

平成20～22年度研究のまとめ

タイトル	BRI 関連蛋白の体内動態に関する研究
氏名	中里雅光
所属機関名	宮崎大学内科学講座神経呼吸内分泌代謝学分野
<p>英国およびデンマークで発見された家族性認知症を呈する疾患はいずれも BRI 遺伝子の変異に起因していることが明らかとなった。BRI 関連蛋白は A<math>\beta</math> 蛋白生成や凝集形成との関連が報告されており、アルツハイマー病の発症に関連している可能性が示唆されている。BRI 関連蛋白とアミロイド形成について解明するため、BRI に対する抗体を作製し、免疫組織学的および生体内での動態について検討した。免疫染色では神経細胞内に染色性を認めるとともに、老人斑の A<math>\beta</math> 染色陽性の周辺に染色性を認めた。確立した測定系を用いてアルツハイマー病や他の神経変性疾患における髄液中および血中 BRI2 の検索を行なった。また分子型の検索をウエスタンブロットにて行なった。髄液中の BRI2 はアルツハイマー病において他の神経変性疾患に比べて高い傾向を示し、また年齢とともに高くなる傾向を示した。髄液中に存在する BRI2 の分子型は、分泌型の BRI2 とより大きな分子型が存在した。血中には分泌型よりも大きな分子型が主に存在することが示された。BRI2 はアルツハイマー病において特異な動態を示し発症に関与することが示唆された。</p>	

平成20～22年度研究のまとめ

タイトル	アミロイドーシス特有の病理像を認識するプローブの検索
氏名	工藤 幸司
所属機関名	東北大学
<p>アミロイドーシスという難病に苦しむ患者様に、より優れた診断法（プローブを用いたイン ビゴ画像診断）を提供することを最終目的として、平成 19 年度までにヒトアミロイドーシス標本および動物モデルにおけるアミロイド蛋白と、分担研究者らによって開発されたアミロイドリガンド BF- 227 との結合性を検討し、いずれの標本および動物モデルにおいても高い結合性を示すことを確認してきた。平成 20～22 年度は、健常者およびアミロイドーシス患者様の[11C]BF-227 PET 画像を撮影したが、患者様のアミロイド蓄積量が少なかつたためと思われるが、健常者-患者間で明らかな差が見られなかった（但し、信州大 池田教授らによって脳血管および全身アミロイドーシスにおける[11C]BF-227 PET の有用性が報告されている）。AA アミロイドーシス患者様 消化管生検標本の BF-227 染色により、トシリズマブ(抗 IL-6 受容体抗体)の治療効果を評価したところ、治療 2 年後までに 12 例中 6 例に改善傾向が認められた。</p>	

平成20～22年度研究のまとめ

タイトル	アンジオテンシン受容体拮抗薬のアミロイドβ産生への影響、およびMCIからアルツハイマー病への転化予測因子の解析
氏名	水澤 英洋
所属機関名	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学 (神経内科)
<p>一部のアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)で報告されている脳内アミロイドβ(Aβ)の減少やアルツハイマー病(AD)モデルマウスにおける認知機能の改善、Aβのオリゴマー形成抑制効果などに関して、培養細胞を用いて解析したところ、推測される臨床用量を超過しているが、細胞毒性の無い濃度内での実験で、体内で活性体へ変換しないARBはAβを増加させ、活性体へ変換するARBでは、不活体(未変換体)でAβの産生を減少させる傾向が認められた。このことはアミロイドの産生・クリアランスを介したアルツハイマー病の創薬研究において、新たな方向性を示唆している可能性がある。また、各ARBのインタビュー・フォームを基にした文献的考察では、動物実験や臨床で用いられている薬剤量では、経口摂取したARBが血液脳関門を通過して神経細胞へ有効に作用する可能性はほとんど無いものと思われた。</p> <p>専門外来患者における軽度認知障害(MCI)からADへの転化予測因子の解析では、MCIの診断基準にWMS-Rのlogical memory(LM)II検査を含めた場合にMCIの診断率とADへの転化率には差があり、またLM II検査は、転化予測因子として有用である可能性が示唆された。</p>	

平成20～22年度研究のまとめ

タイトル	全身性ALアミロイドーシス例に関する免疫組織化学的研究
氏名	星井嘉信
所属機関名	山口大学大学院医学系研究科病理形態学分野
<p>平成20年度、2例の全身性Aλアミロイドーシス・老人性全身性アミロイドーシス共存例において、それぞれのアミロイド蛋白の分布を検討した。抗λ鎖抗体陽性部位は検索した全臓器のコンゴ赤染色陽性部位にはほぼ一致していた。一方抗TTR抗体では、心臓、肺のコンゴ赤陽性部位の一部に陽性像が見られるのみであった。平成21年度、市販の抗ヒトκ鎖抗体(clone H-16E)でどの程度Aκアミロイドが検出可能か検討した。消化管ではAκ型5例中4例でアミロイドがほぼ均一に陽性となり、1例で部分的な陽性像が見られた。肝臓ではAκ型18例すべて陽性であり、うち15例ではアミロイドがほぼ均一に染色された。アミロイド以外の部分の染色性は弱く、Aλ型はいずれも陰性であった。平成22年度、全身性ALアミロイドーシスについて、apoE4特異抗体を用いてapoE4陽性率および陽性範囲を検討した。51例中40例でアミロイドがapoE4陽性(陽性率78.4%)、陽性例のうち陽性部位50%以上32.5%、50%未満67.5%であった。PCRによる検討は行っていないがapoE4はALアミロイドーシスの危険因子かもしれない。</p>	

