

# Systemic amyloidosis ?

新美 望

2024/9/15

# Amyloid とは？

- 1854 年に Virchow が発見したミスフォールド前駆体タンパク質に由来する線維状物質

Amyloid. 2020;27(4):217-222.

DynaMed. Amyloidosis. EBSCO Information Services. Accessed September 16th, 2024

- 全身の臓器に沈着し、多くの臓器障害を起こす
- 有病率はだいたい 100 万人あたり 14 人と推定されている
  - CML とかと同じくらいの頻度

# Amyloidosis の分類

- 遺伝性 vs. 後天性 / 全身性 vs. 局所
  - 局所の代表例は CAA とか、 Alzheimer 型

→ 今回は全身性のアミロイドーシスに焦点を当てる

- Amyloid の種類によっても分類可能
  - AA, AL, ATTR etcetc
- Amyloid の種類での分類が最もわかりやすい

## どうして？

- ・ 全身性/局所性も遺伝性/後天性も Amyloid の種類である程度わかる
- ・ 障害される臓器 Pattern も Amyloid の種類でわかる事が多い
- ・ 何よりも、治療法の有無が決定される(後述)

# Amyloid の種類と特徴

最重要スライド !!

種類	前駆物質	遺伝性/後天性	障害臓器	全身性/局所性
AL	免疫グロブリン軽鎖	両方	全臓器、中枢神経は稀	両方
AA	血清アミロイド A	後天性	中枢神経以外全て、通常腎臓	全身性
ATTR-wt	トランスサイレチン	後天性	心臓、肺、腱	全身性
ATTR-v	トランスサイレチン	遺伝性	末梢/自律神経、心臓、目、髄膜	全身性

DynaMed. Amyloidosis. EBSCO Information Services. Accessed September 16th, 2024

- 全部で 30 種類以上の前駆物質が判明している
- 上記の 4 種類でだいたい全部のうち 80% くらいは占めている

# Amyloidosis の疫学

- ・イギリスの国立センターの 1990-2014 年までの疫学研究
- ・AL: 60%, AA: 10.5%, ATTR-wt: 8%, ATTR-v: 10%

Amyloid. 2017 Sep;24(3):162-166.

# Amyloidosis の診断の難しさ

- ・ 症状は非特異的な事が多い
- ・ そのため、発症から診断までに時間がかかることが知られている
  - ▶ 診断までの中央値は 7 ヶ月
  - ▶ 4 割の患者が 1 年以上、 10% 以上の患者が 3 年以上経過して初めて診断される

Acta Haematol. 2020;143(4):304-311.

## どうやって診断する？

- ・ 代表的な症状は倦怠感、低栄養であり、そこから攻めるのは辛い
- ・ どちらかというと、**特定の臓器障害**を見て疑った後に Red flag を探すのが現実的

# Amyloidosis の診断



- Step by step で考える
- 特徴的な臓器障害と違和感を見逃さない

## 特徴的な臓器障害

- Amyloid が沈着しやすい臓器が決まっており、以下の時に Systemic amyloidosis を疑う
  1. 非糖尿病患者のネフローゼ症候群
  2. HFrEF(特に、LVH)
  3. 肝脾腫
  4. Gloves and stockings pattern の Polyneuropathy
  5. MGUS 患者の妙な症状

JAMA. 2020;324(1):79-89.

# 多すぎてようわからん！

- ・出来れば、AA, AL, ATTR-wt の 3 つはゲシュタルトを覚えておくと良い
- ・疑った時に問診・身体所見を追加

# AA amyloidosis の特徴

- AA amyloidosis: 年齢の中央値は 50-60 歳
  1. 腎臓: 蛋白尿陽性
  2. 肝腫大: 10% 程度
  3. その他: 倦怠感、体重減少、脾腫、下痢、甲状腺腫など
  4. 心疾患は稀

# AA amyloidosis の疾患シナリオ

- ・ 慢性炎症性疾患の背景がある患者の高度蛋白尿、全身浮腫
  - ▶ TB, RA, IBD, SLE, FMF, Sarcoidosis, HIV など
- ・ 蛋白尿が 95% で Nephrosis range は 50% にもなる
- ・ 心不全や神経障害は非典型的

Rheum Dis Clin North Am. 2018;44(4):585-603.

