

Ⅲ. 各論：[3] 家族性アミロイドポリニューロパチー

1. 概 説

【サマリー】

家族性アミロイドポリニューロパチー(familial amyloidotic polyneuropathy : FAP)は成人期に末梢神経、自律神経系、心、腎、消化管、眼などにアミロイド沈着を来し臓器障害を起こす、予後不良のアミロイド症である。常染色体優性遺伝を示すため、通常家族歴が認められるが、孤発例も少なくない。遺伝的に変異したトランスサイレチン(TTR)が組織沈着アミロイドの前駆蛋白質となるが、特に TTR の 30 番目のバリンがメチオニンに変異したタイプが多い。様々な対症療法や根治治療研究が行われているが、現在までのところエビデンスに基づき、推奨できる治療は肝移植のみである。

【本 文】

(1) 概念

FAP とは、遺伝的に変異を起こした TTR、ゲルズリン、アポ AI が前駆蛋白となって線維状の構造を持つアミロイドが、末梢神経、自律神経系や他の組織に沈着することにより臓器障害を引き起こす常染色体優性の全身性アミロイドーシスをいう¹⁴。この中で異型 TTR が原因となる TTR 型 FAP が最も患者数が多い。

127 個のアミノ酸からなる TTR のうち 100 を超える遺伝子異常が報告されており、多くが FAP を引き起こす(表 1)⁵。TTR の変異アミノ酸、変異部位の違いにより様々な臨床病型を呈する。

(2) 疫学

わが国の遺伝性ニューロパチーでは 2 番目に多い。20 歳代から 30 歳代に発症する場合が多く、症状は緩徐進行性で、発症からの平均余命は約 10 年である²⁴。わが国では熊本県と長野県、石川県に FAP ATTR Val30Met の患者フォーカスが確認されているが、このほか 25 種類の TTR 遺伝子に点変異を持つ FAP 患者が発見されている^{2,3}。孤発例の高齢発症 FAP 患者も日本各地で報告されており⁶、その数は年々増加している。

(3) 病理学的所見

アミロイド沈着は末梢神経組織、消化管、自律神経系、眼、心血管系と腎臓などに強く認められる^{7,9}。進行例では FAP 患者の剖検脳血管にアミロイド沈着がみられ、病理学的に脳アミロイドアンギオパチーを呈することがある。

(4) 病歴および臨床症状の特徴

FAP ATTR Val30Met の初発症状は、多発神経炎による下肢の感覚障害が最も多いが、様々な消化器症状、起立性低血圧による失神、男性では勃起不全などの症状を呈する¹⁰。

末梢神経障害は、感覚・運動障害型を呈するが、感覚障害はしびれ感、温痛覚障害が主体で、触覚、位置覚、振動覚の障害は遅れて出現する。上肢では手根管症候群を呈することもある¹¹。

消化器症状としては、高度な交代性の下痢と便秘が出現し、次第に持続性の下痢となり、吸収障害も生じる。吐気、嘔吐がしばしばみられる。循環器系障害では、早期より房室ブロックなどの不整脈が生じ、進行すると心肥大が高率に認められる。

硝子体混濁もしばしば認められる。進行すると緑内障をきたし、失明の原因となる。また FAP 患者においては自律神経障害による末梢循環障害のため、著しい褥瘡を形成しやすい¹²。

表 1 現在までに確認されている TTR の点変異 (欠失を含む)

No.	点変異	沈着部位	集積地	No.	点変異	沈着部位	集積地
1	Gly6Ser	非アミロイド原性変異	na	51	Lue58His	手根管、心	USA, Germany
2	Cys10Arg	眼、心、末梢神経	USA	52	Leu58Arg	心、手根管、眼、自律	Japan
3	Leu12Pro	髄膜、末梢・自律神経	UK	53	Thr59Lys	心、末梢・自律神経	Italy
4	Met13Ile	非アミロイド原性変異	Germany	54	Thr60Ala	手根管、心	Ireland
5	Asp18Asn	心	USA	55	Glu61Lys	末梢神経	Japan
6	Asp18Glu	末梢・自律神経	South America	56	Phe64Leu	手根管、心、末梢神経	USA, Italy
7	Asp18Gly	髄膜	Hungary	57	Phe64Leu	眼、髄膜、末梢神経	Canada, England
8	Val20Ile	手根管、心	Germany, USA	58	Ile68Leu	心	Germany, USA
9	Ser23Asn	眼、心、末梢神経	Portugal, USA	59	Tyr69His	眼	Scotland
10	Pro24Ser	手根管、心、末梢神経	USA	60	Tyr69Ile	手根管、心	Japan
11	Ala25Ser	末梢神経	USA	61	Lys70Asn	手根管、眼、末梢神経	Germany
12	Ala25Thr	髄膜、自律神経	Japan	62	Val71Ala	手根管、眼、末梢神経	France, Spain
13	Val28Met	末梢・自律神経	Portugal	63	Ile73Val	末梢・自律神経	Bangladesh
14	Val30Gly	眼、髄膜	USA	64	Asp74His	非アミロイド原性変異	Germany
15	Val30Ala	自律神経、心	USA, Germany	65	Ser77Phe	末梢神経	France
16	Val30Leu	心、末梢・自律神経	Japan, USA	66	Ser77Tyr	心、腎臓、末梢神経	France, USA
17	Val30Met	眼、髄膜、末梢・自律	Several	67	Tyr78Phe	末梢神経、手根管	Italy
18	Phe33Cys	手根管、眼、腎、心	USA	68	Ala81Thr	心	USA
19	Phe33Val	末梢・自律神経	UK	69	Ile84Thr	心、末梢・自律神経	Germany
20	Phe33Ile	眼、末梢神経	Israel	70	Ile84Ser	手根管、眼、心、髄膜	USA, Hungary
21	Phe33Leu	末梢・自律神経	USA	71	Ile84Asn	眼、心	Italy
22	Arg34Thr	心、末梢神経	Italy	72	Glu89Lys	心、末梢神経	USA
23	Lys35Asn	心、末梢・自律神経	France	73	Glu89Gln	心、末梢神経	Italy
24	Ala36Pro	手根管、眼	USA	74	His90Asn	非アミロイド原性変異	Portugal, Germany
25	Asp38Ala	末梢神経、心	Japan	75	Ala91Ser	手根管、心、末梢神経	France
26	Trp41Leu	眼	USA (Russian)	76	Gln92Lys	心	Japan
27	Glu42Gly	心、末梢・自律神経	Japan, USA, Russia	77	Ala97Gly	末梢神経、心	Japan
28	Glu42Asp	心	France	78	Ala97Ser	心、末梢神経	France
29	Phe44Ser	心、末梢・自律神経	Ireland	79	Gly101Ser	非アミロイド原性変異	Japan
30	Ala45Thr	心	Italy	80	Pro102Arg	非アミロイド原性変異	Germany
31	Ala45Asp	心	Italy	81	Arg103Ser	心	USA
32	Ala45Ser	心	Sweden	82	Arg104His	非アミロイド原性変異	Japan
33	Gly47Ala	心、末梢・自律神経	Italy, Germany	83	Arg104Cys	非アミロイド原性変異	China, France, Taiwan
34	Gly47Val	心、末梢・自律神経	Sri Lanka	84	Ile107Val	手根管、心、末梢神経	Germany
35	Gly47Glu	末梢神経	Germany, USA	85	Ile107Met	心、末梢神経	Germany
36	Gly47Arg	末梢・自律神経	Japan	86	Ala108Ala	非アミロイド原性変異	Portugal
37	Thr49Ala	心、末梢神経	France, Italy	87	Ala109Ser	末梢神経	Japan
38	Thr49Ile	心、末梢神経	Japan	88	Ala109Val	非アミロイド原性変異	USA
39	Thr49Pro	心	USA	89	Ala109Thr	非アミロイド原性変異	Portugal
40	Ser50Arg	末梢・自律神経	Japan, France, Italy	90	Leu111Met	心	Denmark
41	Ser50Ile	心、末梢・自律神経	Japan	91	Ser112Ile	心、末梢神経	Italy
42	Glu51Gly	心	USA	92	Tyr114His	手根管	Japan
43	Ser52Pro	心、末梢・自律、腎臓	England, UK	93	Tyr116Cys	心、眼、末梢・自律、髄膜	Japan
44	Gly53Glu	髄膜、神経	France	94	Tyr116Ser	手根管、末梢神経	France
45	Glu54Gly	眼、末梢・自律神経	England	95	Thr119Met	非アミロイド原性変異	USA
46	Glu54Lys	心、末梢・自律神経	Japan	96	Ala120Ser	心、末梢・自律神経	Africa
47	Leu55Gln	眼、末梢・自律神経	USA (Spanish)	97	Val122Ala	眼、心、末梢神経	UK
48	Lue55Pro	眼、心、自律神経	USA, Taiwan	98	Val122Ile	心	USA, Africa
49	Lue55Arg	髄膜、末梢神経	Germany	99	Val122del	心、末梢神経	USA
50	His56Arg	心	USA	100	Pro125Ser	非アミロイド原性変異	Italy

