

日本神経治療学会



標準的神経治療：アミロイドーシス

編集：日本神経治療学会治療指針作成委員会



日本神経治療学会
治療指針作成委員会

緒 言

アミロイドーシスはアミロイドと呼ばれる線維性の異常蛋白が特定の臓器または組織の細胞外へ沈着して、それら臓器の機能障害を引き起こす病態の総称である。全身性と限局性に大別され、各々がさらにアミロイド構成蛋白の化学的性状と臨床像の組み合わせにより細分類されている。神経系の障害は全身性アミロイドーシス、限局性アミロイドーシスの双方で出現するが、前者では家族性アミロイドポリニューロパチー（FAP）のような末梢神経障害が、後者では脳アミロイドアンギオパチー（CAA）による脳障害がその典型である。

アミロイドーシスは従来、診断と治療が困難な代表的疾患であったが、現在は微量蛋白または遺伝子解析法の導入により、各病型に対する正確な診断が可能となった。特に最近のlaser micro-dissection法にmass spectrometryを加えた蛋白解析術では、パラフィン切片上の微小なアミロイド沈着病変から取り出した蛋白のアミノ酸配列を解読することができるようになった。この画期的な診断法により、原因蛋白が未同定のアミロイドーシスは無くなることが予測される。一方、アミロイド沈着病変の局所においては、その構成蛋白が常に代謝回転していることが判明し、生体内において前駆蛋白の供給を阻止すれば、アミロイド沈着病変が消退することも明らかとなった。

以上の様な研究方法の進歩によりアミロイドーシスには新たな知見が次々と加わりつつある。また分子病態の解明を背景として新規治療法が導入されて、FAP等では根治が望める状況に至っている。

そこで本企画では神経系を障害するアミロイドーシスの症候、病態、最新の治療法について各専門家に概説していただくことにした。本稿が神経内科医の日常診療に役立つことを切に願っている。

2017年9月

信州大学医学部附属病院難病診療センター
池田 修一

エビデンスレベルおよび推奨度について

エビデンスレベルと推奨度はMindsに準拠しており、その概要は下記の通り

エビデンス・レベルの分類

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

推奨度の分類

- 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、行うよう勧められない
- 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

執筆担当者一覧

緒言 池田 修一（信州大学医学部附属病院難病診療センター）

I トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー

関島 良樹（信州大学医学部脳神経内科，リウマチ・膠原病内科）

II トランスサイレチン型脳アミロイド血管症/軟膜アミロイドーシス

山下 太郎（熊本大学医学部附属病院神経内科 アミロイドーシス診療体制構築事業）

安東 由喜雄（熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野）

III AGel型家族性アミロイドポリニューロパチー

矢崎 正英（信州大学バイオメディカル研究所）

IV 免疫グロブリン軽鎖型アミロイドニューロパチー

松田 正之（佐久総合病院内科）

V 野生型トランスサイレチンアミロイドーシスにおける神経症状

植田 光晴（熊本大学医学部神経内科）

安東 由喜雄（熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野）

VI 脳アミロイドアンギオパチー

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

山田 正仁（同 上）

VII 手根管症候群とアミロイドーシス

池田 修一（信州大学医学部附属病院難病診療センター）

標準的神経治療：アミロイドーシス

目次

I トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー

はじめに

1. 疾患概念
2. 発症機序と病態
3. 臨床症状と診断
4. 治療
 - 1) 疾患修飾療法
 - 2) 対症療法

おわりに

II トランスサイレチン型脳アミロイド血管症/軟膜アミロイドーシス

はじめに

1. 疾患概念
 - 1) 軟膜アミロイドーシス
 - 2) 中枢神経症候を呈する遺伝性ATTRアミロイドーシス
 - 3) ATTR型CAA
2. 発症機序と病態
3. 臨床症候と診断
 - 1) 臨床症候
 - 2) 髄液所見
 - 3) MRI所見
 - 4) 本症の分布
 - 5) 診断
4. 治療
 - 1) 肝移植（その効果と限界）
 - 2) TTR安定化薬
 - 3) 水頭症に対するシャント手術

おわりに

III AGel型家族性アミロイドポリニューロパチー

はじめに

1. 疾患概念
2. 発症機序と病態
3. 臨床症状と診断
 - 1) 神経障害
 - 2) 皮膚病変
 - 3) 眼病変
 - 4) 心病変
 - 5) 消化管症状
 - 6) 腎障害
 - 7) その他
4. 治療

おわりに

IV 免疫グロブリン軽鎖型アミロイドニューロパチー

はじめに

1. 疾患概念
2. 発症機序と病態
3. 臨床症状と診断
4. 治療
 - 1) 自家末梢血幹細胞移植を併用した大量melphalan静注療法（HDM/SCT）
 - 2) Melphalan・dexamethasone療法（M-Dex）

おわりに

V 野生型トランスサイレチンアミロイドーシスにおける神経症状

はじめに

1. 疾患概念
2. 発症機序と病態
3. 臨床症状と診断
 - 1) 病態および症候
 - 2) 診断および検査
4. 治療
 - 1) 手根管症候群に対する治療
 - 2) 神経因性疼痛に対する治療
 - 3) 心症候に対する治療
 - 4) その他

おわりに

VI 脳アミロイドアンギオパチー

はじめに

1. 疾患概念
2. 発生機序と病態
 - 1) 孤発性A β 型CAA
 - 2) 遺伝性CAA
3. 臨床症状と診断
 - 1) 孤発性A β 型CAA
 - 2) 遺伝性CAA
4. 治療
 - 1) 孤発性A β 型CAA
 - 2) 遺伝性CAA

おわりに

VII 手根管症候群とアミロイドーシス

はじめに

1. 疾患概念
2. 発症機序と病態
3. 臨床症状と診断
4. 治療

おわりに

I トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー

はじめに

トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー (transthyretin related familial amyloid polyneuropathy: ATTR-FAP) は、最も頻度の高い遺伝性アミロイドーシスである。本症は従来、本邦では長野県や熊本県などの集積地のみに存在する稀な疾患と考えられていたが、疾患啓発により日本全国に患者が存在することが明らかになり、近年診断例が急増している。本稿ではATTR-FAPの標準的神経治療を概説する。

1. 疾患概念

ATTR-FAPは、トランスサイレチン (*transthyretin*: *TTR*) 遺伝子の変異を原因とする常染色体優性の遺伝性疾患である¹⁾。本症は全身性のアミロイドーシスであり、感覚運動性多発ニューロパチー、自律神経障害、手根管症候群、心症状、眼症状、中枢神経症状などの多彩な症状が様々な組み合わせで出現する^{2,3)}。必ずしもニューロパチーが主症状となるとは限らず、最近では「遺伝性ATTRアミロイドーシス (hereditary ATTR amyloidosis)」と呼称することが推奨されている⁴⁾。

2. 発症機序と病態

TTR 遺伝子変異により、*TTR* 四量体構造が不安定化し、四量体から解離した単量体が重合することによりATTRアミロイド線維が形成される⁵⁾。形成されたアミロイド線維が全身に沈着することにより臓器障害をきたす。*TTR* は主に肝臓で産生され、血液中に分泌される。眼と中枢神経以外のアミロイドは、この血中*TTR* に由来する。

一方、中枢神経 (脳血管と軟膜) に沈着するアミロイドは脈絡叢で産生された髄液中の*TTR* に、眼組織に沈着するアミロイドは網膜上皮細胞が産生した*TTR* に由来する。

3. 臨床症状と診断

集積地におけるATTR-FAPは、20~40歳代で発症することが多く、濃厚な常染色体優性の家族歴を有する。典型的なsmall fiber neuropathyの病像を呈し、温痛覚が優位に障害される解離性感覚障害と自律神経障害 (便秘、下痢、嘔吐発作などの消化管自律神経症状、起立性低血圧、排尿障害、陰萎など) が目立つ。神経外症状としては、眼組織へのアミロイド沈着による硝子体混濁や緑内障、心伝導障害の頻度が高い。一方、非集積地におけるATTR-FAPは、多くが50歳以降の高齢発症であり、家族歴が明らかでない場合も多い。緩徐進行性のポリニューロパチーが主症状であるが、解離性感覚障害は目立たず、全感覚障害を認めることが多い。また、自律神経障害も集積地の若年患者に比べ軽度である。遺伝子変異のタイプにより、アミロイド心筋症、脳血管軟膜アミロイドーシス、手根管症候群を主症状とする場合がある (Table 1)。

ATTR-FAPの診断には、上述した臨床症状に加え、組織へのアミロイド沈着と*TTR* 遺伝子変異の証明の3要件が必要である。*TTR* 遺伝子には、これまでに130種類以上の疾患原因性変異が報告されている。本邦において最も頻度の高い*TTR* 遺伝子の変異はV30M (p.V50M) であり、ATTR-FAP患者の約7割が本変異を有している。アミロイド沈着の証明には組織生検が必要であり、腹壁皮下脂肪、消化管粘膜、腓腹神経、心筋などの生検が行われる。この中で、侵襲が少なく繰り返し生検可能な腹壁皮下脂肪と胃十二指腸粘膜が生検部位として特に推奨される。

Table 1 *TTR* 遺伝子型と臨床型の相関

代表的な <i>TTR</i> 遺伝子変異	主な臨床病型	備考
V30M (p.V50M)	家族性アミロイド ポリニューロパチー	若年発症：長野県や熊本県の集積地の家系 浸透率はほぼ100% (濃厚な家族歴) 温痛覚が選択的に障害される解離性感覚障害 非常に高度の自律神経障害 高齢発症：集積地以外の家系 浸透率は比較的低い (孤発症例も稀ではない) 解離性感覚障害は目立たない 自律神経症状は比較的軽度
D38A (p.D58A) S50I (p.S70I) S50R (p.S70R) T60A (p.T80A) V122I (p.V142I)	家族性アミロイド 心筋症	V122I変異は、アフリカ系アメリカ人の3.0%~3.9%が有していると報告されているが、日本では非常に稀である。本邦における心筋症をきたし易い代表的な変異にはD38A, S50I, S50R, T60Aなどがある。
D18G (p.D38G) A25T (p.A45T) Y114C (p.Y134C)	家族性脳血管軟膜 アミロイドーシス	脳アミロイドアンギオパチーによる一過性の中枢神経症状、脳出血、脳梗塞、および髄膜アミロイドーシスによる脳神経麻痺などを主徴とする。中枢神経以外の全身性のアミロイドーシスも合併する。
I107V (p.I137V) Y114H (p.Y134H)	手根管症候群	手根管症候群で発症し、その後多発ニューロパチーなどの全身性のアミロイドーシスを呈する。Y114Hの臨床経過は非常に緩徐で、手根管症候群から全身症状の発現までにかなりの時間を要する例が多い。

注) ほぼ全ての患者で、経過中に多発ニューロパチー、心アミロイドーシス、眼アミロイドーシスが出現する。臨床病型はかなりのオーバーラップがあり、例えばV30M変異の患者であってもアミロイド心筋症が主症状となる場合もある。

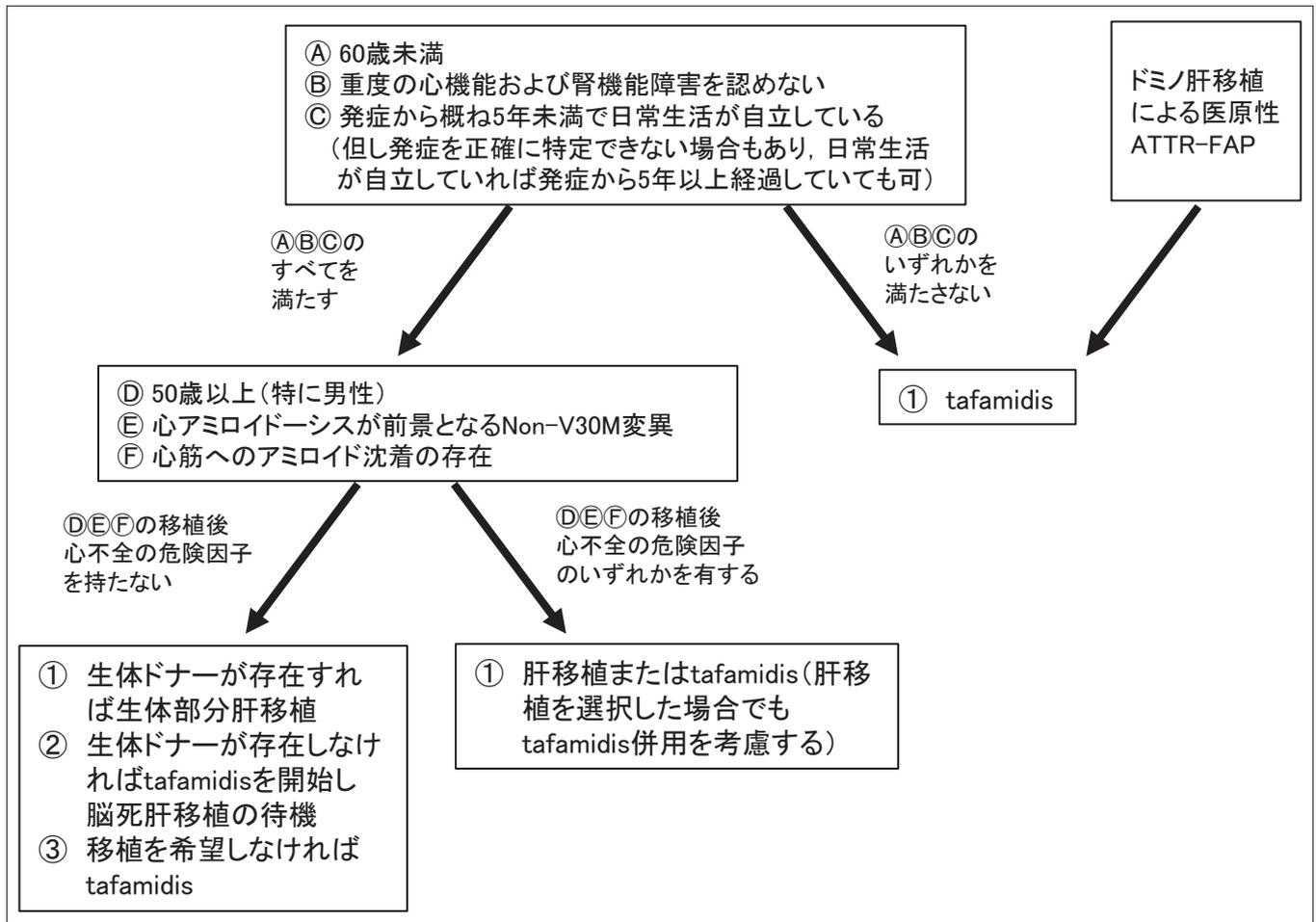


Fig. 1 トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー (ATTR-FAP) の治療選択
Brain and Nerve 66 : 773-781, 2014に掲載されている図を改変.

