

4-② アミロイドーシス合併例の治療と予後の対策

黒田 毅・原田 隆・村上 修一

伊藤 聡・下条 文武

新潟大学大学院内部環境医学講座

腎膠原病内科学部門

中野 正明

新潟大学医学部保健学科

**Long Term Mortality Outcome in Patients with Reactive
Amyloidosis Associated with Rheumatoid Arthritis**Takeshi KURODA, Takashi HARADA, Shuichi MURAKAMI,
Satoshi ITO and Fumitake GEJYOU*Division of Clinical Nephrology and Rheumatology,
Niigata University Graduate School of Medical
and Dental Sciences*

Masaaki NAKANO

*Department of Medical Technology,
School of Health Sciences,
Faculty of Medicine, Niigata University***Abstract**

It is well known that amyloidosis is one of the critical complications which influences the prognosis of patients with rheumatoid arthritis (RA). We studied seventy-six patients with definite or classical RA who were diagnosed as amyloidosis by biopsy. The average duration of RA prior to the diagnosis of amyloidosis was 15.4 ± 9.4 years. The average period from the diagnosis of amyloidosis to death was 67.4 months. High onset age of amyloidosis was the major factor determining poor survival in these patients ($P < 0.001$). Additionally, the male gender played a major factor determining poor survival ($P < 0.001$). Thirty-eight patients were treated with hemodialysis. Survival in dialysis at 9.8 months was 75%, at 60.6 months was 50%, and at 100.0 months was 25%. Survival of amyloidosis patients without dialysis within the same period was

Reprint requests to: Takeshi KURODA
Division of Clinical Nephrology and
Rheumatology
Niigata University Graduate School of Medical
and Dental Sciences
1-757 Asahimachi-dori,
Niigata 951-8510 Japan

別刷請求先：〒951-8510 新潟市旭町通り1-757
新潟大学大学院医歯学総合研究科内部環境医学講座
腎・膠原病内科分野(第二内科) 黒田 毅

better at 31.8 months with a survival rate of 75 % and at 66.7 months was 50 %, and the difference was not significant. The long-term results were sufficient to encourage us to initiate hemodialysis in patients with end stage renal disease due to reactive amyloidosis associated with RA.

Key words: Rheumatoid arthritis, Reactive amyloidosis, Hemodialysis, Prognosis

はじめに

AA アミロイドーシスは進行期の関節リウマチ(以下 RA)におけるもっとも重要な合併症の一つであり臓器障害例ではその予後は極めて不良とされている。近年の他施設の報告でも 50 % 生存率は 2-4 年とされており¹⁾, また近年の死因に関する報告でもアミロイドーシスの増加が指摘されている²⁾。今回我々は, 教室の RA による反応性アミロイドーシス症例の予後を検討したので報告する。

対象と方法

RA による反応性アミロイドーシス症例の予後を明らかにするため, 当院外来および入院患者で反応性アミロイドーシスを合併した RA 症例 76 例を対象に, 透析導入の有無, 死亡年齢を含めた予後をレトロスペクティブに検討した。対象は男性 9 例, 女性 67 例であり, 発症年齢は 20-65 歳, 平均 45 歳であり, RA 発症からアミロイドーシスの検出までの期間は 2-53 年, 平均 15 年であった。アミロイド検出時の年齢は 28-79 歳, 平均 61 歳であった。アミロイドの検出部位は胃, 十二指腸粘膜が 52 例と最も多く, 腎臓が 23 例, 直腸が 12 例, 脂肪が 10 例であり, その他, 肝臓, 滑膜等から 4 例が検出された(複数臓器の同時期の検出も含めたため総数は 101 臓器)。2002 年 10 月 1 日現在の生存者は 28 例, 死亡者は 48 例であり, 経過中透析を導入された透析群と透析導入のない非透析群が同数の 38 症例であった。対象者全体, 全経過期間を通した透析の有無, 性, RA 発症年齢, アミロイド発見年齢, アミロイド発見までの RA 罹病期間の各要因別に Kaplan-Meier 法

により生存曲線を描出し log rank test により有意差検定を行った。さらに, 性, 血液透析, RA 発症年齢を多変量とする Cox 比例ハザードモデルにより, 死亡との関連を検討した。