Connors et al. Amyloid 10160-84, (2003) (一部改変)

2. 診断

【診断基準／診断ガイドライン】

FAP の診断基準を表 2 に示す。様々なトランスサイレチン変異による異なった病像があるが、その主体は、末梢神経障害、自律神経障害、心、腎、消化管、眼などの症状にまとめられる。

表 2 家族性アミロイドニューロパチー (FAP) の診断基準

(1) 主要事項

① 臓器障害

(a) 感覚障害

通常、左右対称性に、下肢又は上肢末端から始まる。温度覚、痛覚が早期に、かつ強く侵され（解離性感覚障害）、振動覚、位置覚は進行期に侵される。手根管症候群で発症する場合もある。但しこれを満たさない非典型例もある。

(b) 運動障害

通常、感覚障害より遅れて出現することが多いが、運動障害が先行する症例もある。筋萎縮、筋力低下が下肢又は上肢末端から始まる。

(c) 自律神経系の障害

1 陰萎（男性）

2 胃腸症状（激しい嘔気・嘔吐発作、ひどい便秘と下痢の交代、不定な腹痛、腹部重圧感）

3 起立性低血圧（立ちくらみ、失神）

4 膀胱障害（排尿障害、尿失禁など）

5 皮膚症状（発汗異常、皮膚栄養障害、難治性潰瘍）

(d) 心障害（心伝導障害による不整脈、心不全）

② 発病は緩徐で、経過は漸次進行性である。

③ 遺伝様式

常染色体優性（問診のみでは遺伝歴が不明なことがある）

④ 組織所見

末梢神経、胃・直腸、皮膚、口腔粘膜、腹壁脂肪の吸引生検でアミロイド沈着を認める。

(2) 参考事項

① 発病年齢は通常20～40歳代であるが、集積地以外の家系は50歳以後の高齢発症で孤発例も認められる。

② 初発症状は通常、四肢末端のしびれと自律神経障害が多いが、眼、心、腎、消化器などの症状が先行する場合もある。

③ 感覚障害が体幹に及ぶと、胸腹部に鳥状の感覚低下領域を認める。

④ 心障害、腎障害は通常遅れて出現し、次第に心不全、尿路感染症、尿毒症を合併し、悪液質となる。

⑤ 瞳孔の不整、対光反射の消失は高頻度に認められ、硝子体混濁が確認された場合、強く本症を疑う。

⑥ 末梢神経、皮膚、胃・直腸などの臓器生検でアミロイド沈着を認める。

⑦ 心臓検査所見

(a) 心電図：伝導障害と心筋障害

(b) 心エコー：心筋の肥厚とエコー輝度の増強

(c) Technetium-99m-Pyrophosphate (Tc-99m-PYP) 心筋シンチグラフィ：陽性画像

⑧ 末梢神経伝導速度の低下

⑨ Mass spectrometryによる血清中の変異トランスサイレチンの検出

⑩ トランスサイレチン、ゲルゾリン等の遺伝子診断

(3) 臨床診断の基準

① 確実

主要事項①の中の(a)～(c)の2つ以上とアミロイド前駆蛋白の遺伝子異常を認める場合

② 疑い

家系内に確実者があり、主要事項①の中の(a)～(c)の1つ以上を認める場合

【解 説】

常染色体優性遺伝を呈するため、本症の診断には家族歴の聴取が重要である。近年、家族歴がなく、集積地との明らかな関連がなく、症状が典型的でないなどの症例も多数見つけてきており、原因不明の多発神経炎などを含む種々の全身臓器症状がある場合はFAPを疑い、まず、生検を行い、アミロイドの存在を証明することが重要である。確定診断には胃、十二指腸、腹壁の生検組織のCongo red染色¹³、チオフラビンS染色などによりアミロイド沈着の証明を行う。皮膚、歯肉、心、腎などの生検も診断的価値がある。

FAPによるアミロイド沈着であることを証明するため、抗TTR抗体を用い、免疫組織学的にCongo red染色陽性部位と一致することを確認した後、以下に示すような遺伝子診断を行う。TTRは血清蛋白質であるため、条件によっては、免疫染色で広汎に染色されることがあるため、Congo red染色の陽性部位との合致が重要である。補助的、スクリーニング的診断として質量分析法による血清診断が推奨される。

ヒトのTTR遺伝子は、18p11.1-q12.3に存在し、4つのエクソンから成っている。Val30Met変異は第2エクソンに存在するが、polymerase chain reaction (PCR)-restriction fragment length polymorphism (RFLP)法を用いて制限酵素で切断されるかどうかで判定できる。また蛍光標識したプローブとPCR産物の結合を融解曲線にて評価するLight Cyclerを用いた方法により、より迅速な診断も可能である。

FAP ATTR Val30Met患者が家系内に存在する場合、質量分析装置であるESI-MS、MALDI/TOF-MS¹⁴ SELDI/TOF-MS¹⁵などにより血清中の質量のシフトしたTTR分子を検出する方法が有用である。またFAPの可能性があるが、遺伝子変異が不明の場合は、こうした質量分析法によるスクリーニングや、プライマーを蛍光ラベルし、キャピラリー電気泳動法により行うSSCP-CE(iチップ)法により簡便にスクリーニングができる^{3,16}。

非集積地で発見された高齢発症のFAPを疑う場合、家族歴の聴取や老人性全身性アミロイドーシスの鑑別が重要なため、必ず血液採取を行い、TTRの遺伝子診断や質量分析を行う必要がある。

3. 治療

【推奨文】

1. FAP 患者の肝移植治療は、発症早期に行えば、ニューロパチーや内臓の臓器障害の進行を抑える有効な手段と考えられる(グレードB)。しかし、眼に沈着するアミロイドは抑制できず、眼症状は移植後も進行する。
2. FAP の種々の臨床症状に対する対症療法は、患者の QOL を保証する有効な手段になりうる(表 3)。
3. FAP の治療として、ジフルニサルや Fx-1006A が国際治験中である(グレードC1)。

表 3 家族性アミロイドニューロパチー (FAP) の対症療法

症候	対症療法
心伝導障害	ペースメーカー植え込み
心不全	利尿薬、ACE 阻害剤など
起立性低血圧	ドロキシドパ、メチル硫酸アメジニウムなどの投与、弾性ストッキング、腹帯などの使用、就寝時頭部挙上
消化管症状	ポリカルボフィルカルシウム、塩酸ロペラミド、
顔回の激しい下痢	人工肛門、コロネル
四肢末端の電撃痛	カルバマゼピンなど
手根管症候群	手術
口腔内乾燥	リン酸-水素カリウム・無機塩類配合剤、塩酸セビメリン水和物など
低血糖	グルコース
腎不全	血液透析
排尿障害	α1-遮断薬、漢方製剤
陰萎	バイアグラ
貧血	エリスロポエチン
甲状腺機能低下症	レボチロキシシンナトリウム
白内障、緑内障、硝子体混濁、乾燥性角結膜炎	手術、眼圧コントロール、人工涙液点眼

