症例報告

強直性脊椎炎に伴う消化管アミロイドーシスにアダリムマブが奏功した一例

安部 武生^{*1}, 東 直人^{*1}, 河野 友彰^{*2}, 羽尾 裕之^{*3}, 廣田 誠一^{*3}, 荻田 千愛^{*1},
横山 雄一^{*1}, 古川 哲也^{*1}, 吉川 卓宏^{*1}, 日野 拓耶^{*1}, 斎藤 篤史^{*1}, 西岡 亜紀^{*1},
関口 昌弘^{*1}, 北野 将康^{*1}, 角田 慎一郎^{*1}, 松井 聖^{*1}, 佐野 統^{*1}

Marked efficacy of adalimumab for secondary gastrointestinal amyloidosis accompanied with ankylosing spondylitis

Takeo ABE^{*1}, Naoto AZUMA^{*1}, Tomoaki KONO^{*2}, Hiroyuki HAO^{*3}, Seiichi HIROTA^{*3}, Chie OGITA^{*1},
Yuichi YOKOYAMA^{*1}, Tetsuya FURUKAWA^{*1}, Takahiro YOSHIKAWA^{*1}, Takuya HINO^{*1}, Atsushi SAITO^{*1}, Aki NISHIOKA^{*1},
Masahiro SEKIGUCHI^{*1}, Masayasu KITANO^{*1}, Schinichiro TSUNODA^{*1}, Kiyoshi MATSUI^{*1} and Hajime SANO^{*1}

^{*1}Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine

^{*2}Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine

^{*3}Department of Surgical Pathology, Hyogo College of Medicine

(Accepted June 19, 2015)

summary

A 39-year-old man with seronegative rheumatoid arthritis which was refractory to methotrexate and prednisolone therapy complained of epigastralgia, melena and diarrhea. Diffuse mucosal damage was observed on endoscopic examination, and histological findings of the gastric and colonic mucosa showed AA type amyloidosis. He was diagnosed with ankylosing spondylitis (AS) on the basis of the clinical feature such as the limitation in range of motion of lumbar spine, and sacroiliitis on MR imaging. Although digestive symptom ameliorated by fasting and antibiotic therapy, laboratory findings continued to reveal an elevation of serum C-reactive protein (CRP) value and arthritis worsened. However, after the initiation of the treatment with adalimumab (ADA), not only his manifestation but also serum levels of CRP became normalized promptly. As far as we could evaluate, follow-up colonoscopic examination showed normal mucosal findings and histologic examination proved that amyloid protein disappeared. Secondary gastrointestinal amyloidosis is rarely associated with AS. Therefore standard therapy is not established. This case might indicate an efficacy of ADA for secondary gastrointestinal amyloidosis accompanied with AS.

Key words—— ankylosing spondylitis; amyloidosis; adalimumab; spondyloarthritis

抄 録

症例は39歳、男性。血清陰性関節リウマチとしてメトトレキサートおよびプレドニゾロンで加療されるも治療抵抗性であった。経過中に心窩部痛、下痢、下血が出現し、当科入院。消化管内視鏡検査ではびまん性の粘膜障害が確認され、胃粘膜および結腸粘膜の病理組織学的検査によりAAタイプの消化管アミロイドーシスと診断した。一方、入院時の腹部CTで仙腸関節に関節裂隙の狭小化を認めた。腰椎可動域制限などの臨床像とMRIで仙腸関節炎が確認されたことにより、改訂ニューヨーク診断基準(1984年)に基づき強直性脊椎炎(AS)と診断した。絶食による腸管安静と抗生剤により消化器症状は改善したが、炎症反応は残存し、関節症状が悪化した。アダリムマブ(ADA: 40mg/2週)を開始したところ、速やかに関節症状は改善し、炎症反応も陰性化した。6か月後に施行した下部消化管内視鏡検査では検索し得た範囲内では粘膜障害は改善し、病理組織学的検査でもアミロイド沈着は消失していた。ASに消化管アミロイドーシスが合併することは稀であり、確立した治療法はないが、ADAが有効である可能性があると考えた。