結 果

対象のアミロイドーシス発見時からの予後 Kaplan-Meier 法で検討した。図 1-1 に示すように, 全体の年間死亡率は 14.6 %, 75 % 生存は 30 ヶ月, 50 % 生存は 67 ヶ月, 25 % 生存は 100 ヶ月であった。

次に対象の透析の有無による累積生存率を比較検討した。図 1-2 に示すように年間死亡率は非透析群で 11.4 %, 透析群で 17.3 % であった。

透析群と非透析群の生存率の比較では透析群で 75 % 生存期間は 9.8 ヶ月, 50 % 生存期間は 60.6 ヶ月, 25 % 生存期間 100.0 ヶ月であり, 非透析群で 75 % 生存期間は 38.1 ヶ月, 50 % 生存期間は 66.7 ヶ月であり, 透析導入直後の死亡率が高いことが示唆された。この結果を単変量解析(Log rank test)した結果 $P = 0.29$ と透析の有無により死亡率に差がなかった。さらに, 性, 年齢を補正した分析(Cox 比例ハザードモデル)でもハザード比 1.51, 95 % 信頼区間 0.81-2.80, $P = 0.19$ であり両群間に差がなかった。以上より腎不全例に透析を導入することにより非透析群と同等の生存率が維持できることが確認された。

さらに, 性別と累積生存率の関係を検討した。図 1-3 に示すように男性の生存率が低く, アミロイドーシス合併男性例では予後が悪い可能性が示唆された。Cox 比例ハザードモデルを用いた解析でもハザード比 3.62, 95 % 信頼区間 1.48-8.83, $P < 0.001$ であり男性の生存率が有意に低

