

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

アミロイドーシスに関する調査研究班

アミロイドーシス診療ガイドライン 2010

研究代表者 山田 正仁

## アミロイドーシス診療ガイドライン 2010

2010年12月20日 発行

### 編 集

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

### 発 行

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

### 研究班事務局

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

## 発行にあたって

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

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

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

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

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

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

2010年12月

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

## 執筆者一覧

### アミロイドーシスに関する調査研究班

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

# 目 次

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

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

## 1. ガイドライン作成の目的

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

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

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

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

表1 アミロイドーシスの分類\*

アミロイド蛋白	前駆蛋白	臨床病名
<b>I. 全身性アミロイドーシス</b>		
1. 非遺伝性		
AA	血清アミロイド A	続発性/反応性 AA アミロイドーシス
AL	免疫グロブリン L 鎖	原発性あるいは骨髄腫合併 AL アミロイドーシス
AH	免疫グロブリン H 鎖	原発性あるいは骨髄腫合併 AH アミロイドーシス
A $\beta_2$ M	$\beta_2$ -ミクログロブリン	透析アミロイドーシス
ATTR	トランスサイレチン	老人性全身性アミロイドーシス (SSA)
AApoAIV	(アポ)リポ蛋白 AIV	(加齢関連)
ALect2	Leukocyte chemotactic factor 2	(主に腎アミロイドーシス)
2. 遺伝性(家族性)		
ATTR	トランスサイレチン	家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP) I、II ほか
AApoAI	アポリポ蛋白 AI	FAP III
AApoAII	アポリポ蛋白 AII	家族性アミロイドーシス
AGel	ゲルブリン	FAP IV
ALys	リゾチーム	家族性腎アミロイドーシス
AFib	フィブリノーゲン $\alpha$ 鎖	家族性腎アミロイドーシス
AA	(アポ)SAA	家族性地中海熱、Muckle-Wells 症候群
<b>II. 限局性アミロイドーシス</b>		
1. 脳アミロイドーシス		
1) 非遺伝性		
A $\beta$	A $\beta$ 前駆蛋白 (A $\beta$ PP)	Alzheimer 病、脳アミロイドアンギオパチー(CAA)
APrP	プリオン蛋白 (PrP)	Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) (孤発性、獲得性)
2) 遺伝性		
A $\beta$	A $\beta$ PP	家族性 Alzheimer 病、遺伝性 CAA (オランダ型ほか)
APrP	プリオン蛋白 (PrP)	遺伝性プリオン病 (Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病ほか)
ACys	シスタチン C	遺伝性 CAA (アイスランド型)**
ABri	ABri 前駆蛋白	家族性英国型認知症**
ADan***	ADan 前駆蛋白	家族性デンマーク型認知症**
2. 内分泌アミロイドーシス		
ACal	(プロ)カルシトニン	C 細胞甲状腺腫瘍(甲状腺髄様癌)に関連
AIAPP	IAPP(アミリン)	II 型糖尿病、インスリノーマに関連
AANF	心房ナトリウム利尿因子	限局性心房アミロイド
APro	プロラクチン	脳下垂体のエイジング、プロラクチノーマに随伴
AIns	インスリン	医原性
3. 限局性結節性アミロイドーシス		
AL	免疫グロブリン L 鎖****	呼吸器、消化管ほかにみられる結節性アミロイド沈着
4. 角膜ほかのアミロイドーシス		
AKer	ケラトエピセリン	角膜アミロイドーシス、家族性
ALac	ラクトフェリン	角膜アミロイドーシス
AMed	ラクタヘドリン	高齢者の大動脈および動脈中膜
AOapp	OAAP*****	歯原性腫瘍に随伴
ASeml	セメノゲリン I	高齢者の精囊

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

\*\*主に中枢神経系に沈着するが、それ以外にも沈着する。

\*\*\*ADan は ABri と同じ遺伝子(BRI)に由来する。

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

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

## 2. 本ガイドラインの作成方法

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

(1) 本診療ガイドラインでは総論に引き続き、各論に主要な病型として下記を取り上げる。

1. AL アミロイドーシス
2. AA アミロイドーシス
3. 家族性アミロイドポリニューロパチー（FAP）
4. 透析アミロイドーシス
5. 老人性全身性アミロイドーシス（SSA）
6. 脳アミロイドーシス
  - (1) アルツハイマー病（AD）
  - (2) 脳アミロイドアンギオパチー（CAA）

(2) 各病型における記述は、①概説（病態、疫学、臨床症候、各種検査所見など）、②診断（診断基準あるいは診断ガイドライン）、③治療（治療ガイドライン）とし、治療の項ではエビデンスレベルを示し、推奨グレード（次項参照）を積極的につける。

(3) 作成手順

1) 執筆担当者

- |                                |
|--------------------------------|
| I. 序論：(担当者) 山田正仁               |
| II. 総論：(担当者) 山田正仁              |
| III. 各論：各病型担当者（担当責任者／共同担当者）    |
| 1. AL アミロイドーシス（島崎千尋／松田正之）      |
| 2. AA アミロイドーシス（吉崎和幸／奥田恭章、山田俊幸） |
| 3. FAP（安東由喜雄／池田修一）             |
| 4. 透析アミロイドーシス（西 慎一／乳原善文）       |
| 5. SSA（池田修一／安東由喜雄）             |
| 6(1). AD（東海林幹夫／山田正仁）           |
| 6(2). CAA（山田正仁／東海林幹夫）          |

担当者を中心に、各病型専門家グループで討議しながら原稿を作成する。

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



### 3. 本ガイドラインに使用するエビデンスレベル、推奨グレード

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

#### エビデンスのレベル分類

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

#### 推奨グレード

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

### 4. 本ガイドライン作成上の問題点とその対応

#### (1) 保険診療外の検査・治療の取扱いについて

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

#### (2) 資金源および利益相反の問題について

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

#### 文献

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

## Ⅱ. 総論：アミロイドーシスをどのように診断、治療するか？

### 1. 診断への道筋

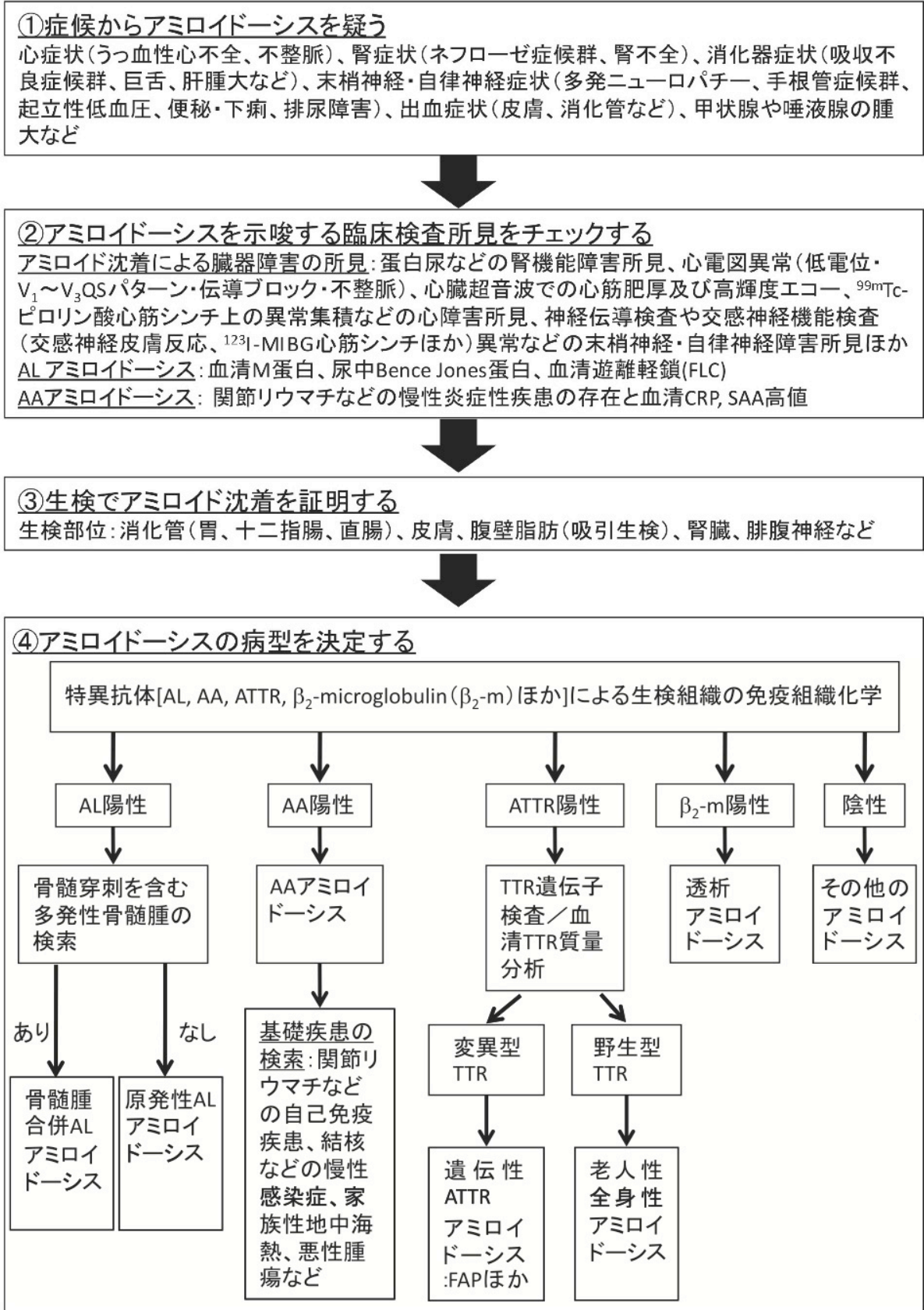
アミロイドーシスの診断の第一歩であり、また最も大切なことは、患者の症候からアミロイドーシスを疑うことである。アミロイドが沈着した臓器の機能が障害されるため、全身性アミロイドーシスでは全身諸臓器の、限局性アミロイドーシスでは特定の臓器や組織の症候がみられる。アミロイドーシスの臨床病型の分類については序論の表1(3ページ)を参照されたい。

