

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 アミロイドーシス / 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 β 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 β 2 ミクログロブリン (β 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 β 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 β 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』¹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．

**アミロイドーシス診療の
基礎知識**

I

1 アミロイドーシスの分類

安東由喜雄 Yukio ANDO

◎アミロイドーシス (amyloidosis) とは、 β シート構造を豊富にもつ可溶性の蛋白質が何らかの機転により線維構造をもつ特異な蛋白質であるアミロイド線維 (amyloid fibril) に変化し、全身諸臓器の細胞外に沈着することによって臓器障害を引き起こす疾患群である^{1,2}。表1に示すようにこれまで31種類の異なるアミロイド前駆物質がアミロイドとなり病気を引き起こすことが知られている。アルツハイマー病やプリオン病のように単一臓器のみにアミロイド沈着をきたす限局性アミロイドーシスと、ALアミロイドーシスや家族性アミロイドポリニューロパチーのように全身の諸臓器にアミロイド沈着をきたし種々の障害を引き起こす全身性アミロイドーシスとに大別される¹。アミロイドは組織学的にはヘマトキシリン・エオシン染色では淡好酸性で、均質無構造を呈する。アルカリコンゴレッド染色では橙赤色に染まり、その標本を偏光顕微鏡で観察すると、緑色の複屈折を示す。電子顕微鏡では幅7~15 nmの細長い線維が錯綜している (図1)。形態学的には同一に見えるが、アミロイド蛋白には前述のごとくアミロイド原因物質は多様で、その違いにより、タイプや症状が異なる。また遺伝的に変異するとアミロイドを形成しやすくなり、臓器障害を引き起こすタイプ (遺伝性アミロイドーシス) と、遺伝的に変異のない (wild type) 蛋白質がアミロイドとなり症状を引き起こすタイプにも分類される。

● 全身性アミロイドーシス

1. ALアミロイドーシス (原発性アミロイドーシスおよび骨髄腫に伴うアミロイドーシス)

免疫グロブリン由来のアミロイドが全身諸臓器に沈着するもので、骨髄腫やマクログロブリン血症以外の基礎疾患が認められない場合に限って診断を下すものである。しかしながら、病

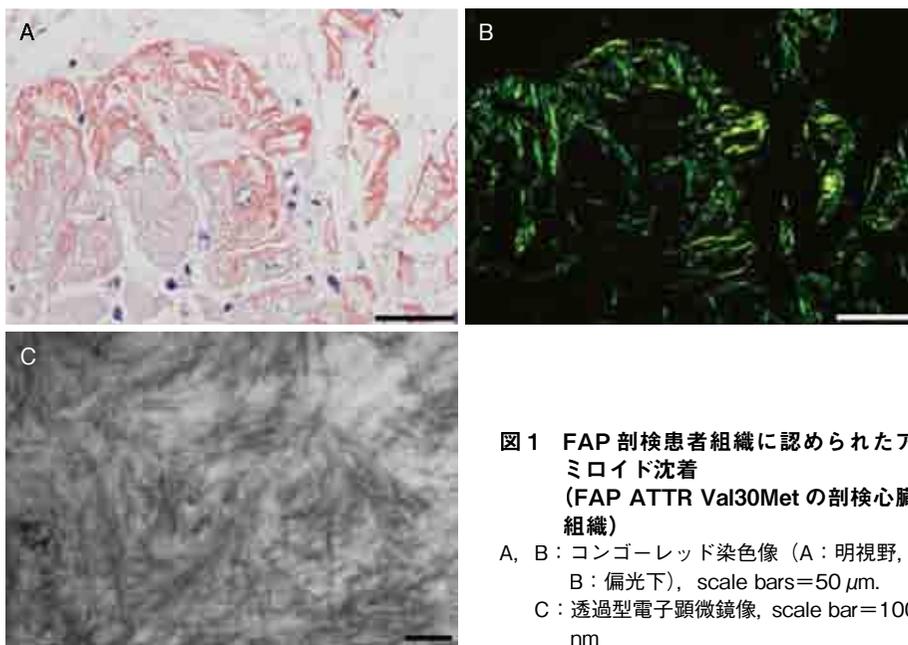


図1 FAP剖検患者組織に認められたアミロイド沈着 (FAP ATTR Val30Metの剖検心臓組織)

A, B: コンゴレッド染色像 (A: 明視野, B: 偏光下), scale bars=50 μ m.
C: 透過型電子顕微鏡像, scale bar=100 nm

表1 アミロイド蛋白質と前駆蛋白質[#]

Amyloid protein	Precursor	Systemic (S) or localized, organ restricted (L)	Syndrome or Involved Tissues
AL	Immunoglobulin light chain	S, L	Primary Myeloma-associated
AH	Immunoglobulin heavy chain	S, L	Primary Myeloma-associated
A β 2M	β 2-microglobulin	S L?	Hemodialysis-associated Joints
ATTR	Transthyretin	S L?	Familial Senile systemic Tenosynovium
AA	(Apo) serumAA	S	Secondary, reactive
AApoA I	Apolipoprotein A I	S L	Familial Aorta, meniscus
AApoA II	Apolipoprotein A II	S	Familial
AApoAIV	Apolipoprotein AIV	S	Sporadic, associated with aging
AGel	Gelsolin	S	Familial (Finnish)
ALys	Lysozyme	S	Familial
AFib	Fibrinogen α -chain	S	Familial
ACys	Cystatin C	S	Familial
ABri	ABriPP	S	Familial dementia, British
ADan*	ADanPP	L	Familial dementia, Danish
A β	A β protein precursor (A β PP)	L	Alzheimer's disease, aging
APrP	Prion protein	L	Spongiform encephalopathies
ACal	(Pro) calcitonin	L	C-cell thyroid tumors
AIAPP	Islet amyloid polypeptide**	L	Islets of Langerhans Insulinomas
AANF	Atrial natriuretic factor	L	Cardiac atria
APro	Prolactin	L	Aging pituitary Prolactinomas Iatrogenic
AIns	Insulin	L	Iatrogenic
AMed	Lactadherin	L	Senile aortic, arterial media
AKer	Kerato-epithelin	L	Cornea, familial
ALac	Lactoferrin	L	Cornea
AOaap	Odontogenic ameloblast-associated protein	L	Odontogenic tumors
ASeml	Semenogelin I	L	Vesicula seminalis
ATau	Tau	L	Alzheimer's disease, fronto-temporal dementia, aging, other cerebral conditions

[#]Proteins are listed, when possible, according to relationship. Thus, apolipoproteins are grouped together, as are polypeptide hormones ;

*ADan comes from the same gene as ABri ; **Also called 'amylin'

理組織化学的または生化学的にアミロイド蛋白質が light chain 由来 (AL) であることが証明される場合は免疫グロブリン性としてよい。以前は血中や尿中でベンス・ジョーンズ蛋白質を証明することが補助診断として重要であったが、最近血中の存在する free light chain を検出する抗体が登場し、ベンス・ジョーンズ蛋白質より感度が優れているため、それを用いて定量化する方法により診断効率が上がっている³。

AL アミロイドーシスは免疫グロブリン軽鎖 (light chain) 由来で、 λ 鎖由来 (A λ)、と κ 鎖 (A κ) ゆらいのものがあ、A λ アミロイドーシス例が A κ アミロイドーシス例の約 2 倍である。AH アミロイドーシスは heavy chain 由来のアミロイドーシスがある⁴。また局所に起こる

限局性アミロイドーシス（眼瞼，咽頭，喉頭，肺，皮膚など）もしばしばALであることが少なくない。本タイプの場合，全身性に波及する可能性は極めて小さい。

2. AAアミロイドーシス（続発性アミロイドーシス）

急性期反応性蛋白である serum amyloid A（SAA）由来のアミロイドが沈着し，慢性の炎症性疾患に続発する⁵。以前は結核，らい病，気管支拡張症，クローン病や潰瘍性大腸炎などにしばしば続発する症例が少なからず見られていたが，これらの疾患は治療可能となり，長期間罹患することが少なくなったためこれによるAAアミロイドーシスの発症は少なくなった。最近では関節リウマチによるものが圧倒的に多いが，本疾患も生物製剤による治療が効を奏し，本アミロイドーシスの発症頻度はかなり少なくなっている。

3. 家族性アミロイドーシス（遺伝性アミロイドーシス）

(1) TTR型家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)/(ATTRmアミロイドーシス)

特有の感覚障害・運動障害性ニューロパチーおよび自律神経障害，心，腎障害，消化器症状，眼症状などを呈するものであり，かつてはポルトガル，日本，スウェーデンが三大集積地とされてきたが世界各地でATTR Val30MetのみならずさまざまなFAPが報告されるようになった^{6,7}。世界ではVal30Met型が圧倒的に多いが⁶，さまざまな変異体が報告されてきており，現在までに140種類ほどのgenotypeが報告されている。その名の通り，ポリニューロパチーを引き起こすタイプが多いが，心臓に主体にアミロイドが沈着し，心症状を引き起こすタイプ（心臓型）や脳の髄膜や，血管周囲にアミロイド沈着をきたす眼髄膜型（アミロイドアンギオパチー型）を呈するタイプもある。また集積地のFAP ATTR Val30Met（[サイドメモ1](#)）は通常30歳の中ごろに発症するが，50歳を過ぎたころからポリニューロパチーや心症状をきたし発症する高齢発症型FAP（[サイドメモ2](#)）がわが国やフランスで報告されている⁸。

(2) 家族性地中海熱(familial Mediterranean fever:FMF)

繰り返す発熱，腹膜炎または胸膜炎を起こす原因不明の常染色体優性遺伝を示す疾患である⁹。非アスケナジー系のユダヤ人，アルメニア人やアラビア人にみられる。アメリカ合衆国にも患者が報告されている。最近では本邦でも単発的ではあるがある程度報告されるようになった。すべての症例ではないがしばしば，AAアミロイドーシスを合併することがある。

(3) β 2ミクログロブリンアミロイドーシス

長期透析患者には， β 2ミクログロブリン由来のアミロイドーシス症例が認められる。靱帯，

サイド
メモ
1

Travel of gene

TTRは127個のアミノ酸からなるが，これまでTTR遺伝子には90種以上の点変異や欠失があることが明らかにされている。しかし不思議なことに，FAP ATTR Val30Metのみが，ポルトガル，スウェーデン，日本の3大フォーカスに加え，世界中広範に患者フォーカスをもつことが明らかにされている。FAP患者は，すでに16世紀から存在していたことがスウェーデンの教会古文書などからも知ることができるが，われわれは重篤な症状を呈する本症患者が，淘汰されずに残った何か特別な理由があるはずであろうと考え研究を行っている。FAP ATTR Val30Metの起源については，中世の大航海時代，世界を席卷したポルトガル人か，あるいはスウェーデンのバイキングが“gene transfection”をしたとする“travel of gene”的な考えを元に，これまでいくつかの国際的なハプロタイプの検討が行われてきた。しかし，少なくとも日本の2大フォーカスである熊本，長野のFAP患者とポルトガルの患者のハプロタイプが一致することはわれわれの研究から明らかとなった。

骨、関節軟骨などに沈着し症状を引き起こすが、初発症状としては手根管症候群を起こすことが多い。透析膜の改良により前物質の $\beta 2$ ミクログロブリンが以前より蓄積にくくなったことから、かつては透析開始から10年前後で発症することが多かったが、最近は20年で50%ほどにアミロイド沈着が認められるようになり、その発症頻度、時期は減少し、遅延するようになってきた。また本蛋白質の遺伝的な変異体によってポリニューロパチーが起こることが報告されている¹¹。

(4) 老人性TTRアミロイドーシス

以前は老人性心アミロイドーシス (senile cardiac amyloidosis)¹² と呼ばれていたが、肺や消化管の血管壁にもアミロイドの沈着がみられることがわかり全身性老人性アミロイドーシス (senile systemic amyloidosis) と呼ばれるようになった。前駆体蛋白質はアミノ酸の置換の認められていない野生型トランスサイレチン (TTR) である。最近の研究から本症では心症状に先行して手根管にアミロイド沈着をきたし手根管症候群をきたす症例が多いこと、腱や関節にもアミロイド沈着をきたし、時として、腱板断裂や脊柱管狭窄症の原因になりうることなどが報告されている¹³。

● 限局性アミロイドーシス

1. 脳アミロイドーシス

(1) アルツハイマー病およびダウン症候群

アルツハイマー病患者の脳には高頻度に脳血管アミロイドおよび老人斑として β amyloid precursor protein (APP) 由来の $A\beta$ アミロイドの沈着がみられる¹⁴。

(2) 脳血管アミロイドーシス

アルツハイマー病以外にも高齢者の脳血管にはしばしばアミロイド沈着がみられる。ときに、脳の皮質下出血を生じる¹⁵。脳葉型脳出血や表層型脳出血とも呼ばれている。このアミロイドの前駆体蛋白質は $A\beta$ であるが、しばしばTTRやシスタチンCと反応するものも混在している。

(3) 遺伝性脳アミロイドアンギオパチー

遺伝性に本症を引き起こすアミロイド前駆蛋白質としては $A\beta$ 、シスタチンC、TTR、ゲルソリン、プリオン蛋白質 (PrP)、Ari/Danなどがあげられる。 β 蛋白質やプレセネリンなどの

サイド
メモ
2

高齢発症のFAP

一般にアミロイドーシスは中年期以降に発症する。遺伝性アミロイドーシスの遺伝子変異は発症促進因子である。TTR遺伝子異常によって起こるFAPも遺伝性アミロイドーシスの一型で、wild type TTRがアミロイドとなって心症状などを引き起こす老人性全身性アミロイドーシスが70歳以降に発症するのに対し、発症年齢は早く、30~40歳代に発症すると考えられてきた。しかし1999年、熊本や長野などの集積地と関連のない高齢発症のFAP ATTR Val30Met患者が存在することがBrain (Misu et al) に報告されて以来、全国で続々とこうした患者が発見されるようになった。こうした患者は集積地のFAP患者と比べて、末梢神経症状や自律神経障害も軽い。われわれは、こうした非集積地のFAP患者と集積地の遺伝子のハプロタイプ解析を行ったところ、両者は異なることが判明した。さらに組織に沈着するアミロイドの生化学的検討を行ったところ、前者のアミロイドは全長のTTRがアミロイドを構成しているのに対し、後者のものは全長に加えてプロテアーゼなどで断片化したTTRが含まれており、沈着アミロイド様式には質的な違いがあることを明らかになった。これらの結果から、日本には2つの異なるタイプのFAP ATTR Val30Metが存在することが判明した。

遺伝子変異によって起こる遺伝性(若年性)アルツハイマー病においても本病態が起こる。Ari/Danによって起こるタイプは、常染色体優性遺伝で、若年発症の認知症、痙性四肢麻痺、小脳性失調症を特徴とする。病理学的には高度なアミロイドアンギオパチー、アミロイド斑、神経原線維変化がみられる。オランダ家系も同一の遺伝子変異である。また前述のごとく TTR の遺伝的変異により本症を引き起こすタイプがある。本邦では島原に患者フォーカスが発見された FAP ATTR Thr114Cys が唯一の遺伝性アミロイドアンギオパチーである¹⁶。

(4) プリオン病

クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD)、ニューギニアのクールー病、遺伝性小脳失調症であるゲルストマン・ストロイスラー病、羊のスクレピーなどはプリオン病として一括りにされる。これらの疾患で脳実質に沈着するアミロイドは伝搬することが知られている¹⁷。

2. その他のアミロイドーシス

(1) 甲状腺髄様癌に伴うアミロイド

甲状腺髄様癌はカルシトニンを産生する C 細胞由来の腫瘍で、腫瘍間質にカルシトニンあるいはプロカルシトニン由来のアミロイド線維が沈着する¹⁸。このアミロイドは甲状腺髄様癌の組織型診断の一つの根拠となる。

(2) 2型糖尿病・インスリノーマ

膵臓ランゲルハンス島の β 細胞が産生する islet amyloid polypeptide (IAPP; アミリン) 由来のアミロイドである¹⁹。2型糖尿病〔インスリン非依存性糖尿病 (non-insulin-dependent diabetes mellitus: NIDDM)〕患者の 90% 以上で膵臓ランゲルハンス島に、また高齢者のランゲルハンス島にも沈着する。Takahashi らは糖原病Ⅲ型の患者の膵臓のランゲルハンス島の β 細胞の顆粒からアミロイド線維が形成されることを電子顕微鏡的観察により証明している。膵臓に発生したソマトスタチンとガストリンを分泌する悪性ランゲルハンス島腫瘍で、腫瘍細胞の間質に抗 IAPP 抗体と反応しないアミロイド沈着も報告されている。最近、インスリン製剤を繰り返し打つことにより、腹壁などにインスリン・ボールができることが指摘されている。これは同じ部位に繰り返しインスリン注射をすることにより、局所のインスリン濃度が高まり、アミロイド形成することが明らかになってきた。医原性アミロイドーシスと位置づけられており、インスリン注射をする糖尿病患者への啓発が必要であると考えられる。

(3) 限局性心房アミロイドーシス (isolated atrial amyloidosis: IAA)

心房の心筋細胞から分泌されるペプチドホルモンである human atrial natriuretic peptide (hANP) のプロプレホルモンを前駆体蛋白として心筋細胞周囲および心房の小血管壁にアミロイドが沈着することが知られている²⁰。

3. 皮膚アミロイドーシス

アミロイド苔癬や斑状アミロイドーシスおよび基底細胞癌、ボーエン病などの皮膚腫瘍や脂漏性角化症に伴うアミロイドはケラチン由来であることが示唆されている。

4. 限局性結節性アミロイドーシス

肺、喉頭、消化管、膀胱や尿管などに限局性にアミロイド沈着を認める。アミロイド蛋白は AL 型で形質細胞腫はないが、アミロイド周囲に浸潤した形質細胞に免疫組織化学的あるいは分子病理学的にモノクロナリティーを認めることが多い。しばしばシェーグレン症候群に合併することがある。

表2 動物におけるアミロイドーシスの分類

Amyloid Protein	Precursor	Systemic (S) or Localized (L)	Syndrome or Involved Tissues	Species
AL	Immunoglobulin light chain	L	Plasmocytoma	Horse
AA	(Apo) serum AA	S	Secondary, reactive	Mouse, guinea pig, cat, dog, cow, duck, etc.
AApoA I	Apolipoprotein A I	S	Age-related	Dog
AApoA II	Apolipoprotein A II	S	Age-related	Mouse
A β	A β protein precursor	L	Age-related	Dog, sheep, wolverine
AIAPP	Islet amyloid polypeptide	L	Islets of Langerhans Insulinoma	Cats, apes, raccoon
Alns	Insulin	L	Islets of Langerhans	Octodon degus
ACas	α -S2C casein	L	Mammary gland	Cow
ATau	Tau	L	Brain	Polar bear, wolverine, apes, etc.
ATTR	TTR	S	heart, kidney, intestine etc	monkey

その他に高齢者に沈着する精囊アミロイド、心大動脈アミロイド、関節・椎間板アミロイド、腸管の血管アミロイドや異栄養性アミロイド (dystrophic amyloid) などがみられるが、その前駆体蛋白や病的意義が明らかにされていないので、その説明は省略する。

動物におけるアミロイドーシス

アミロイドーシスはヒトのみならず、限局性アミロイドーシスに分類されるプリオン病のアミロイド沈着のように動物にもしばしば認められる。馬におけるALアミロイドーシスに加え、犬におけるapolipoprotein A Iアミロイドーシス、マウスにおけるapolipoprotein A II、犬や羊、イタチなどにおけるA β アミロイドが老化に伴うアミロイドーシスとして報告されている。またTTRによる全身性アミロイドーシスとしては、高齢のアフリカミドリサルで報告がある。最も頻度が多いのはさまざまな動物に見られるAAアミロイドーシスである。いずれも野生の環境や飼育の中での炎症が契機になって誘導されたものと考えられている。そのほかの動物のアミロイドーシスを表2に示す。

アミロイド類似の構造を示す細胞内封入体

アミロイド類似の線維状蛋白の凝集からなる細胞内異常構造物として、アルカリコンゴ

表3 細胞内における凝集体アミロイド様物質

Inclusion name	Site	Protein nature	Example of associated disease
Lewy bodies	Neurons Intracytoplasmic	α -synuclein*	Parkinson's disease
Huntington bodies	Neurons Intranuclear	polyQ expanded huntingtin	Huntington's disease
Hirano bodies	Neurons	Actin	Neurodegenerative disorders
Not specified	Neurons	Neuroserpin	Forms of familial presenile dementia
Not specified	Neurons, many different cells	Ferritin	Form of familial neurodegenerative disorder

*Simplified. Additional components may exist.

レッド染色に反応する細胞内封入体が知られている。アミロイドとは細胞外に沈着する凝集体をさすため、定義上は該当しないが、一部の研究者は“intracellular amyloid deposits”などの表現を用いているのでその代表的封入体を表3に列挙しておく。

● 文献

1. Sipe JD, Benson MD, et al. Nomenclature 2014 : Amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosis. *Amyloid* 2014 ; 21 : 221-224.
2. 山田正仁. アミロイドーシスとは——分類と定義. アミロイドーシス診療のすべて(山田正仁編). 医歯薬出版, 2011, pp.3-9.
3. Merlini G, Comenzo RL, et al. Immunoglobulin light chain amyloidosis. *Expert Rev Hematol* 2014 ; 7 : 143-156.
4. Eulitz M, Weiss DT, et al. Immunoglobulin heavy-chain-associated amyloidosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990 ; 87 : 6542-6546.
5. Westermarck GT, Fandrich M, et al. AA amyloidosis : pathogenesis and targeted therapy. *Annu Rev Pathol* 2015 ; 10 : 321-344.
6. Ando Y, Coelho T, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis* 2013 ; 1186 : 1750-1172.
7. Ando Y, Nakamura M, et al. Transthyretin related familial amyloidotic polyneuropathy. *Arch Neurol* 2005 ; 62 : 1057-1062.
8. Planté-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol* 2011 ; 10 : 1086-1097.
9. Rogers DB, Shohat M, et al. Familial Mediterranean fever in Armenians : autosomal recessive inheritance with high gene frequency. *Am J Med Genet* 1989 ; 34 : 168-172.
10. Gejyo F, Yamada T, et al. A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as beta 2-microglobulin. *Biochem Biophys Res Commun* 1985 ; 129 : 701-706.
11. Valleix S, Gillmore JD, et al. Hereditary systemic amyloidosis due to Asp76Asn variant β 2-microglobulin. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 2276-2283.
12. Pitkänen P, Westermarck P, et al. Senile systemic amyloidosis. *Am J Pathol* 1984 ; 117 : 391-399.
13. Sueyoshi T, Ueda M, et al. Wild type transthyretin-derived amyloidosis in ligaments and tendons of various organ sites. *Human Pathol* 2011 ; 42 : 1259-1264.
14. Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease : initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1984 ; 120 : 885-890.
15. Gahr M, Nowak DA, et al. Cerebral amyloid angiopathy —— an update. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2012 ; 80 : 618-626.
16. Nakamura M, Yamashita T, et al. Neuroradiologic and clinicopathologic features of oculoleptomeningeal type amyloidosis. *Neurology* 2005 ; 65 : 1051-1056.
17. Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 1982 ; 216 : 136-144.
18. Sletten K, Westermarck P, et al. Characterization of amyloid fibril proteins from medullary carcinoma of the thyroid. *J Exp Med* 1976 ; 143 : 993-998.
19. Akter R, Cao P, et al. Islet amyloid polypeptide : Structure, function and pathophysiology. *J Diabetes Res* 2016 (in press)
20. Kawamura S, Takahashi M, et al. Incidence and distribution of isolated atrial amyloid : histologic and immunohistochemical studies of 100 aging hearts. *Pathol Int* 1995 ; 45 : 335-342.

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 Tadakazu OKOSHI and Hironobu NAIKI

◎アミロイドーシスとは、個々の疾患に特異的な前駆蛋白質が不溶性のアミロイド線維を形成し、さまざまな組織、臓器の細胞外間質に沈着することで臓器障害を引き起こす疾患群の総称であり、現在、ヒトでは約30種類のアミロイドーシスが知られ、個々の前駆蛋白質の種類に基づき分類されている。すべてのアミロイド線維形成は重合核依存性重合モデルに従う。前駆蛋白質が天然状態で安定な立体構造をとる場合、重合核形成および線維伸長には、突然変異、限定分解、あるいは分子間相互作用により不安定化し、天然状態からアミロイド形成能を有する中間体へと立体構造を変化させる必要がある。また、アミロイド線維が形成され、沈着するためには、前駆蛋白質と沈着臓器、組織を構成する生体分子との相互作用が重要である。アミロイドーシスにおける臓器障害は、沈着したアミロイドによる組織の圧迫によるものだけでなく、アミロイド凝集体それ自身が細胞毒性を有し、組織傷害を引き起こすことが明らかにされつつある。

アミロイドーシス (amyloidosis) とは、個々の疾患に特異的な前駆蛋白質の全長、あるいは一部が、さまざまな病的代謝環境の中で天然の立体構造を変化させながら重合し、不溶性の凝集体である針状細線維、すなわちアミロイド線維 (amyloid fibril) を形成し、さまざまな組織、臓器の細胞外間質に沈着することで臓器障害を引き起こす疾患群の総称である (図1)。

本稿では、アミロイド線維の構造、重合核依存性重合モデルによるアミロイド線維形成メカニズム、およびアミロイド沈着の臓器特異性と臓器障害機序までを含めたアミロイドーシスの発症機構について、 $\beta 2$ ミクログロブリン ($\beta 2$ microglobulin, 以下 $\beta 2$ MG と略) アミロイド線維における筆者らの知見を中心に解説する。

アミロイド線維の構造

現在、ヒトでは約30種類のアミロイドーシスが知られ、個々の前駆蛋白質の種類に基づき分

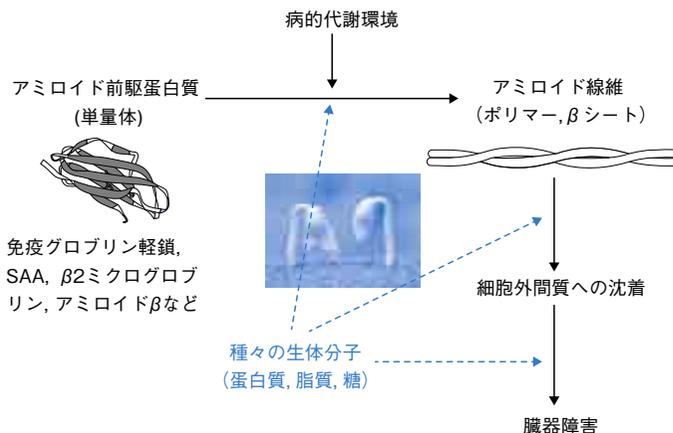


図1 アミロイドーシスのなりたち

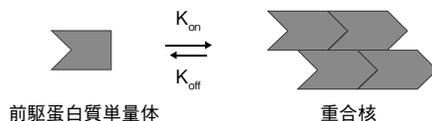
類されている¹。これらの前駆蛋白質のアミノ酸配列は著しく異なっているにもかかわらず、アミロイドは以下の共通の特徴をもっている。①ヘマトキシリン・エオジン染色組織標本を光学顕微鏡下に観察すると、淡桃色に染色される無構造なヒアリン状沈着物として同定される。②コンゴレッド染色で橙色に染色され、偏光顕微鏡下に観察すると橙色・緑色複偏光を示す。③電子顕微鏡下に観察すると、幅7~13 nmのゆるやかならせん構造をもった針状細線維として認められる。さらに④アミロイド線維のX線構造解析では、線維軸方向に約4.8 Å周期の、また線維軸に垂直方向に約10 Å周期の繰り返し構造が観察され、これは、線維軸に対し垂直方向にβストランドが規則的に配列した襞状βシート構造を表しており、この様な構造が積み重なることにより一本の細線維が形成されていると考えられる²。

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

アミロイドーシスの本態は、アミロイド線維の形成と組織への沈着である。したがって、アミロイド線維形成の分子機構を *in vitro* で詳細に解析することは、アミロイドーシスの発症機構を解明するために不可欠の研究手段といえる。筆者らを始めとする多くの試験管内実験より、アミロイド線維形成機構を説明するモデルとして重合核依存性重合モデルが提唱されている(図2)^{3,4}。このモデルはアミロイド前駆蛋白質からの重合核(オリゴマー)形成過程、および線維伸長過程よりなる。重合核形成は反応速度論的に起こりにくく、反応全体の律速段階となっている。一方、線維伸長は一次反応速度論形式に従い、重合核、あるいはすでに存在する線維断端に、前駆蛋白質が立体構造を変化させながら次々に結合することにより速やかに進行する。

このモデルの端的な具体例を図3に示す。アルツハイマー病患者脳に沈着するアミロイドβ(Aβ)蛋白質は、37℃のリン酸緩衝生理食塩水中でインキュベートすると、自発的にアミロイド線維を形成し、チオフラビンT法(サイドメモ)で測定したアミロイド線維形成量のタイムコースはシグモイド型の曲線を示す(図3, 黒)。最初のラグタイムはAβ蛋白質モノマーからの重合核形成過程に、その後の急な立ち上がりは線維伸長過程にそれぞれ対応する。これに対し、反応溶液にあらかじめ形成したAβアミロイド線維(重合核)を添加すると(図3, マゼ

A: 重合核形成過程(反応速度論的に極めて起こりにくい)



B: 線維伸長過程(一次反応速度論形式に従い容易に進行する)

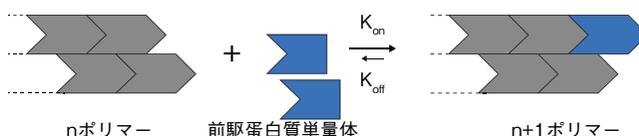


図2 重合核依存性重合モデル

アミロイド線維形成は、重合核形成過程、および線維伸長過程の二段階からなる。重合核形成過程では、前駆蛋白質が異常な立体構造を獲得し、βシート構造を有する低分子量の凝集体(重合核)を形成するが、反応速度論的に極めて起こりにくい。一方線維伸長過程は重合核、あるいはすでに形成された線維断端に、前駆蛋白質が立体構造を変化させながら次々に結合することにより速やかに進行する。

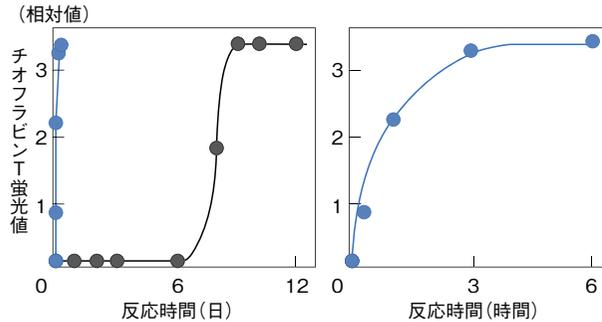


図3 試験管内におけるA β アミロイド線維形成

A β 蛋白質単量体を37°Cのリン酸緩衝生理食塩液中でインキュベートすると(黒), 数日のラグタイム(重合核形成過程)を経た後, 線維伸長が起こる。一方, 反応液中にあらかじめ形成したA β 線維を添加した場合(青)は, 重合核形成過程を必要としないため, ラグタイムなく速やかに線維伸長が起こる。

ンタ), 重合核形成過程を必要としないため, ラグタイムなく速やかに線維伸長反応が起こる。このモデルが生体レベルでも成り立つことが動物実験により明らかにされている⁵。

● アミロイド線維形成・沈着の分子機構

アミロイドーシス発症の前提条件は, ある一定量の前駆蛋白質が存在することである²。AL, AA, あるいは透析アミロイドーシスのように血中濃度が上昇する場合もあれば, ATTRアミロイドーシスのように血中濃度が変化しない場合もある。一方, 組織に沈着したアミロイド内には, アミロイド線維のほかに, すべてのアミロイドに共通して認められる一群の生体分子が含まれている²。代表的分子として血清アミロイドP成分, ラミニン, IV型コラーゲン, ヘパラン硫酸プロテオグリカンの一種であるパーレカンなどの基底膜構成分子, およびアポリポ蛋白質E (apoE) などが挙げられる。血中, あるいは沈着局所に存在するこれらの生体分子と前駆蛋白質が相互作用することにより, 前駆蛋白質が天然構造から中間構造体を経てアミロイド線維構造に変化し, 前述の重合核依存性重合モデルに従いアミロイド線維を形成すると考えられる。そして, 形成されたアミロイド線維にさまざまな生体分子が結合することにより, 線維構造を安定化させ, さらに蛋白質分解酵素による分解からアミロイド線維を保護していると想定される。以下に, アミロイド線維形成をもたらす生体分子間相互作用の一例として, β 2MGアミロイド線維形成・沈着の分子機構を詳述する。

サイド
メモ

チオフラビンT法

筆者らは, アミロイド線維形成の分子機構を試験管内で詳細に解析するため, 蛍光色素チオフラビンTを用いたアミロイド線維の分光蛍光定量法を世界に先駆けて開発した(Naiki et al, 1989)¹⁸。チオフラビンT単独では450 nm付近の励起光を当てても蛍光を発しないが, 溶液中のアミロイド線維上に存在する特異的結合部位に可逆的に結合すると480 nm付近に特異的蛍光を発する。これを分光蛍光光度計で測定することにより, アミロイド線維の生化学的定量が可能になる。その後本法は, さまざまなアミロイド線維の試験管内形成実験に広く利用され, アミロイド線維形成機構解明に向けた生化学研究に不可欠のツールとなった。近年ピッツバーグ大学グループは, 本色素を母核としたPittsburgh Compound-B (PiB)を開発, 陽電子放射断層撮影装置(PET)を用いたアミロイドのイメージング法を確立した。また, 類似の化合物であるチオフラビンSは, 組織標本上でアミロイドを蛍光染色するために用いられる。

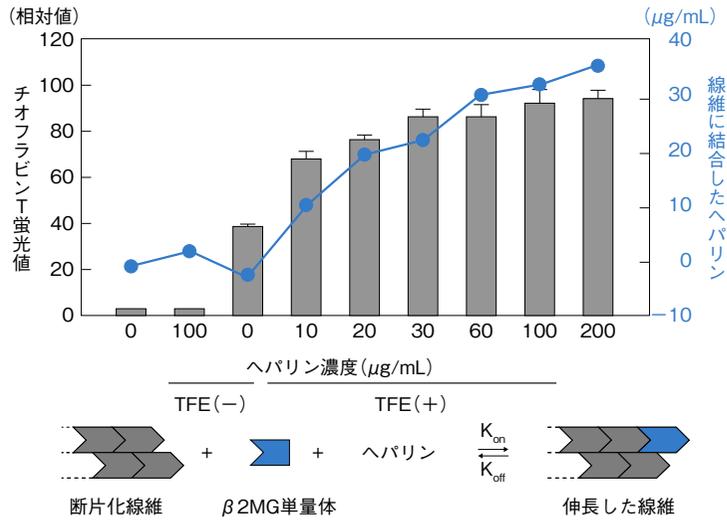
β 2MG は通常腎糸球体で濾過された後、尿管上皮細胞により再吸収・分解される。このため腎不全患者では血中濃度が上昇し、長期血液透析患者では健常時の30~50倍にも上昇する。このような前駆蛋白質の血中濃度上昇を基盤に、10年以上経過した長期血液透析患者の骨関節組織に β 2MG アミロイドが沈着し、破壊性関節症、手根管症候群などを発症する。

上述のように、A β 蛋白質など一部のアミロイド前駆蛋白質は、試験管内で自発的に重合核形成過程を経てアミロイド線維を形成するが、透析アミロイドーシスの前駆蛋白質である β 2MG は、 β 2MG 単量体だけをリン酸緩衝生理食塩液中でインキュベートしてもほとんどアミロイド線維を形成しない。また重合核となるアミロイド線維を加えても、線維伸長反応はほとんど起こらない。 β 2MG は安定な立体構造をとる球状蛋白質であり、重合核形成あるいは線維伸長には、何らかの生体内分子との相互作用などにより前駆蛋白質が特定の立体構造を獲得することが必要であることが明らかになっている⁶。

試験管内実験系における β 2MG アミロイド線維の線維伸長反応は、pH 2.5~3.5という著しい酸性域で観察される。一方、中性pH域では、上述のように線維伸長が起こらないばかりか、すでに存在していたアミロイド線維の線維構造が不安定化し、脱重合する。 β 2MG アミロイド線維、および前駆蛋白質である β 2MG 単量体の二次構造を遠紫外域CDスペクトルで解析すると、pH 7.5では β シート構造に富んだコンパクトな立体構造をとっているが、伸長反応が最もよく起こるpH 2.5では、酸変性によりほぐれた立体構造をとっている。そしてアミロイド線維を形成すると、同じpH 2.5でもほぼ純粋な β シート構造からなるコンパクトな立体構造を示す。この結果から、 β 2MG は劇的な立体構造変化を伴いながらアミロイド線維を形成することがわかる⁷。したがって生体内には、中性pH域で β 2MG の立体構造を変化させ、アミロイド線維の伸長反応を促進し、さらに伸長した線維の脱重合を抑制する分子環境が存在すると考えられる。

生体内において β 2MG アミロイド沈着が、主に関節組織や腱組織に認められることは、 β 2MG がこれらを構成する種々の細胞外マトリクス分子と相互作用を起こし、線維形成・沈着に至る可能性を示唆している。軟骨組織にはII型コラーゲンやバイグリンなどのプロテオグリカンが多量に含まれている。プロテオグリカンは、コア蛋白質と種々のグリコサミノグリカンからなっており、グリコサミノグリカンは強く陰性に荷電している。例えば、バイグリンは酸性条件下で β 2MG 単量体からの線維形成を引き起こす。一方、患者組織から抽出した β 2MG アミロイド線維や、酸性条件下で作成した線維は中性条件下で脱重合するが、アポリポ蛋白質Eや、ヘパリンなどのグリコサミノグリカン、デコリン、バイグリンなどのプロテオグリカンは、この脱重合を抑制する。これらの分子は、線維表面に結合することで線維を安定化していると考えられている^{4,7}。重合核となる断片化した β 2MG アミロイド線維と β 2MG 単量体を含む中性反応溶液に、 β 2MG 単量体の天然構造を部分的にほぐすために低濃度のトリフルオロエタノールを加え（上述の酸変性と同様の効果をもつ）、さらに最も強く陰性に荷電したグリコサミノグリカンであるヘパリンを加えると、濃度依存性にアミロイド線維伸長を促進する（図4）⁸。ヘパリンは線維表面に結合し、線維構造を安定化することによりアミロイド線維形成を促進すると考えられる。さらに筆者らは、リン酸緩衝生理食塩液（pH 7.5）中で、断片化した β 2MG アミロイド線維と β 2MG 単量体を、遊離脂肪酸やリゾリン脂質などの生体脂質存在下にインキュベートすると、ラグタイムなく線維伸長が起こることを明らかにした^{9,10}。 β 2MG 単量体はこれらの生体脂質存在下で、酸変性の場合と同様に天然構造からランダム構造への移行状態を示した^{7,8}。

以上の知見より、 β 2MG がアミロイド線維に重合するためには、酸変性、あるいは生体分子との分子間相互作用により、天然構造が部分的にほぐれることが必要であることがわかる。透



0~20% TFE 存在下にpH 7.5, 37°Cで48時間インキュベート

図4 ヘパリンによるβ2MGアミロイド線維伸長の促進

重合核となる断片化したβ2MGアミロイド線維とβ2MG単量体を含む中性反応溶液に、低濃度のトリフルオロエタノールを加え、さらにヘパリンを加えると、ヘパリン濃度依存性にアミロイド線維伸長が促進される。(文献8より改変引用)

析時に使用されるヘパリンはリポ蛋白質リパーゼを活性化し、遊離脂肪酸の血中濃度を急上昇させることが知られている。ヘパリン投与によるこれらの脂質分子濃度の上昇、およびヘパリン自体のアミロイド線維安定化作用が透析アミロイドーシスの発症に関与している可能性がある。

しかしながら生体内でどのように重合核が形成されるのかは完全に解明されておらず、現在も筆者らを含む多くのグループにより研究が進められている^{4,6}。

一方、細胞外液中で異常な立体構造をとった蛋白質を認識し除去する、細胞外シャペロンと呼ばれる一連の分子が存在する。代表的細胞外シャペロンのα2マクログロブリン(α2M)は、β2MGアミロイド線維と共存しているのみならず、透析患者血清中でβ2MGと複合体を形成することが報告されている。最近筆者らは、α2Mがβ2MGアミロイド線維形成を効果的に抑制することを示した¹¹。

以上の知見から、図5に示すような作業モデルを構築した。β2MGの血中濃度は透析患者で著しく増加し、血中、あるいは関節軟骨、腱組織などに存在するさまざまな生体分子と相互作用する。その過程でβ2MGは異常構造を獲得し、アミロイド線維を形成、組織に沈着する。形成されたアミロイド線維表面にもさまざまな生体分子が結合し、線維構造を安定化することによりアミロイド線維沈着を促進すると考えられる。また、α2Mのように、アミロイド線維形成を抑制する生体分子も存在する。

アミロイド線維は、前駆蛋白質の種類により沈着しやすい臓器、組織が異なるが、上述のごとくアミロイドーシス発症の各過程にはさまざまな生体分子が促進的・抑制的に作用しており、前駆蛋白質と沈着臓器、組織を構成する多彩な生体分子が“種と畑”の関係にあり、アミロイド沈着の臓器特異性を決定しているものと推測される。

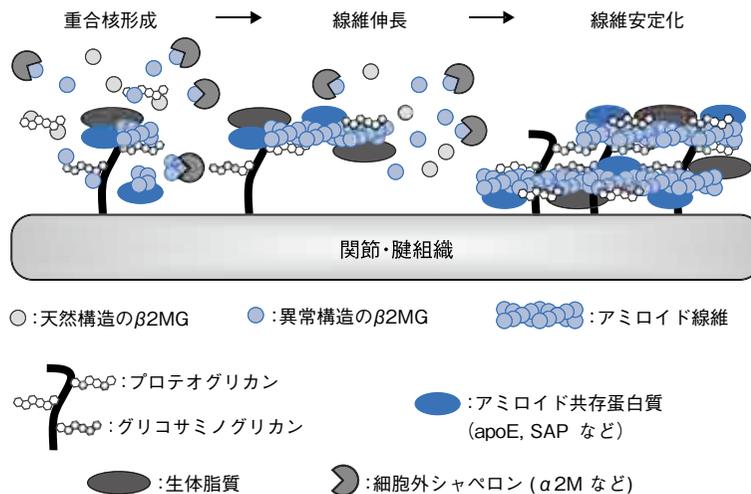


図5 関節組織での β 2MGアミロイド線維形成・沈着における分子間相互作用モデル

β 2MGはさまざまな生体分子との相互作用の結果、異常構造を獲得し、アミロイド線維を形成する。形成された線維表面にも生体分子が結合し、線維を安定化する。一方で、線維形成を阻害する生体分子も存在する。(文献4より改変)

● アミロイド線維沈着による臓器障害機序

従来、アミロイドーシスにおける臓器障害は、沈着したアミロイドによる周囲組織・細胞の圧迫によると考えられてきたが^{2,12}、いまだ完全には解明されていない。

近年、さまざまなアミロイドにおいて、オリゴマー（重合核を含む低分子量で可溶性の凝集体）、protofibril（アミロイド線維形成のごく初期に形成される短い線維）、mature fibril（長く伸長したアミロイド線維）といった種々のアミロイド凝集体それぞれ自身が細胞毒性を有することが示されており^{13,14}、その詳細な細胞傷害機構を明らかにするための研究が多数行われている。

これらのアミロイド凝集体の中で、オリゴマーこそが細胞傷害性を有するアミロイド凝集体であるとする説が、 $A\beta$ 蛋白質を始めとするいくつかのアミロイド蛋白質の研究より提唱されている¹⁵。一方、mature fibrilもまた細胞傷害性を有することが明らかになっており¹⁶、細胞膜との相互作用の結果、直接細胞膜を破壊することや、細胞膜に存在する脂質ラフトの異常を引き起こすことが実験的に示されている。

β 2MGアミロイドに関しても、*in vitro*の実験系においてmature fibrilがさまざまなメカニズムで細胞傷害を引き起こすことが報告されている。最近筆者らは、ウサギ滑膜組織由来の培養細胞を用い、 β 2MGアミロイド線維がエンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれ、エンドソームやリソソーム膜を破壊し細胞質内に漏出することで、ネクローシスとアポトーシスの両方を引き起こすことを明らかにした¹⁷(図6)。この結果より筆者らは、膜損傷に伴うリソソーム酵素の細胞質内への漏出や、アミロイド線維とミトコンドリアなど細胞内小器官との相互作用により細胞傷害が引き起こされるという新規の細胞傷害機構を提案した。

滑膜細胞は、ヒアルロン酸の分泌や滑液中の老廃物の除去、滑液中の電解質濃度の制御など、関節周囲組織のホメオスタシスを保っている。 β 2MGアミロイド線維の沈着により滑膜細胞が傷害されることが、透析アミロイドーシスにおける骨・関節破壊の発症・進行に関与している可能性がある。

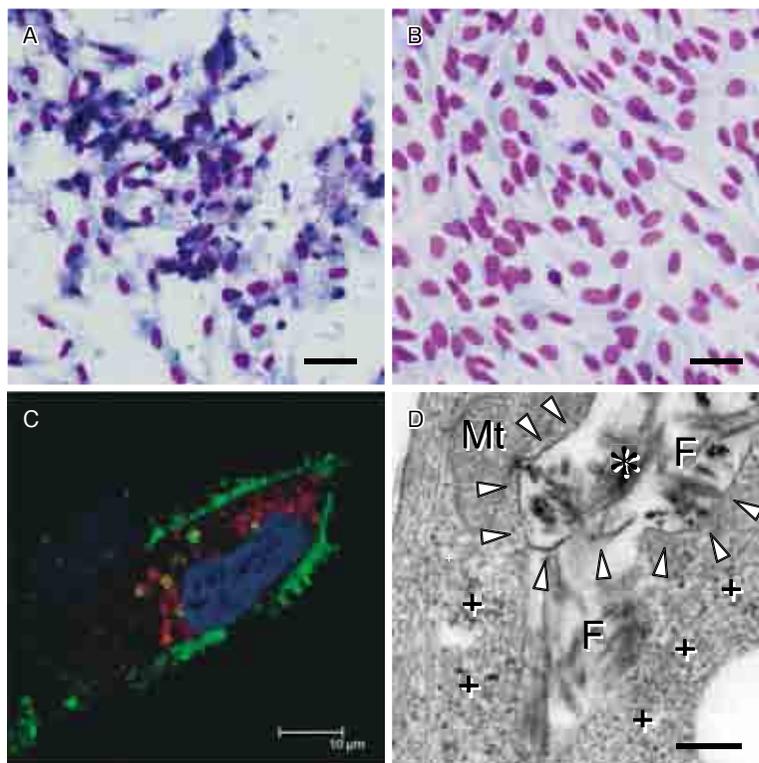


図6 β 2MG アミロイド線維の滑膜培養細胞に対する細胞傷害機序

A : β 2MG アミロイド線維はウサギ滑膜由来線維芽細胞に対し細胞傷害性を有する。 β 2MG アミロイド線維を含む培養液で培養すると、核濃縮や細胞質の膨化、空胞化などの壊死性変化とともに、アポトーシス小体と考えられる核の断片化を認めた。

B : 陰性コントロール。スケールバー 50 μ m。

C : β 2MG アミロイド線維は細胞内に取り込まれ、リソソームへ運ばれる。リソソーム (赤)、 β 2MG (緑)、核 (青) を蛍光染色し、共焦点レーザー顕微鏡で観察した。 β 2MG アミロイド (顆粒状の緑色蛍光) が細胞内に散在し、一部はリソソーム (赤色) と一致し黄色の蛍光を示す。スケールバー 10 μ m。

D : エンドサイトーシスにより取り込まれた β 2MG アミロイド線維は細胞質内へ漏出する。電子顕微鏡観察では、エンドソーム/リソソーム膜の断裂とアミロイド線維の細胞質内への漏出を認めた。漏出したアミロイド線維の一部はミトコンドリアに近接している。F: アミロイド線維, Mt: ミトコンドリア, *: アミロイド線維を含むエンドソーム/リソソーム, Δ : エンドソーム/リソソーム膜, +: アクチンフィラメント。スケールバー 200 nm。

(文献 17 より一部抜粋, 改変)

おわりに

本稿では、長期透析患者に発症する β 2MG アミロイドーシスにおける筆者らの知見を中心として、アミロイドーシスの発症機構を概説した。アミロイドーシスの病態生理にはいまだ不明な点が多く、今後のさらなる解明が待たれる。

文献

- Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 583-596.
- Kumar V, Abbas AK, et al. Amyloidosis. *In* : Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 9th ed (Kumar V, Abbas AK, et al. eds). Elsevier-Saunders, 2015, pp.256-262.

3. Naiki H, Gejyo F. Kinetic analysis of amyloid fibril formation. *Methods Enzymol* 1999 ; 309 : 305-318.
4. Naiki H, Nagai Y. Molecular pathogenesis of protein misfolding diseases : pathological molecular environments versus quality control systems against misfolded proteins. *J Biochem* 2009 ; 146 : 751-756.
5. Higuchi K, Kogishi K, et al. Fibrilization in mouse senile amyloidosis is fibril conformation-dependent. *Lab Invest* 1998 ; 78 : 1535-1542.
6. Stoppini M, Bellotti V. Systemic amyloidosis : lessons from $\beta 2$ -microglobulin. *J Biol Chem* 2015 ; 290 : 9951-9958.
7. Yamaguchi I, Hasegawa K, et al. Apolipoprotein E inhibits the depolymerization of $\beta 2$ -microglobulin-related amyloid fibrils at a neutral pH. *Biochemistry* 2001 ; 40 : 8499-8507.
8. Yamamoto S, Yamaguchi I, et al. Glycosaminoglycans enhance the trifluoroethanol-induced extension of $\beta 2$ -microglobulin-related amyloid fibrils at a neutral pH. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15 : 126-133.
9. Hasegawa K, Tsutsumi-Yasuhara S, et al. Growth of $\beta 2$ -microglobulin-related amyloid fibrils by non-esterified fatty acids at a neutral pH. *Biochem J* 2008 ; 416 : 307-315.
10. Ookoshi T, Hasegawa K, et al. Lysophospholipids induce the nucleation and extension of $\beta 2$ -microglobulin-related amyloid fibrils at a neutral pH. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ; 23 : 3247-3255.
11. Ozawa D, Nomura R, et al. Multifaceted anti-amyloidogenic and pro-amyloidogenic effects of C-reactive protein and serum amyloid P component *in vitro*. *Sci Rep* 2016 ; 6 : 29077.
12. Buxbaum JN, Linke RP. A molecular history of the amyloidoses. *J Mol Biol* 2012 ; 421 : 142-159.
13. Stefani M, Dobson CM. Protein aggregation and aggregate toxicity : New insights into protein folding, misfolding diseases and biological evolution. *J Mol Med (Berl)* 2003 ; 81 : 678-699.
14. Eisenberg D, Jucker M. The amyloid state of proteins in human diseases *Cell* 2012 ; 148 : 1188-1203.
15. Haass C, Selkoe DJ. Soluble protein oligomers in neurodegeneration : lessons from the Alzheimer's amyloid beta-peptide. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007 ; 8 : 101-112.
16. Tipping KW, van Oosten-Hawleet P, et al. Amyloid fibres : Inert end-stage aggregates or key players in disease? *Trends Biochem Sci* 2015 ; 40 : 719-727.
17. Okoshi T, Yamaguchi I, et al. Endocytosed $\beta 2$ -microglobulin amyloid fibrils induce necrosis and apoptosis of rabbit synovial fibroblasts by disrupting endosomal/lysosomal membranes : A novel mechanism on the cytotoxicity of amyloid fibrils. *PLoS One*, 2015 ; 10 : e0139330.
18. Naiki H, Higuchi K, et al. Fluorometric determination of amyloid fibrils *in vitro* using the fluorescent dye, thioflavin T1. *Anal Biochem*, 1989 ; 177 : 244-249.

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 Mitsuharu UEDA, Taro YAMASHITA and Yukio ANDO

◎アミロイドーシス診断の第一歩は、本症を疑うことである。アミロイドが沈着する臓器により心臓、神経、腎臓、消化管、骨・関節などにさまざまな症候が出現し、本症に特異的な所見に乏しい症例も少なくない。複数の臓器に他の疾患では説明困難な難治性の病態がある場合は、積極的に本症を疑い、生検を含めた精査を行うことが早期診断と適切な早期治療の実施に重要である。病理学的にアミロイド沈着が検出された場合は、アミロイド線維を形成している前駆蛋白質の種類を免疫組織化学染色や質量分析法で同定する必要がある。遺伝性のアミロイドーシスが疑われる場合は、原因分子の遺伝子解析も実施する。これらの情報からアミロイドーシスの病型診断を行うことが、適切な治療を実施するために必要不可欠である。本症の専門施設やアミロイドーシス診療センターで、病型診断のサポートを受けることができる。

はじめに

アミロイドーシスとは、通常は可溶性である蛋白質が、さまざまな原因によりアミロイドと呼ばれる線維状の物質に変性し、細胞外に沈着する疾患群である。現在までに32種類以上の蛋白質がアミロイド前駆蛋白質となり、さまざまなアミロイドーシスが生じることが明らかにされている¹⁻³。これらのアミロイドを形成する蛋白質の構造やアミノ酸配列に共通した傾向は確認されていないが、形成されるアミロイドは形態学的に類似した線維状の構造物であり、病理学的に組織の細胞外にコンゴレッド陽性の異常沈着物として同定される。本疾患群に対する治療法の進歩は著しく、早期に適切な治療介入を行うことが重要である^{2,3}。アミロイドーシスの診断基準（案）を表1に示す。本基準では、主要項目として、以下の3つを使用している。

- ①アミロイド沈着に起因すると考えられる臓器障害・臓器所見を認め、他の病態・疾患を除外できる。
- ②病理学的に組織の細胞外にアミロイド沈着を認める。
- ③アミロイドーシスを疑わせる画像所見もしくは検査所見を認める。

①と②を認めるもの、すなわちアミロイド沈着が確認され、それに起因すると考えられる症候を認めるものを「確実」とし、アミロイドに起因すると考えられる症候はあるが、病理学的にアミロイドが確認されていないものを「疑い」としている。また、病理学的にアミロイド沈着が確認されているが、関連する症候を認めないものは、「無症候性アミロイド沈着」としている。本症は各病型に分類され、病型により治療法が全く異なるため、本症の原因蛋白質を同定し病型を確定する必要が重要である。

アミロイドーシスを疑う

本症の診断の第一歩は、「アミロイドーシスを疑う」ことである。アミロイドが沈着する臓器によりさまざまな症候が出現し、本症に特異的な所見に乏しい症例も少なくないため、初診時に疑うことが困難でも、複数の臓器に症候があり他の疾患では説明困難な難治性の病態がある場合は、積極的に本症を疑い生検を含めた精査を行うことが、早期診断と適切な早期治療の実施に重要である。アミロイドーシス診断のためのフォローチャートを図1に示す。

表1 アミロイドーシス診断基準（案）

（厚生労働省 難治性疾患政策研究事業 アミロイドーシスに関する調査研究班）

(1) 主要項目
<p>①アミロイド沈着に起因すると考えられる臓器障害・臓器所見を認め（※注1）、他の病態・疾患を除外できる。</p> <p>②病理学的に組織の細胞外にアミロイド沈着を認める（※注2）。</p> <p>③アミロイドーシスを疑わせる画像所見もしくは検査所見を認める（※注3）。</p>
(2) 臨床診断の基準（※注4）
<p>確定：主要項目のうち①と②を認める。</p> <p>疑い：主要項目のうち①と③を認め、②を認めない、もしくは評価していない。</p> <p>無症候性アミロイド沈着：主要項目の②を認め、①を認めない。</p>
<p>（※注1） 臓器障害は、神経、心臓、腎臓、消化管、肝臓、靱帯・骨・関節、脳、甲状腺、舌、唾液腺、皮膚、眼などに生じる可能性がある。以下は、頻度の高い症候であり、全身性アミロイドーシスを鑑別として疑うべきものである。</p> <p>1. 心症候：心室拡張不全（進行期は収縮不全）、不整脈、2. 神経症候：小径線維主体の末梢神経障害（四肢末梢優位、温痛覚障害>触覚障害）、自律神経障害による起立性低血圧や排尿障害、3. 腎症候：ネフローゼ症候群、腎不全、4. 手根管症候群。</p> <p>限局性アミロイドーシスとして、消化管、気道、皮膚、尿路などに腫瘍性病変として生じる場合がある。</p> <p>（※注2） コンゴールレッド染色で赤橙色に染まり、偏光顕微鏡下で緑色～黄色の複屈折を示す。過マンガン酸処理による評価は信頼性に乏しいため実施しない。もしくは、電子顕微鏡で観察すると、幅7～15nmの細長い線維が錯綜して存在することでアミロイド沈着が確認できる。生検部位は症候のある臓器から行うことが良いが、低侵襲な他の臓器からの生検で代用が可能である。全身性アミロイドーシスの場合は、腹壁脂肪吸引や、消化管（胃や十二指腸）、皮膚、口唇などの生検が行われることが多い。これらの臓器でのアミロイドの検出率は100%ではないため、アミロイド沈着が検出されない異なる組織部位で生検を繰り返し実施することで、アミロイド沈着が検出される場合がある。</p> <p>（※注3）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・心アミロイドーシス（ALアミロイドーシス、遺伝性および野生型ATTRアミロイドーシスなど）を疑わせる画像所見：心エコーで心室の肥大および拡張不全、心造影MRIで遅延造影所見など。 ・ALアミロイドーシスを疑わせる所見：血中M蛋白、尿中Bence Jones蛋白、血清遊離軽鎖（FLC）。 ・AAアミロイドーシスを疑わせる所見：血清SAAの持続高値、慢性炎症性疾患に罹患。 ・遺伝性ATTRアミロイドーシスを疑わせる検査所見：トランスサイレチン（TTR）遺伝子変異、血清変異TTR、末梢神経障害を示唆する所見、アミロイドーシスの家族歴。 ・野生型ATTRアミロイドーシスを疑わせる所見：高齢、上記の心アミロイドーシスを疑わせる所見、手根管症候群。 ・透析関連アミロイドーシスを疑わせる所見：手根管症候群、ばね指、破壊性脊椎関節症、脊柱管狭窄症、骨のう胞など。 <p>（※注4） 予後や治療法がアミロイドーシスの病型により異なるため、免疫組織化学染色や質量分析法でアミロイド前駆蛋白質の種類およびアミロイドーシスの病型を速やかに同定する必要がある。遺伝性アミロイドーシスが疑われる場合は、アミロイド原因分子の遺伝子解析を行う。</p>

全身性アミロイドーシスの臓器障害は、神経、心臓、腎臓、消化管、肝臓、靱帯・骨・関節、脳、甲状腺、舌、唾液腺、皮膚、眼などに生じる可能性がある。以下は、頻度の高い症候であり、本症を鑑別として疑うべきものである。①心症候：心室拡張不全（進行期は収縮不全）、不整脈、②神経症候：小径線維主体の末梢神経障害（四肢末梢優位、温痛覚障害>触覚障害）、自律神経障害による起立性低血圧や排尿障害、③腎症候：ネフローゼ症候群、腎不全、④手根管症候群など。アミロイドーシスの主要な病型により、これらの症候に違いがあるため、本症の病型を推定する上で参考になる（表2）。

限局性アミロイドーシスとして、消化管、気道、皮膚、尿路などに腫瘍性病変として生じる場合がある^{4,5}。限局性アミロイドーシスの場合は、原則として異なる2つ以上の複数臓器からアミロイド沈着やそれに起因する症候が認められることはない。

アミロイドーシスを示唆する検査所見をチェックする

前述の症候からアミロイドーシスが疑われる場合は、本症に関連する検査を進めるべきである。心アミロイドーシス（ALアミロイドーシス、遺伝性および野生型ATTRアミロイドーシ

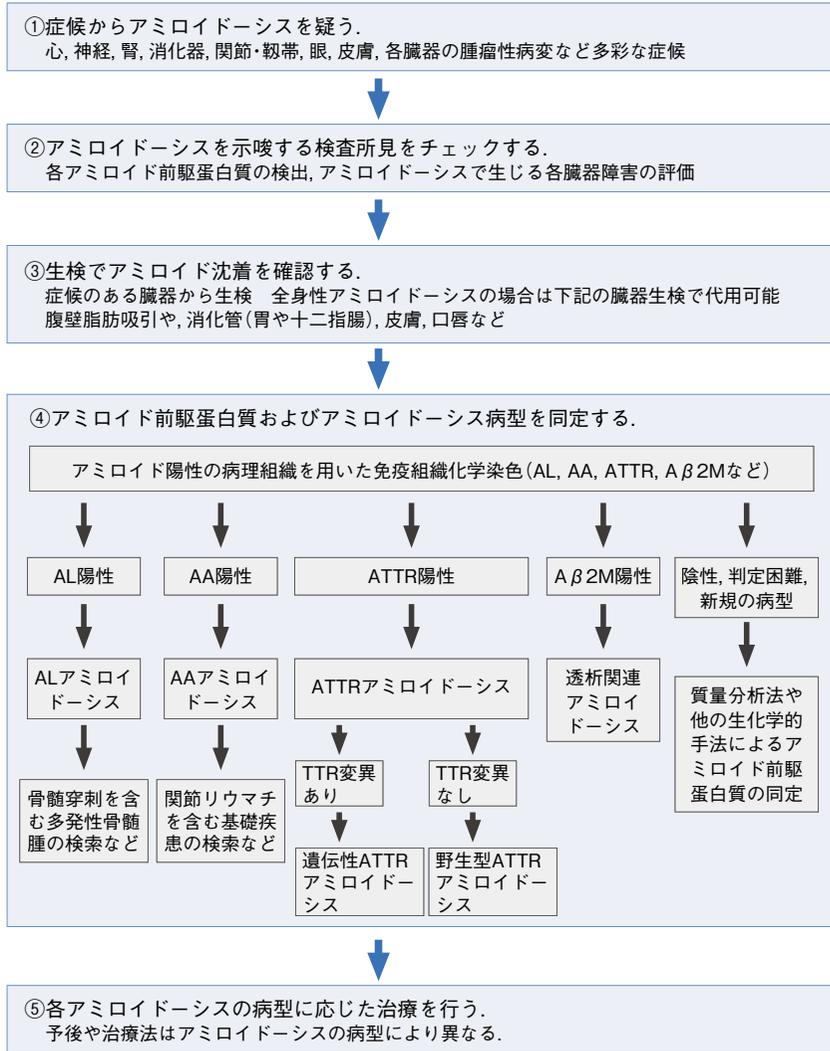


図1 アミロイドーシス診断のためのフローチャート

表2 アミロイドーシス病型別の主たる臨床症候

	AL アミロイドーシス	AA アミロイドーシス	遺伝性 ATTR アミロイドーシス	野生型 ATTR アミロイドーシス	透析関連アミロイドーシス
心症候	++	±	+	++	+
神経症候	+	-	++	±	±
自律神経症候	+	±	++	-	-
腎症候	++	++	+	-	NA
消化管症候	+	++	++	-	+
舌症候	+	±	±	±	±
肝症候	+	±	-	-	-
骨・関節症候	+	-	±	+	++
手根管症候群	+	-	+	++	++
甲状腺症候	+	+	+	±	-
眼症候	±	-	+	-	-

スなど)を疑わせる画像所見として、心エコーで心室の肥大および拡張不全、心造影MRIで遅延造影所見などを認める⁶。ピロリン酸心筋シンチグラフィは、ATTR アミロイドーシスの心病変の検出に有用と考えられているが、AL アミロイドーシスでは陰性となる場合が多いことに注意が必要である⁷。また、血中BNPやトロポニンTの上昇、各種の心伝導障害、不整脈などを認める。遺伝性ATTR アミロイドーシスでは、心臓交感神経の機能低下をMIBG心筋シンチグラフィで評価する⁸。腎アミロイドーシスに対しては、尿蛋白の検出が重要である。

各アミロイドーシスの病型で比較的特異的に認められ、病型診断に有用な検査所見の概略を以下に示す。詳細に関しては、各病型別の項目を参考にしていきたい。AL アミロイドーシスを疑わせる所見としては、アミロイド前駆蛋白質となるモノクローナルに産生された免疫グロブリンの検出(血中M蛋白、尿中Bence Jones蛋白、血清遊離軽鎖)が重要である⁹。AA アミロイドーシスを疑わせる所見として、血清アミロイドA(SAA)の持続高値や、関節リウマチや難治性感染症など慢性炎症の原因となる疾患に関連する項目を精査する。遺伝性ATTR アミロイドーシスは、トランスサイレチン(TTR)遺伝子変異、血清変異TTR、末梢神経障害を示唆する神経伝導検査や自律神経障害に対する検査が必要となる¹⁰。野生型ATTR アミロイドーシスは、上記の心アミロイドーシスに関連する検査に加えて、神経伝導検査等で両側の手根管症候群を疑わせる所見が参考になる¹¹。透析関連アミロイドーシスは、手根管症候群、ばね指、破壊性脊椎関節症、脊柱管狭窄症、骨嚢胞などに関する検査が重要である。

生検でアミロイド沈着を確認する

アミロイド沈着は、コンゴレッド染色で赤橙色に染まり、偏光顕微鏡下で緑色～黄色の複屈折を示す。過マンガン酸処理による評価は信頼性に乏しいため推奨しない。もしくは、電子顕微鏡で観察すると、幅7～15nmの細長い線維が錯綜して存在することでアミロイド沈着が確認できる。

生検部位は症候のある臓器(心臓、神経、腎臓など)のアミロイド検出率が高いと考えられるが、より低侵襲な他の臓器からの生検で代用が可能である。全身性アミロイドーシスの場合は、腹壁脂肪吸引や、消化管(胃や十二指腸)、口唇などの生検が行われることが多い。これらの臓器でのアミロイドの検出率は80%前後と考えられている¹²。単回の生検でアミロイド沈着が検出されない場合でもアミロイドーシスは否定できないことに留意する必要がある。1カ所からの生検でアミロイド沈着が検出されない場合は、異なる複数の組織部位で生検を繰り返すことや、より多くの腹壁脂肪検体を得るために外科的に摘出した生検検体を用いることでアミロイド沈着が検出される場合がある。アミロイド沈着が検出されない症例でも、症候や家族歴から遺伝性アミロイドーシスが強く疑われる場合は、原因分子の遺伝子検査を優先して実施する場合もある¹³。

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

アミロイドーシスの病型を確定するためには、まずアミロイド前駆蛋白質の種類を同定する必要がある。過マンガン酸カリウム処理によるアミロイドーシスの病型診断は誤判定の原因となるため推奨されない。前駆蛋白質を同定する手法として、各アミロイド蛋白質に対する抗体を用いた免疫組織化学染色をまず実施する¹⁴⁻¹⁶。しかし、抗体との反応性が不良である場合や、疑陽性との判別が困難な場合も少なくない。また、特定の蛋白質に反応する抗体を準備する必要があるため、これまでに報告されていないアミロイド蛋白質の解析は困難である。免疫組織化学染色で、アミロイド蛋白質の同定が困難な場合は、他の生化学的手法を用いて解析する^{17,18}。アミロイド線維が純水中で比較的可溶性である性質を利用した「水抽出法」などが従来

は用いられてきたが、近年、ホルマリン固定パラフィンブロック切片から、質量分析法により原因蛋白質を同定する方法が開発され¹⁹、アミロイド蛋白質の同定方法として使用される頻度が増している。以下にこれらの解析手法を概説するが、熟練した特殊な技術が必要であり、判定が困難な場合も少なくないため、アミロイドーシスの前駆蛋白質および病型診断は、本項の文末に記載したアミロイドーシス専門施設に依頼することを推奨する。

1. 免疫組織化学染色

アミロイドーシスの診断時には、生検組織でコンゴレッド染色などによりアミロイド沈着が同定された後に、アミロイド線維を構成している蛋白質を同定し、臨床情報や遺伝子解析などの結果と合わせてアミロイドーシスの病型を判定することが必要である。臨床症候や基礎疾患などからアミロイド蛋白質や病型が予測される場合は、想定されるアミロイド蛋白質に対する抗体を用いて免疫組織化学染色を行い、組織に沈着したアミロイドが抗体と反応するか検証する。特に、全身性アミロイドーシスの場合は、免疫グロブリンL鎖、アミロイドA、トランスサイレチン、 β 2ミクログロブリンの4種の蛋白質がアミロイド蛋白質の頻度として高いため、これらに対する抗体を用いた免疫染色をスクリーニングとして実施する。免疫グロブリンL鎖には λ 型と κ 型があるため、それぞれに対する抗体を用いて検証する必要がある。いずれのアミロイド前駆蛋白質に対する免疫組織化学染色を行う場合も、すでにアミロイド蛋白質が同定された検体を陽性コントロールとして用いることが重要である¹⁴。また、アミロイド蛋白質加えて、血清アミロイドPコンポーネント(SAP)やアポリポ蛋白質E(Apo E)などは、アミロイドに共存する蛋白質として知られており、直接的なアミロイド原因蛋白質ではない点にも注意が必要である。

免疫グロブリンL鎖は、可変領域の配列が多様であることに加えて、アミロイド線維化することで蛋白質の立体構造に変化が生じるため、市販の抗L鎖抗体がアミロイド線維化した免疫グロブリンL鎖と反応しない場合が少なくない。市販の抗体を用いた検討に加えて、独自に開発した抗L鎖抗体を用いてALアミロイドーシスに対する免疫組織化学染色の精度を向上させる検討が行われている²⁰。また、ホルマリン固定パラフィンブロック切片を用いて免疫組織化学染色を行うときに、ギ酸処理(脱パラフィン後に100%ギ酸液に1分程度インキュベーション)することで染色性が向上する場合がある。他の抗原賦活法によってアミロイド蛋白質の染色性が向上することは稀である。血液中からM蛋白や遊離軽鎖が検出され、 λ 型か κ 型か判明している場合は組織に沈着したアミロイド蛋白質との比較が可能である。

2. アミロイド線維の抽出およびアミロイド蛋白質の解析

アミロイドが沈着した組織検体からアミロイド線維を抽出する場合はPrasの水抽出法が用いられてきた²¹。抽出方法の詳細は、TennentやKaplanらの総説で解説されている^{17,18}。Prasらの原法を用いる場合は、1g以上の未固定凍結組織が必要である場合が多い。数mg程度の少量の検体を用いたアミロイド蛋白質の解析手法も検討されている。これらの手法を用いて抽出されたアミロイドを含む分画から、6Mグアニジン溶液や8M尿素を加えたSDS-PAGEのサンプルバッファーなどの変性剤、可溶化剤を用いてアミロイド線維化した蛋白質を溶出し、液体クロマトグラフィや電気泳動法で分離した後に、N末端アミノ酸シーケンス法などを用いて、アミロイド蛋白質の同定を行う。

3. ホルマリン固定パラフィンブロック組織切片からの質量分析法

通常の病理検体であるホルマリン固定パラフィンブロックを用いて、レーザーマイクロダイ

セクション (LMD) によりアミロイド沈着部位のみを分取し、質量分析法でアミロイド前駆蛋白質を同定する方法が、本症の病型診断に近年用いられている¹⁹。

具体的な方法として、ホルマリン固定されたパラフィンブロックを LMD 用のメンブレンスライドを用いて組織切片を作成する。このスライドをコンゴレッド染色しアミロイド沈着部位のみを LMD で切り出し分取する。一定量のアミロイド沈着部位を分取した後に、界面活性剤などを用い、さらにソニケーションやボイルを加えることで、アミロイド蛋白質を可溶化させる。この溶液にトリプシンを加えて、アミロイド蛋白質をペプチド化し、高感度な液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析装置 (LC-MS/MS) でショットガン分析を行う。結果をデータベースと照合することで、アミロイド蛋白質を含めた分子がリストアップされる。本方法は、アミロイド沈着部位を LMD で分取しているが、Pras の水抽出法のように生化学的にアミロイド線維の精製は行っていないため、アミロイドを構成する主たる蛋白質以外にも、SAP や Apo E などの共存蛋白質も検出される点に注意する必要がある。本方法によるアミロイド蛋白質の同定は、使用するデータベース上に含まれていれば、新規のアミロイド前駆蛋白質の同定にも対応できる。本方法で得られたアミロイド前駆蛋白質に対する抗体を用いた免疫組織化学染色も合わせて行い質量分析の結果と一致するか、臨床情報と想定されるアミロイド蛋白質に矛盾がないか再確認することなどが重要である。

● おわりに

アミロイドーシスの診断には、アミロイド前駆蛋白質の同定が必要不可欠である。近年はアミロイドーシスに対する治療が発展し、病初期であれば効果的な治療方法を選択できるため、迅速なアミロイド蛋白質の同定と診断を行う重要性は増している。アミロイド蛋白質の同定には、熟練した技術や知識が必要な場合が多いため、自施設での同定および判定が困難な場合は、アミロイドーシス専門施設に解析依頼をすることが迅速かつ適切な診断や治療選択などに重要と考える。現在は、熊本大学と信州大学のアミロイドーシスセンターが無料で解析依頼を受け付けている。

● 参考 Web

熊本大学アミロイドーシス診療センター

<http://www2.kuh.kumamoto-u.ac.jp/amyloidunit/>

信州大学アミロイドーシス診断支援サービス

<http://www.shinshu-u.ac.jp/faculty/medicine/chair/i-3nai/amyloidosis.html>

アミロイドーシスに関する調査研究班

<http://amyloid1.umin.ne.jp/memberlist2015%20.html>

● 文献

1. Sipe JD, Benson MD, et al. Nomenclature 2014 : Amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosis. *Amyloid* 2014 ; 21 : 221-224.
2. Wechalekar AD, Gillmore JD, et al. Systemic amyloidosis. *Lancet* 2016 ; 387 : 2641-2654.
3. Merlini G, Seldin DC, et al. Amyloidosis : pathogenesis and new therapeutic options. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 1924-1933.
4. Paccalin M, Hachulla E, et al. Localized amyloidosis : a survey of 35 French cases. *Amyloid* 2005 ; 12 : 239-245.
5. Biewend M, Menke D, et al. The spectrum of localized amyloidosis : a case series of 20 patients and review of the literature. *Amyloid* 2006 ; 13 : 135-142.
6. Falk RH, Alexander KM, et al. AL (Light-chain) cardiac amyloidosis : a review of diagnosis and therapy. *J Am Coll Cardiol* 2016 ; 68 : 1323-1341.

7. Bokhari S, Castaño A, et al. (99m) Tc-pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidoses. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013 ; 6 : 195-201.
8. Ando Y, Obayashi K, et al. Radiolabelled meta-iodobenzylguanidine in assessment of autonomic dysfunction. *Lancet* 1994 ; 343 : 984-985.
9. Mahmood S, Palladini G, et al. Update on treatment of light chain amyloidosis. *Haematologica* 2014 ; 99 : 209-221.
10. Hawkins PN, Ando Y, et al. Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis. *Ann Med* 2015 ; 47 : 625-638.
11. Grogan M, Scott CG, et al. Natural history of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis and risk stratification using a novel staging system. *J Am Coll Cardiol* 2016 ; 68 : 1014-1020.
12. Röcken C, Sletten K. Amyloid in surgical pathology. *Virchows Arch* 2003 ; 443 : 3-16.
13. Planté-Bordeneuve V, Ferreira A, et al. Diagnostic pitfalls in sporadic transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP). *Neurology* 2007 ; 69 : 693-698.
14. Linke RP. On typing amyloidosis using immunohistochemistry. Detailed illustrations, review and a note on mass spectrometry. *Prog Histochem Cytochem* 2012 ; 47 : 61-132.
15. Hoshii Y, Setoguchi M, 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.
16. Freudenthaler S, Hegenbart U, et al. Amyloid in biopsies of the gastrointestinal tract : a retrospective observational study on 542 patients. *Virchows Arch* 2016 ; 468 : 569-577.
17. Tennent GA. Isolation and characterization of amyloid fibrils from tissue. *Methods Enzymol* 1999 ; 309 : 26-47.
18. Kaplan B, Hrnčić R, et al. Microextraction and purification techniques applicable to chemical characterization of amyloid proteins in minute amounts of tissue. *Methods Enzymol* 1999 ; 309 : 67-81.
19. Vrana JA, Gamez JD, et al. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood* 2009 ; 114 : 4957-4959.
20. Hoshii Y, Nanbara H, et al. Immunohistochemical examination of A κ amyloidosis with antibody against adjacent portion of the carboxy terminus of immunoglobulin kappa light chain. *Med Mol Morphol* 2012 ; 45 : 124-128.
21. Pras M, Schubert M, et al. The characterization of soluble amyloid prepared in water. *J Clin Invest* 1968 ; 47 : 924-933.

4

アミロイドーシスの最新治療

関島良樹 Yoshiki SEKIJIMA

◎全身性アミロイドーシスに対しては、病型ごとに病態に応じた治療法の開発が飛躍的に進んでいる。遺伝性 ATTR アミロイドーシスに対する肝移植と TTR 四量体安定化剤、AL アミロイドーシスに対する異常形質細胞を標的とした化学療法、関節リウマチを基礎疾患とする AA アミロイドーシスに対する生物学的製剤の有用性はすでに確立し、臨床応用に至っている。さらに現在、ATTR アミロイドーシスに対する遺伝子治療、AL および AA アミロイドーシスに対する抗体治療、AA アミロイド線維と組織のグリコサミノグリカンとの結合阻害薬の第Ⅲ相臨床試験も進行中である。今後アミロイドーシスは、アミロイド生成過程のさまざまなステップに対する集学的治療による根治可能な疾患となると考えられ、早期の正確な病型診断がますます重要となる。

はじめに

アミロイドーシスの発症には、アミロイド前駆蛋白の産生、変性（ミスフォールディング）、凝集、線維形成、組織への沈着といった共通のプロセス（図1）に加えて、各病型固有の詳細な発症機序が近年明らかになっている。特に、ATTR、AL、AA アミロイドーシスに代表される全身性アミロイドーシスにおいては、アミロイド形成の各ステップを標的とした疾患修飾療法の開発が進んでおり、次々と臨床応用されている（図1）。本稿では、代表的な全身性アミロイドーシスの病態に基づいた最新治療法について、現在開発中の治療も含め概説する。

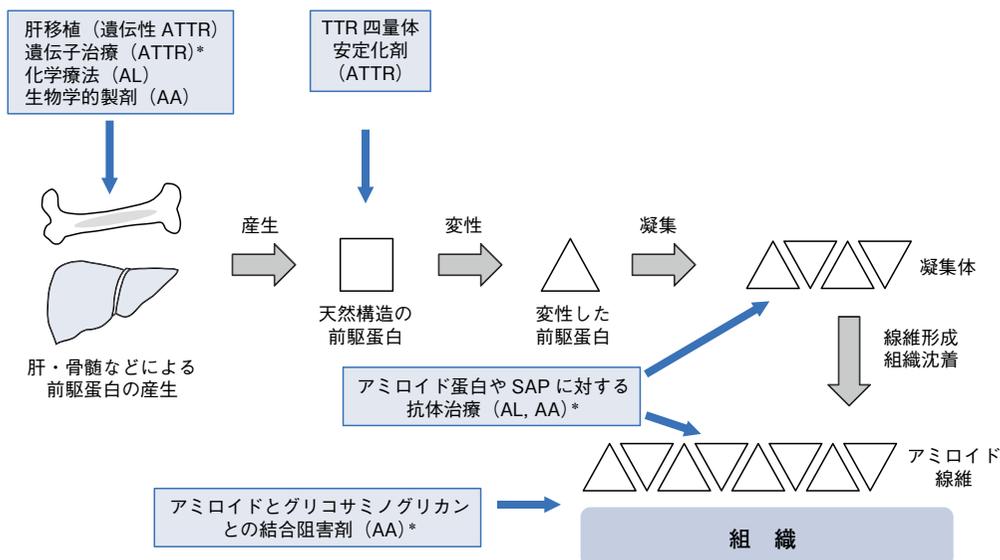


図1 アミロイドーシス発症の共通のステップと各ステップに対する疾患修飾療法

*現在臨床試験が進行中であり、現段階で臨床的な有効性が証明されていない治療。SAP: serum amyloid P component

ATTR アミロイドーシス

ATTR アミロイドーシスは、主に血中および髄液中に存在するトランスサイレチン (TTR) を前駆蛋白とするアミロイドーシスである。ATTR アミロイドーシスには、*TTR* 遺伝子変異に起因する遺伝性 ATTR アミロイドーシスと野生型 ATTR アミロイドーシスの二つの病型が存在する。

1. 遺伝性 ATTR アミロイドーシス

遺伝性 ATTR アミロイドーシスの主な罹患臓器は末梢神経、自律神経、心臓、消化管、眼、中枢神経であり、遺伝子変異のタイプによりこれらの臓器がさまざまな割合で障害される。遺伝性 ATTR アミロイドーシスに対しては、肝移植と TTR 四量体安定化剤の臨床的な有用性がすでに証明されている。肝移植は、TTR の主たる産生臓器である肝臓の変異 *TTR* 遺伝子を野生型 *TTR* 遺伝子に置換する外科的な治療であり、移植により血中の変異 TTR 蛋白は速やかに消失する^{1,2}。一方、TTR 四量体安定化剤は、アミロイド前駆蛋白の天然構造の安定化という新しいストラテジーによるアミロイドーシスの治療である。TTR のアミロイド形成には天然構造である四量体から単量体への解離が必要であり³、病原性を有する変異 TTR の四量体構造は野生型に比べ不安定である⁴。このため、TTR 四量体のサイロキシン結合部位に結合する低分子化合物を用いた四量体の安定化による治療が研究され、これまでに diflunisal⁵ と tafamidis⁶ の 2 剤の臨床的な有効性が確認されている。このうち、tafamidis は日本、欧州、アルゼンチン、メキシコ、イスラエルなど 30 カ国以上で遺伝性 ATTR アミロイドーシス治療薬として認可されている。

遺伝性 ATTR アミロイドーシスに対する新規治療としては、small interfering RNA (siRNA)⁷ や antisense oligonucleotide (ASO)⁸ を用いた遺伝子治療の開発が進んでいる。siRNA、ASO とともに *TTR* mRNA を標的とした gene silencing により、TTR 蛋白の産生を抑制する。基本的には、肝移植と同様にアミロイド前駆蛋白の産生抑制がその作用機序であるが、現在開発されている siRNA や ASO による遺伝子治療は、*TTR* mRNA の 3' 非翻訳領域を標的としており、変異 TTR のみならず野生型 TTR の産生も抑制する点が肝移植とは異なる。遺伝子治療薬の中で開発が最も進んでいるのが Alnylam 社の siRNA 製剤である ALN-TTR02 (patisiran) である。Patisiran は、健常人を対象とした第 I 相臨床試験で 0.15~0.3 mg/kg の単回点滴静注により血清中の TTR 濃度を 1 カ月間にわたって約 80% 低下させることが示された⁷。また、第 II 相オープンラベル試験で、遺伝性 ATTR アミロイドーシス患者の血中 TTR 濃度も安全に低下させることが確認された⁹。これらの結果を受け、現在 patisiran の遺伝性 ATTR アミロイドーシス患者を対象とした国際的なランダム化比較試験 (APOLLO 第 III 相試験) が実施されており、日本からも 3 施設が参加している。本試験では治験薬 (patisiran 0.3 mg/kg またはプラセボ) が 3 週間ごとに 18 カ月間点滴静注され、主要評価項目は末梢神経障害の指標である modified Neuropathy Impairment Score + 7 (mNIS+7) に設定されている。APOLLO 第 III 相試験は 2017 年に終了見込みであり、遺伝性 ATTR アミロイドーシスに対する遺伝子治療の有効性が証明されることが期待されている。

上述した、肝移植、TTR 四量体安定化剤、遺伝子治療はいずれも肝臓で産生され血液中に分泌される TTR を標的としている。よって、末梢神経、自律神経、心、消化管症状などに対する効果が期待できる。しかし、TTR は網膜色素上皮細胞や脈絡叢からも産生されることから、今後眼や中枢神経の ATTR アミロイドーシスが大きな問題となると予想される。実際、緑内障や硝子体混濁などの眼アミロイドーシスによる視力の低下は肝移植後患者の大きな生活上の問題となっている¹⁰。また最近、肝移植後長期間生存している患者において ATTR 型脳アミロイド

アンギオパチー（cerebral amyloid angiopathy：CAA）が多発していることが明らかになった^{11,12}。今後遺伝性 ATTR アミロイドーシスの主症状は CAA に移行すると考えられることから¹³、中枢移行性の高い TTR 四量体安定化剤や遺伝子治療薬の髄注などの新規治療法開発が急務である。眼アミロイドーシスに対しては、点眼薬や眼内注射薬の開発が期待される。

2. 野生型 ATTR アミロイドーシス

野生型 ATTR アミロイドーシスの主な障害臓器は心臓であるが、最近多くの症例で心症状の出現前に手根管症候群を呈していることが明らかになっている¹⁴。また、脊柱管狭窄症など他の整形外科的な疾患との関連も報告され^{15,16}、本症の疾患概念は広がりを見せている。

野生型 ATTR アミロイドーシスに対する有効な疾患修飾療法は現在存在しない。しかし、遺伝性 ATTR アミロイドーシスで有効性が証明されている TTR 四量体安定化剤は野生型 TTR 四量体構造も安定化し、*in vitro* で野生型 TTR のアミロイド線維形成も阻害することから、本症に対する有効性も期待されている。現在、tafamidis の本症に対する国際的な第Ⅲ相のランダム化比較試験が進行中である。また、上述した siRNA および ASO による遺伝子治療は、肝臓での野生型 TTR の産生も抑制することから、野生型 ATTR アミロイドーシスに対する効果も期待される。

現在本症は、心不全が顕在化した進行期に診断される症例がほとんどである。今後有効な疾患修飾療法が開発されたとしても、進行期の症例への効果は限定的であると予想され、手根管症候群などより早期の症状の患者を的確に診断することが重要であると考えられる。

AL アミロイドーシス

AL アミロイドーシスは免疫グロブリン軽鎖を前駆蛋白とするアミロイドーシスであり、全身性アミロイドーシスの中で最も頻度の高い病型である。全身性 AL アミロイドーシスでは、骨髄で産生された単クローン性の前駆蛋白が腎、心、消化管、末梢神経、肝、結合組織などの全身臓器に沈着し、無治療では発症から1～2年で心不全を主体とする多臓器不全を呈し死に至る。

本症に対する疾患修飾療法の中心は、前駆蛋白である免疫グロブリン軽鎖を産生する骨髄中の異常形質細胞を標的とした全身化学療法である。現在の標準的な first line の治療は、自己末梢血幹細胞移植併用大量 melphalan 療法、melphalan-dexamethasone 療法、またはプロテオソーム阻害剤である bortezomib を中心とした治療レジメンであり^{17,18}、いずれも血液学的寛解率は50%以上、完全寛解率は30%前後である。この他に lenalidomide や pomalidomide も比較的優れた治療成績が報告されており、first line の治療が奏効しなかった際に使用可能である。さらに、経口のプロテアソーム阻害薬である ixazomib¹⁹は、2015年に多発性骨髄腫に対する適応で米国で承認され、現在、再発・難治性の全身性 AL アミロイドーシスに対する第Ⅲ相の臨床試験が進行中である。また、リンパ腫の治療薬としてすでに認可されている bendamustine の AL アミロイドーシスに対する臨床試験も実施されている。

化学療法以外の疾患修飾療法として注目されるのが抗体治療である。Prothena社は、天然構造の免疫グロブリン軽鎖は認識せず、ミスフォールドした可溶性および非可溶性の軽鎖のみを認識するヒト化モノクローナル抗体である 2A4 (NEOD001) を開発し、現在 AL アミロイドーシスに対する臨床試験が進行中である。マウスモデルの実験で、NEOD001 は phagocytosis を介して AL アミロイドのクリアランスを促進することが示されており²⁰、第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験²¹で本剤の AL アミロイドーシス患者に対する安全性証明された。また、この第Ⅱ相試験において、標準的な化学療法で臓器障害の回復が不十分な症例に NEOD001 を追加投与したところ腎

機能障害、心機能障害などが改善したことが報告されている^{21,22}。以上の知見から、現在 NEOD001 の国際的な第Ⅲ相のランダム化比較試験（VITAL Amyloidosis Study）が実施されている。本試験は、新規に診断された心病変を有する AL アミロイドーシス患者を対象に、プロテオソーム阻害剤を含む標準的な化学療法＋治験薬（NEOD001 または偽薬）を投与するデザインで、主要評価項目は死亡または心疾患による入院までの期間である。NEOD001 の投与量は 24 mg/kg で、治験薬は 28 日ごとに点滴静注される。さらに、serum amyloid P component (SAP) をターゲットにした抗体治療の臨床試験も進行中である（後述）。

● AA アミロイドーシス

AA アミロイドーシスは、炎症に伴って産生が亢進する急性期蛋白の一つである血清アミロイド A (serum amyloid A : SAA) を前駆蛋白とするアミロイドーシスである。本症では、SAA の N 末断片である AA 蛋白が腎、消化管、心臓などの全身組織に沈着し、蛋白尿、腎機能障害、下痢、吸収障害、心不全などの症状を引き起こす。

AA アミロイドーシスに対する疾患修飾療法は、慢性炎症を引き起こし血清中 SAA 高値の原因となっている基礎疾患に依存する。1950 年以前は結核、ハンセン病、真菌症、化膿性疾患などの慢性感染症が AA アミロイドーシスの原因疾患の多数を占めていた。しかし、抗菌薬の進歩によりこれらの疾患による AA アミロイドーシスは激減し、近年では関節リウマチ (RA) や血清反応陰性脊椎関節炎などの自己免疫性疾患が AA アミロイドーシスの基礎疾患のほとんどを占めている。

AA アミロイドーシスにおいても、アミロイド前駆蛋白の産生抑制は有効な治療戦略であり、患者の生命予後と血清 SAA 値が密接に相関していることが示されている²³。すなわち、原因となる慢性炎症性疾患の活動性を良好にコントロールすることが AA アミロイドーシスの発症予防および治療につながる。実際、近年の抗リウマチ薬や生物学的製剤の進歩により、RA 関連疾患の治療コントロールが劇的に改善し AA アミロイドーシスの発症が減少している。また、TNF α 阻害薬²⁴や tocilizumab²⁵などの生物学的製剤は、すでに発症した AA アミロイドーシスに対しても有効であり、組織に沈着したアミロイド量の減少や腎機能の改善効果が報告されている。

SAA の産生抑制以外の AA アミロイドーシスの治療戦略としては、アミロイドと組織成分との結合を阻害する薬剤が注目されている。Eprodisate は、ヘパラン硫酸類似の構造を有する陰イオン性の低分子化合物で、アミロイドとグリコサミノグリカンの結合を阻害し、AA アミロイドーシスのモデルマウスにおいてアミロイド沈着を抑制することが示されている²⁶。また、腎機能障害を有する AA アミロイドーシス患者を対象としたランダム化比較試験で、eprodisate はプラセボに比べ腎機能悪化または死亡のリスクを 42% 減少させたことが報告された²⁷。これらの結果を受け、現在本剤の有効性を確認する国際的な第Ⅲ相臨床試験が進行中である。

さらに、serum amyloid P component (SAP) をターゲットとした抗体治療の開発も行われている。SAP は血液中に存在する非線維性の糖蛋白質で、すべてタイプのアミロイド線維に結合し、アミロイド線維の分解を阻害することが知られている。University College London のグループは、血液中の SAP に結合して肝臓での分解を促進させる低分子化合物である (R)-1-[6-[(R)-2-carboxy-pyrrolidin-1-yl]-6-oxo-hexanoyl] pyrrolidine-2-carboxylic acid (CPHPC) と抗 SAP 抗体を用いた治療により、組織に沈着したアミロイドが除去されることを AA アミロイドーシスのモデルマウスで示した²⁸。この知見を基に、CPHPC と抗 SAP 抗体を用いた全身性アミロイドーシス患者に対する第Ⅰ相のオープンラベル試験が英国で実施された²⁹。本試験の対象は、AA、AL、AFib、および AApoI アミロイドーシス患者で、CPHPC 20 mg/hour

を3日間持続静注後に抗SAP抗体5 mg~650 mgが点滴静注された。抗SAP抗体投与後もCPHPC 60 mgの皮下注射を1日3回、4~16日間実施されている。本治療で重篤な有害事象はなく、抗体投与42日後の評価で高用量の抗体の投与を受けた症例において肝臓や腎臓のアミロイド沈着量の減少（SAPシンチグラフィーで評価）が認められており²⁹、今後の臨床試験の進捗が期待される。

おわりに

従来のアミロイドーシスに対する疾患修飾療法の開発は、アミロイド前駆蛋白の産生抑制を中心に行われ、大きな臨床的成果をもたらした。さらに近年、アミロイド前駆蛋白の安定化の臨床的な有効性も証明されている。今後は、抗体治療などすでに形成・沈着したアミロイドに対する治療介入も可能になると予想される。アミロイドーシスは近い将来、アミロイド生成過程のさまざまなステップに対する集学的治療による根治可能な疾患となると考えられ、早期の正確な病型診断が一層重要となる。

文献

1. Holmgren G, Steen L, et al. Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met30). *Clin Genet* 1991 ; 40 : 242-246.
2. Holmgren G, Ericzon BG, et al. Clinical improvement and amyloid regression after liver-transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis. *Lancet* 1993 ; 341 : 1113-1116.
3. Lai ZH, Colon W, et al. The acid-mediated denaturation pathway of transthyretin yields a conformational intermediate that can self-assemble into amyloid. *Biochemistry (Mosc)* 1996 ; 35 : 6470-6482.
4. Sekijima Y, Wiseman RL, et al. The biological and chemical basis for tissue-selective amyloid disease. *Cell* 2005 ; 121 : 73-85.
5. Berk JL, Suhr OB, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy : a randomized clinical trial. *JAMA* 2013 ; 310 : 2658-2667.
6. Coelho T, Maia LF, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy : a randomized, controlled trial. *Neurology* 2012 ; 79 : 785-792.
7. Coelho T, Adams D, et al. Safety and efficacy of RNAi therapy for transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 819-829.
8. Ackermann EJ, Guo S, et al. Clinical development of an antisense therapy for the treatment of transthyretin-associated polyneuropathy. *Amyloid* 2012 ; 19 Suppl 1 : 43-44.
9. Suhr OB, Coelho T, et al. Efficacy and safety of patisiran for familial amyloidotic polyneuropathy : a phase II multi-dose study. *Orphanet J Rare Dis* 2015 ; 10 : 109.
10. Hara R, Kawaji T, et al. Impact of liver transplantation on transthyretin-related ocular amyloidosis in Japanese patients. *Arch Ophthalmol* 2010 ; 128 : 206-210.
11. Maia LF, Magalhaes R, et al. CNS involvement in V30M transthyretin amyloidosis : clinical, neuropathological and biochemical findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015 ; 86 : 159-167.
12. Sekijima Y, Yazaki M, et al. Cerebral amyloid angiopathy in posttransplant patients with hereditary ATTR amyloidosis. *Neurology* 2016 ; 87 : 773-781.
13. Sekijima Y. Transthyretin-type cerebral amyloid angiopathy : a serious complication in post-transplant patients with familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015 ; 86 : 124.
14. Nakagawa M, Sekijima Y, et al. Carpal tunnel syndrome : a common initial symptom of systemic wild-type ATTR (ATTRwt) amyloidosis. *Amyloid* 2016 ; 23 : 58-63.
15. Sueyoshi T, Ueda M, et al. Wild-type transthyretin-derived amyloidosis in various ligaments and tendons. *Hum Pathol* 2011 ; 42 : 1259-1264.
16. Yanagisawa A, Ueda M, et al. Amyloid deposits derived from transthyretin in the ligamentum flavum as related to lumbar spinal canal stenosis. *Mod Pathol* 2015 ; 28 : 201-207.
17. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis : 2016 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol* 2016 ; 91 : 947-956.
18. Palladini G, Merlini G. What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis? *Blood* 2016 ; 128 : 159-168.