平成20～22年度研究のまとめ

タイトル	透析アミロイドーシスの診断基準作成と有用性の検討・AA型腎アミロイドーシスの臨床病理学的研究と治療介入研究
氏名	西 慎一
所属機関名	神戸大学大学院医学研究科腎臓内科 腎・血液浄化センター
<p>透析年数とともに増加する透析アミロイドーシス(HDA)の診断基準を、8つの臨床的所見(主要症状5項目、副症状3項目)と2つの病理学的所見とした。臨床的主要症状2項目以上陽性例を臨床的診断例とすると、臨床的診断例は透析期間5年未満群で0例(0%)、透析期間5年～10年群で1例(1.7%)、透析期間10年～15年群で4例(6.7%)、透析期間15年以上群で11例(18.3%)であった。組み合わせ型臨床症状によるHDA診断基準は臨床的に有用であると判断された。慢性炎症はHDA発症促進因子と言われるが、CRP、WBC、ferritin、アルブミンなどの炎症性マーカーと骨関節症状、診断基準との関連性の検討では、これらの間には有意な関連はみられず、補助診断マーカーとしての有用性は乏しいと思われた。</p> <p>関節リウマチに合併したAA型腎アミロイドーシスは、腎内沈着量と腎機能低下との間に有意な関連があることを確認した。また、生物学的製剤の使用は、心不全、腎不全の進行を抑制し、死亡率を有意に低下させていた。新たな治療法として期待される。</p>	

平成20～22年度研究のまとめ

タイトル	ALアミロイドーシスにおける過剰線溶
氏名	畑 裕之
所属機関名	熊本大学医学部附属病院血液内科
<p>ALアミロイドーシスにおいて過剰線溶が存在し、その指標としてPIC(plasmin/plasmin inhibitor complex)測定が有用であることを見出した。本研究班に属する施設及び他のALアミロイドーシス研究施設より多数の臨床データを供与いただき、過剰線溶はALアミロイドーシスにおいて、ほぼ例外なく存在することを見出した。過剰線溶の程度は病状と相関しており、PICは診断のみならず経過観察においても有用であると考えられる。過剰線溶の原因としてウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベーター(uPA)が形質細胞などで過剰発現していることを免疫染色などで発見した。今後、過剰線溶の中心に存在する酵素、プラスミンがALアミロイドーシスの発症、進展に果たす役割を詳細に解析する必要がある。</p>	

平成20～22年度研究のまとめ

タイトル	牛アミロイドーシスの病理と伝播機構の解明
氏名	松井高峯
所属機関名	帯広畜産大学基礎獣医学病理学分野
<p>未発症アミロイドーシス牛に由来する牛のアミロイドが食品として流通する可能性が示唆されているため、アミロイドーシス牛におけるアミロイド沈着臓器・組織を病理学的手法により検索した。その結果、これ迄に報告されている臓器・組織（肝・腎・消化管・筋肉等）に加え舌組織にアミロイドが高率に沈着していることを明らかにした。</p> <p>牛アミロイドのAEF活性（伝播能）についてはマウス以外の動物では知られておらず、飛節潰瘍罹患ウサギを用いマウス以外の動物に対しても伝播性があることを明らかにした。又、牛アミロイドが食品中に混在する可能性があるため、牛アミロイドの熱に対する性状の変化等を検討した。病理形態学的に牛アミロイドは121℃30分の加熱によりその染色性が殆ど消失したが、マウスへの投与試験では121℃30分の加熱処理においても伝播性が保持されていることが認められた。</p>	

平成21～22年度研究のまとめ

タイトル	アミロイド蓄積に対する apolipoprotein E のアイソフォーム特異的効果の検討
氏名	岩坪 威
所属機関名	東京大学大学院医学系研究科 神経病理学分野
<p>ヒト apolipoprotein E (apoE)には3種類の遺伝多型 (<math>\epsilon 2</math>, <math>\epsilon 3</math>, <math>\epsilon 4</math>)が存在し、<math>\epsilon 4</math> アレルはアルツハイマー病 (AD)発症の遺伝的危険因子として確立されているが、その発症促進メカニズムには不明な点が多い。私達は apoE がアイソフォーム特異的にアミロイド蓄積量に影響を与え AD 発症に関与する可能性を考え検討を行った。特に線維中間体である protofibril に着目し、まずそのアミロイド蓄積に対する seed 効果に apoE が及ぼす影響について、APP TG マウス脳内にA<math>\beta</math>を注入する実験により検討したところ、apoE4 存在下で作製した protofibril は apoE3 よりもアミロイド蓄積を増加させた。またA<math>\beta</math>線維形成過程に焦点をあてた <i>in vitro</i> の実験においても、apoE4 は protofibril の安定性を減弱し fibril 形成を早期に進行させた。さらに apoE と protofibril の相互作用について検討すると、両者は結合しており、その結合量にはアイソフォーム間で違いはなかったが、apoE4 では SDS 耐性が低く結合状態が異なっていることが明らかとなった。以上の結果から、apoE は protofibril とアイソフォーム特異的な結合をすることによって protofibril の seed 効果を調節し、アミロイド蓄積量に影響を及ぼす可能性が考えられた。この効果により、apoE4 は他のアイソフォームに比べアミロイド蓄積が進行しやすく、より AD 発症に関与する可能性が想定される。</p>	

平成21～22年度研究のまとめ

タイトル	家族性アミロイドポリニューロパチーの病態解明と新規治療の開発
氏名	小池春樹
所属機関名	名古屋大学神経内科
<p>集積地外の高齢発症の FAP は、従来の集積地の症例とは異なる臨床病理像を呈するため、積極的に生検によりアミロイドの証明や遺伝子診断を施行しないと診断に難渋する場合も多い。本研究では、疾患の認知度を高めるとともに、FAP の早期診断、早期治療を目指すために、神経生検を通して診断しされ、家族歴を認めなかった FAP ATTR Val30Met 15 例の臨床病理所見を検討した。生検前の診断は 8 例が CIDP であった。生検時に明らかな自律神経症状を呈した例は 7 例であり、解離性感覚障害は 2 例のみに認めた。6 例で髄液蛋白が高値であった。末梢神経伝導検査は全例で伝導速度の遅延または遠位潜時の延長を少なくとも 1 つの神経で認めた。生検腓腹神経は軸索変性主体の所見を呈したが、アミロイドーシスに特徴的といわれる小径線維優位の減少は多くの例で認めなかった。胸部レントゲンと心エコーにて、心肥大またはアミロイド沈着を示唆する所見を 14 例中 11 例に認めた。以上から、原因不明の軸索変性主体のニューロパチーでは、FAP ATTR Val30Met の可能性を考慮する必要があるとあり、心アミロイドーシスの検索が診断の一助となると考えられた。</p>	