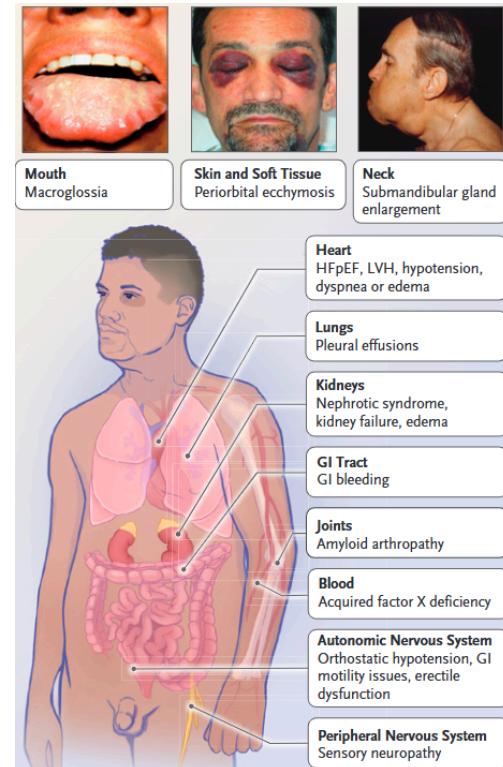
# AL amyloidosis の特徴

- AL amyloidosis: 診断時の年齢は 50-70 歳が殆ど
  - 1. 巨舌: 10-17%
  - 2. 眼窩周囲の紫斑: 15%
  - 3. 心疾患: 60-75%
  - 4. 腎疾患: 50-70%
  - 5. 神経: 22%
  - 6. 肝臓: 20%
  - 7. 腸管: 10-17%

DynaMed. Amyloidosis. EBSCO Information Services. Accessed September 16th, 2024

# AL amyloidosis の疾患シナリオ①

- ・原因不明の心不全入院: HFpEF で TTE をした時の著名な心室壁肥厚
- ・腎機能低下: 著名な蛋白尿
- ・神経障害: 両手足のしびれ、両手の手根管症候群、起立性低血圧による失神・めまい
- ・これらをみた時に患者を診察して、巨舌や眼窩周囲の紫斑を見逃さないようにする



N Engl J Med. 2024;390(24):2295-2307.

## AL amyloidosis の疾患シナリオ②

- ・元々 MGUS などの基礎疾患がわかっている患者が、倦怠感や浮腫、体重減少などの非特異的な症状で来院
- ・検査で心不全や腎機能低下、臓器腫大が判明

JAMA. 2020;324(1):79-89.

# ATTR amyloidosis の特徴

- ATTR amyloidosis: 年齢の中央値は 75 歳, 90% は男性
  1. 心臓: 最も多い、進行性の HFpEF が多い
  2. 神経: 手根管症候群が 30-50%、脊柱管狭窄症、DSP
  3. その他: 上腕二頭筋腱断裂やばね指, 末梢神経、肺、消化管、膀胱、前立腺など
  4. 腎疾患は稀

# ATTR amyloidosis の疾患シナリオ

- 高齢者の HFrEF でエコーをしたら特徴的な所見
  - ▶ 後壁の心室壁厚 > 15mm, Granular sparkling pattern、ECG で低電位など
- 高齢者の上腕二頭筋腱断裂、両側手根管症候群のようなやや違和感がある Story

Rheum Dis Clin North Am. 2018;44(4):585-603.

# Amyloidosis の疾患シナリオ

- 腎臓の Nephrosis → AA, AL amyloidosis
- 心 Amyloidosis → AL, ATTR amyloidosis
- Polyneuropathy → AL, ATTR amyloidosis
- **最も重要なのは心 Amyloidosis**

# 心 Amyloidosis の重要性

- 心不全は**最も重要な合併症かつ、予後規定因子**
- ある研究だと、日本人の HFP EF 患者のうち 14% が ATTR-w の Cardiac amyloidosis というのもある

ESC Heart Fail. 2023;10(3):1896-1906.

- とはいえ、HFP EF 全例で疑うのはやはり現実的ではない
- 以下の特徴があったら疑うくらいでよいか
  1. 強い心室の壁肥厚、特に後壁 > 15mm
  2. 壁肥厚があるにもかかわらず、心電図が低電位 or QS pattern(偽梗塞)
  3. 病歴で、Polyneuropathy、手根管症候群、Nephrosis の合併

# 心 Amyloidosis の診断

- AL, ATTR-wt amyloidosis の診断はかなり洗練されてきている
- 基本的には AL amyloidosis を否定してから ATTR-wt amyloidosis をしっかり検査
  - Monoclonal 蛋白検出: 血液・尿中免疫電気泳動/固定法、Free Light Chainこれらが全て陰性の時の感度は約 99%

JAMA. 2024;331(9):778-791.