19. Shirley M. Ixazomib : First Global Approval. *Drugs* 2016 ; 76 : 405-411.
20. Renz M, Torres R, et al. 2A4 binds soluble and insoluble light chain aggregates from AL amyloidosis patients and promotes clearance of amyloid deposits by phagocytosis dagger. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis* 2016 : 1-10.
21. Gertz MA, Landau H, et al. First-in-Human Phase I / II Study of NEOD001 in patients with light chain amyloidosis and persistent organ dysfunction. *J Clin Oncol* 2016 ; 34 : 1097-1103.
22. Gertz MA, Landau HJ, et al. Organ response in patients with AL amyloidosis treated with NEOD001, an amyloid-directed monoclonal antibody. *Am J Hematol* 2016.
23. Lachmann HJ, Goodman HJ, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 2361-2371.
24. Fernandez-Nebro A, Olive A, et al. Long-term TNF-alpha blockade in patients with amyloid A amyloidosis complicating rheumatic diseases. *Am J Med* 2010 ; 123 : 454-461.
25. Okuda Y, Ohnishi M, et al. Comparison of the clinical utility of tocilizumab and anti-TNF therapy in AA amyloidosis complicating rheumatic diseases. *Modern rheumatology/the Japan Rheumatism Association* 2014 ; 24 : 137-143.
26. Kisilevsky R, Lemieux LJ, et al. Arresting amyloidosis *in vivo* using small-molecule anionic sulphonates or sulphates : implications for Alzheimer's disease. *Nat Med* 1995 ; 1 : 143-148.
27. Dember LM, Hawkins PN, et al. Eprodisate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 2349-2360.
28. Bodin K, Ellmerich S, et al. Antibodies to human serum amyloid P component eliminate visceral amyloid deposits. *Nature* 2010 ; 468 : 93-97.
29. Richards DB, Cookson LM, et al. Therapeutic Clearance of Amyloid by Antibodies to Serum Amyloid P Component. *N Engl J Med* 2015 ; 373 : 1106-1114.

**アミロイドーシス
最新診療ガイドラインとQ&A**

II

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 Taro YAMASHITA, Mitsuharu UEDA and Yukio ANDO

◎遺伝性 ATTR アミロイドーシス (hereditary ATTR amyloidosis)/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 (transthyretin-type familial amyloid polyneuropathy: ATTR-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きたし臓器障害を起こす, 生命予後不良の全身性アミロイドーシスである。常染色体優性遺伝を示すため, 家族歴が認められることも多いが, 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) が組織に沈着する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。TTR の 95%以上が肝臓で産生されるため, 異型 TTR を血中から除去する肝移植が疾患修飾療法として確立している。肝移植の絶対リスク減少は 66.3%, エビデンスレベルは III, 推奨グレードは B である。肝移植は, 長期的効果に対するエビデンスを有し, 第一選択治療として考慮されるべきである。また蛋白質安定化剤が保険収載されており, エビデンスレベルは II, 推奨グレードは B であり, 長期的効果に対するエビデンスが待たれる。

はじめに

Familial amyloid polyneuropathy (FAP) とは, 遺伝的に変異を起こしたトランスサイレチン (TTR), ゲルソリン, アポ A I などが前駆蛋白質となって, 線維状の構造をもつアミロイドと呼ばれる特異な蛋白質が, 神経節や神経根を含む末梢神経や, 自律神経系, 心臓, 腎臓, 消化管など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¹⁻⁴。この中で TTR が原因となって神経障害や臓器障害が起こる ATTR-FAP が最も患者数が多い。本稿では遺伝性 ATTR アミロイドーシス (hereditary ATTR amyloidosis)/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 (ATTR-FAP) の病態, 診断, 治療について記載する⁵。

遺伝性 ATTR アミロイドーシス/ATTR-FAP の概念

1. FAP の分類

FAP は, 1952 年にポルトガルの Andrade により「末梢神経障害を主徴とした家族性全身性アミロイドーシス」として最初に報告されて以来, 日本, スウェーデンなど世界各地で患者が確認された疾患である⁶⁻⁸。本邦においては 1968 年, Araki らにより, 熊本県 A 市に FAP の大きな患者フォーカスがあることが初めて報告されたが, その後 Kito らによって, 長野県 O 村にも巨大な集積地があることが報告された^{9,10}。

臨床的に, FAP は, 多発性神経炎を主徴候とするが, 手根管症候群による上肢の症候から発症するスイス系の家系が米国インディアナで, ドイツ系の家系がペンシルベニアで報告され, 多発性神経炎型を FAP Type I, 手根管症候群型を FAP II 型 (Indiana/Rukavina type) と呼ぶようになった¹¹。さらに, アイオワで腎障害をきたす家系 (アイオワ型, FAP Type III), フィンランドで顔面神経などの脳神経障害と角膜格子様変性, 皮膚弛緩症をきたす家系 (フィンランド型, FAP Type IV) が報告された^{12,13}。

その後、沈着したアミロドの前駆蛋白が明らかとなり¹⁴、アミノ酸シークエンス¹⁵、ヌクレオチドシークエンス^{16,17}にて変異が明らかとなった¹⁸。このことによりFAP Type I-IVの呼び方はされなくなり、アミロイド線維蛋白質であることを示すAをつけた原因蛋白質を用いてType IとIIはATTR型、Type IIはアポA I (AApoA I)型、Type IVはゲルソリン (AGel)型と分類されている¹⁹。さらにその後、変異型のフィブリノーゲン (AFib) や、アポA II (AApoA II)、 β 2ミクログロブリン (A β 2M) によるアミロイドーシスも報告されている²⁰⁻²²。FAPに分類される疾患のうちATTR-FAP/遺伝性ATTRアミロイドーシスが最多である。

遺伝性ATTRアミロイドーシスの症候は多彩であり、臨床分類として末梢神経障害を主徴候とするfamilial amyloid polyneuropathy (ATTR-FAP)、心臓徴候を主体とするfamilial amyloid cardiomyopathy (ATTR-FAC)、中枢神経(眼)症候を主徴候とするfamilial (oculo) leptomeningeal amyloidosis (FOLMA, hereditary ATTR cerebral amyloid angiopathy)に分けられる。しかし表記が複雑で、孤発例も存在することから、総称として遺伝性ATTRアミロイドーシスの名称がISAの用語委員会より提唱されている²³。

野生型TTRも高齢者において心臓を主体に全身性アミロイドーシス(老人性全身性アミロイドーシス, SSA/野生型TTR (ATTRwt) アミロイドーシス)をきたすことが知られている²⁴。詳細は別章を参照されたい。

2. TTRとその遺伝子変異

TTR遺伝子は第18番染色体の長腕(18p11.1-q12.3)に存在し、約7 kbの領域に4つのエクソンから構成されている。第1エクソンは20アミノ酸からなるシグナルペプチドと3アミノ酸をコードする。第2、第3、第4エクソンは、それぞれ、4-47、48-92、93-127のアミノ酸をコードする。TTRは127個のアミノ酸で構成される単一ポリペプチドであり、TTRの分子量は13,671で、内部に存在する8つのストランドが逆行性の2つの β シート構造を形成し、四量体を形成している²⁵。主として肝臓から産生されて血清に存在し、また、脳の脈絡叢や、網膜色素上皮細胞、膵 α 細胞などからも産生されている。以前は電気泳動の所見からプレアルブミンと呼ばれていたが、甲状腺ホルモンや、レチノール結合蛋白と結合することでビタミンAの輸送を行っていることから、TTRと命名された。血中は半減期が約2日のrapid turnover proteinであり、栄養状態悪化で血中濃度が速やかに低下することから鋭敏な栄養状態の指標にも用いられている。

遺伝子変異は世界で140種類以上報告されているが、世界的にも本邦においてもTTRの30番目(プロセッシング前のプロペプチドでは50番目)のバリンがメチオニンに置換した型であるATTRV30M(*p.TTRV50M*, c.148G>A)が最多である^{3,4}。アミロイド沈着をきたさない変異(T119M, R104H)などもある。V122I変異は(西)アフリカ系アメリカ人の約3%に認められ、浸透率は低いものの心アミロイドーシスをきたすことがあり、変異の頻度としては世界最多と考えられている²⁶。

沈着したアミロイド線維における断片化TTRの存在が注目されるようになっていく。従来TTRは酵素による断片化を受けず全長TTRのみがアミロイドを形成すると考えられてきたが、ATTRwtアミロイドーシスでは、TTRのC末端側の断片が検出される²⁷。その断片化TTRは遺伝性ATTRアミロイドーシスの一部でも検出される例が存在することが明らかとなり、断片化TTRを有する例をType A、全長のみをType Bと名付けられた。Type Aの臨床的特徴は、高齢発症で浸透率が低く、心アミロイドーシスが著明で、病理学的にコンゴレッド染色性が低く、偏光下にて緑色が弱いことである。逆にType Bは若年発症で浸透率が高く、末梢神経障害が著明である。単一遺伝子疾患で両型が存在する理由は不明であるが、肝臓から

産生される際の3次構造に一部違いがある可能性も考えられている。

疫学

遺伝性 ATTR アミロイドーシスは、さまざまな疫学調査の結果から、本邦の遺伝性ニューロパチーの中でシャルコ・マリー・トゥース病に次いで2番目に多いことが明らかにされている。集積地 V30M 型において20歳代後半から30歳代に発症ことが多く（平均34歳）、症状は緩徐進行性で、肝移植を行わないと発症からの平均余命は約10年であるが、高齢発症 V30M 型や非 V30M 型ではさらに短い¹⁻³。世代間ごとに発症が早くなる世代間促進現象（anticipation）が認められる。以前は V30M 型のみ大きな家系がポルトガル、スウェーデン、日本に限局して存在すると考えられていたが、最近の研究から、世界各国に遺伝性 ATTR アミロイドーシス患者の存在が確認されてきている。ポルトガルと日本の患者において、ハプロタイプ解析より、共通の創始者より広がった可能性が考えられている。国内では熊本県、長野県、及び石川県に集積地があるが、非 V30M 型も約30家系以上見いだされており、国内患者の遺伝子変異は35種以上に及んでいる^{28,29}。わが国には300~500人程度の患者が存在すると推定されるが、さらに診断のついていない患者も少なからず存在と考えられる。最近、遺伝的な背景明らかでない孤発例の高齢発症の V30M 型患者が日本各地で明らかにされてきている³⁰。本タイプの遺伝性 ATTR アミロイドーシスは、4.5:1の比率で男性に圧倒的に多く、自律神経障害が軽微であることが特徴とされる³¹（表1）。このような症例は、慢性炎症性脱髄性多発神経炎との鑑別が重要となる。スウェーデンでは、V30M 型遺伝子変異保因者の数パーセントしか発症しないことが知られているが、わが国においても、TTR 遺伝子に変異を持ちながら、終生遺伝性 ATTR アミロイドーシスを発症しない症例も経験されている。

遺伝性 ATTR アミロイドーシスの症候

遺伝性 ATTR アミロイドーシスでは全身性アミロイドーシスによる多臓器障害のため、多様な臨床症候がみられる（図1）。初発の症候として、アミロイド沈着が最も進行した臓器/アミロイド沈着に最も脆弱な臓器の症候として、末梢神経障害による手足のしびれ感、自律神経

表1 遺伝性 ATTR アミロイドーシス V30M 患者の集積地と非集積地における特徴

集積地	非集積地
熊本県、長野県、石川県に集積地	集積地との関連がない。
常染色体優性遺伝性、家族歴あり	家族歴が乏しい。
性差なし	男性が多い。男：女=4.5：1
若年発症 20~40 歳代	高齢発症（50 歳以上）
著明な自律神経障害	自律神経障害が軽度
解離性感覚障害	解離性感覚障害が軽度
小径線維障害	大径線維障害（CIDP との鑑別が重要）
手根管症候群	手根管症候群
房室ブロック	心肥大
硝子体混濁	

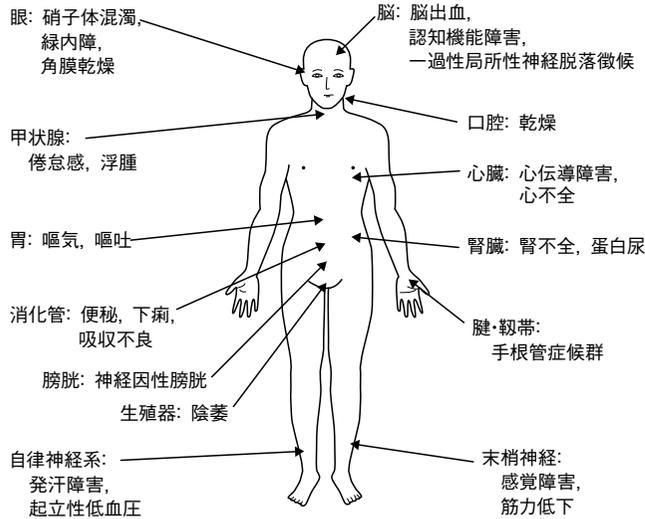


図1 遺伝性 ATTR アミロイドーシス患者の臨床症候

障害による起立性低血圧や排尿障害、消化管アミロイドーシスによる吐気や下痢などの消化器症候、心アミロイドーシスによるうっ血性心不全や、不整脈、心肥大、腎障害による蛋白尿や浮腫、硝子体混濁による視力低下などがみられる。専門医の診察でなければ、他の疾患と間違われ、遺伝性 ATTR アミロイドーシスと診断されないケースもある。

1. 末梢神経障害

一般に自律神経、感覚神経、運動神経の順で症状が出現し、感覚障害優位型多発性神経炎を呈することが多い。アミロイド沈着により、小径無髄線維から大径有髄線維の順に障害が進行するためと考えられている。長さ依存性、左右対称性の末梢神経障害により、下肢から上行するグローブ&ストッキング型の分布を呈し、胸腹部（鳥状感覚障害）、顔の順に進行する。

小径線維ニューロパチー型が多く、温痛覚障害が触覚障害に先行し解離性感覚障害がみられる。運動神経障害による筋力低下や筋萎縮は感覚障害より遅れて出現する。しかし、後述の非集積地における高齢発症遺伝性 ATTR アミロイドーシスでは、小径線維のみならず大径線維も初期から障害される。

筋萎縮、筋力低下など運動神経障害は、通常感覚障害より2~3年遅れて出現し、末梢優位に下肢から上肢へと進行する。進行例では、舌の萎縮や筋線維束収縮もみられる。関節位置覚の障害による Charcot 関節も進行した患者でしばしば認められる。

神経伝導検査において、発症早期に腓腹神経の感覚神経活動電位の低下や消失がみられ、経過とともに F 波の異常、複合筋活動電位の低下や消失も生じ、軸索変性型感覚運動多発根神経炎の所見を呈する。軸索変性による大径有髄線維の脱落により神経伝導速度の低下はみられるが、脱髄の所見はみられない。

腓腹神経生検において、早期の患者においてアミロイド沈着は、血管周囲と神経周膜の一部に微量にみられることが多い（図2）。トルイジンブルー染色では、無髄神経の脱落に加えて、高度な小径有髄神経の減少と大径有髄神経の減少がみられる^{32,33}。進行した症例ではアミロイド沈着は神経束内の間質にも認められる。剖検例において、脊髄後根や後根神経節は大量のアミロイド沈着が見られる部位である。早期の患者では腓腹神経生検でアミロイドの沈着がなくても本症を否定できない。

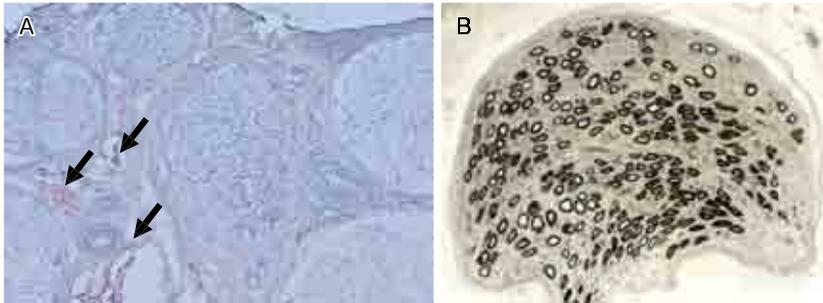


図2 遺伝性 ATTR アミロイドーシス患者の腓腹神経生検所見

A: コンゴレッド染色, B: トルイジンブルー染色.

赤橙色に染色されるアミロイドが血管周囲に沈着 (A, 矢印). 有髄神経線維密度の減少がみられる (B).

表皮内神経線維密度の減少が, 皮膚生検における抗 PGP9.5 抗体による評価で早期よりみられる.

2. 手根管症候群

生理的絞扼部では, 炎症による血管透過性の亢進により組織におけるアミロイド沈着が助長されるため, 手根管症候群を呈することが多く, S50I 型など初発の症候とする型もある³⁴. 手根管症候群は特発性も多いが, 軽度ながら心肥大や, 下肢の多発性神経炎の合併に注意し, 遺伝性 ATTR アミロイドーシスを鑑別すべきである. 特発性と考えられて原因疾患の検索が放置される例がみられるが, 手根管開放術の際には屈筋支帯や脂肪組織のアミロイド検索を施行し, 本症 (や ATTRwt アミロイドーシス) を鑑別すべきである.

3. 自律神経障害

自律神経障害として, 失神を伴う起立性低血圧や, 発汗障害, 男性では勃起障害, 便秘, 進行すると交代性下痢・便秘から持続性の水様性下痢, 吐気などの消化器症状, 膀胱直腸障害など多彩な症状を呈する³⁵. 自律神経障害は初発症候となることが多いだけでなく, 患者の日常生活や予後に及ぼす影響も大きいため, その評価と対策が重要となる. ほとんどの遺伝性 ATTR アミロイドーシス患者では症状の進行とともに無緊張性膀胱による排尿障害が生じ, これが尿路感染を誘発し, 低下した腎臓機能をさらに悪化させる. 交感神経幹には剖検例において大量のアミロイド沈着がみられる.

4. 消化器症候

便秘から始まり, 進行とともに高度な交代性下痢便秘が出現し, 末期には持続性の水様性下痢となり, 吸収障害も生じる. 高度な便秘を主症状とする患者では吐気, 嘔吐がしばしばみられる. 食物の胃への滞食, 吐気により食物摂取が困難となる場合も少なくなく, 時として中心静脈栄養を行う必要もある. 消化器症候を初発症候とする患者では, しばしば過敏性腸症候群などの機能的胃腸症と誤診されることもある. 肝移植後に悪阻様の症状が数カ月持続することもあり, 社会復帰を妨げるのみならず低栄養による全身状態の悪化に影響することがある.

5. 循環器症候

心臓はアミロイド沈着の好発臓器である³⁶. 刺激伝導系, および作業心筋へのアミロイド沈

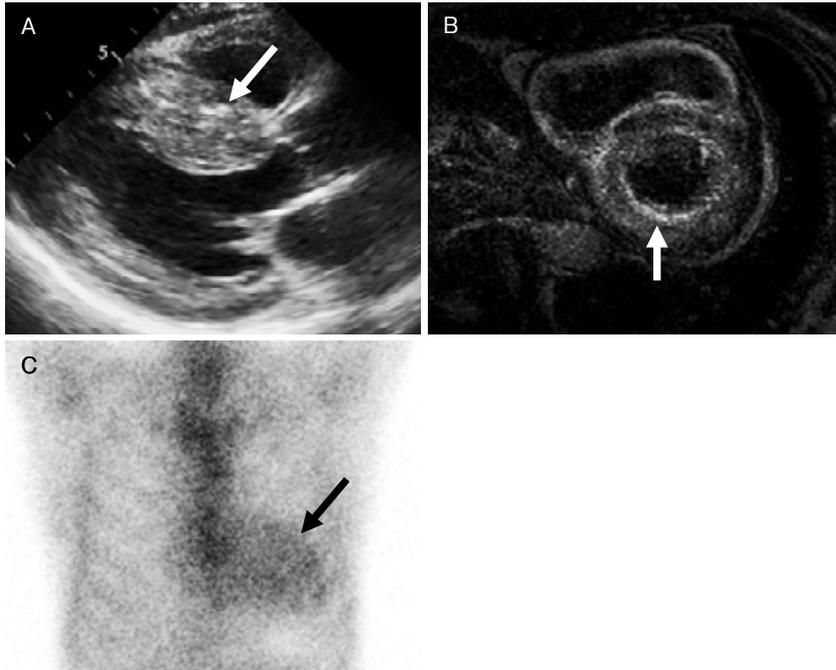


図3 遺伝性 ATTR アミロイドーシス患者の画像所見

A: 心エコー, B: 心臓造影 MRI, C: ^{99m}Tc -PYP 心筋シンチグラフィ。

心室壁の油滴状輝度上昇 (granular sparkling pattern) (A, 矢印), 遅延造影 (late gadolinium enhancement: LGE) (B, 矢印), ^{99m}Tc -PYP の集積 (C, 矢印) が認められる。

着により, 心電図の低電位や, 房室ブロック, 洞機能不全症候群, 心室粗動など重篤な不整脈, 心肥大, 心不全などを呈する。心エコーにて心筋へのアミロイド沈着による心室壁肥厚 (主に左心室や心室中隔), 心筋エコー輝度上昇 (granular sparkling pattern) がみられ, 血中の BNP や NT-proBNP の上昇もみられる (図 3)。拡張能の障害により超音波ドップラー検査において E/e' の上昇がみられる。

心臓 MRI 検査における遅延造影 (late gadolinium enhancement: LGE) は, 心筋梗塞の検出にも使用されるが, アミロイド沈着の描出にも極めて有用である (図 3)。また, 心筋の線維化や浮腫を評価する方法 T1 マッピング法にて, 心臓へのアミロイド沈着を早期に検出可能である。

^{99m}Tc -PYP 心筋シンチグラフィも, 心筋梗塞の検出に使用されてきたが, アミロイドにも感度よく集積するため, 特異性は低いながら ATTR 型心アミロイドーシスの検出に有用である (図 3)。

^{123}I -メタヨードベンジルグアニジン (MIBG) 心筋シンチは, 心臓におけるアミロイド沈着による交感神経機能障害の評価に有用である³⁷。MIBG はノルアドレナリン類似構造を有し, 心臓における交感神経終末に取り込まれ, 遺伝性 ATTR アミロイドーシス患者などにおいて集積低下がみられる。一方, 心不全においても, 心臓交感神経終末からのノルアドレナリン放出亢進により, そのシナプス間隙における濃度上昇, 血中流出のため, MIBG 取込み低下がみられ, 解釈には注意を要する。

起立試験では脈の代償性増加を伴わない起立性低血圧, 心電図 R-R 解析では CV-RR の低下が早期よりみられる。レーザードップラー皮膚血流検査では, 深呼吸などによる交感神経 C 線維刺激による血流減少反応が, 病初期から著明に低下する

6. 腎機能障害

アミロイド沈着による腎機能障害により、クレアチンクリアランス低下や、蛋白尿、進行するとネフローゼ症候群がみられる。前述の神経因性膀胱による排尿障害が腎機能をさらに悪化させる場合がある。

7. 視力低下

異型 TTR は肝臓のみならず網膜からも産生されており、アミロイド沈着による硝子体混濁は遺伝性 ATTR アミロイドーシス患者に多く認められる。硝子体混濁を初発症候とした例もある。ぶどう膜炎による硝子体混濁との鑑別が重要であり、硝子体切除術の際には、組織の病理学的解析によりアミロイドの有無の検索が必要である³⁸。眼球結膜の血管周囲、硝子体、網膜血管周囲、シュレム管などに高頻度にアミロイド沈着が認められる。眼房水の還流・吸収障害から眼圧上、緑内障を生じ、失明の原因となる。さらに、自律神経障害による結膜血管の微小動脈瘤、乾燥性角結膜炎、瞳孔の異常も経過と共に高頻度に認められる³⁹。

8. 認知機能障害：軟膜アミロイドーシスと脳アミロイド血管症

一般に V30M 型や多くの非 V30M 型では認知機能障害などの中枢神経症候をきたすことは稀である。また、アルツハイマー病と異なり、遺伝性 ATTR アミロイドーシスに脳実質へのアミロイド沈着はない。しかし、Y114C 型や、肝移植で生存期間の延長した V30M 型患者において、中枢神経症候がみられることが明らかとなってきた。

軟膜アミロイドーシス (leptomeningeal amyloidosis: LMA) は、1970 年代後半より、家族性にさまざまな中枢神経症候を呈し、末梢神経や内臓器官への少量のアミロイド沈着に加え、脳脊髄軟膜と軟膜の血管に大量のアミロイド沈着をきたす疾患として報告されてきた。1980 年代後半に、この疾患群のアミロイドが TTR 由来であることが明らかとなった。LMA は、TTR の G53E, F64S, T69H, Y114C 型変異などにおいて報告されている⁴⁰⁻⁴⁵。網膜から産生される異型 TTR による硝子体混濁など眼アミロイドーシスを合併することもあるため FOLMA、また、脳血管にもアミロイド沈着がみられるため familial meningocerebrovascular amyloidosis とも呼ばれる。臨床症候は、進行性の認知機能低下、運動失調、感音性難聴、痙攣発作、痙性麻痺、一過性局所性神経脱落徴候 (transient focal neurological episodes: TFNEs) などである。

さらに、従来より LMA 型に分類されてきた Y114C 型において、家族性に致死性の脳葉型出血などの中枢神経症候がみられ、LMA に加えて脳アミロイド血管症 (cerebral amyloid angiopathy: CAA) の病態を呈していることが明らかとなってきた^{45,46}。肝臓で産生された異型 TTR は全身の血管外膜側に沈着するが脳血管にも沈着し、Y114C 型においては CAA に関与すると考えられている。

LMA と CAA は、オーバーラップした概念で、両者は合併していることが多い。Y114C 型のみならず、従来 LMA 型と報告されている病型の中枢神経症候発現に CAA が関与している可能性も考えられる。ATTR-LMA の病態には不明な点も多いが、その中枢神経症候は、代表的 CAA である A β 型 CAA の臨床症候に極めて類似しており、なかには病理学的に CAA が確認されている病型もあり、また一般に V30M 型遺伝性 ATTR アミロイドーシスでは病理学的に CAA が認められる^{47,48}。

近年、肝臓移植後長期経過した遺伝性 ATTR アミロイドーシス患者において、脈絡叢由来の異型 TTR による CAA の進行により認知機能障害の出現が報告されている^{49,50}。

9. 髄液蛋白細胞解離

神経根などにおける血管壁へのアミロイド沈着により、血液組織関門（血液髄液関門）の破綻が生じると、細胞数増加を伴わず髄液蛋白が上昇し、蛋白細胞解離を呈する。蛋白細胞解離のみられる糖尿病性ニューロパチーや慢性炎症性脱髄性多発神経炎との鑑別が必要となる。

10. 褥瘡

遺伝性 ATTR アミロイドーシス患者においては、消化器症状による低栄養と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く難治性である。また褥瘡における持続性の慢性炎症の持続は全身状態の悪化に影響するため、その管理には十分な注意を要する。

11. MRI 所見

Y114C 型など中枢神経型において、脊髄 MRI における Gd 造影効果が、認知症出現前の早期から頸髄出現し、進行すると全脊髄に拡大する。軟膜におけるアミロイド血管症による透過性亢進を表していると考えられている。頭部 MRI の Gd 増強効果は、認知症の出現時期に、造影後の FLAIR にて確認できるようになり、その後進行すると通常の T1 強調画像でも検出できるようになる⁵¹。

12. 内分泌・外分泌障害

遺伝性 ATTR アミロイドーシス患者では内分泌、外分泌腺異常もしばしば認められる。甲状腺にはアミロイドが高率に沈着することから、進行とともに血中甲状腺ホルモン濃度が低下し、甲状腺機能低下症となる。耐糖能異常もしばしば認められる。インスリンの分泌パターンにも異常が認められ、一過性のインスリン過剰分泌によると思われる低血糖症状をきたすこともある。膵臓組織では、ランゲルハンス島以外の、膵臓の間質、神経、血管にアミロイド沈着がみられ、インスリン分泌異常を来していると考えられる⁵²。シルマーテストやガムテストを行うと、それぞれ涙液減少、唾液の減少も認められる、それぞれ乾燥性角結膜炎、う歯などが発生しやすい。

13. 一般検査所見

一般採血検査では特異的所見はない。血液 M 蛋白(免疫固定法)、尿ベンスジョーンズ蛋白、遊離軽鎖の κ/λ 比の隔たりがないことの確認は、免疫グロブリン性アミロイドーシスの鑑別に必要である。異型 TTR は主として肝臓から産生されるが、肝実質にアミロイド沈着はほとんどなく、肝機能障害はみられない。ヘモグラムでは軽度の正球性正色素性貧血がみられる⁵³。アミロイドの原因物質である TTR の血中濃度は未発症の遺伝子保因者では正常範囲であり、発症者においては進行とともに軽度低下するが、低栄養や、慢性炎症、アミロイド沈着による消費などの関与が考えられている。

診断

診断には、原因不明のポリニューロパチーや全身性疾患において、遺伝性 ATTR アミロイドーシスを鑑別に挙げるのが重要である。進行性の感覚・運動多発性神経炎に加えて、以下の1つ以上の項目があれば、遺伝性 ATTR アミロイドーシスを強く疑うよう推奨されている。末梢神経障害の家族歴、自律神経症状、心肥大、消化器症状、原因不明の体重減少、両側性手

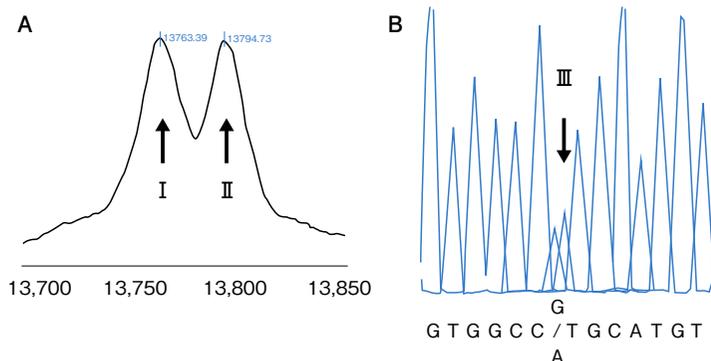


図4 遺伝性ATTRアミロイドーシス患者の検査所見

A: 血清TTRの質量分析, B: TTR遺伝子解析.

血清中に野生型TTR (I)に加え, 質量が約32 Da増加した異型TTR由来のピーク (II), TTR遺伝子にc.148G>A, ATTRV30M (*p.TTRV50M*) 変異を認めた (III).

根管症候群, 腎機能障害, 視力低下⁵⁴. 外来では家族歴は詳細に聴取されていないことがあり, また孤発例も少なくなく, 家族歴がないことでは本症を否定できない. 遺伝性ATTRアミロイドーシスを疑えば, 組織検査や, 神経伝導検査, 自律神経機能検査, 心エコーなどにより精査する. 当初, 慢性炎症性脱髄性多発神経炎が疑われていた症例の中に, 治療抵抗性で, 後に遺伝性ATTRアミロイドーシスと診断された例もあり, 生検などによる正確な診断が必要である. 循環器系疾患患者においても, 高血圧や弁膜症, 心筋症のない患者における心肥大や, 拡張障害 (拡張期心不全: HFpEF) の患者においては遺伝性ATTRアミロイドーシスを鑑別に挙げる.

病理組織の生検部位として腓腹神経や心筋など障害部位が候補に挙がるが, 全身性アミロイドーシスである遺伝性ATTRアミロイドーシスの場合, 侵襲性を考慮して, 腹壁脂肪や, 胃・十二指腸粘膜, 口唇粘膜などが選択されることも多い. 直腸粘膜は感染の危険があり避けるべきである. 消化管粘膜生検の際に肉眼的変化は明らかでなくても, 複数箇所, 粘膜下層まで深めに生検することが必要である. 腹壁脂肪生検は, 低侵襲で簡便であり, 外来診療などにおけるスクリーニングに使用される. 腹壁脂肪生検では, 従来採取した脂肪を2枚のプレパラートに挟んで展開し, 乾燥後染色されていたが, ホルマリン液で組織を固定し, 病理に検査を依頼する方法も簡便である. 沈着物質がアミロイドか否か判定が困難な場合には, アミロイドに共通に存在する血清アミロイドP成分に対する抗体による免疫染色を追加することも行われる.

アミロイド沈着が確認されれば, 免疫組織化学検査 (またはプロテオミクス) による沈着蛋白の同定により病型診断する. ATTR型アミロイドは, 市販の抗TTRポリクローナル抗体に比較的良く反応するが, TTRは血清蛋白であり偽陽性に注意が必要である.

確定診断は, TTR遺伝子変異に対するシーケンシング法で行われる (図4). 遺伝性ATTRアミロイドーシスの遺伝子診断は, 保険収載され検査受託機関でも可能であるが, 十分なインフォームドコンセントが必要である. 遺伝性ATTRアミロイドーシスと診断されれば, 速やかに肝移植を含めた治療が可能な施設の専門医に紹介し, 治療方針について検討することが重要である. また, 血清診断として遺伝子変異により質量の変化した異型TTRを検出するマトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析法 (matrix assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry: MALDI-TOF-MS) も臨床応用されている^{55,56} (図4).

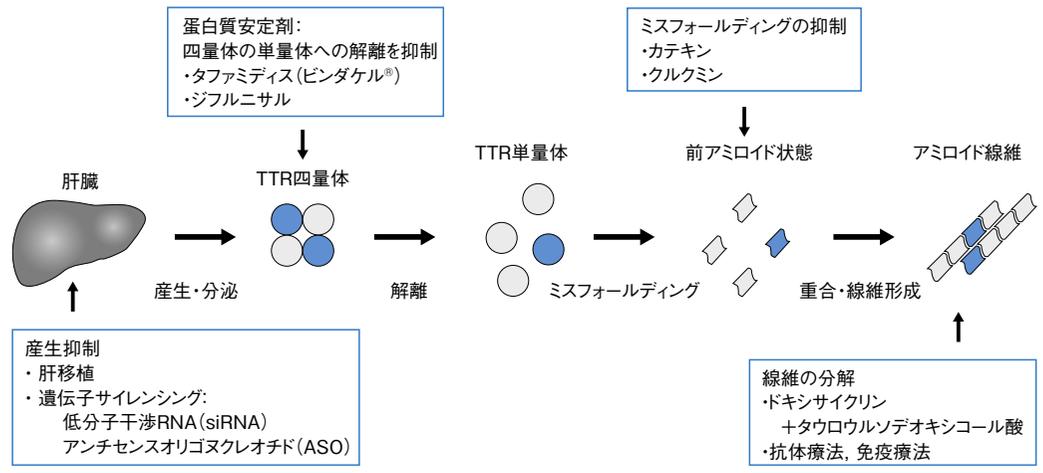


図5 遺伝性 ATTR アミロイドーシスにおけるアミロイド沈着機構と治療戦略

当施設のアミロイドーシス診療センターや (<http://www2.kuh.kumamoto-u.ac.jp/amyloidunit/>), 信州大学の第三内科 (<http://www.shinshu-u.ac.jp/faculty/medicine/chair/i-3nai/amyloidosis.html>) では, アミロイドーシス患者の早期診断, 早期治療に寄与するため, 全国からの診断依頼, 患者紹介に対応し, 遺伝性 ATTR アミロイドーシスを含むアミロイドーシス全般の診断サービスを提供している。

治療

治療には, アミロイド沈着過程に対する治療 (疾患修飾療法) と, 臓器障害や症状に対する治療 (対症療法) がある (図5)。アミロイド前駆蛋白の産生を抑制する治療法として, 肝移植, small interfering RNA (siRNA) や antisense oligonucleotides (ASO) による核酸医薬による遺伝子サイレンシング療法がある^{57,58}。前駆蛋白が解離してアミロイドを形成する過程を抑制する方法として, TTR 四量体の安定化剤であるタファミジス (ビンダケル[®]) も 2013 年に保険収載されている⁵⁹。このうち肝移植が, 第一に考慮されるべき治療であり, 長期的有効性のエビデンスを有している。

1. 対症療法

遺伝性 ATTR アミロイドーシスの症状は多彩であり, 種々の対症療法が考案され, これにより生命予後が延長している。ドナー不足などの問題により肝移植が不可能な例や, 肝移植前後の患者に対して, 以下の治療を行う。

末梢神経障害によるしびれ感, 疼痛に対して, サインバルタ (30 mg) 1~2 錠や, トリプタノール (10 mg) 3~6 錠, リリカカプセル (150 mg) 2~4 錠, ノイロトロピン (4 単位) 4 錠, ترامセット配合錠 4 錠, ツムラ牛車腎気丸 (7.5 g) 3 袋を使用する。

起立性低血圧に対して, ドプスカプセル (100 mg) 3~6C, メトリジン (2 mg) 2 錠, フロリネフ (0.1 mg) 0.1~0.5 錠分 2 を使用する。また, 失神による外傷防止のため, 生活指導や弾性ストッキング, 腹帯 (コルセット) も試みる。臥床時に頭部軽度挙上しておくことも予防的効果がある。

貧血に対してエポジン S 注 (3,000 IU) を週 3 回使用する⁵³。

自律神経障害による嘔気に対しては、ナウゼリン (10 mg) 3 錠分 3 や、プリンペラン (5 mg) 3 錠分 3、ルーラン (4 mg) 1~2 錠を使用する。便秘に対してプルゼニド (12 mg) 1 錠分 1、ラキシベロン液 10 滴分 1、テレミンソフト座薬 (10 mg) 1 個、ケンエー G 浣腸液 60 mL が使用される。下痢に対して、ロペミン (1 mg) 2C 分 2、コロネル (500) 3~6 錠、イリボー (5 μ g) 1~2 錠分 1 も有効である。激しい下痢に対して人工肛門も検討すべきである。油物や、過食、アルコールなど下痢しやすい食品を控えることも必要である。

心不全に対しては利尿剤が使用されるが、前負荷の減少による起立生低血圧の増悪に注意が必要である。 β ブロッカーや、ACE 阻害剤、ARB の使用は推奨されない。ジゴキシンはアミロイド線維への結合による局所の濃度増加に注意が必要である。

不整脈による突然死がみられるため、I 度房室ブロックや脚ブロックの時点で早期の予防的ペースメーカー植え込みが勧められる⁶⁰。近年、頻脈性不整脈も生じることが明らかとなり、埋込み型除細動器も使用される^{61,62}。

眼のアミロイド沈着に対する対策としては、早期より眼アミロイドーシスを診断し、その治療を十分に行うことで失明の頻度を著しく小さくできるようになってきた。硝子体混濁も進行すると視機能を消失するが、硝子体手術の進歩により術後成績が良好となった。緑内障に対して少しでも長く視機能を保つために、早期発見、早期治療が重要で、自覚症状がなくても定期的な眼科的検査を行ない、眼圧上昇後直ちに薬物療法を開始し、進行すれば手術を繰り返すことが必要である。網膜から産生される異型 TTR を減少させるため、レーザー凝固術も行なわれる⁶³。

低血糖に対しては、食事を 5~6 回に分けて摂取する分食も試みるべきであ。褥瘡に対しては早期からエアマットの使用が必要である。唾液の減少には人工唾液が使用される。神経因性膀胱により排尿筋低(無)活動となり排尿障害が生じてくる。ベサコリン散 30 mg 分 3、ウブレチド (5 mg) 1 錠分 1 などのコリン作動薬や、エブランチルカプセル (15 mg) 4 錠分 2、フリバス (50 mg) 0.5~1 錠分 1、ユリーフ (4 mg) 1~2 錠分 2 などの α_1 遮断薬を使用するが、下痢、徐脈、低血圧などの副作用がありコントロールは困難なことも多い。初期の場合は腹圧や手による圧迫、間欠的導尿を行なうが、進行すればカテーテル留置を必要とすることもある。

甲状腺機能低下症に対する甲状腺ホルモンの投与では、アミロイド沈着により副腎機能が潜在的に低下していることがあり、副腎クリーゼへの注意が必要である。

褥瘡は、自律神経障害による末梢循環障害のため、形成しやすく難治性である。褥瘡が原因となり重篤な感染症を起こすことも多く注意を要する。

2. 遺伝性 ATTR アミロイドーシスに対する肝移植療法

前述のごとく TTR は 95% 以上が肝臓で産生されることから、異型 TTR の産生臓器を入れ換える肝移植が唯一の長期的エビデンスを有する根治的治療法として確立している^{2,57,64-67}。

(1) 肝移植の適応

肝移植の適応として、栄養の指標である modified body mass index [body mass index を血清アルブミン値で補正したもの、血清アルブミン (g/L) \times BMI (kg/m²)] が 600 以上、発症後 5 年以下、遺伝子型が V30M 型、主な症状が末梢神経障害で自律神経障害が高度でない、60 歳未満、血清アルブミン値が 3.5 mg/dL 以上、心拡大なし、腎機能障害なし、自力歩行可能なことが使用されている。FAP World Transport Registry (FAPWTR) によると、多変量解析の結果、mBMI の低値、高齢発症 (>50 歳)、罹病期間、非 V30M 型が予後不良の独立した有意な危険因子とされている⁶⁸。しかし、非 V30M 型など、前述の基準を満たさない遺伝性 ATTR

アミロイドーシス患者においても、ドナー存在し、十分なインフォームドコンセントが得られれば、肝移植を試みる価値は有るとされる。

本邦において、脳死肝移植の数は極めて少なく、部分生体肝移植に頼らざるをえない。ドナーの適応に関しては、健康な成人、3親等内（日本移植学会の指針では6親等以内の血族または3親等以内の姻族）、異型 TTR 遺伝子を有していないこと、輸血可能な血液型が条件となるが、血液型不適合移植の成績も改善してきている。

(2) 肝移植の効果

遺伝性 ATTR アミロイドーシス患者に対する最初の肝移植が1990年にスウェーデンで施行されて以来、FAPWTRによると、2015年12月までに、世界で2,136名の遺伝性 ATTR アミロイドーシス患者が肝移植を受けている⁶⁹。

血中の異型 TTR 濃度は肝移植後数日で検出感度以下に低下することが確認されている。TTR は網膜色素上皮細胞や、脳の脈絡叢より産生されることが知られていたが、これらが血中異型 TTR にほとんど影響しないことが肝移植により示された。このことにより、新規治療として核酸医薬による遺伝子サイレンシング療法が開発される過程において、肝臓を標的としていく根拠が確立した。

肝移植後の良好な経過を示すエビデンス多数が報告されている^{57,64}。病理学的検討においても、肝移植後の剖検例において、非移植例と比較してアミロイド沈着量が少ないことが末梢神経、腎臓、消化管、甲状腺などで認められている。

(3) スウェーデンにおける生命予後に対する肝移植の効果

スウェーデンの遺伝性 ATTR アミロイドーシス患者は、ポルトガルや本邦を含む世界各地でみられる若年発症の患者と比較して、高齢発症で、進行が遅く、生存期間が長い。スウェーデンにおける1990年代の検討において、遺伝性 ATTR アミロイドーシス患者に対する肝移植は、肝移植後の低栄養状態や、感染症、拒絶反応対策の問題などもあり、患者の生存率に対して効果を認めなかった⁷⁰。その後、肝移植の適応を十分に検討したことや、周術期管理の向上などにより生命予後が改善し、非移植患者と比較して、肝移植患者の生存率の有意な改善を認めている^{71,72}。しかし、男性患者は、女性よりの肝移植後の生命予後が不良なことや、50歳を超える高齢発症患者において肝移植の生命予後改善効果が認められないことが報告されている⁷³。

(4) 本邦における肝移植の効果

当施設において1994年以来2016年12月までに53名の遺伝性 ATTR アミロイドーシス患者が海外および当施設などで（本邦全体では100名以上の遺伝性 ATTR アミロイドーシス患者が）肝移植を受けている。遺伝性 ATTR アミロイドーシスに対する肝移植の効果を示す症例報告が多数存在するが、倫理的問題のためランダム化比較試験は行われていない。しかし、同時コントロールとの比較により、長期生命予後に対する肝移植の有効性が示されている。肝移植を受けない遺伝性 ATTR アミロイドーシス患者の発症からの平均生存期間が10.6年、10年生存率が56.1%であったのに対し、肝移植を施行した患者の10年生存率は100%で、絶対リスク減少は66.3%、治療必要数は1.51人であり、エビデンスレベルはⅢ、推奨グレードはBとなっている⁷⁴ (図6)。

また、若年発症のV30M型に対してより良好な結果が得られている。50歳以上（57歳）で発症した当施設の男性患者が肝移植を受けており、発症15.5年後に死亡している。高齢発症患者に対する肝移植の症例数が少なく、評価が困難であるが、高齢発症患者に対する肝移植の効果が、若年発症患者に対する効果より劣ることと同時に、一定の効果も期待されることを示唆している。

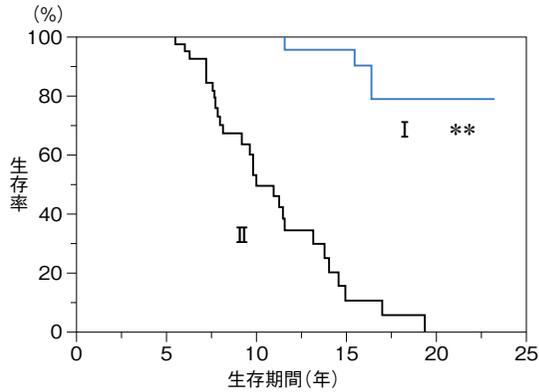


図6 遺伝性 ATTR アミロイドーシス V30M 型に対する肝移植の効果

生存率は、肝移植患者 (I) において、非肝移植患者 (II) と比較して有意に高かった。

** $p < 0.01$

(Yamashita, et al : Neurology 2012 一部改変)

(5) 神経症候に対する肝移植の効果

遺伝性 ATTR アミロイドーシスの重症度を臨床スコア (感覚, 運動, 自律神経, 臓器, ともに 0~24 点) を用いて, 発症後 5~10 年経過した時点で評価すると, 非移植群 (29 名, 発症後 7.1 ± 2.0 年) の臨床スコアが, 39.1 ± 15.3 まで上昇していたのに対し, 肝移植群 (36 名, 発症後 9.1 ± 12.9 年) の臨床スコアは 17 ± 13.4 と有意に低く保たれていた ($p < 0.01$). 肝移植が生命予後のみならず, 臨床症候の進行抑制にも有効であることが示されている^{75,76}. 同様に神経伝導検査所見に対しても, 腓腹神経の感覚神経活動電位が, 非移植群 (31 名, 発症後 9.3 ± 3.3 年) で $1.6 \pm 3.2 \mu V$ まで低下していたのに対し, 肝移植群 (18 名, 発症後 10.1 ± 3.1 年) では $7.6 \pm 5.7 \mu V$ に保たれており ($p < 0.01$), 肝移植は末梢神経の軸索変性を有意に抑制することが示唆されている. 腓腹神経生検における有髄神経線維密度に関する検討において, 肝移植前の密度が $1,326/mm^2$ であったのに対して, 肝移植後に対側で施行された生検では, アミロイド沈着量に増加がなく, 密度は $4,740/mm^2$ に著増しており神経再生が報告されている⁷⁷.

(6) 心アミロイドーシスに対する肝移植の効果

一般に, 心臓型遺伝性 ATTR アミロイドーシスに対する肝移植の効果は乏しいとされるが, この型に分類される S50I 型遺伝性 ATTR アミロイドーシス患者 2 例が当施設などにて肝移植を受け, 1 例は発症後 13.4 年, 肝移植後 11.8 年間生存しており, V30M 型に対する効果には劣るものの肝移植の一定の有効性が示唆されている.

心臓の障害は, 肝移植後も進行しうることが報告されている⁷⁸. 肝移植後に, 房室ブロックや, 心室細動をきたし, ペースメーカーや除細動器の植え込みを必要とした例もある. 心臓のアミロイドは通常 50~70% の異型 TTR から構成されているが, 肝移植後の死亡例の心臓では 75~90% が野生型 TTR である. 肝移植後の心アミロイドーシスの進行は, 沈着していたアミロイド上における野生型 TTR の沈着によると考えられている. 心アミロイドーシスを伴う症例では, 海外において心・肝移植が行われるが, 既に心臓に沈着したアミロイドの病巣が取り除かれるため, 生存期間の延長が報告されている.

(7) 眼アミロイドーシスに対する肝移植の効果

異型 TTR は網膜色素上皮からも産生され, 硝子体混濁や緑内障による失明の原因となっているが, 肝移植は眼アミロイドーシスの出現と進行を抑制することができない⁷⁹. 肝移植後の

眼アミロイドーシスの出現は移植例の約50%に認められ、肝移植により生存期間が延長するにつれて、QOLを低下させる重要な問題となっている⁸⁰。

(8) 脳アミロイド血管症に対する肝移植の効果

肝移植は脈絡叢から少量産生される異型TTRによるLMAを抑制できないため、遺伝性ATTRアミロイドーシスの中枢神経症候を抑制することは困難と考えられてきた。しかし、Y114C型において、中枢神経症候には主として肝臓由来の異型TTRの脳血管へのアミロイド沈着が関与しており、肝移植により、生存率の改善($p < 0.05$)のみならず、脳葉型出血の阻止($p < 0.05$)、脳出血の頻度、血腫の体積($p < 0.05$)、急速進行性認知症などの出現頻度減少が報告されている(エビデンスレベルⅢ, 推奨グレードB)⁴⁶。その他の変異における中枢神経症候に対する肝移植の効果については、個々の変異ごとのエビデンスが待たれるが、Y114C型の成績からは、肝移植の効果が少なからず期待されるため、検討する価値はあると思われる。また、FAPWTRによるとATTR-LMA/CAA型を呈する遺伝子型に対して13例の肝移植も行われている(エビデンスレベルⅤ, 推奨グレードC1)。しかし、その効果はV30M型に対する効果と比較して劣っており、また、肝移植手術の侵襲性や、移植後の拒絶反応の危険性を考慮すると、その適応は十分な考慮の上に決定されるべきである。肝移植は、CAAの進行を完全に抑制することは出来ず、移植後長期経過したY114C型患者において、CAAによる緩徐進行性認知症、微小脳出血の出現などが問題となっている。さらに、V30M型においても、肝移植後長期生存例において、CAAによる臨床症候を呈することが報告されている^{49,50}。

Maiaらは、肝移植後のV30M型87例と、非V30M型35例の連続例の中枢神経症候を調査し、中枢神経症候としてTFNEsがV30M型の31%、非V30M型の5%と高頻度に出現していることを報告した⁴⁹。V30M型のTFNEsは、V30M型の発症後の平均余命を超えた発症後平均14.6年で出現しており、肝移植により生命予後が延長することで、従来見られなかった病態が出現するようになったことを示し、肝移植の新たな病態の出現を提唱している。罹病期間の異なる剖検例の解析で、中枢神経系におけるアミロイド沈着は、軟膜に始まり、軟膜の血管、軟膜皮質の血管、脳表面へと進行することが示唆されている。

Sekijimaらは、肝移植後の遺伝性ATTRアミロイドーシス患者連続53例を調査し、TFNEsが発症後平均16.8年で11.3%の患者に出現し、発症後10年以上の患者では¹¹C]PiBの集積が中枢神経症候発現前から見られ、肝移植後の剖検例では主として軟膜と軟膜の血管に異型TTRによるアミロイドが沈着していたことを報告している⁵⁰。

(9) 肝移植を行う時期

肝移植は、早期治療介入するほど治療効果が発揮されるため、可能な限り早期に行われるべきである。肝移植は遺伝性ATTRアミロイドーシスの進行を阻止する治療であるため、術前の症状の多くは改善されず残存することが多く、また、進行した患者における肝移植の効果は乏しく、手術の侵襲などにより生命予後が短縮する場合もある。既に沈着したアミロイドによる臓器障害の進行や、野生型TTRによるアミロイド沈着の進行がみられることもある。遺伝性ATTRアミロイドーシスと診断されれば速やかに肝移植の適応と、ドナー候補者の有無について検討を始めるべきで、肝移植が不可能な場合に、ほかの疾患修飾療法を選択すべきである。早期の肝移植は、アミロイドの沈着を最小限に抑えることで不可逆的な神経障害を抑制するのみならず、神経変性疾患における早期治療開始において提唱されているように、神経障害における代償性機能の維持にも役立つ可能性がある。

(10) 肝移植の限界

肝移植の適応として挙げられるように、V30M型で早期、若年の患者に対する肝移植において、眼アミロイドーシス以外の症候の進行がほぼ停止している症例が多く存在する。一方、比

較的進行した症例や、50歳以上の高齢発症者、非V30M型、中枢神経症候に関しては、肝移植後も緩徐な進行が見られる例も多い。この場合、肝移植後も血中に存在する野生型TTRが沈着していることが明らかとなっている⁸¹⁻⁸⁴。遺伝子変異をもたない高齢者において、野生型TTRが、心臓や、肺、靭帯などの全身に沈着し心不全や手根管症候群を呈するATTRwtアミロイドーシスがあるが、肝移植後の遺伝性ATTRアミロイドーシス患者において、類似の病態が指摘されている^{85,86}。しかし、このような症例に対しても肝移植は一定の効果が期待され、患者が希望し、ドナーが存在すれば、十分なインフォームドコンセントに基づき肝移植を検討する価値はあると思われる。

肝移植後の死因として、心臓関連、敗血症、拒絶反応などがある。

3. ドミノ肝移植

遺伝性ATTRアミロイドーシス患者への肝移植の際に摘出された肝臓は、アミロイド沈着も血管周囲にごく少量認められるだけで、肝機能に異常がないことから、深刻なドナー不足の影響により世界各地において重症肝疾患患者に移植（ドミノ肝移植）されている。ドミノ肝移植患者においてアミロイドーシスによる末梢神経障害などの症状が、移植後5～10年で出現する^{87,88}。このような医原性アミロイドーシスに対して、海外では再移植が行われているが、本邦ではドナーが得られず再移植は困難で、タファミジスが使用される。

ドミノ移植後の組織検査において、アミロイドの沈着は、症状が出現する以前に始まっていることも明らかとなっている。この知見は、遺伝性ATTRアミロイドーシス患者の全身におけるアミロイドの沈着が、臨床症状発症以前に無症候性保因者の時期に開始している可能性を示すものとして注目され、遺伝性ATTRアミロイドーシスに対する治療開始の時期を考慮する上でも重要な情報と考えられている。若年者へのドミノ肝移植は、移植後の長期予後を考慮して適応を十分に検討すべきである。また、レシピエントが高齢なほどアミロイド沈着開始時期が早いことが報告されており、高齢者に対するドミノ移植に関しても十分な説明と同意が必要である⁸⁹。

4. 肝移植以外の新規病態抑制的治療

(1) 蛋白質安定化剤

タファミジス（ビンダケル[®]）は、TTR四量体のサイロキシン結合部位に結合し構造を安定化することで、アミロイド形成の律速段階である単量体への解離を防止し、アミロイド形成を抑制する薬剤として、遺伝性ATTRアミロイドーシス患者の末梢神経障害進行抑制に対して2013年11月に本邦でも使用可能となった。欧州における18カ月のRCT、その後の12カ月の延長試験により、末梢神経障害の進行を有意に遅くすることが示されている（エビデンスレベルII，推奨グレードB）。肝移植がドナーの不足などにより実施困難な場合など広く使用されている^{59,90-92}。また、重症度の高い患者（歩行に介助が必要な患者）や、非V30M型の患者、肝移植後の患者に対する有効性は確立していないが、他に治療法がない現状において、十分なインフォームドコンセントのうえで試みる価値は十分にあると考えられる⁹³。現在、心アミロイドーシスに対して第Ⅲ相臨床試験が進行中である。

約半数の患者が肝移植を受けられない本邦の現状において、タファミジスは治療選択として期待されるが、まだ長期的生命予後に関するエビデンスはなく、肝移植が可能な場合は、第一選択治療として肝移植を検討すべきと考えられる。欧州における認可後の観察期間に、6人の本症患者が末梢神経障害の進行により肝移植を受けており、肝移植が現在でも重要な選択肢であることを示している⁶⁸。今後、タファミジスの長期的効果や、生命予後に対する効果、肝移

植の効果との比較結果が待たれる。

ジフルニサルも TTR 四量体安定化剤であり、第Ⅲ相試験により末梢神経障害の進行を有意に遅くすることが示されているが、本邦では海外からの個人輸入が必要となる^{91,94}。

(2) 核酸医薬による遺伝子サイレンシング療法

siRNAs や ASO を用いて、TTR 遺伝子発現を抑制する核酸医薬による遺伝子サイレンシング療法も期待されており、siRNA (Patisiran) を用いた第Ⅲ相臨床試験 (POLLO 試験) は当施設などにおいて進行中で、平成 29 年 8 月には終了の予定である。Patisiran は、野生型とすべての変異型 TTR の mRNA を標的とした siRNA であり、脂質ナノ粒子に封入されており、静脈内投与することで選択的に肝臓に取り込まれ、異型 TTR と野生型 TTR の両者の産生を抑制し、血中濃度を約 80% 減少させる。そのため、肝移植後の問題点の一つとなっている野生型 TTR によるアミロイド沈着に対しても、抑制効果が期待されている。第Ⅱ相試験では、オープン試験ではあるが、進行抑制効果にとどまらず症候が改善している例が報告されている⁵⁸。

ASO は TTR の mRNA に相補的に結合し ribonuclease H の作用で標的の mRNA を切断し、肝臓からの TTR 産生を抑制するが、臨床試験は現在中断されている。

(3) その他の薬剤

ドキシサイクリンはアミロイド線維を破壊して除去する作用があり、抗アポトーシス作用を有するタウロウルソデオキシコール酸と併用する第Ⅱ相臨床試験が海外で進行中である^{95,96}。

カテキン (没食子酸エピガロカテキン) にアミロイドーシス形成抑制作用が知られており有効性が期待されている。

● おわりに

遺伝性 ATTR アミロイドーシスは、これまで治療困難な希少疾患と考えられてきたが、近年、比較的頻度の高い疾患であることが明らかとなり、また治療法の進歩によって病態に即したより根治的な治療が可能疾患となってきている。本症の治療は初期の段階で開始するほど有効性が高いため、臨床医は、原因不明の疾患の鑑別診断に本症を挙げ、早期に確定診断・治療介入すべきである。

本症の症候は多彩であり、担当医は、本症患者において、個々の臓器の障害が軽度であっても、多臓器症候が相乗的に影響して、全身状態を予想以上に重篤にしている場合があることを念頭に診療すべきである。

今後も肝移植を受けた本症患者数の増加が予想され、肝移植後の本症患者に対する治療において、多発性神経炎などの後遺症、移植後に進行する心アミロイドーシスによる不整脈に対するペースメーカー植え込みなどの本症の徴候のみならず、移植肝における拒絶反応や、徐々に肝障害や肝硬変が進行した際の食道静脈瘤対策などが必要である。本症患者の主治医は、多科の医師や、多職種による専門的チーム医療を統括して診療していくことが必要となる。

● 文献

1. Ando Y, Araki S, et al. Transthyretin and familial amyloidotic polyneuropathy. Intern Med 1993; 32: 920-922.
2. Ikeda S, Nakazato M, et al. Familial amyloidotic polyneuropathy in Japan. Clinical and genetic heterogeneity. Neurology 2002; 58: 1001-1007.
3. Ando Y, Nakamura M, et al. Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. Arch Neurol 2005; 62: 1057-1062.
4. Benson MD, Kincaid JC. The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy. Muscle Nerve 2007; 36: 411-423.
5. Ando Y, Coelho T, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. Orphanet

J Rare Dis 2013 ; 20 : 8-31.

6. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy : familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain* 1952 ; 75 : 408-427.
7. Araki S, Mawatari S, et al. Polyneurotic amyloidosis in a Japanese family. *Arch Neurol* 1968 ; 18 : 593-602.
8. Andersson R. Familial amyloidosis with polyneuropathy. A clinical study based on patients living in northern Sweden. *Acta Med Scand*. 1976 ; Suppl 590 : 1-64.
9. Araki S. Type I familial amyloidotic polyneuropathy (Japanese type). *Brain Dev* 1984 ; 6 : 128-133.
10. Kito S, Itoga E, et al. Studies on familial amyloid polyneuropathy in Ogawa Village, Japan. *Eur Neurol* 1980 ; 19 : 141-151.
11. Mahloudji M, Teasdall RD, et al. The genetic amyloidoses with particular reference to hereditary neuropathic amyloidosis, type II (Indiana or Rukavina type). *Medicine (Baltimore)*. 1969 ; 48 : 1-37.
12. Van Allen MW, Frohlich JA, et al. Inherited predisposition to generalized amyloidosis. Clinical and pathological study of a family with neuropathy, nephropathy, and peptic ulcer. *Neurology*. 1969 ; 19 : 10-25.
13. Meretoja J. Familial systemic paramyloidosis with lattice dystrophy of the cornea, progressive cranial neuropathy, skin changes and various internal symptoms. A previously unrecognized heritable syndrome. *Ann Clin Res* 1969 ; 1 : 314-324.
14. Costa PP, Figueira AS, et al. Amyloid fibril protein related to prealbumin in familial amyloidotic polyneuropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1978 ; 75 : 4499-4503.
15. Kanda Y, Goodman DS, et al. The amino acid sequence of human plasma prealbumin. *J Biol Chem*. 1974 ; 249 : 6796-6805.
16. Benson MD, Dwulet FE. Identification of carriers of a variant plasma prealbumin (transthyretin) associated with familial amyloidotic polyneuropathy type I. *J Clin Invest*. 1985 ; 75 : 71-75.
17. Sasaki H, Yoshioka N, et al. Structure of the chromosomal gene for human serum prealbumin. *Gene* 1985 ; 37 : 191-197.
18. Tawara S, Nakazato M, et al. Identification of amyloid prealbumin variant in familial amyloidotic polyneuropathy (Japanese type). *Biochem Biophys Res Commun* 1983 ; 116 : 880-888.
19. Nichols WC, Dwulet FE, et al. Variant apolipoprotein A I as a major constituent of a human hereditary amyloid. *Biochem Biophys Res Commun* 1988 ; 156 : 762-768.
20. Benson MD, Liepnieks J, et al. Hereditary renal amyloidosis associated with a mutant fibrinogen alpha-chain. *Nat Genet* 1993 ; 3 : 252-255.
21. Benson MD, Liepnieks JJ, et al. A new human hereditary amyloidosis : the result of a stop-codon mutation in the apolipoprotein A II gene. *Genomics* 2001 ; 72 : 272-277.
22. Valleix S, Gillmore JD, et al. Hereditary systemic amyloidosis due to Asp76Asn variant β 2-microglobulin. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 2276-2283.
23. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis : chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid* 2016 ; 23 : 209-213.
24. Westermark P, Sletten K, et al. Fibril in senile systemic amyloidosis is derived from normal transthyretin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990 ; 87 : 2843-2845.
25. Monaco HL, Rizzi M, et al. Structure of a complex of two plasma proteins : transthyretin and retinol-binding protein. *Science* 1995 ; 268 : 1039-1041.
26. Yamashita T, Hamidi Asl K, et al. A prospective evaluation of the transthyretin Ile122 allele frequency in an African-American population. *Amyloid* 2005 ; 12 : 127-130.
27. Gustavsson A, Jahr H, et al. Amyloid fibril composition and transthyretin gene structure in senile systemic amyloidosis. *Lab Invest* 1995 ; 73 : 703-708.
28. Obayashi K, Misumi Y, et al. Dominant cardiac type of familial amyloidotic polyneuropathy associated with a novel transthyretin variant Thr59Arg. *Muscle Nerve* 2013 ; 48 : 839-841.
29. Misumi Y, Doki T, et al. Myopathic phenotype of familial amyloid polyneuropathy with a rare transthyretin variant : ATTR Ala45Asp. *Amyloid* 2014 ; 21 : 216-217.
30. Misu K, Hattori N, 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.
31. Koike H, Misu K, et al ; Study Group for Hereditary Neuropathy in Japan. Type I (transthyretin Met30) familial amyloid polyneuropathy in Japan : early- vs late-onset form. *Arch Neurol* 2002 ; 59 : 1771-1776.
32. Takahashi K, Yi S, et al. Familial amyloidotic polyneuropathy type I in Kumamoto, Japan : a clinicopathologic, histochemical, immunohistochemical, and ultrastructural study. *Hum Pathol* 1991 ; 22 : 519-527.

33. Ikeda S, Hanyu N, et al. Hereditary generalized amyloidosis with polyneuropathy. Clinicopathological study of 65 Japanese patients. *Brain* 1987 ; 110 : 315-337.
34. Sakashita N, Ando Y, et al. Familial amyloidotic polyneuropathy (ATTR Ser50Ile) : the first autopsy case report. *Virchows Arch* 2000 ; 436 : 345-350.
35. Ando Y, and Suhr O. Autonomic dysfunction in familial amyloidotic polyneuropathy (FAP). *Amyloid* 1998 ; 5 : 288-300.
36. Fonseca C, Ceia F, et al. Myocardiopathy caused by Portuguese-type familial amyloidotic polyneuropathy. Sequential morphologic and functional study 60 patients. *Rev Port Cardiol* 1991 ; 10 : 909-916.
37. Ando Y, Obayashi K, et al. Radiolabelled meta-iodobenzylguanidine in assessment of autonomic dysfunction. *Lancet* 1994 ; 343 : 984-985.
38. Kawaji T, Ando Y, et al. A case of vitreous amyloidosis without systemic symptoms in familial amyloidotic Polyneuropathy. *Amyloid* 2004 ; 11 : 257-259.
39. Ando E, Ando Y, et al. Ocular manifestations of familial amyloidotic polyneuropathy type I : long-term follow up. *Br J Ophthalmol* 1997 ; 81 : 295-298.
40. Goren H, Steinberg MC, et al. Familial oculoleptomeningeal amyloidosis. *Brain* 1980 ; 103 : 473-495.
41. Uemichi T, Uitti RJ, et al. Oculoleptomeningeal amyloidosis associated with a new transthyretin variant Ser64. *Arch Neurol* 1999 ; 56 : 1152-1155.
42. Ellie E, Camou F, et al. Recurrent subarachnoid hemorrhage associated with a new transthyretin variant (Gly53Glu). *Neurology* 2001 ; 57 : 135-137.
43. Blevins G, Macaulay R, et al. Oculoleptomeningeal amyloidosis in a large kindred with a new transthyretin variant Tyr69His. *Neurology* 2003 ; 60 : 1625-1630.
44. Ueno S, Fujimura H, et al. Familial amyloid polyneuropathy associated with the transthyretin Cys114 gene in a Japanese kindred. *Brain* 1992 ; 115 : 1275-1289.
45. Nakamura M, Yamashita T, et al. Neuroradiologic and clinicopathologic features of oculoleptomeningeal type amyloidosis. *Neurology* 2005 ; 65 : 1051-1056.
46. Yamashita T, Ando Y, et al. Effect of liver transplantation on transthyretin Tyr114Cys-related cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2008 ; 70 : 123-128.
47. Ushiyama M, Ikeda S, et al. Transthyretin-type cerebral amyloid angiopathy in type I familial amyloid polyneuropathy. *Acta Neuropathol* 1991 ; 81 : 524-528.
48. Sakashita N, Ando Y, et al. Familial amyloidotic polyneuropathy (ATTR Val30Met) with widespread cerebral amyloid angiopathy and lethal cerebral hemorrhage. *Pathol Int* 2001 ; 51 : 476-480.
49. Maia LF, Magalhães R, et al. CNS involvement in V30M transthyretin amyloidosis : clinical, neuropathological and biochemical findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015 ; 86 : 159-167.
50. Sekijima Y, Yazaki M, et al. Cerebral amyloid angiopathy in posttransplant patients with hereditary ATTR amyloidosis. *Neurology* 2016 ; 87 : 773-781.
51. Hirai T, Ando Y, et al. Transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy : evaluation of CSF enhancement on serial T1-weighted and fluid-attenuated inversion recovery images following intravenous contrast administration. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005 ; 26 : 2043-2048.
52. Ando Y, Yi S, et al. Disturbed metabolism of glucose and related hormones in familial amyloidotic polyneuropathy : hypersensitivities of the autonomic nervous system and therapeutic prevention. *J Auton Nerv Syst* 1991 ; 35 : 63-70.
53. Ando Y, Asahara K, et al. Autonomic dysfunction and anemia in neurologic disorders. *J Auton Nerv Syst* 1996 ; 61 : 145-148.
54. Adams D, Suhr OB, et al ; European Network for TTR-FAP (ATTReuNET). First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol* 2016 ; 29 Suppl 1 : S14-26.
55. Ando Y, Ohlsson PI, et al. A new simple and rapid screening method for variant transthyretin-related amyloidosis. *Biochem Biophys Res Commun* 1996 ; 228 : 480-483.
56. Ueda M, Misumi 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.
57. Holmgren G, Steen L, et al. Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met30). *Clin Genet* 1991 ; 40 : 242-246.
58. Suhr OB, Coelho T, et al. Efficacy and safety of patisiran for familial amyloidotic polyneuropathy : a phase II multi-dose study. *Orphanet J Rare Dis* 2015 ; 10 : 109.
59. Coelho T, Maia LF, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy : a randomized, controlled trial. *Neurology* 2012 ; 79 : 785-792.

60. Ando Y, Yonehara T, et al. Early pacemaker implantation in patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1996 ; 19 : 1640-1641.
61. Kristen AV, Dengler TJ, et al. Prophylactic implantation of cardioverter-defibrillator in patients with severe cardiac amyloidosis and high risk for sudden cardiac death. *Heart Rhythm* 2008 ; 5 : 235-240.
62. Lin G, Dispenzieri A, et al. Implantable cardioverter defibrillators in patients with cardiac amyloidosis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013 ; 24 : 793-798.
63. Kawaji T, Ando Y, et al. Novel therapy for transthyretin-related ocular amyloidosis : a pilot study of retinal laser photocoagulation. *Ophthalmology* 2010 ; 17 : 552-555.
64. Holmgren G, Ericzon BG, et al. Clinical improvement and amyloid regression after liver transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis. *Lancet* 1993 ; 341 : 1113-1116.
65. Ando Y, Tanaka Y, et al. Effect of liver transplantation on autonomic dysfunction in familial amyloidotic polyneuropathy type I. *Lancet* 1995 ; 345 : 195-196.
66. Skinner M, Lewis WD, et al. Liver transplantation as a treatment for familial amyloidotic polyneuropathy. *Ann Intern Med* 1994 ; 120 : 133-134.
67. Shimojima Y, Morita H, et al. Ten-year follow-up of peripheral nerve function in patients with familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *J Neurol* 2008 ; 55 : 1220-1225.
68. Ericzon BG, Wilczek HE, et al. Liver transplantation for hereditary transthyretin amyloidosis : After 20 years still the best therapeutic alternative ? *Transplantation* 2015 ; 99 : 1847-1854.
69. Suhr OB, Larsson M, et al ; FAPWTR's investigators. Survival after transplantation in patients with mutations other than Val30Met : Extracts from the FAP world transplant registry. *Transplantation* 2016 ; 100 : 373-381.
70. Suhr O, Danielsson A, et al. Malnutrition and gastrointestinal dysfunction as prognostic factors for survival in familial amyloidotic polyneuropathy. *J Intern Med* 1994 ; 235 : 479-485.
71. Suhr OB, Friman S, et al. Early liver transplantation improves familial amyloidotic polyneuropathy patients' survival. *Amyloid* 2005 ; 12 : 233-238.
72. Yamamoto S, Wilczek HE, et al. Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) : a single-center experience over 16 years. *Am J Transplant* 2007 ; 7 : 2597-2604.
73. Okamoto S, Wixner J, et al. Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy : impact on Swedish patients' survival. *Liver Transpl* 2009 ; 15 : 1229-1235.
74. Yamashita T, Ando Y, et al. Long-term survival after liver transplantation in patients with familial amyloid polyneuropathy. *Neurology* 2012 ; 78 : 637-643.
75. Tashima K, Ando Y, et al. Outcome of liver transplantation for transthyretin amyloidosis : follow-up of Japanese familial amyloidotic polyneuropathy patients. *J Neurol Sci* 1999 ; 171 : 19-23.
76. Okumura K, Yamashita T, et al. Long-term outcome of patients with hereditary transthyretin V30M amyloidosis with polyneuropathy after liver transplantation. *Amyloid* 2016 ; 23 : 39-45.
77. Ikeda S, Takei Y, et al. Peripheral nerves regenerated in familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Ann Intern Med* 1997 ; 127 : 618-620.
78. Okamoto S, Yamashita T, et al. Evaluation of myocardial changes in familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Intern Med* 2008 ; 47 : 2133-2137.
79. Ando Y, Ando E, et al. De novo amyloid synthesis in ocular tissue in familial amyloidotic polyneuropathy after liver transplantation. *Transplantation* 1996 ; 62 : 1037-1038.
80. Hara R, Kawaji T, Ando E, et al. Impact of liver transplantation on transthyretin-related ocular amyloidosis in Japanese patients. *Arch Ophthalmol* 2010 ; 128 : 206-210.
81. Yazaki M, Mitsuhashi S, et al. Progressive wild-type transthyretin deposition after liver transplantation preferentially occurs onto myocardium in FAP patients. *Am J Transplant* 2007 ; 7 : 235-242.
82. Liepnieks JJ, Benson MD. Progression of cardiac amyloid deposition in hereditary transthyretin amyloidosis patients after liver transplantation. *Amyloid* 2007 ; 14 : 277-282.
83. Liepnieks JJ, Zhang LQ, et al. Progression of transthyretin amyloid neuropathy after liver transplantation. *Neurology* 2010 ; 75 : 324-327.
84. Sakashita N, Kagawa S, et al. Marked cardiomegaly in a patient with familial amyloidotic polyneuropathy after orthotopic liver transplantation : a case study. *Pathol Int* 2013 ; 63 : 260-265.
85. Oshima T, Kawahara S, et al. Changes in pathological and biochemical findings of systemic tissue sites in familial amyloid polyneuropathy more than 10 years after liver transplantation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014 ; 85 : 740-746.
86. Gustafsson S, Ihse E, et al. Amyloid fibril composition as a predictor of development of cardiomyopathy after liver transplantation for hereditary transthyretin amyloidosis. *Transplantation* 2012 ; 93 : 1017-1023.

87. Stangou AJ, Heaton ND, et al. Transmission of systemic transthyretin amyloidosis by means of domino liver transplantation. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 2356.
88. Goto T, Yamashita T, et al. Iatrogenic amyloid neuropathy in a Japanese patient after sequential liver transplantation. *Am J Transplant* 2006 ; 6 : 2512-2515.
89. Misumi Y, Narita Y, et al. Recipient aging accelerates acquired transthyretin amyloidosis after domino liver transplantation. *Liver Transpl* 2016 ; 22 : 656-664.
90. Sekijima Y, Wiseman RL, et al. The biological and chemical basis for tissue-selective amyloid disease. *Cell* 2005 ; 121 : 73-85.
91. Berk JL, Suhr OB, et al. Diflunisal Trial Consortium. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy : a randomized clinical trial. *JAMA* 2013 ; 310 : 2658-2667.
92. Ando Y, Sekijima Y, et al. Effects of tafamidis treatment on transthyretin (TTR) stabilization, efficacy, and safety in Japanese patients with familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) with Val30Met and non-Val30Met : A phase III, open-label study. *J Neurol Sci* 2016 ; 362 : 266-271.
93. Lozeron P, Théaudin M, et al ; French Network for FAP (CORNAMYL). Effect on disability and safety of Tafamidis in late onset of Met30 transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Eur J Neurol* 2013 ; 20 : 1539-1545.
94. Sekijima Y, Dendle MA, et al. Orally administered diflunisal stabilizes transthyretin against dissociation required for amyloidogenesis. *Amyloid* 2006 ; 13 : 236-249.
95. Macedo B, Batista AR, et al. Anti-apoptotic treatment reduces transthyretin deposition in a transgenic mouse model of familial amyloidotic polyneuropathy. *Biochim Biophys Acta* 2008 ; 1782 : 517-522.
96. Obici L, Cortese A, et al. Doxycycline plus tauroursodeoxycholic acid for transthyretin amyloidosis : a phase II study. *Amyloid*. 2012 ; 19 Suppl 1 : 34-36.

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

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

CQ1-1

【病態・診断関連】

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？

ステートメント	推奨度
◎感覚障害，運動障害，自律神経障害に伴う胃腸症状・起立性低血圧・膀胱直腸障害・皮膚障害・陰萎，心症状，眼症状など，多彩な症状を呈する．初期には自律神経障害，感覚障害が多いが，体重減少，全身倦怠感などの非特異的症状が発端となることもあり，原因不明の疾患において本症を疑うことが重要となる．家族歴は重要だが，非集積地や高齢発症では孤発例が多いことに留意する．	C

●解説

アミロイド沈着による臓器障害の程度の差により，多彩な症状を呈する．TTR 遺伝子変異の種類によって違いがあるほか，最も多い ATTR V30M でも，集積地と非集積地で患者背景や症状に異なる特徴をもつ．

集積地における ATTR V30M の典型例は，若年発症（20～40 歳代）で，家族歴を有し（91%），初発症状は体性神経障害（感覚神経障害・運動神経障害）57%，自律神経障害 48%，体重減少 5%などで，感覚神経障害は表在覚が深部覚より優位に障害される解離性感覚障害が目立つ（76%）．心症状は初期に心不全を呈することは稀で心エコー上心筋肥厚を認めない場合が多いが，房室ブロックなどの心伝導障害は早期から呈し，ペースメーカー植え込みを要することがある．一方，非集積地では高齢発症（50 歳以上）で，孤発例が多く（家族歴は 10%），男性優位（男：女＝4.36：1）で，初発症状は体性神経障害 81%，自律神経障害 10%，心不全 5%などで，感覚神経障害は全感覚障害が多い（表在覚優位は 31%）．心症状はびまん性のアミロイド沈着による心肥大をきたすことが多く，心伝導障害の頻度は低い¹．

遺伝性 ATTR アミロイドーシスの末梢神経障害は下肢優位の多発神経炎型を呈し，一般に下肢末梢部からしびれなどの異常感覚や感覚鈍麻といった感覚神経障害で始まる．神経周囲の軟部組織へのアミロイド沈着による圧迫で手根管症候群も起こり得る²．感覚障害の結果，膝関節・足関節の Charcot 関節を呈したり，火傷，水疱破裂後の潰瘍形成，また自律神経障害による末梢循環不全から難治性褥創などの皮膚症状を生じる場合がある．運動神経障害による筋力低下，筋萎縮は，感覚障害よりも 2～3 年遅れて出現する．自律神経障害で頻度が高い胃腸症状は，交代性の便秘・下痢（数日～1 週間にわたる便秘に続いて激しい下痢が起こる）や，通常の制吐剤が無効で数日持続する激しい嘔気嘔吐発作を呈し，急性腹症と間違われることがある．

non-V30M 変異例の中には，心アミロイドーシスや髄膜アミロイドーシスを主徴とする，非末梢神経系アミロイドーシスを呈する遺伝子型も存在する²．

眼アミロイドーシスも時に FAP の初発症状となり得る．最も早期に出現するのは，眼球結膜の毛細血管瘤様の異常血管で，乾性角結膜炎，瞳孔異常が続く．原因不明の緑内障，硝子体混濁などでは，本症を疑うことが重要である³．

【付記】 本項においては、「末梢神経」という用語の定義として、「運動神経+感覚神経+自律神経」をさすものとして記載した。

文献

1. Koike H, Misu K, et al. Type I (transthyretin Met30) familial amyloid polyneuropathy in Japan : early- vs late-onset form. Arch Neurol 2002 ; 59 : 1771-1776.
2. Ikeda S, Takei Y, et al. Clinical and pathological findings of non-Val30Met TTR type familial amyloid polyneuropathy in Japan. Amyloid 2003 ; 10 : 39-47.
3. Ando E, Ando Y, et al. Ocular manifestations of familial amyloidotic polyneuropathy type I : long term follow up. Br J Ophthalmol 1997 ; 81 : 295-298.