^{*1} 兵庫医科大学内科学講座リウマチ・膠原病科

^{*2} 兵庫医科大学内科学講座消化管科

^{*3} 兵庫医科大学病院病理部

I. はじめに

強直性脊椎炎 (ankylosing spondylitis; AS) は主に仙腸関節、脊椎、四肢関節に炎症所見を呈し、背部痛および脊椎の可動性減少を特徴とする慢性進行性疾患である。アミロイドーシスを合併することは稀である。今回著者らは消化管アミロイドーシスによる消化器症状に対する精査時に AS と診断され、アダリムマブ (ADA) によって関節症状と消化管アミロイドーシスが改善した一例を経験した。アミロイドーシスを合併した AS に対する標準的な治療法は確立されていないが、ADA は原病に加え、アミロイドーシスにも有効と考えられたので報告する。

II. 症 例

症例：39 歳，男性

主訴：心窩部痛，下痢，下血，多関節痛

現病歴：2006 年近医眼科でブドウ膜炎を指摘され，点眼薬治療が開始されるも寛解と再発を繰り返した。2007 年 7 月より右肘関節痛，同年 11 月には頸部痛を自覚するようになった。また，同時期よりブドウ膜炎が再発し，同医でプレドニゾロン (PSL) 内服が開始され眼症状，関節症状は改善したが，PSL 漸減中に関節症状が再燃したため，精査加療目的で 2009 年 2 月に当科紹介となった。初診時，疾患特異的自己抗体は検出せず，X 線および MRI 検査で骨変化が認められなかったこともあり，ブドウ膜炎関連関節炎として PSL 5-10mg/日 で加療された。同加療で関節症状は軽減したが，2011 年頃後頸部痛が増強し，X 線検査で環軸椎亜脱臼および骨びらんを認めたため血清反応陰性関節リウマチ (RA) としてメトトレキサート (MTX) の併用が開始された。しかしその後，関節症状の軽快と再燃の反復，炎症反応高値が持続した。PSL 10mg/日 と MTX 14mg/週 で治療中の 2014 年 1 月より下痢が出現，同年 3 月 22 日には心窩部痛，鮮血便・下血を認めたため当科に即日入院となった。

既往歴：気管支喘息 (14 歳時)，アトピー性皮膚炎 (18 歳時)

家族歴：母方祖母：胃癌，母方祖父：糖尿病，心不全，叔父：肥大型心筋症

生活歴：特記事項なし

嗜好歴：喫煙歴：20 本/日×19 年，飲酒：機会飲酒

入院時現症：身長 170cm，体重 63kg，体温 37.0

℃，脈拍 84/分，血圧 120/78mmHg，眼球結膜：毛様充血なし，黄染なし，眼瞼結膜：貧血なし，胸部：呼吸音・心音正常，胸郭の拡張制限なし。腹部：平坦，臍中心に圧痛あり，鼓腸なし，腸音正常，肝脾腫なし。関節所見：右肩関節，右肘関節，両足関節に圧痛あり。両足関節に腫脹あり。神経学的所見：異常なし。

入院時検査所見 (表 1)：白血球数が 9880/ μ l (好中球 75%) と増加し，CRP が 26.4mg/dl と高値であった。また，血清アミロイド A (SAA) が 330 μ g/ml と高値であった。血液培養，糞便感染症検査をはじめ各種感染症関連検査では有意所見を得なかった。免疫学的検査ではリウマトイド因子，抗 CCP 抗体，抗核抗体は陰性で，その他疾患特異的自己抗体も検出しなかった。入院時には尿蛋白定性は (+) であったが，以降は認めなかった。

腹部骨盤造影 CT：小腸～下行結腸まで全体的に腸管浮腫を認め，造影効果を認めた。なお，明らかな虚血性所見は認めなかった (図 1 a)。

入院後経過 (1) (図 2)：入院後 MTX を中止し，絶食による消化管安静と抗生剤スルバクタム/アンピシリン (SBT/ABPC) による加療を開始したところ，数日で下痢や下血などの症状，炎症反応は改善した。