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

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

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

図1 全身性アミロイドーシス診断のためのフローチャート



## 2. 治療方針

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

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

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

病型毎の治療方針については、各論の項に譲る。

## 3. 専門家による支援

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

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

## 参考文献

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

## Ⅲ. 各論：[1] AL アミロイドーシス

### 1. 概 説

#### 【サマリー】

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

#### 【本 文】

##### (1) AL アミロイドーシスの概念と分類

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

##### (2) 原発性 AL アミロイドーシスの疫学

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

##### (3) 原発性 AL アミロイドーシスの病理

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

##### (4) 病歴および症候上の特徴

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

## 2. 診断

### 【診断基準／診断ガイドライン】

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

表 1 免疫グロブリン性アミロイドーシス (AL 型) の診断基準

#### 主要症状および所見

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

#### 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) が陽性の場合は免疫グロブリン性 (原発性) アミロイドーシスが疑われる。
3. 確実：上記に加え生検でアミロイドを認める。

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

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

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

## 【解説】

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### 3. 治療

#### 【推奨文】

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

#### 【解説 (エビデンス)】

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

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

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

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



## 文献／URL

1. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidosis. *N Engl J Med* 1977; 337: 898-909.
2. 中川秀明, 森河裕子, 三浦克之, 石原得博, 池田修一, 玉腰暁子, ほか. アミロイドーシスの全国疫学調査成績. 厚生労働省特定疾患対策研究事業アミロイドーシスに関する研究. 平成 11 年度報告書. 2000. pp137-140.
3. 山田正仁, 木崎裕子, 小野賢二郎. 臨床調査個人票に基づくアミロイドーシスの疫学. 厚生労働科学研究補助金難治性疾患克服研究事業アミロイドーシスに関する調査研究. 平成 18 年度総括・分担研究報告書. 2007. pp11-13.
4. Hoshii Y, Setoguchi M, Iwata T, Ueda J, Cui D, Kawano H, et al. Useful polyclonal antibodies against synthetic peptides corresponding to immunoglobulin light chain constant region for immunohistochemical detection of immunoglobulin light chain amyloidosis. *Pathol Int* 2001; 51: 264-270.
5. 難病情報センター ホームページ : [http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/004\\_i.htm](http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/004_i.htm)
6. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, Fermand JP, Hazenberg BP, Hawkins PN, et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): A consensus opinion from the 10<sup>th</sup> International Symposium on Amyloid and Amyloidosis. *Am J Hematol* 2005; 79: 319-328.
7. Palladini G, Campana C, Klersy C, Baldumia A, Vadacca G, Perfetti V, et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis. *Circulation* 2003; 107: 2440-2445.
8. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Burritt MF, Theureau TM, et al. Serum cardiac troponin and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: A staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3751-3757.
9. Lachmann HJ, Gallimore R, Gillmore J, Carr-Smith H, Bradwell A, Pepys M, et al. Outcome in systemic AL amyloidosis in relation to changes in concentration of circulating free immunoglobulin light chains following chemotherapy. *Br J Haematol* 2003; 122: 78-84.
10. Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, et al. A trial of three regimens for primary amyloidosis: Colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone and colchicine. *N Engl J Med* 1997; 336: 1202-1207.
11. Dhodapkar MV, Hussein MA, Rasmussen E, Solomon A, Larson RA, Crowley JJ, et al. Clinical efficacy of high-dose dexamethasone with maintenance dexamethasone/alpha interferon in patients with primary systemic amyloidosis: Results of United States Intergroup Trial Southwest Oncology Group (SWOG) S9628. *Blood* 2004; 104: 3520-3526.
12. Palladini G, Anesi E, Perfetti V, Obici L, Invernizzi R, Balduini C, et al. A modified high-dose dexamethasone regimen for primary systemic (AL) amyloidosis. *Br J Haematol* 2001; 113: 1044-1046.
13. Palladini G, Perfetti V, Obici L, Caccialanza R, Semino A, Adami F, et al. Association of melphalan and high-dose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with in AL (primary) amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation. *Blood* 2004; 103: 2936-2938.
14. Palladini G, Russo P, Nuvolone M, Lavatelli F, Perfetti V, Obici L, et al. Treatment with oral melphalan plus dexamethasone produces long-term remission in AL amyloidosis. *Blood* 2007; 110: 787-788.
15. Jaccard A, Moreau P, Leblond V, Leleu X, Benboubker L, Hermine O, et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 1083-1093.
16. Wechalekar AD, Hawkins PN, Gilmore JD. Perspectives in treatment of AL amyloidosis. *Br J Haematol* 2008; 140: 365-377.
17. Perz JB, Schonland SO, Hundermer M, Kristen AV, Dengler TJ, Zeier M, et al. High-dose melphalan with autologous stem cell transplantation after VAD induction chemotherapy for treatment of amyloid light chain amyloidosis: A single center prospective phase II study. *Br J Haematol* 2004; 127: 643-651.
18. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, Theureau TM, Larson DR, Plevak MF, et al. Superior survival in primary systemic amyloidosis patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation: A case-control study. *Blood* 2004; 103: 3960-3963.
19. Comenzo R, Gertz MA. Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis. *Blood* 2002 ; 99: 4276-4282.
20. Skinner M, Sancharawala V, Seldin DC, Dember LM, Falk RH, Berk JL, et al. High-dose melphalan and autologous stem cell transplantation in the patients with AL amyloidosis: An 8-year study. *Ann Intern Med* 2004; 140: 85-93.
21. Goodman H, Gillmore JD, Lachmann HJ, Wechalekar AD, Bradwell AR, Hawkins PN. Outcome of autologous stem cell transplantation for AL amyloidosis in the UK. *Br J Haematol* 2006; 134: 417-425.
22. Wechalekar AD, Goodman HJ, Lachmann HJ, Offer M, Hawkins PN, Gillmore JD. Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Blood* 2007; 109: 457-464.

## Ⅲ. 各論：[2] AA アミロイドーシス

### 1. 概 説

#### 【サマリー】

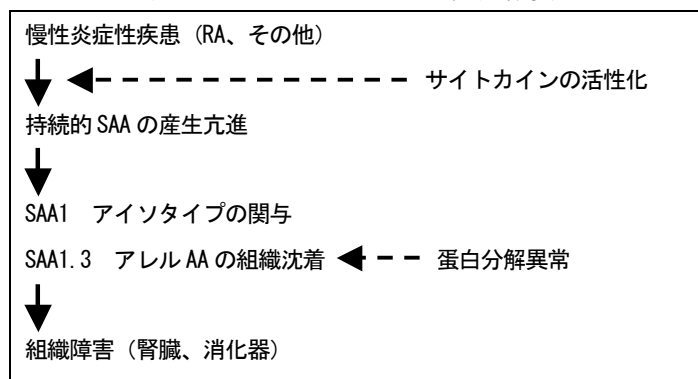
AA アミロイドーシスは関節リウマチ(RA)、血管炎症候群、Castleman 病、自己炎症疾患などの慢性炎症性疾患に合併するため、二次性または反応性アミロイドーシスとも呼ばれる。過去では結核に多く合併したが、現在では90%がRAに続発し、RAの約6%に認められる。主な症状は難治性下痢等の消化器症状、タンパク尿や腎不全等の腎障害である。本症では急性期蛋白の血清アミロイドA(SAA)の代謝産物アミロイドA(AA)が主に腎、消化管に沈着する。SAAは炎症性サイトカイン特にIL-6によって主に肝臓から産生される。発症にはSAAの遺伝子多型も関与する。治療は基礎疾患の炎症を極力抑制し、SAAを正常値化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