平成21～22年度研究のまとめ

タイトル	A $\beta$ オリゴマーに焦点を当てたアルツハイマー病の予防・治療薬の開発
氏名	小野 賢二郎
所属機関名	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科）
<p>1) Photo induced cross-linking of unmodified proteins (PICUP) を主に用いてワイン関連ポリフェノールが、アミロイド<math>\beta</math>蛋白(A<math>\beta</math>)40 及び A<math>\beta</math>42 のオリゴマー形成を抑制し、細胞毒性を軽減させることを明らかにして、PICUP モデルが A<math>\beta</math>オリゴマー形成の実験モデルとして有用であることを示した。</p> <p>2) PICUP を用いて可溶性オリゴマーを安定化した状態で分離して抽出することに成功し、dimer、trimer、tetramer が monomer に比し、<math>\beta</math>-sheet 構造の割合が増加し、それに伴い、形態学的にも増大しながら、細胞毒性も増加し、毒性の最小単位が dimer であることを明らかにした。</p>	

[Ⅲ] アミロイドーシス診療ガイドライン 2010

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

アミロイドーシスに関する調査研究班

アミロイドーシス診療ガイドライン 2010

研究代表者 山田 正仁

## アミロイドーシス診療ガイドライン 2010

2010年12月20日 発行

### 編 集

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業  
アミロイドーシスに関する調査研究班

### 発 行

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業  
アミロイドーシスに関する調査研究班

### 研究班事務局

金沢大学大学院医学系研究科 脳老化・神経病態学（神経内科学）内  
920-8640 石川県金沢市宝町13-1  
電話 076-265-2293 FAX 076-234-4253



## 発行にあたって

このたび、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業・アミロイドーシスに関する調査研究班では、『アミロイドーシス診療ガイドライン 2010』を発行する運びとなりました。本研究班はさまざまな病型のアミロイドーシスを調査研究し、それらを克服することを使命としております。このガイドライン作成の目的は、アミロイドーシス診療を専門としない一般医師向けにガイドラインを提供し、本症に関する診療水準の向上をはかることにあります。本症は診断が遅れがちで、専門医に紹介されてくる頃には、症状が進行し最も有効な治療を受けることができない場合が少なくありません。本ガイドラインの普及により、多くの患者さんで本症が早期に診断され速やかに最適な診療が受けられるようになることを期待しております。

本ガイドラインの作成に際し、研究班ワークショップ（2008年8月）で本ガイドライン作成に向けたシンポジウムを開催し基本方針を策定しました。その後、多くの先生方のご協力を得て原稿が作成され、編集委員会で執筆の方針や内容を議論して原稿を整理し、さらに研究班全体からコメントを得て改訂を繰り返して、このたび発行の運びとなったものです。研究代表者や研究分担者のみならず、多数の先生方に研究協力者としてご参加いただきました。心より感謝申し上げます。

当初、非常に詳細な内容の原稿が集まりましたが、『一般医にとってわかりやすい簡明なガイドライン』との方針により、編集委員会の審議を経て厳格な字数制限を行い、エッセンスを明解に示したガイドラインになったと思います。編集委員会では、「簡略版に該当する本ガイドラインとは別に、せつかく執筆された詳細な内容も何らかの形で出すべきでは」との意見があり、研究代表者（山田）は本ガイドライン発行後、豊富に図表を用いた詳しい内容の書籍を企画する予定になっております。

本調査研究班は1975年に山村雄一教授（大阪大学）を初代班長として始まりましたが、診療ガイドラインを出すのは今回初めてのことです。かつては治療法がなかった本症に対し、現在、根本的治療効果が期待される「抗アミロイド療法」が次々と可能になってきていることがその背景にあります。本症に関する研究や臨床の進歩は著しく、しかるべき時期に本ガイドラインはアップデートされる必要があります。

また、このガイドラインは一般的な考え方の一例を示すものであり、実際の診療では、患者さん毎の病状や背景の違い、医師の経験、施設の特性ほかの要素が十分考慮されるべきであり、このガイドラインは個々の臨床家の診療にあたっての裁量権を規制するものではないことはいうまでもありません。

本ガイドラインは研究班が発行する小冊子として、また研究班ホームページ (<http://amyloid.umin.jp/>) 上に公表されます。本ガイドラインを第一線で臨床に携わる諸先生方のご診療にお役立ていただければ幸いです。

2010年12月

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業  
アミロイドーシスに関する調査研究班  
研究代表者 山田正仁（金沢大学）