入院後検査所見 (1)：上部消化管内視鏡検査では胃前庭部や十二指腸下行脚に不整形の易出血性のびらん性病変や粘膜塑像を認め，下部内視鏡検査では回腸末端から S 状結腸にかけてびらん・小潰瘍が多発していた (図 1 b)。内視鏡所見は非特異的な粘膜障害であり，縦走潰瘍や敷石像など特徴的所見はなく，クローン病などの炎症性腸疾患は否定された。小腸カプセル内視鏡検査でも粘膜の塑像化と多発性の小潰瘍病変が小腸全体で観察された。結腸病変の病理組織学的検査は，ヘマトキシリン・エオジン (H-E) 染色では炎症細胞の浸潤は見られたものの肉芽腫組織は認めず，間質に好酸性の無構造物質の沈着領域を認めた (図 3 a)。同部位は Congo Red 染色で陽性であり (図 3 b)，免疫染色では抗アミロイド A (AA) 抗体陽性であった (図 3 c)。サイトメガロウイルス封入体は認めなかった。さらに胃十二指腸粘膜においても同様の病理組織学的所見が得られた。

これらより消化管アミロイドーシスの診断に至った。なお，心臓，腎臓，甲状腺について超音波検査によりアミロイドーシスの検索を行ったが異常所見

表1 入院時検査所見

【血算】				【尿検査】	
WBC	98.8 × 10 ² /μ l	BUN	11 mg/dl	比重	1.02
Neut.	75 %	UA	7.6 mg/dl	pH	5.5
Lym.	9.6 %	CRE	0.68 mg/dl	糖	(-)
Mono.	14.9 %	Na	132 mEq/l	蛋白	(1+)
Eos.	0.3 %	K	3.8 mEq/l	潜血	(1+)
Bas.	0.2 %	Cl	97 mEq/l	円柱細胞	(-)
RBC	490 × 10 ⁴ /μ l	CRP	26.4 mg/dl		
Hb	14.3 g/dl	【免疫学的検査】		【感染症】	
Ht	41.2 g/dl	IgG	1203 mg/dl	HBs 抗原	(-)
MCV	84.1 fl	IgA	232 mg/dl	HCV 抗体	(-)
PLT	36.1 × 10 ⁴ /μ l	IgM	106 mg/dl	β-Dグルカン	<11pg/ml
ESR 1H	77 mm	C3/C3c	162 mg/dl	結核特異的INF-γ	<0.05
【凝固系】		C4	47 mg/dl	(QuantiFERON®-TB)	
PT-INR	1.25	CH50	54.6 U/ml	C7-HRP	(-)
APTT	36.4 秒	リウマトイド因子	6.5 U/ml	糞便C.Dtキシン 抗原(-)/抗体(-)	
fibrinogen	726 mg/dl	抗CCP抗体	<0.6 U/ml	培養検査(血液・糞便)検出せず	
D-dimer	1.15 μ g/dl	MMP3	318.5 ng/ml		
【生化学】		抗核抗体	<40 倍	【HLAタイピング】	
TP	6.3 g/dl	抗ds-DNA抗体	<10 U/ml	A24 B7 B52 DR1 DR12	
ALB	2.5 g/dl	抗RNP抗体	<=7.0 U/ml		
T-Bil	0.5 mg/dl	抗SS-A抗体	<=7.0 U/ml		
AST	14 U/l	P-ANCA	<1.0 U/ml		
ALT	12 U/l	C-ANCA	<1.0 U/ml		
LDH	174 U/l	血清アミロイドA	330 μ g/ml		
ALP	187 U/l				
γ-GTP	35 U/l				
CK	35 U/l				

(a)

(b)

図1 入院時消化管画像所見

- (a) 腹部骨盤造影CT:腸管全体に浮腫像が見られ、造影効果を受けていた。虚血性変化は認めなかった。
 (b) 下部消化管内視鏡検査:回腸末端からS状結腸にかけてびらん・小潰瘍が多発。

は検出しなかった。

入院後経過(2)(図2):消化管症状は改善したが、CRPが5 mg/dl前後で推移し、右肘関節や両足関節などに関節炎が出現するようになった。また、入院時の骨盤部CT検査において仙腸関節の関節裂隙の狭小化を認め(図4a)、加えて腰椎の前屈・側屈、後屈・頸部回旋において運動制限があることから、仙腸関節部病変、脊椎関節症状について精査を行うこととなった。