(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)

CQ1-2

【病態・診断関連】

遺伝性 ATTR アミロイドーシスの診断に有用な検査は何か？

ステートメント	推奨度
◎いずれかの組織を生検し、沈着したアミロイド線維蛋白を病理組織学的に証明することが必須である。コンゴーレッド染色、偏光顕微鏡による観察を要し、抗 TTR 抗体を用いた免疫染色も有用である。さらに、変異型 TTR の存在を、TTR 遺伝子解析により遺伝子レベルで、あるいは質量分析などにより蛋白レベルで証明する。	C

●解説

アミロイド沈着による臓器障害を反映する臨床的な諸検査は参考になるが、診断のためには組織生検でアミロイド沈着を証明することが重要である。生検部位は、患者侵襲性やアミロイドによる臓器障害の程度を総合して選択する。腹壁脂肪（吸引生検で簡便だが、後述の免疫染色には不向き）、皮膚（汗腺の基底膜やその周囲組織、皮下脂肪組織などの比較的深部にアミロイド沈着が認められやすいため、真皮だけでなく皮下脂肪組織を含めて採取）、胃・十二指腸（粘膜固有層より粘膜筋板や粘膜下層にアミロイド沈着が認められやすいため、粘膜筋板-粘膜下層を含めて採取）、腓腹神経が一般的だが、心症状が主体で他の臓器障害が目立たない場合には心筋生検も選択される¹。手根管症候群では開放術時に周囲組織の生検を行う。アミロイドは、ヘマトキシリン・エオジン（HE）染色では、エオジンで淡い紅色に染まる無構造の細胞外沈着物質で硝子様物質との鑑別が困難であるが、コンゴーレッド染色では赤橙色に染まり、偏光顕微鏡下で緑色偏光を呈する。抗 TTR 抗体²を用いた免疫染色陽性であれば、沈着アミロイドが TTR 由来であることが確定し、TTR アミロイドーシス（遺伝性または老人性全身性アミロイドーシス）と診断できる。

病理組織学的に検出されたアミロイドが変異型 TTR 由来であることを証明するため、一般的には TTR 遺伝子変異あるいは血清中の変異型 TTR を確認する。

TTR 遺伝子は 18g12.1 に存在して 4 つのエクソンからなり、130 種類以上の遺伝子変異が報告されている。PCR ダイレクトシーケンス法による遺伝子検査は、保険収載され検査受託機関でも可能であるが、十分なインフォームド・コンセントの下、慎重に行われるべきである。

TTR は 127 個のアミノ酸からなる質量 13,761 Da の蛋白で、変異型 TTR は代表的な Val30Met 変異のように一塩基置換によるものがほとんどである。患者血清中に混在する変異型および野生型 TTR の質量差を、質量分析などで検出できる³。ただし、検出感度には限度があり、質量差が小さい（10 Da 以下）変異では各々のピークを識別できない場合があることや、中枢神経系を障害する変異では血漿中に肝臓からの変異型 TTR がほとんど分泌されていない可能性があることに留意する。

遺伝子変異陽性、血清変異型 TTR 陽性であっても未発症の患者もいるため、アミロイドーシスと診断するためには、生検組織でアミロイド沈着を確認し、抗 TTR 抗体が陽性であることを証明する必要がある。

文献

1. Nakagawa M, Sekijima Y, et al. High prevalence of ATTR amyloidosis in endomyocardial biopsy-proven cardiac amyloidosis patients. *Amyloid*. 2013 ; 20 : 138-140.

2. Gustavsson A, Engström U, et al. Mechanism of transthyretin amyloidogenesis. Antigenetic mapping of transthyretin purified from plasma and amyloid fibrils and within in situ tissue localizations. *Am J Pathol.* 1994 ; 144 : 1301-1311.
3. Tachibana N, Tokuda T, 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.

(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)

CQ1-3

【病態・診断関連】

生検部位はどこがよいか？

ステートメント	推奨度
◎生検の侵襲度と陽性率を考慮して行うことが望ましい。侵襲が少なく、繰り返し生検が可能な腹壁脂肪または胃・十二指腸が推奨される。ほかに大腸粘膜や腓腹神経、口腔粘膜、皮膚などが生検の対象となる。	B

●解説

障害臓器からの生検はアミロイド検出率を高めるが、その侵襲度と陽性率を考慮して行うことが望ましい。生検部位としては消化管（胃、十二指腸、大腸）粘膜や腓腹神経、口腔粘膜、皮膚などが挙げられるが、そのうち侵襲が少なく繰り返し生検が可能な部位として、腹壁脂肪または胃・十二指腸が推奨される。

腹壁脂肪生検には注射針を用いた吸引生検¹と、外科的に皮膚と皮下脂肪を一塊として採取する皮膚生検²がある。腹壁脂肪吸引生検は側腹部で行い、皮膚の局所麻酔後に、皮膚・脂肪をつまみ上げ、18G針を用いて穿刺し、陰圧をかけながら皮下針を数回にわたって往復させ、陰圧をかけたまま抜去し脂肪を採取する。比較的容易に生検が可能で侵襲が少なく、かつ80%以上の陽性率を示す³。皮膚生検は皮下脂肪を十分に採取可能で診断感度が高い利点があるが、やや侵襲が大きい。

胃・十二指腸生検に際しては、消化管においてアミロイドは主に粘膜筋板、粘膜下組織に沈着するため、粘膜下組織を十分に採取し、複数箇所（最低でも4カ所程度）生検することが推奨される。

ATTRアミロイドーシスにおける組織へのアミロイド沈着は patchy であり、初回の生検でアミロイド沈着が検出されない場合もある。本症例が疑われる場合には繰り返しの生検を行うこと、また生検と並行して TTR 遺伝子検査を行うことが重要である。

文献

1. Westermark P, Stenkvist B, et al. A new method for the diagnosis of systemic amyloidosis. Arch Intern Med 1973 ; 132 : 522-523.
2. Rubinow A, Cohen AS, et al. Skin involvement in familial amyloidotic polyneuropathy. Neurology 1981 ; 31 : 1341-1345.
3. van Gameren III, Hazenberg BP, et al. Diagnostic accuracy of subcutaneous abdominal fat tissue aspiration for detecting systemic amyloidosis and its utility in clinical practice. Arthritis Rheum 2006 ; 54 : 2015-2021.

(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)

CQ1-4

【病態・診断関連】

遺伝性 ATTR アミロイドーシスの発症年齢は出生地により異なるか？

ステートメント	推奨度
◎本邦における遺伝性 ATTR アミロイドーシス患者の臨床像は、熊本県と長野県の二大集積地出身患者とそれ以外に大別され、前者は 50 歳未満で発症することが多く、後者は 50 歳以降に発症することが多い。また非集積地患者は男性が多く、末梢神経障害のパターンも、集積地患者とは異なっている。	該当なし エビデンスレベル IVb

●解説

遺伝性 ATTR アミロイドーシスは、TTR 遺伝子異常に起因する全身性アミロイドーシスであり、世界的に 30 番目のバリンがメチオニンに変異する Val30Met 変異が最も多い。本邦においても本遺伝子変異を有する患者が最も多く、全国各地で認められるが、熊本県荒尾市と長野県小川村に二大患者集積地が存在する¹。同じ変異を有していても、集積地出身患者と非集積地出身患者では、臨床像が異なることが、Koike らの詳細な全国調査などで明らかされている²⁻⁵。特に発症年齢でその差は顕著であり、二大集積地出身者では、発症年齢が 50 歳未満（平均 31.9 歳）の若年発症が多く、非集積地出身者では、50 歳以降（平均 62.5 歳）の高齢発症者が多かった³。また集積地患者のほとんどが家族歴を有するのに対し、非集積地患者では約半数が孤発例であり、性差も集積地患者では、男女ほぼ同等であるが、非集積地患者では、男性患者が女性より約 4 倍多いことが示されている。末梢神経障害のパターンも、温痛覚障害などの表在感覚が主体に障害される解離性感覚障害は、集積地患者に認められるが、非集積地患者では、初期から表在感覚と深部感覚が同程度に障害される。心障害の臨床型においても、集積地患者では、刺激伝導系障害からペースメーカーを必要とする患者が多いが、非集積地患者では、伝導障害より固有心筋へのアミロイド沈着による心不全を合併しやすい臨床的相違が明らかにされている。

末梢神経障害を呈する患者の鑑別診断において、家族歴が明らかであり、本人あるいは家族が集積地出身者であれば、遺伝性 ATTR アミロイドーシスを疑うことは比較的容易であると思われるが、集積地以外の出身で、家族歴のない高齢者の末梢神経障害患者においては、慢性炎症性脱髄性ニューロパチー (CIDP) などの非遺伝性疾患と誤診される可能性があり、常に本症の可能性を考え、注意深く鑑別診断を行うことが重要である。特に末梢神経生検を行った場合は、必ずコンゴレッド染色を施行し、アミロイドーシスの有無を確認すべきである。

文献

- Ikeda S, Nakazato M, et al. Familial transthyretin-type amyloid polyneuropathy in Japan : clinical and genetic heterogeneity. *Neurology* 2002 ; 58 : 1001-1007.
- Misu K, Hattori N, et al. Late-onset familial amyloid polyneuropathy type I (transthyretin Met30-associated familial amyloid polyneuropathy) unrelated to endemic focus in Japan : clinicopathological and genetic features. *Brain* 1999 ; 122 : 1951-1962.
- Koike H, Misu K, et al. Type I (transthyretin Met30) familial polyneuropathy in Japan : early- vs late-onset form. *Ach Neurol* 2002 ; 59 : 1771-1776.
- Koike H, Hashimoto R, et al. Diagnosis of sporadic transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy : a practical analysis. *Amyloid* 2011 ; 18 : 53-62.
- Koike H, Tanaka F, et al. Natural history of transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy : analysis of late-onset cases from non-endemic areas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012 ; 83 : 152-158.

(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)

CQ1-5

【病態・診断関連】

TTR 変異型と FAP の症候に関連はあるか？

ステートメント	推奨度
◎ TTR には 100 以上の遺伝子変異が報告されており、その変異型により多発性ニューロパチー、自律神経障害、心筋障害、手根管症候群、眼症状、中枢神経障害など多彩な症状が、さまざまな組み合わせで出現する。本邦では Val30Met (p.Val50Met) 変異が最多であるが、若年発症と高齢発症では病像が異なることが報告されている。	該当なし

●解説

トランスサイレチン (TTR) は 127 個のアミノ酸からなり、これまでに 100 以上の遺伝子変異が報告されており、一部を除きそのほとんどが FAP を引き起こす。TTR の変異アミノ酸、変異部位の違いにより多発性ニューロパチー、自律神経障害、心筋障害、眼症状、中枢神経障害など多彩な症状が様々な組み合わせで出現する (表 1)。

世界的には Val122Ile (p.Val142Ile) 変異が最も多いと考えられており、約 3~4% のアフリカ系アメリカ人が変異を有しているが、浸透率は低い。発症すると高齢発症の拘束型心筋症を呈する¹。本邦で最も多い TTR 遺伝子変異は、TTR の 30 番目のバリンがメチオニンに置換 Val30Met (p.Val50Met) したタイプで、熊本県、長野県、石川県に集積地がある。Val30Met 変異を有する患者では単一の遺伝子異常により起こるが、発症年齢や浸透率、症候に多様性がみられ、若年発症例と高齢発症例で異なる臨床像を呈することが明らかとなっており^{2,3}、臨床症状の差異に環境要因の関与も考えられている。

また TTR 遺伝子変異によっては心アミロイドーシスや眼アミロイドーシス、髄膜アミロイドーシス、脳アミロイドアンギオパチーなど非末梢神経障害系 TTR アミロイドーシスを呈するタイプもあり、これらの家族性 TTR アミロイドーシスでは末梢神経障害は認めないか、認めても非常に軽微であることが多い (表 1)。

本邦でもみられる TTR 変異のなかでも、Asp38Ala (p.Asp58Ala), Ser50Ile (p.Ser70Ile), Thr60Ala (p.Thr80Ala) などでは心筋症をきたすことが多い。また Asp18Gly (p.Asp38Gly), Ala25Thr (p.Ala55Thr), Tyr114Cys (p.Tyr134Cys) などの変異では軟膜・くも膜 (髄膜) やくも膜下腔の血管壁へのアミロイド沈着が認められ、中枢神経症状を主徴とする髄膜アミロイドーシスの病型をとることが報告されている。硝子体混濁は Val30Met 変異を含む TTR 遺伝子変異を有する家系の約 20% に認められるとされる⁴。硝子体へのアミロイド沈着が唯一の症状であった Trp41Leu (p.Trp61Leu) 変異を有する患者も報告されている⁵。また皮膚への結節状のアミロイド沈着を認めた Tyr114His (p.Tyr114His) 変異を有する患者の報告例もある⁶。

ほとんどの TTR アミロイドーシス患者は変異 TTR のヘテロ接合体であるが、ホモ接合体患者もみられ、同じ家系内のヘテロ接合体患者よりもやや重症の経過 (高い発症率、若年発症) をとり⁷、不完全浸透の家系に属していることが多い。

文献

1. Yamashita T, Hamidi Asl K, et al. A prospective evaluation of the transthyretin Ile122 allele frequency in an African-American population. *Amyloid* 2005 ; 12 : 127-130.

表 1 TTR 遺伝子変異と症候

点変異	臨床型	報告された地域	点変異	臨床型	報告された地域	点変異	臨床型	報告された地域	点変異	臨床型	報告された地域
Gly6Ser (p.Gly26Ser)	非アミロイド原生, Familial euthyroid hyperthyroxinemia	コーカシアン	Gly47Glu (p.Gly67Glu)	心臓, 末梢神経, 自律神経	トルコ, 米国, ドイツ	Ile84Asn (p.Ile104Asn)	心臓, 眼	米国	Ile84Asn (p.Ile104Asn)	心臓, 眼	米国
Cys10Arg (p.Cys30Arg)	心臓, 眼, 末梢神経	米国	Thr49Ala (p.Trp69Ala)	心臓, 手根管	フランス, イタリア	Ile107Val (p.Ile127Val)	心臓, 手根管, 末梢神経	米国 (中国系)	Ile107Val (p.Ile127Val)	心臓, 手根管, 末梢神経	米国 (中国系)
Leu12Pro (p.Leu32Pro)	膵臓, 肝臓	英国	Thr49Ile (p.Trp69Ile)	末梢神経, 心臓	日本, スベイン	Ile107Met (p.Ile127Met)	末梢神経, 心臓	ドイツ	Ile107Met (p.Ile127Met)	末梢神経, 心臓	ドイツ
Met13Ile (p.Met33Ile)	非アミロイド原生	ドイツ	Thr49Pro (p.Trp69Pro)	心臓, 末梢神経	米国	Ile107Phe (p.Ile127Phe)	末梢神経, 自律神経	英国	Ile107Phe (p.Ile127Phe)	末梢神経, 自律神経	英国
Asp18Glu (p.Asp38Glu)	末梢神経	南米, 米国	Ser50Arg (p.Ser70Arg)	自律神経, 末梢神経	日本, フランス, イタリア, 米国	Ala109Thr (p.Ala129Thr)	非アミロイド原生, Familial euthyroid hyperthyroxinemia	ボルトガル	Ala109Thr (p.Ala129Thr)	非アミロイド原生, Familial euthyroid hyperthyroxinemia	ボルトガル
Asp18Gly (p.Asp38Gly)	膵臓	ハンガリー	Ser50Ile (p.Ser70Ile)	心臓, 末梢神経, 自律神経	日本	Ala109Val (p.Ala129Val)	euthyroid hyperthyroxinemia	米国	Ala109Val (p.Ala129Val)	euthyroid hyperthyroxinemia	米国
Asp18Asn (p.Asp38Asn)	心臓	ドイツ, 米国	Ser51Gly (p.Ser71Gly)	心臓, 末梢神経, 自律神経, 心臓, 腎臓	米国	Leu111Met (p.Leu131Met)	心臓	デンマーク	Leu111Met (p.Leu131Met)	心臓	デンマーク
Val20Ile (p.Val40Ile)	心臓, 手根管	米国	Ser52Pro (p.Ser72Pro)	末梢神経, 自律神経, 心臓, 腎臓	英国	Ser112Ile (p.Ser132Ile)	末梢神経, 心臓	イタリア	Ser112Ile (p.Ser132Ile)	末梢神経, 心臓	イタリア
Ser23Asn (p.Ser43Asn)	心臓, 末梢神経, 眼	米国	Gly53Glu (p.Gly73Glu)	膵臓, 心臓	バスク, スウェーデン	Tyr114Cys (p.Tyr134Cys)	末梢神経, 自律神経	日本, 米国	Tyr114Cys (p.Tyr134Cys)	末梢神経, 自律神経	日本, 米国
Pro24Ser (p.Pro44Ser)	心臓, 手根管, 末梢神経	米国	Gly53Ala (p.Gly73Ala)	膵臓, 心臓	英国	Tyr114His (p.Tyr134His)	手根管, 皮膚	日本	Tyr114His (p.Tyr134His)	手根管, 皮膚	日本
Ala25Ser (p.Ala45Ser)	心臓, 手根管, 末梢神経	米国	Gly54Gly (p.Gly74Gly)	末梢神経, 自律神経, 眼	英国	Tyr116Ser (p.Tyr136Ser)	末梢神経, 手根管, 自律神経, Familial euthyroid hyperthyroxinemia	フランス	Tyr116Ser (p.Tyr136Ser)	末梢神経, 手根管, 自律神経, Familial euthyroid hyperthyroxinemia	フランス
Ala25Thr (p.Ala45Thr)	膵臓, 末梢神経	日本	Gly54Lys (p.Gly74Lys)	末梢神経, 自律神経, 心臓, 眼	日本	Thr119Met (p.Thr139Met)	非アミロイド原生	ボルトガル, 米国	Thr119Met (p.Thr139Met)	非アミロイド原生	ボルトガル, 米国
Val28Met (p.Val48Met)	末梢神経, 自律神経, 眼, 膵臓	ボルトガル, 日本, スウェーデン, 米国	Gly54Leu (p.Gly74Leu)	記載無し	英国	Ala120Ser (p.Ala140Ser)	自律神経, 心臓	アフロカリビアン	Ala120Ser (p.Ala140Ser)	自律神経, 心臓	アフロカリビアン
Val30Met (p.Val50Met)	末梢神経, 心臓	米国	Leu59Pro (p.Leu79Pro)	記載無し	米国, 台湾	Val122Ile (p.Val142Ile)	心臓	米国 (エクトル系), スベイン	Val122Ile (p.Val142Ile)	心臓	米国 (エクトル系), スベイン
Val30Ala (p.Val50Ala)	心臓, 自律神経	米国	Leu59Arg (p.Leu79Arg)	心臓, 自律神経, 眼	米国, 台湾	delVal1122 (p.Val1142del)	心臓, 末梢神経	米国	delVal1122 (p.Val1142del)	心臓, 末梢神経	米国
Val30Leu (p.Val50Leu)	末梢神経, 心臓	日本	Leu55Arg (p.Leu75Arg)	膵臓	ドイツ	Pro122Ala (p.Pro142Ala)	心臓, 眼, 末梢神経	米国	Pro122Ala (p.Pro142Ala)	心臓, 眼, 末梢神経	米国
Val30Gly (p.Val50Gly)	膵臓, 眼	米国	Leu55Gln (p.Leu75Gln)	膵臓	米国	Pro122Ser (p.Pro142Ser)	非アミロイド原生	米国	Pro122Ser (p.Pro142Ser)	非アミロイド原生	米国
Val32Ala (p.Val52Ala)	末梢神経	イスラエル	His56Arg (p.His76Arg)	心臓	米国	Arg104Cys (p.Arg124Cys)	心臓	米国	Arg104Cys (p.Arg124Cys)	心臓	米国
Phe33Ile (p.Phe53Ile)	末梢神経, 心臓	イスラエル	Gly57Arg (p.Gly77Arg)	手根管, 心臓	スウェーデン	Arg104His (p.Arg124His)	非アミロイド原生	日本, 米国 (中国系)	Arg104His (p.Arg124His)	非アミロイド原生	日本, 米国 (中国系)
Phe33Leu (p.Phe53Leu)	末梢神経, 心臓	イスラエル	Leu58His (p.Leu78His)	手根管, 心臓	スウェーデン	Ile107Val (p.Ile127Val)	心臓, 手根管, 末梢神経	米国	Ile107Val (p.Ile127Val)	心臓, 手根管, 末梢神経	米国
Phe33Val (p.Phe53Val)	末梢神経	英国, 日本, 中国	Leu58Arg (p.Leu78Arg)	手根管, 自律神経, 眼	日本	Ile107Met (p.Ile127Met)	末梢神経, 心臓	ドイツ	Ile107Met (p.Ile127Met)	末梢神経, 心臓	ドイツ
Phe33Cys (p.Phe53Cys)	手根管, 心臓, 眼, 腎臓	イタリア	Thr59Lys (p.Thr79Lys)	心臓, 末梢神経, 自律神経	米国 (アハラチア)	Ala109Thr (p.Ala129Thr)	非アミロイド原生, Familial euthyroid hyperthyroxinemia	ボルトガル	Ala109Thr (p.Ala129Thr)	非アミロイド原生, Familial euthyroid hyperthyroxinemia	ボルトガル
Arg34Thr (p.Arg54Thr)	末梢神経, 心臓	イタリア	Thr60Ala (p.Thr80Ala)	心臓, 手根管	日本	Ala109Val (p.Ala129Val)	euthyroid hyperthyroxinemia	米国	Ala109Val (p.Ala129Val)	euthyroid hyperthyroxinemia	米国
Arg34Gly (p.Arg54Gly)	眼	英国	Gly61Lys (p.Gly81Lys)	心臓, 手根管	米国	Leu111Met (p.Leu131Met)	心臓	日本	Leu111Met (p.Leu131Met)	心臓	日本
Lys35Asn (p.Lys55Asn)	末梢神経, 心臓	英国	Gly61Gly (p.Gly81Gly)	末梢神経	米国	Ser112Ile (p.Ser132Ile)	末梢神経, 心臓	イタリア	Ser112Ile (p.Ser132Ile)	末梢神経, 心臓	イタリア
Lys35Thr (p.Lys55Thr)	眼	米国	Phe64Leu (p.Phe84Leu)	末梢神経, 手根管, 心臓	米国, イタリア	Tyr114Cys (p.Tyr134Cys)	末梢神経, 自律神経	日本, 米国	Tyr114Cys (p.Tyr134Cys)	末梢神経, 自律神経	日本, 米国
Ala36Pro (p.Ala56Pro)	眼, 手根管	米国	Phe64Ser (p.Phe84Ser)	膵臓, 末梢神経, 眼	カナダ, 英国	Tyr114His (p.Tyr134His)	手根管, 皮膚	日本	Tyr114His (p.Tyr134His)	手根管, 皮膚	日本
Asp38Ala (p.Asp58Ala)	末梢神経, 心臓, 膵臓	日本	Ile68Leu (p.Ile88Leu)	心臓, 末梢神経	ドイツ	Tyr116Ser (p.Tyr136Ser)	末梢神経, 手根管, 自律神経, Familial euthyroid hyperthyroxinemia	フランス	Tyr116Ser (p.Tyr136Ser)	末梢神経, 手根管, 自律神経, Familial euthyroid hyperthyroxinemia	フランス
Trp41Leu (p.Trp61Leu)	眼, 末梢神経	米国	Tyr69His (p.Tyr89His)	心臓, 膵臓	カナダ, 米国	Thr119Met (p.Thr139Met)	非アミロイド原生	ボルトガル, 米国	Thr119Met (p.Thr139Met)	非アミロイド原生	ボルトガル, 米国
Glu42Gly (p.Glu62Gly)	末梢神経, 自律神経, 心臓	米国	Tyr69Ile (p.Tyr89Ile)	心臓, 膵臓	日本	Ala120Ser (p.Ala140Ser)	自律神経, 心臓	アフロカリビアン	Ala120Ser (p.Ala140Ser)	自律神経, 心臓	アフロカリビアン
Glu42Asp (p.Glu62Asp)	心臓	日本, 米国, ロシア	Lys70Asn (p.Lys90Asn)	心臓, 手根管, 自律神経	米国	Val122Ile (p.Val142Ile)	心臓	米国	Val122Ile (p.Val142Ile)	心臓	米国
Phe44Ser (p.Phe64Ser)	末梢神経, 自律神経, 心臓	米国	Val73Val (p.Val93Val)	眼, 手根管, 末梢神経	米国	delVal1122 (p.Val1142del)	心臓, 末梢神経	米国	delVal1122 (p.Val1142del)	心臓, 末梢神経	米国
Ala45Thr (p.Ala65Thr)	心臓	米国	Ile73Val (p.Ile93Val)	末梢神経, 眼, 手根管	フランス, スベイン	Pro122Ala (p.Pro142Ala)	心臓, 眼, 末梢神経	米国	Pro122Ala (p.Pro142Ala)	心臓, 眼, 末梢神経	米国
Ala45Asp (p.Ala65Asp)	心臓, 末梢神経	米国	Asp74His (p.Asp94His)	末梢神経, 自律神経	ドイツ	Pro122Ser (p.Pro142Ser)	非アミロイド原生	米国	Pro122Ser (p.Pro142Ser)	非アミロイド原生	米国
Ala45Ser (p.Ala65Ser)	心臓	スウェーデン	Ser77Tyr (p.Ser97Tyr)	心臓, 腎臓, 末梢神経	米国 (イリノイ, テキサス), フランス	Arg104His (p.Arg124His)	非アミロイド原生	米国	Arg104His (p.Arg124His)	非アミロイド原生	米国
Gly47Arg (p.Gly67Arg)	末梢神経, 自律神経	日本	Ser77Phe (p.Ser97Phe)	末梢神経, 自律神経, 心臓	フランス	Arg104Val (p.Arg124Val)	心臓, 手根管, 末梢神経	米国	Arg104Val (p.Arg124Val)	心臓, 手根管, 末梢神経	米国
Gly47Ala (p.Gly67Ala)	心臓, 自律神経	イタリア, フランス	Ser78Phe (p.Tyr98Phe)	末梢神経, 手根管, 皮膚	フランス	Ile84Ser (p.Ile104Ser)	心臓, 手根管, 眼	米国 (インディアナ), ハンガリー	Ile84Ser (p.Ile104Ser)	心臓, 手根管, 眼	米国 (インディアナ), ハンガリー
Gly47Val (p.Gly67Val)	手根管, 末梢神経, 自律神経, 心臓	スリランカ	Ala81Thr (p.Ala101Thr)	心臓	英国						

(Connors et al. 2003, Benson et al. 2007 を改変し作成)

2. Koike H, Misu K, et al. Type I (transthyretin Met30) familial amyloid polyneuropathy in Japan : early- vs late-onset form. *Arch Neurol* 2002 ; 59 : 1771-1776.
3. Ikeda S, Nakazato M, et al. Familial transthyretin-type amyloid polyneuropathy in Japan : clinical and genetic heterogeneity. *Neurology* 2002 ; 58 : 1001-1007.
4. Benson MD, Kincaid JC, et al. The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy. *Muscle Nerve* 2007 ; 36 : 411-423. 2007
5. Yazaki M, Connors LH, et al. Transthyretin amyloidosis associated with a novel variant (Trp41Leu) presenting with vitreous opacities. *Amyloid* 2002 ; 9 : 263-267.
6. Mochizuki H, Kamakura K, et al. Nodular cutaneous amyloidosis and carpal tunnel syndrome due to the amyloidogenic transthyretin His 114 variant. *Amyloid* 2001 ; 8 : 105-110.
7. Tojo K, Sekijima Y, et al. Amyloidogenic transthyretin Val30Met homozygote showing unusually early-onset familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2008 ; 37 : 796-803.
8. Connors LH, Lim A, et al. Tabulation of human transthyretin (TTR) variants, 2003. *Amyloid* 2003 ; 10 : 160-184.

(佐藤充人 信州大学医学部脳神経内科, 膠原病・リウマチ内科)

CQ1-6

【病態・診断関連】

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？

ステートメント	推奨度
◎遺伝性 ATTR アミロイドーシスでは、末梢神経、自律神経、心臓、消化管が高率に障害される。神経伝導検査による複合筋活動電位 (CMAP) が末梢神経障害の最も有用な指標とされる。CV-RR は自律神経の評価に有用である。心電図、心臓超音波検査により、房室ブロックの有無、心肥大、拡張障害などの評価を行う。消化器症状では、mBMI により栄養の指標が評価できる。	B エビデンスレベル II

●解説

遺伝性 ATTR アミロイドーシスでは末梢神経、自律神経が進行性に障害され、心臓、消化管などが高率に障害される¹。TTR 遺伝子変異の種類によって多彩な臨床症状を呈する。

遺伝性 ATTR アミロイドーシスでは発症後に急速に軸索障害が進行する。末梢神経障害の評価には神経伝導検査が有用であり、特に運動神経伝導速度検査における複合筋活動電位 (compound muscle action potential: CMAP) が最も有用な指標とされる²。ジフルニサルのランダム化比較試験³においては末梢神経障害の指標である Neuropathy Impairment Score (NIS) +7 nerve test が用いられ、タファミジスのランダム化試験⁴では下肢の神経障害評価スコアとして NIS-Lower Limbs (LL) が用いられた。NIS-LL は下肢の筋力低下、腱反射および母趾の感覚スコアのサブスケールからなり、治療後の評価に有用と考えられる。また、母趾の振動覚閾値、深呼吸時の心拍数変動および5つの神経伝導検査から算出される大径神経線維機能の複合スコアである Σ7 NTs NDS や、下肢の冷覚閾値、下肢の温痛覚閾値、深呼吸時の心拍数変動から算出される小径神経線維機能の複合スコアである Σ3 NTSF NDS も用いられる。また、CV-RR を測定することにより自律神経障害についても評価を行うことができる。

心臓はアミロイド沈着の好発部位であり、刺激伝導系や心筋へのアミロイド沈着により房室ブロックや洞不全症候群などの不整脈、心肥大、心不全を呈する。心電図検査により房室ブロックや洞不全症候群の有無を確認する。心臓超音波検査により心室壁肥厚、心室内腔の狭小化、心筋エコー輝度上昇などが認められる。特に granular sparkling pattern はアミロイドーシスの診断に有用な所見である。また心アミロイドーシスでは拡張障害を認める症例が多く予後と相関が示されている⁵。

消化器疾患では内視鏡的生検によりアミロイド沈着を認める。症状により重度の栄養不良となることから、栄養の指標として modified body mass index [mBMI: body mass index を血清アルブミン値で補正する。血清アルブミン (g/L) × BMI (kg/m²)] により評価を行う⁶。mBMI は体重変化の浮腫形成分を補正することができるため、遺伝性 ATTR アミロイドーシス患者においては通常の BMI と比べ正確な BMI 評価が可能である。

アミロイド線維の β シート構造を特異的に認識するチオフラビン T 誘導体である¹¹C-PIB-PET を用いて中枢神経⁷や心臓⁸へのアミロイド沈着を検出することが報告され、今後臓器障害の評価に有用となる可能性があり、現在研究が進んでいる。

文献

1. Ikeda S, Nakazato M, et al. Familial transthyretin-type amyloid polyneuropathy in Japan : clinical and genetic heterogeneity. *Neurology* 2002 ; 58 : 1001-1007.
2. Kodaira M, Morita H, et al. Electrophysiological features of familial amyloid polyneuropathy in endemic area. *Amyloid* 2011 ; 18 : 10-18.
3. Berk JL, Suhr OB, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy : a randomized clinical trial. *JAMA* 2013 ; 310 : 2658-2666.
4. Coelho T, Maia LF, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy : a randomized, controlled trial. *Neurology* 2012 ; 79 : 785-792.
5. Watanabe H, Miura S, et al. Impact of clinical and echocardiographic characteristics on occurrence of cardiac events in cardiac amyloidosis as proven by endomyocardial biopsy. *Int J Cardiol* 2014 ; 176 : 753-759.
6. Suhr O, Danielsson A, et al. Malnutrition and gastrointestinal dysfunction as prognostic factors for survival in familial amyloidotic polyneuropathy. *J Intern Med* 1994 ; 235 : 479-485.
7. Sekijima Y, Yazaki M, et al. Cerebral amyloid angiopathy in posttransplant patients with hereditary ATTR amyloidosis. *Neurology* 2016 ; 87 : 773-781.
8. Antoni G, Lubberink M, et al. *In vivo* visualization of amyloid deposits in the heart with ¹¹C-PIB and PET. *J Nucl Med* 2013 ; 54 : 213-220.

(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)

CQ1-7

【病態・診断関連】

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？

ステートメント	推奨度
<p>◎ at risk の患者家族とは発症者の第一近親者（兄弟，親，子）を含め発症する可能性がある家族を指す。無症状の at risk の患者家族に対する遺伝子検査は，遺伝カウンセリング外来で遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーによる遺伝カウンセリングを実施した後に行う¹。本症の発症前診断を実施する条件として以下を満たす必要がある。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 判断能力のある成人（目安として 18 歳以上）であること 2 本人の自発的な意志に基づくこと 3 本症の遺伝形式，臨床的特徴，遺伝学的検査法の詳細についてよく理解しており，検査結果が陽性であった場合の将来設計について熟慮していること 4 遺伝子診断後，臨床心理的ケアおよび治療を行う体制が整っていること 	C1

● 解説

遺伝カウンセリングとは，自身または家族の遺伝に関する問題を抱えるクライアントを対象に，臨床情報の収集に基づき正確な診断と発症・再発リスク評価を行い，わかりやすく遺伝に関する状況の整理と疾患に関する情報提供を行うこと，同時にクライアントが遺伝に関連したさまざまな負担にその人らしく向き合い，現実的な意志決定を行っていきけるよう継続的な心理社会的支援を行うこと，を含んだ診療行為である。遺伝カウンセリングは，臨床遺伝専門医を中心に認定遺伝カウンセラー，担当医，看護・心理職種が協力して実施することが望ましい。

発症前診断を行うメリットとしては，検査によりクライアントへの本症の遺伝の有無が明らかになることがあげられる。TTR 遺伝子変異を認めなければ本症の遺伝は否定される。TTR 遺伝子変異を認めた場合でも，診断後のフォローアップを受けることで，発症早期から有効な治療を受けることが可能となる。デメリットとして，結果に対し本人が受ける精神的な負荷による抑うつや不安症状が生じることが予想され，これらに対しては継続的な心理的ケアが必要である。

発症前診断の対象となる年齢については，欧州の専門家グループ (ATTReuNET) は本症において具体的にいつ遺伝子検査を受けるべきかに関して統一された意見はなく，家系における発症者の変異型，発症年齢，重症度や考慮する²としているが，本邦では一般に成人（目安として 18 歳以上）を対象に実施されている。

遺伝カウンセリングの回数に関しては，欧米諸国では初診から結果開示までに 2~5 回の遺伝カウンセリングが実施されている³。信州大学では発症前診断を行う前に最低 2 回（結果開示を含めると最低 3 回）の遺伝カウンセリングを実施している⁴。また，欧米の一部の国では本症に対する出生前診断や着床前診断が実施されているが，本邦では倫理的な観点から認められていない。

本症の遺伝学的事項については Gene Review⁵に詳細に記載されている。

文献

1. 「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」作成委員会：日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」2011 年

2. Obici L, Kuks JB, et al. Recommendations for presymptomatic genetic testing and management of individuals at risk for hereditary transthyretin amyloidosis. European Network for TTR-FAP (ATTReuNET). *Curr Opin Neurol* 2016 ; 29 Suppl 1 : S27-35.
3. Schmidt HH, Barroso F, et al. Management of asymptomatic gene carriers of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2016 ; 54 : 353-360.
4. 田中敬子, 関島良樹, 他. 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部における遺伝性神経筋疾患の発症前診断. *臨床神経学* 2013 ; 53 : 196-203.
5. Sekijima Y, Yoshida K, et al. Familial Transthyretin Amyloidosis (January 2012) in GeneReviews at Genetests : Medical Genetics Information Resource [database online]. Copyright, University of Washington, Seattle, 1993-2016. Available at <http://www.genetests.org>.

(吉長恒明, 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)

CQ1-8

【病態・診断関連】

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べきか？

ステートメント	推奨度
◎遺伝子検査陽性の未発症者においては定期的な遺伝カウンセリング外来の受診が勧められる。疾患への理解度や受容状況を確認し、心理的問題に対応するとともに、現在提供できる最新の治療についての情報提供を行う。家系内の患者の発症年齢に近い年齢になった際には、無症状であってもアミロイドーシス発症の有無について検査を行うことがすすめられる。定期的なフォローアップは1年に1回程度が適切と考えられ、必要に応じて追加する。	C1

●解説

フォローアップの遺伝カウンセリングは、臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー、臨床心理士、本症に詳しい臨床医などが担当しうる。カウンセリングは、複数の専門科によるチームで担当することが望ましい。アミロイドーシス発症の有無に関する検査は、家系内で最も若く発症した患者の発症年齢の5~10歳前から実施を考慮する。検査項目としては、問診、一般身体所見、神経学的所見、心電図、胸部X線、血液検査（TTR、BNPまたはNT-proBNPなど）、組織生検を実施する。生検部位は侵襲の少ない腹壁脂肪吸引生検や胃・十二指腸生検が推奨される。必要に応じ、心エコー、^{99m}Tcピロリン酸シンチグラフィ、神経生理学的検査、眼科的検査を追加する^{1,2}。

問診における留意点としては、疾患への理解度や受容状況を丁寧に確認するとともに、ごく早期の症状、具体的には四肢（特に下肢）のしびれや痛み、温痛覚の低下、体重減少、嘔気や下痢・便秘、排尿障害、インポテンツ、立ちくらみ、視野障害の有無について詳細に質問する必要がある。

本症の遺伝学的事項については Gene Review³に詳細に記載されている。

文献

- Schmidt HH, Barroso F, et al. Management of asymptomatic gene carriers of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2016 ; 54 : 353-360.
- Obici L, Kuks JB, et al. Recommendations for presymptomatic genetic testing and management of individuals at risk for hereditary transthyretin amyloidosis. European Network for TTR-FAP (ATTReuNET). *Curr Opin Neurol* 2016 ; 29 Suppl 1 : S27-35.
- Sekijima Y, Yoshida K, et al. Familial Transthyretin Amyloidosis (January 2012) in GeneReviews at Genetests : Medical Genetics Information Resource [database online]. Copyright, University of Washington, Seattle, 1993-2016. Available at <http://www.genetests.org>.

(吉長恒明, 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)

CQ1-9

【治療関連】

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？

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？

ステートメント	推奨度
◎肝移植はファーストラインの治療であるが、本邦ではドナーの数から生体肝移植が主に行われており、脳死肝移植の数はきわめて少ない。肝移植は、異型 TTR の 95% を産生する肝臓を交換するという病態機序から考えても極めて有効性の高い確立した治療である。生存期間の改善のみならず、神経症状の進行抑制効果も期待できる。進行例や高齢者では適応は限られるが、患者が希望し、ドナーが存在すれば、十分なインフォームドコンセントに基づき肝移植を検討する価値はある。	B

●解説

患者の肝移植の適応として、栄養の指標である modified body mass index [body mass index を血清アルブミン値で補正したもの、血清アルブミン (g/L) × BMI (kg/m²)] が 600 以上、発症後 5 年以下、遺伝子型が V30M 型、主な症状が末梢神経障害で自律神経障害が高度でない、60 歳未満、血清アルブミン値が 3.5 mg/dL 以上、心拡大なし、腎機能障害なし、自力歩行可能なことがレシピエントの条件として使用されている。また、ドナーの適応に関しては、健康な成人、3 親等内（日本肝移植学会の指針では 6 親等以内の血族または 3 親等以内の姻族）、異型 TTR 遺伝子を有していないこと、輸血可能な血液型が条件となるが、血液型不適合移植の成績も改善してきている。

肝移植は 1990 年代にスウェーデンで初めて施行されて以来、生命予後および神経予後の改善に関して確立した治療である^{1,2}。FAP World Transport Registry (FAPWTR) (<http://www.fapwtr.org/>) によると、2015 年 12 月までに、世界で約 2,136 例の FAP 患者が肝移植を受けている、このレジストリーの報告³では 1990 年から 2010 年 12 月まで施行された肝移植の生存率に関しては、V30M 変異を有する若年発症群 (<50 歳, n=1,296) では 10 年生存率は男性 75%、女性 78% と性差はなく有効性が高い。一方で高齢発症 (50 歳以上, n=152) では男性 28%、女性で 55% と男性で低い。本邦からも 2015 年 12 月までで 9 施設、76 症例が登録されている。

肝移植後の成績であるが、短期間においても消化器症状や神経症状の改善がみられたとする良好な経過を示す症例が報告されている^{4,5}。病理学的検討においては肝移植後の剖検例において、アミロイド沈着の減少が末梢神経、腎臓、消化管、甲状腺などで認められている⁶、また肝移植後 10 年の経過で腹壁脂肪のアミロイドが消失したというターンオーバーに着目する報告もある⁷。神経伝導検査および臨床徴候に着目した効果に関しては移植前の重症度合いによるが、おおむね進行抑制の効果が得られている^{8,9}。

これまでに症例比較対照の肝移植の有効性を示す研究が多数存在するが、倫理的観点からランダム化比較試験は行われていない。しかし長期経過で予後が良好であるデータが報告されつつあり、病初期または若年発症でより有効であると示される。一方で高齢の肝移植患者の成績でも一部改善が認められている^{10,11}。肝移植は、早期治療介入するほど治療効果が発揮され、可能な限り早期に行われるべき

である。

文献

1. Ando Y, Coelho T, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. Orphanet Journ of Rare disease 2013 Feb 20 ; 8 : 31.
2. Benson MD. Liver transplantation and transthyretin amyloidosis. Muscle Nerve 2013 ; 47 : 157-162.
3. Ericzon BG, Wilczek HE, et al. Liver transplantation for hereditary transthyretin amyloidosis : After 20 years still the best therapeutic alternative ? Transplantation 2015 ; 99 : 1847-1854.
4. Takei Y, Ikeda S, et al. Partial liver transplantation to treat familial amyloid polyneuropathy : follow-up of 11 patients. Ann Intern Med 1999 ; 131 : 592-595.
5. Holmgren G, Ericzon BG, et al. Clinical improvement and amyloid regression after liver transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis Lancet 1993 ; 341 : 1113-1116.
6. Oshima T, Kawahara S, et al. Changes in pathological and biochemical findings of systemic tissue sites in familial amyloid polyneuropathy more than 10 years after liver transplantation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014 ; 85 : 740-746.
7. Tsuchiya A, Yazaki M, et al. Marked regression of abdominal fat amyloid in patients with familial amyloid polyneuropathy during long-term follow-up after liver transplantation. Liver Transpl 2008 ; 14 : 563-570.
8. Shimojima Y, Morita H, et al. Ten-years follow-up of peripheral nerve function in patients with familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. J Neurol 2008 ; 255 : 1220-1225.
9. Tashima K, Ando Y, et al. Outcome of liver transplantation for transthyretin amyloidosis : follow-up of Japanese familial amyloidotic polyneuropathy patients. J Neurol Sci 1999 ; 171 : 19-23.
10. Yamashita T, Ando Y, et al. Long-term survival after liver transplantation in patients with familial amyloid polyneuropathy. Neurology 2012 ; 78 : 637-643.
11. Okumura K, Yamashita T, et al. Long-term outcome of patients with hereditary transthyretin V30M amyloidosis with polyneuropathy after liver transplantation. Amyloid 2016 ; 23 : 39-45.

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？

ステートメント	推奨度
◎肝移植の有効性は確立しているが、V30Mに比較すると移植後の生存率は下がる。これは変異型による影響が強い。しかし、ドナーが存在し、十分なインフォームドコンセントが得られれば、肝移植を試みる価値はあると思われる。	C1

●解説

FAP World Transport Registry (FAPWTR) (<http://www.fapwtr.org/>) の報告では、多くは末梢神経と心臓を障害される変異型に移植が試みられている¹。報告によれば1991年から2012年12月まで264名、57の異なる変異型に関する肝移植の報告があり、非V30M(p. V50M)型の264人の平均年齢が53歳(23~70)であり、多くは高齢発症に位置することがわかる。別の報告²では非V30M(p. V50M)型において若年発症群と高齢発症群で比較したところ、生存率に差はほとんど認められない(37~45%対37~43%)。ここで明らかなのはV30M(p. V50M)型と非V30M(p. V50M)型を若年発症群で比較すると75~78%、37~45%と非V30M(p. V50M)型で生存率は低い。報告されている主な非V30M(p. V50M)型はSer77Tyr(n=39)、Thr60Ala(n=23)、Tyr114Cys(n=15)、Leu111Met(n=12)、Ser50Arg(n=11)、Val71Ala(n=13)、Leu58His(n=12)が主な9つの変異とされており、それぞれ10年生存率は33%、36%、47%、100%、23%、85%、76%と異なっていることがわかる。またこれらの1/3の症例は経過で心移植も行われていることから、肝移植単独の効果を正確に推定するのは難

しいと考えられる。本邦では心アミロイドーシスに対する心臓移植は困難であるが、国内においても一部の変異に肝移植と TTR 四量体と併用し経過をみている症例がある。

文献

1. Suhr OB, Larsson M, et al. Survival after transplantation in patients with mutations other than Val30Met : extracts from the FAP World Transplant Registry. *Transplantation* 2016 ; 100 : 373-381.
2. Ericzon BG, Wilczek HE, et al. Liver transplantation for hereditary transthyretin amyloidosis : After 20 years still the best therapeutic alternative ? *Transplantation* 2015 ; 99 : 1847-1854.
3. Kon T, Misumi Y, et al. Effects of liver transplantation and tafamidis in hereditary transthyretin amyloidosis caused by transthyretin Leu55Pro mutation : a case report. *Amyloid* 2015 ; 22 : 203-204.
4. Yoshinaga T, Yazaki M, et al. Regression of gastroduodenal mucosal amyloid deposits in FAP patients after combined therapy with oral intake of diflunisal followed by liver transplantation. *Proceedings : XVth International Symposium on Amyloidosis (ISA), Indianapolis, IN, USA ; 2014 : 175-179.*

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？

ステートメント	推奨度
◎心臓型のみに対して肝移植単独における生存率や改善のエビデンスはなく一般的に推奨されない。	C1

●解説

一般的には心臓型 FAP に対する肝移植単独治療の効果は乏しいとされる。経験的に肝移植のリスクの割には心臓の症状の改善が得られないことがないことや、Val30Met 変異でも肝移植後に症状が進行することが理由として挙げられる。海外ではこの病型には心臓および肝臓移植が試みられている。

またアフリカ系アメリカ人の人口 3~4% が有する Val122Ile 変異のような高齢発症の心臓型では肝移植のリスクから心臓移植のみを適応とし、病状の緩徐な発症経過から心アミロイドの再発が少ないと施行されている¹。FAP World Transport Registry (FAPWTR) (<http://www.fapwtr.org/>) の報告では、肝移植を受けた主な変異の Leu111Met 変異 (12 例) は 5 例に肝移植が実施され、7 例は心臓および肝移植が行われ、10 年生存率 100%/71% と良好な予後を示しており、また Val122Ile 変異にも心臓肝移植を 3 例施行され、うち 1 例は 8 カ月で死亡し、2 例は 3 カ月、2 年と生存している、少数例であるが、Val20Ile 変異は 1 例が心臓肝移植後に 9 年で死亡、Glu42Asp 変異は 1 例が肝移植後 5 年で死亡、Ala45Ser 変異は 2 例のうち 1 例が 9 カ月生存、1 例が 4 年で死亡、Ile68Leu 変異は 1 例が心臓肝移植を受けるもフォローアップが 2 年で終了している²。世界的にみても心臓型に肝移植単独の試みは少ない。

文献

1. Thenappan T, Fedson S, et al. Isolated heart transplantation for familial transthyretin (TTR) V122I cardiac amyloidosis. *Amyloid* 2014 ; 21 : 120-123.
2. Suhr OB, Larsson M, et al. Survival after transplantation in patients with mutations other than Val30Met : extracts from the FAP World Transplant Registry. *Transplantation* 2016 ; 100 : 373-381.

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？

ステートメント	推奨度
◎それぞれ網膜色素上皮，脈絡叢から異型 TTR が産生されており，沈着の原因と考えられており，肝移植による生存率の改善が乏しいと考えられているが，一部の変異（Tyr-114Cys）においては中枢神経のイベント抑制効果（大出血の阻止）などが認められている。	C1

● 解説

異型 TTR が構造不安定な変異でこの病型を示すことが多い，眼アミロイドーシスは網膜色素上皮から産生される異型 TTR が関与していると考えられ，硝子体混濁や緑内障による失明の原因となる．肝移植は新規出現と進行を抑制することができない．肝移植後の眼アミロイドーシスの出現は移植例の約 50% に認められ，*de novo* アミロイド沈着も約 30% の例で報告されており，その数は経過とともに増えている¹．

脳アミロイド血管症に関しては，進行性の認知機能低下などの中枢神経症候を呈し，病理学的に軟膜や，軟膜および脳内の血管壁に多量のアミロイドの沈着を認める．脈絡叢から少量産生される異型 TTR による軟膜アミロイドーシスを抑制できないため，ATTR アミロイドーシスの中枢神経症候を抑制することは困難と考えられてきた．しかし，Tyr114Cys 型 ($n=8$) において肝移植を受けた 3 名において生存率の改善のみならず，脳葉型出血の阻止，脳出血の頻度，血腫の体積，急速進行性認知症などの出現頻度減少を報告している²．

FAP World Transport Registry (FAPWTR) (<http://www.fapwtr.org/>) の報告³では Leu12Pro 変異で 2 例に肝移植を施行され，6 カ月，2 年で死亡，Ala36Pro 変異では 2 例に肝移植を施行され，2 年，3 年で死亡，Thr49Pro 変異では 1 年で死亡，Phe64Leu 変異では 1 年で死亡とされ，多くの変異では Tyr114Cys 型ほどの効果が確認されていないが，今後の症例の蓄積が重要である．

文献

1. Hara R, Kawaji T, et al. Impact of liver transplantation on transthyretin-related ocular amyloidosis in Japanese patients. *Arch Ophthalmol* 2010 ; 128 : 206-210.
2. Yamashita T, Ando Y, et al. Effect of liver transplantation on transthyretin Tyr114Cys-related cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2008 ; 70 : 123-128.
3. Suhr OB, Larsson M, et al. Survival after transplantation in patients with mutations other than Val30Met : extracts from the FAP World Transplant Registry. *Transplantation* 2016 ; 100 : 373-381.

(CQ1-9①～④)：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)

CQ1-10

【治療関連】

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？

ステートメント	推奨度
◎肝移植療法は、遺伝性 ATTR アミロイドーシス (FAP) に対して有効性が確立された治療法の一つであり、肝臓から産生される変異型 TTR を減少させることにより進行を抑制することが期待されている。しかしながら一部の臓器では、臓器障害が進行する可能性もあり、肝移植後も心機能、末梢神経機能検査、視機能検査、組織沈着アミロイドのモニタリングは継続的に行う必要がある。また長期的には、脳アミロイド血管症の併発も指摘されており、中枢神経症状にも注意が必要である。	A
	エビデンスレベル
	IVb

●解説

肝移植療法は、遺伝性 ATTR アミロイドーシス (FAP) に対して有効性が確立された治療法の一つであり¹、肝臓から産生される変異型 TTR を減少させることにより進行を抑制することが期待されている。生体内の TTR は、ほとんど (95%以上) が肝臓で産生されるため、肝移植後は、血中の変異型 TTR はほぼ消失する。とくに若年発症の Val30Met 型 FAP に対して有効性が高く、一部の臓器では、移植後経過で組織沈着アミロイドが徐々に消失する²。一方、移植後長期に経過すると一部の臓器では、アミロイドーシスが悪化することも明らかにされてきている。一つは眼アミロイドーシスであり、肝移植後に硝子体混濁や続発性緑内障を併発する患者が高率に出現し³、生命予後が改善されたにもかかわらず、逆に QOL が低下するなどの問題が生じている。また最近では、一過性脳虚血発作 (TIA) 様の症状を呈する患者が報告され、アミロイド PET の解析で、脳アミロイド血管症を併発していることが明らかになった⁴。これら、肝移植後の眼・中枢神経アミロイドーシスの併発は、網膜色素上皮細胞や大脳脈絡叢細胞における変異型 TTR の局所産生に起因している。特に Val30Met 変異以外の変異型では、心アミロイドーシスが悪化する症例も報告されており、これには血液中の野生型 TTR の沈着に起因していることが明らかにされている⁵。

このように、全体的な生命予後は改善されたが、個々の症例や個々の臓器では、アミロイドーシスが悪化する可能性もあり、肝移植後も、特に心機能、末梢神経機能検査、視機能検査、組織沈着アミロイドのモニタリングは継続的に行う必要がある。また中枢神経症状の出現する可能性もあり、移植後10年以上経過した患者では、脳アミロイド沈着の描出に、アミロイド PET が有効であることが最近示されている⁴。眼・中枢神経以外の、アミロイドーシスの悪化には、TTR 安定化薬剤である tafamidis が有効である可能性があるが、眼・中枢神経内のアミロイドーシスには有効性は確立されていないので、局所産生の変異型 TTR を抑制する新規治療法の開発が必要である。

文献

- Holmgren G, Ericzon BG, et al. Clinical improvement and amyloid regression after liver transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis. *Lancet* 1993 ; 341 : 1113-1116.
- Tsuchiya A, Yazaki M, et al. Marked regression of abdominal fat amyloid in patients with familial amyloid polyneuropathy during long-term follow-up after liver transplantation. *Liver Transpl* 2008 ; 14 : 563-570.
- Ando E, Ando Y, et al. Ocular amyloid involvement after liver transplantation for polyneuropathy. *Ann Int Med* 2001 ; 135 : 931-932.

4. Sekijima Y, Yazaki M, et al. Cerebral amyloid angiopathy in posttransplant patients with hereditary ATTR amyloidosis. *Neurology* 2016 ; 87 : 773-781.
5. Yazaki M, Tokuda T, et al. Cardiac amyloid in patients with familial amyloid polyneuropathy consists of abundant wild-type transthyretin. *Biochem Biophys Res Commun* 2000 ; 274 : 702-706.

(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)

CQ1-11

【治療関連】

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？

ステートメント	推奨度
◎遺伝性 ATTR アミロイドーシスに対する疾患修飾療法として、TTR 四量体安定化薬であるタファミジス、ジフルニサルの有効性が臨床試験で証明されている。本邦ではタファミジスのみが保険収載されており、末梢神経障害の進行抑制に対し、すべての遺伝性 ATTR アミロイドーシス患者が投与対象となる。	A
	エビデンスレベル
	II

●解説

遺伝性 ATTR アミロイドーシス患者は、TTR 遺伝子変異により TTR の四量体構造が不安定となり、単量体となってアミロイド線維を形成する¹。TTR の生理的リガンドであるサイロキシン (T₄) が TTR に結合すると四量体構造が安定化し、*in vitro* で ATTR アミロイド線維形成が阻害される²。そこで、TTR 四量体の T₄ 結合部位に結合し安定化させる低分子化合物を用いた ATTR アミロイドーシス治療として、現在までにジフルニサルとタファミジスの臨床的な有効性が示されている。

ジフルニサルは 1960 年代に開発された非ステロイド系消炎鎮痛薬である。T₄ と類似の化学構造をもつ既存薬をスクリーニングする過程で、人体に安全な血中濃度で血清 TTR 四量体を安定化することが見いだされた³。ランダム化比較試験がアメリカ、日本、ヨーロッパの多国籍医師主導型臨床試験として 2006 年から 24 か月の試験期間で実施され、ジフルニサル群で有意に末梢神経障害の進行と QOL の増悪が抑制されることが示された⁴。長期的な有効性も報告されているが、シクロオキシゲナーゼ阻害作用による腎障害の副作用が懸念される⁵。また、ジフルニサルは現在本邦では認可・販売されていない。

タファミジスは、アメリカの FoldRx 社により開発された薬剤であり、ジフルニサルと同様に TTR の T₄ 結合部位に結合し四量体を安定化する⁶。2007 年からヨーロッパと南米でランダム化比較試験が実施され、タファミジス群で有意に末梢神経障害の進行が抑制され、栄養状態が改善されることが示された^{7,8}。この結果を受け、日本を含む世界 30 か国以上で遺伝性 ATTR アミロイドーシス治療薬として認可され、処方開始されている (本邦では 2013 年 11 月に認可、Pfizer 社が製造・販売)。本邦でも Val30Met 変異および非 Val30Met 変異を有する患者に対する phase III, open-label 試験で治療効果が示されている⁹。適応症は「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の末梢神経障害の進行抑制」であり、すべての遺伝性 ATTR アミロイドーシス患者が投与対象となりうる。

なお、肝移植の適応のない患者、発症早期で若年の肝移植待機患者、移植後の心アミロイドーシス増悪の危険性の高い患者、ドミノ移植後に本症患者肝の移植を受けたセカンドレシビエントの医原性 ATTR アミロイドーシス患者も、タファミジスの効果が期待できる。

文献

1. Sekijima Y, Wiseman RL, et al. The biological and chemical basis for tissue-selective amyloid disease. *Cell* 2005 ; 121 : 73-85.
2. Miroy GJ, Lai ZH, et al. Inhibiting transthyretin amyloid fibril formation via protein stabilization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996 ; 93 : 15051-15056.

3. Sekijima Y, Dendle MA, et al. Orally administered diflunisal stabilizes transthyretin against dissociation required for amyloidogenesis. *Amyloid* 2006 ; 13 : 236-249.
4. Berk JL, Suhr OB, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy : a randomized clinical trial. *JAMA* 2013 ; 310 : 2658-2667.
5. Sekijima Y, Tojo K, et al. Safety and efficacy of long-term diflunisal administration in hereditary transthyretin (ATTR) amyloidosis. *Amyloid* 2015 ; 22 : 79-83.
6. Bulawa CE, Connelly S, et al. Tafamidis, a potent and selective transthyretin kinetic stabilizer that inhibits the amyloid cascade. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012 ; 109 : 9629-9634.
7. Coelho T, Maia LF, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy : a randomized, controlled trial. *Neurology* 2012 ; 79 : 785-792.
8. Coelho T, Maia LF, et al. Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol* 2013 ; 260 : 2802-2814.
9. Ando Y, Sekijima Y, et al. Effects of tafamidis treatment on transthyretin (TTR) stabilization, efficacy, and safety in Japanese patients with familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) with Val30Met and non-Val30Met : A phase III, open-label study. *J Neurol Sci* 2016 ; 362 : 266-271.

(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)

CQ1-12

【治療関連】

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？

ステートメント	推奨度
◎遺伝性 ATTR アミロイドーシスに対する心臓ペースメーカー植え込み術は、日本循環器学会の『不整脈の非薬物療法ガイドライン』にあるように、徐脈による明らかな臨床症状（失神、痙攣、眼前暗黒感、めまい、息切れ、易疲労感などの症状あるいは心不全症状）を有する高度房室ブロックや2枝3枝ブロック、洞機能不全症候群、徐脈性心房細動が適応となる。	B
	エビデンスレベル
	IVb

●解説

基本的には、日本循環器学会の『不整脈の非薬物療法ガイドライン』¹の方針に従い治療を考慮するのが現実的である。

房室ブロックは1. 徐脈による明らかな臨床症状を有する第2度、高度または第3度房室ブロック、2. 高度または第3度房室ブロックで、①投与不可欠な薬剤によるもの、②改善の予測が不可能な術後房室ブロック、③房室接合部のカテーテルアブレーション後、④進行性の神経筋疾患に伴う房室ブロック、⑤覚醒時に著明な徐脈や長時間の心室停止を示すものがClass I 適応となる。

2枝および3枝ブロックに関しては、①慢性の2枝または3枝ブロックがあり、第2度 Mobitz II型、高度もしくは第3度房室ブロックの既往がある場合、②慢性の2枝または3枝ブロックがあり、投与不可欠な薬剤の使用が房室ブロックを誘発する可能性の高い場合、③慢性の2枝または3枝ブロックとWenckebach型第2度房室ブロックを認め、失神発作の原因として高度の房室ブロック発現が疑われる場合がClass I 適応である。

洞機能不全症候群や徐脈性心房細動では、失神、痙攣、眼前暗黒感、めまい、息切れ、易疲労感などの症状あるいは心不全があり、それが洞結節機能低下に基づくと確認された場合（それが長期間の必要不可欠な薬剤投与による場合を含む）がClass I 適応となる。

特に集積地の遺伝性 ATTR アミロイドーシスでは、形態的に心アミロイドーシス所見がない若年者においても房室ブロックを発症することがあり、房室ブロックによる症状も急速に進行することがあるため、洞結節機能低下や高度房室ブロックによる症状が疑われる場合は、通常より早めのペースメーカー植え込みが考慮されるべきである。すなわちClass 2a, 2b レベルでも、ペースメーカー植え込みを考慮すべき症例があることを念頭に入れる。

文献

1. JCS Joint Working Group. Guidelines for non-pharmacotherapy of cardiac arrhythmia (JCS 2011) —digest version—. Circ J 2013 ; 77 : 249-274.

(小山 潤 信州大学医学部循環器内科)

CQ1-13

【治療関連】

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？

ステートメント	推奨度
◎対症療法が基本となる。房室ブロック、有症候性の2枝および3枝ブロック、洞機能不全症候群、徐脈性心房細動を認め、これらが心不全症状に関連すると考えられる場合はペースメーカーの植え込みを行う。薬物療法としては、利尿薬の投与を、低血圧がなければアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬、アンジオテンシン受容体阻害薬 (ARB) などの投与を行う。	C1
	エビデンスレベル
	V

●解説

遺伝性 ATTR アミロイドーシスは AL 心アミロイドーシスと比較し、生命予後は一般的に良好であるが、心不全の発症に関しては AL アミロイドーシスとかわらないとされている¹。心不全による体液貯留に対しては、ループ利尿薬やスピロラク톤の投与が行われる。β遮断薬は低血圧や徐脈化のため使用は困難なことが多い。カルシウムチャンネルブロッカーや、ジギタリスはアミロイド線維に強く結合し、心毒性を示す可能性があり、禁忌とされる。低用量のアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬、アンジオテンシン受容体阻害薬 (ARB) などの投与は心腎機能にとって有用である。心房細動は、心不全の原因として重要な不整脈であり、洞調律化が望ましいが、再発率も高い。心拍数のコントロール、抗凝固療法が必要である。少量のβ遮断薬は血圧が許せば心拍数のコントロールに有用である。アミオダロンは TTR アミロイドーシスの心拍数コントロールに有用であるが、毒性の出現のモニタリングを要する。左脚ブロック症例では、ペースメーカーがない状態でアミオダロンを投与すべきではない²。前失神や高度房室ブロックを認める場合は、予防的なペースメーカー植え込みを考慮する³。Tafamidis は末梢神経障害を有する遺伝性 ATTR アミロイドーシスに投与の適応があるが、心アミロイドーシスの進行を止めるかどうかはデータがなく、今後の検討が必要である。

文献

1. Quarta CC, Solomon SD, et al. Left ventricular structure and function in transthyretin-related versus light-chain cardiac amyloidosis. *Circulation* 2014 ; 129 : 1840-1849.
2. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation* 2012 ; 126 : 1286-1300.
3. Epstein AE, DiMarco JP, et al. ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (writing committee to revise the ACC/AHA/NASPE 2002 guidelines update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices) : developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008 ; 117 : e350-e408.

(小山 潤 信州大学医学部循環器内科)

CQ1-14

【治療関連】

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？

ステートメント	推奨度
◎本文を参照のこと。	該当なし

●解説

1. 遺伝性 ATTR アミロイドーシス眼症候

本邦にて、肝移植導入後 21 年あまりを経た現在、眼科的合併症にて QOL 低下をきたしている遺伝性 ATTR アミロイドーシスは多い。TTR の 90% 以上は肝臓で産生されるため、肝移植後は末梢神経障害が停止し、自律神経症状が改善するケースも認められる。しかしながら、異型 TTR は網膜色素上皮や毛様体上皮からも産生が持続する¹。異型 TTR はアミロイドを形成し、眼内に貯留しさまざまな眼合併症を起こす。

列挙すると、結膜血管異常、瞳孔異常、乾性角結膜炎、硝子体混濁、緑内障などがある (図 1)。病期が長くなるにつれ、これらの合併率は高くなるのがわかっている² (図 2)。

これらの中で、硝子体混濁と緑内障は重篤な視機能障害を発生させ、特に緑内障は不可逆的疾患であり、光覚消失する場合もある重篤な合併症になりうる。

2. 硝子体混濁 (Vitreous opactiy)

遺伝性 ATTR アミロイドーシス発症より時間の経過とともに硝子体混濁が発生し増加する。初期は飛蚊症を自覚し、増加すると霧視を伴う重篤な視機能障害に至る。それと同時に、眼底の観察が困難になり、緑内障管理などの診療にも支障をきたすため、硝子体切除術を施行する。高齢の場合は水晶体再建術も同時に施行することがある。最近では、硝子体混濁を生じさせるアミロイドは網膜色素上皮由来¹が主であると考えられている。

眼内へのアミロイド産生を抑制するために、肝移植後の FAP 患者に、汎網膜光凝固術を施行するという報告がある³。汎網膜光凝固を施行すると周辺部の視野が狭くなるため、筆者は現時点ではこの予防治療を行っていない。硝子体混濁は、硝子体切除術で治療可能である。しかしながら、硝子体切除術は緑内障を悪化させる原因になる可能性があり、その時期と手術方法には注意が必要である⁴。

3. 緑内障 (Glaucoma)

最終的には光覚まで消失しうる最も重篤な眼合併症である。遺伝性 ATTR アミロイドーシス発症後、時間の経過とともに有病率が増え、最も注意すべき合併症である。硝子体混濁が先行することが多いが、緑内障が先行することもよくあり、末期に至るまで無症状であり、不可逆的である。網膜色素上皮および毛様体上皮から産生され続ける¹異型 TTR がアミロイドとして房水排出路に沈着し、房水の排出を妨げることにより眼圧上昇が起こる。もう一つの可能性としては、上強膜静脈系へのアミロイド沈着による静脈圧の上昇が示唆されている⁵。

治療の基本は薬物療法だが、限界を迎えることが多い。その場合外科的治療になるが、MMC (マイトマイシン C) 併用トラベクレクトミーを行う。いったんは眼圧下降が得られるが、創傷治癒機転によ

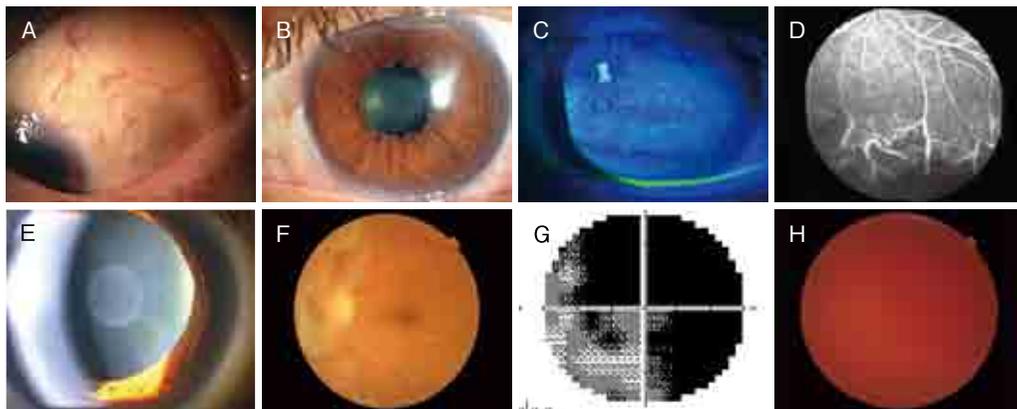


図1 遺伝性 ATTR アミロイドーシス眼合併症一覧

- A : 結膜異常血管. 結膜の血管に血管瘤, 蛇行などが認められる.
- B : 瞳孔異常. 瞳孔縁にアミロイドが沈着し, 脱正円化している. 進行すると, ギザギザした瞳孔になり, fringed pupil といわれる.
- C : 乾性角結膜炎. ドライアイにて角膜表面が荒れ, フルオロセインにて染まっている点状表層角膜炎の状態.
- D : Ocular amyloid angiopathy. 肝移植後に認められた眼底周辺部の網膜無灌流野. 放置すると新生血管が出現し, 硝子体出血や血管新生緑内障を惹起する.
- E : 水晶体表面へのアミロイド沈着. コントラスト感度の低下を認めることがある.
- F : 硝子体混濁. Glass-wool 様といわれる硝子体混濁.
- G : 続発緑内障. 高眼圧が放置されると, 視神経が障害され, 視野が狭窄する. 末期まで症状がないことが多い.
- H : 硝子体出血. Ocular amyloid angiopathy が進行すると, 硝子体出血をきたしうる.

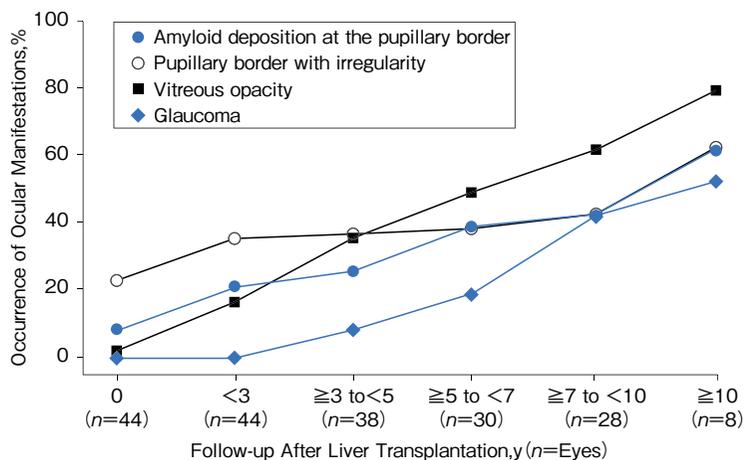


図2 肝移植後も眼合併症は進行 (文献2より)

肝移植後, 時間の経過とともに眼合併症の割合は増加する.

り次第に濾過胞の機能低下 (encapsulated bleb 化) が起こり, 眼圧が再上昇する. これは他の緑内障病型と比較して成績が不良であり, 異型 TTR が産生され続けることで濾過胞にアミロイドが沈着し創傷治癒機転を亢進させている可能性があると考えられる⁶. 筆者は硝子体手術の既往もその予後不良因子であると考え, より小切開の硝子体切除術を時期をみながら施行するようにしている⁷.

緑内障において, 「手術療法は次なる追加手術療法への時間稼ぎにすぎない」という考え方がある. 特に若年発症の緑内障治療は, 治療期間が長期に及ぶために, 硝子体手術を合わせて戦略的な治療計画が必要である.

つまり、「遺伝性ATTRアミロイドーシス眼症候に対する手術療法は推奨されるか?」については、飛蚊症の訴えが強いからといって、安易に硝子体手術をするというのは危険で、治療に難渋する緑内障の発症・悪化を考慮しながら、長期的な観点に立った戦略的な治療計画をしていくべきだと考える。

複数回の外科的治療を施行しても眼圧がコントロールできないような症例については、ロングチューブシャント手術を施行するようにしている。ただし、現時点ではロングチューブシャント手術の長期的な安全性が担保されておらず、その適応については慎重を期する。

文献

1. Kawaji T, et al. Transthyretin synthesis in rabbit ciliary pigment epithelium. *Exp Eye Res*, 2005 ; 81 : 306-312.
2. Hara R, et al. Impact of liver transplantation on transthyretin-related ocular amyloidosis in Japanese patients. *Arch Ophthalmol* 2010 ; 128 : 206-210.
3. Kawaji T. Retinal laser photocoagulation for familial transthyretin-related ocular amyloidosis. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 2012 ; 116 : 1046-1051.
4. Beirao NM, et al. Vitreous surgery impact in glaucoma development in liver transplanted familial amyloidosis ATTR V30M Portuguese patients. *Amyloid* 2012 ; 19 : 146-151.
5. Silva-Araujo AC, et al. Aqueous outflow system in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993 ; 231 : 131-135.
6. Kawaji T, et al. Long-term outcomes and complications of trabeculectomy for secondary glaucoma in patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *PLoS One* 2014 ; 9 : e96324.
7. Miyahara T, et al. 25-gauge vitrectomy to treat ocular complications of familial amyloid polyneuropathy. *J Glaucoma* 2007 ; 16 : 169-170.

(宮原照良 信州大学医学部眼科学教室)



2

老人性全身性アミロイドーシス

池田修一 Shu-ichi IKEDA

◎老人性全身性アミロイドーシス (senile systemic amyloidosis : SSA) は野生型トランスサイレチン (wild type transthyretin : ATTRwt) 由来のアミロイドが全身的に沈着する疾患である。主なアミロイド沈着組織は心筋、腎盂、肺実質ならびに大血管壁であり、加齢とともにアミロイド沈着が加速する。SSA は従来、高齢者に難治性心不全を引き起こす基礎疾患の一つとして捉えられていたが、近年、本疾患の疾患概念が大きく変貌している。SSA の自然経過ではまず 50~70 歳代に両側の手根管症候群が初発症状として現れることが多く、また本症状から 10 年ほど経て心房細動が加わる。さらに 10 数年後に終末像である心不全に陥るが、この経過中に脳塞栓に代表される全身性塞栓症を併発しやすい。SSA は決して高齢者の疾患ではなく、また早い段階で確定診断がなされれば抗アミロイド薬による治療効果が期待できる。

疾患概念

老人性全身性アミロイドーシス (senile systemic amyloidosis : SSA) は過去には、老人性心アミロイドーシス (senile cardiac amyloidosis) と呼ばれていた病態である¹。従来、本疾患は剖検による病理組織学検索が唯一の診断方法であったが、1990 年代に入り SSA のアミロイド前駆動蛋白が野生型トランスサイレチン (wild type transthyretin : ATTRwt) であることが判明した結果²、transthyretin (TTR) を指標とした生検標本の免疫組織化学的検索と遺伝子診断を組み合わせることで、生前の臨床診断が可能となった。

我々は十数年前から、高齢発症の家族性アミロイドポリニューロパチー (familial amyloid polyneuropathy : FAP) と類似の病態を示す SSA に関心を持ち研究を行っている。その結果、以下の 2 点を見出した³。①本疾患は心症状以外に、手根管症候群などの症状を示す、②心症状以外の症状は中年期に出現し、SSA の全臨床経過は 20~30 年にわたり、非常に長い。こうした考え方は発表当初、欧米のアミロイド研究者には受け入れられなかったが、最近是我々が提唱した SSA の疾患概念が広く認識されるようになった。また同時に SSA と呼ばれている病態は老人に限定するものでないため、国際アミロイドーシス学会の用語委員会は最近“全身性野生型トランスサイレチンアミロイドーシス” (systemic wild-type ATTR amyloidosis : ATTRwt) という新名称を提唱した⁴。なお、本稿では用語として定着している SSA を用いる。

疾患頻度

欧米人の剖検所見からみた頻度は 80 歳以上の 22~25%、90 歳以上の 59% と報告されているが⁵、日本人の頻度はもう少し低く、80 歳以上の剖検例 15% に本所見が見出されている。過去には米国在住のアフリカ系住民 (いわゆる black American) が SSA を発症することが多いと考えられ、本疾患の発症には民族差があると認識された。しかしその後遺伝子診断法が導入されて、これらの心アミロイドーシスを発症した米国人は ATTRVal121Ile 変異を有していたことが判明した⁷。すなわち black American は ATTRVal122Ile 変異を高率に有しており、またこの familial amyloid cardiopathy (FAC) 自体が高齢発症であるため、臨床的には SSA との鑑別が困難であると考えられるようになった。

● 病理組織像

肉眼的には心臓の腫大が特徴的であり、心重量は 500 g を越えて、1,000 g に迫ることもある⁶ (日本人の平均心重量は男性が 320~330 g, 女性が 280~320 である)⁸。組織学的には心筋内に多量のアミロイド沈着がみられ、一部が塊状となっていることが特徴的である。

● 臨床症状

1. 心症状

通常は 70 歳代、80 歳代で難治性心不全を呈し、高血圧歴がないことから、心不全の原因検索の一つとして SSA が挙げられる。また胸部 X 線で心陰影が異常に拡張しており、さらに心エコー所見で心室中隔壁の肥厚が目立てば、SSA が積極的に疑われる。大部分の患者は心房細動を伴っており、高度な房室伝導障害により人工ペースメーカーの植え込みが必要な場合がある。男女比は 3:1 で、男性患者が多い。

2. 心症状以外

(1) 手根管症候群 (carpal tunnel syndrome: CTS)

我々は 2001 年に両側の CTS と右の肘部管症候群を呈する 74 歳女性を経験し、この多発圧迫性ニューロパチーの原因の一つとしてアミロイドーシスを疑った。胃十二指腸粘膜生検では小血管壁に TTR 関連アミロイドの沈着がみられ、また手根管、肘部管の解放術の際に得られた組織にも同じアミロイドが沈着していることを認めた。さらに TTR 遺伝子には変異がないこと確認して、本患者を SSA と診断した⁹。翌年、両側の高度な CTS を主訴に紹介受診した 75 歳男性が、原因不明の心不全で 2 回の入院歴があることが判明した。そこで心アミロイドーシスを疑って心エコーと^{99m}Tc-pyrophosphate (PYP) シンチグラムを施行したところ、心筋壁の肥厚と同シンチグラムの陽性像を得た。また腹壁脂肪組織生検で TTR 関連アミロイドの沈着がみられ、TTR 遺伝子の検査は野生型であった。以上の結果から本患者を SSA と診断した¹⁰。またこれら 2 例の経験から SSA の初発症状は CTS ではないかとの仮説を立ててその後の検索を進めた。

まず当院とその関連病院で特発性 CTS の診断のもとに、手根管の解放術を受けた患者 90 名 (男性 23 名, 女性 67 名, 平均年齢 67.0±13.1 歳) の同部位の組織を調べてみると、34.4% に TTR 関連アミロイドの沈着が見いだされた。また 70 歳以上の患者ではその頻度が 50% 以上と高かった。なおこれら陽性患者の中には TTR 遺伝子の変異を有する例はいなかった¹¹。次いで 2008~2015 年の間に当科で SSA と確定診断された 31 名 (男性 24 名, 女性 7 名, 平均年齢 74.5±8.3 歳) を検索すると、17 名 (55%) の初発症状が CTS であり、その平均初発年齢は 69.8±9.0 歳であった³。一方、我々が本病態と診断した中で最も若い患者は 47 歳男性であった¹²。

(2) 全身性塞栓症

一連の上記患者の中で塞栓症が見いだされたのは次の 4 名である。73 歳男性は心アミロイドーシス疑いで検索中に左腎梗塞を併発、心房細動と心不全を有する 88 歳女性は SSA と診断後 2 年で脳塞栓を繰り返し、最終的には右椎骨動脈と左内頸動脈の完全閉塞により死亡した¹³。60 歳時より CTS 症状があった男性は 67 歳時に脳塞栓による右片麻痺を発症し、これを契機に SSA と診断された¹⁴。73 歳時に両側の CTS で手術を受けた男性は 80 歳時に脳塞栓を発症し、83 歳時に除脈に対して人工ペースメーカーを植え込む際に心筋生検を受けて SSA が確定した³。

上記に述べた検索結果から、SSA の自然経過を **図 1** のように考えている。

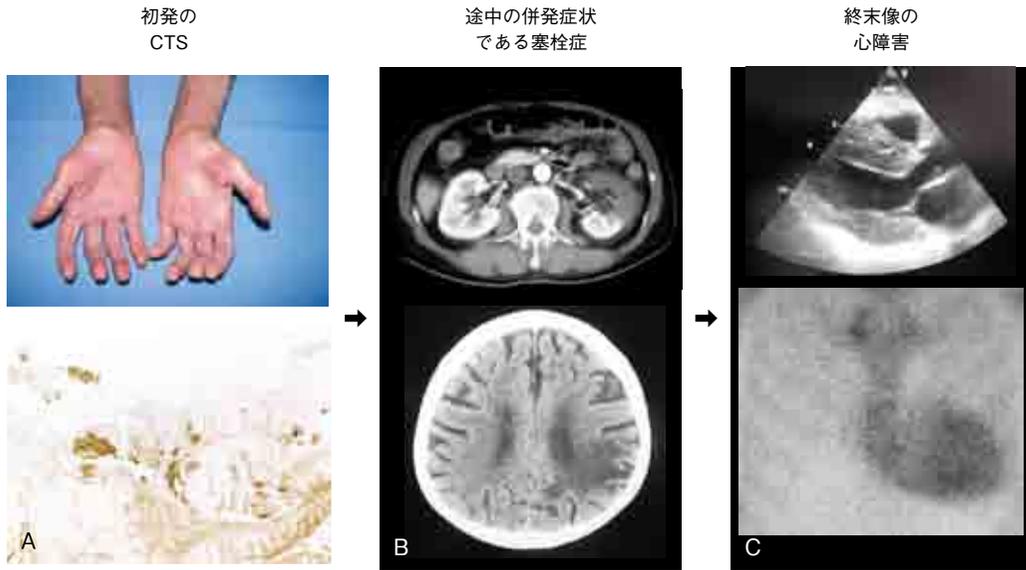


図1 SSAの想定される自然経過

A：初発症状としてのCTSと手根管靱帯へのTTR関連アミロイド沈着。B：全身の塞栓症の一障害である腎梗塞と脳梗塞。C：心アミロイドーシスを示す心エコーでの心筋肥厚と^{99m}Tc-PYPシンチグラムの陽性像。

診断

1. 心臓の画像所見

心エコーでは心筋の全体的な肥厚（特に心室中隔の肥厚が目立ち、症状を呈する患者は同部位の厚さが15 mm以上である）と granular sparkling appearance と呼ばれているエコー輝度の増加が心室中隔壁を中心に観察される。またアミロイド沈着部位に特異的に集積する^{99m}Tc-PYPシンチグラムが陽性像を示す¹⁵。

2. 生検部位ならびに病理組織学的検査法

心内膜心筋生検が最も確実であるが（図2A～C）、高齢の全身状態不良患者では本法を施行できない場合がある。我々は心筋生検に代わる方法として、腹壁脂肪の外科的生検を推奨している（図2D, E）¹⁶。腹壁の表層の皮膚からその下の皮下脂肪織迄を大きく採取する（幅1 cm、深さ2 cmくらい）ことが望ましい。その理由は本疾患のアミロイド沈着が脂肪織内で斑状に分布しており、通常の吸引生検（図3A～D）ではアミロイド沈着部位に当たらない可能性が考えられるからである。また内視鏡下の胃・十二指腸粘膜生検でも、粘膜下の小血管壁に局限してアミロイド沈着がみられることがあり、本法を試みる価値がある（図3E）。

アルカリコンゴレッド染色にてアミロイド沈着が認められれば、免疫組織化学的方法によりアミロイド蛋白がTTR関連であることを確認する。

3. 遺伝子診断法

TTR遺伝子に変異がない（野生型TTRである）ことを確認する。

以上の臨床症状と検査所見をまとめて、SSAの診断基準を表1に示す。

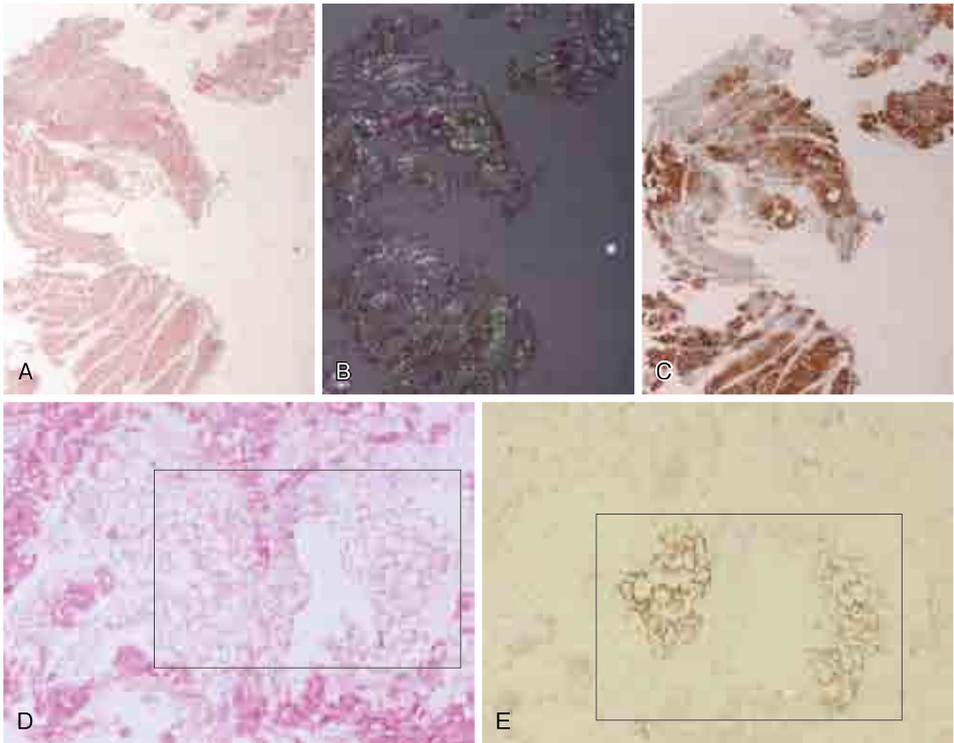


図2 SSAの組織生検所見-I

A, B, C: 心筋生検. D, E: 腹壁脂肪の外科的生検.

Aのアルカリ・コンゴレッド染色では心筋内にび慢性のアミロイド沈着がみられ, Bの偏光顕微鏡観察ではコンゴレッド染色陽性部位に一致して独特の緑色偏光が観察される. Cの免疫組織化学染色では本アミロイドが抗TTR抗体で特異的に染色された. DはH&E染色, Eは免疫組織化学染色である. 四角で囲った領域のみに抗TTR抗体に免疫反応するアミロイド沈着がみられる.

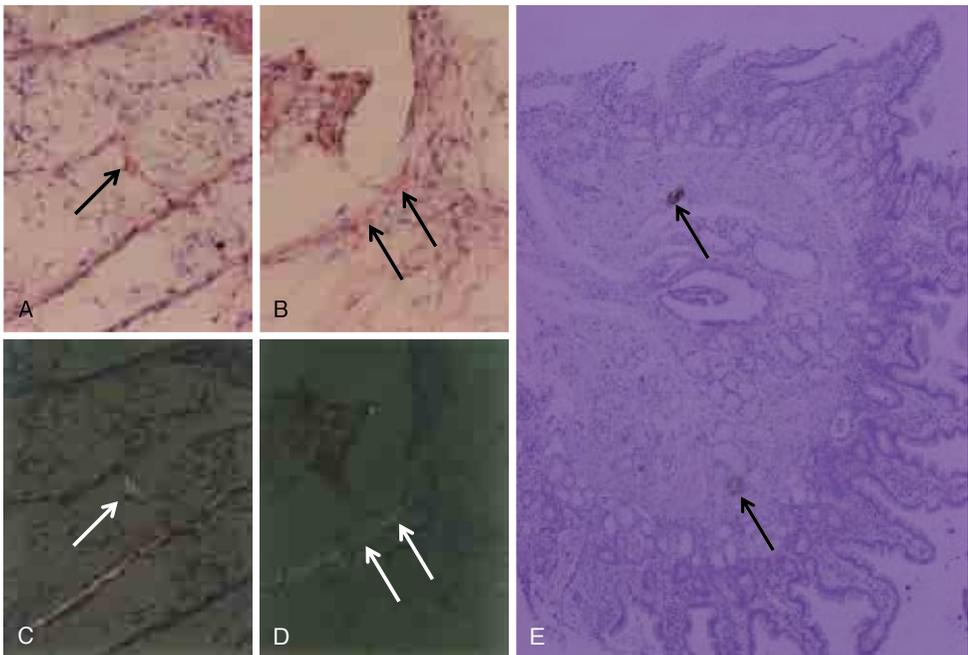


図3 SSAの組織生検所見-II

A, B, C, D: 腹壁脂肪の吸引生検像. AとBはアルカリ・コンゴレッド染色であり, CとDはその偏光顕微鏡観察所見である. アミロイド沈着はごく少量であり, 検出しづらい. E: 胃粘膜生検の免疫組織化学染色. 小血管壁に局限して抗TTR抗体に免疫反応するアミロイド沈着がみられる.