## 執筆者一覧

### アミロイドーシスに関する調査研究班

研究代表者	山田 正仁	金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学（神経内科学）
研究分担者	池田 修一	信州大学医学部内科学（脳神経内科、リウマチ・膠原病内科）
	樋口 京一	信州大学医学系研究科加齢適応医科学系加齢生物学分野
	玉岡 晃	筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻
	高市 憲明	虎の門病院腎センター
	山田 俊幸	自治医科大学臨床検査医学
	内木 宏延	福井大学医学部医学科病態医学講座分子病理学領域
	今井 裕一	愛知医科大学医学部内科学講座（腎臓・リウマチ膠原病内科）
	島崎 千尋	社会保険京都病院
	吉崎 和幸	大阪大学先端科学イノベーションセンター
	東海林幹夫	弘前大学医学研究科附属脳神経血管病態研究施設脳神経内科学講座
	麻奥 英毅	広島赤十字・原爆病院検査部
	奥田 恭章	道後温泉病院リウマチセンター
	安東由喜雄	熊本大学大学院生命科学研究部病態情報解析学分野
	中里 雅光	宮崎大学医学部内科学講座神経呼吸内分泌代謝学分野
	工藤 幸司	東北大学未来医工学治療開発センター前臨床応用部門
	水澤 英洋	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学分野
	星井 嘉信	山口大学大学院医学系研究科情報解析医学系病理形態学分野
	西 慎一	神戸大学大学院医学研究科内科学系講座腎・血液浄化センター
	畑 裕之	熊本大学医学部附属病院血液内科
	松井 高峯	帯広畜産大学基礎獣医学研究部門
	岩坪 威	東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野
	小池 春樹	名古屋大学医学部附属病院神経内科
	小野賢二郎	金沢大学附属病院神経内科
研究協力者	石田 禎夫	札幌医科大学内科学第一講座
	澤村 守夫	国立病院機構西群馬病院臨床研究部
	鈴木 憲史	日本赤十字社医療センター血液内科
	松田 正之	信州大学医学部内科学（脳神経内科、リウマチ・膠原病内科）
	中尾 眞二	金沢大学医薬保健研究域医学系細胞移植学
	安倍 正博	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体情報内科学
	原田 直樹	九州大学病院血液腫瘍内科
	村上 博和	群馬大学医学部保健学科検査技術科学専攻応用検査学
	田村 裕昭	勤医協中央病院
	寺井 千尋	自治医科大学附属さいたま医療センター総合医学講座 1
	稲田 進一	東京都立多摩総合医療センターリウマチ膠原病科
	簗田 清次	自治医科大学内科学講座アレルギー膠原病学部門
	田中 敏郎	大阪大学大学院医学系研究科呼吸器・免疫アレルギー内科学講座
	佐伯 修	堺温心会病院リウマチ内科
	公文 義雄	高知大学医学部医学科病態情報診断学
	中村 正	熊本リウマチセンターリウマチ膠原病内科
	乳原 善文	虎の門病院腎センター
	角田 等	熊本大学循環器内科
	岩本 雅弘	自治医科大学内科学講座アレルギー膠原病学部門
	江口 勝美	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座（第一内科）
	河野 裕夫	山口大学大学院医学系研究科情報解析医学系病理形態学分野
	中野 正明	新潟大学医学部保健学科
	浜口 毅	金沢大学附属病院神経内科

# 目 次

I. 序 論 :	
ガイドライン作成の目的、方法、使用するエビデンスレベル、推奨グレード ……	2
II. 総 論 : アミロイドーシスをどのように診断、治療するか? ……	6
III. 各 論 :	
[1] AL アミロイドーシス ……	9
[2] AA アミロイドーシス ……	14
[3] 家族性アミロイドポリニューロパチー ……	20
[4] 透析アミロイドーシス ……	27
[5] 老人性全身性アミロイドーシス ……	32
[6] 脳アミロイドーシス	
(1) アルツハイマー病 ……	36
(2) 脳アミロイドアンギオパチー ……	43

# I. 序 論：ガイドライン作成の目的、方法、使用するエビデンスレベル、推奨グレード

## 1. ガイドライン作成の目的

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業・アミロイドーシスに関する調査研究班はアミロイドーシスの調査研究を推進することによって、画期的な診断法や治療法を開発し、アミロイドーシスを克服することを使命としている。先端的な研究と共に、研究班は本症に関する診療水準の向上を通じ社会に貢献することを求められており、その中の1つに最新の診療ガイドラインの作成と提供がある。

アミロイドーシスは線維構造をもつ不溶性蛋白であるアミロイドが、臓器に沈着することによって機能障害を引き起こす疾患の総称(疾患群)である。アミロイドーシスは全身諸臓器にアミロイドが沈着する全身性アミロイドーシスと、ある臓器に限局した沈着を示す限局性アミロイドーシスに大別され、さらに種々のアミロイド蛋白(前駆蛋白)に対応する臨床病型に分類される。国際アミロイドーシス学会用語委員会(2010年4月、Rome)による用語<sup>1</sup>を用いたアミロイドーシスの分類を表1に示す。

近年、本領域の研究の進展は著しく、かつては根本的治療法がなかった本症に対し、根本的な治療効果が期待される「抗アミロイド療法」が開発されつつあり、その臨床応用も進展している。しかし、一方で、発症後急速に症状が進行し、本症と診断された時期には重症化しており、十分な治療の機会をもつことができない場合も少なくない。

このアミロイドーシス診療ガイドラインはアミロイドーシス診療を専門としない一般医師向けに作成するものである。本症の診断および治療に関するガイドラインが普及することにより、診断が遅れがちな本症が、より早期に診断されやすくなり、本症患者が最適な治療を受けることができるチャンスが増えることが期待される。

