

Systemic amyloidosis とは

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 型認知症とか
- 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

Amyloid の種類の重要性

- 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が、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

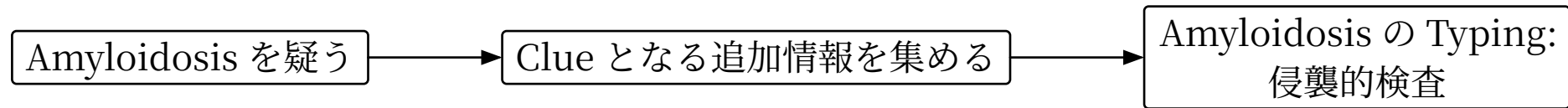
- 症状は非特異的な事が多い
- そのため、発症から診断までに時間がかかることが知られている
 1. 診断までの中央値は 7 ヶ月
 2. 4 割の患者が 1 年以上、10% 以上の患者が 3 年以上経過して診断される

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. HFpEF(特に、強い LVH を伴う)
 3. 肝脾腫
 4. Gloves and stockings pattern の Polyneuropathy
 5. MGUS 患者の妙な症状

ゲシュタルトを覚えよう

- 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

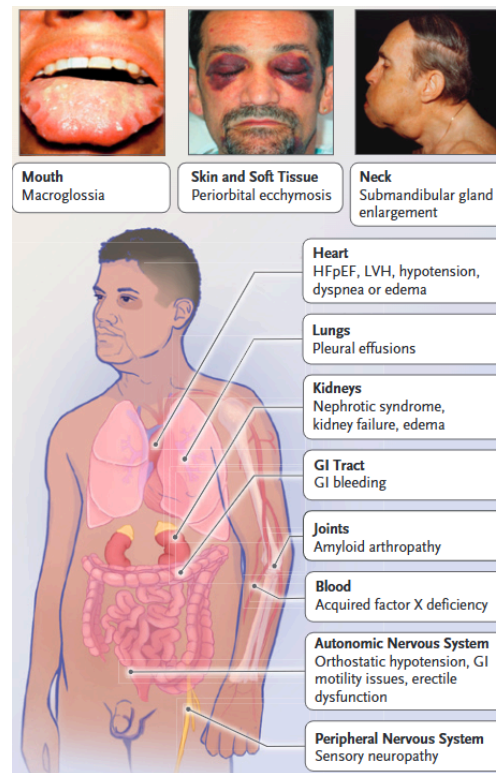
AA amyloidosis の疾患シナリオ

- 年齢の中央値は 50-60 歳
- 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
- 肝脾腫は 10% 程度
- 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 の疾患シナリオ①

- 診断時の年齢は 50-70 歳が殆ど
- 心不全入院: 特に LVH を伴う HFpEF (60-75%)
- 腎機能低下: 著名な蛋白尿 (50-70%)
- 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 (22%)
- これらをみた時には巨舌(10-17%)や眼窩周囲の紫斑(15%)を見逃さないようにする



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

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 の疾患シナリオ

- 年齢の中央値は 75 歳, 90% は男性
- 高齢者の HFpEF 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
- 神経: 手根管症候群が 30-50%、脊柱管狭窄症、DSP
- 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
- 腎疾患は稀

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**
- ・ HFpEF の中でも隠れ心 amyloidosis が多いとされる

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

- ・ とはいえ、HFpEF 全例で疑うのはやはり現実的ではない
 - 病歴で、Polyneuropathy、手根管症候群、Nephrosis の合併
- ・ 心電図も疑うきっかけになる