表 1 老人性全身性アミロイドーシス (SSA) の診断基準

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

鑑別診断

心アミロイドーシスの基礎疾患として TTR 関連アミロイドーシスが最も多いが¹⁷，生検組織のアミロイドが TTR 関連と判明した際には，SSA と FAP を鑑別する必要がある．高齢発症で CTS と心アミロイドーシスが前景に出る TTR 遺伝子変異は複数あり，FAP の中で最も頻度が高い変異 ATTRVal30Met でもこうした症状で受診することが稀でない¹⁸．また免疫グロブリン関連（AL）アミロイドーシスと SSA との鑑別は非常に重要である．未治療の状態では前者の予後が 10 数カ月であるのに対して，後者は対症療法で 3～5 年生存する．AL と ATTR ではアミロイド蛋白の心筋毒性が大きく異なると考えられている¹⁹．AL アミロイドーシスでは血清または尿中に M 蛋白が存在しており，免疫固定法による検索ならびに血清中の free light chain 濃度の測定が不可欠である．

なお，野生型 TTR 由来アミロイドが手根管部やその他の靭帯または関節滑膜に局限して沈着する現象が知られている（amyloid deposition localized to tenosynovium）²⁰．機械的ストレスに基づいた組織の変性部位がアミロイド沈着の nidus になると考えられている．脊柱の靭帯に高度なアミロイド沈着を来して，圧迫症状を出したという稀な報告もあるが²¹，本病変の多くは無症状である²²．またこうしたアミロイド沈着病変が将来的に全身性病変へと進展して，心アミロイドーシスによる障害を呈するのかどうかは現時点では不明である．

治療

通常は心不全に対する対症療法が行われる．また最近では TTR アミロイドーシスの進行を阻止する薬物療法の効果が注目されている．TTR がアミロイドに変換する過程では本蛋白が安定な四量体から単量体へ解離する必要がある，この解離を阻止する薬剤 tafamidis（商品名ビンダケル[®]）が FAP の治療薬として認可されている²³．本薬剤は野生型 TTR 由来のアミロイドーシスである SSA に対しても治療効果が期待されており，現在，第三相臨床試験が全世界規模で行われている．

おわりに

SAA は加齢現象と密接に関連した疾患であり，人口の高齢化に伴い，その頻度が益々増加することが予測される．さらに最近では老人の突然死，特に独居老人の孤独死の原因として注目されている．本病態が一般医家に広く理解されることを望む．

● 文献

1. Cornwell GG III, Murdoch WL, et al. Frequency and distribution of senile cardiovascular amyloid. *Am J Med* 1983 ; 75 : 618-623.
2. Westermark P, Sletten P, et al. Fibril in senile systemic amyloidosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990 ; 87 : 2843-2845.
3. Nakagawa M, Sekijima Y, et al. Carpal tunnel syndrome : a common initial symptom of systemic wild-type ATTR (ATTRwt) amyloidosis. *Amyloid* 2016 ; 23 : 58-63.
4. Sipe JD, Benson D, et al. Amyloid fibril protein nomenclature : 2012 recommendations from the nomenclature committee of the international society of amyloidosis. *Amyloid* 2012 ; 19 : 167-170.
5. Westermark P, Bergström J, et al. Transthyretin-derived senile systemic amyloidosis : clinicopathologic and structural considerations. *Amyloid* 2003 ; 10 (Suppl 1) : 48-54.
6. Pitkänen P, Westermark P, et al. Senile systemic amyloidosis. *Am J Pathol* 1984 ; 117 : 391-399.
7. Jacobson DR, Pastore RD, et al. Variant-sequence of transthyretin (isoleucine 122) in late-onset cardiac amyloidosis in black American. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 466-473.
8. Hattori T, Takei Y, et al. Clinical and pathological studies of cardiac amyloidosis in transthyretin type of familial amyloid polyneuropathy. *Amyloid* 2003 ; 10 : 229-239.
9. Takei Y, Hattori T, et al. Senile systemic amyloidosis presenting as bilateral carpal tunnel syndrome. *Amyloid* 2002 ; 9 : 252-255.
10. Takei Y, Hattori T, et al. Senile systemic amyloidosis starting as bilateral carpal tunnel syndrome and left ulnar tunnel syndrome. *Intern Med* 2003 ; 42 : 1050-1051.
11. Sekijima Y, Uchiyama S, et al. High prevalence of wild-type transthyretin deposition in patients with idiopathic carpal tunnel syndrome in the elderly. *Hum Pathol* 2011 ; 42 : 1785-1791.
12. Kodaira M, Sekijima Y, et al. Non-senile wild-type transthyretin systemic amyloidosis presenting as bilateral carpal tunnel syndrome. *J Peripher Nerv Syst* 2008 ; 13 : 148-150.
13. Nakagawa M, Sekijima Y, et al. High prevalence of ATTR amyloidosis in endomyocardial biopsy-proven cardiac amyloidosis patients. *Amyloid* 2012 ; 19 : 118-121.
14. Yamano M, Azuma A, et al. Early cardiac involvement in senile systemic amyloidosis : a case report. *Amyloid* 2008 ; 15 : 54-59.
15. Ikeda S. Cardiac amyloidosis : heterogenous pathogenic background. *Intern Med* 2004 ; 43 : 1107-1114.
16. Ikeda S, Sekijima Y, et al. Diagnostic value of abdominal wall fat pad biopsy in senile systemic amyloidosis. *Amyloid* 2011 ; 18 : 211-215.
17. Nakagawa M, Tojo K, et al. Arterial thromboembolism in senile systemic amyloidosis : report of two cases. *Amyloid* 2013 ; 20 : 138-140.
18. Tojo K, Tsuchiya-Suzuki A, et al. Upper limb neuropathy such as carpal tunnel syndrome as an initial manifestation of ATTR Val30Met familial amyloid polyneuropathy. *Amyloid* 2010 ; 17 : 32-35.
19. Ng Belinda, Connors LH, et al. Senile systemic amyloidosis presenting with heart failure. A comparison with light chain-associated amyloidosis. *Arch Intern Med* 2005 ; 165 : 1425-1429.
20. Kyle RA, Gertz MA, et al. Amyloid localized to tenosynovium at carpal tunnel release. *Am J Clin Pathol* 1992 ; 97 : 250-253.
21. Sueyoshi T, Ueda M, et al. Spinal multifocal amyloidosis derived from wild-type transthyretin. *Amyloid* 2011 ; 18 : 165-168.
22. Takanashi T, Matsuda M, et al. Synovial deposition of wild-type transthyretin-derived amyloid in knee joint osteoarthritis patients. *Amyloid* 2013 ; 20 : 151-155.
23. Coelho T, Adams D, et al. Safety and efficacy of rna therapy for transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 819-829.

2 老人性全身性アミロイドーシス

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

CQ2-1

【病態・診断関連】

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？

ステートメント	推奨度
◎野生型トランスサイレチン (TTR) アミロイドーシス (wild-type ATTR amyloidosis : ATTRwt) の病名を使用し、従来から用いられてきた老人性全身性アミロイドーシス (senile systemic amyloidosis : SSA) の病名の使用は控えることが望ましい。	該当なし (もしくは C1)

●解説

高齢者の心臓に著明なアミロイドが沈着し、難治性の心不全や不整脈を呈する本疾患は、当初は老人性心アミロイドーシス (senile cardiac amyloidosis) と呼ばれていたが、その後、本疾患におけるアミロイド沈着が心臓のみではなく、肺、腎臓、消化管など全身の小血管壁、腱・靭帯・関節組織にも沈着することが明らかとなり、老人性全身性アミロイドーシス (senile systemic amyloidosis : SSA) と呼ばれるようになった。その後、本疾患のアミロイド前駆蛋白質が遺伝子変異のない野生型 TTR であることが明らかにされた。一般にアミロイドーシスの分類はアミロイド前駆蛋白質によって行われ、本症は稀ながら非高齢者においても発症することから、2014年の Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis は、野生型 TTR アミロイドーシス (wild-type ATTR amyloidosis : ATTRwt) の病名を使用することを推奨している¹。

なお、腱・関節滑膜に限局した野生型トランスサイレチンに由来するアミロイドーシス (amyloid deposition localized to tenosynovium) の疾患概念があるが、本病態は ATTRwt の部分症状あるいは初期症状をとらえている可能性がある。

文献

1. Sipe JD, Benson MD, et al. Nomenclature 2014 : Amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosis. *Amyloid* 2014 ; 21 : 221-224.

(三隅洋平 熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学)

CQ2-2

【病態・診断関連】

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？

ステートメント	推奨度
◎野生型トランスサイレチン (TTR) アミロイドーシス (wild-type ATTR amyloidosis : ATTRwt) の主要な症候は心症候と手根管症候群である。原因不明の不整脈、心不全、心筋壁肥厚を呈する症例では本症を疑う必要がある。手根管症候群は心症候に先行して発症していることが多く、本症を疑う重要な所見である。	該当なし

●解説

野生型トランスサイレチンアミロイドーシス (wild-type ATTR amyloidosis : ATTRwt) では、心臓、肺、腎臓、消化管、腱・靭帯・関節組織など全身諸臓器にアミロイド沈着があるが、顕在化する臨床症候としては心症候と手根管症候群が主体である。60歳以上の原因不明の心不全では本症が鑑別として挙げられる。心臓超音波検査で心室壁肥厚、心電図検査で肢誘導の低電位が認められれば本症を積極的に疑い、心臓造影MRI、心筋シンチグラフィ、生検を検討する^{1,2}。また、ATTRwtでは心房細動をはじめとする不整脈が高率にみられることから、原因不明の不整脈においては本症も鑑別に挙げられる。

特発性手根管症候群の一般人口における有病率は高いが、ATTRwtにおいては心症候に先行して両側性手根管症候群を発症していることが多く、本症を疑う重要な症候である³。手根管症候群と心不全あるいは心室肥厚を同時に認める症例においては、特に本症を疑う必要がある。本症において顕在性の心不全、手根管症候群を呈する症例は、圧倒的に男性例が多い⁴。

文献

1. Rapezzi C, Quarta CC, et al. Transthyretin-related amyloidoses and the heart : a clinical overview. Nat Rev Cardiol 2010 ; 7 : 398-408.
2. Gillmore JD, Maurer MS, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. Circulation 2016 ; 133 : 2404-2412.
3. Nakagawa M, Sekijima Y, et al. Carpal tunnel syndrome : a common initial symptom of systemic wild-type ATTR (ATTRwt) amyloidosis. Amyloid 2016 ; 23 : 58-63.
4. Ng B, Connors LH, et al. Senile systemic amyloidosis presenting with heart failure : a comparison with light chain-associated amyloidosis. Arch Intern Med 2005 ; 165 : 1425-1429.

(三隅洋平 熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学)

CQ2-3

【病態・診断関連】

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？

ステートメント	推奨度
◎野生型トランスサイレチン (TTR) アミロイドーシス (wild-type ATTR amyloidosis : ATTRwt) の発症と年齢は明らかに関連し、特に 80 歳以上の高齢者においては高率に心筋への野生型 ATTR アミロイドの沈着が認められる。	該当なし

●解説

ATTRwt は、加齢に伴い発症頻度が高くなる。野生型 ATTR アミロイドの心臓への沈着頻度は、欧米における剖検例の検討では 80 歳以上では 25~28%¹、95 歳以上では 37%と報告されている²。本邦における剖検例の検索では 80 歳以上における野生型 ATTR アミロイドの沈着の頻度は 12%と報告されている³。このような剖検例の野生型 ATTR アミロイド沈着の程度は症例によって差が著しく、症候性の心臓障害を呈する症例はその一部で大部分は無症候性と考えられている。一方、比較的若年でアミロイドが沈着し、心症状を 50 歳代から発症する症例があることも明らかとなっている^{3,4}。

手根管症候群は、ATTRwt において高率に認められ、心症状に先行して発症することが多い。特発性手根管症候群として手根管開放術を受けた患者の手術標本の検索では、33~34%に野生型 ATTR アミロイドの沈着があったと報告されており^{5,6}、50 歳代から 80 歳以上にかけて年齢依存的に頻度が高くなる傾向が示されている⁶。

文献

1. Westermark P, Bergström J, et al. Transthyretin-derived senile systemic amyloidosis : clinicopathologic and structural considerations. *Amyloid* 2003 ; 10 Suppl 1 : 48-54.
2. Tanskanen M, Kiuru-Enari S, et al. Senile systemic amyloidosis, cerebral amyloid angiopathy, and dementia in a very old Finnish population. *Amyloid* 2006 ; 13 : 164-169.
3. Ueda M, Horibata Y, et al. Clinicopathological features of senile systemic amyloidosis : an ante- and post-mortem study. *Mod Pathol* 2011 ; 24 : 1533-1544.
4. Yamano M, Azuma A, et al. Early cardiac involvement in senile systemic amyloidosis : a case report. *Amyloid* 2008 ; 15 : 54-59.
5. Sueyoshi T, Ueda M, et al. Wild-type transthyretin-derived amyloidosis in various ligaments and tendons. *Hum Pathol* 2011 ; 42 : 1259-1264.
6. Sekijima Y, Uchiyama S, et al. High prevalence of wild-type transthyretin deposition in patients with idiopathic carpal tunnel syndrome : a common cause of carpal tunnel syndrome in the elderly. *Hum Pathol* 2011 ; 42 : 1785-1791.

(三隅洋平 熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学)

CQ2-4

【病態・診断関連】

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？

ステートメント	推奨度
◎野生型トランスサイレチン (TTR) アミロイドーシス (wild-type ATTR amyloidosis : ATTRwt) の心病変については心電図, 心臓超音波検査, 心臓造影 MRI, 心筋シンチグラフィが有用であるが, 診断には組織生検によって TTR アミロイド沈着を証明すること, 遺伝子検査によって TTR に遺伝子変異がないことを確認する必要がある。	該当なし

●解説

ATTRwt は AL アミロイドーシス, AA アミロイドーシス, 遺伝性 ATTR アミロイドーシスなど他のアミロイド心筋症と類似の心臓超音波検査, 心臓造影 MRI 所見を呈する。心臓超音波検査では心室壁肥厚, 拡張障害に加え, 心筋の油滴状輝度上昇 (granular sparkling appearance) が認められるが, 本所見はアミロイドーシス以外でも認められること, 病初期においては本所見が明らかでない症例も多く注意が必要である^{1,2}。心臓 MRI 遅延造影法 (late gadolinium enhancement : LGE) はガドリニウム造影剤を投与後 10 分程度で T1 強調画像を撮影する方法であり, 心アミロイドーシスの描出に有用である³。

Technetium-99m-pyrophosphate (^{99m}Tc-PYP) シンチグラフィは従来, 壊死心筋の描出に用いられていたが心アミロイドーシスの一部, 特に TTR 型心アミロイドーシスにおいて高頻度に陽性所見を示す^{4,5}。

診断には組織生検によって ATTR アミロイド沈着を証明することが必須である。生検部位としては, アミロイド沈着が顕著な心臓の陽性率が最も高いが, 侵襲性から施行できない場合もある。腹壁皮下脂肪生検, 消化管粘膜生検は比較的低侵襲で施行できることから有用性が高く頻用されている。アミロイドが TTR を前駆蛋白質とすることを証明するためには, 抗 TTR 抗体を用いた免疫染色あるいは質量分析が必要である。また, 遺伝性 ATTR アミロイドーシスとの鑑別には TTR 遺伝子解析を行う必要がある。

文献

- Picano E, Pinamonti B, et al. Two-dimensional echocardiography in myocardial amyloidosis. *Echocardiography* 1991 ; 8 : 253-259.
- Cacciapuoti F. The role of echocardiography in the non-invasive diagnosis of cardiac amyloidosis. *J Echocardiogr* 2015 ; 13 : 84-89.
- Fontana M, Pica S, et al. Prognostic value of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation* 2015 ; 132 : 1570-1579.
- Maurer MS. Noninvasive identification of ATTRwt cardiac amyloid : the re-emergence of nuclear cardiology. *Am J Med* 2015 ; 128 : 1275-1280.
- Gillmore JD, Maurer MS, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2016 ; 133 : 2404-2412.

(三隅洋平 熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学)

CQ2-5

【病態・診断関連】

心筋生検は推奨されるか（代替の生検部位は）？

ステートメント	推奨度
◎心筋生検は心アミロイドーシス診断のゴールドスタンダードである。しかし比較的侵襲度の高い検査であるため、心エコーや心臓 MRI にて心アミロイドーシスを示唆する所見があり、他の組織においてアミロイドの沈着が証明されれば、心アミロイドーシスと診断することは許容される。	B

●解説

心筋生検を行い心臓組織でのアミロイドの沈着を証明することが、現在でも心アミロイドーシス診断のゴールドスタンダードであることに変わりはない¹。アミロイド線維は心臓にびまん性に沈着するため、心筋生検組織ではほぼ100%の感度でアミロイドの沈着を証明することが可能である²。しかしながら、心筋生検はカテーテルを用いて行う比較的侵襲度の高い検査であるため、すべての症例に施行することは困難である。日常臨床において、心エコーや心臓 MRI にて心アミロイドーシスを示唆する所見があり、他の組織においてアミロイドの沈着が証明されれば心アミロイドーシスと診断することは許容される。

心臓以外で行われる生検部位として、最も低侵襲で広く施行されているのは腹壁脂肪あるいは腹壁皮下組織である。いずれも70%以上の感度でアミロイドの沈着を検出することが可能である^{2,3}。しかしながら、皮下組織・皮下脂肪組織ではアミロイド線維はただらに沈着することが多いため、可能な限り広く組織を採取することが偽陰性を減らすために重要である。消化器内視鏡を用いて十二指腸や直腸からの生検も行われる。検出率は皮下組織よりも高い傾向にあるが、深い粘膜まで生検を行わないと偽陰性となることがあり注意が必要である⁵。また、腎臓へのアミロイド沈着が疑われる場合は腎生検が施行される。腎臓へのアミロイドの沈着は光学顕微鏡でも確認することができるため、偽陰性となる確率はその他の組織生検と比べて低いと考えられる⁶。

ATTRwt や ATTRmt などの TTR 型心アミロイドーシスの検出に、骨シンチグラフィやピロリン酸シンチグラフィなどカルシウムの蓄積を見るモダリティが有用であることが古くから知られている。昨今その有用性が見直され、2016年度のCirculation誌には血液学的検査で単クローン性の高ガンマグロブリン血症が除外された場合、シンチグラフィによる心アミロイドーシスの陽性的中率98~100%であることが報告されている⁷。TTR型のアミロイドーシスが疑われ、骨シンチグラフィやピロリン酸シンチグラフィが陽性である場合は、今後心筋生検を行わず確定診断する方向に進んでいく可能性がある。

文献

1. Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation* 2005 ; 112 : 2047-2060.
2. Ardehali H, Qasim A, et al. Endomyocardial biopsy plays a role in diagnosing patients with unexplained cardiomyopathy. *Am Heart J* 2004 ; 147 : 919-923.
3. Ansari-Lari MA, Ali SZ. Fine-needle aspiration of abdominal fat pad for amyloid detection : a clinically useful test ? *Diagn Cytopathol* 2004 ; 30 : 178-181.
4. Libbey CA, Skinner M, et al. Use of abdominal fat tissue aspirate in the diagnosis of systemic amyloidosis. *Arch Intern*

Med 1983 ; 143 : 1549-1552.

5. Petre S, Shah IA, et al. Review article : gastrointestinal amyloidosis- clinical features, diagnosis and therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2008 ; 27 : 1006-1016.
6. Dember LM. Amyloidosis-associated kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 3458-3471.
7. Gillmore JD, Maurer MS, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2016 ; 133 : 2404-2412.

(泉家康宏 熊本大学大学院生命科学研究部循環器内科学)

CQ2-6

【病態・診断関連】

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？

ステートメント	推奨度
◎野生型トランスサイレチン (TTR) アミロイドーシス (wild-type ATTR amyloidosis : ATTRwt) と遺伝性 ATTR アミロイドーシスとの鑑別において、遺伝子検査により TTR 遺伝子に変異がないことを確認することが必要である。	B

●解説

症候等により ATTRwt が疑われる場合、アミロイド沈着を組織学的に証明する必要があるが、組織に沈着したアミロイドの前駆蛋白質が TTR であることは、抗 TTR 抗体による免疫染色あるいは質量分析法による解析が必要である。TTR をアミロイド前駆蛋白質とするアミロイドーシスは、TTR 遺伝子に変異がある遺伝性 ATTR アミロイドーシスと変異がない野生型 TTR による ATTRwt に大別されるが、両者の鑑別には遺伝子診断が必要である。

本邦の集積地の V30M (p.V50M) 変異型による遺伝性 ATTR アミロイドーシスにおいては、末梢神経障害主体の表現型を呈することが多いため ATTRwt との鑑別は容易であるが、非集積地の V30M (p.V50M) 変異型の中には病初期から心筋障害を主症状とする症例も存在する¹。また、V122I (p.V142I), T60A (p.T80A) をはじめとする心筋症主体の表現型を呈する変異型もある^{2,3}。したがって、ATTRwt と心筋症を主体とする遺伝性 ATTR アミロイドーシスとの鑑別のために TTR 遺伝子検査が必要である。

文献

1. Rapezzi C, Quarta CC, et al. Transthyretin-related amyloidoses and the heart : a clinical overview. Nat Rev Cardiol 2010 ; 7 : 398-408.
2. Maurer MS, Hanna M, et al. Genotype and Phenotype of Transthyretin Cardiac Amyloidosis : THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). J Am Coll Cardiol 2016 ; 68 : 161-172.
3. Sattianayagam PT, Hahn AF, et al. Cardiac phenotype and clinical outcome of familial amyloid polyneuropathy associated with transthyretin alanine 60 variant. Eur Heart J 2012 ; 33 : 1120-1127.

(三隅洋平 熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学)

CQ2-7

【病態・診断関連】

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？

ステートメント	推奨度
◎顕在性の心不全、手根管症候群を呈する症例においては、野生型トランスサイレチン (TTR) アミロイドーシス (wild-type ATTR amyloidosis : ATTRwt) の頻度は男性例が多く、明らかな性差が認められる。	該当なし

●解説

ATTRwt の発症頻度と性差の関連については、一般には男性例が多いとされる¹。一方、無症候例も含めた剖検例を対象とした研究においては、調査手法によりその差は著しく異なるが顕著な性差がなかったとする報告例が散見される。無症候例を含む95歳以上のフィンランド人の心臓剖検63例の調査では、全体の37% (23例) にATTRwt アミロイドーシスが認められたが、その内訳は男性例の40% (10例中4例)、女性例の36% (53例中19例) で有意な性差は認められなかった²。一方、顕在性に心不全を呈し、生検によりATTRwtに至る症例においては男性例が77~100%と圧倒的に多い^{3,4}。

手根管症候群については、手根管開放術を受けた100例 (女性74例、男性26例) の検討では、女性の23% (74例中17例)、男性の65.4% (26例中17例) に野生型TTRアミロイドが認められ⁵、有意な性差が認められた。

文献

1. Rapezzi C, Quarta CC, et al. Transthyretin-related amyloidoses and the heart : a clinical overview. *Nat Rev Cardiol* 2010 ; 7 : 398-408.
2. Tanskanen M, Kiuru-Enari S, et al. Senile systemic amyloidosis, cerebral amyloid angiopathy, and dementia in a very old Finnish population. *Amyloid* 2006 ; 13 : 164-169.
3. Ng B, Connors LH, et al. Senile systemic amyloidosis presenting with heart failure : a comparison with light chain-associated amyloidosis. *Arch Intern Med* 2005 ; 165 : 1425-1429.
4. Ueda M, Horibata Y, et al. Clinicopathological features of senile systemic amyloidosis : an ante- and post-mortem study. *Mod Pathol* 2011 ; 24 : 1533-1544.
5. Sekijima Y, Uchiyama S, et al. High prevalence of wild-type transthyretin deposition in patients with idiopathic carpal tunnel syndrome : a common cause of carpal tunnel syndrome in the elderly. *Hum Pathol* 2011 ; 42 : 1785-1791.

(三隅洋平 熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学)

CQ2-8

【病態・診断関連】

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？

ステートメント	推奨度
◎野生型トランスサイレチン (TTR) アミロイドーシス (wild-type ATTR amyloidosis : ATTRwt) の主要な障害臓器は心臓で、心不全、心房細動をはじめとする不整脈を呈する。また、腱・靭帯組織にも好発し、手根管症候群をはじめとする絞扼性ニューロパチーを呈する。	該当なし

●解説

野生型 ATTR アミロイドは、心臓、肺 (肺胞隔壁)、腎臓 (髄質)、消化管など全身の小血管壁、腱・靭帯・関節組織など全身臓器に沈着するが¹、最も重要な障害臓器は心臓である。作業心筋組織に塊状の高度のアミロイドが沈着し、心重量は著明に増加し末期には1,000 g 近くまで増量している症例もある。心室壁肥厚により拡張障害を主体とする心不全を呈し、死因となる。初発症状としては心房細動が多く、遺伝性 ATTR アミロイドーシスと比較すると刺激伝導系へのアミロイド沈着は軽度であるとされるが、高度な伝導障害によりペースメーカー植え込みを要する場合がある²。

心症状以外には、腱・靭帯組織へのアミロイド沈着による絞扼性ニューロパチーを伴うことが多く、心不全に数年先行して両側性の手根管症候群、肘部管症候群など呈することが多い³。また、脊柱管狭窄症における黄色靭帯や、肩腱板断裂症例における腱・靭帯組織に高頻度に野生型 ATTR アミロイド沈着が認められることが明らかとなり⁴、病態と関連している可能性が指摘されている。

文献

1. Westermark P, Bergström J, et al. Transthyretin-derived senile systemic amyloidosis : clinicopathologic and structural considerations. *Amyloid* 2003 ; 10 Suppl 1 : 48-54.
2. González-López E, Gallego-Delgado M, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2015 ; 36 : 2585-2594.
3. Nakagawa M, Sekijima Y, et al. Carpal tunnel syndrome : a common initial symptom of systemic wild-type ATTR (ATTRwt) amyloidosis. *Amyloid* 2016 ; 23 : 58-63.
4. Sueyoshi T, Ueda M, et al. Wild-type transthyretin-derived amyloidosis in various ligaments and tendons. *Hum Pathol* 2011 ; 42 : 1259-1264.

(三隅洋平 熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学)

CQ2-9

【病態・診断関連】

心臓と手根管症候群以外に注意すべき症候はあるか？

ステートメント	推奨度
◎野生型トランスサイレチン (TTR) アミロイドーシス (ATTRwt) の主要な症候は心臓と手根管症候群であるが、肘部管症候群など他の絞扼性ニューロパチー、変形性膝関節症、腰部脊柱管狭窄症、腱板断裂症などの整形外科領域疾患と関連している可能性がある。	該当なし (もしくは) C1

●解説

ATTRwt の主要な症候は心臓と手根管症候群である。肘部管にもしばしばアミロイドが沈着し、絞扼性ニューロパチーとして肘部管症候群を呈することがある¹。整形外科領域においては病的断裂や肥厚を呈した腱・靭帯組織に野生型 ATTR アミロイドの沈着が高率に認められ、その頻度は肩腱板断裂症例の組織の 23.8% (21 例中 5 例)²、腰部脊柱管狭窄症の黄色靭帯の 44.4% (36 例中 16 例)²、変形性膝関節症の滑膜組織の 8.1% (322 例中 26 例)³と報告されている。これらの野生型 ATTR アミロイドの沈着が腱・靭帯の病態にどの程度関連するのかわからない点が多いが、黄色靭帯への野生型 ATTR アミロイドの沈着量と腰部脊柱管狭窄症の重症度との相関が示されている⁴。

ATTRwt における絞扼性以外の機構による末梢神経障害については少数例ながら報告がある⁵。Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS) によると感覚性ニューロパチーの症候が 30% 程度に認められたと報告されているが⁶、末梢神経へのアミロイド沈着が証明された報告歴はなく、野生型 ATTR アミロイド沈着とニューロパチーとの関連は不明である。

文献

1. Takei Y, Hattori T, et al. Senile systemic amyloidosis presenting as bilateral carpal tunnel syndrome. *Amyloid* 2002 ; 9 : 252-255.
2. Sueyoshi T, Ueda M, et al. Wild-type transthyretin-derived amyloidosis in various ligaments and tendons. *Hum Pathol* 2011 ; 42 : 1259-1264.
3. Takanashi T, Matsuda M, et al. Synovial deposition of wild-type transthyretin-derived amyloid in knee joint osteoarthritis patients. *Amyloid* 2013 ; 20 : 151-155.
4. Yanagisawa A, Ueda M, et al. Amyloid deposits derived from transthyretin in the ligamentum flavum as related to lumbar spinal canal stenosis. *Mod Pathol* 2015 ; 28 : 201-207.
5. Lam L, Margeta M, et al. Amyloid polyneuropathy caused by wild-type transthyretin. *Muscle Nerve* 2015 ; 52 : 146-149.
6. Coelho T, Maurer MS, et al. THAOS—The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey : initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. *Curr Med Res Opin* 2013 ; 29 : 63-76.

(三隅洋平 熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学)

CQ2-10

【病態・診断関連】

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？

ステートメント	推奨度
<p>◎野生型トランスサイレチン (TTR) アミロイドーシス (ATTRwt) の心臓障害の評価として、心電図、心臓超音波、心臓造影 MRI、心筋シンチグラフィ、心不全マーカー (BNP, NT-proBNP)、心筋マーカー (トロポニン T, I) が有用である。手根管症候群の評価としては、末梢神経伝導検査、超音波検査が有用である。</p>	<p>該当なし (もしくは C1)</p>

●解説

ATTRwt では、病期の進行とともに心房細動をはじめとする頻拍性不整脈、房室ブロック、脚ブロックなどの伝導障害の頻度が高くなるため定期的な心電図検査が必要である。心臓超音波検査では心筋壁肥厚、拡張障害、心機能の評価に有用である。心臓造影 MRI の遅延造影法 (late gadolinium enhancement : LGE) は心アミロイドーシスの描出に有用である。アミロイドの沈着の様式や程度によって LGE 所見が認められる部位は多様であるが、病期の進行に伴い LGE 所見は貫壁性に移行することが多く、この LGE 所見は予後予測因子となると報告されている¹。また、心臓 MRI と心電図情報を組み合わせて動画を構成 (cine MRI) し、心機能と局所心筋壁運動を再現性よく評価することができる。心筋マーカー (BNP, NT-proBNP)、心筋マーカー (トロポニン T, I) は病勢の把握と予後予測に有用である^{2,3}。

手根管症候群の検査としては神経伝導検査が有用であり、手根管部における局所性の神経伝導遅延、軸索変性の程度から診断、治療法の選択に重要な情報が得られる。

文献

1. Fontana M, Pica S, et al. Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiac Amyloidosis. *Circulation* 2015 ; 132 : 1570-1579.
2. Usuku H, Obayashi K, et al. Usefulness of plasma B-type natriuretic peptide as a prognostic marker of cardiac function in senile systemic amyloidosis and in familial amyloidotic polyneuropathy. *Amyloid* 2013 ; 20 : 251-255.
3. Pinney JH, Whelan CJ, et al. Senile systemic amyloidosis : clinical features at presentation and outcome. *J Am Heart Assoc* 2013 ; 2 : e000098.

(三隅洋平 熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学)

CQ2-11

【治療関連】

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？

ステートメント	推奨度
◎心不全症状を有する野生型トランスサイレチンアミロイドーシス (ATTRwt) 患者において、利尿薬は予後改善に有効性を示す薬剤である。しかし利尿薬は ATTRwt 心アミロイドーシス患者の心筋保護に役立つ薬剤ではなく、いわば対症療法によりうっ血、浮腫を改善して生命予後を改善する薬剤といってい ^{1,2} 。	B
	エビデンスレベル
	V

●解説

利尿薬は主に4種類の薬剤に分類される。①心保護のエビデンスがあるミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（スピロラクトン、エプレレノン）、②短期の利尿作用に優れているループ利尿薬（フロセミド、アゾセミド）、③主に降圧利尿薬として使用するサイアザイド系利尿薬（クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、インダパミド）、④電解質を排出せず水分のみを排泄するトルバプタンがある。（図1）

1. ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬

心不全の予後改善に効果があると報告されていて、他疾患でのエビデンスは十分にあるのだが ATTRwt 単独では予後改善については報告されていない。ミネラルコルチコイド受容体をブロックすることで、心筋の線維化や肥大を抑える作用があるため純粋に「心不全」のみであれば効果はあるはずだが、ATTRwt の患者では腎機能障害も高頻度を起こしている。その結果ミネラルコルチコイド受容体の副作用である高カリウム血症を起こす頻度が高くなり、ATTRwt 患者に高率に存在する房室伝導能の低下を助長する可能性が高くなる。完全房室ブロックを起こして徐脈・心不全になってしまう患者もいるため、注意投与が必要である。利尿作用が強い薬剤でなく高カリウム血症を生じやすいことを考

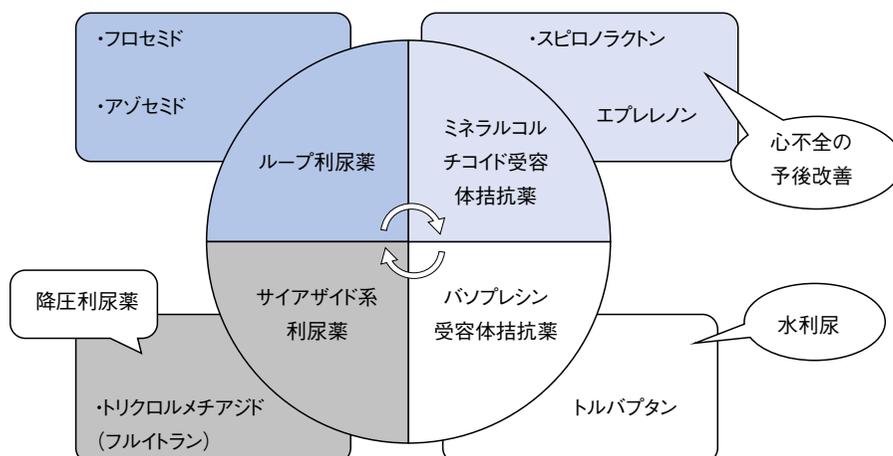


図1 利尿薬：うっ血を改善

慮した場合、病態の進んだ ATTRwt 患者には投与しないほうがよいと考えられる。投与する場合も血清カリウム値を常に評価していかないといけない。

2. ループ利尿薬

ヘンレループに作用して短時間で十分な利尿が得られる薬剤であり、うっ血がある患者には非常に効果的である。心アミロイドースで心不全が悪化し、呼吸困難がある場合はほぼ第一選択薬として注射薬もしくは内服薬として使用する。症状を急速に改善するためにはこれら4種類の利尿薬のなかで一番有用である。ただ、これも長期予後改善に寄与はしないし、頻用することで低ナトリウム血症、低カリウム血症をきたしやすい。長期継続使用で腎機能にも悪影響を及ぼしていく。ただ、使用しないことで浮腫や肺うっ血が改善しないことが多い場合は必須の薬剤となり、必要悪ではあるが使用している。

3. サイアザイド系利尿薬（クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、インダパミド）

これはナトリウム利尿薬で降圧利尿薬として使用している。

集合管に作用して利尿をきたす。血圧が下がるので心アミロイドーシスでは第一選択薬にすることはない。ただ、ループ利尿薬やミネラルコルチコイド受容体拮抗薬で効果が得られない場合に追加で使用することはある。長期予後改善のエビデンスはない。あくまで対症療法である。

4. トルバプタン

上記の薬剤（1. ～3.）はナトリウム利尿薬であるが、本薬剤はバソプレシン V2受容体-アクアポリン2（AQP2）に作用し水だけを排出する薬剤である。

つまり体内の電解質は保持し、第三スペースに存在する（浮腫をきたしている）水分を排出する傾向の薬剤である。血圧や脈の変動が少ないメリットがある反面、高ナトリウム血症になる可能性がある。本薬剤は上記1. ～3. の利尿薬を使用しても効果不十分なときに追加で使うことが多い。心アミロイドーシスでのエビデンスはないが、状態が悪化して他の利尿薬でコントロール不良なときに使用することは有用である。

文献

1. Rapezzi C, Quarta CC, et al. Transthyretin-related amyloidoses and the heart : a clinical overview. Nat Rev Cardiol 2010 ; 7 : 398-408.
2. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. Circulation 2012 ; 126 : 1286-1300.

（山室 恵 鹿児島徳洲会病院循環器内科）

CQ2-12

【治療関連】

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？

ステートメント	推奨度
◎通常の慢性心不全患者の場合、βブロッカーはその陰性変力作用の悪影響を最大限に抑えるため緩徐に増量して投与していくと、心不全の予後を劇的に改善するため、必須といっていくらい推奨されるものであるが、野生型トランスサイレチンアミロイドーシス (ATTRwt) による慢性心不全患者の場合、使用は推奨されない。	C2 エビデンス レベル V

●解説

- ①ATTRwt心アミロイドーシスの場合高率に房室電動障害が起こり、失神やふらつきなどの症状を伴う高度房室ブロックになると、ペースメーカーや植え込み型除細動器の挿入が必須となってくる。βブロッカーは房室ブロックを悪化する薬剤である。ATTRwtの患者で1度の房室ブロックを有する状態でも、βブロッカー投与で房室ブロックは進行し症状を伴うような2度3度の房室ブロックになることがある。
- ②ATTRwt心アミロイドーシスは拘束型心筋症であり、左心室の収縮能も拡張能も低下してしまっている。心エコー検査で左室駆出率は正常範囲で表記されているが、実際は左室内腔が狭くなっている。数値上は左室駆出率が正常でも、実際の心エコー動画で観察すると収縮能も低下していることがよくわかる。この点は臨床・心エコーデータのピットフォールといっていいいものである。End systolic volumeが小さくなっているため拘束型心筋症では1回拍出量が十分に補えない。そのため心拍数を70~80 bpmとある程度保てていないと、心拍出量を保てなくなり心不全が悪化する傾向がある。

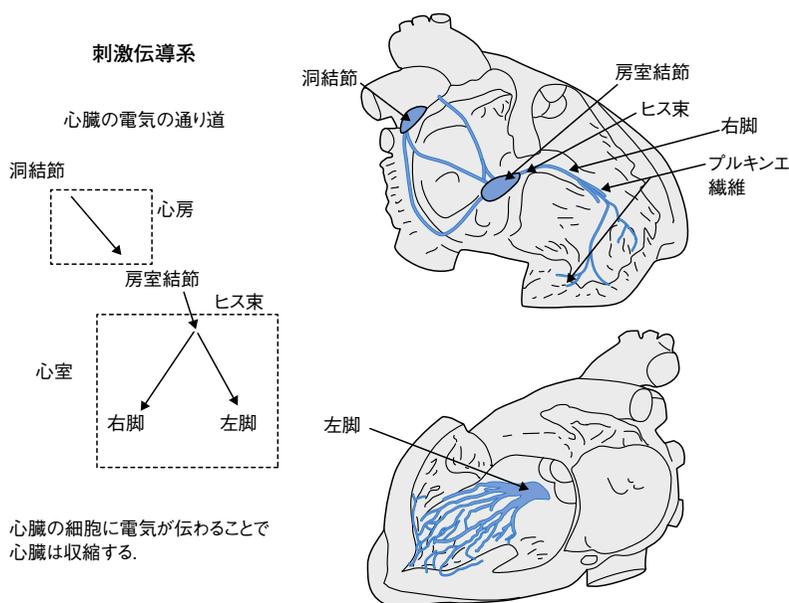


図1 刺激伝導系

向にある。

以上より β ブロッカーは心不全のエビデンス上は効果的だが、ATTRwt 心アミロイドーシスの場合は非常に早期でないかぎり血行動態上投与しないほうがよいと考えられる。1 度以上の房室ブロックがある場合は禁忌といっても過言ではない^{1,2} (図 1)

文献

1. Gertz MA, Benson MD, et al. Diagnosis, prognosis, and therapy of transthyretin amyloidosis. J Am Coll Cardiol 2015 ; 66 : 2451-66.
2. Rapezzi C, Quarta CC, et al. Transthyretin-related amyloidoses and the heart : a clinical overview. Nat Rev Cardiol 2010 ; 7 : 398-408.

(山室 恵 鹿児島徳洲会病院循環器内科)

CQ2-13

【治療関連】

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？

ステートメント	推奨度
◎野生型トランスサイレチンアミロイドーシス (ATTRwt) 患者において、予後改善、症状の改善に関して Ca 拮抗薬は効果的ではない。	C2
	エビデンスレベル
	V

●解説

理由3つを述べる。

- ①カルシウム (Ca) 拮抗薬 (ニフェジピン) は高率にアミロイド線維に付着し、Ca 拮抗薬の薬物毒性 (副作用) を高めてしまう¹⁻³。
- ②Ca 拮抗薬は陰性変力作用がある。

Ca 拮抗薬は洞性徐脈を起こし心拍数を低下する。拘束型心筋症においては1回拍出量が減少しており、それを心拍数で補っている状態である。ここで心拍数減少があると1分間の心拍出量が減少してしまう。血行力学的によい作用をするとは考えにくい。一般の心不全患者においても Ca 拮抗薬が心不全予後を改善したというエビデンスはない。

- ③房室伝導能低下する作用がある。

ATTRwt 心アミロイドーシス患者では房室伝導障害をきたすことが多い。その上で房室伝導障害を増悪する薬剤である Ca 拮抗薬の使用はあまりよくないと考えられる。

ATTRwt 患者において心筋シンチグラフィ検査や心臓 MRI・CT 検査を行っているが、心臓の広範囲に微小循環障害が起こっている可能性が示唆される。筆者らは心臓カテーテル検査でも数名同様の微小循環評価を行っているが、ATTRwt 心アミロイドーシス患者では微小冠動脈内皮依存性、非内皮依存性に微小循環障害を起こしていた。この部分には Ca 拮抗薬やニコランジル、亜硝酸薬が有効ではないかと想定している。しかし、微小循環障害を有する ATTRwt 心アミロイドーシス患者に十分に説明をしたうえで、Ca 拮抗薬を投与したがまったくといっていいほど症状の改善や BNP 値を下げるなどの効果はなかった。心不全に効果的かもしれないといわれている T/L 型 Ca 拮抗薬の有用性も確認できていない。

また、ATTRwt 心アミロイドーシス患者の一部に micro-vessel spasm が存在する方がいる。これも Ca 拮抗薬を投与したが、心機能改善や予後改善に効果的ではなかった。症状のある冠攣縮狭心症患者だと症状改善には効果的だと思われるが、症状のない micro-vessel spasm の患者には効果はないと想定される^{4,5}。

結論として、現状では ATTRwt の治療に Ca 拮抗薬投与は推奨されない。

文献

1. Gertz MA, Benson MD, et al. Diagnosis, prognosis, and therapy of transthyretin amyloidosis. J Am Coll Cardiol 2015; 66: 2451-2466.
2. Gertz MA, Falk RH, et al. Worsening of congestive heart failure in amyloid heart disease treated by calcium channel-blocking agents. Am J Cardiol 1985; 55: 1645.

3. Gertz MA, Skinner M, et al. Selective binding of nifedipine to amyloid fibrils. *Am J Cardiol* 1985 ; 55 : 1646.
4. Rapezzi C, Quarta CC, et al. Transthyretin-related amyloidoses and the heart : a clinical overview. *Nat Rev Cardiol* 2010 ; 7 : 398-408.
5. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation* 2012 ; 126 : 1286-1300.

(山室 惠 鹿児島徳洲会病院循環器内科)

CQ2-14

【治療関連】

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 (renin-angiotensin) 系阻害薬投与は推奨されるか？

ステートメント	推奨度
◎進行した慢性心不全を呈する ATTRwt 心アミロイドーシス患者に対して、RA 系阻害薬の使用はその副作用により状態を悪化させるため、現在の見解では使用は控えるべきである ^{1,2} 。ただ、拘束型心筋症の状態を呈しない非常に早期に発見された患者においては前負荷、後負荷を改善し効果がある可能性はある。現在、そのメカニズムを示したのもエビデンスも報告はない。	C2 エビデンスレベル V

●解説

1. アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE 阻害薬)

現在臨床の現場で使用できる心不全予後改善薬としては第一選択薬である。血行動態としては前・後負荷を軽減し、ACE 阻害薬はアンジオテンシンⅡ-アルドステロンの産生を抑えることで、ホルモン動態的に慢性心不全患者の予後を改善する薬剤である。酵素阻害薬であり他の阻害作用が有用であるとの報告もある。ただし、前述のごとく拘束性障害患者については予後改善のエビデンスはない。進行した ATTRwt 心アミロイドーシス患者においては腎機能障害も高頻度に行っているため、ACE 阻害薬の副作用である高カリウム血症が起こりやすく、そのため高度房室ブロックが起こりやすくなる可能性がある。血圧が下がることで状況を悪化させることもある。利尿薬を使用しなくてもいい程度の非常に初期の心アミロイドーシスであれば ACE 阻害薬の効果がある可能性はあるが、予後を改善したというエビデンスはない。

2. アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 (ARB)

慢性心不全患者への RAAS (renin-angiotensin-aldosterone system) 阻害薬を使用する場合は ACE 阻害薬が第一選択薬ではあるが、副作用である咳や高カリウム血症が起こる場合は第二選択薬として使用している。

これも拘束性障害患者については予後改善のエビデンスはない。進行した ATTRwt 心アミロイドーシス患者においては腎機能障害も高頻度に行っているため、ARB も高カリウム血症の副作用があり、そのため高度房室ブロックが起こりやすくなる可能性がある。ARB も血圧を下げてしまい状態を悪化させる可能性がある。利尿薬を使用しなくてもいい程度の初期の心アミロイドーシスであれば、ACE 阻害薬の次に ARB は効果がある可能性はあるが、予後を改善したというエビデンスはない。

3. レニン阻害薬 (アリスキレン)

慢性心不全患者におけるレニン阻害薬の効果を期待した臨床試験ではその副作用 (高カリウム血症) が強く効果的ではないと報告されている。

ATTRwt 心アミロイドーシス患者での使用報告はないが、高カリウム血症を起こす可能性が前 2 剤より高く、使用は推奨されないとと思われる。

4. Sacubitril/Valsartan (LCZ696)

現在、慢性心不全患者予後改善について ACE 阻害薬をしのぐエビデンスを有する薬剤である。アンジオテンシン II 受容体拮抗作用とネプライシン（ナトリウム利尿ペプチドの代謝阻害作用）をともに有する薬剤である。ATTRwt 心アミロイドーシス患者の心不全が悪化した場合、ナトリウム利尿ペプチド点滴投与が有効であることを考慮すると、この薬剤は ATTRwt 心アミロイドーシスの予後を改善する期待が持てる薬剤かもしれない。ARB の作用を有することを考慮すると 2. の副作用が考慮されるというデメリットがある。まだ、臨床治験などもされておらず、未知数の薬剤である。

文献

1. Gertz MA, Benson MD, et al. Diagnosis, prognosis, and therapy of transthyretin amyloidosis. J Am Coll Cardiol 2015 ; 66 : 2451-2466.
2. Rapezzi C, Quarta CC, et al. Transthyretin-related amyloidoses and the heart : a clinical overview. Nat Rev Cardiol 2010 ; 7 : 398-408.

(山室 恵 鹿児島徳洲会病院循環器内科)

CQ2-15

【治療関連】

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？

ステートメント	推奨度
◎ TTR 四量体安定化剤を用いることで、理論的には ATTRmt のみならず ATTRwt による心臓へのアミロイド沈着を抑制することが可能である。しかしながらこれまで行われた小規模・短期間の臨床試験では、これらの薬剤投与にて TTR の安定化は得られるものの、心不全バイオマーカーや心エコーパラメーターに有意な改善は認められていない。現在 TTR 型心アミロイドーシスに対するタファミジスの有効性を調査する国際共同治験が進行中であり、その結果が待たれる。	C2

● 解説

TTR 型アミロイドーシスのアミロイド線維は、四量体として血中で安定化している TTR が解離し、単量体がミスフォールディングを起こし重合・凝集することにより形成される¹。TTR 四量体安定化剤であるタファミジスやジフルニサルは TTR の天然構造である四量体の2つのサイロキシン結合部位のうち1つに結合することで四量体を安定化させ、その解離および変性を抑制する²。TTR 四量体安定化剤のうちタファミジスは、V30M 変異を有し、肝移植の既往のない TTR 型のポリニューロパチーに対する有効性が証明されており³、本邦においては現在 TTR 型家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) の末梢神経障害の進行抑制に対して保険適用がある。

TTR 四量体安定化剤を用いることで、理論的には ATTRmt のみならず ATTRwt による心臓へのアミロイド線維の沈着も抑制することが期待される。ATTRwt による心アミロイドーシス患者 31 例に対しタファミジスを 1 日 20 mg 投与した臨床試験において、ほぼ全症例で TTR の安定化が得られたが、1 年間の観察期間では心不全バイオマーカーや心エコーパラメーターに有意な変化は認められなかった⁴。また、13 名の TTR 型心アミロイドーシス (7 名が ATTRwt) に対しジフルニサル 250 mg を 1 日 2 回投与し、約 1 年フォローアップした臨床試験においても、ほぼ全症例で TTR の安定化が得られたが、心形態と心機能、心不全バイオマーカーに変化は認められなかった⁵。いずれの検討も症例数が少なく観察期間も短いことから、TTR 四量体安定化剤の ATTRwt 型心アミロイドーシスに対する効果について結論を出すことは不可能である。現在 TTR 型心アミロイドーシスに対するタファミジスの有効性を調査する大規模・長期間の国際共同治験が進行中であり、その結果が待たれる。

文献

1. Johnson SM, Connelly S, et al. The transthyretin amyloidoses : from delineating the molecular mechanism of aggregation linked to pathology to a regulatory-agency-approved drug. *J Mol Biol* 2012 ; 421 : 185-203.
2. Coelho T, Merlini G, et al. Mechanism of action and clinical application of tafamidis in hereditary transthyretin amyloidosis. *Neurol Ther* 2016 ; 5 : 1-25.
3. Coelho T, Maia LF, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy : a randomized, controlled trial. *Neurology* 2012 ; 79 : 785-792.
4. Maurer MS, Grogan DR, et al. Tafamidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy effects on transthyretin stabilization and clinical outcomes. *Circ Heart Fail* 2015 ; 8 : 519-526.
5. Castaño A, Helmke S, et al. Diflunisal for ATTR cardiac amyloidosis. *Congest Heart Fail* 2012 ; 18 : 315-319.

(泉家康宏 熊本大学大学院生命科学研究部循環器内科学)

CQ2-16

【治療関連】

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？

ステートメント	推奨度
◎野生型トランスサイレチンアミロイドーシス (ATTRwt) に対する心臓ペースメーカー植え込み術は、遺伝性 ATTR アミロイドーシスと同様、日本循環器学会の『不整脈の非薬物療法ガイドライン』にあるように、徐脈による明らかな臨床症状（失神、痙攣、眼前暗黒感、めまい、息切れ、易疲労感などの症状あるいは心不全症状）を有する高度房室ブロックや2枝3枝ブロック、洞機能不全症候群、徐脈性心房細動が適応となる。	B
	エビデンスレベル
	IVb

●解説

基本的には、日本循環器学会の『不整脈の非薬物療法ガイドライン』の方針に従い治療を考慮するのが現実的である¹。

房室ブロックは、1. 徐脈による明らかな臨床症状を有する第2度、高度または第3度房室ブロック、2. 高度または第3度房室ブロックで、①投与不可欠な薬剤によるもの、②改善の予測が不可能な術後房室ブロック、③房室接合部のカテーテルアブレーション後、④進行性の神経筋疾患に伴う房室ブロック、⑤覚醒時に著明な徐脈や長時間の心室停止を示すものが Class I 適応となる。

2枝および3枝ブロックに関しては、①慢性の2枝または3枝ブロックがあり、第2度 Mobitz II型、高度もしくは第3度房室ブロックの既往がある場合、②慢性の2枝または3枝ブロックがあり、投与不可欠な薬剤の使用が房室ブロックを誘発する可能性の高い場合、③慢性の2枝または3枝ブロックと Wenckebach 型第2度房室ブロックを認め、失神発作の原因として高度の房室ブロック発現が疑われる場合が、Class I 適応である。

洞機能不全症候群や徐脈性心房細動では、失神、痙攣、眼前暗黒感、めまい、息切れ、易疲労感等の症状あるいは心不全があり、それが洞結節機能低下に基づくと確認された場合（それが長期間の必要不可欠な薬剤投与による場合を含む）が Class I 適応となる。

ATTRwt は心房細動を伴う症例が多く、症状を伴う徐脈性心房細動を認めたタイミングでペースメーカー植え込みが行われることが多い^{2,3}。

文献

1. CS Joint Working Group. Guidelines for non-pharmacotherapy of cardiac arrhythmia (JCS 2011) —digest version—. Circ J 2013 ; 77 : 249-274.
2. Nakagawa M, Sekijima Y, et al. Carpal tunnel syndrome : a common initial symptom of systemic wild-type ATTR (ATTRwt) amyloidosis. Amyloid 2016 ; 23 : 58-63.
3. Quarta CC, Solomon SD, et al. Left ventricular structure and function in transthyretin-related versus light-chain cardiac amyloidosis. Circulation. 2014 ; 129 : 1840-1849.

(小山 潤 信州大学医学部循環器内科)

CQ2-17

【治療関連】

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？

ステートメント	推奨度
◎日本循環器学会の植え込み型除細動器による二次予防にあるように、1. 心室細動が臨床的に確認されている場合、2. 器質的心疾患に伴う持続性心室頻拍を有し、①失神を伴うもの、②血圧が 80 mmHg 以下、あるいは脳虚血症状や胸痛を訴える場合、③多形性心室頻拍、④薬物療法、カテーテルアブレーションが無効あるいは不可能な場合に適応となる。	C1
	エビデンスレベル
	V

●解説

ATTRwt は心房細動合併例が多いほか、心室頻拍、心室細動を呈する症例が 10% 程度認められる¹。心室頻拍、心室細動が認められた症例では、植え込み型除細動器は二次予防として植え込みの適応があると考えられる。しかしながら、二次予防効果に関しては、ほとんどわかっていないのが現実である。ATTRwt における植え込み型除細動器の突然死に対する一次予防効果に関しては、ほとんど明らかとなっていない²。ATTRwt ではないが、ハイリスクな AL アミロイドーシスの少数例での検討では、生命予後を改善しないとの報告がある³。これは、AL アミロイドーシスにおける不整脈死の原因が pulseless electric activity であることに起因すると考えられている。ATTRwt は心室頻拍、心室細動が不整脈死の原因と成りうるので、理論的には AL アミロイドーシスと異なり、生命予後を改善する可能性はあると考えられる（私見）。ATTRwt では、心不全（New York Heart Association Class III/IV）を呈し、左室駆出率が低下（左室駆出率 ≤ 35%）し、完全左脚ブロック（QRS > 120 ms）を満たす症例がある⁴。このような症例では、ガイドラインに照らし合わせると CRT-D の Class I の適応としてよいと考えられる。自験例では、CRT-D 後、短期的に左室駆出率、血漿 BNP 値が改善した症例の経験がある。長期予後に関しては不明である。

文献

1. Nakagawa M, Sekijima Y, et al. Carpal tunnel syndrome : a common initial symptom of systemic wild-type ATTR (ATTRwt) amyloidosis. *Amyloid* 2016 ; 23 : 58-63.
2. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation* 2012 ; 126 : 1286-1300.
3. Kristen AV, Dengler TJ, et al. Prophylactic implantation of cardioverter-defibrillator in patients with severe cardiac amyloidosis and high risk for sudden cardiac death. *Heart Rhythm* 2008 ; 5 : 235-240.
4. Minamisawa M, Koyama J, et al. Comparison of the standard and speckle tracking echocardiographic features of wild-type and mutated transthyretin cardiac amyloidoses. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016 ; 17 : 402-410.

(小山 潤 信州大学医学部循環器内科)

CQ2-18

【治療関連】

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？

ステートメント	推奨度
◎野生型トランスサイレチンアミロイドーシス (ATTRwt) に合併する手根管症候群は、保存的加療で改善を期待できない進行性の病態と考えられているため、手術療法が奨励される。アミロイドの沈着部位としては、横手根靭帯および屈筋腱滑膜が確認されており、手根管開放術として横手根靭帯の完全な切離が重要である。	C1

●解説

手根管症候群の多くは特発性であり、その他の誘因として、手根管の内腔を狭める局所因子や全身性要因による手根管内圧の上昇、あるいは神経の脆弱性などにより起こる圧迫性ニューロパシーである。一般的に治療には、装具療法や手根管内ステロイド注入療法といった保存療法があり、保存療法に抵抗性の場合には手術療法が薦められている (A)。

ATTRwt に合併する手根管症候群では、横手根靭帯および屈筋腱滑膜に多量のアミロイド沈着が認められ、手根管の内腔を狭める局所因子と考えられる (エビデンスレベル IVb)。また加齢に伴いアミロイド沈着の頻度が上昇することから、手根管症候群の進行に重要な役割を果たしていると考えられている (エビデンスレベル IVb)。しかし、組織へのアミロイド沈着機序や症状との相関ははまだ解明されておらず、保存療法の有効性は不明である。また手術療法として、アメリカ整形外科学会では、外科的に横手根靭帯の完全な切離を推奨している (A)。屈筋腱滑膜のみの沈着例でも、滑膜切除術ではなく横手根靭帯を完全に切離することが望ましいと考えられる (C1)。

文献

1. American Academy of Orthopaedic Surgeons. Clinical Practice Guideline of The Diagnosis of Carpal Tunnel Syndrome. 2007 ; 1-72.
2. Sekijima Y, Uchiyama S, et al. High prevalence of wild-type transthyretin deposition in patients with idiopathic carpal tunnel syndrome : a common cause of carpal tunnel syndrome in the elderly. Hum Pathol 2011 ; 42 : 1785-1791.
3. Sueyoshi T, Ueda M, et al. Wild-type transthyretin-derived amyloidosis in various ligaments and tendons. Hum Pathol 2011 ; 42 : 1259-1264.
4. Zarina G, Peter U, et al. ATTR amyloid in the carpal tunnel ligament is frequently of wildtype transthyretin origin. Amyloid 2013 ; 20 : 1-6.
5. 標準的神経治療：「手根管症候群」作成委員会. 標準的神経治療：手根管症候群. 神経治療 2008 ; 25 : 65-84.

(柳澤哲大 人吉医療センター整形外科)

CQ2-19

【治療関連】

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？

ステートメント	推奨度
◎野生型トランスサイレチン (TTR) アミロイドーシス (ATTRwt) の神経症候は手根管症候群、肘部管症候群などの絞扼性ニューロパチーであり、重症例においては神経除圧を目的とした外科的治療が推奨される。	C1

●解説

ATTRwtにおいて腱・靭帯組織へのアミロイド沈着による絞扼性ニューロパチーを伴うことが多く、心不全に数年先行して両側性の手根管症候群、肘部管症候群など呈することが多い¹。一般の特発性手根管症候群に対しては、ステロイド手根管内注入/内服などの保存的治療および外科的治療が行われるが、ATTRwtや遺伝性ATTRアミロイドーシスにおいては保存的治療の効果が期待できず、直視下あるいは内視鏡下手根横靭帯切開法などの外科的治療が勧められる²。

ATTRwtにおいてポリニューロパチーを呈する症例の報告が散見されるが³、末梢神経へのアミロイド沈着が証明されておらず本症との関連の有無、病態、有効な治療法については不明である。

文献

1. Zarina G, Peter U, et al. ATTR amyloid in the carpal tunnel ligament is frequently of wildtype transthyretin origin. *Amyloid* 2013 ; 20 : 1-6.
2. 標準的神経治療：手根管症候群. *神経治療* 2008 ; 25 : 65-84.
3. Lam L, Margeta M, et al. Amyloid polyneuropathy caused by wild-type transthyretin. *Muscle Nerve* 2015 ; 52 : 146-149.

(三隅洋平 熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学)

CQ2-20

【治療関連】

新たな治療法の開発はあるのか？

ステートメント	推奨度
◎野生型トランスサイレチン (TTR) アミロイドーシス (ATTRwt) に対して, TTR 四量体安定化剤 (タファミジス), TTR 遺伝子サイレンシングによる新たな治療法の開発が進められている.	該当なし

●解説

TTR は血中では四量体構造を形成し輸送蛋白質として機能するが, 血中 TTR の 95% 以上が肝臓から産生される. TTR アミロイドーシスのアミロイド形成過程において四量体から単量体への解離が重要な段階であることが明らかになっている. 本アミロイド形成機構の各ステップに対して種々の治療法の開発が進められている^{1,2}. TTR 四量体安定化剤であるタファミジス, ジフルニサルは, 遺伝性 ATTR アミロイドーシスの末梢神経障害に対して有効であることが臨床試験において実証されている³. 本薬剤の ATTRwt および遺伝性 ATTR アミロイドーシスの心臓に対する効果については現在, 第Ⅲ相臨床試験が行われている.

近年, TTR の mRNA 発現を抑制することを目的とした遺伝子サイレンシングによる治療の開発が進み, small interfering RNA (siRNA), antisense oligonucleotide (ASO) 投与により血中の TTR 濃度を 80% 以上低下させることが示された^{4,5}. 現在, siRNA の遺伝性 ATTR アミロイドーシスに対する第Ⅲ相臨床試験が行われている.

文献

1. Sekijima Y. Recent progress in the understanding and treatment of transthyretin amyloidosis. *J Clin Pharm Ther* 2014 ; 39 : 225-233.
2. Ueda M, Ando Y. Recent advances in transthyretin amyloidosis therapy. *Transl Neurodegener* 2014 ; 3 : 19.
3. Coelho T, Maia LF, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy : a randomized, controlled trial. *Neurology* 2012 ; 79 : 785-792.
4. Coelho T, Adams D, et al. Safety and efficacy of RNAi therapy for transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 819-829.
5. Ackermann EJ, Guo S, et al. Clinical development of an antisense therapy for the treatment of transthyretin-associated polyneuropathy. *Amyloid* 2012 ; 19 Suppl 1 : 43-44.

(三隅洋平 熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学)

CQ2-21

【治療関連】

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？

ステートメント	推奨度
◎野生型トランスサイレチン (TTR) アミロイドーシス (ATTRwt) の支援制度としては、一般的な医療保険制度、介護保険制度、身体障害者福祉制度に加えて、特定疾患治療研究事業の公費負担制度がある。	該当なし

●解説

全身性アミロイドーシスのうち、ATTRwt、免疫グロブリン性アミロイドーシス、家族性アミロイドーシスは特定疾患治療研究事業の公費負担制度の対象疾患である。全身性アミロイドーシスの重症度分類で2度、すなわち「組織学的にアミロイド沈着が確認される、もしくは、アミロイド沈着を疑わせる検査所見があり、かつアミロイド沈着による軽度の臓器機能障害を単一臓器に認める」以上の症例が対象となる¹。

ATTRwtにおいては心症状が主体となることが多く、心不全の程度やペースメーカーの植え込みなど、重症度により身体障害者福祉制度（心臓機能障害）の対象となる²。

これらの制度と一般的な医療保険制度、介護保険制度など各社会資源の活用にあたっては、都道府県難病相談支援センター¹、自治体の難病医療専門員、各医療機関の医療ソーシャルワーカーと連携、相談することが勧められる。

文献/web

1. 難病情報センターホームページ
<http://www.nanbyou.or.jp/>
2. 厚生労働省ホームページ
http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hukushi_kaigo/

(三隅洋平 熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学)

3

AL アミロイドーシス

島崎千尋 Chihiro SHIMAZAKI

◎ AL アミロイドーシスは、異常形質細胞より産生される単クローン性免疫グロブリン（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、一臓器に限局する場合は限局性と呼ばれる。

◎ 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。

疾患概念

AL アミロイドーシスは、異常形質細胞より産生される単クローン性免疫グロブリン（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^{1,2}。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、極めてまれである³。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ばれ、monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) に随伴したものと考えられる⁴。しかし、実際には骨髄中形質細胞が 10% を超え、MGUS 随伴性あるいは骨髄腫随伴性のものか鑑別困難な症例もみられ、2008 年版 WHO 血液腫瘍分類では両者をまとめて原発性アミロイドーシスとしている⁵。一方、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を限局性と呼ぶ。

疫学

米国における発症率は 100 万人年あたり 6~7 人と報告されている⁶。本邦における 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 TTR 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 人と推定されている⁷。

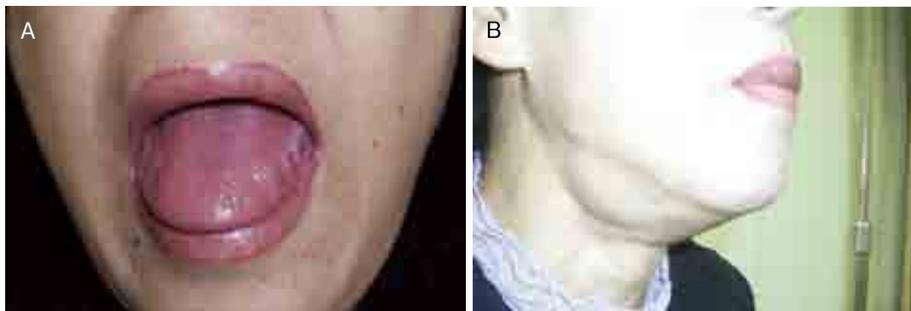


図 1 AL アミロイドーシスで見られる症状

A: 巨舌. B: 顎下腺腫脹.

臨床症候

初期には全身倦怠感，体重減少，浮腫，貧血などの非特異的症候があり，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^{1,2}。

巨舌は特徴的であり，約20%に認められる（図1A）。アミロイドの沈着により舌はびまん性腫張または結節状を呈し，板状に硬くなり，舌の運動は制限される。進行すると会話や食事も困難となる。表面の色は正常色，灰色ないしは淡黄色を呈し，舌側縁では歯圧痕がみられる。同時に顎下腺の腫大を認めることがある（図1B）。

血管への沈着が著明であれば，出血傾向を呈し，紫斑や皮下出血，粘膜下出血を認める。眼窩周囲に紫斑が認められる場合「アライグマの眼サイン」とよばれる。

臓器障害は腎（74%）が最も多く，続いて心（60%），肝（27%），末梢神経（22%），自律神経（18%）と続く⁸。本邦における報告でも腎および心に多くみられた⁹。

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，著明な浮腫を呈する。進行すれば胸水や心嚢液貯留をみることもある。

心アミロイドーシスでは静脈の怒張，肝腫大，浮腫など右心系優位の心不全症状を呈する。心房細動，心室頻拍などの不整脈を認めることがある。基本的には拘束型障害であり，胸部X線では心陰影拡大を認めないことがあるので注意が必要である。

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る。血管へのアミロイドの沈着により血管の脆弱性が起こり，消化管出血が起こることもある。

肝臓への沈着もしばしばみられ，表面不整の硬い肝腫大が特徴的である。脾腫大はまれである。

サイド
メモ
1

限局性 AL アミロイドーシス

限局性 AL アミロイドーシスは組織に浸潤した異常形質細胞より産生される単クローン性免疫グロブリン軽鎖に由来するアミロイドが沈着した病態である。したがって，血中には M 蛋白はみられない。病変は一臓器に限られ，結節やアミロイドーマと呼ばれる腫瘤を作ることが多いが浸潤性・びまん性の病変のこともある。アミロイド沈着の周囲にはしばしば多核巨細胞がみられ，この細胞が軽鎖のプロセッシングを行ってアミロイドを産生するとの仮説がある。一方，軽鎖は形質細胞に対して毒性を有し，実際アミロイド周囲にみられないことが多く，suicidal neoplasm と呼ばれている。好発部位は消化管（舌・口腔・咽頭を含む），尿路，呼吸器（鼻・副鼻腔・喉頭を含む），皮膚，眼瞼，唾液腺，乳腺，リンパ節などで，606例の解析では膀胱（16%），喉頭・扁桃（15%），皮膚（14%），肺結節（8%）の順であった。全身性アミロイドーシスへの進展は7例（1%），5年生存率90.6%，10年生存率80.3%と予後良好であり化学療法の対象にはならないことに注意すべきである。

サイド
メモ
2

AH アミロイドーシス

免疫グロブリン重鎖に由来するアミロイドを AH アミロイドーシスとよび，1990年に同定されて以降，約30例が報告されている。臨床の特徴として，60歳以降に発症し，蛋白尿や腎不全など腎障害が主徴となり，AL アミロイドーシスと異なり心への浸潤は稀である。多くの症例で血中に完全型免疫グロブリンの M 蛋白がみられ，生命予後は比較的良好であることから経過観察されることも多い。レーザーマイクロダイセクションを用いた質量分析で診断されることが多く，検査法の普及に伴い診断率も上がると予想される。

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く，時に痛みを伴う．手根管症候群は他の症状より1年以上先行してみられることが多い．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．

そのほか，皮膚や軟部組織の肥厚（shoulder pad sign），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．

診断

◎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^{10,11}（表2）．

◎診断には病理組織学的検査が必須で，病型確定には抗L鎖抗体を用いた免疫組織学的検査が行われる．病型診断が困難な場合はレーザーマイクロダイセクションで採取した標本を用いて質量分析が行われる．

診断のプロセス

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．本症を疑う場合は生検を行いアミロイドーシスであることを確認し，さらに病型診断を行う．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．

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（文献10より）

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蛋白をみることがある．
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 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, 2005年)

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。

- 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 ALP 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

(文献 11 より)

● 病理診断

AL アミロイドーシスの確定診断は病理学的証明による。アミロイド沈着を疑う臓器の生検は時に出血などのリスクを伴うため、通常は皮膚生検 (皮下脂肪織を含む) または腹壁脂肪吸引生検 (subcutaneous fat aspiration: SFA)、口唇唾液腺生検、骨髄生検、胃・十二指腸生検あるいは直腸生検が行われる^{12,13}。

腹壁の脂肪吸引生検は安全かつ診断率が高い^{8,12,14}。臍周囲部の腹壁を局所麻酔し、18G の注射針で脂肪層を強く吸引して脂肪滴を得て、病理学的検討を行う^{12,14}。

骨髄生検も比較的安全な検査として有用である。

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。

心筋生検は、造影剤を使用することが多く、造影剤アレルギーや腎機能障害を有する患者は相対禁忌となる。重篤な合併症として心臓穿孔が 0.3~0.5% にみられる。右室壁は左室に比べ薄く、心臓穿孔を起こしやすいので、凝固異常症例では右室生検は行われなことが多い。左室生検では心室壁の壁に血栓が原因となり、塞栓症のリスクが高くなる。

肝生検は出血の危険性があるので避ける。

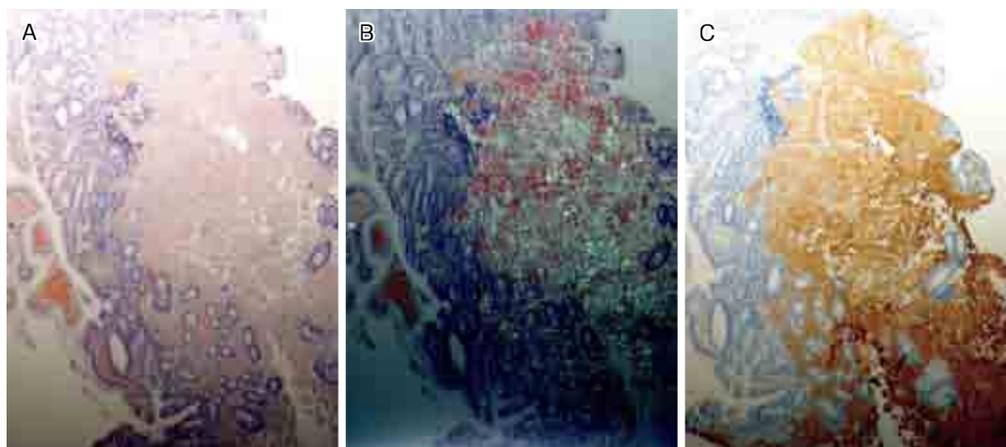


図2 AL アミロイドーシスの免疫組織学的診断

A: コンゴレッド染色。胃粘膜の固有層を中心にコンゴレッド陽性の大量のアミロイド沈着がみられる。

B: このアミロイドは偏光顕微鏡下で緑色の複屈折像を呈している。

C: アミロイドは抗入抗体で強陽性に染まる。

● 病型診断

アミロイド蛋白はコンゴレッド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(図2A, B)。過マンガン酸カリウム処理抵抗試験は信頼性がなく推奨されない。したがって、アミロイド前駆蛋白に対する抗体パネル(抗免疫グロブリン軽鎖抗体など)を用いた免疫組織化学染色を実施して病型を決定する^{15,16}(図2C)。

アミロイド蛋白はN末端軽鎖可変領域と定常領域の一部から構成されている。軽鎖のごく一部がアミロイド原性を有しており、 λ 鎖の沈着は κ 鎖の3倍と多い。また、可変領域の枠組配列の中でV λ VIを示すものが多い¹⁷。アミロイド蛋白の軽鎖可変領域は多様性に富み、また一部の症例では定常領域を含んでいないため市販の抗軽鎖抗体では染色されないことがあり、免疫組織化学的に診断可能な症例は67~94%とされている¹⁶。Hoshiiらにより作成された κ 、 λ 鎖の特有のアミノ酸配列に相当する合成ペプチドで免疫した抗血清は診断に有用である¹⁸。

病型診断が困難な場合は、コンゴレッド染色陽性部位をレーザーマイクロダイセクションで採取し、蛋白質を可溶化した後トリプシン処理を行い、高速液体クロマトグラフィータンデム質量解析(LC-MS/MS)で測定、結果をデータベース検索して λ 鎖もしくは κ 鎖の存在を確定する¹⁹。LC-MS/MS解析により95%以上の例で病型診断が可能となる^{19,20}。SFAを用いた質量分析では、感度88%、特異度96%であった²¹。ATTRなどの遺伝性アミロイドーシス患者においても3~10%にM蛋白が存在することが報告されており、コンゴレッド染色陽性所見とM蛋白の存在だけでALアミロイドーシスの確定診断はできないことに注意する¹⁵。

● M蛋白の検出

M蛋白の検出には血清・尿の蛋白電気泳動、免疫電気泳動を行う。本症の血清M蛋白量は30%の症例で1g/dL以下、70%以上の症例で2g/dL以下であり、血液・尿電気泳動の検出感度は約50%である。本邦では免疫電気泳動が広く実施されているが、より感度の高い免疫固定法(immunofixation electrophoresis: IFE)においても20%の症例ではM蛋白は検出されない。

英国Binding Site社で開発された遊離軽鎖(free light chain: FLC)測定キット(Freelite[®])は完全免疫グロブリンと結合した軽鎖には反応せず、FLCのみ測定可能である²²。蛋白電気泳動、IFEのM蛋白検出限界がそれぞれ1,000~2,000mg/L、150~500mg/Lであるのに比べ、FLCのそれは1mg/L以下と蛋白電気泳動の1,000倍、IFEの100倍感度が高い²²。したがって、M蛋白量の少ないALアミロイドーシスの診断における有用性は高く、5報告計632例の検討では診断感度は93.2%であった²³。また、570例のALアミロイドーシス患者のM蛋白検出感度の検討では、陽性率は血清蛋白分画65.9%、血清IFE73.8%、FLC88.3%であり、血清・尿の蛋白電気泳動・IFEと血清FLCの5種類の検査を併用すると陽性率は98.1%であった²⁴。

血清FLCは予後因子としても重要である。FLC高値は自家末梢血幹細胞移植(peripheral blood stem cell transplantation: PBSCT)を行ったALアミロイドーシスの患者における死亡の危険因子であり、FLC高値とアミロイド沈着臓器数が相関することが報告されている²⁵。730例での検討では、72%が λ 型であり、 λ 型では腎病変が多いこと、 κ 型では消化管、肝病変が多いこと、dFLC(involved FLCとuninvolved FLCの差)の高値は生存期間が短いことが明らかにされている²⁶。またFLCは半減期が短いため、その測定は治療効果のモニタリングに有用である^{23,27}。さらに、治療効果判定においても完全奏効(complete response: CR)の基準にFLC κ/λ 比の正常化が盛り込まれている^{11,28}。

● 骨髄検査

骨髄ではクローナルな形質細胞の増加を認めるが、多くは MGUS の基準を満たし 10% 以下である^{29,30}。しかし、10~20% の症例では骨髄腫の基準を満たし骨髄形質細胞 (bone marrow plasma cell : BMPC) 比率は 10% を超える^{31,32}。逆に骨髄腫の 31% で臨床症状を認めないが骨髄に少量のアミロイドの沈着を認める³³。Kourelis らは BMPC 10% 以上の症例は予後不良であり、骨髄腫として治療すべきであると報告している³²。

形態学的には成熟形質細胞が多い。表面抗原では、CD138 陽性であり、CD79a, CD56, Cyclin D1 の発現が高く、CD20 は 42% に発現するとの報告がある³⁴。細胞遺伝学的には、骨髄腫に比較し t(11;14) の頻度が高いが、del 13, t(4;14) の報告もみられる^{35,36}。t(11;14) を認める症例は骨髄腫の場合と異なり予後不良とされている³⁷。

● その他の検査

腎アミロイドーシスでは蛋白尿 (アルブミン尿) を認め、ネフローゼ症候群を合併すると低アルブミン血症、高コレステロール血症を認める。血中尿素窒素やクレアチニンは正常範囲を示すことが多いが、腎機能は軽度低下していることが多い。進行するとクレアチニンクリアランスが低下し、血中尿素窒素が上昇する。腎アミロイドーシスでは形態学的には腎機能低下例においても腎サイズは保たれていることが多く、超音波検査では進行期には逆肝腎コントラストを示す。

肝アミロイドーシスでは肝機能障害は一般に進行期まではみられない。特徴的な所見は血清アルカリホスファターゼ (ALP) 値の単独の上昇 (正常上限の 1.5 倍以上) である。腹部エコーにて肝腫大を認め、腹腔鏡下では表面不整の硬い肝腫大を認める。脾機能低下を反映して赤血球に Howell-Jolly 小体が認められる。

心アミロイドーシスでは、心電図で肢誘導の低電位、ときには不整脈、伝導障害が認められる。心筋梗塞類似の心電図所見 (V₁~V₃誘導での QS パターン) を呈する場合もある。心エコー所見で心室壁・中隔の肥厚 (>12 mm)、心室腔の狭小化、心房の拡大、心房中隔と房室弁の肥厚などがみられる。初期には収縮能は比較的保たれていることが多い。ドップラー法では僧帽弁での急速流入波 (E 波) 減速時間 (deceleration time) の短縮など拘束型の拡張能障害を認めることがある。重症例では洞調律であっても心房内血栓を認めることがある。心筋の granular sparkling pattern および輝度上昇はアミロイドーシスに特徴的であるが、検出頻度は 10~30% 程度である。心臓 MRI による late gadolinium enhancement (LGE) は診断的有用性が高く、貫壁性の LGE は進行期の心病変と関連し予後不良である^{38,39}。

生化学的バイオマーカーであるトロポニン T や N terminal Pro BNP (NT-proBNP) は予後因子として重要である^{40,41}。

^{99m}Tc-ピロリン酸シンチはアミロイド線維に結合し陽性像を呈する。ただし、心筋虚血部位にも集積するので Tl 心筋シンチグラフィも併せて行う必要がある。

神経アミロイドーシスでは神経伝達速度が行われる。自律神経異常の検出に Shellong test が有用である。

肺アミロイドーシスでは胸部 X 線写真、CT、肺機能検査が実施される。胸部 X 線所見は非特異的で、網状影、結節影、閉塞性無気肺などさまざまな像を呈する。

治療

- ◎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）。
- ◎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B/C1）。
- ◎ボルテゾミブなどの多発性骨髄腫に適応のある新規薬剤の有用性が検討されている。

治療効果判定基準

治療効果は血液学的効果（hematological response）と臓器効果（organ response）に分けて評価される。

以前は、第10回国際アミロイド・アミロイドーシス会議におけるコンセンサス・オピニオンによる基準（表3）が用いられていたが、2012年に国際アミロイドーシス学会より新たな効果判定基準が発表された（表4）^{11,28}。新効果判定基準では新たに最良部分奏効（very good partial

表3 ALアミロイドーシスの治療効果判定基準（第10回国際アミロイド・アミロイドーシス会議）

血液学的治療効果
Complete Response (CR)： 以下のすべてを満たす <ol style="list-style-type: none">1) 免疫固定法による判定にて血清および尿中M成分が消失2) Free light chain比の正常化3) 骨髄中形質細胞が5%未満であること 腎機能不全のない患者では該当する血清 free light chain が正常であること 免疫電気泳動ではM蛋白陰性であるが、免疫固定法が実施されていない症例はPRと判定する
Partial Response (PR)： <ol style="list-style-type: none">1) 血清M蛋白量が0.5 g/dL以上の場合、治療前値に比し50%以上の減少2) 24時間尿中M蛋白量100 mg/day以上でピークを認める場合、治療前値に比し50%以上の減少3) 血清Free light chain 10 mg/dL以上の場合、治療前値に比し50%以上の減少
Progression <ol style="list-style-type: none">1) CRの状態からの再発 血清あるいは尿中のM蛋白の再検出（免疫固定法）あるいは血清Free light chain比の異常の出現2) PRあるいはstableの状態からの再発 血清M蛋白の最低値からの50%以上の増加。ただし0.5 g/dL以上へ増加すること。あるいは尿中M蛋白の50%以上の増加により200 mg/day以上へ増加 血清Free light chainの50%以上の増加により10 mg/dL以上になること
Stable： CR, PR, progressionのいずれでもない。
臨床効果（臓器効果）
<ol style="list-style-type: none">1) 心臓 心室中隔壁肥厚2 mm以上の減少, Ejection fraction 20%の改善, 利尿剤の増量なくNYHA (New York Heart Association) 分類2段階の改善がみられること2) 腎臓 24時間尿中蛋白量50%以上（少なくとも0.5 g/day）の減少（ただし治療前尿中蛋白量は0.5 g/day以上でなければならない）。かつ血清クレアチニン値, クレアチニンクリアランスの増悪が基準値の25%以内であること3) 肝臓 血清アルカリホスファターゼ値50%以上の減少あるいはliver spanの2 cm以上の減少がみられること4) 神経 神経伝達速度の改善。

（文献11より）

表4 国際アミロイドーシス学会新治療効果判定基準 (2012年) (文献28, 49より)

血液学的効果判定基準	
	効果判定基準
CR (完全奏効)	血清・尿免疫固定法陰性 FLC κ/λ 比正常
VGPR (最良部分奏効)	dFLC < 40 mg/L
PR (部分奏効)	dFLC $\geq 50\%$ 減少
NR (非奏効)	PR 未満
Progression (増悪)	<ul style="list-style-type: none"> CR からの増悪: M 蛋白の検出あるいは iFLC の異常が出現 PR からの増悪: M 蛋白が 50% 以上増加して 0.5 g/dL を超えた場合, あるいは尿中の M 蛋白が 50% 以上増加して 200 mg/日を超えた場合 FLC が 50% 以上増加して 100 mg/L を超えた場合
臓器効果判定基準	
臓器	効果判定基準
心臓	NT-proBNP の改善 (ベースラインで 650 pg/mL の場合 30% 以上かつ 300 pg/mL 以上の低下), NYHA 分類で 2 段階の改善 (ベースラインで 3 度または 4 度の時)
腎臓	尿蛋白 30% 以上の減少, または 24 時間尿で 0.5 g 以下への減少, かつ eGFR で 25% 以上の低下 (腎機能増悪) を認めないこと
肝臓	ALP 50% 以上の低下, あるいは画像で肝臓の大きさが 2 cm 以上縮小

iFLC=involved FLC dFLC=involved FLC-uninvolved FLC

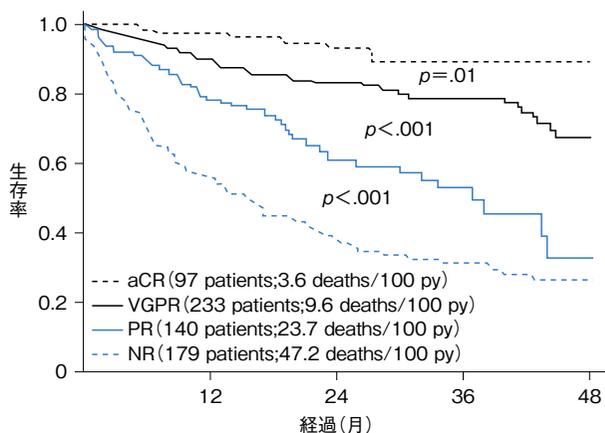


図3 血液学的効果と予後

新効果判定基準による血液学的効果は予後と関連し, CR 達成例は有意に VGPR 達成例より予後良好である. (文献28より)

response: VGPR) が設定され, dFLC < 40 mg/L とされた. また, 部分奏効 (partial response: PR) の基準は dFLC の減少率 $\geq 50\%$ とされた. この血液学的効果判定基準は予後と関連することが証明されている²⁸ (図3) (エビデンスレベル IVb).

また, 臓器効果の判定基準では, 心臓に関して NT-proBNP が効果判定に盛り込まれ, 生命予後と有意に相関することが示された²⁸(エビデンスレベル IVb).

