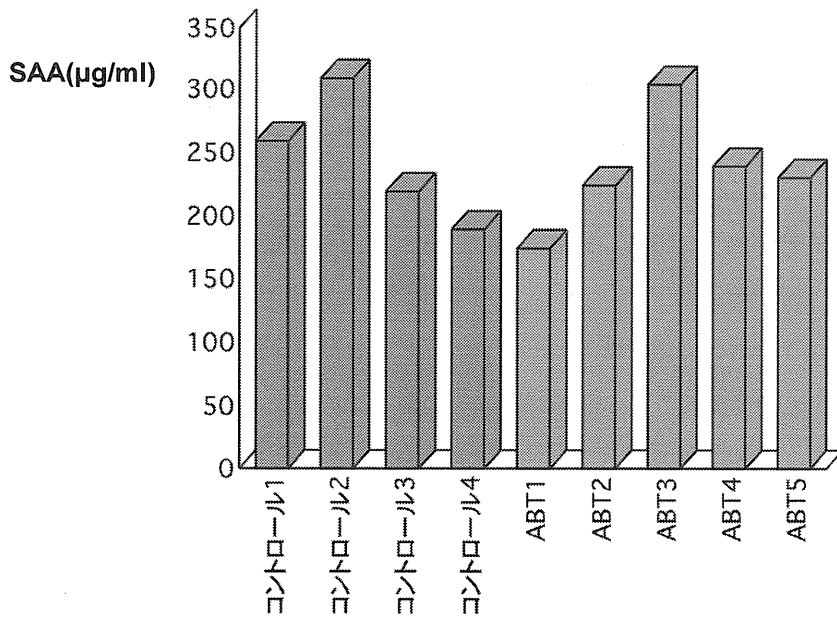
初回入院時：2011.10.21



再入院時：2013.7.16

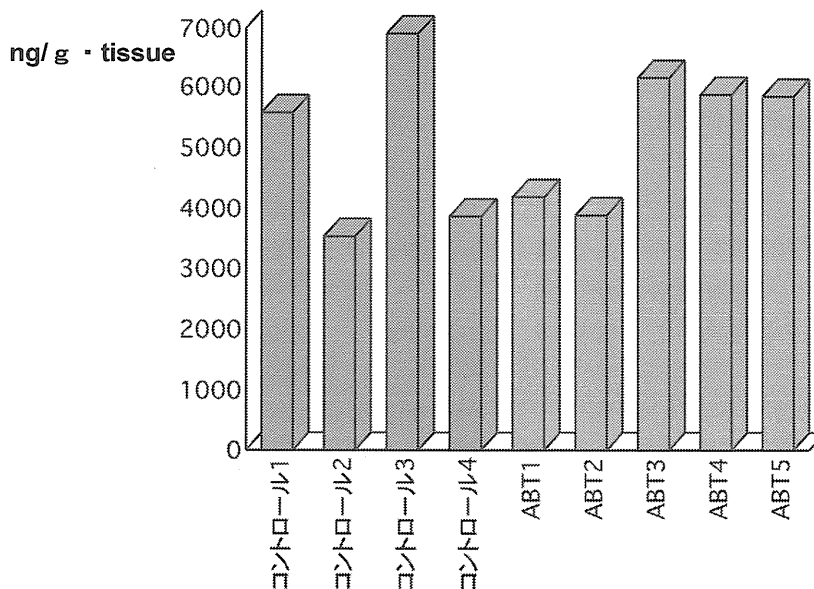
アミロイド症状出現後、再入院時の上部消化管生検にて大量のAAアミロイド沈着を認めた。なお、初回入院時のGIFスクリーニングでは陰性であった。

図4. アバタセプト(ABT)のSAA抑制試験



Day5のSAA(µg/ml)は、コントロール群(n=4): 245.0 ± 24.5、ABT群(n=5): 235.2 ± 21.9であり、SAA抑制効果は認めなかった (p=0.7738)。

図5. アバタセプト(ABT)のAA沈着抑制試験



Day5のAA沈着量(ng/g tissue)は、コントロール群 (n=4) :4985.0 ± 1566.8、ABT群 (n=5) :5210.0 ± 1071.1 (p=0.8159)であり、AA沈着抑制効果は認めなかった

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（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 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 7. AA アミロイドーシス臨床研究会による研究終了報告

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、菘田清次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 38 名であった。2010 年 9 月末を持って登録者を締め切り、2012 年 9 月末で観察を終わり解析に入った。集計し解析が終了した。

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第一主目的とし、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別個で、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。UMIN 試験 ID は UMIN000002421、受付番号 R000002954、登録日は 2009 年 9 月 4 日である。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。前者はトシリズマブで 8mg/kg を 4 週毎に投与、後者は TNF- α 阻害群と MTX 群の亜集団とした。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、胃幽门部 4ヶ所を生検。3ヶ所をコンゴローッド、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。最終的に解析対象患者は 37 名となった。

