

## アミロイドーシスと神経疾患：治す神経内科疾患の実践

安東由喜雄<sup>1)\*</sup>

**要旨：**神経関連アミロイドーシスはとりわけこの10年の間に治療の道が開けてきた。ALアミロイドーシス、AAアミロイドーシスではそれぞれ新規化学療法剤やIL6レセプター抗体による治療が奏功している。遺伝性アミロイドーシスの中で最も患者数の多いトランスサイレチン (transthyretin; TTR) 型家族性アミロイドポリニューロパチー (familial amyloidotic polyneuropathy; FAP) は、肝移植、TTR4量体安定化剤、gene silencing 剤と次々に治療法が開発され、根治目前の状態が拓かれつつある。神経関連アミロイドーシスとしては、ALアミロイドーシス、AAアミロイドーシス、透析関連アミロイドーシス、FAP、老人性全身性アミロイドーシス (senile systemic amyloidosis; SSA)、脳限局アミロイドーシスとしてアルツハイマー病、プリオン病などがあげられるが本稿では全身性アミロイドーシスに絞ってそれらの診断・病態・治療について述べる。

(臨床神経 2015;55:797-803)

Key words : アミロイドーシス, 神経疾患, トランスサイレチン, ポリニューロパチー, アミロイドアンギオパチー

### 神経関連アミロイドーシス

アミロイドとは、様々な原因でそれまで可溶性であった前駆たんぱく質が不溶性となり、種々の臓器の主に細胞外に沈着する無構造な物質をいい、それにより機能障害を引き起こす疾患群をアミロイドーシスと言う<sup>1)2)</sup>。現在までに31種類の異なる原因蛋白が同定されている。Table 1に代表的アミロイドーシスを示す。その中で、遺伝性アミロイドーシスは、多くは遺伝的に変異したたんぱく質が組織沈着アミロイドの前駆物質となる。これまでトランスサイレチン (transthyretin; TTR)、アポリポ蛋白質 AI、ゲルソリン、 $\beta$ 2ミクログロブリンが前駆たんぱく質となる家族性アミロイドポリニューロパチー (familial amyloidotic polyneuropathy; FAP)<sup>3)-5)</sup>、リゾチーム、フィブリノーゲン、leukocyte cell-derived chemotaxin-2 (LECT2)、アポリポ蛋白質 AII が原因蛋白となる家族性腎アミロイドーシスなどがこれにあたる。また限局性アミロイドーシスの遺伝性アミロイドーシスとしては、 $\beta$ タンパク質、プレセニリン、遺伝子異常などが原因となる家族性アルツハイマー病が知られている。またシスタチン C の遺伝子異常では脳アミロイドアンギオパチーが起こる。この中で、全身性のアミロイドーシスで神経疾患を引き起こすアミロイドーシスは ALアミロイドーシス、AAアミロイドーシス、FAP、透析アミロイドーシス、老人性全身性アミロイドーシス (senile systemic amyloidosis; SSA) などが挙げられる。本稿では、限

局性に神経症状を引き起こすアルツハイマー病や、プリオン病についてはあまりに内容が豊富なため割愛し、主に全身性アミロイドーシスに認められる神経症状とその治療について述べる。

### A. ALアミロイドーシス

ALアミロイドーシスは多発性骨髄腫に伴うものとそうでない原発性アロイドーシスに大別される。いずれも形質細胞の異常増殖であるため、大量化学療法と末梢自己幹細胞輸血療法が行われてきた。現在は近年開発されたボルテゾミブ単独でも治療可能であるとする報告もある。本症の臨床診断時の症状は、心不全、腎障害に加え、起立性低血圧17%、末梢神経障害11%、手根幹症候群11%となっており、これらの神経症状の頻度をあわせると50%近くとなり、神経内科医が決して見逃してはならない疾患の一つである<sup>6)</sup>。近年、L鎖とH鎖が解離したときのみ露出するL鎖抗原に対する抗体を用いて、freeのL鎖を測定するfree light chainが末梢血で測定可能となり、ベンス・ジョーンズ蛋白よりも感度が優れていることから、補助診断として有用であることが判明している。治療はボルテゾミブなどの新規化学療法剤が本症の治療として有用であることが明らかになっているが<sup>7)</sup>、最近free light chainをターゲットとした抗体による抗体治療がフェーズ・スタディーになってきている。

\*Corresponding author: 熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野 [〒 860-8556 熊本県熊本市中央区本荘1丁目1-1]

<sup>1)</sup> 熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野

(Received June 26, 2015; Accepted July 15, 2015; Published online in J-STAGE on October 10, 2015)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-000775

Table 1 Amyloid fibril proteins and their precursors in human<sup>a</sup>.