4. 治療

1) 疾患修飾療法

a 治療法① 肝移植 (生体部分肝移植 または 脳死肝移植)

血中のTTRはそのほとんどが肝臓で産生されることから、1990年に初めてATTR-FAPに対する肝移植が試みられ、肝移植により血中の変異TTR濃度が速やかに減少することが報告された^{6,7)}。本邦でも1993年にATTR-FAPに対する肝移植が開始され、その臨床的な有効性が実証されている^{8,9)}。Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry and Domino Liver Transplant Register in Sweden (FAPWTR : <http://www.fapwtr.org/>) によれば、2016年末までに全世界で2171名のATTR-FAP患者に肝移植が施行されている。肝移植後の予後はTTR遺伝子の遺伝子型により異なり、V30M変異患者の5年生存率が82%であるのに対し、non-V30M変異の患者では59%と報告されている¹⁰⁾。V30M変異を有する患者の中でも若年発症例の予後は特に良好であり¹¹⁾、50歳を超える男性患者の予後は相対的に不良であるとされている^{12,13)}。肝移植の適応およびATTR-FAPの治療選択の基準をFig. 1に示す。

肝移植には、生体部分肝移植と脳死肝移植があり、世界的には脳死肝移植が主流である。一方、本邦では脳死ドナーが相対的に不足しており、またATTR-FAPに対する肝移植の緊急性が他の疾患に比

べて相対的に低いため、日本臓器移植ネットワークに登録しても実際の移植までにかかなりの時間を必要とし、実質的にATTR-FAPに対する国内での脳死肝移植は困難な状況が続いている。しかし、平成30年4月から脳死肝移植希望者適応基準が改定され、ATTR-FAP患者の脳死肝移植の待機期間が短縮される見込みである。生体部分肝移植のドナーの条件としては、60歳以下の健康な成人、6親等以内の血族または3親等以内の姻族 (配偶者の親族)、輸血可能な血液型、ATTR-FAPの原因となるTTR遺伝子変異を有していないこと、があげられる。

ATTR-FAPに対する肝移植のランダム化比較試験の報告はないが、本邦の後方視的な検討によると、集積地の若年発症のV30M型ATTR-FAPにおいて、肝移植を受けない群の発症からの平均生存期間が10.6年、10年生存率が56.1%であったのに対し、肝移植群を施行した患者の10年生存率は100%であったと報告されている¹¹⁾。また、肝移植患者の長期間の経過観察により、腹壁脂肪組織に沈着したアミロイド量が減少すること¹⁴⁾、胃粘膜に沈着したアミロイド構成成分の中で変異TTRの比率が減少し野生型TTRの比率が相対的に増加すること¹⁵⁾が明らかになっている。以上のように自然経過との比較からATTR-FAPに対する肝移植の有用性は明らかであり、25年以上の経験の蓄積から適応を満たす患者においては肝移植を行う

ことが勧められる[エビデンスレベルIII]、[推奨度B]。但し、網膜上皮細胞および脈絡叢は独自にTTRを産生するため、肝移植後も眼アミロイドーシスや髄膜・脳血管アミロイドーシスは進行する^{16,17)}。また、肝移植後に野生型TTRが心臓に沈着することにより、心アミロイドーシスが進行する場合がある¹⁸⁾ことに注意が必要である。

b 治療法② ビンダケル®カプセル (20mg) 1カプセル, 分1

TTRは通常四量体として生体内に存在しているが、TTRがアミロイド線維を形成するには、四量体から単量体への解離が必要である。また、ATTR-FAP患者ではTTR遺伝子変異により四量体構造が不安定となっている⁵⁾。そこで、TTR四量体に結合し安定化する低分子化合物によるATTR-FAP治療の研究が進められ、tafamidis (ビンダケル®)が開発された¹⁹⁾。海外で行われたランダム化比較試験の結果から、tafamidis投与によりATTR-FAP患者の末梢神経障害の進行を抑制すること、および栄養状態の指標であるmodified BMIを改善させることが明らかとなっている[エビデンスレベルIb]^{20,21)}。本邦におけるtafamidisの適応症は「トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの末梢神経障害の進行抑制」となっており、末梢神経障害を有する全てのATTR-FAP患者が投与の対象となりうる。しかし、ランダム化比較試験^{20,21)}は、比較的軽症のV30M変異を有する患者のみを対象に行われており、重症度の高い患者(歩行に介助が必要な患者等)、non-V30M患者、肝移植後の患者に対する有効性は確立していない。

以上から、肝移植の適応のないATTR-FAP患者においては、tafamidisを投与することが勧められる[推奨度B]。Tafamidisの心アミロイドーシス、眼アミロイドーシス、髄膜・脳血管アミロイドーシスに対する有効性は不明である。また、未発症者に対する発症予防に関するデータはなく、未発症者への投与は認められていない。

c 治療法③ ドロビット®錠 (250mg) 2錠, 分2 (本邦未承認, 保険適用外)

Diflunisal (ドロビット®)は、古くから使用されている消炎鎮痛薬(non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs)で、40カ国以上で処方薬として使用されている。Diflunisalもtafamidisと同様にTTR四量体に結合し安定化することによりアミロイド形成を阻害し、ATTR-FAP患者の末梢神経障害の進行を抑制すること、および患者のquality of lifeを保つことがランダム化比較試験により証明されている[エビデンスレベルIb]²²⁾。Diflunisalの長期的な有効性も報告されているが、シクロオキシゲナーゼ阻害作用による腎障害に注意が必要である²³⁾。Diflunisalは、本邦でも1984年に認可を受け2002年まで製造・販売されていた実績があるが、現在は製造・販売されておらず、保険適用外である。以上から、肝移植の適応がなくtafamidisが何らかの理由で投与できない患者にのみ投与を検討する。

2) 対症療法

a 食欲不振, 悪心・嘔吐に対する治療

下記の処方を症状に応じて適宜組み合わせる

- ① ドグマチール錠 (50mg) 3-6錠 分3 食後
- ② ガスモチン (5mg) 3錠 分3 食
- ③ ナウゼリン (10mg) 3錠 分3 食前
- ④ プリンペラン 注 (10mg/アンプル) 1回1アンプル (10mg) 筋注または静注

ソリター-T1などの補液中に混合し、点滴静注しても良い

激しい嘔吐発作の場合には、ロヒプノールの持続点滴やセレネース

の静注などの鎮静が必要となる場合が多い(保険適用外)

b 下痢に対する治療

下記の薬剤を症状に応じて適宜組み合わせる

- ① タンナルビン末 3-6g 分3 食後
- ② ロペミンカプセル (1mg) 2カプセル 分2 朝・夕食後
- ③ コロネル (500mg) 3-6錠 分3 食後 (保険適用外)

下痢が非常に高度で、上記薬剤でコントロールが困難な場合には、ベンタジン (25mg) を追加する場合もある(保険適用外)

c 起立性低血圧に対する治療

下記の薬剤を症状に応じて適宜組み合わせる

- ① ドプスカプセル (100mg) 3-9カプセル 分3 食後
- ② メトリジン (2mg) 2錠 分2 朝・夕食後
- ③ リズミック (10mg) 2錠 分2 朝・夕食後

上記で処方で十分な効果が認められない場合は、フロリネフなどの鉍質コルチコイドを追加する(保険適用外)

d その他

心伝導障害に対しては人工ペースメーカーの植え込みを行う。心不全に対しては、必要に応じて利尿剤の投与を行う。眼科的な主な合併症としては、涙液分泌低下による乾硬性角結膜炎、硝子体混濁、緑内障がある。これらの眼科的合併症は肝移植後の患者においても進行するので、定期的な専門医による治療が必要である。手根管症候群に対しては、手根管開放術を行う。

おわりに

ATTR-FAPは疾患修飾療法が可能な遺伝性疾患であり、治療効果を最大化するために早期診断が極めて重要である。また、本症の遺伝リスクを有する家族に対して適切に情報提供する必要があり、遺伝カウンセリング外来との連携も重要である。

【COI情報】

関島良樹 講演料：ファイザー株式会社

文 献

- 1) Andrade C : A peculiar form of peripheral neuropathy; familiar atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. Brain 75 : 408-427, 1952
- 2) Ando Y, Coelho T, Berk JL et al : Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. Orphanet J Rare Dis 8, 2013
- 3) Sekijima Y : Transthyretin (ATTR) amyloidosis : clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. J Neurol Neurosurg Psychiatry 86 : 1036-1043, 2015
- 4) Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN et al : Amyloid fibril proteins and amyloidosis : chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. Amyloid 23 : 209-213, 2016
- 5) Sekijima Y, Wiseman RL, Matteson J et al : The biological and chemical basis for tissue-selective amyloid disease. Cell 121 : 73-85, 2005
- 6) Holmgren G, Ericzon BG, Groth CG et al : Clinical improvement and amyloid regression after liver-transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis. Lancet 341 : 1113-1116, 1993

- 7) Holmgren G, Steen L, Ekstedt J et al : Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met30). *Clin Genet* 40 : 242-246, 1991
- 8) Ikeda S, Takei Y, Yanagisawa N et al : Partial liver transplantation from living donors in familial amyloid polyneuropathy. *Amyloid* 4 : 18-23, 1997
- 9) Takei Y, Ikeda S, Hashikura Y et al : Partial-liver transplantation to treat familial amyloid polyneuropathy : Follow-up of 11 patients. *Ann Intern Med* 131 : 592-595, 1999
- 10) Wilczek HE, Larsson M, Ericzon BG : Long-term data from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry (FAPWTR). *Amyloid* 18(Suppl 1) : 193-195, 2011
- 11) Yamashita T, Ando Y, Okamoto S et al : Long-term survival after liver transplantation in patients with familial amyloid polyneuropathy. *Neurology* 78 : 637-643, 2012
- 12) Okamoto S, Wixner J, Obayashi K et al : Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy : impact on Swedish patients' survival. *Liver Transpl* 15 : 1229-1235, 2009
- 13) Okamoto S, Zhao Y, Lindqvist P et al : Development of cardiomyopathy after liver transplantation in Swedish hereditary transthyretin amyloidosis (ATTR) patients. *Amyloid* 18 : 200-205, 2011
- 14) Tsuchiya A, Yazaki M, Kametani F et al : Marked regression of abdominal fat amyloid in patients with familial amyloid polyneuropathy during long-term follow-up after liver transplantation. *Liver Transpl* 14 : 563-570, 2008
- 15) Tsuchiya-Suzuki A, Yazaki M, Sekijima Y et al : Steady turnover of amyloid fibril proteins in gastric mucosa after liver transplantation in familial amyloid polyneuropathy. *Amyloid* 20 : 236-243, 2013
- 16) Maia L, Magalhães M, Freitas J et al : CNS Involvement in V30M Transthyretin Amyloidosis : Clinical, Neuropathological and Biochemical Findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014
- 17) Sekijima Y, Yazaki M, Oguchi K et al : Cerebral amyloid angiopathy in posttransplant patients with hereditary ATTR amyloidosis. *Neurology* 87 : 773-781, 2016
- 18) Yazaki M, Tokuda T, Nakamura A et al : Cardiac amyloid in patients with familial amyloid polyneuropathy consists of abundant wild-type transthyretin. *Biochem Biophys Res Commun* 274 : 702-706, 2000
- 19) Bulawa CE, Connelly S, DeVit M et al : Tafamidis, a potent and selective transthyretin kinetic stabilizer that inhibits the amyloid cascade. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109 : 9629-9634, 2012
- 20) Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A et al : Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy : a randomized, controlled trial. *Neurology* 79 : 785-792, 2012
- 21) Coelho T, Maia LF, da Silva AM et al : Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol* 260 : 2802-2814, 2013
- 22) Berk JL, Suhr OB, Obici L et al : Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy : a randomized clinical trial. *JAMA* 310 : 2658-2667, 2013
- 23) Sekijima Y, Tojo K, Morita H et al : Safety and efficacy of long-term diflunisal administration in hereditary transthyretin (ATTR) amyloidosis. *Amyloid* 22 : 79-83, 2015

II トランスサイレチン型脳アミロイド血管症/軟膜アミロイドーシス

はじめに

遺伝性トランスサイレチンアミロイドーシス (hereditary ATTR amyloidosis) は、常染色体優性遺伝性の末梢神経障害や自律神経障害を呈し、トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー (familial amyloid polyneuropathy: ATTR-FAP) として知られている¹⁾。しかし、一部の遺伝子変異型では、急速進行性認知機能低下や、脳葉型出血などの中枢神経症候を呈し、病理学的に脳軟膜や、クモ膜下腔および脳実質内の血管壁に多量のアミロイドの沈着を認める。このような疾患群はATTR型脳アミロイド血管症 (cerebral amyloid angiopathy: CAA)/脳軟膜アミロイドーシス (cerebral leptomeningeal amyloidosis) と呼ばれる^{2,3)}。

本稿では、病態に不明な点も多いATTR型CAA/軟膜アミロイドーシスについて概説し、現在考えられている治療について述べる。

1. 疾患概念

1) 脳軟膜アミロイドーシス

軟膜アミロイドーシスは1970年代後半より、家族性に様々な中枢神経症候を呈し、脳脊髄軟膜とくも膜下腔の血管に大量のアミロイド沈着を来す疾患として報告されてきた。さらに1980年代後半には、この疾患のアミロイドがTTR由来であることが明らかとなった。

2) 中枢神経症候を呈する遺伝性ATTRアミロイドーシス

遺伝性ATTRアミロイドーシスは、TTR遺伝子変異による全身性アミロイドーシスとして知られており、世界的にも本邦においてもTTRの30番目 (プロセッシング前のプロペプチドでは50番目) のバリンがメチオニンに置換したATTRV30M (p.ATTRV50M) 型が最多である。V30M型は、末梢神経、自律神経、心臓、腎臓、消化管、眼などへのアミロイド沈着が主体であり、脳実質へのアミロイド沈着はないが、軟膜へのアミロイド沈着と、脳血管へのアミロイド沈着はみられる^{4,5)}。しかし、認知症などの中神経症候を呈することは極めてまれである。

ATTR型脳軟膜アミロイドーシスは、L12P, D18G, A25T, V30M (ホモ接合型), V30G, A36P, T49P, G53E, G53A, G53R, F64S, T69H, Y114C型変異などにおいて報告されている⁶⁻¹⁷⁾。網膜から産生される異型TTRによる硝子体混濁など眼アミロイドーシスを合併することもあるため家族性眼軟膜アミロイドーシス (familial oculoleptomeningeal amyloidosis), また、脳血管にもアミロイド沈着がみられるためfamilial meningocerebrovascular amyloidosisとも呼ばれてきた。

3) ATTR型CAA

その後、軟膜アミロイドーシス型に分類されてきたY114C型において、家族性に脳葉型脳出血などの中枢神経症候がみられ、CAAの病態を呈していることが明らかとなってきた^{2,3)}。

軟膜アミロイドーシスとCAAは、オーバーラップした概念である。Y114C型のみならず、従来軟膜アミロイドーシス型と報告されている病型の中神経症候発現にCAAが関与している可能性も考えられる。ATTR型軟膜アミロイドーシスの中神経症候は、代表的CAAであるA β 型CAAの臨床症候に極めて類似しており、なかには病理学的にCAAが確認されている病型もある¹⁸⁻²⁰⁾。

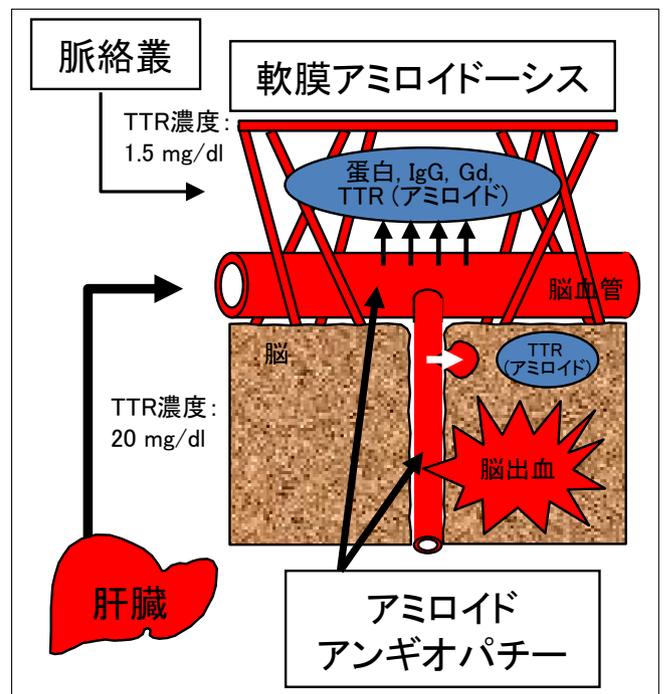


Fig. 1 ATTR Y114C型CAAにおける、CAAと軟膜アミロイドーシスの発生機序

2. 発症機序と病態

遺伝性ATTRアミロイドーシスは、主として肝臓で産生された異型TTRが、全身の血管や、脳実質以外の諸臓器に沈着し、臓器障害をきたす疾患である²¹⁻²³⁾。異型TTRは少量が脈絡叢から脳脊髄液中に産生される。軟膜アミロイドーシスはこの脈絡叢から産生された異型TTRが、軟膜に沈着することにより中枢神経症候を来すものと考えられている。Y114C型においては、脳葉型出血を来すことや、血液中の異型TTRを減少させる肝移植にて脳葉型出血が減少することなどから、A β 型と異なり、肝臓由来の異型TTRによる脳血管へのアミロイド沈着が病態に大きく関与していると考えられている (Fig. 1)。

脳組織において、くも膜下腔の脳血管、さらに脳実質の血管にATTRアミロイドの沈着を認め、中膜の破壊による血管壁の二層化 (double barreling) や、血管内腔の狭窄及び閉塞、アミロイドが血管外腔へ噴出するように見える所見 (dysphoric change) もみられる (Fig. 2)。血管に沈着したTTRアミロイドに対するマクロファージ浸潤と血管壁の肥厚を呈するATTR関連血管炎が、稀にみられることがある²⁴⁾。

髄液蛋白濃度の上昇や、MRIにおける脳表の血管からのガドリニウム (Gd) 漏出の所見から、脳及び脊髄軟膜の血管や、神経根における血管透過性亢進により、血液成分の髄液中への漏出が生じていると考えられている。血液組織関門の破綻が中枢神経症候発現に深く関与していることが示唆されている。

正常圧水頭症に類似した脳室の拡大と脳溝の狭小化を呈する例もみられており、原因として、肥厚した軟膜における髄液の灌流障害や、クモ膜顆粒における髄液の吸収障害の存在も推定されている。

脳葉型出血以外にも、微小脳出血 (cerebral microbleeds :