腎臓に関しては, $\geq 25\%$ の eGFR 増加で定義される臓器障害進行 (renal progression) がな

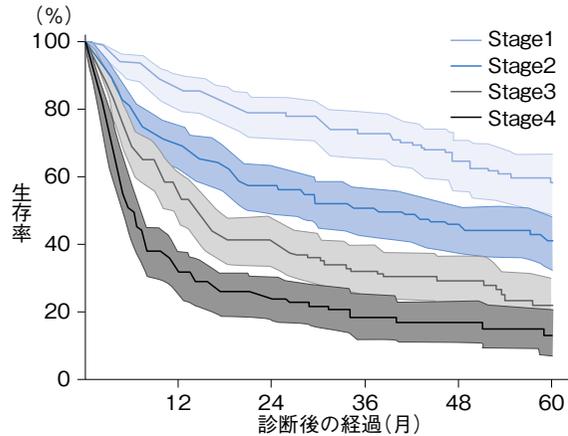


図4 改訂心病期分類 (Mayo staging system 2012)

トロポニン T>0.025 ng/mL, NT-proBNP>1,800 pg/mL, dFLC>180 mg/L の3因子のスコアリングで stage I (1点), stage 2 (2点), stage 3 (3点), stage 4 (4点) の4群に層別化できる。(文献43より)

く、かつ $\geq 30\%$ あるいは0.5 g/日未満への1日尿蛋白の減少が得られた場合、腎臓の臓器効果 (renal response) ありと判定され、将来の透析導入の有無と有意に相関することが報告されている⁴²(エビデンスレベルIVb)。

予後因子

AL アミロイドーシスでは心病変が予後に大きく影響する。トロポニン T と NT-proBNP は予後因子として重要であり、両者を組み合わせた心病期分類 (Mayo staging system 2004) が提唱された⁴¹。一方、形質細胞クローン量も予後因子であり、心病期分類に dFLC を加味した改訂心病期分類 (2012年) が提唱されている⁴³。この分類では、トロポニン T>0.025 ng/mL, NT-proBNP>1,800 pg/mL, dFLC>180 mg/L の3因子のスコアリングで4群に層別化できることが示された (図4)。ただし、NT-proBNP は腎不全例で上昇がみられるので eGFR 15 mL/min 以下の症例では BNP が予後予測に有用である⁴⁴。骨髄中の BMPC 比率も予後に関係し、10%以上の場合 CRAB (高カルシウム血症・腎障害・貧血・骨病変) 症状を有する多発性骨髄腫に合併した場合と同様予後不良である³²。また、形質細胞遺伝子異常として、t(11;14) や trisomy を有する症例は予後不良である³⁷。

その他、多臓器病変、収縮期血圧<100 mmHg、血清尿酸値、Performance status (ECOG>2) なども予後不良因子としてあげられる⁴⁵⁻⁴⁸。

一方、腎病変は生命予後には関連しないが透析への移行率は尿蛋白量と eGFR より、尿蛋白 ≤ 5 g/24h かつ eGFR ≥ 50 mL/min per 1.73 m² (病期 I)、尿蛋白 ≤ 5 g/24h または eGFR ≥ 50 mL/min per 1.73 m² (病期 II)、尿蛋白>5 g/24h かつ eGFR<50 mL/min per 1.73 m² (病期 III) の3群に層別化される⁴²。

治療目標

AL アミロイドーシスの治療目標は治療関連毒性あるいは死亡を最小限にとどめ、可能な限り早期により深い持続性の血液学的奏効を得ることである。一般には血液学的奏効に引き続き数カ月遅れて臓器 (臨床) 効果がみられる。血液学的 VGPR 達成例の3年全生存割合 (overall

survival : OS) は 80~90%であり、少なくとも達成すべき治療目標とされている^{28,49}。一方、Kumar らは dFLC 90%以上の減少例では 5年 OS 90%と良好であり治療目標としている⁵⁰。また、NT-proBNP 650 pg/mL以上を示す心アミロイドーシスの場合は NT-proBNP 30%以上低下かつ 300 pg/mLの減少で予後が良好であることからこれを治療目標とする^{28,49}。ただし、腎障害例では NT-proBNP による評価は困難である。治療効果はサイクルごとに評価し、効果不十分であれば早期に治療方法を変更することが重要である。

化学療法

Melphalan (MEL) と prednisolone の併用 (MP) は colchicine より優れていることが無作為比較試験により明らかにされているが、奏効率 20~30%、平均生存期間は 12~18 カ月、5年 OS は 15%であり推奨されない^{51,52}(エビデンスレベル II)。

Dexamethasone (DEX) 大量 (40 mg, day 1~4, 9~12, 17~20, 35 日ごと) は MP より奏効率が高く、Southwest Oncology Group (SWOG) で行われた S9628 試験では 24%の CR 率と 45%の臓器効果が得られ、平均生存期間は 31 カ月であった⁵³。しかし、grade 3 以上の有害事象が 51%にみられ毒性が強いのが欠点であった(エビデンスレベル III)。減量 DEX (40 mg, day 1~4, 21 日ごと) は忍容性が高いが、奏効率は 35%程度である⁵⁴。

Palladini⁵⁵らにより考案された MEL と減量 DEX (DEX 40 mg, day 1~4, 28 日ごと) との併用 (MEL/DEX) では、67%に PR 以上の血液学的奏効がみられ、効果発現は 4.5 カ月以内であった。臓器効果も 48%でみられた。本療法は忍容性が高く、その後の長期観察結果では平均生存期間は 7.4 年であった⁵⁶。フランスで実施された、MEL/DEX と自家造血幹細胞移植との無作為比較試験でも、生存期間の中央値は 56.9 カ月と同様の結果が得られており、UK amyloid 治療ガイドラインでは自家移植の適応のない症例における第一選択治療法として推奨している^{57,58}(エビデンスレベル II)。一方、心機能低下例で DEX を 20 mg に減量した症例の解析では、CR 率は 12%、平均生存期間 20 カ月であり、DEX 減量による奏効率の低下がみられた⁵⁶(エビデンスレベル IVa)。また、MEL を静脈投与 (16 mg/m², day 1) で行った 61 例の報告では奏効率 44%、CR 率 11%、臓器効果 25%で Grade 3 以上の有害事象を 33%に認めた⁵⁹。

VAD (vincristine/doxorubicin/DEX) 療法は grade 3 以上の有害事象が 25%にみられたとの報告⁶⁰もあり、自家移植前の寛解導入療法としての意義も少なく推奨されない。

自家末梢血幹細胞移植

1. 位置づけ

自家造血幹細胞移植は治療関連毒性 (treatment related mortality : TRM) が骨髄腫の場合と異なり高いことから、その適応は慎重に検討する必要がある。本療法は、症例対照研究で標準化学療法より優れていると報告された⁶¹(エビデンスレベル IVb)。しかし、前述した自家移植と MEL/DEX との無作為比較試験では自家移植の優位性は示されなかった⁵⁷(エビデンスレベル II)。ただし、本試験では移植の適応基準が甘く移植群に重症例が含まれたこと、その結果移植群における TRM が多いこと、移植群における移植実施数が少ないこと、観察期間が短いこと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。

2. 適応基準

各施設で適応基準は異なるが、その目的はより多くの患者に適応できかつ治療関連死や重篤

表5 リスクによるメルファラン投与量の層別化 (文献64より)

リスクグループ	メルファランの用量
低リスク (全年齢に適用, 以下のすべてを満たす) ・2臓器以下の障害 ・心臓が正常 ・Ccrが51 mL/min以上	200 mg/m ² (60歳以下) 140 mg/m ² (61~70歳) 100 mg/m ² (71歳以上)
標準リスク (71歳未満に適用, 以下のどちらかを満たす) ・2臓器以下の障害 (心障害またはCcr 51以下の腎障害を含むこと) ・心症状はないか, 代償期である	140 mg/m ² (60歳以下) 100 mg/m ² (61~70歳)
高リスク (全年齢に適用, 以下のどちらかを満たす) ・3臓器の障害 ・進行した心障害あり	メルファラン大量は施行せず 他の化学療法を行う

表6 自家末梢血幹細胞移植の適応 (Mayo Clinic) (文献65, 66より)

- 1) 生理的年齢70歳以下
- 2) Performance score 2以下
- 3) トロポニンT 0.06 ng/mL以下
- 4) 収縮期血圧90 mmHg以上
- 5) クレアチンクリアランス30 mL/min以上 (長期の透析中を除く)
- 6) New York Heart Association class I/II
- 7) 2つ以上の重要臓器 (肝・心・腎・自律神経) 病変のないこと

な合併症を避けることにある。Boston大学の適応基準では、①組織学的なアミロイドーシスの診断がなされていること、②明らかなクローナルな形質細胞異常症であること、③年齢18歳以上であること、④SWOGの基準でPS 2以下であること、⑤左室 ejection fraction 40%以上であること、⑥room airでの酸素飽和度95%以上であること、⑦仰臥位での収縮期血圧90 mmHg以上であること、をあげている^{62,63}。腎障害については透析も含め除外基準に含めていない。MELの投与量についてはComenzoおよびGertzの提唱によるrisk-adapted approachを用いて100~200 mg/m²としている (表5)⁶⁴。UK amyloidosis treatment trialの基準もほぼ同様であるが、腎機能障害や肝機能障害の基準を設け、心機能については心エコー所見の基準を設けている⁵⁸。Mayo Clinicでは、年齢70歳以下、PS 2以下、クレアチンクリアランス \geq 30 mL/min以上、New York Heart Association class I/II、2臓器以上の重要臓器 (肝、心、腎、自律神経) 病変のないこと、トロポニンT 0.06 ng/mL以下をあげている (表6)^{65,66}。トロポニンT 0.06 ng/mL以上では有意に早期死亡が多いことが報告されている⁶⁵。

3. 寛解導入療法

ALアミロイドーシスではクローナルな形質細胞は多くはなく、幹細胞移植前の寛解導入療法は必ずしも必要ではない。寛解導入療法としてMPを2コース実施する群と未実施群との無作為比較試験ではOSに有意差はないが、MP療法群で化学療法中の病勢進行のため移植に至らない症例が多く、早期死亡が多かった⁶⁷(エビデンスレベルII)。一方、BD (bortezomib [BOR]/DEX) 療法2コースによる導入療法実施群と未実施群の比較では1年後のCR率、2年OS、無増悪生存 (progression-free survival: PFS) とも実施群が高かった⁶⁸。しかし、多変量

解析では導入療法ではなくトロポニン I 値のみ OS に影響した。一方、Mayo Clinic からは BMPC 比率が 10% 以上の症例は予後不良であり、このような症例では寛解導入をすべきであると報告している^{32,69}。

また、多発性骨髄腫の場合と同様、幹細胞採取前のアルキル化剤とくに MEL の使用は幹細胞採取に影響するので使用を避けることが重要である。

4. 幹細胞の採取と移植前処置

幹細胞の動員と採取においては骨髄腫の場合と異なり、忍容性が低いため注意が必要である。とくに心アミロイドーシスの症例や多臓器の病変を有する症例では動員、採取中の死亡もあり、重篤な合併症の頻度は 17% と報告されている⁷⁰。Cyclophosphamide (CPM) による動員では心毒性の増加、アフレーシス回数の増加、入院の必要性、有害事象の増加が報告されており、幹細胞動員・採取中の毒性を減らすには G-CSF 単独での動員が推奨される^{63,64}(エビデンスレベル III)。必要 CD34 陽性細胞数として $5 \times 10^6/\text{kg}$ が推奨されている⁷¹(エビデンスレベル III)。CXCR4 のアンタゴニストである Plerixafor と G-CSF による幹細胞動員の有用性が報告されている⁷²。移植前処置は心毒性や治療関連死亡の増加を考慮し全身照射は行われず、リスクに応じた MEL 大量が行われる。

5. 治療成績

Boston 大学の連続 421 例の自家造血幹細胞移植の解析では、治療関連死亡 11.4% (最近 5 年間は 5.6% に低下)、CR 率 34%、無イベント生存 (event-free survival: EFS)、OS はそれぞれ 2.6 年、6.3 年であった⁷³(エビデンスレベル IVa)。1 年以上生存した 340 例では、CR 率 43% でそのうち 78% に臓器効果を認めた。CR 例の EFS、OS は 8.3 年、13.2 年であった。本解析では、メルファランを $200 \text{ mg}/\text{m}^2$ で投与した群は $140 \text{ mg}/\text{m}^2$ あるいは $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ へ減量した群に比べて、有意に CR 率が高く (42.8% vs. 24.2%)、また OS も良好であった (8.4 年 vs. 3.8 年)。Risk-adapted approach により TRM は 5% 以下に低下するが、一方で MEL の減量は治療効果の低下を招くことが指摘されている⁷⁴。

国際骨髄移植登録による 1,536 例の解析では移植実施日が 1996~2000 年、2001~2007 年、2007~2012 年の 3 群で 100 日以内の早期死亡率は 20%、11%、5% と減少し、逆に 5 年 OS は 55%、61%、77% と向上している⁷⁵(エビデンスレベル IVa)。これは前述のように移植適応症例の選択がより厳密に実施されてきたことによると考えられる。2001~2012 年に実施された 354 例の解析では心アミロイドーシス例における OS の改善はみられないが、腎アミロイドーシスでは 2007~2012 年に実施された症例の 5 年 OS は 89% で 2001~2007 年に実施された症例の 78% より有意に改善していた。また、年間 4 例以上実施している施設の成績は 3 例以下の施設の成績より有意に優れ、専門施設での実施が重要であることが示された^{75,76}。

6. 新規薬剤

多発性骨髄腫に対し有用性が明らかにされた新規薬剤の AL アミロイドーシスに対する有用性が検討されている。

Thalidomide (THAL) は標準量では忍容性が低く、早期の中断が多く、血液学的奏効も 1/3 以下であった^{77,78}。THAL と DEX の併用 (THAL/DEX) はより効果的で CR 19% を含む 48% に効果を認めたが、毒性が強く 60% 以上に grade 3/4 の毒性を認めている⁷⁹。

CTD (CPM/THAL/DEX) 療法は、血液学的奏効率 74% で、効果発現は 3 カ月以内にみられ、31% に臓器効果がみられている⁸⁰。CR 例の 3 年 OS は 100% であり、全例における生存期

間は41カ月であった。Grade 3/4の毒性は32%にみられ、8%が治療を中断している。CTD療法は初発例を対象にBCD (BOR/CPM/DEX) 療法との症例対照研究が行われ、奏効率、1年OSはほぼ同等であったがBCD療法がCR率(24% vs. 40%)、PFS中央値(14カ月 vs. 28カ月)で優れていた⁸¹。

BORについては、第I/II相用量漸増試験が行われ、1.6 mg/m²の週1回投与、1.3 mg/m²の週2回投与いずれも耐用量であること、第I/II相部分併せた各群の奏効率は69%、67%、1年OSは94%、84%であった⁸²。

また、未治療18例を含む94例の後方視的解析(11%ではBOR単独)では、CR率25%を含む奏効率は71%、未治療例でのCR率は47%、心病変の改善は29%にみられ、NT-proBNPは生存に対する独立した予後因子であった⁸³。

BORを含む3剤併用も検討され、BCD療法の後方視的解析では、奏効率81~94%と優れた成績が報告された^{84,85}。しかし、初発例を対象としたEuropean Collaborative Study Groupによる230例の解析では、奏効率は60%、測定可能病変を有する201例では奏効率62%、VGPR以上の奏効率43%、臓器効果は心17%、腎25%であった⁸⁶。進行期の心病期Ⅲの症例では奏効率42%、VGPR以上の奏効率23%、OS中央値7カ月と不良であった。しかし、血液学的奏効がみられた症例の予後は改善していた。一方、BMD (BOR/MEL/DEX) 療法については初発例を対象としたMEL/DEX療法との症例対照研究が行われ、BMD群でCR率は有意に高い(42% vs 19%)が生存期間の延長はみられなかった⁸⁷。しかし、重篤な心不全例を除くと有意に生存期間の延長がみられた。高用量DEXを投与できなかった症例においてはBORの追加が有効であった。本邦でもBMD療法の第I相試験が報告され、BOR 1.3 mg/m²、週2回投与の安全性が確認されている⁸⁸。現在、BMD療法とMD療法との第Ⅲ相試験が進行中であり結果が待たれるところである。

Lenalidomide (LEN)はTHALの誘導体であるがTHALでみられる末梢神経障害、眠気、便秘などの非血液毒性が極めて少ない。ALアミロイドーシスにおける最大耐用量は15 mgとされ、DEXとの併用により67~75%の血液学的奏効が報告されている^{89,90}。THALあるいはBOR投与歴のある84例を対象とした検討では20%のCR率を含む61%に血液学的奏効がみられた⁹¹。2年OS、PFSはそれぞれ84%、73%であり、BORやTHAL投与後の再発例には有用な選択肢と考えられる。また、LMD (LEN/MEL/DEX) 療法の臨床I/II相試験では、最大耐用量は15 mgで、CR率は42%、評価可能26例の血液学的奏効率58%、臓器効果50%、2年OS、EFSはそれぞれ80.8%、53.8%であった⁹²。しかし、grade 3以上の有害事象を81%に認めた。Sanchorawalaらの報告では、奏効率43%、CR率7%でgrade 3以上の有害事象を88%に認め、骨髄抑制が強く、85%で投与量の変更が必要であった⁹³。一方、92%の心アミロイドーシスを含む25例(36%が心病期3)の検討ではLENの投与量は10 mgで、不整脈を33%に認め、治療中に10例が死亡し、奏効率は58%であった⁹⁴。

LCD (LEN/CPM/DEX) 療法の第I/II相試験では、奏効率46~62%、CR率8~40%、臓器効果19~46%で、LMD療法と同様進行期心アミロイドーシスに対する効果は限定的であった⁹⁵⁻⁹⁸。

LEN投与時にはしばしばNT-proBNPの上昇がみられるが、必ずしも心毒性を示しているわけではなく、予後との関連はないことに注意すべきである^{91,96,99}。

PomalidomideはTHAL、LENと同様の免疫調節薬である。第I/II相試験の結果では、最大耐用量は4 mgで、最も多いgrade 3以上の有害事象は骨髄抑制と倦怠感であった^{100,101}。血液学的奏効率は50%であった。

その他新規薬剤としてcalfizomib, ixazomib, daratumumabなどの有用性が検討されている。

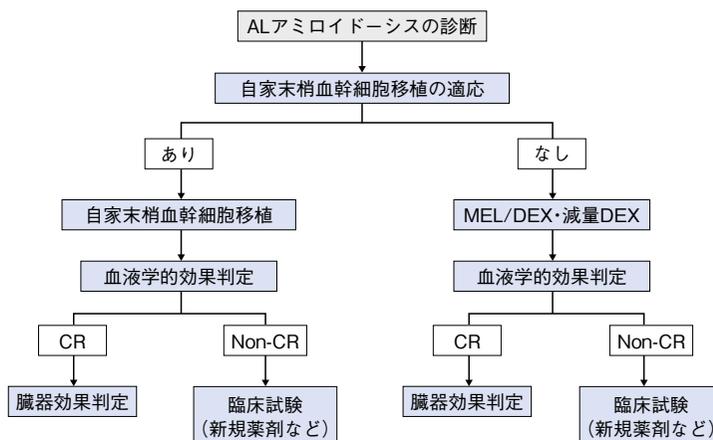


図5 治療のアルゴリズム

MEL/DEX：melphalan+dexamethasone, CR：complete response.
(新規薬剤はいずれも保険適応外である)

7. 免疫療法

アミロイド蛋白に対する抗体医薬の開発が行われている。血清アミロイドP (serum amyloid P：SAP) は糖蛋白でアミロイド蛋白の構成成分であり、線維の安定化に寄与している。SAPに対する抗体は、SAP depleterであるCPHPCとの併用で肝アミロイド沈着が減少したことが報告された¹⁰²。また、misfoldingを起こした軽鎖のcryptic epitopeに結合するヒト化モノクローナル抗体であるNEOD001は第I相試験で心および腎病変に対する臨床効果がそれぞれ57%、60%にみられた¹⁰³。現在第III相試験が進行中である。

8. 治療アルゴリズム

65歳未満であれば自家末梢血幹細胞移植の適応があるかどうかを適応基準に基づき判断する。移植の適応がある場合は、リスクに応じたメルファラン減量基準に基づき自家移植を行う。CRが得られれば臨床効果の判定を行う。CRが得られない場合は臨床試験としてBORなどの新規薬剤(BCD, BMD, LEN/DEXなど)を使用し、CRが得られれば臨床効果の判定を行う。移植非適応例ではMEL/DEXや減量DEX療法を実施する。CRが得られない場合は新規薬剤などの研究的治療を行う(図5)。

9. 支持療法

多様な臓器病変を有するALアミロイドーシス患者の管理は治療を成功させるためにもまた患者の生活の質(QOL)を保つためにも重要である。集学的治療の実践においては各領域の専門家による専門的知識の統合が重要である。

心アミロイドーシスでは利尿薬による対症療法が中心となる。フロセミドでコントロール不能な浮腫に対してはスピロノラクトンやトルパブタンを使用する。ジギタリスやカルシウム拮抗薬はアミロイド線維と結合し感受性が高まるため、中毒のリスクや血行動態悪化の危険が高いため注意が必要である。

Angiotensin-converting enzyme (ACE) 阻害薬やangiotensin II receptor blocker (ARB)などの血管拡張療法も拘束型障害や自律神経障害により低血圧を生じやすい。ペースメーカーや植え込み型除細動器が必要となった場合には、アミロイド線維の浸潤の進行により閾値が上昇することがあり経時的なチェックが必要である。末期の心不全に対しては心移植が唯一の治療であるが、形質細胞異常症に対する後治療が必要である^{104,105}。

起立性低血圧にはミドドリンが使用されるが治療は困難である。腰の高さまでの弾性ストッキングも有効である。

腎アミロイドーシスにおける蛋白尿に対する ACE 阻害剤の有用性は証明されていない。末期の腎不全に対しては腹膜透析、血液透析を行う。腎移植は腎以外のアミロイド沈着のない場合に考慮する¹⁰⁵。

消化管アミロイドーシスにみられる下痢に対してオクトレオチドは有効である。低栄養状態の患者には十分な栄養を経口、経静脈的に補給する。

重篤な肝不全では肝移植を考慮するが症例数も少なく予後不良である^{105,106}。

神経アミロイドーシスにおける疼痛コントロールは困難である。ガバペンチンの認容性は優れるがしばしば無効である。

● 文献

1. Falk RH, Comenzo RL, et al. The systemic amyloidosis. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 898-909.
2. Merlini G, Stone MJ. Dangerous small B-cell clones. *Blood* 2006 ; 108 : 2520-2530.
3. Eulitz M, Weiss DT, et al. Immunoglobulin heavy-chain-associated amyloidosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990 ; 87 : 6542-6546.
4. Westermark P, Benson MD, et al. A primer of amyloid nomenclature. *Amyloid* 2007 ; 14 : 179-183.
5. McKenna RW, Kyle RA, et al. Plasma cell neoplasms. In : WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues (Swerdlow SH, Campo E, et al. eds.). IARC, 2008, pp.200-213.
6. Kyle RA, Linos A, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood* 1992 ; 79 : 1817-1822.
7. 山田正仁, 本崎裕子, 他. 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. pp.11-13.
8. Obici L, Perfetti V, et al. Clinical aspects of systemic amyloid diseases. *Biochem Biophys Acta* 2005 ; 1753 : 11-22.
9. Matsuda M, Katoh N, et al. Clinical manifestations at diagnosis in Japanese patients with systemic AL amyloidosis : a retrospective study of 202 cases with a special attention to uncommon symptoms. *Intern Med* 2014 ; 53 : 403-412.
10. 難病情報センターホームページ : http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/004_i.htm
11. Gertz MA, Comenzo R, 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.
12. Miyazaki K, Kawai S, Suzuki K. Abdominal subcutaneous fat pad aspiration and bone marrow examination for the diagnosis of AL amyloidosis : the reliability of immunohistochemistry. *Int J Hematol* 2015 ; 102 : 289-295.
13. Suzuki T, Kusumoto S, et al. Labial salivary gland biopsy for diagnosing immunoglobulin light chain amyloidosis : a retrospective analysis. *Ann Hematol* 2016 ; 95 : 279-285.
14. Shidham VB, Hunt B, et al. Performing and processing FNA of anterior fat pad for amyloid. *J Vis Exp* 2010 ; 44 : pii : 1747.
15. Leung N, Nasr SH, et al. How I treat amyloidosis : the importance of accurate diagnosis and amyloid typing. *Blood* 2012 ; 120 : 3206-3213.
16. Schönland SO, Hegenbart U, et al. Immunohistochemistry in the classification of systemic forms of amyloidosis : a systematic investigation of 117 patients. *Blood* 2012 ; 119 : 488-493.
17. Comenzo RL, Zhang Y, et al. The tropism of organ involvement in primary systemic amyloidosis : Contributions of Ig V (L) germ line gene use and clonal plasma cell burden. *Blood* 2001 ; 98 : 714-720.
18. Hoshii Y, Setoguchi M, 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.
19. Vrana JA, Gamez JD, et al. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteome analysis in clinical biopsy specimens. *Blood* 2009 ; 114 : 4957-4959.
20. Tasaki M, Obayashi K, et al. Amyloid typing from formalin-fixed paraffin-embedded tissues using LMD-

LC-MS/MS system. *Rinsho Byori* 2014 ; 62 : 291-296.

21. Vrana JA, Theis JD, et al. Clinical diagnosis and typing of systemic amyloidosis in subcutaneous fat aspirates by mass spectrometry-based proteomics. *Haematologica* 2014 ; 99 : 1239-1247.
22. Bradwell AR, Carr-Smith HD, et al. Highly sensitive automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. *Clin Chem* 2001 ; 47 : 673-680.
23. 島崎千尋. 血清遊離軽鎖測定導入による多発性骨髄腫診療の進歩. *臨床血液* 2010 ; 51 : 1491-1498.
24. Katzmann JA, Kyle RA, et al. Screening panels for detection of monoclonal gammopathies. *Clin Chem* 2009 ; 55 : 1517-1522.
25. Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Absolute values of immunoglobulin free light chains are prognostic in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2006 ; 107 : 3378-3383.
26. Kumar S, Dispenzieri A, et al. Serum immunoglobulin free light chain measurement in AL amyloidosis : Prognostic value and correlations with clinical features. *Blood* 2010 ; 116 : 5126-5129.
27. Dispenzieri A, Kyle R, et al. International Myeloma Working Group guideline for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009 ; 23 : 215-224.
28. Palladini G, Dispenzieri A, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers : impact on survival outcomes. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 4541-4549.
29. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014 ; 15 : e538-548.
30. Witzig T, Timm M, et al. Measurement of apoptosis and proliferation of bone marrow plasma cells in patients with plasma cell proliferative disorders. *Br J Haematol* 1999 ; 104 : 131-137.
31. Perfatti V, Colli Vignarelli M, et al. The degree of plasma cell clonality and marrow infiltration adversely influence the prognosis of AL amyloidosis patients. *Haematologica* 1999 ; 84 : 218-221.
32. Kourelis TV, Kumar SK, et al. Coexistent multiple myeloma or increased bone marrow plasma cells define equally high-risk populations in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 4319-4324.
33. Desikan KR, Dhodapkar MV, et al. Incidence and impact of light chain associated (AL) amyloidosis on the prognosis of patients with multiple myeloma treated with autologous transplantation. *Leuk Lymphoma* 1997 ; 27 : 315-319.
34. Deshmukh M, Elderfield K, et al. Immunophenotype of neoplastic plasma cells in AL amyloidosis. *J Clin Pathol* 2009 ; 62 : 724-730.
35. Hayman SR, Bailey RJ, et al. Translocations involving the immunoglobulin heavy-chain locus are possible early genetic events in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood* 2001 ; 98 : 2266-2268.
36. Bochtler T, Hegenbart U, et al. Evaluation of the cytogenetic aberration pattern in amyloid light chain amyloidosis as compared to monoclonal gammopathy of undetermined significance reveals common pathway of karyotypic instability. *Blood* 2008 ; 111 : 4700-4705.
37. Warsame R, Kumar SK, et al. Abnormal FISH in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis is a risk factor for cardiac involvement and for death. *Blood Cancer J* 2015 ; 5 : e310.
38. Syed IS, Glockner JF, et al. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010 ; 3 : 155-164.
39. Fontana M, Pica S, et al. Prognostic value of late Gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation* 2015 ; 132 : 1570-1579.
40. Palladini G, Campana C, et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis. *Circulation* 2003 ; 107 : 2440-2445.
41. Dispenzieri A, Gertz MA, 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.
42. Palladini G, Hegenbart U, et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood* 2014 ; 124 : 2325-2332.
43. Kumar S, Dispenzieri A, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 989-995.
44. Palladini G, Foli A, et al. Best use of cardiac biomarkers in patients with AL amyloidosis and renal failure. *Am J Hematol* 2012 ; 87 : 465-471.
45. Cordes S, Dispenzieri A, et al. Ten-year survival after autologous stem cell transplantation for immunoglobulin light chain amyloidosis. *Cancer* 2012 ; 118 : 6105-6109.
46. Wechalekar AD, Schonland SO, et al. A European collaborative study of treatment outcomes in 346

- patients with cardiac stage III AL amyloidosis. *Blood* 2013 ; 121 : 3420-3427.
47. Kumar S, Dispenzieri A, et al. Serum uric acid : novel prognostic factor in primary systemic amyloidosis. *Mayo Clin Proc* 2008 ; 83 : 297-303.
 48. Mollee PN, Wechalekar AD, et al. Autologous stem cell transplantation in primary systemic amyloidosis : the impact of selection criteria on outcome. *Bone Marrow Transplant* 2004 ; 33 : 271-277.
 49. Comenzo RL, Reece D, et al. Consensus guideline for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain (AL) amyloidosis. *Leukemia* 2012 ; 26 : 2317-2325.
 50. Kumar SK, Dispenzieri A, et al. Changes in serum-free light chain rather than intact monoclonal immunoglobulin levels predicts outcome following therapy in primary amyloidosis. *Am J Hematol* 2011 ; 86 : 251-255.
 51. Skinner M, Anderson J, et al. Treatment of 100 patients with primary AL amyloidosis : A randomized trial of melphalan, prednisolone, and colchicine versus colchicine only. *Am J Med* 1996 ; 100 : 290-298.
 52. Kyle RA, Gertz MA, 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.
 53. Dhodapkar MV, Hussein MA, 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.
 54. Palladini G, Anesi E, et al. A modified high-dose dexamethasone regimen for primary systemic (AL) amyloidosis. *Br J Haematol* 2001 ; 113 : 1044-1046.
 55. Palladini G, Perfetti V, 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.
 56. Palladini G, Milani P, et al. Oral melphalan and dexamethasone grants extended survival with minimal toxicity in AL amyloidosis : long-term results of a risk-adapted approach. *Haematologica* 2014 ; 99 : 743-750.
 57. Jaccard A, Moreau P, et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 1083-1093.
 58. Wechalekar AD, Hawkins PN, et al. Perspectives in treatment of AL amyloidosis. *Br J Haematol* 2007 ; 140 : 365-377.
 59. Dietrich S, Schonland SO, et al. Treatment with intravenous melphalan and dexamethasone is not able to overcome the poor prognosis of patients with newly diagnosed systemic light chain amyloidosis and severe cardiac involvement. *Blood* 2010 ; 116 : 522-528.
 60. Perz JB, Scholand SO, 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 : 543-551.
 61. Dispenzieri A, Kyle RA, et al. Superior survival in primary systemic amyloidosis patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation : A case-control study. *Blood* 2004 ; 103 : 3960-3963.
 62. Skinner M, Santhorawala V, 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.
 63. Santhorawala V, Seldin DC. An overview of high-dose melphalan and stem cell transplantation in the treatment of AL amyloidosis. *Amyloid* 2007 ; 14 : 261-269.
 64. Comenzo R, Gertz MA. Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis. *Blood* 2002 ; 99 : 4276-4282.
 65. Gertz MA, Lacy MQ, et al. Refinement in patient selection to reduce treatment-related mortality from autologous stem cell transplantation in amyloidosis. *Bone Marrow Transplant* 2013 ; 48 : 557-561.
 66. Dispenzieri A, Buadi F, et al. Treatment of immunoglobulin light chain amyloidosis : Mayo stratification of myeloma and risk-adapted therapy (mSMART) consensus statement. *Mayo Clin Proc* 2015 ; 90 : 1054-1081.
 67. Santhorawala V, Wright DG, et al. High-dose intravenous melphalan and autologous stem cell transplantation as induction therapy or following two cycles of oral chemotherapy for the treatment of AL amyloidosis : Results of a prospective randomized trial. *Bone Marrow Transplant* 2004 ; 33 : 381-388.
 68. Huang X, Wang Q, et al. Induction therapy with bortezomib and dexamethasone followed by autologous stem cell transplantation versus autologous stem cell transplantation alone in the treatment of renal AL amyloidosis : a randomized controlled trial. *BMC Med* 2014 ; 12 : 2.
 69. Hwa YL, Kumar SK, et al. Induction therapy pre-autologous stem cell transplantation in immunoglobulin light chain amyloidosis : a retrospective evaluation. *Am J Hematol* 2016 ; [Epub ahead of print]

70. Comenzo R, Sanchorawala V, et al. Intermediate-dose intravenous melphalan and blood stem cells mobilized with sequential GM+G-CSF or G-CSF alone to treat AL (amyloid light chain) amyloidosis. *Br J Haematol* 1999 ; 104 : 553-559.
71. Oran B, Malek K, et al. Predictive factors for hematopoietic engraftment after autologous peripheral blood stem cell transplantation for AL amyloidosis. *Bone Marrow Transplant* 2005 ; 35 : 567-575.
72. Dhakal B, Strouse C, et al. Plerixafor and abbreviated-course granulocyte colony-stimulating factor for mobilizing hematopoietic progenitor cells in light chain amyloidosis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014 ; 20 : 1926-1931.
73. Cibeira MT, Sanchorawala V, et al. Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation : long-term results in a series of 421 patients. *Blood* 2011 ; 118 : 4346-4352.
74. Gertz MA, Lacy MQ, et al. Risk-adjusted manipulation of melphalan dose before stem cell transplantation in patients with amyloidosis is associated with a lower response rate. *Bone Marrow Transplant* 2004 ; 34 : 1025-1031.
75. D'Souza A, Dispenzieri A, et al. Improved outcomes after autologous hematopoietic cell transplantation for light chain amyloidosis : a center for International Blood and Marrow Transplant Research Study. *J Clin Oncol* 2015 ; 33 : 3741-3749.
76. Tsukada N, Ikeda M, et al. High-dose melphalan and autologous stem cell transplantation for systemic light-chain amyloidosis : a single institution retrospective analysis of 40 cases. *Int J Hematol* 2016 ; 103 : 299-305.
77. Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Poor tolerance to high doses of thalidomide in patients with primary systemic amyloidosis. *Amyloid* 2003 ; 10 : 257-261.
78. Seldine DC, Choufani EB, et al. Tolerability and efficacy of thalidomide for the treatment of patients with light-chain-associated (AL) amyloidosis. *Clin Lymphoma* 2003 ; 3 : 241-246.
79. Palladini G, Perfetti V, et al. The combination of thalidomide and intermediate-dose dexamethasone is an effective but toxic treatment for patients with primary amyloidosis (AL). *Blood* 2005 ; 105 : 2949-2951.
80. Wechalekar AD, Goodman HJ, et al. Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Blood* 2007 ; 109 : 457-464.
81. Venner CP, Gillmore JD, et al. A matched comparison of cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone (CVD) versus risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone (CTD) in AL amyloidosis. *Leukemia* 2014 ; 28 : 2304-2310.
82. Reece DE, Sanchorawala V, et al. Weekly and twice-weekly bortezomib in patients with systemic AL amyloidosis : Results of a phase I dose-escalation study. *Blood* 2009 ; 114 : 1489-1497.
83. Kastiris E, Wechalekar AD, et al. Bortezomib with or without dexamethasone in primary systemic (light chain) amyloidosis. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 1031-1037.
84. Venner CP, Lane T, et al. Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression-free survival. *Blood* 2012 ; 119 : 4387-4390.
85. Mikhael JR, Schuster SR, et al. Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBorD) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. *Blood* 2012 ; 119 : 4391-4394.
86. Palladini G, Sachchithanatham S, et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. *Blood* 2015 ; 126 : 612-615.
87. Palladini G, Milani P, et al. Melphalan and dexamethasone with or without bortezomib in newly diagnosed AL amyloidosis : a matched case-control study on 174 patients. *Leukemia* 2014 ; 28 : 2311-2316.
88. Shimazaki C, Fuchida S, et al. Phase I study of bortezomib in combination with melphalan and dexamethasone in Japanese patients with relapsed AL amyloidosis. *Int J Hematol* 2016 ; 103 : 79-85.
89. Sanchorawala V, Wright DG, et al. Lenalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis : Results of a phase 2 trial. *Blood* 2007 ; 109 : 492-496.
90. Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. The activity of lenalidomide with or without dexamethasone in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood* 2007 ; 109 : 465-470.
91. Mahmood S, Venner CP, et al. Lenalidomide and dexamethasone for systemic AL amyloidosis following prior treatment with thalidomide or bortezomib regimens. *Br J Haematol* 2014 ; 166 : 842-848.
92. Moreau P, Jaccard A, et al. Lenalidomide in combination with melphalan and dexamethasone in patients with newly-diagnosed AL amyloidosis : A multicenter phase 1/2 dose escalation study. *Blood* 2010 ; 116 : 4777-4782.
93. Sanchorawala V, Patel JM, et al. Melphalan, lenalidomide and dexamethasone for the treatment of immunoglobulin light chain amyloidosis : results of a phase II trial. *Haematologica* 2013 ; 98 : 789-792.

94. Dinner S, Witteles W, et al. Lenalidomide, melphalan and dexamethasone in a population of patients with immunoglobulin light chain amyloidosis with high rates of advanced cardiac involvement. *Haematologica* 2013 ; 98 : 1593-1599.
95. Kumar SK, Hayman SR, et al. Lenalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone (CRd) for light-chain amyloidosis : Long-term results from a phase 2 trial. *Blood* 2012 ; 119 : 4860-4867.
96. Kastiris E, Terpos E, et al. A phase 1/2 study of lenalidomide with low-dose oral cyclophosphamide and low-dose dexamethasone (RdC) in AL amyloidosis. *Blood* 2012 ; 119 : 5384-5390.
97. Palladini G, Russo P, et al. A phase II trial of cyclophosphamide, lenalidomide and dexamethasone in previously treated patients with AL amyloidosis. *Haematologica* 2013 ; 98, 433-436.
98. Cibeira MT, Oriol A, et al. A phase II trial of lenalidomide, dexamethasone and cyclophosphamide for newly diagnosed patients with systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Br J Haematol* 2015 ; 170 : 804-813.
99. Dispenzieri A, Dingli D, et al. Discordance between serum cardiac biomarker and immunoglobulin-free light-chain response in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis treated with immune modulatory drugs. *Am J Hematol* 2010 ; 85 : 757-759.
100. Dispenzieri A, Buadi F, et al. Activity of pomalidomide in patients with immunoglobulin light-chain myeloidosis. *Blood* 2012 ; 119 : 5397-5404.
101. Santhorawala V, Shelton AC, et al. Pomalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis : results of a phase I and 2 trial. *Blood*. 2016 ; 128 : 1059-1062.
102. Richards DB, et al. Therapeutic clearance of amyloid by antibodies to serum amyloid P component. *N Engl J Med* 2015 ; 373 : 1106-1114.
103. Gertz MA, et al. First-in-human phase I / II study of NEOD001 in patients with light chain amyloidosis and persistent organ dysfunction. *J Clin Oncol* 2016 ; 34 : 1097-1103.
104. Gillmore JD, et al. Sequential heart and autologous stem cell transplantation for systemic AL amyloidosis. *Blood* 2006 ; 107 : 1227-1229.
105. Sattianayagam PT, Gibbs SDJ, et al. Solid organ transplantation in AL amyloidosis. *Am J Transplant* 2010 ; 10 : 2124-2131.
106. Ueno A, Katoh N, et al. Liver transplantation is a potential treatment option for systemic light chain amyloidosis patients with dominant hepatic involvement : A case report and analytical review of the literature. *Intern Med* 2016 ; 55 : 1585-1590.

3 AL アミロイドーシス

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 β 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

CQ3-1

【診断関連】

AH アミロイドーシスとはどのような病気か？

ステートメント

◎ AH アミロイドーシスは M 蛋白重鎖を由来とするアミロイドーシスで、まれな疾患である。50 歳以上の高齢者に多く、完全型の血清 M 蛋白を有し、腎アミロイドーシスによる腎障害を主徴とする。予後は良好である。M 蛋白重鎖および軽鎖両方に由来するものもあり AHL アミロイドーシスと呼ぶ。臨床的特徴は AH と同じである。

●解説

AH アミロイドーシスは 1990 年に Euliz ら¹ によってはじめて報告され、これまで AHL アミロイドーシスも含め 30 例弱の患者が報告されている。わが国では矢崎らが 2004 年に報告したのが最初である²。ほとんどの例で腎アミロイドーシスが主病変で、臨床的には腎 AL アミロイドーシスと同様にネフローゼを呈することが多く、その他の腎障害の性状、程度も AL とほぼ同様であるが尿潜血の頻度は AH/AHL に多い³。多くは完全型の血清 M 蛋白を有する。M 蛋白産生の原因疾患としては形質細胞性腫瘍のほかリンパ腫もある⁴。

診断は腎生検でアミロイドの沈着を確認するところから始まる。他臓器へのアミロイド沈着は少ない。そのため AL アミロイドーシスに比べ腹壁脂肪生検や骨髄生検でのアミロイド陽性率が低い。腎におけるアミロイドの沈着様式は AL と大きな差はない³。アミロイドーシスの病型診断は一般的には免疫組織化学で行うが、AH アミロイドーシスのアミロイド蛋白は重鎖可変領域部のフラグメントで定常領域がないことがあり、市販の抗重鎖抗体では診断が困難なことも多い^{1,2,4}。そのためレーザーマイクロダイゼクションで組織からアミロイド蛋白を抽出し、高速液体クロマトグラフィータンデム質量解析により診断する^{4,5}。治療は AL アミロイドーシスに準じて行われることが多い。予後は AL に比べ良好である。

文献

1. Euliz M, Weiss DT, et al. Immunoglobulin heavy chain-associated amyloidosis. Proc Natl Acad Sci USA 1990 ; 87 : 6542-6546.
2. Yazaki M, Fushimi T, et al. A patient with severe renal amyloidosis associated with an immunoglobulin gamma heavy chain fragment. Am J Kidney Dis 2004 ; 43 : E22 e23-e28.
3. Nasr SH, Said SM, et al. The diagnosis and characteristics of renal heavy-chain and heavy/light-chain amyloidosis and their comparison with renal light-chain amyloidosis. Kidney Int 2013 ; 83 : 463-470.
4. Gono T, Yazaki M, et al. AH amyloidosis associated with lymphoplasmacytic lymphoma secreting a monoclonal γ heavy chain carrying unusual truncated D segment. Am J Kidney Dis 2006 ; 47 : 908-914.
5. Sethi S, Theis JD, et al. Mass spectrometry-based proteomic diagnosis of renal immunoglobulin heavy chain amyloidosis. Clin J Am Soc Nephrol 2010 ; 5 : 2180-2187.

(麻奥英毅 広島赤十字・原爆病院)

CQ3-2

【診断関連】

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？

ステートメント

◎ AL アミロイドーシスのうち、局所でのみアミロイド前駆蛋白が産生され一臓器だけが侵されるものを限局性 AL アミロイドーシス、骨髄の形質細胞異常症に起因し血中に産生されるアミロイド前駆蛋白（M 蛋白）により全身の複数臓器にアミロイド沈着を認めるものを全身性 AL アミロイドーシスとして区別する。限局性アミロイドーシスはまれで、一般に全身性 AL アミロイドーシスへの進展はないとされ、予後は良好である。

●解説

限局性アミロイドーシスの割合は全アミロイドーシスの 13% である¹。限局性 AL アミロイドーシスのアミロイド前駆蛋白は局所に浸潤した形質細胞でのみ産生され²、アミロイド沈着は罹患臓器に限られる。発症部位はさまざまであり報告の多い部位は舌、口腔咽頭、喉頭、気管気管支、乳房、消化管、下部尿路、皮膚、軟部組織などである^{1,3}。肉眼的形状は多彩であり、腫瘤形成型はアミロイドーマと呼ばれる。消化管では上部消化管に多く内視鏡所見は多彩である⁴。肺の限局性アミロイドーシスは結節充実型が多い⁵。診断は病変部位の生検組織で免疫グロブリンによるアミロイド沈着を証明することであるが、同時に全身性アミロイドーシスの存在を否定することが必要である。限局性アミロイドーシスの起因としては局所の炎症が想定されているが、がんや MALT リンパ腫など悪性疾患の報告もある¹。近年シェーグレン症候群に皮膚、肺の限局性 AL アミロイドーシスが合併することが報告されている⁶。治療は切除、放射線照射。対症療法や無治療経過観察も選択肢である。限局性の予後は良好で、予後不良で積極的治療を必要とする全身性 AL アミロイドーシスとは区別すべきである。

文献

1. Charlot M, Seldin DC, et al. Localized amyloidosis of the breast : a case series. *Amyloid* 2011 ; 18 : 72-75.
2. Asl KH, Liepnieks JJ, et al. Organ-specific (localized) synthesis og Ig light chain amyloid. *J immunol* 1999 ; 162 : 5556-5560.
3. Biewend ML, Menke DM, et al. The spectrum of localized amyloidosis : A case series of 20 patients and review of literature. *Amyloid* 2006 ; 13 : 135-142.
4. Katoh N, Matsuda M, et al. Clinical, endoscopic, and histopathological features of localized immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis in the gastrointestinal tract. *Amyloid* 2015 ; 22 : 254-256.
5. Almeida RR, Zanetti G, et al. Respiratory tract amyloidosis. State-of-the-art Review with a focus on pulmonary involvement. *Lung* 2015 ; 193 : 875-883.
6. Meijer JM, Schonland SO, et al. Sjögren's syndrome and localized nodular cutaneous amyloidosis. Coincidence or adistinct clinical entity ? *Arthritis Reum* 2008 ; 58 : 1992.

(麻奥英毅 広島赤十字・原爆病院)

CQ3-3

【診断関連】

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？

ステートメント	推奨度
◎生検組織のコンゴレッド染色でアミロイド蛋白を検出し、免疫組織化学染色により免疫グロブリン軽鎖由来を確認し診断する。臓器浸潤の診断は生検によって行われるが、生検リスクの高い臓器の生検は避け、血液・尿検査および心電図、超音波、CT、MRIなどの生理・画像検査の組み合わせより臓器障害を評価する。	B

●解説

アミロイドーシスの確定診断は、アミロイドの組織沈着の証明によってなされる。コンゴレッド染色にてアミロイド蛋白を検出し、アミロイド前駆蛋白（免疫グロブリン軽鎖、トランスサイレチン、血清アミロイド A 蛋白）に対する抗体パネルを用いた免疫組織化学染色により病型を決定する¹。臓器生検は時に出血リスクを伴うため、通常は皮下脂肪織を含む皮膚生検や、腹壁脂肪吸引生検、口唇唾液腺生検、骨髄生検、胃粘膜生検などが選択される²。

心アミロイドーシスでは、血清マーカーとして NT-proBNP、トロポニン T の上昇が指標となり予後と相関する。心電図は低電位や房室ブロックなどの伝導障害、徐脈を伴うことがある。心エコーでは左室壁の中心性肥大と軽度の収縮障害、中等度～重度の拡張障害や拘束型流入パターン、胸水や心外膜液を伴った両心房拡張、びまん性弁肥厚や心房中隔肥厚の所見が認められる³。心電図低電位を伴う左室壁肥厚は、アミロイドーシスを強く疑う。また、二次元スペックルトラッキング法による長軸方向のストレインの relative apical sparing パターンは心アミロイドーシス診断の感度、特異度が高いとの報告もある⁴。心臓 MRI も有用な検査のひとつであり、ガドリニウム造影では心内膜下全体の遅延造影が特徴である。また、アミロイド沈着の定量化が可能であり、T1 マッピングでは大動脈弁狭窄症や肥大型心筋症など左室壁肥厚をきたす他の疾患に比べ、T1 値上昇を認める。さらにこれを応用した、造影前後の心筋・心腔血液の T1 と血液ヘマトクリットにより算出される ECV (extracellular volume) は、アミロイド沈着を強く反映し高値となる³。

肝アミロイドーシスでは肝腫大、血清アルカリホスファターゼ値の上昇が認められるが、特異的な画像所見はない。腎アミロイドーシスは糸球体へのアミロイド沈着が主体であり、アルブミン尿を呈する。時にネフローゼ症候群、低アルブミン血症をきたす。また、λ 鎖由来は κ 鎖由来に比べて頻度が高く、糸球体障害も強い⁵。

全身へのアミロイド蓄積量、分布を反映する特異的なイメージング法として、¹²³I-SAP シンチグラフィが開発されている⁶。しかし、これには心臓や消化管、皮膚、神経の評価は困難であること、腎障害を有する患者には禁忌であること、撮影可能施設が海外の数施設に限られているという制約がある。

文献

1. Leung N, Nasr SH, et al. How I treat amyloidosis : the importance of accurate diagnosis and amyloid typing. Blood 2012 ; 120 : 3206-3213.
2. Palladini G, Merlini G. What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis ? Blood 2016 ; 128 : 159-168.
3. Patel KS, Hawkins PN. Cardiac amyloidosis : where are we today ? J Intern Med 2015 ; 278 : 126-144.

4. Phelan D, Collier P, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart* 2012 ; 98 : 1442-1448.
5. Gertz MA, Leung N, et al. Clinical outcome of immunoglobulin light chain amyloidosis affecting the kidney. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 3132-3137.
6. Hawkins PN, Lavender JP, et al. Evaluation of systemic amyloidosis by scintigraphy with ¹²³I-labeled serum amyloid P component. *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 508-513.

(戸谷治仁, 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)

CQ3-4

【診断関連】

浸潤臓器以外で組織診断を行うにはどの部位がよいか？

ステートメント	推奨度
◎浸潤が疑われる臓器からの生検は第一選択ではなく、腹壁脂肪吸引生検が推奨される。脂肪組織でのアミロイドが証明されない場合に浸潤臓器の生検を考慮する。	B

●解説

アミロイドーシスの診断には生検が必須であるが、出血傾向や臓器特有のリスクにより浸潤臓器の生検が困難である場合がある。アミロイドーシスの診断には障害臓器の生検は必須ではなく、脂肪組織生検が推奨されている。脂肪組織生検は低リスクであり、簡便でかつ有用である。AA, AL, ATTR アミロイドーシスと診断が確定した120症例を対象としたオランダからの報告によると¹、脂肪組織1サンプルの観察での感度は平均80%であるが、3サンプルを用いると85%に感度の増加がみられる。観察も2名で行うほうが感度が上がるとされる。162例のアミロイドーシスを疑う症例を対象としたところ、脂肪生検の診断感度は93%と高く、直腸生検の感度(83%)よりも良好であった。骨髄と皮膚生検は63%と診断感度は低い結果であった。脂肪と直腸生検の比較では、すべてのアミロイド病型において脂肪生検の感度が勝っていた(エビデンスレベルIVa)。

ALアミロイドーシスでは骨髄穿刺を行うため骨髄生検標本も採取可能である。骨髄生検と脂肪生検を組み合わせた感度は85%と報告される²(エビデンスレベルIVa)。

脂肪組織生検でアミロイドが証明されなくても15%程度の症例ではアミロイドーシスが存在するといわれており²、その場合には障害臓器からの生検が必要となるが、生検に伴うリスクに留意すべきである。

文献

1. Gameraen IIV, et al. Diagnostic accuracy of subcutaneous abdominal fat tissue aspiration for detecting systemic amyloidosis and its utility in clinical practice. *Arthritis Rheumatism* 2006 ; 54 : 2015-2021.
2. Gerz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis : 2014 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol* 2014 ; 89 : 1132-1140.

(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)

CQ3-5

【診断関連】

免疫組織学的診断はどのように行うか？

ステートメント	推奨度
◎アミロイド沈着が確認できれば、臨床診断をもとに、推定されるアミロイド前駆蛋白質に対する抗体を用いて免疫染色を行う。市販の、免疫グロブリン軽鎖 (κ , λ)、血清アミロイド A、トランスサイレチン、 $\beta 2$ ミクログロブリンなどに対する特異抗体を用いた免疫組織化学的検査でアミロイドの原因蛋白質を同定する。アミロイドに対する免疫染色では偽陽性、偽陰性反応が少なからず存在し、判定は慎重に行われるべきである。	該当なし

●解説

臨床診断とアミロイド沈着の確認のみでは、アミロイドーシスの病型診断として不十分で、免疫組織学的診断(あるいはプロテオミクス解析や遺伝子診断)にて確定診断が必要である。MGUS(monoclonal gammopathy of undetermined significance)と野生型トランスサイレチン(ATTRwt)アミロイドーシスはともに高齢者の数%に存在し、M蛋白質の存在とアミロイドの沈着からALアミロイドーシスと確定診断することはできず、ATTRwtの鑑別のためにも免疫染色が必要である。

比較的頻度の高いAA、ATTR、 $A\beta 2M$ アミロイドーシスでは、免疫組織化学的診断において、市販の抗体で明瞭な染色性が得られる。ALアミロイドーシスにおいても、偽陰性が少なからず存在するが、市販の抗体で判定可能なことも多い。しかし、全身性アミロイドーシスにおいて、アミロイドの前駆蛋白質は血清中に存在するため、免疫組織化学検査では偽陽性反応に注意が必要である。

沈着したアミロイド線維は、前駆蛋白質とは立体構造が異なっているため、抗原性が変化している可能性があり、前駆蛋白質を抗原とした抗体に偽陰性となることがある。感度を上げる方法として、蟻酸処理があり、アミロイドの免疫組織化学的病型診断においてしばしば用いられ、簡便で有用な抗原賦活法である。それぞれの抗体に対して、濃度や賦活法など条件設定をあらかじめ行う必要がある。

使用する特異抗体は、陽性反応や、偽陽性反応の判断に役立てるため、可能な限り同時に複数(例、免疫グロブリン軽鎖 κ および λ 、トランスサイレチンなど)使用することが望ましい。

市販の抗体に陰性の場合には、他の抗体を使用するか、プロテオミクス解析を検討する。

文献

- Hoshii Y, Kiyama M, et al. Immunohistochemical study of immunoglobulin light chain amyloidosis with antibodies to the immunoglobulin light chain variable region. *Pathol Int* 2006 ; 56 : 324-330.

(山下太郎 熊本大学医学部附属病院神経内科)

CQ3-6

【診断関連】

質量分析 (LC-MS/MS) とはどのような方法か？

ステートメント

◎質量分析装置の一つである LC-MS/MS は、liquid chromatography tandem mass spectrometry の略で、高速液体クロマトグラフィー (LC) を搭載した質量分析装置である。本解析法を蛋白質解析に応用した場合、ペプチドの質量を測定し、解析結果をデータベースで検索することで、ペプチドのアミノ酸配列から蛋白質を同定することができる。

●解説

LC-MS/MS は、高速液体クロマトグラフィー (LC) 部と質量分析 (MS/MS) 部に分かれる。LC 部では、溶媒の組成を経時的に変化させることによって、ペプチドを成分ごとに分離することができる。その分離したペプチド溶液をエレクトロスプレーイオン化法などによってイオン化し、質量分析部に導入する。MS/MS は、タンデム質量分析を意味する。最初の MS でイオン化したペプチドの質量を測定し、特定のイオン (プリカーサーイオン) を取り込み、ヘリウムやアルゴンなどの希ガスと衝突、フラグメント化し、次の MS で得られたイオン (プロダクトイオン) の質量を測定する。得られたプレカーサーイオンとプロダクトイオンの質量の情報を蛋白質のデータベース (Swiss-Prot など) で検索すると、ペプチドのもととなる蛋白質の同定が可能である。蛋白質を解析する場合、全長の蛋白質では質量が大きく本解析法で検出できないこともあるため、一般的にトリプシンを用いて、ペプチド化した後に測定する。その際、トリプシン消化後のサンプルであることをデータベース上に入力し検索しなければならない。本解析法の対象サンプルは、血清、髄液、尿、病理組織など多岐にわたる。

アミロイドーシスの診断において、LC-MS/MS は、病理組織切片からのアミロイド原因蛋白質の同定に用いられている。その際、組織切片からアミロイド部位を採取するのに、顕微鏡下で目的領域の採取が可能であるレーザーマイクロダイセクション (laser microdissection : LMD) を用いる。LMD と LC-MS/MS を組み合わせた本法では、凍結組織のみならず、ホルマリン固定された検体からの解析も可能である。アミロイドの量次第では、組織切片スライド 1 枚からの解析もできる。アミロイド沈着組織を解析した場合、アミロイド原因蛋白質はもちろんのこと、アミロイドに共存する蛋白質 (ApoE や SAP など) も検出されるため、確定診断の際には注意が必要である。AL アミロイドーシスにおいては、組織に沈着した可変領域の L 鎖も検出できるように、免疫グロブリンの情報が充実したデータベース (ImMunoGeneTics) を従来のデータベースに統合して解析する工夫もなされている。

文献

1. Vrana JA, Gamez JD, et al. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood* 2009 ; 114 : 4957-4959.
2. Sethi S, Vrana JA, et al. Laser microdissection and mass spectrometry-based proteomics aids the diagnosis and typing of renal amyloidosis. *Kidney Int* 2012 ; 82 : 226-234.
3. Dasari S, Theis JD, et al. Proteomic detection of immunoglobulin light chain variable region peptides from amyloidosis patient biopsies. *J Proteome Res* 2015 ; 14 : 1957-1967.

(田崎雅義 熊本大学大学院生命科学研究部)

CQ3-7

【診断関連】

M 蛋白の検出には血清遊離軽鎖の測定のみで十分か？

ステートメント	推奨度
◎血清・尿の蛋白電気泳動，免疫電気泳動（または免疫固定法）を行う。さらに血清遊離軽鎖（free light chain : FLC）検査の追加により診断率が増加するので，FLC は必須であり治療効果判定にも使用される。FLC，血清・尿の免疫固定法・蛋白電気泳動を併用すると，約 98% の患者で M 蛋白が陽性となる。	該当なし

●解説

全身性 AL アミロイドーシスの診断には，この疾患の可能性を疑い，組織でアミロイドの沈着を証明するとともに，M 蛋白の存在を証明することが重要である。M 蛋白の検出には，血清・尿の蛋白電気泳動，免疫電気泳動（または免疫固定法）を行う。さらに遊離軽鎖（free light chain : FLC）の検査を追加することが必須であり，診断率が上昇し，治療効果判定にも使用される。蛋白電気泳動，免疫固定法の検出限界がそれぞれ 1,000~2,000 mg/L，150~500 mg/L であるのに対し，FLC の検出限界は 1 mg/L 以下と非常に感度が高い¹。570 例の原発性 AL アミロイドーシス患者の M 蛋白を検査した結果，陽性率は血清蛋白分画 65.9%，血清免疫固定法 73.8%，FLC 88.3% であり，血清・尿の蛋白電気泳動・免疫固定法と血清 FLC の 5 種類の検査を併用すると陽性率は 98.1% となった²。この結果から約 2% は M 蛋白が証明できない AL アミロイドーシスが存在すること，かつ M 蛋白が証明されてもその他のアミロイドーシスである可能性もあることに注意が必要である³。本邦で最初に保険適用になった FLC の検査はポリクローナル抗体を使用した Freelite™（The Binding Site, UK）であるが，いくつかのモノクローナル抗体を用いた N-Latex（Siemens, Germany）も保険適用となった。感度はほぼ同じと報告されているが，Mahamood らは 90 例の新規 AL アミロイドーシス患者に Freelite と N-Latex 検査を同時に行い κ/λ 比を検討したところ，Freelite で正常の κ/λ 比の患者 38 例中 11 例に N Latex で異常を認め，N Latex で正常の κ/λ 比の患者 37 例中 10 例に Freelite で異常を認めた⁴。IMWG (International Myeloma Working Group) は Freelite での測定を推奨している⁵。

全身性 AL アミロイドーシスの患者に FLC の検査を行った場合，FLC 比 (κ/λ) の異常（正常範囲は 0.26~1.65）を伴う κ または λ の増加を認めることが多い。また，慢性腎不全の患者では κ や λ の半減期が延長し κ ， λ の値が増加するが，FLC 比は正常である。dFLC (involved FLC と uninvolved FLC の差) は M 蛋白量の評価において重要であり，この値が高値の場合は予後が不良であることが報告されている。さらに，最良部分奏功 (VGPR) の判定は dFLC < 40 mg/L であり，完全奏効 (CR) の基準に FLC 比 (κ/λ) の正常化が必要である⁶。

文献

1. Bradwell AR, Carr-Smith HD, et al. Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. Clin Chem 2001 ; 47 : 673-680.
2. Katzmann JA, Kyle RA, et al. Screening panels for detection of monoclonal gammopathies. Clin Chem 2009 ; 55 : 1517-1522.
3. Lachmann HJ, Booth DR, et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. N Engl J Med 2002 ; 346 : 1786-1791.

4. Mahmood S, Wassef NL, et al. Comparison of Free Light Chain Assays : Freelite and N Latex in Diagnosis, Monitoring, and Predicting Survival in Light Chain Amyloidosis. *Am J Clin Pathol* 2016 ; 146 : 78-85.
5. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014 ; 15 : e538-548.
6. Palladini G, Dispenzieri A, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers : impact on survival outcomes. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 4541-4549.

(石田禎夫 日本赤十字社医療センター血液内科)

CQ3-8

【予後因子関連】

予後因子にはどのようなものがあるか？

ステートメント	推奨度
<p>◎生命予後に関して、心病変の合併の有無が重要である。予後因子として、①心筋トロポニン T (cTnT)、②N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド (NT-proBNP)、③difference of FLC (dFLC) が有意であるとされている¹。ただし治療への反応性によって生命予後は大きく変化する^{2,3}。</p>	該当なし

●解説

cTnT と NT-proBNP は独立した予後因子である。cTnT は、心筋の損傷を反映し、NT-proBNP は心筋細胞の伸展の異常を表現しているとされ、両者は心病変の違いを示唆している。ただし、腎機能が低下すると両者の値が上昇するので注意が必要である。治療反応性に関して、形質細胞の染色体異常との関連について報告がある。1q2 増加のある患者は、メルファラン+デキサメタゾンに抵抗性である⁴。また t(11:14) のある患者では、メルファラン+デキサメタゾン、あるいは高容量メルファラン+造血幹細胞移植に反応し、ボルテゾミブ追加の有効性は低い。一方、t(4:14)、t(14:16)、del(17p)、1q21 追加など従来 high risk 群とされている患者では、ボルテゾミブが有効である⁵。受診時の予後因子によって推測することは可能であるが、治療への反応性がより予後に寄与する。今後、治療前に薬剤の反応性が特定できるようになると、予後もまた大きく改善することが期待される。

文献

1. Kumar S, Dispenzieri A, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. J Clin Oncol 2012 ; 30 : 989-995.
2. Kumar SK, Dispenzieri A, et al. Changes in serum-free light chain rather than intact monoclonal immunoglobulin levels predicts outcome following therapy in primary amyloidosis. Am J Hematol 2011 ; 86 : 251-255.
3. Palladini G, Dispenzieri A, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers : impact on survival outcomes. J Clin Oncol 2012 ; 30 : 4541-4549.
4. Bochtler T, Hegenbart U, et al. Gain of chromosome 1q21 is an independent adverse prognostic factor in light chain amyloidosis patients treated with melphalan/dexamethasone. Amyloid 2014 ; 21 : 9-17.
5. Bochtler T, Hegenbart U, et al. Translocation t(11:14) is associated with adverse outcome in patients with newly diagnosed AL amyloidosis when treated with bortezomib-based regimens. J Clin Oncol 2015 ; 33 : 1371-1378.

(今井裕一 愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科)

CQ3-9

【予後因子関連】

どのような病期分類があるか？

ステートメント	推奨度
<p>◎改訂 Mayo Clinic staging</p> <p>①NT-proBNP\geq1,800 pg/mL, ②心筋トロポニン T (cTnT) \geq0.025 ng/mL, ③difference of FLC (原因 FLC - 非原因 FLC) \geq18 mg/dL (180 mg/L) に合致する項目数が, 0 点 (stage 1), 1 点 (stage 2), 2 点 (stage 3), 3 点 (stage 4) としたときに, 生存期間の中央値は, それぞれ 94.1, 40.3, 14, 5.8 カ月となる¹.</p>	該当なし

●解説

2004年に報告された Mayo Clinic の病期分類は, 2012年に改訂された。改訂版では, 新たに difference of FLC (原因 FLC - 非原因 FLC) \geq 18 mg/dL (180 mg/L) が追加された。改訂 Mayo staging の特徴は, 上記3つの項目に合致した数で, stage 4, 3, 2, 1 (ゼロ点) に分類する方法である。その病期分類によって生存期間の中央値が有意に異なることが示された。ただし, 注意点がいくつかある。腎不全が存在する場合には, NT-proBNP が上昇することが知られており, 基準値の補正が必要になる。心筋トロポニン T に関しては, 高感度 cTnT $>$ 50 ng/L (0.05 ng/mL) で予後不良であり, $<$ 3 ng/L (0.003 ng/mL) で予後良好という報告もある²。difference of FLC (原因 FLC - 非原因 FLC) であるが, two monoclonal gammopathy の場合や腎不全があり両者が上昇している場合など判断に困ることもある。

文献

1. Kumar S, Dispenzieri A, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. J Clin Oncol 2012 ; 30 : 989-995.
2. Kristen AV, Giannitsis E, et al. Assessment of disease severity and outcome in patients with systemic light-chain amyloidosis by the high-sensitivity troponin T assay. Blood 2010 ; 116 : 2455-2461.
3. Palladini G, Merlini G. What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis ? Blood 2016 ; 128 : 159-168.

(今井裕一 愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科)

CQ3-10

【予後因子関連】

腎アミロイドーシスの病期分類はあるか？

ステートメント	推奨度
◎腎機能と蛋白尿による病期分類 ¹ Stage 1 : eGFR が 50 mL/min/1.73 m ² 以上 かつ 1 日尿蛋白量 5 g 未満 Stage 2 : eGFR が 50 mL/min/1.73 m ² 未満 あるいは 1 日尿蛋白量 5 g 以上 Stage 3 : eGFR が 50 mL/min/1.73 m ² 未満 かつ 1 日尿蛋白量 5 g 以上	該当なし

●解説

腎機能と蛋白尿による病期分類¹を用いると、診断後2年で透析にいたる確率は、Stage 1 で0~3%、Stage 2 では11~25%、Stage 3 では60~75%である。診断後3年で透析にいたる確率は、Stage 1 では0~4%、Stage 2 では15~30%、Stage 3 では60~85%である。以上は、診断時での予測になるが、治療への反応性により、予後は大きく変化する。

6 カ月時点での治療に対する反応性による分類^{1,2}

腎反応性あり群：蛋白尿が30%以上の減少あるいは1日尿蛋白量が0.5 g 未満
腎機能の悪化はない。

不変群：上記下記に当てはまらない

腎機能悪化群：eGFR が25%以上低下

2年で透析にいたる確率は、腎反応性あり群では3%、腎機能悪化群では40%、上記の分類で治療後6カ月で腎機能悪化する患者では、約50%が3年で末期腎不全にいたる。

さらに、治療反応性の評価として、血液学的反応性によって予後を推測することもできる。Very good partial response (VGPR) [治療前 FLC 値が50 mg/L 以上では、治療後 difference of FLC (原因 FLC - 非原因 FLC) が40 mg/L 未満] あるいは、CR [M 蛋白の消失と FLC 値の正常化] の反応群では、2年で透析にいたる確率は8%、3年で10%であるが、VGPR にならない群では、2年で透析にいたる確率は28%、3年で30%である。透析開始後の生存率は、中央値24~39 カ月である。

文献

1. Palladini G, Hegenbart U, et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood* 2014 ; 124 : 2325-2332.
2. Dispenzieri A. Renal risk and response in amyloidosis. *Blood* 2014 ; 124 : 2315-2316

(今井裕一 愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科)

CQ3-11

【治療関連】

血液学的効果はどのように判定するか？

ステートメント	推奨度
◎血液学的効果 (hematological response) 判定は、血清および尿の免疫固定法の結果および血清遊離軽鎖 (free light chain : FLC) の値および比に基づき、完全奏効 (CR)、最良部分奏効 (VGPR)、部分奏効 (PR)、治療無奏効 (NR) の4段階に分けて行う。	A

●解説

血液学的効果 (hematological response) の判定は、血清および尿の免疫固定法の結果および血清遊離軽鎖 (フリーライトチェーン, free light chain : FLC) の値および比に基づき、以下の4段階に分けて行う。

- ①血清および尿の免疫固定法陰性、かつ FLC の κ/λ 比が正常の場合は「完全奏効 (complete response : CR)」
- ②dFLC (difference between involved and uninvolved free light chain の略であり、FLC κ と FLC λ の差の絶対値) が <40 mg/L の場合は「最良部分奏効 (very good partial response : VGPR)」
- ③dFLC の減少率が >50% である場合は「部分奏効 (partial response : PR)」
- ④上記のいずれにも該当しない場合は「治療無奏効 (no response : NR)」

この判定結果は生命予後と有意に相関することが示されており¹ (エビデンスレベル IV b)、AL アミロイドーシスの治療の際には必ずこの血液学的効果判定を行うことが勧められる。

なお実際の運用にあたっては、もともと FLC の値が低値で VGPR や PR の判定が困難な症例 (例えば治療前から dFLC が <40 mg/L である場合など) も稀ではない。一般に治療前 dFLC <100 mg/L である症例は血液学的効果判定不能例として臨床試験からは除外されることが多いが、実臨床でこれらの症例を評価不能とすると多くの患者で適切な血液学的評価が行われなくなってしまう。そこで当科 (信州大学第三内科) ではより多くの患者を評価可能とするために、治療前 involved FLC <100 mg/L の時は VGPR を判定しない (すなわち CR と PR および NR の3段階で判定)、治療前 involved FLC <50 mg/L の時は VGPR と PR を判定しない (すなわち CR と NR の2段階のみで判定)、というように一部改変して運用することにより、治療前 FLC が低値である症例も含めた全例で血液学的効果判定を行うようにしている。

文献

1. Palladini G, Dispenzieri A, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers : impact on survival outcomes. J Clin Oncol 2012 ; 30 : 4541-4549.

(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)

CQ3-12

【治療関連】

臨床（臓器）効果はどのように判定するか？

ステートメント	推奨度
◎臓器効果 (organ response) の判定は、心臓に関しては NT-proBNP と NYHA class の改善、腎臓に関しては尿蛋白量と eGFR の改善、肝臓に関しては ALP と肝サイズの改善、神経に関しては神経伝導速度の改善に基づいて行う。	A

●解説

臓器効果 (organ response) の判定基準は以下のとおりである。

心臓に関しては、ベースラインの NT-proBNP が ≥ 650 ng/L かつ NT-proBNP の減少率が $>30\%$ かつ減少量が >300 ng/L である場合、もしくはベースラインの NYHA class が ≥ 3 であり、かつ ≥ 2 段階の NYHA class の改善がある場合、心臓の臓器効果 (cardiac response) ありと判定され、生命予後と有意に相関する¹ (エビデンスレベル IVb)。

腎臓に関しては、 $\geq 25\%$ の eGFR 増加で定義される腎臓の臓器障害進行 (renal progression) がなく、かつ $\geq 30\%$ あるいは 0.5 g/日未満への 1 日尿蛋白の減少が得られた場合、腎臓の臓器効果 (renal response) ありと判定され、腎予後 renal survival (将来の透析導入の有無) と有意に相関する² (エビデンスレベル IVb)。

肝臓に関しては、ベースラインの ALP が施設正常上限値の >1.5 倍あり [すなわち肝臓の臓器障害 (hepatic involvement) があり]、かつ $>50\%$ の ALP 減少が得られた場合、もしくは画像検査 (シンチグラフィ、CT、超音波など) で右鎖骨中線上頭尾方向において >2 cm の肝臓のサイズの減少が得られた場合、肝臓の臓器効果 (hepatic response) ありと判定される³ (エビデンスレベル VI)。

神経に関しては、神経伝導検査において伝導速度の改善が得られた場合、神経の臓器効果 (nervous system response) ありと判定される³ (エビデンスレベル VI、どの程度の伝導速度の改善をもって有意とするかは定義されていない)。

上記以外の臓器 (例えば消化管など) に関する organ response 判定基準のコンセンサスは得られていない。

文献

1. Palladini G, Dispenzieri A, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers : impact on survival outcomes. J Clin Oncol 2012 ; 30 : 4541-4549.
2. Palladini G, Hegenbart U, et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. Blood 2014 ; 124 : 2325-2332.
3. Gertz MA, Comenzo R, 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, Tours, France, 18-22 April 2004. Am J Hematol 2005 ; 79 : 319-328.

(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)

CQ3-13

【治療関連】

AL アミロイドーシスの治療目標はどこにあるか？

ステートメント	推奨度
◎ AL アミロイドーシスの治療目標は臓器機能の改善と生存期間の延長にある。このためアミロイド蛋白の供給源である血清遊離軽鎖（FLC）を早急に低下させることが重要で、血液学的最良部分奏効（VGPR）、完全奏効（CR）を達成することが治療目標となる。また、NT-proBNP 650 pg/mL 以上を示す心アミロイドーシスの場合は NT-proBNP 30%以上かつ 300 pg/mL 以上の低下が目標となる。	B
	エビデンスレベル
	Ⅲ

●解説

AL アミロイドーシスの治療目標は治療関連毒性あるいは死亡を最小限にとどめ、可能な限り早期により深い持続性の血液学的奏効を得ることにある。一般には血液学的奏効に引き続き数カ月遅れて臓器（臨床）効果がみられる。血液学的奏効が深いほど臓器効果を達成する可能性が高く、完全奏効（CR）が得られた症例の 66～79%に少なくとも 1 臓器の臓器効果がみられ、予後が良好である^{1,2}。2012 年に改訂された治療効果判定基準では血液学的奏効基準に新たに最良部分奏効（VGPR：dFLC [involved FLC と uninvolved FLC の差] < 40 mg/L）が設定されたが、VGPR 達成例の 3 年全生存割合（OS）は 80～90%であり、少なくとも達成すべき治療目標とされている^{3,4}。一方、Kumar らは dFLC 90%以上の減少例では 5 年 OS 90%と良好であり治療目標としている⁵。

また、NT-proBNP 650 pg/mL 以上を示す心アミロイドーシスの場合は NT-proBNP 30%以上低下かつ 300 pg/mL の減少で予後が良好であることからこれを治療目標とする^{3,4}。ただし、腎障害例では NT-proBNP による評価は困難である。治療効果はサイクルごとに評価し、効果不十分であれば早期に治療方法を変更することが重要である。

文献

1. Cibeira MT, Santhorawala V, et al. Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation : long-term results in a series of 421 patients. *Blood* 2011 ; 118 : 4346-4352.
2. Skinner M, Santhorawala V, 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.
3. Comenzo RL, Reece D, et al. Consensus guideline for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain (AL) amyloidosis. *Leukemia* 2012 ; 26 : 2317-2325.
4. Palladini G, Dispenzieri A, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers : impact on survival outcome. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 4541-4549.
5. Kumar SK, Dispenzieri A, et al. Changes in serum-free light chain rather than intact monoclonal immunoglobulin levels predicts outcome following therapy in primary amyloidosis. *Am J Hematol* 2011 ; 86 : 251-255.

（島崎千尋 JCHO 京都鞍馬口医療センター血液内科）

CQ3-14

【治療関連】

自家造血幹細胞移植は標準治療か？

ステートメント	推奨度
◎自家造血幹細胞移植は AL アミロイドーシスの標準治療である。移植適応となる症例では診断早期の自家造血幹細胞移植を考慮すべきである。	B

●解説

メルファラン・デキサメタゾン (MD) 療法と自家造血幹細胞移植 (autologous stem-cell transplantation: ASCT) を比較したランダム化試験では, ASCT (OS 中央値 22 カ月) に比べ MD 療法 (OS 中央値 57 カ月) のほうが有意に予後良好であった¹。しかしながらこの試験では移植後早期死亡率が 24% と極めて高かった。国内および国外からの報告では移植後早期死亡率は約 10% であり, 非専門施設での移植の高い死亡率が成績に影響した可能性がある^{2,3}。また移植症例と非移植症例を比較したケース・コントロール研究では移植症例 (4 年 OS 71%) のほうが非移植症例 (4 年 OS 41%) よりも予後良好であった⁴。近年では移植後早期死亡率は約 5% まで低下しており, 今後移植後早期死亡率はさらに減少していくと考えられる^{2,5}。

ASCT を行う場合の大量メルファランは通常 200 mg/m²を投与する。リスクが高いと考えられる症例での投与量の減量基準については各施設から提唱されているものが複数あるが, 現時点でははっきりしていない^{6,7}。海外の報告ではメルファランを 200 mg/m²で投与した群は 140 mg/m²あるいは 100 mg/m²へ減量した群に比べて, 有意に CR 率が高く (42.8% vs 24.2%, $p < 0.001$), また OS も良好であった (8.4 年 vs 3.8 年, $p < 0.0001$)²。奏効率の高さから減量は極力行わないほうがよいと推測されるが, 投与量を比較した前向き臨床試験はない。

これらの報告を踏まえると, 重篤な心不全のない移植適応となる症例は診断早期に ASCT を行うことを検討すべきと考えられる。また移植を行う場合は死亡率の少ない専門施設で行うことが推奨される。大量メルファランの投与量についてはメルファラン 200 mg/m²が推奨されるが, 高リスク症例では各施設の判断基準で 140 mg/m²あるいは 100 mg/m²へ減量することを検討する^{2,8}。今後プロテアソーム阻害薬などの新規薬剤を用いた臨床試験の結果により, 自家造血幹細胞移植の位置づけは変わる可能性がある。

文献

- Jaccard A, Moreau P, et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 1083-1093.
- Cibeira MT, Sanchirawala V, et al. Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation: long-term results in a series of 421 patients. *Blood* 2011; 118: 4346-4352.
- Tsukada N, Ikeda M, et al. High-dose melphalan and autologous stem cell transplantation for systemic light-chain amyloidosis: a single institution retrospective analysis of 40 cases. *Int J Hematol* 2016; 103: 299-305.
- Dispenzieri A, Kyle RA, et al. Superior survival in primary systemic amyloidosis patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation: a case-control study. *Blood* 2004; 103: 3960-3963.
- D'Souza A, Dispenzieri A, et al. Improved outcomes after autologous hematopoietic cell transplantation for light chain amyloidosis: a center for International Blood and Marrow Transplant Research Study. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3741-3749.
- Perfetti V, Siena S, et al. Long-term results of a risk-adapted approach to melphalan conditioning in autologous periph-

- eral blood stem cell transplantation for primary (AL) amyloidosis. *Haematologica* 2006 ; 91 : 1635-1643.
7. Comenzo RL, Gertz MA. Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis. *Blood* 2002 ; 99 : 4276-4282.
 8. Wechalekar AD, Hawkins PN, et al. Perspectives in treatment of AL amyloidosis. *Br J Haematol* 2007 ; 140 : 365-377.

(鈴木憲史 日本赤十字社医療センター血液内科)

CQ3-15

【治療関連】

自家造血幹細胞移植はどのような患者が適応になるか？

ステートメント	推奨度
◎自家造血幹細胞移植の適応は各施設により異なるが、重篤な心不全がなければ移植適応となる可能性がある。そのため早期移植が必要になるこの疾患では、診断早期に移植適応について専門施設と連携することが望ましい。	B

●解説

前項 (CQ3-14) のとおりメルファラン・デキサメタゾン (MD) 療法と自家造血幹細胞移植 (ASCT) を比較したランダム化試験では、ASCT (OS 中央値 22 カ月) に比べ MD 療法 (OS 中央値 57 カ月) のほうが有意に予後良好であった¹。しかしながらこの試験では移植後早期死亡率が 24% と極めて高かった。国内および国外からの報告では移植後早期死亡率は約 10% であり、非専門施設での移植の高い死亡率が成績に影響した可能性がある^{2,3}。また、この臨床試験の適応基準は Performance status が 2 以下であったが、この適応基準が不十分であった可能性も指摘されている。

専門施設での近年の移植後早期死亡率は約 5% まで低下しているが^{2,4}、専門施設の一つであるポストン大学の移植適応基準は、80 歳以下、非代償性心不全がないこと、左室駆出率 40% 以上、胸水がないこと、収縮期血圧 90 mmHg 以上、酸素飽和度 95% 以上、Performance status 2 以下となっており、上記基準より厳しいものとなっている。他、専門施設の一つであるメイヨークリニックでの移植適応基準は、70 歳以下、Performance status 2 以下、クレアチンクリアランス 30 mL/分以上、New York Heart Association class II 以下とやはり厳しい基準となっている⁶。自家移植の適応の細部は各施設によって異なるが、重篤な心不全症例 (New York Heart Association class III, IV) や Performance status が 3, 4 となる症例は通常適応外となる。また、ASCT を行う場合の大量メルファランはリスクが高い症例では投与量の減量を行うが、移植適応基準と同様に減量基準は各施設により異なる^{6,7}。

自家造血幹細胞移植は診断早期に行うことが望ましいため、移植適応については早めに専門施設と連携し確認することが勧められる。

文献

- Jaccard A, Moreau P, et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 1083-1093.
- Cibeira MT, Sanchirawala V, et al. Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation : long-term results in a series of 421 patients. *Blood* 2011 ; 118 : 4346-4352.
- Tsukada N, Ikeda M, et al. High-dose melphalan and autologous stem cell transplantation for systemic light-chain amyloidosis : a single institution retrospective analysis of 40 cases. *Int J Hematol* 2016 ; 103 : 299-305.
- D'Souza A, Dispenzieri A, et al. Improved outcomes after autologous hematopoietic cell transplantation for light chain amyloidosis : a center for International Blood and Marrow Transplant Research Study. *J Clin Oncol* 2015 ; 33 : 3741-3749.
- Cordes S, Dispenzieri A, et al. Ten-year survival after autologous stem cell transplantation for immunoglobulin light chain amyloidosis. *Cancer* 2012 ; 118 : 6105-6109.
- Perfetti V, Siena S, et al. Long-term results of a risk-adapted approach to melphalan conditioning in autologous peripheral blood stem cell transplantation for primary (AL) amyloidosis. *Haematologica* 2006 ; 91 : 1635-1643.
- Comenzo RL, Gertz MA. Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis. *Blood* 2002 ; 99 : 4276-4282.

(鈴木憲史 日本赤十字社医療センター血液内科)

CQ3-16

【治療関連】

移植非適応患者ではどのような治療が推奨されるか？

ステートメント	推奨度
◎メルファラン・デキサメタゾン (MD) 療法は標準治療として推奨される。	B

●解説

メルファラン (MEL)・プレドニゾロン (PSL) 併用 (MP 療法) は奏効率が低く、効果発現に時間を要し推奨できない。SWOG で行われた S9628 試験では大量デキサメタゾン (DEX) による寛解導入後、DEX とインターフェロンによる維持療法が実施された¹。DEX は 40 mg/日を day1~4, 9~12, 17~20 で 35 日サイクルで 3 コース実施された。血液学的完全奏効 (CR) は 24%、臨床効果は 45% でみられ、50% 生存期間 31 カ月、2 年生存率、無イベント生存それぞれ 60%、52% と良好であった。しかし、グレード 3 以上の有害事象は 32% と高いのが欠点であった。

Palladini らにより考案された MEL・DEX 併用 (MD 療法) では MEL 0.22 mg/kg, day1~4 と DEX 40 mg/日, day1~4 を 28 日サイクルで 9 コース繰り返された²。血液学的奏効率は CR 33% を含む 67%、臨床効果は 48% と優れた結果であった (エビデンスレベル IVa)。重篤な有害事象は 11% にみられたが治療関連死亡はみられなかった。本療法の 5 年観察結果が 2007 年に報告され、PFS および OS 中央値は 3.8 年、5.1 年と報告されている (エビデンスレベル IVa)。血液学的奏効例では OS は未到達であり、本療法は移植非適応症例の標準治療とされている³。自家造血幹細胞移植 (ASCT) と MD 療法との第 III 相試験でも 3 年の観察期間で OS は ASCT 群 22 カ月、MD 群 56.9 カ月であった (エビデンスレベル II)⁴。一方、MD 療法を心機能低下例で DEX 20 mg に減量した報告では、血液学的 CR は DEX 40 mg 群で 31%、DEX 20 mg 群で 12% であり、DEX 減量による奏効率の低下がみられた (エビデンスレベル IVa)⁵。心臓、腎臓の奏効率はそれぞれ 37%、24% であり、eGFR 60 mL/min/1.73 m² 以下の例では 2 年以内の血液透析移行率が 40% と高かった。グレード 3 以上の有害事象は 18% にみられ、体液貯留が最も多かった。OS は、DEX 40 mg 群が 89 カ月、DEX 20 mg 群は 20 カ月であった。心機能低下例では新たな治療法の開発が必要である。

文献

1. Dhodapkar MV, 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.
2. Palladini G et al. Association of melphalan and high-dose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with AL (primary) amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation. *Blood* 2004; 103: 2936-2938.
3. Palladini G, et al. Treatment with oral melphalan plus dexamethasone produces long-term remission in AL amyloidosis. *Blood* 2007; 110: 787-788.
4. Jaccard A, et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 1083-1093.
5. Palladini G et al. Oral melphalan and dexamethasone grants extended survival with minimal toxicity in AL amyloidosis: long-term results of a risk-adapted approach. *Haematologica* 2014; 99: 743-750.

(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)

CQ3-17

【治療関連】

AL アミロイドーシスにおいて新規薬剤は有効か？

ステートメント	推奨度
◎ AL アミロイドーシスに対してサリドマイド，レナリドミド，ボルテゾミブなどの新規薬剤の有用性が検討されている。ボルテゾミブは単剤で70%前後の奏効率が得られ，デキサメタゾンやアルキル化剤との併用も検討されているが，第Ⅲ相試験の報告はない。その他，ポマリドミド，イキサゾミブ，ダラツムマブなどの検討も進行中である。	C1 エビデンス レベル IVa/IVb

●解説

AL アミロイドーシスはクローン性形質細胞異常症であり，多発性骨髄腫に有効性が認められている新規薬剤の有用性が検討されている。サリドマイド (THAL) はデキサメタゾン (DEX) との併用で48%の血液学的奏効 (HR) が報告され，シクロホスファミド (CPM) を加えたCTD (CPM/THAL/DEX) 療法では完全奏効 (CR) 21%を含む78%にHRがみられた¹。レナリドミド (LEN) は最大耐用量が15 mg/日とされ，DEX との併用により67%のHRが報告されている²。THAL やボルテゾミブ (BOR) 投与歴のある84例を対象とした検討では61%にHR (CR率20%) がみられ，2年全生存率 (OS) は84%であり，BOR や THAL 投与後の再発例には有用な選択肢と考えられる³。メルファラン (MEL) を含むLMD (LEN/MEL/DEX) 療法は骨髄抑制が強く，grade 3以上の有害事象が多い。LCD (LEN/CPM/DEX) 療法は，初発例でHR 46% (VGPR以上25%)，臓器効果46%であった⁴。BORは第Ⅰ/Ⅱ相試験で，1.3 mg/m²週2回投与のHRは67%，1年OSは84%であった⁵。BCD (BOR/CPM/DEX) 療法はCTD療法との症例対照研究で，HR，1年OSはほぼ同等であったがBCD療法がCR率(40%)，PFS中央値(28カ月)で優れていた⁶。初発例を対象とした230例の解析では，HR 62% (VGPR以上43%)，臓器効果は心17%，腎25%であった⁷。心病期Ⅲの症例ではHR 42% (VGPR以上23%)，OS中央値7カ月であったが，HRがみられた症例の予後は改善していた。BMD (BOR/MEL/DEX) 療法については初発例を対象としたMEL/DEX療法との症例対照研究が行われ，BMD群でCR率は有意に高い(42%)がOSの延長はみられなかった⁸。しかし，重篤な心不全例を除くと有意にOSの延長がみられ，高用量DEXを投与できない症例においてはBORの追加が有効であった。本邦でもBMD療法の第Ⅰ相試験が報告され，BOR 1.3 mg/m²，週2回投与の安全性が確認されている⁹。現在，BMD療法とMD療法との第Ⅲ相試験が進行中である。その他，ポマリドミド，イキサゾミブ，ダラツムマブなどが検討されている。

文献

1. Wechalekar AD, Goodman HJ, et al. Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Blood* 2007 ; 109 : 457-464.
2. Sanchorawala V, Wright DG, et al. Lenalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis : results of a phase 2 trial. *Blood* 2007 ; 109 : 492-496.
3. Mahmood S, Venner CP, et al. Lenalidomide and dexamethasone for systemic AL amyloidosis following prior treatment with thalidomide or bortezomib regimens. *Br J Haematol* 2014 ; 166 : 842-848.
4. Cibeira MT, Oriol A, et al. A phase II trial of lenalidomide, dexamethasone and cyclophosphamide for newly diagnosed patients with systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Br J Haematol* 2015 ; 170 : 804-813.
5. Reece DE, et al. Efficacy and safety of once-weekly and twice-weekly bortezomib in patients with relapsed systemic

- AL amyloidosis : results of a phase 1/2 study. *Blood* 2011 ; 118 : 865-873.
6. Venner CP, Gillmore JD, et al. A matched comparison of cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone (CVD) versus risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone (CTD) in AL amyloidosis. *Leukemia* 2014 ; 28 : 2304-2310.
 7. Palladini G, et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. *Blood* 2015 ; 126 : 612-615.
 8. Palladini G, Milani P, et al. Melphalan and dexamethasone with or without bortezomib in newly diagnosed AL amyloidosis : a matched case-control study on 174 patients. *Leukemia* 2014 ; 28 : 2311-2316.
 9. Shimazaki C, Fuchida S, et al. Phase 1 study of bortezomib in combination with melphalan and dexamethasone in Japanese patients with relapsed AL amyloidosis. *Int J Hematol* 2016 ; 103 : 79-85.