Fibril protein	Precursor protein	Systemic and/or localized	Acquired or hereditary	Target organs
AL	Immunoglobulin Light Chain	S, L	A, H	All organs except CNS
AH	Immunoglobulin Heavy Chain	S, L	A	All organs except CNS
AA	(Apo) Serum Amyloid A	S	A	All organs except CNS
ATTR	Transthyretin, wild type	S	A	Heart mainly in males, Ligaments, Tenosynovium
	Transthyretin, variants	S	H	PNS, ANS, heart, eye, leptomen.
Aβ2M	β2-Microglobulin, wild type	L	A	Musculoskeletal System
	β2-Microglobulin, variant	S	H	ANS
AApoAI	Apolipoprotein A I, variants	S	H	Heart, liver, kidney, PNS, testis, larynx (C terminal variants), skin (C terminal variants)
AApoAII	Apolipoprotein A II, variants	S	H	Kidney
AApoAIV	Apolipoprotein A IV, wild type	S	A	Kidney medulla and systemic
AGel	Gelsolin, variants	S	H	PNS, cornea
ALys	Lysozyme, variants	S	H	Kidney
ALECT2	Leukocyte Chemotactic Factor-2	S	A	Kidney, primarily
AFib	Fibrinogen α, variants	S	H	Kidney, primarily
ACys	Cystain C, variants	S	H	PNS, skin
ABri	ABriPP, variants	S	H	CNS
ADan*	ADanPP, variants	L	H	CNS
Aβ	Aβ protein precursor, wild type	L	A	CNS
	Aβ protein precursor, variant	L	H	CNS
APrP	Prion protein, wild type	L	A	CJD, Fatal insomnia
	Prion protein variants	L	H	CJD, GSS syndrome, Fatal insomnia
ACal	(Pro)calcitonin	L	A	C-cell thyroid tumors
AIAPP	Islet Amyloid Polypeptide <sup>†</sup>	L	A	Islets of Langerhans, Insulinomas
AANF	Atrial Natriuretic Factor	L	A	Cardiac atria
APro	Prolactin	L	A	Pituitary prolactinomas, aging pituitary
AIns	Insulin	L	A	Iatrogenic, local injection
ASPC <sup>‡</sup>	Lung Surfactant Protein	L	A	Lung
AGal7	Galectin 7	L	A	Skin
ACor	Corneodesmosin	L	A	Cornified epithelia, Hair follicles
AMed	Lactadherin	L	A	Senile aortic, Media
Aker	Kerato-epithelin	L	A	Cornea, hereditary
ALac	Lactoferrin	L	A	Cornea
AOAAP	Odontogenic Ameloblast-Associated Protein	L	A	Odontogenic tumors
ASeml	Semenogelin 1	L	A	Vesicula seminalis
AEnf	Enfuvirtide	L	A	Iatrogenic

<sup>a</sup>Proteins are listed, when possible, according to relationship. Thus, apolipoproteins are grouped together, as are polypeptide hormones. \*ADan is the product of the same gene as ABri. <sup>†</sup> Also called amylin. <sup>‡</sup> Not proven by amino acid sequence analysis. The table presented is constructed based on References No1.

## B. AA アミロイドーシス

本症は神経疾患とは無関係のように思われるが、3~5%に自律神経障害が合併することが知られている。我々も、そのメカニズムは不明であるが、本症に起立性低血圧、発汗障害、腺分泌障害などを引き起こした症例を経験している<sup>8)</sup>。本症は関節リウマチなどの原疾患の治療が最優先し、原因蛋白質である serum amyloid A (SAA) のレベルを 12 mg/dl 以下に抑えるとアミロイドが沈着しないことが明らかになっている<sup>9)</sup>。本症患者に IL6 レセプター抗体であるトシリズマブを投与するとアミロイド沈着が著明に減少することが明らかになってきている<sup>10)</sup>。

