

滑膜細胞,マクロファージ : 炎症刺激



IL - 6 , TNF $\alpha$ , IL - 1 $\beta$

肝細胞, 単球

SAAの産生増加

+ HDL

→ 正常代謝: 貪食細胞で分解(肝、脾)

持続炎症

Ageing

SAA 1 遺伝子多型

分解不全 (SAA→ AA)から  
難溶性アミロイド線維として沈着

図2. RA発症年齢別のRA発症からAAアミロイドーシス発症までの罹病期間

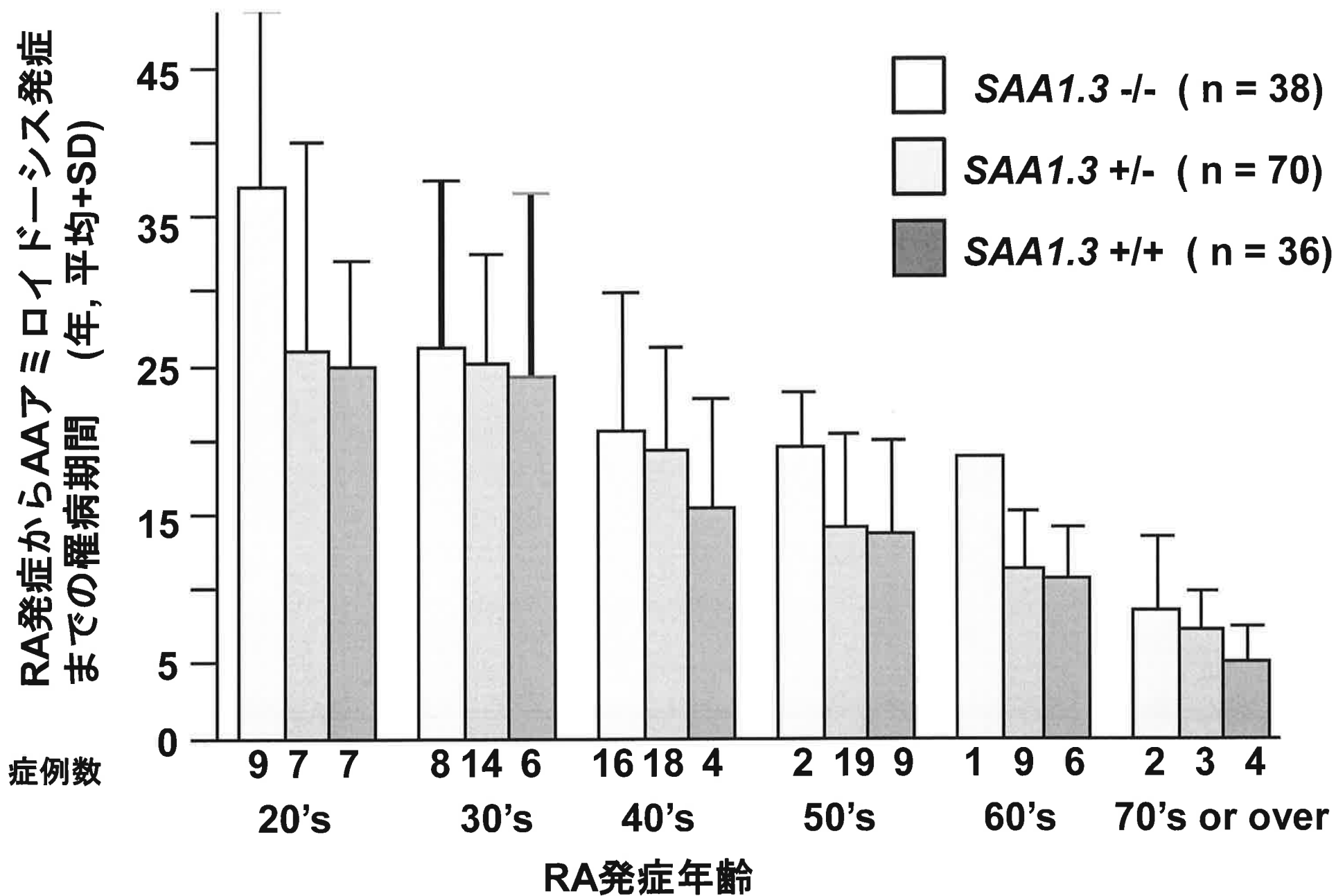


図3. 上部消化管生検スクリーニング5年毎のAAアミロイドーシス合併頻度の変遷  
(道後温泉病院リウマチセンターにおけるスクリーニング：5463例)