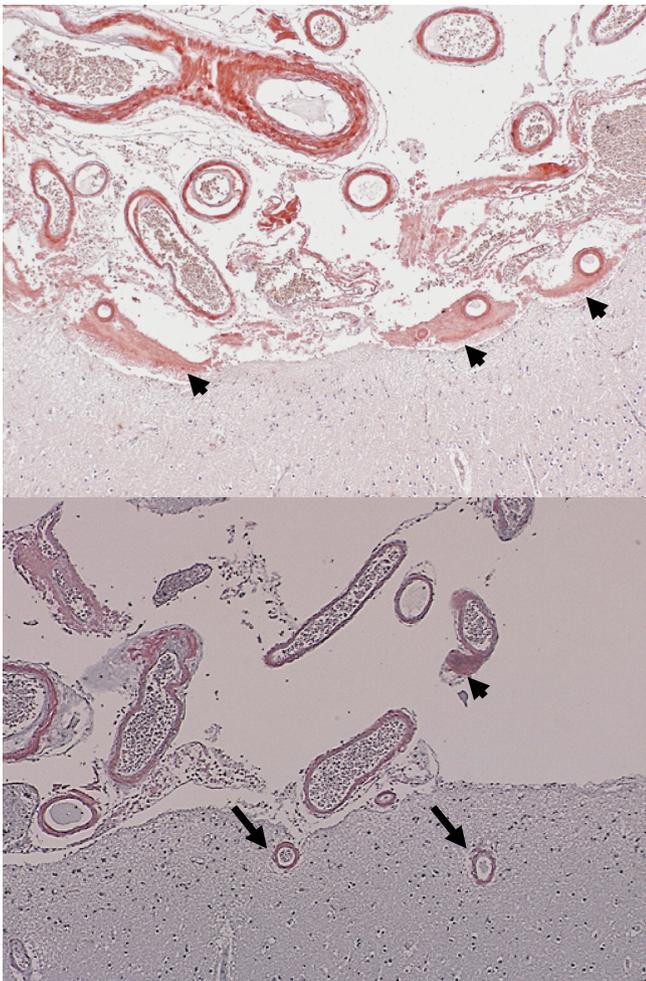


Fig. 2 剖検脳の病理学的所見

急速進行性認知症にて死亡した43歳女性のATTR Y114C型CAA患者。軟膜、軟膜の血管、脳実質の血管(矢印)に、著明なアミロイド沈着を認めた。一部の血管にはアミロイドのしみ出すような変化(dyshoric change)(矢頭)も認められた。

CMBs)が、MRI及び剖検脳の解析で確認されている。Y114C型でアミロイドの沈着のない深部にCMBsがみられることから、軟膜や皮質におけるCAAにより、血管の自動調節能や緩衝作用が低下し、脳血管への血行力学的負荷が増加することにより、深部血管の細動脈硬化が生じている可能性が指摘されている。

中枢神経症候を呈する遺伝性ATTRアミロイドーシスにおいて血中TTR濃度は著しく低いことが知られている。Y114C型TTRは、V30M型と比較して、アミロイド形成性が高いことが知られており²⁵⁾、このことが血管壁に高度なアミロイド沈着を来すとともに、TTRが消費されて血中濃度が低下する可能性が考えられている。また、本蛋白質が極めて不安定であり、肝臓からの産生の際に細胞内蛋白質の品質管理機構によりユビキチン・プロテオソーム系で処理されてしまい分泌されにくいことも考えられている²⁶⁾。

3. 臨床症候と診断

1) 臨床症候

成人期に、進行性認知症や、変動する意識、一過性脳局所徴候

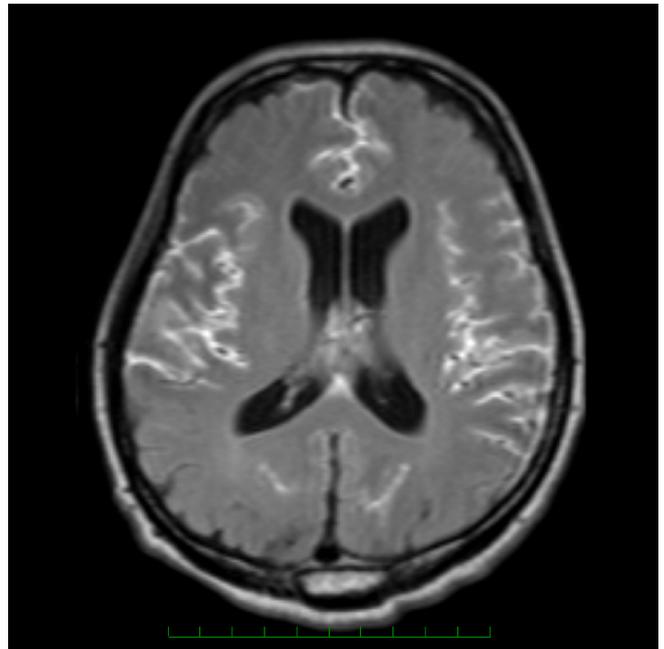


Fig. 3 頭部Gd増強MRI FLAIR画像

認知症などの中枢神経徴候を呈したATTR Y114C型CAA患者(46歳、男性)。Gd増強T1強調画像で脳の増強効果はみられないが、Gd増強後経時的にFLAIR画像を撮影すると、脳表の血管から髄腔へのGd漏出が確認された。

(transient focal neurological episodes: TFNE)、脳葉型脳出血、頭痛、痙攣発作、運動失調、感音性難聴、痙攣麻痺など、多彩な中枢神経症候を呈する。脳出血は、比較的若年で、非高血圧性、非外傷性、多発性に、大脳皮質下や小脳などに認められる。

2) 髄液所見

髄液蛋白濃度は、発症早期には正常であるが、罹病期間に伴って上昇する。

3) MRI所見

脳表におけるGd増強効果(Gd T1強調画像)が進行例で認められる。比較的早期の患者でもGd増強後経時的にFLAIR画像を撮影すると、脳表の血管から髄腔へのGd漏出が確認される(Fig. 3)²⁷⁾。

早期診断には頸髄Gd増強MRIが極めて有用である。発症早期より頸髄を中心に髄膜のGd増強効果が見られる(Fig. 4)²⁾。

MRI-T2*強調画像や磁化率強調画像(susceptibility weighted imaging: SWI)により、CMBsが検出される。本症のCMBsは大脳皮質、皮質下、視床、小脳にみられ、 β や高血圧性CMBsの分布と異なっている。

4) 本症の分布

ATTR Y114C型は長崎県島原市周辺に集積地を有するが、オランダ、上海、韓国、米国などの地域で確認され、その他の変異は宮崎や、福岡、米国、英国、イタリア、カナダ、ハンガリーにて報告されている。

5) 診断

診断に最も重要なことは、原因不明の中枢神経症候に対して、本疾患を疑うことである。急速進行性認知症や、非高血圧性の脳葉型出血などの臨床症候に、家族歴や、末梢神経、自律神経系などの他



Fig. 4 頸髄Gd増強MRI T1強調画像

変動する意識，せん妄を呈したATTR Y114C型CAA患者（44歳，男性）．頸髄を主体とした全脊髄から脳幹における髄膜の増強効果（矢印）が認められた．

臓器徴候があれば，積極的に本症を疑う．前述の頸髄におけるGd増強効果も特徴的で参考になる．

アミロイドーシスの確定診断には病理学的検査が不可欠である．病理診断の生検部位として障害臓器が選択されることも多いが，本症のような全身性アミロイドーシスの場合，しばしば，消化管（胃，十二指腸，口唇）粘膜や，腹壁脂肪の生検で検出可能である．沈着蛋白がTTRであることを確認するには免疫組織化学的検査が行われる．近年，プロテオミクス解析法の発展により，プレパラート上の標本から，レーザーマイクロダイセクション（laser microdissection：LMD）によりアミロイドを採取し，液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析器（LC-MS/MS）による解析で，沈着蛋白を同定することが可能となってきた．当施設でも本法を実用化し，病型診断に使用している．

本症の確定診断は，TTR遺伝子に対するシークエンス法で行われる．また，血清診断として遺伝子変異により質量の変化した異型TTRを検出するmatrix assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry（MALDI-TOF-MS）などの質量分析も臨床応用されている．当施設のアミロイドーシス診療センター（<http://www2.kuh.kumamoto-u.ac.jp/amyloidunit/>）や，信州大学第三内科では，全国からの依頼に対し本症を含むアミロイドーシスの病型診断サービスを行っている²⁸⁾．

4. 治療

1) 肝移植（その効果と限界）

遺伝性ATTRアミロイドーシスに対して，TTRは95%以上が肝臓から産生されるため，肝移植が有効な治療法として確立しているが²⁹⁾，肝移植は脈絡叢から少量産生される異型TTRによる軟膜アミロイドーシスを抑制できないため，遺伝性ATTRアミロイドーシスの中枢神経症候を抑制することは困難と考えられてきた．しかし，Yamashita, Andoらは，本邦に集積地を有するY114C型において，中枢神経症候には主として肝臓由来の異型TTRによるCAAが関与し

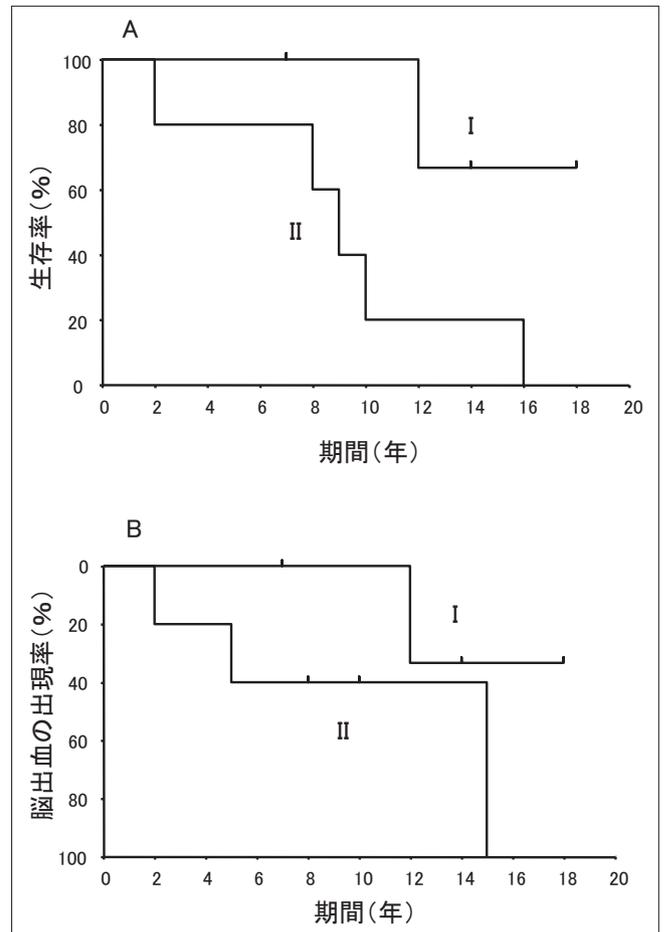


Fig. 5 ATTR Y114C型CAA患者の臨床経過

生存率 (A) は，肝移植患者 (I) において，非肝移植患者 (II) と比較して有意に高かった．

脳出血の出現率は，肝移植患者 (I) において，非肝移植患者 (II) と比較して低い傾向がみられた．

ており，肝移植により，生存率の改善 ($p < 0.05$) のみならず，脳葉型出血の阻止 ($p < 0.05$)，脳出血の頻度，血腫体積の減少 ($p < 0.05$)，進行性認知症などの出現頻度減少を報告している (エビデンスレベルIII, 推奨度B) (Fig. 5)³⁾．その他の変異における中枢神経症候に対する肝移植の効果については，個々の変異ごとのエビデンスが待たれるが，Y114C型のエビデンスからは，肝移植の効果が少なからず期待されるため，検討する価値はあると思われる．また，familial amyloid polyneuropathy world transplant registry (<http://www.fapwtr.org>) によると軟膜アミロイドーシスを呈する遺伝子型に対して13例の肝移植が行われている (エビデンスレベルIV, 推奨度C1)．

しかし，Y114C型のCAAに対する肝移植の効果は，V30M型の末梢神経障害に対するその効果と比較して劣っており，その適応は十分な考慮の上に決定されるべきである．また，Y114C型において，脈絡叢由来の異型TTRによる肝移植後の緩徐進行性認知機能低下も問題になっている．ATTR V30M型においても，肝移植後長期生存例において，CAAによる中枢神経症候を呈することが報告されている^{30, 31)}．

2) TTR安定化薬

Tafamidis (ビンダケル®) は、TTRの四量体構造を安定化し単量体への解離を防止することで、アミロイド形成を抑制する薬剤として、遺伝性ATTRアミロイドーシスの末梢神経障害に対し、有効性が示されている[エビデンスレベルII]、[推奨度B]³²⁾。本邦でも2013年11月に保険収載となっている³³⁾。中枢神経症候に対する効果は明らかではないが、今後、血中におけるTTRの安定化による脳血管へのアミロイド沈着に対する効果の有無や、血中から脳脊髄液に漏出するTTRの安定化による軟膜へのアミロイド沈着に対する効果の有無などについての評価が待たれる。Hornstrupらは、TTR安定化作用を有す非アミロイド原性TTR T119Mと野生型TTRのヘテロ接合者の長期的観察において、脳血管障害の減少と寿命の延長を報告している³⁴⁾。

3) 水頭症に対するシャント手術

前述のごとく、正常圧水頭症に類似した脳室の拡大と脳溝の狭小化を呈する例もみられ、シャント手術(脳室-腹腔短絡術)が報告されている[エビデンスレベルV]、[推奨度C1]³⁵⁾。

おわりに

ATTR型CAA/軟膜アミロイドーシスの病態に関しては、不明な点が多く存在し、肝移植に一定の効果が報告されているもののその効果は十分ではない。今後、さらなる病態の解明と、治療に関するエビデンスの蓄積、新規治療法の開発が必要と考えられる。

【COI情報】

山下太郎 なし

安東由喜雄 なし

文 献

- Ando Y, Nakamura M, Araki S : Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. Arch Neurol 62 : 1057-1062, 2005
- Nakamura M, Yamashita T, Ueda M et al : Neuroradiologic and clinicopathologic features of oculoleptomeningeal type amyloidosis. Neurology 65 : 1051-1056, 2005
- Yamashita T, Ando Y, Ueda M et al : Effect of liver transplantation on transthyretin Tyr114Cys-related cerebral amyloid angiopathy. Neurology 70 : 123-128, 2008
- Ushiyama M, Ikeda S, Yanagisawa N : Transthyretin-type cerebral amyloid angiopathy in type I familial amyloid polyneuropathy. Acta Neuropathol 81 : 524-528, 1991
- Sakashita N, Ando Y, Jinnouchi K et al : Familial amyloidotic polyneuropathy (ATTR Val30Met) with widespread cerebral amyloid angiopathy and lethal cerebral hemorrhage. Pathol Int 51 : 476-480, 2001
- Hamburg A : Unusual cause of vitreous opacities. Primary familial amyloidosis. Ophthalmologica 162 : 173-177, 1971
- Ogata J, Okayama M, Goto I et al : Primary familial amyloidosis with vitreous opacities. Report of an autopsy case. Acta Neuropathol 42 : 67-70, 1978
- Goren H, Steinberg MC, Farboody GH : Familial oculoleptomeningeal amyloidosis. Brain 103 : 473-495, 1980
- Uchida Y, Takada K, Tsugu Y et al : Two brothers homozygous for the TTR V30M both presenting with a phenotype dominated by central nervous complications. Amyloid 22 : 261-262, 2015
- Uemichi T, Uitti RJ, Koeppe AH et al : Oculoleptomeningeal amyloidosis associated with a new transthyretin variant Ser64. Arch Neurol 56 : 1152-1155, 1999
- Uitti RJ, Donat JR, Rozdilsky B et al : Familial oculoleptomeningeal amyloidosis. Report of a new family with unusual features. Arch Neurol 45 : 1118-1122, 1988
- Petersen RB, Goren H, Cohen M et al : Transthyretin amyloidosis : a new mutation associated with dementia. Ann Neurol 41 : 307-313, 1997
- Ellie E, Camou F, Vital A et al : Recurrent subarachnoid hemorrhage associated with a new transthyretin variant (Gly53Glu). Neurology 57 : 135-137, 2001
- Blevins G, Macaulay R, Harder S et al : Oculoleptomeningeal amyloidosis in a large kindred with a new transthyretin variant Tyr69His. Neurology 60 : 1625-1630, 2003
- Ueno S, Fujimura H, Yorifuji S et al : Familial amyloid polyneuropathy associated with the transthyretin Cys114 gene in a Japanese kindred. Brain 115 : 1275-1289, 1992
- Jin K, Sato S, Takahashi T et al : Familial leptomeningeal amyloidosis with a transthyretin variant Asp18Gly representing repeated subarachnoid haemorrhages with superficial siderosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 75 : 1463-1466, 2004
- Shimizu Y, Takeuchi M et al : A case of biopsy-proven leptomeningeal amyloidosis and intravenous Ig-responsive polyneuropathy associated with the Ala25Thr transthyretin gene mutation. Amyloid 13 : 37-41, 2006
- Garzuly F, Vidal R, Wisniewski T et al : Familial meningo-cerebrovascular amyloidosis, Hungarian type, with mutant transthyretin (TTR Asp18Gly). Neurology 47 : 1562-1567, 1996
- Attems J, Jellinger K, Thal DR et al : Sporadic cerebral amyloid angiopathy. Neuropathol Appl Neurobiol 37 : 75-93, 2011
- Yamada M : Cerebral amyloid angiopathy : emerging concepts. J Stroke 17 : 17-30, 2015
- Obayashi K, Misumi Y, Watanabe T et al : Dominant cardiac type of familial amyloidotic polyneuropathy associated with a novel transthyretin variant Thr59Arg. Muscle Nerve 48 : 839-841, 2013
- Misumi Y, Doki T, Ueda M et al : Myopathic phenotype of familial amyloid polyneuropathy with a rare transthyretin variant : ATTR Ala45Asp. Amyloid 21 : 216-217, 2014
- Yamashita T, Ueda M, Saga N et al : Hereditary amyloidosis with cardiomyopathy caused by the novel variant transthyretin A36D. Amyloid 23 : 207-208, 2016
- Kinnecom C, Lev MH, Wendell L et al : Course of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. Neurology 68 : 1411-1416, 2007
- Ando Y, Almeida M, Ohlsson PI et al : Unusual self-association properties of transthyretin Y114C related to familial amyloidotic polyneuropathy : effects on detection and quantification. Biochem Biophys Res Commun 261 : 264-269, 1999
- Sekijima Y, Wiseman RL, Matteson J et al : The biological

