

非家族性全身性アミロイドーシスの疫学と臨床

関島 良樹

(臨床神経 2011;51:1130-1133)

Key words : アミロイド, 老人性全身性アミロイドーシス, 全身性ALアミロイドーシス, トランスサイレチン, 手根管症候群

はじめに

アミロイドーシスは、全身臓器にアミロイドが沈着する全身性アミロイドーシスと、単一臓器にアミロイド沈着が限局する限局性アミロイドーシスに大別され、更にアミロイド蛋白およびアミロイド前駆蛋白に対応する臨床病型に分類される (Table 1)。本稿では、非家族性全身性アミロイドーシスのうち、とくに頻度の高く、神経内科医が関与する機会が多い、老人性全身性アミロイドーシス (Senile systemic amyloidosis, SSA) と全身性 AL アミロイドーシスについて概説する。

老人性全身性アミロイドーシス (SSA) の疫学と臨床

SSA は主に高齢者にみとめられる全身性アミロイドーシスで、変性した野生型トランスサイレチン (TTR) が心臓を中心とした全身臓器に沈着する予後不良な疾患である。海外の報告では 80 歳以上の剖検例の 25%¹⁾、95 歳以上の剖検例の 37%²⁾ と非常に高率に心臓への TTR アミロイドの沈着がみとめられているが、根本的な治療法が存在しないため積極的に臨床診断されることは少なく、本症の正確な頻度や臨床像は現在でも不明な点が多い。しかし、TTR 四量体を安定化する薬剤 (diflunisal, tafamidis) や siRNA などの現在臨床試験が進行中の新規の家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) に対する治療は、SSA に対しても有効である可能性があり、本症の臨床像の解明および早期診断が今後重要になると予想される。

SSA は、80 歳以上の非冠動脈疾患性心不全の主要な原因と考えられていたが、最近では 50 歳～60 歳代に発症する SSA 患者の報告も散見される^{3)~5)}。性別では、男性の比率が高く、心不全に先行して手根管症候群 (CTS) で発症する症例が多いことが明らかになってきた。実際、筆者らの教室で経験した SSA 患者 14 例の検討 (Table 2) では、男性 9 例に対して女性 5 例と男性の頻度が高い。また、診断時の平均年齢は 77.5 歳であったが、発症年齢は 71.6 歳と比較的若く、60 代での発症も 6 例存在した。基本的に心臓へのアミロイド沈着をみとめた

症例のみを SSA と診断しているため、全例で心臓関連の症状をみとめているが、CTS の頻度も非常に高く、14 例中 10 例でみとめられ内 9 例では初発症状であった。経過中に心原性脳塞栓症を発症することもまれではない。

われわれは最近、SSA の主要な症状の一つである CTS に注目し、特発性 CTS 患者における野生型 TTR 沈着の頻度を検討した⁶⁾。その結果、100 名中 34 名 (34%) の患者に滑膜組織へのアミロイドの沈着をみとめ、そのすべてが野生型 TTR 由来のアミロイドであった。また、対照として生前に CTS をみとめなかった剖検患者 32 名の手根管組織の検討もおこないロジスティック回帰分析をもちいて統計学的に解析したところ、特発性 CTS 患者群では対照群にくらべ有意にアミロイド陽性率が高く (オッズ比 15.8, 95% 信頼区間 3.3~75.7)、「加齢」および「男性」が手根管への野生型 TTR アミロイド沈着の独立した危険因子であることが明らかになった。これらの知見を考え合わせると、CTS は心アミロイドーシスに先行して出現することが多いと考えられ、とくに高齢男性の CTS では、SSA を念頭に検討する必要があると考えられた。

全身性 AL アミロイドーシスの疫学と臨床

全身性 AL アミロイドーシスは、単クローン性の形質細胞から産生された免疫グロブリン軽鎖 (light chain) 由来のアミロイドが、心臓、腎臓、肝臓、消化管、末梢神経などの全身多臓器に沈着して機能障害をきたす疾患である。骨髄中の異常形質細胞の多寡によって多発性骨髄腫にともなうものと原発性へと分類され、後者が約 80% を占めている。

本症の初発症状は、体重減少や全身倦怠感などの非特異的の症状が多く、無症状のまま検診でタンパク尿、心電図異常、心肥大、胸水貯留、貧血、肝機能異常などを指摘され発見されるばあいもある。Kyle ら⁷⁾の報告によると、全 AL 患者のうち、多発ニューロパチーが 17%、起立性低血圧などの自律神経障害が 19%、CTS が 28% にみとめられるとされており、神経内科を受診する症例も少なくない。AL アミロイドーシスにおける多発ニューロパチーは、足底から始まるビリビリ感、灼熱感、疼痛などの異常感覚で発症することが多く、筋萎縮や筋力

Table 1 アミロイドーシスの分類 (アミロイドーシス診療ガイドライン 2010 より引用).