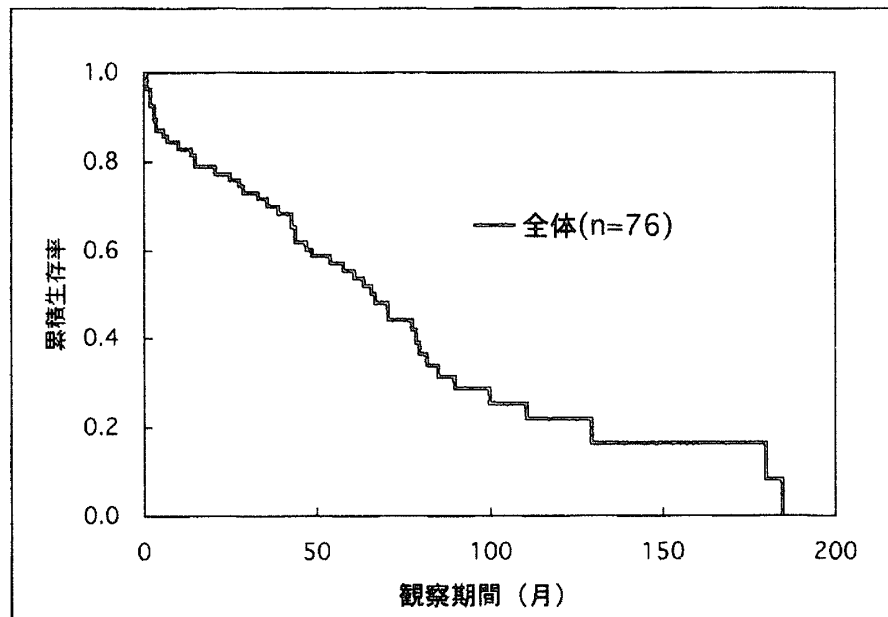


図1-1 累積生存率と観察期間

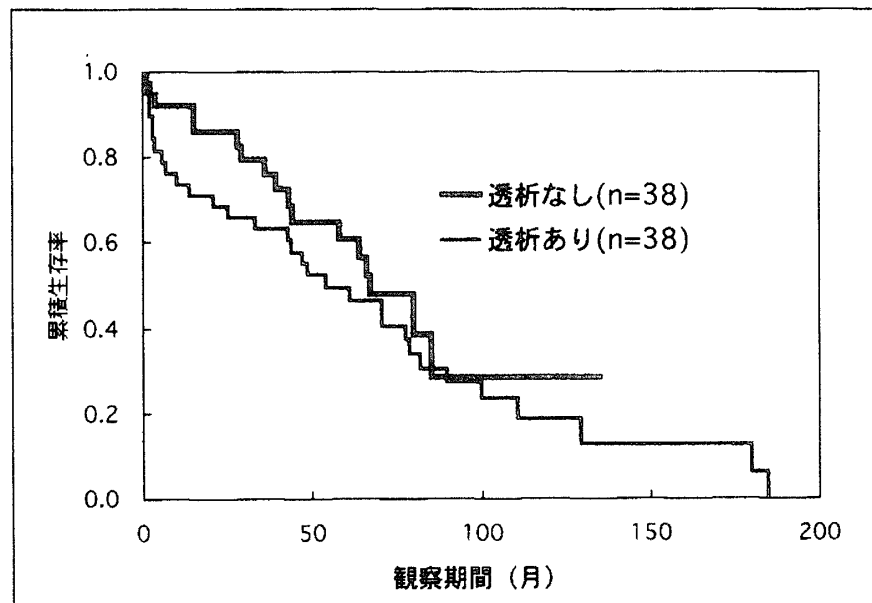


図1-2 透析の有無と累積生存率

$P = 0.287$ by log rank test

かった。

続いて、アミロイド発症年齢別累積生存率を検討した。全体の人数を3分位値により3群に分けて検討した(図1-4)。単変量解析した結果、若齢群が中齢群、高齢群に比べて長期生存していた。

アミロイド発症までのRA罹病期間と累積生存

率に関して全体の人数をRA罹病期間の3分位値で3群に分けて検討を行った(図1-5)。単変量解析した結果RA発症からアミロイドの検出迄の期間と累積生存率の間には関連を認めなかった。

