

【解説】

症状が多彩であるため本症が念頭にないことが多いが、前述のような多彩な臨床症状をみた場合は本症の可能性を思いつくことが重要である。また、全身性アミロイドーシスの診断には少なくとも2臓器にわたる病変を認めることが重要である。基礎疾患として多発性骨髄腫、原発性マクログロブリン血症を除外する。

巨舌は約20%にみられ、同時に顎下腺の腫大をみることがある。血管への沈着が著明であれば紫斑や皮下出血、粘膜下出血などの出血傾向を認め、眼窩周囲の紫斑は特徴的である。

腎アミロイドーシスでは蛋白尿が主体となり、しばしばネフローゼ症候群を呈し、著明な浮腫と低アルブミン血症を呈する。

心アミロイドーシスでは、右心系優位の心不全症状や伝導障害、不整脈を認める。心エコー所見では、心室壁・中隔の肥厚、心室腔の狭小化などがみられ、心筋の granular sparkling pattern 及び輝度上昇がみられる。brain natriuretic peptide (BNP)、N terminal Pro BNP が増加する^{7,8}。

消化管では胃および十二指腸に沈着しやすい。小腸や大腸に沈着すると吸収不良症候群や下痢がみられ、消化管出血を起こすこともある。肝アミロイドーシスでは表面不整の硬い肝腫大がみられ、血清アルカリフォスファターゼ値の単独の上昇が特徴的である。

末梢神経障害として知覚障害、無感覚、筋力低下を認める。感覚障害は通常対称性で下肢に多い。自律神経障害として、起立性低血圧、インポテンツ、胃腸運動障害、膀胱機能障害がみられる。手根管症候群もみられる。

そのほか、皮膚や軟部組織の肥厚、有痛性関節症、筋症状、骨病変、声帯病変による嗄声、副腎や甲状腺病変による副腎機能低下や甲状腺機能低下、リンパ節腫大や肺浸潤など多くの臓器に病変がみられる。

M 蛋白の検出には免疫電気泳動を行うが、より感度の高い免疫固定法においても20%の症例では検出されない。最近、開発された遊離軽鎖 (FLC) 測定法は感度が高く、98%の症例で検出可能である⁹(保険適応外)。

確定診断には、皮膚・甲状腺・舌・唾液腺など疑わしい病変があれば生検する。そのような部位がなければ胃生検、直腸生検が望ましい。胃生検では胃角部で粘膜筋板以下まで深めにとることが重要である。また、腹壁脂肪吸引生検も行われる。肝生検は出血の危険性があるので避ける。

3. 治療

【推奨文】

1. 自家末梢血幹細胞移植の適応のない症例ではメルファラン/デキサメタゾン (DEX) 療法あるいは減量 DEX が推奨される (グレード C1)。
2. 自家末梢血幹細胞移植は適応とリスクに応じた前処置の減量を考慮し実施することが推奨される (グレード C1)。

【解説 (エビデンス)】

化学療法として、メルファラン (MEL) とプレドニソロンの併用 (MP) はコルヒチンより優れているが、奏効率 20-30% であり推奨されない (エビデンスレベル II)¹⁰。大量 DEX (40mg, day 1-4, 9-12, 17-20, 35 日毎) は MP より奏効率が高く、血液学的完全奏効 (CR) 24%、臨床効果 45%、平均生存期間 31 ヶ月であるが有害事象が多い (エビデンスレベル III)¹¹。減量 DEX (40mg, day 1-4, 21 日毎) は忍容性が高いが、奏効率は 35% 程度である¹²。MEL と DEX 減量 (DEX 40mg, day 1-4, 28 日ごと) との併用 (MEL/DEX) は、血液学的効果 67%、臨床効果 48% で、効果発現も 4.5 ヶ月以内と早い¹³。本療法は忍容性が高く、生存期間 5.1 年、無増悪生存期間 3.8 ヶ年であった¹⁴。MEL/DEX と自家末梢血幹細胞移植との無作為比較試験でも、生存期間 56.9 ヶ月であり、両群間で有意差はない (エビデンスレベル II)¹⁵。以上より、自家移植の適応のない症例では MEL/DEX が第一選択治療法として推奨される¹⁶。

