

アミロイドーシスへの認識

患者の皆様と、医師、看護師、医学生を含む支援ネットワークのために



2013年10月出版

本冊子はAmyloidosis Support Groupsの指針に基づき作成された。
Morie Gertz、Angela Dispenzieri、Martha Grogan、Shaji Kumar、
Nelson Leung、Mathew Maurer、Maria Picken、Janice Wiesman、
Vaishali Sanchorawalaに深謝申し上げます。

本冊子に記載された情報は正確であるが、医学とは常に進化を続けるものである。そのため、本冊子の内容は教育目的としてのみ示されるものであり、医学的な助言を呈することを意図しない。医療に関するすべての判断は、適任な現役の医師への相談のうえ行われるべきである。

イラスト・挿絵© Fairman Studios, LLC.

表紙イラストについて：アミロイドーシスはしばしば中高年者に発症するが、30～40歳代、時にはさらに若い世代の患者にもみられることがある。

目次

1	1分間で学ぶ概要	1
2	アミロイドーシスとは？	2
3	アミロイドーシスの種類	7
4	診断	17
5	治療	26
6	主要アミロイドーシスセンター	37
7	オンライン・リソース	39

1. 1分間で学ぶ概要

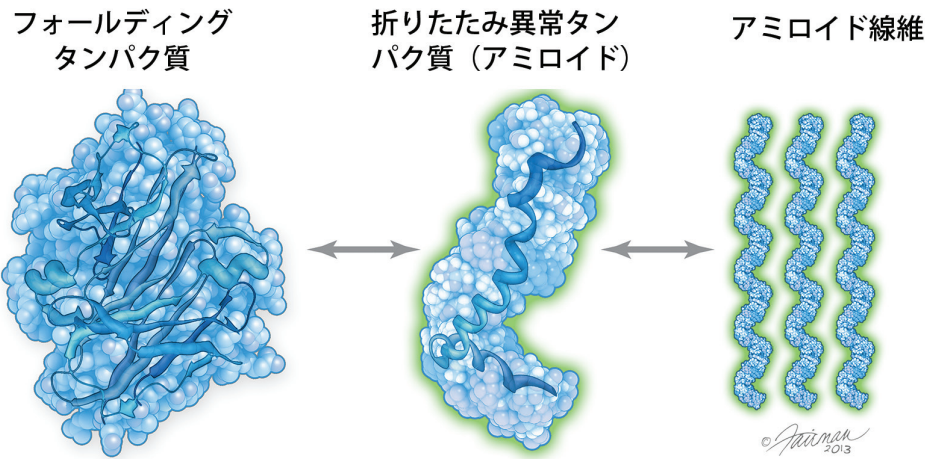
体内に存在するタンパク質はすべて生分解性で、再利用されます。アミロイドーシスとは、異常タンパク質（アミロイド）が分解抵抗性を示す疾患です。結果として、アミロイドタンパク質が体内の組織に沈着、蓄積されます。腎臓、心臓、肝臓、消化管あるいは神経にアミロイドが沈着すると、これら臓器の機能が低下します。そのため、アミロイドーシスの症状とは、アミロイドが沈着した臓器の機能障害に関連したものです。通常、患者は以下の症状の一部を呈します：原因不明の体重減少、疲労、息切れ、泡状の尿、足首・脚の腫脹ならびに手足のしびれおよび刺痛。これらの症状は不溶性タンパク質による深部臓器への損傷の臨床症候です。治療はアミロイドの沈着を分解あるいはアミロイドの産生を阻害することを目的として行われます。未治療のまま放置すると、生命が脅かされる可能性があります。そのため、確実な早期診断が、転帰を改善するための鍵となるのです。

2. アミロイドーシスとは？

生涯を通じて、DNAはタンパク質と呼ばれる低分子を産生するためのコーディングを行います。これらのタンパク質によって、ほぼ一生の生物学的過程に関する構造と機能が供給されます。細胞の化学反応を促進する酵素、身体の成長や調節に作用するホルモン、免疫反応を形成する抗体、これらすべてがタンパク質の作用の例です。人体のほぼすべて、例えば目の色から血液中への酸素運搬、そして牛乳を消化できるかどうかといったことは、体内で産生されるタンパク質によって決定されます。

体内でタンパク質が産生されると、特定の形状に折りたたまれます。タンパク分子のこの自然の形状によって、特定の機能を行うことを可能にします。つまり、タンパク質が適切に折りたたまれることで正常に機能し、私たちは相対的に良好な健康を享受することができます。タンパク質の折りたたみが適切でなければ、人体の機能の能力に影響し、やがて問題が生じます。

遺伝的理由、あるいは慢性的な炎症や加齢など、その他の要因からタンパク質の折りたたみが異常になる場合もあります。とは言え、人体には通常これらの異常なタンパク質を特定し、除去する能力が備わっています。しかしながら、処理できる容量を超えた異常なタンパク質が産生されたり、すべてのタンパク質の分解や除去ができなかったりする場合があります。タンパク質の産生や処理におけるこのような欠陥は多くの疾患に関連するものです。