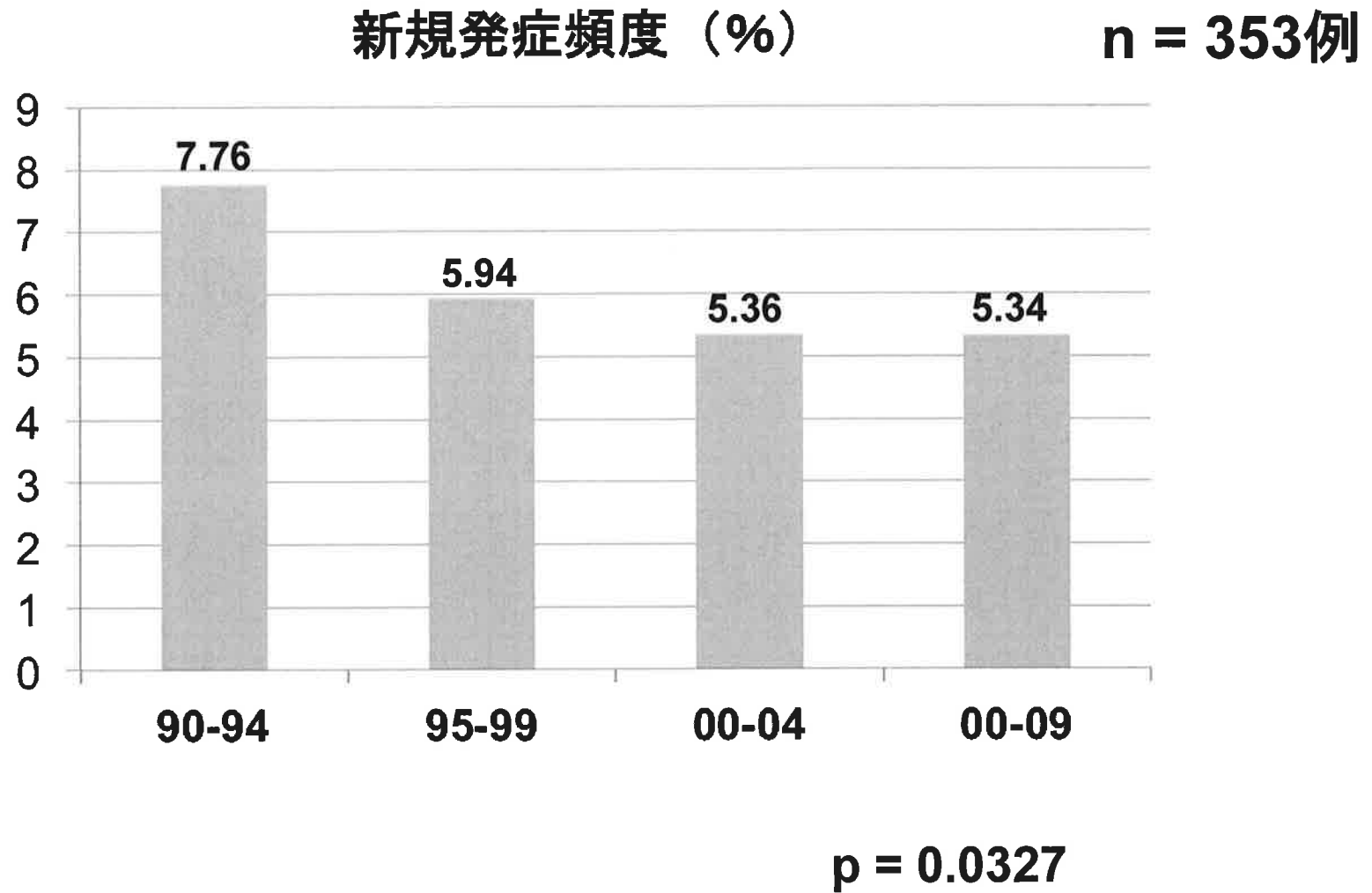
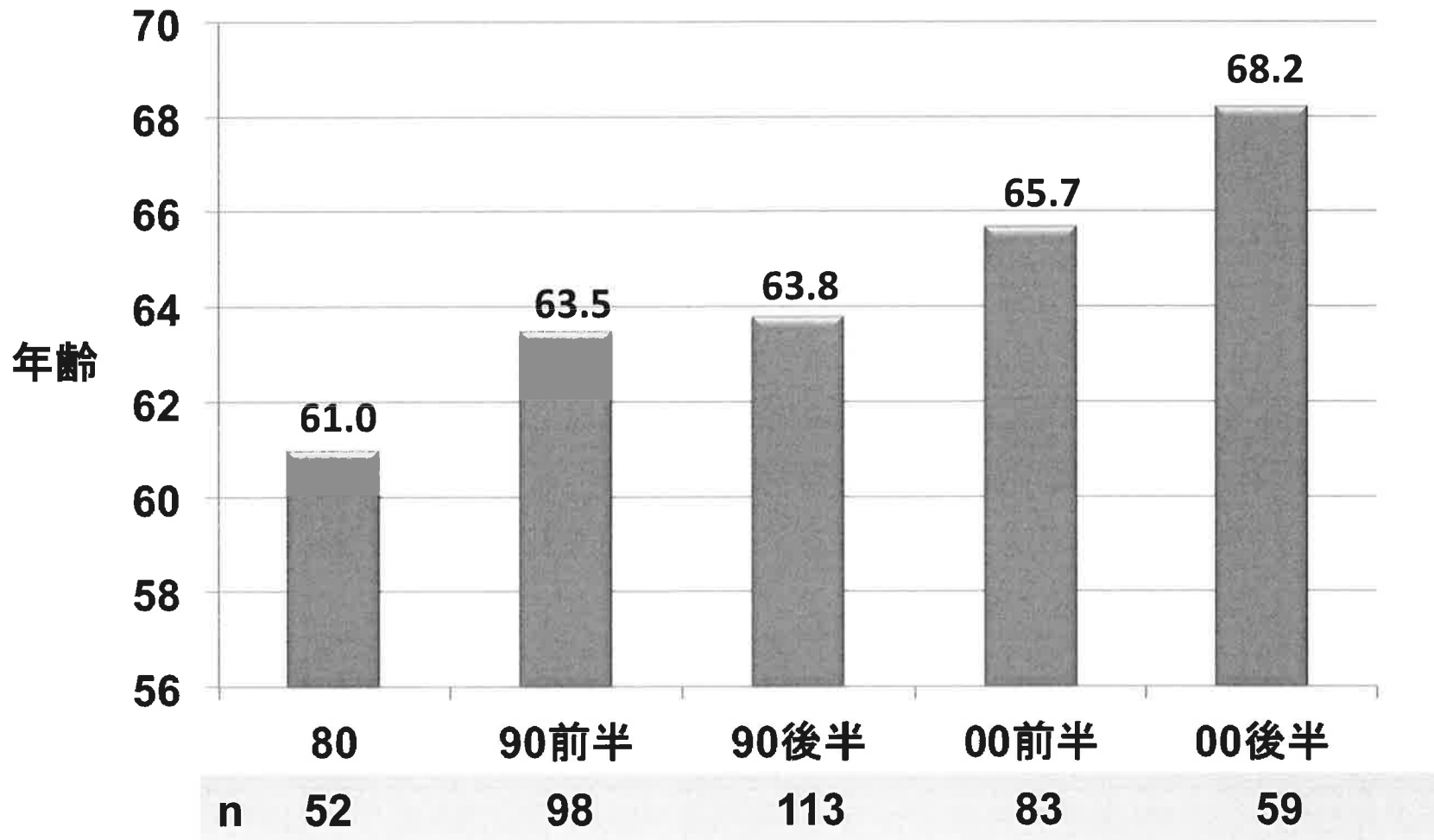