VAD (ビンクリスチン、ドキソルビシン、DEX) の自家移植前の寛解導入療法としての意義は確立していない¹⁷。

自家造血幹細胞移植は、症例対照研究で標準化学療法より優れていた (エビデンスレベル IVb)¹⁸。しかし、自家移植と MEL/DEX との無作為比較試験では自家移植の有用性は証明されなかった (エビデンスレベル II)¹⁵。本試験では移植の適応基準など試験上の問題点も指摘されており、自家移植を否定する根拠になっていない。治療関連死亡や重篤な合併症を避けるため、適応基準を遵守し、リスクに応じた前処置 MEL の減量を行うことが重要である^{16,19,20,21}。血液学的 CR は 40% で、CR 例の 66% に臨床効果がみられている¹⁹。治療関連死亡は 10-12% であったが、リスクに応じた MEL の減量により 5% 以下に低下している。生存期間は 4.6 年であり、100 日以上生存例では 8.5 年と良好である²¹。以上より、適応があれば実施が推奨される。

最近、サリドマイド、ボルテゾミブ、レナリドミドなどの新規薬剤の有用性が検討され、サリドマイド・シクロホスファミド・DEX の併用は移植適応のない症例で推奨されている (エビデンスレベル V)²² (保険適応外)。

文献／URL

1. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidosis. *N Engl J Med* 1977; 337: 898-909.
2. 中川秀明, 森河裕子, 三浦克之, 石原得博, 池田修一, 玉腰暁子, ほか. アミロイドーシスの全国疫学調査成績. 厚生労働省特定疾患対策研究事業アミロイドーシスに関する研究. 平成 11 年度報告書. 2000. pp137-140.
3. 山田正仁, 木崎裕子, 小野賢二郎. 臨床調査個人票に基づくアミロイドーシスの疫学. 厚生労働科学研究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. 平成 18 年度総括・分担研究報告書. 2007. pp11-13.
4. Hoshii Y, Setoguchi M, Iwata T, Ueda J, Cui D, Kawano H, et al. Useful polyclonal antibodies against synthetic peptides corresponding to immunoglobulin light chain constant region for immunohistochemical detection of immunoglobulin light chain amyloidosis. *Pathol Int* 2001; 51: 264-270.
5. 難病情報センター ホームページ : http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/004_i.htm
6. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, Fermand JP, Hazenberg BP, Hawkins PN, et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): A consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis. *Am J Hematol* 2005; 79: 319-328.
7. Palladini G, Campana C, Klersy C, BaldumiA, Vadacca G, Perfetti V, et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis. *Circulation* 2003; 107: 2440-2445.
8. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Burritt MF, Thorneau TM, et al. Serum cardiac troponin and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: A staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3751-3757.
9. Lachmann HJ, Gallimore R, Gillmore J, Carr-Smith H, Bradwell A, Pepys M, et al. Outcome in systemic AL amyloidosis in relation to changes in concentration of circulating free immunoglobulin light chains following chemotherapy. *Br J Haematol* 2003; 122: 78-84.
10. Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, et al. A trial of three regimens for primary amyloidosis: Colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone and colchicines. *N Engl J Med* 1997; 336: 1202-1207.
11. Dhodapkar MV, Hussein MA, Rasmussen E, Solomon A, Larson RA, Crowley JJ, et al. Clinical efficacy of high-dose dexamethasone with maintenance dexamethasone/alpha interferon in patients with primary systemic amyloidosis: Results of United States Intergroup Trial Southwest Oncology Group (SWOG) S9628. *Blood* 2004; 104: 3520-3526.
12. Palladini G, Anesi E, Perfetti V, Obici L, Invernizzi R, Balduini C, et al. A modified high-dose dexamethasone regimen for primary systemic (AL) amyloidosis. *Br J Haematol* 2001; 113: 1044-1046.
13. Palladini G, Perfetti V, Obici L, Caccialanza R, Semino A, Adami F, et al. Association of melphalan and high-dose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with in AL (primary) amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation. *Blood* 2004; 103: 2936-2938.
14. Palladini G, Russo P, Nuvolone M, Lavatelli F, Perfetti V, Obici L, et al. Treatment with oral melphalan plus dexamethasone produces long-term remission in AL amyloidosis. *Blood* 2007; 110: 787-788.
15. Jaccard A, Moreau P, Leblond V, Leleu X, Benboubker L, Hermine O, et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 1083-1093.
16. Wechalekar AD, Hawkins PN, Gilmore JD. Perspectives in treatment of AL amyloidosis. *Br J Haematol* 2008; 140: 365-377.
17. Perz JB, Schonland SO, Hundermer M, Kristen AV, Dengler TJ, Zeier M, et al. High-dose melphalan with autologous stem cell transplantation after VAD induction chemotherapy for treatment of amyloid light chain amyloidosis: A single center prospective phase II study. *Br J Haematol* 2004; 127: 643-551.
18. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, Thorneau TM, Larson DR, Plevak MF, et al. Superior survival in primary systemic amyloidosis patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation: A case-control study. *Blood* 2004; 103: 3960-3963.
19. Comenzo R, Gertz MA. Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis. *Blood* 2002 ; 99: 4276-4282.
20. Skinner M, Sanchawala V, Seldin DC, Dember LM, Falk RH, Berk JL, et al. High-dose melphalan and autologous stem cell transplantation in the patients with AL amyloidosis: An 8-year study. *Ann Intern Med* 2004; 140: 85-93.
21. Goodman H, Gillmore JD, Lachmann HJ, Wechalekar AD, Bradwell AR, Hawkins PN. Outcome of autologous stem cell transplantation for AL amyloidosis in the UK. *Br J Haematol* 2006; 134: 417-425.
22. Wechalekar AD, Goodman HJ, Lachmann HJ, Offer M, Hawkins PN, Gillmore JD. Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Blood* 2007; 109: 457-464.