## C. FAP について

FAP は遺伝的に変異したアポリポ蛋白質 AI, ゲルソリン, β2 ミクログロブリン, TTR の 4 蛋白質によって引き起こされることが知られている。

### 1. アポリポ蛋白質 AI 型アミロイドーシス

本タイプのアミロイドーシスは、これまで 15 種類のアポリポ蛋白質 AI 型の遺伝子変異が知られているが、主な症状は腎障害か心障害である。その中で G26K のみがポリニューロパチーを引き起こす。また咽頭にアミロイドーシスを引き起こすケースもある。本タイプの患者に肝移植が行われ、有効で

あったとする報告もあるが、アポリポ蛋白質 AI は肝臓に加え腸管からも産生されるため、完全には変異した原因蛋白質を除去できないため、その効果には疑問の声もある<sup>11)</sup>。

## 2. ゲルソリン型アミロイドーシス

本タイプは、主に眼症状および脳神経障害からなる。眼症状としては角膜格子状変性、結膜炎、脳神経障害としては顔面神経麻痺、顔面の線維束攣縮、口角下垂、舌萎縮、構音障害、嚥下障害などの症状が中年期以降におこる。ポリニューロパチーや自律神経障害も出現するが軽度である。フィンランドに大きな患者集積が認められるが、そのほかデンマークや本邦にも家系が認められる<sup>12)</sup>。Gelsolin D187N および D187Y の遺伝子変異が明らかにされているが、本邦では D187N の家系のみが明らかにされている<sup>13)</sup>。これまでのところ根治療法はないが、下位脳神経、特に顔面神経の麻痺が高度に起こり、顔面の筋肉が弛緩するため、特にフィンランドでは美容整形が積極的になされ、効果を挙げている<sup>12)</sup>。

## 3. 透析アミロイドーシスと変異型 $\beta 2$ ミクログロブリンアミロイドーシス

20 年以上透析を受けている患者の約 50% が手根管や関節、脊髄に wild type  $\beta 2$  ミクログロブリンによるアミロイドーシスを引き起こす。初発症状としては手根管アミロイドーシスが多数、腱鞘解放術で症状は改善する。 $\beta 2$  ミクログロブリンの変異型 (D76N) タイプのアミロイドーシスはイギリスで明らかにされている。ポリニューロパチー、自律神経障害、消化管障害が 60 歳以降に認められる<sup>14)</sup>。本疾患は未だに 1 家系しか報告されておらず根治療法はない。

## 4. TTR 型 FAP

遺伝的に変異した異型 TTR を原因蛋白質とする TTR 型 FAP は、127 個のアミノ酸からなる TTR のうち 130 を超える遺伝子異常が報告されており、そのほとんどが FAP を引き起こすことが明らかになっている<sup>5)</sup>。様々な genotype, phenotype があるが、その phenotype は末梢神経型、心臓型、アミロイドアンギオパチー型の 3 型に分類できる。心臓が主体になるタイプでは、ポリニューロパチーはマイルドかほとんど認められない場合が多いが、アミロイドアンギオパチータイプに分類される遺伝子型はユニークな中枢神経障害を呈する。本タイプは本邦では特に ATTR Y114C が我が国の唯一の遺伝性アミロイドアンギオパチーとして知られており、マイルドなポリニューロパチー、心、腎症状、眼アミロイドーシスに加え、幻視、健忘、質見当識、意識障害などの多彩な中枢神経症状を呈する。TTR 型 FAP で最も多いタイプは ATTR V30M 型であるが、これまで大家系がポルトガル、スウェーデン、日本に限局して存在すると考えられていたが、最近の研究から世界各国に患者の存在が確認されてきている。

熊本大学神経内科では、熊本県の地域医療再生計画事業とタイアップしてアミロイドーシス診断体制構築事業を立ち上げ、熊本県内外から診断依頼、診療支援、遺伝子相談などを

受け付けたところ 3 年間で 1,000 例を上回る依頼を受け、12 種類の TTR 型 FAP、4 種の国内初の遺伝子変異、1 種の世界初の遺伝子変異を発見することができた。

わが国で認められる遺伝性アミロイドーシス患者のほとんどは TTR 型 FAP であり、しっかりとした疫学や治療が提示できるのは本タイプだけであるため、以下それについて述べる。

