

アミロイドーシスの認知度

医師、看護師、医学生を含む、患者さんとそのサポートネットワーク



2022 年 3 月発行。

この冊子は、アミロイドーシスサポートグループの指導を受けて作成されています。本書の編纂にご協力いただいた Kevin Michael Alexander 医師、John Berk 医師、Angela Dispenzeri 医師、Morie Gertz 医師、Martha Grogan 医師、Andrea Havasi 医師、Shaji Kumar 医師、Suzanne Lentzsch 医師、Nelson Leung 医師、Mathew Maurer 医師、Maria Picken 医師、Frederick Ruberg 医師、Vaishali Sanchorawala 医師、Robert Vescio 医師、Janice Wiesman 医師、Jeffrey Zonder 医師、Paula Schmitt 医師に心より感謝申し上げます。

本書記載の情報についてはできる限り正確を期しておりますが、医学は常に進歩を続けています。そのため、本書はあくまで教育資料として提示するものです。医学的なアドバイスを目的とするものではありません。診療に関するあらゆる決定については、有資格の臨床医と協議する必要があります。

イラストレーションアートワーク © 2013-2021, Fairman Studios, LLC.

カバー画像：アミロイドーシスは、多くは中高年および高齢者に見られる疾病ですが、30 歳代や 40 歳代の患者さんに発生する場合もあり、場合によってはさらに若年層に発生することもあります。

目次

1	クイック解説	1
2	アミロイドーシスとは？	2
3	アミロイドーシスの類型	7
4	診断	17
5	治療	27
6	主要な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. クイック解説

体内の正常なタンパク質はすべて生分解可能でリサイクルできます。アミロイドーシスは、異常なタンパク質がミスフォールドして、分解されにくい線維状の塊を形成する病気です。アミロイドタンパク質の線維は体内の組織に沈着し、蓄積します。腎臓、心臓、肝臓、消化管、または神経にアミロイドが蓄積すると、それらの臓器の機能が低下します。アミロイドーシスの症状は、発症した臓器の異常な作用により生じるものです。通常、患者さんは原因不明の体重減少、疲労、息切れ、尿の泡立ち、心臓の動悸、(腹部、足首、脚の) 腫れ、あざができやすくなる、手根管症候群、腰椎狭窄、手足のしびれやヒリヒリするような痛みなど、いくつかの症状を示します。これらは、アミロイドタンパク質による深部臓器の損傷や機能不全の結果現れる症状です。アミロイドーシスの治療は、アミロイドタンパク質の生成を止める、もしくはそれらのタンパク質がミスフォールドや線維形成しないよう安定化させることを目的として行います。また、沈着したアミロイド線維を溶かす効果が期待される治療法の開発のための研究が現在進行中です。アミロイドーシスは全身性疾患であり、治療せずに放置すると生命を脅かす可能性があります。そのため、早期かつ正確な診断が、良好な転帰を得るための鍵となります。

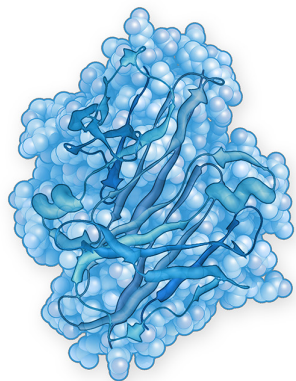
2. アミロイドーシスとは？

生涯を通して、私たちの DNA は、タンパク質と呼ばれる低分子化合物を生産するための指令を出し続けます。これらのタンパク質は、生命の生物学的過程のほとんどすべてにおける構造と機能を提供します。細胞が機能するための酵素、体の成長や代謝に影響を及ぼすホルモン、免疫反応を形成する抗体など、すべてがタンパク質の活動によるものです。目の色、血液中の酸素の運搬、また特定の食品を消化できるかどうかなど、私たちの身体の機能のほぼすべてが、私たちの体内で生産されるタンパク質によって決まります。

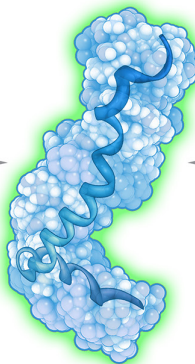
体内で生産されたタンパク質は、決まった形状に自然と折れ曲がります。こうしたタンパク質の正常な折り目が、タンパク質が正しく機能できるようにします。簡単に言えば、正常な形状に折れ曲がったタンパク質は本来の目的で正しく機能するため、これにより私たちは比較的健康でいられます。しかしタンパク質が異常な形状に折れ曲がる（ミスフォールド）すると身体の機能に影響が出て、時間の経過とともに数々の問題が発生することがあります。

このようなタンパク質のミスフォールドは、遺伝子情報の変化（突然変異）、慢性炎症に関連する因子、または単純に加齢などの要因により引き起こされます。いずれの場合も、本来私たちの体はこれらの異常なタンパク質を特定して取り除くことができます。しかし場合によっては、体が対応できる量を越えた大量の異常なタンパク質が体内で生成されたり、あるいは体がそれらのタンパク質を全く分解除去できなかったりする場合があります。タンパク質の生成や処理（プロテオスタシス）における異常は多くの病気に関連します。

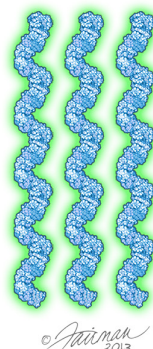
正常な形に折れ曲がった
タンパク質



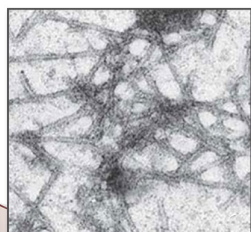
異常な形に折れ曲がった
(ミスフォールドした)
タンパク質=アミロイド



アミロイド線維



© Animan 2013



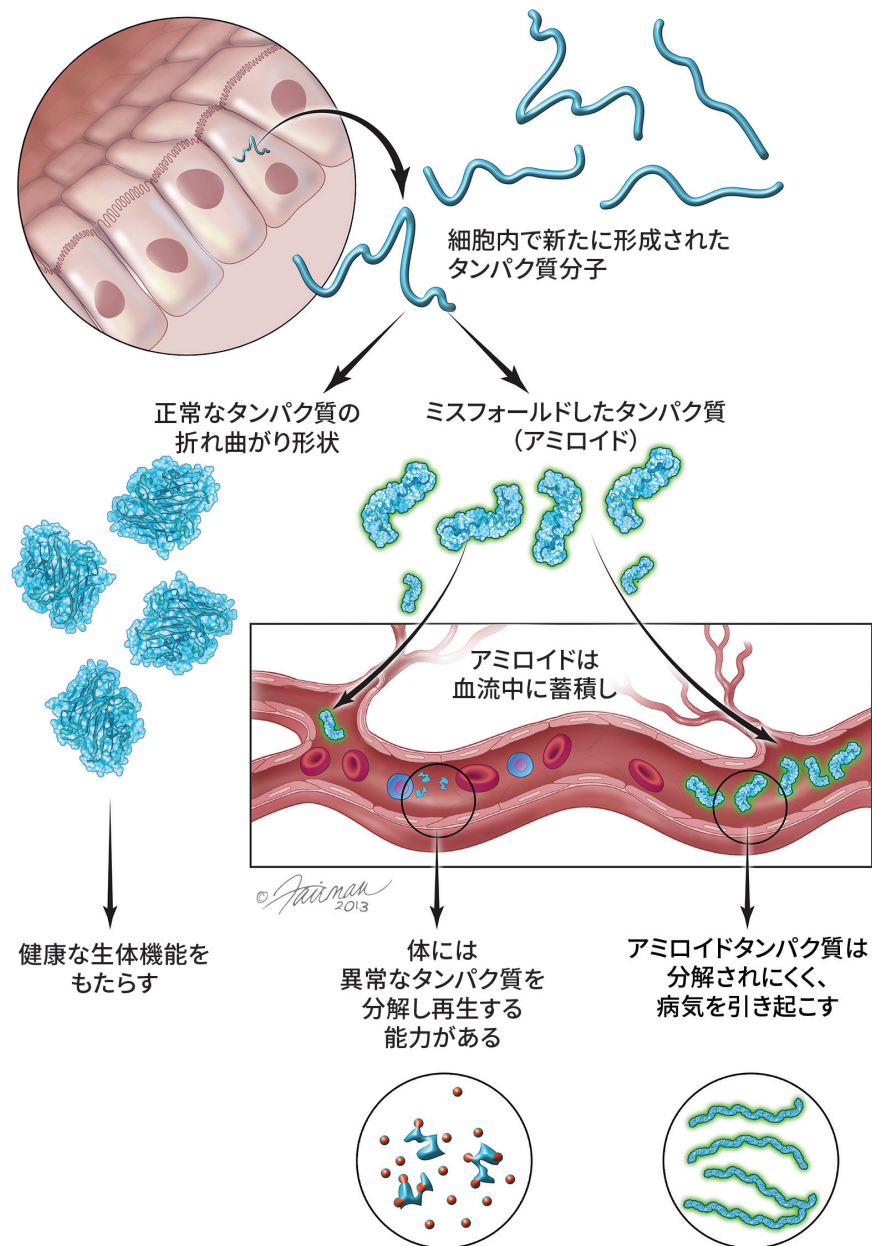
アミロイド線維の
走査電子顕微鏡
画像

アミロイドは、タンパク質の異常な折れ曲がり（ミスフォールド）によって生成される物質です。アミロイドは互いに結合して硬い線状線維（線維）となり、体の組織や臓器に沈着します。