Ⅲ. 各論：[2] AA アミロイドーシス

1. 概 説

【サマリー】

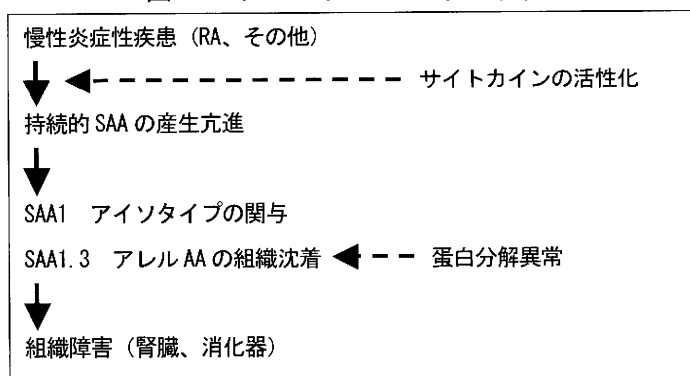
AA アミロイドーシスは関節リウマチ(RA)、血管炎症候群、Castleman 病、自己炎症疾患などの慢性炎症性疾患に合併するため、二次性または反応性アミロイドーシスとも呼ばれる。過去では結核に多く合併したが、現在では90%がRAに続発し、RAの約6%に認められる。主な症状は難治性下痢等の消化器症状、タンパク尿や腎不全等の腎障害である。本症では急性期蛋白の血清アミロイドA(SAA)の代謝産物アミロイドA(AA)が主に腎、消化管に沈着する。SAAは炎症性サイトカイン特にIL-6によって主に肝臓から産生される。発症にはSAAの遺伝子多型も関与する。治療は基礎疾患の炎症を極力抑制し、SAAを正常値化することが基本である。従来は抗炎症治療では十分抑制されず治療抵抗性であったが、近年開発のサイトカイン阻害生物学的製剤により進行抑制、改善が期待されている。

【本 文】

(1) AA アミロイドーシスの概念

AA アミロイドーシスは全身性アミロイドーシスに属し、慢性炎症性疾患に合併するため反応性アミロイドーシスとも呼ばれる¹。急性期蛋白のSAAを前駆蛋白とするAAが線維形成し、腎、甲状腺、消化管等に沈着し障害を来す(図1)²。

図1 AA アミロイドーシス発症概要



(2) 病因

主に肝臓から産生されるSAAがAAとして線維化し、組織に沈着し発症する。SAAは炎症性サイトカイン等によって発現増加するが、なかでもIL-6が中心的役割をはたす^{3,4}。発症にはSAA持続産生が必要条件であるが、遺伝要因も関与する。SAAには3種のアイソタイプ(SAA1、SAA2、SAA4)があり、SAA1由来のAAがアミロイドになり易い^{5,6}。SAA1には主にSAA1.1、SAA1.3、SAA1.5の3種の対立遺伝子が知られ、本邦ではSAA1.3が本症になり易く、逆にSAA1.1はなりにくい⁷。