【解説 (エビデンス)】

(1) 肝臓移植療法

異型 TTR の 90%以上が肝臓で産生されるため、本治療が行われている¹⁷⁻²³。2008 年 6 月末までに 1,441 例、1,455 ケースの肝移植が登録されている²⁴。移植を受けた FAP の 84%は Val30Met 変異であり、その他の変異型 FAP に関する情報は多くても 10~20 例程度しかない。これまでの 10 年生存率は 71%である²⁴。移植が開始された当初は 5 年生存率が約 60%であったのに対して、2000 年以降の統計では約 90%と改善している。移植までの罹病期間が 7 年未満であると 10 年生存率は約 80%であるが、7 年以上では約 50%と不良であり、移植時の mBMI が 600 以上であると 10 年生存率は約 80%であるが、600 未満だと約 50%と不良である。多変量解析により、(1)肝移植を受けた時の年齢が 40 歳以上、(2)肝移植までの罹病期間が 7 年以上、(3)modified body mass index が 600 未満の場合に移植後の生命予後が不良であり、これらの 3 つの因子は独立した予後規定因子である²⁵。移植後の症候の変化としては、感覚障害の改善が 40%、消化管障害の改善が 24%と比較的多く認められるが、運動障害は 12%、排尿障害は 9.3%、性機能障害と心血管障害は 2.7%の改善にとどまる。また、移植後に新たに心症候が出現した例が 18.6%、ペースメーカーの植え込みが行われた例が 8.1%あった。移植後も網膜色素上皮細胞から異型 TTR が産生されるため、硝子体混濁や、緑内障は移植によっては阻止できない(エビデンスレベル III~IV)^{26,27}。

(2) 対症療法

FAPの各種症状に対し、対症療法が行われ、これにより生命予後が延長されている(表3)。

(3) TTR 四量体の安定化薬(ジフルニサル、Fx-1006A)(臨床試験中)

ジフルニサル^{28,29}とFx-1006A³⁰はTTR四量体を安定化させ、アミロイド形成を阻止する薬剤である。ジフルニサルはNSAIDsとして安全性の確立された薬剤であるため、臨床試験で有効性が確認されればFAP治療選択の幅が広がることが期待できる。Fx-1006Aはジフルニサルの持つCOX活性を消去しTTR四量体の安定化作用を持つ薬剤であるため、NSAIDsの副作用がないと考えられる。両薬剤ともに臨床試験が現在進行中である(エビデンスレベルV~VI)³⁰。

文献／URL

1. Benson MD, Uemichi T. Transthyretin amyloidosis. *Amyloid* 1996; 3: 44-56.
2. Ikeda S, Nakazato M, Ando Y, Sobue G. Familial amyloidotic polyneuropathy in Japan. Clinical and genetic heterogeneity. *Neurology* 2002; 58: 1001-1007.
3. Ando Y, Nakamura M, Araki S. Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. *Arch Neurol* 2005; 62: 1057-1062.
4. Araki S. Type I familial amyloidotic polyneuropathy (Japanese type). *Brain Dev* 1984; 6: 128-133.
5. Connors LH, Lim A, Prokaveva T, Roskens VA, Costello CE. Tabulation of human transthyretin (TTR) variants, 2003. *Amyloid* 2003; 10: 160-184.
6. Misu K, Hattori N, Nagamatsu M, Ikeda S, Ando Y, Nakazato M, et al. Late-onset familial amyloidotic polyneuropathy type I (Met 30 transthyretin mutation) unrelated to endemic focus in Japan: Clinicopathologic and genetic features. *Brain* 1999; 122: 1951-1962.
7. Takahashi K, Yi S, Kimura Y, Araki S. Familial amyloidotic polyneuropathy type I in Kumamoto, Japan: a clinicopathologic, histochemical, immunohistochemical, and ultrastructural study. *Hum Pathol* 1991; 22: 519-527.
8. Ikeda S, Hanyu N, Hongo M, Yoshioka J, Oguchi H, Yanagisawa N, et al. Hereditary generalized amyloidosis with polyneuropathy. Clinicopathological study of 65 Japanese patients. *Brain* 1987; 110: 315-337.
9. Takahashi K, Sakashita N, Ando Y, Suga M, Ando M. Late onset type I familial amyloidotic polyneuropathy: presentation of three autopsy cases in comparison with 19 autopsy cases of the ordinary type. *Pathol Int* 1997; 47: 353-359.
10. Ando Y, Suhr O. Autonomic dysfunction in familial amyloidotic polyneuropathy (FAP). *Amyloid* 1998; 5: 288-300.
11. Ikeda S. Clinical picture and outcome of transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy (FAP) in Japanese patients. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 1257-1261.
12. Ando E, Ando Y, Okamura R, Uchino M, Ando M, Negi A. Ocular manifestations of familial amyloidotic polyneuropathy type I: long-term follow up. *Br J Ophthalmol* 1997; 81: 295-298.
13. Goren H, Steinberg MC, Farboody GH. Familial oculoleptomeningeal amyloidosis. *Brain* 1980; 103: 473-495.
14. Ando Y, Ohlsson PI, Suhr O, Nyhlin N, Yamashita T, Holmgren G, et al. A new simple and rapid screening method for variant transthyretin (TTR) related amyloidosis. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 228: 480-483.
15. Ueda M, Misumi Y, Mizuguchi M, Nakamura M, Yamashita T, Sekijima Y, et al. SELDI-TOF Mass Spectrometry Evaluation of Variant Transthyretins for Diagnosis and Pathogenesis of Familial Amyloidotic Polyneuropathy. *Clin Chem* 2009; 55: 1223-1227.
16. Nakamura M, Yamashita T, Ueda M, Obayashi K, Sato T, Ikeda T, et al. Neuroradiologic and clinicopathologic features of oculoleptomeningeal type amyloidosis. *Neurology* 2005; 65: 1051-1056.
17. Holmgren G, Ericzon BG, Groth CG, Steen L, Suhr O, Andersen O, et al. Clinical improvement and amyloid regression after liver transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis. *Lancet* 1993; 341: 1113-1116.
18. Skinner M, Lewis WD, Jones LA, Kasirsky J, Kane K, Ju ST, et al. Liver transplantation as a treatment for familial amyloidotic polyneuropathy. *Ann Intern Med* 1994; 120: 133-134.
19. Ikeda S, Takei Y, Yanagisawa N, Matsunami H, Hashikura Y, Ikegami T, et al. Peripheral nerves regenerated in familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Ann Intern Med* 1997; 127: 618-620.
20. Shimojima Y, Morita H, Kobayashi S, Takei Y, Ikeda S. Ten-year follow-up of peripheral nerve function in patients with familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *J Neurol* 2008; 255: 1220-1225.
21. Ando Y, Tanaka Y, Ando E, Yamashita T, Nishida Y, Tashima K, et al. Effect of liver transplantation on autonomic dysfunction in familial amyloidotic polyneuropathy type I. *Lancet* 1995; 345: 195-196.
22. Steen L, Holmgren G, Suhr O, Wikström L, Groth CG, Ericzon BG. World-wide survey of liver transplantation in patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *Amyloid* 1994; 1: 138-142.
23. Yamamoto S, Wilczek HE, Nowak G, Larsson M, Oksanen A, Ando Y, et al. Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP): a single-center experience over 16 years. *Am J Transplant* 2007; 7: 2597-2604.
24. Suhr OB, Friman S, Ericzon BG. Early liver transplantation improves familial amyloidotic polyneuropathy patients' survival. *Amyloid* 2005; 12: 233-238.
25. FAP WTR <http://www.fapwtr.org/>
26. Ando E, Ando Y, Haraoka K. Ocular amyloid involvement after liver transplantation for polyneuropathy. *Ann Intern Med* 2001; 135: 931-932.
27. Ando Y, Terazaki H, Nakamura M, Ando E, Haraoka K, Yamashita T, et al. A different amyloid formation mechanism: De novo oculoleptomeningeal amyloid deposits after liver transplantation. *Transplantation* 2004; 77: 345-349.
28. Sekijima Y, Dendle MA, Kelly JW. Orally administered diflunisal stabilizes transthyretin against dissociation required for amyloidogenesis. *Amyloid* 2006; 13: 236-249.
29. Sekijima Y, Tojo K, Morita H, Koyama J, Uchiyama T, Tsuchiya-Suzuki A, et al. Long-term effects of diflunisal on familial amyloid polyneuropathy. The VIIth International Symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy, 2008.
30. Waddington-Cruz M, Coelho T, Maia L, Martins da Silva A, Plante-Bordeneuve V, Suhr O, et al. A landmark clinical trial of a novel small molecule transthyretin (TTR) stabilizer, Fx-1006A, in patients with TTR amyloid polyneuropathy: a phase II/III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Neurol* 2008; 255 (Suppl 2): 107.