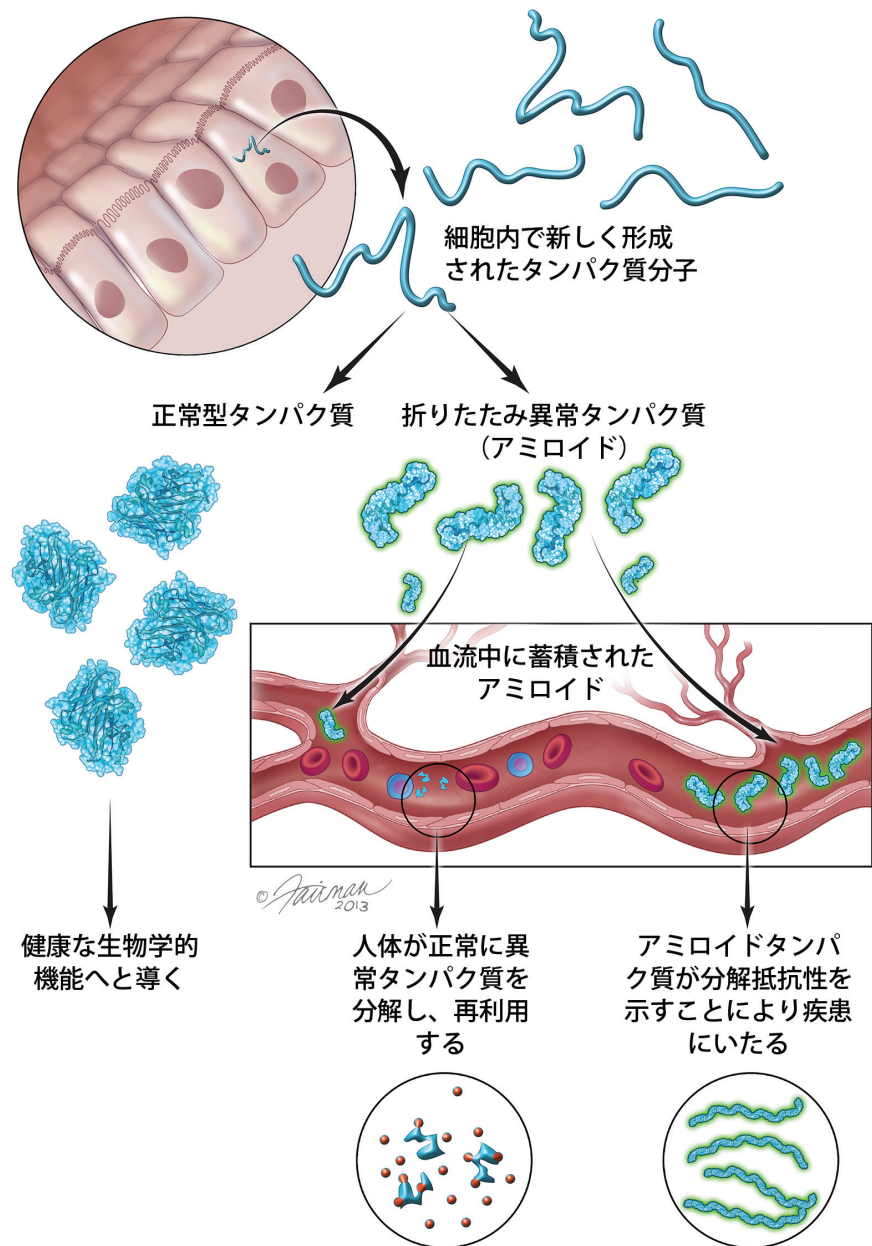
アミロイド線維の
走査電子顕微鏡
画像

アミロイドは、タンパク質の折りたたみ異常によってできるでんぷん様の物質です。結合して固くて直線的な線維となり、組織や臓器に沈着します。

広義には、アミロイドーシスは、タンパク質の折りたたみ異常からなる疾患群の総称であり、このクラスに分類される疾患は増加し続けています。アミロイドーシスには多くの異なった種類がありますが、折りたたみに異常のあるタンパク質はすべて、アミロイド（でんぷん様という意味）と呼ばれる、人体が分解しにくい特定の形状をしています。この異常な折りたたみにより、アミロイドタンパク質が結合して、体の臓器や組織に蓄積する固くて直線的な線維を形成するようになります。腎臓、心臓、神経など、アミロイドが沈着する場所によって、異なった症状や生命を脅かす病状が臨床症候として現れます。

アミロイドーシスは19世紀より知られていますが、これに対する理解が深まったのはこの数十年のことです。現在アミロイドーシスへの寄与が確認されているタンパク質は25種類を超えます（主なものを次項に述べる）。その他にも、アミロイドの形成を引き起こす可能性のある前駆体タンパク質の種類が、現在進行中の研究により発見されています。

確かにアミロイドーシスは稀な疾患であり、よく見逃されます。毎年、世界中で推定50,000人がアミロイドーシスに罹患し、その診断を受ける患者数は北米だけで3,000人を超えています。これは多発性骨髄腫の発症率の約5分の1にあたり、ホジキン病あるいは慢性骨髄性白血病発症率に近似しています。その希少性から、医学生や医師は医療現場でアミロイドーシスを診察することを予期していません。さらには、非特異的で悪化の一途をたどる症状（疲労や息切れなど）が、肺や心血管疾患のより一般的な疾患と間違えられている



遺伝的理由または慢性的な炎症や加齢などのその他の要因によって、折りたたみに異常のあるタンパク質が産生されます。

可能性があり、アミロイドーシスの実際の罹患率は認識されているよりも高いとみられます。

鑑別診断（4章に述べる）の一部としてアミロイドーシスを検討することは、臨床医や病理学者にとって不可欠です。アミロイドタンパク質の独特な染色性や分光学的特性を考えると、アミロイドーシスの検査は簡単です。確実な早期診断が、寿命の改善と延長のために実施可能な新しい治療（5項に述べる）からの恩恵を患者が受けるために不可欠です。

3. アミロイドーシスの種類

体内には多くの異なったタンパク質が存在しますが、それらは折りたたみ異常となってアミロイドーシスを産生する可能性があります。異常タンパク質を形成する素因は、両親から遺伝する可能性があるほか、生涯の間に起こるDNAの後天的な突然変異によっても生じます。慢性の炎症性疾患や感染性疾患、あるいは長期間の腎臓透析からアミロイドーシスが引き起こされることもあります。しかしながら、診断例のほとんどは骨髄疾患によるもので、多発性骨髄腫との類似性がみられます。

アミロイドタンパク質は血流に蓄積するため、最終的に臓器や組織に沈着することになります。その結果として生まれるアミロイド線維が、多臓器の障害を引き起こしたり、体内の一部に局在したりする可能性があります。アミロイドは通常、腎臓や心臓、神経に沈着し、時には肝臓、脾臓、消化管や気道に影響を及ぼすこともあります。アミロイドは、糖尿病を発症する成人患者の膵臓にしばしば認められます。

アミロイドーシスを引き起こす前駆体タンパク質の形状や大きさは様々ですが、そのどれもがアミロイドの沈着と同じ折りたたみ異常の構造を有します。タンパク質の正常な形状の α ヘリックスが異常に折りたたまれてひだ状の β シートになるという、アミロイドのこの統一した特徴によって、正確で時機を得た疾患の診断を可能としています（次項に述べる）。

疾患の症状や治療法は罹患臓器によって異なるものの、数種類のアミロイドーシスは、関与する前駆体タンパク質に応じて分類されます。表1（次頁）に示す通り、便利な命名制度が用いられており、頭の“A”はアミロイドを意味し、そのあとに関連するタンパク質の略号が続きます。例えば、ALはL鎖抗体由来のアミロイドを、AAは血清アミロイドAタンパク質を、ATTRはトランスサイレチン由来のアミロイドを指します。

新型のアミロイドタンパク質を特徴づけ、医学的理解が深まるにつれ、異なった種類のアミロイドについてより幅広い見地から検討できるようになります。以下にALアミロイドーシス、AAアミロイドーシス、家族性アミロイドーシス、老人性全身性アミロイドーシス、さらにALECT2、透析性、限局性アミロイドーシスの簡単な説明を述べます。

ALアミロイドーシス

AL（原発性）アミロイドーシスは最も診断率の高いアミロイドーシスで、先進国では全症例の85%を占めます。骨髄を出発点とする疾患です。骨髄とは骨の空洞を埋める軟組織であり、ここで、赤血球や白血球が形成されます。形質細胞と呼ばれる白血球の一種は、感染から人体を防護する抗体を産生します。これらの抗体タンパク質（免疫グロブリン）は、L鎖およびH鎖分子から構成されます。通常、形質細胞が全抗体を産生して、人体がこれらのタンパク質を分解し、続いてすぐに再利用します。しかしALでは、組み立て不全

種類	アミロイドの原因物質 (前駆体タンパク質)	症候群
AL, AH, ALH	骨髄内形質細胞 (免疫グロブリンL鎖またはH鎖、あるいは両方)	アミロイドーシスの基本形態。多発性骨髄腫に類似し、腎臓、心臓、肝臓、消化管、神経に作用する。
AA	循環血中の炎症性タンパク質 (血清アミロイドA)	慢性炎症性・感染性疾患に続発し、腎臓と肝臓に作用する。
ALECT2	白血球 (白血球走化性因子2)	臨床的にALに類似し、腎臓と肝臓に作用する。
Aβ ₂ M	循環血中の血清タンパク質 (β ₂ -ミクログロブリン)	透析に関連し、関節と腱に作用する。
ATTR	肝臓で産生される変異・野生型タンパク質 (トランスサイレチン)	100種類を超える遺伝性変異。神経系、心臓、肝臓に作用する。アフリカ系アメリカ人によく見られるVal122Ile変異。心疾患を引き起こす。非遺伝性、野生型、老人性。高齢者に心疾患を引き起こす。
AFib	肝臓で産生される変異タンパク質 (フィブリノーゲンAα鎖)	遺伝性。腎臓に作用する。
AApoAI	循環血中の血清タンパク質 (アポリポタンパク質AI)	遺伝性。肝臓、心臓、腎臓、神経に作用する。
ALys	循環血中の血清タンパク質 (リゾチーム)	遺伝性。消化管、腎臓に作用する。
AGel	循環血中の血清タンパク質 (ゲルゾリン)	遺伝性。皮膚、神経、腎臓に作用する。
ローカライズ	局部組織内の形質細胞 (免疫グロブリンL鎖)	主に膀胱、皮膚、気道に生ずる。