ECG の特徴

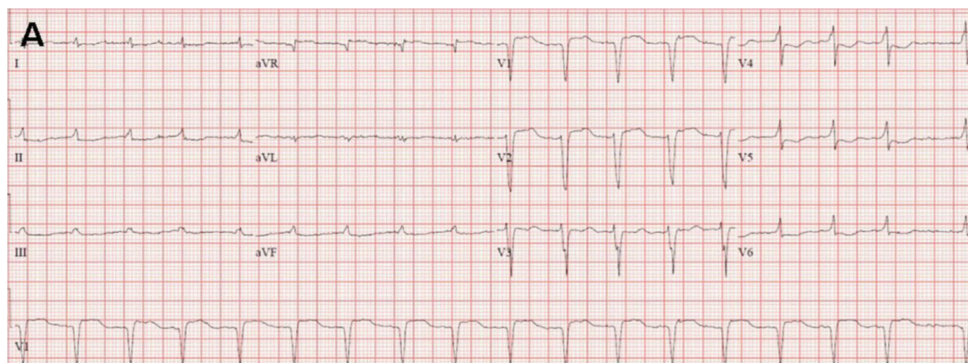


表 13 心アミロイドーシスで認められる、おもな心電図所見とその陽性率

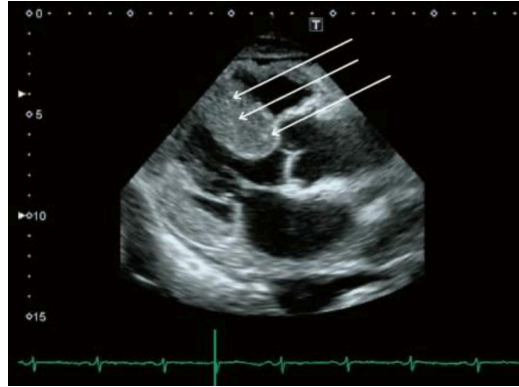
病型	低電位	偽梗塞パターン	房室ブロック	心房細動
AL	23～64%	15～69%	15～26%	6～32%
ATTRwt	13～40%	18～71%	11～33%	27～67%
ATTRv	23～38%	18～69%	25～45%	5～17%

1. AF
2. 壁肥厚があるにもかかわらず、心電図が低電位
3. QS pattern(偽梗塞パターン)

心 Amyloidosis の診断

- 侵襲性と値段の問題から、まずは TTE が使われる事が多い
- CMR(ややハードルは高いが)もかなり精度が良い
- TTE で疑う→CMR→更なる検査という順番が現実的
- CMR は CVIC という会社でもやってくれる(飯田橋だがオススメ)

TTE の特徴



- 心筋壁/乳頭筋/弁/中隔の肥厚
 - ▶ 中隔/後壁比が < 1.3 ,
 - ▶ 肥厚心筋の “granular sparkling”
- 心室中隔/左室後壁の低収縮
- 心電図上の低電位と心室中隔肥厚(> 1.98 cm)の組み合わせで, 感度 72%, 特異度 91%

CMR の特徴

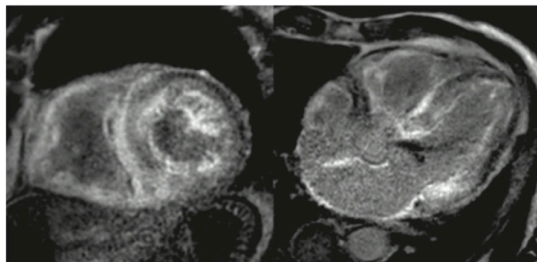


図 14 心アミロイドーシスの遅延造影 MRI

典型的所見として、①左室内膜下優位のびまん性 LGE、②右室壁や左房壁、心房中隔の LGE、③血液プールの低信号化 (dark blood pool) がみられる。

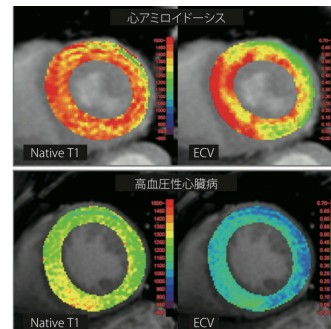


図 15 心アミロイドーシスの T1 mapping

心アミロイドーシスは高血圧性心臓病と比べて Native T1、ECV (extracellular volume fraction) とともに異常な高値を示す。

- CMR: 基本は造影 MRI
 - ▶ LGE は左心室内膜下優位に分布(感度 85%, 特異度 92%)
- 造影剤が使えない時も T1 mapping という手法で診断可能
 - ▶ 感度 80-92%, 特異度 56-91%
 - ▶ 当院だとできないらしい…………

心 Amyloidosis のタイピング

- AL, ATTR amyloidosis の診断をする(95%がこの 2 種類)
- AL: Monoclonal 蛋白検出で非侵襲的に診断可能
 - ▶ 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: 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 蛋白陰性→PyP シンチ陽性 = ATTR amyloidosis 確定診断