表1 アミロイドーシスの分類\*

アミロイド蛋白	前駆蛋白	臨床病名
<b>I. 全身性アミロイドーシス</b>		
1. 非遺伝性		
AA	血清アミロイドA	続発性/反応性AAアミロイドーシス
AL	免疫グロブリンL鎖	原発性あるいは骨髄腫合併ALアミロイドーシス
AH	免疫グロブリンH鎖	原発性あるいは骨髄腫合併AHアミロイドーシス
Aβ <sub>2</sub> M	β <sub>2</sub> -ミクログロブリン	透析アミロイドーシス
ATTR	トランスサイレチン	老人性全身性アミロイドーシス(SSA)
AApoAIV	(アポ)リポ蛋白AIV	(加齢関連)
ALect2	Leukocyte chemotactic factor 2	(主に腎アミロイドーシス)
2. 遺伝性(家族性)		
ATTR	トランスサイレチン	家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP) I、IIほか
AApoAI	アポリポ蛋白AI	FAP III
AApoAII	アポリポ蛋白AII	家族性アミロイドーシス
AGel	ゲルゾリン	FAP IV
ALys	リゾチーム	家族性腎アミロイドーシス
AFib	フィブリノーゲンα鎖	家族性腎アミロイドーシス
AA	(アポ)SAA	家族性地中海熱、Muckle-Wells 症候群
<b>II. 限局性アミロイドーシス</b>		
1. 脳アミロイドーシス		
1) 非遺伝性		
Aβ	Aβ前駆蛋白(AβPP)	Alzheimer病、脳アミロイドアンギオパチー(CAA)
APrP	プリオン蛋白(PrP)	Creutzfeldt-Jakob病(CJD)(孤発性、獲得性)
2) 遺伝性		
Aβ	AβPP	家族性Alzheimer病、遺伝性CAA(オランダ型ほか)
APrP	プリオン蛋白(PrP)	遺伝性プリオン病(Gerstmann-Sträussler-Scheinker病ほか)
ACys	シスタチンC	遺伝性CAA(アイスランド型)**
ABri	ABri前駆蛋白	家族性英国型認知症**
ADan***	ADan前駆蛋白	家族性デンマーク型認知症**
2. 内分泌アミロイドーシス		
ACal	(プロ)カルシトニン	C細胞甲状腺腫瘍(甲状腺髄様癌)に関連
AIAPP	IAPP(アミリン)	II型糖尿病、インスリノーマに関連
AANF	心房ナトリウム利尿因子	限局性心房アミロイド
APro	プロラクチン	脳下垂体のエイジング、プロラクチノーマに随伴
AIns	インスリン	医原性
3. 限局性結節性アミロイドーシス		
AL	免疫グロブリンL鎖****	呼吸器、消化管ほかにもみられる結節性アミロイド沈着
4. 角膜ほかのアミロイドーシス		
AKer	ケラトエピセリン	角膜アミロイドーシス、家族性
ALac	ラクトフェリン	角膜アミロイドーシス
AMed	ラクタヘドリン	高齢者の大動脈および動脈中膜
AOapp	OAAP*****	歯原性腫瘍に随伴
ASeml	セメノゲリンI	高齢者の精嚢

\*用語は国際アミロイドーシス学会用語委員会(2010年4月、Rome)による(Amyloid 17:101-104, 2010)。

\*\*主に中枢神経系に沈着するが、それ以外にも沈着する。

\*\*\*ADanはABriと同じ遺伝子(BRI)に由来する。

\*\*\*\*限局性結節性アミロイドーシスの場合は、アミロイド原性免疫グロブリンL鎖は血中にはなく、沈着部位で形質細胞クローンによって産生される。

\*\*\*\*\*OAAP: odontogenic ameloblast-associated protein (歯原性エナメル芽細胞関連蛋白)

## 2. 本ガイドラインの作成方法

本ガイドラインは本研究班の研究代表者、研究分担者および研究協力者（執筆者一覧）が共同で作成した。具体的な作成の経緯としては、本ガイドライン作成開始にあたり、研究班が平成 20 年 8 月 21～22 日に開催した『アミロイドーシス 夏のワークショップ 2008』（金沢）のシンポジウム『アミロイドーシス診療ガイドライン作成に向けて』において、ガイドライン作成の方法や問題点について討議を行い、その結果を踏まえ、下記のように作成方法・手順を策定した。

- (1) 本診療ガイドラインでは総論に引き続き、各論に主要な病型として下記を取り上げる。
  1. AL アミロイドーシス
  2. AA アミロイドーシス
  3. 家族性アミロイドポリニューロパチー（FAP）
  4. 透析アミロイドーシス
  5. 老人性全身性アミロイドーシス（SSA）
  6. 脳アミロイドーシス
    - (1) アルツハイマー病（AD）
    - (2) 脳アミロイドアンギオパチー（CAA）
- (2) 各病型における記述は、①概説（病態、疫学、臨床症候、各種検査所見など）、②診断（診断基準あるいは診断ガイドライン）、③治療（治療ガイドライン）とし、治療の項ではエビデンスレベルを示し、推奨グレード（次項参照）を積極的につける。
- (3) 作成手順
  - 1) 執筆担当者

- |  |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"><li>I. 序論：（担当者）山田正仁</li><li>II. 総論：（担当者）山田正仁</li><li>III. 各論：各病型担当者（担当責任者／共同担当者）<ol style="list-style-type: none"><li>1. AL アミロイドーシス（島崎千尋／松田正之）</li><li>2. AA アミロイドーシス（吉崎和幸／奥田恭章、山田俊幸）</li><li>3. FAP（安東由喜雄／池田修一）</li><li>4. 透析アミロイドーシス（西 慎一／乳原善文）</li><li>5. SSA（池田修一／安東由喜雄）</li><li>6(1). AD（東海林幹夫／山田正仁）</li><li>6(2). CAA（山田正仁／東海林幹夫）</li></ol></li></ol> |
|--|

担当者を中心に、各病型専門家グループで討議しながら原稿を作成する。

- 2) 研究班事務局は、すべての原稿をまとめて、それを研究班全体に配布し、原稿を閲覧し、意見を求める。
- 3) 研究班はガイドライン編集委員会を開催し、寄せられた意見を踏まえ、原稿の修正方針等を決定し、それに沿って原稿を加筆、修正する。
- 4) 研究班事務局は、すべての修正原稿をまとめ、最終原稿を完成する。
- 5) 完成したガイドラインを冊子体及びホームページ等で公開する。

### 3. 本ガイドラインに使用するエビデンスレベル、推奨グレード

診療ガイドラインでは、治療の項において、下記に示す『Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007』<sup>2</sup>によるエビデンスレベル、推奨グレードを使用する。

#### エビデンスのレベル分類

- I システマティック・レビュー/RCTのメタアナリシス
- II 1つ以上のランダム化比較試験による
- III 非ランダム化比較試験による
- IVa 分析疫学的研究（コホート研究）
- IVb 分析疫学的研究（症例対照研究、横断研究）
- V 記述的研究（症例報告やケース・シリーズ）
- VI 患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