図4.AAアミロイドーシス合併関節リウマチの診断時年齢変遷の推移 ( n = 405 )

## アミロイド診断時年齢 ( n = 405 )



P = 0.008

## AAアミロイドーシスの主な臓器症状

---

腎臓	蛋白尿、血尿、腎不全
消化管	食欲低下、難治性下痢、 麻痺性イレウス、虚血性腸炎
甲状腺	甲状腺機能低下
副腎	副腎機能不全
心臓	伝導障害、心不全
肝臓・脾臓	ほぼsilent organ

---

図5a.十二指腸への大量のアミロイド沈着 (Congo red stain ×100)

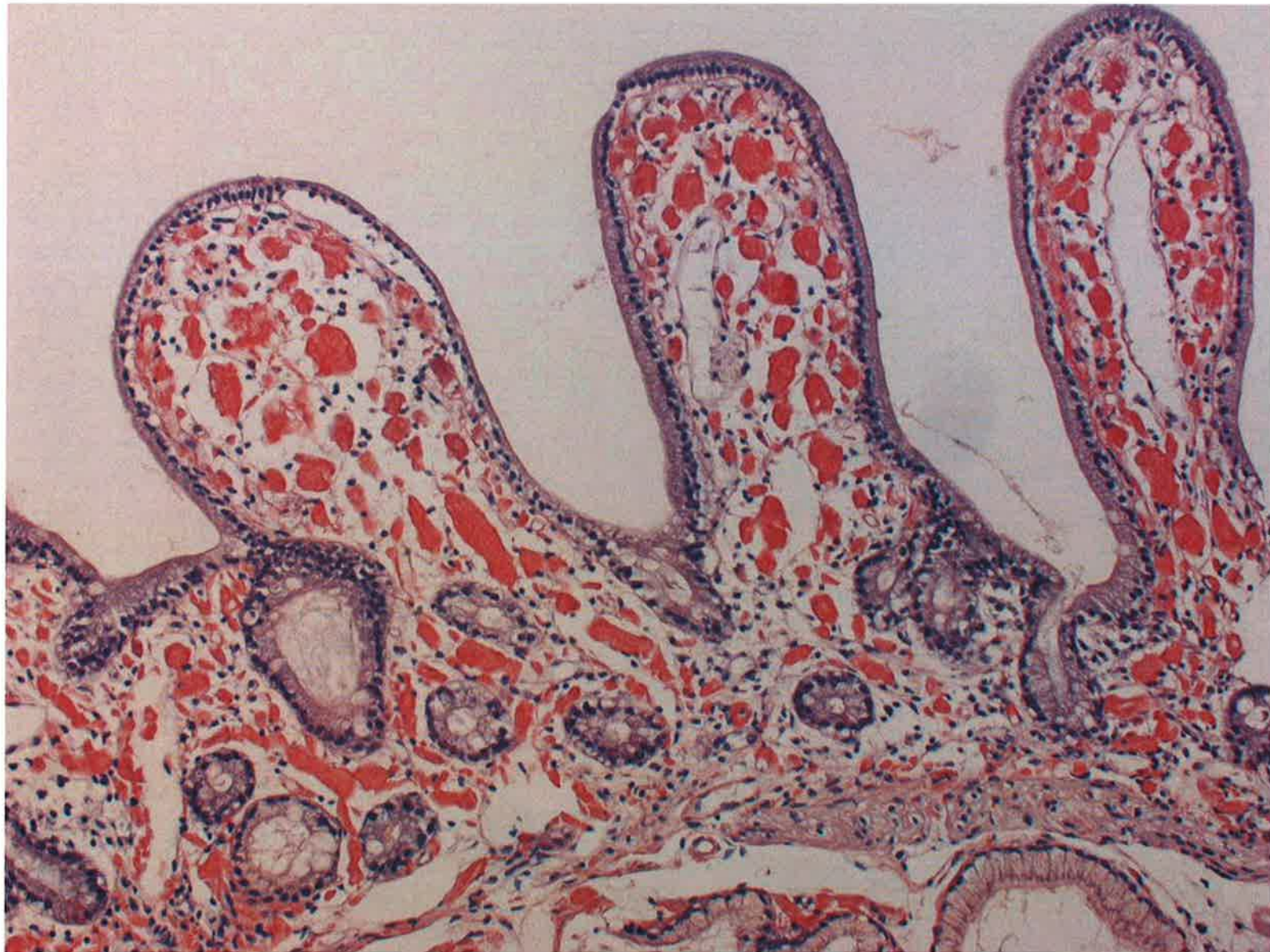
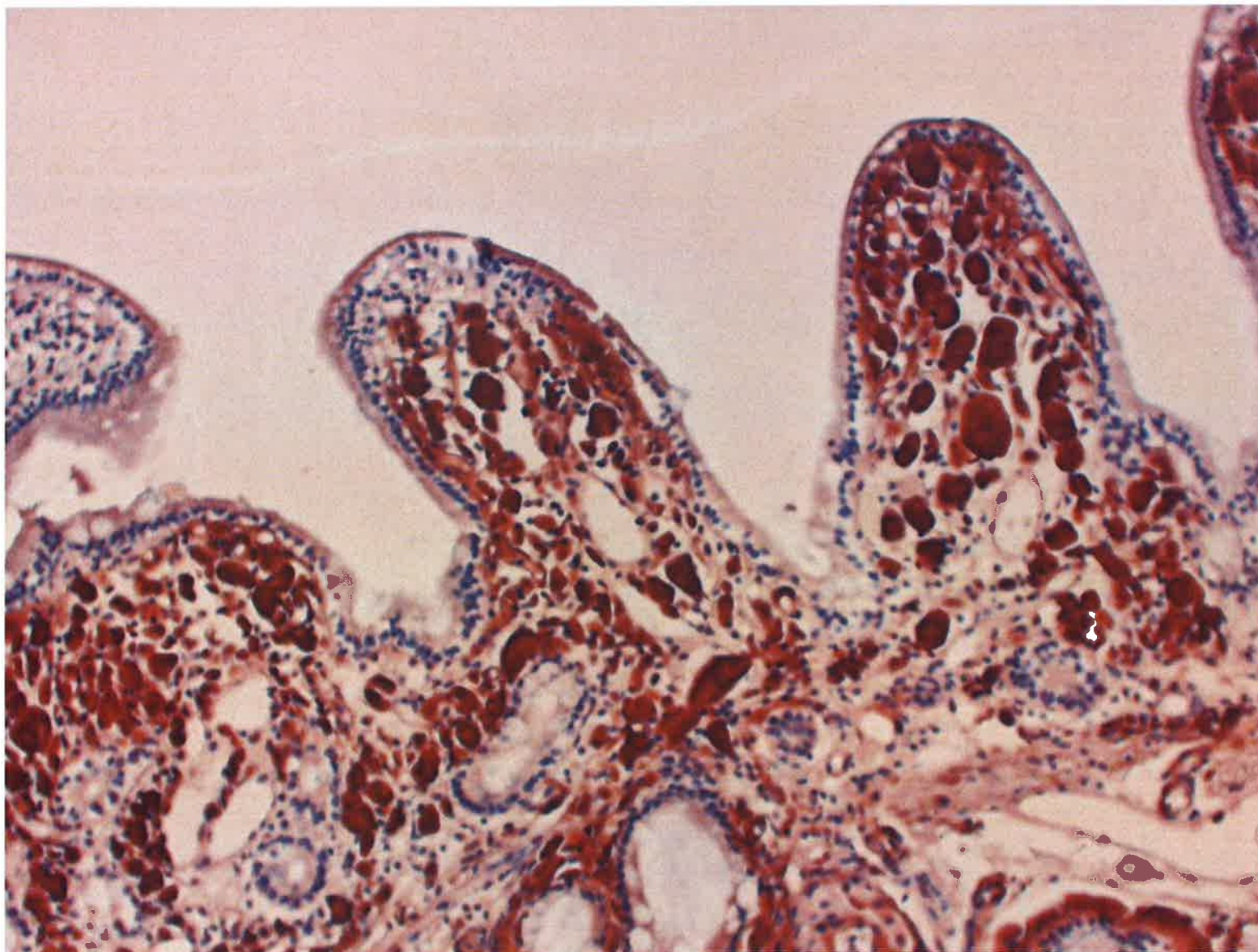