#### 【本 文】

##### (1) AA アミロイドーシスの概念

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

図1 AA アミロイドーシス発症概要



##### (2) 病因

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

##### (3) 基礎疾患と疫学

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

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

#### (4) 臨床症状と検査所見

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

#### (5) 生命予後と死因

かつて、本症は診断後、5 年生存率が 50%で、進行性に増悪した<sup>8,9,26,27</sup>。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<sup>28-32</sup>。死因は主に消化管の吸収不全、低栄養、感染や腎不全である。血液透析あるいは腎移植で延命が得られることもある<sup>33,34</sup>。

## 2. 診断

### 【診断基準／診断ガイドライン】

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

### 【解説】

#### (1) 臨床所見による診断の推定

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

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

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

#### (2) 生検診断による確定診断

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

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

表 1 生検部位とアミロイド沈着の検出感度

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

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

### 3. 治療

#### 【推奨文】

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

#### 【解説 (エビデンス)】

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

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)<sup>36,37</sup>。しかし、これらの療法においても不十分な症例も多く存在する。一方、近年開発された TNF- $\alpha$ 阻害等の抗サイトカイン療法は、従来の治療法に比べて RA に対する有効性は高く、AA アミロイドーシスに対する有用性が報告され、その優れた治療効果が示されている(エビデンスレベル V)<sup>28,29,30,38</sup>。さらに抗 IL-6 レセプター抗体療法は、その作用機序から SAA 抑制効果はさらに強力で、今後の AA アミロイドーシス治療の主流になる可能性が高い。JIA または RA での臨床的、組織学的著効例が報告され、また他の長期観察例においても、SAA 低下能、臨床症状及び組織学的改善作用の優秀性が報告されている(エビデンスレベル V)<sup>31,32,39</sup>。

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

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

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

## 文献

1. 石原得博, 河野裕夫. アミロイドおよびアミロイドーシスの新分類の問題点, 厚生省特定疾患代謝系疾患研究班アミロイドーシス分科会 1996 年度研究報告. 1997. pp22-23.
2. Jensen LE, Whitehead AS. Regulation of serum amyloid A protein expression during the acute-phase response. *Biochem J* 1998; 334: 489-503.
3. Hagihara K, Nishikawa T, Isobe T, Song J, Sugamata Y, Yoshizaki K, et al. IL-6 plays a critical role in synergistic induction of human serum amyloid A (SAA) gene when stimulated with proinflammatory cytokines as analyzed with an SAA isoform real-time quantitative RT-PCR assay system. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 314: 363-369.
4. Hagihara K, Nishikawa T, Sugamata Y, Song J, Isobe T, Taga T, et al. Essential role of STAT3 in cytokine-driven NF- $\kappa$ B-mediated serum amyloid A gene expression. *Gene Cells* 2005; 10: 1051-1063.
5. Baba S, Masago SA, Takahashi T, Kasama T, Sugimura H, Tsugane S, et al. A novel allelic variant of serum amyloid A. SAA1g: Genomic evidence, evolution, frequency, and implication as a risk factor for reactive systemic amyloidosis. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 1083-1087.
6. Moriguchi M, Terai C, Koseki Y, Uesato M, Nakajima A, Inada S, et al. Influence of genotypes at SAA1 and SAA2 loci on the development and the length of latent period of secondary AA-amyloidosis in patients with rheumatoid arthritis. *Hum Genet* 1999; 105: 360-366.
7. Yamada T, Okuda Y, Takasugi K, Itoh K, Igari J. Relative serum amyloid A (SAA) values: the influence of SAA1 genotypes and corticosteroid treatment in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 124-127.
8. Gertz MA, Kyle RA. Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. *Medicine* 1991; 70: 246-256.
9. Joss N, McLaughlin K, Simpson K, Boulton-Jones JM. Presentation, survival and prognostic markers in AA amyloidosis. *Q J Med* 2000; 93: 535-542.
10. 豊島 元, 草場公安, 山口雅也. 剖検輯報からみた慢性関節リウマチの死因一特にアミロイドーシスとの関連から一. *リウマチ* 1993; 33: 209-214.
11. 北浜真理子, 小関由美, 桜井 正, 他. AA-アミロイドーシス臨床像の年代別変化. *リウマチ学会 2007 プログラム・抄録集*. 2007. pp282.
12. Bergesio F, Ciciani AM, Santostefano M, Brugnano R, Manganaro M, Palladini G, et al. Renal involvement in systemic amyloidosis –an Italian retrospective study on epidemiological and clinical data at diagnosis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1608-1618.
13. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2361-2371.
14. Sasatomi Y, Sato H, Chiba Y, Abe Y, Takeda S, Ogahara S, et al. Prognostic factors for renal amyloidosis: a clinicopathological study using cluster analysis. *Intern Med* 2007; 46: 213-219.
15. Okuda Y, Takasugi K, Oyama T, Onuma M, Oyama H. Amyloidosis in rheumatoid arthritis: Clinical study of 124 histologically proven cases. *Ryumachi* 1994; 34: 939-946.
16. 中野正明, 荒川正昭, 村澤章. 慢性関節リウマチにおける続発性アミロイドーシス. *臨床リウマチ* 1997; 9: 218-224.
17. Tiitinen S, Kaarela K, Helin H, Kautiainen H, Isomäki H. Amyloidosis-incidence and early risk factors in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1993; 22: 158-161.
18. 奥田恭章, 高杉潔, 小山徹, 小沼正和, 小山宏子. 関節リウマチに合併した 2 次性アミロイドーシス 124 例の臨床的検討—胃十二指腸生検による診断と予後を中心として—. *リウマチ* 1994; 34: 939-946.
19. Helin HJ, Korpela MM, Mustonen JT, Pasternack AI. Renal biopsy and clinicopathologic correlations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 242-247.
20. Kuroda T, Tanabe N, Sakatsume M, Nozawa S, Mitsuka T, Ishikawa H, et al. Comparison of gastroduodenal, renal and abdominal fat biopsies for diagnosing amyloidosis in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2002; 21: 123-128.
21. 岩下明德, 飯田三雄, 洲上忠彦, 他. 消化管アミロイドーシスの生検診断. *胃と腸* 1987; 22: 1287-1304.
22. 奥田恭章, 高杉 潔. アミロイドーシス合併 RA の早期診断と予後. *リウマチ科* 1999; 21: 460-465.
23. 中井秀紀, 尾崎承一, 狩野庄吾, 後藤真, 小松原良雄, 近藤正一, 他. 多施設研究による本邦の慢性関節リウマチに合併する続発性アミロイドーシスの臨床的特徴と遺伝的背景. *リウマチ* 1996; 36: 25-33.
24. Gillmore JD, Hawkins PN, Pepys MB. Amyloidosis: a review of recent diagnostic and therapeutic developments. *Br J Haematol* 1997; 99: 245-256.
25. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidoses. *N Engl J Med* 1997; 337: 898-909.
26. Kuroda T, Tanabe N, Harada T, Murakami S, Hasegawa H, Sakatsume M, et al. Long-term mortality outcome in patients with reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 498-505.
27. Tanaka F, Migita K, Honda S, Fukuda T, Mine M, Nakamura T, et al. Clinical outcome and survival of secondary (AA) amyloidosis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 343-346.
28. Gottenberg JE, Merle-Vincent F, Bentaberry F, Allanore Y, Berenbaum F, Fautrel B, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides: a followup report of tolerability and efficacy. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2019-2024.
29. Nakamura T, Higashi S, Tomoda K, Tsukano M, Baba S. Efficacy of etanercept in patients with AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25:518-522.
30. Kuroda T, Otaki Y, Sato H, Fujimura T, Nakatsue T, Murakami S, et al. A case of AA amyloidosis associated with rheumatoid arthritis effectively treated with infliximab. *Rheumatol Int* 2008; 28:1155-1159.
31. Okuda Y, Takasugi K. Successful use of a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, to treat amyloid A amyloidosis complicating juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2997-3000.
32. Nishida S, Hagihara K, Shima Y, Kawai M, Kuwahara Y, Arimitsu J, et al. Rapid improvement of AA amyloidosis with humanized anti-interleukin 6 receptor antibody treatment. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1235-1236.
33. Kuroda T, Tanabe N, Sato H, Ajiro J, Wada Y, Murakami S, et al. Outcome of patients with reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis in dialysis treatment. *Rheumatol Int* 2006; 26: 1147-1153.
34. Immonen K, Finne P, Hakala M, Kautiainen H, Pettersson T, Grönhagen-Riska C. No improvement in survival of patients with amyloidosis associated with inflammatory rheumatic diseases - data from the finnish national registry for kidney diseases. *J Rheumatol* 2008; 35: 1334-1338.

