

CQ 4

AA アミロイドーシス

【疫学・病態・診断】

- CQ 4-1** AA アミロイドーシスの成因・病態はどのように考えられているか？ 160
- CQ 4-2** AA アミロイドーシスの患者数はどの程度か？ 161
- CQ 4-3** どのような症例で AA アミロイドーシスを疑うべきか？ 162
- CQ 4-4** AA アミロイドーシスをどのように診断するか？ 163
- CQ 4-5** AA アミロイドーシスで推奨される生検部位は？ 164
- CQ 4-6** 慢性炎症性疾患の経過中，AA アミロイドーシスの発症予防のために定期的な血中 SAA，CRP 濃度測定は推奨されるか？ 165
- CQ 4-7** 慢性炎症性疾患の治療中において AA アミロイドーシス発症リスクを評価するために，遺伝子多型の解析は推奨されるか？ 166

【治療】

- CQ 4-8** AA アミロイドーシス合併関節リウマチ治療に副腎皮質ステロイド剤は推奨されるか？ 167
- CQ 4-9** AA アミロイドーシス合併リウマチ性疾患の患者において生物学的製剤の治療は推奨できるか？ 168
- CQ 4-10** AA アミロイドーシスによる高度腎機能障害を有するリウマチ性疾患患者及び透析導入患者において，治療目的で生物学的製剤の導入は推奨されるか？ 170
- CQ 4-11** AA アミロイドーシス合併関節リウマチ患者では血液透析と腹膜透析のどちらを選択すべきか？ 171
- CQ 4-12** AA アミロイドーシスの腎移植は推奨されるか？ 172
- CQ 4-13** AA アミロイドーシスの患者，家族にどのようなアドバイス（精神的・社会的配慮）が必要か？ 173

CQ4-1

【疫学・病態・診断】

AA アミロイドーシスの成因・病態は
どのように考えられているか？

ステートメント

◎急性期蛋白である血清アミロイド A (SAA) の N 末端部分 (AA) が線維化して沈着する。全身の実質臓器に沈着するが、顕症化するのは主に消化管 (下痢)、腎 (蛋白尿) である。関節リウマチなどの慢性炎症での持続的な SAA 上昇が発症の主因となる。SAA の主たるアイソタイプである SAA1 の遺伝子多型はリスク因子の一つである。

【推奨の強さ：該当なし，エビデンスの強さ：B】

●解説

AA アミロイドーシスではアミロイド A (AA) 蛋白が線維化して組織に沈着する。その血中前駆体が血清アミロイド A 蛋白 (SAA) で、SAA は鋭敏な急性期蛋白として炎症性疾患で濃度が上昇する¹。関節リウマチ、結核のような慢性炎症状態で持続的に SAA が上昇し、線維化の過程で SAA の C 末端部分が切除され AA となって沈着する²。SAA の高値が発症の必要条件であることは、SAA 値を抑制すればアミロイド沈着が軽減するという観察³、近年の抗サイトカイン療法を中心とした強力な抗炎症療法により関節リウマチからの発症例が減少していることから明白である。

SAA は多型性に富む蛋白で、主要なアイソタイプである SAA1 の対立遺伝子多型が発症の危険因子となる。おおまかには SAA1.3 アレルが促進的、SAA1.1 アレルが防御的に働く (CQ4-7 参照)。SAA の構造の違いによるものと想定されるが明確にはなっていない。加齢もリスク因子とされる⁴。AA の沈着には細胞外マトリックスや他の血漿蛋白が共存するため、加齢による宿主側の因子の変化の影響が想定されるが詳細は不明である。

沈着は全身臓器に起こるが、臨床的に問題となるのは、消化管沈着による下痢、腎沈着による蛋白尿などである。沈着は可逆的であり、炎症活動性をコントロールし、原料となる SAA の発現を抑制すれば沈着物が吸収されることが示されている^{3,5}。ただし、吸収の速度には臓器差があり、消化管では速いが腎では遅いとされている。

●文献

1. Yamada T. Serum amyloid A (SAA): a concise review of biology, assay methods and clinical significance. Clin Chem Lab Med 1999 ; 37 : 381-388.
2. 山田俊幸. AA アミロイドーシスの発症病理. AA アミロイドーシス診療ファイル (山田俊幸, 奥田恭章, 中村正, 右田清志, 黒田毅編). 金芳堂, 2022, p.11-25.
3. Lachmann HJ, Goodman HJ, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. N Engl J Med 2007 ; 356 : 2361-2371.
4. Baba S, Masago SA, et al. A novel allelic variant of serum amyloid A, SAA1 gamma. Genomic evidence, evolution, frequency and implication as a risk factor for reactive systemic amyloidosis. Hum Mol Genet 1995 ; 4 : 1083-1087.
5. Okuda Y, Takasugi K. Successful use of a humanized anti-interleukin 6 receptor antibody, tocilizumab, to treat amyloid A amyloidosis complicated in juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum 2006 ; 54 : 2997-3000.