- and chemical basis for tissue-selective amyloid disease. *Cell* 121 : 73–85, 2005
- 27) Hirai T, Ando Y, Yamura M et al : Transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy : evaluation of CSF enhancement on serial T1-weighted and fluid-attenuated inversion recovery images following intravenous contrast administration. *AJNR Am J Neuroradiol* 26 : 2043–2048, 2005
- 28) Yamashita T, Ueda M, Tasaki M et al : Establishment of a diagnostic center for amyloidosis in Japan by Kumamoto University. *Amyloid* 24 : 169–170, 2017
- 29) Yamashita T, Ando Y, Okamoto S et al : Long-term survival after liver transplantation in patients with familial amyloid polyneuropathy. *Neurology* 78 : 637–643, 2012
- 30) Maia LF, Magalhães R, Freitas J et al : CNS involvement in V30M transthyretin amyloidosis : clinical, neuropathological and biochemical findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 86 : 159–167, 2015
- 31) Sekijima Y, Yazaki M, Oguchi K et al : Cerebral amyloid angiopathy in posttransplant patients with hereditary ATTR amyloidosis. *Neurology* 87 : 773–781, 2016
- 32) Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A et al : Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy : a randomized, controlled trial. *Neurology* 79 : 785–792, 2012
- 33) Ando Y, Sekijima Y, Obayashi K et al : Effects of tafamidis treatment on transthyretin (TTR) stabilization, efficacy, and safety in Japanese patients with familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) with Val30Met and non-Val30Met : A phase III, open-label study. *J Neurol Sci* 362 : 266–271, 2016
- 34) Hornstrup LS, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG et al : Genetic stabilization of transthyretin, cerebrovascular disease, and life expectancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 33 : 1441–1447, 2013
- 35) Roe RH, Fisher Y, Eagle RC Jr et al : Oculoleptomeningeal amyloidosis in a patient with a TTR Val30Gly mutation in the transthyretin gene. *Ophthalmology* 114 : 33–37, 2007

III AGel型家族性アミロイドポリニューロパチー

はじめに

AGel型家族性アミロイドポリニューロパチー (familial amyloid polyneuropathy : FAP) は、アクチン結合蛋白であるゲルソリンが、アミロイド線維となって諸臓器に沈着することで発症する常染色体優性遺伝性アミロイドーシスである^{1,2)}。AGel型FAPは、本邦では今のところ患者数は少なく、疾患認知度も低いため、神経内科専門医であっても、実際に患者を診察された医師は少ないものと思われる。しかしながら、顔面麻痺や球麻痺症状を呈することから筋萎縮性側索硬化症などの他の神経疾患と誤認されている可能性が高く、いまだ本邦での患者数の実態は明らかではない。

1. 疾患概念

AGel型FAPは、フィンランド南東部に患者が集積しており、1969年にMeretojaにより、最初に患者が同定・報告されている¹⁾。本疾患の臨床像には、有名なtriasがあり、①眼病変 (角膜格子状変性)、②皮膚変化 (皮膚の弛緩性変化) と、③顔面神経麻痺や球麻痺を主体とした下位脳神経障害が特徴である¹⁾。本邦、特に熊本県や長野県に多いFAPは、トランスサイレチン (transthyretin : TTR) がアミロイド線維となるもので、全く異なる病型である。

2. 発生機序と病態

1990年に、本症の病因がゲルソリン遺伝子の一塩基置換に起因していることが明らかにされ、187番位のアスパラギン酸がアスパラギンへ置換する変異 (Asp187Asn変異) が同定された^{3,4)}。これまでチェコでAsp187Tyr変異が同定され⁵⁾、他にも187番位以外のアミノ酸変異も散見はされているが、世界的にはAsp187Asn変異が圧倒的に多い。常染色体優性遺伝性疾患のためヘテロ接合で発症する。

本邦では、砂田らが1992年に、長野県の北部地方 (飯山市) に本症の一家系を報告したのが最初であり^{6,7)}、次いで我々が1994年に、やはり長野県北部地方に、別の一家系を報告した^{8,9)}。その後、全国各地で患者家系が報告されているが^{10–16)}、遺伝子変異はすべてAsp187Asn変異のヘテロ接合体のみで、フィンランドで報告されているホモ接合体患者は見つかっていない。本邦における患者数自体は、TTR型FAPに比べて圧倒的に少なく、現時点では、本邦において稀な遺伝性アミロイドーシスである。ゲルソリン遺伝子とその近傍のハプロタイプ解析では、多くの家系で類似のハプロタイプが明らかにされており、恐らく長野県北部地方に創始者が存在し、全国各地へ変異遺伝子が広がった可能性が高い¹⁵⁾。また日本人患者とフィンランド人患者のハプロタイプは異なっており、Asp187Asn変異は共通であっても、フィンランド人患者からの変異遺伝子の継承ではなく、本邦で独自に起こった変異であると考えられている¹⁷⁾。

3. 臨床症状と診断

1) 神経障害

下位脳神経障害が特徴であり、40歳から50歳台に両側の顔面神経麻痺と顔面筋の線維束攣縮で発症する。その後、顔面感覚の低下や球麻痺症状が加わり、著明な舌萎縮も認めるようになる (Fig. 1)⁸⁾。通常、眼球運動障害は侵されないが、まれに眼球運動障害を呈する患者も報告されている¹²⁾。顔面神経障害については、自験例患者では味覚障害の合併はみられず、運動枝主体に障害されている可能性が示唆された。四肢の末梢神経も障害され、深部感覚の低下、腱反射の減弱・消失が認められたが、表在感覚の低下は軽度であった⁸⁾。



Fig. 1 自験例患者の顔面像と舌所見⁸⁾

A：顔面像では、両顔面筋麻痺、頬部・下口唇の垂れ下がり認める。
B：舌萎縮を認め、線維束性攣縮も認められた。

また、手根管症候群の合併も報告されている^{12, 18)}。自律神経障害も、TTR型FAPに比べると軽度であるが認められる。自験例家系では、膀胱機能障害と起立性低血圧、食道蠕動障害による嚥下障害を認める患者も存在した。直腸粘膜生検でのカテコールアミン蛍光染色では、カテコールアミン含有神経の低下を認め、消化管自律神経障害を示す所見であった⁸⁾。中枢神経障害については稀とされているが^{18, 19)}、海外では軽度認知機能を呈した患者も報告されている¹⁹⁾。

2) 皮膚病変

皮膚所見としては、蠟様 (waxy)、浮腫状、弛緩様となり、いわゆるcutis laxa (皮膚弛緩症) が特徴である¹⁾。顔面皮膚に現れやすく、顔面神経麻痺と会い重なって、頬部や眼瞼、口唇の皮膚が垂れ下がり、頬や口唇のdrooping (垂れ下がり) や眼瞼下垂様となる (Fig. 1)。また皮膚は乾燥し、痒みを訴える患者もいる⁸⁾。

3) 眼病変

ほぼ全例に、角膜格子状変性 (corneal lattice dystrophy) を認め、(Fig. 2)。最も早期から診られる徴候として診断的価値が高い。角膜感覚の低下から角膜反射が障害される。初期には無症状であるが、徐々に乾燥感、かすみなどを訴える。また角膜感覚の低下から角膜びらんを来すこともある。角膜中心部より周辺部で変性が強いので、通常視力低下は来さないが、沈着が高度になると視力が低下し、隅角へのアミロイド沈着から緑内障を併発する場合もある。TTR型FAPでアミロイド沈着が認められやすい硝子体は通常侵されない。角膜格子状変性は、slit lamp下の観察で同定されやすく、本症患者は眼科でまず異常を指摘されることが多い。

4) 心病変

様々な程度の刺激伝導系障害と大動脈弁閉鎖不全などの弁異常の合併が報告されている。重度の刺激伝導障害を来とし、心臓ペースメーカーが必要となった患者も存在し、MIBG心筋シンチでは、心臓交感神経系の障害が示唆されている²⁰⁾。

5) 消化管症状

アミロイドの消化管壁への沈着と自律神経障害から、消化管運動障害が認められ、海外の報告では、高齢者で、消化吸収不良による

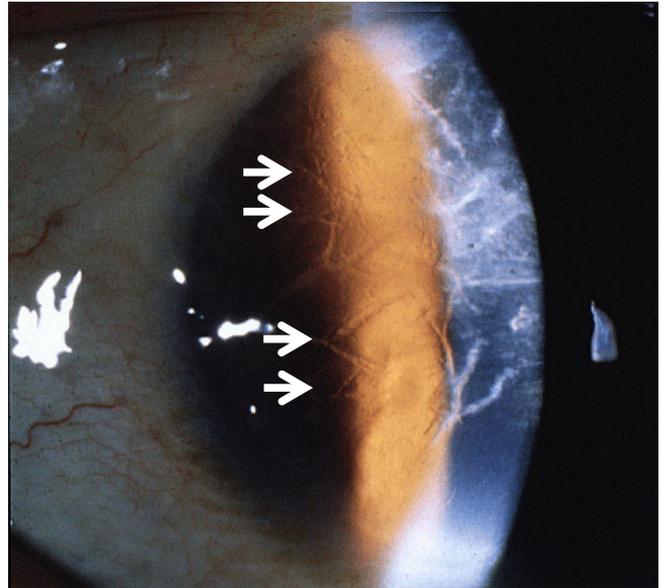


Fig. 2 角膜格子状変性

遺伝性腎アミロイドーシスで発見されたAGel型FAP患者の眼科所見¹⁶⁾。

Slit Lampによる観察で、角膜に格子状変性を認める (矢印)。

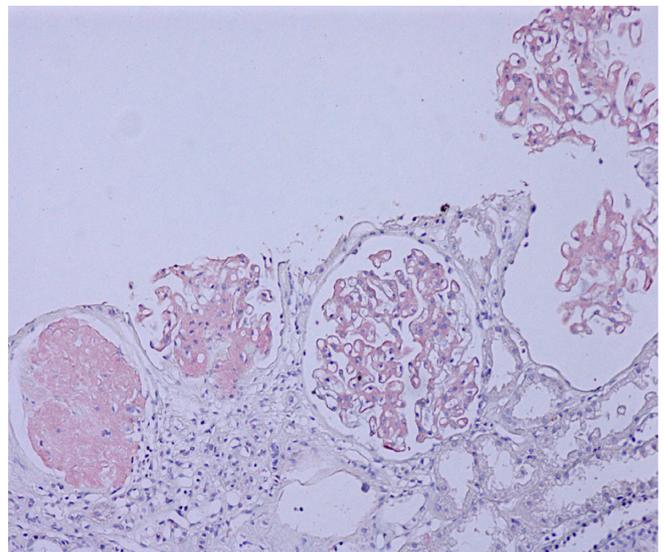


Fig. 3 発端者の腎生検所見 (Congo red 染色)

腎糸球体中心にアミロイド沈着を認めた。(東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 山中修一郎先生より御提供)

異栄養状態となりやすいことが明らかにされている^{1, 18)}。

6) 腎障害

多くの患者で軽度の蛋白尿を呈することは知られており¹⁸⁾、遺伝子変異 (Asp187Asn) をホモ接合で有する少数の患者では、重度の腎障害が報告されている^{21, 22)}。しかし、近年、原因不明の腎アミロイドーシス患者の中に、本症患者が見つかることが経験されており¹⁶⁾、当科で見出したこれらの患者のゲルソリン遺伝子変異は、Asp187Asnのヘテロ接合であった¹⁶⁾。(Fig. 3)

7) その他

海外では、外分泌腺、特に唾液腺や涙腺の障害で、Sicca症候群様の症状を呈した症例が報告されており²³⁾、Sjögren症候群との鑑別が重要である。

4. 治療

本症に対する疾患特異的な治療法は確立されておらず、眼症状や球麻痺症状に対しては対症療法が優先される。また眼瞼下垂症状に対しては、眼瞼挙上術などの形成外科的治療も行われる。本症の進行は緩徐であり、生命予後は比較的良好である。

おわりに

現時点では、まれな遺伝性アミロイドーシスと記述したが、実際には、原因不明の多発脳神経麻痺患者のなかに、診断できていない患者がまだ一定数いるものと予想される。本症の診断を疑う鍵となるのは、顔面筋麻痺や頬、口唇の垂れ下がり、眼瞼下垂などであるが、若年者や軽症者では、顔面麻痺や皮膚の垂れ下がりが目立たない患者もおり注意が必要である。

【COI情報】

矢崎正英 なし

文 献

- 1) Meretoja J : Familial systemic amyloidosis with lattice dystrophy of the cornea, progressive cranial neuropathy, skin changes and various internal symptoms. A previously unrecognized heritable syndrome. *Ann Clin Res* 1 : 314-324, 1969
- 2) Maury CPJ, Kere J, Tolvanen R et al : Finnish hereditary amyloidosis is caused by a single nucleotide substitution in the gelsolin gene. *FEBS Lett* 276 : 75-77, 1990
- 3) Maury CPJ, Alli K, Baumann M : Finnish hereditary amyloidosis: amino acid sequence homology between the amyloid fibril protein and human plasma gelsolin. *FEBS Lett* 260 : 85-87, 1990
- 4) Haltia M, Prelli F, Ghiso J et al : Amyloid protein in familial amyloidosis (Finnish type) is homologous to gelsolin, an actin-binding protein. *Biochem Biophys Res Commun* 167 : 927-932, 1990
- 5) de la Chapelle A, Tolvanen R, Boysen G et al : Gelsolin derived familial amyloidosis caused by asparagine or tyrosine substitution for aspartic acid at residue 187. *Nat Genet* 2 : 157-160, 1992
- 6) 砂田芳秀, 清水輝夫ほか : 家族性アミロイドポリニューロパチーIV型 (フィンランド型) —本邦第一家系の報告—。 *臨床神経* 32 : 826, 1992
- 7) Sunada Y, Shimizu T, Nakase H et al : Inherited amyloid polyneuropathy type IV (gelsolin variant in Japanese family). *Ann Neurol* 33 : 57-62, 1994
- 8) 牧下英夫, 矢崎正英, 松田正之ほか : 家族性アミロイドポリニューロパチーIV型 (フィンランド型) の臨床病理学的検討。 *臨床神経* 34 : 431-437, 1994
- 9) Makishita H, Ikeda S, Yazaki M et al : Post mortem pathological findings in a Japanese patient with familial amyloidosis, Finnish type (FAF). *Amyloid* 3 : 134-139, 1996
- 10) Akiya S, Nishio Y, Ibi K et al : Lattice corneal dystrophy type II associated with familial amyloid polyneuropathy type IV. *Ophthalmology* 103 : 1106-1110, 1996
- 11) Ikeda M, Mizushima K, Fujita Y et al : Familial amyloid polyneuropathy (Finnish type) in a Japanese family : clinical features and immunocytochemical studies. *J Neurol Sci* 252 : 4-8, 1996
- 12) Makioka K, Ikeda M, Ikeda Y et al : Familial amyloid polyneuropathy (Finnish type) presenting multiple cranial nerve deficits with carpal tunnel syndrome and orthostatic hypotension. *Neurol Res* 32 : 472-475, 2010
- 13) Sekine H, Obata H, Shirao S et al : A case of familial amyloid polyneuropathy type IV (Finnish type) with lattice corneal dystrophy type II. *Jpn J Clin Ophthalmol* 58 : 217-222, 2004
- 14) Asahina A, Yokoyama T, Ueda M et al : Hereditary gelsolin amyloidosis : a new Japanese case with cutis laxa as a diagnostic clue. *Acta Derm Venereol* 91 : 201-203, 2011
- 15) Taira M, Ishiura H, Mitsui J et al : Clinical features and haplotype analysis of newly identified Japanese patients with gelsolin-related familial amyloidosis of Finnish type. *Neurogenetics* 13 : 237-243, 2012
- 16) Yamanaka S, Miyazaki Y, Kasai K et al : Hereditary renal amyloidosis caused by a heterozygous G654A gelsolin mutation : a report of two cases. *Clin Kidney J* 6 : 189-193, 2013
- 17) Paunio T, Sunada Y, Kiuru S et al : Haplotype analysis in gelsolin-related amyloidosis reveals independent origin of identical mutation (G654A) of gelsolin in Finnish and Japan. *Hum Mut* 6 : 60-65, 1995
- 18) Pihlmaa T, Suominen S, Kiuru-Enari S : Familial amyloidotic polyneuropathy type IV-gelsolin amyloidosis. *Amyloid* 19 (suppl 1) : 30-33, 2012
- 19) Kiuru S, Seppäläinen A, Salonen O et al : CNS abnormalities in patients with familial amyloidosis, Finnish type (FAF). *Amyloid* 2 : 22-30, 1995
- 20) Chastan N, Baert-Desurmont S, Saugier-Weber P et al : Cardiac conduction alterations in a French family with amyloidosis of the Finnish type with the p.Asp187Tyr mutation in the *GSN* gene. *Muscle Nerve* 33 : 113-119, 2006
- 21) Maury CPJ, Kere J, Tolvanen R et al : Homozygosity for the Asn187 gelsolin gene mutation in Finnish-type familial amyloidosis is associated with severe renal disease. *Genomics* 13 : 902-903, 1992
- 22) Ardalan MR, Shoja MM, Kiuru-Enari S : Amyloidosis-related nephritic syndrome due to a G654A gelsolin mutation : the first report from the Middle East. *Nephrol Dial Transplant* 22 : 272-275, 2007
- 23) Juusela P, Tanskanen M, Nieminen A et al : Hereditary gelsolin amyloidosis mimicking Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol* 28 : 1351-1354, 2009