(3) 基礎疾患と疫学

本症は基礎疾患の臨床像の変遷により、また地域差により発症頻度が異なる。1950年代では結核等の感染症が多かったが、治療法確立に伴い減少した^{8,9}。近年リウマチ性疾患の比率が相対的に増加している^{10,11}。RA、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、若年性特発性関節炎(JIA)、Crohn病、成人発症Still病、Castleman

病、自己炎症疾患、Behçet 病、血管炎症候群、悪性リンパ腫等である^{9,12,13,14}。最近では RA に合併する例が 90%以上を占め、RA の生検で 7-10%に認められたが¹⁵⁻¹⁷、治療の進歩により 6-8%と減少傾向を示す^{18,19}。

(4) 臨床症状と検査所見

診断の項を参照²⁰⁻²²。沈着臓器ごとに異なる。特に蛋白尿は腎障害を示唆し、次第に腎機能が低下する^{13,18,23,24,25}。

(5) 生命予後と死因

かつて、本症は診断後、5 年生存率が 50%で、進行性に増悪した^{8,9,26,27}。しかし、近年、早期診断および治療法の進歩により改善が報告されている²⁸⁻³²。死因は主に消化管の吸収不全、低栄養、感染や腎不全である。血液透析あるいは腎移植で延命が得られることもある^{33,34}。

2. 診 断

【診断基準／診断ガイドライン】

RA、結核などの慢性炎症性疾患があり、下痢、麻痺性イレウスなどの消化管症状、蛋白尿や腎機能低下などの腎障害所見がみられたら、本症の可能性を疑って生検を行う。生検は症状のある当該臓器で行ってよいが、臓器によって生検が難しい場合は、検出感度の高い胃十二指腸粘膜で行う。スクリーニングを目的とした場合も同部位で行う。消化管粘膜においては、粘膜下層が含まれる厚さで採取する。また、可能なら複数箇所での採取が望ましい。組織学的に Congo red 染色でアミロイドが証明され、抗 AA 抗体陽性で AA アミロイドーシスと確定される。

【解 説】

(1) 臨床所見による診断の推定

RA、結核などの慢性炎症性疾患で、下痢、腹痛、悪心・嘔吐、便秘、イレウス、下血などの消化器症状、腎障害による蛋白尿、血清クレアチニン上昇、蛋白尿等のように基礎疾患では説明のできない症状がみられた際に本症の合併を疑う^{16,23}。アミロイドの沈着の多い例では、胃十二指腸内視鏡で粘膜の発赤、混濁、びらん、粗造化などを認める場合があるが本症に特異的な所見ではない。心病変は進行例でみられることがあり、心電図での低電位、伝導ブロック、心エコーでの心室壁肥厚、拡張能低下、血漿BNP上昇などを認める。

また、甲状腺への沈着により甲状腺機能低下症を、副腎への沈着により副腎機能低下症を来すことがある。

線維蛋白の前駆体である SAA の血中濃度は予防・治療の指標とはなるが、その時点のアミロイド沈着の有無の指標とはならない。本症を疑うが現在の炎症活動がはっきりしない場合は、過去の SAA 値上昇の有無は診断に参考となる。SAA が未測定の場合は CRP の成績で類推できる。SAA 表示値(単位 $\mu\text{g/ml}$)は CRP 表示値(単位 mg/dl)の 50~100 倍となる。SAA1 遺伝子型は高リスク群の予防的観察の情報となり得るが遺伝子診断はまだ一般的ではない。

(2) 生検診断による確定診断

本症は全身臓器にアミロイドの沈着が起こるが、主に消化管、腎を侵す。診断のための生検部位としては、安全性、高い陽性率という理由で胃十二指腸粘膜が最も適切である。例えば腎症状がある場合、通常は組織型確定のために腎生検が行われるが、本症の場合は胃十二指腸粘膜生検で代用できる。胃十二指腸に沈着がなく、腎に沈着が起こることは非常に稀である。スクリーニングの場合も腹壁脂肪生検は感度が劣るため²⁰、胃十二指腸生検がより推奨される(表 1)。