AA アミロイドーシスの患者数はどの程度か？

ステートメント

◎本邦における検討では関節リウマチ患者の消化管生検における AA アミロイドーシスの陽性率は 1.3～13.3%と検討時期により異なるが近年は減少傾向にある。最近の AA アミロイドーシスの全国調査の結果より、本邦における AA アミロイドーシスの患者数は 2,000～3,000 名前後であると推定される。

【推奨の強さ：該当なし エビデンスの強さ：B】

●解説

海外では地域によって異なるが AA アミロイドーシスの有病率は 0.22～0.68%と報告されている^{1,2}。本邦では、関節リウマチ（RA）患者の剖検例の 14～26%に、消化管粘膜等の組織生検では 1.3～13.3%に AA アミロイドーシスが認められたと報告されている³⁻⁶。最近の Okuda らの全国調査の結果では、199 名の AA アミロイドーシスの症例が登録され、その基礎疾患としては RA が最も多い（全体の 60.2%）ことが報告されている⁷。同調査における全国の病院のサンプリング率が 5～10%であることを考慮すると患者総数は 2,000～3,000 名前後であると推定される。

●文献

1. Simms RW, Prout MN, et al. The epidemiology of AL and AA amyloidosis. Baillieres Clin Rheumatol 1994 ; 8 : 627-634.
2. Hazenberg BP, van Rijswijk MH. Where has secondary amyloid gone? Ann Rheum Dis 2000 ; 59 : 577-579.
3. Toyoshima H, Kusaba T, et al. Cause of death in autopsied RA patients. Ryumachi 1993 ; 33 : 209-214.
4. Kuroda T, Tanabe N, et al. Comparison of gastroduodenal, renal and abdominal fat biopsies for diagnosing amyloidosis in rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2002 ; 21 : 123-128.
5. Kuroda T, Wada Y, et al. Diagnosis and treatment of AA amyloidosis with rheumatoid arthritis : State of the art. In Sarantseva S (ed) InTech, Croatia, 2011, p.41-62.
6. Okuda Y, Yamada A, et al. Results of upper gastrointestinal biopsy screening for RA patients during last three decades. Mod Rheumatol 2023 ; 33 : S1997.
7. Okuda Y, Yamada T, et al. First nationwide survey of 199 patients with amyloid A amyloidosis in Japan. Intern Med 2018 ; 57 : 3351-3355.

どのような症例で AA アミロイドーシスを疑うべきか？

ステートメント

◎家族歴、慢性炎症を伴う基礎疾患の存在を念頭に置きでアミロイドーシスを疑う。これに加えて、蛋白尿をはじめとする腎障害、嘔気・嘔吐、難治性下痢等の消化器障害、心不全症状が出現した場合に AA アミロイドーシスを疑う。本症を疑った場合には速やかに生検を行い診断後治療を行うことが重要である。

【推奨の強さ：1 エビデンスの強さ：A】

●解説

AA アミロイドーシスは慢性炎症が長期間継続することにより出現し、特に関節リウマチ（RA）において予後を左右する重大な合併症であった。治療の進歩に伴い、RA ではその発症は減少した¹。一方近年、多くの基礎疾患においても AA アミロイドーシスを発症することが明らかになった。AA アミロイドーシスは早期発見と早期治療により生命予後の延伸を期待できるため、症候より本症を疑い検査することが重要である。

自己炎症症候群のうち、家族性地中海熱など遺伝子疾患も AA アミロイドーシスを合併するため家族歴の聴取は重要である。自己炎症症候群は周期的に発熱し炎症反応の上昇も認められるが、炎症反応が速やかに改善する場合には発見が遅れる場合もあり注意を要する。病歴では結核、気管支拡張症など慢性炎症を伴う咳嗽の有無、RA や乾癆性関節炎、強直性脊椎炎などの関節の炎症の有無、クローン病や潰瘍性大腸炎など炎症性腸疾患の有無、悪性腫瘍の存在などを念頭に置く²。高度の肥満³、不衛生な環境での麻薬の静脈注射⁴でも AA アミロイドーシスの報告があり注意を要する。症候として腎障害が検索の契機となることが多いが、蛋白尿、尿沈渣の病的円柱、血清クレアチニンの上昇が認められ、下腿の浮腫、尿量の減少も認められる場合も多い。消化器症状として嘔気、嘔吐や治療抵抗性の下痢が続く場合も多い。心不全兆候としての低血圧、肺うっ血も進行した場合には認められる。症状が出現した場合には速やかに生検を行い診断後治療を行う⁵。慢性炎症において消化管内視鏡検査を行う場合にはスクリーニングとして生検を行うことも早期発見の手段として有効である。

