

## アミロイド症における各生物学的製剤の有効性

黒田 毅 小林大介 和田麻子 村上修一 中野正明\* 成田一衛

Key words: Rheumatoid arthritis, Reactive amyloidosis, Biologics

### はじめに

関節リウマチ(RA)における反応性アミロイドーシスは、関節局所の炎症により産生されるIL-6, TNF- $\alpha$ などの炎症性サイトカインにより炎症性蛋白であるSAAが産生され、これが長期間高濃度で存在するため、全身諸臓器に沈着し機能障害を起こすことが多い。RAの剖検例の約30%に沈着が認められるが、腎障害や消化管障害等の臓器障害をきたすのはこのうちの約1/3の約10%である。末期腎不全では透析療法も必要となる。近年、生物学的製剤による炎症性サイトカインの抑制により炎症性蛋白であるSAAの産生の低下、さらに組織に沈着したアミロイドが除去される可能性も示唆されてきた。生物学的製剤のアミロイドーシスに対する臨床効果を検討した。

### 目 的

アミロイド症における各種生物学的製剤の臨床効果、および生物学的製剤のアミロイド症例に対する生命予後改善効果を検討する。

### 対 象 と 方 法

対象:各種生物学的製剤のアミロイド症に対する臨床効果は15例、生物学的製剤使用開始から最終観察時点までの臨床効果、経時的な胃・十二指腸粘膜生検のアミロイド沈着量の検討を前向き検討で行った。生命予後を検討した対象はRAでアミロイドーシスを合併した症例133例である。内訳は生物学的製剤を使用しなかった症例は80例、使用した症例は53例であり2群における臨床データ、生命予後、死因を後ろ向きコホート研究で検討した。

### 結 果

各種生物学的製剤のアミロイド症に対する臨床効果の検討では対象は15例(男性2例、女性13例)であり、対象者の年齢は63.7 $\pm$ 9.3歳、RA発症年齢は43.1 $\pm$ 11.0歳、アミロイドーシス発症年齢は59.9 $\pm$ 11.0歳、RA発症から16.9 $\pm$ 8.5年でアミロイドーシスを発症していた。アミロイド発見から生物学的製剤使用までの期間は2.7年 $\pm$ 3.0年、生物学的製剤の使用期間は26.9 $\pm$ 14.4ヶ月であった。ステロイド薬は全例で使用されていた。生物学的製剤の内訳はInfliximabが4例、このうちメトトレキサート(MTX)使用が

4例、Etanerceptが11例(MTX使用3例)、Tocilizmab(MTX使用0例)が2例であった。生物学的製剤開始前の腎機能は、正常な症例が2例で推定糸球体濾過率(eGFR)60未満が10例であった。臨床検査所見は生物学的製剤使用前後でCRPが平均1.6から0.5mg/dl、疼痛関節数が平均7.5から2.9、DAS28(3)-CRPが3.6から2.6とそれぞれ有意に改善した。SAAは190.0から37.1 $\mu$ g/mlと低下したが有意差はなかった。1年以上観察可能であった11例に対して24時間尿蛋白量の推移を検討した。正常範囲内を維持したものが3例、蛋白尿減少が5例、増加が3例であり、増加例のうち2例は血液透析に導入された。24時間クレアチニンクリアランス(Ccr)は、Ccr80ml/minを維持したものが4例、改善が3例、不変が2例、低下が2例で、この2例が血液透析に導入された。さらにこの11例に胃・十二指腸粘膜生検を行い生検組織のアミロイド沈着領域を測定した。1年以上の経過で2回以上生検を行った11症例全てで、沈着領域は減少し3回生検を行った6症例では、さらに沈着領域が減少していた。また2例ではアミロイドが消失した。有害事象は感染症を3症例に認めたがいずれも重篤なものではなく抗生剤治療により軽快した。1例で生物製剤開始後に早期胃癌が発見され、内視鏡的に切除された。その他1症例で急性心筋梗塞を発症、同一症例でその後、アミロイドーシスの影響によると思われる難治性下痢、さらには完全房室ブロックを認め、この症例はEtanerceptからTocilizmabに変更した。1例は、本人の希望によりEtanerceptを中止された。生物学的製剤の生命予後に対する検討は新潟県立リウマチセンター、長岡赤十字病院の協力を得て、1982年からのアミロイドーシスを合併したRA症例133例(男性9例、女性124例)を対象とした。生物学的製剤を使用した症例53例(生物学的製剤使用群)と使用されなかった症例80例(生物学的製剤不使用群)の生命予後を二群間で検討した。生物学的製剤使用群は男性7例、女性46例、対象者の年齢は63.2 $\pm$ 9.6歳、RA発症年齢は43.1 $\pm$ 11.0歳、RA発症から16.8 $\pm$ 9.8年でアミロイドーシスを発症していた。生物学的製剤不使用群では男性2例、女性78例、対象者の年齢は60.9 $\pm$ 9.7歳、RA発症年齢は45.4 $\pm$ 11.1歳、RA発症から15.5 $\pm$ 9.0年でア

新潟大学大学院医歯学総合研究科腎・膠原病内科分野(第二内科), \*新潟大学医学部保健学科

EFFICACY OF BIOLOGICS IN PATIENTS WITH REACTIVE AMYLOIDOSIS ASSOCIATED WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

TAKESHI KURODA et al: Div. of Clin. Nephrol. and Rheumatol., Niigata Univ. Graduate School of Med. Dent. Sci.