入院後検査所見(2):X線検査では右仙腸関節の

関節裂隙狭小化と不整化を認めた(図4b)。その他、手指、肘、膝関節に明らかな骨変化を認めなかった。胸腰椎CT検査では脊椎の生理的彎曲の消失を認めた(図4c)。MRI検査ではT1強調画像で仙腸関節面に強直または骨硬化像を疑う低信号域、椎体で脂肪沈着像を認め、脂肪抑制T2強調画像(Dixon法)では仙腸関節および腰椎L4・5レベルの椎体に骨髓浮腫を疑う炎症所見が認められた(図4d, e, f)。これらの症状および検査所見よりASの改訂ニューヨーク診断基準(1984年)¹⁾に基づきAS

図2 入院後経過

図3 結腸病変の病理組織学的検査所見

- (a) H-E 染色. 炎症細胞の浸潤は見られたものの肉芽腫組織は認めず, 間質に好酸性の無構造物質の沈着を認めた.
 (b) Congo Red 染色. 間質にアミロイド沈着を認めた.
 (c) アミロイド沈着部位の免疫染色. 抗アミロイド A (AA) 抗体陽性であった.

(確実例)と診断した. なお, HLA-B27 は検出しなかった.

関節炎はステロイドや MTX に治療抵抗性であり, 消化管アミロイドーシスを合併していることも考慮し, AS に対して TNF 阻害薬であるアダリムマブ ADA (40mg/回, 2 週毎に皮下注射) による治療を開始した. 初回投与の数日後より関節炎症状・所見および CRP 値は改善傾向に転じ, 2 回目投与以降は同症状, 所見は消失し, CRP は陰性化した.

SAA も基準値内に改善した. また, ADA 導入前の Bath AS disease activity index (BASDAI) は 4.5, Bath AS functional index (BASFI) は 2.5 であったが, ADA 投与 2 回目投与直前にはそれぞれ 3.6, 0.5 と改善した. なお, ADA2 回目投与時から MTX の併用を再開している. PSL は緩徐に漸減しているが再燃徴候を認めていない (図 2).

ADA 開始後約 6 か月後の 2014 年 10 月に下部内視鏡検査 (図 5) を再検したところ, 全大腸におい

図4 脊椎、仙腸関節画像所見

- (a) CT 検査：両側の仙腸関節裂隙の狭小化を認めた。
 (b) X 線検査：仙腸関節裂隙の狭小化と不正化を認めた。
 (c) 胸腰椎 CT 検査：脊椎の生理的彎曲が消失していた。
 (d) MRI 検査（T1 強調画像）。仙腸関節面で強直または骨硬化を疑う低信号域を認めた。椎体で脂肪沈着像を認めた。
 (e) MRI 検査（T2 強調画像 Dixon 法）で仙腸関節および腰椎 L4・5 領域に炎症所見を疑う高信号域を認めた。
 (f) MRI 検査腰椎（T2 強調画像 Dixon 法、矢状断）。L4・5 領域に高信号域を認めた。

て粘膜障害は改善しており、正常粘膜所見であった。また、検索し得た範囲内で大腸粘膜生検組織においてもアミロイド沈着は消失していた。なお、この時点での SAA は $4.1\mu\text{g/ml}$ であった。

Ⅲ. 考 察

本症例は治療抵抗性の多関節炎の経過中に消化管アミロイドーシスが関与したと考えられる消化器症状を発症し、入院精査中に AS と診断し得た一例である。さらに、AS に対して TNF 阻害薬である ADA による加療を導入したところ、多関節炎とともに消化管アミロイドーシスも改善した。AS は慢性的な腰背部痛や四肢関節の疼痛、運動制限を特徴とする炎症性疾患であるが、初期は特徴的症候に乏しく、また X 線所見でも初期変化をとらえることが

図5 下部消化管内視鏡検査所見（ADA 開始の6か月後）
前回見られた粘膜病変が消失していた。

困難とされる。そのため、発症から診断までに時間を要することも少なくなく、血清陰性 RA または分類不能関節炎として治療されることがある。経過中にブドウ膜炎や炎症性腸疾患を合併することで脊椎関節炎の診断に至るケースがあるが、本症例では消化管アミロイドーシスによる腹部症状が契機になり、その精査中に AS の診断が得られた。

RA などの慢性炎症性疾患では二次性アミロイドーシスを合併することが知られるが、AS における合併率は既存報告によると 1.1%²⁾～7%³⁾と稀である。さらに、AS と消化管アミロイドーシスの合併例は本邦では極めて稀であり、2 例の症例報告があるのみである^{4,5)}。