●文献

1. Okuda Y, Yamada T, et al. First Nationwide Survey of 199 Patients with Amyloid A Amyloidosis in Japan. Intern Med 2018 ; 57 : 3351-3355.
2. Lachmann HJ, Goodman HJB, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. N Engl J Med 2007 ; 356 : 2361-2371.
3. Blank N, Hegenbart U, et al. Obesity is a significant susceptibility factor for idiopathic AA amyloidosis. Amyloid 2018 ; 25 : 37-45.
4. Scott JK, Taylor DM, et al. Intravenous drug users who require dialysis : causes of renal failure and outcomes. Clin Kidney J 2018 ; 11 : 270-274.
5. 奥田恭章. 関節リウマチに合併した AA アミロイドーシスの診断と治療. 臨床リウマチ 2006 ; 18 : 291-297.

CQ4-4

【疫学・病態・診断】

AA アミロイドーシスをどのように診断するか？

ステートメント

◎生検で得られた組織において、コンゴーレッド染色でアミロイドを確認し、抗 SAA/AA 抗体による免疫染色で AA タイプであることを確認する。生検組織の選択において障害臓器が困難な場合は、胃十二指腸を選択する。

【推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：A】

●解説

AA アミロイドーシスは慢性炎症性疾患に続発し、主に消化管症状、腎症として顕症化する。したがって炎症性疾患患者が原疾患や治療では説明がつきにくい下痢や蛋白尿を示したら本症を疑うべきである（CQ4-5を参照）。生検部位は、障害臓器が基本的に選択されるが、事情により困難な場合は胃十二指腸内視鏡生検を行う（CQ4-6を参照）。

得られた組織につき、コンゴーレッド染色でアミロイド陽性を確認し、抗 SAA/AA 抗体による免疫染色で AA タイプであることを確定する¹。他のタイプでは免疫染色の信頼性が問題になる場合があるが、本タイプでは一般的に使用されている市販抗体の使用でもほぼ問題なく診断可能である。ただし、沈着している AA 蛋白は前駆物質 SAA の C 末端部分 1/3 を欠如している²ので、SAA に対する抗体の認識部位がこの欠如部分である場合は陰性になるので注意したい²。コンゴーレッド染色の過マンガン酸カリウム処理による染色性消失が AA タイプであることに利用された時期があったが、他のタイプでも消失することがあるため、推奨されない。

アミロイド陽性は確定しているが病型が不明な患者では、アミロイドーシスに関する調査研究班の病型コンサルテーションで、抗体パネルを用いた免疫組織染色検査が実施可能である。本検査で AA が陽性で他のタイプが陰性であれば AA アミロイドーシスと確定、AA が陰性であれば同症を否定してよい。

●文献

1. 星井嘉信. アミロイドーシスの免疫組織化学診断. 病理と臨床 2016 ; 34 : 481-485.
2. Yamada T, Hirano N, et al. Generation and characterization of rat monoclonal antibodies against human serum amyloid A. Scand J Immunol 1997 ; 46 : 175-179.

CQ4-5

【疫学・病態・診断】

AA アミロイドーシスで推奨される生検部位は？

ステートメント

◎消化管とくに胃十二指腸を最も推奨する。陽性率が高く、比較的侵襲性が低い。腹壁脂肪吸引生検は簡便であるが陽性率が劣る。

【推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：A】

●解説

AA アミロイドーシスにおいてはアミロイドが全身の実質臓器に沈着する。生検部位としては、消化管、腎、腹壁脂肪などが選択されるが、消化管とくに胃十二指腸で陽性率が高く、かつ比較的侵襲性が低いため同部位の内視鏡生検が最も推奨される。たとえば、腎に沈着がある場合はかならずといっているほど胃十二指腸に沈着があるので¹、腎症が全面にでている場合でも胃十二指腸での陽性所見をもって腎での沈着を推測できる。奥田ら²によると、消化管生検での陽性率は、十二指腸第2部・球部が90～95%、胃前庭部が80%、直腸が65%であった。したがって、十二指腸が最も陽性率が高く推奨される。以上はコンゴレッド染色での陽性率であるが、十二指腸への沈着が多いことは、採取された組織においてAA蛋白の沈着を酵素免疫測定法で定量的に評価した報告からも明らかとなっている³。部位によってアミロイド沈着量が異なるのは、元来、沈着の分布は不均一であること、または採取された組織の深さなどの差によるものと考えられる。したがって、可能であれば部位を変えた複数の組織片を採取し、深さとしては粘膜下層を含めることが望ましい。腹壁脂肪吸引生検は簡便で安全な方法であるが、検出率が50%強と低い¹ため、陰性結果でアミロイドーシスを否定できず推奨度は低い。

