

# Systemic amyloidosis とは

Nozomi Niimi

2024/12/4

# 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

- Underdiagnosis されているので正確な疫学は不明
- イギリスの Amyloidosis 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%
- ATTR は今後増えるかもしれない

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

# 全身性 Amyloidosis の診断は難しい！

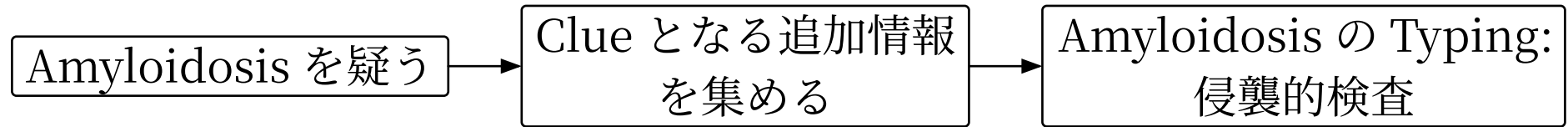
- 症状は非特異的な事が多い
- そのため、発症から診断までに時間がかかることが知られている
  1. 診断までの中央値は 7 ヶ月
  2. 4 割の患者が 1 年以上、10% 以上の患者が 3 年以上経過して診断される

# 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 患者の消耗性の症状

# 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和良好的
- 疑った時に問診・身体所見を追加

# AA amyloidosis の疾患シナリオ

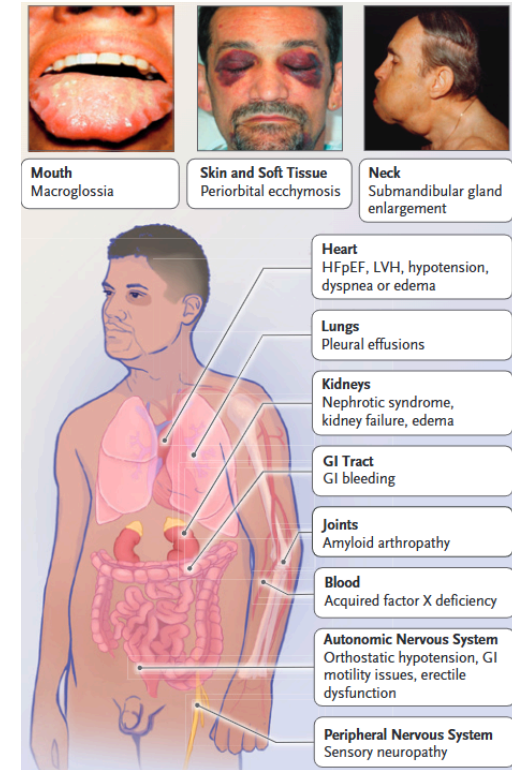
- 年齢の中央値は 50-60 歳
- 慢性炎症性疾患の背景がある患者の高度蛋白尿、全身浮腫
  - TB, RA, IBD, SLE, FMF, Sarcoidosis, HIV など
  - 蛋白尿が 95% で Nephrosis range は 50% にもなる
- 肝脾腫は 10% 程度
- 心不全や神経障害は非典型的

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
- 以下の症状の時に巨舌(10-17%)や眼窩周囲の紫斑(15%)を探す
  - 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、両側の手根管症候群、起立性低血圧による失神・めまい (22%)