Gratacos ら³⁾は、AS 患者でアミロイドーシスを指摘された 10 症例のうち、蛋白尿を認めたのは 2 例のみで、5 年の観察でさらに 2 例が蛋白尿を呈するようになったものの、AS 患者ではアミロイドーシスが存在しても消化器症状や蛋白尿などの症状・検査異常を伴わないことが多いと報告している。しかし、本症例では下痢や下血などの消化器症状が強く、AS に伴うアミロイドーシスとして稀な経過と言える。消化管アミロイドーシスでは消化管粘膜のバリア機能の破綻⁶⁾や消化管蠕動低下に伴う腸内細菌の異常増殖⁷⁾を来し得るとされる。さらに、本症例では PSL や MTX の運用が消化管の易感染状態を助長していたと考えられる。これらを勘案すると、当初抗生剤加療が奏功した経過から何らかの細菌性腸炎が併発していたと考えられるが、その発症もまた消化管アミロイドーシスに関連した一連の病態として考えるのが適切であろう。

二次性アミロイドーシスの発症機序は明らかになっていないが、RA では組織に沈着するアミロイド A 蛋白の前駆物質である血清アミロイド A (SAA) の過剰産生が炎症性サイトカインにより引き起こされると考えられている。治療においては SAA の産生抑制、つまり原疾患のコントロールが最も重要となる。SAA 濃度が二次性アミロイドーシスの生存率、アミロイド沈着量、腎予後と相関する⁸⁾とされ、Gillmore ら⁹⁾は SAA を 10μg/ml 以下で維持することで臓器に沈着したアミロイド線維も減少する可能性があるとして報告している。SAA の産生に関与する炎症性サイトカインとして tumor necrosis factor (TNF) α や interleukin (IL)-1, IL-6 が知られるが、特に IL-6 は SAA の遺伝子発現に必須であるとされている¹⁰⁾。最近では、これらの炎症性サイトカイン

をターゲットにした TNF 阻害薬や IL-6 阻害薬などの生物学的製剤がアミロイドーシスの治療に用いられるようになってきた。

RA に伴う二次性アミロイドーシスに対する TNF 阻害薬と IL-6 阻害薬の有効性の比較検討は現在までいくつかの報告があり、Charles ら¹¹⁾の報告では、TNF 阻害薬では SAA は低下するものの正常化させることはできなかったが、Nishimoto ら¹²⁾は IL-6 阻害薬トシリズマブ (TCZ) では有効例の 70～80% においては SAA は低下するのみならず、10μg/ml 以下の基準値内になったと報告している。また、本邦の Okuda ら¹³⁾、田村ら¹⁴⁾も TCZ は SAA を正常化させ、またアミロイドーシスの臓器予後は TNF 阻害薬より良好であったと報告している。現在まで大規模な臨床試験は実施されていないものの、これらより RA に伴う二次性アミロイドーシスには IL-6 阻害薬の有効性が期待されている。しかし、AS に合併した二次性アミロイドーシスについては現在まで確立された治療法はない。

AS の病態には TNFα, IL-1, IL-6, IL-17, IL-23 など様々なサイトカインが関与すると言われるが、特に TNFα が中心的な役割を果たすとされる。一方、IL-6 は AS の病態において、その役割は明確にされていない¹⁵⁾。実際に AS における TNF 阻害薬の有効性は確立されている¹⁶⁾が、IL-6 阻害薬は強直性脊椎炎に対するプラセボコントロール試験において有効性を示すことができなかった¹⁷⁾。

AS に伴うアミロイドーシスに対する治療法は確立されていないが、単に RA に伴うアミロイドーシスに対する IL-6 阻害薬の有効性に準ずるのではなく、二次性アミロイドーシスの治療は原疾患のコントロールが原則であることを考慮し、TNF 阻害薬による治療を行うことが適切だと考えられる。二次性アミロイドーシスを合併した AS に対して IL-6 阻害薬による治療を行った症例の報告はないが、TNF 阻害薬が有効であった症例報告がなされている。Kodak ら¹⁸⁾は、直腸粘膜の病理組織検査で AA アミロイドーシスと診断され、TNF 阻害薬 (エタネルセプト) が有効であった 2 症例を報告している。しかし、TNF 阻害薬の治療効果は AS の疾患活動性や炎症反応、加えて腎機能、尿蛋白量で評価されているのみである。本症例のように AS に合併した消化管アミロイドーシスに対する TNF 阻害薬の治療効果を内視鏡検査で追跡し、検索し得た範囲内であるが、消化管粘膜の病理組織学的検査により改善が確