概して、アミロイドーシスは、近年続々と発見されている様々なタンパク質ミスフォールド障害の一種です。アミロイドーシスには多くの異なるタイプがありますが、いずれの場合も、ミスフォールドしたタンパク質、いわゆる「アミロイド」は、体が分解しにくい形を形成しています。「アミロイド」という名称はラテン語の「デンプン状の」という言葉に由来します。これは、かつてアミロイドは複雑な糖分子で形成されていると考えられていたからです。後にアミロイドはミスフォールドしたタンパク質で構成されていることが判明しました。アミロイドはそのミスフォールド形状により互いに結合して硬い線状の繊維（線維）を形成し、体の臓器や組織に蓄積します。腎臓、心臓、神経など、どこにアミロイドが蓄積するかによってさまざまな症状が発生し、場合によっては生命を脅かす状態を引き起こします。

アミロイドーシスの存在は 19 世紀から知られていましたが、アミロイドーシスについての人類の理解が深まったのはここ数十年です。現在、35 種類以上のタンパク質のミスフォールド現象がアミロイドーシスに関連していることが分かっています。ミスフォールドの主な形状は次項で説明します。その他近年の研究により、アミロイドの形成につながると考えられる様々なタイプの前駆タンパク質も発見されており、その数は増え続けています。

これまでの研究では、アミロイドーシスはまれな疾患であると考えられてきましたが、最近の研究では、一部の類型のアミロイドーシスは従来考えられていたより頻繁に発生しているというデータが得られています。例えば、AL アミロイドーシスの発生率は世界中で年間約 5 万人、北米だけでも年間 3 千人が診断されています。これは多発性骨髄腫の発生率の約 1/5 で、



このようなタンパク質のミスフォールドは、遺伝子要因、慢性的炎症に関連する因子、または加齢などの要因により引き起こされます。

ホジキン病や慢性骨髄性白血病の発生率と同程度です。いっぽう遺伝性および年齢関連類型をもつ ATTR アミロイドーシスは AL よりも発生率が高く、高齢患者さんではうつ血性心不全の原因の 10 ～ 15% を占めています。それでも、診断が見落とされることは少なくありません。非常にまれな病気と認識されているため、医学生や医師は、実際の診療でアミロイドーシスの症例に出会うことはないと思いがちです。さらに、（疲労感や息切れなどの）非特異的症状は、肺や心血管疾患というより一般的な疾病が原因であると誤って診断されている可能性があるため、恐らくアミロイドーシスの実際の発現率は現在一般に認識されている以上に高いのではないかと見られています。臨床医および病理検査医は、アミロイドーシスの可能性がある症状を呈する患者さんについてはアミロイドーシスを疑ってみることが重要です（4 項で説明）。アミロイドタンパク質独特の染色特性や化学特性から、検査でアミロイドーシスを発見することは比較的容易です。現在提供可能なアミロイドーシスの治療法から最大限の効果を得るためには、まず早期に正しい診断をすることが不可欠です（5 項で説明）。

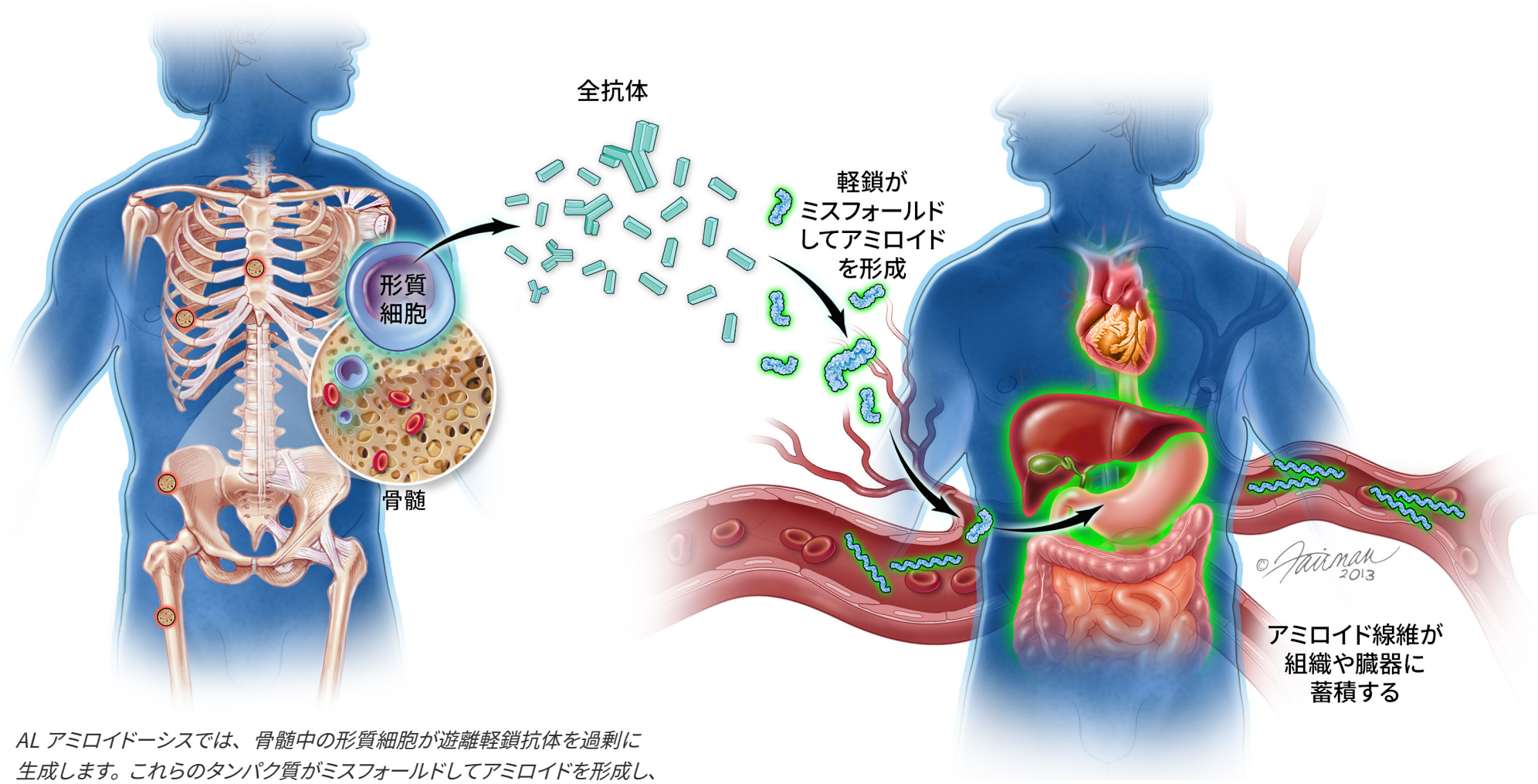
3. アミロイドーシスの類型

体内には、ミスフォールドすることによりアミロイドーシスの原因となり得る多くの異なるタンパク質が存在します。異常なタンパク質を形成しやすい性質は、両親から遺伝することもある。また、自然発生的な DNA の変異から生じることもあります。またアミロイドーシスは場合により慢性の炎症性または感染性疾患、あるいは（まれに）長期の腎臓透析によって引き起こされることもあります。症例の大部分は、「多発性骨髄腫」と呼ばれる血液がんと似た骨髄疾患が直接の原因となって生じます。

アミロイドタンパク質が血流内に蓄積すると、最終的には臓器や組織にアミロイド線維として沈着します。これらの沈着物は、複数の臓器系に損傷を与えることもあれば、身体の特定の領域に限局的に作用することもあります。アミロイドは一般に腎臓、心臓、神経に沈着することが多いです。肝臓、脾臓、消化器官、皮膚、気道にも影響を及ぼすことがあります。アミロイドーシスの発症につながると考えられる前駆タンパク質には様々な形状や大きさがありますが、いずれもアミロイド沈着物そのものと同様のミスフォールド形状を持つという点で共通しています。アミロイドーシスは、発症に関わる前駆タンパク質のタイプにより異なる類型に分類できます。表 1（右）にあるように、先頭の "A" はアミロイドを指し、その後原因タンパク質の略語を付けるというシンプルな命名規則が用いられています。例えば、AL は軽鎖抗体由来のアミロイド、AA は血清アミロイド A タンパク質、ATTR はトランスサイレチン由来のアミロイドを規定します。

類型	アミロイドの発生源 (前駆タンパク質)	症候群
AL, AH, ALH	骨髄中の形質細胞 (免疫グロブリン軽鎖又は重鎖、又はその両方)	多発性骨髄腫と同様、腎臓、心臓、肝臓、消化器官、および神経に影響を与える原発性アミロイドーシス。
AA	血中炎症性タンパク質 (血清アミロイドA)	慢性炎症性および感染性疾患に付随して発症し、腎臓および肝臓に影響を及ぼす。
ALECT2	白血球 (白血球走化性因子2)	一部の民族グループでは特に多く、腎臓や肝臓に影響を及ぼす。
Aβ ₂ M	血中血清タンパク (β ₂ -ミクログロブリン)	透析に関連して、関節や腱に影響を及ぼす。
ATTR	肝臓で生成される 突然変異体および野生型 タンパク質 (トランスサイレチン)	130 を超える突然変異を伴う遺伝性アミロイドーシスで、神経系、心臓、腎臓に影響を及ぼす。Val122Ile 変異はアフリカ系アメリカ人によく見られ、心疾患を引き起こす。遺伝性でない型（野生型）は、高齢者に心臓疾患を引き起こす。
AFib	肝臓で生成される 変異タンパク質 (フィブリノゲンA アルファ鎖)	遺伝性で、腎臓に影響を及ぼす。
AApoAI	血中血清タンパク質 (アポリポタンパク質AI)	遺伝性で、肝、心臓、腎臓、および神経に影響を及ぼす。
ALys	血中血清タンパク質 (リソザイム)	遺伝性で、消化器官および腎臓に影響を及ぼす。
AGel	血中血清タンパク質 (ゲルソリン)	遺伝性で、眼、皮膚、神経および腎臓に影響を及ぼす。
局所的	局所組織の形質細胞 (免疫グロブリン軽鎖)	ほとんどの症例では、膀胱、皮膚、気道に発生する。