●文献

1. Kuroda T, Tanabe N, et al. Comparison of gastroduodenal, renal and abdominal fat biopsies for diagnosing amyloidosis in rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2002 ; 21 : 123-128.
2. 奥田恭章, 高杉潔, 他. 関接リウマチに合併した2次性アミロイドーシス 124 例の臨床的検討. 胃十二指腸生検による診断と予後を中心として. リウマチ 1994 ; 34 : 936-946.
3. Yamada T, Okuda Y. AA amyloid quantification in biopsy samples from stomach. Ann Clin Lab Sci 2012 ; 42 : 3-6.

慢性炎症性疾患の経過中，AA アミロイドーシスの発症予防のために定期的な血中 SAA，CRP 濃度測定は推奨されるか？

ステートメント

◎血清アミロイド A (SAA) は炎症で産生が増加する急性期蛋白であり，AA アミロイドーシスで沈着する AA 蛋白の血中前駆体である。本症の発症には SAA の持続的産生亢進が必須であるため，慢性炎症性疾患においてはその予防のために定期的な血中 SAA 濃度測定を推奨する。CRP は SAA にほぼ並行するため，同じ目的で使用される。一部に CRP と SAA の上昇が乖離する場合もあるためアミロイドーシスが強く疑われる場合には SAA の測定が望ましい。

【推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：B】

●解説

血清アミロイド A 蛋白 (SAA) は急性期蛋白のひとつで，関節リウマチ (RA) などの炎症性疾患において，TNF- α ，IL-1 β ，IL-6 の刺激で肝臓から産生され，その血中濃度が増加する¹。SAA は AA アミロイドーシスで沈着する AA 蛋白の前駆体であり，したがって基礎疾患を治療し，SAA を基準値以下にコントロールすることが発症予防に重要である。

Gillmore らは 80 名の AA アミロイドーシス患者を対象に，SAA 値を継続的に測定し，10 mg/L 以下にコントロールされた群では臓器障害の進展は転度で 10 年生存率は 90%であったが，10 mg/L 以上では臓器障害の進展が多く症例でみられ，10 年生存率は 40%であったことを報告している²。

Lachmann らは 374 名の AA アミロイドーシス患者を対象に，血中 SAA 値の推移と，アミロイド沈着を SAP シンチで経時的に追跡している。SAA 高値群 (>155 mg/L) は低値群 (<4 mg/L) に比べて死亡リスクが 17.7 倍高く，SAA の中央値が 10 mg/L 以下の症例の 60%でアミロイド沈着の改善がみられ，6 mg/L 以下の群では腎機能の改善がみられたことを報告している³。

AA アミロイドーシスの発症前に血中の SAA 値を経時的に測定した前向き研究はないが，SAA 値を基準値以下にコントロールすることで，AA アミロイドーシスの臓器障害のみならず発症予防につながることは明白であり，一部の炎症性疾患においては，SAA 値を 4 mg/L 以下にコントロールすることが AA アミロイドーシスの予防につながることが報告されている⁴。CRP も SAA と同じ急性期蛋白であり，CRP は SAA の代替マーカーとなり得るが，一部に CRP と SAA の上昇が乖離する場合もあるためアミロイドーシスが強く疑われる場合には SAA の測定が望ましい。

●文献

1. Rapa R, Lachmann HJ. Secondary AA amyloidosis. Rheum Dis Clin North Am 2018 ; 44 : 585-603.
2. Gillmore JD, Lovat LB, et al. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. Lancet 2001 ; 358 (9275) : 24-29.
3. Lachmann HJ, Goodman HJ, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. N Engl J Med 2007 ; 356 : 2361-2371.
4. Ben-Zvi I, Livneh A. Chronic inflammation in FMF : markers, risk factors, outcomes and therapy. Nat Rev Rheumatol 2011 ; 7 : 105-112.