表1：アミロイドーシスの例 アミロイドを表す“A”に、疾患の原因となるタンパク質の略号を組み合わせて命名されます。

で折りたたみ異常のL鎖が過剰に産生されます。これらの「遊離L鎖」（稀には遊離H鎖も）は、効率よく分解されずに結合して、臓器や組織の細胞外空間に蓄積されるアミロイド線維を形成します。こうして、人体の正常な機能を低下させるのです。通常、腎臓、心臓、肝臓、脾臓、神経、腸、皮膚、舌、血管に問題が起こります。

AAアミロイドーシス

AA（続発性）アミロイドーシスは、循環血中の血清アミロイドA タンパク質が増加することに起因します。血液中の血清アミロイドAは、感染症や炎症に対する自然な反応として増加します。一般的に、6ヵ月以上にわたって感染性あるいは炎症性の疾患を有する患者にAA発症のリスクがみられます。アミロイドーシスは、以下のような慢性の炎症性・感染性疾患に続発します：リウマチ疾患、炎症性腸疾患、結核、骨髄炎、狼瘡、また家族性地中海熱のような遺伝性発熱症候群。アミロイドの沈着は、通常、腎臓から始まりますが、肝臓、脾臓、リンパ節、腸にもよくみられます。

家族性アミロイドーシス

家族性（遺伝性）アミロイドーシスはその名が示す通り、遺伝性の疾患です。自身のDNAに変異が起こった場合、あるいは、両親から変異を受け継いだ場合のいずれにおいても、家族性アミロイドーシスの最も多い形態は肝臓で産生される変異型トランスサイレチン（TTR）タンパク質に関連するものです。TTRは、体内でチロキシン（甲状腺ホルモンの一種）およびレチノール（ビタミンA）の運搬を手助けするタンパク質です。タンパク質を不安定にして、折りたたみを異常にし、アミロイドを形成させるTTRの変異体は、100種類を超えることが知られています。様々な臓器に作用し、特に神経系や心臓では中高年者に症状が現れます。主に神経に作用が及んだ場合には、家族性アミロイドポリニューロパチーとして、心臓の場合には家族性アミロイド心筋症として知られます。

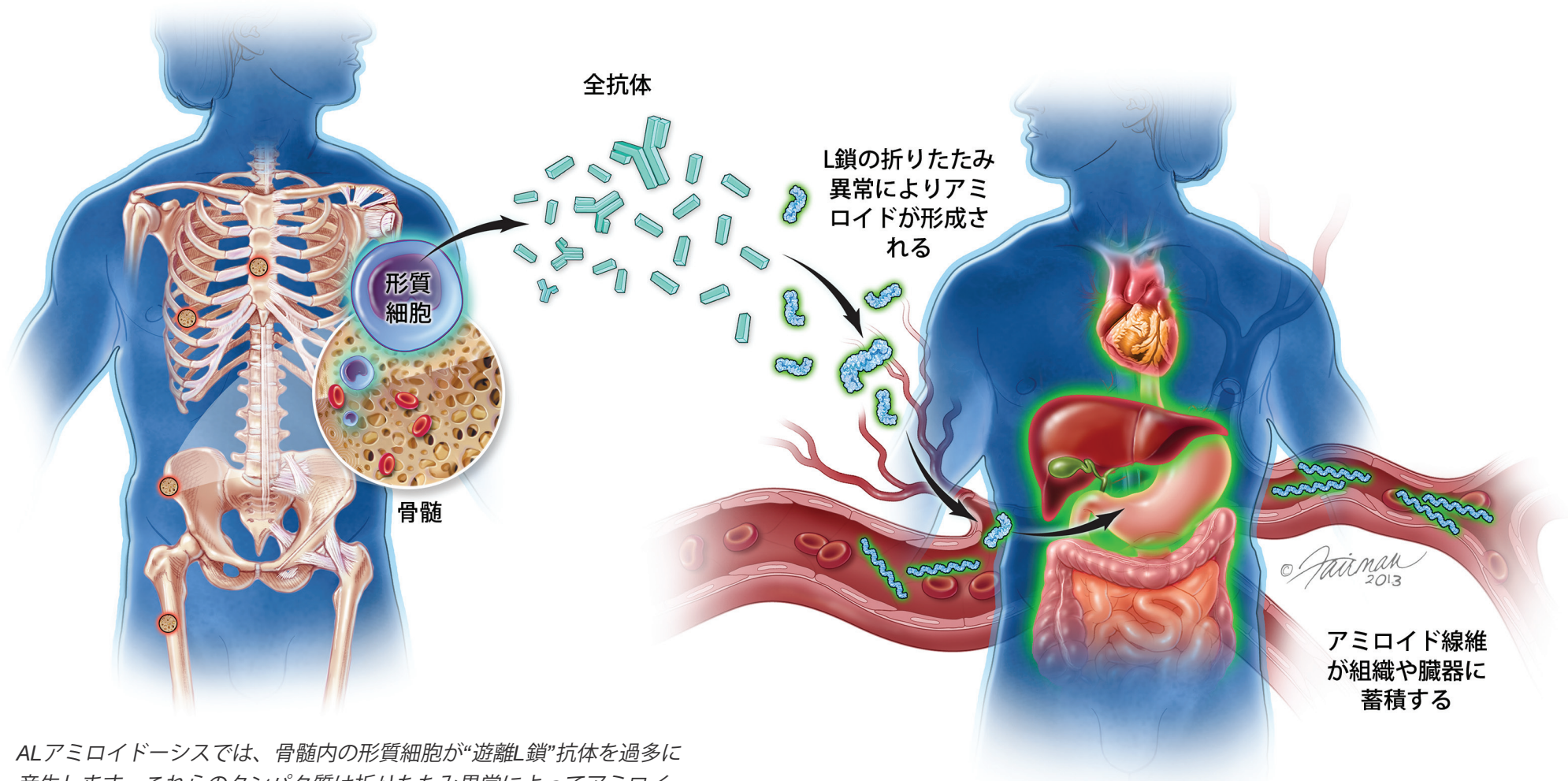
TTRの変異で最も一般的に知られるものはVal30Metと呼ばれ、神経を傷害し、心臓の電氣的活動に異常を引き起こします。そのほか、米国ではThr60Alaと呼ばれる変異もよくみられ、これは心筋の肥厚をもたらします。トランスサイレチン媒介性アミロイドーシス（ATTR）は、ほぼ全ての民族の家族内で起こる一方、TTR変異の一種であるVal122Ileはアフリカ系アメリカ人によく見られるようです。アフリカ系アメリカ人の4%がこの変異遺伝子を保有すると推定され、これはアフリカ系アメリカ人のアミロイドーシス患者の25%を占めるものです。アフリカ系アメリカ人では未確認の原因による心疾患がしばしばみられますが、この変異が、その未確認の原因である可能性があります。

ATTRのほかにも、アミロイドーシスをもたらす様々なタンパク質の遺伝子変異があります。非常に稀ですが、これらには以下が含まれます：AFib（フィブリノーゲンA α 鎖由来）、AApoAI（アポリポタンパク質AI由来）、ALys（リゾチーム由来）、AGel（ゲルゾリン由来）。

老人性全身性アミロイドーシス

老人性（加齢性）全身性アミロイドーシスは、遺伝性ではなく後天性の晩期発症型疾患です。正常型（野生型）タンパク質由来のアミロイドの沈着が体内に蓄積します。老人性全身性アミロイドーシスのうち最もよく知られているものは、高齢者の心臓に野生型トランスサイレチン（TTR）が蓄積することによって起こるものです。家族性アミロイドーシスと異なって、TTR遺伝子の変異はみられませんが、やはり、緩徐進行性の心疾患が、同様の症状を引き起こします。しばしば未診断のままにされていますが、変異体か野生型かを問わず、TTR媒介性アミロイドーシスはALアミロイドーシスよりも一般的であると考えられています。例えば、野生型のTTRは臨床的に“駆出率が保持された心不全”