表 1：アミロイドーシスの例。命名規則は、アミロイドを示す「A」と、原因タンパク質の略語の組み合わせによります。



AL アミロイドーシスでは、骨髓中の形質細胞が遊離軽鎖抗体を過剰に生成します。これらのタンパク質がミスフォールドしてアミロイドを形成し、血液中に蓄積して多くの臓器系に沈着します。

以下は、AL アミロイドーシス、AA アミロイドーシス、および各種遺伝性アミロイドーシス、野生型 ATTR アミロイドーシス、さらに ALECT2、透析関連アミロイドーシス、および限局的アミロイドーシスについての簡単な説明です。

AL アミロイドーシス

歴史的に AL（別名原発性）アミロイドーシスが最も一般的な類型のアミロイドーシスであると考えられてきましたが、近年、特に高齢の患者さんでは ATTR 野生型が最も頻繁に診断される

類型です。AL は、骨の中の空洞に存在し赤血球と白血球を形成する軟らかい組織、すなわち「骨髄」に発生します。形質細胞と呼ばれるタイプの白血球は、感染症から体を守る「抗体」を生産します。これらの抗体タンパク質（免疫グロブリン）は、軽鎖分子と重鎖分子の組み合わせで構成されています。通常、形質細胞は完成した抗体タンパク質を生成し、これらのタンパク質はやがて体内で分解され短時間でリサイクルします。いっぽう AL では、未完成の形状のミスフォールドされた軽鎖分子が大量に生成されます。これらの「遊離軽鎖分子」（まれに重鎖分子がミスフォールドすることもあります）は、効率的に分解されることはありません。これらの遊離分子は互いに結合してアミロイド線維を形成し、臓器や組織の細胞外空間に沈着します。これが原因で身体の正常な機能が損なわれます。腎臓、心臓、肝臓、脾臓、神経、腸、皮膚、舌、軟部組織、または血管など、1 つもしくは複数の臓器で問題が生じます。

AA アミロイドーシス

AA（別名二次性）アミロイドーシスは、循環血中のアミロイド A タンパク質の濃度の上昇により起こります。感染や炎症に対する自然な反応として、血清アミロイド A の血中濃度が上昇します。一般に、6 カ月以上にわたって感染症または炎症性疾患を患っている患者さんには AA を発症するリスクがあります。AA アミロイドーシスの原因となり得る慢性炎症性疾患の例としては、リウマチ性疾患（若年性および成人性の関節リウマチなど）、炎症性腸疾患、結核、慢性骨髄炎、狼瘡、および家族性地中海熱 (FMF) を含む遺伝性熱症候群が挙げられます。根底にある炎症症状に対する治療により、この類型のアミロイドーシスの症例は減少しています。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、心臓、腸も影響を受ける可能性があります。

遺伝性トランスサイレチンアミロイドーシス (ATTRv もしくは hATTR)

遺伝性アミロイドーシスは、その名が示すとおり、原因タンパク質に対する遺伝子情報の変化（突然変異または変異体）に起因します。突然変異は通常両親から遺伝により受け継がれます。まれに、親から受け継がなかったまったく新しい変異が特定の人の DNA に出現して次の世代に受け継がれることもあります。最も一般的な遺伝性アミロイドーシスは、主に肝臓で生成されるトランスサイレチン (TTR) タンパク質をコードする遺伝子の変異によるものです。この類型のアミロイドーシスは一般に ATTRv または遺伝性 ATTR と呼ばれますが、hATTR または ATTRm と表記されることもあります。TTR は、体内でのチロキシン（甲状腺ホルモンの一種）およびレチノール（ビタミン A）の輸送を助けるタンパク質です。TTR には 130 種類を超える変異があることが知られており、これらの変異により TTR タンパク質が不安定になり、ミスフォールドしてアミロイドを生成します。遺伝性アミロイドーシスはさまざまな臓器、特に神経系や心臓に影響を及ぼすことが多く、中高年層で最も多く発生します。神経が主に影響を受ける場合、それは多発性神経障害を伴う遺伝性または変異型アミロイド (ATTRv-PN) として出現します。心臓が主に影響を受ける場合、それは心筋症を伴う遺伝性または変異型アミロイド (ATTRv-CM) として出現します。

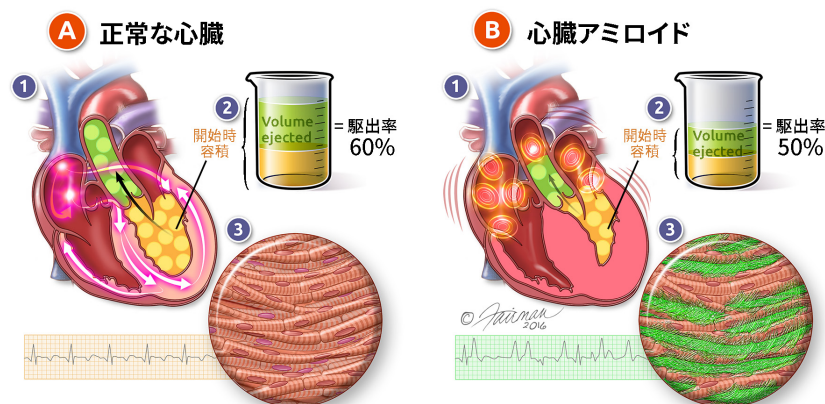
世界で最も盛んに研究されている TTR の変異形は Val30Met と呼ばれ、神経の損傷や心臓の障害を引き起こします。米国ではもう一つの一般的な変異として、心筋の肥厚および神経損傷を

引き起こす Thr60Ala が知られており、その多くはアイルランド系の患者さんによく見られます。トランスサイレチン仲介型アミロイドーシス (ATTRv) はほぼすべての民族の家系で起こりますが、中でも TTR 変異体の一つである Val122Ile は特にアフリカ系アメリカ人やアフロカリビアンの人々に多く見られます。アフリカ系アメリカ人の 3 ~ 4% がこの TTR 遺伝子の変異体を保有していると推定され、米国内の保有者は 135 万人以上と推定されています。このためアフリカ系アメリカ人におけるアミロイドーシス症例のかなりの部分が、ATTRv によるものです (アフリカ系アメリカ人におけるアミロイドーシス全症例の 25%)。医師にとっては、アフリカ系アメリカ人の患者さんに発生するうっ血性心不全の原因としてアミロイドーシスを疑ってみることが重要です。

野生型トランスサイレチンアミロイドーシス (ATTRwt)

野生型トランスサイレチンアミロイドーシス (ATTRwt - 旧称：老人性全身性または加齢性アミロイドーシス) は、後天性で、遺伝性ではない遅発性疾患です。このタイプの ATTR は TTR 遺伝子の変異がありません。正常な (野生型) トランスサイレチンタンパク質から発生したアミロイド沈着物は体内に蓄積します。ATTRwt のアミロイド沈着物は、主に高齢者の心臓に蓄積します。通常、罹患した患者さんの ATTRwt の心臓症状はゆっくりと進行します。遺伝性もしくは野生型の TTR 仲介型アミロイドーシスは AL アミロイドーシスよりも実際には発現率が多いと推定されていますが、正しく診断されないことも多いです。例えば、75 歳以上の全人口の最大 20 ~ 25% には心臓 ATTR の沈着が認められます。こうした心臓 ATTR の沈着は、心エコー図 (心臓の超音波検査) のような検査では一見心臓のポンプ機能が正常に保たれているように見えても、場合に

よってはうっ血性心不全を引き起こすほど重大な沈着が発生している可能性があります。なお、従来この類型のアミロイドーシスを表す記述として老人性認知症と同じ「senile (老人性)」という用語が使われていましたが、この症状は老人性認知症とは全く関係がありません。



ATTR は、駆出率 (HFpEF) が保持されたままで心不全をよく引き起こします。

ALECT2 アミロイドーシス

最近新たに追加されたアミロイドタンパク質の 1 つが、白血球によって作られるタンパク質由来の ALECT2 です。この病気は、アメリカ先住民、メキシコ系、およびカナダ先住民の人々に最もよく見られます。また、インドおよび中東地域でも見られます。LECT2 がミスフォールドしてアミロイド沈着物を生成する原因については現在研究が進められていますが、ALECT2 が遺伝子変異の結果であるという明確なデータはありません。年齢関連型全身性アミロイドーシスと同様に、ATTRwt および後述するその他の類型のアミロイドーシスにおけるアミロイド沈着物は、遺伝子変異を伴わない野生型タンパク質から形成されます。この類型のアミロイドーシスは、違う病気と診断されたり過小

診断されたりする可能性があります。実際、ある研究では、ALECT2 は、特にメキシコ系の患者さんで非常によく見られるアミロイド腎症であることが示唆されました。過去 8 年間にわたるアミロイド沈着腎検体の解析結果では、ALECT2 (2.5%) は AL (86%) および AA (7%) に続いて 3 番目に多く検出された類型のアミロイドーシスで、ATTR (1.4%) の検出率を上回りました。