慢性炎症性疾患の治療中において AA アミロイドーシス発症 リスクを評価するために、遺伝子多型の解析は推奨されるか？

ステートメント

◎ AA アミロイドの主要前駆蛋白をコードする SAA1 遺伝子の exon3 には対立遺伝子多型があり、アミロイドーシス発症と進行においてアレル 1.3 が促進的、アレル 1.1 が防御的に働く。SAA1 遺伝子多型の解析は、昨今の低い発症頻度の状況では、発症のリスク評価ではなく、発症後の進行のリスク評価とするのが現実的である。

[推奨の強さ : 2, エビデンスの強さ : B]

●解説

AA アミロイドの前駆体 SAA は多型性に富む蛋白で、遺伝子座が異なり、産物が確認されているアイソタイプが3種類 (SAA1, SAA2, SAA4) ある。血中での存在が多いのが SAA1 で、線維前駆体としても主たるものである。SAA1 には 1.1 (52Val, 57Ala), 1.3 (52Ala, 57Ala), 1.5 (52Ala, 57Val) の3つの対立遺伝子多型が存在し、exon 3にある同名のアレルにコードされている。本邦では、対照、関節リウマチ (RA) と比較して、AA アミロイドーシス合併 RA では 1.3 の頻度が有意に高く、AA アミロイドーシス発症の促進因子である。一方、1.1 アレル頻度は AA アミロイドーシス合併 RA で有意に低く、発症に防御的と考えられている¹⁻³。一例を示すと、1.1, 1.3, 1.5 のアレル頻度は、アミロイドーシス非合併 RA (47 例) で 0.36, 0.37, 0.27, アミロイドーシス合併 RA (53 例) で 0.17, 0.51, 0.32 であった。その理由は明らかになっていないが SAA1.3 の有する構造特性によると考えられる。SAA 濃度は 1.5 保有者で高くアミロイドーシス感受性と関連しない⁴。

以上のように、慢性炎症性疾患患者のアミロイドーシス発症に SAA1 遺伝子多型が関与するが、昨今は AA アミロイドーシスの発症頻度が低いこと、遺伝子多型の解析が一般的になっていないことを考慮すると、慢性炎症性疾患患者においてアミロイドーシス発症リスク評価に広く用いるのは現実的ではない。一方で、アミロイドーシスの進行や予後にも 1.3 アレルが関連する³ため、アミロイドーシスを発症した患者の予後評価に用いることは勧められる。

他には SAA1 プロモーター領域の -13 位もリスク関連アレルと報告されている⁵が、実際はあまり解析されていない。

●文献

1. Baba S, Masago SA, et al. A novel allelic variant of serum amyloid A. SAA1g : Genomic evidence, evolution, frequency, and implication as a risk factor for reactive systemic amyloidosis. Hum Mol Genet 1995 ; 4 : 1083-1087.
2. Yamada T, Okuda Y, et al. An allele of serum amyloid A1 associated with amyloidosis in both Japanese and Caucasians. Amyloid 2003 ; 10 : 7-11.
3. Moriguchi M, Terai C, et al. Influence of genotypes at SAA1 and SAA2 loci on the development and the length of latent period of secondary AA-amyloidosis in patients with rheumatoid arthritis. Hum Genet 1999 ; 105 : 360-366.
4. Yamada T, Okuda Y, et al. Relative serum amyloid A (SAA) values : the influence of SAA1 genotypes and corticosteroid treatment in Japanese patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2001 ; 60 :

5. Moriguchi M, Terai C, et al. A novel single-nucleotide polymorphism at the 5'-flanking region of SAA1 associated with risk of type AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001 ; 44 : 1266-1272.

CQ4-8

【治療】

AA アミロイドーシス合併関節リウマチ治療に 副腎皮質ステロイド剤は推奨されるか？

ステートメント

◎ステロイドの治療により CRP や AA アミロイドの前駆蛋白である SAA は低下するが CRP 比べて血清アミロイド A (SAA) への有用性は低い。従来型抗リウマチ薬 (csDMARDs) や生物学的製剤の使用にあたり効果の発現までの橋渡しの短期間使用することは有用と考えられるが、少量であっても長期間の使用は避けるべきである。

【推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：C】

●解説

AA アミロイドーシス合併関節リウマチ (RA) 治療に副腎皮質ステロイド (ステロイド) の有効性については議論の余地がある。ステロイドより CRP や SAA は低下するが CRP に比べて SAA への有用性は低い¹。RA を伴った AA アミロイドーシスに対して治療を行う場合には、RA の治療強化が重要であるが、メトトレキサート等の腎排泄性薬剤は腎機能障害のため使用できない場合も多い。アミロイドーシスへの有用性が報告されているシクロホスファミドを初めとする従来型抗リウマチ薬 (csDMARDs) や生物学的製剤では効果の発現まで数週から数カ月の期間が必要である場合も多く^{2,3}、このような時期のステロイドの使用は有用である⁴。ステロイド使用量と期間に関しては低用量でも感染症や心臓血管系のイベントが生命予後を悪化させ報告もあり注意が必要である⁵。ステロイドの使用に関しては薬剤開始時や変更時の橋渡しの使用は有用であるが、SAA を指標にして速やかに中止を目指すべきである。