#### 推奨グレード

- A 強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる
- B 科学的根拠があり、行うよう勧められる
- C1 科学的根拠はないが、行うよう勧められる
- C2 科学的根拠がなく、行わないよう勧められる
- D 無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる

### 4. 本ガイドライン作成上の問題点とその対応

#### (1) 保険診療外の検査・治療の取扱いについて

本研究事業を所管する厚生労働省健康局疾病対策課に確認の上、保険診療外の検査・治療についてもガイドラインに含め、保険診療で認められていない場合は、注釈としてそれを明示するという方針をとった。

#### (2) 資金源および利益相反の問題について

本ガイドライン作成の資金源は本研究班に交付された厚生労働科学研究費補助金による。本ガイドライン作成を開始した平成20年8月の時点では、作成委員の所属するほとんどの施設は利益相反委員会が立ち上がっていない状態にあった。しかし、本ガイドラインの完成が予定される平成22年度からは、厚生労働科学研究費補助金によるプロジェクトは、利益相反委員会を通すことが求められていた。そのため、研究班事務局では、当局と相談しながら、各施設における利益相反委員会の設置状況をみながら、可及的速やかに利益相反委員会の承認を得ていく方針をとった。

### 文献

1. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda S, Merlini G, Saraiva M, Westermarck P. Amyloid fibril protein nomenclature: 2010 recommendations from the nomenclature committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid* 2010; 17: 101-104.
2. 福井次矢, 吉田雅博, 山口直人 (編). *Minds診療ガイドライン作成の手引き2007*. 医学書院; 2007.

## II. 総論：アミロイドーシスをどのように診断、治療するか？

### 1. 診断への道筋

アミロイドーシスの診断の第一歩であり、また最も大切なことは、患者の症候からアミロイドーシスを疑うことである。アミロイドが沈着した臓器の機能が障害されるため、全身性アミロイドーシスでは全身諸臓器の、限局性アミロイドーシスでは特定の臓器や組織の症候がみられる。アミロイドーシスの臨床病型の分類については序論の表1(3ページ)を参照されたい。

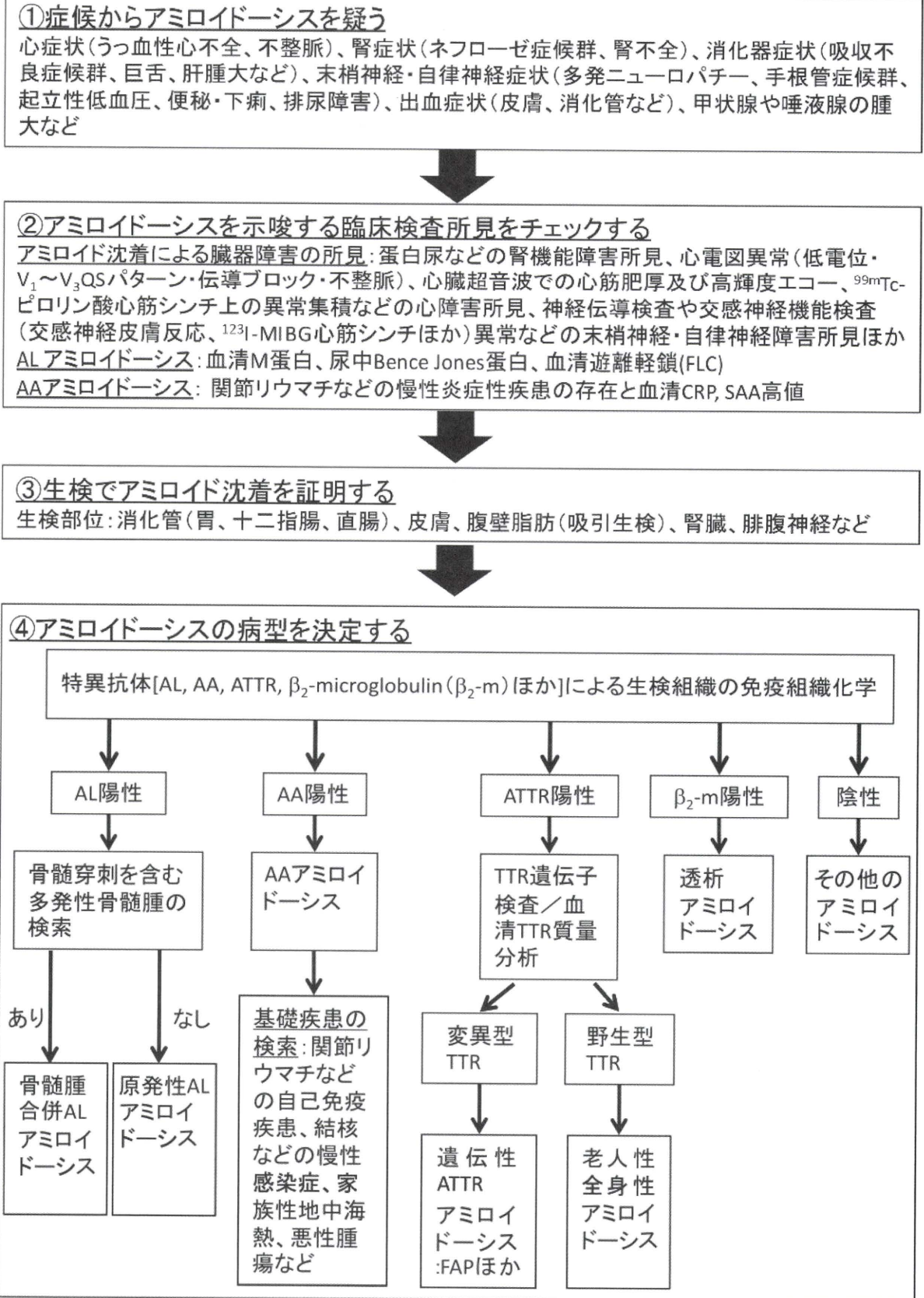
全身性アミロイドーシス診断のためのフローチャートを図1に示す。全身性アミロイドーシスを疑うポイントは多臓器の障害がみられることである。初発症状は全身倦怠感、体重減少などの非特異的な症状や、最もアミロイド沈着が先行している臓器の症状(たとえば心臓であれば心不全症状、腎臓であればネフローゼ症状、末梢神経であれば手足のしびれなど)であることが多いが、臨床検査を併用し、多臓器障害の所見を検索する。ALアミロイドーシスでは、単クローン性に産生される免疫グロブリンL鎖がアミロイド(AL)として沈着するため、血清M蛋白、尿中Bence Jones蛋白、血清遊離軽鎖(FLC)を認める。一方、AAアミロイドーシスでは、関節リウマチなどの慢性炎症性疾患を基盤に、炎症性蛋白として肝臓から産生される血清アミロイドA(SAA)がAAアミロイドとして沈着する。そのため、CRPやSAAなどの炎症反応マーカーが持続的に高値を示す。

