

最新

# アミロイドーシスのすべて

—診療ガイドライン2017とQ&A

安東 由喜雄 監修 植田 光晴 編集

医歯薬出版株式会社

This book is originally published in Japanese  
under the title of :

**SAISHIN AMIROIDOSHISU-NO SUBETE**  
(Amyloidosis—state of the art 2017)

Supervising Editor :

**ANDO, Yukio**  
Chairman & Professor  
Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences,  
Kumamoto University

Editor :

**UEDA, Mitsuharu**  
Associate Professor  
Department of Neurology, Amyloidosis Center,  
Kumamoto University Hospital

© 2017 1 st ed.

**ISHIYAKU PUBLISHERS, INC.**  
7-10, Honkomagome 1 chome, Bunkyo-ku,  
Tokyo 113-8612, Japan

## アミロイドロジストの「道しるべ」として

2016年7月、スウェーデン、ウプサラにおいて世界アミロイドーシス学会が開催されたが、前回2014年、インディアナポリスで行われた同学会の2倍の演題が集まった。私が初めて世界アミロイドーシス学会に参加した1987年の箱根の学会では、参加者はわずか200人弱であったと記憶しているが、今回の学会ではその3倍の600人を超える研究者、臨床医が世界から集まっている。かつては3~4年に一度開かれていたこの学会が、今は2年に一回になり、2019年からは試みに毎年開いてみようということになった。それだけこの分野の研究の進歩はすさまじく、かつて対症療法以外なかった本疾患にいくつもの根治療法を見据えた治療法が提示される時代になってきた。

一方でアミロイドーシスは、その発症、進展に老化との関連が明らかになっているが、超高齢化社会の到来とともに患者数は多くのタイプのアミロイドーシスで増えており、そうした面からも一段と関心の高い疾患になってきている。ひと昔前は「疑わなければ診断がつかない病氣」として位置づけられていたこの病氣も、次第に鑑別疾患の一つにリストアップされるようになってきている。

このたび、アミロイドーシス診療ガイドラインの解説書として、診断基準の改定と、Q & Aをまとめた書籍を出版することになった。前述のごとく本症の診断法・病態解析・治療研究の進歩は目覚ましく、少なくとも数年に一度最新版を出さなければ、アミロイドーシス患者を適切な診断・治療に導くことができない状況になってきた。

アミロイドーシスの診療に関するガイドライン解説書は、同じく医歯薬出版から2011年に出版（山田正仁編）されているが、本書では実際に診療・研究にあたるわが国の一線のアミロイドロジストが実臨床の現場で必要と思われる知識、最新の知見について、Q & Aの形でわかりやすく解説している。

本書を、アミロイドーシス診断・治療の「道しるべ」として活用していただけることを切に願っている。

2017年3月

熊本大学大学院生命科学研究部  
神経内科学分野教授

**安東由喜雄**

## 監 修

安東由喜雄 ● 熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野

## 編 集

植田光晴 ● 熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野

## 執筆者一覧 (五十音順)

麻奥英毅 ● 広島赤十字・原爆病院

安倍正博 ● 徳島大学大学院医歯薬学研究部 血液・内分泌代謝内科学分野

安東由喜雄 ● 熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野

飯田真介 ● 名古屋市立大学大学院医学研究科血液・腫瘍内科学

池田修一 ● 信州大学医学部附属病院 難病診療センター

石田禎夫 ● 日本赤十字社医療センター血液内科

泉家康宏 ● 熊本大学大学院生命科学研究部循環器内科学

今井裕一 ● 愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科

植田光晴 ● 熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野

江澤直樹 ● 信州大学医学部脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

大越忠和 ● 福井大学医学部医学科病因病態医学講座 分子病理学領域

奥田恭章 ● 道後温泉病院リウマチセンター

加藤修明 ● 信州大学医学部脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

喜多島 出 ● 虎の門病院分院整形外科

黒田 毅 ● 新潟大学保健管理センター

小山 潤 ● 信州大学医学部循環器内科

坂井健二 ● 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 脳老化・神経病態学 (神経内科学)