### 疫学

わが国では熊本県と長野県、石川県に FAP ATTR V30M の患者フォーカスが確認されているが、これに加えて 38 種類の TTR 遺伝子に点変異を持つ FAP が発見されている。近年、多発神経症状が比較的軽く、心アミロイドーシス、眼アミロイドーシス、髄膜アミロイドーシス/脳アミロイドアンギオパチーなどを主徴候とする FAP も本邦で報告されており、TTR の変異アミノ酸、変異部位の違いによりさまざまな臨床病型を呈することが確認されている。また遺伝歴がはっきりしない孤発例の高齢発症の FAP が最近日本各地で明らかにされてきている。本タイプの FAP は、4.5:1 の比率で男性に圧倒的に多く、自律神経障害が軽微であることが特徴とされる<sup>15)</sup>。

### 病因

遺伝的に変異した TTR が組織沈着アミロイドの直接の原因となる。FAP は常染色体優性遺伝の形式をとり、通常ヘテロ接合体の患者がほとんどであるため、組織沈着アミロイドには異型 TTR のみならず、wild type TTR も含まれている。TTR は 4 量体で機能するが、異型 TTR が存在するとこの構造が不安定になり、単量体となり、TTR のミスフォールディングが誘起されることを介してアミロイドが形成されると考えられている。また、組織沈着アミロイドには TTR がプロテアーゼで分解された fragmented TTR が存在することが明らかにされている。

### 病態

FAP ATTR V30M は、末梢神経障害、自律神経系の障害、臓器障害の三つの柱からなる<sup>3)~5)</sup>。多発神経炎による下肢の感覚障害が初発症状として最も多いが、そのほかにも自律神経障害による下痢、便秘、吐気、嘔吐などの消化器症状、起立性低血圧による失神、男性では勃起不全など多彩な症状も呈し、患者は様々な診療科を受診していることがある。

異型 TTR は肝臓のみならず網膜からも産生されており、アミロイド沈着による硝子体混濁は FAP 患者に多く認められる。硝子体混濁を初発症状とした例もある。前眼部へのアミロイド沈着も認められ、これにより緑内障をきたし、失明の原因となる<sup>16)</sup>。

### 診断と鑑別疾患

アミロイドの原因物質である TTR の血中濃度は発症者においては進行とともに低下する。Schellong 試験では脈の代償性増加を伴わない起立性低血圧、心電図 R-R 解析では CV-RR の低下が早期よりみられる。FAP 患者の四肢にはサーモグラ

フィー上皮温度の低下がみられ、レーザードップラー検査でも、症状の進行とともに末梢血流の減少が認められている。

神経伝導検査では、早期に腓腹神経の感覚神経活動電位の低下、消失がみられ、経過とともに下肢の F 波の異常、複合筋活動電位の低下、消失も生じ、軸索変性型感覚運動多発根神経炎の所見を呈する。心エコーにて心室中隔の肥厚、granular sparkling、輝度の上昇など、アミロイド心筋症の所見が検出される。<sup>123</sup>I-iodine-meta-iodobenzylguanidine (MIBG) による心筋シンチでは心臓への集積が低下している。

確定診断には生検組織のコンゴールレッド染色、抗 TTR 抗体を用いた免疫染色などの組織診断、血清診断、遺伝子診断が行われる<sup>3)</sup>。蛍光標識したプローブと PCR 産物の結合を融解曲線にて評価する LightCycler を用いた方法により、より迅速な診断が可能となっている。

TTR 遺伝子に Val30Met 以外の変異が疑われる患者の場合は、まず質量分析装置により質量の変化した血清中の TTR 分子を検出する方法や、プライマーを蛍光ラベルし、キャピラリー電気泳動法により簡便にスクリーニングが行われるようになっている。

## 治療

### a. 肝臓移植療法

FAP の根治療法としては、95% 以上が肝臓で産生されるため、1990 年スウェーデンで肝臓移植治療が始まり、現在は世界で本治療が行われている<sup>17)</sup>。60 歳以下、発症後 5 年以内、歩行可能である、有意な心肥大がないなどの条件を満たした患者が本治療を受けると、術後、ニューロパチーなどの症状がほとんど進行停止すること<sup>18)~20)</sup>、が明らかになっている (Fig. 1, 2)。移植後も網膜の色素上皮細胞から異型 TTR が産生されるため、アミロイド沈着による眼症状は移植によっては阻止できない<sup>21)</sup>。移植後も心症状や肥大が進行することも