（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

データ解析は、大阪大学医学部附属病院未来医療センターにて行った。登録者数38名のうち解析者数は37名である。表1に施設別に、症例数及びトシリズマブ群、TNF- α 阻害群、MTX群対象者数を示す。

表1

施設別	症例数	非TCZ群		
		TCZ群	TNF群	MTX群
A	9	6	2	1
C	1	1	0	0
G	6	4	2	0
J	4	3	0	1
L	1	0	1	0
M	1	1	0	0
N	1	1	0	0
Q	9	2	3	4
R	1	1	0	0
S	2	2	0	0
V	1	1	0	0
W	1	1	0	0
合計	37	23	8	6

<AAアミロイド蛋白解析>

沈着変化は病理検索より客観性が高いが、沈着蛋白量は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。トシリズマブ群でAA蛋白の減少が認められた。群間比較でも有意差が認められた。

<組織AAアミロイド沈着の病理解析>

胃幽門部の3ヵ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。

トシリズマブ群で治療後AA沈着は減少したが、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した。しかし有意差は得られなかった。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た。

<尿蛋白>

随時尿のためクレアチニン値比で検討した。トシリズマブ群で著名な蛋白減少が認められた。非トシリズマブ群では減少は有意ではなかったが、群間比較では有意差が認められなかった。

<腎解析>

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、シスタチンCのいずれも不変または、軽度改善が見られた。不変というのは、この2年間悪化が乏しいことから有効とも考えられる。

<SAA値>

トシリズマブ群は、著名な低下を示し正常化が認められた。しかし、群間比較では有意差が得られなかった。

治療前後における変化

	非TCZ群		
	TCZ群	TNF群	MTX群
AA蛋白定量	○	×	×
Congo Red 染色	○	×	×
BF227染色	○	×	×
クレアチニン値	×	×	×
エスティメート クレ アチニンクリアランス	×	×	×
シスタチンC	×	×	×
SAA	○	×	×
DAS28	○	×	×
尿蛋白/クレアチニン	○	×	×

有意差：有○、無×

トシリズマブ群と非トシリズマブ群の治療後の
群間比較の有意差検定

	OZZ比	有意差
AA蛋白定量	15.0	○
Congo Red 染色	2.86	×
BF227染色	1.60	×
クレアチニン値	1.50	×
エスティメート クレアチニンクリアランス	0.50	×
シスタチンC	1.25	×
SAA	3.43	×
DAS28	-	-
尿蛋白/クレアチニン	5.83	×

有意差：有○、無×

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。トシリズマブ群におけるアミロイド蛋白の減少は理論的である。腎機能の改善は困難かもしれないが、長期観察に期待したい。病理所見や尿蛋白、SAA値でトシリズマブ群と非トシリズマブ群での群間比較で、統計学的検定で有意差が得られなかった。原因は登録患者数が少ないためではないかと思われる。

E. 結論

トシリズマブ群では治療前から2年後にかけて、AA蛋白の沈着（蛋白量、組織変化）や蛋白尿、SAA値いずれも有意に減少または低下を示した。非トシリズマブ群では前後で有意差はなかった。両群間比較では、トシリズマブ群で組織AA蛋白量の減少が有意であったが、他の項目では有意差が認められなかった。腎機能においては変化が乏しく、両群比較でも有意差が認められなかった。

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無い。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Tiwari P, Tripathi L.P, Matsumura-Nishikawa T, Ahmad S, J.Song S.-N., Isobe T, Mizuguchi K, Yoshizaki K : prediction and experimental validation of a putative non-consensus binding site for transcription factor STAT3 in serum amyloid A gene promoter. *BBA*. 1830:3650-3655, 2013

2. 学会発表

1) Yoshizaki K: Expansion of therapy with an anti-IL-6R antibody, tocilizumab, in chronic inflammatory disease based on the pathogenic analysis of IL-6. ICDT2013, Dubai, UAE, 2.20, 2013.

2) Yoshizaki K: 難病アミロイドーシスの克服、Role of IL-6 and IL-6 Blocking Therapy in 第57回日本リウマチ学会総会・学術集会、京都、日本、4.18, 2013.

3) Yoshizaki K: Different mechanism of anemia in chronic inflammatory disease and improvement of anemia by IL-6 blocking therapy. FOCIS2013, Boston, USA, 6.28, 2013.

4) Yoshizaki K: The role of IL-6 with TNF- α or IL-1 on induction of inflammatory anemia through hepcidin in different chronic inflammatory disease. ICIS201, SanFrancisco.CA, USA, 9.30, 2013.

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