IV 免疫グロブリン軽鎖型アミロイドニューロパチー

はじめに

アミロイドーシスは臓器に沈着しているアミロイドの起源になる蛋白によって分類され、神経症状を起こす病型としてはトランスサイレチンに由来するATTRアミロイドーシスがよく知られている。免疫グロブリン軽鎖由来の（amyloid light-chain：AL）アミロイドーシス¹⁾でも神経症状を呈することがあり、中枢神経系内のアミロイド腫瘍による稀な場合²⁾を除けば、大部分は末梢神経障害に起因する。

1. 疾患概念

ALアミロイドの沈着に起因する末梢神経障害がALアミロイドニューロパチーである。ALアミロイドーシスは全身性と限局型に分類され、前者ではアミロイド前駆物質である異常免疫グロブリンがM蛋白として血中または尿中に検出される。ALアミロイドニューロパチーは全身性の一症状として見られ、その頻度は10-20%である^{3,4)}。遺伝性はない。1998年に行なわれた全国疫学調査で、全身性ALアミロイドーシス患者数は約510人と推計されている⁵⁾。60歳代の患者が最も多いが^{3,5)}、30歳代以下の比較的若い年齢でも発症する³⁾。2004年に行われた臨床調査個人票に基づく調査では、全身性ALアミロイドーシスの有病率は人口100万人あたり6.1人と推定されている⁶⁾。

2. 発症機序と病態

全身性ALアミロイドーシスは形質細胞の腫瘍性増殖による多発性骨髄腫を基礎疾患とする場合と、そうした異常形質細胞の増殖が顕著でないplasma cell dyscrasiaに起因する原発性とは分けられる。後者の方が多いが⁵⁾、両病態において異常形質細胞から産生された免疫グロブリンの軽鎖が末梢神経組織内でアミロイドに変化して沈着する。κ鎖とλ鎖のいずれもALアミロイドの前駆蛋白になりうる。

3. 臨床症状と診断

神経症状としては手根管症候群を呈することが多く、時に手袋・靴下型の感覚障害を主体にした多発神経炎が見られる。ALアミロイドーシスによる多発神経炎の臨床所見は孤発性のATTR型家族性アミロイドポリニューロパチー（familial amyloid polyneuropathy：FAP）とよく類似している⁷⁾。四肢（特に両下肢）遠位部優位の左右対称性のしびれ・疼痛などの感覚障害を主症状として、起立性低血圧、陰萎、膀胱直腸障害、交代性的下痢・便秘などの自律神経症状を高頻度に伴う。高度な起立性低血圧は日常生活動作の低下をきたし、しばしば治療の妨げとなる。神経生理学的検査では多くの患者で発症早期から軸索障害を示唆するcompound muscle action potential（CMAP）やsensory nerve action potential（SNAP）の低下が見られる⁷⁾。また、自律神経障害を示唆するCV_{R-R}が同時に低下していることが多い。

ALアミロイドニューロパチーの診断は、まず本疾患の可能性を疑い全身をくまなくチェックすることから始まる。巨舌とそれに伴う口腔内違和感、顎下腺の腫大、眼窩周囲・顔面・頸部の皮下出血や紫斑は本症でよく見られる所見である⁴⁾。巨舌は他の型のアミロイドーシスでも見られるが、全身性ALアミロイドーシスで最も頻度が高い。ALアミロイドの沈着は全身臓器に及び、心臓が侵されると不整脈や心不全、心エコー上での心室壁・中隔の肥厚、心筋の輝度上昇（granular sparkling pattern）、肝臓が侵されると肝腫大やALP

を中心とした肝胆道系酵素の上昇、腎臓が侵されると浮腫や蛋白尿が見られる。これらの症状・所見は全身性ALアミロイドーシスを疑う重要な手掛かりとなる。

確定診断にはALアミロイドの沈着を組織学的に証明する。腓腹神経からの生検が望ましいが、侵襲が少ない他部位（腎臓、消化管粘膜、腹壁脂肪、舌、口唇）からの生検が代用される場合も少なくない。生検組織でアミロイド沈着がみられたら、そのアミロイド構成蛋白を検査する。アミロイドが免疫グロブリン軽鎖由来かどうかを調べるためには、特異抗体を用いた免疫組織化学的染色が最も重要であり⁸⁾、専門施設へコンサルトすることが望ましい。従来から用いられてきた過マンガン酸による消化試験は偽陽性や偽陰性が多く、ALアミロイドの確定診断には不向きである。

ALアミロイドニューロパチーであることが確定したら、次に基礎疾患となりうる多発性骨髄腫の有無について骨髄検査と全身の骨X線検査を行う。International Myeloma Working Groupから提唱された多発性骨髄腫の診断基準では、血中M蛋白が3.0g/dl以上、骨髄中の全有核細胞数に占める形質細胞の割合が10%以上、骨や関連臓器の障害が見られることの3項目が挙げられている⁹⁾。

4. 治療

骨髄内に存在している異常形質細胞を廃絶してM蛋白の産生を抑制し（血液学的寛解）、体内へのALアミロイドの蓄積進行を阻止することが治療目標である。血液学的寛解を維持できれば体内へ沈着したアミロイドが退縮する可能性がある¹⁰⁾。治療に用いられる薬剤は多発性骨髄腫に対して適用となっているものと同様であるが、全身性ALアミロイドーシスに対して最近使用される機会が多くなったthalidomideやbortezomibは、副作用として末梢神経障害が高頻度で出現するため^{11,12)}、多発神経炎を伴っている本症患者では使用しづらい。ALアミロイドニューロパチーでは次の2つの化学療法が考慮される。

1) 自家末梢血幹細胞移植を併用した大量melphalan静注療法（HDM/SCT）

欧米を中心に1990年代から行なわれている治療法で、その有効性を示す数多くのデータが蓄積されている^{13,14)}。HDM/SCTは生存率に関して標準化学療法より優れていることが症例対照研究で示されており¹⁵⁾「エビデンスレベルIVb」、適応があれば実施が推奨される治療法である「推奨度C1」。治療関連死が多いため、対象を一般的には70歳以下で臓器障害が軽度の患者に限定するとともに、施行にあたっては本治療法に習熟した血液内科医と緊密に連携をとることが重要である。方法はまず、顆粒球コロニー増殖因子を用いて末梢血中に造血幹細胞を動員し、成分採血装置で採取して凍結保存する。大量melphalanの投与により骨髄を廃絶後、保存しておいた造血幹細胞を移植する。前処置に用いるmelphalanの通常投与量は200mg/m²であるが、年齢や臓器障害の程度に応じて140mg/m²、あるいは100mg/m²に減量することで治療関連死や重篤な合併症の軽減が期待できる^{13,16)}。報告によって異なるが、本治療による血液学的寛解達成率は40～50%である^{13,16)}。

2) Melphalan・dexamethasone療法（M-Dex）

経口melphalanとdexamethasone（40mg/day）の4日間連日投与を4週ごとに繰り返す治療法で、効果発現は4.5ヶ月以内と早く、血液学的効果は67%に認められる¹⁷⁾。本治療法は忍容性が高い反面、異常形質細胞に対する殺効果はHDM/SCTよりも劣るため、血液学

的效果を得るのに最低でも数ケールの繰返し治療を要し、治療期間が長期化するのが難点である。フランスで行われたHDM/SCTとM-Dexの無作為化比較試験ではM-Dexの生存期間は56.9か月で、累積生存率に関してHDM/SCTと同等の臨床効果が示された¹⁸⁾ [エビデンスレベルII]。臓器障害の進行や高齢などの理由でHDM/SCTの適応にならない患者では、M-Dexが第一選択の治療法として推奨される[推奨度C1]。

治療による血液学的効果の判定には血清中や尿中におけるM蛋白が指標として用いられる。治療後にM蛋白が消失すれば血液学的寛解と言える。M蛋白の検出には蛋白電気泳動と免疫固定法（あるいは免疫電気泳動）が広く用いられているが、それらに加えて最近、血清中の遊離軽鎖（free light chain, FLC）が血液学的指標として測定可能になった^{19, 20)}。FLCの測定で用いられる一次抗体は、免疫グロブリン重鎖と結合した状態では発現しないエピトープを標的としているため、単独で存在している軽鎖のみを特異的に検出することができる。FLCの測定感度は5mg/Lと従来のM蛋白検出法と比較して格段に鋭敏で、かつ正確な定量評価が可能である。全身性ALアミロイドーシスでは沈着しているアミロイドに一致した型の血清中FLCが上昇していて治療後に低下することから、治療効果を判定する指標としての有用性が報告されている^{19, 21)}。

おわりに

全身性ALアミロイドーシスは病初期には無症状で経過することが多く、神経症状が出てALアミロイドニューロパチーの診断がついた時にはすでに臓器障害が高度に進行している場合が少なくない。本疾患の診断がついたら速やかに治療経験のある専門施設にコンサルトし、治療の時期を逸さないことが重要である。

【COI情報】

松田正之 なし

文 献

- 1) Westermark P, Benson MD, Buxbaum JN et al : Amyloid fibril protein nomenclature-2002. *Amyloid : J Protein Folding Disord* 9 : 197-200, 2002
- 2) Fischer B, Palkovic S, Rickert C et al : Cerebral AL λ -amyloidoma : Clinical and pathomorphological characteristics. Review of the literature and of a patient. *Amyloid* 14 : 11-19, 2007
- 3) Matsuda M, Katoh N, Ikeda S : Clinical manifestations at diagnosis in Japanese patients with systemic AL amyloidosis : a retrospective study of 202 cases with a special attention to uncommon symptoms. *Intern Med* 53 : 403-412, 2014
- 4) Kyle RA, Gertz MA : Primary systemic amyloidosis. Clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 32 : 45-59, 1995
- 5) 中川秀昭, 森河裕子, 三浦克之ほか : 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年度研究報告書, P. 137-140, 2000
- 6) 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, P. 11-13, 2007

- 7) Matsuda M, Gono T, Morita H et al : Peripheral nerve involvement in primary systemic AL amyloidosis : a clinical and electrophysiological study. *Eur J Neurol* 18 : 604-610, 2011
- 8) Hoshii Y, Setoguchi M, Iwata T 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* 51 : 264-270, 2001
- 9) The International Myeloma Working Group : Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma, and related disorders : a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 121 : 749-757, 2003
- 10) Katoh N, Matsuda M, Tsuchiya-Suzuki A et al : Regression of gastroduodenal amyloid deposition in primary systemic AL amyloidosis after intensive chemotherapies. *Br J Haematol* 153 : 535-538, 2011
- 11) Venner CP, Gillmore JD, Sachchithanatham S et al : A matched comparison of cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone (CVD) versus risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone (CTD) in AL amyloidosis. *Leukemia* 28 : 2304-2310, 2014
- 12) Palladini G, Milani P, Foli A et al : Melphalan and dexamethasone with or without bortezomib in newly diagnosed AL amyloidosis : a matched case-control study on 174 patients. *Leukemia* 28 : 2311-2316, 2014
- 13) Comenzo RL, Gertz MA : Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis. *Blood* 99 : 4276-4282, 2002
- 14) Sanchawala V, Wright DG, Seldin DC et al : An overview of the use of high-dose melphalan with autologous stem cell transplantation for the treatment of AL amyloidosis. *Bone Marrow Transplant* 28 : 637, 2001
- 15) Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ et al : Superior survival in primary systemic amyloidosis patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation. A case-control study. *Blood* 103 : 3960-3963, 2004
- 16) Goodman H, Gillmore JD, Lachmann HJ et al : Outcome of autologous stem cell transplantation for AL amyloidosis in the UK. *Br J Haematol* 134 : 417-425, 2006
- 17) Palladini G, Perfetti V, Perlini S et al : Association of melphalan and high-dose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with AL (primary) amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation. *Blood* 103 : 2936-2938, 2004
- 18) Jaccard A, Moreau P, Leblond V et al : High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med* 357 : 1083-1093, 2007
- 19) Drayson M, Tang LX, Drew R et al : Serum free light chain measurements for identifying and monitoring patients with nonsecretory multiple myeloma. *Blood* 97 : 2900-2902, 2001
- 20) Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP et al : Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. *Clin Chem* 47 : 673-680, 2001
- 21) Lachmann HJ, Gallimore R, Gillmore JD et al : Outcome in

systemic AL amyloidosis in relation to changes in concentration of circulating free immunoglobulin light chains following chemotherapy. Br J Haematol 122 : 78-84, 2003

V 野生型トランスサイレチンアミロイドーシスにおける神経症状

はじめに

野生型トランスサイレチンアミロイドーシス (wild-type transthyretin (TTR) amyloidosis : ATTRwt amyloidosis) は、高齢者を主体に生じる非遺伝性の全身性アミロイドーシスである¹⁻³⁾。以前は老人性全身性アミロイドーシス (senile systemic amyloidosis : SSA) の病名が使用されていたが、比較的若年で発症する場合もあるため、国際アミロイドーシス学会の用語委員会でATTRwt amyloidosisの使用が現在は推奨されている。本症では、特に心臓や手根管等の腱・靭帯にアミロイド沈着を生じるため、高齢者の心不全や両側手根管症候群の鑑別疾患として常に考慮する必要がある。本症に対する根治療法は未だ確立されておらず対症療法が主体となる。エビデンスが確立した治療法はないが、遺伝性TTRアミロイドーシス (ATTRm amyloidosis) に対する治療法として開発されたTTR安定化剤や、現在 (2017年) ATTRmアミロイドーシスを対象に治験が実施されているgene silencing療法 (siRNA療法やアンチセンスオリゴ療法) は、野生型TTRの発現抑制効果も有するため、理論的にはSSAにも効果が期待できる。将来、これらの新規治療法が臨床応用されれば、本症を早期診断し早期治療する重要性はさらに高くなる。

1. 疾患概念

本症は、以前は老人性心アミロイドーシス (senile cardiac amyloidosis) と呼ばれており⁵⁾、臨床症候も心不全が主体であるが、最近の研究で全身諸臓器の血管壁や腱・靭帯などにもアミロイド沈着が生じることが判明した¹⁾。剖検例を対象にした解析により、80歳以上の10-25%程度に心臓への野生型TTR由来のアミロイド沈着が検出されているが^{1, 3, 5)}、沈着量には個人差があり無症候性にアミロイド沈着を生じている患者も多い。本症の正確な有病率は明らかになっていないが、多くの患者が的確に診断されていない可能性がある。これまでに報告されている症例のほとんどは60歳後半以上の高齢男性であるが¹⁾、60歳未満で発症する症例もある⁶⁾。