佐藤充人 ● 信州大学医学部脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

重松 隆 ● 和歌山県立医科大学腎臓内科学

島崎千尋 ● JCHO 京都鞍馬口医療センター血液内科

東海林幹夫 ● 弘前大学大学院医学研究科附属脳神経血管病態研究施設 脳神経内科学

鈴木彩子 ● 信州大学医学部脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

鈴木憲史 ● 日本赤十字社医療センター血液内科

関島良樹 ● 信州大学医学部脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

田崎雅義 ● 熊本大学大学院生命科学研究部

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 神経病態医学分野

寺井千尋 ● 自治医科大学附属さいたま医療センター リウマチ膠原病科

照屋健太 ● 東北大学大学院医学系研究科神経化学分野

堂浦克美 ● 東北大学大学院医学系研究科神経化学分野

戸谷治仁 ● 名古屋市立大学大学院医学研究科血液・腫瘍内科学

内木宏延●福井大学医学部医学科病因病態医学講座 分子病理学領域  
中村 正●桜十字病院（熊本）リウマチ膠原病内科  
西 慎一●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  
畑 裕之●熊本大学大学院生命科学研究部先端生命医療科学部門 生体情報解析学分野  
樋口京一●信州大学大学院医学系研究科疾患予防医科学系加齢生物学  
星野純一●虎の門病院腎センター  
右田清志●福島県立医科大学リウマチ膠原病内科学  
三隅洋平●熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学  
宮原照良●信州大学医学部眼科  
森田弘之●森田シャントアミロイド治療クリニック  
矢崎正英●信州大学バイオメディカル研究所神経難病学部門  
柳澤哲大●人吉医療センター整形外科  
山下太郎●熊本大学医学部附属病院神経内科 神経難病診療体制構築事業  
山田俊幸●自治医科大学臨床検査医学  
山田正仁●金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 脳老化・神経病態学（神経内科学）  
山室 恵●鹿児島徳洲会病院循環器内科  
山本 卓●新潟大学医歯学総合病院 血液浄化療法部  
吉長恒明●信州大学医学部脳神経内科，リウマチ・膠原病内科

# CONTENTS

## 第 I 章 アミロイドーシス診療の基礎知識

- 1 アミロイドーシスの分類** ..... 安東由喜雄 ● 2
  - ・全身性アミロイドーシス / 2
  - ・限局性アミロイドーシス / 5
  - ・動物におけるアミロイドーシス / 7
  - ・アミロイド類似の構造を示す細胞内封入体 / 7
- 2 アミロイドーシスの発症機構と病理** ..... 大越忠和 内木宏延 ● 9
  - ・アミロイド線維の構造 / 9
  - ・重合核依存性重合モデルによるアミロイド線維形成機構 / 10
  - ・アミロイド線維形成・沈着の分子機構 / 11
  - ・アミロイド線維沈着による臓器障害機序 / 14
- 3 アミロイドーシスの診断** ..... 植田光晴 山下太郎 安東由喜雄 ● 17
  - ・アミロイドーシスを疑う / 17
  - ・アミロイドーシスを示唆する検査所見をチェックする / 18
  - ・生検でアミロイド沈着を確認する / 20
  - ・アミロイド前駆蛋白質およびアミロイドーシス病型を同定する / 20
- 4 アミロイドーシスの最新治療** ..... 関島良樹 ● 24
  - ・ATTR アミロイドーシス / 25
  - ・AL アミロドーシス / 26
  - ・AA アミロイドーシス / 27

## 1 遺伝性 ATTR アミロイドーシス／トランスサイレチン型家族性 アミロイドポリニューロパチー…………… 山下太郎 植田光晴 安東由喜雄 ● 32

### CQ 1

#### 【病態・診断関連】

- CQ 1-1 どのような症例で遺伝性 ATTR アミロイドーシスを疑うべきか？／ 53
- CQ 1-2 遺伝性 ATTR アミロイドーシスの診断に有用な検査は何か？／ 55
- CQ 1-3 生検部位はどこがよいか？／ 57
- CQ 1-4 遺伝性 ATTR アミロイドーシスの発症年齢は出身地により異なるか？／ 58
- CQ 1-5 TTR 変異型と FAP の症候に関連はあるか？／ 59
- CQ 1-6 遺伝性 ATTR アミロイドーシスの臓器障害を評価するために必要な検査法は何か？／ 62
- CQ 1-7 at risk の患者家族に対する遺伝子検査はどのように行われるべきか？／ 64
- CQ 1-8 TTR 遺伝子変異を有する未発症者に対する診療やケアはどのようにするべきか？／ 66