RAの発症年齢と累積生存率についても検討を

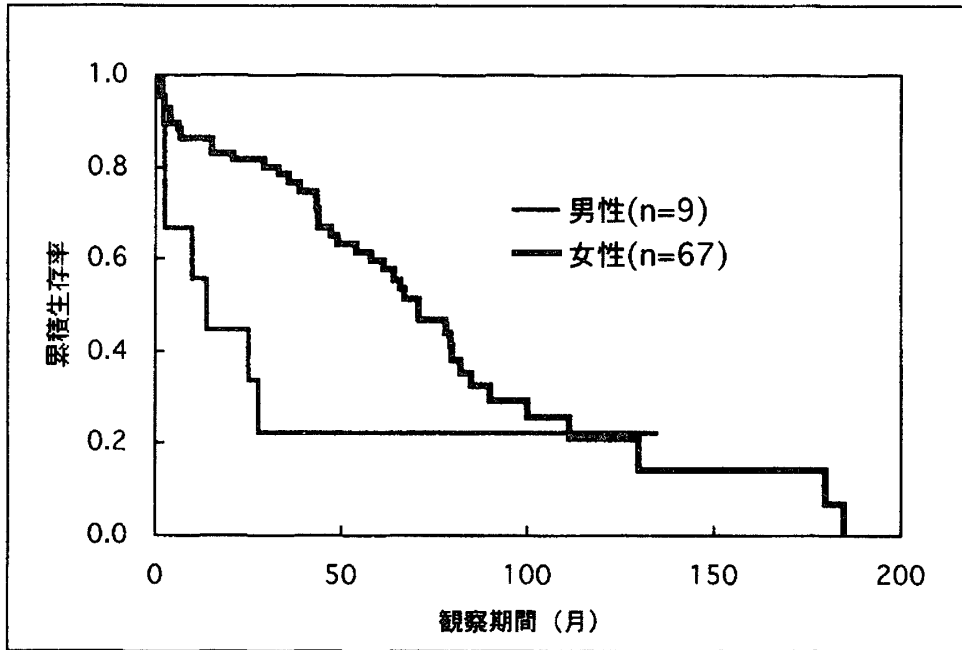


図 1-3 性別と累積生存率
P = 0.081 by log rank test

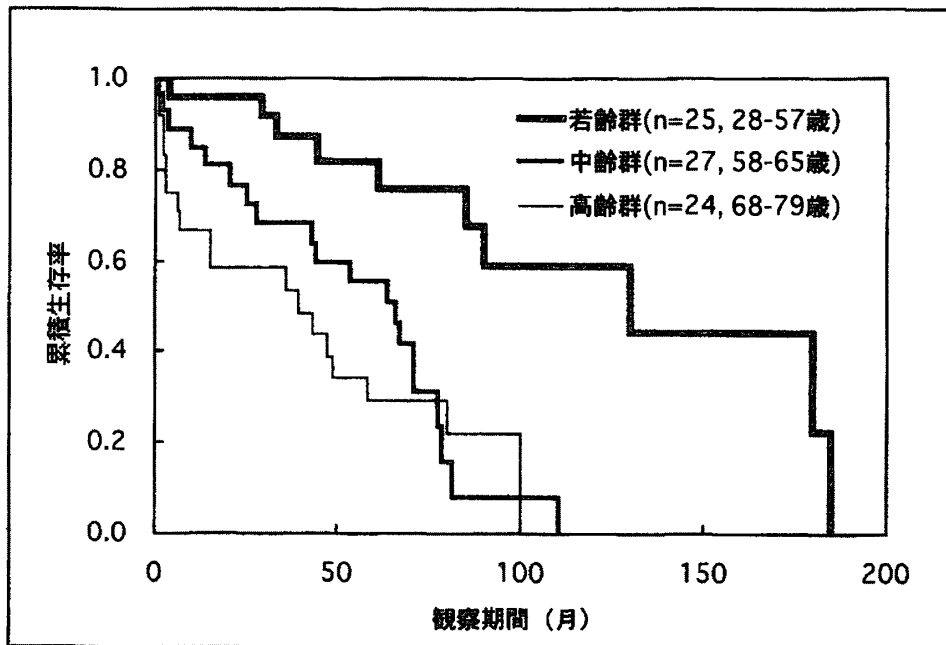


図 1-4 アミロイド発症年齢別累積生存率
P = 0.001 by log rank test

行った。全体の人数を均等に分け RA の発症年齢別に検討した (図 1-6)。単変量解析した結果、若年発症群が中齢群、高齢群に比べて長期生存していた。

性、血液透析、アミロイド発症年齢、RA 発症年齢で Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析を行った。その結果、性 (男性のハザード比 3.62, 95%信頼区間 1.48 - 8.83)、アミロイド発症年齢