PyP シンチの特徴

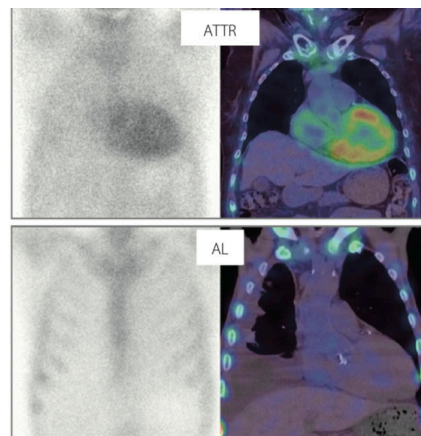
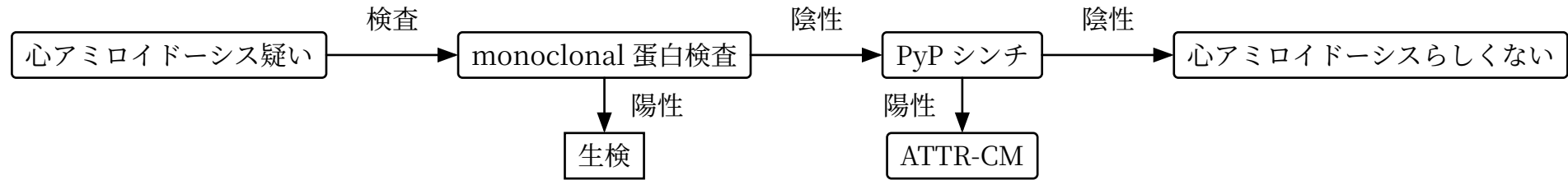


図 19 心アミロイドーシスの^{99m}Tcピロリン酸シンチグラフィ
ATTRアミロイドーシスで心筋に有意な集積を認める。

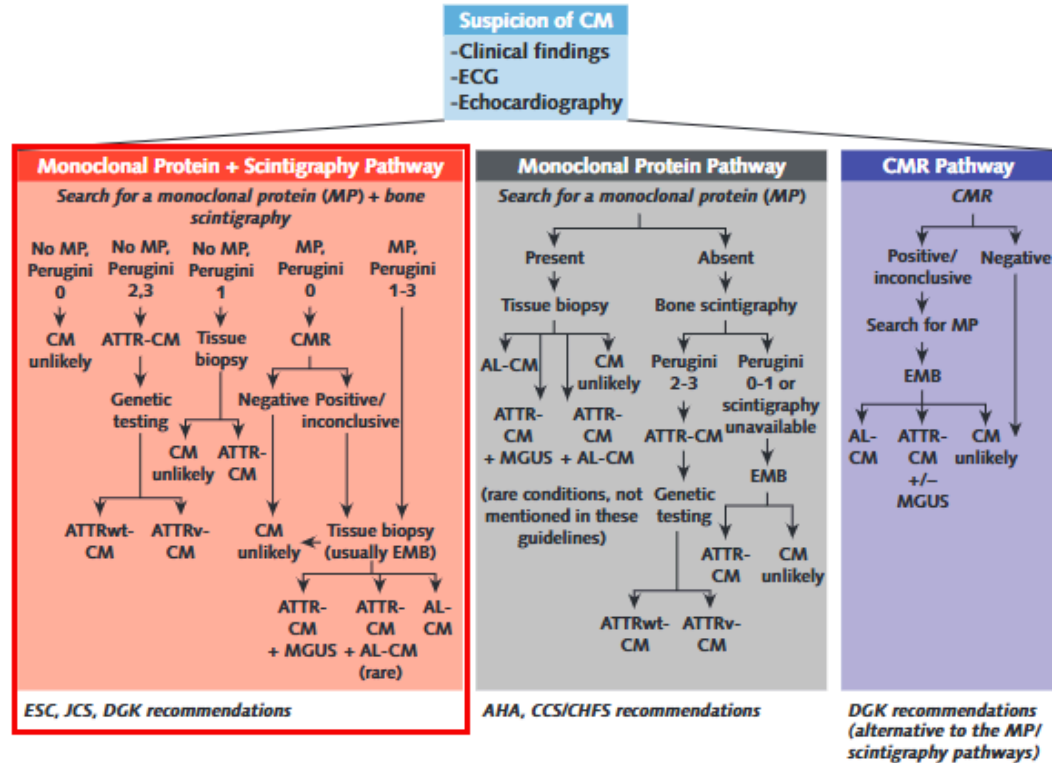
- 縦隔との比較が重要
- 陽性の場合には ATTR amyloidosis の可能性が高い
 - ▶ ATTR-CA の診断能は感度 58-99%, 特異度 79-100% で AL を除外したら一発診断可能

Cardiac amyloidosis(CA)診断のアルゴリズム



- 基本は AL を採血・検尿で否定をした後に PyP シンチで ATTR を探す
- 採血・検尿が陰性→PyP シンチ陽性→ATTR amyloidosis 確定
- 採血・検尿で M 蛋白が陽性になったら→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組織の生検が非侵襲的でよい
 - 感度 ATTR-v: 65-85%, AL: 60-80%, ATTR-wt:14%

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
- 慶應の循環器内科に紹介
 - ▶ Tafosmide は慶應でやっている
- ATTR が wt か v(遺伝性か孤発性か)は家族歴を確認するが結局は遺伝子検査が必須
 - ▶ 熊本と長野に集積

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際は腹壁脂肪を生検する！