そのほか、老人性アミロイドーシスには以下が含まれます：APro（プロクラチン由来）、ACal（カルシトニン由来）、AIAPP（アミリン由来）、AANF（心房性ナトリウム利尿因子由来）。すべて野生型タンパク質の折りたたみ異常から生じます。その名称にかかわらず、老人性アミロイドーシスには老衰もしくは認知症との関連がありません。



ALアミロイドーシスでは、骨髓内の形質細胞が“遊離L鎖”抗体を過剰に産生します。これらのタンパク質は折りたたみ異常によってアミロイドとなり、血液に蓄積されて、複数の臓器系に沈着します。

ALECT2アミロイドーシス

最も新しくアミロイドタンパク質の分類に加ったもののひとつであるALECT2は、白血球から作られたタンパク質に由来します。現在進行中の研究の一環として、ALECT2が遺伝子

の突然変異の結果であるのかについては未解明ですが、しかしALECT2アミロイドーシスによる作用はALアミロイドーシスのものと非常に類似しており、腎臓への影響が多くみられ

ます。アミロイドの沈着が正常型（野生型）タンパク質による可能性があるため、老人性全身性アミロイドーシスと同様に、ALECT2アミロイドーシスも、誤診されたり、十分に診断されなかったりしている可能性があります。実際に、1試験では、特にメキシコ系の患者ではALECT2がアミロイドとして最も一般的で未診断の型であることが指摘されています。過去8年間にわたって行われた、アミロイドを含む腎臓のサンプルを用いた分析では、AL（86%）、AA（7%）、ATTR（1.4%）との比較において、ALECT2は三番目（2.5%）に多く見られました。

A β_2 Mアミロイドーシス

A β_2 M（透析性）アミロイドーシスは、何年間にもわたって透析を受けている腎不全患者に多くみられます。循環血中の血清タンパク質である β_2 -ミクログロブリン（ β_2 M）が、透析フィルターを通過できないため、血液中に蓄積します。 β_2 Mを体外へ排泄できないために生じるアミロイドが、組織内、特に関節や腱に蓄積します。これにより関節の痛みや硬直、関節液、また手根管症候群が生じます。

限局性アミロイドーシス

アミロイドーシスの主要な形態を以上に述べましたが、全身性疾患の所見を呈することなく、アミロイドの沈着が限局的な部位にみられる場合があることも認識しておくことが重要です。こうした限局性の腫瘍様の沈着は、膀胱や気道（気管、肺など）に最も多く起こります。さらに目や消化管、皮膚、胸部に沈着があると診断されることもあります。ALア

ミロイドーシスと同様、限局性アミロイドの沈着はL鎖タンパク質から形成されます。しかし、限局性アミロイドーシスでは、アミロイドL鎖を産生する異常な形質細胞が骨髄ではなく、患部組織にみられます。

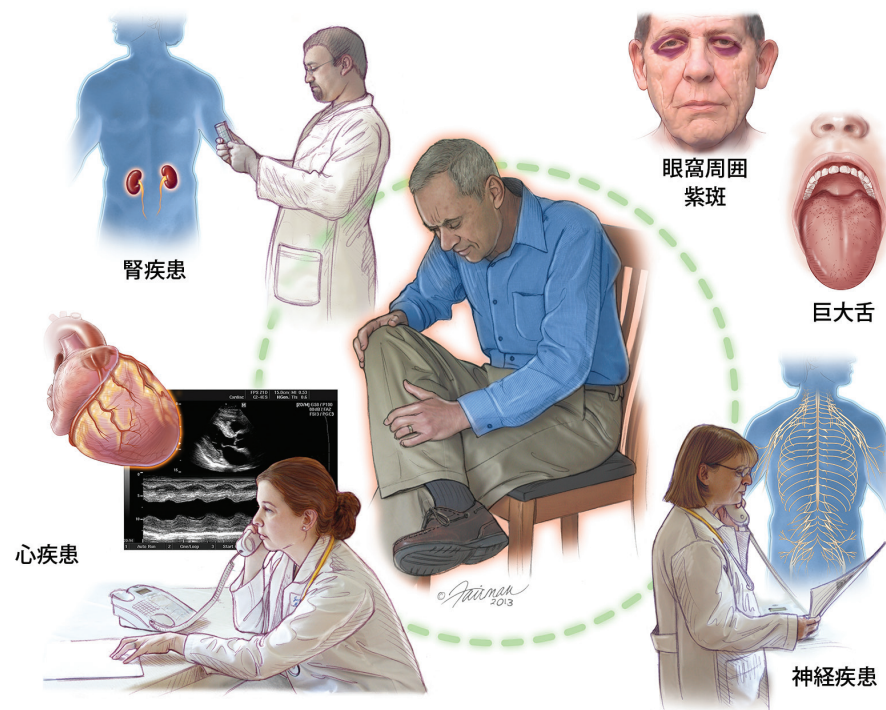
そのほかの非全身性アミロイドーシスは、ホルモンタンパク質や加齢、あるいは人体の特定の部位に関連しています。限局性アミロイドーシスの一種で特殊なものとして、脳アミロイド血管症（CAA）があります。原因はいまだ不明ですが、いくつかのCAAは遺伝性であるとみられています。脳内の動脈壁にアミロイドタンパク質が沈着し、脳卒中や認知症のリスクを上昇させます。この神経性疾患は主に高齢患者にみられ、アルツハイマー病との関連はありません。

4. 診断

ある意味では、アミロイドーシスの認識は簡単ではありません。症状は漠然としていて非特異的であり、他の一般的な疾患と類似した症状をしばしば呈します。例えば、息切れは、アテローム性動脈硬化症や冠動脈疾患から通常生じる心疾患の症候である可能性があります。最初はアミロイドーシスだと思えないものと思われます。さらに、糖尿病患者にみられるように尿中のタンパク質は腎臓疾患の初期徴候ですが、しかしこれもまた、通常はアミロイドーシスだとは思えないものです。

アミロイドーシスは通常中高年に発症しますが、30～40代、時にはさらに若い世代にも起こり得ます。アミロイドの沈着により、体重減少、疲労、息切れ、起立時のめまい、足首・脚の腫脹、手足のしびれや刺痛、泡状の尿、交互に起きる便秘と下痢、食後すぐの満腹感を生じることがあります。また、特に目の周囲にあざ（眼窩周囲紫斑）ができやすい場合、あるいは舌肥大（巨大舌）がみられる場合には、アミロイドーシスが基礎疾患である確率が非常に高くなります。

一連の症状が長引いたり悪化したりするため、医師の多くはこのような潜行性の稀な疾患を検索することを検討（あるいは記憶）していません。生検（組織標本の採取）を受ける前に複数の医師の診察を受けたり、適切な診断が下されるまでに臓器不全を発症したりすることは患者にとって珍しくないことです。実際に、病理学者がアミロイドーシスを検索する



症状は多くが漠然としていて、その他の一般的な疾患の症状に類似しています。そのため、診断には専門医間での集学的治療が不可欠です。アミロイドーシスの明確な徴候が、舌肥大（巨大舌）や目の周囲のあざ（眼窩周囲紫斑）となって現れることもあります。

ための臨床情報を待っている場合には、症例の大多数が見逃されることになります。

アミロイドーシスは単一の臓器だけに影響を与えるものの、全身性の問題を引き起こすことが多くあります（すなわち、二つ以上の臓器系への影響など）。臓器のうち最もよく罹患がみられるのは腎臓（患者のうち約70%）、心臓（50%）、神経系（30%）、消化管です。そのため、原因