Ⅲ. 各論：[4] 透析アミロイドーシス

1. 概 説

【サマリー】

透析アミロイドーシスは、長期透析患者にみられる代表的な透析合併症であり、透析患者の血中に上昇する小分子蛋白 $\beta 2$ ミクログロブリン ($\beta 2$ -MG) が前駆蛋白である。この前駆蛋白の血中レベル上昇の他に、透析期間、患者年齢が増加することが発症の誘因とされている。 $\beta 2$ -MG 由来のアミロイド細線維は、骨関節部位に沈着しやすい特徴を有しており、様々な骨関節症状を呈する。そのため、透析患者の生活の質 (QOL) を低下させる原因となっている。

【本 文】

(1) 透析アミロイドーシスの病態

透析アミロイドーシスは全身性アミロイドーシスの一つで、糸球体濾過量が低下した腎不全患者の血中に増加する小分子蛋白 $\beta 2$ -MG が前駆蛋白となり、骨関節領域に好んで沈着する¹。腎不全状態では、 $\beta 2$ -MG の血中濃度は正常 (1.0~2.0mg/L) のおよそ 10~40 倍に相当する 20~80 mg/L にまで達する。

前駆蛋白である $\beta 2$ -MG の血中レベルと透析アミロイドーシスの発症頻度は必ずしも相関しない。加齢、遺伝学的要因 (アポリポ蛋白 E フェノタイプ $\epsilon 4$)、最終糖化産物 (AGE)、慢性炎症、酸化ストレスなどが発症のリスク因子として知られている^{2,3,4}。従って、透析期間の長い高齢透析患者に発症しやすい。

(2) 透析アミロイドーシスの疫学

一般に透析アミロイドーシスは透析歴 10 年以上の症例に多く発症する。島田らによると、透析歴 8 年以降から透析アミロイドーシスの代表的症状である手根管症候群の発症が増加し、透析歴 20 年の症例の 50% に手根管症候群が認められる。また、手関節周囲の骨嚢胞は、透析歴 16 年以上の症例の 60% に認められる⁵。

本来は透析アミロイドーシスの確定診断は組織学的診断で行うべきである。しかし、骨関節領域の生検診断は実施しにくいとため、組織学的に確定診断に至る症例は少ない。従って、無症状の透析アミロイドーシスが透析治療開始後早期に高率に発症している可能性も考えられる。

(3) 透析アミロイドーシスの病理

透析アミロイドーシスは関節滑膜、腱、骨嚢胞領域に証明される。アミロイド沈着に反応し、炎症性細胞の浸潤、滑膜組織の増殖が認められる。電顕で観察すると、AL 型や AA 型と異なり、 $\beta 2$ -MG 由来のアミロイド細線維は、やや弧状の細線維が束状に集合した配列を示す。AA 型や AL 型アミロイドーシスの細線維は、単独の細線維が直線的に錯綜した配列を呈する⁶。

(4) 臨床症状の特徴

多関節痛、手根管症候群、弾発指、破壊性脊椎関節症 (destructive spondyloarthropathy)、骨嚢胞などが代表的症状である。骨関節領域への沈着により、神経圧迫症状、関節痛、関節変形、関節拘縮、病的骨折などが二次的症狀として現れる。その他、AA 型、AL 型と同様に内臓組織にも沈着し、多彩な臓器障害を合併する。

2. 診 断

【診断基準／診断ガイドライン】

透析アミロイドーシスの診断基準(案)を表1に示す。1) 多関節痛、2) 手根管症候群、3) 弾発指、4) 透析脊椎症、5) 骨嚢胞、6) 骨折、7) 虚血性胃腸炎、8) その他の8項目の臨床的所見と病理学的所見を用いて診断を行う。

臨床的所見は 1)～5)が主要症状、6)～8)が副症状である。4)～6)は画像診断が必須となる。主要症状のうち、2項目以上が認められる例を臨床的診断例、臨床主要症状1項目と副症状1項目以上が認められる例を臨床的疑い例とする。臨床的所見は診断の特異性は高くはなく、表1に示す除外診断を必要とする。

病理学的所見は、1) 病変部位より採取した組織の Congo red 染色陽性所見かつ偏光顕微鏡での緑色偏光所見と、2) 抗 $\beta 2$ -MG 抗体に対する免疫組織化学的陽性所見とする。1) のみの場合、病理学的診断例とし、1) かつ 2) が認められれば、病理学的確定診断例とする。

表1 透析アミロイド症の診断基準(案)

【臨床的所見】	
[主要症状]	
1) 多関節痛	肩関節痛、手関節痛、股・膝関節痛など
2) 手根管症候群	正中神経圧迫症状
3) 弾発指	狭窄性腱鞘炎のための指関節屈筋運動障害
4) 透析脊椎症	
破壊性脊椎関節症	頸椎と腰椎に好発する。骨 X 線上 椎間腔狭小化と骨破壊像がみられる 椎体骨の骨棘形成反応は弱いか認められない
脊柱管狭窄症	アミロイド沈着による脊柱管狭窄症状の出現
5) 骨嚢胞	骨 X 線嚢胞状透亮像、手根骨など
[副症状]	
6) 骨折	大腿骨頸部骨折が多い
7) 虚血性腸炎	腹痛、下痢、下血
8) その他	皮下腫瘤(amyloidoma)、尿路結石
【病理学的所見】	
1) 病変部位より採取した組織の Congo red 染色陽性所見かつ偏光顕微鏡での緑色偏光所見	
2) 抗 $\beta 2$ microglobulin 抗体に対する免疫組織化学的陽性所見	
【診断基準】	
1) 臨床的診断例 主要症状のうち、2項目以上が認められる例	
2) 臨床的疑い例 主要症状1項目と副症状1項目以上が認められる例	
3) 病理学的診断例 臨床的診断例、臨床的疑い例のうち病理所見 1) が確認される例	
4) 病理学的確定診断例 1) かつ 2) の病理所見が確認される例	
【除外診断】	
1) 変形関節症、関節リウマチ、化膿性関節炎、痛風、偽痛風などは除外する	
2) 変形性脊椎症、化膿性脊椎炎などは除外する	

【解説】

透析アミロイドーシスの診断は、病理学的証明があれば確定診断に至るが、骨関節領域の生検組織診断は必ずしも容易でなく、手術時材料が得られた場合に限り病理学的診断が可能である。従って、臨床症状を中心に診断を行うことになる。

(1) 臨床的所見

1) 多関節痛

透析アミロイドーシスの関節痛は多関節にみられる。安静時に疼痛が増強する特徴がある。従って、透析中あるいは夜間に疼痛が増強する。中でも肩関節痛は、比較的早期にかつ高頻度に出現する。透析歴18年以上になると70-100%の患者に認められる⁷。

2) 手根管症候群

透析アミロイドーシスの症状として高頻度に出現する。手根管は手根骨と横手根靭帯に囲まれた狭いトンネルで、ここにアミロイド沈着が起これると腱鞘炎が発症し手根管内圧が上昇する。手根管を通過している正中神経圧迫症状が出現する。

3) 弾発指

指屈筋腱のMP関節レベルでのアミロイド沈着による狭窄性腱鞘炎のために発症する。指の屈筋運動に支障が生じる。

4) 透析脊椎症

破壊性脊椎関節症は1984年Kuntzらにより提唱された疾患概念で⁸、診断は特徴的なX線所見に基づく。脊椎間腔の狭小化、椎間板の縮小・破壊、椎体の浸食像や骨嚢胞、椎体の亜脱臼などが特徴的である。これに対し骨棘形成反応は弱い。好発部位は下位頸椎C5-C6と腰椎L4/5、L5/S1である。脊柱管周囲の組織にアミロイド沈着が起これると脊柱管狭窄症を呈する。MRIで診断される。二つの脊椎疾患が混在している場合もある。進行すると脊髄圧迫症状を呈する。

5) 骨嚢胞

骨嚢胞は手根骨に出現することが多い。長骨の骨端部、寛骨などにも認められる。

6) 骨折

大腿骨頸部骨折の頻度が高い。骨嚢胞の近傍に発症しやすい。

7) 虚血性腸炎

消化管アミロイドーシスとして虚血性腸炎、難治性下痢などの症状がみられる。急性腹症や消化管出血の原因となる。

8) その他の症状

透析アミロイドーシスにより皮下腫瘍(amyloidoma)や尿路結石が発症する。

(2) 病理学的所見

病変部位より採取した組織のCongo red染色が陽性所見かつ偏光顕微鏡での緑色偏光所見は病理学的診断例として最低限必要な所見であるが、抗 β 2-MG抗体に対する免疫組織化学的陽性所見もあれば病理学的確定診断例となる。