Aβ₂M アミロイドーシス

長年人口透析を受けている腎不全の患者さんでは、Aβ₂M 型 (別名「透析関連型」) アミロイドーシスが起こることがあります。血液中を循環する血清タンパク質であるベータツーミクログロブリン (β₂M) は、透析フィルターを通過しないため血液中に蓄積します。しかし最新の透析フィルターでは β₂M の蓄積は緩和されている可能性があり、そのためこの類型のアミロイドーシスの発生率は従来より低下しつつあります。Aβ₂M 型アミロイドーシスでは、β₂M で形成される線維が体の組織、特に関節や腱に蓄積します。これにより、関節の痛みや曲げづらさ、あるいは関節に水が溜まるなどの症状のほか、手根管症候群も起ります。

その他の類型のアミロイドーシス

ATTRv で見られる多くの種類の遺伝性 TTR 変異のほかに、アミロイドーシスの原因になると見られる他の様々なタンパク質の遺伝子変異があります。その一部として、非常にまれですが、これらには以下があります。フィブリノゲン A アルファ鎖の変異による AFib あるいは別名 A-Fib (心房細動を表す A-Fib と混同しないこと)、AApoAI (アポリポタンパク AI の変異による)、ALys (リゾザイムの変異による)、AGel (ゲルソリンの変異による)。

また、ATTRwt は最も一般的な類型の年齢関連アミロイドーシスですが、その他にも以下の類型の年齢関連アミロイドーシスがあります。APro (プロラクチンから発生)、ACal (カルシトニンから発生)、AIAPP (アミリンから発生)、AANF (心房性ナトリウム利尿因子から発生)。いずれも、変異していない野生型タンパク質がミスフォールドすることにより (ちょうど ATTRwt と同様) アミロイドーシスが起ります。

限局性アミロイドーシス

これまで全身性アミロイドーシスの主な類型について説明してきましたが、アミロイド沈着は、場合によっては全身性疾患としてではなく身体の特定の部位に時々発生することがあります。こうした限局的に発生する腫瘍状の沈着物は、殆どの場合、膀胱もしくは気道 (気管支または肺など) に発生します。沈着物は、眼、消化管、皮膚、乳房の中や周囲でも診断されています。一般に限局的アミロイド沈着は、免疫グロブリン軽鎖タンパク質 (AL アミロイドーシスと同じ原因タンパク質) で構成されます。しかし限局的アミロイドーシスの場合、アミロイド軽鎖を生成する異常な形質細胞は、骨髄ではなく発症している組織にあります。

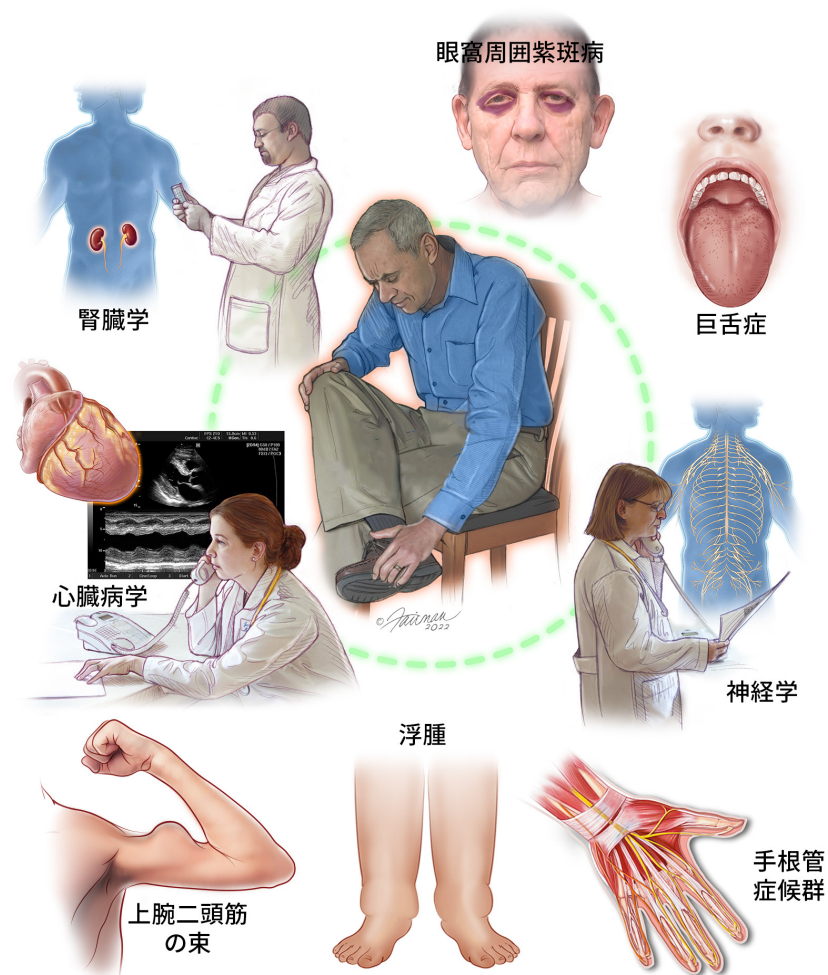
その他の非全身型アミロイドーシスには、ホルモンタンパク質関連、加齢、または特定の身体領域に関連する類型のものが 있습니다。限局的アミロイドーシスの特徴的な症例の 1 つが脳アミロイド血管症 (CAA) です。発生原因はまだ分かっていませんが、一部の患者さんでは CAA が遺伝性である疑いがあります。CAA はアミロイドタンパク質が脳動脈の壁に沈着する疾病で、脳卒中、認知症、出血のリスクを高めます。この神経学的状態はほとんどが高齢の患者さんに発生しますが、アルツハイマー病とは関連しません。

4. 診断

いくつかの点で、アミロイドーシスの診断は簡単ではありません。その症状は曖昧で非特異的であり、多くの場合、より一般的な疾病の症状と似ています。例えば、息切れは、高血圧、心不全、肺疾患など、ごく一般的な原因に由来する心疾患の指標となり得ます。アミロイド関連の腎障害で見られる尿蛋白も同様です。尿蛋白は糖尿病のようなはるかに一般的な疾患によっても生じるため、医療従事者は通常、アミロイドーシスを真っ先に原因と考えることはありません。

アミロイドーシスは、多くは中高年および高齢者に見られますが、30歳代や40歳代の患者さんに発生する場合もあり、また場合によってはさらに若年層の方に発生することもあります。アミロイド沈着は、体内のどこに起こるかによって、体重減少、疲労、息切れ、立ちくらみ、足首や脚の腫れ、手足のしびれ感やヒリヒリした痛み、尿の泡立ち、便秘と下痢を交互に繰り返す、あるいは食べた後すぐに満腹感を感じるなどの症状を引き起こします。AL および ATTR アミロイドーシスの患者さんには手根管症候群がよく見られ、一方 ATTR の患者さんには腰椎狭窄がよく見られます。また、あざがしやすい（特に眼窩周囲の紫斑）、あるいは舌の肥大（肉芽腫）などの症状が見られる場合、AL アミロイドーシスが根本原因である可能性がとても高いです。

しかし多くの医師は、例え紛れもないアミロイドーシスを示す症状が解消せず悪化し続けても、アミロイドーシスのような一般的ではない難病が原因であるとは考えない（思いつかない）ことが多いです。一人の患者さんが生検（組織検体）を採取



アミロイドーシスの症状は曖昧なものが多く、他の一般的な疾病と似ています。そのため、アミロイドーシスの診断には複数の専門医による学的アプローチが不可欠です。場合によりアミロイドーシスの徴候として、舌の肥大（肉芽腫）や目の周りのあざ（眼窩周囲の紫斑）が見られることがあります。

されるまでに、何カ月も、あるいは何年にもわたって、納得のいく診断を受けるまで複数の医師を渡り歩くことは珍しくありません。適切な診断が下される前に、臓器不全が起こる患者さんもいます。生検を実施する場合、検体が適切に検査されるよう、どんな疾病が疑われるかを病理医に予め知らせておくことが極めて重要です（次の項を参照）。臨床情報がないと、病理医は、より一般的な診断についてだけ検体を検査し、アミロイドーシスを見逃してしまうことになりかねません。

アミロイドーシスは単一の臓器にのみ影響する場合がありますが、多くの場合全身性の症状（複数の臓器に影響を及ぼす）を引き起こします。AL アミロイドーシスの関連が最も多い臓器は、腎臓（患者さんの約 70%）、心臓（60%）、神経系（30%）、消化器官（10%）です。したがって、腎臓、心臓、神経、消化管、肝臓に同時に症状が現れ、かつ他に明白な原因が考えられない場合、臨床医は病理医に対してアミロイドーシスを検査するよう指示する必要があります。

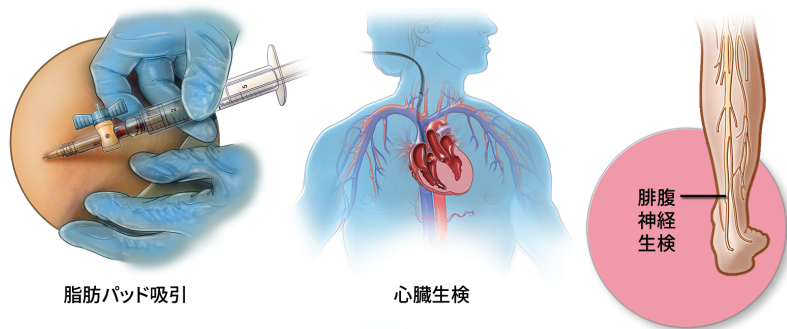
アミロイドーシスを疑うべき最も一般的な 4 つの臨床所見は以下のとおりです。

1. 尿に大量の蛋白質が出ている状態（蛋白尿、別名フローゼ症候群）。これは腎臓障害を示唆します。
2. 心エコー図で確認される心臓の硬化もしくは肥大（拘束型心筋症）、心電図（EKG または ECG）で見られる低電圧、血圧が正常もしくは低血圧気味であることが多い通常の治療に耐性のある不整脈、または原因不明の心不全。これらの所見は心臓の関与を示唆します。