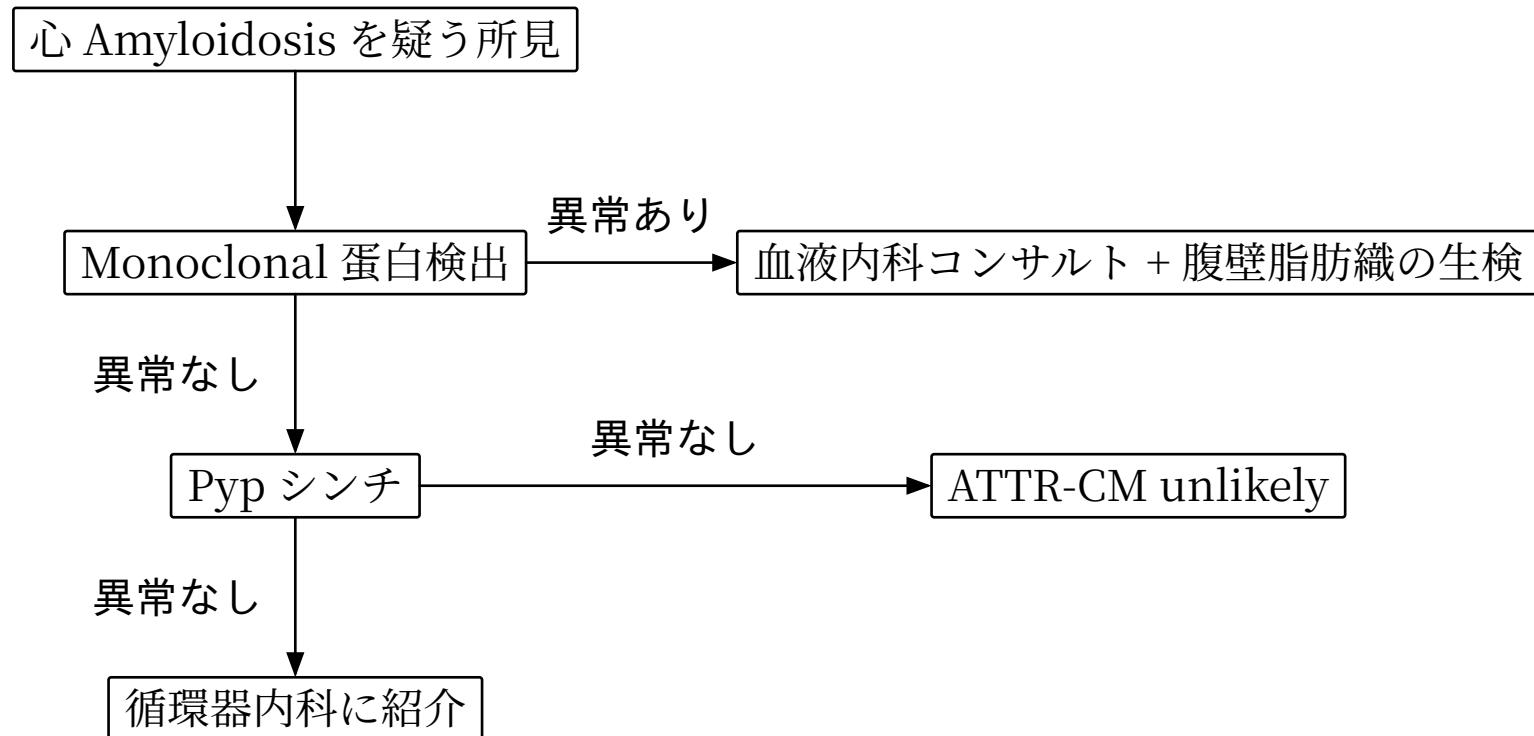
- ATTR-wt: ピロリン酸骨(Tc99m)シンチを使う事で、非侵襲的に診断可能
  - Monoclonal 蛋白検出→PyP シンチ陽性 = ATTR-wt amyloidosis 確定診断

# Monoclonal 蛋白が検出されたら？

- ・この場合は、Amyloid の組織生検は必須
  - ▶ MGUS は 70 歳以上で 5%、ATTR-wt の CA のうち 10-40% は AL amyloidosis の検査で異常が出る為
  - ▶ 局所麻酔下での脂肪織の生検が非侵襲的でよい

JAMA. 2024;331(9):778-791.

# Cardiac amyloidosis(CA)診断のまとめ



# Amyloidosis の診断後

- ・治療は専門科に任せる
- ・AL amyloidosis は血液内科
- ・ATTR が分かったら TTR の遺伝子検査が必須だが、ここからは専門科が良いだろう
  - ▶ 慶應の循環器内科に紹介
  - ▶ Tafosmide は慶應でやっている

# Take home message

- 特徴的な臓器障害パターンから Amyloidosis を引っ掛けよう
- 心アミロイドーシスが最も重要！探しに行く！
- AL は採血・検尿、ATTR-wt は Pyp シンチで非侵襲的に診断を！
- 最終的には *Tissue is issue* ! ATTR-wt アミロイドーシス疑いの時は腹壁脂肪を生検する！