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

## Ⅲ. 各論：[3] 家族性アミロイドポリニューロパチー

### 1. 概 説

#### 【サマリー】

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

#### 【本 文】

##### (1) 概念

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

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

##### (2) 疫学

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

##### (3) 病理学的所見

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

##### (4) 病歴および臨床症状の特徴

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

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

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

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



表 1 現在までに確認されている TTR の点変異 (欠失を含む)

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

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

## 2. 診 断

### 【診断基準／診断ガイドライン】

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

表 2 家族性アミロイドニューロパチー (FAP) の診断基準

#### (1) 主要事項

##### ① 臓器障害

##### (a) 感覚障害

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

##### (b) 運動障害

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

##### (c) 自律神経系の障害

##### 1 陰萎（男性）

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

##### 3 起立性低血圧（立ちくらみ、失神）

##### 4 膀胱障害（排尿障害、尿失禁など）

##### 5 皮膚症状（発汗異常、皮膚栄養障害、難治性潰瘍）

##### (d) 心障害（心伝導障害による不整脈、心不全）

##### ② 発病は緩徐で、経過は漸次進行性である。

##### ③ 遺伝様式

常染色体優性（問診のみでは遺伝歴が不明なことがある）

##### ④ 組織所見

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

#### (2) 参考事項

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

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

③ 感覚障害が体幹に及ぶと、胸腹部に島状の感覚低下領域を認める。

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

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

⑥ 末梢神経、皮膚、胃・直腸などの臓器生検でアミロイド沈着を認める。

##### ⑦ 心臓検査所見

(a) 心電図：伝導障害と心筋障害

(b) 心エコー：心筋の肥厚とエコー輝度の増強

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

⑧ 末梢神経伝導速度の低下

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

⑩ トランスサイレチン、ゲルズリン等の遺伝子診断

#### (3) 臨床診断の基準

##### ① 確実

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

##### ② 疑い

家系内に確実者があり、主要事項①の中の(a)～(c)の1つ以上を認める場合

## 【解説】

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

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

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

FAP ATTR Val30Met患者が家系内に存在する場合、質量分析装置であるESI-MS、MALDI/TOF-MS<sup>14</sup> SELDI/TOF-MS<sup>15</sup>などにより血清中の質量のシフトしたTTR分子を検出する方法が有用である。またFAPの可能性があるが、遺伝子変異が不明の場合は、こうした質量分析法によるスクリーニングや、プライマーを蛍光ラベルし、キャピラリー電気泳動法により行うSSCP-CE (iチップ)法により簡便にスクリーニングができる<sup>3,16</sup>。

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

### 3. 治療

#### 【推奨文】

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

表 3 家族性アミロイドニューロパチー(FAP)の対症療法

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

#### 【解説 (エビデンス)】

##### (1) 肝臓移植療法

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

## (2) 対症療法

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

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

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

## 文献／URL

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

## Ⅲ. 各論：[4] 透析アミロイドーシス

### 1. 概 説

#### 【サマリー】

透析アミロイドーシスは、長期透析患者にみられる代表的な透析合併症であり、透析患者の血中に上昇する小分子蛋白β2ミクログロブリン(β2-MG)が前駆蛋白である。この前駆蛋白の血中レベル上昇の他に、透析期間、患者年齢が増加することが発症の誘因とされている。β2-MG由来のアミロイド細線維は、骨関節部位に沈着しやすい特徴を有しており、様々な骨関節症状を呈する。そのため、透析患者の生活の質(QOL)を低下させる原因となっている。

#### 【本 文】

##### (1) 透析アミロイドーシスの病態

透析アミロイドーシスは全身性アミロイドーシスの一つで、糸球体濾過量が低下した腎不全患者の血中に増加する小分子蛋白β2-MGが前駆蛋白となり、骨関節領域に好んで沈着する<sup>1</sup>。腎不全状態では、β2-MGの血中濃度は正常(1.0~2.0mg/L)のおよそ10~40倍に相当する20~80mg/Lにまで達する。

前駆蛋白であるβ2-MGの血中レベルと透析アミロイドーシスの発症頻度は必ずしも相関しない。加齢、遺伝学的要因(アポリポ蛋白 E フェノタイプ ε4)、最終糖化産物(AGE)、慢性炎症、酸化ストレスなどが発症のリスク因子として知られている<sup>2,3,4</sup>。従って、透析期間の長い高齢透析患者に発症しやすい。

##### (2) 透析アミロイドーシスの疫学

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

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

##### (3) 透析アミロイドーシスの病理

透析アミロイドーシスは関節滑膜、腱、骨嚢胞領域に証明される。アミロイド沈着に反応し、炎症性細胞の浸潤、滑膜組織の増殖が認められる。電顕で観察すると、AL型やAA型と異なり、β2-MG由来のアミロイド細線維は、やや弧状の細線維が束状に集合した配列を示す。AA型やAL型アミロイドーシスの細線維は、単独の細線維が直線的に錯綜した配列を呈する<sup>6</sup>。

##### (4) 臨床症状の特徴

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

## 2. 診 断

### 【診断基準／診断ガイドライン】

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

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

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

表1 透析アミロイド症の診断基準(案)

<b>【臨床的所見】</b> <b>[主要症状]</b> 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 椎管狭窄症 アミロイド沈着による椎管狭窄症状の出現 5) 骨嚢胞 骨 X 線嚢胞状透亮像、手根骨など <b>[副症状]</b> 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	
<b>【病理学的所見】</b> 1) 病変部位より採取した組織の Congo red 染色陽性所見かつ偏光顕微鏡での緑色偏光所見 2) 抗 $\beta 2$ microglobulin 抗体に対する免疫組織化学的陽性所見	
<b>【診断基準】</b> 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	
<b>【除外診断】</b> 1) 変形関節症、関節リウマチ、化膿性関節炎、痛風、偽痛風などは除外する 2) 変形性脊椎症、化膿性脊椎炎などは除外する	



## 【解 説】

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

### (1) 臨床的所見

#### 1) 多関節痛

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

#### 2) 手根管症候群

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

#### 3) 弾発指

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

#### 4) 透析脊椎症

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

#### 5) 骨嚢胞

骨嚢胞は手根骨に出現することが多い。長骨の骨端部、寛骨などにも認められる。

#### 6) 骨折

大腿骨頸部骨折の頻度が高い。骨嚢胞の近傍に発症しやすい。

#### 7) 虚血性腸炎

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

#### 8) その他の症状

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

### (2) 病理学的所見

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

### 3. 治療

#### 【推奨文】

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

#### 【解説(エビデンス)】

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

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

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

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

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

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

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

## 文献

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

## Ⅲ. 各論：[5] 老人性全身性アミロイドーシス

### 1. 概 説

#### 【サマリー】

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

#### 【本 文】

##### (1) 疾患概念

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

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

##### (2) 疫学

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

##### (3) アミロイド構成蛋白

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

##### (4) 病理組織像

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

##### (5) 臨床症状

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

## 2. 診 断

### 【診断基準／診断ガイドライン】

SSA の診断ガイドラインを表 1 に示す。

表 1 老人性全身性アミロイドーシス (SSA) の診断ガイドライン

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

### 【解 説】

SSA が疑われる契機となるのは心エコー所見である。心室中隔の肥厚(≥13mm)と同部位のエコー輝度の上昇、心室の拡張障害が早期から出現する。心電図では肢誘導の低電位、右側胸部誘導の QS pattern が見られる。より特異的な所見は technetium-99m pyrophosphate を核種とする心筋シンチグラム<sup>15</sup>、造影 MRI<sup>16</sup> で得られる。特に後者では造影後期相において心内膜心筋層がび漫性に陽性画像を呈することが心アミロイドーシスの存在を示唆する。

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

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

### 鑑別疾患

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

### 3. 治療

#### 【推奨文】

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

#### 【解説(エビデンス)】

##### (1) 心臓移植

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

##### (2) 手根管・肘部管開放術

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

##### (3) 薬物療法

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

##### (4) 対症療法

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

## 文献

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

## Ⅲ. 各論：[6] 脳アミロイドーシス

### (1) アルツハイマー病

#### 1. 概 説

##### 【サマリー】

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

##### 【本 文】

#### (1) 概念と分類

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

#### (2) 疫学

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

#### (3) 病理

The National Institute on Aging と Reagan Institute によって CERAD<sup>15,16</sup>、Braak<sup>17</sup> らによる病理学的診断基準の組み合わせが推奨される<sup>18</sup>。AD による認知症である可能性が高い、中間、低いに分類される。