3. 治療

【推奨文】

1. 透析アミロイドーシス発症予防には、生体適合性のよい透析膜の選択、透析液の清浄化などが有効である(グレードB)。
2. 透析方法としては、血液透析濾過(HDF)、血液濾過(HF)あるいはpush & pullなど、高効率にβ2-MGを除去できる治療法の選択が発症予防に有効である(グレードC1)。β2-MG吸着カラムも治療法の一つとして有用である(グレードC1)。
3. 内科的治療は、骨関節痛の緩和のために、非ステロイド系消炎鎮痛薬、副腎皮質ステロイド薬などによる対症療法が中心となる。β2-MG吸着カラムも治療法の一つとして有用である(グレードC1)。
4. 骨関節症状が進行している場合は、整形外科的治療が必要である。除痛、神経症状の進行抑制、関節可動域の改善、骨折治療が目的となる(グレードC1)。
5. 腎移植療法と理学療法は透析アミロイドーシスの一部の症状を緩和する(グレードC1)。

【解説(エビデンス)】

透析アミロイドーシスの発症リスク因子としては、加齢、遺伝的素因(アポリポ蛋白 E フェノタイプ ε4)、AGE化、慢性炎症、酸化ストレスなどが知られているが^{2,3,4}、加齢、透析期間、遺伝的素因、AGE化などは回避不可能な、慢性炎症、酸化ストレスなどは回避可能なリスク因子である。

具体的には、生体適合性の高い透析膜を使用し、透析液のエンドトキシン濃度を低下させた高純度透析液を使用することが推奨される。前向き研究として、キュプロファン膜に対しポリスルホン膜、ポリメチルメタクリレート膜の選択が透析アミロイドーシスの発症抑制につながると証明されている^{9,10,11}(エビデンスレベルII)。透析液のエンドトキシン濃度を下げたグループでは、手根管症候群の発症率が抑制される¹²(エビデンスレベルIVb)。

透析方法としては、HDF、HFあるいはpush & pullなど、高効率にβ2-MGを除去できる治療法を積極的に使用することも発症予防に有効とされている¹³(エビデンスレベルIVb)。β2-MGの吸着カラムも症状の進行抑制には有効である¹⁴(エビデンスレベルIII)。

内科的治療としては、対症療法が中心となる。関節痛には、非ステロイド系消炎鎮痛薬をまず使用する。強い関節痛には、少量の副腎皮質ステロイド薬が有用である。しかし、副作用も多く、長期に漫然と使用することは避けるべきである(エビデンスレベルIVb)。

疼痛、運動障害、神経障害が強く、日常生活に支障がある時は、整形外科的治療が必要である。除痛、神経症状の進行抑制、関節可動域の改善、骨折治療を目的として整形外科的治療が行われる(エビデンスレベルV)。

手根管症候群に対しては手根管開放術や滑膜切除術、弾発指に対しては腱鞘切開術、肩関節痛には烏口肩峰靭帯切除術や横上腕靭帯切除術などが適応となる。破壊性脊椎関節症には、前方固定術、椎弓切除術、椎弓形成術が行われる。脊柱管狭窄症には腰椎後方除く除圧術が選択される。骨嚢胞による病的骨折には、骨折部位の人工関節置換術が必要なことがある。

腎移植後は、腎機能回復、副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬の使用により、透析アミロイドーシスの関節痛は軽快する^{15,16}(エビデンスレベルIVb)。理学療法は関節可動域の低下を防ぐ目的で選択される治療の一つである(エビデンスレベルV)。

文献

1. Gejyo F, Yamada T, Odani S, Nakagawa Y, Arakawa M, Kunitomo T, et al. A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as β 2-microglobulin. *Biochem Biophys Res Comm* 1985; 129 : 701-706.
2. Gejyo F, Narita I. Current clinical and pathogenetic understanding of β 2-m amyloidosis in long-term haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2003; 8 Suppl: S45-49.
3. Drüeke TB. β 2-microglobulin and amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 15 Suppl 1: 17-24.
4. Cruz DN, de Cal M, Ronco C. Oxidative stress and anemia in chronic hemodialysis: the promise of bioreactive membranes. *Contrib Nephrol* 2008; 161: 89-98.
5. 島田久基, 鈴木正司. アミロイド症. 透析合併症. 腎・尿路疾患の診療指針'06. 腎と透析 2006; 61: 573-577.
6. Nishi S, Ogino S, Maruyama Y, Honma N, Gejyo F, Morita T, et al. Electron-microscopic and immunohistochemical study of β 2-microglobulin-related amyloidosis. *Nephron* 1990; 56: 357-363.
7. Laurent G, Calémard, Charra B. Dialysis related amyloidosis. *Kidney Int Suppl* 1988; 24: S32-34.
8. Kuntz D, Naveau B, Bardin T, Druke T, Treves R, Dryll A. Destructive spondylarthropathy in hemodialyzed patients. A new syndrome *Arthritis Rheum* 1984; 27: 369-375.
9. Kùchle C, Fricke H, Held E, Schiffel H. High-flux hemodialysis postpones clinical manifestation of dialysis-related amyloidosis. *Am J Nephrol* 1996; 16: 484-488.
10. Locatelli F, Hannedouche T, Jacobson S, La Greca G, Loureiro A, Martin-Malo A, et al. The effect of membrane permeability on ESRD: design of a prospective randomised multicentre trial. *J Nephrol* 1999; 12: 85-88.
11. 青池郁夫. High performance membrane (HPM) と透析アミロイドーシス 腎と骨代謝 2001; 14 : 53-58.
12. Baz M, Durand C, Ragon A, Jaber K, Andrieu D, Merzouk T, et al. Using ultrapure water in hemodialysis delays carpal tunnel syndrome. *Int J Artif Organs* 1991; 14: 681-685.
13. Locatelli F, Marcelli D, Conte F, Limido A, Malberti F, Spotti D. Comparison of mortality in ESRD patients on convective and diffusive extracorporeal treatments. The Registro Lombardo Dialisi E Trapianto. *Kidney Int* 1999; 55: 286-293.
14. Gejyo F, Kawaguchi Y, Hara S, Nakazawa R, Azuma N, Ogawa H, et al. Arresting dialysis-related amyloidosis: a prospective multicenter controlled trial of direct hemoperfusion with a beta2-microglobulin adsorption column. *Artif Organs* 2004; 28: 371-380.
15. Bardin T, Lebail-Damé JL, Zingraff J, Laredo JD, Voisin MC, Kreis H, et al. Dialysis arthropathy: outcome after renal transplantation. *Am J Med* 1995; 99: 243-248.
16. Mourad G, Argilés A. Renal transplantation relieves the symptoms but does not reverse β 2-microglobulin amyloidosis. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 798-804.