(島崎千尋 JCHO 京都鞍馬口医療センター血液内科)

CQ3-18

【治療関連】

Immunotherapy とはどのような治療法か？

ステートメント	推奨度
◎従来の治療はアミロイド蛋白の原因となる免疫グロブリン軽鎖の産生減少を目的に形質細胞を標的としているが、可溶性会合体や臓器沈着アミロイドには無効であった。Immunotherapy はアミロイド蛋白や血清アミロイド P 成分に対する抗体を用い、オプソニン効果により沈着アミロイドをクリアランスし、臓器機能改善を目的とした治療である。	B
	エビデンスレベル
	Ⅲ

●解説

アミロイドの臓器沈着は臓器機能不全をもたらす予後に大きく影響する。したがって、臓器沈着したアミロイドを減少させることは臓器保護、機能改善に寄与すると考えられる。

近年、immunotherapy としてアミロイド蛋白を直接の標的とした抗 AL アミロイド抗体や、非線維成分でアミロイド沈着物にも含まれる糖蛋白の血清アミロイド P 成分 (serum amyloid P component : SAP) を標的とした抗 SAP 抗体の開発が進んでいる。

抗アミロイド抗体は、本来ある正常構造の軽鎖、免疫グロブリンには結合せず、ミスフォールディングや凝集、線維化過程で現れる立体構造的なアミロイド特有の cryptic epitope に結合する。抗体の結合、オプソニン化は好中球やマクロファージを遊走、活性化し、Fc 領域-Fc 受容体を介した貪食や蛋白分解酵素によるアミロイド分解により、組織に沈着したアミロイドのクリアランスがなされる¹⁻³。ヒト化モノクローナル抗体である NEOD001 はこの抗体薬の一つであり、First-in-Human 第 I / II 相試験の中間報告がなされた⁴。この試験の対象は、臓器アミロイドーシスを合併し、少なくとも 1 レジメン以上の前治療のある、部分奏効以上の血液学的奏効が得られている症例であり、28 日ごとの経静脈的投与がなされた。主要評価項目である最大耐容量、推奨投与量は 24 mg/kg と決定された。心臓、腎臓への奏効率はそれぞれ 57%、60% であり、薬剤関連の重篤な有害事象は認めなかった。頻度の高い有害事象には倦怠感、上気道感染、咳嗽、消化不良が報告されている。同様に、アミロイドを標的としたキメラ抗体である 11-1F4 の試験も行われている⁵。

他方、抗 SAP 抗体も臨床試験が進められている。循環している SAP は (R)-1-[6-[(R)-2-carboxy-pyrrolidin-1-yl]-6-oxo-hexanoyl] pyrrolidine-2-carboxylic acid (CPHPC) の投与によって肝臓で分解、除去されるが、アミロイド沈着物中の SAP は除去されない。抗 SAP 抗体はこの残存 SAP に結合することによって補体活性、マクロファージの誘引を促す。マクロファージ浸潤および多核巨細胞形成は沈着物の分解を促進し、アミロイドのクリアランスに作用する。第 I 相試験では、CPHPC 投与による血清 SAP 濃度の低下を確認後に、完全ヒト化モノクローナル IgG1 抗 SAP 抗体投与がなされた。高用量ではインフュージョンリアクションを生じたが、重篤な有害事象は認めず、SAP シンチグラフィ、MRI により肝臓、腎臓のアミロイド蓄積の減少が確認されている⁶。

文献

1. Wall JS, Kennel SJ, et al. AL amyloid imaging and therapy with a monoclonal antibody to a cryptic epitope on amyloid fibrils. PLoS One 2012 ; 7 : e52686.

2. Hrnčić R, Wall J, et al. Antibody-mediated resolution of light chain-associated amyloid deposits. *Am J Pathol* 2000 ; 157 : 1239-1246.
3. Renz M, Torres R, et al. 2A4 binds soluble and insoluble light chain aggregates from AL amyloidosis patients and promotes clearance of amyloid deposits by phagocytosis. *Amyloid* 2016 Aug 5 : 1-10.[Epub ahead of print]
4. Gertz MA, Landau H, et al. First-in-Human phase I / II study of NEOD001 in patients with light chain amyloidosis and persistent organ dysfunction. *J Clin Oncol* 2016 ; 34 : 1097-1103.
5. Langer AL, Miao S, et al. Results of phase I study of chimeric fibril-reactive monoclonal antibody 11-1F4 in patients with AL amyloidosis (abstract). *Blood* 2015 ; 126 : 188.
6. Richards DB, Cookson LM, et al. Therapeutic clearance of amyloid by antibodies to serum amyloid P component. *N Engl J Med* 2015 ; 373 : 1106-1114.

(戸谷治仁, 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)

CQ3-19

【治療関連】

AL アミロイドーシスにおいて臓器移植は有効か？

ステートメント	推奨度
◎心移植後に幹細胞移植が施行できた例では有効性が報告されているが、移植に至るまでの早期死亡や移植後の合併症が問題である。腎移植は化学療法例を上回る効果が証明されていない。	該当なし

●解説

本邦では臓器移植は症例が少なく報告がないため海外のALアミロイドーシスに心、腎移植が施行された例を紹介する。

31例の心移植例を対象とした解析では¹、移植に至る前に早期死亡する例が11例に上る。死亡原因は多臓器不全、心停止、心不全の進行、敗血症などである。移植後に幹細胞移植を施行しえた例は14例で、うち2例にアミロイドーシスの再燃、1例に敗血症が認められ死亡した。11例は生存しており、その生存率はアミロイドーシス以外の心移植例と同等であった。心アミロイドーシスにおいては早期にドナーが見つかり移植が成功し、かつ幹細胞移植が施行可能な場合は、一般的な心移植と同等の予後が期待されると言える（エビデンスレベルⅣa）。しかし、本邦では心移植そのものが困難であることから、ALアミロイドーシスにおける心移植の一般化は困難といえる。Mayo clinicからの23例の報告では、心移植前の死亡は認められなかった²（エビデンスレベルⅣa）。5年生存率は43%であるが、アミロイドーシス以外の心疾患を対象とした心移植例の5年生存率が85%であり、ALアミロイドーシスでは合併症が多い。12例は移植後にアミロイドーシスが進行し死亡した。アミロイドーシス以外の死亡原因は幹細胞移植関連合併症、移植後リンパ系腫瘍、移植片拒絶、血管系疾患などであった。移植成功例ではその後の加療により血液学的寛解が7例に得られ、その平均余命は10.8年であった。心アミロイドーシスの予後が著しく不良であることを考えると、本報告の長期生存例は3割にとどまるものの、心移植の有効性を示している。これはMayo clinicでの移植実施までの死亡数が少ないことが背景にあると考えられる。

腎アミロイドーシスによる末期腎不全症例490例の解析では³、56例が腎移植を受け、5年生存率は45%、10年生存率は26%であった。9例にアミロイドーシスの再燃を認め、6例はgraft failureとなった。腎移植後の平均生存期間は4.5年であり、アミロイドーシス以外の疾患で心移植を受けた例の平均生存期間の10.7年と比較すると著しく短かった（エビデンスレベルⅣa）。一方、移植を受けずに化学療法で加療された腎ALアミロイドーシスの平均生存期間は47～54か月であることを考慮すると⁴（エビデンスレベルⅣa）、腎移植症例の予後が化学療法群を上回るとは結論できない。

文献

1. Gilstrap LG, et al. End stage cardiac amyloidosis : Predictors of survival to cardiac transplantation and long term outcomes. J Heart Lung Transplant 2014 ; 33 : 149-156.
2. Grogan M, et al. Long term outcomes of cardiac transplant for immunoglobulin light chain amyloidosis : The Mayo Clinic experience. World J Transplant 2016 ; 24 : 380-388.
3. Tang W, et al. End-stage renal failure due to amyloidosis : outcomes in 490 ANZDATA registry cases. Nephrol Dial Transplant 2013 ; 28 : 455-461.
4. Palladini G, et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. Blood 2014 ; 124 : 2325-2332.

(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)

CQ3-20

【その他】

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？

ステートメント	推奨度
<p>◎アミロイド蛋白の沈着は心臓、腎臓、消化管、末梢神経など多臓器にわたり、臨床症状が多彩である。症候からALアミロイドーシスを想起し、生検に適切な部位を選択し、生検にて診断を確定する。腹壁脂肪吸引生検は安全かつ診断率が高い。M蛋白の検出には、血清・尿の免疫電気泳動や免疫固定法に加え、感度の高い遊離軽鎖の測定が有用である。</p>	該当なし

●解説

体重減少や浮腫など症状は非特異的で多彩であるため、本症が想起されにくいことが多いが、下記のような症状や検査値異常があれば、本症を疑うことが重要である¹⁻⁵。巨舌は約20%にみられ、舌辺縁に歯圧痕を伴う。顎下腺の腫大をみることもある。腎では主に糸球体にアミロイドが沈着し、高度なアルブミン尿をきたす。ネフローゼ症候群に進展し、著明な浮腫と低アルブミン血症を呈する。心臓では心室中隔や心室壁の肥厚による拡張不全（拘束性障害）をきたしやすく、浮腫や肝腫大など右心系優位のうっ血性心不全を呈する。心電図で肢誘導の低電位、徐脈、不整脈、房室ブロックなどの伝導障害がみられる。V₁～V₃誘導でQSパターンを呈する場合もある。心エコーでの心筋の granular sparkling pattern および輝度上昇がみられるが、特徴的な所見ではない。心室中隔や心室壁の肥厚があるが心電図の肢誘導で低電位のときには心アミロイドーシスを想起する。ガドリニウムによる遅延造影MRIは心アミロイドーシスに特徴的で診断的有用性が高い。Brain natriuretic peptide (BNP)、NT-proBNPが増加する。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、血清アルカリホスファターゼ値の単独の上昇が特徴的である。末梢神経が障害されれば、手袋靴下型の感覚障害や筋力低下などを認める。自律神経障害として、起立性低血圧、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。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る。眼窩周囲の紫斑は特徴的である。両肩関節の周囲にアミロイドが塊状に沈着すると関節痛と可動域の制限がみられ、両肩関節が盛り上がりが見える (shoulder pad sign)。そのほか、皮膚の強皮症様肥厚や結節、有痛性関節症、筋の仮性肥大、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や甲状腺の機能低下、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、免疫固定法や遊離軽鎖測定法を行う^{1,2,4,6}。遊離軽鎖測定法は検出感度が高い⁶。これらの検査を併せるとM蛋白の検出感度がより高くなるが、約2%はM蛋白が証明されない⁷。腹壁脂肪組織、胃十二指腸、直腸、骨髄、腎臓、心筋、皮膚、口唇小唾液腺などから生検に適切な疑わしい部位を選択し、生検を行う。腹壁脂肪吸引生検は安全かつ診断率が高い⁸。

文献

1. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis : clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995 ; 32 : 45-59.
2. Matsuda M, Katoh N, et al. Clinical manifestations at diagnosis in Japanese patients with systemic AL amyloidosis : a

- retrospective study of 202 cases with a special attention to uncommon symptoms. Intern Med 2014 ; 53 : 403-412.
3. 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.
 4. NCCN clinical practice guideline in Oncology. Systemic Light Chain Amyloidosis ver1, 2016.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/amyloidosis.pdf
 5. Palladini G, Merlini G. What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis ? Blood 2016 ; 128 : 159-168.
 6. Abraham RS, Katzmann JA, et al. Quantitative analysis of serum free light chains. A new marker for the diagnostic evaluation of primary systemic amyloidosis. Am J Clin Pathol 2003 ; 119 : 274-278.
 7. Katzmann JA, Kyle RA, et al. Screening panels for detection of monoclonal gammopathies. Clin Chem 2009 ; 55 : 1517-1522.
 8. Shidham VB, Hunt B, et al. Performing and processing FNA of anterior fat pad for amyloid. J Vis Exp 2010 ; 44 pii : 1747.

(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)

CQ3-21

【その他】

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？

ステートメント	推奨度
◎全身の臓器機能の評価は大事であるが、臓器障害が進むと臓器障害により治療が制限されるため、各種臓器機能の評価のために治療が不適切に遅れないようにする。臓器障害に対する適切な対症療法、病態に基づく支持療法をしっかりと行い、診断が確定すれば速やかにアミロイド前駆蛋白の産生を抑制するための治療を開始し、血液学効果を目指す。	該当なし

●解説

AL アミロイドーシスではアミロイド蛋白が全身の臓器に沈着するため、全身の臓器評価が大事である。臓器障害は進行性であり、特に心病変の重症度が予後を規定することが多い。死因の51%は心不全、腎不全と感染症が15%ずつと報告されている¹。全身の臓器機能の評価は大事であるが、臓器障害が進むと臓器障害により治療が制限されることが多いため、各種臓器機能の評価のために治療が不適切に遅れないようにする。

治療において特に注意すべき点をあげる。AL アミロイドーシスではAA など他のタイプのアミロイドーシスと比べ心臓機能障害が高度になることが多い。体重の変化に留意し、浮腫、胸水貯留や心拡大などうっ血性心不全の増悪に注意する。心不全による心拍出量の低下に加え、ネフローゼ症候群に伴う体液貯留、また自律神経障害や副腎不全の合併により、遷延性の低血圧、立ちくらみや失神が起りやすい。特に、幹細胞採取時の輸液負荷のときに心不全の増悪や不整脈、心停止などが起りやすい。循環動態を把握し細やかな治療介入を行う。また、ステロイド投与による水分貯留による心不全の増悪がステロイド投与開始後初期にみられる。致命的な心室細動や心室頻拍に対する対策として、適応があれば埋め込み型除細動器を検討する。しかし、うまく作動しない場合が懸念されるので専門医とよく相談する。心不全症状を呈すると予後が極めて悪いため、心不全に対する対症療法とともにAL アミロイドーシスに対する治療を可及的速やかに開始する。

造血幹細胞移植に加え、近年ではボルテゾミブなどの新規薬を用いた治療が進歩している。ボルテゾミブは自律神経障害や心不全の悪化をきたすことがあるため、十分な循環器内科的な管理のもとにボルテゾミブを開始し、徐脈、心停止、起立性低血圧の悪化によるショックに対し早期に対応できる体制をとっておく。もともと徐脈や低血圧のある場合は特に注意を要する。ボルテゾミブによる麻痺性イレウスも投与後比較的早期に出現する。ステロイド投与中止後、副腎抑制からの回復の遅延や医原性副腎不全を発症する場合は、低血圧の重症化に注意する。必要に応じ、ヒドロコルチゾンの補充などを行う。甲状腺機能低下症の合併もみられる。甲状腺ホルモンの経口補充を行う場合は、消化管アミロイドーシスによる吸収障害のために補充療法の効果が十分でないことがあることに留意し、投与量を適切に調節する。甲状腺ホルモンの補充開始前には、副腎機能を評価し副腎不全があれば、まず副腎不全に対する治療を開始後甲状腺ホルモンの補充を行う。

AL アミロイドーシスでは全身の各種臓器の障害や出血凝固異常、易感染性などをきたしているため、治療に伴う副作用も出やすい。治療前に重要臓器の機能が化学療法や新規治療薬による治療に耐え

うかの判断が重要になる。臓器効果が現れるまでは、治療に伴う臓器への負荷の増加により症状が悪化する可能性がある。支持療法をしっかりと行い、加療を続け臓器効果を得るようにする。

文献

1. Kyle RA, Gertz MA, et al. A trial of three regimens for primary amyloidosis : colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone, and colchicine. N Engl J Med 1997 ; 336 : 1202-1207.

(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)

CQ3-22

【病理】

コンゴレッド染色液の作り置きは可能か？

ステートメント	推奨度
◎コンゴレッド染色液の作り置きは可能であるが、染色に陽性対照を使用し染色性の評価が必要である。	該当なし

●解説

Puchtler らのアルカリコンゴレッド染色法の変法が用いられることが多い。従来、食塩で過飽和した80%エタノールを0.1%NaOHでpH 9~11に調整したものを媒染液として使用し、染色液は使用の前日にコンゴレッドと食塩を加え1晩攪拌後、使用時に濾過し、0.1%NaOHでpH 10~11に調整して使用されてきた。しかし、この方法は染色液作成に1晩かかるため、便宜的に作成した染色液が作り置きされることもある。この場合、使用前の濾過と、陽性対照の使用による染色性の評価が必要である。

文献

1. Puchtler H, Sweat F, et al. On the binding of Congo red by amyloid. J Histochem Cytochem 1962 ; 10 : 355-364.

(山下太郎 熊本大学医学部附属病院神経内科)

CQ3-23

【病理】

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？

ステートメント	推奨度
◎過マンガン酸カリウム法は、誤解や誤認が多く、アミロイドーシスの病型診断として行うべきでない。	該当なし

●解説

過マンガン酸カリウム法は、AA アミロイドと AA 以外のアミロイド (non-AA) を組織学的に簡単に鑑別する方法として、Wright ら¹⁾により確立された方法である。AA アミロイドは過マンガン酸カリウム処理感受性であり、処理後にコンゴレッドの染色性と偏光顕微鏡下の緑色複屈折が消失する。他のアミロイドは、過マンガン酸カリウム処理に抵抗性で、コンゴレッドの染色性が低下しないか、低下しても、偏光顕微鏡下の緑色複屈折は消失しないとされる。

しかし、コンゴレッドの染色性は、過マンガン酸カリウム処理により AA 以外のアミロイドでも低下することがあり、偏光顕微鏡下の緑色複屈折を確認しなければ、処理後のコンゴレッドの染色性低下から感受性と誤認される可能性がある。

また、処理過程における酸化処理は3分間と厳密に設定されているが、これが短いと AA でも抵抗性と誤認され、長いと AA 以外でも感受性と誤認される可能性がある。

さらに、今日、免疫組織化学検査法が進歩しており、AA/non-AA との分類でなく、AA も、その他の ATTR, AL, Aβ2M も、抗体を用いて病理診断されるべきである。

文献

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

(山下太郎 熊本大学医学部附属病院神経内科)

CQ3-24

【病理】

市販の抗体はアミロイドーシス (AL, AA, ATTR, A β 2M など) の免疫組織化学的病型診断に有効か？

ステートメント	推奨度
<p>◎比較的頻度の高い AA, ATTR, Aβ2M アミロイドーシスでは、免疫組織化学的病型診断において、市販の抗体で明瞭な染色性が得られる。AL アミロイドーシスにおいても、偽陰性が少なからず存在するが、市販の抗体で判定可能なことも多い。しかし、いずれのアミロイドーシスも偽陽性反応が少なくなく、染色結果は慎重に判断されるべきである。</p>	該当なし

●解説

アミロイド沈着が確認されれば、臨床診断をもとに、推定されるアミロイド前駆蛋白質に対する抗体を用いて免疫染色を行う。市販の抗体でも比較的明瞭な染色性が得られるが、偽陽性、偽陰性反応に注意が必要である。それぞれの抗体に対して、濃度や賦活法など条件設定をあらかじめ行う必要がある。感度を上げる方法として、蟻酸処理があり、アミロイドの免疫組織化学的病型診断においてしばしば用いられ、簡便で有用な抗原賦活法である。

沈着したアミロイド線維は、前駆蛋白質とは立体構造が異なっているため、抗原性が変化している可能性があり、前駆蛋白質を抗原とした抗体に偽陰性となることがある。市販の抗体に陰性の場合には、プロテオミクス解析を検討する。

全身性アミロイドーシスにおいて、アミロイドの前駆蛋白質は血清中に存在するため、免疫組織化学検査では偽陽性反応に注意が必要である。

文献

1. Hoshii Y, Kiyama M, et al. Immunohistochemical study of immunoglobulin light chain amyloidosis with antibodies to the immunoglobulin light chain variable region. *Pathol Int* 2006 ; 56 : 324-330.

(山下太郎 熊本大学医学部附属病院神経内科)

CQ3-25

【病理】

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？

ステートメント

◎熊本大学医学部附属病院アミロイドーシス診療センター（神経内科）や、信州大学第三内科（脳神経内科、リウマチ・膠原病内科）などが、アミロイドーシスの病型診断を行っている。

●解説

アミロイドーシスの病型診断法には、免疫組織化学的検査、プロテオミクス解析、遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシスにおける血清診断と遺伝子診断などがある。これらの解析法を用いて、熊本大学医学部附属病院アミロイドーシス診療センター（神経内科）や、信州大学第三内科（脳神経内科、リウマチ・膠原病内科）などが、アミロイドーシスの病型診断サービスを行っている。

病理学的病型診断において、比較的頻度の高いAA、ATTR、A β 2M、AL（偽陰性も多く注意が必要）に対しては、大学病院規模の病理部で市販の抗体を用いた免疫組織化学的検査にて多くの場合判定可能である。市販の抗体に陰性の場合など上記施設に依頼する方法がある。

文献

（山下太郎 熊本大学医学部附属病院神経内科）

CQ3-26

【病理】

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？

ステートメント

◎質量分析 (LC-MS/MS) を用いた解析法は、本疾患群の病型診断に有効である。組織に沈着したアミロイドから直接ペプチドを抽出し測定するため、アミロイドの原因蛋白質を同定することが可能である。従来法の免疫組織化学染色では、判定が困難であった場合でも、診断できるケースがある。

●解説

アミロイドを形成する蛋白質は、これまでに 36 種報告されており、その蛋白質の種類によって各病型に分類される。原因となる蛋白質の種類によって治療法が大きく異なるため、本疾患群の診断において、正確に病理組織でアミロイドの原因となる蛋白質を同定することが求められる。従来法である免疫組織化学染色では、代表的なアミロイド原因蛋白質に対する各種抗体を用いて、抗原抗体反応によりアミロイド原因蛋白質の同定を行う。本法により、大部分の症例で診断できるが、一部の症例では、①抗体とアミロイド化した蛋白質の反応性の不良による偽陰性、②疾患の予測が外れた場合や、③未同定のアミロイドーシス、などが原因となり診断に至らない。

レーザーマイクロダイセクション (laser microdissection : LMD) と liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) を組み合わせた手法では、組織に沈着したアミロイドから、アミロイドを構成する蛋白質を同定することが可能である。ホルマリン固定組織切片をフィルムがコーティングされた専用のスライドグラスにのせ、コンゴレッド染色し、陽性部位を LMD で採取する。その後、蛋白質を可溶化後トリプシンによりペプチド化し、LC-MS/MS で測定および結果のデータベースサーチを行うと蛋白質を同定できる。本法を用いた解析により、各種アミロイドーシスの各臓器 (心臓、肺、腎臓、神経、消化管、角膜など) からの診断が可能であることが報告されている。本解析法では、抗体とアミロイドの反応性の問題から従来法では診断が困難であった症例の診断も可能である。さらに、本解析法により、新たなアミロイド原因蛋白質 (AApoC-III) も同定されている。また、最近では、遺伝性アミロイドーシスにおいて、同定が困難であった組織に沈着したアミノ酸が変異したアミロイド原因蛋白質の同定も可能となりつつある。以上のことから、LC-MS/MS を用いた解析法は、アミロイドーシスの診断に必要不可欠である。

文献

1. Sipe JD, Benson MD, et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis : chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid* 2016 ; 23 : 209-213.
2. Rodriguez FJ, Gamez JD, et al. Immunoglobulin derived depositions in the nervous system : novel mass spectrometry application for protein characterization in formalin-fixed tissues. *Lab Invest.* 2008 ; 88 : 1024-1037.
3. Vrana JA, Gamez JD, et al. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood* 2009 ; 114 : 4957-4959.
4. Tasaki M, Ueda M, et al. Effect of age and sex differences on wild-type transthyretin amyloid formation in familial amyloidotic polyneuropathy : a proteomic approach. *Int J Cardiol* 2013 ; 170 : 69-74.
5. Tasaki M, Ueda M, et al. Clinico-histopathological and biochemical analyses of corneal amyloidosis in gelatinous drop-like corneal dystrophy. *Amyloid* 2015 ; 22 : 67-69.

6. Dasari S, Theis JD, et al. Clinical proteome informatics workbench detects pathogenic mutations in hereditary amyloidosis. *J Proteome Res* 2014 ; 13 : 2352-2358.
7. Valleix S, Verona G, et al. D25V apolipoprotein C-III variant causes dominant hereditary systemic amyloidosis and confers cardiovascular protective lipoprotein profile. *Nat Commun* 2016 ; 7 : 10353.

(田崎雅義 熊本大学大学院生命科学研究部)

4

AA アミロイドーシス

奥田恭章 Yasuaki OKUDA

◎ AA アミロイドーシスは、関節リウマチ (RA)、血清反応陰性脊椎関節炎、血管炎症候群、炎症性腸疾患、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。過去には結核に多く合併したが、現在では約 90% が RA に続発し、生検診断で RA の約 5% に認められる。主な症状は難治性下痢などの消化器症状、蛋白尿や腎不全などの腎障害である。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) が腎、消化管などに沈着する。SAA は炎症性サイトカインによって、主に肝臓から産生される。発症は、SAA 値の高値持続が最も重要だが、SAA の遺伝子多型や加齢も関与する。治療は基礎疾患の炎症を極力抑制し、SAA をできる限り低下させることが重要である。リウマチ性疾患では、従来の治療法で治療抵抗例が少なからず存在したが、IL-6 や TNF を阻害する生物学的製剤により進行抑制、改善が可能である。しかし、多臓器障害合併進行例では、易感染性から予後不良の例もみられ、早期の診断、治療が重要である。

● AA アミロイドーシスの疾患概念

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 (続発) し、最も新しい分類では反応性 AA アミロイドーシスと呼ばれる¹。急性期蛋白の SAA を前駆蛋白として、異化障害のため生じた AA が重合し難溶性の β シート構造の線維を形成し、腎、消化管、脾臓、甲状腺、心臓等に沈着し、腎、消化管を中心に多臓器障害をきたす疾患である。図 1 に SAA の産生機序と発症の概要を示す。

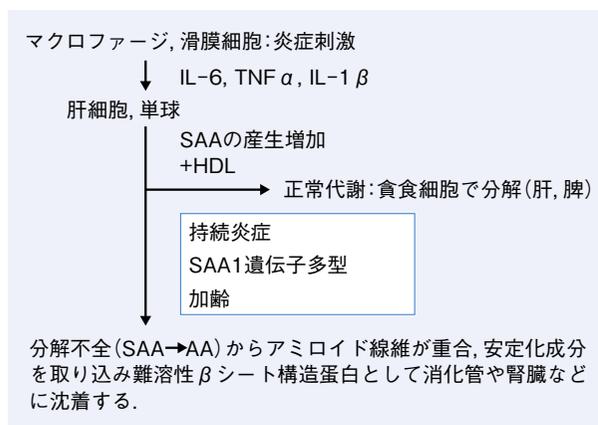


図 1 SAA の産生と AA アミロイドーシスの発症概要

SAA は炎症刺激によりサイトカインを介して主に肝細胞より産生され、持続性の SAA 産生、遺伝子多型、加齢などの条件により約 2/3 の大きさの AA 蛋白となり線維化・凝集し、沈着する。

● 病 因

SAA は急性炎症時に血中濃度が上昇する急性期蛋白で、AA 蛋白は SAA の N 末端側約 2/3 に相当する。SAA は 104 個のアミノ酸からなる鋭敏な急性期蛋白で CRP と同じ gene family に属し、急性炎症時に血中に急上昇する²。SAA には遺伝子多型があり、産生蛋白としては SAA1, SAA2, SAA4 に大別される (SAA3 は pseudogene)。SAA1, SAA2 は急性炎症時に上昇し急性期 SAA と呼ばれており、一方、SAA4 は HDL の構造蛋白で急性期にも極軽度の増加を示すのみである。そして、AA 蛋白の前駆蛋白となる SAA は、SAA1 と SAA2 であり、さらに人のアミロイド沈着においては SAA1 に由来するものが優位 (90%以上) である。RA をはじめとするリウマチ性疾患では SAA が高濃度で長期間血中に存在することが多く、このことがアミロイドーシス発症の大きな要因となっている³。一方、SAA の異化障害や AA 沈着の足場となるグリコサミノグリカン (GAG) の関与、AA の周囲に沈着し安定化に関与する物質 (血清アミロイド P (SAP), アポリポ蛋白 A II, アポリポ蛋白 E など) を取り込み、AA は重合・線維化し、難溶性 β シート構造蛋白として沈着する (図 1)。

SAA1 は遺伝子多型からさらに 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5 の 5 つのアリルに、SAA2 は 2.1, 2.2 の 2 つのアリルに細分化される。このうち、SAA2 は遺伝子多型による疾患感受性に差異は認めない。一方、SAA1 遺伝子は 4 つの exon から構成されるが、主な蛋白部分での一塩基多型 (SNP) は exon 3 に存在し、この SNP の相違により遺伝的疾患感受性が生じる。すなわち、SAA1.1 は AA アミロイドーシス発症に防御的に働き、SAA1.3 は促進的に働く傾向があることが日本人において明らかとなっている⁴。しかし、イギリスや米国など欧米では本邦とは逆に SAA1.1 が AA アミロイドーシスの危険因子と報告されており、人種により exon 3 多型による危険因子が異なる⁵。一方、あらたに SAA1 のプロモーター領域の SNP、-13T (gene bank では -11 と掲載) がアミロイドーシス発症の危険因子であることが森口らにより報告された⁶。このアリルは、日本人、米国白人の AA アミロイドーシスにおいて共通する危険因子であり、日本人においては SAA1.3 と強い連鎖不均衡にあることが明らかとなっている⁷。また、以前より動物実験で加齢が AA アミロイドーシス発症の危険因子である可能性が報告されていたが、詳細な疫学研究において加齢が、持続炎症 (SAA 高値の持続)³、SAA1 遺伝子多型⁴ と並び、発症の risk factor であること明らかとなった⁸ (図 2)。

● 基礎疾患と疫学

本症は基礎疾患の臨床像の変遷により、また地域により発症頻度が異なる。1950 年代では結核などの感染症が多かったが、治療法確立に伴い減少した⁹。近年はリウマチ性疾患の比率が相対的に増加している^{10,11}。RA、血清反応陰性脊椎関節炎、若年性特発性関節炎、成人発症 Still 病などが相当する。他に、骨髄炎や非結核性抗酸菌症などの難治性慢性感染症、クローン病などの炎症性腸疾患¹²、家族性地中海熱などの自己炎症性疾患、悪性リンパ腫や腎細胞癌などの悪性腫瘍やキャスルマン病など稀少疾患に合併することがある¹³。最近では RA に合併する例が 90%以上を占め、RA の生検で 10%前後に認められたが¹⁴、治療の進歩により 5%前後に減少傾向を示している¹⁵。表 1 に AA アミロイドーシスの基礎疾患と疫学の特徴をまとめた。

● 臨床症状

1. 消化管

初発症状となることが多く、慢性炎症性疾患の経過中に原因不明の難治性下痢や腹部膨満、食欲低下が見られたときは常にアミロイドーシスを疑う必要がある。病態は消化管へのアミロイド蛋白の沈着により、消化管機能低下 (蠕動運動低下) および吸収不良、蛋白漏出をきたし、

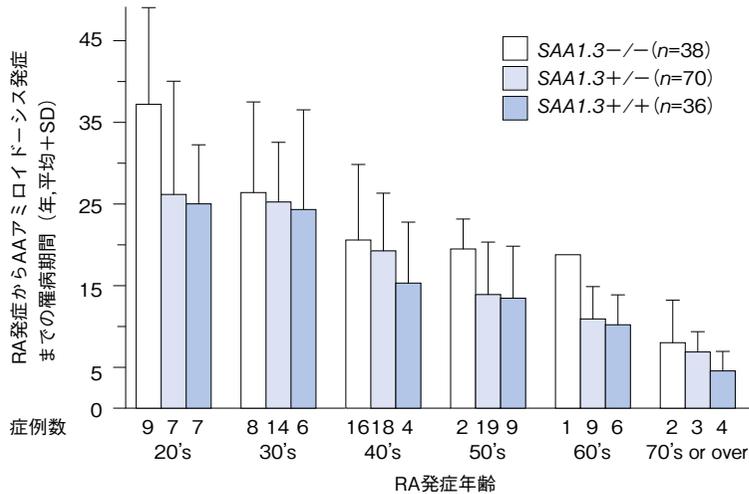


図2 RA発症年齢別のRA発症からAAアミロイドーシス発症までの罹病期間

AAアミロイドーシス発症の遺伝的危険因子であるSAA1.3をもたない群，ヘテロ群，ホモ群に層別化し，それぞれの加齢の影響を検討した（ $n=144$ ）。それぞれの群で，RA発症年齢の上昇とともにAAアミロイドーシス発症までの罹病期間は短縮を認めた。

(Okuda Y et al. Ageing: a risk factor for amyloid A amyloidosis in rheumatoid arthritis. *Amyloid* 2011; 18: 108-111 より一部改変)

表1 AAアミロイドーシスの基礎疾患と疫学的特徴

1. リウマチ性疾患
 - ・関節リウマチ：日本では約90%を占める報告が多い
 - ・血清反応陰性脊椎関節炎：欧州ではRAより高頻度の報告が多い
 - ・特発性若年性関節炎：同上
 - ・成人発症スチル病，血管炎症候群：難治例に合併
2. 慢性感染症
 - ・骨髄炎，褥瘡感染，腎膿瘍，結核，非結核性抗酸菌症など（難治例）
3. 炎症性腸疾患
 - ・クローン病，潰瘍性大腸炎：長期例，広範囲例，悪性腫瘍既往で発症
4. 自己炎症性疾患
 - ・家族性地中海熱（FMF）など：トルコ等中東で重症病型が多く，重要。日本は軽症例が多く，発症は少ない
5. 稀少疾患，悪性腫瘍など
 - ・キャスルマン病，悪性リンパ腫，腎細胞癌などに合併

嘔気，嘔吐，下痢，低蛋白血症をきたす。さらに，全身状態悪化時は麻痺性イレウスや虚血性腸炎を生じる。感染症併発時，手術後，原疾患活動性高度時などに重篤な消化管症状が出現することが多い¹⁶。

2. 腎臓

腎臓はAAアミロイドーシスにおいて消化器とともに最も症状が発現しやすい臓器であり，慢性炎症性疾患の経過中に蛋白尿や腎機能低下が認められたときには常にAAアミロイドーシスの可能性を考える必要がある。蛋白尿はネフローゼをきたすものから軽微なものまでさまざまであるが，組織にて糸球体のメサンギウムや基底膜に沈着した場合はより大量の蛋白尿を生じやすく，一方，間質の血管壁有意に沈着する例は蛋白尿が軽微であっても沈着量に比例して

腎機能低下が進行する例が多いとされている^{17,18}。さらに、Veriniら¹⁹は、retrospectiveにAAアミロイドーシス68例の組織分類と解析を行い、尿蛋白と相関するのは糸球体メサンギウムと係蹄へのアミロイド沈着、アミロイド沈着への炎症反応、また、腎機能の悪化と相関するのは腎臓トータルでみたアミロイドの沈着量と尿細管の萎縮であると報告している。一方、最近の報告として、Uenoら²⁰は、RAに合併した腎AAアミロイドーシスの治療のresponder（4例）とnon-responder（5例）を2群に分け、同様の詳細な腎の組織学的検討を行った。しかし、上記治療前組織パラメーター各項目においては2群において有意差は認めなかった。彼らは、治療反応性は組織パターンよりも、抗炎症治療（効果）とARBを中心とした高血圧治療のコントロールが重要であるとしている。特に蛋白尿が寛解したresponderの1例においては、再度腎生検を行い、糸球体へのアミロイド沈着量に変化を認めないにもかかわらず、電顕による検討で、podocyteのfoot processの改善を尿蛋白寛解後の生検組織に認め、この現象はfiltration barrierの改善による可能性が高いと考察している。

3. 循環器

ALアミロイドーシスでは拘束性心筋症をきたしやすく、死因として最も重要であるのに対して、AAアミロイドーシスは心臓への沈着は少量かつ血管周囲に限られることが多く、重篤な心病変を来すことは少ない。しかし高度の進行症例では、伝導障害や心不全をきたすことがある。

4. その他

甲状腺への沈着により甲状腺機能低下症を生じ、副腎への沈着により副腎機能低下をきたすことがあり注意深い観察が必要である。肝臓や脾臓には高率に沈着するがなんらかの臨床症状をきたすのはまれである。

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^{21,22}。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¹⁵。死因は主に感染症や腎不全、心不全である。血液透析あるいは腎移植での延命効果は他疾患と比較して低い^{23,24}。

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組織で行う。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。組織学的にコンゴレッド染色陽性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。

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、蛋白尿など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¹⁴。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、粗糙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きたすことがある。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 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）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。

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¹⁴。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²⁵、胃十二指腸生検がより推奨される。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、可能なら複数箇所の採取が望ましい。胃十二指腸では、十二指腸第2部、同球部、胃前庭部の順に陽性率が高い¹⁴。腎においては糸球体、間質の血管壁に沈着がみられる。組織学的にコンゴレッド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。過マンガン酸カリウム処理後のコンゴレッド染色で、AAアミロイドが陰性化することが病型診断に使われてきたが、ALタイプでも消失することがあり、推奨されない。

治療

【推奨】

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最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（グレードB）。
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. 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、感染予防に十分配慮しながら、抗IL-6または抗TNF療法や中等量ステロイドにてSAAをできる限り正常化させ、腸管の炎症を改善させる。なお、虚血性腸炎からの下血や消化管穿孔時は、輸血、救命的な外科手術が必要となる（グレードC1）。

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，慢性難治性感染症，家族性地中海熱など自己炎症性疾患，炎症性腸疾患，悪性腫瘍，Castleman 病など稀少疾患など）において SAA 値の低下が，AA 蛋白沈着量およ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 a）^{3,26}。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）^{27,28}。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，近年リウマチ性疾患の臨床の場で広く用いられている TNF 阻害，IL-6 阻害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 IV a）²⁹⁻³¹。特に抗 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 TNF 阻害よりさらに強力で，AA アミロイドーシス治療の主流になると思われる。JIA や RA での臨床的，組織学的著効例が報告され^{32,33}，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 TNF 阻害に対する優秀性が報告されている（エビデンスレベル IV b）^{31,34}。ただし，これらの免疫抑制療法を行うとき，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）³⁵。難治性下痢などの重篤な消化管症状は，手術後，原疾患活動性高度持続時，関節外症状出現時，感染症併発時などに出現しやすい。治療は，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，感染予防に十分配慮しながら，抗 IL-6 または抗 TNF 療法や中等量ステロイドにて SAA をできる限り正常化させ，腸管の炎症を改善させる。なお，虚血性腸炎からの下血や消化管穿孔時は，輸血，救命的な外科手術が必要となる（エビデンスレベル V）^{16,36}。

● 文献

1. 石原得博. アミロイドーシスの分類. アミロイドーシスの基礎と臨床 (石原得博監修). 金原出版, 2005. pp.8-13.
2. Yamada T: Serum Amyloid A (SAA): a concise review of biology, assay methods and clinical usefulness. Clin Chem Lab Med 1999; 37: 381-388.
3. Lachmann HJ, Goodman HJ, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. N Engl J Med 2007; 356: 2361-2371.
4. Baba S, Masago SA, et al. A novel allelic variant of serum amyloid A. SAA1 γ : Genomic evidence, evolution, frequency, and implication as a risk factor for reactive systemic amyloidosis. Hum Mol Genet 1995; 4: 1083-1087.
5. Booth DR, Booth SE, et al. SAA1 alleles as risk factors in reactive systemic amyloidosis. Amyloid: Int J Exp Clin Invest 1998; 5: 262-265.
6. Moriguchi M, Terai C, et al. A novel single-nucleotide polymorphism at the 5'-flanking region of SAA1 associated with risk of type AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2001; 44: 1266-1272.
7. Yamada T, Okuda Y, et al. An allele of serum amyloid A1 associated with amyloidosis in both Japanese and Caucasians. Amyloid: J Protein Folding Disorders 2003; 10: 7-11.
8. Okuda Y, Yamada T, et al. Ageing: a risk factor for amyloid A amyloidosis in rheumatoid arthritis. Amyloid 2011; 18: 108-111.
9. Gertz MA, Kyle RA. Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. Medicine 1991; 70: 246-256.
10. 豊島 元, 草場公安, 他. 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. 282.
12. 平田郁仁, 高田康道他. 炎症性腸疾患に伴う二次性アミロイドーシスの臨床的検討. 胃と腸 2014; 49: 345-357.
13. Sasatomi Y, Sato H, et al. Prognostic factors for renal amyloidosis : a clinicopathological study using cluster analysis. Intern Med 2007 ; 46 : 213-219.
14. 奥田恭章, 高杉 潔, 他. 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.
15. 奥田恭章, 山田俊幸. AA アミロイドーシス合併関節リウマチの診断時臨床像の変遷と長期予後の改善. アミロイドーシスに関する調査研究 平成 22 年度 総括・分担研究報告書 2011 ; 117-121.
16. Okuda Y, Takasugi K, et al. Intractable diarrhoea associated with secondary amyloidosis in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1997 ; 56 : 535-541.
17. Kooi LM. Histomorphological variations in systemic AA amyloidosis : clue of AA protein polymorphism. Histopathology 1989 ; 14 : 111-120.
18. Uda H, Yokota A, et al. Two distinct clinical courses of renal involvement in rheumatoid patients with AA amyloidosis. J Rheumatol 2006 ; 33 : 1482-1487.
19. Verine J, Mourad N, et al. Clinical and histological characteristics of renal AA amyloidosis : a retrospective study of 68 cases with a special interest to amyloid-associated inflammatory response. Human Pathology 2007 ; 38 : 1798-1809.
20. Ueno T, Takeda K, et al. Remission of proteinuria and preservation of renal function in patients with renal AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. Nephrol Dial Transplant 2011 ; 27 : 633-639.
21. Tiitinen S, Kaarela K, et al. Amyloidosis—incidence and early risk factors in patients with rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 1993 ; 22 : 158-161.
22. Tanaka F, Migita K, et al. Clinical outcome and survival of secondary (AA) amyloidosis. Clin Exp Rheumatol 2003 ; 21 : 343-346.
23. Kuroda T, Tanabe N, et al. Long-term mortality outcome in patients with reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2006 ; 25 : 498-505.
24. Kofman T, Grimbert P, et al. Renal transplantation in patients with AA amyloidosis nephropathy : results from a French multicenter study. Am J Transplant 2011 ; 11 : 2423-2431.
25. Kuroda T, Tanabe N, et al. Comparison of gastroduodenal, renal and abdominal fat biopsies for diagnosing amyloidosis in rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2002 ; 21 : 123-128.
26. Gillmore JD, Lovat LB, et al. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. Lancet 2001 ; 358 : 24-29.
27. Matsuda M, Morita H, et al. 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.
28. Komatsuda A, Morita K, et al. Remission of the nephrotic syndrome in a patient with renal amyloidosis due to rheumatoid arthritis treated with prednisolone and methotrexate. Am J Kidney Dis 1998 ; 32 : 1-4.
29. Gottenberg JE, Merle-Vincent F, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides : a follow up report of tolerability and efficacy. Arthritis Rheum 2003 ; 48 : 2019-2024.
30. Fernández-Nebro A, Olivé A, et al. Long-term TNF-alpha blockade in patients with amyloid A amyloidosis complicating rheumatic diseases. Am J Med 2010 ; 123 : 454-461
31. Okuda Y, Ohnishi M, et al. Comparison of the clinical utility of tocilizumab and anti-TNF therapy in AA amyloidosis complicating rheumatic diseases. Mod Rheumatol 2014 ; 24 : 137-143
32. 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.
33. Nishida S, Hagihara K, et al. Rapid improvement of AA amyloidosis with humanized anti-interleukin 6 receptor antibody treatment. Ann Rheum Dis 2009 ; 68 : 1235-1236.
34. 奥田恭章, 山田俊幸. リウマチ性疾患に合併する AA アミロイドーシスに対する十二指腸定量生検による薬剤別治療効果の検討. 平成 25 年度 総括・分担研究報告書. 2014 ; 132-137.
35. Kuroda T, Tanabe N, et al. Outcome of patients with reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis in dialysis treatment. Rheumatol Int 2006 ; 26 : 1147-1153.
36. 奥田恭章. 関節リウマチに伴う AA アミロイドーシス. 胃と腸 2014 ; 49 : 335-343.

4 AA アミロイドーシス

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

CQ4-1

【診断関連】

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？

ステートメント	推奨度
◎本症は全身臓器にアミロイドが沈着するが、陽性率、安全性の観点から消化管粘膜生検が推奨され、中でも陽性率が高い十二指腸第2部・球部、胃前庭部の生検が勧められる。	A

●解説

AA アミロイドーシスにおいてはアミロイドが全身の実質臓器に沈着する。生検部位としては、消化管、腎、腹壁脂肪などが選択されるが、消化管とくに胃十二指腸で陽性率が高く、かつ比較的安全であるため最も推奨される。例えば、腎に沈着がある場合は必ず胃十二指腸に沈着があるので¹、腎症が全面に出ている場合でも胃十二指腸での陽性所見をもって腎での沈着を推測できる。消化管生検での陽性率は、岩下ら²によると、食道 88.2%，胃体部 95%，胃前庭部 100%，十二指腸 100%，空腸 92.3%，回腸 66.7%，結腸 92.3%，直腸 100%で、奥田ら³によると、十二指腸第2部・球部が 90～95%，胃前庭部が 80%，直腸が 65%であった。したがって、十二指腸が最も陽性率が高く推奨される。以上はコンゴレッド染色の成績であるが、十二指腸への沈着が多いことは、採取された組織において AA 蛋白の沈着を定量的に評価した成績からも明らかとなっている⁴。部位によってアミロイド沈着量が異なるのは、元来、アミロイドの分布は不均一であること、または作製された切片の差異によるものと考えられる。したがって、可能であれば部位を変えた複数の組織片を採取して評価することが望ましい。また、標本の深さとしては粘膜下層を含めることが望ましい。腹壁脂肪吸引生検は簡便で安全な方法であるが、検出率が 50% 強と低い¹ため、陰性結果でアミロイドーシスを否定できない。

文献

- 1) Kuroda T, Tanabe N, et al. Comparison of gastroduodenal, renal and abdominal fat biopsies for diagnosing amyloidosis in rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2002; 21: 123-128.
- 2) 岩下明德, 飯田三雄, 他. 消化管アミロイドーシスの生検診断. 胃と腸 1987; 22: 1287-1298.
- 3) 奥田恭章, 高杉 潔, 他. 間接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: 936-946.
- 4) 奥田恭章, 山田俊幸. リウマチ性疾患に合併する AA アミロイドーシスに対する十二指腸 AA 蛋白定量生検による薬剤治療効果の検討. 平成 25 年度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 分担研究報告書. 2014, pp.132-133.

(山田俊幸 自治医科大学臨床検査医学)

CQ4-2

【診断関連】

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？

ステートメント	推奨度
◎コンゴレッド染色はスタンダードなアミロイド証明法であるため、必ず行うべきである。抗体染色は信頼性が高く、病型診断に使えるだけでなく、コンゴレッド染色が見逃す可能性のある微小な沈着を検出できる。	A

●解説

パラフィン切片上の AA アミロイドはコンゴレッドでよく染色され、沈着の有無で迷うことは少ない。あえて注意するならば、普通染色に比べて厚め (5 μm) の切片作製が必要なこと、膠原繊維が共染することである¹。AA アミロイドは、過マンガン酸カリウムによる前処理でコンゴレッドの染色性が減弱する特徴があり、病型診断にしばしば使われているが、染色性が稀に減弱することがある他の型が AA 型と誤診されるので行うべきでない¹。DFS (direct fast scarlet 染色, ダイロン染色とも呼ぶ) は簡便で、コンゴレッド染色よりも強い染色が得られるが、その分、過剰染色に注意すべきである²。抗体染色は信頼性が高く、AA 型という病型診断に使える。また、近年の治療の進歩により、経過観察の患者では、アミロイド沈着が微小になり、コンゴレッド染色で見逃される可能性がある。抗 AA 抗体染色は感度が高く推奨される³。通常の市販抗体で問題なく染色されるが、パラフィン切片においてはギ酸やマイクロウェーブなどの賦活法がより感度を向上させる⁴。市販抗体は、前駆体である SAA (血清アミロイド A) にも反応するので、炎症活動性が高い状態 (血中 SAA 濃度が高い状態) の時に採取されると、血管壁細胞、消化管上皮細胞、肝実質細胞、腎尿細管細胞などのアミロイドにはなっていない SAA が染色されるので留意すべきである。

文献

- 1) Westermark GT, Johnson KH, et al. Staining methods for identification of amyloid in tissue. *Methods Enzymol* 1999; 309: 4-9.
- 2) 大橋健一. アミロイドーシスの病理診断, 病型分類. *病理と臨床* 2016; 34: 472-480.
- 3) Sato J, Okuda Y, et al. Detection of AA76, a common form of amyloid A protein, as a way of diagnosing AA amyloidosis. *Ann Clin Lab Sci* 2016; 46: 147-153.
- 4) 星井嘉信. アミロイド染色, 免疫染色. *新染色法のすべて*. *Medical Technology* 1999; 別冊: 34-36.

(山田俊幸 自治医科大学臨床検査医学)

CQ4-3

【予防関連】

AA アミロイドーシスの新規発症は減少しているのか？

ステートメント	推奨度
<p>◎ AA アミロイドーシスは全世界的に地域よっての基礎疾患が異なり、発症数も差異がある。発症リスクに関わる遺伝的な素因にも全世界的に地域差がある。本邦においては、基礎疾患の約90%が関節リウマチ（RA）であり、同疾患に対する治療の革新的な進歩に伴い、新規発症は減少している。</p>	<p>該当なし</p>

●解説

AA アミロイドーシスを来たす慢性炎症病態の基礎疾患としてリウマチ性疾患、慢性感染症、悪性新生物などが挙げられるが、本邦ではリウマチ性疾患が最多で、そのうち、RAに合併するものが約90%を占める¹。また、マイコバクテリウム感染症、血管炎症候群、炎症性腸疾患、キャスルマン病、ベーチェット病、家族性地中海熱などの稀少性疾患に伴うAA アミロイドーシスも報告されている²が、これらの症例数は多くはない。

したがって、主としてRAのAA アミロイドーシス合併頻度の変遷がその新規発症を左右することになる。上部消化管生検スクリーニングの多数症例の解析で、2000年頃の新規AA アミロイドーシス合併率は10%前後であったものが、その後の継続的な観察では合併率が5%前後にまで減少していることが報告された³。抗リウマチ薬の充実、Treat to Target（目標達成に向けた治療）による臨床的寛解達成という治療目標の設定と治療法の標準化、などのRA治療における革新的な進歩により、RA疾患活動性コントロールが良好になったことからAA アミロイドーシス新規発症は減少している。

文献

- 1) Nakamura T. Developments in the treatment of amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *In*: Exploring New Findings on Amyloidosis (Fernandez-Escamilla Ana-Maria, eds). Rijeka, Croatia, InTech : 2016, pp.217-243.
- 2) Nakamura T, Migita K, et al. Amyloid A amyloidosis in a Japanese patient with familial Mediterranean fever associated with homozygosity for the pyrin variant M694L/M694L. *Mod Rheumatol* 2014 ; 24 : 349-352.
- 3) 奥田恭章, 山田俊幸. AA アミロイドーシス合併関節リウマチの診断時臨床像の変遷と長期予後の改善. アミロイドーシスに関する調査研究 平成22年度 総括・分担研究報告書. 2011. pp.117-121.

(中村 正 桜十字病院 (熊本) リウマチ膠原病内科)

CQ4-4

【予防関連】

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？

ステートメント	推奨度
◎ SAA，CRP は代表的な急性期蛋白であるが，慢性炎症による持続的な血中 SAA 高値が AA アミロイドーシス発症の必要条件である。代表的な炎症指標である CRP とともに炎症病勢や AA アミロイドーシス発症の予防予測のために推奨される。	A

●解説

AA アミロイド線維の前駆蛋白は SAA であり，臨床経過において血中 SAA を基準範囲内に維持するか否かで，生存率の有意差が生じることが報告された¹。80 名の AA アミロイドーシス症例の前方視的観察の Kaplan-Meier 生存曲線の解析において，血中 SAA 濃度を基準内に保つと推定 10 年生存率は 90%，一方，基準値に保ち得ないと 40%と $p=0.0009$ の有意差をもって推移した。また，AA アミロイドーシス 374 例において，血中 SAA 濃度の低下が生命予後と密接に相関していることが報告され，SAA 値を正常範囲内に留める治療戦略が AA アミロイドーシス治療の最重要課題であることが示された²。SAA は同じ急性期蛋白である CRP に比べ，炎症刺激に反応して大きな変動幅をもって急速に上昇し，炎症制御で早急に減衰し，疾患活動性をより鋭敏に反映すると言われている³。ただし，SAA の血中濃度は AA アミロイドーシスの予防予測や治療反応性の目安にはなるが，その時点のアミロイド線維沈着の有無あるいは沈着量多寡の指標にはならないことは理解しておくべきである⁴。

文献

- 1) Gillmore JD, Lovat LB, et al. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet* 2001 ; 358 : 24-29.
- 2) Lachmann HJ, Hugh JB, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 2361-2371.
- 3) Cunnane G, Grehan S, et al. Serum amyloid A in the assessment of early inflammatory arthritis. *J Rheumatol* 2000 ; 27 : 58-63.
- 4) Nakamura T. Developments in the treatment of amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *In* : Exploring New Findings on Amyloidosis (Fernandez-Escamilla Ana-Maria, eds). Rijeka, Croatia, InTech ; 2016, pp.217-243.

(中村 正 桜十字病院 (熊本) リウマチ膠原病内科)

CQ4-5

【予防関連】

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？

ステートメント	推奨度
◎本邦における関節リウマチの検討で SAA1.3 対立遺伝子が AA アミロイドーシス発症のリスクであり、この homozygotes では早期にアミロイドーシスを発症し、予後も不良である。また SAA1 遺伝子プロモーター領域の -13T も同様にリスク因子である。難治性慢性炎症性疾患においてこれら遺伝子多型の解析は予後推定や治療法選択の上で有用であると考えられる。	B

●解説

AA アミロイドーシスで沈着する AA アミロイドの主要前駆体 SAA1 には 1.1, 1.3, 1.5 の 3 つのアイソフォームが存在し、exon 3 にある同名のアレル（対立遺伝子）にコードされている。本邦では、対照、関節リウマチ（RA）と比較して、AA アミロイドーシス合併 RA では SAA1.3 アレル頻度が有意に高く、AA アミロイドーシス発症のリスク因子であり^{1,3-5}、一方 SAA1.1 アレル頻度は有意に低く、発症に防御的と考えられている。また、SAA1.3 アレル数が多い程、RA 発症から AA アミロイドーシス発症までの期間が短く、予後不良であることが示されている³（エビデンスレベル IVb）。一方、欧米においては SAA1.1 アレルが発症リスクとされ^{2,5}、SAA1.3 アレルは頻度が低いために解析で有意差はみられない。この地域差の原因は不明であるが、SAA1 遺伝子上流領域の -13T/C 多型で、-13T が exon 3 多型より強いリスク因子であることが両地域で示され^{4,5}、本邦では SAA1.3 アレルが -13T と連鎖し、Caucasian では SAA1.1 アレルは -13T と連鎖している⁴ことで、説明可能かもしれない。いずれにせよ、本邦では、SAA1 exon 3 多型もしくは SAA1 遺伝子 -13T/C 多型の解析が発症リスク評価に有用と考えられる（エビデンスレベル IVb）。

ただし、SAA1 遺伝子多型の解析は、現在コマーシャルには行われておらず、一般臨床における活用には問題がある。

文献

- 1) Baba S, Masago SA, et al. A novel allelic variant of serum amyloid A. SAA1 gamma : Genomic evidence, evolution, frequency, and implication as a risk factor for reactive systemic amyloidosis. Hum Mol Genet 1995 ; 4 : 1083-1087.
- 2) Booth DR, Booth SE, et al. SAA1 alleles as risk factors in reactive systemic AA amyloidosis. Amyloid 1998 ; 5 : 262-265.
- 3) Moriguchi M, Terai C, 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.
- 4) Moriguchi M, Terai C, et al. A novel single-nucleotide polymorphism at the 5'-flanking region of SAA1 associated with risk of type AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2001 ; 44 : 1266-1272.
- 5) Yamada T, Okuda Y, et al. An allele of serum amyloid A1 associated with amyloidosis in both Japanese and Caucasians. Amyloid 2003 ; 10 : 7-11.

（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）

CQ4-6

【治療関連】

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？

ステートメント	推奨度
<p>◎ AA アミロイドーシス合併関節リウマチ治療の基本は、原疾患である関節リウマチのコントロールである。関節リウマチ治療では csDMARD（従来型抗リウマチ薬）や生物学的製剤の使用が推奨され、ステロイドは活動期の一時的、補助的な治療と位置づけられる。ステロイドの AA アミロイドーシス合併関節リウマチに対する有効性のエビデンスは乏しいが、AA アミロイドーシスの消化管障害による下痢にはステロイド投与を考慮する。</p>	C

● 解説

AA アミロイドーシスの治療の基本は、基礎疾患のコントロールにより SAA の産生をできる限り抑えることである。関節リウマチ治療のガイドラインにおいて、「低用量ステロイドは1つまたはそれ以上の csDMARD（従来型抗リウマチ薬）との併用において最初の治療手段の1つとして治療開始後6カ月までは考慮されるが、その後は臨床的に可能なかぎり早期に減量すべきである」とされる¹。関節リウマチ治療においては1st line である csDMARD や 2nd line である生物学的製剤に対して、ステロイド使用は活動期や初期の一時的な補助的な治療と位置づけられる。AA アミロイドーシスを合併するような進行期関節リウマチに対するステロイド使用についてのエビデンスレベルの高い検討はない。

ステロイドに関するコクランレビューでは関節破壊（2007）、短期低用量投与の関節所見および疼痛評価（2005）、中期低用量投与の関節所見、疼痛評価、身体機能など（1998）に対する有効性が報告されているが¹、アミロイドーシス合併に対する有効性を評価したエビデンスレベルⅣ以上の検討はない。一方、ステロイドの投与は SAA/CRP 比を増大させると報告され（エビデンスレベルⅣ）²、RA 患者多数例の解析で約 5 mg/日のプレドニゾロンで SAA/CRP 比が倍以上になることが示されており、これがアミロイドーシス発症を促進する可能性も否定できない。

症例報告やケースシリーズでステロイドの有効性が報告^{3,4}されている（エビデンスレベルⅤ）。また生物学的製剤とステロイドの併用による沈着 AA アミロイドの減少効果が症例報告⁵され（エビデンスレベルⅤ）、難治性下痢と蛋白漏出性胃腸症を呈した関節リウマチ続発アミロイドーシスに対し、ステロイドとオクトレオチドの併用が消化管障害に有効との報告⁶（エビデンスレベルⅤ）があり、アミロイドーシスによる難治性下痢にステロイド投与を考慮してもよい。

文献

- 1) 日本リウマチ学会. 関節リウマチ診療ガイドライン 2014.
- 2) Yamada T, Okuda Y, et al. 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.
- 3) Okuda Y, Takasugi K, et al. Intractable diarrhoea associated with secondary amyloidosis in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1997 ; 56 : 535-541.
- 4) Matsuda M, Morita H, et al. 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.
- 5) Ishii W, Kishida D, et al. A case with rheumatoid arthritis and systemic reactive AA amyloidosis showing rapid regression of amyloid deposition on gastroduodenal mucosa after a combined therapy of corticosteroid and etanercept.

Rheumatol Int 2011 ; 31 : 247-250.

- 6) Fushimi T, Takahashi Y, 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.

(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)

CQ4-7

【治療関連】

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？

ステートメント	推奨度
◎ AA アミロイドーシス合併 RA 患者の生命予後は、血清アミロイド A (SAA) を正常化させることで改善することより、生物学的製剤の治療による RA のタイトコントロールが推奨される。	B

● 解説

AA アミロイドーシス合併 RA 患者の生命予後は、不良と考えられていたが、Gillmore らの一連の研究により、血清 SAA 濃度を 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下にコントロールすることで、腎機能障害および生命予後の有意な改善が確認されている¹。TNF 阻害薬、IL-6 阻害薬による治療で RA をコントロールすることで、腎機能障害の改善や、消化管粘膜のアミロイド沈着の減少が確認されている²⁻⁴。その後の検討で IL-6 阻害薬（トシリズマブ）が TNF 阻害薬に比べ SAA の正常化率、RA の寛解導入率は高いことが示されている⁵。感染症のリスクを考慮にいれ、RA が寛解状態でなく SAA が基準値以上の症例には、生物学的製剤による治療が推奨できる。

文献

- 1) Gillmore JD, Lovat LB, et al. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet* 2001 ; 358 : 24-29.
- 2) Kuroda T, Tanabe N, et al. Treatment with biologic agents improves the prognosis of patients with rheumatoid arthritis and amyloidosis. *J Rheumatol* 2012 ; 39 : 1348-1354.
- 3) Kuroda T, Wada Y, et al. Effective anti-TNF- α therapy can induce rapid resolution and sustained decrease of gastroduodenal mucosal amyloid deposits in reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009 ; 36 : 2409-2415.
- 4) Nakamura T, Higashi S, et al. Etanercept can induce resolution of renal deterioration in patients with amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2010 ; 29 : 1395-1401.
- 5) Okuda Y, Ohnishi M, et al. Comparison of the clinical utility of tocilizumab and anti-TNF therapy in AA amyloidosis complicating rheumatic diseases. *Mod Rheumatol* 2014 ; 24 : 137-143.

(右田清志 福島県立医科大学リウマチ膠原病内科学)

CQ4-8

【治療関連】

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？

ステートメント	推奨度
◎生物学的製剤の使用は、DMARDs と異なり、腎機能障害を有する RA 患者において投与可能であり、AA アミロイドーシスによる高度腎障害を有する症例においても中～高疾患活性を有する RA の治療として感染症のリスク評価をふまえ考慮すべきである。	B

●解説

腎機能障害合併例での生物学的製剤の薬物動態については、DMARDs と異なり、腎機能による容量調節は必要ないと考えられており、インフリキシマブ、エタネルセプトについては腎不全患者での血中濃度は、変化がないと報告されている¹。血液透析導入前、導入後の RA 患者における生物学的製剤の使用例は、各種 TNF 阻害薬で報告されているが、安全性の観点からエタネルセプトの報告が多い²。AA アミロイドーシス合併 RA 患者において、生物学的製剤を用いた群が、生命予後も改善し透析導入のリスクも低下したことが示されている³。トシリズマブも AA アミロイドーシス合併例に比較的安全に使用され、高い治療効果が示されている^{4,5}。しかし腎機能障害を有する RA 患者に対する生物学的製剤の安全性、有用性の報告は限られており⁶、感染症のリスクが高いとの報告もあり、安全性についての十分なエビデンスがあるとは言えず、そのリスクを十分考慮して使用すべきと考えられる。

文献

- 1) Don BR, Spin G, et al. The pharmacokinetics of etanercept in patients with end-stage renal disease on haemodialysis. *J Pharm Pharmacol* 2005 ; 57 : 1407-1413.
- 2) Sugioka Y, Inui K, et al. Use of etanercept in a patient with rheumatoid arthritis on hemodialysis. *Mod Rheumatol* 2008 ; 18 : 293-295.
- 3) Kuroda T, Otaki Y, et al. Improvement of renal function and gastrointestinal amyloidosis treated with Infliximab in a patient with AA amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2008 ; 28 : 1155-1159.
- 4) Iwamoto M, Honma S, et al. Effective and safe administration of tocilizumab to a patient with rheumatoid arthritis on haemodialysis. *Rheumatol Int* 2011 ; 31 : 559-560.
- 5) Hattori Y, Ubara Y, et al. Tocilizumab improves cardiac disease in a hemodialysis patient with AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Amyloid* 2012 ; 19 : 37-40.
- 6) Kuroda T, Tanabe N, et al. Effects of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and amyloidosis treated with hemodialysis. *Intern Med* (in press), 2016.

(右田清志 福島県立医科大学リウマチ膠原病内科学)

CQ4-9

【治療関連】

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？

ステートメント	推奨度
◎血液透析と腹膜透析では導入後の生命予後は、ほぼ同等であると考えられるが、一般にアミロイドーシスを合併する症例は関節障害が高度である。そのため腹膜透析は介助が必要となる可能性が高く積極的には推奨されない。	C

●解説

関節リウマチ患者で血液透析と腹膜透析を直接比較した報告はないが、海外では家族性地中海熱による AA アミロイドーシスへの腹膜透析はしばしば行われている。これらの報告では腹膜透析導入後の5年生存率は約60%である。一方、本邦での関節リウマチ患者の血液透析導入後の5年生存率は約50%である。腹膜透析は血液透析に比べて残存腎機能がある状態での導入となるため、導入は血液透析よりも早い段階で行われる。これを勘案すれば生命予後に関しては、ほぼ同等と考えられる。腹膜透析は除水が緩徐に行われるため心血管系へのストレスが少なく、食事制限も比較的穏やかであり日常生活の時間的拘束は少ない。しかし、関節リウマチ患者では手の関節の機能障害を高い頻度で認めるため、腹膜透析の器材を患者さん自身が扱えるかどうかを見極めたうえでの導入が必要である。アミロイド患者においては長期間活動性の高い状態が続いた結果としてアミロドーシスを発症するが、手指の関節障害が通常関節リウマチ患者と比べても高度であり、導入後に介助が必要となる可能性が高い。また腹膜透析導入後もアミロドーシスの他臓器への進展を抑えるために関節リウマチの集学的治療の継続は必要であり、腹膜炎などの感染症に十分注意が必要である。

以上より腹膜透析は積極的な導入は推奨されないが、ベネフィットがリスクを上回ると判断された場合には適応となる（エビデンスレベルⅣb）。

文献

- 1) Altiparmak MR, Pamuk ON, et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis in familial Mediterranean fever amyloidosis patients with end-stage renal failure : a single-centre experience from Turkey. *Nephron Clin Pract* 2004 ; 98 : c119-123.
- 2) Sahin S, Sahin GM, et al. The effect of dialytic modalities on clinical outcomes in ESRD patients with familial Mediterranean fever. *Ren Fail* 2007 ; 29 : 315-319.
- 3) Kuroda T, Tanabe N, et al. Long-term mortality outcome in patients with reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2006 ; 25 : 498-505.

(黒田 毅 新潟大学保健管理センター)

CQ4-10

【治療関連】

AA アミロイドーシスの腎移植は推奨されるか？

ステートメント	推奨度
◎ A 血液透析と腎移植の生命予後を比較すると腎移植は長期生存が期待できる。ドナーが得られ受腎者の腎移植が可能な場合には推奨される。	C

●解説

近年の移植医療の進歩に伴い、腎移植はAAアミロイドーシス患者の治療オプションの一つと考えられるが、関節リウマチ合併AAアミロイドーシス患者での腎移植の多数例の報告は限られている。これらの報告では、AAアミロイドーシスの腎移植はその他の原因による末期腎不全による移植と比べて移植後生存率は有意に低下しており、特に高齢者への移植と移植腎へのAAアミロイドーシスの沈着が生命予後と移植腎の着生を悪化させていた。またAAアミロイドーシスによる腎不全に対する腎代替療法としての腎移植の可能性については、透析療法を継続することと比較した生命予後を検討することが有用であるが、本症の血液透析導入後の10年生存率は10%以下であるのに対して、近年の腎移植の報告では移植後生存率と移植腎の着生率ともに50%以上である。比較する患者背景に違いがあり受腎者の状態も違うが、生命予後の点から、移植が可能な場合は、移植のほうが透析よりも予後が期待できると考えられる。日本では献腎ドナーの不足あるいは適当な生体ドナーが得られないことが少なくないため、腎移植の絶対数は限られている。移植後は、移植腎へのアミロイドの沈着も報告されているため、術後もSAAの測定を行いSAAが上昇した場合は、関節リウマチに対する治療を強化する必要がある。本邦でも症例報告が散見されるが、エビデンスの集積が必要である(エビデンスレベルIV b)。

文献

- 1) Kuroda T, Tanabe N, et al. Long term mortality outcome in patients with reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2006 ; 25 : 498-505.
- 2) Kofman T, Grimbert P, et al. Renal transplantation in patients with AA amyloidosis nephropathy : results from a French multicenter study. Am J Transplant 2011 ; 11 : 2423-2431.
- 3) Sethi S, El Ters M, et al. Recurrent AA amyloidosis in a kidney transplant. Am J Kidney Dis 2011 ; 57 : 941-944.

(黒田 毅 新潟大学保健管理センター)

5

透析アミロイドーシス

西 慎一 Shin-ichi NISHI

◎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、主に長期透析患者にその発症がみられる。アミロイド沈着部位は骨・関節領域に集中してみられ、さまざまな骨関節症状を呈するのが特徴である。代表的な骨関節症状としては、多関節痛、手根管症候群、ばね指、破壊性脊椎関節症、脊柱管狭窄症、骨嚢胞などがある。また、体内臓器にも沈着することも知られており、消化管、皮膚などへの沈着も認められる。

疾患概念

透析アミロイドーシスは1985年、Gejyoらにより $\beta 2$ ミクログロブリン($\beta 2$ MG)が前駆蛋白であることが初めて突き止められた¹。クラスIIHLAの構成分子である $\beta 2$ MGは、血中に遊離分子としても存在し、腎機能低下により血中に長く蓄積することから、これが前駆蛋白となりアミロイドーシスが発症すると考えられている。分子量12,000程度の蛋白であり、腎機能(糸球体濾過量)が正常な場合は糸球体で濾過され、そのほとんどが尿細管で再吸収される。しかし、腎機能が低下している透析患者の場合は、正常腎機能症例の40~80倍程度の血中濃度となる。近年では、unfolding typeの異常高次蛋白構造を呈する $\beta 2$ MG分子が血中に存在し、これがアミロイド細線維へと重合していくのではないかと考えられている²⁻⁴。

透析アミロイドーシスは、血液透析あるいは腹膜透析を実施している透析患者に主に認められるが、稀に保存期腎不全期の症例に認められたとする報告もある。したがって、腎機能低下が進行した症例に認められるアミロイドーシスである。

疫学

透析アミロイドーシスは透析歴が長くなると発症率・罹患率が高くなる。一般的には透析歴10年を超えると発症率・罹患率が高くなると言われる。日本の透析患者の生命予後は世界的にみて優れており、長期透析患者が多く存在する。長期透析患者が多数例を占める透析施設において、多く患者が確認されるため、患者数に関しては施設バイアスもある。

透析アミロイドーシスは臨床症状が多彩であるため、正確な新規発症をとらえることは難しい点がある。代表的な症状として手根管症候群が挙げられる。日本透析医学会の2010年末の患者28万人を対象とした統計資料によると⁵、手根管症候群に対する外科治療として、手根管開放術を受けた症例の頻度は透析患者全体の中で4.3%であった。透析歴ごとに手術既往歴をみると5年未満で0.5%、5~10年で1.0%、10~15年で2.6%、15~20年で8.8%、20~25年で23.2%、25年を過ぎると実に51.5%という高い頻度に上った。現在の日本では透析歴が30年あるいは40年を超す症例もある。極めて長い透析歴の症例であれば、半数以上の症例が透析アミロイドーシスに罹患していることになる。しかし、この数字は手根管開放術既往歴のある症例を対象とした統計数字であり、手根管症候群に罹患している症例とした倍はこの何倍か患者は存在するはずであり、真の発症率、あるいは有病率は遥かに高い数字であると想像される。

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業・アミロイドーシス調査研究班では、「アミロイドーシス診療ガイドライン」を2010年に発表している。その中で、透析アミロイドー

シスの診断基準案が提示されている⁶。後ほどその詳細は紹介するが、この診断基準により透析アミロイドーシスと診断された症例の頻度は、透析期間5年未満では0%、透析期間5~10年では1.7%、透析期間10~15年では6.7%、透析期間15年以上では18.3%であった⁷。この診断基準は複数の臨床所見から臨床的に透析アミロイドーシスの診断をするものであるが、透析歴とともに透析アミロイドーシスに罹患している症例は増加している傾向がやはり明らかである。

前出の日本透析医学会の調査は1998年と2010年に同様に手根管開放術の既往歴を調査しており、二つのデータをHoshinoらは比較検討して論文化している⁸。その結果では、既往歴オッズ比は、2010年を参照とした場合、1998年は2.22(1.68~2.95)と高かった。既往歴減少は、興味深いことに長期透析患者の透析前血中 β 2MG低レベルの症例でより顕著にみられた。Hoshinoらは、この手根管開放術の既往歴減少の背景には、約透析液の清浄化が関与しているのではないかと推測している。

発症促進因子

透析期間以外に、透析アミロイドーシスの発症を促進する要因としては、加齢、ローフラックス透析膜使用、非清浄化透析液の使用、MCP-1(monocyte chemoattractant protein-1) GG遺伝子多型、アポリポ蛋白アリル4などが報告されている⁹。

この他、AGE産生、ここに絡むカルボニルストレスなども透析アミロイドーシスの発症機序に関与していることが示唆されている¹⁰。そこで危惧されるのが、糖尿病透析患者において透析アミロイドーシス発症率が高いのではないかという疑問である。これに関しては、臨床症状の有病率に差がないという意見と、糖尿病が有病率増加に影響するという意見に分かれている^{11,12}。

臨床症状の特徴

透析アミロイドーシスは、アミロイド細線維が骨関節領域に好んで沈着する傾向があることから、臨床症状の特徴は骨関節症状が主体となる。この点は他の全身性アミロイドーシスと著しく異なる点である。試験管内アミロイド細線維重合モデルでは、ヘパラン硫酸プロテオグリカン、コンドロイチン硫酸プロテオグリカン、ヘパリンなどの細胞外基質が存在したほうが、細線維伸長率が高いことが報告されている。関節滑膜、腱などの組織には、これらのプロテオグリカンが豊富に存在し、アミロイド細線維形成のプラットフォーム(土台)となりやすいのではないかと推測されている。また、手首、肩関節、股関節、脊椎間など運動刺激あるいは加重荷がかかる関節領域に透析アミロイドーシスは発症しやすい傾向があり、メカノストレスも発症に関与しているのではないかと推測されている¹³。

沈着したアミロイド線維を中心に、滑膜あるいは腱に炎症性細胞の浸潤がみられ、特に滑膜組織の炎症性増殖が出現する。そのために、関節痛、関節変形、骨破壊、そして神経組織の圧迫所見などが出現してくる。このような所見が多関節に出現してくるのも透析アミロイドーシスの特徴であり、全身性の炎症性関節炎にも類似した症状を呈する¹⁴。

したがって、多関節障害の出現する変形性関節症、関節リウマチ、化膿性関節炎、痛風、偽痛風などとの鑑別は絶対必要である。また、脊椎疾患としては、変形性脊椎症、化膿性脊椎炎との鑑別が必要となる。

その他、舌、消化管、心臓、皮膚などの軟部組織への沈着も報告がある。他のアミロイドーシスと同様に巨舌がみられることがある。消化管に関しては、虚血性大腸炎の原因になる場合がある。皮膚に関しては、皮下組織に結節状に沈着してくる¹⁵。時にかなり大きな結節となるため、amyloidoma、あるいはamyloid ballとも呼ばれる。まれではあるが、尿路結石とともに

β 2MG由来アミロイド細線維が観察され、尿路結石の発症にも関与することが報告されている。

代表的な透析アミロイドーシス関節症状解説

1. 多関節痛 (multiple joint pain)

肩関節、手首関節、股関節、膝関節などの関節に疼痛が認められる。単関節というより、多関節に認められる。関節リウマチとは異なる疼痛を呈する。一般に、疼痛は安静時に増強することが多く、関節運動により軽減する傾向がある。したがって、透析治療中に痛みが増強することを訴える患者が多い。関節の腫脹も認められることがある。

2. 手根管症候群 (carpal tunnel syndrome)

手根管を通る手指に繋がる腱周囲にアミロイド細線維が沈着し、手根管内圧が上昇し、正中神経組織の圧迫による神経障害が発症する疾患である。よって、正中神経支配領域の第1～第3指の感覚障害、運動障害がみられる。手根管症候群は、アミロイド沈着以外が原因で非透析患者でもみられるが、その場合は、中高年の女性に多く片側発症であることが一般的である。透析アミロイドーシスによる手根管症候群は男女ほぼ同率にみられ、左右両側にみられることも稀ではない。この点が、一般症例の手根管症候群と異なる臨床の特徴である。

3. 弾発指 (spring finger or trigger finger)

手指関節の輪状腱にアミロイド細線維が沈着し、手指関節の屈曲あるは伸展が障害される病態である。一度屈曲した指関節がスムーズに伸展できず、引っかかるような感じがあり、伸展される時はバネが一気に伸びるように突然伸展できるような感覚があることからばね指と呼ばれる。手根管症候群が併発することも稀ではない。複数の手指にみられることもある。

4. 骨嚢胞 (bone cyst)

骨嚢胞 (bone cyst) は手根骨、長管骨の末端にみられることが多い。滑膜組織がアミロイド沈着により炎症を起こし増殖し、骨内に嚢胞を作るのではないかと考えられている。骨嚢胞自体は疼痛などの症状を呈することはほとんどない。そのため、偶然撮影される骨 X 線写真から診断されることがある。透析施設では、定期的に透析患者の骨 X 線写真を撮影して、骨嚢胞の有無を検査していることも多い。しかし、全施設で全患者が定期的に骨 X 線撮影を受けている訳ではない。したがって、真の発症率、有病率はなかなかつかめない。

5. 透析脊椎症 (dialysis spine diseases)

透析脊椎症は破壊性脊椎関節症 (destructive spondyloarthropathy : DSA) と脊椎管狭窄症 (spinal canal stenosis) に分かれる。DSA は透析アミロイドーシスに特有の骨関節症であるが、脊椎管狭窄症は、非透析患者でも加齢とともに出現する形成外科的疾患である。

DSA は、1984年に Kuntz らにより提唱された疾患である¹⁶。椎間板にアミロイド沈着がまぎれなく起こり、椎間板狭小化が初期段階では起こる。進行すると、椎体骨の骨硬化像が加わり、最終的に骨破壊、骨嚢腫などが生ずる。椎体骨の不安定性がある場合は脊髄神経の圧迫症状が出現する。基本的に椎体骨の骨 X 線写真で診断される。変形性脊椎症と異なり、骨棘形成がみられない点が特徴である。頸椎では C5-6、腰椎では L4-5、L5-S1 に好発する。

脊柱管周囲の黄色靭帯や軟部組織にアミロイド沈着が起こり、二次的に脊柱管が狭小化することで脊柱管狭窄症は発症する。石灰化を伴っていることもある。診断には MRI 検査が有用であり、脊柱管の狭小化所見、そして脊髄、神経根、馬尾神経の圧迫所見が参考となる。

◎透析アミロイドーシスの診断は、多くの臨床症状を呈するという特徴から、一定の臨床診断基準と病理学的診断基準に沿って実施することが望ましい。具体的には、アミロイドーシスに関する調査研究班が2010年に発表している診断基準を用いて診断することが推奨される。

臨床的診断基準

透析アミロイドーシスの診断は、アミロイドーシスに関する調査研究班が2010年に発表している診断基準を用いて診断する⁶。診断基準は臨床的診断基準と病理学的診断基準で構成されている。病理学的診断基準が満たされた場合のみ診断確実例となる。

透析アミロイドーシスの診断基準を表1に挙げた。透析アミロイドーシスの確定診断には病理学的診断が必須である。しかし、すべての症例から関節周囲の組織標本を入手することは不可能である。そこで、複数の臨床的症候を確認して診断する方法が用いられる。

診断基準には、臨床的診断基準と病理学的診断基準が盛り込まれている。この診断基準案では、主症状として1) 多関節痛、2) 手根管症候群、3) 弾発指、4) 透析脊椎症：破壊性脊椎関節症・脊柱管狭窄症、5) 骨嚢胞の5項目を挙げ、副症状として、6) 骨折、7) 虚血性胃腸炎（腹痛、下痢、下血）、8) その他〔皮下腫瘍（amyloidoma）、尿路結石〕の3項目を挙げている。主要症状のうち、2項目以上が認められる例は臨床的診断例とする。また、主要症状が1項目と副症状が1項目以上認められる症例は臨床的疑い例である。

病理診断基準としては、1) 主要症状の病変部位より採取した組織のCongo red染色陽性反応と偏光顕微鏡下での緑色偏光の確認、2) 抗 β 2MG抗体による免疫組織化学的なアミロイド蛋白の確認の2項目が挙げられているが、2)の条件が満たされた症例が病理学的確定診断例となる。

診断精度をあげるための工夫

透析アミロイドーシスに関連する骨関節症状の診断精度を上げるために、次のような検査方法が用いられる。

1. 関節痛

関節痛を生じるさまざまな疾患があり、組織学的エビデンスがない限り、透析アミロイドーシスと確定診断することは不可能である。しかし、画像診断を応用することで、透析アミロイドーシス関連の関節痛である確証が高まる。

MRIを用いた画像検査では、肩関節痛を伴う症例は、回旋筋腱板（rotator cuff）のうち棘上筋腱の肥厚とその周囲のeffusion所見が顕著であるとされる。興味深いことに、このうち棘上筋腱肥厚と血中 β 2MG濃度に正の相関がみられることも報告されている^{17,18}。

透析歴が同等である腹膜透析患者と血液透析患者で比較検討した研究もあるが、やはり、肩関節痛を呈する症例では、健康対照者として比較しても両群ともに棘上筋腱肥厚がみられ、また透析方法が異なっても両群間には棘上筋腱肥厚度に有意差はなかった。棘上筋腱肥厚は透析アミロイドーシス関連肩関節痛の診断には有用な指標と考えられている¹⁹。

関節エコーにおいても、この棘上筋腱肥厚は捉えられることが報告されている。MRIより簡便な検査であるため、熟達した検査技術がある検査者が所見をとれば、一定の補助診断として有用である²⁰。

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β2 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	

(文献6. アミロイドーシス診療ガイドライン2010より)

2. 手根管症候群

日本神経治療学会から発表されている, 標準的神経治療:「手根管症候群」によれば, 臨床症状としては, 「夜間早朝に増悪する手のしびれ感と痛み, 手を使う時の増悪, 手を振ることによる軽快, 正中神経領域に一致する他覚的感覚障害 (特に ring-finger splitting; 環指正中線を境界とする感覚障害), Phalen 徴候, Tinel 徴候, 短母指外転筋の筋力低下, 母指球筋萎縮などの特徴的症候がそろっている場合には手根管症候群の診断はほぼ確実である。」であると記載されている²¹.