#### 【治療関連】

- CQ 1-9 遺伝性 ATTR アミロイドーシスの治療に肝移植は推奨されるか？／ 67
  - ① V30M (p.V50M) 型遺伝性 ATTR アミロイドーシスに対して肝移植は推奨されるか？
  - ② 非 V30M (p.V50M) 型遺伝性 ATTR アミロイドーシスに対して肝移植は推奨されるか？
  - ③ 心臓型遺伝性 ATTR アミロイドーシスに対して肝移植は推奨されるか？
  - ④ 眼髄膜型遺伝性 ATTR アミロイドーシスに対して肝移植は推奨されるか？
- CQ 1-10 肝移植後の遺伝性 ATTR アミロイドーシスに対する診療はどのようにするべきか？／ 71
- CQ 1-11 遺伝性 ATTR アミロイドーシスの治療に TTR 四量体安定化剤  
(タファミジス, ジフルニサル) は推奨されるか？／ 73
- CQ 1-12 遺伝性 ATTR アミロイドーシスの心症候に対するペースメーカー植え込み術は  
どのタイミングで行うべきか？／ 75
- CQ 1-13 遺伝性 ATTR アミロイドーシスによる心不全に対してどのような治療が推奨されるか？／ 76
- CQ 1-14 遺伝性 ATTR アミロイドーシスの眼症候に対する手術療法は推奨されるか？／ 77

## 2 老人性全身性アミロイドーシス…………… 池田修一 ● 80

### CQ 2

#### 【病態・診断関連】

- CQ 2-1 野生型トランスサイレチンアミロイドーシスの病名表記はどのようにすべきか？／ 87
- CQ 2-2 どのような症例で野生型トランスサイレチンアミロイドーシスを疑うべきか？／ 88
- CQ 2-3 野生型トランスサイレチンアミロイドーシスの発症に年齢は関連があるか？／ 89
- CQ 2-4 野生型トランスサイレチンアミロイドーシスの診断に有用な検査は何か？／ 90
- CQ 2-5 心臓生検は推奨されるか(代替の生検部位は)？／ 91
- CQ 2-6 野生型トランスサイレチンアミロイドーシスの診断にトランスサイレチン遺伝子検査は必要か？／ 93
- CQ 2-7 野生型トランスサイレチンアミロイドーシスの発症に性差はあるか？／ 94
- CQ 2-8 野生型トランスサイレチンアミロイドーシスの病態に重要な臓器障害は何か？／ 95

- CQ 2-9** 心臓と手根管症候群以外に注意すべき症候はあるか？／ 96
- CQ 2-10** 野生型トランスサイレチンアミロイドーシスの臓器障害を評価するために必要な検査法は何か？／ 97
- 【治療関連】**
- CQ 2-11** 野生型トランスサイレチンアミロイドーシスの治療に利尿薬投与は推奨されるか？／ 98
- CQ 2-12** 野生型トランスサイレチンアミロイドーシスの治療にβブロッカー投与は推奨されるか？／ 100
- CQ 2-13** 野生型トランスサイレチンアミロイドーシスの治療にCa拮抗薬投与は推奨されるか？／ 102
- CQ 2-14** 野生型トランスサイレチンアミロイドーシスの治療にRA系阻害薬投与は推奨されるか？／ 104
- CQ 2-15** 野生型トランスサイレチンアミロイドーシスの治療にTTR四量体安定化剤（タファミジス，ジフルニサル）は推奨されるか？／ 106
- CQ 2-16** 野生型トランスサイレチンアミロイドーシスの心症候に対するペースメーカー植え込み術はどのタイミングで行うべきか？／ 107
- CQ 2-17** 野生型トランスサイレチンアミロイドーシスの心症候に対する植え込み型徐細動器はどのタイミングで行うべきか？／ 108
- CQ 2-18** 野生型トランスサイレチンアミロイドーシスの手根管症候群に対して、どのような治療法が推奨されるか？／ 109
- CQ 2-19** 野生型トランスサイレチンアミロイドーシスの神経症候に対して、どのような治療法が推奨されるか？／ 110
- CQ 2-20** 新たな治療法の開発はあるのか？／ 111
- CQ 2-21** 患者・家族をサポートする制度・団体にはどのようなものがあるか？／ 112