2. 発生機序と病態

本症で、野生型TTRがアミロイドを形成する機序や加齢以外のリスクファクターは明らかになっていない。本症の組織に沈着したアミロイドを生化学的に解析すると、N末端側 (TTRの1~48番目のアミノ酸など) が欠損したTTRのC末端側フラグメントが常に検出される^{1, 4)}。TTRのフラグメント化がアミロイド形成の原因となるか、アミロイド形成後に二次的に生じるかを含めて、本症の病態との関連性は不明な点が多く残されている。

SSAの主たる症候は心障害によるものであり、心室壁の肥厚、拡張障害、心房細動を含めた不整脈などを認める。心電図誘導では低電位を認め²⁾、心エコー所見として、心筋の輝度上昇を伴うgranular sparkling patternが有名であるが、病初期では認めないことも多く、疾患特異性も高くないと考えられる。本症の鑑別としては、ALアミロイドーシスが重要であるが、ALアミロイドーシスと比較して病態の進行は緩徐である。また、高齢発症で家族歴が明らかでないATTRmアミロイドーシスで心アミロイドーシスが目立つ患者との鑑別も重要である。

3. 臨床症状と診断

1) 病態および症候

ATTRwtアミロイドーシスの初発症候として手根管症候群を呈する症例があることが近年注目されている⁶⁻⁹。手根管症候群の診断で外科的治療を受けた症例の手根横靭帯を病理学的に解析すると、TTR由来のアミロイド沈着が高頻度に認められる⁷⁻⁹。特に高齢者に認める原因不明の両側性手根管症候群では、本病態を鑑別にあげる必要がある。また手根横靭帯以外の腱・靭帯組織（肩腱板、腰椎黄色靭帯、膝半月板など）でも、加齢に伴いTTR由来のアミロイド沈着が認められ^{7,10,11}、TTRアミロイド沈着量と黄色靭帯の肥厚、腰椎の可動域に相関が確認されている¹⁰。さらに、脊椎に野生型TTR由来のアミロイド沈着を生じ、下肢対麻痺を呈した症例も存在する¹²。これらの腱・靭帯組織のTTRアミロイド沈着量は患者による差が大きく、TTRアミロイドが病態とどの様に関連しているか不明な点は多く残されている。また、これらの腱・靭帯組織への沈着は心臓へのアミロイド沈着より10～15年早いと考えられている。腱・靭帯組織に野生型TTR由来のアミロイド沈着を認める患者では、その後に心アミロイドーシスを含めた全身症状を生じるか否か、慎重な経過観察が必要となる。

変異型TTRが原因となり生じるATTRmアミロイドーシスではニューロパチーを初発症状として認める症例が多いが、野生型TTRが原因となるATTRwtアミロイドーシスでは末梢神経へのアミロイド沈着やニューロパチーは目立たないと考えられてきた。しかし、ATTRwtアミロイドーシス症例を注意深く診察すると下肢末梢（特に足背や第1趾）の小径線維優位の痛痛覚障害などを認める症例は少なくない。近年の大規模な国際的な調査（TTR amyloidosis outcomes survey：THAOS）の結果でも、ATTRwtアミロイドーシスの約20～30%にニューロパチーを認めると報告されている¹³。また、病理学的に末梢神経にアミロイド沈着を認めたとするATTRwtアミロイドーシスの症例報告もある¹⁴。本症でポリニューロパチーがどの程度生じるのか今後の更なる調査が必要である。

2) 診断および検査

本症の初発症候は手根管症候群と心不全が多いため、他に基礎疾患のない高齢者（特に男性）の心不全や両側性手根管症候群で、本症を鑑別にあげることが必要である。手根管症候群は、臨床症候および神経伝導検査で診断するが、手根管症候群に対する手術時に、横手根靭帯におけるアミロイド沈着の有無を病理組織学的検査で確認することが重要である。

初期の心症候は、左室収縮能が保たれた左室拡張機能障害が主体の心不全（heart failure with preserved EF（HFpEF））として生じることが多い。血液検査でBNP、NT-proBNP、トロポニンTの上昇、心電図肢誘導で低電位、心エコー検査、心臓造影MRIやピロリン酸心筋シンチなどの所見が診断の参考となる。特にピロリン酸心筋シンチは、TTR由来のアミロイドーシス（ATTRwtとATTRm）での陽性率が高く、ALアミロイドーシスでの陽性率が低いいため、陽性所見が得られた場合には、ATTRwtもしくはATTRmアミロイドーシスの可能性が高いと考えられる。

本症の確定診断には、野生型TTR由来のアミロイド沈着を病理組織学的ならびに蛋白化学的に証明することが必要である。すなわち、生検（皮膚、腹壁脂肪、消化管、口唇粘膜、心筋など）や、手術時に採取した横手根靭帯よりコンゴレッド染色で陽性のアミロイド沈

着が存在するか確認する。また免疫組織化学染色でアミロイドが抗TTR抗体に反応するか解析する。免疫組織化学染色でアミロイドーシス病型の判定が困難な場合は、組織切片上のアミロイドをレーザーマイクロダイセクション法で分取し、液体クロマトグラフィータンデム型質量分析法によるアミロイド原因蛋白質の同定および病型診断が近年行われている¹⁵。TTR陽性のアミロイド沈着が確認されれば、高齢発症のATTRmアミロイドーシスとの鑑別の為、TTR遺伝子検査が必要である。ATTRwtとATTRmアミロイドーシスでは、治療を含めた診療方針や血縁者への影響が異なるため、確定診断まで実施することが重要である。

本症の疫学や病態には未だ不明な点が多いため、精度の高い診断基準は国内外ともに確立されていない。厚生省「アミロイドーシス調査研究班」で作成された診断基準やアミロイドーシス診療ガイドラインをもとに改訂した診断基準（案）をTable 1に示す。本症の実態が明らかとなり、精度の高い診断基準が確立されることが期待される。

4. 治療

1) 手根管症候群に対する治療

手根管症候群に対しては、日本神経治療学会監修の標準的神経治療「手根管症候群」などに準じて、スプリントの使用、ステロイドや非ステロイド系消炎剤の内服、ステロイド手根管内注入などの保存的治療法や、重症例や進行性の症例に対して外科的治療（手根横靭帯切開法）を考慮する【推奨度C1】。しかしSSAを原因として生じた手根管症候群を対象とした臨床試験は報告されていない。

2) 神経因性疼痛に対する治療

本症の神経因性疼痛に対する治療効果は検証されていないが、日本神経治療学会監修の「標準的神経治療：慢性疼痛」などに準じた治療を試みる【推奨度C1】。

3) 心症候に対する治療

心不全に対しては利尿薬の投与を行う【推奨度C1】。βブロッカーの使用は推奨されていない【推奨度D】。除脈や高度の房室ブロックに対しては、日本循環器学会の「不整脈の非薬物療法ガイドライン」をもとにペースメーカー受け込みを積極的に考慮する。また、心室頻拍、心室細動が認められた症例では、植え込み型除細動器の使用も考慮する。

4) その他

肝移植療法：ATTRmアミロイドーシスとは病態が異なり効果が見込めないため、ATTRwtアミロイドーシスに対して肝移植療法を実施すべきでない【推奨度D】。

おわりに

本症は適切に診断されていないケースが多いと想定される。原因不明の両側手根管症候群や小径線維ニューロパチーの鑑別として本症を考える必要がある。現在は対症療法が主体であるが、近い将来に各種の治療法が臨床応用される可能性がある。

【COI情報】

植田光晴 なし

安東由喜雄 なし

文 献

Table 1 野生型TTRアミロイドーシス診断基準 (案)

(厚労省「アミロイドーシス調査研究班」診断基準をもとに一部抜粋および改訂)

(1) 概念

野生型TTRアミロイドーシスは、主として高齢者の心臓、手根管を代表とする靭帯・腱に沈着し臓器障害を生じる非遺伝性アミロイドーシスである。そのアミロイド原因蛋白質は野性型TTRである。

(2) 主要事項

まず野生型TTRアミロイドーシスの可能性を思いつくこと。確定診断は、病理学的所見、生化学的所見とTTR遺伝子検査の結果に基づいて行うべきである。

① 主要症状及び所見

(a) 60歳以上でアミロイドーシスの家族歴が無く、症候の原因となる他の疾患を認めない。

(b) 心不全、不整脈 (心房細動など)

(d) 手根管症候群

(e) 多発性ニューロパチー

② 補助検査

(a) 心エコー：心筋壁の肥厚、拡張障害 (E/e'の上昇、左心房の拡大)、エコー輝度の上昇

(b) 心筋シンチ：^{99m}Tc-PYP核種による陽性像

(c) 心臓MRI：心室壁の肥厚、遅延造影 (LGE)

(d) 神経伝導検査：手根管症候群を唆する所見

(3) 生検

部位：心筋、皮膚、胃粘膜、手根管部の腱組織 (手術時)

所見：TTR陽性のアミロイド沈着

(4) TTR遺伝子解析

TTR遺伝子に変異を認めない。

(5) 診断の基準

① 確実

主要症状及び所見のうち (a) かつ (b) を認め、かつ (3) と (4) を認める。

② 疑い

主要症状及び所見のうち1つ以上、かつ補助検査項目で1つ以上の陽性所見を認める。もしくは、主要症状及び所見のうち1つ以上を認め、生検で陽性所見を認める。

③ 可能性を考慮

主要症状及び所見のうち (a) および他の項目を1つ以上、もしくは、補助検査所見を1つ以上認める場合は、本疾患を鑑別として考慮する。

- 1) Westermark P, Bergström J, Solomon A et al : Transthyretin-derived senile systemic amyloidosis : clinicopathologic and structural considerations. *Amyloid* 10 : 48-54, 2003
- 2) Rapezzi C, Quarta CC, Riva L et al : Transthyretin-related amyloidosis and the heart : a clinical overview. *Nat Rev Cardiol* 7 : 398-408, 2010
- 3) Ueda M, Horibata Y, Shono M et al : Clinicopathological features of senile systemic amyloidosis : an ante- and post-mortem study. *Mod Pathol* 24 : 1533-1544, 2011
- 4) Westermark P, Sletten K, Johansson B et al : Fibril in senile systemic amyloidosis is derived from normal transthyretin. *Proc Natl Acad Sci USA* 87 : 2843-2845, 1990
- 5) Cornwell GG 3rd, Murdoch WL, Kyle RA et al : Frequency and distribution of senile cardiovascular amyloid. A clinicopathologic correlation. *Am J Med* 75 : 618-623, 1983
- 6) Kodaira M, Sekijima Y, Tojo K et al : Non-senile wild-type transthyretin systemic amyloidosis presenting as bilateral carpal tunnel syndrome. *Peripher Nerv Syst* 13 : 148-150, 2008
- 7) Sueyoshi T, Ueda M, Jono H et al : Wild-type transthyretin-derived amyloidosis in various ligaments and tendons. *Hum Pathol* 42 : 1259-1264, 2011
- 8) Sekijima Y, Uchiyama S, Tojo K et al : High prevalence of wild-type transthyretin deposition in patients with idiopathic carpal tunnel syndrome : a common cause of carpal tunnel syndrome in the elderly. *Hum Pathol* 42 : 1785-1791, 2011
- 9) Gioeva Z, Urban P, Meliss RR et al : ATTR amyloid in the carpal tunnel ligament is frequently of wildtype transthyretin origin. *Amyloid* 20 : 1-6, 2013
- 10) Yanagisawa A, Ueda M, Sueyoshi T et al : Amyloid deposits derived from transthyretin in the ligamentum flavum as related to lumbar spinal canal stenosis. *Mod Pathol* 28 : 201-207, 2015
- 11) Takanashi T, Matsuda M, Yazaki M et al : Synovial deposition of wild-type transthyretin-derived amyloid in knee joint osteoarthritis patients. *Amyloid* 20 : 151-155, 2013
- 12) Sueyoshi T, Ueda M, Sei A et al : Spinal multifocal amyloidosis derived from wild-type transthyretin. *Amyloid* 18 : 165-168, 2011
- 13) Coelho T, Maurer MS, Suhr OB : THAOS - The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey : initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. *Curr Med Res Opin* 29 : 63-76, 2013
- 14) Lam L, Margeta M, Layzer R : Amyloid polyneuropathy caused by wild-type transthyretin. *Muscle Nerve* 52 : 146-149, 2015
- 15) 田崎雅義, 大林光念, 植田光晴ほか : パラフィン包埋ホルマリン固定組織切片を利用したLMD-LC-MS/MSシステムによる新たなアミロイドーシス診断法の構築. *臨床病理* 62 : 291-296, 2014

VI 脳アミロイドアンギオパチー

はじめに

脳アミロイドアンギオパチー（cerebral amyloid angiopathy：CAA）は髄膜および脳内の血管壁（主に中、小型動脈）にアミロイドの沈着を認める疾患である。CAAは沈着したアミロイド蛋白によって病型分類され、孤発性および遺伝性のCAAが含まれ（Table 1）¹⁾、多彩な症状を引き起こす。CAAに関する治療に焦点を当て、概説する。

1. 疾患概念

脳アミロイドアンギオパチー（cerebral amyloid angiopathy：CAA）は髄膜および脳内の血管壁（主に中、小型動脈）にアミロイドの沈着を認めることで血管に異常を生じる。その結果として脳出血を引き起こすことが多いが、脳梗塞や白質脳症、一過性神経症状（transient focal neurological episodes：TFNE または amyloid spells）や炎症・血管炎を生じることも明らかになっている。CAAの病態や症状は沈着したアミロイド蛋白によって異なっており、アミロイドβ蛋白（Aβ）の沈着による孤発性Aβ型CAAの頻度が最も高い。

2. 発生機序と病態

1) 孤発性Aβ型CAA

孤発性Aβ型CAAはAlzheimer病（Alzheimer disease：AD）に関連して生じることが多いが、ADを伴わないこともある。加齢により有病率が増加し、60歳以上では約半数でCAAが認められ、ADでは約80-90%でみられる¹⁾。わが国におけるCAA関連脳出血の検討では、脳出血の発症は年齢とともに上昇し、女性に多いとされている²⁾。

遺伝的な危険因子について、アポリポ蛋白E（apolipoprotein E：

ApoE）のε4アリルはCAAと、ε2アリルはCAA関連脳出血との相関がみられる¹⁾。

孤発性Aβ型CAAの原因について、血管壁に沈着するAβは主に神経細胞より産生されたAβと考えられているが¹⁾、Aβが血管壁へ沈着する機序の詳細は不明な点が多い。神経細胞において、Aβがアミロイド前駆蛋白（amyloid precursor protein：APP）より切り出される時、γセクレターゼによるC末端側のアミノ酸の切断の違いにより、40個のアミノ酸からなるAβ40と42個のアミノ酸より構成されるAβ42が生じる¹⁾。Aβはneprilysinなどの酵素による局所での分解、LRP-1といった血管内皮に存在するApoEレセプターを介した血管内への輸送、血管周囲の基底膜周囲からのドレナージ経路によって脳内より除去されると考えられている³⁾。なお、血管周囲ドレナージ経路からのAβの排出にApoEが大きく関与しているとの報告がある⁴⁾。Aβ42は凝集性が高いために神経細胞周辺に沈着しやすく（老人斑）、一方、Aβ40は凝集性が低いため、脳間質液から動脈周囲経路を経て血管内へ排泄される過程で、血管壁にアミロイドとして沈着しやすいと考えられている。CAAの初期ではAβ42が血管壁に沈着し、その後、大量のAβ40の沈着が生じることが報告されている⁵⁾。

孤発性Aβ型CAAの病理学的所見として、アミロイド沈着は髄膜および大脳皮質、小脳皮質の血管に生じる。本病変が視床や大脳基底核、脳幹や大脳白質で見出されることは極めて稀である。大脳皮質では後頭葉において最も高頻度にみられ、前頭葉、側頭葉と続き、頭頂葉の血管が最も侵されにくい。なお、Aβの沈着は中、小型の動脈のほか、静脈や毛細血管にも生じる。

血管平滑筋の外側へのアミロイド沈着で始まり、平滑筋細胞の変性を生じ、最終的に中膜全体がアミロイド細線維で置換される。アミロイドの沈着により障害された血管はdouble barrel appearance、

Table 1 脳アミロイドアンギオパチー（CAA）の分類

アミロイド蛋白	臨床的な表現型
1. アミロイドβ蛋白（Aβ）	1. 孤発性 a. 加齢 b. 孤発性Alzheimer病 c. その他（血管奇形、放射線照射、外傷） 2. 遺伝性 a. アミロイド前駆蛋白（APP）の遺伝子異常 オランダ型アミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血（HCHWA-D）など b. プレセニリン遺伝子の異常 c. ダウン症候群
2. シスタチンC（ACys）	アイスランド型HCHWA（HCHWA-I）
3. プリオン蛋白（PrP）	プリオン蛋白遺伝子の異常
4. ABri/ADan	BRI2遺伝子の異常 家族性英国型またはデンマーク型認知症（FBD/FDD）
5. トランスサイレチン（ATTR）	トランスサイレチン遺伝子の異常
6. ゲルゾリン（AGel）	ゲルゾリン遺伝子の異常 （フィンランド型家族性アミロイドーシス）
7. AL	脳内に限局した形質細胞の増殖による