図5b.抗AA抗体による免疫組織染色



○ **SAAの産生抑制（疾患活動性コントロール）**

■ 免疫抑制剤（高用量MTX, Tacrolimusなど）

■ 抗サイトカイン療法（IL-6, TNF inhibitor）

■ 中等量ステロイド（上記使用不可例など）

○ **AA蛋白沈着の阻害**

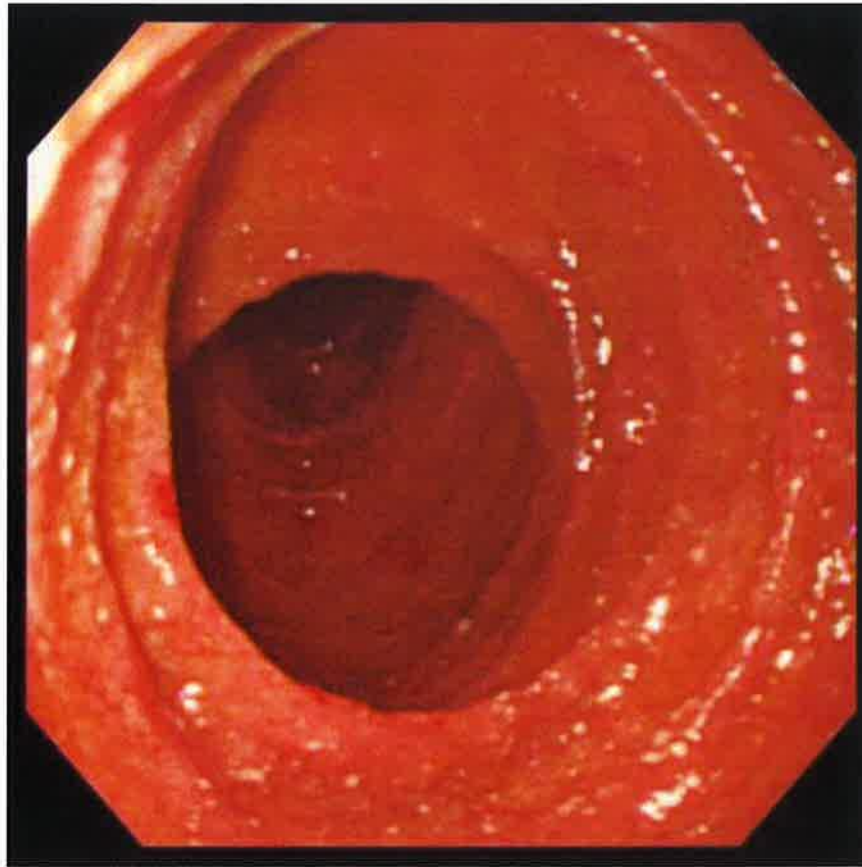
■ **KIACTA** ← **GAG mimic** による  
**AA凝集・線維化抑制**