## 3 ALアミロイドーシス .....島崎千尋 ● 113

### CQ 3

#### 【診断関連】

- CQ 3-1** AHアミロイドーシスとはどのような病気か？／ 133
- CQ 3-2** 限局性ALアミロイドーシスと全身性ALアミロイドーシスはどう異なるか？／ 134
- CQ 3-3** 心・肝・腎などの主要臓器のアミロイドーシス診断にはどのような検査が有効か？／ 135
- CQ 3-4** 浸潤臓器以外で組織診断を行うにはどの部位がよいか？／ 137
- CQ 3-5** 免疫組織学的診断はどのように行うか？／ 138
- CQ 3-6** 質量分析（LC-MS/MS）とはどのような方法か？／ 139
- CQ 3-7** M蛋白の検出には血清遊離軽鎖の測定のみで十分か？／ 140

#### 【予後因子関連】

- CQ 3-8** 予後因子にはどのようなものがあるか？／ 142
- CQ 3-9** どのような病期分類があるか？／ 143
- CQ 3-10** 腎アミロイドーシスの病期分類はあるか？／ 144

#### 【治療関連】

- CQ 3-11** 血液学的効果はどのように判定するか？／ 145
- CQ 3-12** 臨床（臓器）効果はどのように判定するか？／ 146
- CQ 3-13** ALアミロイドーシスの治療目標はどこにあるか？／ 147
- CQ 3-14** 自家造血幹細胞移植は標準治療か？／ 148
- CQ 3-15** 自家造血幹細胞移植はどのような患者が適応になるか？／ 150