アミロイドーシスの確定診断は生検による。アミロイドは病理学的にCongo red染色で橙赤色に染まり、偏光顕微鏡下で緑色の偏光を呈する物質として同定される。アミロイドが確認されれば、病型診断のために、各種アミロイド蛋白[AL、AA、ATTR、 $\beta_2$ -ミクログロブリンなど](序論の表1)に対する特異抗体を用いた免疫組織化学でアミロイド蛋白の種類を検索する。過マンガン酸処理に対するアミロイドの抵抗性をみるWrightらの方法<sup>1)</sup>によるAAと非AAの鑑別は、判断に熟練を要し誤認が多いため推奨されない。

遺伝性アミロイドーシスの場合、責任遺伝子の変異や変異蛋白の検出が可能である。わが国で見られる遺伝性全身性アミロイドーシスのほとんどはATTR型である。遺伝性ATTRアミロイドーシスでは、トランスサイレチン(TTR)遺伝子変異や血清中の変異型TTRが検出される。老人性全身性アミロイドーシスでは野生型TTR由来アミロイドが沈着しており、アミロイドは免疫組織化学的にATTRであるが、TTR変異を認めない。



図1 全身性アミロイドーシス診断のためのフローチャート



## 2. 治療方針

アミロイドーシスに対する治療は、アミロイドの沈着過程そのものを修飾する治療(抗アミロイド療法あるいは根本療法)と、アミロイド沈着の結果生じた臓器障害あるいはそれに起因する症状に対する治療(対症療法)に大別される。

アミロイドの沈着は、アミロイド前駆蛋白の産生、前駆蛋白のプロセッシング(蛋白切断など)によるアミロイド蛋白産生、アミロイド蛋白のミスフォールド・凝集・沈着からなる過程であり、それぞれのステップを標的とした治療法が開発されてきた。それらの中で、アミロイド前駆蛋白の産生を強力に抑制する治療法が臨床で成果をあげており、遺伝性ATTRアミロイドーシス(FAP)に対する肝移植療法、ALアミロイドーシスに対する自己末梢血幹細胞移植を併用した高用量化学療法、AAアミロイドーシスに対する生物学的製剤を用いた治療が含まれる。また、脳にアミロイド $\beta$ 蛋白( $A\beta$ )が沈着するAlzheimer病では、アミロイド前駆蛋白(APP)を切断し $A\beta$ を産生する酵素の阻害薬、 $A\beta$ 凝集阻害薬、 $A\beta$ 沈着を $A\beta$ 能動あるいは受動免疫によって除去する $A\beta$ 免疫療法の治験が、遺伝性ATTRアミロイドーシス(FAP)ではTTRを安定化しミスフォールドを防ぐジフルニサルなどの非ステロイド性抗炎症薬による治験が行われるなど、抗アミロイド療法の開発が急速に進行している。

一方、根本的治療法が確立していない病型もあり、また、多臓器障害が既に進行し全身状態が不良等の理由で強力な治療が不可能な例も数多く存在する。臓器障害に対する治療や対症療法を適切に行うことが重要である。たとえば、心伝導障害や不整脈に対する心臓ペースメーカーや薬物治療、下痢・便秘、起立性低血圧などの多彩な症状に対する薬物療法や、全身状態不良に対する支持的治療などがある。

病型毎の治療方針については、各論の項に譲る。

## 3. 専門家による支援

アミロイドーシスの診断、治療に際して、経験豊富な専門家にコンサルトをすることは非常に有用である。その中には、病理標本の免疫組織化学的検索、遺伝子検索、血清アミロイド蛋白検索などの特殊検査等も含まれる。

厚生労働科学研究事業 難治性疾患克服研究事業・アミロイドーシスに関する調査研究班では、難病情報センターホームページのアミロイドーシスの医療従事者向けページ([http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/004\\_i.htm](http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/004_i.htm))の診断支援の項に、特殊検査の相談先や、コンサルテーションのための病型別専門医リストを掲載している。

## 参考文献

1. Wright JR, Calkins E, Humphrey RL. Potassium permanganate reaction in amyloidosis. A histologic method to assist in differentiating forms of this disease. Lab Invest 1977; 36: 274-281.