アミロイド沈着は早期には血管壁優位に沈着するので消化管粘膜では粘膜下層が含まれる厚さで採取する。またアミロイド沈着の分布は一様でないので、可能なら複数箇所での採取が望ましい。胃十二指腸では、十二指腸第 2 部、回盲部、胃前庭部の順に陽性率が高い¹⁸(表 1)。腎においては糸球体、間質の血管壁に沈着がみられる。組織学的に Congo red 染色でアミロイドが証明され、抗 AA 抗体陽性で AA アミロイドーシスと確定される。過マンガン酸カリ処理法は判定に注意を要し、推奨されない。

表 1 生検部位とアミロイド沈着の検出感度

部位・臓器	陽性率*
十二指腸第 2 部・球部	90~95%
胃前庭部	80%
直腸	65%
腎	90%
腹壁皮下脂肪	52%

*関節リウマチ患者で上部または下部消化管生検によりアミロイドーシスが診断された例を対象

3. 治療

【推奨文】

1. AA アミロイドーシスの治療は、基礎疾患の違いにかかわらず AA 蛋白の前駆物質である SAA の産生をできるだけ抑えることがもっとも合理的な治療法である。SAA 値の低下の程度は、AA 蛋白の沈着量とその生命予後に密接に相関していることが報告されており、そのコントロールは治療の最重要項目であると考えられる。
2. 腎障害進行例は、すでに多臓器障害が進行しており、緊急透析導入は予後不良であり、他疾患による腎不全より早期に導入を検討する(グレード C1)。
3. 重篤な難治性下痢や麻痺性イレウスに対しては IVH にて腸管の安静をはかり、感染に注意しながら中等量ステロイドや不応例にはステロイドパルス療法やソマトスタチンアナログ(保険適応外)にて加療を行い、全身及び腸管の炎症を軽減させる(グレード C1)。

【解説 (エビデンス)】

AA アミロイドーシスの治療は、AA 蛋白の前駆物質である SAA の産生をできるだけ抑えることが合理的な治療法である。種々の基礎疾患(リウマチ性疾患、血管炎、結核等慢性感染症、家族性地中海熱等自己炎症疾患、Crohn 病、Castleman 病など)において SAA 値の低下が、AA 蛋白沈着量及び生命予後と相関していることが報告されている(エビデンスレベル IV)^{13,35}。

今日、本邦で基礎疾患の多くを占める RA の場合は、疾患修飾性抗リウマチ薬、免疫抑制薬、メトトレキサート、副腎皮質ステロイドなどを用い、強力な免疫抑制療法を行う(エビデンスレベル V)^{36,37}。しかし、これらの療法においても不十分な症例も多く存在する。一方、近年開発された TNF- α 阻害等の抗サイトカイン療法は、従来の治療法に比べて RA に対する有効性は高く、AA アミロイドーシスに対する有用性が報告され、その優れた治療効果が示されている(エビデンスレベル V)^{28,29,30,38}。さらに抗 IL-6 レセプター抗体療法は、その作用機序から SAA 抑制効果はさらに強力で、今後の AA アミロイドーシス治療の主流になる可能性が高い。JIA または RA での臨床的、組織学的著効例が報告され、また他の長期観察例においても、SAA 低下能、臨床症状及び組織学的改善作用の優秀性が報告されている(エビデンスレベル V)^{31,32,39}。

ただし、これらの免疫抑制療法を行う時、臓器障害が進行している例は、副作用による感染で SAA が上昇し、AA アミロイドーシスによる臓器障害を進行させる可能性もあり注意深く治療を行う。

腎不全高度進行例は透析療法を必要とするが、この時期には AA アミロイドーシスによる多臓器障害を生じているため、心血管障害、消化管障害、感染症などを来すことが多く、予後不良である。したがって、透析の導入は他疾患による腎不全より早期に行う(エビデンスレベル V)³³。

消化管障害では、重篤な難治性下痢や麻痺性イレウスに対しては IVH にて腸管の安静をはかり、感染に注意しながら中等量ステロイドや不応例にはステロイドパルス療法やソマトスタチンアナログ(保険適応外)の使用も考慮して加療を行い、全身及び腸管の炎症を軽減させる(エビデンスレベル V)⁴⁰⁻⁴²。