○ **AA蛋白の溶出**

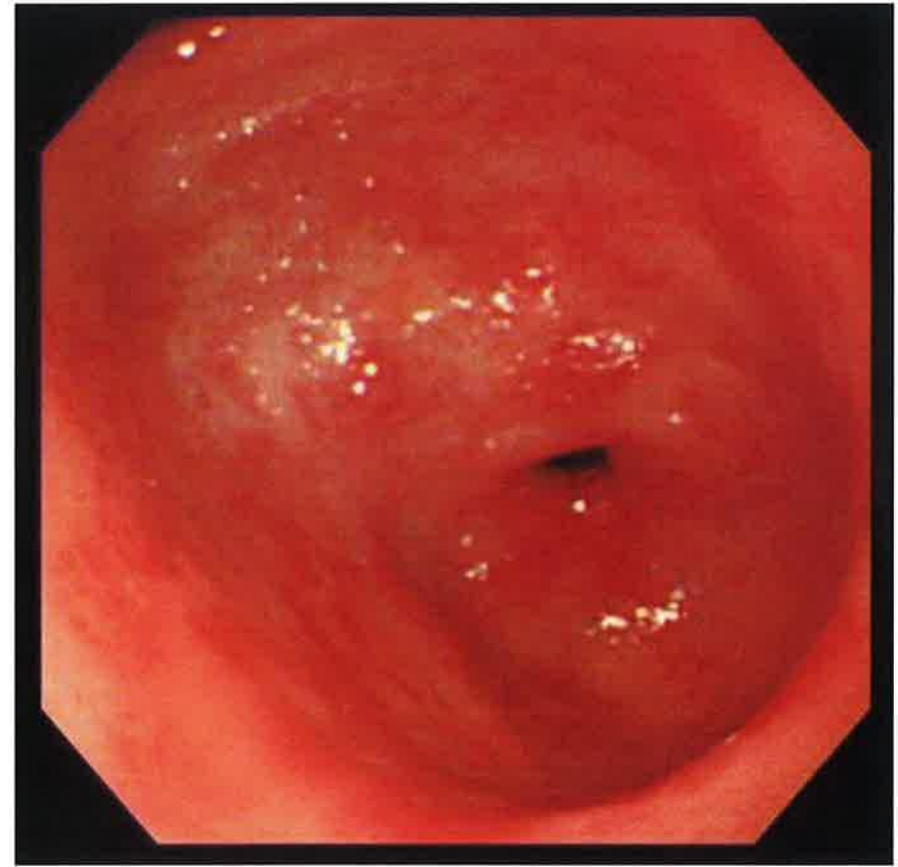
■ **Dimethyl sulfoxide (DMSO)**



図6a. トシリズマブ治療前内視鏡所見

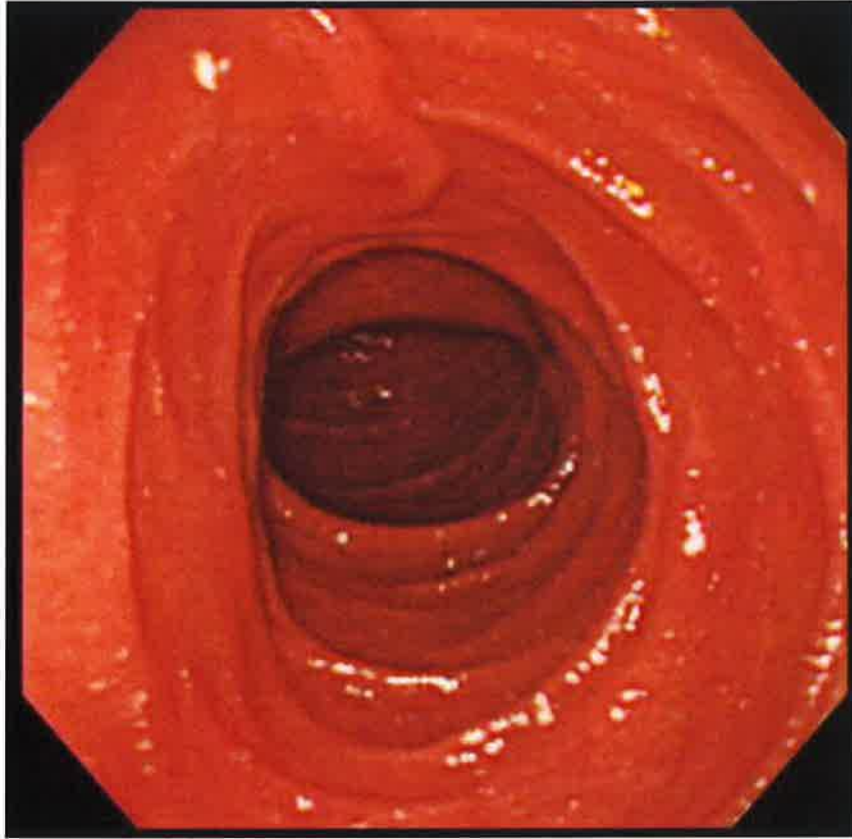


十二指腸第二部