**CQ 3-16** 移植非適応患者ではどのような治療が推奨されるか？ / 151

**CQ 3-17** AL アミロイドーシスにおいて新規薬剤は有効か？ / 152

**CQ 3-18** Immunotherapy とはどのような治療法か？ / 154

**CQ 3-19** AL アミロイドーシスにおいて臓器移植は有効か？ / 156

**【その他】**

**CQ 3-20** AL アミロイドーシスの早期発見はどのようにすればよいか？ / 157

**CQ 3-21** AL アミロイドーシスの治療においてどのような点に注意すべきか？ / 159

**【病理】**

**CQ 3-22** コンゴレッド染色液の作り置きは可能か？ / 161

**CQ 3-23** 過マンガン酸カリウム法はアミロイドーシスの病型診断に有効か？ / 162

**CQ 3-24** 市販の抗体はアミロイドーシス (AL, AA, ATTR, A $\beta$ 2M など) の免疫組織化学的病型診断に有効か？ / 163

**CQ 3-25** 病型診断のコンサルテーションはどの施設に依頼すればよいか？ / 164

**CQ 3-26** 質量分析(LC-MS/MS)を用いた最新の解析法はアミロイドーシスの病型診断に有効か？ / 165

## 4 AA アミロイドーシス……………奥田恭章 ● 167

**CQ 4**

**【診断関連】**

**CQ 4-1** AA アミロイドーシスの診断に消化管粘膜生検は推奨されるか？ / 175

**CQ 4-2** AA アミロイドーシスの病理診断にコンゴレッド染色、抗 AA 抗体染色は推奨されるか？ / 176

**【予防関連】**

**CQ 4-3** AA アミロイドーシスの新規発症は減少しているのか？ / 177

**CQ 4-4** 慢性炎症性疾患の経過中、AA アミロイドーシスの発症予防のために定期的な血中 SAA, CRP 濃度測定は推奨されるか？ / 178

**CQ 4-5** 慢性炎症性疾患の治療中において AA アミロイドーシス発症リスクを評価するために、SAA1 遺伝子多型の解析は推奨されるか？ / 179

**【治療関連】**

**CQ 4-6** AA アミロイドーシス合併関節リウマチ患者の治療に副腎皮質ステロイド剤は推奨されるか？ / 180

**CQ 4-7** AA アミロイドーシス合併リウマチ性疾患の患者において生物学的製剤の治療は推奨できるか？ / 182

**CQ 4-8** AA アミロイドーシスによる高度腎機能障害を有するリウマチ性疾患患者および透析導入患者において、治療目的で生物学的製剤の導入は推奨されるか？ / 183

**CQ 4-9** AA アミロイドーシス合併関節リウマチ患者では血液透析と腹膜透析のどちらを選択すべきか？ / 184

**CQ 4-10** AA アミロイドーシスの腎移植は推奨されるか？ / 185

## 5 透析アミロイドーシス……………西 慎一 ● 186

**CQ 5**

**【診断関連】**

**CQ 5-1** 透析アミロイドーシスの診断に血中 $\beta$ 2 ミクログロブリン ( $\beta$ 2MG) 測定は推奨されるか？ / 197

**CQ 5-2** 透析アミロイドーシスのスクリーニングに骨関節 X 線撮影は推奨されるか？ / 198

### 【予防関連】

- CQ 5-3** 透析アミロイドーシスの発症予防に HDF は推奨されるか？／ 199  
**CQ 5-4** 透析アミロイドーシスの発症に血中 $\beta$ 2MG クリアランスは関与するのか？／ 201  
**CQ 5-5** 透析アミロイドーシスの発症に慢性炎症は関与するのか？／ 202

### 【治療関連】

- CQ 5-6** 透析アミロイドーシスの治療に $\beta$ 2MG 吸着カラムは推奨されるか？／ 203  
**CQ 5-7** 透析アミロイドーシス手根管症候群の治療に内視鏡的手根管開放術は推奨されるか？／ 204  
**CQ 5-8** 破壊性脊椎関節症の手術適応はどのように決定するのか？／ 205

## 6

### 脳アミロイドーシス (1)

**脳アミロイドアンギオパチー** …………… 坂井健二 山田正仁 玉岡 晃 ● 206

#### CQ 6

- CQ 6-1** 脳アミロイドアンギオパチーの診断に MRI は推奨されるか？／ 215  
**CQ 6-2** 脳アミロイドアンギオパチーの診断に PET は推奨されるか？／ 216  
**CQ 6-3** 脳アミロイドアンギオパチーの診断に脳脊髄液バイオマーカーの測定は推奨されるか？／ 217  
**CQ 6-4** 脳アミロイドアンギオパチーに関連する脳出血では外科的治療が推奨されるか？／ 218  
**CQ 6-5** 脳アミロイドアンギオパチー関連炎症・血管炎ではどのような治療が推奨されるか？／ 219

## 7

### 脳アミロイドーシス (2)

**Alzheimer 病** …………… 東海林幹夫 ● 220

- ・疾患概念／ 220
- ・疫学／ 220
- ・臨床症候の特徴／ 220
- ・診断／ 221
- ・治療／ 223

## 8

**プリオン病のアミロイドーシス** …………… 照屋健太 堂浦克美 ● 226

- ・プリオン病の定義と分類／ 226
- ・プリオン病の一般的臨床経過／ 228
- ・プリオン蛋白質の化学的特徴／ 230
- ・異常型プリオン蛋白質の試験管内増幅反応／ 231
- ・プリオン病におけるアミロイドーシス／ 232
- ・プリオン病治療の現状と国際的なネットワーク／ 232
- ・新たなプリオン病と二次感染の懸念／ 233

## 9

**動物のアミロイドーシス** …………… 樋口京一 ● 237

- ・反応性 (AA) アミロイドーシス／ 237
- ・マウス老化 (AApoAII) アミロイドーシス／ 240
- ・TTR その他のアミロイドーシス／ 241

## 本書に使用するエビデンスレベル，推奨グレード

本書では，Minds より示された『Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007』<sup>1</sup>によるエビデンスレベル，推奨グレードを使用する。

### ■ エビデンスレベルの分類

- 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

### 文献

1. 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．