3. アルコール摂取やその他の原因によらない肝臓の肥大（肝腫大）。多くの場合、肝機能検査値の異常（アルカリホスファターゼの上昇を含む）を伴います。こうした所見は肝臓の関与を示唆します。
4. 手指や足指のしびれ、ヒリヒリする痛み、疼痛（末梢神経障害）、手根管症候群（特に両手に症状がある場合）、便秘と下痢を交互に繰り返す、立ち上がった時の血圧低下により頭がふらふらする（自律性ニューロパチー）。これらの所見は、神経の関与を示唆する場合があります。

アミロイドーシスの検査

いったんアミロイドーシスが疑われることが判明したら、アミロイドーシスであるかどうかの診断の確定はごく簡単な検査手順でできます。患者さんが現在提供可能な治療法から最大限の効果を得るためには、早期発見と正確な評価が不可欠です（次項で説明します）。血液検査と尿検査から診断の手がかりが得られるかもしれませんが、アミロイド沈着物を検出するゴールドスタンダードは組織検体をコンゴレッドで染色することです。生検組織は、歯茎、神経、腎臓、肝臓、舌、心臓、直腸、またはその他の臓器から採取できますが、組織検体を採取する最も簡単な方法は、腹部からの脂肪吸引です。この低侵襲手術では、腹部の皮膚を局所麻酔薬で麻痺させ、注射針で皮下から脂肪のミニ脂肪吸引を行います。採取する検体の量は、通常、ひよこ豆または鉛筆に付けられた消しゴムぐらいの大きさです。すべてのアミロイドに共通するミスフォールド構造のため、コンゴレッド染色を通常の顕微鏡で見るとピンク色に、偏光顕微鏡で見ると青りんごのような緑色に見えます。この代表的な検査手法により、

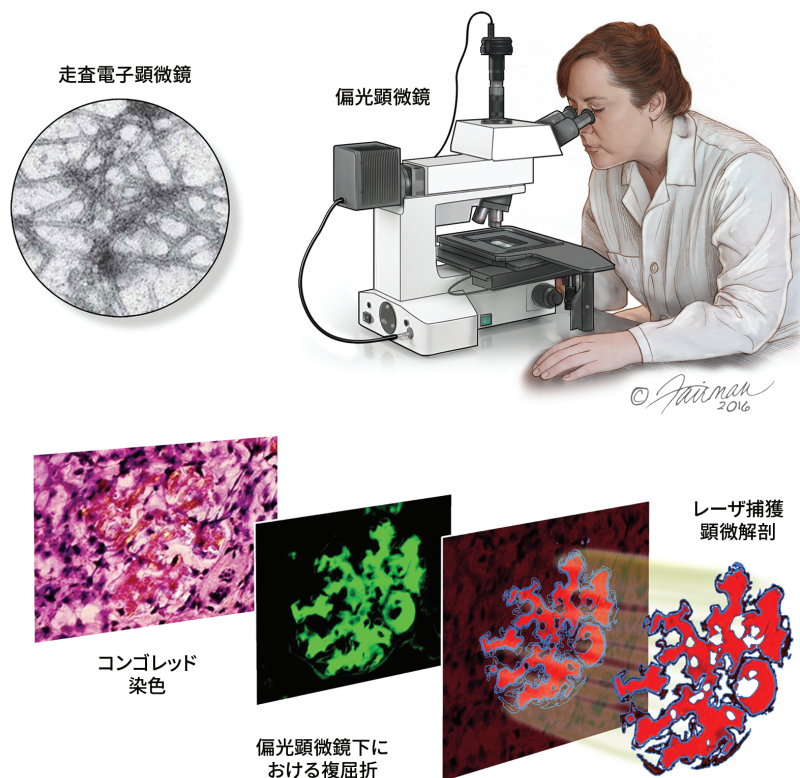


AL アミロイドーシス症例の 70 ～ 80% を診断できますが、ATTR アミロイドーシスでは全症例の約 15 ～ 20% しか診断できません。脂肪吸引検査結果が陰性でも、アミロイドーシスの可能性を除外できません。

AL アミロイドーシスが疑われる場合、最初に行う 2 つの検査は脂肪パッド吸引と骨髄生検です。脂肪パッドの吸引と骨髄生検の結果がアミロイドーシス陰性であってもアミロイドーシスの疑いが高い場合は、関連する臓器（心臓、腎臓、肝臓など）の直接生検を行う必要があります。生検組織中にアミロイドが存在する場合、コンゴレッド染色は症例のほぼ 100% で確定診断をもたらします。なお、組織検体を過剰に染色すると誤った結果が出るリスクがあるため、生検を担当する病理医はコンゴレッド染色の経験がある病理医であることが重要です。電子顕微鏡で組織を可視化することにより、アミロイド線維の従来の構造が明らかになり、その存在を確認するのに役立ちます。

アミロイドーシスの分類

臓器にアミロイドが存在することが確認できても、それはアミロイドーシスの類型分類に至るまでの最初の一步にすぎません。次に、どの種類のアミロイドが病気を引き起こしているのかを特定して、適切な個々の治療を計画しなければなりません。いかなる場合でも、アミロイド類型の特定は、罹患組織に沈着した異常タンパク質の評価に基づく必要があります。この組織検体に対する追加検査は、高度な診断ツールを自由に使える専門のアミロイドーシスセンター（6 項参照）に依頼することを



アミロイドーシス検出のゴールドスタンダードは、組織検体のコンゴレッド染色です。アミロイドーシスの検体は、偏光顕微鏡で見ると青りんごのような緑色に見えます。レーザー顕微鏡検査とそれに続く質量分析法の組み合わせにより、実質的に 100% の精度でアミロイド類型を特定できます。

お勧めします。地元の検査施設で広範囲な検査を実施してもなお、アミロイドーシスが疑われるが、確定診断に至らない場合、アミロイドーシスセンターの専門家への相談を検討してみるべきでしょう。

AL アミロイドーシスの患者さんの約 98% では、カップパおよびラムダ血清遊離軽鎖の濃度を測定する簡易血液検査と血清中および尿中のモノクローナル抗体タンパク質測定（血清と尿の免疫固定電気泳動検査）との組み合わせにより、カップパもしくはラムダ比率の異常な上昇が検出されます。この検査は、多くの場合、アミロイドーシス診断のために行う最も初期の検査の 1 つです。上述のとおり、ほぼすべての AL アミロイドーシス症例では、骨髄生検により、アミロイド沈着と共に、アミロイド形成軽鎖を作り出す異常な（クローナル）形質細胞が検出されます。これらの異常形質細胞は、特殊染色法（免疫組織化学検査）もしくは細胞選別法（フローサイトメトリー）により特定されます。

これらの検査が陰性であった場合、ATTR 型を含む他の類型のアミロイドーシスについての検査を行う必要があります。血液検体の分子・遺伝子検査により、患者さんが何らかの遺伝型のアミロイド（TTR、フィブリノゲン、リゾザイム、アポリポ蛋白 AI、AII、ゲルソリンなど）を持っているか調べることができます。このような変異形を保有する患者さんの場合、その子供たちにその変異が遺伝する確率は 50% です。遺伝子変異を保有していても必ずアミロイドーシスを発症する訳ではないことに留意すべきです。また逆に、稀ではありますが、遺伝型アミロイドーシスに関係する突然変異や遺伝子変異を保有している患者さんが非遺伝型アミロイドーシス（AL や AA など）を発症する、あるいは遺伝型・非遺伝型の 2 つのアミロイドーシスを同時に発症する可能性もあります。このように複雑なアミロイドーシス類型の特定には、多くの場合、主要なアミロイドーシスセンター

のみが備える臨床知識と高度な診断設備が必要です。

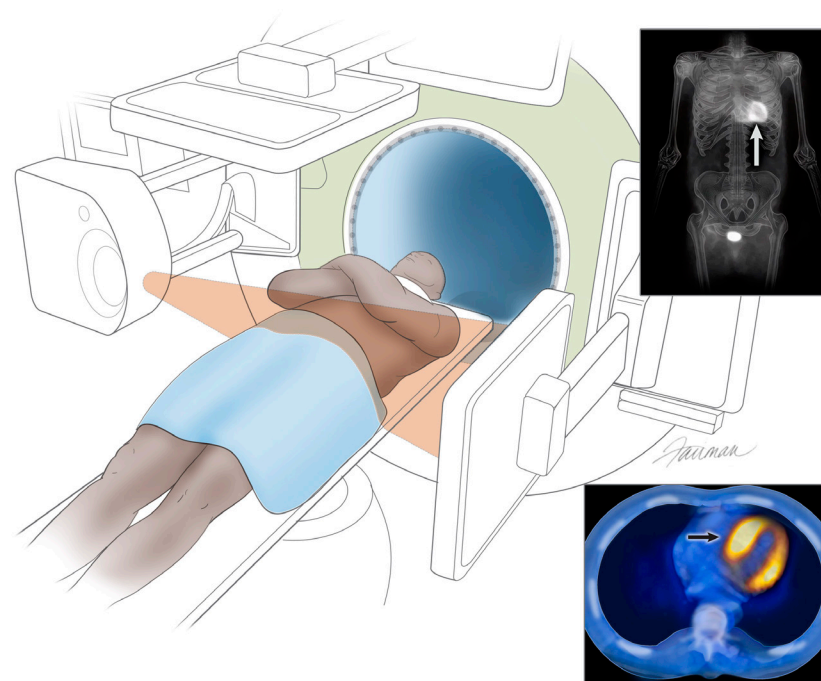
当然ながら、遺伝病の検査を受けることに消極的な人もいます。米国では、遺伝子情報差別禁止法（GINA）により、アミロイドーシスなどの病気の遺伝的素因を持つ患者さんに対して雇用面や健康保険面で差別を行ってはならないと定められています。検査を受ける患者さんには、資格のある遺伝子カウンセラーと事前に面会することをお勧めします。