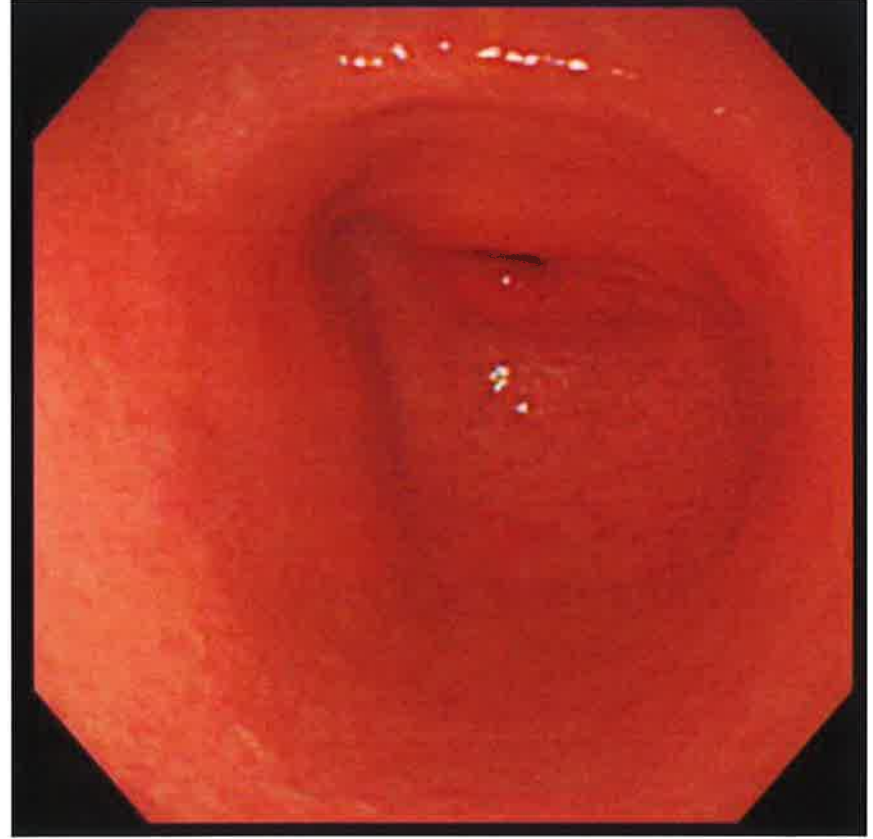


胃前庭部

図6b. トシリズマブ治療後内視鏡所見

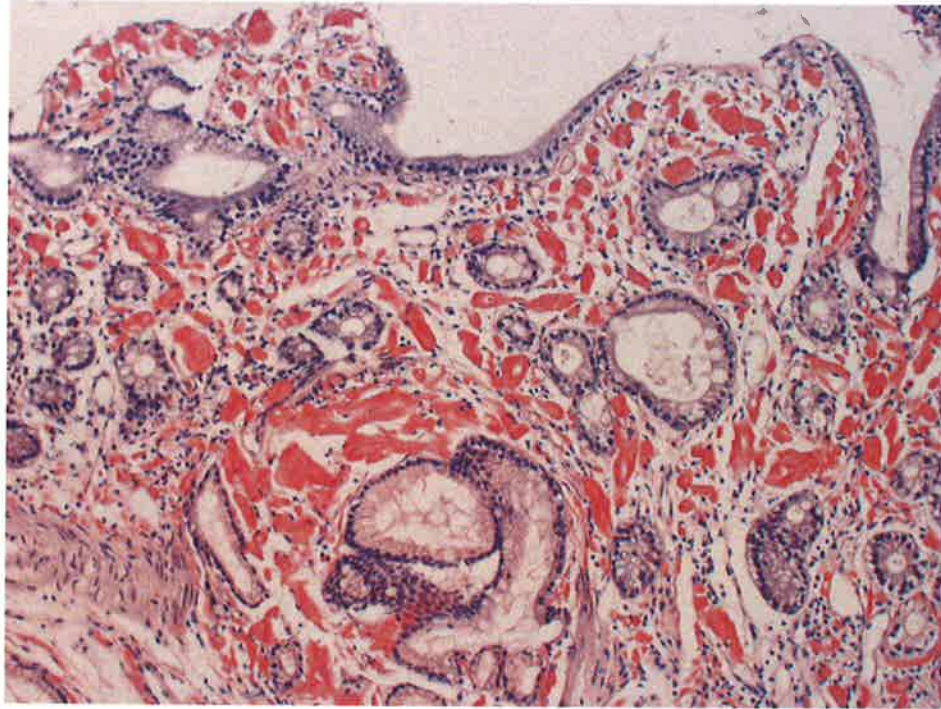


十二指腸第二部

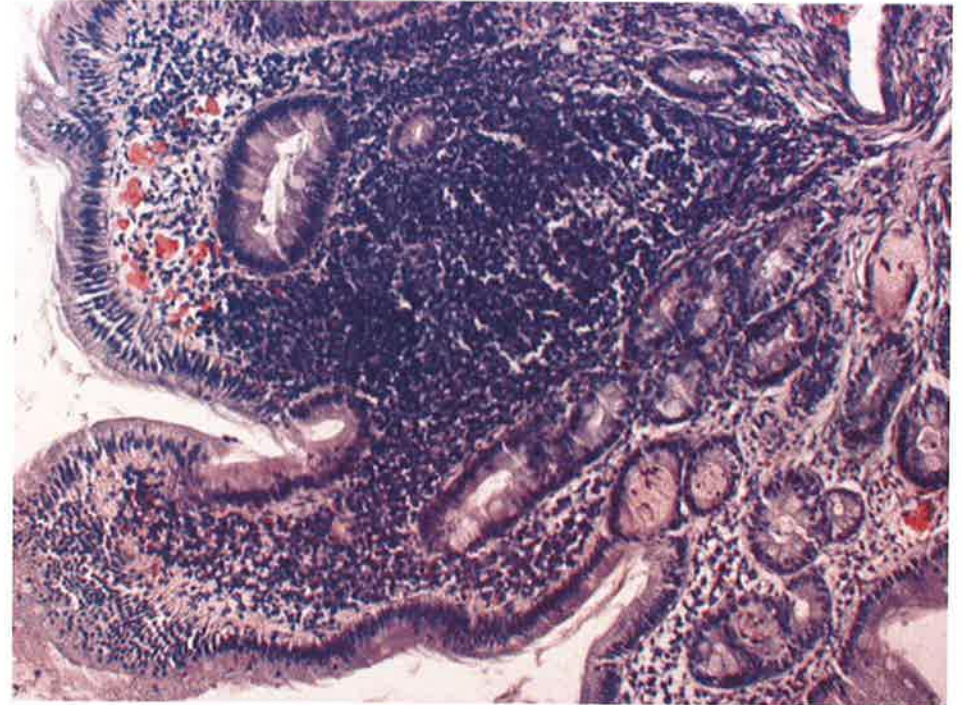


胃前庭部