Ⅲ. 各論：[5] 老人性全身性アミロイドーシス

1. 概 説

【サマリー】

老人性全身性アミロイドーシス (senile systemic amyloidosis : SSA) は高齢者の心臓を主に侵すアミロイドーシスである。本疾患のアミロイド構成蛋白は野生型 (正常型) トランスサイレチン (TTR) であり、心臓への沈着は、80 歳以上の剖検例の 25~28% にみられる。臨床的には 60 歳代の後半から心症状または手根管症候群として出現しうる。心症状の初発は心房細動が多く、最終的には心不全に陥る。手根管症候群が心症状の発現に数年先行することがある。診断は生検組織における TTR 由来アミロイド沈着の証明と遺伝子解析で TTR 遺伝子に変異がないことの確認である。生検組織はアミロイド沈着量からは心筋がよいが、手技的にリスクが高い。他の部位では腹壁の皮下脂肪組織がよい。SSA に伴う心アミロイドーシスは他のアミロイドーシスより比較的予後がよく、対症療法にて数年延命できうる。

【本 文】

(1) 疾患概念

加齢に伴って心臓へ大量にアミロイド沈着を生じて、難治性の不整脈と心不全を来す病態は“老人性心アミロイドーシス：senile cardiac amyloidosis”¹と呼ばれていた。しかし 1980~90 年代に本疾患のアミロイド構成蛋白が血清蛋白の一種である prealbumin (TTR) 関連²であり、この TTR が野生型³であることが明らかにされた。また本疾患のアミロイドは心臓のみでなく、肺、腎臓、全身の小血管壁に分布する^{4,5}ことが判明した。以降本病態を老人性全身性アミロイドーシス (SSA) と呼ぶようになった。

尚、腱・腱・関節滑膜に限局した TTR 由来アミロイドーシス (Amyloid localized to tenosynovium) という疾患概念⁶があるが、後述するごとく本病態は SSA の部分症状をみている可能性が高い。

(2) 疫学

頻度は欧米の調査において 80 歳以上の剖検例の 25~28%⁵、90 歳以上では 37% とされているが⁷、最近では 60 歳代の後半から臨床診断されている^{8,9}。また男女比は圧倒的に男性優位である。

(3) アミロイド構成蛋白

アミロイド構成蛋白は野生型 TTR である³。TTR は分子構造上 β -sheet 部分が多く含まれており¹⁰、この β -sheet 構造部分が重合してアミロイド細線維を生じる。アミロイドを形成している TTR-fragments はそのアミノ酸配列が N 末端から 46 または 49 の部位から始まることが多い。

(4) 病理組織像

剖検時心重量は 400g 以上を示し、600g 以上も稀でなく⁵、1000g 近くまで増量している例もある⁷。割面では心室中隔の肥厚 ($\geq 1.6\text{cm}$) が目立つ。アミロイドは作業心筋内へ塊状に沈着しているが、刺激伝導系へのアミロイド沈着は相対的に軽い¹¹。その他肺と腎臓で⁵アミロイド沈着が多く見られ、また全身臓器の中小動脈壁にも種々な程度のアミロイド沈着が存在する^{4,12}。

(5) 臨床症状

心症状と手根管症候群が主体である。前者の初発症状は心房細動であり、脚ブロックを有することもある。次いで心不全を呈する⁸。高血圧歴を有する患者も少なくない。手根管症候群は両側性であり¹³、心不全の出現に数年先行する。肘関節症候群を合併する患者¹⁴もいる。

2. 診 断

【診断基準／診断ガイドライン】

SSA の診断ガイドラインを表 1 に示す。

表 1 老人性全身性アミロイドーシス (SSA) の診断ガイドライン

I.	対象者：60 歳以上
II.	臨床症状：不整脈(心房細動)、心不全、手根管症候群
III.	補助診断 心エコー：心筋壁の肥厚、エコー輝度の上昇 心筋シンチ： ^{99m} Tc-PYP 核種による陽性像
IV.	組織生検 部位：心筋、皮膚、胃粘膜、手根管部の腱組織(手術時) TTR 免疫反応性のアミロイド沈着
V.	TTR 遺伝子解析 Mass spectrometry による血清 TTR のスクリーニング TTR 遺伝子の全エクソンの sequencing →変異なし

【解 説】

SSA が疑われる契機となるのは心エコー所見である。心室中隔の肥厚(≥13mm)と同部位のエコー輝度の上昇、心室の拡張障害が早期から出現する。心電図では肢誘導の低電位、右側胸部誘導の QS pattern が見られる。より特異的な所見は technetium-99m pyrophosphate を核種とする心筋シンチグラム¹⁵、造影 MRI¹⁶ で得られる。特に後者では造影後期相において心内膜心筋層がび漫性に陽性画像を呈することが心アミロイドーシスの存在を示唆する。

アミロイド沈着を証明する生検部位としては心内膜心筋生検が最も適しているが、本法は心不全その他で全身状態が不良な患者には施行できない。また内視鏡下の胃または直腸粘膜生検も高齢者に施行することがしばしば困難である。他の部位として腹壁の皮膚生検がある。その際重要なことは皮下脂肪組織層を十分深く採取することであり、本疾患のアミロイド沈着は同部位に斑状に分布している。また本疾患のアミロイド沈着は Congo red 色素との親和性が低く、偏光も弱い点⁵を病理組織学的検索に際して注意する必要がある。

アミロイド沈着が確認されれば、アミロイド蛋白の免疫組織化学的検索を行う。組織アミロイドが抗 TTR 抗体で特異的に染色されれば、次に TTR 遺伝子の検索を施行する。スクリーニング法としては血清中の TTR を mass spectrometry で分析する¹⁷ことが有用である。最終的には TTR 遺伝子の DNA sequencing を行い、遺伝子変異がないことを証明する。

鑑別疾患

高齢発症で心病変を主体とする家族性アミロイドーシス(FAPを含む)と原発性全身性 AL アミロイドーシスが挙げられる。前者は病歴聴取にて家族歴が得られる率が低いが、TTR 遺伝子の検索で変異が見出されて判明する。後者は生検組織のアミロイド蛋白の免疫組織化学的検索で免疫グロブリン軽鎖(AL)由来と判断されるが、血清中に M 蛋白が存在すれば原発性全身性 AL アミロイドーシスが強く示唆される。SSA と原発性全身性 AL アミロイドーシスを鑑別することは心病変の予後が大きく異なるため重要である¹⁸。

3. 治療

【推奨文】

SSA の治療は心不全、不整脈に対する対症療法が主体である。心症状出現後の平均余命は5年である。

【解説(エビデンス)】

(1) 心臓移植

60歳代後半に高度な心不全で発症した患者に心臓移植が有用であったとの報告¹⁹がある(エビデンスレベルV)。

(2) 手根管・肘部管開放術

神経圧迫症状が明瞭な患者では適応となる。従来、複数の症例報告^{13,14}がある(エビデンスレベルV)。

(3) 薬物療法

最近、FAPの治療としてTTRがアミロイド細線維へ変換することを抑制する薬物療法の開発が急速に進められている。その詳細はFAPの項を参照されたい。既に抗炎症薬の一種であるジフルニサル²⁰の臨床試験がFAP患者を対象に行われている。本薬剤はFAPのアミロイド前駆蛋白である変異型TTRのみでなくSSAの野生型TTRに対してもアミロイド形成過程の抑制作用があると推測される。今後、臨床試験等での検討が必要である。