●文献

1. Migita K, Yamasaki K, et al. Impaired degradation of serum amyloid A (SAA) protein by cytokine-stimulated monocytes. *Clin Exp Immunol* 2001 ; 123 : 408-411.
2. Okuda Y, Takasugi K. Successful use of a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, to treat amyloid A amyloidosis complicating juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2006 ; 54 : 2997-3000.
3. Kuroda T, Tanabe N, et al. Treatment with biologic agents improves the prognosis of patients with rheumatoid arthritis and amyloidosis. *J Rheumatol* 2012 ; 39 : 1348-1354.
4. Nakamura T. Developments in the Treatment of Amyloid A Amyloidosis Secondary to Rheumatoid Arthritis. In Fernandez-Escamilla AM (ed) In Tech, 2015, chapter 9, p.217-243.
5. Roubille C, Coffy A, et al. Ten-year analysis of the risk of severe outcomes related to low-dose glucocorticoids in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2021 ; 60 : 3738-3746.

CQ4-9

【治療】

AA アミロイドーシス合併リウマチ性疾患の患者において 生物学的製剤の治療は推奨できるか？

ステートメント

◎ AA アミロイドーシス合併リウマチ性疾患患者においては、基礎疾患を鎮静化し、AA 蛋白の前駆体である血清アミロイド A (SAA) の血中濃度を低くコントロールすることが臓器障害の進展阻止、予後の改善につながる。関節リウマチ (RA) においては、生物学的製剤が従来型抗リウマチ薬 (csDMARDs) より RA に対する治療効果は高く、SAA の抑制効果も高いことが示されているため、AA アミロイドーシス合併リウマチ性疾患の患者において生物学的製剤の治療を推奨する。

【推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：B】

●解説

AA アミロイドーシス発症、進展には、アミロイド原因蛋白である血清アミロイド A (SAA) の上昇が密接に関与しており、CG4-6にある様に SAA をタイトコントロールすること（基準値以下に抑える）ことが AA アミロイドーシスの進展阻止に加え、その改善にもつながる。したがって SAA の上昇をきたしている炎症性疾患を寛解状態に治療するのが原則である。従来の薬物療法では不十分であることが多く、SAA の上昇に直接関係している TNF- α 、IL-6 などの炎症性サイトカインを阻害する生物学的製剤による治療で血中 SAA を基準値以下に制御することが AA アミロイドーシスの進展防止に重要と考えられている。

IL-6 を中和する IL-6 受容体抗体であるトシリズマブ (TCZ) の関節リウマチ (RA) 合併 AA アミロイドーシスへの治療効果に関する症例報告は多数存在する。Okuda らは若年性炎症性関節炎に合併した AA アミロイドーシス症例に対して TCZ の投与を行い消化管のアミロイド沈着が減少したことを報告している¹。ケースシリーズとして Miyagawa らは、AA アミロイドを合併した TNF 阻害薬耐性の 5 名の RA 患者に TCZ を投与し 3 例で蛋白尿、腎機能の改善を認めている²。Kuroda らは消化管アミロイドーシスを合併した 6 名の RA 患者に TNF 阻害薬を投与し、消化管アミロイドーシスの改善を認めたことを報告している³。Okuda らは 60 名の AA アミロイドーシス合併 RA 患者を対象に、TNF 阻害薬投与群と TCZ 投与群の 2 群での大規模な前向き研究を行った。その結果 TCZ 群で、血中 SAA 濃度の減少率、腎機能の改善率、蛋白尿の減少率が TNF 阻害薬群より高かったことを報告している⁴。

生物学的製剤投与の治療効果は TNF 阻害薬および IL-6 阻害薬でその有用性が報告されているが、Okuda らの報告にある様に IL-6 阻害薬において腎機能の改善率など有用性が高く⁴、また TNF 阻害薬無効例においても IL-6 阻害薬の効果を示す報告もあり、IL-6 阻害薬の優越性が示唆されている。生物学的製剤の使用に際しては感染症リスク、臓器合併症（心不全、腎不全、消化管憩室などの消化管病変）などを総合的に判断し導入を検討することが重要である。

●文献

1. Okuda Y, Takasugi K. Successful use of a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, to treat amyloid A amyloidosis complicating juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2006 ; 54 : 2997-3000.
2. Miyagawa I, Nakayamada S, et al. Study on the safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor

antibody, in patients with rheumatoid arthritis complicated with AA amyloidosis. *Mod Rheumatol* 2014 ; 24 : 405-409.