図6c. トシリズマブ治療前後病理所見（十二指腸：Congo red染色 ×200）



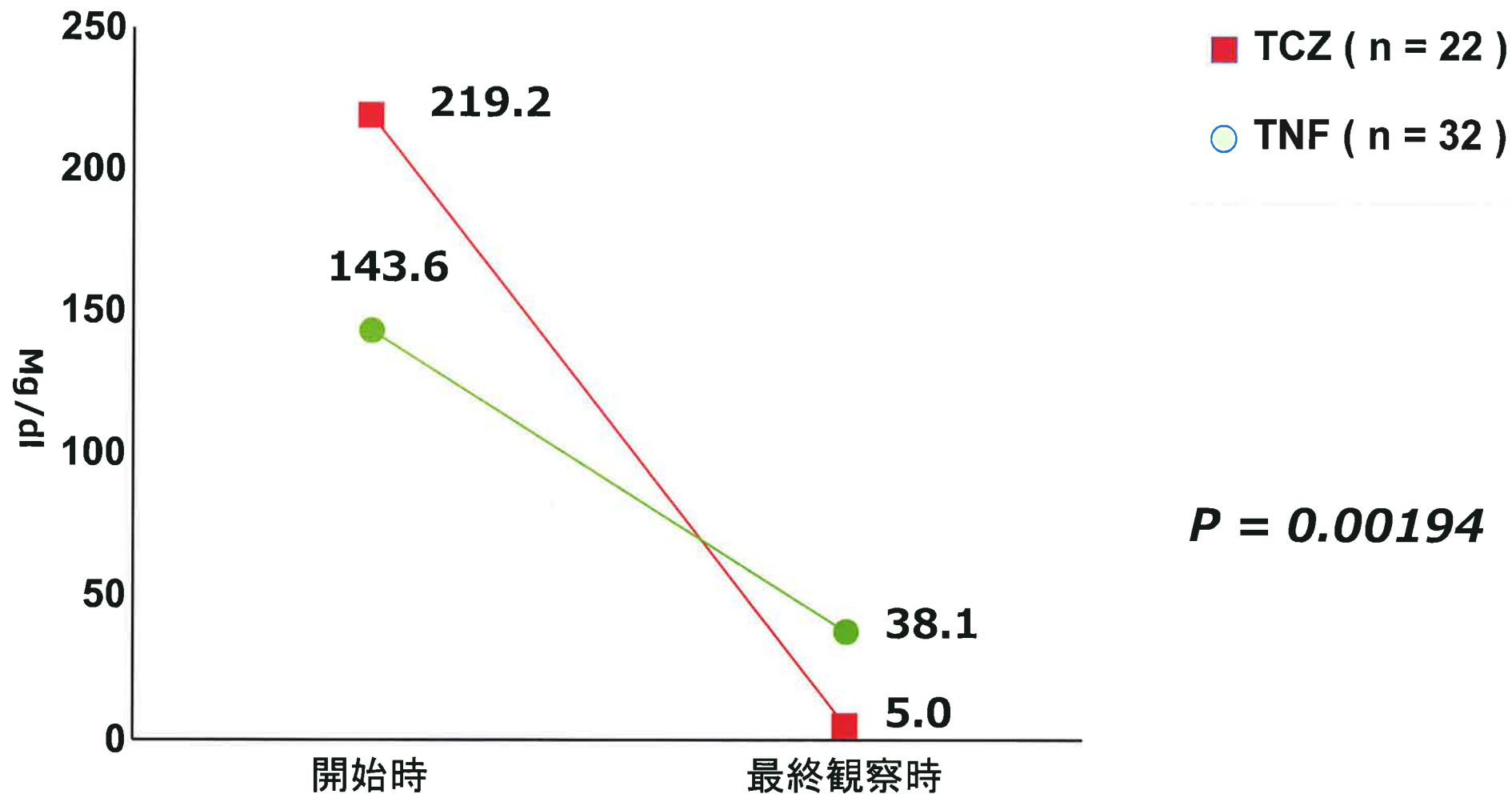
治療前



治療後

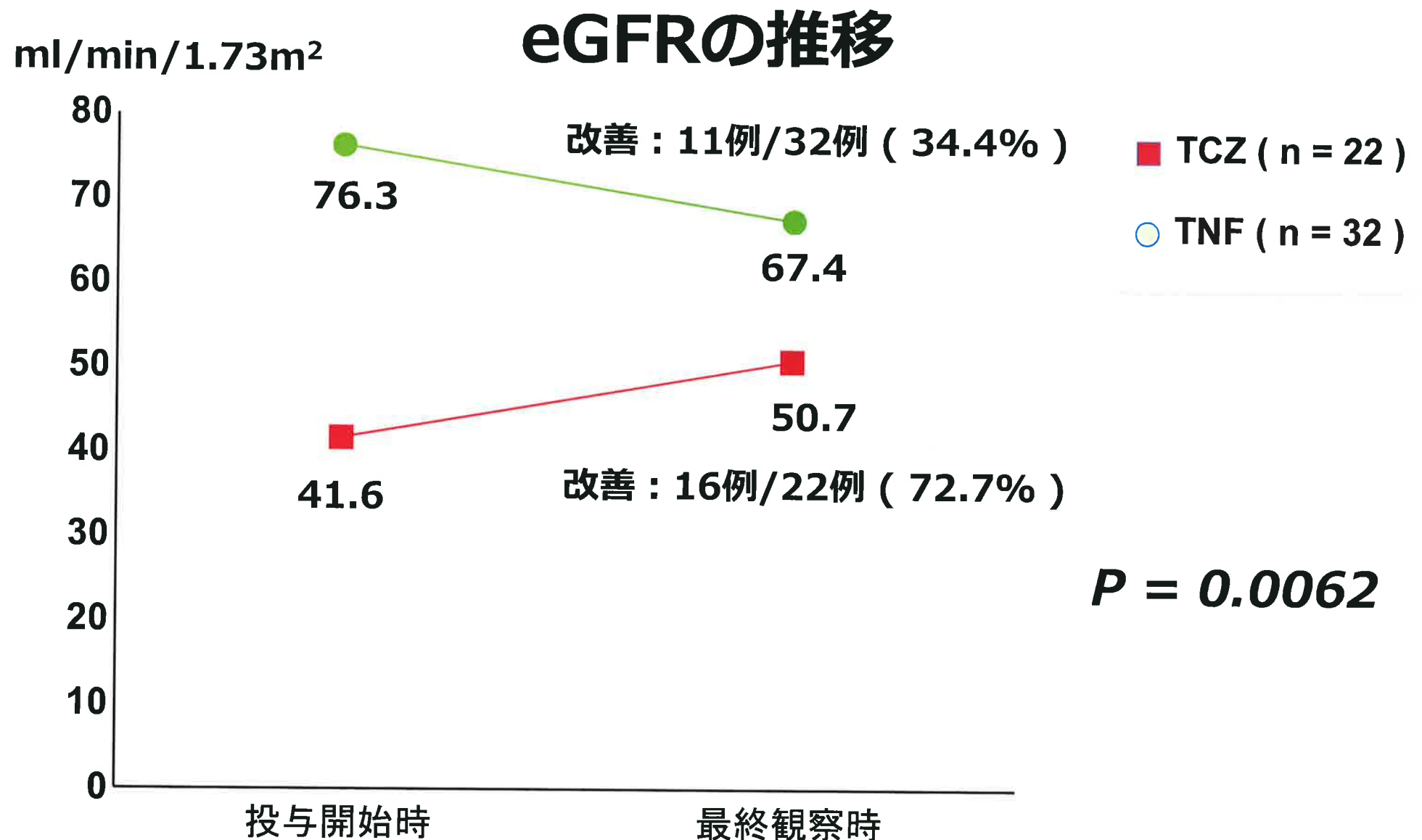
図7. SAA値の推移(μg/dl,中央値)