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

# 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

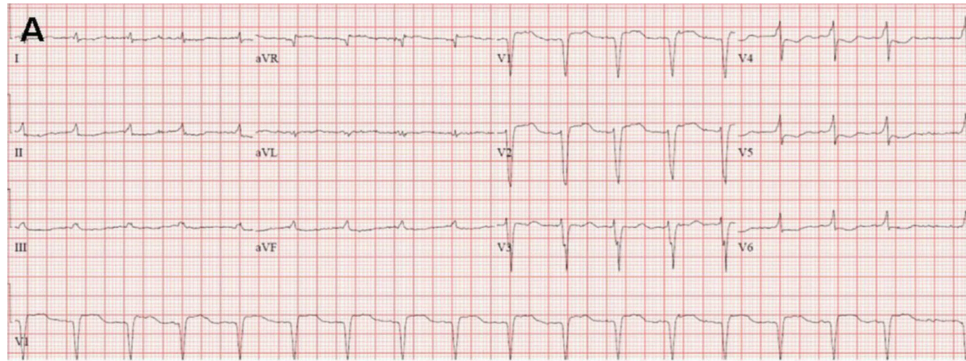


表 13 心アミロイドーシスで認められる、おもな心電図所見とその陽性率

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%

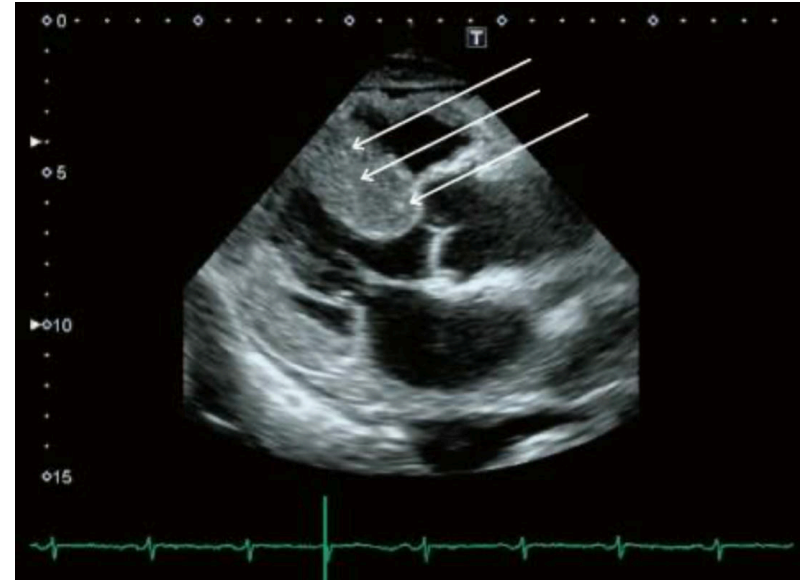
- AF
- 壁肥厚があるにもかかわらず、心電図が低電位
- QS pattern(偽梗塞パターン)

# 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(当院でややハードルは高いが)もかなり精度が良い
- TTE→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

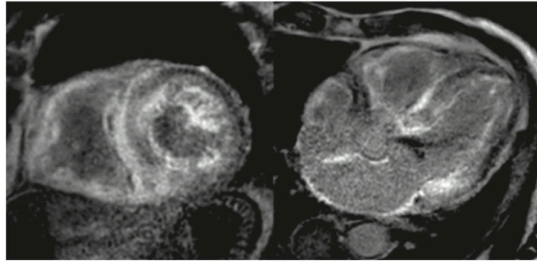


図 14 心アミロイドーシスの遅延造影 MRI

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。

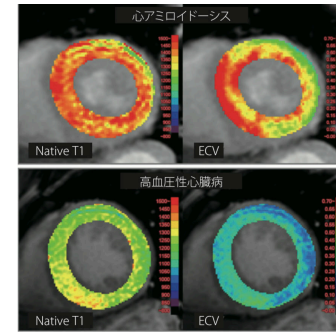


図 15 心アミロイドーシスの T1 mapping

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: **PyP シンチ(Tc99m)**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

- 陽性の場合は ATTR amyloidosis を示唆する
- ATTR-CA の診断能は感度 58-99%，特異度 79-100%
- AL amyloidosis でも陽性になるので注意！
  - 採血・検尿で AL を除外したら一発診断可能

