

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
アミロイドーシスに関する調査研究班 分担研究報告書

反応性 AA アミロイドーシスに関する初めての全国疫学調査の結果と特徴

研究分担者 奥田恭章 道後温泉病院リウマチセンター 内科・リウマチ科

共同研究者 山田俊幸¹、植田光晴²、安東由喜雄²

¹自治医科大学医学部臨床検査医学、²熊本大学大学院 生命科学研究部 神経内科学分野

研究要旨 [目的]反応性 AA アミロイドーシス（以下 AA アミロイドーシス）は、何らかの慢性炎症性疾患を原疾患として発症する。原疾患は、国によりかなり異なるが、日本では昔は結核を中心とする難治性感染症が、現在では、関節リウマチ（以下 RA）を中心にリウマチ性疾患が多いとされているが、詳細な全国疫学調査はこれまで行われたことがない。今回、アミロイドーシスに関する調査研究班において、初めての疫学調査を行い、本邦における AA アミロイドーシスの臨床実体を調査した。[方法] 全国医療機関（8 診療科）へアンケートを実施し、回答が得られた 199 例について AA アミロイドーシスの原疾患を含む臨床背景、診断方法、臨床症状、検査所見、治療法とその効果をまとめ、頻度や特徴を調査した。[結果と考察] 原疾患と頻度は、約 2/3 はリウマチ性疾患であったが、続いて原因不明 10.1%、悪性腫瘍 7.0%であったのは特徴的であった。炎症性腸疾患、感染症、キャスルマン病も頻度は 4-4.5% であり、重要な基礎疾患と思われる。初発症状として腎不全またはネフローゼが 46.2%と最も多く、下痢等消化器症状が 35.6%と続いた。心症状も 14.6%に認められ、初期症状として心不全、不整脈が認められた症例では AA アミロイドーシスを鑑別する必要があると考えられる。診断は消化管生検が多く用いられ、特に上部消化管生検が多く、近年の厚労省 AA 研究グループによる啓蒙活動が浸透している可能性が高い。腎生検は 22.1%に行われ消化管生検より少なく、患者の腎機能悪化、体位の維持困難などで、消化管生検で代用された可能性が高い。心筋生検が、AA アミロイドーシスにおいても 5.5%に行われていることは注目される。組織診断は、約 60%は AA 免疫組織染色で確認されているが他は過マンガン酸処理による消失による診断が想定され、特異度の高い免疫組織染色普及が重要である。診断時症状においては、51.3%に蛋白尿を認め、中等度から高度腎不全は 46.2%であった。また、39.7%に重篤な消化器症状を認めた。腎障害及び消化管障害は AA アミロイドーシスの重要な 2 大症状であることがあらためて確認された。一方、10.1%に伝導障害を、11.6%に心不全を認めたことから、AA アミロイドーシスにおいても心症状の重要性が確認された。治療においては、生物学的製剤が 48.2%に使用されていた。生物学的製剤の使用例中約 7 割で抗 IL-6 レセプター抗体（トシリズマブ、TCZ）が用いられ、95.5%で有効であった。RA やリウマチ性疾患のみでなく、腎細胞癌、原因不明、FMF ですべて有効であったのが特徴的であった。抗 TNF 製剤も生物学的製剤使用例中約 3 割に投与され、74.1%で有効であった。生物学的製剤使用例においては、TCZ の使用頻度が高く、有効性も高く、幅広い疾患に用いられており、特徴的であった。検査では、SAA 値や CRN 値上昇が予想通り認められたが、BNP 値の上昇、心エコーでの E/E' 上昇（拡張能障害）granular sparkling も心罹患者例で認められ、AA アミロイドーシスにおいても心罹患に注意すべきである。[結論] 今回のアンケート調査から、原疾患は RA 及びリウマチ性疾患がもっとも高頻度であるが原因不明例や悪性腫瘍例も多いなど特徴的な原疾患の分布が明らかとなった。AA タイプでは、腎及び消化管症状が重要であるが、心症状も早期からの症状として重要であることが明らかとなった。治療においては TCZ の高い有効性と幅広い疾患への有用性が明らかとなった。

A. 研究目的

反応性AAアミロイドーシス(以下AAアミロイドーシス)は、何らかの慢性炎症性疾患を原疾患として発症する。原疾患は、それぞれの国によりかなり異なるが、日本では昔は結核を代表とする難治性感染症が、現在では、関節リウマチ(以下RA)を中心にリウマチ性疾患が多いとされているが、詳細な全国疫学調査は本邦でこれまで行われたことがない。今回、厚生省難治性疾患政策研究事業のアミロイドーシスに関する調査研究班において、初めての疫学調査を行った。調査結果から本邦でのAAアミロイドーシス全体の臨床実体が初めて明らかとなったので報告を行う。