報告されている<sup>21)</sup>。

FAP の肝臓は異型 TTR を産生する以外肝機能は正常であり、ドナー不足もあり、FAP 患者の肝臓が重症肝疾患患者にドミノ移植されることがあるが、最近世界各地でアミロイドニューロパチーを発症した例があることが報告されている<sup>22)~24)</sup>。

### b. 新しい治療

異型 TTR が FAP 患者組織でアミロイド化する作業仮説としては、Fig. 3 に示すごとく、本来 4 量体で機能する本蛋白質が単量体に変化し、さらに TTR 分子の一部がミスフォールディングを起こし重合する考え方が有力である。そこで、本仮説を元にさまざまな治療研究が行われている。特に TTR の 4 量体の立体構造を安定化させるジフルニサル、タファミディスは本邦も含め国際治験が行われたが、有効性が確認され<sup>25)26)</sup>、後者は保険収載されるに至っている。いずれの薬剤も完全ではないが、ニューロパチーの進行を遅延させることが明らかにされている<sup>27)</sup>。このほか、アメリカのベンチャー会社が製薬会社とタイアップして TTR の産生を抑える治療法として、siRNA、アンチセンスなどによる gene silencing 治療の治験が行われている。これまでのところそれらの効果は有望で、我が国でも phase III study が 2015 年度中に行われる予定である。4 量体を安定化する低分子化合物を投与する方法として、ミスフォールディングを起こした TTR の分子表面に露出した新たな抗原に対する抗体による治療、アミロイドの重合を抑制する化合物の投与研究なども行われており、TTR 型 FAP の根治治療の展望はかなり明るいと思われる。

## SSA

本症は以前は高齢者、特に 80 歳以上の主に男性の心臓や肺に wild type の TTR がアミロイドとなって沈着する疾患と考

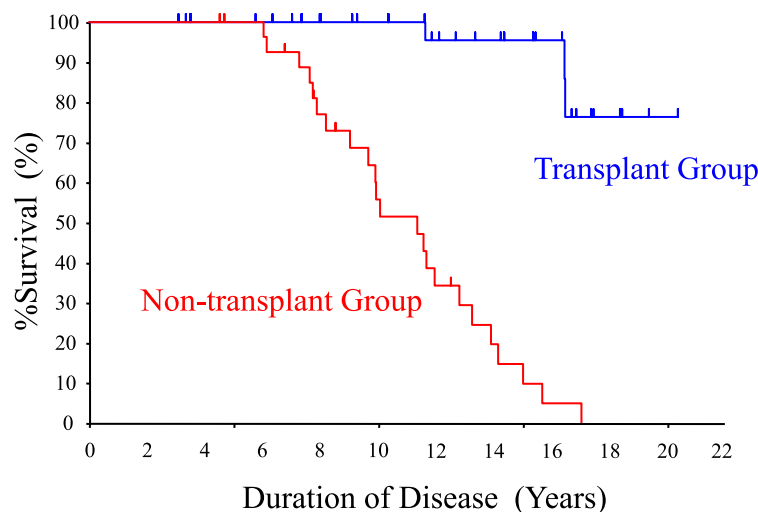


Fig. 1 Effect of liver transplantation on survival in FAP patients.

Statistical significance between transplanted and non-transplanted groups was  $P < 0.001$  (Log-rank test).

えられてきたが、その後の研究で、手根幹症候群、肩腱板断裂、腰部脊柱管狭窄症の原因となりうる事が明らかにされつつある<sup>28)</sup>。また30%のSSA患者がニューロパチーを呈しているとする報告もある<sup>29)30)</sup>。これに対しては早期に腱解放術を行うと、しびれや運動障害が改善される。高齢化社会の