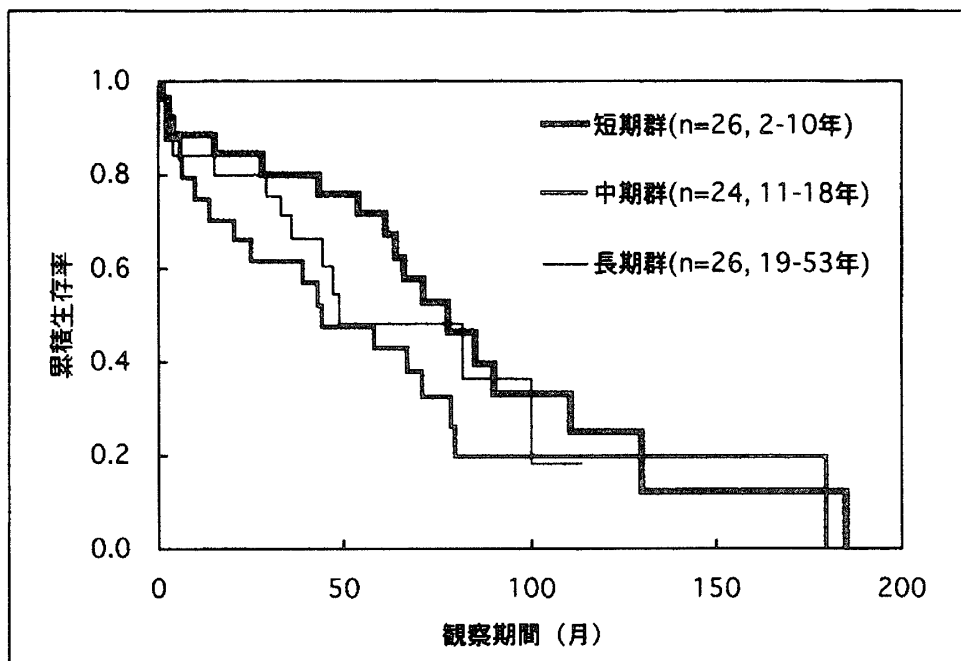


図1-5 アミロイド発症時期と累積生存率
 P = 0.464 by log rank test

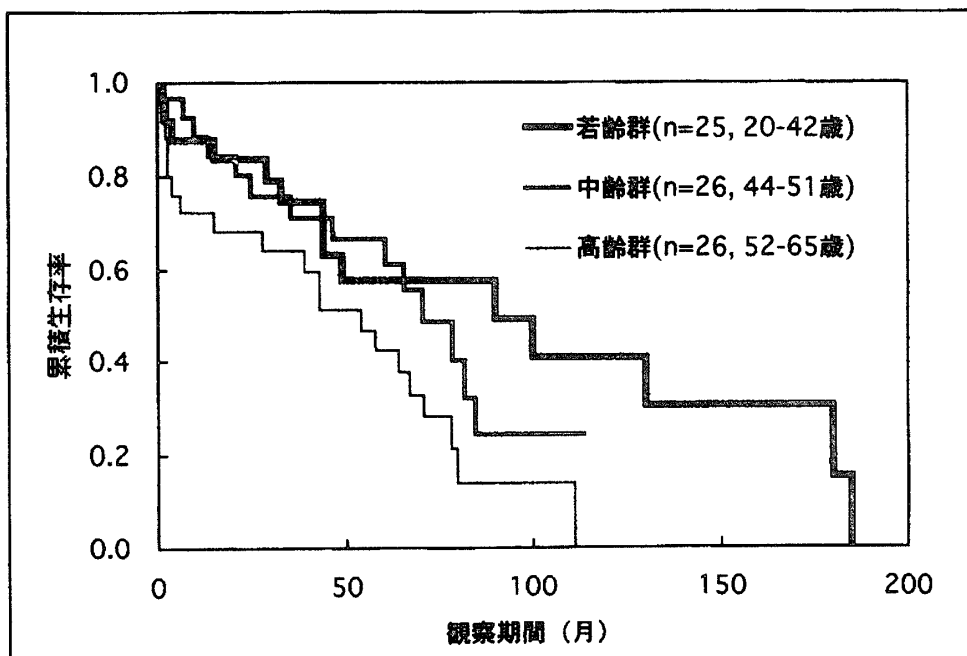


図1-6 RA発症時期と累積生存率
 P = 0.014 by log rank test

(10歳高年齢のハザード比 2.50, 95%信頼区間 1.57 - 3.98) が死亡と有意に関連していた。

考 案

RA とアミロイドの合併は諸家により違いはあるが、概ね生検では 7 - 10%, 剖検では 10 - 20% と言われており、本報告の対象とは異なるが、我々は 1006 例に胃十二指腸生検を行い 71 例にアミロイドを検出し 7.1% と報告した³⁾。また、腎病変が RA の死亡を有意に増加させていると考えられるが、WHO の基礎疾患の code にアミロイドが無い場合、本症の関与は統計的に現れてこない。また、1989 年の Finland の疾病統計を用いた解析では、関節リウマチ発症からアミロイドの検出までの期間が平均 19 年で診断から 75% 生存は 1.3 年、50% 生存は 2.8 年、25% 生存は 4.4 年であり、今回の当科の検討より生存率は低下していた⁴⁾。当科における関節リウマチの反応性アミロイドーシス症例の予後の検討を 1996 年 10 月の 37 例の結果と比較してみると、75% 生存期間は 21 ヶ月、50% 生存期間は 61 ヶ月、25% 生存期間は 80 ヶ月と今回の 75% 生存期間は 30 ヶ月、50% 生存期間は 67 ヶ月、25% 生存期間は 100 ヶ月と 6 年前に比べて延びており、アミロイドに対する治療が有効である可能性が示唆された⁵⁾。性差に関しては、文献的にはアミロイドーシスの発症に関しては一定の見解は認めなかった。文献的に予後に関する性差の検討はほとんどなかったが、当科の解析では男性のアミロイド患者の予後は不良であった。近年アルキル化剤の使用が RA や若年性関節リウマチのアミロイドーシス患者の予後を改善させる可能性があるという報告も散見されアミロイドを積極的に治療することを勧める報告も散見される⁶⁾。

また、透析の導入後の成績ではオランダの RA 症例のアミロイドによる腎不全の透析導入例の検討では、median survival は 11 ヶ月と短く、2 年以上の生存はわずか 10% であった⁷⁾。また、近年 RA の強化療法によってアミロイドによる腎不全の透析導入を減少させることができるとの報告も