重要なポイントとして、これまでの病歴からその患者さんがどの類型のアミロイドーシスに罹患している可能性が高いかを推定できます。例えば慢性炎症性または感染症の病歴がある患者さんの場合はまず AA を、長期にわたり腎透析を受けている患者さんは Aβ2M アミロイドーシスを第一に疑ってみるべきでしょう。また MRI で小脳出血が繰り返し発生している痕跡が認められる再発性脳卒中または進行性認知症の患者さんの場合は、脳アミロイド血管症（CAA）が示唆されます。50 歳以上の患者さんで、高血圧を伴わずに心エコー図で心壁の肥厚を伴ううっ血性心不全を呈している場合、主に野生型 ATTR アミロイドーシス（ATTRwt）を疑ってみるべきでしょう。

一方、最近のプロテオミクス技術の進歩は、アミロイドーシスの診断精度の飛躍的な向上を約束しています。プロテオミクスは、生体内や環境中に存在する全てのタンパク質を総合的に分析する研究分野です。多くの場合どの前駆タンパク質がアミロイド沈着の原因となっているかを正確に診断できない標準的な免疫化学技術とは異なり、プロテオミクスは遺伝子変異の有無を問わずアミロイド沈着物内に存在する固有のタンパク質を正確に特定できます。レーザーマイクロダイセクションとそれに続く質量分析（LDM-MS）の組み合わせは、アミロイドーシスの類型特定における最も有効な手法です。この検査の実施には、まずコンゴレッド染色で陽性

となった検体を分析し、タンパク質分子（ペプチド）のより小さな成分に分解します。次に、「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法」、略して質量分析法もしくは LMD-MS とも呼ばれる方法でペプチドを分析します。複数の研究により、LMD-MS にはほとんどすべての既知のアミロイドタンパク質を実質的に 100% の精度で識別するとともに、未知のタンパク質を特徴づける能力もあることが示されています。これまで診断で見逃されることの多かった類型のアミロイドーシス、例えばアフリカ系アメリカ人における心アミロイドーシスの原因 TTR 変異体である Val122Ile や、メキシコ系人の腎臓病を引き起こす野生型 ALECT2 タンパク質なども、LMD-MS を用いれば容易に特定できます。

生検を行わずに心アミロイドーシスの診断を下す方法が 1 つあります。ATTR 心アミロイドーシスが疑われる場合、米国では Tc-99m PYP（ピロリン酸スキャン）、欧州では DPD/HMDP と呼ばれる核医学検査を用いた診断を行うことができます。心臓トレーサー取り込み異常に加えて典型的な心エコー検査所見または心臓 MRI 所見が見られ、かつ血液および尿検査による AL スクリーニングが陰性の場合、ATTR 診断が確定します。AL やアポリポ蛋白などの他の類型のアミロイドーシスでは、血液の貯留などの技術的問題に加えて、時に核医学検査が陽性となることに注意します。心臓画像検査のみに基づくアミロイドーシスの診断には十分な専門知識が必要であり、アミロイドーシスの評価経験のある心臓専門医や核医学専門医が関与する必要があります。



血清遊離軽鎖検査および血清・尿タンパクの免疫固定電気泳動検査で AL アミロイドーシスを除外した後、テクネチウム -99m- リン酸骨シンチグラフィー (PYP スキャン) を行うことにより非侵襲的な ATTR アミロイドーシスの診断を行うことができます。

結論として、アミロイドーシス類型の特定には、年齢、民族、家族歴、本人の病歴などの臨床的因子の評価と、高度な診断検査が必要です。

5. 治療

一部の医師は、これまでアミロイドーシスに対する有効な治療法はないと考えていました。これは単に事実と異なります。特にすでに多くの国では規制当局により有効な治療法が承認されています。

アミロイドーシスを適切に治療するには、血液専門医、心臓専門医、腎臓専門医、神経内科医など複数の分野の医師が協力してできるだけ早期に正確な確定診断を下すことが重要です。アミロイドーシスの類型や発症臓器に応じて、また患者さんの状態、年齢、個人的な好みなども考慮して最も適切な治療法を選択する必要があります。アミロイド沈着は、迅速に治療しないと体の組織を破壊して臓器不全を引き起こし、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、次の2つの側面から成るプロセスとしてとらえるべきです。

- (1) 症状を管理し、患者さんの生活の質と機能を強化することにより、患者さんの福利を向上し生存期間を延長する。
- (2) アミロイドタンパク質を減少または安定化させ、アミロイド沈着が継続的に形成されないようにする。

多くの場合、異常なタンパク質の生成が止まると、それまでに形成されたアミロイド沈着物も再吸収され、時間の経過とともに臓器の機能がゆっくり回復します。

アミロイドタンパク質の形成や沈着を妨げる一般的なアプローチは3つあり、アミロイドーシスの類型によって異なります。最も一般的なアプローチは、疾患につながる前駆タンパク質の生成を止める療法です。第2のアプローチは、前駆タンパク質の正常な構造を安定化

させる薬物療法により、前駆タンパク質がミスフォールドしてアミロイドに変化するのを防ぐ方法です。本書の執筆時点では未だ治験中である第3のアプローチは、研究的免疫戦略またはアミロイド線維の不安定化によってアミロイド沈着を直接標的とし、体内でより容易に溶解できるようにする療法です。すべてのアプローチに副作用があるため、アミロイドーシスの専門医に相談して最良の治療法を選択する必要があります。

AL アミロイドーシス

AL（別名原発性）アミロイドーシスは、最もよく診断される類型のアミロイドーシスであり、広範な臓器に病変を生じることが多いです。治療を行わない場合、平均生存期間は約12～18ヵ月であり、重度の心機能の障害がある患者さんでは約6ヵ月と短いです。

経口、皮下注射、または静脈内注入のいずれかで行う化学療法がALアミロイドーシスの治療の基本です。治療の目標は形質細胞の数を減らすことであり、それにより形質細胞から生成される異常な軽鎖抗体タンパク質の濃度を減少させます。化学療法薬であるメルファラン（アルケランとも呼ばれます）またはシクロホスファミド（サイトキサン）は、通常はデキサメタゾンと併用して、これらの薬との相乗効果により形質細胞を殺すステロイド剤として、まず最初に選択される薬として長年使用されてきました。ボルテゾミブ（ベルケイド）レナリドミド（レブラミド）、ポマリドミド（ポマリスト）、イキサゾミブ（ニンラーロ）など、多発性骨髄腫（形質細胞がん）の治療に使用される他の薬剤も効果が証明されています。これらの治療法はメルファラン、シクロホスファミド、デキサメタゾンと併用することも多いです。化学療法には、吐き気、嘔吐、脱毛、感染、極度の疲労などの副作用があります。レジメンの副作用が重度過ぎる場合は、薬剤の用量または投与スケジュールを変更するか、投与を中止して代わりに新しい薬剤を使用することがあります。

選ばれたごく一部の患者さんについては、非常に高用量の化学療法（静脈内メルファラン）と幹細胞移植を併用します。幹細胞は骨髄に存在し、赤血球や白血球など様々なタイプの正常な血液細胞の基となる細胞です。高用量の化学療法で異常な形質細胞を破壊した後は、患者さん本人の体から採取した新鮮幹細胞で骨髄を補充します（これを「自家移植」といいます。もう1つの幹細胞移植である、ドナーの細胞を用いた「同種移植」はAL アミロイドーシスの治療には用いられていません）。化学療法後に幹細胞移植を行うことは、多くの場合、臓器機能の大幅な改善または安定化を伴う優れた反応をしばしば達成します。しかし、すべての患者さんがこの積極的な治療に耐えられる訳ではなく、特に進行性の心臓障害や重大な自律神経機能障害のある患者さんの場合は難しい場合があります。

AL アミロイドーシスの治療に使用されるもう1種類の薬物療法はモノクローナル抗体療法です。標的を狙うこれらのタンパク質は、いくつかの異なる方法で使用できます。

まず、形質細胞を標的として、化学療法と同様に形質細胞を減らすことで作用する市販の抗体があります。最近FDAによって承認されて、最も広く用いられている薬剤はダラツムマブ（ダラザレックス・ファスプロ）です。ダラツムマブは形質細胞内のCD38分子を標的としています。ダラツムマブは化学療法との併用が承認されていますが、複数の試験では単剤投与でも効果が認められています。単独または化学療法との併用で形質細胞を標的とする現在試験中のその他の抗体として、イサツキシマブ（サルクリサ）およびエロツズマブ（エムブリシチ）が挙げられます。多発性骨髄腫の治療薬として、形質細胞を様々な方法で標的とする新しい抗体が現在開発中で、いずれはAL アミロイドーシスに対する治療薬としても試験が行われると予想されています。これらとは異なる方法で抗体を利用してAL アミロイドーシスを治療する療法として、（ダラツムマブのように異常軽鎖分子を作る細胞ではなく）体内に蓄積している軽鎖アミロイド沈着物を直接の標的として作用させる方法があります。これは現在

試験中の実験的アプローチです。このようにアミロイド沈着物を直接標的にすることにより、患者さんの免疫系がより効果的にアミロイド沈着物を特定し、不安定化して、除去できる可能性があります。