#### (4) 病期

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

#### (5) 主要症状

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



## 2. 診 断

### 【診断基準／診断ガイドライン】

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

表1 DSM-IVのAlzheimer病の診断基準<sup>32</sup>

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

表 2 NINCDS—ADRD 研究班による Alzheimer 病の診断基準<sup>33</sup>

<p><b>臨床的確診 (probable AD) の診断基準</b></p> <p>臨床検査および Mini-Mental Test、Blessed Dementia Scale あるいは類似の検査で認知症が認められ、神経心理学的検査で確認される。2 つまたはそれ以上の認知領域で欠陥がある。記憶およびその他の認知機能領域で進行性の低下がある。意識障害がない。40 歳から 90 歳の間に発病し、65 歳以後が最も多い。記憶および認知の進行性障害の原因となる全身疾患や他の脳疾患がない。</p> <p><b>Probable AD の診断は次の各項によって支持される。</b></p> <p>特定の認知機能の進行性障害：言語の障害(失語)、動作の障害(失行)、認知の障害(失認)など。日常生活活動の障害および行動様式の変化。同様の障害の家族歴がある。特に神経病理学的に確認されている場合</p> <p>臨床検査所見(髄液は通常の検査で正常。脳波は正常あるいは徐波活動の増加のような非特異的变化。CT は経時的検査により進行性の脳萎縮が証明される。)</p> <p><b>AD 以外の認知症の原因を除外したのち、Probable AD の診断と矛盾しない他の臨床的特徴</b></p> <p>経過中に進行が停滞することがある。抑うつ。不眠、失禁、妄想、錯覚、幻覚、激しい精神運動性興奮、性的異常、体重減少などの症状を伴う。特に進行した症例では筋トーンの亢進、ミオクローヌス。歩行障害などの神経学的異常所見がみられる。進行例ではけいれんがみられることがある。年齢相応の正常な CT 所見</p> <p><b>probable AD の診断が疑わしい、あるいは probable AD らしくない特徴</b></p> <p>突発的な卒中発作。神経学的局所症状：片麻痺、知覚脱失。視野欠損。共同運動障害が病初期からみられる。けいれん発作や歩行障害が発症時あるいはごく初期から認められる。</p> <p><b>臨床的疑診 (possible AD) の臨床診断</b></p> <p>認知症が基盤にあり、原因となる他の神経学的、精神医学的、全身疾患がなく、発症、表現形、経過が典型的でない。原因となりうる他の全身疾患あるいは脳疾患が存在するが、現在の認知症の原因になっているとは考えられない。単一の徐々に進行する重度の認知障害があり、他に明らかな原因がない(研究を目的とする場合)。</p> <p><b>AD の確実な診断 (definite) の基準は、probable AD の臨床診断基準と生検あるいは剖検による神経病理学的証拠に基づく</b></p> <p>研究の目的で AD の疾患分類をする際、次のようなサブタイプを鑑別する。</p> <p>家族性発症。65 歳以前の発症。21 トリソミーの存在。Parkinson 病のような他の関連疾患の合併</p>
---

## 【解 説】

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

認知機能検査には長谷川式簡易知能評価スケール改訂版 (HDS-R)<sup>38</sup> と Mini-Mental State Examination (MMSE)<sup>39</sup>があり、カットオフ値は 20 点、23 点である<sup>21</sup>。重症度評価には CDR が頻用される。標準失語症検査など<sup>40, 41</sup>、標準高次動作性検査<sup>42</sup>と標準高次視知覚検査<sup>43</sup>が使用できる。BPSD の評価には Behave-AD<sup>44</sup>、Neuropsychiatric Inventory (NPI)<sup>45</sup>が使用される。知能検査には Wechsler 成人知能検査 (WAIS)-III<sup>46</sup>があり、記憶検査には Wechsler 記憶検査 (WMS)-R が推奨される<sup>47</sup>。他に Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS)<sup>48,49</sup>、日本版リバーミード行動記憶検査<sup>50</sup>など<sup>51-53</sup>が使われる。

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

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

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

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

### 3. 治療

#### 【推奨文】

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

#### 【解説(エビデンス)】

ドネペジルでは 24 の無作為対照試験(RCT)と 4 つの比較試験で認知機能改善があり、下痢、吐き気、嘔吐の副作用が認められた。ガランタミンでは 10 個の RCT で認知機能改善が認められ、吐き気、嘔吐と下痢、食欲低下や体重減少、めまいがみられた。リバスチグミンは 9 個の RCT で ADAS-cognitive subscale (cog) の改善がみられた。メマンチンでは 5 個の RCT で Severe Impairment Battery (SIB) と NPI に改善がみられ、3 つの RCT で ADL 改善と介護負担軽減が認められた。副作用に吐き気、めまい、下痢、興奮がみられた<sup>78-85</sup>。本邦ではドネペジル 5mg の多施設二重盲検試験で ADAS-cognitive subscale Japanese version (J cog) に改善を認めた<sup>86</sup>。AD2000 Collaborative group<sup>87</sup>や重症例でも効果が認められた<sup>88,89</sup>(エビデンスレベル I)。

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

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

## 文献

1. 厚生労働省特定疾患調査研究班. 脳アミロイドーシスの診断基準. 難病の診断と治療指針 1 三訂版. 疾病対策研究会編集. 東京六法出版; 2005. pp280-282.
2. Braak H, Braak E. Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiol Aging* 1997; 18: 351-357.
3. 山口晴保(編). 認知症の正しい理解と包括的医療・ケアのポイント: 快一徹! 脳活性化リハビリテーションで新興を防ごう. 協同医書; 2005. pp 18-30.
4. Fukunishi I Hayabara T Hosokawa K. Epidemiological surveys of senile dementia in Japan. *Int J Soc Psychiatry*. 1991; 37: 51-56.
5. Shiba M, Shimogaito J, Kose A, Fujiuchi S, Nishiyama H, Yoshimasu F, et al. Prevalence of dementia in the rural village of Hanazono-mura, Japan. *Neuroepidemiology* 1999; 18: 32-36.
6. Nakamura S, Shigeta M, Iwamoto M, Tsuno N, Niina R, Homma A, et al. Prevalence and predominance of Alzheimer type dementia in rural Japan. *Psychogeriatrics* 2003; 3: 97-103.
7. Ikeda M, Hokoishi N, Maki A, Nebu N, Tachibana K, Komori K, et al. Increased prevalence of vascular dementia in Japan: a community-based epidemiological study. *Neurology* 2001; 57: 839-844.
8. Yamada T, Hattori H, Miura A, Tanabe M, Yamori Y. Prevalence of Alzheimer's disease, vascular dementia and dementia with Lewy bodies in a Japanese population. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 55: 21-25.
9. Wakutani Y, Kusumi M, Wada K, Kawashima M, Ishizaki K, Mori M, et al. Longitudinal changes in the prevalence of dementia in a Japanese rural area. *Psychogeriatrics* 2007; 7: 150-154.
10. Wada-Isoe K, Uemura Y, Suto Y, Doi K, Imamura K, Hayashi A, et al. Prevalence of dementia in the rural island town of Ama-cho, Japan. *Neuroepidemiology* 2009; 32: 101-106.
11. 武藤 隆, 融 道男, 小片 寛, 巽 信夫, 庄田秀志, 山本雄士 他. 長野県における痴呆老人の疫学調査. *精神神経学雑誌* 1990; 92: 227-241.
12. 今井幸充, 本間 昭, 長谷川和夫, 平川由美子, 小坂敦二, 老川賢三 他. 神奈川県痴呆性高齢者の有病率. *老年精神医学* 1994; 5: 855-862.
13. Hatada K, Okazaki Y, Yoshitake K, Takada K, Nakane Y. Further evidence of westernization of dementia prevalence in Nagasaki, Japan, and family recognition. *Int Psychogeriatr* 1999; 11: 123-138.
14. 鈴木道雄, 福田 孜, 成瀬優知, 數川 悟, 飯田恭子, 石川 啓. 富山県における老人性痴呆実態調査からみた痴呆有病率の推移. *老年精神医学* 2003; 14: 1509-1518.
15. Mirra SS, Heyman A, McKeel D, Sumi SM, Crain BJ, Brownlee LM, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1991; 41: 479-486.
16. Fillenbaum GG, van Belle G, Morris JC, Mohs RC, Mirra SS, Davis PC, et al. Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): the first twenty years. *Alzheimers Dement* 2008; 4: 96-109.
17. Braak H, Braak E: Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)* 1991; 82: 239-225.
18. The National Institute on Aging, and Reagan Institute Working Group on Diagnostic Criteria for the Neuropathological Assessment of Alzheimer's Disease. Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1997; 18 (4 Suppl): S1-2.
19. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiat* 1982; 140: 566-572.
20. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Boeve BF, Geda YE, Ivnik RJ, et al. Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch Neurol*. 2009; 66: 1447-1455.
21. 東海林幹夫. アルツハイマー病, 5. 臨床症状と臨床経過. 認知症テキストブック(日本認知症学会編), 中外医学社; 2008. pp234-248.
22. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007; 6: 734-746.
23. 東京都福祉局. 高齢者の生活実態及び健康に関する調査. 専門調査報告書. 1995.
24. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 4th edition, American Psychiatric Association, Washington DC, 1994.
25. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34: 939-944.
26. 東海林幹夫, 桑野良三, 朝田隆, 今川正樹, 樋口進, 浦上克哉 他. アルツハイマー病診断・評価基準試案. *臨床神経学* 2005; 45: 128-137.
27. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1143-1153.
28. Hogervorst E, Bandelow S, Combrinck M, Irani SR, Smith AD. The validity and reliability of 6 sets of clinical criteria to classify Alzheimer's disease and vascular dementia in cases confirmed post-mortem: added value of a decision tree approach. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003; 16: 170-180.
29. Fillenbaum GG, van Belle G, Morris JC, Mohs RC, Mirra SS, Davis PC, et al. Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): the first twenty years. *Alzheimers Dement* 2008; 4: 96-109.
30. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993; 43: 250-260.
31. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005; 65: 1863-1872.
32. 湯浅龍彦, 饗場郁子, 飛田宗重, 船川各, 西宮仁. 進行性核上性麻痺診断基準(神経臨床研究班)の sensitivity と specificity. 厚生労働科学研究費補助金特定疾患対策研究事業「神経変性疾患に関する調査研究班」2002 年度研究報告書. 2003. pp119-121.
33. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51: 1546-1554.
34. 森松光紀, 根来清. 症候学とくに暫定的臨床診断基準による CBD 症例の全国施設調査. *臨床神経* 2002; 42: 1150-1153.
35. Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IR, Neumann M, Lee VM, Hatanpaa KJ, et al. Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. Neuropathologic

- diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol* 2007; 114: 5-22.
36. Tolnay M, Clavaguera F. Argyrophilic grain disease: a late-onset dementia with distinctive features among tauopathies. *Neuropathology* 2004; 24: 269-283.
  37. Yamada M. Senile dementia of the neurofibrillary tangle type (tangle-only dementia): neuropathological criteria and clinical guidelines for diagnosis. *Neuropathology* 2003; 23: 311-317.
  38. 加藤伸司, 下垣光, 小野寺敦志, 植田宏樹, 老川賢三, 池田一彦, 他. 改訂長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)の作成. *老年精神医学雑誌* 1991; 2: 1339-1347.
  39. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-198.
  40. 標準失語症検査制作委員会. 標準失語症検査. 鳳鳴道書店; 1975. 改訂版. 新興医学出版社; 1997.
  41. WAB 失語症検査(日本語版)作成委員会. WAB 失語症検査 日本語版. 医学書院, 1986.
  42. 日本失語症学会高次動作性検査法制作小委員会. 改訂版標準高次動作性検査—失行症を中心として. 新興医学出版社; 1999.
  43. 日本高次機能障害学会編. 標準高次視知覚検査(Visual Perception Test for Agnosia: VPTA) 改訂版. 新興医学出版社; 2003.
  44. Reisberg B, Borenstein J, Salob SP, Ferris SH, Franssen E, Georgotas A. Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. *J Clin Psychiatry* 1987; 48: 9-15.
  45. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994; 44: 2308-2314.
  46. 日本版 WAIS-III 刊行委員会. 日本版 WAIS-III 成人知能検査. 日本文化科学社; 2006.
  47. 杉下守弘. 日本版ウエクスラー記憶検査法. 日本文化科学社; 2001
  48. 本間昭, 福沢一吉, 塚田良雄, 石井徹郎, 長谷川一夫, Mhos RC. Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) 日本語版の作成. *老年神経医学雑誌* 1992; 3: 645-655.
  49. 山下光, 博野伸次, 池尻義隆, 池田学, 今村徹, 下村辰雄, 他. Alzheimer's disease Assessment Scale 日本語版(ADAS-Jcog)の有用性の検討. *老年精神医学雑誌* 1998; 9: 187-194.
  50. 綿森淑子, 原寛美, 宮森孝史, 江藤文夫. 日本版リバーミード行動記憶試験(解説と資料). 千葉テストセンター; 2002.
  51. 若松直樹. Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT). *日本臨床増刊号. 痴呆症学* 1. 2003; 279-284.
  52. 小林祥泰. Wisconsin Card Sorting Test (WCST). *日本臨床増刊号. 痴呆症学* 1. 2003; 344-349.
  53. 磯部千明. Disability Assessment for Dementia (DAD). *日本臨床増刊号. 痴呆症学* 1. 2003; 146-153.
  54. Waldemar G, Dubois B, Emre M, Georges J, McKeith IG, Rossor M, et al. EFNS. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol* 2007; 14: e1-26.
  55. Burton EJ, Barber R, Mukaetova-Ladinska EB, Robson J, Perry RH, Jaros E, et al. Medial temporal lobe atrophy on MRI differentiates Alzheimer's disease from dementia with Lewy bodies and vascular cognitive impairment: a prospective study with pathological verification of diagnosis. *Brain* 2009; 132: 195-203.
  56. Hua X, Leow AD, Parikshak N, Lee S, Chiang MC, Toga AW, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Tensor-based morphometry as a neuroimaging biomarker for Alzheimer's disease: an MRI study of 676 AD, MCI, and normal subjects. *Neuroimage* 2008; 43: 458-469.
  57. Leow AD, Yanovsky I, Parikshak N, Hua X, Lee S, Toga AW, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Alzheimer's disease neuroimaging initiative. a one-year follow up study using tensor-based morphometry correlating degenerative rates, biomarkers and cognition. *Neuroimage* 2009; 45: 645-655.
  58. Schuff N, Woerner N, Boreta L, Kornfield T, Shaw LM, Trojanowski JQ, et al.; the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. MRI of hippocampal volume loss in early Alzheimer's disease in relation to ApoE genotype and biomarkers. 2009; 132(Pt 4): 1067-1077.
  59. Ishii K, Kanda T, Uemura T, Miyamoto N, Yoshikawa T, Shimada K, et al. Computer-assisted diagnostic system for neurodegenerative dementia using brain SPECT and 3D-SSP. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 831-840.
  60. Silverman DH, Small GW, Chang CY, Lu CS, Kung De Aburto MA, et al. Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA* 2001; 286: 2120-2127.
  61. Patwardhan MB, McCrory DC, Matchar DB, Samsa GP, Rutschmann OT. Alzheimer disease: operating characteristics of PET—a meta-analysis. *Radiology* 2004; 231: 73-80.
  62. Mosconi L, Tsui WH, Herholz K, Pupi A, Drzezga A, Lucignani G, et al. Multicenter standardized 18F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias. *J Nucl Med* 2008; 49: 390-398.
  63. Pike KE, Savage G, Villemagne VL, Ng S, Moss SA, Maruff P, et al.  $\beta$ -amyloid imaging and memory in non-demented individuals: evidence for preclinical Alzheimer's disease. *Brain* 2007; 130: 2837-2844.
  64. Jack CR Jr, Lowe VJ, Weigand SD, Wiste HJ, Senjem ML, Knopman DS, et al.; the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. *Brain* 2009; 132: 1355-1365.
  65. Okello A, Koivunen J, Edison P, Archer HA, Turkheimer FE, Nägren K, et al. Conversion of amyloid positive and negative MCI to AD over 3 years: an 11C-PIB PET study. *Neurology* 2009; 73: 754-760.
  66. Kanai M, Matsubara E, Ise K, Urakami K, Nakashima K, Arai H, et al. Longitudinal study of cerebrospinal fluid levels of tau, A $\beta$ 1-40, and A $\beta$ 1-42(43) in Alzheimer's disease: a study in Japan. *Ann Neurol* 1998; 44: 17-26.
  67. Shoji M, Matsubara E, Murakami T, Manabe Y, Abe K, Kanai M, et al. Cerebrospinal fluid tau in dementia disorders: a large scale multicenter study by a Japanese study group. *Neurobiol Aging* 2002; 23: 363-370.
  68. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1143-1153.
  69. Itoh N, Arai H, Urakami K, Ishiguro K, Ohno H, Hampel H, et al. Large-scale, multicenter study of cerebrospinal fluid tau protein phosphorylated at