フィブリノイド壊死、微小動脈瘤などを示し⁶⁾、微小動脈瘤形成やフィブリノイド壊死は出血の原因となる。皮質血管にこのような病理学的変化が生じることで出血すると考えられている。一方、髄膜血管の破壊を脳内出血の原因とする報告もある⁷⁾。

CAAは単球・マクロファージ系細胞による炎症反応を随伴することがある⁸⁾。CAAに伴う肉芽腫性血管炎では、CAAに加えて大脳白質の広範な浮腫とリンパ球、マクロファージや多核巨細胞の浸潤を主体とした炎症性変化と血管壁の破壊、マクロファージや多核巨細胞によるA β 貪食像が認められる⁹⁾。

アミロイド沈着の確定にはCongo Red染色やThioflavin S染色が必要である。Congo Red染色では赤染し、偏光顕微鏡下にてアップルグリーン色を示す。特異抗体を使用した免疫染色により、沈着しているアミロイド蛋白の同定が可能である。

2) 遺伝性CAA

これまでに遺伝性CAAの原因蛋白として6種類が知られており、各種蛋白をコードする遺伝子の異常と関連している (Table 1)。トランスサイレチン型やゲルゾリン型については他項で述べられており、詳細についてはそちらを参照されたい。

a. アミロイド β 蛋白 (A β)

A β 型の遺伝性CAAには、CAAに伴う再発性の脳出血を特徴とする病型と、認知症を伴いAD病変を合併する病型とに大別される。前者はアミロイドーシスに伴う遺伝性脳出血 (hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis : HCHWA) と呼ばれ、APP遺伝子のコドン693の点変異によるオランダ型 (HCHWA-D)、イタリア型が報告されている¹⁾。後者についてはAPPのその他の部位の点変異によるもの (北極型、アイオワ型、フランダース型)、プレセニリンの変異に伴うもの、ダウン症に伴うものがある。

HCHWA-Dは常染色体優性遺伝性を示す再発性の脳出血を特徴とする疾患で、APP遺伝子のコドン693でグアニンからシトシンへの点変異によりグルタミンからグルタミン酸への置換 (APP E693Q) がみられる¹⁰⁾。この変異はA β としてはコドン22に相当する (A β E22Q)。

b. シスタチンC

シスタチンCは第20番染色体短腕上にあり、3つのエクソンからなる120アミノ酸で構成される蛋白質で¹¹⁾、中枢神経系の神経細胞を含む多くの細胞や単球で産生される。シスタチンCの遺伝子異常に伴うCAAは、脳以外の全身臓器にもアミロイドーシスを伴い、遺伝性脳出血のアイスランド型 (HCHWA-I) と呼ばれている。

HCHWA-IのシスタチンCはN末端の10アミノ酸残基が切断され、コドン68のロイシンがグルタミンに置換された (L68Q) ミセンス変異を有している¹¹⁾。

c. プリオン蛋白 (prion protein : PrP)

プリオン病は正常プリオン蛋白 (PrP^C) が何らかの原因で構造変換を生じ異常プリオン蛋白 (PrP^{Sc}) となって中枢神経系に蓄積することにより生じる感染性の神経変性疾患である。PrP遺伝子に終止コドンへの変異 (Y145X¹²⁾, Q160X¹³⁾, Y163X¹⁴⁾, Y226X¹⁵⁾) を有する症例においてCAAを認めることが報告され、PrP-CAAと呼ばれている。これらの変異においては、病理学的に脳血管壁へのPrP^{Sc}の沈着に加えて、PrPアミロイドの脳実質への沈着や神経細胞内にタウ蛋白陽性の神経原線維変化を伴うことが特徴である¹⁵⁾。

d. ABri/ADan¹⁶⁾

英国型家族性アミロイドアンギオパチー (familial cerebral amyloid angiopathy, British type) は1933年に初めて報告された、痙性麻痺、認知症、小脳失調を特徴とする常染色体優性遺伝性の遺伝性CAAである。家族性英国型認知症 (familial British dementia : FBD) と呼ばれる。FBDでは第13番染色体に存在するBRI2遺伝子 (BRI2) の終止コドンにおけるTからAへの一塩基置換によりABriと呼ばれるアミロイドが沈着する。

同じBRI2の異なる変異を原因とする疾患が家族性デンマーク型認知症 (familial Danish dementia : FDD) である。FDDでは終止コドン直前のコドン265と266の間の10塩基が重複している。FDDではADanとよばれるアミロイドの沈着が脳血管壁と脳実質にみられる。

3. 臨床症状と診断

1) 孤発性A β 型CAA

臨床症状としては、脳出血、脳梗塞、認知機能障害、TFNEやCAA関連炎症/脳血管炎・亜急性白質脳症を生じる^{1,17)}。

脳出血では皮質・皮質下を含む脳葉型出血、皮質微小出血、限局性クモ膜下出血 (脳表へモジデリン沈着) を示す。出血部位に応じた臨床症状を示し、CAA関連の脳出血に特徴的な症状はない。

皮質の小梗塞や、深部白質の循環障害によると考えられる白質脳症がみられることがあり、AD病変の影響を除外した場合でもCAAは認知機能障害、特に認知スピードの低下に影響することが報告されている¹⁸⁾。

TFNEについては再発性かつ一過性の異常感覚や筋力低下、視覚障害がみられ、数秒から数分間持続する。原因としては、大脳皮質のへモジデリン沈着に伴う部分てんかん発作や大脳皮質の一時的な機能低下、部分的な血管攣縮による虚血が考えられている。一過性脳虚血発作や片頭痛の前兆症状、てんかんと鑑別が重要である。特に一過性脳虚血発作の診断で抗血小板薬等を投与された場合、CAA関連脳出血が誘発される可能性があり注意が必要である¹⁷⁾。

CAA関連炎症・脳血管炎による白質脳症を生じた場合は、急性または亜急性の認知機能障害や行動異常を認めることが多く、頭痛や痙攣発作も比較的高頻度に見られる。発熱は少なく、巣症状も約半数のみである¹⁹⁾。

CAA関連脳出血の臨床診断基準としてはBoston criteriaが最も広く利用されているが²⁰⁾、確定診断には病理組織学的診断が必要である。核磁気共鳴画像 (magnetic resonance images : MRI) のT2*/GE法あるいはsusceptibility-weighted imaging (SWI) 法による皮質微小出血の検出はCAAの臨床診断に非常に有用である。CAAに伴う過去の軽度のクモ膜下出血を反映した限局性の脳表へモジデリン沈着はCAA関連脳出血のバイオマーカーになり得ると考えられている¹⁷⁾。また、pittsburg compound-B (PIB) などのアミロイドに結合するトレーサーを用いたpositron emission tomography (PET) はCAAを検出するが、CAAアミロイドに特異的ではないため、老人斑アミロイドとの区別ができない²¹⁾。

2) 遺伝性CAA

遺伝性CAAの多くの病型では再発性の脳出血を生じ、進行性の認知機能障害や精神症状などを呈して死の転帰をとる。

a. A β 型の遺伝性CAA

臨床的には、脳葉型の出血性脳卒中を39-76歳 (平均50歳) で発

症し、平均で3回の出血を繰り返す¹⁰⁾。脳卒中の再発に伴い身体機能低下と認知機能障害が進行する。画像検査では新旧の脳出血所見に加え、微小出血や脳表へモジゲリン沈着といった所見もみられ、大脳皮質下の白質変性が無症候性の段階においても観察される。

b. シスタチンC

患者の大半は20歳から30歳代にかけて脳出血を発症し、50歳前にはほとんどが死亡する¹¹⁾。40歳代以降に発症した場合は、非常に稀であるが進行性認知症や精神症状が初発のことがある。基本的に常染色体優性遺伝性の疾患であるが、無症候性キャリアは通常の天寿を全うする¹¹⁾。

c. プリオン蛋白 (PrP)

PrP-CAAでは進行性の認知機能障害を認めるが、Y163Xの症例では難治性下痢といった自律神経障害や感覚性末梢神経障害の症状が先行し、認知機能障害が加わると報告されている¹⁴⁾。

d. ABri/ADan¹⁶⁾

FBDもFDDも非常に稀な疾患であり、FBDについては3家系の報告(その内2家系は関連した家系)のみで、FDDについては1家系の報告がなされているのみである。

FBDは50歳代に記憶障害で発症し、頭痛を伴って、人格変化や睡眠障害を認めるようになる。その後、小脳失調や痙性麻痺がみられ、偽性球麻痺症状が出現する。平均9年の臨床経過で死の転帰をとる。

FDDの発症の中央値は27歳で、白内障に伴う視覚障害で発症することが多い。その後、硝子体出血などを生じ、10-20年後に高度な難聴がみられる。40歳以降より小脳失調が見られるようになり、精神症状や認知機能障害が徐々に増悪する。死亡年齢の中央値は58歳である。

4. 治療

1) 孤発性Aβ型CAA

CAAに関する治療について、現時点で血管壁へのアミロイドの蓄積を予防したり、蓄積したアミロイドを除去したり、障害された血管壁の破裂や閉塞を予防したりできる治療法はない。現在、Aβ40のC末端に対する抗体を用いた治療が、CAA関連脳出血の症例を対象として実施されている²²⁾。

皮質型の脳出血を生じた場合には、血腫の大きさや部位、症状によって治療法の選択が行われるが、多くの症例では保存的治療で経過をみる事が可能である[エビデンスレベルIVb]。ただし、高血圧はCAA関連脳出血を誘発する可能性があり、適切な降圧療法を行うことが推奨される[エビデンスレベルIVb]、[推奨度B]¹⁾。また、抗血栓療法や抗凝固療法はCAAによる脳出血を助長する可能性があるため、CAAが疑われる例ではそれらを避けるべきである[エビデンスレベルV]。

再出血の予防について、実験動物を用いた研究ではミノサイクリンに脳出血の再発予防効果があったとする報告がある²³⁾。また、副腎皮質ステロイドホルモンの再出血予防効果を報告した症例報告もあるが[エビデンスレベルV]²⁴⁾、有効性は確立されていない。

TFNEでは抗てんかん薬の有効性が報告されている[エビデンスレベルV]¹⁷⁾。また、Aβ関連炎症/脳血管炎では副腎皮質ステロイドホルモンや免疫抑制薬の使用により改善したとの報告が多数あり¹⁹⁾。臨床的に疑われた場合には積極的に脳生検等による病理組織学的診断を行い、速やかに治療を開始することが推奨される[エビデンスレベルV]、[推奨度C1]。

脳葉型脳内出血の予後について、わが国における検討では、97.1%では脳出血の手術後における再出血を認めなかった。また、脳出血の再発については平均35.3ヶ月の観察期間内で31.7%に認められ、平均して11.3ヶ月後にみられた。最初の出血から1ヶ月後における死亡率は12.2%で、12ヶ月後では19.5%と報告されている²⁾。

2) 遺伝性CAA

遺伝性CAAに関して、これまでに特異的な治療法が確立されたものはない。

おわりに

孤発性Aβ型CAAや遺伝性CAAの一部について概説した。Aβ型CAAが関連した一部の症候に対しては有効な治療が報告されてきているが、CAAの除去といった根本的な治療法については確立されていない。有効な治療法の開発が望まれる。

【COI情報】

坂井健二 なし

山田正仁 なし

文 献

- 1) Yamada M, Naiki H : Cerebral amyloid angiopathy. *Prog Mol Biol Transl Sci* 107 : 41-78, 2012
- 2) Hirohata M, Yoshita M, Ishida C et al : Clinical features of non-hypertensive lobar intracerebral hemorrhage related to cerebral amyloid angiopathy. *Eur J Neurol* 17 : 823-829, 2010
- 3) Weller RO, Love S, Nicoll JAR : Elimination of amyloid β from the brain, its failure in Alzheimer's disease and implications for therapy. *Neurodegeneration : the molecular pathology of dementia and movement disorders* (Dickson DW et al, Editors), 2nd ed, Wiley-Blackwell, Oxford, 2011, 97-101
- 4) Sakai K, Boche D, Carare R et al : A β immunotherapy for Alzheimer's disease : effects on apoE and cerebral vasculopathy. *Acta Neuropathol* 128 : 777-789, 2014
- 5) Shinkai Y, Yoshimura M, Ito Y et al : Amyloid β -proteins 1-40 and 1-42 (43) in the soluble fraction of extra- and intracranial blood vessels. *Ann Neurol* 38 : 421-428, 1995
- 6) Maeda A, Yamada M, Itoh Y et al : Computer-assisted three-dimensional image analysis of cerebral amyloid angiopathy. *Stroke* 24 : 1857-1864, 1993
- 7) Takeda S, Yamazaki K, Miyakawa T et al : Subcortical hematoma caused by cerebral amyloid angiopathy : does the first evidence of hemorrhage occur in the subarachnoid space? *Neuropathology* 23 : 254-261, 2003
- 8) Yamada M, Itoh Y, Shintaku M et al : Immune reactions associated with cerebral amyloid angiopathy. *Stroke* 27 : 1155-1162, 1996
- 9) Sakai K, Hayashi S, Sanpei K et al : Multiple cerebral infarcts with a few vasculitic lesions in the chronic stage of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Neuropathology* 32 : 551-556, 2012
- 10) Wattendorff AR, Frangione B, Luyendijk W et al : Hereditary cerebral haemorrhage with amyloidosis, Dutch type (HCHWA-D) : clinicopathological studies. *J Neurol neurosurg Psychiatry* 58 : 699-705, 1995

- 11) Palsdottir A, Snorrandottir AO, Thorsteinsson L : Hereditary cystatin C amyloid angiopathy : genetic, clinical, and pathological aspects. *Brain Pathol* 16 : 55-59, 2006
- 12) Ghetti B, Piccardo P, Spillantini MG et al : Vascular variant of prion protein cerebral amyloidosis with τ -positive neurofibrillary tangles : the phenotype of the stop codon 145 mutation in *PRNP*. *Proc Natl Acad Sci USA* 93 : 744-748, 1996
- 13) Jayadev S, Nochlin D, Poorkaj P et al : Familial prion disease with Alzheimer disease-like tau pathology and clinical phenotype. *Ann Neurol* 69 : 712-720, 2011
- 14) Mead S, Gandhi S, Beck J et al : A novel prion disease associated with diarrhea and autonomic neuropathy. *N Engl J Med* 369 : 1904-1914, 2013
- 15) Jansen C, Parchi P, Capellari S et al : Prion protein amyloidosis with divergent phenotype associated with two novel nonsense mutations in *PRNP*. *Acta Neuropathol* 119 : 89-197, 2010
- 16) Revesz T, Rostagno A, Plant G et al : Inherited amyloidoses and neurodegeneration : familial British dementia and familial Danish dementia. *Neurodegeneration : the molecular pathology of dementia and movement disorders* (Dickson DW et al, Editors), 2nd ed, Wiley-Blackwell, Oxford, 2011, 439-445
- 17) Charidimou A, Linn J, Vernooij MW et al : Cortical superficial siderosis : detection and clinical significance in cerebral amyloid angiopathy and related conditions. *Brain* 138 : 2126-2139, 2015
- 18) Arvanitakis Z, Leurgans SE, Wang Z et al : Cerebral amyloid angiopathy pathology and cognitive domains in older persons. *Ann Neurol* 69 : 320-327, 2011
- 19) Chung KK, Anderson NE, Hutchinson D et al : Cerebral amyloid angiopathy related inflammation : three case reports and a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82 : 10-26, 2011
- 20) Knudsen KA, Rosand J, Karluk D et al : Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy : validation of the Boston criteria. *Neurology* 56 : 537-539, 2001
- 21) Johnson KA, Gregas M, Becker JA et al : Imaging of amyloid burden and distribution in cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 62 : 229-234, 2007
- 22) Yamada M : Cerebral amyloid angiopathy : emerging concepts. *J Stroke* 17 : 17-30, 2015
- 23) Yan P, Zhu A, Liao F et al : Minocycline reduces spontaneous hemorrhage in mouse models of cerebral amyloid angiopathy. *Stroke* 46 : 1633-1640, 2015
- 24) Hoshi K, Yoshida K, Nakamura A et al : Cessation of cerebral hemorrhage recurrence associated with corticosteroid treatment in a patient with cerebral amyloid angiopathy. *Amyloid* 7 : 284-288, 2000