が明らかでない腎臓、心臓、胃腸または肝臓の疾患を併せ持つ患者では、医師がアミロイドーシスの検査を実施すべきです。

鑑別診断（ひとつの疾患を他の疾患から区別する手順）の際に、アミロイドーシスを検討すべき臨床的状況のうち、最もよくみられるもの4点を以下に挙げます：

1. 尿中へのタンパク質の多量流出（タンパク尿）
2. 心エコー図上の心臓の硬化あるいは肥厚（拘束型心筋症）、心電図上の低電位差、従来の治療に抵抗性を示す不規則な心拍（不整脈）で多くは正常または低血圧を伴う、原因不明の心不全
3. 飲酒やその他の原因のない肝臓の肥大（肝腫大）、多くは肝臓の異常な血液検査値を伴う
4. 手根管症候群のような手足の指のしびれまたは疼痛（末梢神経障害）、交互に起きる便秘と下痢（自律神経障害）、起立時の目まい（低血圧）。

アミロイドーシスの検査

アミロイドーシスが疑われる場合には、通常その存在を診療所内で非常に簡単に確認することができます。現在利用可能な多くの治療の恩恵を患者が受けるためには、早期発見と正確な評価が不可欠です（次項に述べる）。

血液や尿の検査によって体内の異常タンパク質が示されますが、アミロイド沈着を確認するための代表的な手法は組織標本を用いたコンゴーレッド染色です。歯肉、神経、腎臓、肝臓あるいは直腸からの生検を行うことができます。しかしながら、組織標本を得るための最も簡単な方法は腹部からの脂肪吸引です。この非侵襲的な処置では、腹部の皮膚を麻酔で麻痺させ、針を用いて皮下から脂肪細胞の小規模な吸引を行います。すべてのアミロイドが折りたたみ異常の構造を有するため、研究室でのコンゴーレッド染色によりピンク色を、偏光顕微鏡検査により特徴的な青リンゴ色の複屈折性を示します。この特別な技法により、70～80%の患者におけるアミロイドーシスの診断が可能になります。

脂肪体の吸引によってアミロイドーシスが否定されてもアミロイドーシスの疑いが強い場合には、患部臓器（心臓、腎臓、肝臓など）の直接生検が行われることとなります。アミロイドが存在する場合には、コンゴーレッド染色を実施することで症例のほぼ100%が確定診断されます。

免疫組織化学検査を実施し、慎重に解釈しなければなりません。結果に誤りが出るおそれがあるため、コンゴーレッド染色では組織標本への過度の染色を避けることが重要です。電子顕微鏡を用いて組織を可視化することにより、アミロイド線維の古典的構造が示され、その存在が確認されます。

アミロイドーシスの特定

アミロイドが組織生検で発見された場合、あるいは、決定的な結果が得られなかった場合のいずれにおいても、より高度な手法を実施するアミロイドーシスの専門施設（6項参照）



アミロイドーシスを発見するための代表的な手法として組織標本によるコンゴレッド染色が用いられ、アミロイドーシスは偏光顕微鏡を通して青リンゴ色で示されます。レーザー顕微解剖・質量分析によって、事実上100%の確率でアミロイドの種類を特定することができます。

に連絡することが推奨されます。アミロイドが臓器に存在することを証明することは、行程の始まりにすぎません。次は、個別の適切な治療を計画するために、どの種類のアミロイドが疾患の原因であるのかを判断する必要があります。

すべての症例において、アミロイドの種類は患部組織に沈着する異常タンパク質の評価に基づいて特定されるものでなければなりません。血清中の遊離L鎖を測定するための簡単な血液検査は、AL（原発性）アミロイドーシス患者の約98%において不均衡な上昇を示します。続いて、適切な免疫組織化学的染色あるいはフローサイトメトリー分析を用いた骨髄生検により、ほとんどの患者において、抗体L鎖の欠陥を産生する形質細胞のクローン集団が示されます。これらの検査が陰性であった場合には、疾患の遺伝型の調査が必要となります。患者が家族性のアミロイド（TTR、フィブリノーゲン、リゾチーム、アポリポタンパク質AIおよびAII、ゲルゾリンなど）を有していないかどうかを調べるために、分子および遺伝子検査を実施することができます。このような変異体が見られる場合には、その子供に50%の確率で変異体が遺伝されます。

遺伝子変異の存在が常にアミロイドの種類と関連することは重要視されるべきです。例えば、ALアミロイドーシスを有する患者は、さらに疾患の原因とはならない遺伝子変異を有することもあります。そのため、アミロイドタンパク質の明確な特定は他の診断技術に呼応したものでなければなりません。（注：米国では遺伝情報差別禁止法（Genetic Information Nondiscrimination Act）によって、アミロイドーシスの

ような疾患に関する遺伝的素因を有する患者が雇用や健康保険での差別を受けないことが制定されています。)

慢性の炎症性疾患または感染性疾患を有する患者、あるいは長期間の腎臓透析を受けている患者については、血液検査によってAAまたは $A\beta_2M$ アミロイドーシスの存在が示されます。年齢が50歳以上の患者で、鬱血性心不全を呈する、あるいは認知症や脳梗塞の徴候を呈する場合には、心エコー図およびMRIで示されるように、老人性全身性アミロイドーシス(SSA)や脳アミロイド血管症(CAA)のような臨床的に孤立した型の疾患が、医師によって検討されるべきです。

一方で、最近のプロテオミクス分野の発展により、アミロイドーシスの正確な診断に革命がもたらされています。プロテオミクスでは、生物や環境中の全タンパクの研究が行われます。利用や選択性、感受性に限界のある標準的な免疫化学法と異なり、プロテオミクスは遺伝子変異の有無にかかわらず、一回の検査でいかなるタンパク質をも特定できます。プロテオミクスを用いることで、入手できる組織標本からアミロイドタンパク質を正確に特定するための費用や時間が大きく節約されます。

このようにレーザー顕微解剖・質量分析(LMD-MS)とは、アミロイドーシスの型を特定するための主要な手法です。検査を実施するためには、コンゴレッド染色法で陽性結果が得られた標本を解体し、より小さなタンパク分子の構造(ペプチド)に分解します。それから、「液体クロマトグラフィー・エレクトロスプレー・タンデム質量分析」と呼ば