(4) 対症療法

心不全に対してはフロセミドを中心とする利尿剤を投与する。ジギタリス製剤は中毒を起こし易いため、避けるべきである。人工ペースメーカーの適応例には積極的に植え込む。

文献

1. Cornwell GG III, Murdoch WL, Kyle RA, Westermark P, Pitkänen P. Frequency and distribution of senile cardiovascular amyloid. A clinicopathologic correlation. *Am J Med* 1983; 75: 618-623.
2. Sletten K, Westermark P, Nativig JB. Cardiac amyloid is related to prealbumin. *Scand J Immunol* 1980; 12: 503-506.
3. Westermark P, Sletten K, Johansson B, Cornwell GG III. Fibril in senile systemic amyloidosis is derived from normal transthyretin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 2843-2845.
4. Pitkänen P, Westermark P, Cornwell GG III. Senile systemic amyloidosis. *Am J Pathol* 1984; 117: 391-399.
5. Westermark P, Bergström J, Solomon A, Murphy C, Sletten K. Transthyretin-derived senile systemic amyloidosis: clinicopathologic and structural considerations. *Amyloid* 2003; 10(Suppl 1): 48-54.
6. Kyle A, Gertz MA, Linke RP. Amyloid localized to tenosynovium at carpal tunnel release. *Am J Pathol* 1992; 97: 250-253.
7. Tanskanen M, Kiuru-Enari S, Tienari P, Polvikoski T, Verkkoniemi A, Rastas S, et al. Senile systemic amyloidosis, cerebral amyloid angiopathy, and dementia in a very old Finnish population. *Amyloid* 2006; 13: 164-169.
8. Kyle RA, Spittell PC, Gertz MA, Li C-Y, Edwards WD, Olson LJ, et al. The premortem recognition of systemic senile amyloidosis with cardiac involvement. *Am J Med* 1996; 171: 395-400.
9. Yamano M, Azuma A, Yazaki M, Ikeda S, Sawada T, Matsubara H. Early cardiac involvement in senile systemic amyloidosis: a case report. *Amyloid* 2008; 15: 54-59.
10. Chung CM, Connors LH, Benson MD, Walsh MT. Biophysical analysis of normal transthyretin: implication for fibril formation in senile systemic amyloidosis. *Amyloid* 2001; 8: 75-83.
11. Johansson B, Westermark P. Senile systemic amyloidosis: a clinico-pathological study of twelve patients with massive amyloid infiltration. *Int J Cardiol* 1991; 32: 83-92.
12. Ikeda S, Tojo K, Suzuki-Tsuchiya A, Akamatsu T, Hashimoto T, Higuchi K. Significant deposition of wild type transthyretin-derived amyloid in the gastrointestinal tract of aged individuals. *Amyloid* 2009; 16: 174-177.
13. Takei Y, Hattori T, Gono T, Tokuda T, Saitoh S, Hoshii Y, et al. Senile systemic amyloidosis presenting as bilateral carpal tunnel syndrome. *Amyloid* 2002; 9: 252-255.
14. Takei Y, Hattori T, Tokuda T, Matsuda M, Saitoh S, Hoshii Y, et al. Senile systemic amyloidosis starting as bilateral carpal and left ulnar tunnel syndrome. *Intern Med* 2003; 42: 1050-1051.
15. Ikeda S. Cardiac amyloidosis: heterogenous pathogenic background. *Intern Med* 2004; 43: 1107-1114.
16. Vogelsberg H, Mahrholdt H, Deluigi CC, Yilmaz A, Kispert EM, Greulich S, et al. Cardiovascular magnetic resonance in clinically suspected cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1022-1030.
17. Tachibana N, Tokuda T, Yoshida K, Taketomi T, Nakazato M, Li Y-F, et al. Usefulness of MALDI/TOF mass spectrometry of immunoprecipitated serum variant transthyretin in the diagnosis of familial amyloid polyneuropathy. *Amyloid* 1999; 6: 282-288.
18. Ng Belinda, Connors LH, Davidoff R, Skinner M, Falk RH. Senile systemic amyloidosis presenting with heart failure. A comparison with light chain-associated amyloidosis. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1425-1429.
19. Fuchs U, Zittermann A, Suhr O, Holmgren G, Tenderich G, Minami K, et al. Heart transplantation in a 68-year-old patient with senile systemic amyloidosis. *Am J Transpl* 2005; 5: 1159-1162.
20. Tojo K, Sekijima Y, Kelly JW, Ikeda S. Diflunisal stabilizes familial amyloid polyneuropathy-associated transthyretin variant tetramers in serum against dissociation required for amyloidosis. *Neurosci Res* 2006; 56: 441-449.

Ⅲ. 各論：[6] 脳アミロイドーシス

(1) アルツハイマー病

1. 概 説

【サマリー】

Alzheimer 病 (Alzheimer's disease: AD) は中高年に発症する緩徐進行性認知症疾患で脳はアミロイドβ蛋白 (Aβ) を主成分とするアミロイド沈着、神経原線維変化の出現、神経細胞脱落を示す。主要症状は記憶障害で、失語、失行、失認と遂行機能障害が加わり、行動・心理学的症状 (BPSD) が合併する¹。認知症全体の約 50% を占め、平均罹病期間は 8 年から 10 年である。診断では標準化された神経心理検査で認知機能低下を確認し、非 AD 型認知症を除外する。MRI 上の海馬、側頭頭頂葉の進行性萎縮、後部帯状回、楔前部、側頭頭頂葉における血流・代謝低下、アミロイド PET の陽性所見、脳脊髄液 Aβ42 低下と tau 上昇が参考になる。治療にはアセチルコリンエステラーゼ阻害薬 (ACE-I) (ドネペジル塩酸塩) が有効で、行動・心理学的症状には計画的介護が重要で抗精神病薬の慎重投与も考慮する。

【本 文】

(1) 概念と分類

AD では Aβ40、Aβ42 が凝集したアミロイド細線維が脳皮質に老人斑として、脳血管にアミロイドアンギオパチーとして沈着する。神経原線維変化や神経細胞脱落をともなって緩徐進行性の認知症を呈する。常染色体遺伝性の家族性 AD など稀な病型も存在する。

(2) 疫学

脳アミロイド蓄積は加齢と伴に増加し、40 歳代 6%、50 歳代 16%、60 歳代 33%、70 歳代 54%、80 歳代 70%、90 歳代は 80% に認める。神経原線維変化を認め AD と診断されるのは 60 歳代 1%、70 歳 5%、80 歳代 10%、90 歳代 20% である^{2,3}。本邦の地域認知症有病率調査では 65 歳以上の人口の 1.7% から 7% に AD が認められ、平均有病率は 3.2% である^{4,14}。

(3) 病理

The National Institute on Aging と Reagan Institute によって CERAD^{15,16}、Braak¹⁷ らによる病理学的診断基準の組み合わせが推奨される¹⁸。AD による認知症である可能性が高い、中間、低いに分類される。

(4) 病期

重症度分類として Clinical Dementia Rating (CDR)¹⁹ が使用されており、0 は正常、0.5 は認知症の疑い、1 は軽度、2 が中等度、3 が高度に分類される。

(5) 主要症状

記憶障害に始まり、失語、失行、失認の脳皮質症状が加わり、BPSD を合併し、最終的には無言、無為・無関心の状態へ進行する。置き忘れなどの記憶障害や財布が盗まれたなどの妄想などで発症し、見当識障害、性格の変化、注意・理解力低下、仕事や家事動作の遂行機能の障害が認められる。即時記憶は良好だが、近時記憶、エピソード記憶、遅延再生の障害が顕著で、遠隔記憶は保たれる。時計や複雑な図形の模写で構成失行がみられ、日常用いる道具や複数物品の使用障害 (観念性失行) などが加わる。中等度では長期記憶や意味記憶の障害と失語が進行し、着衣失行、失認が加わり、徘徊やせん妄、興奮などの BPSD もよくみられる。病識がなく、にこにこしている場合が多い。高度では認知機能の全般的障害が進行し、時間や自宅の区別、自分や家族の区別もできなくなり、人物誤認があり、慣れている場所でも迷うようになる。整容、食事、トイレ、入浴などのセルフケアができなくなり、失禁も始まり、食べる、歩くなどの基本的な運動能力の喪失へと進行する²⁰⁻²³。

2. 診 断

【診断基準／診断ガイドライン】

臨床診断にはアメリカ精神医学会の診断基準第4版(DSM-IV)(表1)²⁴あるいはNINCDS-ADRDA研究班の診断基準(表2)²⁵を用いる。両診断基準の要点は、1)記憶障害が主要症状であること、2)失語、失行、失認の大脳皮質症状や物事を計画、組織化し、順序立てて遂行する遂行機能障害があり、3)緩徐な発症と進行性の経過をとり、4)これらの症状によって発症以前に較べて社会生活や日常生活の遂行が障害されていること、5)認知症の原因として非AD型認知症疾患が鑑別されている、6)6～12ヶ月間観察して症状の進行を確認すべきであると要約される。このように推奨された診断基準に準拠して診断し、患者・介護者への診断と予後の告知、治療・介護計画が立てられるべきである²⁶。

表1 DSM-IVのAlzheimer病の診断基準³²

- A. 以下の両方により明らかにされる多彩な認知障害の発現
- (1) 記憶障害(新しい情報を学習したり、以前に学習した情報を想起する能力の障害)
 - (2) 以下の認知障害の一つ以上
 - a) 失語、 b) 失行、 c) 失認、 d) 遂行機能障害
(計画を立てる、組織化する、順序立てる、抽象化することの障害)
- B. 基準A1およびA2の認知障害はその各々が社会的または職業的機能の著しい障害を引き起こし、病前の機能水準からの著しい低下を示す
- C. 経過は緩やかな発症と持続的な認知機能の低下により特徴づけられる
- D. 基準A1およびA2の認知障害は以下のいずれによるものでもない
- (1) 記憶や認知に進行性の欠損を引き起こす中枢神経系疾患(例:脳血管性疾患・Parkinson病、Huntington病、硬膜下血腫、正常圧水頭症、脳腫瘍)
 - (2) 認知症を引き起こすことが知られている全身性疾患(例:甲状腺機能低下症、ビタミンB12または葉酸欠乏症、ニコチン酸欠乏症、高カルシウム血症、神経梅毒、HIV感染症)
 - (3) 物質誘発性の疾患
- E. その障害はせん妄の経過中にのみ現れるものではない
- F. その障害は大うつ病性障害・精神分裂病など精神病ではうまく説明されない