VII 手根管症候群とアミロイドーシス

はじめに

手根管症候群 (carpal tunnel syndrome : CTS) は同部位を通る正中神経が局所的に圧迫されて発生する単ニューロパチーであるが、その原因は様々である¹⁾。近年CTSの原因として、アミロイドーシスが注目されてきている。重要なことはCTSの段階で全身性アミロイドーシスが発見されれば、その患者さんは全身性アミロイドーシスに対する有効な治療を受けられるということである。

本稿ではCTSの基礎疾患となりうるアミロイドーシスの病型を列挙して、その病態と治療法を概説する。

1. 疾患概念

アミロイドーシスは不溶性の線維状蛋白であるアミロイドが組織内へ沈着する疾患の総称であり、このアミロイドは靭帯や滑膜へ沈着しやすい^{2,3)}。手根管部は組織間隙が少ない構造であり、同部位へアミロイドが沈着するとmass effectを生じて、局所を通る正中神経を圧迫することになる。

CTSを主症状とするアミロイドーシスとしては、透析関連アミロイドーシスが有名であるが⁴⁾、その他複数の病型のアミロイドーシスでもCTSを伴うことが知られている。Table 1にCTSを併発しやすいアミロイドーシスの病型とそのアミロイド構成蛋白を列挙する。

2. 発生機序と病態

アミロイドが靭帯・滑膜へ沈着する機序として想定されているのは、加齢に伴ってこうした組織が変性して、その部位がアミロイド沈着の足場 (nidus) となりうることである。手根管部以外では脊椎関節、膝関節周囲の靭帯にアミロイド沈着が起こり易い⁵⁻⁷⁾。

透析関連アミロイドーシスでは通常の透析膜では除去されない β 2ミクログロブリンが血清中に残存して、その濃度が正常の10~40倍に上昇する。その結果、本蛋白が靭帯・滑膜へ沈着し、アミロイドが形成される過程において組織の酸化ストレスの亢進、サイトカインの動員などが起こる。さらにこうした要素が複合的に作用して、アミロイド沈着の促進と組織破壊を増強すると考えられている⁸⁾。他の病型のアミロイドーシスにおいては、アミロイド沈着機序の詳細は不明である。

3. 臨床症状と診断

臨床症状は正中神経の支配領域に一致した手掌のしびれと疼痛が主症状であり、進行例では屈指球筋を中心とする筋萎縮がみられる (Fig. 1-A)。全身性アミロイドーシスにおいてCTSが出現する時は初発症状のことが多く⁹⁻¹¹⁾、この段階では患者はアミロイドーシス特有の巨舌、心障害、腎障害、多発神経炎等が顕在化していない。10年以上の長期透析歴があればCTSの原因としてアミロイドーシスを容易に疑いがうが、他の患者においてアミロイドーシス関連のCTSを疑うポイントは高齢の男性である。基礎疾患が不明なCTSは中年女性に好発するが、transthyretin (TTR) 由来の家族性アミロイドポリニューロパチー (familial amyloid polyneuropathy : FAP) や老人性全身性アミロイドーシス (senile systemic amyloidosis : SSA) は男性優位に起こる疾患である^{11,12)}。また、CTS患者において胸部X線写真 (Fig. 1-B)、心電図で心障害の存在が示唆されれば、基礎疾患としてアミロイドーシスを強く疑ってよい。

CTSの診断に際してのTinel徴候、Phalen試験ならびに正中神経の伝導速度検査の重要性は他の原因によるCTSと同様である。アミ

Table 1 CTSを呈しやすいアミロイドーシス

病型	アミロイド蛋白
透析関連アミロイドーシス	$\beta 2$ microglobulin ($A\beta 2$)
免疫グロブリン関連アミロイドーシス	免疫グロブリン軽鎖 (AL)
家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP)	変異型 transthyretin (variant form of ATTR)
老人性全身性アミロイドーシス (SSA)	野生型 transthyretin (wild form of ATTR)
限局性腱滑膜アミロイドーシス*	野生型 transthyretin (wild form of ATTR)

*本病型 (localized form of tenosynovial amyloidosis) は老人性全身性アミロイドーシスの部分所見をみているとの考え方があ
るが、野生型 ATTR 由来アミロイドの沈着が腱または滑膜に限局してみられる状態の患者はこの診断になる。

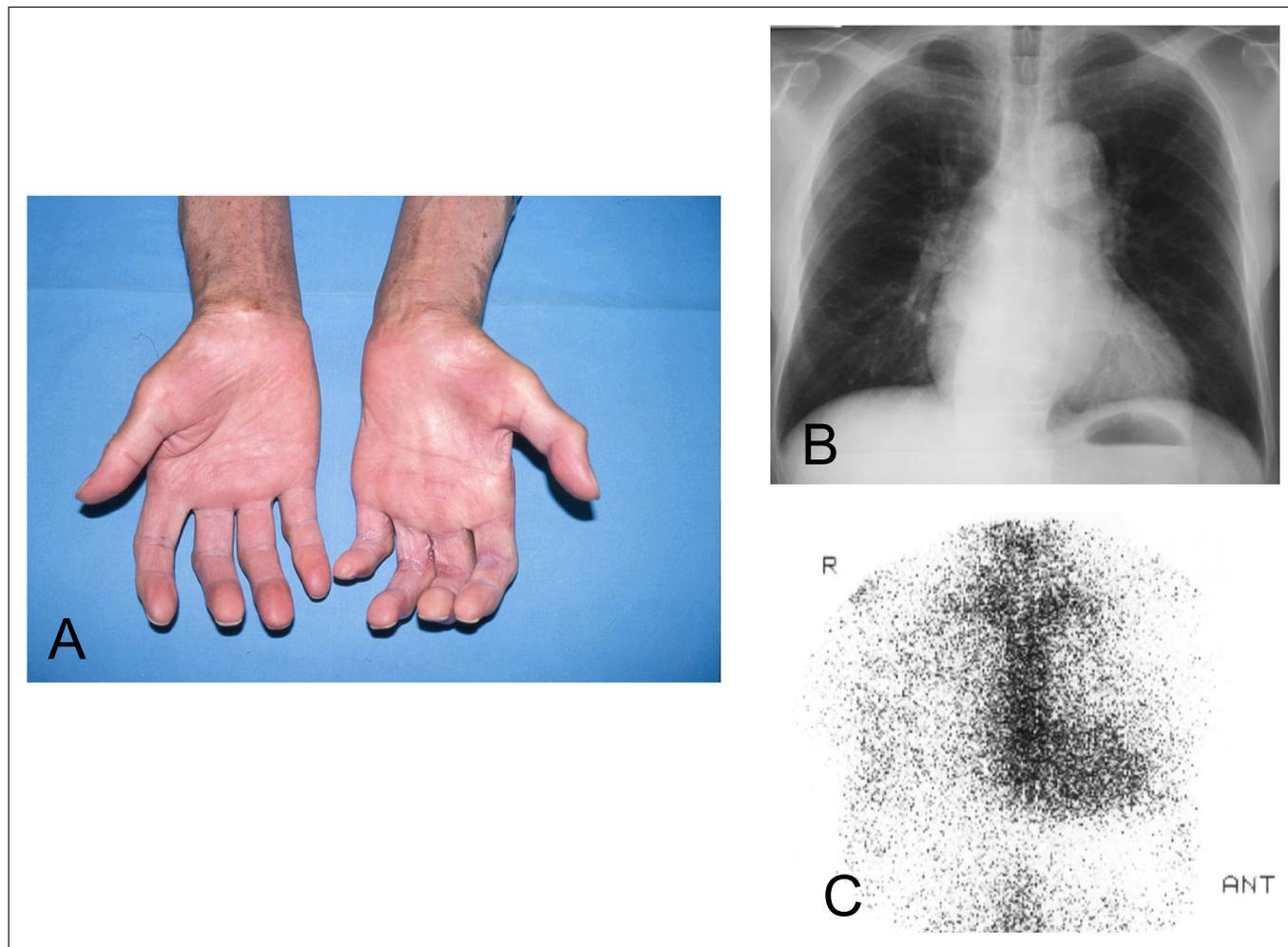


Fig. 1 CTSが初発症状となったSSA患者

A：両手掌所見．同部位の高度な筋萎縮がみられる．B：胸部X線像．CTR56%と軽度の心陰影の拡大がみられる．C： ^{99m}Tc -PYP心筋シンチグラフィ．心筋への核種の取り込みがみられ，心アミロイドーシスの存在が示唆される．

ロイドーシスに起因するCTSを診断するために、手根管部のMRIが役立つことがある。大量に沈着したアミロイドにより同部位の腱鞘や正中神経が圧迫されている像が得られれば、診断的価値がある (Fig. 2)。また technetium-99m-pyrophosphate (^{99m}Tc -PYP) を核種とする心筋シンチグラフィは心アミロイドーシスの検出に鋭敏である (Fig. 1-C)。

アミロイドーシスの確定診断には生検組織におけるアミロイド沈着の証明が必須である。全身性アミロイドーシスにおいては胃十二指腸粘膜、口唇、腹壁脂肪等が生検部位として選択される。しかしCTSを呈する患者においては、手根管開放術に際して同部位の組織を病理組織学的に検索することが推奨される。Congo red染色でアミロイド沈着が証明されれば (Fig. 3-A)、次にアミロイド蛋白の化

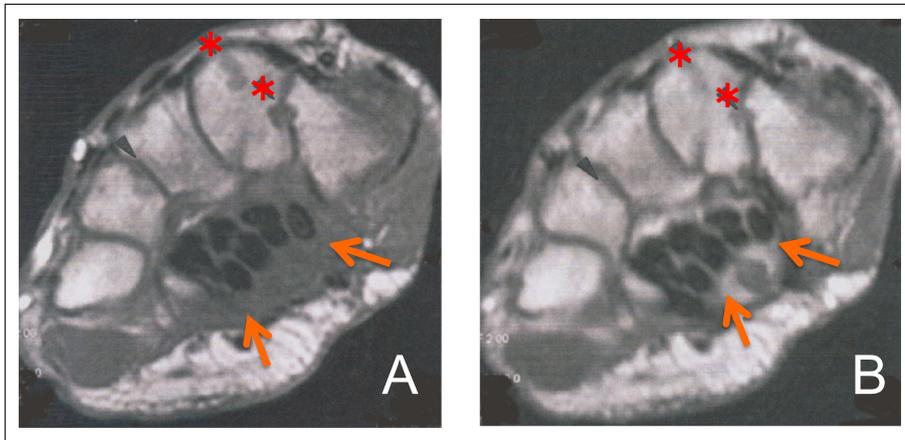


Fig. 2 手根部のMRI所見

免疫グロブリン関連全身性アミロイドーシスでCTSを呈した患者である。A：T1強調画像では掌側手根組織の肥厚がみられる(矢印)。B：T2強調画像では正中神経組織の周囲を中心に浮腫性変化がみられる(矢印)。*はアミロイド沈着による骨吸収像を示す。

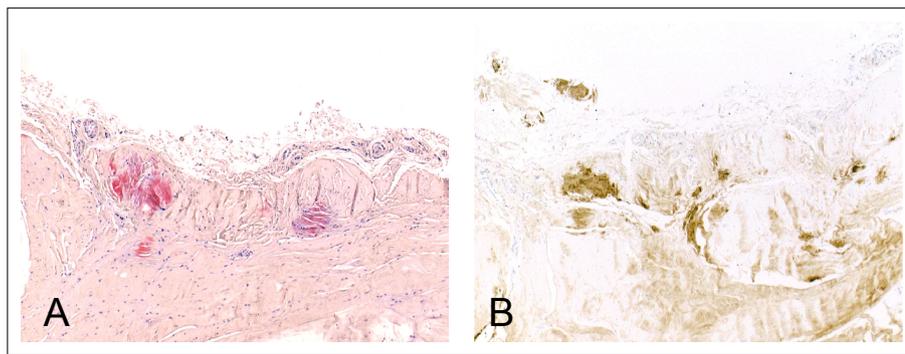


Fig. 3 Fig. 1の患者の手根管開放術の際に得られた靭帯組織へのアミロイド沈着所見
A：Congo red染色では斑状のアミロイド沈着がみられる。B：免疫組織化学的染色では同アミロイドは抗TTR抗体で特異的に染色される。両所見よりATTRアミロイドーシスと診断される。本患者はTTR遺伝子に変異がなく、SSAと診断された。

学的性状を免疫組織化学的に検索する (Fig. 3-B)。最終的にはアミロイド蛋白に基づいた病型診断を下す。CTSを主症状とするATTR型FAPに関しては、その原因となる遺伝子変異が十数種類列挙されている¹³⁾。尚、鑑別としてATTR型FAPでは、上肢から発症する多発神経炎がCTSに類似した症状を呈することがあり^{14, 15)}、注意を要する。

4. 治療

アミロイドーシスが原因のCTSには薬物療法が無効であり、手根管開放術を施行する (A)。またその際に必ず組織を採取する。昨今、CTSの治療として内視鏡下の手根管開放術が主流の術式¹⁶⁾となっているが、それに伴い組織生検が省略される傾向にある。手術と組織生検を一体のものとして取り扱うことが、CTSの基礎疾患を検索する上で重要である。

全身性アミロイドーシスの存在が確認されれば、個々の病型に対応する根治療法を行う。透析関連アミロイドーシスでは、透析液の清浄化、透析膜の改良 (high performance膜の使用) に加えて、血清中の β 2ミクログロブリンを選択的に除去するカラムを透析時に使用することがある。免疫グロブリン関連アミロイドーシス、FAPならびにSSAに対する薬物療法は個々の疾患の項を参照されたい。

おわりに

CTSの原因となりうるアミロイドーシスについて述べた。両手に手根管開放術の痕がある患者を診たら、基礎疾患として第一にアミロイドーシスを念頭において欲しいことを強調して稿を終える。

【COI情報】

池田修一 なし

文 献

- 1) Bickel KD : Carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Am* 35 : 147-152, 2010
- 2) Kyle RA, Gertz MA, Linke RP : Amyloid localized to tenosynovium at carpal tunnel release. Immunohistochemical identification of amyloid type. *Am J Clin Pathol.* 97 : 250-253, 1992
- 3) Stein K, Storkel S, Linke RP et al : Chemical heterogeneity of amyloid in the carpal tunnel syndrome. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 412 : 37-45, 1987
- 4) Gejyo F, Yamada T, Odani S et al : A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as beta 2-microglobulin. *Biochem Biophys Res Commun* 129 : 701-706, 1985
- 5) Sueyoshi T, Ueda M, Jono H et al : Wild-type transthyretin-derived amyloidosis in various ligaments and tendons. *Hum Pathol* 42 : 1259-1264, 2011
- 6) Takanashi T, Matsuda M, Yazaki M et al : Synovial deposition of wild-type transthyretin-derived amyloid in knee joint osteoarthritis patients. *Amyloid* 20 : 151-155, 2013
- 7) Westermark P, Westermark GT, Suhr OB et al : Transthyretin-derived amyloidosis : probably a common cause of lumbar spinal stenosis. *Ups J Med* 119 : 223-228, 2014

- 8) Yamamoto S, Kazawa JJ, Maruyama H et al : Patients undergoing dialysis therapy for 30 years or more survive with serious osteoarticular disorders. *Clin Nephrol* 70 : 496-502, 2008
- 9) Takei Y, Hattori T, Gono T et al : Ikeda S. Senile systemic amyloidosis starting as bilateral carpal tunnel syndrome. *Amyloid* 9 : 252-255, 2002
- 10) Takei Y, Hattori T, Tokuda T et al : Senile systemic amyloidosis starting as bilateral carpal tunnel syndrome and left ulnar tunnel syndrome. *Intern Med* 42 : 1050-1051, 2003
- 11) Nakagawa M, Sekijima Y, Yazaki M et al : Carpal tunnel syndrome : a common initial symptom of systemic wild-type ATTR (ATTRwt) amyloidosis. *Amyloid* 23 : 58-63, 2016
- 12) Koike H, Misu K, Ikeda S et al : Type I (transthyretin Met30) familial amyloid polyneuropathy in Japan. *Arch Neurol* 59 : 1771-1776, 2002
- 13) Connors LH, Richardson AM, Theberge R et al : Tabulation of transthyretin (TTR) variants as of 1/1/2000. *Amyloid* 7 : 54-69, 2000
- 14) Koike H, Morozumi S, Kawagashira Y et al : The significance of carpal tunnel syndrome in transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy. *Amyloid* 16 : 142-148, 2009
- 15) Tojo K, Tsuchiya-Suzuki A, Sekijima Y et al : Upper limb neuropathy such as carpal tunnel syndrome as an initial manifestation of ATTR Val30Met familial amyloid polyneuropathy. *Amyloid* 17 : 32-35, 2010
- 16) Zuo D, Zhou Z, Wang H et al : Endoscopic versus open carpal tunnel release for idiopathic carpal tunnel syndrome : a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Sug Res* 28 : 10-12, 2015