B. 研究方法

全国医療機関(8診療科)へ各アミロイドーシス病型別アンケートを実施して、一次調査対象4629件中2341件(回収率50.6%)から回答があり、症例なしの1499件を除き、842件が二次調査対象となった。二次調査を行ったところ、回答なしの473件を除く369件(回収率43.8%、症例数2328例)の回答が得られた。AAアミロイドーシスは、一次調査回答440例、二次調査回答209例で二次調査回収率は46.8%であった。このうち重複例を除いた199例を調査対象とした。なお、アンケートで2012年1月1日から2014年10月31日の2年10カ月の間に診療した症例を対象とした。各原疾患を含む臨床背景、診断方法、臨床症状、検査所見、治療法とその効果についての記載をまとめ、頻度やその特徴を調査した。

(倫理面への配慮)

本研究は、介入試験ではなく、アンケートによる後ろ向き研究であり、また、個人名の記載はなく、倫理的問題はない。

C. 研究結果

1. 性と発症年齢

記載例より男48例(24.5%)、女148例(85.3%)であり、男女比は、ほぼ1:3であった。発症年齢は、平均63.1±13.3歳、中央値65歳(55-73 IQR, 範囲22-90)であった。

2. 原疾患と頻度(表1)

RA 120例(60.3%)、その他のリウマチ性疾患13例(6.5%)と約2/3はリウマチ性疾患であるが、続いて、不明20例(10.1%)、悪性腫瘍14例(7.0%)、炎症性腸疾患9例(4.5%)、感染症とキャスルマン病各8例(4.0%)、自己炎症性疾患4例(2%)、その他3例であった。

3. 初発症状(表2)

腎不全またはネフローゼが、92例(46.2%)と最も多く、ついで、下痢等消化器症状が71例(35.6%)

であった。心症状(心不全、不整脈)も、29例(14.6%)に認められた。

4. 生検臓器と病理診断(表3)

消化管生検(132例(66.3%))が最も多く行われ、上部及び下部消化管22例(11.1%)、上部消化管のみ89例(44.7%)、下部消化管のみ21例(10.6%)と上部消化管生検が高頻度に行われた。腎生検は、44例(22.1%)に行われていた。心筋生検も11例(5.5%)に施行されていた。腹壁脂肪生検は、8例(4.0%)に行われたのみであった。AA免疫組織染色は、120例(60.3%)に行われ、質量分析(LC-MS/MS)による確認は8例(4.0%)に行われていた(全例、免疫組織AA陽性)。

5. 診断時症状(表4)

蛋白尿は、102例(51.3%)に認め、高度蛋白尿も37例(18.6%)に認めた。また、中等度から高度腎不全は、92例(46.2%)であった。人工透析を要した例も15例(7.5%)に認められた。一方、重篤な消化器症状は79例(39.7%)に認め、それぞれ、頻回の下痢64例(32.2%)、麻痺性イレウス6例(3.0%)、下血9例(4.5%)であった。心症状では、NYHA Ⅱ度以上の心不全を23例(11.6%)に、伝導障害を20例(10.1%)に生じていた。他に甲状腺機能低下を23例(11.6%)に認めた。

6. 主な検査所見(表5)

中央値でCRP 1.41mg/dl, SAA 59.85 µg/ml, と炎症反応上昇を認め、CRN 1.14mg/dl, Alb 3.1mg/dl, BNP 304pg/mlと腎機能低下、低アルブミン血症、心不全を認めた。尿蛋白の測定症例では中央値2.0g/日であった。心エコー施行例でE/E'を計測した63例では中央値12.33と拡張障害が認められ、11例ではgranular sparkling sign陽性であった。