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

低下は感覚障害に遅れて出現する。また、下肢の症状出現から比較的短い期間で上肢にも同様の症状が出現する。CTS が初発症状となることもある。起立性低血圧、発汗異常、膀胱直腸障害、勃起不全などの自律神経障害も AL アミロイドニューロパチーの比較的早期からみとめられる。これらの臨床症状は、日本各地にみとめられる高齢発症の Val30Met 型 FAP と酷似しており、両者を臨床的に区別することは難しい。高齢発症の FAP は浸透率が低く一見孤発性にみえることも、両

者の鑑別を一層困難にしている。

アミロイドニューロパチーがうたがわれたばあいには、組織生検をおこないアミロイド沈着の有無を確認する。通常よくおこなわれる生検部位は、胃・十二指腸、直腸、皮膚、腓腹神経などである。腹壁脂肪吸引生検は、アミロイドの検出率が高く、侵襲が少ないためスクリーニングに有用である。アミロイド沈着が確認できれば、生検組織の免疫組織染色をおこない、アミロイド蛋白を同定する。ATTR 陽性であれば TTR

Table 2 信州大学における老人性全身性アミロイドーシス症例のまとめ.

性別	発症年齢	診断年齢	初発症状	続発症状	アミロイド沈着を 確認した部位
男	60	67	CTS	脳梗塞, 心不全, SSS, AV block, CKD	心, 手根管, 皮膚
男	60	76	CTS	心不全	胃, 心
男	65	72	CTS	心不全, Af, VT, CKD	心筋, 皮膚
男	65	75	CTS	心不全, Af, CKD	手根管, 心, 胃
男	67	70	CTS	心不全, Af, CKD	心, 胃
男	68	78	CTS	心拡張障害	手根管, 心
女	70	74	CTS	心拡大	手根管, 胃, 心
男	71	73	心不全	CTS	心筋, 胃
男	71	73	腎梗塞	心不全, CKD	心筋, 皮膚
男	73	83	CTS	心不全, Af, AV block, 脳梗塞, CKD	心, 胃
女	75	85	心不全	Af	皮膚, 心
女	77	84	CTS	心不全, 一過性脳虚血発作	胃, 皮膚
女	78	78	心拡大	Af, CKD	心
女	97	97	脳梗塞	心筋肥厚, Af	皮膚, 心
	71.2	77.5			

CTS, 手根管症候群; SSS, 洞不全症候群; AVblock, 房室ブロック; CKD, 慢性腎臓病; Af, 心房細動; VT, 心室頻拍

遺伝子の検査を, AL (A λ または A κ) 陽性であれば骨髄穿刺や免疫固定法による血中・尿中の M 蛋白の検索をおこなう。M 蛋白は, 治療効果の判定にも使用できる有用な検査であるが, 約 10% の AL アミロイドーシス患者では, 血清・尿のいずれでも M 蛋白が検出されない。このようなばあいには血清中の免疫グロブリン遊離軽鎖 (free light chain) の測定が有用で, より高感度で free light chain の高値や κ/λ 比の異常を検出可能である。

AL アミロイドーシスは, 1980 年代には診断後の平均余命が 12 カ月と予後不良な疾患と考えられていた⁸⁾。しかし, 1990 年代から欧米を中心にメルファラン大量静注 + 自己造血幹細胞移植 (HDM+SCT) が治療に導入され生命予後および臓器機能の改善がみとめられるようになった⁹⁾。ニューロパチーに関しても改善が期待され, Skinner ら¹⁰⁾ は治療 1 年後のニューロパチーの改善度は 40% であると報告している。筆者らの教室でも 2001 年から AL アミロイドーシスに対する HDM+SCT の取り組みを開始し, 約 2/3 の患者で血液学的寛解がえられ, これらの患者の 10 年生存率は 90% を超えている。しかし, HDM+SCT は進行した患者におこなうと全身状態を悪化させ, 治療関連死を高率におこしてしまう。そこで, HDM+SCT の治療の適応とならない高齢者や進行例では, VAD 療法, 中等量メルファラン静注療法, M-Dex 療法, MP 療法などをおこなっている。