文献

1. 石原得博, 河野裕夫. アミロイドおよびアミロイドーシスの新分類の問題点, 厚生省特定疾患代謝系疾患研究班アミロイドーシス分科会 1996 年度研究報告. 1997. pp22-23.
2. Jensen LE, Whitehead AS. Regulation of serum amyloid A protein expression during the acute-phase response. *Biochem J* 1998; 334: 489-503.
3. Hagihara K, Nishikawa T, Isobe T, Song J, Sugamata Y, Yoshizaki K, et al. IL-6 plays a critical role in synergistic induction of human serum amyloid A (SAA) gene when stimulated with proinflammatory cytokines as analyzed with an SAA isoform real-time quantitative RT-PCR assay system. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 314: 363-369.
4. Hagihara K, Nishikawa T, Sugamata Y, Song J, Isobe T, Taga T, et al. Essential role of STAT3 in cytokine-driven NF- κ B-mediated serum amyloid A gene expression. *Gene Cells* 2005; 10: 1051-1063.
5. Baba S, Masago SA, Takahashi T, Kasama T, Sugimura H, Tsugane S, 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.
6. Moriguchi M, Terai C, Koseki Y, Uesato M, Nakajima A, Inada S, 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.
7. Yamada T, Okuda Y, Takasugi K, Itoh K, Igari J. 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: 124-127.
8. Gertz MA, Kyle RA. Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. *Medicine* 1991; 70: 246-256.
9. Joss N, McLaughlin K, Simpson K, Boulton-Jones JM. Presentation, survival and prognostic markers in AA amyloidosis. *Q J Med* 2000; 93: 535-542.
10. 豊島 元, 草場公安, 山口雅也. 剖検輯報からみた慢性関節リウマチの死因—特にアミロイドーシスとの関連から—。リウマチ 1993; 33: 209-214.
11. 北浜真理子, 小関由美, 桜井 正, 他. AA-アミロイドーシス臨床像の年代別変化. リウマチ学会 2007 プログラム・抄録集. 2007. pp282.
12. Bergesio F, Ciciani AM, Santostefano M, Brugnano R, Manganaro M, Palladini G, et al. Renal involvement in systemic amyloidosis —an Italian retrospective study on epidemiological and clinical data at diagnosis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1608-1618.
13. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2361-2371.
14. Sasatomi Y, Sato H, Chiba Y, Abe Y, Takeda S, Ogahara S, et al. Prognostic factors for renal amyloidosis: a clinicopathological study using cluster analysis. *Intern Med* 2007; 46: 213-219.
15. Okuda Y, Takasugi K, Oyama T, Onuma M, Oyama H. Amyloidosis in rheumatoid arthritis: Clinical study of 124 histologically proven cases. *Ryumachi* 1994; 34: 939-946.
16. 中野正明, 荒川正昭, 村澤章. 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 1997; 9: 218-224.
17. Tiitinen S, Kaarela K, Helin H, Kautiainen H, Isomäki H. Amyloidosis-incidence and early risk factors in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1993; 22: 158-161.
18. 奥田恭章, 高杉 潔, 小山徹, 小沼正和, 小山宏子. 関節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: 939-946.
19. Helin HJ, Korpela MM, Mustonen JT, Pasternack AI. Renal biopsy and clinicopathologic correlations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 242-247.
20. Kuroda T, Tanabe N, Sakatsume M, Nozawa S, Mitsuka T, Ishikawa H, et al. Comparison of gastroduodenal, renal and abdominal fat biopsies for diagnosing amyloidosis in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2002; 21: 123-128.
21. 岩下明德, 飯田三雄, 瀧上忠彦, 他. 消化管アミロイドーシスの生検診断. *胃と腸* 1987; 22: 1287-1304.
22. 奥田恭章, 高杉 潔. アミロイドーシス合併 RA の早期診断と予後. *リウマチ科* 1999; 21: 460-465.
23. 中井秀紀, 尾崎承一, 狩野庄吾, 後藤真, 小松原良雄, 近藤正一, 他. 多施設研究による本邦の慢性関節リウマチに合併する続発性アミロイドーシスの臨床的特徴と遺伝的背景. *リウマチ* 1996; 36: 25-33.
24. Gillmore JD, Hawkins PN, Pepys MB. Amyloidosis: a review of recent diagnostic and therapeutic developments. *Br J Haematol* 1997; 99: 245-256.
25. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidoses. *N Engl J Med* 1997; 337: 898-909.
26. Kuroda T, Tanabe N, Harada T, Murakami S, Hasegawa H, Sakatsume M, et al. Long-term mortality outcome in patients with reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 498-505.
27. Tanaka F, Migita K, Honda S, Fukuda T, Mine M, Nakamura T, et al. Clinical outcome and survival of secondary (AA) amyloidosis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 343-346.
28. Gottenberg JE, Merle-Vincent F, Bentaberry F, Allanore Y, Berenbaum F, Fautrel B, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides: a followup report of tolerability and efficacy. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2019-2024.
29. Nakamura T, Higashi S, Tomoda K, Tsukano M, Baba S. Efficacy of etanercept in patients with AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 518-522.
30. Kuroda T, Otaki Y, Sato H, Fujimura T, Nakatsue T, Murakami S, et al. A case of AA amyloidosis associated with rheumatoid arthritis effectively treated with infliximab. *Rheumatol Int* 2008; 28: 1155-1159.
31. 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.
32. Nishida S, Hagihara K, Shima Y, Kawai M, Kuwahara Y, Arimitsu J, et al. Rapid improvement of AA amyloidosis with humanized anti-interleukin 6 receptor antibody treatment. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1235-1236.
33. Kuroda T, Tanabe N, Sato H, Ajiro J, Wada Y, Murakami S, et al. Outcome of patients with reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis in dialysis treatment. *Rheumatol Int* 2006; 26: 1147-1153.
34. Immonen K, Finne P, Hakala M, Kautiainen H, Pettersson T, Grönhagen-Riska C. No improvement in survival of patients with amyloidosis associated with inflammatory rheumatic diseases - data from the finnish national registry for kidney diseases. *J Rheumatol* 2008; 35: 1334-1338.