### Ⅲ. 各論：[1] AL アミロイドーシス

#### 1. 概 説

##### 【サマリー】

AL アミロイドーシスは、異常形質細胞より産生されるモノクローナル免疫グロブリン(M 蛋白)の軽鎖(L 鎖)に由来するアミロイド蛋白が全身諸臓器に沈着し、臓器障害をきたす疾患である。多発性骨髄腫や原発性マクログロブリン血症を伴わない場合に原発性と呼ばれる。また、病変が複数の臓器にわたる場合を全身性と呼び、一臓器に限局する場合は限局性と呼ぶ。臨床症状は心・腎・肝・消化管・神経障害などアミロイド沈着部位により多岐にわたり、心病変の有無は予後に影響する。治療は、M 蛋白の産生を抑制することにより、自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法や化学療法とともに臓器病変に応じた支持療法が必要である。

##### 【本 文】

#### (1) AL アミロイドーシスの概念と分類

AL アミロイドーシスは、異常形質細胞より産生されるモノクローナル免疫グロブリン(M 蛋白)の軽鎖(L 鎖)に由来するアミロイド蛋白が全身諸臓器に沈着し、臓器障害をきたす疾患である<sup>1</sup>。免疫グロブリン重鎖(H 鎖)に由来するものは AH アミロイドーシスと呼ばれるが、極めてまれである。これらをあわせて免疫グロブリン性アミロイドーシスとも呼ぶ。多発性骨髄腫や原発性マクログロブリン血症など基礎疾患を伴わない場合は原発性 AL アミロイドーシスと呼び、病変が複数の臓器にわたる場合を全身性、一臓器に限局する場合は限局性と呼ぶ。

#### (2) 原発性 AL アミロイドーシスの疫学

1998 年の全国疫学調査では、免疫グロブリン性アミロイドーシスの推定患者数は約 510 例である。二次調査 90 例の年齢のピークは 60 歳代にあり、骨髄腫を伴っていたのは男が 26%、女が 31.6%であった<sup>2</sup>。また、2004 年度の臨床調査個人票に基づく調査では、免疫グロブリン性アミロイドーシスおよび老人性アミロイドーシスを含めた有病率は人口 100 万人あたり 6.1 人と推定された<sup>3</sup>。

#### (3) 原発性 AL アミロイドーシスの病理

アミロイド蛋白の沈着は心臓、肝臓、腎臓、消化管、末梢神経など多臓器にわたる。病理学的には、アミロイド蛋白は Congo red 染色で橙赤色に染まり、偏光顕微鏡下では緑色の複屈折を示す。AL アミロイドーシスは過マンガン酸前処理抵抗性であるが、実際にはほとんど染色性が減弱しないものから、ほとんど消失したように見えるものまでさまざまである。したがって、確定診断にはアミロイド蛋白に対する特異抗体(抗免疫グロブリン軽鎖抗体)を用いた免疫染色が重要である。アミロイド蛋白の軽鎖可変領域は多様性が高く、また 10-15%の症例ではわずしか定常領域を含んでいない可能性があるため市販の抗軽鎖抗体では染色されないことがあり、専門施設へコンサルトすることが望ましい<sup>4</sup>。

#### (4) 病歴および症候上の特徴

初期には全身倦怠感、体重減少、浮腫、貧血などの非特異的的症状があり、経過中にうっ血性心不全、蛋白尿、吸収不良症候群、末梢神経障害、起立性低血圧、手根管症候群、肝腫大、巨舌、皮下出血などを呈する。アミロイド蛋白の沈着は心臓、肝臓、腎臓、消化管、末梢神経など多臓器にわたり、臨床症状は多彩である。

## 2. 診断

### 【診断基準／診断ガイドライン】

厚生省特定疾患調査研究班による免疫グロブリン性アミロイドーシス (AL 型) の診断基準 (表 1) と第 10 回国際アミロイド・アミロイドーシス会議コンセンサス・オピニオンによる診断基準がある<sup>5,6</sup> (表 2)。

表 1 免疫グロブリン性アミロイドーシス (AL 型) の診断基準

#### 主要症状および所見

- (1) 全身衰弱・体重減少・貧血・浮腫・呼吸困難・胸痛・胃腸障害とくに頑固な下痢・紫斑
- (2) 心電図異常 (低電位・不整脈・ブロック・QS 型)・低血圧・起立性低血圧・心肥大
- (3) 蛋白尿・腎機能障害
- (4) 肝腫大・脾腫・ときにリンパ節腫大
- (5) 巨舌
- (6) shoulder-pad sign、その他関節腫大
- (7) 多発性ニューロパチー
- (8) 手根管症候群
- (9) 皮膚の強皮症様肥厚、結節
- (10) 免疫グロブリン異常：血清 M 蛋白または尿 Bence Jones 蛋白をみることもある。

#### 診断の基準

1. 可能性を考慮：主要症状および所見のうち (1)、(2) の一つ以上が存続する場合は一応本症の可能性を考慮してみる。
2. 疑い：主要症状および所見のうち (1) ～ (9) の一つ以上を認め、かつ (10) が陽性の場合には免疫グロブリン性 (原発性) アミロイドーシスが疑われる。
3. 確実：上記に加え生検でアミロイドを認める。

表 2 原発性 AL アミロイドーシスの診断基準 (第 10 回国際アミロイド・アミロイドーシス会議)

確定診断には組織学的診断が必須である。腹壁脂肪吸引生検や小唾液腺、直腸、歯肉生検で診断が確定していれば、下記の臓器で組織学的に確認されていない場合でも病変の存在が疑われる<sup>6</sup>。

- 1) 腎臓：尿蛋白  $>0.5$  g/day (アルブミン主体であること)
- 2) 心臓：心エコー所見で左室壁・中隔壁肥厚  $>12$  mm で他の心疾患のないこと
- 3) 肝臓：心不全の症状なく total liver span  $>15$  cm あるいは血清アルカリフォスファターゼ値正常上限の 1.5 倍以上
- 4) 神経：対称性下肢知覚 (グローブ・ストッキング型)・運動末梢神経障害あるいは直接的臓器浸潤と無関係な胃内容排出障害、排尿障害
- 5) 消化管：病変部位の生検による直接的証明
- 6) 肺：病変部位の生検による直接的証明あるいは CT による間質性パターン
- 7) 軟部組織：巨舌、関節症、血管アミロイドによる跛行、皮膚、筋肉、shoulder-pad sign、リンパ節腫大、手根管症候群