おわりに

アミロイドーシスは従来, 診断されても治療法のない疾患と考えられていた。しかし, FAP に対する肝移植療法や AL アミロイドーシスに対する HDM+SCT は原因療法としてのエビデンスがすでに確立している。AA アミロイドーシスについても, 生物学的製剤の出現により疾患の発症自体を予防

することが可能になっている。更に, TTR の産生抑制や四量体安定化などの SSA に対する治療の臨床試験も開始されつつある。このような状況下で早期診断の重要性が高まっており, アミロイドーシスに対する知識と正確な診断能力が神経内科医をはじめとする医師に求められている。

文 献

- 1) Cornwell GG III, Murdoch WL, Kyle RA, et al. Frequency and distribution of senile cardiovascular amyloid. A clinicopathologic correlation. *Am J Med* 1983;75:618-623.
- 2) Tanskanen M, Kiuru-Enari S, Tienari P, et al. Senile systemic amyloidosis, cerebral amyloid angiopathy, and dementia in a very old Finnish population. *Amyloid* 2006;13:164-169.
- 3) Kyle RA, Spittell PC, Gertz MA, et al. The premortem recognition of systemic senile amyloidosis with cardiac involvement. *Am J Med* 1996;101:395-400.
- 4) Yamano M, Azuma A, Yazaki M, et al. Early cardiac involvement in senile systemic amyloidosis: a case report. *Amyloid* 2008;15:54-59.
- 5) Kodaira M, Sekijima Y, Tojo K, et al. Non-senile wild-type transthyretin systemic amyloidosis presenting as bilateral carpal tunnel syndrome. *J Peripher Nerv Syst* 2008;13:148-150.
- 6) 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* 2011;46:1785-1791.
- 7) Kyle RA, Greipp PR, O'Fallon WM. Primary systemic amyloidosis: multivariate analysis for prognostic factors

- in 168 cases. *Blood* 1986;68:220-224.
- 8) Kyle RA, Greipp PR. Amyloidosis (AL). Clinical and laboratory features in 229 cases. *Mayo Clin Proc* 1983;58:665-683.
- 9) Comenzo RL, Vosburgh E, Falk RH, et al. Dose-intensive melphalan with blood stem-cell support for the treatment of AL (amyloid light-chain) amyloidosis: survival and responses in 25 patients. *Blood* 1998;91:3662-3670.
- 10) Skinner M, Sanchorawala V, Seldin DC, et al. High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: an 8-year study. *Ann Intern Med* 2004;140:85-93.

Abstract

Epidemiological and clinical aspects of non-hereditary systemic amyloidosis

Yoshiki Sekijima, M.D., Ph.D.

Division of Clinical and Molecular Genetics, Shinshu University School of Medicine
Department of Medicine (Neurology and Rheumatology), Shinshu University School of Medicine

The amyloidoses are a large group of postsecretory protein misfolding and deposition diseases. There are over 20 secreted human proteins whose misfolding and misassembly outside the cell is linked to amyloidosis. In this paper, we described epidemiological and clinical aspects of non-hereditary systemic amyloidosis, including senile systemic amyloidosis (SSA) and systemic AL amyloidosis. SSA, induced by wild-type transthyretin (TTR) deposition, is a prevalent aging-related disorder, as about 25% of people over age 80 have TTR deposition in the heart, but it is usually detected by microscopic examination at autopsy. Although SSA is usually associated with cardiac disease, TTR deposition is not limited to the heart and is found in systemic organs. Carpal tunnel syndrome is one of the most common clinical manifestations of SSA and often precedes cardiac symptoms. Systemic AL amyloidosis is the most common non-hereditary systemic amyloidosis induced by immunoglobulin light chain deposition. Involvement of visceral organs usually dominates the clinical picture of systemic AL amyloidosis, but some patients suffer from serious peripheral neuropathy, including polyneuropathy, carpal tunnel syndrome, and autonomic dysfunction. High-dose melphalan with stem cell transplantation improves prognosis of systemic AL amyloidosis including neurological symptoms.

(*Clin Neurol* 2011;51:1130-1133)

Key words: amyloid, senile systemic amyloidosis, systemic AL amyloidosis, transthyretin, carpal tunnel syndrome