診断

種類特定

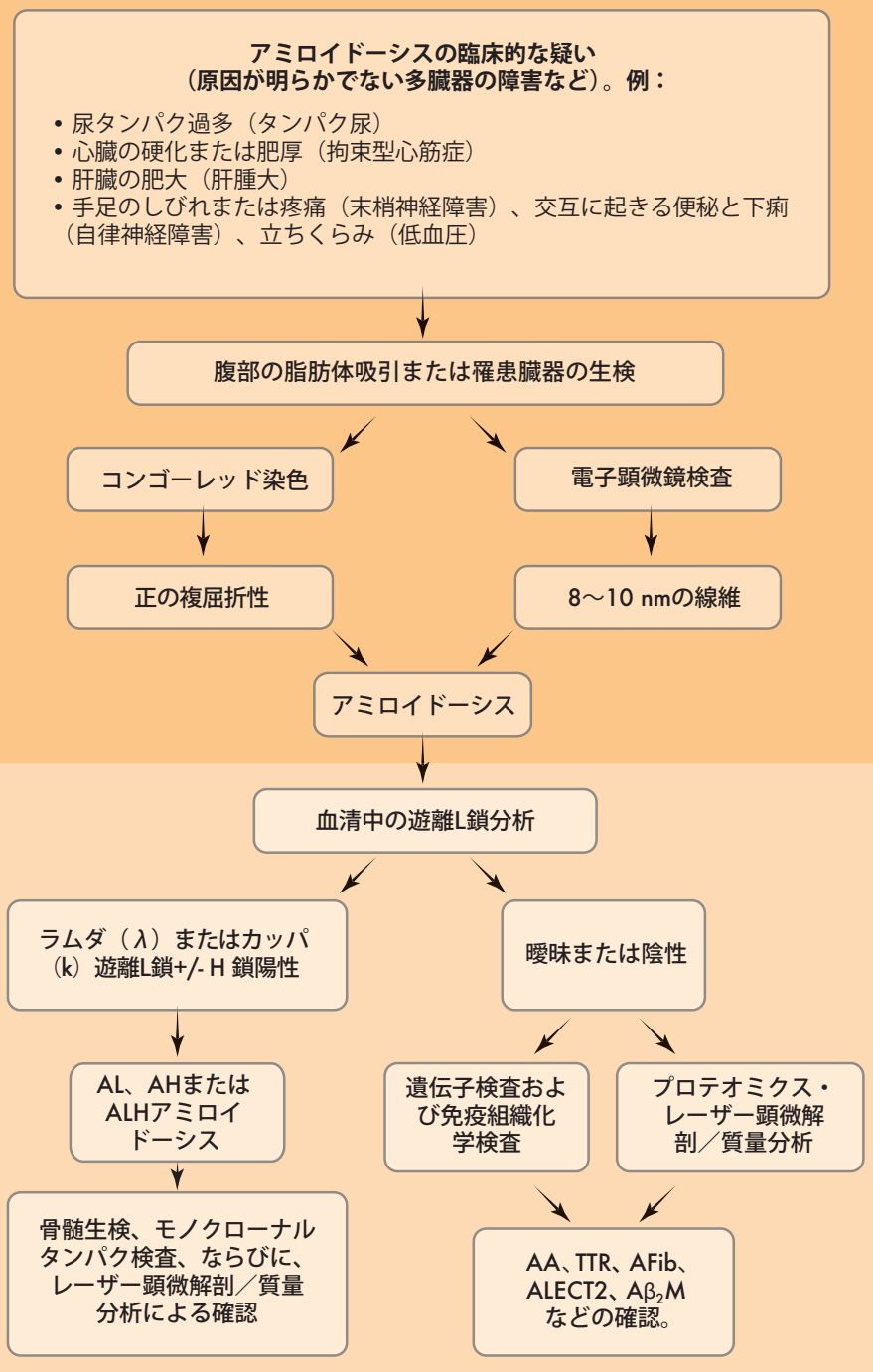


表2：診断フローチャート。アミロイドーシスを発見し、疾患の基礎をなすアミロイドの種類を特定するための全般的な作業の流れ。

れる手順によってペプチドを分析します。アミロイドが存在する場合には、脂肪の吸引体を含め、いかなる組織標本にもLMD-MSを実施することができます。LMD-MSは新規のものを明らかにするだけでなく、事実上100%の正確性で既知の全アミロイドタンパク質を特定する能力を有することが研究によって示されています。患者の症状にかかわらず、LMD-MSによるアミロイドーシスの種類の特定にはそれまでの臨床的な知識を必要としません。

LMD-MSにより、TTR変異型、アフリカ系アメリカ人に心疾患を引き起こすVal122Ile、またメキシコ系の血を引く患者に腎疾患を引き起こす野生型ALECT2タンパク質のようなある種のアミロイドーシスがしばしば過小診断されますが、もはやこれは問題ではありません。

つまり、アミロイドーシスは様々な年齢や民族に影響を及ぼすものであり、疾患発症のリスクは以下に当てはまる場合に高くなります：

- ・ 年齢50歳以上
- ・ 慢性の感染性疾患あるいは炎症性疾患
- ・ アミロイドーシスの家族歴
- ・ 多発性骨髄腫（多発性骨髄腫を有する患者の約10%がアミロイドーシスも発症）
- ・ 数年にわたって透析を要する腎疾患

5. 治療

以前には、アミロイドーシス患者に対してはなすすべがないと考える医師もみられました。これは絶対的な誤りで、特に治療の有効性は高まりつつあります。治療が継続的に発展し、高度なものになるにつれ、いずれアミロイドーシスは治療可能な厄介者といった程度のものにすぎなくなります。

特に血液専門医、心臓専門医、腎臓専門医、神経内科医といった医師からなるチームの連携により、確実かつ正確でできる限り早期の診断を得ることが重要です。アミロイドーシスの種類や罹患臓器、さらに患者の病状、年齢、希望によって実施できる治療は異なります。適時の治療が行われなければ、アミロイドの沈着が持続して、組織が障害され、いずれは臓器不全に陥ったり、場合によっては死に至る可能性もあります。

アミロイドーシスの治療は以下の2つの過程を含みます：(1) 患者の福利、生活の質、生存期間を促進するための症状の管理、(2)アミロイドタンパク質供給の除去による臓器機能の改善。

アミロイドタンパク質の形成や沈着を阻害するための一般的な方法は3つあり、アミロイドーシスの種類によって異なります。最も一般的な治療では疾患を引き起こす前駆体タンパク質の産生を阻害します。二番目の方法は、前駆体タンパク質の正常な構造を安定化する薬物治療を用いるものであり、

これによりアミロイドの折りたたみ異常を妨ぎます。三番目の方法は、アミロイド沈着を直接的に標的とするものです。この方法では、アミロイド線維を不安定化することで、折りたたみ異常が残らないようにします。

すべての治療法には副作用があり、担当医師は確実に最適な選択を推奨する必要があります。多くの場合、異常タンパク質の原因となるものを除去すれば、既存のアミロイド沈着が経時的に再吸収され、臓器機能が回復されます。

ALアミロイドーシス

AL（原発性）アミロイドーシスについて、最も一般的な診断の型には、通常広域な臓器病変を伴います。未治療での平均生存期間は約12～18カ月であり、心機能が著しく低下した患者ではわずかに約6カ月です。

経口あるいは静脈内投与による化学療法はALアミロイドーシスに対する治療の基礎を成します。化学療法の目的は、L鎖抗体タンパク質を産生する形質細胞の増殖を阻害することです。長年にわたり、メルファラン（アルケランとしても知られる）またはシクロホスファミド（シトキサン）を用いた治療が第一選択として実施されてきました。ボルテゾミブ（ベルケード）、レナリドマイド（レブリミド）、カーフィルゾミブ（カイプロリス）のような、多発性骨髄腫の治療に用いる最新の治療薬も有効性が示されています。これらの治療はしばしば、免疫反応を手助けするステロイド剤であるデキサメタゾンと併用されます。化学療法を受けることにより、嘔気、嘔吐、脱毛、感染症、極度の疲労といった副作用がみられることがあります。副作用によって患者の生活の質に支

障を来たす場合には、別の治療計画を実施することが可能な場合もあります。

慎重に選択した患者には、幹細胞移植との併用で化学療法が行われます。幹細胞は骨髄に見られ、形質細胞をはじめとする数種類の血液細胞を形成します。高用量化学療法によって形質細胞が破壊されると、骨髄細胞は患者自身の体内から得られた新鮮な幹細胞で満たされます（自家移植）。欠陥のある形質細胞の根絶により、アミロイド産生は減速または停止され、骨髄は再び健康な状態になります。

化学療法ののちに幹細胞移植を行う治療では多くの場合に良好な反応が得られ、臓器機能が顕著に改善または安定化します。しかしながら、この積極的な治療に対してすべての患者が、特に心臓に高度な問題を抱える場合には、忍容性を持ち得るわけではありません。疾患の複雑さを考慮すると、アミロイドーシスの経験を有する医療機関での治療が推奨されます（次章参照）。あるいは、患者は、このような機関で初期評価を受け、治療中には患者が住む地域社会で継続的に連絡を取ることができます。

体内に蓄積されるL鎖アミロイド沈着を直接標的とすることを目的として、また別の治療薬が開発されています。現在進行中の臨床試験では、タンパク質が異常に折りたたまれたアミロイド線維を特異的に発見して結合するために、モノクローナル抗体と呼ばれる低分子を用いた治療を実施しています。モノクローナル抗体は、疾患から人体を保護するために免疫系が自然に産生する抗体に類似します。この方法ではアミロイド沈着を標的として不安定化させることにより、人体