出現と共に本疾患は益々重要になってくるものと思われる。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

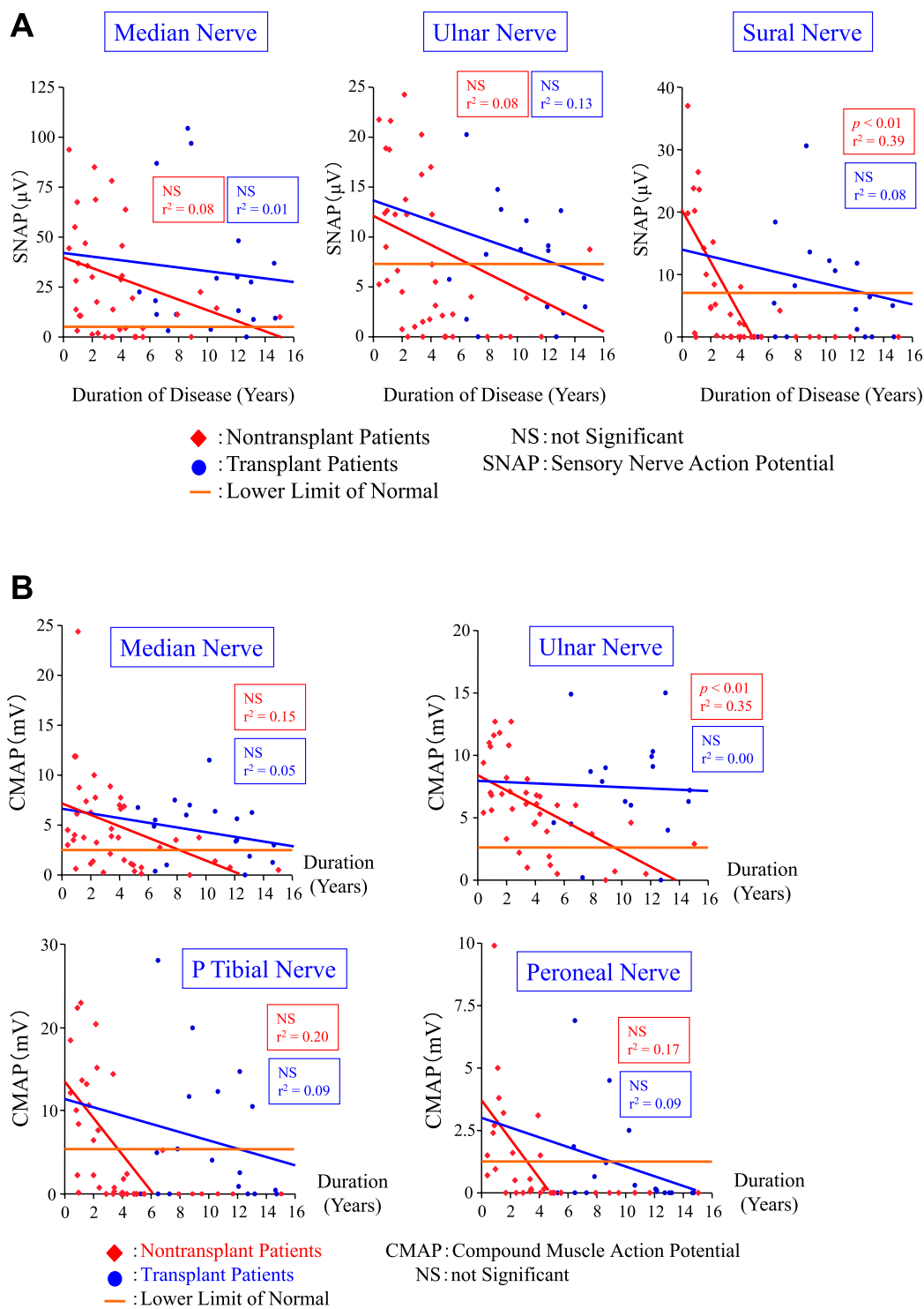


Fig. 2 Effect of liver transplantation on nerve conduction velocity in FAP patients. A. Sensory nerves, B. Motor nerves.