認できた症例は国内外問わず初めてである。

ASにおけるアミロイドーシスの合併は稀とされるが、臨床症状や検査所見の異常を伴わないことが多いため見過ごされていることも予想できる。本症例で認められたようにTNF阻害薬による治療で可逆的な改善が期待できることから、AS症例においてアミロイドーシスの併存の有無を積極的に検索することは極めて重要と考える。今後、ASに伴うアミロイドーシスに対するTNF阻害薬の有効性についてさらなる症例の蓄積が望まれる。

文 献

- 1) Van der Linden, S., et al.: Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* **27**: 361–368, 1984.
- 2) Domes, S., et al.: Secondary amyloidosis in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* **33**: 1725–1729, 2013.
- 3) Gratacos, J., et al.: Secondary amyloidosis in ankylosing spondylitis. A systematic survey of 137 patients using abdominal fat aspiration. *J Rheumatol.* **24**: 912–915, 1997.
- 4) 岡部宏明, ほか: 強直性脊椎炎に続発した消化管アミロイドーシスの一例. *日消誌.* **91**: 1126–1130, 1994.
- 5) 時松一成, ほか: 肺アスペルギルス症とアミロイドーシスを合併した強直性脊椎炎の一例. *日呼吸会誌.* **39**: 847–850, 2001.
- 6) Shin, J., et al.: Leuconostoc bacteremia in a patient with amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis and tuberculosis arthritis. *Mod Rheumatol.* **21**: 691–695, 2011.
- 7) Petre, S., et al.: Gastrointestinal amyloidosis-clinical features, diagnosis and therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* **27**: 1006–1016, 2008.
- 8) Lachmann, H.J., et al.: Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med.* **356**: 2361–2371, 2007.
- 9) Gillmore, J.D., et al.: Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet.* **358**: 24–29, 2001.
- 10) Hagihara, K., et al.: IL-6 plays a critical role in the synergistic induction of human serum amyloid A [SAA] gene when stimulated with pro-inflammatory cytokines as analyzed with an SAA isoform real-time quantitative RT-PCR assay system. *Biochem Biophys Res Commun.* **314**: 363–369, 2004.
- 11) Charles, P., et al.: Regulation of cytokines, cytokine inhibitors, and acute-phase proteins following anti-TNF- α therapy in rheumatoid arthritis. *J Immunol.* **163**: 1521–1528, 1999.
- 12) Nishimoto, N., et al.: Toxicity pharmacokinetics, and dose-finding study of repetitive treatment with the humanized anti-interleukin 6 receptor antibody MRA in rheumatoid arthritis. Phase I/II clinical study. *J Rheumatol.* **30**: 1426–1435, 2003.
- 13) Okuda, Y., et al.: Comparison of the clinical utility of tocilizumab and anti-TNF therapy in AA amyloidosis complicating rheumatic diseases. *Mod Rheumatol.* **24**: 137–143, 2014.
- 14) 田村裕昭, ほか: AA アミロイドーシス合併関節リウマチに対する生物学的製剤の有用性に関する検討: TNF α 阻害療法と抗IL-6受容体抗体療法の比較. *北海道勤医誌.* **34**: 11–22, 2012.
- 15) Hulda, S., et al.: Inflammatory pathway in spondyloarthritis. *Mol Immunol.* **57**: 28–37, 2014.
- 16) Kobayashi, S., et al.: A multicenter, open-label, efficacy, pharmacokinetic, and safety study of adalimumab in Japanese patients with ankylosing spondylitis. *Mod Rheumatol.* **22**: 589–597, 2012.
- 17) Sieper, J., et al.: Assessment of short-time symptomatic efficacy of tocilizumab in ankylosing spondylitis: result of randomized, placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis.* **73**: 95–100, 2014.
- 18) Kodak, S., et al.: Ankylosing spondylitis-related secondary amyloidosis responded well to etanercept: a report of three patients. *Clin Rheumatol.* **26**: 2191–2194, 2007.