35. Gillmore JD, Lovat LB, Persey MR, Pepys MB, Hawkins PN. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet* 2001; 358: 24-29.
36. Matsuda M, Morita H, Ikeda S. Long-term follow-up of systemic reactive AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis: successful treatment with intermediate-dose corticosteroid. *Intern Med* 2002; 41: 403-407.
37. Komatsuda A, Morita K, Ohtani H, Yamaguchi A, Miura AB. Remission of the nephrotic syndrome in a patient with renal amyloidosis due to rheumatoid arthritis treated with prednisolon and methotrexate. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 1-4.
38. Elkayam O, Hawkins PN, Lachmann H, Yaron M, Caspi D. Rapid and complete resolution of proteinuria due to renal amyloidosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2571-2573.
39. 奥田恭章. AA アミロイドーシス合併関節リウマチ症例におけるアミロイド蛋白のターンオーバーと除去 - トシリズマブ療法を中心に. *医学のあゆみ* 2009 ; 229: 8073-8076.
40. Okuda Y, Takasugi K, Oyama T, Oyama H, Nanba S, Miyamaoto T. Intractable diarrhoea associated with secondary amyloidosis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 535-541.
41. Jeing YS, Jun JB, Kim TH, Lee IH, Bae SC, Yoo DH, et al. Successful treatment of protein-losing enteropathy due to AA amyloidosis with somatostatin analogue and high dose steroid in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 619-621.
42. Fushimi T, Takahashi Y, Kashima Y, Fukushima K, Ishii W, Kaneko K, et al. Severe protein losing enteropathy with intractable diarrhea due to systemic AA amyloidosis, successfully treated with corticosteroid and octreotide. *Amyloid* 2005; 12: 48-53.

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、ゲルゾリン、アポ AI が前駆蛋白質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 경우가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、胸腹部に島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、ゲルズ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かってきており、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、
頻回の激しい下痢	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を期待できる。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, Prokava 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β2ミクログロブリン(β2-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。β2-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β2-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、β2-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20~80mg/Lにまで達する。

前駆蛋白であるβ2-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ε4)、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、β2-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	皮下腫瘍(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 $\beta 2$ -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 β 2-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)。 β 2-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。 β 2-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 ϵ 4)、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 β 2-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)。 β 2-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)。