3. Kuroda T, Wada Y, 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* 2009 ; 36 : 2409-415.
4. Okuda Y, Ohnishi M, et al. Comparison of the clinical utility of tocilizumab and anti-TNF therapy in AA amyloidosis complicating rheumatic diseases. *Mod Rheumatol* 2014 ; 24 : 137-143.

CQ4-10

【治療】

AA アミロイドーシスによる高度腎機能障害を有するリウマチ性疾患患者及び透析導入患者において、治療目的で生物学的製剤の導入は推奨されるか？

ステートメント

◎ AA アミロイドーシスによる高度腎機能障害を有するあるいは透析導入されたリウマチ性疾患患者の予後は不良である。生物学的製剤の導入により予後の改善が期待されるが明確な効果は示されていない。疾患活動性が従来型抗リウマチ薬（csDMARDs）で制御できない症例、感染リスクの低い症例など、症例を選択して行うべきと考えられる。

【推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：B】

●解説

AA アミロイドーシスの最も多い臓器合併症は腎アミロイドーシスであり、適切な治療介入がなされないと末期腎不全（ESRD）により血液透析（HD）導入を余儀なくされる。

腎アミロイドーシス発症早期に生物学的製剤を導入し、腎障害の改善を認めた報告はあるが、ESRDに陥った症例の予後は不良で¹、生物学的製剤投与例の報告は限られている。

Kuroda らは 133 名の腎アミロイドーシス合併関節リウマチ（RA）患者において生物学的製剤導入群（46 名）と非導入群（78 名）でその臨床経過を追跡し、導入群で生存率・HD フリーの生存率が、非導入群に比べ有意に高いことを報告している²。一方、背景因子を調整した多変量解析では生物学的製剤の投与は HD フリーの生存率で有意な効果を示さなかった。Hirono らは、RA 患者のレジストリーで AA アミロイドーシスを合併した 11 名（平均 12 年間追跡）を解析し、生物学的製剤導入群（7 例）が非導入（4 例）に比べ有意に生存率が高かったことを報告している³。しかし HD フリーの生存率は 2 群間に有意差はなかった。Kuroda らは AA アミロイドーシス合併 RA 患者で HD を受けている 28 名を対象（生物学的製剤使用群 10 例、非使用群 18 例）に生物学的製剤の使用の有無でその臨床経過を追跡している⁴。2 群間に生存率の有意な差はみられず、生物学的製剤使用群の最も多い死因は感染症であった。

腎アミロイドーシス合併リウマチ性疾患患者に対する生物学的製剤の導入は疾患活動性を低下させ、血中の SAA 濃度を低下させることで、発症初期であれば腎障害の進展阻止、改善につながる可能性がある。進行例においては、腎機能障害の改善を期待できない場合があり、また感染症のリスクを増加させる可能性があることから、症例を選択して行うべきと考えられる。

●文献

1. Kuroda T, Tanabe N, et al. Outcome of patients with reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis in dialysis treatment. *Rheumatol Int* 2006 ; 26 : 1147-1153.
2. Kuroda T, Tanabe N, et al. Treatment with biologic agents improves the prognosis of patients with rheumatoid arthritis and amyloidosis. *J Rheumatol* 2012 ; 39 : 1348-1354.
3. Hirano T, Maeda Y, et al. Clinical course of amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis treated with anti-rheumatic drugs including biologic agent : Case series in answer cohort. *Arch Clin Med Case Rep* 2019 ; 3 : 508-517.
4. Kuroda T, Tanabe N, et al. Effects of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and amyloidosis treated with hemodialysis. *Intern Med* 2016 ; 55 : 2777-2772.

CQ4-11

【治療】

AA アミロイドーシス合併関節リウマチ患者では 血液透析と腹膜透析のどちらを選択すべきか

ステートメント

◎血液透析と腹膜透析では導入後の生命予後はほぼ同等であると考えられる。腹膜透析は、腹膜炎、カテーテルの出口部感染が多いとの報告もある。関節リウマチでは手の関節の機能障害が多いため、腹膜透析の操作に介助が必要となる可能性が高く、積極的には推奨しない。