そして, 補助診断として, 「神経伝導検査が有用であり, 手根管部における局所性の神経伝導遅延から確定診断ができる。」と記載し, これを推奨している。ただし, 神経伝導障害に関する電気生理学的検査は, どの検査法が優れているか, どのような部位の検査が適切であるかなど, 問題点が残されているようである。電気生理学的検査を用いた診断に関しては, 専門医に相談することが望ましいと思われる。

3. 骨嚢胞

骨嚢胞は非透析患者においても, 変形性関節症に付随して, 上腕骨, 大腿骨の上端にみられ

ることがある。従って、透析アミロイドーシスによる骨嚢胞の診断においても、肩関節、股関節のX線撮影は必要である。加えて、透析アミロイドーシスでは手根骨、足根骨、長管骨の末端部位などにも骨嚢胞がみられることがあり、手首、足首、肘関節、膝関節などの骨X線撮影が推奨される。

4. 透析脊椎症 (dialysis spine diseases)

DSA、脊柱管狭窄症とともに、MRIによる診断が有用である。変形性脊椎症、化膿性脊椎炎、脊髓腫瘍なども鑑別が必要であるが、これらの病変と異なり、アミロイド沈着部位は、T1WIおよびT2WIともに低信号を示すことが特徴である²²。

● 病理診断

透析アミロイドーシスの最も正確な診断には、組織学的証明が必要である。しかし、好発部位は関節領域であり、実臨床の上では生検診断は行いにくい。したがって、手術時の材料から組織学診断がなされることが選ばれる。しかし、近年では、この手術材料による組織診断も熱心には行われていないのが実状である。透析患者にみられるアミロイドーシスは概ね β 2MG由来のアミロイドーシスであり、わざわざ他のアミロイドーシス疾患と鑑別診断する必要性が透析患者を担当する臨床医に感じられていないからではないだろうか。ただし、最近の報告では、必ずしも全例にアミロイド沈着が見つかるわけではないとする報告もある²³。

しかし、免疫グロブリン異常症、関節リウマチ、家族性アミロイドーシスなど他のアミロイドーシス発症疾患を背景に持つ透析患者であれば、組織学的鑑別は必要となる。野生型トランスサイレチンが前駆蛋白である老人性アミロイドーシスでも手根管症候群の発症がみられ、このようなアミロイドーシス疾患が合併している透析患者もいることが予測される。症例によっては、必要時には病理学診断がなされるべきであると思われる。

治療

◎発症予防あるいは進行を抑制するためには、透析療法に工夫を加える必要がある。生体適合性の高い透析膜の使用、前駆蛋白である β 2ミクログロブリン(β 2MG)の除去効率の高い血液透析濾過法、血液濾過法の選択、あるいは β 2MG吸着カラムの使用、そして超清浄化透析液の使用などが勧められる。 β 2MG吸着カラムの使用は、透析アミロイドーシスに由来する関節痛、関節運動制限などの軽減や改善に結びつき、症状緩和治療としての有効性も示す。治療としては、対症療法として多関節痛に対して非ステロイド系消炎鎮痛薬や少量ステロイド薬が用いられる。進行した骨関節症状に対しては、整形外科的治療と理学療法が基本となる。腎移植により、透析アミロイドーシスの症状改善がみられることがある。

透析アミロイドーシスの治療法に関しては、一度発症した症状を完治に至らしめるほど有効な治療法はない。したがって、もっぱら発症予防が中心となる。

● 発症予防

透析アミロイドーシスの発症予防には、①生体適合性の優れた透析膜の選択、② β 2MG除去能に優れた血液透析濾過法、血液濾過法の採用、③ β 2MG吸着カラムの使用、④透析液の清浄化などが有効である。

透析治療そのものによって、酸化ストレス産生亢進、炎症性サイトカイン産生亢進などの生体現象が起きる。これらが透析アミロイドーシスの発症あるいは進展を加速させるため、可能な限り良好な状態の透析療法を目指して透析医療を管理することが推奨されている。

1. 生体適合性の優れた透析膜の選択

生体適合性の優れた透析膜とは、ポリメチルメタクリレート、エチレンビニルアルコール共重合体、ポリアクリロニトリル、ポリスルホン、改変セルロース系などの合成高分子膜系の素材を用いた透析膜のことである。現在の日本の透析医療では、多くの症例でこのような合成高分子膜系の透析膜が使用されている。かつては、セルロース系の素材を用いた透析膜が使用されていたが、このような非合成高分子膜系の透析膜を長年使用した場合、透析アミロイドーシスの発症率・有病率が高いことが報告されている^{24,25}。

2. β 2MG 除去能に優れた血液透析濾過法、血液濾過法の採用

血液透析は小分子物質の除去に優れ、血液濾過は中・高分子物質の除去に優れている。 β 2MG は中分子であるが透析前の β 2MG 血中濃度自体は、透析アミロイドーシスの発症率あるいは有病率と密接な関連は見いだされていない。しかし、血液透析濾過 (HDF)、血液濾過 (HF) は、透析アミロイドーシスの症状悪化を抑制することは指摘されているが、なぜこれらの治療法が有効なのかその機序は完全には解明されていない。

近年において β 2MG の高次構造に異常のある中間体分子、あるいは異常高次構造の β 2MG 中間体の複合体が透析アミロイドーシスの発症に関与している可能性が示唆されている。もしも、この仮説が正しければ、中・高分子物質の除去に優れている血液透析濾過あるいは血液濾過は、透析アミロイドーシスの発症予防に有効性を示すこともうなずける。

最近、online-HDF という方法が一般透析医療において用いられるようになった。血液透析に使用する超清浄化透析液を血液透析濾過における補充液（置換液）として大量に用いて血液透析濾過を行うものである。通常の血液透析濾過より中・小分子蛋白の除去には優れている。この online-HDF により透析アミロイドーシスの有病率が低下するのではないかという指摘がある^{26,27}。

3. β 2MG 吸着カラムの使用

β 2MG 吸着カラムの使用も透析アミロイドーシスの症状緩和、関節可動域改善、骨嚢胞の縮小などに有効であったという報告がある²⁸⁻³⁰。平均透析期間 25.9 年の 345 人の透析患者を対象とした調査では、 β 2MG 吸着カラムを透析中に併用することで、関節痛などの自覚症状は 91.3% の症例で症状悪化が抑制されたと感じており、また、医師に関しても 72.8% が症状悪化は抑制された感じている。運動能力として、手指のピンチ力が回復することも報告されている。また、関節痛が軽減することで ADL (activity of daily life) も改善する。その他の多施設共同研究では、透析アミロイドーシスの骨病変である骨嚢胞が縮小したことも報告されている³¹。

4. 透析液の清浄化

超清浄化透析液 (ultrapure dialysate) という概念がある。水道水を原水として製造する透析液は、さまざまなフィルター、逆浸透装置などを使用して重金属、細菌、エンドトキシン、化学物質などを除去している。さらにエンドトキシン除去フィルターを併用することで、透析患者に使用する段階では、透析液にはほとんどエンドトキシンは検出されない状態となっている。

超清浄化透析液を使用すると、血中の $\beta 2\text{MG}$ の濃度が低下し、糖化最終産物であるペントシジンの血中濃度も低下することが報告されている。このような事実から、超清浄化透析液の使用が透析アミロイドーシスの発症予防、悪化予防に有用ではないかと推測されている³²。

● 対症療法

内科的治療として、透析アミロイドーシスに由来する骨関節痛の緩和のために、非ステロイド系消炎鎮痛薬や少量の副腎皮質ステロイド薬などを用いる。これはあくまでも、症状緩和の治療でしかない。特に、透析アミロイドーシスに由来する骨関節痛は、安静時に悪化する特徴がある。そのため、透析治療を受けている時間帯に疼痛が悪化し、十分な透析時間をかけて透析を行うことが難しい場合がある。

このような状態が持続すると、透析不足となり生命予後を悪化させる。そのため、疼痛が高度の場合は、緩和療法的に非ステロイド系消炎鎮痛薬や少量の副腎皮質ステロイド薬を用いることは重要である。

しかし、これらの薬剤を対症療法薬として長期に使用することは、副作用の発現の観点からは十分に注意をしなければならない。特にステロイド薬の長期使用は、感染症などの発症率を高める可能性があり、使用には十分に配慮する必要がある。

● 整形外科的治療

骨関節症状が進行している場合は、疼痛、神経圧迫症状、関節変形、関節可動域制限などが出現する。内科的治療では管理できない場合、あるいは症状が急速に進行する場合は、整形外科的治療が必要である。その目的は、除痛、神経症状の進行抑制、関節可動域の改善が目的となる。整形外科的治療によりADLの向上を目指す必要がある。

1. 関節痛に対する整形外科的治療

肩関節の痛みは透析アミロイドーシスの代表的症状である。烏口肩峰靭帯にアミロイド沈着が生じ靭帯肥厚が惹起されると、上肢を挙上したとき、肩峰と腱板が肩峰下滑液包を圧迫するようになり、強い疼痛を感じるようになる。このような状態を肩峰下インピジメントと呼ぶ。疼痛軽減のために、肥厚した烏口肩峰靭帯の切断が治療法となる³³。

2. 神経症状に対する整形外科的治療

(1) 手根管症候群

手根管症候群が進行した場合は、直視下あるいは内視鏡下での手根管開放術および腱滑膜切除術が行われる。疼痛の軽減、神経症状回復は1年以内にほとんどの症例で認められると報告されている³⁴。直視下あるいは内視鏡下での手術成績に大きな差異はないと思われるが、内視鏡下での手術のほうが侵襲性は少ない。問題は、手術後もまた症状が再発する例が存在する点である。複数回手術を必要とする症例もある。再発例などでは、手根管開放術のみならず、神経剝離術なども必要となる症例も報告されている^{35,36}。

(2) 破壊性脊椎関節症

DSAが進行し、脊髓圧迫症状が出現した場合は手術適応となる。術式としては後方除圧術と後方固定術が行われる。長期透析患者になると骨質が悪化している症例もあり、固定具がずれなどして安定化しない症例もある。そのため再手術が必要な症例もみられる³⁷。

理学療法・運動療法

長期透析患者になると、透析アミロイドーシスのによる骨関節障害は深刻な活動度の低下につながる。特に、関節痛があるとその四肢の運動が抑制されるので筋力低下につながる。関節痛があっても多少の運動をすることで、筋力低下を防止できる可能性が示唆されている³⁸。

腎移植

腎移植を受けると関節痛が軽減する症例が多い。これは、腎移植に使用されるステロイド薬あるいは免疫抑制薬の効果もあると考えられている。

Jadoul らは、移植後の骨嚢胞の変化を観察しているが、残念ながら退縮する傾向は認められなかったと報告している³⁹。いったん形成された骨嚢胞が消失することは難しいと考えられる。したがって、腎移植患者の移植腎機能が低下し、透析に再導入となった場合は、残存した骨嚢胞が透析再開後に悪化するとも報告されている⁴⁰。透析アミロイドーシスの骨関節所見は、腎移植後も慎重に経過観察をする必要がある。

文献

1. Gejyo F, Yamada T, et al. A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as beta 2-microglobulin. *Biochem Biophys Res Commun* 1985 ; 129 : 701-706.
2. Motomiya Y, Higashimoto Y, et al. C-terminal unfolding of an amyloidogenic β 2-microglobulin fragment : Δ N6 β 2-microglobulin. *Amyloid* 2015 ; 22 : 54-60.
3. Heegaard NH. Beta(2)-microglobulin : from physiology to amyloidosis. *Amyloid* 2009 ; 16(3) : 151-173.
4. Uji Y, Motomiya Y, et al. A circulating beta 2-microglobulin intermediate in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2009 ; 111(3) : c173-181.
5. <http://docs.jsdt.or.jp/overview/index2011.html>
6. <http://amyloid1.umin.ne.jp/word.html>. (アミロイドーシス診療ガイドライン 2010. pp.27-31.)
7. 西 慎一, 黒田 毅, 他. 透析アミロイドーシス診断基準と炎症反応. pp.107-108, 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患-服事業 「アミロイドーシスに関する調査研究 平成 22 年度 総括・分担研究報告書」 研究代表者 山田正仁 平成 23 (2011) 年 3 月.
8. Hoshino J, Yamagata K, et al. Significance of the decreased risk of dialysis-related amyloidosis now proven by results from Japanese nationwide surveys in 1998 and 2010. *Nephrol Dial Transplant* 2016 ; 31 : 595-602.
9. Yamamoto S, Gejyo F. Historical background and clinical treatment of dialysis-related amyloidosis. *Biochim Biophys Acta* 2005 ; 1753 : 4-10.
10. Miyata T, Ueda Y, et al. 'Carbonyl stress' and dialysis-related amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant* 2000 ; 15 Suppl 1 : 25-28.
11. Lehnert H, Jacob C, et al. Prevalence of dialysis-related amyloidosis in diabetic patients. *Diabetes Amyloid Study Group. Nephrol Dial Transplant* 1996 ; 11 : 2004-2007.
12. Hoshino J, Yamagata K, et al. Carpal tunnel surgery as proxy for dialysis-related amyloidosis : results from the Japanese society for dialysis therapy. *Am J Nephrol* 2014 ; 39 : 449-458.
13. Saito A, Gejyo F. Current clinical aspects of dialysis-related amyloidosis in chronic dialysis patients. *Ther Apher Dial* 2006 ; 10 : 316-320.
14. Ehlerding G, Schaeffer J, et al. Alterations of synovial tissue and their potential role in the deposition of beta 2-microglobulin-associated amyloid. *Nephrol Dial Transplant* 1998 ; 13 : 1465-1475.
15. Shimizu S, Yasui C, et al. Subcutaneous nodules on the buttocks as a manifestation of dialysis-related amyloidosis : a clinicopathological entity ? *Br J Dermatol* 2003 ; 149 : 400-404.
16. Kuntz D, Naveau B, et al. Destructive spondylarthropathy in hemodialyzed patients. A new syndrome. *Arthritis Rheum* 1984 ; 27 : 369-375.
17. Turk AC, Fidan N, et al. Painful and painless shoulder magnetic resonance imaging comparisons in hemodialysis patients and correlation with clinical findings. *J Back Musculoskelet Rehabil* 2016 ; Epub ahead of print
18. Ando A, Hagiwara Y, et al. Magnetic resonance imaging classification of haemodialysis-related amyloidosis of the shoulder : risk factors and arthroscopic treatment. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2016 ;

Epub ahead of print

19. Dervisoglu E, Anik Y, et al. Beta 2-microglobulin amyloidosis in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Ther Apher Dial* 2008 ; 12 : 306-310.
20. Sommer R, Valen GJ, et al. Sonographic features of dialysis-related amyloidosis of the shoulder. *J Ultrasound Med* 2000 ; 19 : 765-770.
21. <https://www.jsnt.gr.jp/guideline/img/syukonkan.pdf>
22. Niu CC, Chen WJ, et al. Destructive spondyloarthropathy mimicking spondylitis in long-term hemodialysis patients. *Arch Orthop Trauma Surg* 2000 ; 120 : 594-597.
23. Koda Y, Nishi S, et al. Switch from conventional to high-flux membrane reduces the risk of carpal tunnel syndrome and mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997 ; 52 : 1096-1101.
24. Aoike I, Gejyo F, et al. Learning from the Japanese Registry : how will we prevent long-term complications ? Niigata Research Programme for beta 2-M Removal Membrane. *Nephrol Dial Transplant* 1995 ; 10 Suppl 7 : 7-15.
25. Canaud B. Effect of online hemodiafiltration on morbidity and mortality of chronic kidney disease patients. *Contrib Nephrol* 2007 ; 158 : 216-224.
26. Lornoy W, Becaus I, et al. On-line haemodiafiltration. Remarkable removal of beta 2-microglobulin. Long-term clinical observations. *Nephrol Dial Transplant* 2000 ; 15 Suppl 1 : 49-54.
27. 長沼 靖, 佐竹寛史, 他. 透析手根管症候群切除滑膜におけるアミロイド沈着陽性率. *日本手外科学会雑誌* 2016 ; 35 : 689-690.
28. Gejyo F, Kawaguchi Y, et al. Arresting dialysis-related amyloidosis : a prospective multicenter controlled trial of direct hemoperfusion with a beta 2-microglobulin adsorption column. *Artif Organs* 2004 ; 28 : 371-380.
29. Gejyo F, Amano I, et al. Survey of the effects of a column for adsorption of β 2-microglobulin in patients with dialysis-related amyloidosis in Japan. *Ther Apher Dial* 2013 ; 17 : 40-47.
30. Yamamoto Y, Hirawa N, et al. Long-term efficacy and safety of the small-sized β 2-microglobulin adsorption column for dialysis-related amyloidosis. *Ther Apher Dial* 2011 ; 15 : 66-74.
31. Kuragano T, Inoue T, et al. Effectiveness of β (2)-microglobulin adsorption column in treating dialysis-related amyloidosis : a multicenter study. *Blood Purif* 2011 ; 32 : 317-322.
32. Furuya R, Kumagai H, et al. Ultrapure dialysate reduces plasma levels of beta 2-microglobulin and pentosidine in hemodialysis patients. *Blood Purif* 2005 ; 23 : 311-316.
33. Konishiike T, Hashizume H, et al. Shoulder pain in long-term haemodialysis patients. A clinical study of 166 patients. *J Bone Joint Surg Br* 1996 ; 78 : 601-605.
34. 土田健司, 武本佳昭, 他. アミロイド骨・関節症の整形外科的治療の現状と課題 手根管症候群に対する外科的治療特に直視下手根管解放 & 腱滑膜切除術の成績. *日本透析医学会雑誌* 2007 ; 40 : 226-228.
35. 吉田 綾, 奥津一郎, 他. 手根管症候群内視鏡手術後の長期臨床成績. *日本透析医学会雑誌* 2006 ; 39 : 111-116.
36. 長谷川康裕, 中後貴江, 他. 長期透析患者の手根管症候群再発例の検討. 2006 ; 49 : 13-14.
37. 築瀬 誠. 整形外科と慢性腎不全 破壊性脊椎関節症 (DSA). 診断・治療. *臨床整形外科* ; 2016 ; 51 : 411-418.
38. Capitanini A, Galligani C, et al. Upper limb disability in hemodialysis patients : evaluation of contributing factors aside from amyloidosis. *Ther Apher Dial* 2012 ; 16 : 242-247.
39. Jadoul M, Malghem J, et al. Effect of renal transplantation on the radiological signs of dialysis amyloid osteoarthropathy. *Clin Nephrol* 1989 ; 32 : 194-197.
40. Mourad G, Argilés A. Renal transplantation relieves the symptoms but does not reverse beta 2-microglobulin amyloidosis. *J Am Soc Nephrol* 1996 ; 7 : 798-804.

5 透析アミロイドーシス

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 ($\beta 2$ MG) 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 $\beta 2$ MG 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 $\beta 2$ MG 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

CQ5-1

【診断関連】

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 ($\beta 2$ MG) 測定は推奨されるか？

ステートメント	推奨度
◎ $\beta 2$ MG は透析アミロイドーシスの主要構成蛋白であるが、アミロイドーシス線維が形成する過程には $\beta 2$ MG の飽和のみならず蛋白変性・慢性炎症などのトリガーが必要である。本邦の疫学研究においても血中 $\beta 2$ MG 濃度と手根管症候群の新規発症は無関係であることが示されており、透析アミロイドーシスの診断を目的とした血中 $\beta 2$ MG の測定は推奨されない。	C2

● 解説

$\beta 2$ ミクログロブリン ($\beta 2$ MG) はクラス I 主要組織適合抗原 (MHC) の一成分であり、免疫系細胞を中心に多くの細胞表面に存在する。 $\beta 2$ MG は定常的に腎臓で代謝されているため、腎機能障害に伴って血中 $\beta 2$ MG 濃度は上昇し、透析患者では健常人 (1.0~2.0 mg/L) の約 10~50 倍に上昇している¹。下条らにより $\beta 2$ MG が透析アミロイドーシスの主要構成蛋白であることが明らかにされて以降²、血中 $\beta 2$ MG を透析療法により積極的に除去する試みがされてきた。透析前 $\beta 2$ MG 濃度が高いほど死亡リスクが高いことが本邦や米国の研究で示され (エビデンスレベル IVa)^{3,4}、 $\beta 2$ MG を積極的に下げる高効率透析が広く行われるようになった。 $\beta 2$ MG 蛋白と生命予後の直接の因果関係は明らかでないが、血中 $\beta 2$ MG 濃度は透析効率を示す指標の 1 つとして日常診療で広く測定されている。

一方で K/DOQI ガイドラインでは血中 $\beta 2$ MG 濃度は、透析アミロイドーシスの新規発症とは関係がないとされ、近年の本邦の疫学研究でも同様な結果が示されている (エビデンスレベル IVa)^{5,6}。 $\beta 2$ MG は透析アミロイドーシスの構成蛋白であるが、アミロイドーシス線維の形成には、慢性炎症・酸化ストレス・糖化産物などの蛋白変性・線維伸長因子のほうが重要であると考えられる⁶。したがってある時点での血中 $\beta 2$ MG 濃度により透析アミロイドーシスを診断することは困難であり、透析アミロイドーシスの診断を目的とした血中 $\beta 2$ MG の測定は推奨されない。

文献

1. Gejyo F, Suzuki S, et al. Dialysis-related amyloidosis and clinical significance of extracorporeal removal of beta 2-microglobulin. *Ther Apher* 1997 ; 1 : 126-128.
2. Gejyo F, Yamada T, et al. A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as beta 2-microglobulin. *Biochem Biophys Res Commun* 1985 ; 129 : 701-706.
3. Cheung AK, Rocco MV, et al. Serum beta 2-microglobulin levels predict mortality in dialysis patients : results of the HEMO study. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 546-555.
4. 日本透析医学会. 維持血液透析ガイドライン : 血液透析処方. 透析会誌 2013 ; 46 : 587-632.
5. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 42 : S1-201.
6. Hoshino J, Yamagata K, et al. Carpal tunnel surgery as proxy for dialysis-related amyloidosis : results from the Japanese society for dialysis therapy. *Am J Nephrol* 2014 ; 39 : 449-458.

(星野純一 虎の門病院腎センター)

CQ5-2

【診断関連】

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？

ステートメント	推奨度
◎透析アミロイドーシスの主要臨床所見である透析脊椎症（破壊性脊椎関節症，脊柱管狭窄症）や骨嚢胞とその結果生じうる骨折は骨関節 X 線撮影でスクリーニングできる。また透析アミロイドーシス病変の鑑別疾患に挙げられる変形性関節症，変形性脊椎症，関節リウマチ，異所性石灰化などを鑑別するうえでも骨関節 X 線撮影は推奨される。	C1

●解説

透析アミロイドーシスの主要な臨床症状は多関節痛，手根管症候群，透析脊椎症（破壊性脊椎関節症，脊柱管狭窄症），弾撥指や骨嚢胞であるが，そのうち溶骨性変化をきたす透析脊椎症と骨嚢胞，その結果生じうる骨折のスクリーニング検査として骨関節 X 線撮影は有用である。破壊性脊椎関節症では C5-C7，L3-L5 椎間を好発部位とする椎間腔の狭小化，椎体の骨侵食あるいは亜脱臼の所見を認める（エビデンスレベル III）¹。

X 線撮影で認めた病変に対し脊椎病変を評価するために MRI による評価が必要である。骨嚢胞は大腿骨頭，手根骨に発症することが多く， β 2MG を前駆蛋白質とするアミロイドによる溶骨性変化である。透析患者では骨嚢胞を起点とし，ミネラル骨代謝異常による骨質の変化，腎臓病で進行する骨粗鬆症などが複合的に関与し骨折のリスクが高くなる（エビデンスレベル V）²。透析期間が長期化するに伴い多彩な透析アミロイドーシス関連骨関節障害を生じる可能性が高く³，特に 10 年以上の長期透析患者では X 線で定期的にスクリーニングを行うことが推奨される。また透析アミロイドーシスを発症した透析患者に対し β 2MG 吸着カラムを使用すると，臨床症状の軽快とともに X 線撮影で測定された骨嚢胞の大きさが縮小される可能性が報告されており（エビデンスレベル III）⁴，X 線撮影は診断だけでなく治療効果判定に対しても有効である。

また透析アミロイドーシスの臨床的な鑑別疾患として変形性関節症，変形性脊椎症，関節リウマチ，異所性石灰化などが挙げられる。それぞれ特徴的な骨関節 X 線所見を示すため，血液検査データ，臨床症状などを総合して鑑別する必要がある。

文献

1. Maruyama H, Gejyo F, et al. Clinical studies of destructive spondyloarthropathy in long-term hemodialysis patients. *Nephron* 1992 ; 61 : 37-44.
2. Bataille S, Fernandez C, et al. The Case : A hip fracture in a hemodialysis patient. Pathologic right-hip fracture from β 2-microglobulin amyloidosis. *Kidney Int* 2013 ; 83 : 1211-1222.
3. Yamamoto S, Kazama JJ, et al. Patients undergoing dialysis therapy for 30 years or more survive with serious osteo-articular disorders. *Clin Nephrol* 2008 ; 70 : 496-502.
4. Kuragano T, Inoue T, et al. Effectiveness of β (2)-microglobulin adsorption column in treating dialysis-related amyloidosis : a multicenter study. *Blood Purif* 2011 ; 32 : 317-322.

(山本 卓 新潟大学医歯学総合病院 血液浄化療法部)

CQ5-3

【予防関連】

透析アミロイドーシスの発症予防に HDF は推奨されるか？

ステートメント	推奨度
◎発症予防効果を主要評価項目とした前向き RCT による HDF 研究はなく、少数ながら透析アミロイドーシス罹患率が有意に低いという前向きならびに後ろ向きの観察研究が存在する。HDF 施行に際しては、濾過補充液の清浄化は前提条件であり、high flux 膜使用のみが低い罹患率を示している。	C1

●解説

手根管症候群（CTS）手術を指標にして、血中 β 2MG 高値の透析症例が透析アミロイドーシス罹患率が高い観察研究がある（エビデンスレベル IVb）¹。しかし、発症予防効果を主要評価項目とした前向き RCT による HDF 研究はこれまで報告がない。Rabindranath らは透析量の観点からなされた 18 の RCT 研究の systemic review にて 588 例の透析患者を対象として HD と HDF・HF を比較し、HDF は CTS 罹患率を有意に減少させなかったと報告している（エビデンスレベル II）²。

Kouda らは本邦において 26 年間の 919 例の多数例での観察研究で、high flux 膜を使用した HDF が CTS を指標にした透析アミロイドーシスの発症率を下げる（RR=0.503： $p<0.05$ ）のみならず生命予後も改善する（RR=0.613： $p<0.05$ ）と報告した（エビデンスレベル IVa）³。同様の報告は、日本透析医学会の統計調査報告から 1,196 例でも、high flux 膜による on line HDF 療法は、通常の low flux 膜による HD を 1.0 として比較して、CTS の手根管開放術の頻度を明らかに下げた（リスクを 0.117 へ低下）と Nakai らにより報告されている（エビデンスレベル IVb）⁴。CTS を指標に HDF 療法の治療効果は、Lornoy らが high flux 膜による high dose（濾液 120 mL/min）が維持透析患者において 10 年間という長期間の観察研究で、血中 β 2MG 濃度を約半減させるとともに、HDF 症例が半数近く含まれる 18 例では CTS を指標にした透析アミロイドーシスの発症率が 12.5% と低いと報告している（エビデンスレベル IVb）⁵。

以上より、透析アミロイドーシスの予防には high flux 膜を用いた濾液大量置換の HDF 療法が有用な可能性が示唆されるが、多数例による RCT 前向き介入試験や透析アミロイドーシス予防を目的に計画された RCT をまとめた systemic review はない。しかし、HDF 療法が透析アミロイドーシスの前駆蛋白である血中 β 2MG 濃度を明らかに有意に下げたとの報告はいくつかなされており（エビデンスレベル IVa）⁶⁻⁸、少なくとも HDF 療法が透析アミロイドーシスの発症や進展を促進したとの結果は報告されていない。

文献

1. Hoshino J, Yamagata K, et al. Carpal tunnel surgery as proxy for dialysis-related amyloidosis : results from the Japanese society for dialysis therapy. *Am J Nephrol* 2014 ; 39 : 449-458.
2. Rabindranath KS, Strippoli GF, et al. Comparison of hemodialysis, hemofiltration, and acetate-free biofiltration for ESRD : systematic review. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 45 : 437-447.
3. Koda Y, Nishi S, et al. Switch from conventional to high-flux membrane reduces the risk of carpal tunnel syndrome and mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997 ; 52 : 1096-1101.
4. Nakai S, Iseki K, et al. Outcomes of hemodiafiltration based on Japanese dialysis patient registry. *Am J Kidney Dis*

2001 : 38 (4 Suppl 1) : S212-216.

5. Lornoy W, Beaus I, et al. On-line haemodiafiltration. Remarkable removal of beta2-microglobulin. Long-term clinical observations. *Nephrol Dial Transplant* 2000 ; 15 (Suppl 1) : 49-54.
6. Traut M, Haufe CC, et al. Increased binding of beta-2-microglobulin to blood cells in dialysis patients treated with high-flux dialyzers compared with low-flux membranes contributed to reduced beta-2-microglobulin concentrations. Results of a cross-over study. *Blood Purif* 2007 ; 25 : 432-440.
7. Kubo S, Date H : Clinical usefulness of frequent short-time hemodiafiltration : trial for the effective removal of beta-2-microglobulin. *Nephron* 1996 ; 72 : 93-97.
8. Kinugasa E, Akizawa T, et al. Evaluation of beta 2-microglobulin removal with high-performance hemodiafiltration. *Artif Organs* 1998 ; 12 : 11-15.

(重松 隆 和歌山県立医科大学腎臓内科学)

CQ5-4

【予防関連】

透析アミロイドーシスの発症に血中 β 2MG クリアランスは関与するの？

ステートメント	推奨度
◎ β 2MG 吸着カラムによる透析アミロイドーシス症状緩和や、高 β 2MG 除去率の患者群において新規尿管症候群手術が少なかったことから、現代の高生体適合性/高効率透析下では血中 β 2MG クリアランスが透析アミロイドーシス発症に関与する可能性がある。	C1 (もしくは該当なし)

●解説

透析アミロイドーシスの発症には、腎不全患者にみられる β 2MG濃度の増加のみならず、慢性炎症・酸化ストレス・糖化産物など、アミロイド前駆蛋白の変性やアミロイド線維伸長に関わる諸因子が大きく関与する¹。透析アミロイドーシス発症の診断は複合的な臨床診断で行われることが多いが、確定診断は組織診断である。発症には長期の透析期間を要するため、確実なアウトカム(=組織診断)を用いたランダム化比較試験などの質の高い研究を行うことは困難である。

High-Flux膜を用いた高効率透析により血中 β 2MGクリアランスは向上する。透析膜と透析液量に関するRCTであるHEMO study(2002年)では β 2MGクリアランスの検討も行われているが、当時のHigh-Flux膜の β 2MG除去能34 mL/minは、現代ではLow-Fluxに相当する²。透析技術は日進月歩であり、過去のエビデンスの解釈に注意が必要である。

透析前血中 β 2MG濃度が高い症例のほうが新規透析アミロイドーシス発症が増加する。ただし諸因子補正後に相関関係は消失するため、 β 2MG高値自体は新規透析アミロイドーシス発症には影響していないと考えられる(エビデンスレベルIVa)。一方、最近の日本透析医学会による観察研究では、 β 2MG除去率(=透析前後差/透析前値)が80%以内の群の透析アミロイドーシス新規発症の補正ハザード比はほぼ横ばいであったが、 β 2MG除去率80%以上の群では新規透析アミロイドーシス発症がハザード比0.29(95% CI:0.11~0.74, $p=0.01$)と有意に少なかった(エビデンスレベルIVa)³。本研究により、最新の透析技術による高純度高効率透析が透析アミロイドーシス新規発症抑制に繋がる可能性が初めて示唆されたが、本研究は観察期間が一年間と短期間であり、継続的な β 2MG除去率と新規発症との関係はいまだ明らかでない。また、 β 2MG除去そのものが新規発症を抑制したのか、 β 2MG除去率が慢性炎症・酸化ストレスなどアミロイドーシス発症関連因子の代理指標として有意な関係を示したのかは、観察研究による証明は困難である。因果関係を明らかにするためには今後の介入研究が必要である。

文献

1. Drueke TB, Massy ZA. Beta 2-microglobulin. *Semin Dial* 2009; 22: 378-380.
2. Eknoyan G, Beck GJ, et al. Hemodialysis (HEMO) Study Group. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2010-2019.
3. Hoshino J, Yamagata K, et al. Significance of the decreased risk of dialysis-related amyloidosis now proven by results from Japanese nationwide surveys in 1998 and 2010. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 595-602.

(星野純一 虎の門病院腎センター)

CQ5-5

【予防関連】

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？

ステートメント	推奨度
◎これまでに報告されている観察研究からは、手根管症候群を始めとする透析アミロイドーシスの発症を慢性炎症が促進する可能性が示唆される。	該当なし

●解説

透析アミロイドーシスの前駆蛋白である β 2MG は、リンパ球などの細胞表面にある HLA 構成分子で、炎症刺激により可溶性遊離分子の血中濃度が上昇する。慢性腎不全あるいは透析治療は、尿毒素あるいは対外循環治療である透析療法により酸化ストレスやサイトカイン産生の亢進状態を誘導する。

Cianciolo らは 480 例の透析患者を対象としてコホート研究を実施している。多変量解析を行い、CRP 高値は手根管症候群、手根骨骨嚢胞の発症に対する有意なリスク因子であると報告している（エビデンスレベル IVa）¹。一方、Hoshino らの日本人透析患者 202,726 人を対象とした横断研究では、手根管症候群に対する手術である手根管症候群開放術に関して、CRP のレベルは有意な関連を示す因子ではなかったこと報告している（エビデンスレベル IVb）²。一定の結論が出ない点に関しては、次のように理由も考えられる。CRP は炎症性マーカーとして汎用されるが、軽微な炎症状態を示す指標ではない。高感度 CRP あるいはその他の鋭敏な炎症性マーカーによる評価を行うと異なる結論となる可能性がある。

透析療法による慢性炎症亢進の原因として、透析液に含有される微量なエンドトキシンの体内流入が一因と考えられる。近年は、逆浸透装置とエンドトキシン除去フィルターを用いて作成した超清浄化透析液による透析治療が一般化している。Hoshino らは、1998 年と 2010 年に実施された手根管症候群開放術既往歴の調査結果では、2010 年度は 1998 年度より既往歴率が低下していることを報告し²、その背景に超清浄化透析液による透析治療の普及があったからではないかと推測している。実際、超清浄化透析液を使用した場合、CRP、IL-6、ベントシジン、そして血中 β 2MG のレベルが低下することが証明されている³。

以上の研究報告から、慢性炎症はアミロイドーシスの発症あるいは進展を促進する可能性が示唆される。

文献

1. Panichi V, Migliori M, et al. Plasma C-reactive protein in hemodialysis patients : a cross-sectional, longitudinal clinical survey. *Blood Purif* 2000 ; 18 : 30-36.
2. Hoshino J, Yamagata K, et al. Significance of the decreased risk of dialysis-related amyloidosis new proven by results from Japanese nationwide surveys in 1998 and 2010. *Nephrol Dial Transplant* 2016 ; 31 : 575-602.
3. Furuya R, Kumagai H, et al. Ultrapure dialysate reduces plasma levels of beta2-microglobulin and pentosidine in hemodialysis patients. *Blood Purif* 2005 ; 23 : 311-316.

(西 慎一 神戸大学大学院医学研究科腎臓内科)

CQ5-6

【治療関連】

透析アミロイドーシスの治療に β 2MG吸着カラムは推奨されるか？

ステートメント	推奨度
◎ β 2MG吸着カラムは血液透析患者の β 2MG除去効率を向上させ、透析アミロイドーシスの進展を抑制することが期待されるため使用が推奨される。また透析アミロイドーシスに関連する臨床症状が身体所見や画像でも軽快するため、 β 2MGとその他の分子吸着による効果の可能性もある。	B

●解説

透析アミロイドーシスに対する血液浄化療法の工夫として透析液の清浄化、 β 2MGクリアランスのよい透析器の使用、血液濾過透析などが挙げられるが、 β 2MG吸着カラムは β 2MGを選択的に吸着し除去効率を向上するため透析アミロイドーシスに対する特異的な治療法である。現在の β 2MG吸着カラムの使用適応基準は、①手術または生検により、 β 2MGによるアミロイド沈着が確認されている、②透析歴が10年以上であり、以前に手根管開放術を受けている、③画像診断により骨嚢胞が認められる、のいずれの条件も満たすこととされている。1年間を限度に使用できるが、②および③の要件を確認した場合、さらに1年間を限度に使用でき、3度目以降も同様に評価し使用継続することができる。 β 2MG吸着カラム（容量350 mL）を通常のダイアライザーに直列して使用することにより β 2MGは $74.1 \pm 6.1\%$ （vs吸着カラムなし $60.1 \pm 6.3\%$ ）の除去量増加を認める¹。臨床症状としては、つまみ力、関節痛、ADLスコアなどの改善¹⁻³、あるいは骨嚢胞の縮小化⁴が期待される。これらの効果が認められるのは、 β 2MGを減少させることでアミロイド沈着量が減少すること、病変部の炎症反応の改善が考えられる。 β 2MG吸着カラムがインターロイキン 1β 、インターロイキン6などの炎症性サイトカインを吸着する⁵ことによって、比較的早期に症状が緩和する可能性がある。 β 2MG吸着カラムには、充填容量が350 mL、250 mL、150 mLのサイズによる3タイプがある。 β 2MG吸着カラムは通常の血液透析用ダイアライザーに直列して使用することから治療中の血圧低下が問題となるため、必要な β 2MG除去量と副作用を考慮してカラムのサイズを決定する。

文献

1. Gejyo F, Kawaguchi Y, et al. Arresting dialysis-related amyloidosis: a prospective multicenter controlled trial of direct hemoperfusion with a β_2 -microglobulin adsorption column. *Artif Organs* 2004; 28: 371-380.
2. Abe T, Uchita K, et al. Effect of β_2 -microglobulin adsorption column on dialysis-related amyloidosis. *Kidney Int* 2003; 64: 1522-1528.
3. Gejyo F, Amano I, et al. Survey of the effects of a column for adsorption of β_2 -microglobulin in patients with dialysis-related amyloidosis in Japan. *Ther Apher Dial* 2013; 17: 40-47.
4. Kutsuki H. β_2 -Microglobulin-selective direct hemoperfusion column for the treatment of dialysis-related amyloidosis. *Biochimica et biophysica acta* 2005; 1753: 141-145.
5. Kuragano T, Inoue T, et al. Effectiveness of $\beta(2)$ -microglobulin adsorption column in treating dialysis-related amyloidosis: a multicenter study. *Blood Purif* 2011; 32: 317-322.

(山本 卓 新潟大学医歯学総合病院 血液浄化療法部)

CQ5-7

【治療関連】

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？

ステートメント	推奨度
◎手根管症候群の手術は直視下手術と内視鏡下手術に大別される。非透析患者の手術ではRCT (randomized controlled trial) で内視鏡手術の優位性を示す文献はあるが、透析患者についてはRCTで両者を比較した文献はみられない。	該当なし

●解説

透析療法の進歩により透析アミロイドーシスの代表的疾患である手根管症候群の手術既往歴は有意に減少している¹。

非透析患者の手根管症候群は腱鞘炎が原因で発症するため保存的治療で治癒することがあるが、透析患者ではアミロイドの沈着により手根管症候群が発症するため、いずれは手術が必要となる。

手根管開放術は手掌の皮膚を切開し直視下に横手根靭帯（屈筋支帯）を切開する観血的手根管開放術と内視鏡手術に大別できる。内視鏡手術はOkutsuらの考案したone portal法²とChowの考案したtwo portal法³がある。

非透析患者の手術では、RCTでone portalの内視鏡手術のほうが臨床症状の早期回復得られたという報告⁴や、two portal法では術後5年の比較で観血手術と同等の機能障害回復が得られると報告されている⁵。

透析患者の術後再発は奥津らの報告ではone portal法で5%（平均再発期間7年）であった⁶。平地らによれば8年の観察期間で観血手術の術後再発は25%であった⁷。

現時点で透析患者の内視鏡的手根管開放術を推奨する報告はみられない。

文献

1. Hoshino J, Yamagata K, et al. Carpal tunnel surgery as proxy for dialysis-related amyloidosis : results from Japanese society for dialysis therapy. Am J Nephrol 2014 ; 39 : 449-458.
2. Okutsu I, Ninomiya S, et al. Endoscopic management of carpal tunnel syndrome. Arthroscopy 1989 ; 5 : 11-18.
3. Chow JCY : Endoscopic release of the carpal ligament : A new technique for carpal tunnel syndrome. Arthroscopy 1989 ; 5 : 19-24.
4. Trumble TE, Diao E, et al. Single-portal endoscopic carpal tunnel release compared with open release. A prospective, randomized trial. J Bone Joint Surg 2002 ; 84A : 1107-1115.
5. Atroshi I, Hofer M, et al. Open compared with 2-portal endoscopic carpal tunnel release : a 5-year follow-up of a randomized controlled trial. J Hand Surg 2009 ; 34A : 266-272.
6. 奥津一郎, 浜中一輝, 他. 長期血液透析例の再発手根管症候群に対する内視鏡手術成績. 日手会誌 2004 ; 21 : 160-164.
7. 平地一彦, 三浪明男, 他. 血液透析患者 50 例における手根管症候群の発症頻度と治療成績に関する長期経過. 日手会誌 1997 ; 14 : 670-673.

(森田弘之 森田シャントアミロイド治療クリニック)

CQ5-8

【治療関連】

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？

ステートメント	推奨度
<p>◎破壊性脊椎関節症に対する手術適応は、現在あるいは将来的に生じる患者の臨床症状や理学的所見によって決定されるべきであり、X線上の破壊性脊椎関節症の進行程度により手術適応は決定されない。頸椎症性脊髄症を呈している場合、腰部脊柱管狭窄により著明な間欠性跛行を生じている場合は手術治療を考慮する。透析患者の場合、手術適応を判断するためには全身状態の慎重な評価が必要となる。また血液透析患者への脊椎手術は非透析患者に比べて再手術率が非常に高いため、手術によって期待される利益、不利益を慎重に評価すべきであり、患者への丁寧な informed consent も必要となる¹。</p>	<p>C1 (もしくは 該当なし)</p>

●解説

長期血液透析患者に生じる脊椎病変の1つに破壊性脊椎関節症がある。X線上、椎体縁の骨棘形成を認めずに椎間腔の狭小化を呈することを特徴とする。血液透析患者に生じる脊椎症変化は破壊性脊椎関節症が有名だが、その他にも脊椎椎体、椎体間関節、椎間板、黄色靭帯へのアミロイド沈着を伴う透析アミロイドーシスにより多彩な脊椎変化を生じる²。第二頸椎歯突起周囲にアミロイドが沈着することにより脊柱管狭窄を生じ、歯突起骨折を生じることがある。X線上は変化が乏しくても深刻な脊柱管狭窄を呈する場合もある。また患者が高齢になれば非透析患者にも生じる変形性脊椎症、腰椎椎間板ヘルニアや腰部脊柱管狭窄症を合併し、それぞれに対する治療を考慮する。

患者のADLが麻痺や神経痛により著しく制限され、保存治療に抵抗した場合、全身状態を鑑みて手術治療が検討される。手術治療は、狭くなった脊柱管の除圧術と、破壊性脊椎関節症により不安定化した脊柱の固定術を組み合わせる。頸椎病変に伴う脊髄症や腰椎病変に伴う間欠性跛行などは脊椎除圧術により症状の改善が見込める。破壊性脊椎関節症により脊柱の不安定性を認める、あるいは予想される場合は脊椎固定術の追加を考慮しなければならない。しかし、血液透析患者ではこの判断が非常に困難となる。特に腰椎では除圧術のみを行うと、将来的に不安定性を生じ、再手術を考慮しなければならない場合がある。除圧固定術を行っても、隣接椎間に不安定性を生じ再手術を考慮しなければならない場合がある。長期血液透析患者では全身状態が悪い症例が多く、必要最低限の手術計画が求められる。

血液透析患者における脊椎手術に関するエビデンスは皆無である。海外では積極的に腎移植が行われており、透析年数20年超の患者に対する脊椎手術の報告は非常に少ない³。また日本においても長期血液透析患者に対する手術は合併症が多く敬遠される傾向にあり、まとまった症例数を対象とした報告は少ない。破壊性脊椎関節症の手術適応ガイドライン作製のためには、多施設による前向き研究が求められる。

文献

1. 弘田 裕. 破壊性脊椎症 (DSA) に対する手術療法—第51回日本透析医学会ワークショップより—. 透析会誌 2007; 40: 239-240.
2. Hayami N, Hoshino J, et al: Destructive spondyloarthropathy in patients on long-term peritoneal dialysis or hemodialysis. Ther Apher Dial 2015; 19: 393-398.
3. 片山良仁, 佐藤公治, 他. 透析脊椎症の手術治療 10年間306手術の結果. 整形外科 2013; 64: 1347-1350.

(喜多島 出 虎の門病院分院整形外科)

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

Kenji SAKAI, Masahito YAMADA and Akira TAMAOKA

◎脳アミロイドアンギオパチー (cerebral amyloid angiopathy : CAA) は脳血管のアミロイド沈着症であり、脳血管障害 (脳出血, 脳梗塞, 白質脳症など) や認知機能障害, 一過性の神経症状 (transient focal neurological episodes : TFNE), 炎症・血管炎 (CAA 関連炎症・血管炎) の原因となる。アミロイド β 蛋白 (amyloid β protein : $A\beta$) が沈着する $A\beta$ 型 CAA は高齢者や Alzheimer 病 (Alzheimer's disease : AD) でしばしば認められる。CAA では多発・再発性の脳葉型脳出血がみられ、血栓溶解療法, 抗血小板・凝固薬の使用などが誘因となる。CAA 関連炎症・血管炎では免疫療法の対象となる。

概念と分類

脳アミロイドアンギオパチー (cerebral amyloid angiopathy : CAA) は髄膜や脳内の血管壁 (主に中・小型の動脈) にアミロイド化した蛋白が沈着する疾患であり、高齢者や Alzheimer 病 (Alzheimer's disease : AD) 患者でしばしば認められ、脳血管障害 (脳出血, 脳梗塞, 白質脳症など) や認知機能障害, 一過性の神経症状 (transient focal neurological episodes : TFNE) および炎症・血管炎 (CAA 関連炎症・血管炎) の原因となる。また、微小出血や脳表ヘモジデリン沈着, 大脳白質における血管周囲腔の拡大, 大脳白質病変は無症候で発見される場合がある。

CAA はアミロイド蛋白の種類により表 1 のように分類され、孤発性および遺伝性の CAA がある。遺伝性 CAA の原因蛋白としてこれまでに 6 種類が知られており、各種蛋白をコードする遺伝子の異常と関連している。

孤発性 CAA

孤発性 CAA にはアミロイド β 蛋白 ($A\beta$) の沈着による $A\beta$ 型 CAA と脳内に限局した形質細胞の増殖による AL アミロイドーシスが含まれるが、本項では $A\beta$ 型 CAA について解説する。

孤発性 $A\beta$ 型 CAA

1. 疫学

孤発性 $A\beta$ 型 CAA は加齢とともに増加し、60 歳以上の 10~50% にみられ、90 歳以上では 74% に達する。AD 患者の 80~90% には CAA がみられる。わが国の CAA 関連脳出血の有病率は人口 (≥ 55 歳) 10 万対 7.49 人である。脳出血の発症は年齢とともに上昇し、女性に多い。

遺伝的な危険因子については、いくつかの遺伝子多型との関連が報告されている。代表的なものはアポリポ蛋白 E (apolipoprotein E : apoE) で、 $\epsilon 4$ アリルは CAA と、 $\epsilon 2$ アリルは CAA 関連脳出血との相関がみられる。そのほかには、presenilin 1, $\alpha 1$ -antichymotrypsin, neprilysin, transforming growth factor- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), low-density lipoprotein receptor related protein (LRP-1), angiotensin-converting enzyme (ACE) の多型との関連も報告されている。

毛細血管の CAA (capillary CAA) を伴う症例を type 1, 伴わない症例を type 2 に分類し、

表1 脳アミロイドアンギオパチー (CAA) の分類

アミロイド蛋白	臨床的な表現型
1. アミロイドβ蛋白 (Aβ)	1. 孤発性 a. 加齢 b. 孤発性アルツハイマー病 c. その他 (血管奇形, 放射線照射, 外傷) 2. 遺伝性 a. アミロイド前駆蛋白 (APP) の遺伝子異常 オランダ型アミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血 (HCHWA-D) など b. プレセニリン遺伝子の異常 c. ダウン症候群
2. シスタチン C (ACys)	アイスランド型 HCHWA (HCHWA-I)
3. プリオン蛋白 (PrP)	プリオン蛋白遺伝子の異常
4. ABri/ADan	BRI 遺伝子の異常 家族性英国型またはデンマーク型認知症 (FBD/FDD)
5. トランスサイレチン (ATTR)	トランスサイレチン遺伝子の異常
6. ゲルゾリン (AGel)	ゲルゾリン遺伝子の異常 (フィンランド型家族性アミロイドーシス)
7. AL	脳内に限局した形質細胞の増殖による

APP: アミロイド前駆蛋白, HCHWA: アミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血

type 1 では apoE ε4 をもつ症例が多いこと, type 2 では apoE ε2 と関連するが, ε4 との関連はみられず, LRP-1 の遺伝子多型と関連することが報告されている。

2. 原因

孤発性 Aβ 型 CAA の原因について, 血管壁に沈着する Aβ は主に神経細胞より産生された Aβ と考えられているが, Aβ が血管壁へ沈着する機序の詳細は不明な点が多い。神経細胞において, Aβ がアミロイド前駆蛋白 (amyloid precursor protein: APP) より切り出されるとき, γセクレターゼによる C 末端側のアミノ酸の切断の違いにより, 40 個のアミノ酸からなる Aβ40 と 42 個のアミノ酸より構成される Aβ42 が生じる。Aβ は neprilysin などの酵素による局所での分解, LRP-1 といった血管内皮に存在する apoE レセプターを介した血管内への輸送, 血管周囲の基底膜周囲からのドレナージ経路によって脳内より除去されると考えられている。なお, 血管周囲ドレナージ経路からの Aβ の排出に apoE が大きく関与しているとの報告がある。Aβ42 は凝集性が高いため神経細胞周辺に沈着しやすく (老人斑), 一方, Aβ40 は凝集性が低いため, 脳間質液から血管周囲ドレナージ経路を経て排泄される過程で, 血管壁にアミロイドとして沈着しやすいと考えられている。CAA の初期では Aβ42 が血管壁に沈着し, その後, 大量の Aβ40 の沈着が生じることが報告されている。

3. 病理

CAA は主に髄膜および大脳皮質, 小脳皮質の血管に生じる。中・小型の動脈にみられることが多いが, 静脈や毛細血管にも生じる。大脳皮質では後頭葉において最も高頻度に見られ, 前頭葉, 側頭葉と続き, 頭頂葉の血管が最も侵されにくい。大脳基底核, 視床, 脳幹, 白質, 脊髄には稀である。

血管平滑筋の外側基底膜へのアミロイド沈着で始まり, 平滑筋細胞の変性を生じ, 最終的に

中膜全体がアミロイド線維で置換される。アミロイドの沈着により障害された血管は double barrel appearance, フィブリノイド壊死, 微小動脈瘤などを示し, 微小動脈瘤形成やフィブリノイド壊死は出血の原因となる。皮質血管にこのような病理学的変化が生じることで出血すると考えられている。一方, 髄膜血管の破壊を脳内出血の原因とする報告もある。

アミロイド沈着の検出にはコンゴレッド染色や Thioflavin S 染色が必要である。コンゴレッド染色では赤染し, 偏光顕微鏡下にてアップルグリーン色を示す。特異抗体を使用した免疫染色により, 沈着している蛋白の同定が可能である。

CAA は臨床症状を伴わない場合においても単球・マクロファージ系細胞の増加がみられ, 炎症反応を随伴することがある。また, 血管壁の破壊を伴わずに多核巨細胞の出現を伴うリンパ球浸潤を血管周囲に認めることもある(狭義の CAA 関連炎症)。肉芽腫性血管炎を生じた場合は, $A\beta$ の沈着を伴う CAA に加えて著明な浮腫とリンパ球, マクロファージや多核巨細胞の浸潤を主体とした炎症性変化と血管壁の破壊, マクロファージや多核巨細胞による $A\beta$ 貪食像が認められ, $A\beta$ によって炎症が惹起された根拠の一つとなっている(アミロイド β 関連血管炎, amyloid- β -related angiitis: ABRA)。

4. 臨床症状と検査所見

(1) 脳出血と微小出血

脳出血では皮質・皮質下を含む脳葉型出血, 皮質微小出血, 限局性クモ膜下出血(脳表ヘモジデリン沈着)を示す。出血部位に応じた臨床症状を示し, CAA 関連の脳出血に特徴的な症状はない。微小出血は MRI の GE 法/T2*強調画像, 磁化率強調画像(susceptibility-weighted imaging: SWI) で円形または類円形の低信号として描出され, CAA の分布を反映して大脳皮質に認められる。細動脈硬化といった他の原因による微小出血との鑑別については分布が重要であり, 大脳基底核や視床といった領域にみられた場合は細動脈硬化による出血を考える。しかし, 大脳皮質に認められた微小出血のすべては CAA 関連ではないことが明らかとなっている。

大脳皮質の微小出血はアルツハイマー病症例の 16.7~32% で認められ, 正常コントロール症例の頻度(5~6%) よりも高い。病理学的に CAA が証明された症例の 47.4% で微小出血がみられたことが報告されている。アミロイド PET を用いた研究では, 陽性の症例で微小出血が多いこと, アミロイド沈着が増加した領域において新たな出血が生じやすいことがわかっており, 微小出血の存在は症候性の脳出血の予測因子として重要である。

(2) 脳表ヘモジデリン沈着と一過性神経症状(transient focal neurological episodes:TFNEまたはamyloid spells)

脳表ヘモジデリン沈着のうち, 大脳皮質の一部に限局して認められるものは cortical superficial siderosis (cSS) と呼ばれており, 高齢者にみられた場合には CAA に関連していると考えられている。限局性に生じたクモ膜下出血後にヘモジデリンが沈着した状態を反映していると考えられており, T2*強調画像や SWI で脳回に沿った脳表の低信号として認められる。

cSS は微小出血が比較的少数の症例でみられることが多く, CAA 関連の微小出血と cSS では発症機序が異なる可能性がある。しかし, cSS も微小出血と同様に症候性の脳出血の予測因子となりうる。cSS は無症候性のことが多いが, TFNE の原因となる。TFNE には再発性かつ一過性の異常感覚や筋力低下, 視覚障害がみられ, 数秒~数分間持続する。部分発作や大脳皮質の一時的な機能低下, 部分的な血管攣縮による虚血が原因と考えられている。一過性脳虚血発作や片頭痛の前兆症状, てんかんとの鑑別が重要となる。特に一過性脳虚血発作の診断で抗血小板薬などを投与された場合, CAA 関連脳出血が誘発される可能性があり注意が必要である。

(3) 大脳白質病変や脳梗塞と認知機能障害

皮質の小梗塞や、深部白質の循環障害によると考えられる白質脳症がみられることがあり、AD病変の影響を除外した場合でもCAAは認知機能障害、特に認知スピードの低下に影響することが報告されている。また、CAAはADによる認知機能の低下を助長すると考えられる。

また、MRIで認められる半卵円中心における血管周囲腔の拡大(centrum semiovale perivascular spaces : CSO-PVS)はCAAやcSSとの関連が報告されている。

(4) CAA関連炎症/脳血管炎・亜急性性白質脳症

臨床的に急性または亜急性の認知機能障害や行動異常を認めることが多く、頭痛や痙攣発作も比較的高頻度でみられる。発熱を認めることはまれで、嚥下障害、視野障害、単麻痺や片麻痺、小脳失調、半側空間無視といった巣症状は約半数で認められる。まれではあるが、一過性脳虚血発作様の症状や脳血管障害様の経過を認めた報告もある。

臨床検査結果ではCAA関連炎症に特異的な異常所見は知られていない。CRPの上昇といった全身性の炎症所見は約33%で認められるのみである。脳脊髄液検査では、細胞数増多を認めるのは約半数で、71%で蛋白の増加が報告されている。脳脊髄液中の抗Aβ抗体の抗体価の上昇やCD4陽性T細胞の増加が報告されている。画像所見では著明な浮腫、MRIのT2強調画像やfluid attenuated inversion recovery (FLAIR)画像での白質の高信号がみられることがある。腫瘍様の形成を認めた場合、脳腫瘍との鑑別が問題になることがある。また、頻度は高くないが、髄膜や大脳皮質に造影効果を認めることがある。以上の所見に加えて、T2*強調画像やSWIといった撮像により大脳皮質および皮質下の出血所見がみられる。

④ 遺伝性CAA

これまでに遺伝性CAAの原因蛋白として6種類が知られており、各種蛋白をコードする遺伝子の異常と関連している(表1)。

遺伝性CAAの多くの病型では再発性の脳出血を生じ、進行性の認知機能障害や精神症状などを認めて死の転帰をとる。これまでに特異的な治療法が確立されたものはない。

診断

【診断基準/診断ガイドライン】

- ◎ CAA関連脳出血の診断基準としてBoston診断基準(表2-1)、さらに高血圧例を除外した『アミロイドーシスに関する調査研究班』による診断基準(表2-2)がある。
- ◎ CAA関連炎症/脳血管炎についてはいくつかの診断基準案が提唱されているが、コンセンサスが得られているものはない。

CAAの確定診断は病理学的証明による。脳生検、血腫除去術などで得られた組織、あるいは剖検によって病理診断される。

頭部CTやMRIでは、CAAによる脳出血は大脳皮質に好発し、高血圧性脳出血の好発部位である基底核領域、視床、橋には通常は起らない。しかし、脳葉型出血であればCAAによるものであるとは必ずしもいえず、CAA以外の原因の鑑別が重要であり、非定型的高血圧性脳出血、外傷性脳出血、全身出血傾向、脳動脈瘤・動静脈奇形による出血、腫瘍に伴う出血などを除外する。CAAによる脳出血は再発、多発しやすいため、新しい出血とともに古い出血がしばしばみられる。

CAAの診断におけるMRIやPETの有用性についてはCQ項目を参照。

ADでは脳脊髄液中のAβ42の低下やリン酸化タウの上昇が診断上有用である。CAAにおける脳脊髄液バイオマーカーについてはCQ項目を参照。

遺伝性CAAではAPPといった各種蛋白をコードする遺伝子に変異がみられ、遺伝子検査を行うことで診断可能である(表1)(保険適用外)。

表2-1 脳アミロイドアンギオパチー(CAA)関連脳出血に関するBoston診断基準

確実 (definite CAA)
剖検による完全な脳の検索により以下の3点が証明される： ①脳葉型、皮質あるいは皮質皮質下出血、②CAA関連血管変化*を伴う高度なCAA、③他の原因病変の欠如。
ほぼ確実 (生検組織の陽性所見を伴う) (probable CAA with supporting pathology)
臨床データおよび病理組織(血腫吸引標本あるいは皮質生検)が以下の3点を示す： ①脳葉型、皮質あるいは皮質皮質下出血、②標本内にCAA、③他の原因病変の欠如。
臨床的にほぼ確実 (probable CAA)
臨床データおよびMRI/CTが以下の3点を示す： ①脳葉型、皮質あるいは皮質皮質下に限局する多発性出血(小脳出血を含む)、②年齢55歳以上、③他の出血の原因**の欠如。
疑い (possible CAA)
臨床データおよびMRI/CTが以下の3点を示す： ①脳葉型、皮質あるいは皮質皮質下の単発性出血、②年齢55歳以上、③他の出血の原因**の欠如。

*CAA関連血管変化：フィブリノイド壊死を伴う微小動脈瘤形成など

**他の出血の原因：ワーファリン過量(INR>3.0)、頭部外傷、虚血性脳血管障害、脳腫瘍、血管奇形、血管炎、血液疾患あるいは凝固異常

表2-2 脳アミロイドアンギオパチー(CAA)関連脳出血に関する「アミロイドーシスに関する調査研究班」による診断基準(2003)

確実 (definite CAA)
剖検による完全な脳の検索により以下の3点が証明される： ①脳葉型、皮質あるいは皮質皮質下出血、②CAA関連血管変化*を伴う高度なCAA、③他の原因病変の欠如。
ほぼ確実 (生検組織の陽性所見を伴う) (probable CAA with supporting pathology)
臨床データおよび病理組織(血腫吸引標本あるいは皮質生検)が以下の3点を示す： ①脳葉型、皮質あるいは皮質皮質下出血、②標本内にCAA、③他の原因病変の欠如。
臨床的にほぼ確実 (probable CAA)
臨床データおよびMRI/CTが以下の3点を示す： ①脳葉型、皮質あるいは皮質皮質下に限局する多発性出血(小脳出血を含む)、②年齢55歳以上、③他の出血の原因**の欠如。
疑い (possible CAA)
臨床データおよびMRI/CTが以下の3点を示す： ①脳葉型、皮質あるいは皮質皮質下の単発性出血、②年齢55歳以上、③他の出血の原因**の欠如。

*CAA関連血管変化：フィブリノイド壊死を伴う微小動脈瘤形成など

**他の出血の原因：ワーファリン過量(INR>3.0)、頭部外傷、虚血性脳血管障害、脳腫瘍、血管奇形、血管炎、血液疾患あるいは凝固異常、高血圧症(収縮期血圧160mmHg以上、または拡張期血圧95mmHg以上、または降圧剤内服歴がある、のどれかにあてはまること)

CAA 関連脳出血の診断基準として Boston 診断基準 (表 2-1) がある。わが国では高血圧性脳出血が多いため、2003 年からアミロイドーシスに関する調査研究班が行った CAA 関連脳出血の全国調査では、Boston 基準の除外項目である「他の出血の原因」に高血圧を含め、より特異度の高い診断基準を使用した (表 2-2)。高血圧は CAA と共存しうるが、高血圧のみでも CAA 類似の脳葉型出血をきたすことがあることに留意する必要がある。

CAA 関連炎症 (ABRA を含む) の診断についても病理学的な検索が必須である。これまでにコンセンサスが得られている臨床診断基準案はない。提案されている診断基準では、40 歳以上で急性に発症する神経症状を呈し、T2 強調画像や FLAIR 画像での高信号、髄膜や大脳皮質の造影効果、過去の出血を示す病歴や T2* 強調画像や SWI での微小出血の存在を示唆する鉄沈着所見を伴う場合にほぼ確実例とされ、病理学的に A β の沈着や炎症細胞浸潤を伴う場合が確実例とされている。

治療

【推奨度】

- ◎ CAA 関連脳出血に対し血腫吸引術などの外科的処置を行った場合に、保存的療法よりも予後がよいという科学的根拠はない。
- ◎ MRI で皮質・皮質下微小出血が多数みられた場合、CAA の可能性を考慮する。脳葉型出血の既往があり apoE 遺伝子 ϵ 2 アレルを有する患者では、脳出血再発のリスクが高く、このような症例に血栓溶解療法や抗凝固療法を行うと、さらに脳出血のリスクを上げる可能性があり勧められない (グレード C2)。
- ◎ CAA 関連血管炎あるいは炎症では免疫抑制薬投与を考慮する (グレード C1)。
- ◎ 一過性神経症状を生じた場合は抗てんかん薬が有効なことがある。

エビデンス

現時点で血管壁へのアミロイドの蓄積を予防したり、蓄積したアミロイドに障害された血管壁の破裂や閉塞を予防したりできる治療法はない。A β 40 の C 末端に対する抗体を用いた臨床試験が CAA 関連脳出血の症例を対照として実施されている。

また、CAA に関連した病態の治療についてはそれぞれ報告がある。

(1) CAA 関連脳出血に対する外科的処置 → CQ 項目を参照

(2) 血栓溶解療法・抗凝固療法中の脳出血

血栓溶解療法中の脳出血の報告は症例報告や横断研究の域を出ていない (エビデンスレベル V)。これらの中で、組織学的検討が行われた症例 10 例のうち 7 例が CAA であり、同年代での CAA 症例の割合に比較して高率であった (エビデンスレベル V)。CAA 患者における抗凝固療法については、ワルファリン内服中に脳出血を起こした 65 歳以上の 59 例中 41 例 (69%) が CAA であった (エビデンスレベル V)。また、CAA の出血の危険因子とされている apoE ϵ 2 をもつことは、ワルファリン内服中の脳出血の有意な危険因子であり (OR 3.8, 95% CI 1.0 to 14.6) (エビデンスレベル IVb)、病理学的な検索が可能であった 11 例中 7 例に CAA を認めた (エビデンスレベル V)。

(3) CAA 関連血管炎あるいは炎症に対する治療 → CQ 項目を参照

(4) 一過性の神経症状

一過性の神経症状に対しては抗てんかん薬が有効であるとの報告がある。一過性脳虚血発作と診断され、抗血栓療法が行われた場合には出血を助長することがある。

● 文献

1. Yamada M. Cerebral amyloid angiopathy : an overview. *Neuropathology* 2000 ; 20 : 8-22.
2. Yamada M. Cerebral amyloid angiopathy : emerging concepts. *J Stroke* 2015 ; 17 : 17-30.
3. Zhang-Nunes SX, Maat-Schieman ML, et al. The cerebral β -amyloid angiopathies : hereditary and sporadic. *Brain Pathol* 2006 ; 16 : 30-39.
4. Hirohata M, Yoshita M, et al. Clinical features of non-hypertensive lobar intracerebral hemorrhage related to cerebral amyloid angiopathy. *Eur J Neurol* 2010 ; 17 : 823-829.
5. Yamada M, Naiki H. Cerebral amyloid angiopathy. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2012 ; 107 : 41-78.
6. Yamada M, Itoh Y, et al. Vascular variant of Alzheimer's disease characterized by severe plaque-like β protein angiopathy. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1997 ; 8 : 163-168.
7. Yamada M, Itoh Y, et al. Immune reactions associated with cerebral amyloid angiopathy. *Stroke* 1996 ; 27 : 1155-1162.
8. Eng JA, Frosch MP, et al. Clinical manifestations of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Ann Neurol* 2004 ; 55 : 250-256.
9. Thal DR, Ghebremedhin E, et al. Two types of sporadic cerebral amyloid angiopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002 ; 61 : 282-293.
10. Thal DR, Papassotiropoulos A, et al. Capillary cerebral amyloid angiopathy identifies a distinct *APOE* ϵ 4-associated subtype of sporadic Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2010 ; 120 : 169-183.
11. Weller RO, Love S, et al. Elimination of amyloid β from the brain, its failure in Alzheimer's disease and implications for therapy. *In* : Neurodegeneration : the molecular pathology of dementia and movement disorders (Dickson DW, Weller RO, eds), 2nd ed, Wiley-Blackwell, 2011, pp.97-101.
12. Sakai K, Boche D, et al : $A\beta$ immunotherapy for Alzheimer's disease : effects on apoE and cerebral vasculopathy. *Acta Neuropathol* 2014 ; 128 : 777-789.
13. Shinkai Y, Yoshimura M, et al. Amyloid β -proteins 1-40 and 1-42(43) in the soluble fraction of extra- and intracranial blood vessels. *Ann Neurol* 1995 ; 38 : 421-428.
14. Maeda A, Yamada M, et al. Computer-assisted three-dimensional image analysis of cerebral amyloid angiopathy. *Stroke* 1993 ; 24 : 1857-1864.
15. Takeda S, Yamazaki K, et al. Subcortical hematoma caused by cerebral amyloid angiopathy : does the first evidence of hemorrhage occur in the subarachnoid space ? *Neuropathology* 2003 ; 23 : 254-261.
16. Salvarani C, Hunder GG, et al. $A\beta$ -related angiitis : comparison with CAA without inflammation and primary CNS vasculitis. *Neurology* 2013 ; 81 : 1596-1603.
17. Scolding NJ, Joseph F, et al. $A\beta$ -related angiitis : primary angiitis of the central nervous system associated with cerebral amyloid angiopathy. *Brain* 2005 ; 128 : 500-515.
18. Sakai K, Hayashi S, et al. Multiple cerebral infarcts with a few vasculitic lesions in the chronic stage of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Neuropathology* 2012 ; 32 : 551-556. 2012
19. Charidimou A, Linn J, et al. Cortical superficial siderosis : detection and clinical significance in cerebral amyloid angiopathy and related conditions. *Brain* 2015 ; 138 : 2126-2139.
20. Shoamanesh A, Martinez-Ramirez S, et al. Interrelationship of superficial siderosis and microbleeds in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2014 ; 83 : 1838-1843.
21. Arvanitakis Z, Leurgans SE, et al. Cerebral amyloid angiopathy pathology and cognitive domains in older persons *Ann Neurol* 2011 ; 69 : 320-327.
22. Charidimou A, Jäger RH, et al. White matter perivascular spaces are related to cortical superficial siderosis in cerebral amyloid angiopathy. *Stroke* 2014 ; 45 : 2930-2935.
23. Charidimou A, Hong YT, et al. White matter perivascular spaces on magnetic resonance imaging : marker of cerebrovascular amyloid burden ? *Stroke* 2015 ; 46 : 1707-1709.
24. Chung KK, Anderson NE, et al. Cerebral amyloid angiopathy related inflammation : three case reports and a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011 ; 82 : 20-26.
25. Auriel E, Charidimou A, et al. Validation of clinicoradiological criteria for the diagnosis of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *JAMA Neurol* 2016 ; 73 : 197-202.
26. Piazza F, Greenberg SM, et al. Anti-amyloid β autoantibodies in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation : implications for amyloid-modifying therapies. *Ann Neurol* 2013 ; 73 : 449-458.
27. Martucci M, Sarria S, et al. Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation : imaging findings and clinical outcome. *Neuroradiology* 2014 ; 56 : 283-289.
28. Knudsen KA, Rosand J, et al. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy : validation of the Boston criteria. *Neurology* 2001 ; 56 : 537-539.

29. Verbeek MM, Kremer BPH, et al. Cerebral fluid amyloid β 40 is decreased in cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 2009 ; 66 : 245-249.
30. Kase CS, O'Neal AM, et al. Intracranial hemorrhage after use of tissue plasminogen activator for coronary thrombolysis. *Ann Intern Med* 1990 ; 112 : 17-21.
31. Leblanc R, Haddad G, et al. Cerebral hemorrhage from amyloid angiopathy and coronary thrombolysis. *Neurosurgery* 1992 ; 31 : 586-590.
32. Pendlebury WW, Iole ED, et al. Intracerebral hemorrhage related to cerebral amyloid angiopathy and t-PA treatment. *Ann Neurol* 1991 ; 29 : 210-213.
33. Ramsay DA, Penswick JL, et al. Fatal streptokinase-induced intracerebral haemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Can J Neurol Sci* 1990 ; 17 : 336-341.
34. Sloan MA, Price TR, et al. Clinical features and pathogenesis of intracerebral hemorrhage after rt-PA and heparin therapy for acute myocardial infarction : the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II Pilot and Randomized Clinical Trial combined experience. *Neurology* 1995 ; 45 : 649-658.
35. Wijidicks EF, Jack CR Jr. Intracerebral hemorrhage after fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction. *Stroke* 1993 ; 24 : 554-557.
36. McCarron MO, Nicoll JA. Cerebral amyloid angiopathy and thrombolysis-related intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol* 2004 ; 3 : 484-492.
37. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 22-1996. Cerebral hemorrhage in a 69-year-old woman receiving warfarin. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 189-196.
38. Rosand J, Hylek EM, et al. Warfarin-associated hemorrhage and cerebral amyloid angiopathy : a genetic and pathologic study. *Neurology* 2000 ; 55 : 947-951.

6 脳アミロイドーシス 脳アミロイドアンギオパチー

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

CQ6-1

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？

ステートメント	推奨度
◎脳アミロイドアンギオパチーでは脳出血や白質脳症、皮質小梗塞、皮質のヘモジデリン沈着の検出に MRI が有用であり、皮質・皮質下の微小出血検出にはグラディエントエコー法 (T2*強調画像) や susceptibility-weighted imaging (SWI) 法が推奨される。	該当なし

●解説

脳アミロイドアンギオパチー (cerebral amyloid angiopathy: CAA) では脳出血 (脳葉型大脳出血、小脳出血、皮質微小出血) や白質脳症、皮質小梗塞、皮質のヘモジデリン沈着 (cortical superficial siderosis: cSS) の基盤となり、それらの検出に MRI が有用である。特にグラディエントエコー法 (T2*強調画像) や susceptibility-weighted imaging (SWI) 法は微小出血や cSS の検出に有用である^{1,2}。

高血圧性脳出血との鑑別には分布が重要であり、高血圧性脳出血では基底核領域、視床、橋が好発部位であるが、脳アミロイドアンギオパチー症例では MRI のグラディエントエコー法でみられる微小出血の数は皮質・皮質下で多い² (エビデンスレベルⅢ)。SWI 法は T2*強調画像と比較して微小出血の検出において感度が優れていたが³ (エビデンスレベルⅢ)、血管などの金属を含む正常構造物と微小出血との区別が困難なことがある⁴。

cSS ではグラディエントエコー法 (T2*強調画像) や SWI 法により大脳皮質に沿った低信号として認められる。半卵円中心における血管周囲腔の拡大が CAA と関連しているとの報告がある (エビデンスレベルⅤ)⁵。

CAA 関連炎症・血管炎では T2 強調画像や FLAIR 画像にて高信号を呈し、髄膜の増強効果を伴うことがあるが、特異的な所見ではない。

文献

1. Rosand J, Muzikansky A, et al. Spatial clustering of hemorrhages in probable cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 2005; 58: 459-462.
2. Lee SH, Kim SM, et al. Cortico-subcortical distribution of microbleeds is different between hypertension and cerebral amyloid angiopathy. *J Neurol Sci* 2007; 258: 111-114.
3. Cheng AL, Batool S, et al. Susceptibility-weighted imaging is more reliable than T2*-weighted gradient-recalled echo MRI for detecting microbleeds. *Stroke* 2013; 44: 2782-2786.
4. Mittal S, Wu Z, et al. Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 2. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30: 232-252.
5. Charidimou A, Hong YT, et al. White matter perivascular spaces on magnetic resonance imaging: marker of cerebrovascular amyloid burden? *Stroke* 2015; 46: 1707-1709.

(坂井健二, 山田正仁 金沢大学大学院脳老化・神経病態学 (神経内科学)/玉岡 晃 筑波大学脳神経内科)

CQ6-2

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？

ステートメント	推奨度
<p>◎ Alzheimer 病や高齢者では、アミロイドアンギオパチーの評価にあたって、アミロイド PET が推奨される。アミロイド PET にて後頭葉に集積が高い例では脳アミロイドアンギオパチーの可能性を考慮する。ただし、老人斑との区別が困難であることに留意する。</p>	<p>該当なし</p>

● 解説

アミロイド沈着部位に集積を認める¹¹C-Pittsburg compound B (PIB)-PET では、老人斑としての大脳皮質へのアミロイドβ蛋白の集積と脳アミロイドアンギオパチーとしての集積の区別ができない¹。PIBを用いた検討では、脳アミロイドアンギオパチー関連脳出血群（平均 MMSE 27.3±2.9）では、PIBの大脳皮質への集積はコントロール群より高かったが、Alzheimer 病群（平均 MMSE 20.8±7.6）より低かった²(エビデンスレベルⅢ)。脳アミロイドアンギオパチー関連脳出血群では、Alzheimer 病と比較して後頭葉への PIB の集積が有意に高く、前頭葉への集積は有意に低かった² (エビデンスレベルⅢ)。

CAA の診断における FDG-PET の有用性については報告がない。

文献

1. Johnson KA, Gregas M, et al. Imaging of amyloid burden and distribution in cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 2007 ; 62 : 229-234.
2. Ly JV, Donnan GA, et al. 11C-PIB binding is increased in patients with cerebral amyloid angiopathy-related hemorrhage. *Neurology* 2010 ; 74 : 487-493.

(坂井健二, 山田正仁 金沢大学大学院脳老化・神経病態学 (神経内科学)/玉岡 晃 筑波大学脳神経内科)

CQ6-3

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？

ステートメント	推奨度
◎脳アミロイドアンギオパチーでは脳脊髄液 A β 42 や A β 40 の低下が認められる。ただし、A β 42 の低下は Alzheimer 病でも認められることに留意する。脳アミロイドアンギオパチー関連炎症では脳脊髄液に抗 A β 抗体が認められる。	該当なし

●解説

Alzheimer 病では脳脊髄液中のリン酸化タウ蛋白の上昇や A β 42 の低下が診断上有用である¹。Alzheimer 病において CAA 関連の皮質微小出血を伴う場合には脳脊髄液の A β 42 だけではなく、A β 40 も低下している² (エビデンスレベル IVb)。脳アミロイドアンギオパチー (CAA) 群では、コントロール群と比較して、脳脊髄液の A β 42 だけではなく、A β 40 も低下している^{3,4} (エビデンスレベル IVb)。脳脊髄液の A β 42 や A β 40、リン酸化タウ蛋白について、Alzheimer 病群と CAA 群を比較した結果については一定した報告はない^{3,4}。

脳アミロイドアンギオパチー関連炎症・血管炎では脳脊髄液の抗 A β 抗体が陽性となる (エビデンスレベル IVb)⁵。脳脊髄液中で脳実質や脳血管に沈着した A β に反応して抗体が産生されると考えられている⁶。

文献

1. de Jong D, Kremer BP, et al. Current state and future directions of neurochemical biomarkers for Alzheimer's disease. Clin Chem Lab Med 2007 ; 45 : 1421-1434.
2. Noguchi-Shinohara M, Komatsu J, et al. Cerebral amyloid angiopathy-related microbleeds and cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 2017 ; 55 : 905-913.
3. Verbeek MM, Kremer BP, et al. Cerebrospinal fluid amyloid beta (40) is decreased in cerebral amyloid angiopathy. Ann Neurol 2009 ; 66 : 245-249.
4. Renard D, Castelnovo G, et al. Interest of CSF biomarker analysis in possible cerebral amyloid angiopathy cases defined by the modified Boston criteria. J Neurol 2012 ; 259 : 2429-2433.
5. Piazza F, Greenberg SM, et al. Anti-amyloid β autoantibodies in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation : implications for amyloid-modifying therapies. Ann Neurol 2013 ; 73 : 449-458.
6. DiFrancesco JC, Brioschi M, et al. Anti-A β autoantibodies in the CSF of a patient with CAA-related inflammation : a case report. Neurology 2011 ; 76 : 842-844.

(坂井健二, 山田正仁 金沢大学大学院脳老化・神経病態学 (神経内科学)/玉岡 晃 筑波大学脳神経内科)

CQ6-4

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？

ステートメント	推奨度
◎脳アミロイドアンギオパチーに関連する脳出血に対する血腫吸引術が、保存的療法よりも転帰がよいという十分な科学的根拠はない。	C1

●解説

脳アミロイドアンギオパチーに関連する脳出血を生じた場合、脳出血に対する外科的治療（血腫吸引術、ドレナージ、脳室-腹腔シャント、生検、葉切除術など）が行われることがあるが、それらの手術を行った場合に15例中の1例のみに脳出血が再発したとする報告¹（エビデンスレベルV）や手術例の54%が転帰良好であったとする報告²（エビデンスレベルV）がある。また、97.1%の症例では術中や術後の出血を認めずに安全に手術が行われた³（エビデンスレベルIVb）。一方、急性期の血腫吸引術によって転帰が不良であった報告も複数なされている⁴（エビデンスレベルV）。脳外科手術を受け病理学的に脳アミロイドアンギオパチーと診断された99例に対する後ろ向きの検討では、22%の症例で術後に再出血を認め、16%が死亡し、他の原因による脳出血の手術結果と同様の結果であった⁵（エビデンスレベルIVb）。脳室内出血と75歳以上であることによって手術後の死亡率の増加が認められた⁵（エビデンスレベルIVb）。脳葉型出血に対して血腫除去術を行った23例による検討では、3例（13%）は退院前に死亡したが、7例（47%）は6～12カ月後の診察で良好な転帰であった⁶（エビデンスレベルV）。メタアナリシスにおける278例の検討では、26%で予後良好であったが、25%は術後に死亡した。高齢、脳室内出血、術前の認知症が予後不良因子であった⁶（エビデンスレベルV）。

文献

1. Matkovic Z, Davis S, et al. Surgical risk of hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Stroke* 1991 ; 22 : 456-661.
2. Izumihara A, Ishihara T, et al. Postoperative outcome of 37 patients with lobar intracerebral hemorrhage related to cerebral amyloid angiopathy. *Stroke* 1999 ; 30 : 29-33.
3. Hirohata M, Yoshita M, et al. Clinical features of non-hypertensive lobar intracerebral hemorrhage related to cerebral amyloid angiopathy. *Eur J Neurol* 2010 ; 17 : 823-829.
4. Leblanc R, Preul M, et al. Surgical considerations in cerebral amyloid angiopathy. *Neurosurgery* 1991 ; 29 : 712-718.
5. Petridis AK, Barth H, et al. Outcome of cerebral amyloid angiopathic brain haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 2008 ; 150 : 889-895.
6. Zhang Y, Wang X, et al. Postoperative outcome of cerebral amyloid angiopathy-related lobar intracerebral hemorrhage : case series and systematic review. *Neurosurgery* 2012 ; 70 : 125-130.

(坂井健二, 山田正仁 金沢大学大学院脳老化・神経病態学 (神経内科学)/玉岡 晃 筑波大学脳神経内科)

CQ6-5

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？

ステートメント	推奨度
◎脳アミロイドアンギオパチー関連炎症・血管炎では免疫抑制薬の投与を考慮する。	C1

●解説

脳アミロイドアンギオパチーに伴う亜急性白質脳症では、病理学的に血管周囲あるいは血管壁内の炎症所見、肉芽腫性炎症の所見が認められる¹。病理学的にはA β を貪食したマクロファージなどが認められ、沈着したA β に対する炎症が惹起されたと考えられている。臨床的には急性または亜急性の認知機能障害や行動異常を認めることが多く、頭痛や痙攣発作も比較的高頻度で見られる。診断には脳生検などによる病理学的な検討が必要であるが、脳脊髄液中の抗A β 抗体の抗体価の上昇が報告されている²。副腎皮質ステロイドやシクロホスファミドなどの免疫抑制薬によって改善した症例群が報告されている³。12例を平均46.8カ月にわたって追跡した報告では、7例が改善、3例は再発性の経過、2例では治療に反応しないという結果であった³。

文献

1. Scolding NJ, Joseph F, et al. A β -related angitis: primary angitis of the central nervous system associated with cerebral amyloid angiopathy. *Brain* 2005; 128: 500-515.
2. Piazza F, Greenberg SM, et al. Anti-amyloid β autoantibodies in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: implications for amyloid-modifying therapies. *Ann Neurol* 2013; 73: 449-458.
3. Kinnecom C, Lev MH, et al. Course of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Neurology* 2007; 68: 1411-1416.

(坂井健二, 山田正仁 金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科学)/玉岡 晃 筑波大学脳神経内科)

7

脳アミロイドーシス (2)

Alzheimer 病

東海林幹夫 Mikio SHOJI

◎ Alzheimer 病は初老期に発症する緩徐進行性認知症疾患で、脳に A β を主成分とするアミロイド沈着、神経原線維変化の出現と神経細胞の脱落を示す。主要症状は記憶障害で失語、視空間機能障害、遂行機能障害と人格障害である。診断は認知症の存在、非 Alzheimer 型認知症の除外、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・糖代謝低下、アミロイド PET 陽性所見、脳脊髄液 A β 42 低下と tau 上昇などのバイオマーカーの変化を参考にする。治療にはアセチルコリンエステラーゼ阻害薬と NMDA 受容体阻害薬が使用されている。

疾患概念

Alzheimer 型認知症は病理学的に神経原線維変化 (tauopathy) とアミロイド (A β amyloidosis: 大脳皮質、脳血管) の2つの変化を特徴とする Alzheimer 病によって大脳皮質、海馬、前脳底部で神経細胞死、シナプス減少、アセチルコリン低下が起こり、認知症を発症した段階である。主要症状は緩徐進行性の出来事記憶 (episodic memory) 障害に始まる記憶と学習の障害が典型的で、失語、遂行機能障害、視空間機能障害と人格変化などの社会的認知機能の障害へ進展する。後部大脳皮質萎縮症 (posterior cortical atrophy)、ロゴペニック型失語 (logopenic aphasia)、前頭葉型 (frontal variant) などの視覚構成機能や失語、前頭葉機能障害などで発症する非典型例も見られる。

常染色体優性遺伝性 Alzheimer 病では *APP*、*PSEN1*、*PSEN2* に多数の遺伝子変異が認められており、いずれの変異も A β 42 産生亢進を起こすことが明らかにされている。A β の産生増加、輸送・代謝の低下により、形成された A β 凝集体 (オリゴマー) がシナプスを障害し、神経原線維変化と神経細胞死を誘発し、軽度認知障害や認知症を発症する機序が推定されている (A β amyloid-tauopathy カスケード仮説)¹。

疫学

2013 年の朝田らによる都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応の研究報告では、全国の認知症有病率は 15% と推計され、推定有病者数は平成 24 年時点で 462 万人と算出された。本邦の認知症疾患の頻度は Alzheimer 型認知症が 67.6% で最多で、次いで血管性認知症 (vascular dementia: VaD) が 19.5%、Lewy 小体型認知症 (DLB) および認知症を伴った Parkinson 病 (PDD) が 4.3% であった²。

臨床症候の特徴

特徴的な症状は海馬・側頭葉内側面の障害によるもの忘れと記銘力障害、側頭・頭頂・後頭領域障害による語健忘、視空間性障害、失行、側頭葉外側面の障害による意味記憶障害、前頭葉障害による病識・自発性低下である。エピソード記憶がそっくり欠落することが特徴的で、取り繕いや振り返りもしばしばみられる。中等度では即時記憶障害と近い順からの長期記憶障害が進行し、意味記憶障害と失語による使用できる単語の減少が加わる。重度ではほとんどすべての記憶が障害される。

構成障害がよくみられ、時計、立方体や複雑な図形の描画模写がまず障害される。観念性失行による日常用いる道具の使用障害、複数物品の使用障害、観念運動失行による口頭・視覚命令による模倣の障害、肢節運動失行などの皮質症状が加わってくる。着衣失行も中等度 Alzheimer 型認知症でよく見られる症状で、これらの失行は習い覚えた動作としての手続き記憶の障害と合併して進行する。記憶障害とともに仕事や家事を行う遂行機能能力低下が初期に気づかれる。進行すると行動の発動の低下、保続や固執、衝動性や脱抑制となり、自己修正も困難となる。病識もなく、にこにこしている場合が多い。最終的に整容、着衣、食事、トイレ、入浴などのセルフケア、言葉の理解や発語もできなくなる。立つ、座る、歩くなどの基本的な運動能力の喪失へと進行し、寝たきり状態となる。末期の低栄養や脱水、誤嚥性肺炎などの感染症などの合併症によって死亡する。経過では、MMSE (Mini-Mental State Examination) は平均 3 点/年ずつ減少し、軽症例ほど遅い。重症度評価法である臨床認知症評価法 (Clinical Dementia Rating: CDR) の経過は、1 年毎に、CDR 0.5~1 の軽度 Alzheimer 型認知症では 0.5 の 65% が CDR 1 に進行、CDR 1 の 45%、CDR 2 の 33% に CDR の悪化が見られる。平均生存期間はおよそ 10 年である。

およそ 80% に進行とともに行動・心理学的症状 (behavioral and psychological symptoms of dementia: BPSD) が出現し、家族・介護者の負担となっている。初期の抑うつ、アパシーから易怒性、暴言暴力、焦燥興奮、拒絶、幻覚、せん妄、不眠、徘徊などがみられ、重症では歩行障害、失禁、ミオクローヌスやパーキンソンニズム、けいれんなどの局所神経症状もみられる。軽度認知障害から認知症発症までの観察研究である米国 Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) 研究では記憶障害を有する軽度認知障害 (amnesic MCI) から認知症発症は 1 年で 16%、2 年で 24%、3 年で 49% であった³。

診断

【診断基準】

© Alzheimer 型認知症の臨床診断は米国精神医学会による精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版 (DSM-5) あるいは米国国立老化研究所と Alzheimer 協会 (NIA-AA) による診断基準による。厳密な診断と研究の目的には国際ワーキンググループによる IWG-2 Alzheimer 病先端研究診断基準がある。

米国精神医学会の精神疾患の診断・統計マニュアルによる認知症と Alzheimer 型認知症の診断基準では、Dementia の用語を廃止し、認知症 (major neurocognitive disorder) に改められた。Alzheimer 型認知症の診断は認知症であること (基準 A)、潜行性の発症と緩徐な進行 (基準 B) と他の疾患の除外 (基準 D) に基づいて、ほぼ確実 (probable) と疑い (possible) の水準に分類された (基準 C) (表 1)⁴。

米国国立老化研究所 (National Institute on Aging: NIA) と Alzheimer 協会 (Alzheimer's Association: AA) による認知症と Alzheimer 型認知症の診断基準では、Alzheimer 病は脳病理を反映する用語となり、病期と臨床症状により無症候期 Alzheimer 病 (preclinical Alzheimer 病)、Alzheimer 病による軽度認知障害 (MCI due to Alzheimer 病)、認知症を発症した Alzheimer 型認知症と細分された。緩徐進行性の記憶あるいは非記憶領域の客観的認知機能障害を有することが臨床主要基準として提案された。アミロイド蓄積のバイオマーカーとしての脳脊髄液 A β 42 低下と PiB アミロイド PET による A β 蓄積、神経変性のバイオマーカーとし

表 1 精神疾患の診断・統計マニュアル 5 版

(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th Edition : DSM-5)

Alzheimer 型認知症 (major neurocognitive disorders due to Alzheimer's disease)
診断基準
<p>A. 認知症の診断基準に一致</p> <p>B. 少なくとも 2 つ以上の認知機能領域で障害が潜行性に発症し緩徐に進行する</p> <p>C. ほぼ確実な Alzheimer 型認知症：1 か 2 のどちらかを満たす</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 家族歴または遺伝学的検査から AD の原因遺伝子変異がある 2. 以下の 3 つすべてがある <ol style="list-style-type: none"> a. 記憶・学習の低下および他の認知機能領域の 1 つ以上の低下 b. 着実に進行性で緩徐な認知機能低下で、進行が止まることはない c. 混合性の原因がない (他の神経変性疾患や脳血管障害, 他の神経疾患, 精神疾患, 全身疾患など) <p>疑いのある Alzheimer 型認知症：1 か 2 を満たさない場合</p> <p>D. 脳血管障害, 他の神経変性疾患, 物質の影響, その他の精神・神経疾患または全身疾患ではうまく説明できない</p>

表 2 National Institute on Aging-Alzheimer's Association Workgroup (NIA-AA) による診断ガイドライン

<p>ほぼ確実な Alzheimer 型認知症</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 認知症があり <ol style="list-style-type: none"> A. 数カ月から年余に緩徐進行 B. 認知機能低下の客観的病歴 C. 以下の 1 つ以上の項で病歴と検査で明らかに低下 <ol style="list-style-type: none"> a. 健忘症状, b. 非健忘症状：失語, 視空間機能, 遂行機能 D. 以下の所見がない場合 <ol style="list-style-type: none"> a. 脳血管障害, b. Lewy 小体型認知症, c. behavior variant FTD, d. 進行性失語症 (semantic dementia, non-fluent/agrammatic PPA), e. 他の内科・神経疾患の存在, 薬剤性認知機能障害
<p>ほぼ確実性の高い Probable Alzheimer 型認知症</p> <p>認知機能検査の進行性低下例, 原因遺伝子変異キャリアー</p>
<p>疑いのある Alzheimer 型認知症</p> <p>非定型な臨床経過</p> <p>他疾患の合併例</p> <ol style="list-style-type: none"> a. 脳血管障害, b. レビー小体型認知症, c. 他の神経疾患や内科疾患, 薬剤性
<p>Alzheimer 病病理が存在するほぼ確実な Alzheimer 型認知症</p> <p>脳 Aβ 蓄積のバイオマーカー：CSF Aβ42 低下, アミロイド PET 陽性</p> <p>2 次性神経変性や障害のバイオマーカー： 脳脊髄液総タウ・リン酸化 tau 増加, 側頭・頭頂葉の糖代謝低下 (FDG-PET) 側頭・頭頂葉の萎縮 (MRI 統計画像処理)</p>
<p>Alzheimer 病病理が存在する疑いのある Alzheimer 型認知症</p> <p>非 Alzheimer 型認知症の臨床診断, バイオマーカー陽性か AD 脳病理診断</p>

注：アミロイド PET, FDG-PET および脳脊髄液 A β 42 測定は本邦では保険適用外検査である。

ての脳脊髄液総タウとリン酸化タウ上昇, FDG-PET による糖代謝低下, MRI による進行性脳萎縮, 遺伝学的検査などの進歩も記載され, 研究用診断基準としても整備された(表 2)⁵. NIA-AA の臨床診断基準を ADNI コホートでの脳脊髄液 A β 42 低下あるいは PIB-PET で検証した probable Alzheimer 型認知症の診断感度は 91% である. 前頭側頭葉変性症 (FTLD) を鑑別できる感度と特異性は, それぞれ 66% と 94% である.