7. 治療

生物学的製剤(Bio)が、96例(48.2%)に使用されてい

た(表6)。Bio投与例中、トシリズマブ(TCZ) 66例(68.8%)、エタネルセプト(ETN) 15例(15.6%)、インフリキシマブ(IFX) 8例(8.3%)、アバタセプト(ABT) 4例(4.2%)、アダリムマブ(ADA) 及びゴリムマブ(GLM) それぞれ2例であった。Bioの治療効果ありは、76例(88.4%)、治療効果なし 2例(2.1%)、不明 8.3%であった。TCZは、66例中63例(95.5%)で有効であった。RA51例、他のリウマチ性疾患 4例、キャスルマン症候群 6例、腎細胞癌 2例、原因不明 2例、家族性地中海熱(FMF) 1例に使用され、腎細胞癌、原因不明、FMFではすべて有効であった。抗TNF製剤は、27例に投与され、20例(74.1%)が有効であった。RA21例、他のリウマチ性疾患 3例、クローン病 3例に投与された。なお、トシリズマブと抗TNF製剤の有効性の比較では、有意にトシリズマブが有効であった($\chi^2=7.273, p=0.007$)。ABTは、4例のRAに投与され、3例に有効であった。免疫抑制剤・調整剤(IS+DMARDs)は、63例(31.7%)に投与され、IS剤中メトトレキサート(MTX) 29例(46.0%)、タクロリムス(TAC)13例(20.6%)、サラゾスルファピリジン(SASPEN) 8例(12.7%)、プシラミンとミゾリピンがそれぞれ3例(4.8%)、アザチオプリンとシクロスポリン各2例(3.2%)であった。サイクロフォスファミド及びオーラノフィン各1例(1.6%)であった。IS治療効果ありは、39例、治療効果なしは7例(11.1%)、不明17例(27.0%)であった。ステロイド(CS)使用は、102例であった。CS使用者中効果あり 68例(66.7%)、効果なし 9例(8.8%)、不明 25例(24.5%)であった。その他の治療として、トルバプタンやARB等の心不全治療 5例、コルヒチン 3例、オクトレオチド、血漿交換、腎移植が各1例に行われていた。

D. 考察

原疾患と頻度は、約 2/3 はリウマチ性疾患であるが、続いて原因不明 20例(10.1%)、悪性腫瘍 14例(7.0%)であったのは特徴的であった。炎症性腸疾患、感染症、キャスルマン病も頻度は4-4.5%であり、重要な基礎疾患と思われる。

初発症状として腎不全またはネフローゼが、92例(46.2%)と最も多く、下痢等消化器症状が、71例(35.6%)と続いた。心症状も 29例(14.6%)に認められたのは、心不全、不整脈が認められた

症例では特に原疾患を有する症例は初期症状として AA アミロイドーシスを鑑別する必要があると考えられる(消化管、腎症状なし 9例あり)。

診断に消化管生検が多く用いられ、特に、下部ではなく、上部消化管生検が多いのは、近年の厚労省 AA 研究グループによる啓蒙活動が普及している可能性が高い。腎生検は、患者の腎機能悪化、体位の維持困難(進行期 RA では難しい)などで、消化管生検で代用された可能性が高い。腹壁脂肪生検はあまり行われておらず、感度も低いと考えられた。心筋生検は、AA においても 5.5%に行われていることは注目される。組織染色では、約 60%は AA 免疫組織染色で確認されているが他は過マンガン酸処理による消失による診断が想定され、特異性の高い AA 免疫組織染色が推奨される。

診断時症状においては、102例(51.3%)に蛋白尿を認め、中等度から高度腎不全は、92例(46.2%)であった。また、79例(39.7%)に重篤な消化器症状を認めた。腎障害及び消化管障害は AA の重要な 2 大症状であることがあらためて確認された。一方、20例(10.1%)に伝導障害を、23例(11.6%)に心不全を認めたことから、AA においても心症状の重要性が確認された。

治療においては、Bioは、使用例中約 7割で TCZ が用いられ、66例中 63例(95.5%)が有効であった。RA やリウマチ性疾患のみでなく、腎細胞癌、原因不明、FMF ですべて有効であったのが特徴的である。抗 TNF 製剤は約 3割に投与され、20例(74.1%)が有効であった。TCZ の使用頻度が高く、有効性も高く、幅広い疾患に用いられているのは特徴的であった。治療対象疾患はやや異なるが TCZ は TNF 製剤と比較して有効性は有意に優れていた。IS+DMARDs は、約 60%で有効であったと考えられるが、無効例は Bio 製剤に移行あるいは併用療法となった可能性が高い。CS は、経口からパルス療法まで幅広く使用されていた。しかし、長期の有用性には副作用などの問題が懸念される。

検査では、SAA 値や CRN 値の上昇、アルブミン値の低下などが予想通り認められたが、BNP 値の上昇、心エコーでの E/E' 上昇(拡張能障害)、granular sparkling が 11例に認められ、AA アミロイドーシスにおいても心障害には注意が必要と考えられた。

E. 結論

今回のアンケート調査から、原疾患では RA 及びリウマチ性疾患がもっとも高頻度であったが、原因不明例や悪性腫瘍例も多いなど特徴的な原疾患の分布が明らかとなった。AA タイプでは、腎及び消化管症状が重要であるが、心症状も早期からの症状として重要であることが明らかとなった。治療においては TCZ の高い有効性と幅広い疾患への有用性が認められた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sato J, Okuda Y, Kuroda T, Yamada T: Detection of AA76, a common form of amyloid A protein, as a way of diagnosing AA amyloidosis. Ann Clin Lab Sci 46: 147-153, 2016.