【推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：C】

●解説

関節リウマチ（RA）患者で血液透析と腹膜透析を直接比較した報告はないが、海外では家族性地中海熱による AA アミロイドーシスへの腹膜透析がしばしば行われており、腹膜透析導入後の5年生存率は60%と報告されている^{1,2}。本邦での血液透析導入後の5年生存率は約50%である³。腹膜透析は血液透析に比べて残存腎機能がある状態での導入となるため、これを勘案すれば生命予後に関しては、ほぼ同等と考えられる。腹膜透析は食事制限が少なく日常生活の時間的拘束は少ないが、RAでは手の関節の機能障害を高い頻度で認めるため、腹膜透析の器材を患者自身が扱えるかどうかを見極めた上で導入が必要である。また腹膜透析導入後もアミロイドーシスの他臓器への進展を抑えるためにRAの集学的治療の継続は必要であり、腹膜炎などの感染症に十分注意が必要である。家族性地中海熱等の基礎疾患を含む AA アミロイドーシスの腹膜透析例の生命予後の検討でも腹膜炎、カテーテル出口部感染が、他の疾患に比べて有意に多いことが報告されている⁴。腹膜透析は積極的な導入は推奨されないが、ベネフィットがリスクを上回ると判断された場合には適応となる。

●文献

1. Altiparmak MR, Pamuk ON, et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis in familial Mediterranean fever amyloidosis patients with end-stage renal failure : a single-centre experience from Turkey. Nephron Clin Pract 2004 ; 98 : c119-23.
2. Sahin S, Sahin GM, et al. The effect of dialytic modalities on clinical outcomes in ESRD patients with familial Mediterranean fever. Ren Fail 2007 ; 29 : 315-319.
3. Kuroda T, Tanabe N, et al. Long-term mortality outcome in patients with reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2006 ; 25 : 498-505.
4. Koc Y, Basturk T, et al. Effects of AA amyloidosis on survival in peritoneal dialysis. Kidney Blood Press Res 2012 ; 36 : 182-190.

CQ4-12

【治療】

AA アミロイドーシスの腎移植は推奨されるか？

ステートメント

◎血液透析と腎移植の生命予後を比較すると腎移植は長期生存が期待できる。ドナーが得られ受腎者の腎移植が可能な場合には推奨する。基礎疾患の炎症をコントロールすることで腎臓へのアミロイドの再沈着が抑えられ移植腎の機能喪失を防ぐことができる。

【推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：C】

●解説

移植医療の進歩に伴い、腎移植はAAアミロイドーシス患者の治療オプションのひとつと考えられるが、関節リウマチ（RA）合併AAアミロイドーシス患者での腎移植の報告は限られている。海外では家族性地中海熱を含むAAアミロイドーシスの腎移植の成績が報告されている。腎移植は平均年齢36歳の若い年齢で行われており慢性腎炎患者に対する腎移植患者の生命予後の比較ではアミロイドーシス群の生存率は有意に低かったが、graft survivalは両群で有意差は認められなかった。アミロイドーシス患者は感染症、心血管系の合併症による死亡が多かった¹。またAAアミロイドーシスによる腎不全に対する腎代替療法としての腎移植の可能性については透析療法を継続することと比較した生命予後を検討することが有用である。RAに伴うAAアミロイドーシス血液透析導入後の10年生存率は10%以下であるが、透析導入が平均年齢63歳であり比較は難しい²。患者背景に違いがあり受腎者の状態も違うが、生命予後の点から、移植が可能な場合は、移植の方が透析よりも良好な予後が期待できる。日本では献腎ドナーが不足しており、適当な生体ドナーが得られないことが少なくないため、腎移植の絶対数は限られている。移植腎へのアミロイドの沈着も報告されているため^{2,3}、移植後も継続的にSAAの測定を行いSAAが上昇した場合は、RAに対する治療を強化する必要がある。

●文献

1. Kofman T, Grimbret P, et al. Renal transplantation in patients with AA amyloidosis nephropathy : results from a French multicenter study. Am J Transplant 2011 ; 11 : 2423-2431.
2. Kuroda T, Tanabe N, et al. Long term mortality outcome in patients with reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2006 ; 25 : 498-505.
3. Sethi S, El Ters M, et al. Recurrent AA amyloidosis in a kidney transplant. Am J Kidney Dis 2011 ; 57 : 941-944.

CQ4-13

【治療】

AA アミロイドーシスの患者，家族に どのようなアドバイス（精神的・社会的配慮）が必要か？

ステートメント

◎ AA アミロイドーシスの患者，家族に AA アミロイドーシスの臨床症状と臓器病変を説明し，基礎疾患の治療がその進展を軽減でき，進行例でも長期生存できる可能性があることも強調し，悲観せずに治療を継続するようにアドバイスすることは必要である。

【推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：該当なし】

●解説

AA アミロイドーシスの初期症状，進展して出現する臓器症状，治療や予後についての情報提供を行うことは有益である。重要なのは，基礎疾患の活動性のコントロールがその予防，進展阻止に有効であること，進行した高齢者でも治療の工夫により長期生存できる可能性があることを強調し，悲観せずに治療を継続するようアドバイスすることである。治療手段の選択にあたっては，有効性，リクス，コストなど個別の事情に応じたアドバイスが求められる。