## SAA値推移の比較



観察期間( median )  
TCZ : 22.5 months  
TNF : 21.0 months

図8. eGFR (ml/min./1.73m<sup>2</sup>、中央値)の変化



観察期間( median )  
TCZ : 22.5 months  
TNF : 21.0 months

## 図・表の題と説明

### 図 1.SAA の産生と AA アミロイドーシスの発症機序

SAA は炎症刺激によりサイトカインを介して主に肝細胞より産生され、持続性の SAA 産生、遺伝子多型、Ageing などの条件により約 2/3 の大きさの AA 蛋白となり線維化・凝集し、沈着する。

### 図 2.RA 発症年齢別の RA 発症から AA アミロイドーシス発症までの罹病期間

AA アミロイドーシス発症の遺伝的危険因子である SAA1.3 を持たない群、ヘテロ群、ホモ群に層別化し、それぞれの ageing の影響を検討した (n=144)。それぞれの群で、ageing の進行とともにアミロイド発症までの罹病期間は短縮を認めた。

### 図 3. 上部消化管生検スクリーニング 5 年毎の AA アミロイドーシス合併頻度の変遷 (道後温泉病院スクリーニング : 5463 例)

5436 例の RA 症例に十二指腸第二部、十二指腸球部、胃前庭部の 3 か所のスクリーニング生検を行い、新規の陽性症例の推移を示す。年代毎に新規発症頻度の低下を認めた。

### 図 4. AA アミロイドーシス合併関節リウマチの診断時年齢変遷の推移 ( n = 405 )

AA アミロイドーシスの診断時年齢は、年代の進行とともに高齢化を示した。

### 図 5.AA アミロイドーシスの病理組織診断

a. 十二指腸への大量のアミロイド沈着 (Congo red stain ×100)

b. 抗 AA 抗体による免疫組織染色 (×100)

#### 図 6a. トシリズマブ治療前内視鏡写真

高度消化管障害、腎障害を有する進行性、多剤抵抗性 AA アミロイドーシス合併 JIA キャリーオーバー例に治験外使用でトシリズマブを投与した。投与前の十二指腸及び胃粘膜は、アミロイド沈着による高度の粘膜粗造化を認めた。

#### 図 6b. トシリズマブ治療後内視鏡写真

トシリズマブ投与後、ただちに SAA 値は正常化し、消化管障害及び腎障害は約半年で完全に正常化した。18 カ月後の内視鏡所見は正常所見に回復した。

#### 図 6c. トシリズマブ治療前後病理所見

治療前病理所見は、十二指腸粘膜及び粘膜下層に非常に高度のアミロイド沈着を認めたが、18 カ月後には大幅な消退を示し、極少量のみ沈着していた。

#### 図 7. SAA 値の推移 ( $\mu\text{g/dl}$ , 中央値)

SAA 値の推移 ( $\mu\text{g/dl}$ , 中央値) は、TCZ 群は、219.2 から 4.95 へと正常値化 (8 以下) を達成できたのに対して、TNF 群は、143.6 から 38.1 と有意に低下は示したが正常値化は達成できなかった ( $p < 0.0001$ )。

#### 図 8. eGFR ( $\text{ml/min./1.73m}^2$ , 中央値) の変化

eGFR ( $\text{ml/min./1.73m}^2$ , 中央値) の変化は、TCZ 治療群では、41.6 から 50.7 へと改善したのに対して (72.7% 症例が改善)、TNF 治療群は 76.3 から 67.4 で、改善症例は約 1/3 (34.4%) であった ( $p = 0.0062$ )。

#### 表 1. AA アミロイドーシスの主な臓器症状

#### 表 2. AA アミロイドーシスの進行を阻止する治療法

原疾患のコントロールすなわち SAA の抑制が最も重要である。それぞれの症例の疾患活動性、合併症を考慮しながら、感

染症の併発などに注意しながら治療を行う。アミロイド凝集阻止目的の KICTA は、国際共同治験が進行中である。AA 蛋白の溶出目的に DMSO がしばしば使用されるが、原疾患のコントロールが不良の場合は臓器障害の進行を阻止することはできず、あくまで補助的に用いる。