AA アミロイドーシス

AA（別名二次性）アミロイドーシスは、その原因となる多くの炎症性疾患（関節リウマチ、クローン病、および家族性地中海熱など）に対する治療法が見つかったことから、先進国では従来より症例が減少しています。AA アミロイドーシスでは、アミロイド沈着は通常、非常にゆっくりと進行します。生存率は、特に腎臓疾患に対する治療を行っている場合、10年を超えることも多いです。一方、骨髄炎や結核などの感染症の治療を行わない場合、アミロイド沈着がより早く進行することがあります。いかなる場合でも、治療の主な対象は、基礎疾患である感染症または炎症が対象です。循環前駆タンパク質である血清アミロイドAを減少させることにより、アミロイドの進行性の蓄積を遅らせたり、あるいはストップさせる効果があります。腎不全の患者さんでは、透析や腎移植も治療の選択肢です。重要なポイントとして、腎移植を行っても、もともとの腎臓の損傷の原因である異常なタンパク質に対する治療が行われないうままだと、時間の経過とともに移植した腎臓にアミロイドが出現することがあります。これは、AA アミロイドーシスだけでなく、あらゆる種類のアミロイドーシスに当てはまる現象です。

遺伝性 ATTR アミロイドーシス

ATTRv アミロイドーシスは、心臓と神経系に最も多く発症します。治療介入しない場合、生存率は突然変異の種類により症状の発現から5年から15年です。

トランスサイレチンタンパク質の大部分は肝臓で生成されるため、長年にわたって、遺体から摘出した肝臓または健康なドナーの肝臓の一部を使用した肝移植が最終的な治療法でした。肝臓移植を難しく

する障壁として、多くの ATTRv 患者さんに見られる健康不良、および利用可能なドナー肝の不足があります。最近では、いくつかの承認済み療法や開発中の新薬が登場していることから、米国やその他多くの国では、肝臓移植はもはや ATTRv の一般的な治療法ではありません。

これらの新しい ATTRv 治療では、主に 2 つの方法でミスフォールドした TTR タンパク質からアミロイド沈着が生成されるのを防ぎます。1 つのグループの薬は肝臓で作られる TTR の量を減らす働きをし（遺伝子サイレンサー）、もう 1 つのグループの薬は TTR がミスフォールドしてアミロイド線維に変化するのを防ぎます（安定化剤）。

アミロイドとなる異常タンパク質を減少させることにより、臓器機能を改善できるデータが得られています。現在 FDA によって遺伝子サイレンサー治療薬として承認されているのが、パチシラン（オンパットロ）とイノテルセン（テグセディ）の 2 つです。これらの薬剤が TTR タンパク質の生成テンプレートとして働く標的 TTR mRNA と結合すると、mRNA は細胞によって分解・再生され、TTR タンパク質生産には使われなくなります。つまり、TTR mRNA を無くせば TTR タンパク質がなくなり、TTR タンパク質がなくなれば TTR アミロイドも形成されなくなります。これらの薬はいずれも病気の進行を止めることを目的としています。一部の患者さんでは症状の改善も報告されています。

ATTR の患者さんにおける安定化剤として FDA に初めて承認された治療薬は、タファミジス（ビンダマックス／ビンダケル）です。この試験薬は、変異 TTR がミスフォールドしてアミロイドになることを防ぎます。使用されているもう一つの安定化剤としてジフルニサル（ドロビド）があります（この薬は他の適応症に対する治療薬として FDA に承認されていますが、ATTR の治療薬として認可外で 사용되는ことがあります）。試験中のその他の安定化剤が、アコラミジスとトルカポンの 2 つです。これらの内服薬は前駆タンパク質と結合して構造を安定化させる低分子物質であり、アミロイド線維の形成や体内での蓄積を防ぐ働きがあります。

AL アミロイドーシスと同様に、体内に蓄積したアミロイド沈着物を直接標的とするさまざまな抗体治療が研究されています。これは現在試験中の実験的アプローチです。このようにアミロイド沈着物を直接標的にすることにより、患者さんの免疫系がより効果的にアミロイド沈着物を特定、不安定化、除去できる可能性があります。

ATTRwt（野生型アミロイドーシス） （旧称「老人性全身性アミロイドーシス、もしくは年齢関連型アミロイドーシス」）

野生型トランスサイレチン（ATTRwt）アミロイドーシスでは、現在承認済みの安定化剤であるタファミジス（ビンダマックス／ビンダケル）が標準療法とされています。その他のいくつかの新しい安定化剤、および遺伝性アミロイドーシス向け遺伝子サイレンサーとして承認済みのいくつかの薬が、現在 ATTRwt 向け治療薬として試験中です。より深刻な症例の場合、患者さんが厳しい基準を満たすことを条件として、心臓移植が検討される場合もあります。

Aβ₂M アミロイドーシス

Aβ₂M 型（別名透析関連）アミロイドーシスでは、腎移植が最善の治療選択肢とされています。低銅含有タイプの透析膜は、疾患の発症を予防したり、遅らせたりする効果があります。

限局的アミロイドーシス

膀胱や気道など、特定の部位に限定してアミロイドが沈着する場合には、病気の進行を遅らせるいくつかの方法があります。全身性疾患の可能性が除外されたら、手術による除去、放射線、レーザー療法などを検討できます。より良形で生活の質に問題がない症例の多くにおいては、頻繁に受診することを条件として、対症療法もしくは治療を全く行わないことが推奨される場合もあります。あらゆる類型のアミロイドーシスと同様に、患者さんには症状のモニタリングのために定期的に受診することが推奨されます。幸い、限局的アミロイドーシス

の患者さんの多くは、化学療法を必要とするような全身性アミロイドーシスは発症しないことがほとんどです。脳に影響を及ぼす脳アミロイド血管症（CAA）については、既知の有効な治療法はありません。治療は症状の緩和を目的として行われます。これには、アルツハイマー病の治療薬など、記憶力を向上させる薬剤も含まれます。発作（「アミロイドスペル」とも呼ばれます）に対しては、フェニトイン（ディランチン）やカルバマゼピン（テグレトール）などの抗けいれん薬を用いた治療を行うこともあります。なお、アスピリンや抗凝血剤など脳出血のリスクを高める可能性のある薬の使用を制限することも重要です。場合によっては、発話療法や理学療法が必要になる場合があります。

アミロイドーシスの対症療法

アミロイドーシスの根本的な原因だけでなく、病気の症状に対する治療も行うことが非常に重要です。これにより、患者さんの生活の質と余命を確保します。

体力のある患者さんであれば、通常の日常生活を営むことも可能です。しかし、疲労や息切れが起こる場合には休む必要があります。医師が推奨するレベルを超えた激しい活動は控えるべきです。

腎臓や心臓のアミロイドに関連する症状への対処として、医師の処方する利尿剤の服用による尿量の増加、食事の塩分摂取量の制限、弾性ストッキングの着用や脚を上げることによる腫れの軽減などが挙げられます。

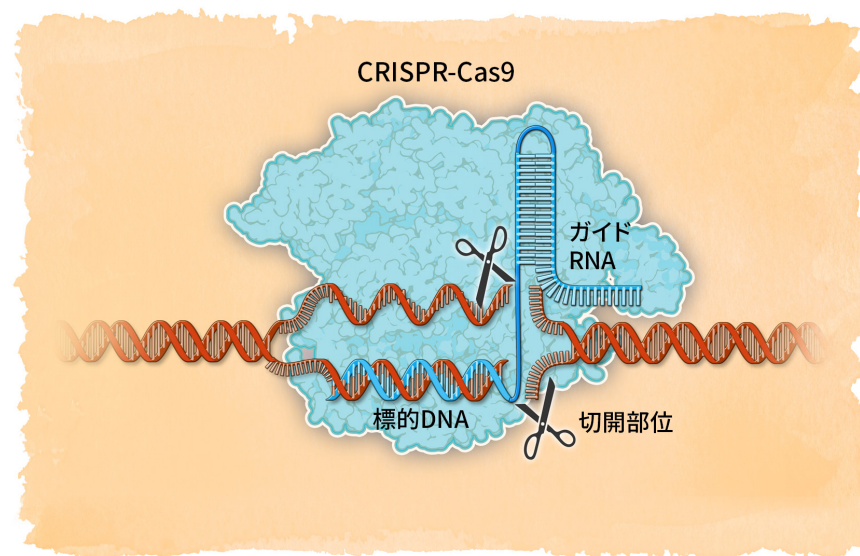
消化管の症状への対処として、特定の食べ物の摂取や薬の投与が下痢や便秘などの症状を緩和することがあります。場合により、食生活を変えることが症状の軽減や体重の維持に効果があります。

神経の損傷（ニューロパシー）による症状は、有効な抗アミロイドーシス療法により改善することがありますが、神経が回復するまでに12ヵ月から24ヵ月、もしくはそれ以上かかる場合があります。こうした改善効果が見られるかどうか見極めるまでの期間中、痛みを緩和

するための薬を使用することがあります。これらは経口もしくは皮膚への塗布により投与します。不快感、ひりひりした痛みまたは灼熱感がある場合は、寝る前に15分間程度温水式フットマッサージャーを使用すると良く眠れることがあります。温水や振動により、痛みを伝達しない神経を刺激するとともに痛みを伝達する神経の働きを遮断します。