- serine 199 for the antemortem diagnosis of Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2001; 50: 150-156.
70. Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2003; 2: 605-613.
  71. Shaw LM, Vanderstichele H, Knapik-Czajka M, Clark CM, Aisen PS, Petersen RC, et al. Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Ann Neurol* 2009; 65: 403-413.
  72. Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, Andreassen N, Parnetti L, Jonsson M, et al. CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA* 2009; 302: 385-393.
  73. Visser PJ, Verhey F, Knol DL, Scheltens P, Wahlund LO, Freund-Levi Y, et al. Prevalence and prognostic value of CSF markers of Alzheimer's disease pathology in patients with subjective cognitive impairment or mild cognitive impairment in the DESCRIPA study: a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 619-627.
  74. Bertram L, Tanzi RE. Thirty years of Alzheimer's disease genetics: the implications of systematic meta-analyses. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9: 768-778.
  75. Bertram L, McQueen MB, Mullin K, Blacker D, Tanzi RE. Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database. *Nat Genet* 2007; 39: 17-23.
  76. Meyer MR, Tschanz JT, Norton MC, Welsh-Bohmer KA, Steffens DC, Wyse BW, et al. APOE genotype predicts when--not whether--one is predisposed to develop Alzheimer disease. *Nat Genet*. 1998; 19: 321-322.
  77. 文部科学省, 厚生労働省, 経済産業省. ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針, 告示第1号. 2000.
  78. Doody RS, Stevens JC, Beck C, Dubinsky RM, Kaye JA, Gwyther L, et al. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1154-1166.
  79. National Institute for Health and Clinical Excellence: Quick reference guide, Dementia. 2006.
  80. American Psychiatric Association: Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementia. 2nd edition. 2007.
  81. Raina P, Santaguida P, Ismaila A, Patterson C, Cowan D, Levine M, et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2008; 148: 379-397.
  82. Qaseem A, Snow V, Cross JT Jr, Forciea MA, Hopkins R Jr, Shekelle P, et al.: American College of Physicians/American Academy of Family Physicians Panel on Dementia. Current pharmacologic treatment of dementia: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med* 2008; 148: 370-378.
  83. Winblad B, Grossberg G, Frölich L, Farlow M, Zechner S, Nagel J, et al. IDEAL: a 6-month, double-blind, placebo-controlled study of the first skin patch for Alzheimer disease. *Neurology* 2007; 69: S14-22.
  84. Reisberg B, Doody R, Stöfller A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ.; Memantine Study Group. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 1333-1341.
  85. Cummings JL, Schneider E, Tariot PN, Graham SM; Memantine MEM-MD-02 Study Group. Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donepezil treatment. *Neurology* 2006; 67: 57-63.
  86. Homma A, Takeda M, Imai Y, Udaka F, Hasegawa K, Kameyama M, et al. Clinical efficacy and safety of donepezil on cognitive and global function in patients with Alzheimer's disease. A 24-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled study in Japan. E2020 Study Group. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000; 11: 299-313.
  87. Courtney C, Farrell D, Gray R, Hills R, Lynch L, Sellwood E, et al.; AD2000 Collaborative Group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004; 363: 2105-2115.
  88. Winblad B, Kilander L, Eriksson S, Minthon L, Båtsman S, Wetterholm AL, et al. Severe Alzheimer's Disease Study Group. Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Lancet* 2006; 367: 1057-1065.
  89. Black SE, Doody R, Li H, McRae T, Jambor KM, Xu Y, et al. Donepezil preserves cognition and global function in patients with severe Alzheimer disease. *Neurology* 2007; 69: 459-469.
  90. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA* 2005; 293: 596-608.
  91. Howard RJ, Juszcak E, Ballard CG, Bentham P, Brown RG, Bullock R, et al. CALM-AD Trial Group. Donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1382-1392.
  92. 痴呆疾患治療ガイドライン作成小委員会. 日本神経学会治療ガイドライン. 痴呆疾患治療ガイドライン 2002. *臨床神経学* 2002; 42: 786-833.
  93. 中村重信. 痴呆疾患治療ガイドラインに関する補遺. *臨床神経学* 2005; 45: 531-532.

## Ⅲ. 各論：[6] 脳アミロイドーシス

### (2) 脳アミロイドアンギオパチー

#### 1. 概 説

##### 【サマリー】

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、白質脳症など)の原因となる。アミロイドβ蛋白(Aβ)が沈着するAβ型CAAは高齢者やAlzheimer病(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。時にCAA関連炎症・血管炎がみられ免疫療法の対象となる。

##### 【本 文】

#### (1) CAA の概念と分類

CAAは、脳血管のアミロイド沈着症であり、高齢者やAD患者でしばしば認められ、脳血管障害(脳出血、白質脳症など)の原因となる<sup>1</sup>。

CAAはアミロイド蛋白の種類とそれに対応する臨床病型により表1のように分類される<sup>1</sup>。Aβ型CAAはADと同様にAβ沈着を特徴とする。高齢者やAD患者でみられるCAAは孤発性Aβ型である。

#### (2) CAA の疫学

孤発性CAAは加齢と共に増加し、60歳以上の10-50%にみられ<sup>1,2</sup>、90歳以上では74%に達する<sup>1</sup>。AD患者の80~90%にはCAAがみられる<sup>1,2</sup>。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<sup>3</sup>。

#### (3) CAA の病理

CAAは主に髄膜と皮質血管にみられ、後頭葉により高度で、大脳基底核、視床、脳幹、白質、脊髄には稀である<sup>1</sup>。CAAに関連し、血管壁の重複化、内膜の閉塞性変化・ヒアリン化、微小動脈瘤様拡張、フィブリノイド壊死などがみられ、脳出血(脳葉型大脳出血、小脳出血、皮質微小出血)、白質脳症、皮質小梗塞などの基盤となる<sup>1,2</sup>。

#### (4) 病歴および症候上の特徴

CAAは再発、多発する脳葉型の脳出血を特徴とし、意識障害、片麻痺、視野障害、失語などの高次脳機能障害、頭痛などを呈する<sup>1,2,4</sup>。出血の誘因として血栓溶解療法、抗血小板・凝固薬の使用、脳外科手術、頭部外傷などが報告されている。進行性の認知症がしばしばみられる<sup>5</sup>。時にCAAに関連して炎症や肉芽腫性血管炎がみられ、亜急性白質脳症を呈し、早期に生検診断すれば免疫療法で治療しうる<sup>6-13</sup>。

表 1 脳アミロイドアンギオパチー(CAA)の分類(文献1を引用改変)

アミロイド蛋白	臨床病型
1. アミロイドβ蛋白(Aβ)	1. 孤発性 2. 遺伝性あるいは染色体異常に関連 a. APP 遺伝子変異に関連するもの(CAA と関連が深い点変異、遺伝子重複) : オランダ型 HCHWA ほか b. プレセニリン遺伝子変異に関連するもの(CAA と関連が深い点変異) c. ダウン症候群に関連するもの
2. シスタチンC(ACys)	アイスランド型 HCHWA (シスタチン C 遺伝子 <sup>68</sup> Leu→Gln 変異に伴う)
3. トランスサイレチン(ATTR)	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髄膜脳血管へのアミロイド沈着(TTR 遺伝子変異に伴う)
4. ゲルズリン(AGel)	遺伝性ゲルズリン型アミロイドーシス(家族性アミロイドーシス、フィンランド型)にみられる髄膜脳血管へのアミロイド沈着(ゲルズリン遺伝子変異に伴う)
5. プリオン蛋白(PrP) (AScr)	Alzheimer 病類似の経過を示すプリオン病 (PrP 遺伝子変異 Y145Stop、Y163Stop、Y226Stop)
6. ABri/ADan	1. 英国型家族性 CAA (家族性英国型認知症) (BRI 遺伝子の停止コドン変異に伴う) 2. ADan (家族性デンマーク型認知症) (BRI 遺伝子の decamer 重複に伴う)

APP: アミロイドβ前駆蛋白

HCHWA: アミロイドーシスに伴う遺伝性脳出血



## 2. 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。

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ボストン診断基準<sup>16</sup>

#### 確定(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、2. CAA 関連血管変化\*を伴う高度な CAA、3. 他の原因病変の欠如。

#### ほぼ確定(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。

#### 臨床的にほぼ確定(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)<sup>3</sup>

ボストン診断基準で除外すべき「\*\*他の出血の原因」に、「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)」を加え改変したもの

### 【解説】

CAA の確定診断は病理学的証明による。脳生検、血腫除去術等で得られた組織、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 による脳出血は脳の脳葉に好発するが、高血圧性脳出血の好発部位である基底核領域、視床、橋には通常は起こらない<sup>1</sup>。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<sup>1</sup>。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 では皮質に微小出血が散在することが多く、その検出に MRI gradient-echo 法(T2\*強調画像)が有用である<sup>14,15</sup>。また、白質脳症を示唆する側脳室周囲の深部白質の CT 上の低吸収域、MRI T2 強調あるいは FLAIR 画像上の高信号域がみられる場合がある<sup>1,2</sup>。