2. 学会発表

奥田恭章

- 1) 奥田恭章: リウマチ性疾患と AA アミロイドーシス - AA アミロイドーシス成因論と消化管病変への対応. 第 58 会日本リウマチ学会総会・学術集会, 横浜, Apr 21-23, 2016.
- 2) 奥田恭章: 反応性 AA アミロイドーシスの疫学と病態解析・診断・治療の変遷. 第 4 回日

本アミロイドーシス研究会・学術集会, 東京, Aug 19, 2016.

- 3) 奥田恭章: トシリズマブ (TCZ) による寛解継続投与中に妊娠し、TCZ 休薬後に再燃し、ステロイド不応にて妊娠中 TCZ 再投与を行い寛解・出産した AA アミロイドーシス合併若年性関節リウマチ carry over 症例. 第 4 回日本アミロイドーシス研究会・学術集会, 東京, Aug 19, 2016.

山田俊幸

- 1) 山田俊幸: 実験医学的視点での AA アミロイドーシス. 第 60 回日本リウマチ学会学術集会, 横浜, Apr 22, 2015.
- 2) 田中将史、沖野 希、高瀬ひろか、川上 徹、山田俊幸、向 高弘: AA アミロイドーシスで沈着する SAA(1-76)ペプチドの線維形成能評価. 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, Aug 19, 2016.
- 3) Yamada T, Sato J: A simple test for AA amyloid. XVth International Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Jul 6, 2016.

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アミロイドーシスの原疾患

原疾患	症例数 (%)
関節リウマチ	120 (60.3)
その他のリウマチ性疾患	13 (6.5)
不明	
悪性腫瘍	14 (7.0)
炎症性腸疾患	9 (4.5)
感染症	8 (4.0)
キャスルマン病	8 (4.0)
自己炎症性疾患	4 (2.0)
その他	3 (1.5)

表2. AAアミロイドーシスの初発症状

初発症状	症例数 (%)
腎不全またはネフローゼ	92 (46.2)
下痢	58 (29.1)
心不全	23 (11.6)
体重減少	11 (5.5)
蛋白漏出性胃腸症	7 (3.5)
不整脈	6 (3.0)
便秘	6 (3.0)
その他	28 (14.1)

表3. 生検部位とその頻度

生検部位	症例数 (%)
消化管	132 (66.3)
-上部及び下部消化管-	22 (11.1)
-上部消化管のみ-	89 (44.7)
-下部消化管のみ-	21 (10.6)
腎臓	44 (22.1)
心筋	11 (5.5)
腹壁脂肪	8 (4.0)
その他	6 (3.0)

表4. 主な診断時臨床症状

臨床症状	症例数 (%)
中等度から高度腎不全	92 (46.2)
中等度から高度蛋白尿	61 (30.7)
頻回の下痢	64 (32.2)
下血	9 (4.5)
麻痺性イレウス	7 (3.5)
心不全	23 (11.6)
不整脈及び伝導障害	20 (10.1)
甲状腺機能低下	23 (11.6)

表5. 主な臨床検査データ

検査項目	値 (median,IQR)
CRP(mg/dl)	1.41 (0.21-4.60)
SAA(µg/dl)	59.9 (30.7-212.9)
CRN(mg/dl)	1.1 (0.7-2.3)
Albumin(mg/dl)	3.1 (2.2-3.7)
BNP(pg/ml, n=60)	304.0 (121.2-693.2)
1日尿蛋白量(g/day, n=63)	2.0 (0.7-4.7)
UCG E/E'(n=63)	12.3 (9.9-17.1)
Granular sparkling(n=83)	11/83 (13.3%)

表6. 生物学的製剤治療と有効率

生物学製剤	使用及び有効症例数
抗IL-6受容体抗体製剤	
● トシリズマブ	66(63,95.5%)
抗TNF製剤	27 (20,74.1%)
● エタネルセプト	15
● インフリキシマブ	8
● アダリムマブ	2
● ゴリムマブ	2
T細胞共刺激阻害製剤	
● アバタセプト	4(3,75%)

抗IL-6受容体抗体 versus 抗TNF製剤有効性比較 $X^2=7.273, p=0.007$