ゲノム編集（CRISPR）

アミロイドーシスの一部の形態は突然変異の結果生じますが、遺伝子は患者さんのDNAの一部であることから、遺伝子を直接標的とするか、もしくは遺伝子情報そのものを編集して症状を改善できないかという発想が生まれます。理論的には、このようなアプローチはこれまでに説明したどの治療法よりも優れている可能性があります。パチシランやイノテルセンのような遺伝子サイレンサーは、TTR mRNAを分解することによってTTRタンパク質の生成をほぼストップさせる効果がありますが、TTR DNA 遺伝子テンプレートからTTR mRNAが作られる速度自体を遅らせる効果はありません。このため、これらの薬（およびタンパク質そのものを標的とするタファミジスなどの薬）から効果を



現在治験中のATTRアミロイドーシスの遺伝子編集

得るには、長期間継続的に使用する必要があります。しかし、DNA そのものを恒久的に書き換えて特定の遺伝子の mRNA を作ることをできなくしてしまえば、下流の TTR mRNA またはタンパク質を継続的に標的にする必要はなくなります。CRISPR という新たな科学の進歩によりこれが間もなく実現される可能性があります。CRISPR は、遺伝子の正確な編集が可能のため、発明者が 2020 年ノーベル化学賞を受賞したほどそれまでの遺伝子編集技術と比べて画期的な技術です。現在、アミロイドーシスの治療法としての CRISPR の研究が進められています。アミロイドーシス治療における CRISPR の有用性は明らか一方で、TTR を持たないことによる長期的な効果がどの程度なのか、また重篤な有害事象を引き起こす可能性のある標的外の効果についてはさらなる研究が求められます。

治験への参加

治験とは、病気を診断し治療するための新しい方法を試行する研究活動です。治験は、アミロイドーシスに対する理解を高め、より効果的な治療法を開発するために不可欠な取り組みです。現在提供されている全ての治療法は、このような継続的な治験を経て開発・改良されたものです。現在では、患者さんは長期的・継続的な疾患の寛解とともに臓器系の大幅な改善を期待することができます。

適格であると認められた患者さんには、治験に参加していただくチャンスがあります。治験では、新しい治療法を実際に試行して、既存の標準治療と同程度であるかまたはそれ以上かを判断します。すべての治験は、治験審査委員会 (IRB) による承認と監督を受ける必要があります。IRB は、医師、科学者、非科学者（聖職者および一般人を含む）で構成されます。これらのメンバーは、治験参加者の安全を保証するために委員会に出席します。

治験への参加は完全に自由意思によるものであり、参加される患者さんには同意文書に署名をしていただきます。また、治験への参加はいつでも取りやめることができます。多くの場合、治療費は治験の一環としてカバーされます。

治験にご参加いただくことにより、新しい実験的治療法が一般に利用可能になる前にその恩恵を受けられるというメリットがあります。長期的には、治験はすべての人のための医薬品や治療法の改善につながります。現在募集中の治験について知るには、アミロイドーシスセンターにご相談いただくか、もしくは ClinicalTrials.gov のホームページをご覧ください。また、PubMed.gov で検索すると、これまでに実施を完了している治験に関するピアレビュー済み科学論文を読むことができます。



早期に正確な診断を行うことと、患者さん 1 人ひとりに合わせたきめ細かい治療計画を策定し実施することが、良好な転帰を得る鍵となります。医療従事者や同僚との拡張サポートコミュニティで、あなたは 1 人ではありません。

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や治療には多くの医師が協力しています。患者さんであるあなたは1人ではありません。米国では、24時間対応のヘルプとガイダンスについて、アミロイドーシスサポートグループにお問い合わせください。通話料無料の(866)404-7539、またはInfo@AmyloidosisSupport.org宛電子メールでご連絡ください。以下は、米国および海外の主要なアミロイドーシスセンターの一覧です。より詳細なリストはwww.AmyloidosisSupport.orgで閲覧できます。アミロイドーシスは症例ごとに異なるため、これらのセンターの貴重な専門知識は、患者さんにとって有益なものです。

米国内のアミロイドーシスセンター

- Baylor University Medical Center/Texas Oncology (テキサス州ダラス)
- Boston University Medical Center (マサチューセッツ州ボストン)
- Brigham and William's/Harvard (マサチューセッツ州ボストン)
- Cedars Sinai (カリフォルニア州ロサンゼルス)
- City of Hope (カリフォルニア州デュアルテ)
- Cleveland Clinic (オハイオ州クリーブランド、およびフロリダ州ウェストン)
- Columbia University Irving Medical Center (ニューヨーク州ニューヨークシティ)
- Duke University (ノースカロライナ州ダーハム)
- Emory University - Winship Cancer Institute (ジョージア州アトランタ)
- Froedtert & The Medical College of Wisconsin (ウィスコンシン州ミルウォーキー)
- Houston Methodist (テキサス州ヒューストン)
- Indiana University (インディアナ州インディアナポリス)
- Johns Hopkins Hospital (メリーランド州バルチモア)
- Karmanos Cancer Institute (ミシガン州デトロイト)
- Levine Cancer Institute (ノースカロライナ州シャーロット)
- Loyola University (イリノイ州メイウッド)
- Mayo Clinic (ミネソタ州ロチェスター、フロリダ州ジャクソンビル、アリゾナ州フェニックス)
- MD Anderson Cancer Center (テキサス州ヒューストン)
- Medical University of South Carolina (サウスカロライナ州チャールストン)
- MedStar-Georgetown (ワシントン D.C.)
- Memorial Sloan Kettering Cancer Center (ニューヨーク州ニューヨークシティ)
- Moffitt (フロリダ州タンパ)
- Mount Sinai (ニューヨーク州ニューヨークシティ)
- Northwestern University (イリノイ州シカゴ)

- Ohio State University Comprehensive Cancer Center (オハイオ州コロンビア)
- Oregon Health and Science University (オレゴン州ポートランド)
- Penn Medicine Abramson Cancer Center (ペンシルバニア州フィラデルフィア)
- Rochester Regional Health (ニューヨーク州ロチェスター)
- Rush University Medical Center (イリノイ州シカゴ)
- Saint Luke's Hospital System (カンザス州カンザスシティ)
- Scripps (カリフォルニア州サンディエゴ)
- Seattle Cancer Care Alliance, University of Washington (ワシントン州シアトル)
- Stanford (カリフォルニア州パロアルト)
- Tufts Medical Center (マサチューセッツ州ボストン)
- UAB Medicine (アラバマ州バーミングハム)
- UCSD - Moores Cancer Center (カリフォルニア州サンディエゴ)
- UCSF - Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center (カリフォルニア州サンフランシスコ)
- University of Chicago (イリノイ州シカゴ)
- University of Kansas (カンザス州ローレンス)
- University of Miami - Sylvester Comprehensive Cancer Center (フロリダ州マイアミ)
- University of North Carolina (ノースカロライナ州チャペルヒル)
- University of Tennessee (テネシー州ノックスビル)
- UT Southwestern Medical Center (テキサス州ダラス)
- University of Utah - Huntsman Cancer Institute (ユタ州ソルトレークシティ)
- University of Rochester Medical Center-Wilmot Cancer Institute (ニューヨーク州ロチェスター)
- Vanderbilt University Medical Center (テネシー州ナッシュビル)
- Weill Cornell Medical Center (ニューヨーク州ニューヨークシティ)

海外のアミロイドーシスセンター

- Monash University Eastern Health Clinical School (オーストラリア・メルボルン)
- Westmead Hospital (オーストラリア・シドニー)
- Center for the Study of Familial Amyloidosis (ブラジル・リオデジャネイロ)
- Cross Cancer Institute, University of Alberta (カナダ・エドモントン)
- Princess Margaret Cancer Centre (カナダ・トロント)
- University of British Columbia (カナダ・ブリティッシュコロンビア州バンクーバー)
- National Centre for Amyloidosis (英国ロンドン)
- Centre Hospitalier Universitaire & Reference Center for AL Amyloidosis (フランス・リモージュ)
- Amyloidosis Center University Hospital Heidelberg (ドイツ・ハイデルベルク)
- National and Kapodistrian University of Athens (ギリシャ・アテネ)
- Hadassah Medical Center, Faculty of Medicine, Hebrew University (イスラエル・エルサレム)
- Center for the Study & Cure of Systemic Amyloidosis (イタリア・パヴィーア)
- 熊本大学病院 (日本・熊本市)
- University of Groningen, University Medical Center Groningen (オランダ)
- Oslo University Hospital (ノルウェー・オスロ)
- Universidade do Porto (ポルトガル・ポルト)
- Amyloidosis and Multiple Myeloma Unit, Department of Hematology, Hospital Clínic of Barcelona (スペイン・バルセロナ)

アミロイドーシスセンターの一覧は常時更新されています。ご質問がある場合、または一覧にないセンターに関する情報をご希望の場合、Info@AmyloidosisSupport.org宛メールにてお問い合わせください。

7. オンラインリソース

地元もしくはバーチャルで開催されるサポートミーティングを含む詳細情報については、以下を参照してください。

Amyloidosis Support Groups AmyloidosisSupport.org

その他の有用なリソース：

- Amyloidosis Alliance
amyloidosisalliance.org
- Amyloidosis Foundation
amyloidosis.org
- Amyloidosis Research Consortium
arci.org
- Amyloidosis Speakers Bureau
mm713.org/speakers-bureau
- Amyloidosis Support Groups
amyloidosisupport.org
- Amyloid Support Group UK
amyloidosis.org.uk
- Canadian Amyloidosis Support Network Facebook Group
facebook.com/groups/194563300561853
- National Organization for Rare Disorders
rarediseases.org
- RareConnect
rareconnect.org

本資料は
チップミラーアミロイドーシス財団



および以下の診断薬および治療薬メーカーの出資により作成されました。



本書の内容は、出資団体の影響を受けていません。

AMYLOIDOSIS SUPPORT GROUPS

amyloidosissupport.org

amyloidaware.com