CAA の脳血流 SPECT や糖代謝 PET(保険適応外)における特徴は報告されていないが、アミロイド PET(保険適応外)では後頭葉優位の集積パターンが報告されている<sup>16</sup>。

AD では脳脊髄液中の Aβ<sub>42</sub> の低下やリン酸化タウの上昇が診断上有用である(保険適応外)。最近、CAA では Aβ<sub>42</sub> に加え Aβ<sub>40</sub> も低下していることが報告された<sup>17</sup>。遺伝性 CAA ではアミロイド(前駆体)蛋白遺伝子(表 1)に変異がみられる(保険適応外)。

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<sup>18</sup>。わが国では高血圧性脳出血が多いため<sup>19</sup>、2003 年から研究班が行った 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)<sup>3</sup>。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来すことがあることに留意すべきである。

### 3. 治療

#### 【推奨文】

1. CAA 関連脳出血に対し血腫吸引術等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。
2. 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アポリポ蛋白 E (ApoE) 遺伝子ε2 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)。
3. 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)。

#### 【解説(エビデンス)】

CAA 自体の治療の報告はないが、CAA 関連病態の治療について報告がある。

##### (1) CAA 関連脳出血に対する外科的処置

CAA 関連脳出血に対する外科的処置の報告<sup>4,20-26</sup>は、何れも症例報告や横断研究の域を出ない(エビデンスレベル V)。術後2日以内の経過については、82例中死亡が2例、再出血が5例である。手術後の長期経過、予後については手術例と非手術例との間で比較した報告はない。

##### (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)<sup>27-32</sup>。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)<sup>33</sup>。

CAA 患者における抗凝固療法については<sup>34,35</sup>、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)<sup>35</sup>。また、CAAの出血の危険因子とされているアポリポ蛋白 E (ApoE) 遺伝子ε2を持つことは、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)<sup>35</sup>、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)<sup>35</sup>。

##### (3) CAA 関連血管炎あるいは炎症に対する治療

主に亜急性白質脳症の病像を呈するCAA関連血管炎あるいは炎症について、副腎皮質ステロイドやシクロフォスファミドといった免疫抑制薬が有効であった症例が多数報告されている(エビデンスレベル V)<sup>7-13</sup>。

## 文献

1. Yamada M. Cerebral amyloid angiopathy: an overview. *Neuropathology* 2000; 20: 8-22.
2. Zhang-Nunes SX, Maat-Schieman ML, van Duinen SG, Roos RA, Frosch MP, Greenberg SM. The cerebral  $\beta$ -amyloid angiopathies: hereditary and sporadic. *Brain Pathol* 2006; 16: 30-39.
3. 廣畑美枝, 山田正仁. 脳アミロイドアンギオパチーの疫学と病態. *医学のあゆみ* 2009; 229: 409-414.
4. Hirohata M, Yoshita M, Ishida C, Ikeda S-I, Tamaoka A, Kuzuhara S, 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, Itoh Y, Suematsu N, Otomo E, Matsushita M. Vascular variant of Alzheimer's disease characterized by severe plaque-like  $\beta$  protein angiopathy. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1997; 8: 163-168.
6. Yamada M, Itoh Y, Shintaku M, et al. Immune reactions associated with cerebral amyloid angiopathy. *Stroke* 1996; 27: 1155-1162.
7. Eng JA, Frosch MP, Choi K, Rebeck GW, Greenberg SM. Clinical manifestations of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Ann Neurol* 2004; 55: 250-256.
8. Harkness KA, Coles A, Pohl U, Xuereb JH, Baron JC, Lennox GG. Rapidly reversible dementia in cerebral amyloid inflammatory vasculopathy. *Eur J Neurol* 2004; 11: 59-62.
9. Kinnecom C, Lev MH, Wendell L, Smith EE, Rosand J, Frosch MP, et al. Course of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Neurology* 2007; 68: 1411-1416.
10. Oh U, Gupta R, Krakauer JW, Khandji AG, Chin SS, Elkind MS. Reversible leukoencephalopathy associated with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2004; 62: 494-497.
11. Riemer G, Lamszus K, Zschaber R, Freitag HJ, Eggert C, Pfeiffer G. Isolated angitis of the central nervous system: lack of inflammation after long-term treatment. *Neurology* 1999; 52: 196-199.
12. Scolding NJ, Joseph F, Kirby PA, Mazanti I, Gray F, Mikol J, et al. A $\beta$ -related angitis: primary angitis of the central nervous system associated with cerebral amyloid angiopathy. *Brain* 2005; 128: 500-515.
13. Machida K, Tojo K, Naito KS, Gono T, Nakata Y, Ikeda S. Cortical petechial hemorrhage, subarachnoid hemorrhage and corticosteroid-responsive leukoencephalopathy in a patient with cerebral amyloid angiopathy. *Amyloid* 2008; 15: 60-64.
14. Lee SH, Kim SM, Kim N, Yoon BW, Roh JK. Cortico-subcortical distribution of microbleeds is different between hypertension and cerebral amyloid angiopathy. *J Neurol Sci* 2007; 258: 111-114.
15. Rosand J, Muzikansky A, Kumar A, Wisco JJ, Smith EE, Betensky RA, et al. Spatial clustering of hemorrhages in probable cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 2005; 58: 459-462.
16. Johnson KA, Gregas M, Becker JA, Kinnecom C, Salat DH, Moran EK, et al. Imaging of amyloid burden and distribution in cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 2007; 62: 229-234.
17. Verbeck MM, Kremer BPH, Rikkert MO, Van Domburg PH, Skehan ME, Greenberg SM. Cerebral fluid amyloid  $\beta_{40}$  is decreased in cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 2009; 66: 245-249.
18. Knudsen KA, Rosand J, Karluk D, Greenberg SM. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. *Neurology* 2001; 56: 537-539.
19. Itoh Y, Yamada M, Hayakawa M, Otomo E, Miyatake T. Cerebral amyloid angiopathy: a significant cause of cerebellar as well as lobar cerebral hemorrhage in the elderly. *J Neurol Sci* 1993; 116: 135-141.
20. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 49-1982. A 63-year-old man with recurrent intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 1982; 307: 1507-1514.
21. Greene GM, Godersky JC, Biller J, Hart MN, Adams HP Jr. Surgical experience with cerebral amyloid angiopathy. *Stroke* 1990; 21: 1545-1549.
22. Izumihara A, Ishihara T, Iwamoto N, Yamashita K, Ito H. Postoperative outcome of 37 patients with lobar intracerebral hemorrhage related to cerebral amyloid angiopathy. *Stroke* 1999; 30: 29-33.
23. Kalyan-Raman UP, Kalyan-Raman K. Cerebral amyloid angiopathy causing intracranial hemorrhage. *Ann Neurol* 1984; 16: 321-329.
24. Leblanc R, Preul M, Robitaille Y, Villemure JG, Pokrupa R. Surgical considerations in cerebral amyloid angiopathy. *Neurosurgery* 1991; 29: 712-718.
25. Matkovic Z, Davis S, Gonzales M, Kalnins R, Masters CL. Surgical risk of hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Stroke* 1991; 22: 456-461.
26. Torack RM. Congophilic angiopathy complicated by surgery and massive hemorrhage. A light and electron microscopic study. *Am J Pathol* 1975; 81: 349-366.
27. Kase CS, O'Neal AM, Fisher M, Girgis GN, Ordia JJ. Intracranial hemorrhage after use of tissue plasminogen activator for coronary thrombolysis. *Ann Intern Med* 1990; 112: 17-21.
28. Leblanc R, Haddad G, Robitaille Y. Cerebral hemorrhage from amyloid angiopathy and coronary thrombolysis. *Neurosurgery* 1992; 31: 586-590.
29. Pendlebury WW, Iole ED, Tracy RP, Dill BA. Intracerebral hemorrhage related to cerebral amyloid angiopathy and t-PA treatment. *Ann Neurol* 1991; 29: 210-213.
30. Ramsay DA, Penswick JL, Robertson DM. Fatal streptokinase-induced intracerebral haemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Can J Neurol Sci* 1990; 17: 336-341.
31. Sloan MA, Price TR, Petit CK, Randall AM, Solomon RE, Terrin ML. 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.
32. Wijndicks EF, Jack CR Jr. Intracerebral hemorrhage after fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction. *Stroke* 1993; 24: 554-557.
33. McCarron MO, Nicoll JA. Cerebral amyloid angiopathy and thrombolysis-related intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol* 2004; 3: 484-492.
34. 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.
35. Rosand J, Hylek EM, O'Donnell HC, Greenberg SM. Warfarin-associated hemorrhage and cerebral amyloid angiopathy: a genetic and pathologic study. *Neurology* 2000; 55: 947-951.