はより効率的に沈着を特定して除去することができるようになります。今後数年のうちに、この将来有望な薬剤が、臓器の機能や全身の健康回復を手助けする治療のパズルの最後のピースを埋めるかもしれません。

AAアミロイドーシス

AA（続発性）アミロイドーシスは、世界中で二番目に多いアミロイドーシスの形態です。慢性炎症性疾患（関節リウマチ炎、クローン病、家族性地中海熱など）との関連により、アミロイドは非常に緩やかに沈着します。特に、腎疾患に対する治療が行われる場合には、生存期間がしばしば10年を超えます。それとは対照的に、骨髄炎や結核のような未治療の感染症がある場合には、より速くアミロイドが蓄積されることがあります。

すべての症例において、感染症あるいは炎症といった基礎疾患に対処することが治療の中心となります。これにより血中を循環する前駆体タンパク質である血清アミロイドAを低減させ、アミロイドの積極的な蓄積を減速、または停止することができます。

さらには、エプロジセート（Kiacta）と呼ばれる経口投与薬がアミロイド線維の形成を阻害するために発見されています。Kiactaは、血清アミロイドAが、その他の折りたたみ異常によるアミロイドの形成を促進する分子と相互作用することを防ぎます。アミロイドがそれ以上に形成、沈着できなくなるため、臨床試験では腎機能の低下を減速したり、停止させたりする上で、有効性を示しうることが証明されています。Kiactaは、国際的な研究を通じて、その有効性が確認さ

れ、今後数年間のうちに広範囲での使用が承認されることが期待されています。

腎不全を有する患者においては、透析および腎移植が施行可能な治療法となります。しかしながら、ALアミロイドーシスに対する腎移植と同様、異常タンパク質の原因となるものが対処されなければ、アミロイドはやがて移植された腎臓に出現する可能性があります。

ATTRアミロイドーシス

TTR媒介性家族性（遺伝性）アミロイドーシスでは、心臓系や神経系での罹患が最もよくみられます。未治療の場合の疾患発症後の生存期間は5～15年です。

ほとんどの異常タンパク質が肝臓で産生されるため、正常TTRの産生のための肝移植が考慮されます。臓器提供の待機時間は長期にわたることが多いものの、移植は疾患がさほど進行していない患者にとっては実行が可能な選択肢です。

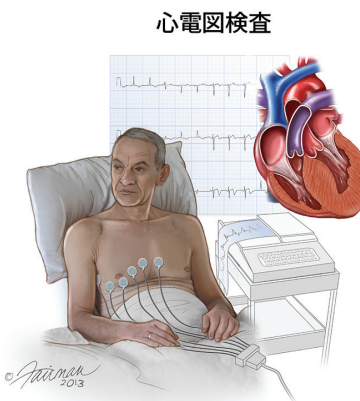
一方で新薬は、まず第一に、家族性アミロイド沈着の形成を予防することを企図して開発されています。肝移植と同様、アミロイドの形成に利用できる異常タンパク質を減少させることにより、臓器機能が改善できることが示されています。このように変異TTRからアミロイドが形成される折りたたみ異常を予防できる薬剤の二種として、ジフルニサルとタファミジスが挙げられます。これらの低分子薬は前駆体タンパク質に結合して構造を安定化させ、それによりアミロイド線維の形成や体内での蓄積を防ぎます。

「遺伝子抑制」技術を用いた薬剤は独立したクラスに分類され、ATTR治療における改革の到来を告げるものです。これらの治療には、遺伝子の発現を調節する体内の自然なプロセスが利用されます。どのように機能するのかを以下に簡単に記します。私たちの細胞において、タンパク質をコードする遺伝子は、DNAからメッセンジャーRNA（mRNA）分子に転写されます。それから、これらのmRNAは生存を可能にする全タンパク質を産生するために細胞内機構によって変換されます。遺伝子抑制治療により、RNAに似た低分子が血液によって肝臓へと運ばれます。RNA系治療薬は細胞内に入ると、TTRタンパク質を産生するであろうmRNAと特異的に結合することができます。薬剤が標的のmRNAと結合する際には、特別な細胞性酵素（ヌクレアーゼ）がmRNAを分解し、再利用します。そのため、TTRアミロイドの産生はその根源で減速され、停止されると考えられます。

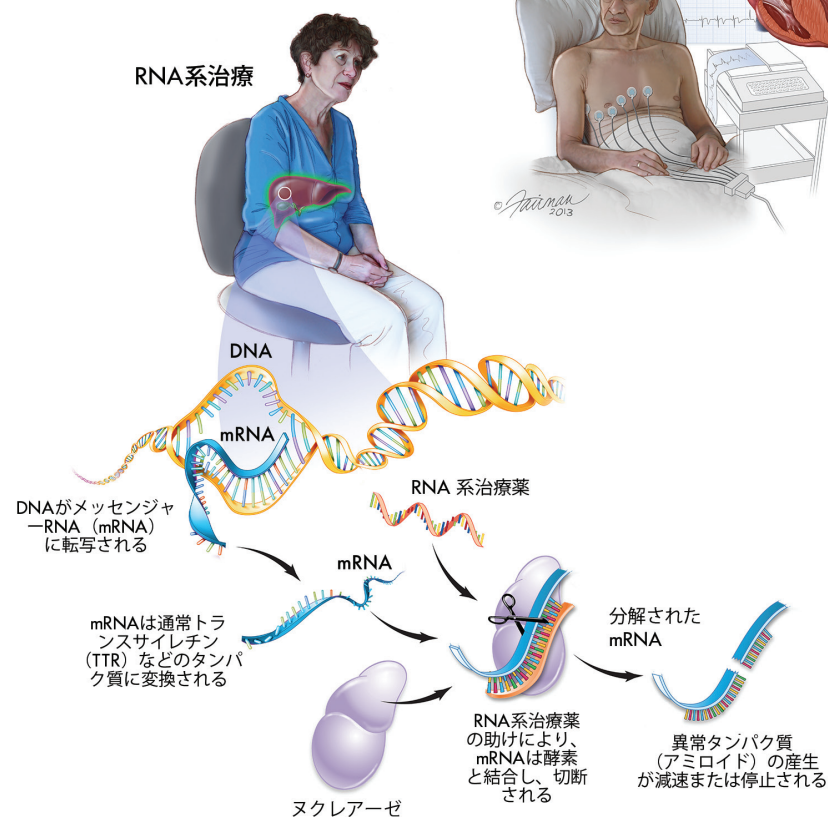
遺伝子調節はすべてのヒトの細胞において自然に起こるものであるため、RNA系治療薬は異常TTRの産生を直接的に予防するための安全かつ有効的な方法を提供するものとなるかもしれません。初期段階の研究により、静脈内または皮下投与することで患者のATTRタンパク質値が速やかに減少するであろうことが示されています。



化学療法



心電図検査



アミロイドーシスの専門医を置く医療施設を訪問することが推奨されます。アミロイドーシスの種類により、化学療法、心疾患治療、臓器移植あるいは標的化治療薬による治療が実施されます。

老人性全身性アミロイドーシス

老人性全身性（加齢性）アミロイドーシスでは、患者の心疾患に対する支持療法を主とした治療を行います。心臓移植を実施する場合もあります。

TTR媒介性の老人性アミロイドーシスについては、家族性アミロイドーシスに用いられるのと同様の薬剤（ジフルニサル、タファミジス、RNA系治療薬など）による治療によってTTRアミロイドの産生が阻害されます。この治療により、心筋でのさらなるアミロイド形成や沈着が予防され、生存期間の延長につながると考えられます。

A β_2 Mアミロイドーシス

In A β_2 M（透析性）アミロイドーシスでは、腎移植が治療の最適な選択肢であると考えられます。低銅の透析膜によって、疾患の発症を予防したり、遅延させたりすることができます。