## 考 案

生物学的製剤の臨床効果についてはいくつかの報告がある。Gottenberg<sup>1)</sup>らがリウマチ性疾患のアミロイドに関し有効性を報告している。RAは5例であるが全例で蛋白尿減少効果を認めている。Nakamura<sup>2)</sup>らは、RAによるアミロイドーシスの14症例にEtanerceptを使用し蛋白尿減少効果と血清アルブミン値の改善を報告している。本邦では、Sato<sup>3)</sup>がTocilizmabのRAによる消化管アミロイドーシスに対する有効性を報告している。我々も、各種生物製剤のアミロイド沈着に対する有効性を報告した<sup>4)</sup>。現在の各種生物製剤の治療は、消化管のアミロイドが消失するなど消化管に対しては非常に有効である。鬱血性心不全による死亡は頻度が高いが各種生物製剤の使用で減少していた。一方高度腎機能障害の回復は難しいが、この分野においても安全な透析導入法が提唱され<sup>5)</sup>、以前に比べてその治療法は格段に進歩している。アミロイドーシスの原因であるSAAの産生機序の解明により、抗サイトカイン療法の更なる治療効果が期待され、また抗サイトカイン療法でアミロイド症例の生命予後の更なる改善が期待される。

## 結 語

RAの反応性アミロイドーシス症例に対し生物学的製剤を使用し、胃・十二指腸粘膜生検のアミロイドの減少や消失を認め、生物学的製剤の使用により生命予後も改善した。

## 参 考 文 献

- 1) Gottenberg JE, Merle-Vincent F, Bentaberry E et al: Anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 48: 2019-24, 2003
- 2) Nakamura T, Hayashi SI, Tomoda K et al: Etanercept can induce resolution of renal deterioration in patients with amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* (in press)
- 3) Sato H, Sakai T, Sugaya T et al: Tocilizmab dramatically ameliorated life-threatening diarrhea due to secondary amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 28: 1113-6, 2009
- 4) Kuroda T, Wada Y, Kobayashi D et al: Effective anti-TNF- $\alpha$  therapy can induce rapid resolution and sustained decrease of gastroduodenal mucosal amyloid deposits in reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 36:2409-15, 2009
- 5) Kuroda T, Tanabe N, Kobayashi D et al: Programmed initiation of hemodialysis of systemic amyloidosis patients associated with rheumatoid arthritis: *Rheumatol Int* (in press)

ミロイドーシスを発症していた。MTX治療歴では生物学的製剤使用群は27例、生物学的製剤不使用群は21例に使われていた。生物学的製剤は有意に男性に多く使用されていた( $p=0.03$ )が、その他の項目には有意差は認めなかった。また血液生化学データは、総蛋白、アルブミン(A1b)、 $\gamma$ -globulin、ヘモグロビン(Hb)、ヘマトクリット(Ht)、BUN、Cr、CRP、赤沈、RF、1日蛋白尿を両群で検討した。生物学的製剤はCr、CRPが良い症例に使用されていたが、(Cr : $p=0.01$ , CRP:  $p=0.000$ )、その他の項目には有意差は認めなかった。生物学的製剤使用群の製剤の内訳はInfliximabが13例、Etanerceptが28例、Tocilizmabが12例に使われておりInfliximabは7例、Etanerceptは4例経過中に他剤に変更された。

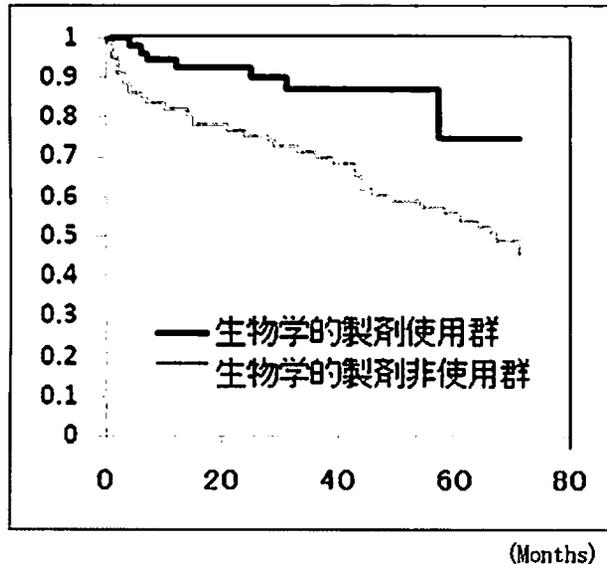


図1 生存曲線 (Kaplan-Meier)

生物学的製剤使用群は生物学的製剤時からの生存曲線を、生物学的製剤不使用群はアミロイド発見時からの生存曲線を図1に示した。統計学的には生物学的製剤使用群が不利な条件で検討したが使用者に有意に高い生存率を認めた( $p=0.001$ )。Cox比例ハザードモデルによる性・年齢調整と多変量調整(性、年齢、A1b、Ht、Cr、CRP)を行った。表1のように調整を行っても有意に生物学的製剤使用群は高い生存率を示した。

表1 生物学的製剤使用による死亡のハザード比

	HR	(95%信頼区間)	p-value
性・年齢調整	0.25	(0.11, 0.59)	0.002
多変量調整	0.18	(0.05-0.59)	0.005

死亡は生物学的製剤使用群では7例認め、死因は鬱血性心不全7例、肺出血1例、アミロイド腸炎1例、腹膜炎1例、感染性大動脈瘤1例、筋炎1例であった。一方、生物学的製剤不使用群では、42例が死亡し、死因は鬱血性心不全20例、肺炎6例、アミロイド腸炎7例、腹膜炎4例、胃潰瘍1例、大腸がん1例、イレウス1例、閉塞性動脈硬化症1例、高カリウム血症1例であった。