表 2 NINCDS—ADRDA 研究班による Alzheimer 病の診断基準³³

臨床的確診 (probable AD) の診断基準

臨床検査および Mini-Mental Test、Blessed Dementia Scale あるいは類似の検査で認知症が認められ、神経心理学的検査で確認される。2 つまたはそれ以上の認知領域で欠陥がある。記憶およびその他の認知機能領域で進行性の低下がある。意識障害がない。40 歳から 90 歳の間に発病し、65 歳以後が最も多い。記憶および認知の進行性障害の原因となる全身疾患や他の脳疾患がない。

Probable AD の診断は次の各項によって支持される。

特定の認知機能の進行性障害：言語の障害(失語)、動作の障害(失行)、認知の障害(失認)など。日常生活活動の障害および行動様式の変化。同様の障害の家族歴がある。特に神経病理学的に確認されている場合
臨床検査所見(髄液は通常の検査で正常。脳波は正常あるいは徐波活動の増加のような非特異的变化。CT は経時的検査により進行性の脳萎縮が証明される。)

AD 以外の認知症の原因を除外したのち、Probable AD の診断と矛盾しない他の臨床的特徴

経過中に進行が停滞することがある。抑うつ。不眠、失禁、妄想、錯覚、幻覚、激しい精神運動性興奮、性的異常、体重減少などの症状を伴う。特に進行した症例では筋トナーズの亢進、ミオクローヌス。歩行障害などの神経学的異常所見がみられる。進行例ではけいれんがみられることがある。年齢相応の正常な CT 所見

probable AD の診断が疑わしい、あるいは probable AD らしくない特徴

突発的な卒中発作。神経学的局所症状：片麻痺、知覚脱失。視野欠損。共同運動障害が病初期からみられる。けいれん発作や歩行障害が発症時あるいはごく初期から認められる。

臨床的疑診 (possible AD) の臨床診断

認知症が基盤にあり、原因となる他の神経学的、精神医学的、全身疾患がなく、発症、表現形、経過が典型的でない。原因となりうる他の全身疾患あるいは脳疾患が存在するが、現在の認知症の原因になっているとは考えられない。単一の徐々に進行する重度の認知障害があり、他に明らかな原因がない(研究を目的とする場合)。

AD の確実な診断 (definite) の基準は、probable AD の臨床診断基準と生検あるいは剖検による神経病理学的証拠に基づく

研究の目的で AD の疾患分類をする際、次のようなサブタイプを鑑別する。
家族性発症。65 歳以前の発症。21 トリソミーの存在。Parkinson 病のような他の関連疾患の合併

【解 説】

両診断基準の感度・特異性はともに 81%で²⁶⁻²⁸、病理所見との一致率は 88%であった²⁹。非 AD 型認知症の鑑別には脳血管性認知症³⁰、Lewy 小体型認知症³¹、進行性核上性麻痺³²、前頭側頭葉変性症³³⁻³⁵、嗜銀顆粒性認知症³⁶や神経原線維変化型老年期認知症³⁷に注意する。

認知機能検査には長谷川式簡易知能評価スケール改訂版 (HDS-R)³⁸ と Mini-Mental State Examination (MMSE)³⁹があり、カットオフ値は 20 点、23 点である²¹。重症度評価には CDR が頻用される。標準失語症検査など^{40, 41}、標準高次動作性検査⁴²と標準高次視知覚検査⁴³が使用できる。BPSD の評価には Behave-AD⁴⁴、Neuropsychiatric Inventory (NPI)⁴⁵が使用される。知能検査には Wechsler 成人知能検査 (WAIS)-III⁴⁶があり、記憶検査には Wechsler 記憶検査 (WMS)-R が推奨される⁴⁷。他に Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS)^{48,49}、日本版リバーミード行動記憶検査⁵⁰など⁵¹⁻⁵³が使われる。

治療可能な認知症の鑑別に頭部 CT か MRI、胸部 XP、心電図、脳波、血算、血沈、血糖、一般生化学検査、電解質、腎機能、アンモニア、甲状腺機能、梅毒の検査が必須で、血液ガス、脳脊髄液検査、ビタミン B12、ビタミン B1、葉酸およびニコチン酸、HIV 抗体などの検査を行う(グレード A)^{26,27,54}。

MRI による側頭葉内側面、海馬の進行性萎縮⁵⁵⁻⁵⁸、脳血流 SPECT および糖代謝 PET 検査(保険適応外)による後部帯状回、楔前部、側頭頭頂葉の障害が認められる⁵⁹⁻⁶²(グレード B)。アミロイド PET(保険適応外)臨床研究が進行している⁶³⁻⁶⁵。

AD と軽度認知障害(MCI)では脳脊髄液 Aβ42 低下、総 tau とリン酸化 tau 上昇がみられる。(保険適応外)(グレード B)⁶⁵⁻⁷³。

家族性 AD では amyloid precursor protein、presenilin-1、presenilin-2 に遺伝子変異が見られる場合がある。アポリポ蛋白 E 遺伝子多型が AD 発症促進の危険因子である⁷⁴⁻⁷⁶。遺伝子検査における同意や遺伝子相談はヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に準拠する⁷⁷。

3. 治療

【推奨文】

認知機能改善のために ACE-I のドネペジル塩酸塩、リバスチグミン(本邦未発売)、ガランタミン(本邦未発売)の3種類と、N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) 受容体を部分的に抑制し、グルタミン酸の過剰な刺激を阻害して記憶や学習を改善するとされるメマンチン(本邦未発売)が推奨される。ドネペジルは軽症～中等症に5mg、高度ADには10mgを使用する(グレードA)。BPSDに対する非定型抗精神病薬使用(保険適応外)では有害事象に留意し十分なインフォームド・コンセントが必要である。

【解説(エビデンス)】

ドネペジルでは24の無作為対照試験(RCT)と4つの比較試験で認知機能改善があり、下痢、吐き気、嘔吐の副作用が認められた。ガランタミンでは10個のRCTで認知機能改善が認められ、吐き気、嘔吐と下痢、食欲低下や体重減少、めまいがみられた。リバスチグミンは9個のRCTでADAS-cognitive subscale (cog)の改善がみられた。メマンチンでは5個のRCTでSevere Impairment Battery (SIB)とNPIに改善がみられ、3つのRCTでADL改善と介護負担軽減が認められた。副作用に吐き気、めまい、下痢、興奮がみられた⁷⁸⁻⁸⁵。本邦ではドネペジル5mgの多施設二重盲検試験でADAS-cognitive subscale Japanese version (J cog)に改善を認めた⁸⁶。AD2000 Collaborative group⁸⁷や重症例でも効果が認められた^{88,89}(エビデンスレベルI)。

BPSDに関する29報告のメタ解析では定型抗精神病薬の効果は少なかった。非定型抗精神病薬には6つのRCTでオランザピンとリスペリドンに効果が認められたが、脳血管障害の危険率上昇が認められた⁹⁰。ACE-Iとメマンチンにも改善効果がみられた⁹¹。非定型抗精神病薬では死亡率増加の報告があり、保険適応外使用、有害事象に留意し、十分なインフォームド・コンセント、慎重投与が必要である^{92,93}。

長期介護とBPSDによる肉体的・精神的負担の軽減には心理的サポートが重要で、状況を把握して信頼される環境を構築する。診断と病態、予想される経過と治療については患者本人と家族に原則的に告知する。介護保険、成年後見制度、かかりつけ医、介護支援専門員、地域の公的支援制度、老人介護施設やグループホーム、家族会、支援組織などの有益な情報の定期的供与をおこなう。BPSDとしての暴力行為、転倒、徘徊、失禁、火の不始末などに的確な支援が必要である。CDR1となった時点で自動車の運転は停止する。転倒による骨折・外傷、便秘や尿路感染症、嚥下性肺炎、摂食障害による脱水や栄養状態の低下、虐待などを見逃さず対処すべきである。合併症に対する外科手術を含む医学的治療に対するコンサルトを行う。胃瘻造設に関してはあらかじめ発症初期に本人と家族の意向を確かめておく必要がある(エビデンスレベルVI)。