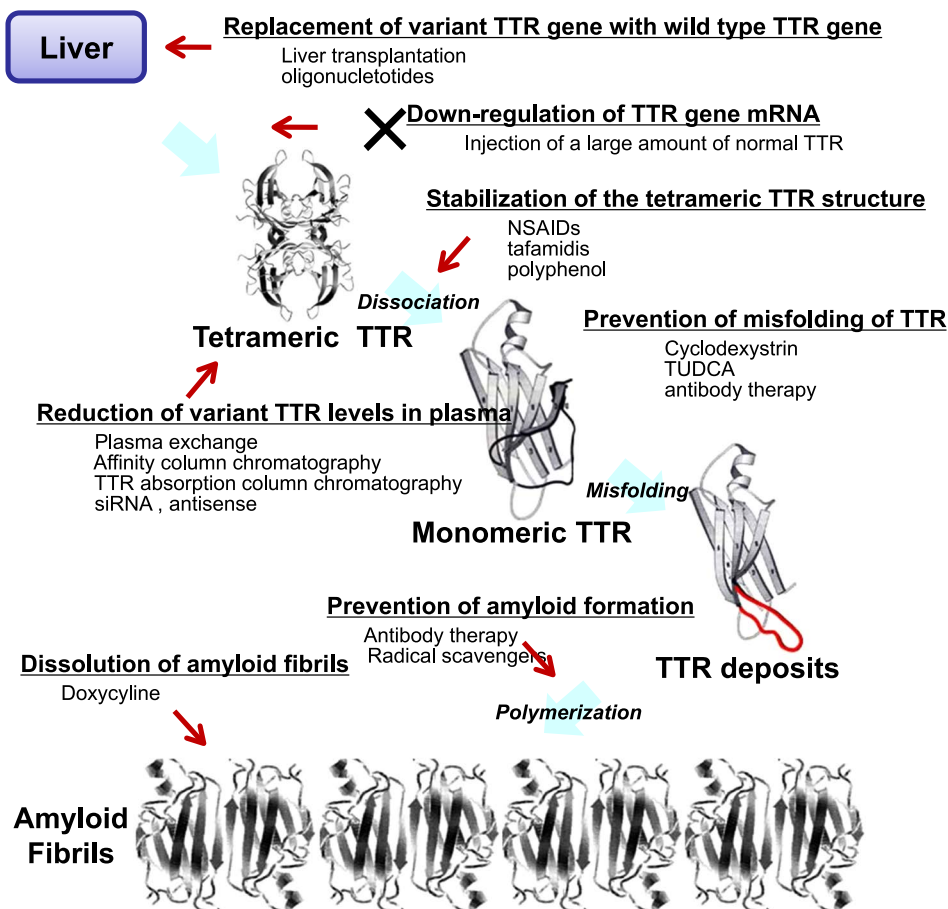


Fig. 3 Working hypothesis of TTR amyloid formation mechanism and its therapies.  
X indicates no effective trial as the therapy for FAP.

## 文 献

- 1) Westermark P, Benson MD, Buxbaum JN, et al. A primer of amyloid nomenclature. *Amyloid* 2007;14:179-183.
- 2) Benson MD. The hereditary amyloidosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003;17:909-927.
- 3) Ando Y, Nakamura M, Araki S. Transthyretin related familial amyloidotic polyneuropathy. *Arch Neurol* 2005;62:1057-1062.
- 4) Ikeda S, Nakazato M, Ando Y, et al. Familial amyloidotic polyneuropathy in Japan: Clinical and genetic heterogeneity. *Neurology* 2002;58:1001-1007.
- 5) Ando Y, Coelho T, Berk JL, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:31.
- 6) Kyle R, Gertz RR. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995;32:45-59.
- 7) Palladini G, Sachchithanantham S, Milani P, et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. *Blood* 2015;126:612-615.
- 8) Arima T, Ando Y, Ando E, et al. Secondary amyloidosis with severe autonomic dysfunctions. *Auton Nerv Syst (Auton Neurosci Basic)* 1995;52:77-81.
- 9) Dember LM, Hawkins PN, Hazenberg BP, et al. Eprodisate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007;356:2349-2360.
- 10) Okuda Y, Ohnishi M, Matoba K, et al. Comparison of the clinical utility of tocilizumab and anti-TNF therapy in AA amyloidosis complicating rheumatic diseases. *Mod Rheumatol* 2014;24:137-143.
- 11) Gillmore JD, Stangou AJ, Lachmann HJ, et al. Organ transplantation in hereditary apolipoprotein AI amyloidosis. *Am J Transplant* 2006;6:2342-2347.
- 12) Kiuru-Enari S, Haltia M. Hereditary gelsolin amyloidosis. *Handb Clin Neurol* 2013;115:659-681.
- 13) Sunada Y, Shimizu T, Nakase H, et al. Inherited amyloid neuropathy type IV (gelsolin variant) in a Japanese family. *Ann Neurol* 1993;33:57-62.
- 14) Valleix S, Gillmore JD, Bridoux F, et al. Hereditary systemic amyloidosis due to Asp76Asn variant  $\beta$ 2-microglobulin. *N Engl J Med* 2012;366:2276-2283.
- 15) Misu K, Hattori N, Nagamatsu M, et al. Late-onset familial amyloid polyneuropathy type I (transthyretin Met30-associated familial amyloid polyneuropathy) unrelated to endemic focus in