ある⁸⁾。

RA の反応性アミロイドーシスの特異的な治療法はないが、アミロイドの薬物療法の方針としてはアミロイドの産生を押さえるために血中のアミロイド A 蛋白の産生を押さえることが重要である。近年強力な抗リウマチ作用のあるメトトレキサートの初期からの積極的な使用をはじめとし、難治例や、早期アミロイド症例に対するシクロホスファミド、ステロイドの使用が行われる。抗 IL-6 抗体や抗 TNF- α 抗体も活動性の高い RA に対し有効性が報告されており今後の評価が待たれる。また、dimethyl sulfoxide (DMSO) は蛋白凝集阻止作用や抗炎症作用を持つが、その評価に対して一定の見解はない。アルキル化剤の使用の有効性も外国での報告が散見される。現在、米国においてアミロイドの組織への沈着を押さえるため Glucosaminoglycan 類似物質の治験が始まっているが今後の報告が待たれる。さらに、最近 SAP 蛋白のアミロイド原繊維に対する沈着を競合的に抑制し、組織沈着を有意に改善する R-1-[6-[R-2-carboxy-pyrrolidin-1-yl]-6-oxo-hexanoyl] pyrrolidine-2-carboxylic acid (CPHPC) が報告され今後の臨床応用が待たれる⁹⁾。

アミロイド症例の予後を改善するためには、早期に発見し早期に治療することが必要と考えられる。従来の診断は、下痢に対して、CF を行い直腸生検で検出したり、胃部不快感に対して胃、十二指腸内視鏡検査による胃、十二指腸粘膜生検、尿異常による腎生検等症状の出現により診断されるのがほとんどであったが、RA 患者においては 60 - 80% の症例で胃、十二指腸に何らかの病変を認めるため、上部消化管症状の無症候例に対しても胃、十二指腸内視鏡検査を積極的にを行い、生検でアミロイドの検出につとめるべきである。

結 語

- 1) アミロイドを合併した RA 症例の生存曲線を解析した。
- 2) 透析療法を行うことにより、非透析群と同等の予後が期待できることがわかった。

- 3) 男性が女性より生存率の低下傾向を認めた.
- 4) RAの若年発症例やアミロイドの若年発症例は高齢発症例に比べて有意に長期生存した.
- 5) アミロイド発症後の生存期間はRA発症からアミロイド発症までの期間と関係なかった.
- 6) アミロイド発症後の積極的な治療により予後の改善が示唆された.

- 5) 中野正明, 荒川正昭, 村沢 章: 慢性関節リウマチにおける続発性アミロイドーシス. 臨床リウマチ 9: 218-224 1997.
- 6) David J, Vouyiouka O, Ansell BM, Hall A and Woo P: Amyloidosis in juvenile chronic arthritis: a morbidity and mortality study. Clin Exp Rheumatol 11: 85-90 1993.
- 7) Hezemans RLJMM, Krediet RA and Arisz L: Dialysis treatment in patients with rheumatoid arthritis. Netherlands Journal of Medicine 47: 6-11 1995.
- 8) Kaipainen - Seppanen O, Myllykangas - Luosujarvi R, Lamapainen E and Ikaheimo R: Intensive treatment of rheumatoid arthritis reduced need for dialysis due to secondary amyloidosis. Scand J Rheumatol 29: 232-235 2000.
- 9) Pepys MB, Herbert J, Hutchinson WL, Tennent GA, Lachmann HJ, Gallimore JR, Lovart LB, Bartfai T, Alanine A, Hertel C, Hoffmann T, Jakob - Roetne R, Norcross RD, Kemp JA, Yamamura K, Suzuki M, Taylor GW, Murry S, Thompson D, Purvis A, Koistoe S, Wood SP and Hawkind PN: Targeted pharmacological depletion of serum amyloid P component for treatment of human amyloidosis. Nature 417: 254-259 2002.

参考文献

- 1) Gertz MA and Kyle RA: Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. Medicine 70: 246-256 1991.
- 2) Husby G: Amyloidosis and rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 3: 173-180 1985.
- 3) Kuroda T, Tanabe N, Sakatsume M, Nozawa S, Mitsuka T, Ishikawa H, Tohyama CT, Nakazono K, Murasawa A, Nakano M and Gejyo F: Comparison of gastroduodenal and abdominal fat biopsies for diagnosing amyloidosis in rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 21: 123-128 2002.
- 4) Myllykangas - Luosujarvi R., Aho K., Kautiainen H and Hakala M: Amyloidosis is nationwide series of 1666 subjects with rheumatoid arthritis who died during 1989 in Finland., Rheumatology 38: 499-503 1999.

5 心身医学的対策

村上 修一

新潟大学医学部第二内科