国際ワーキンググループ (International Working Group : IWG) と NIA-AA により

用語	前臨床期 preclinical	軽度認知障害 mild cognitive impairment	認知症 dementia
臨床症状	asymptomatic	symptomatic	
認知機能障害	なし	あり 仕事・日常活動に支障なし	2領域以上の高次機能であり 仕事・日常活動に支障あり
CDR	0	0.5	1~3
原因疾患	Alzheimer病 Lewy小体型認知症 血管性認知症 前頭側頭葉変性症, その他…		
病態	脳病理の出現・進行		
IWG/AAA (ADのみ)	Preclinical AD	Clinical AD	
	AR-AD AB or tau	Alzheimer病: AD	

AR-AD: AD at Risk, Amyloiosis(+), or Taopathy(+)

図1 Preclinical, mild cognitive impairment と dementia

Alzheimer 型認知症の臨床症状をより明瞭に分類し (図1), バイオマーカー所見を採用した Alzheimer 病の先端的研究用診断基準 (IWG-2 診断基準) では, 出来事記憶 (episodic memory) 障害からはじまり他の領域の大脳皮質症状に進展する典型的な Alzheimer 型認知症と, 近年明らかにされた後部大脳皮質萎縮症 (posterior cortical atrophy), ログペニック型失語 (logopenic aphasia), 前頭葉型 (frontal variant) などの特殊な臨床症状からはじまる非定型 Alzheimer 型認知症に大きく臨床型を分類し, 脳アミロイド PET, 総タウカリン酸化タウ増加を伴う脳脊髄液 Aβ42 低下, 遺伝学的検査を必須検査とした (表3)⁶. 脳脊髄液バイオマーカーの診断感度は 90~95%, 診断特異性は 90% で, florbetapir (AV-45) 核種による脳アミロイド PET と剖検脳病理所見との一致率は 96% であることから, 本診断基準の診断感度は 93~100% と推定される.

治療

© Alzheimer 型認知症患者の認知機能改善のために, 現在使用可能な薬剤はコリンエステラーゼ阻害薬 (ChEI) のドネベジル, ガランタミン, リバスタグミンの3種類と NMDA 受容体拮抗薬メマンチンである. いずれも有効性を示す科学的根拠がある.

早期診断によって薬物療法を行い, できるだけ進行を遅らせる. ChEI の認知機能改善効果はほぼ同様で, 軽度から中等度の Alzheimer 型認知症で使用される. メマンチンは中等度から重度の Alzheimer 型認知症に適用があり, ChEI との併用も可能である. 重度 Alzheimer 型認知症にはドネベジル 10 mg/日の適用が認められている. リバスタグミンは貼付薬である.

ChEI では悪心・嘔吐, 腹痛, 下痢, 食欲不振, 体重減少などの消化器症状や徐脈などの副作用に注意する. メマンチンではめまい, 眠気, 傾眠に注意する. ChEI では薬剤中止による認知機能の急速な悪化がみられることが有り注意を要する.

表 3 Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease : the IWG-2 診断基準

<p>①典型的 Alzheimer 型認知症：(A+B)</p> <p>A. 特徴的臨床症状</p> <ul style="list-style-type: none"> ・早期の有意なエピソード記憶障害の障害か他の認知機能・行動障害を伴う ・6カ月以上の記憶の緩徐進行性変化 ・他覚的海馬型記憶障害がエピソード記憶の検査で障害 <p>B. Alzheimer 病病理の存在（以下のうち1つ）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・CSF t-tau カリン酸化 tau 上昇を伴う Aβ42 減少 ・アミロイド PET 陽性 ・PSEN1, PSEN2, APP の原因遺伝子変異 <p>除外基準</p> <p>病歴：突発性、歩行障害、痙攣、行動障害の早期出現</p> <p>臨床症状：局所神経症状、早期錐体外路症状、早期の幻視、認知機能変動、</p> <p>他の原因：非 Alzheimer 型認知症、大うつ病、脳血管障害、中毒、炎症、代謝障害</p> <p>MRI FLAIR や T2 で側頭葉内側面に感染や血管障害がある</p>
<p>②非定型 Alzheimer 型認知症：(A+B)</p> <p>A. 特徴的臨床症状（以下のうち1つ）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・Posterior variant Alzheimer 型認知症 後頭側頭葉型：早期に対象、シンボル、言葉や顔の視覚認知機能障害 両頭頂葉型：Gerstmann 症候群、Bálint 症候群、肢節運動失行や無視などの視空間機能障害 ・Logopenic variant Alzheimer 型認知症 語意、文法や発語において語想起と文の復唱が早期で著明な進行性障害 ・Frontal variant Alzheimer 型認知症 アパシー、脱抑制、遂行機能障害が早期に著明な進行性行動障害 ・Down 症候群 <p>B. Alzheimer 病病理の存在（以下のうち1つ）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・脳脊髄液総タウカリン酸化タウ上昇を伴う Aβ42 減少 ・アミロイド PET 陽性 ・PSEN1, PSEN2, APP の原因遺伝子変異 <p>非定型 Alzheimer 型認知症 除外基準</p> <p>病歴：突発性、エピソード記憶障害の早期の著明な出現</p> <p>関連する症状が他の原因で起こっている</p> <p>（うつ病、脳血管障害、中毒、炎症、代謝障害）</p>
<p>③混合型 Alzheimer 型認知症 (A+B)</p> <p>A. 臨床症状とバイオマーカーによる Alzheimer 病の証拠（2 者が必要）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・海馬型記憶障害か非定型 Alzheimer 型認知症のどれかの症状 ・脳脊髄液総タウカリン酸化タウ上昇を伴う Aβ42 減少 あるいはアミロイド PET 陽性 <p>B. 臨床症状とバイオマーカーによる混合型病理の証拠</p> <p>脳血管障害</p> <ul style="list-style-type: none"> ・脳卒中の既往か局所神経症状あるいは両者 ・MRI で対応する病巣、小血管病や戦略的部位のラクナ梗塞、脳出血の存在 <p>Lewy 型認知症</p> <ul style="list-style-type: none"> ・錐体外路症状、早期の幻視、認知機能の変動 ・ドーパミントランスポーター PET の異常

BPSD (behavioral and psychological symptoms of dementia) に対する非薬物療法、薬物療法と対処の指導、進行期の合併症の対処を考慮する。メマンチンや抑肝散は興奮性 BPSD に使用されることもある。BPSD に対する非定型抗精神病薬の使用は少量から開始し、漫然と使用せず、短期使用にとどめるべきである

患者の将来設計と家族の余裕を持った介護のために、介護保険によるデイケア、グループホームなどの公的支援や認知症カフェや家族会などの非薬物療法を行う。リハビリテーション、介護・ケアの利用も積極的に指導する。Alzheimer 型認知症での非薬物療法の有効性に関する高いレベルのエビデンスは今後の課題である。認知機能訓練（認知トレーニング）、回想

法, Validation 療法, Reality orientation (RO), 運動療法, 音楽療法, 認知症をもつ人を人として尊重し, その人の視点や立場に立って理解し, ケアを行おうとするパーソンセンタードケアも試みられている⁷.

● 文献

1. Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med* 2016 ; 8 : 595-608.
2. 朝田 隆. 都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応. 厚生労働科学研究費補助金(認知症対策総合研究事業) 平成 23 年度~平成 24 年度 総合研究報告書. 平成 25 (2013) 年 3 月.
3. Weiner MW, Veitch DP, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. 2014 Update of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative : A review of papers published since its inception. *Alzheimers Dement* 2015 ; 11 : e1-120.
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5th edition. Washington, DC, USA, 2013.
5. McKhann GM, Knopman DS, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease : recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association Workgroups on Diagnostic Guidelines for Alzheimer's Disease. *Alzheimers Dement* 2011 ; 7 : 263-269.
6. Dubois B, Feldman HH, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease : the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* 2014 ; 13 : 614-629.
7. 日本神経学会「認知症疾患治療ガイドライン」作成合同委員会. 認知症疾患 治療ガイドライン 2010 コンパクト版 2012. 医学書院, 東京, 2012. pp.108-109.

8

プリオン病のアミロイドーシス

照屋健太 堂浦克美 Kenta TERUYA and Katsumi DOH-URA

◎プリオン病は、個体がもつプリオン蛋白質の変異や質的变化に起因する致死性神経難病の総称である。多彩な神経病理像と神経症状を呈するものが含まれているが、ヒトでは急性進行性痴呆、小脳失調、ミオクローヌス、無動性無言などを特徴とする古典型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) が大部分をしめる。プリオン病の大きな特徴として、その多様な病像の分類がプリオン蛋白質のアミノ酸配列や生化学的挙動によって可能であるという特徴を有している。「プリオン」は病原因子を指す言葉であり、その分子レベルでの感染性と病理像からプリオン病は伝播性海綿状脳症とも呼称される。近年、世界的な取り組みも充実してきており、感染源が明らかなプリオン病に関してはその感染源の根絶による成果が顕著にみられた。また、アミロイド伝播機序に基づく、高感度な生化学的診断法も開発されてきた。しかしながら、治療開発では十分な効力を発揮するものは見つかっておらず、根本的治療法の開発は今後の課題として残されている。

はじめに

本項では、初めにプリオン病とその原因蛋白質であるプリオン蛋白質の概要について、その後本書のテーマであるアミロイドーシスとしての側面と治療の取り組みについて解説したい。

プリオン病の定義と分類

プリオン病 (prion disease) は、個体がもつプリオン蛋白質の変異や質的变化に起因する致死性神経難病の総称である¹。その病原因子プリオンは感染性を持つこととその神経病理像から、伝達性海綿状脳症 (transmissible spongiform encephalopathy : TSE) とも呼ばれる。ヒトプリオン蛋白質自体は第20番染色体上にコードされている。その機能についてはさまざまな活性が報告されているものの、決定的なものは知られていない。そのプリオン蛋白質が質的变化によって異常型プリオン蛋白質へととなり、分子レベルにおいて質的变化が伝播するプリオン病発生機序は多数の研究によって確固たるものとなっている。その感染性は種を超えることがあることも知られているため、人獣共通感染症といえる。したがって、一般的にプリオン病自体は表1に示すような多彩な疾患を含んでいる²。異常型プリオン蛋白質の蓄積による脳内の障害部位は、一般的には表現形と関連している。大脳皮質の損傷では、ミオクローヌス、痴呆、言語障害、失外套症候群、小脳の損傷では歩行や言語障害、脳幹の損傷では、無動性無言にいたる。

ヒトプリオン病は発生原因によって、①原因不明の特発性、②プリオン蛋白遺伝子変異に関連した遺伝性、③プリオンへ曝露・感染することによる獲得性、の3種類に大別される。獲得性の存在でみられるように、プリオン病の感染症としての側面は大きな特徴であり、感染拡大防止措置として、本邦においては第5類感染症に指定されており診断後保健所への報告が義務付けられている。英国で人獣共通感染としての獲得性プリオン病の発生³以来、食の安全への関心から社会的な関心が大きくなった。したがって獲得性プリオン病の診断にあっては、患者のエピソードの詳細な把握が必要となる。獲得性プリオン病は医学のみならず、社会的な取り組みが必要である。本邦においては準備期間を経て1999年から「プリオン病及び遅発性ウイルス

表1 プリオン病の分類

動物のプリオン病	
スクレイピー (scrapie) (定型, 非定型)	
ウシ海綿状脳症 (bovine spongiform encephalopathy : BSE) (定型, 非定型)	
シカ慢性消耗病 (chronic wasting disease : CWD)	
ネコ海綿状脳症	
伝染性ミンク脳症	
など	
ヒトのプリオン病	
特発性	孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (sCJD) Variably protease-sensitive prionopathy (VPSPr)
遺伝性	家族性 CJD (fCJD) Gerstmann-Sträussler-Scheinker 症候群 (GSS) 致死性家族性不眠症 (FFI) 全身性 PrP アミロイドーシス
獲得性	クールー 医原性 CJD (硬膜移植, 下垂体製剤, 角膜移植, 脳深部電極など) 変異型 CJD (variant CJD, vCJD)

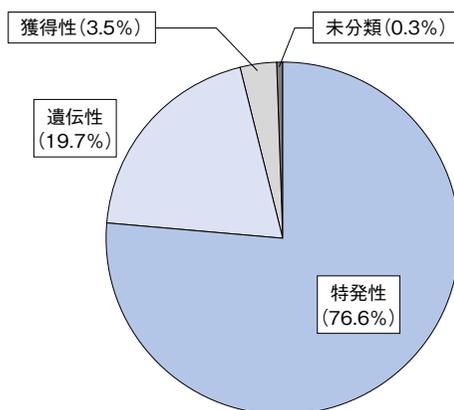


図1 本邦におけるヒトプリオン病の発生原因の割合

感染に関する調査研究班⁴にCJDサーベイランス委員会が組織された。2010年よりさらに感染予防に対応するインシデント委員会の組織化と併せた形で、「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班⁵として、現在に至るまで包括的に徹底した調査が続けられている。本邦におけるプリオン病の発症率は人口100万人あたり年間ほぼ2名弱である希少な疾患である。図1は委員会で把握されている本邦2,499症例の発生原因による分類である。特発性プリオン病が最も大きな領域を占めており、獲得性プリオン病はプリオン病全体の中にあっては現在、比較的稀なケースである。特発性のプリオン病は、プリオン蛋白質遺伝子のコドン129の正常多型と異常型プリオン蛋白質の性状と蓄積部位によって、さらに6種類に分類され、各々特徴的な臨床像および神経病理像を表2に示す。

この臨床病理像に影響を与えるコドン129の正常多型は人種によって偏りがあり⁶、本邦ではメチオニンをホモで持つヒト(M/M)が91%、バリンをホモで持つヒトは(V/V)1%未満、両者をヘテロで持つヒト(M/V)が8%と見積もられている。欧米においては、この割合が大

表 2 特発性プリオン病の分類と特徴

	MM1 型	MV1 型	MM2-皮質型	MM2-視床型	MV2 型	VV1 型	VV2 型
PrP 遺伝子コドン 129 多型	Met/Met	Met/Val	Met/Met	Met/Met	Met/Val	Val/Val	Val/Val
異常型 PrP	Type 1	Type 1	Type 2	Type 2	Type 2	Type 1	Type 2
頻度 (%)	85.3	2.7	6.7	4.0	1.3	0	0
平均発症年齢	65.5	62.1	64.3	52.3	59.4	39.3	61.3
全経過 (月)	3.9	4.9	15.7	15.6	17.1	15.3	6.5
臨床的兆候	典型的な CJD の経過, 急速進行性認知症, 視覚症状		進行性認知症	不眠, 精神的か活動, 失調, 認知症	進行性認知症, 長期経過	比較的若年発症, 進行性認知症	失調症状, 遅れて認知症
ミオクロウスの出現率 (%)	97	100	67	50	77	67	66
脳波 PSD 出現率 (%)	80	71	0	0	8	0	7
脳脊髄液中の 14-3-3 蛋白	陽性	陽性	陽性	陰性	一部で陽性	陽性	陽性
神経病理学的所見	典型的な海綿状変化, 病変は後頭葉に強い傾向		大型の空胞, 小脳は保たれる	視床と下オリブ核の高度障害, 大脳皮質, 基底核, 小脳病変はほとんどなし	VV2 に類似小脳に Kuru 斑	大脳皮質と線条体に強い障害, 小脳, 脳幹は保たれる	脳幹など皮質下諸核の障害, 海綿状変化は皮質深層に限局
PrP 沈着	シナプス型		空胞周囲の沈着	ほとんどなし	VV2 類似ブランク型, 局所的沈着	極めて弱い沈着型	ブランク型, 局所的沈着, 神経細胞周囲型

(Parchi et al 並びに愛知医科大学加齢医学研究所の剖検例による)

大きく異なり M/M が 37%, V/V が 37%, M/V が 51% と報告されており, 地域的な特性をしめす要因の一つとなっている。

● プリオン病の一般的臨床経過

1. 臨床症状

古典型 CJD の臨床病期は一般に 3 期に分けられる⁷⁾。

- (1) 第 1 期: 発症は 60 歳代が中心, 倦怠感, ふらつき, めまい, 日常生活の活動性の低下, 視覚異常, 抑鬱傾向, もの忘れ, 失調症状等の非特異的的症状。
- (2) 第 2 期: 認知症が急速に顕著となり, 言葉が出にくくなり, 意思の疎通ができなくなって, ミオクロウスの出現する。歩行は徐々に困難となり, やがて寝たきりとなる。神経学的所見では腱反射の亢進, 病的反射の出現, 小脳失調, ふらつき歩行, 筋固縮, ジストニア, 抵抗症 (gegenhalten), 驚愕反応 (startle response) などが認められる。
- (3) 第 3 期: 無動無言状態からさらに除皮質硬直や屈曲拘縮に進展する。ミオクロウスは消失。感染症で 1~2 年程度で死亡する。

2. WHO の診断基準

現在 WHO (The World Health Organization) の診断基準があり、本邦も準じている⁸

(1) 孤発性CJDの診断基準(WHO 1998)⁹

確実例 (definite)

特徴的な病理所見，またはウェスタンブロット法や免疫染色法で脳に異常プリオン蛋白を検出
ほぼ確実例 (probable)

1. 進行性認知症
2. 次の4項目中2項目以上を満たす。
 - a. ミオクロームス b. 視覚または小脳症状 c. 錐体路または錐体外路徴候 d. 無動性無言
3. 脳波にて，周期性同期性放電 (periodic synchronous discharge : PSD) を認める
4. 脳波上 PSD がないが，脳脊髄液中に 14-3-3 蛋白が検出され，臨床経過が2年未満の場合

(2) 変異型CJDの診断基準(WHO 2001)¹⁰

I

- A. 進行性精神・神経障害
- B. 経過が6カ月以上
- C. 一般検査上，他の疾患が除外できる。
- D. 医原性の可能性がない。
- E. 家族性プリオン病を否定できる。

II

- A. 発症初期の精神症状^a
- B. 遷延性の痛みを伴う感覚障害^b
- C. 失調
- D. ミオクロームスか，舞踏運動か，ジストニア
- E. 認知症

III

- A. 脳波で PSD 陰性^c (または脳波が未施行)
- B. MRI で両側対称性の視床枕の高信号^d

IV

- A. 口蓋扁桃生検で異常プリオン陽性^e

確実例：I A と神経病理で確認したもの^f

ほぼ確実例：I + II の4/5項目 + III A + III B，またはI + IV A

疑い例：I + II の4/5項目 + III A

a：抑鬱，不安，無関心，自閉，錯乱

b：はっきりとした痛みや異常感覚

c：約半数で全般性三相性周期性複合波

d：大脳灰白質や深部灰白質と比較した場合

e：口蓋扁桃生検をルーチンに施行したり，孤発性CJDに典型的な脳波所見を認める例に施行することは推奨されないが，臨床症状は矛盾しないが視床枕に高信号を認めないvCJD疑い例には有用である。

f：大脳と小脳の全体にわたって海綿状変化と広範なプリオン蛋白陽性の花弁状クールー斑

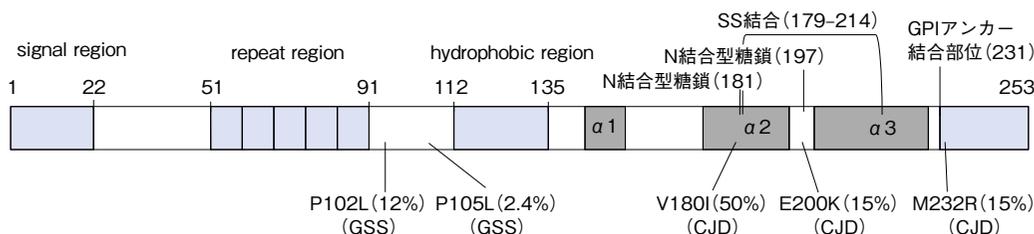


図2 プリオン蛋白質の一次構造上の特徴(上段)と本邦の遺伝性プリオン病に多く見られる変異部位(下段)

3. 兆候、経過などから鑑別する疾患として挙げられるもの

てんかん、橋本脳症、低酸素脳症、Lewy小体型認知症、代謝異常症、自己免疫性脳炎など。

● プリオン蛋白質の化学的特徴

図2ではプリオン蛋白質の一次構造の概略と、その下段に遺伝性のプリオン病において本邦で知られている変異のうち頻度の高いものを掲示したものである。遺伝性のプリオン病において変異が集中している部位、いわゆるホットスポットは認められない。

ヒトプリオン蛋白質は主として中枢神経系やリンパ系組織で発現している。主鎖・側鎖の両者において翻訳後修飾をうける。主鎖のうち、N末端側はシグナルペプチドであり、C末端側はゴルジ体においてコドン230の残基にGPIアンカーが置換的に付与することにより、以降のペプチドは除かれる。側鎖においてはコドン181、197のアスパラギンに糖鎖が付加される。側鎖の糖鎖修飾レベルは一般に不均一であり、プリオン蛋白質のウエスタンブロットでは、正常型・異常型の両者において糖鎖修飾レベルに応じて複数のバンドが検出される。また、より詳細には側鎖修飾の糖鎖やGPIアンカーが組織や細胞種依存的にシアル化されていることが知られている^{11,12}。多種多様なGPIアンカーリング蛋白質にあって、プリオン蛋白質のGPIアンカーへのシアル酸縮合は大きな特徴として捉えられている。このGPIアンカーによる修飾は異常型の伝播に深く関与している。立体構造解析に関しては大腸菌リコンビナント蛋白質や合成ペプチドを用いた正常型の構造あるいはその部分構造は蛋白質構造データバンクに多く登録されている¹³。プリオン蛋白質の一次構造は、異常型の蛋白質分解酵素への感受性、分子レベルでの異常型伝播といった分子レベルでの挙動のみならず、ひいては、家族性プリオン病の存在や臨床症状への影響、個体レベルでの感染伝播と種の壁といった表現形に強く影響を与える。後述するように変異と正常多型が共役するケースも知られている。

異常型プリオン蛋白質の性状についても詳細なことは知られていない。種や一次構造が同一な場合であっても異なる伝播の効率やウエスタンブロット像、薬剤感受性を示す場合があり、このような性状における分類をプリオン株とよんでいる。電子顕微鏡レベルで観察されるアミロイドの特徴を有する線維においても、その形態についていくつかのパターンが知られており、プリオン株との関連が深いことから、プリオン株は線維を構成する異常型プリオン蛋白質単量体における高次構造の差異によるものであると考えられている¹⁴。異常型の分子レベルでの構造は現在の立体構造解析の一般的な手法の適応が困難であるものの、これまでの実験的データから構築された複数のモデルが報告されている¹⁵。しかしながら、プリオン株の成り立ちを説明する構造は不明である。

プリオン感染 蛋白質分解処理	なし		あり		あり	
	なし	あり	なし	あり	なし	あり

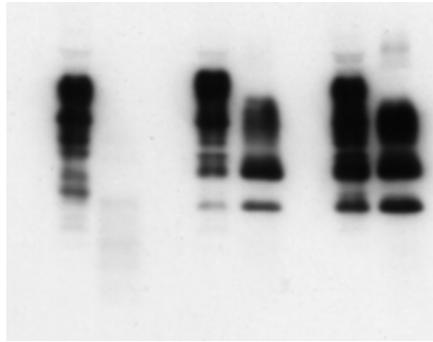


図3 異常型プリオン蛋白質の検出例

実際的な異常型と正常型プリオン蛋白質の区別は、蛋白質構造の変換やアミロイド性ではなく、異常型プリオン蛋白質の部分的なプロテアーゼ耐性をもって行うのが一般的であり、本疾患における特徴的な所見である(図3)。この異常型プリオン蛋白質のプロテアーゼ耐性コアはN末端部分の一部がプロテアーゼによって分解を受けたものであり、正常型ではこの耐性コアが形成されない。

異常型プリオン蛋白質の試験管内増幅反応

以上のようにプリオン病は、プリオン蛋白質の高次構造変化を伴う分子レベルでの異常化の伝播によって異常型プリオン蛋白質が増幅する疾患であり、したがって異常型プリオン蛋白質はプリオン病の特異的なマーカーである。異常型プリオン蛋白質の性状の解析や、高感度な検出を目的として、異常型プリオン蛋白質の試験管内増幅反応の開発が検討されてきた¹⁶。現在2種類の方法が実用的になってきており、プリオン病診断への利用も始まっている。両方法とも、基質となる正常型プリオン蛋白質とサンプルを混合し、サンプル内の異常型プリオン蛋白質を種として、異常型プリオン蛋白質あるいはプリオン蛋白質のアミロイド線維を短期間のうちに増殖させ、検出するものである。両手法とも比較的短時間でプリオン検出を可能にしたが、プリオンの株やタイプによっては増殖が思わしくない場合もあり、汎用的なプリオンの検出が課題として残っている。

1. PMCA (protein misfolding cyclic amplification) 法

オリジナルのPMCA法¹⁷では、基質として正常動物の脳乳剤に罹患動物の脳乳剤を混合し、超音波処理と攪拌によって異常型プリオン蛋白質を増幅させるものであった。反応混合物をプロテアーゼで処理した後、ウェスタンブロットによって増幅した異常型プリオンタンパク質プロテアーゼ耐性コアを検出する。現在、基質としてプリオン蛋白質を過発現させた哺乳類の培養細胞の乳剤を用いたり、増幅効率を向上させる化合物を添加するなどの工夫がなされ、検体もオリジナルの脳乳剤から、尿、血液といった通常の臨床検体への置き換えが進んでいる。しかしながら、ヒト由来の試験物については増幅できないケースが多く、増幅反応のメカニズム解析とともに増幅条件の探索が精力的に続けられている。

2. QuIC (Quaking-induced conversion) 法

オリジナルのQuIC法¹⁸では、基質として大量に調製することが可能な大腸菌リコンビナン

トプリオン蛋白質を用いることが特徴である。本方法において増幅されるプリオン蛋白質の性状は異常型プリオン蛋白質（個体や細胞への感染性があり、プロテアーゼ耐性コアを有する）とは異なっているが、増幅されたアミロイド様プリオン蛋白質はチオフラビン結合による蛍光陽性であり、反応を継時的に測定することが可能である。増幅されたものが感染性を持たないこと、蛍光を利用したリアルタイムな検出が可能であることは、検査法としての利点である。ヒト由来の試験物については近年髄液を用いることが主流になってきている。鼻腔擦過標本からのプリオンの検出も報告されており、より検体採取の負担が小さくなることが期待される。なお、リアルタイムに増幅をモニタリングする RT-QuIC 法は、本邦におけるプリオン病診断ガイドライン（2014）¹⁹に導入されている。

● プリオン病におけるアミロイドーシス

以上のように、プリオン病においてはプリオン蛋白質がその病因の主座を占めるにもかかわらず、多様な臨床病理像が見られ、病像や異常型プリオン蛋白質の特徴によって特発性プリオン病は表2のように細かく分類されている。これらの分類のうち、プリオン蛋白質のアミロイド沈着が顕著で、かつ、病理像としてプリオン蛋白質アミロイドの斑状構造物の沈着（プラーク）を呈するものは多くはない。MM-2皮質型、MV2型、VV2型でプラークが認められる。これらは本邦剖検例の特発性プリオン病の23～34%となる。獲得性のプリオン病においては、クールーや、変異型CJDでプラークが見られる。特に変異型CJD患者に見られるプラークは、プラーク周囲が空胞で囲まれた特徴的な形状をしており、フローリッドプラークと呼ばれている。硬膜移植例においては約3割の症例においてプラークが見られる。実験的には、このプラークを伴う症例は感染源となったプリオンの特徴を反映していることが証明されている。

遺伝性のプリオン病に関しては Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome (GSS) と分類される疾患群においてプラークが認められる。本邦において頻度が高い変異は P102L, V180I, E200K, M232R であるが、そのうち GSS においては P102L 型が多くをしめる²⁰。P102L 型 GSS において頭部 MRI は初期の変化が小さいが、¹²³I-IMP SPECT ではいずれの症例でも異常が認められ、大脳皮質のモザイク状の血流低下が報告されている²¹。実施症例数は少ないものの、アミロイド結合化合物（¹¹C] BF-227）を用いた PET (positron emission tomography) 試験²²においてプラークの沈着を反映した結果が得られている。すなわち、P102L 型 GSS 患者ではアルツハイマー型認知症患者と同様に小脳、視床、外側側頭皮質での高信号が認められるのに対して、MM1 型 CJD 患者においては明らかな集積が認められなかった（図4）。また、症例は極めて少ないが、Y145Stop は本邦で見いだされた症例で、脳血管へのプリオン蛋白質アミロイド沈着（CAA: cerebral amyloid angiopathy）が特徴的である²³。近年このような stop 型の変異が稀ではあるが報告されている。本邦以外では、Y163Stop は全身性のプリオン蛋白質アミロイド沈着が見られる症例が報告されている²⁴。報告例は少ないものの、Y226Stop, Q227Stop²⁵がそれぞれ、CAA, 非典型 GSS 様の所見を示し、Q160Stop²⁶ではプラークを認める。こういった、プリオン蛋白質 C 末端部の成熟に関わる変異に起因すると思われる GSS 様所見も知られている。

● プリオン病治療の現状と国際的なネットワーク

亜急的な病状の進行、多様な臨床症状、蛋白質構造変化による疾患であるという特徴は診断を困難なものにしている。本邦では1976年に感染に関わる特定疾患の一つとして研究班が発足し²⁷、1996年にCJDに関する全国的な調査研究班が当時の厚生省に設置され、継続的な疫学的調査の実施や診断ガイドラインの策定、検査支援・診療支援の窓口となっている²⁸。一方、患

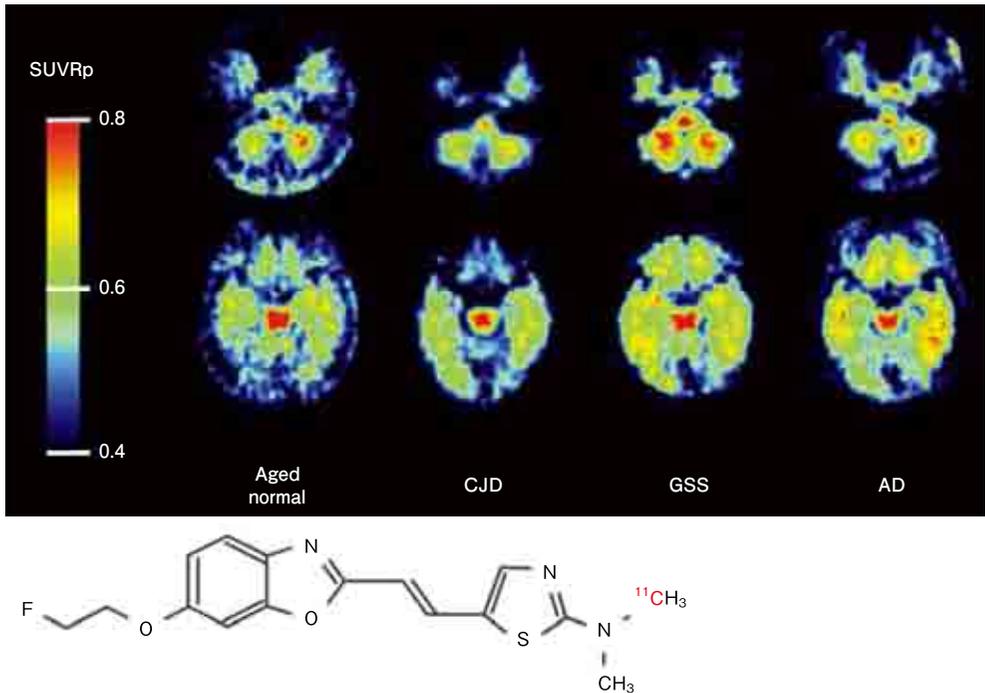


図4 アミロイド結合性化合物を用いたPET画像

者家族支援団体として本邦で活動しているヤコブ病サポートネットワークは、医原性CJD患者家族間のネットワーク「CJD薬害訴訟を支える会」を前身として2002年に設立され²⁹、2006年よりCJD International Support Allianceの一員として海外の患者家族支援団体と協調して活動している³⁰。また1998年と2001年には上述したようにWHOによるプリオン病診断基準が制定されているが、この疾患の国際的な取り組みの表れである。

これまでに対処療法以外に有効な治療法は確立されていない。上述した通り稀な疾患であるため、2000年代初頭まで患者を対象とした医療的介入は世界的にもケーススタディに限られており³¹、1980年代は主に抗ウイルス剤、2000年以降中枢神経系への作用がある薬剤とともに、モデル動物や実験系に基づく薬剤の投与が試みられてきて現在に至っている。比較的規模が大きい試験例を表3にまとめた。イタリアとフランスのように地域的に近接した国家間においては共同した治療試験が展開されている。現在のところ、これらの試験の多くは治療の評価として生存期間を採用している。

モデル動物を用いた試験では、可能な限り早期の治療介入が好成績をもたらすことが明らかになっている³²。したがって、有効な治療介入、また、臨床試験での効果を検証のためにも、早期診断法、さらには発症前診断や、プリオン病の進行が追跡できる評価系の開発が求められている。

● 新たなるプリオン病と二次感染の懸念

獲得性プリオン病は他の発症要因とは異なり、感染源の根絶という介入手段によって対策を講じることが可能であった(図5)。実際、パプアニューギニアのクールーはカリバニズムの禁止の徹底により、1980年あたりをピークに減少した。欧州で頻発したヒト下垂体由来製剤によるプリオン病は製造方法を変更することにより減少した。また、本邦で多く見られた乾燥硬膜

表3 比較的規模の大きい治療介入試験

国名	化合物	試験期間	結果報告	試験方法	結果	備考
独国	フルバーチン	1997～2001	Otto et al. 2004	無作為コントロール, 二重盲検 CJD 28名	認知機能の改善に効果が見られたが生存期間に効果なし	既存薬であり, 細胞・動物モデルでの前臨床研究なし
日本	ヘントサン	2004～2007	Tsuboi et al. 2009	オープンラベル CJD 11名	臨床症状に明確な改善点なし	浸透圧ポンプを用いた脳室内への連続投与
英国	ポリサルフェート	2003～?	Newman et al. 2014他	オープンラベル variant CJD 5名	4名の被験者に有意な生存期間の延長を認める	
英国	キナクリン	2004～2007	Collinge et al. 2009	非盲検, 患者参加意思 (PRION-1) CJD 107名	投与・非投与と患者間に死亡率の差なし	薬剤に対する副作用に起因する一過的な神経症状の改善
米国		2005～2009	Geschwind et al. 2013	二重盲検, プラセボ対照層別無作為化法 CJD 54名	投与群とプラセボ群間に生存期間に関して有意差なし	
伊国	ドキシサイクリン	2007～2010	Haik et al. 2014	二重盲検, プラセボ対照無作為化法 CJD 121名	投与群とプラセボ群間に生存期間に関して有意差なし	動物モデルにおいて, リボソームを利用した化合物の脳室内投与においても非常に弱い改善のみ
仏国		2009～2012				

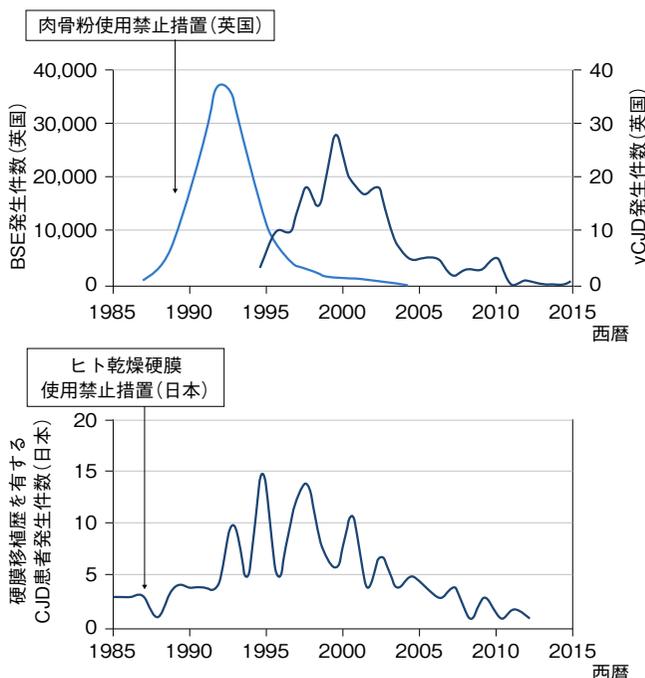


図5 獲得性プリオン病の発生年次推移

移植例は乾燥硬膜の使用禁止措置により、1990年代中盤をその発生ピークとして減少している。しかしながら、コドン129やコドン219の多型と関連し、これら獲得性プリオン病の潜伏期間はさらに長期にわたるものであると想定するべきである³³。獲得性プリオン病のうち時代的に介入が早いクールーにおいて、50年以上を経過してもクールーの発病が報告されている³⁴。発症前の診断の困難さも考慮に入れると、輸血、脳手術器具や血液製剤による二次感染の拡大が懸念材料となっている。これらはドナーもレシピエントも対象がはるかに広い。加えて、英国を中心に全世界で発生した定型BSEとは異なる非定型BSEが高齢牛で発生している³⁵ことや、北米を中心としたシカのプリオン病の流行³⁶が問題となっている。シカのプリオン病は現在のところヒトへの感染性は不明であるが、野生動物の感染状態を把握することや、介入することは著しく困難であることが容易に想像できる。以上のような背景の中、孤発性、遺伝性のプリオン病を含め、予防・診断法・治療法・不活化法が協調的に進展するよう、一層の研究開発と医療従事者などへの啓発が求められている。一般的なプリオン病の感染対策に関するガイドラインは本邦の研究班¹⁹とWHO審議会³⁷から出されている。詳細はそちらを参照いただきたい。

● おわりに

文中でも述べたように、本稿は本邦におけるプリオン病に関する研究班の連綿たるデータの蓄積と解析結果に基づいている。関係諸氏に敬意を表す。プリオン病診断ガイドライン(改訂稿)が2017年に研究班から発行されるので、診断について参照していただきたい。なお、プリオン病は厚生労働省管轄の難病に指定されている。改訂稿には患者家族、並びに診療支援に関する情報も含まれている。個々の項目についての詳細な情報は成書³⁸、および、各研究班年次報告書を参考にされたい。

● 文献/web

1. Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 1982 ; 216 : 136-144.
2. Parchi P, Giese A, et al. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol* 1999 ; 46 : 224-233.
3. Collinge J, Beck J, et al. Prion protein gene analysis in new variant cases of Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1996 ; 348 : 56.
4. プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 (<http://prion.umin.jp/virus/index.html>)
5. プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班 (<http://prion.umin.jp/survey/index.html>)
6. Doh-Ura K, Kitamoto T, et al. CJD discrepancy. *Nature* 1991 ; 353 : 801-802.
7. 「難病情報センター」 医療従事者向け診断・治療方針 (<http://www.nanbyou.or.jp/entry/240>)
8. 厚生労働省特定疾患対策研究事業「遅発性ウイルス感染症調査研究班」クロイツフェルト・ヤコブ病診療マニュアル(改訂版)2002
9. WHO. WHO Manual for Strengthening Diagnosis and Surveillance of Creutzfeldt-Jakob Disease. World Health Organization. Geneva, 1998
10. WHO. The Revision of the Surveillance Case Definition for Variant Creutzfeldt-Jakob Disease (vCJD). World Health Organization. Geneva, 2001
11. Bate C, Nolan W, et al. Sialic Acid within the Glycosylphosphatidylinositol Anchor Targets the Cellular Prion Protein to Synapses. *J Biol Chem* 2016 ; 10.1074/jbc.M116.731117
12. Baldwin MA. Analysis of Glycosylphosphatidylinositol Protein Anchors : The Prion Protein (Enzymology B -M. in ed), 2005, pp.172-187, Mass Spectrometry : Modified Proteins and Glycoconjugates, Academic Press 405 : 172-187.
13. 例えば, PDB ID : 4KML, 4N9O, 2M8T, 4DGI, 2LV1, 2LFT, 2KUN, 3HAK など
Lee S, Antony L, et al. Conformational diversity in prion protein variants influences intermolecular β -sheet formation. *The EMBO Journal* 2010 ; 29 : 251-262.
14. Morales R, Abid K, et al. The prion strain phenomenon : Molecular basis and unprecedented features.

- Biochim Biophys Acta 2007 ; 1772 : 681-691.
15. Shirai T, Saito M, et al. Evaluating Prion Models Based on Comprehensive Mutation Data of Mouse PrP. *Structure* 2014 ; 22 : 560-571.
 16. Zanusso G, Monaco S, et al. Advanced tests for early and accurate diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Nat Rev Neurol* 2016 ; 12 : 325-333.
 17. Saborio GP, Permanne B, et al. Sensitive detection of pathological prion protein by cyclic amplification of protein misfolding. *Nature* 2001 ; 411 : 810-813.
 18. Atarashi R, Wilham JM, et al. Simplified ultrasensitive prion detection by recombinant PrP conversion with shaking. *Nat Methods* 2008 ; 5 : 211-212.
 19. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」並びに、「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」プリオン病診断ガイドライン. 2014.
http://prion.umin.jp/guideline/guideline_2014.pdf
 20. Doh-ura K, Tateishi J, et al. Pro→Leu change at position 102 of prion protein is the most common but not the sole mutation related to Gerstmann-Sträussler syndrome. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1989 ; 163 : 974-979.
 21. Arata H, Takashima H, et al. Early clinical signs and imaging findings in Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome (Pro102Leu). *Neurology* 2006 ; 66 : 1672-1678.
 22. Okamura N, Shiga Y, et al. In vivo detection of prion amyloid plaques using[11C]BF-227 PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010 ; 37 : 934-941.
 23. Kitamoto T, Iizuka R, et al. An Amber Mutation of Prion Protein in Gerstmann-Sträussler Syndrome with Mutant PrP Plaques. *Biochem Biophys Res Commun* 1993 ; 192 : 525-531.
 24. Mead S, Gandhi S, et al. A Novel Prion Disease Associated with Diarrhea and Autonomic Neuropathy. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 1904-1914.
 25. Jansen C, Parchi P, et al. Prion protein amyloidosis with divergent phenotype associated with two novel nonsense mutations in PRNP. *Acta Neuropathol* 2009 ; 119 : 189-197.
 26. Jayadev S, Nochlin D, et al. Familial prion disease with alzheimer disease-like tau pathology and clinical phenotype. *Ann Neurol* 2011 ; 69 : 712-720.
 27. 厚生省特定疾患 「スロウウイルス感染と難病の発症機序に関する研究班」
 28. プリオン病診断支援・剖検・病理診断 (<http://prion.umin.jp/prion/shien.html>)
 29. 「ヤコブ病サポートネットワーク」 (<http://www.cjdnet.jp/>)
 30. “CJD International Support Alliance” (<http://cjdisa.com/>)
 31. Stewart LA, Rydzewska LHM, et al. Systematic review of therapeutic interventions in human prion disease. *Neurology* 2008 ; 70 : 1272-1281.
 32. Kawasaki Y, Kawagoe K, et al. Orally administered amyloidophilic compound is effective in prolonging the incubation periods of animals cerebrally infected with prion diseases in a prion strain-dependent manner. *J Virol* 2007 ; 81 : 12889-12898.
 33. Kobayashi A, Teruya K, et al. The influence of PRNP polymorphisms on human prion disease susceptibility : an update. *Acta Neuropathol* 2015 ; 130 : 159-170.
 34. Collinge J, Whitfield J, et al. A clinical study of kuru patients with long incubation periods at the end of the epidemic in Papua New Guinea. *Philosophical Transactions of the Royal Society B : Biological Sciences* 2008 ; 363 : 3725-3739.
 35. Capobianco R, Casalone C, et al. Conversion of the BASE Prion Strain into the BSE Strain : The Origin of BSE? *PLOS Pathog* 2007 ; 3 : e31.
 36. Chronic wasting disease alliance (<http://cwd-info.org/>)
 37. “WHO Guidelines on Transmissible Spongiform Encephalopathies in relation to Biological and Pharmaceutical Products”
<http://www.who.int/biologicals/publications/en/whotse2003.pdf?ua=1>
“WHO guidelines on good manufacturing practices for blood establishments”
http://www.who.int/bloodproducts/publications/GMP_Bloodestablishments.pdf?ua=1&ua=1
“WHO Guidelines on Tissue Infectivity Distribution in Transmissible Spongiform Encephalopathies”
<http://www.who.int/bloodproducts/TSEPUBLISHEDREPORT.pdf?ua=1>
 38. 例えば、「プリオン病と遅発性ウイルス感染症」厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」編集. 金原出版, 2010.

9

動物のアミロイドーシス

樋口京一 Keiichi HIGUCHI

◎ヒト以外の動物に観察されるアミロイドーシスは、①自然発症アミロイドーシスと、②アミロイド蛋白質変異体のトランスジェニックマウスなどの遺伝子組換え動物や炎症惹起などの実験的処置を加えた動物に発症する実験的なアミロイドーシス、に大別できる。アミロイドーシスは沈着線維蛋白質や病態が非常に多彩であるが、動物のアミロイドーシスも多種多様である。臨床研究や細胞を用いた研究、試験管内での線維形成の解析では不可能な、アミロイドーシスの発症機構の生体を用いた詳細な解明や予防、治療法の開発には、それぞれのアミロイドーシスの最適な動物モデルを用いた解析が不可欠である。主として全身性アミロイドーシスである、マウス老化 (AApoA II) アミロイドーシス、反応性 (AA) アミロイドーシス、トランスサイレチン (ATTR) アミロイドーシスを中心として、動物のアミロイドーシスについて概説する。

はじめに

ヒトでは現在 30 種以上のアミロイド蛋白質とアミロイドーシスが報告されており¹⁾、それぞれのアミロイド蛋白質を用いた、試験管内での線維形成に関する研究が多く、成果を上げている。しかし、なぜ多くのアミロイドーシスが人生の後半で発症するのか？ アミロイド蛋白質によって沈着組織が異なるのはなぜか？ 発症に大きな個人差があるのはなぜか？ などの疑問に答え、有効な治療法を開発し、それを患者へ応用するためには、動物モデルを用いた研究が必須である。ヒト以外の動物でも各種アミロイドーシスに相当する病態（コンゴレッド染色後に偏光顕微鏡で緑色偏光を示し、電子顕微鏡で微細な線維の沈着を観察する）が報告されている（表 1）¹⁾。最もよく観察されるのは炎症や感染に伴う、反応性 (AA) アミロイドーシスで、多くの動物種に観察されが、その他にも、多くの動物種でさまざまな自然発症アミロイドーシスが報告されている。これらの動物のアミロイドーシスは、獣医学的な面から重要であるが、ヒトのアミロイドーシスのモデルとしても大変興味深く、貴重な研究対象である。一方、ヒトのアミロイドーシスの変異蛋白質や正常蛋白質をマウスなどの実験動物で発現させたトランスジェニック動物は、アミロイド蛋白質を高濃度に発現できる、寿命が短い、遺伝的に同一な個体を十分な匹数解析できる、遺伝子改変が容易である、などの多くの利点があるため、ヒトアミロイドーシスの病態解明や治療法の開発に広く使われている。

自然発症の動物のアミロイドーシスの代表例として、AA アミロイドーシス、マウス老化 (AApoA II) アミロイドーシス、トランスジェニック動物の代表例として、トランスサイレチン (Transthyretin : TTR) トランスジェニックマウスを中心にして紹介する。

反応性 (AA) アミロイドーシス

血清アミロイド A (serum amyloid A : SAA) 蛋白質は、急性期蛋白質であり、炎症に伴い血中濃度が急激に上昇する。関節リウマチ患者などで慢性炎症に伴い、高濃度が維持されると、一部の患者で AA アミロイド線維を形成し、脾臓、腎臓、肝臓などの全身臓器に沈着し、障害を与える。ほとんどの SAA は血清高密度リポ蛋白質 (HDL) 中に存在するが、HDL から解離した SAA が AA 線維に重合すると考えられている。SAA の機能の詳細はまだ不明であるが、

表1 動物で観察されるアミロイドーシス（遺伝子改変動物を除く）

アミロイド線維	前駆蛋白質	沈着部位	基礎疾患	アミロイドーシス（動物種）
AApoA II	アポリポ蛋白質 A-II	全身性	加齢 (伝播の可能性)	加齢性全身性アミロイドーシス（マウス）
AA	血清アミロイド A(SAA)	全身性	慢性炎症, 感染 (伝播の可能性)	反応性, 実験的 AA アミロイドーシス（マウス, 猫, 牛, 犬, 家禽, チーター, モルモット, その他）
AL	免疫グロブリン L 鎖	全身性 限局性	形質細胞腫 突発性	AL アミロイドーシス（猫, 馬）
ATTR	トランスサイレチン	全身性	加齢	加齢性全身性アミロイドーシス（猿; Vervet monkey）
AApoA I	アポリポ蛋白質 A-I	全身性	加齢	加齢性全身性アミロイドーシス（犬）
AFib	フェブリノーゲン A α 鎖	全身性	?	脾, 肝アミロイドーシス（ムナジロテン）
A β	A β 前駆蛋白質 (A β PP)	限局性	加齢	加齢性脳アミロイドーシス（犬, 羊, クズリ, 猫）
APrP (PrP ^{Sc})	プリオン蛋白質 (PrP ^C)	限局性	突発性 伝播性, 感染性	プリオン病（牛, 鹿, 羊）
AIAPP	Islet amyloid polypeptide（アミリン）	限局性	加齢 インスリノーマ	II 型糖尿病・インスリノーマに関連（猿, 猫, アライグマ）
Alns	インスリン	限局性	?	膵臓アミロイドーシス（デグー; <i>Octodon degus</i> ）
ACas	A-S2C カゼイン	限局性	?	乳腺（乳牛）

進化的に良く保存された蛋白質であり、ヒトを含む多くの動物種で AA アミロイドーシスが観察される（表 1）。マウスでは、硝酸銀水溶液やカゼインの皮下投与による急性炎症の反復惹起によるアミロイドーシスの誘発実験（実験的 AA アミロイドーシス）が AA アミロイドーシスの研究に広く利用されてきた²。SAA 遺伝子には、重複によって生じた SAA1, SAA2, SAA3, SAA4 の主要な遺伝子が存在し、一般的に SAA1 と SAA2 は炎症によって発現が増加する急性期蛋白質で AA アミロイド線維を形成するが、SAA3, SAA4 は恒常的に発現しているか、偽遺伝子として全く発現していないことが多い。それぞれの遺伝子は非常に類似しており、動物種によって明確に区別することが困難な場合も多い（ヒトでは SAA3 が偽遺伝子、SAA4 が発現するが、マウスでは *Saa3* が発現、*Saa4* が偽遺伝子である）³。SAA が上昇した動物の一部しかアミロイドーシスを発症しないことから、AA アミロイド線維の沈着を誘発・促進する物質（amyloid enhancing factor : AEF）の存在が長らく議論されてきた。Westermarck や石原らは AEF の主要な成分は AA アミロイド線維であることを示し、AA アミロイドーシスでもプリオン類似の伝播が起こる可能性を報告した^{4,5}。

動物園などで飼育されているチーター（cheetah; *Acinonyx jubatus*）では、慢性胃腸炎を伴う AA アミロイドーシスの罹患・死亡率が急上昇していた。筆者らは飼育集団内での AA アミロイドーシスの伝播を仮定し、アミロイドーシスを発症したチーターの糞中に、肝臓に沈着し

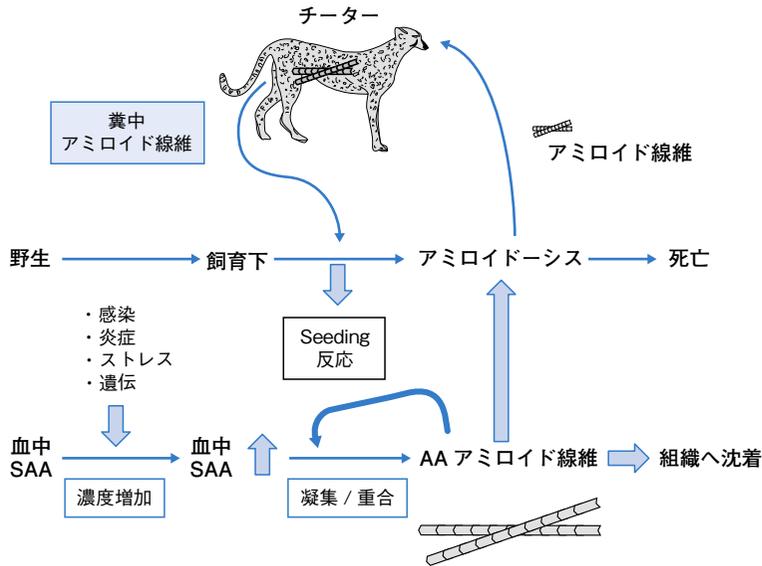


図1 飼育下チーターでの糞を介したAAアミロイドーシスの伝播仮説
 飼育下チーターではストレスや胃炎などの炎症によりSAA濃度が慢性的に上昇する。ある個体でAAアミロイドーシスが発症すると糞中にアミロイド線維が排出され、別の個体が摂取することで集団内に伝播すると考えられる。(文献6より)

たアミロイド線維より細く、脆弱な構造をもつアミロイド線維が存在することを発見した。さらに、この糞中線維は肝臓沈着線維よりも短いSAA蛋白質断片から構成されており、肝臓線維と比較すると有意に強い伝播性を持つことを、マウスの実験的AAアミロイドーシスを用いて明らかにした⁶。これらの結果より、体外に排出された伝播性の強い糞中アミロイド線維を、別の個体が摂取することで、AAアミロイドーシスが伝播する可能性が示された(図1)。さらに家禽類での自然発症やワクチン摂取によるAAアミロイドーシスの発症が報告され、AAアミロイド線維の経口投与による伝播が報告されている⁷。このように、実験的、あるいは限られた条件の中で、動物の個体間でAAアミロイドーシスの伝播が起こる可能性が示されているが、ヒトでの伝播の可能性に関しては、明らかになっていない^{8,9}。

サイド メモ

アミロイドーシスの伝播

1997年にPrusinerは、『プリオン』という新しい感染性の蛋白質を発表しノーベル賞を受賞した。その原理は、体外から侵入した異常構造プリオン(PrP^{Sc})が生理的構造プリオン(PrP^C)の構造変化を誘発し、PrP^{Sc}の増大・蓄積を引き起こすことによって感染が成立するという「蛋白質仮説」で、現在ではこの仮説は広く受け入れられている。では、形態学的、構造的にPrP^{Sc}と類似しているアミロイド線維では同様な現象は起らないのだろうか?と著者らは考えて、マウス老化アミロイドーシスのアミロイド線維AApoAIIをマウスに投与すると、驚くべきことにアミロイドーシスが著しく促進された。このような現象を『伝播』(transmission)として、研究が始まった。伝播現象はアミロイド線維がseedとして蛋白質の構造変化を誘発するのが基本的メカニズムであるためseeding現象とも呼ぶ。Seedingはさまざまなアミロイドーシス発症の基本的なメカニズムとして認められるようになり、さらにはアルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患でも、異常構造蛋白質が、伝播・seedingによって脳内に次第に広がっていくことが示唆されるようになった。

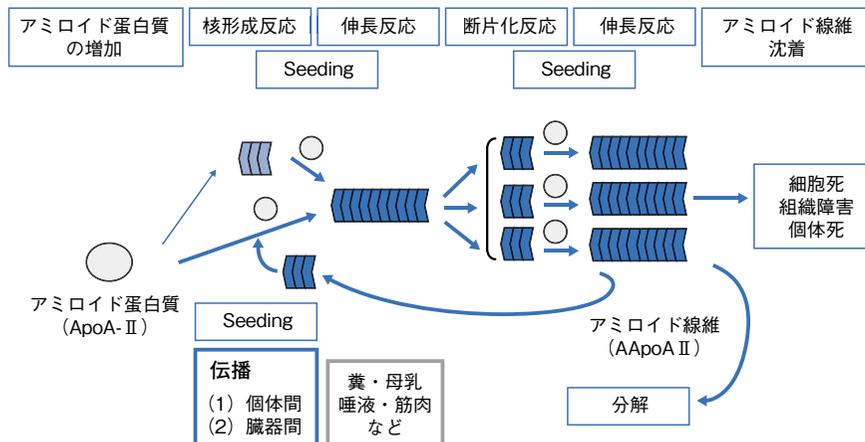


図2 マウス老化 (AApoA II) アミロイドーシス

上段の写真は左から、肝臓から分離した AApoA II アミロイド線維の電子顕微鏡像 (×50,000)、マウス皮膚に沈着した AApoA II アミロイドのコンゴレード染色像 (×200)、偏光顕微鏡下での緑色偏光によるアミロイド沈着の確認 (×200)。下段の図は AApoA II の伝播現象を示す。アミロイド前駆蛋白質 ApoA-II は核形成反応、線維伸長反応、断片化反応、線維伸長反応、アミロイド線維 (AApoA II) の沈着、のステップを経て、組織に障害を与える。外部からアミロイド線維が加わると、Seed として作用し、各ステップが急速に進行する (Seeding あるいは伝播現象)。AApoA II アミロイドーシスを発症しているマウスからアミロイド線維が糞、唾液、母乳や骨格筋などを介して体外へ排出され、他のマウスが摂取するとアミロイドーシスが誘発され、個体間伝播が起こると考えている。

マウス老化 (AApoA II) アミロイドーシス

最初に報告されたヒト以外の動物アミロイドーシスは 1940 年にマウス腎臓のアミロイド沈着であり、それ以降、多くのマウスで自然発症のアミロイドーシスの報告がなされていた¹⁰。1986 年には、老化促進モデルマウス (SAMP1) に沈着したアミロイド線維蛋白質の一次構造が決定され、HDL のアポ蛋白質である Apolipoprotein A-II (ApoA-II) であることが明らかになり、このアミロイド線維は AApoA II と命名された¹¹。AApoA II は小腸の粘膜下や胃、舌から沈着が始まり、加齢とともに肺、心臓、腎臓などへ、さらに肝臓や脾臓へと全身の臓器に沈着が拡大するが、脳実質には沈着しない (図 2)。AApoA II アミロイドーシスはマウス系統にかかわらず老齢のマウスで沈着が観察されるが、沈着程度には飼育条件や系統間で非常に大きな差が存在する¹²。マウス ApoA-II には系統間にアミノ酸配列が異なる 6 種の多型 (A, B, C, D, E, F 型) の存在が報告されている (表 2)¹³。C 型の ApoA-II (*Apoa2^c*) をもつ系統は、アミロイドーシス高発症系統で、A 型 (*Apoa2^a*) をもつ系統は中程度の沈着、B 型 (*Apoa2^b*) のマウスは低発症系統、さらに F 型 (*Apoa2^f*) をもつ系統は沈着に強い抵抗性を示す^{13,14}。C 型と B 型の ApoA-II を持つマウス系統を用いた交配実験は、AApoA II の沈着は *Apoa2^c* を持つ個体で観察されるが (常染色体優性)、*Apoa2^c* をホモにもつ個体ではヘテロの個体よりはるかに重篤なアミロイド沈着が観察される。マウスでは AApoA II アミロイドーシスか、AA ア

表 2 マウス Apo A-II 遺伝子 (*Apoa2*) の主要な多型と AApoA II アミロイド沈着

多型	Allele (対立遺伝子)	系統	アミノ酸の変異								アミロイドーシス
			5	9	16	20	26	38	54	62	
A	<i>Apoa2^a</i>	AKR/J, B10A/Sg, B10BR/Sg, CAST/Ei, C57BL/6J, DBA/2, ICR, IITES, MSM/Ms, NJL/Ms, NSY, SWR, SAMP3, SAMP8, SAMR2	Pro	Ser	Gln	Asp	Met	Ala	Arg	Asn	中程度
B	<i>Apoa2^b</i>	BALB/c, CBA/N, CSH/He, DDD, KK, MRL, NFS, NZB/N, 129/Sv, SAMP6, SAMR1, SAMR4	Pro	Ser	Gln	Glu	Val	Val	Arg	Asn	軽度
C	<i>Apoa2^c</i>	A/J, SJL/J, LLC, SM/J, IVCS, SAMP1, SAMP2, SAMP7, SAMP10, SAMP11	Gln	Ser	Gln	Glu	Val	Ala	Arg	Asn	重篤
D	<i>Apoa2^d</i>	HMIIMs', MAUMs	Gln	Ser	Gln	Glu	Met	Ala	Arg	Asn	?
E	<i>Apoa2^e</i>	STF	Gln	Asn	Gln	Glu	Val	Ala	Lys	Lys	?
F	<i>Apoa2^f</i>	SPRET/Ei	Gln	Asn	His	Glu	Val	Ala	Lys	Lys	抵抗性

ミロイドーシスが自然発症する可能性があるため、トランスジェニックマウスなどのモデルマウスの解析には注意が必要である。

マウス AApoA II アミロイドーシスの特徴の1つは微量の AApoA II アミロイド線維の投与(血中, 腹腔内, 経口など)が, アミロイド線維形成の seed となりアミロイドーシスの発症を著しく促進する現象(伝播あるいは Seeding 現象)である(図 2)^{15,16}。アミロイドーシスを発症したマウスの糞, 母乳, 筋肉, 唾液中に含まれるアミロイド線維を介してアミロイドーシスの個体間伝播が起こる可能性が示唆されている^{17,18}。アミロイド線維の投与によって, 2カ月後には確実にアミロイド線維の沈着を誘発できることはアミロイドーシスのモデル動物としての大きな長所である。著者らの教室では, マウスの全身のアミロイド沈着程度を表すのに, Amyloid Index (AI) という指標を用いているが¹⁹, AApoA II アミロイド線維 0.1~10 μg の静注では, 投与量の対数と投与 2カ月後の AI は比例するので, アミロイド線維量の半定量的な解析が可能である。*Apoa2^c* 遺伝子を全身臓器で過剰発現させたトランスジェニックマウスはより早期に, 重篤なアミロイドーシスが発症する¹⁹。

● TTR その他のアミロイドーシス

TTR アミロイドーシスは最も患者数の多い遺伝性アミロイドーシスである。TTR 遺伝子には 140 以上の突然変異が発見されており, その多くがアミロイドーシスを発症させるが, Val30Met 変異が最も一般的である。一方, 老人性全身性アミロイドーシスでは正常型 TTR が沈着し, 高齢化社会を迎えている本邦ではその重要性が増大している。自然発症の TTR アミロイドーシスがサルで報告されているが²⁰⁻²², 多くの変異型, 正常型 TTR のトランスジェニックマウスが作成され, 研究に用いられている²³。これらのマウスではメタルチオネイン I (MT-I) 遺伝子のプロモーター領域やヒト TTR 遺伝子上流領域の下流にヒト Val30Met TTR 遺伝子などを連結した遺伝子が導入されている。TTR アミロイド線維 (ATTR) の沈着が消化管から始まり心臓, 肺, 腎臓などの全身臓器へ拡大して行くのはヒト患者と類似するが, 末梢神経や

自律神経系での沈着は観察されず、ニューロパチーの症状を示さない点が異なる。TTR アミロイドーシスで最も劇症であるとされる Leu55ProTTR のトランスジェニックマウスや内在性のマウス *Ttr* をノックアウトしたマウスでも神経系への沈着は観察できない。Val30MetTTR トランスジェニックマウスと熱ストレス蛋白質転写因子 (*Hsf1*) のノックアウトマウスとの交雑マウスで、末梢神経へのアミロイド沈着と無髄神経線維の減少が報告されているがニューロパチーの症状は出現しないようである²⁴。また SPF (specific pathogen free) 化などの飼育環境の整備によるアミロイド沈着の軽減化および消失が報告されている²⁵。

主要な全身性アミロイドーシスである AL アミロイドーシスのモデル動物はまだ多くはない。アミロイド原生の強い免疫グロブリン軽鎖 (IgL) のトランスジェニックマウス作成の試みは多いが、十分なアミロイド沈着にはいたっておらず²⁶、AL アミロイドーシスの前駆 IgL や沈着アミロイドをマウスに投与したモデルが報告されている²⁷。糖尿病患者の膵β細胞に沈着する IAPP (アミリン) のトランスジェニックマウスが作成され、アミロイド沈着が観察されている^{28,29}。中枢神経系に沈着が限局する、プリオン病やアルツハイマー病などの限局性アミロイドーシス、さらには、パーキンソン病、ポリグルタミン病、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) などの、アミロイド沈着あるいは蛋白質異常凝集による神経変性疾患は人類にとって非常に重要な疾患であり、さまざまな動物モデルが作成されて研究に使用され、病態や治療法の開発に多大な貢献をしているが、これらに関しては、他の総説などを参照していただきたい³⁰⁻³²。また、寿命が短く、遺伝子操作が容易で、よりシンプルなモデル動物として線虫 (Nematoda: *C. elegans*) もアミロイドーシス研究に用いられている^{33,34}。

● おわりに

アミロイドーシスの発症・病態機構を解明し、有効な治療法や予防法を開発するためには、モデル動物を用いた詳細な研究が欠かせない。動物界には生育環境や進化的、遺伝学的背景が異なる、多種多様な動物種が存在するため、動物に自然発症するアミロイドーシスからは、思いもかけない、興味深い知見を得ることができる。ゲノム編集など遺伝子改変技術の発展は顕著であり、研究目的に応じて、基盤となる動物種 (線虫、ハエ、マウス、ラット、マーモセットなど) を選択し、ヒトアミロイドーシスにできる限り類似したモデル動物のよりいっそうの充実が早急に図られるべきである。

● 文献

1. Sipe JD, Benson MD, et al. Nomenclature 2014: Amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosis. *Amyloid* 2014; 21: 221-224.
2. Westermarck GT, Fändrich M, et al. AA amyloidosis: pathogenesis and targeted therapy. *Annu Rev Pathol* 2015; 10: 321-344.
3. Mori M, Tian G, et al. Diversity and complexity of the mouse *Saa1* and *Saa2* genes. *Exp Anim* 2014; 63: 99-106.
4. Lundmark K, Westermarck GT, et al. Transmissibility of systemic amyloidosis by a prion-like mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 6979-6984.
5. Cui D, Kawano H, et al. Acceleration of murine AA amyloidosis by oral administration of amyloid fibrils extracted from different species. *Pathol Int* 2002; 52: 40-45.
6. Zhang B, Une Y, et al. Fecal transmission of AA amyloidosis in the cheetah contributes to high incidence of disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 105: 2008; 7263-7268.
7. Murakami T, Inoshima Y, et al. AA amyloidosis in vaccinated growing chickens. *J Comp Pathol* 2013; 149: 291-297.
8. Murakami T, Ishiguro N, et al. Transmission of systemic AA amyloidosis in animals. *Vet Pathol* 2014; 51: 363-371.

9. Westermark GT and Westermark. Prion-like aggregates : infectious agents in human disease. Trends Mol Med 2010 ; 16 : 501-507.
10. Higuchi K, Hosokawa M, et al. Senescence-accelerated mouse. Methods Enzymol 1999 ; 309 : 674-686.
11. Higuchi K, Yonezu T, et al. Purification and characterization of a senile amyloid-related antigenic substance (apoSASSAM) from mouse serum. apoSASSAM is an apoA-II apolipoprotein of mouse high density lipoproteins. J Biol Chem 1986 ; 261 : 12834-12840.
12. Korenaga T, Fu X, et al. Tissue distribution, biochemical properties, and transmission of mouse type A AApoA II amyloid fibrils. Am J Pathol 2004 ; 164 : 1597-1606.
13. Kitagawa K, Wang J, et al : Polymorphisms of mouse apolipoprotein A-II : seven alleles found among 41 inbred strains of mice. Amyloid 2003 ; 10 : 207-214.
14. Sawashita J, Zhang B, et al. C-terminal sequence of amyloid-resistant type F apolipoprotein A-II inhibits amyloid fibril formation of apolipoprotein A-II in mice. Proc Natl Acad Sci USA 2015 ; 112 : E836-E845.
15. Xing Y, Nakamura A, et al. Transmission of mouse senile amyloidosis. Lab Invest 2001 ; 81 : 493-499.
16. Zhang H, Sawashita J, et al. Transmissibility of mouse AApoA II amyloid fibrils : inactivation by physical and chemical methods. FASEB J 2006 ; 20 : 1012-1014.
17. Korenaga T, Yan J, et al. Transmission of amyloidosis in offspring of mice with AApoA II amyloidosis. Am J Pathol 2006 ; 168 : 898-906.
18. Qian J, Yan J, et al. Mouse senile amyloid fibrils deposited in skeletal muscle exhibit amyloidosis-enhancing activity. PLoS Pathog 2010 ; 6 : e1000914.
19. Ge F, Yao J, et al. Amyloidosis in transgenic mice expressing murine amyloidogenic apolipoprotein A-II (*Apoa2^c*). Lab Invest. 2007 ; 87 : 633-643.
20. Nakamura S, Okabayashi S, et al. Transthyretin amyloidosis and two other aging-related amyloidoses in an aged vervet monkey. Vet Pathol 2008 ; 45 : 67-72.
21. Chambers JK, Kanda T, et al. Senile systemic amyloidosis in an aged savannah monkey (*Cercopithecus aethiops*) with tenosynovial degeneration. J Vet Med Sci 2010 ; 72 : 657-659.
22. Ueda M, Ageyama N, et al. Aged vervet monkeys developing transthyretin amyloidosis with the human disease-causing Ile122 allele : a valid pathological model of the human disease. Lab Invest 2012 ; 92 : 474-484.
23. Buxbaum JN. Animal models of human amyloidoses : are transgenic mice worth the time and trouble? FEBS Lett 2009 ; 583 : 2663-2673.
24. Santos SD, Fernandes R, et al. The heat shock response modulates transthyretin deposition in the peripheral and autonomic nervous systems. Neurobiol Aging 2010 ; 31 : 280-289.
25. Inoue SI, Ohta M, et al. Specific pathogen free conditions prevent transthyretin amyloidosis in mouse models. Transgenic Res 2008 ; 17 : 817-826.
26. Ward JE, Ren R, et al. Doxycycline reduces fibril formation in a transgenic mouse model of AL amyloidosis. Blood 2011 ; 118 : 6610-6617.
27. Hrnčić R, Wall J, et al. Antibody-mediated resolution of light chain-associated amyloid deposits. Am J Pathol 2000 ; 157 : 1239-1246.
28. Janson J, Soeller WC, et al. Spontaneous diabetes mellitus in transgenic mice expressing human islet amyloid polypeptide. Proc Natl Acad Sci U S A 1996 ; 93 : 7283-7288.
29. Oskarsson ME, Paulsson JF, et al. *In vivo* seeding and cross-seeding of localized amyloidosis : a molecular link between type 2 diabetes and Alzheimer disease. Am J Pathol 2015 ; 185 : 834-846.
30. Fernández-Borges N, Eraña H, et al. Animal models for prion-like diseases. Virus Res 2015 ; 207 : 5-24.
31. Jucker M, Walker LC. Self-propagation of pathogenic protein aggregates in neurodegenerative disease. Nature 2013 ; 501 : 45-51.
32. Nilsson PI, Saito T, et al. New mouse model of Alzheimer's. ACS Chem Neurosci 2014 ; 5 : 499-502.
33. Diomedea L, Rognoni P, et al. A *Caenorhabditis elegans*-based assay recognizes immunoglobulin light chains causing heart amyloidosis. Blood 2014 ; 123 : 3543-3552.
34. Alavez S, Maithili MC, et al. Amyloid-binding compounds maintain protein homeostasis during ageing and extend lifespan. Nature 2011 ; 472 : 226-229.

[和文索引]

[あ]

亜急性白質脳症	209, 219
アセチルコリンエステラーゼ阻害薬	220
アポリポ蛋白 E	206
アミロイド	220
アミロイド A	167
アミロイド PET	208, 220
アミロイドβ関連血管炎	208
アミロイドβ蛋白	206
アミロイドーシス	2, 9
アミロイドーシス診断基準	18
アミロイドーシス診断のためのフローチャート	19
アミロイドーシスセンター	22
アミロイドーシスの伝播	239
アミロイド線維の抽出	21
アミロイド前駆蛋白質	3, 9, 17, 20
アミロイド蛋白質	3
アライグマの眼サイン	114
アルキル化剤	152
アルツハイマー病	5, 206, 220

[い]

イキサゾミブ	152
医原性アミロイドーシス	46
胃・十二指腸	57
一過性局所性神経脱落徴候	38
遺伝カウンセリング	64
遺伝子サイレンシング	111
遺伝子サイレンシング療法	47
遺伝子診断	40
遺伝子治療	24
遺伝性 ATTR アミロイドーシス	25, 32, 53
遺伝性 ATTR アミロイドーシスの臓器障害	62
遺伝性アミロイドーシス	4
遺伝性脳アミロイドアンギオパチー	5, 209
インフリキシマブ	183

[う]

植え込み型徐細動器	108
ウシ海綿状脳症	227

[え]

エタネルセプト	183
エンドトキシン	192, 202

[お]

オリゴマー	10, 14, 220
-------	-------------

[か]

解離性感覚障害	35
拡張障害	62
獲得性プリオン病	235
家族性 CJD (fCJD)	227
家族性アミロイドーシス	4
家族性地中海熱	4, 168
可変領域	117
過マンガン酸カリウム	162
過マンガン酸カリウム処理	171
カルシウム拮抗薬	102
肝移植	32, 41, 42, 67, 71
肝サイズ	146
眼症候	77
眼髄膜型遺伝性 ATTR アミロイドーシス	70
関節リウマチ	167
完全奏効	117

[き]

キャスルマン病	168
急性進行性痴呆	226
凝集体アミロイド様物質	7
巨舌	114

[く]

クールー変異型 CJD	227
グリコサミノグリカン	168

[け]

軽鎖 (L 鎖)	113
軽度認知障害 (amnesic MCI)	221
血液学的効果	119
血液学的奏効	121
血液浄化療法	203
血液透析	184
結核	167, 168
血管性認知症	220
血清 M 蛋白	133
血清アミロイド A	167
血清アミロイド P (SAP)	126, 154, 168
血清遊離軽鎖 (FLC)	117, 140, 145, 147
限局性 AL アミロイドーシス	114, 134

限局性アミロイドーシス	5, 113
限局性クモ膜下出血	208
限局性結節性アミロイドーシス	6
限局性心房アミロイドーシス	6
腱・靱帯組織	95
原発性アミロイドーシス	2, 113
原発性マクログロブリン血症	113
肩峰下インピジメント	193
減量 DEX	119

[こ]

抗 Aβ 抗体	217
甲状腺髄様癌に伴うアミロイド	6
交代性下痢便秘	36
抗体治療	24
絞扼性ニューロパチー	96
高齢発症 V30M 型	34
骨関節 X 線撮影	198
骨髄形質細胞	118
骨髄腫に伴うアミロイドーシス	2
骨嚢胞	188, 190
古典型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病	226
孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (sCJD)	227
コンゴレッド染色	10, 20, 36, 117, 135, 171, 175, 176
コンゴレッド染色液	161
コンドロイチン硫酸プロテオグリカン	187

[さ]

細胞外シャペロン	13
細胞外マトリクス分子	12
最良部分奏効	119
サリドマイド	152

[し]

自家造血幹細胞移植 (ASCT)	148, 150
自家末梢血幹細胞移植	117
自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法	113
シカ慢性消耗病	227
支持療法	126
疾患修飾療法	24, 28
質量分析	21, 40, 139, 165
ジフルニサル	25, 73, 106
脂肪組織生検	137
周期性同期性放電 (PSD)	229
重合核	10
重合核依存性重合モデル	9, 10

集積地	53, 58
手根管開放術	193, 204
手根管症候群	36, 80, 88, 89, 109, 186, 188, 193, 198, 204
手根管症候群 (CTS)	199
小径線維ニューロパチー型	35
硝子体混濁	38, 77
小脳失調	226
心アミロイドーシス	76, 156
腎アミロイドーシス	133, 144, 156
心移植	156
腎移植	156, 194
心エコー	20
心筋生検	91
心筋トロポニン T (cTnT)	142, 143
神経原線維変化	220
神経伝導検査	62, 97
神経伝導速度	146
心症候	88
心臓 MRI 遅延造影法	90, 97
心造影 MRI	20
心臓型遺伝性 ATTR アミロイドーシス	69
心肥大	62
心不全	80
心房細動	80, 81

[す]

スクレイピー	227
--------	-----

[せ]

生検部位	20, 57
性差	94
生体適合性の優れた透析膜	191
生体適合性の高い透析膜	191
椎管狭窄症	188
全身性 AL アミロイドーシス	134
全身性 PrP アミロイドーシス	227
全身性アミロイドーシス	2, 113
全身性野生型トランスサイレチンアミロイドーシス	80

[そ]

臓器効果	119
臓器障害進行	120
早期診断	17
続発性アミロイドーシス	4

[た]

大脳白質病変	206
ダイロン染色	176
タウ	220, 222
ダウン症候群	5
多関節痛	186, 188
多発性骨髄腫	113
タファミジス (ビンダケル)	25, 26, 41, 46, 73, 84, 106
ダラツムマブ	152
単クローン性免疫グロブリン	113
蛋白細胞解離	39
蛋白質安定化剤	32, 46
蛋白尿	144, 169
弾発指	188

[ち]

遅延造影	37
チオフラビンT法	10, 11
致死性家族性不眠症 (FFI)	227
中間体	192
超清浄化透析液	192
治療関連毒性	122

[て]

定常領域	117
デキサメタゾン	142, 148, 150, 151, 152
伝達性海綿状脳症 (TSE)	226

[と]

透析	186
透析アミロイドーシス	186, 197, 199
透析液	202
透析脊椎症	188, 191, 198
動物におけるアミロイドーシス	7
動物のアミロイドーシス	237
トシリズマブ	182, 183
ドミノ肝移植	46
トランスサイレチン (TTR)	32
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	32
トロポニンT	118

[な]

難治性下痢	167, 168
軟膜アミロイドーシス	38

[に]

二次性アミロイドーシス	167
尿蛋白量	146

[ね]

ネコ海綿状脳症	227
ネフローゼ	169
ネフローゼ症候群	114, 118

[の]

脳アミロイドアンギオパチー (CAA)	38, 206, 215
脳アミロイドアンギオパチーの分類	207
脳アミロイド血管症	38
脳血管アミロイドーシス	5
脳出血	218
脳塞栓	80, 81
脳表ヘモジデリン沈着	206, 208

[は]

破壊性脊椎関節症	186, 188, 193, 205
ばね指	186
反応性AAアミロイドーシス	167
反応性アミロイドーシス	167
汎網膜光凝固術	77

[ひ]

非V30M (p.V50M) 型	68
非V30M 型	34
皮質のヘモジデリン沈着	215
非集積地	53, 58
微小出血	206, 208
微小動脈瘤	208
皮膚アミロイドーシス	6
ビンダケル (タファミジス)	25, 26, 41, 46, 73, 84, 106

[ふ]

フィブリノイド壊死	208
複合筋活動電位 (CMAP)	62
腹壁脂肪	57
腹壁脂肪吸引	116
腹壁脂肪吸引生検	137, 157, 175
腹壁脂肪生検	40, 57
腹膜透析	184
プリオン病	6, 226
プリオン類似の伝播	238

プロテオグリカン	187
プロテオミクス	40

[へ]

ベースメーカー植え込み術	42, 75, 107
ヘパラン硫酸プロテオグリカン	187
ヘパリン	187

[ほ]

ボマリドミド	152
ボルテゾミブ	119, 142, 152, 159

[ま]

マウス老化 (AApoA II) アミロイドーシス	237, 240
慢性炎症	202

[み]

ミオクローヌス	226
水抽出法	20

[む]

無イベント生存	124
無症候性アミロイド沈着	17
無増悪生存	123
無動性無言	226

[め]

メルファラン	142, 148, 150, 151
免疫グロブリン重鎖 (H 鎖)	113
免疫グロブリン性アミロイドーシス	113
免疫固定法	117
免疫染色	55
免疫組織化学染色	21
免疫組織化学的診断	163
免疫組織学的診断	138
免疫抑制薬	219

[や]

野生型 TTR の沈着	71
-------------	----

野生型トランスサイレチン	80
野生型トランスサイレチンアミロイドーシス (ATTRwt)	80, 87, 88

[ゆ]

遊離軽鎖	117
------	-----

[り]

リウマチ性疾患	168
利尿薬	98
緑内障	38, 77
リン酸化タウ	222
臨床認知症評価法 (CDR)	221

[れ]

レーザーマイクロダイセクション	114, 139, 165
レナリドミド	152

[ろ]

老化促進モデルマウス (SAMP1)	240
老人性 TTR アミロイドーシス	5
老人性心アミロイドーシス	80
老人性全身性アミロイドーシス (SSA)	80, 87
ローフラックス透析膜	187

[数字]

2 型糖尿病・インスリノーマ	6
14-3-3 蛋白	229
99m テクネシウムピロリン酸 (^{99m} Tc-PYP)	
心筋シンチグラフィ	37
¹²³ I-メタヨードベンジルグアアニジン (MIBG) 心筋シンチ	37

[ギリシャ文字]

β 2 ミクログロブリン	9, 186, 197, 199
β 2 ミクログロブリンアミロイドーシス	4
β ブロッカー	100
κ 鎖	117
λ 鎖	117

[欧文索引]

[A]

AA	167
AA アミロイドーシス	4, 167, 175
ADNI 研究	221
AH/AHL	133
AHL アミロイドーシス	133
AH アミロイドーシス	113, 114, 133
AL	133
ALP	146
Alzheimer 病	5, 206, 220
AL アミロイドーシス	2, 113, 133, 134, 147, 152, 156
amyloid deposition localized to tenosynovium	84
APP	220
ATTRm アミロイドーシス	4
ATTRwt (wild-type ATTR amyloidosis)	80, 87, 88
A β	220
A β 42	217, 220

[B]

BMPC (bone marrow plasma cell)	118
bone cyst	188
Boston 診断基準	209, 210
BPSD	224

[C]

CAA (cerebral amyloid angiopathy)	38, 206, 215
CAA 関連炎症/脳血管炎	209
CAA 関連血管炎	211
carpal tunnel syndrome	188
CR (complete response)	117
CRP	178
csDMARD (従来型抗リウマチ薬)	180
cSS (cortical superficial siderosis)	208, 215
cTnT	142
CTS	199
CV-RR	62

[D]

DEX 療法	119
dFLC (difference of FLC)	142, 143
DFS (direct fast scarlet) 染色	176
dialysis spine diseases	188, 191
diflunisal	25, 73, 106
double barrel appearance	208
DSA (destructive spondyloarthropathy)	188

DSM-5	222
-------	-----

[E]

EFS (event-free survival)	124
eGFR	144, 146

[F]

FAC (familial amyloid cardiomyopathy)	33
FAP (familial amyloid polyneuropathy)	4, 32
FAPWTR (FAP World Transport Registry)	67
FDG-PET	222
FLC (free light chain)	117, 140, 145, 147
FMF (familial Mediterranean fever)	4
FOLMA (familial (oculo) leptomenigeal amyloidosis)	33

[G]

GAG	168
gene silencing	25
Gerstmann-Str Ahussler-Scheinker 症候群 (GSS)	227
granular sparkling pattern	37

[H]

HDF	199
hematological response	119
hereditary ATTR amyloidosis	32
high flux 膜	199
Howell-Jolly 小体	118

[I]

IAA (isolated atrial amyloidosis)	6
IFE (immunofixation electrophoresis)	117
IL-6 阻害薬	182
IL-6 レセプター抗体	172
immunotherapy	154

[L]

late gadolinium enhancement	118
LC-MS/MS	117, 139, 165
LEN	125
lenalidomide	125
Lewy 小体型認知症	220
LGE (late gadolinium enhancement)	37, 90, 97
LMA (leptomeningeal amyloidosis)	38
LMD (laser microdissection)	139, 165

[M]

MALDI-TOF-MS	40
mBMI	62
MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1)	187
MD 療法	148, 150, 151
MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance)	113
MIBG 心筋シンチグラフィ	20
MMSE	221
modified body mass index	67
multiple joint pain	188
M 蛋白	113
M 蛋白重鎖	133

[N]

NEOD1	154
Neuropathy Impairment Score (NIS) +7 nerve test	62
NIA-AA	222
NMDA 受容体阻害薬	220
NT-proBNP	118, 142, 143, 146, 147, 157
NYHA class	146

[O]

online-HDF	192
organ response	119

[P]

patisiran	25
PBSCT (peripheral blood stem cell transplantation)	117
PFS (progression-free survival)	123
PiB アミロイド PET	221
PMCA (protein misfolding cyclic amplification)	231
pomalidomide	125
PSEN1	220
PSEN2	220

[Q]

QuIC (Quaking-induced conversion)	231
-----------------------------------	-----

[R]

RA (renin-angiotensin) 系阻害薬	104
renal progression	120

[S]

SAA	167, 171, 178
SAA1 遺伝子多型	179
SAP (serum amyloid P)	126, 154, 168
shoulder pad sign	115

siRNA	47
spinal canal stenosis	188
spring finger or trigger finger	188
SSA (senile systemic amyloidosis)	80, 87
suicidal neoplasm	114
SWI	208
systemic wild-type ATTR amyloidosis	80

[T]

T2* 強調画像	208
tafamidis	25, 26, 41, 46, 73, 84, 106
Technetium-99m-pyrophosphate (^{99m} Tc-PYP) シンチグラフィ	81, 90
TFNEs (transient focal neurological episodes)	38, 45, 208
THAL	124
thalidomide	124
TNF 阻害薬	182
TNF 阻害療法	172
transthyretin	32
TRM (treatment related mortality)	122
TTR (transthyretin)	32
TTR 遺伝子変異を有する未発症者	66
TTR 型家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP)	4
TTR 変異型	59
TTR 四量体安定化剤	73

[U]

ultrapure dialysate	192
---------------------	-----

[V]

V122I	33
V30M	33
V30M (p. V50M) 型	67
V30M 型	67
Val30Met (p.Val50Met)	59
Val30Met 変異	58
Variably protease-sensitive prionopathy (VPSPr)	227
VGPR (very good partial response)	119, 121

[Y]

Y114C	38
-------	----

[ギリシャ文字・数字]

β 2MG	9, 186, 197, 199
β 2MG 吸着カラム	191, 192, 201, 203
β 2MG クリアランス	201
¹¹ C-Pittsburg compound B (PiB)-PET	216
^{99m} Tc-pyrophosphate (PYP) シンチグラム	81, 90



最新 アミロイドーシスのすべて

ISBN978-4-263-73175-8

2017年3月15日 第1版第1刷発行

監修 安東 由喜雄

編集 植田 光晴

発行者 白石 泰夫

発行所 医歯薬出版株式会社

〒113-8612 東京都文京区本駒込1-7-10

TEL. (03) 5395-7641(編集)・7616(販売)

FAX. (03) 5395-7624(編集)・8563(販売)

<http://www.ishiyaku.co.jp/>

郵便振替番号 00190-5-13816

乱丁、落丁の際はお取り替えいたします

印刷・三報社印刷／製本・皆川製本所

© Ishiyaku Publishers, Inc., 2017. Printed in Japan

本書の複製権・翻訳権・翻案権・上映権・譲渡権・貸与権・公衆送信権（送信可能化権を含む）・口述権は、医歯薬出版(株)が保有します。

本書を無断で複製する行為（コピー、スキャン、デジタルデータ化など）は、「私的使用のための複製」などの著作権法上の限られた例外を除き禁じられています。また私的使用に該当する場合であっても、請負業者等の第三者に依頼し上記の行為を行うことは違法となります。

JCOPY < (社)出版者著作権管理機構 委託出版物 >

本書をコピーやスキャン等により複製される場合は、そのつど事前に(社)出版者著作権管理機構(電話03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。