- Japan. Clinicopathological and genetic features. *Brain* 1999;122:1951-1962.
- 16) Ando E, Ando Y, Okamura R, et al. Ocular manifestations of familial amyloidotic polyneuropathy type I: long-term follow up. *Br J Ophthalmol* 1997;81:295-298.
- 17) Holmgren G, Ericzon BG, Groth CG, et al. Clinical improvement and amyloid regression after liver transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis. *Lancet* 1993;341:1113-1116.
- 18) Takei Y, Ikeda S, Ikegami T, et al. Ten years of experience with liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy in Japan: outcomes of living donor liver transplantations. *Intern Med* 2005;44:1151-1156.
- 19) Ando Y, Tanaka Y, Ando E, et al. Effect of liver transplantation on autonomic dysfunction in familial amyloidotic polyneuropathy type I. *Lancet* 1995;345:195-196.
- 20) Yamashita T, Ando Y, Okamoto S, et al. Effect of liver transplantation on the survival of patients with ordinary onset FAP in Japan. *Amyloid* 2011;18 Suppl 1:185-186.
- 21) Ando Y, Ando E, Tanaka T, et al. De novo amyloid synthesis in the ocular tissue in familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) after liver transplantation. *Transplantation* 1996;62:1037-1038.
- 22) Stangou AJ, Heaton ND, Rela M, et al. Domino hepatic transplantation using the liver from a patient with familial amyloid polyneuropathy. *Transplantation* 1998;65:1496-1498.
- 23) Goto T, Yamashita T, Ueda M, et al. Iatrogenic amyloid neuropathy in a Japanese patient after sequential liver transplantation. *Am J Transplant* 2006;6:2512-2515.
- 24) Stango AJ, Heaton ND, Hawkins PN. Transmission of systemic transthyretin amyloidosis by means of domino liver transplantation. *N Engl J Med* 2005;352:2356.
- 25) Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2012;79:785-792.
- 26) Berk JL, Suhr OB, Obici L, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial.; Diflunisal Trial Consortium. *JAMA* 2013;310:2658-2667.
- 27) Sekijima Y, Tojo K, Morita H, et al. Safety and efficacy of long-term diflunisal administration in hereditary transthyretin (ATTR) amyloidosis. *Amyloid* 2015;22:79-83.
- 28) 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* 2015;28:201-207.
- 29) Sueyoshi T, Ueda M, Jono A, et al. Wild-type transthyretin-derived amyloidosis in various ligaments and tendons. *Hum Pathol* 2011;42:1259-1264.
- 30) 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;42:1785-1791.

## Abstract

### Amyloidosis and neurological disorders: Treatable amyloidosis

Yukio Ando, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University

In neurological disorder related amyloidosis, several therapies have been developed in the recent decade. In AL and AA amyloidosis, novel chemotherapy and IL6 receptor antibody have been found to be effective, respectively. In addition to these amyloidosis, in transthyretin (TTR) related familial amyloidotic polyneuropathy (FAP), liver transplantation, tertiary structure stabilizing drugs, and gene silencing drugs have been developing now. As neurological disorder related amyloidosis, systemic amyloidosis, such as AL amyloidosis, AA amyloidosis, dialysis related amyloidosis, FAP, senile systemic amyloidosis, and brain localized amyloidosis, such as Alzheimer's disease, and prion disease are listed. In this review, we mentioned diagnosis, pathogenesis and therapies of systemic amyloidosis.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2015;55:797-803)

**Key words:** amyloidosis, neurological disorders, transthyretin, polyneuropathy, amyloid angiopathy