限局性アミロイドーシス

膀胱や気道などの単離した部位で起こるアミロイド沈着については、放射線治療によって疾患の進行を減速させることが可能です。全身疾患が否定された場合には、アミロイド沈着を外科的に除去することが適切な処置となります。すべてのアミロイドーシスの形態と同様、患者には自身の状態を監視するための定期検診を受けることが推奨されます。

脳に影響を及ぼす脳アミロイド血管症（CAA）については有効な治療法がなく、症状の緩和が治療の目的となります。

す。これには、アルツハイマー病の治療に用いられる薬剤のような、記憶の改善を手助けする薬物による治療を含みます。「アミロイドスペル」とも呼ばれることのある発作には、フェニトイン（ディランティン）あるいはカルバマゼピン（テグレートール）といった抗けいれん薬を用いた治療が行われます。言語療法や理学療法が必要とされる場合もあります。

アミロイドーシスの症状の治療

アミロイドーシスの根底にある原因だけでなく、疾患の症状を治療することが非常に重要です。これにより、患者の生活の質、また長寿を確実なものとしします。

日々の正常な活動が通常通りに行えるようになります。しかしながら、疲労あるいは息切れが起こった場合には休息を取ることが不可欠です。担当医師による提言を超える活動をしていないことです。

腎臓や心臓に対する支持療法については、患者は、担当医師が処方した通りに尿の排出を促す利尿剤を摂取したり、食事の塩分量を制限したり、弾性ストッキングを着用したり、また腫脹を軽減するために脚を上を上げたりすることが必要となる場合があります。消化管については、いくつかの薬物治療が下痢や便秘の解消を手助けします。概して、食事に多少の変更を加えることで症状の緩和あるいは体重の維持を促すことも有用であると考えられます。

治療が進むにつれ、神経への損傷（神経障害）が改善されます。神経の回復には12～24カ月を要すると考えられます。

が、しびれや脱力感が治まります。疼痛緩和のための薬物治療は、経口あるいは皮下での投与が可能です。不快感、刺痛あるいは灼熱感に対しては、就寝前に温水による足のマッサージを15分間ほど行うことで睡眠への手助けとなります。温水や振動が、疼痛を伝達しない神経を刺激し、疼痛を伝達する神経を遮断します。

臨床研究への参加

臨床試験とは、疾患の診断や治療の新しい方法を検討する調査研究です。このよう調査研究にはアミロイドーシスへの理解を向上し、より有効的な治療法を開発することが不可欠です。現在利用できる治療法はすべて、進行中の臨床研究を通じて開発、改良されました。今では主要な臓器系の改善とともに、長期間にわたって持続する寛解を手にすることが可能です。

適格な患者には臨床試験に参加する機会があります。新たな治療法が検討される場合はいつも、標準的な治療法と同等あるいはそれよりも優れたものであることが期待されます。計画された臨床試験はすべて、治験審査委員会（IRB）による承認、監督を受けなければなりません。IRBは医師、科学者、聖職者、一般人から構成されます。委員会の設置により、試験の安全性と結果の正確性を確実なものとしします。

新しい治療法は、試験が定める要求事項を満たす人々の集団において評価されます。臨床試験への参加は完全な自由意思によるもので、参加する患者は同意説明書への署名を行います。また、参加者はいつでも試験への参加を取りやめることができます。多くの場合、治療費は当該試験の一部として賄

われます。臨床研究への参加により、広範囲で利用可能なものとなる前に、患者は新しい治療を実験的に受けることができます。長期的には、これが薬剤や万人に対する治療を改善することにつながります。参加者を現在募集中の臨床試験については、アミロイドーシス施設に相談するか、こちら（‘www.ClinicalTrials.gov’）をご確認ください。同様に、患者の皆様にはこちら（‘www.PubMed.gov’）より審査を受けた科学的な論文記事を検索することもできます。



患者とその家族にとっての良好な結果を得るためには、個々に応じた治療計画を立てるとともに、確実な早期診断を得ることが不可欠です。医療従事者や周囲の人々による拡張的な支援社会が存在するため、患者は孤独ではありません。

6. 主要なアミロイドーシスセンター

アミロイドーシスの診断と治療を手助けする、多くの適任医師がいます。患者として、あなたは一人ではありません。米国内からはAmyloidosis Support Groupsにご連絡ください。24時間を通して助言と指導を提供しています。フリーダイヤル(866) 404-7539、またはemail 'info@amyloidosisupport.com'。

以下の一覧表には、米国および海外の主要な研究、治療施設が記載されています。アミロイドーシスは個々によって異なるため、これらの施設では非常に貴重な専門知識により、患者とその家族にとって良好な結果が得られることを手助けします。

アミロイドーシスセンター（米国内）

- Mayo Clinic（ミネソタ州ロチェスター） – www.mayoclinic.org/amyloidosis
- Boston University Amyloidosis Center（マサチューセッツ州ボストン） – www.bu.edu/amyloid
- Brigham and Women's Hospital Cardiac Amyloidosis Program（マサチューセッツ州ボストン） – www.brighamandwomens.org/cvcenter/amyloidosis
- Columbia Multidisciplinary Amyloidosis Program（ニューヨーク州ニューヨーク市） – www.nyp.org/services/amyloidosis-program-overview.html
- Memorial Sloan-Kettering Cancer Center（ニューヨーク州ニューヨーク市） – www.mskcc.org

- Mount Sinai Hospital（ニューヨーク州ニューヨーク市） – www.mountsinai.org/patient-care/health-library/diseases-and-conditions/amyloidosis
- Cedars-Sinai Multiple Myeloma & Amyloidosis Program（カリフォルニア州ロサンゼルス） – www.cedars-sinai.edu/Patients/Programs-and-Services/Multiple-Myeloma-and-Amyloidosis-Program
- Stanford Amyloid Center（カリフォルニア州スタンフォード） – www.stanfordhospital.org/cardiovascularhealth/amyloid
- Indiana University School of Medicine Amyloid Research Group（インディアナ州インディアナポリス） – www.iupui.edu/~amyloid/team.htm

アミロイドーシスセンター（米国外）

- Center for the Study of Familial Amyloidosis（ブラジル、リオデジャネイロ） – www.ceparm.com
- Center for the Study & Cure of Systemic Amyloidosis（イタリア、パヴィーア） – www.amiloidosi.it
- Groningen Unit for Amyloidosis Research & Development（オランダ） – www.amyloid.nl
- National Centre for Amyloidosis（英国、ロンドン） – www.ucl.ac.uk/medicine/amyloidosis
- Princess Alexandra Hospital（オーストラリア、ブリスベン） – www.health.qld.gov.au/pahospital
- Westmead Hospital（オーストラリア、シドニー） – www.wslhd.health.nsw.gov.au/Westmead-Hospital
- 熊本大学医学部附属病院（熊本） – www.kuh.kumamoto-u.ac.jp
- Princess Margaret Cancer Centre（カナダ、トロント） – www.theprincessmargaret.ca

7. オンラインリソース

各地の支援ミーティング、また地域の医師の詳細な一覧など、さらなる情報以下のウェブサイトからご覧になれます：

Amyloidosis Support Groups

www.AmyloidosisSupport.com

その他にも以下より有用な情報を得ることができます：

- Amyloidosis Foundation
www.amyloidosis.org
- Amyloid Support Group U.K.
www.amyloidsupportgroup.co.uk
- Canadian Amyloidosis Support Network
www.thecasn.org
- Leukemia & Lymphoma Society
www.lls.org
- National Organization for Rare Disorders
www.rarediseases.org
- RareConnect
www.rareconnect.org

これらの
診断、治療に携わる主要な企業の支援を活用できます。



www.pfizer.com



www.auventx.com



www.millennium.com



www.alnylam.com



www.isisph.com



www.prothena.com



www.thebindingsite.com

AMYLOIDOSIS SUPPORT GROUPS



NORD

National Organization for Rare Disorders
Member Organization