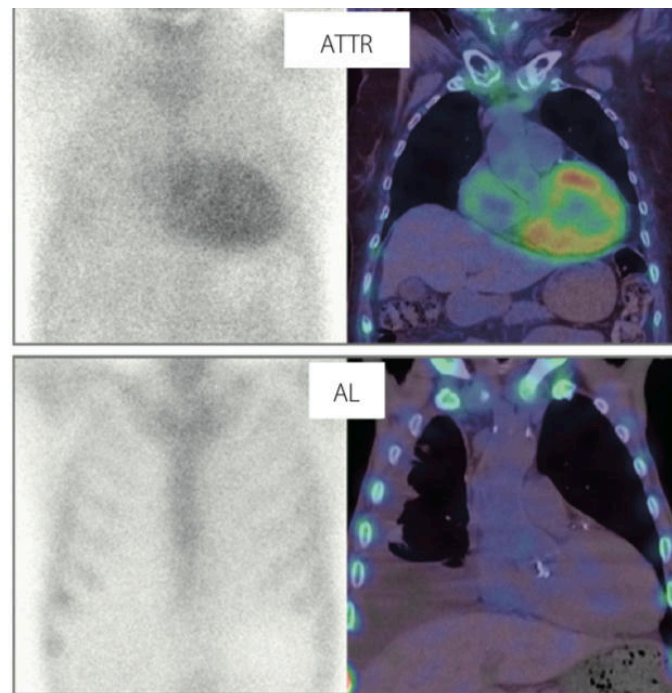
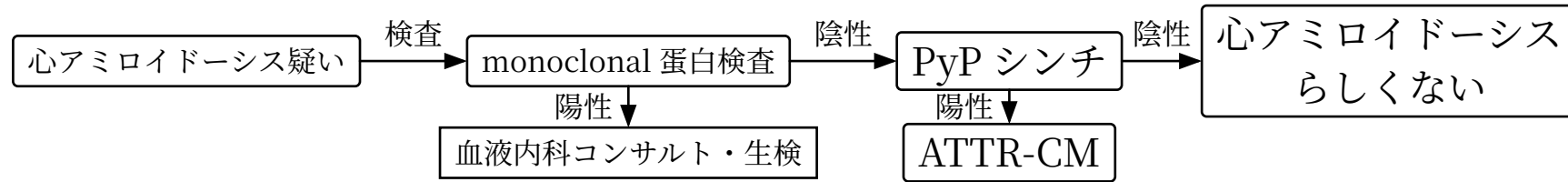


図 19 心アミロイドーシスの<sup>99m</sup>Tcピロリン酸シンチグラフィ  
ATTRアミロイドーシスで心筋に有意な集積を認める。

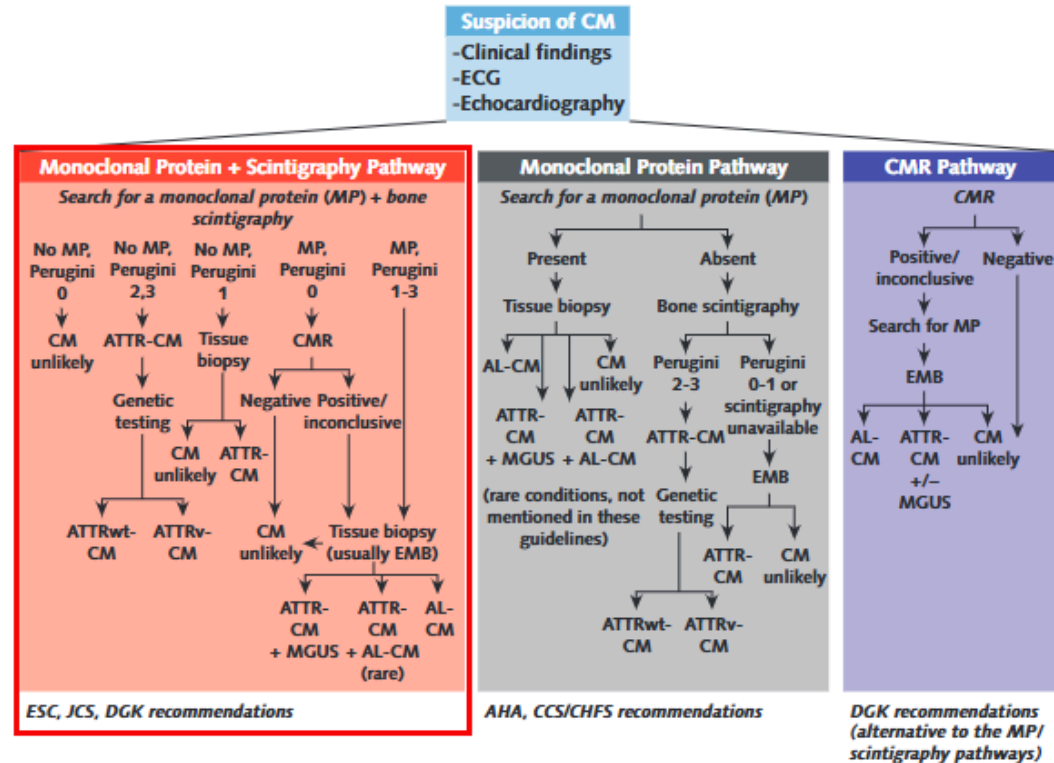
# Cardiac amyloidosis(CA)診断のアルゴリズム



- 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→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
- ATTR は慶應の循環器内科に紹介
  - Tafosmide をやっている
- 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時は腹壁脂肪を生検する！