

臨床と検査

— 病態へのアプローチ (VOL.73) —

アミロイドーシス ～Amyloidosis～

はじめに

アミロイドーシスとは、アミロイドと呼ばれるナイロンに似た線維状の異常蛋白質が全身の様々な臓器に沈着し、機能障害をおこす一連の疾患群である。アミロイドが沈着する場所により症状は異なり、一般的な症状としては、全身衰弱、体重減少、貧血、浮腫などがあり、腎臓、特に糸球体に沈着した場合は、高度のネフローゼ症候群を呈することが多く、浮腫が認められる。腎アミロイドーシスはAKI(急性腎障害: Acute Kidney Injury)を惹起することはまずないが、半月体形成を伴い急速進行性腎炎症候群の臨床症状を呈することはまれにみられる。ただし、ほとんどの症例では慢性腎炎症候群の経過をとり、CKDの原疾患となっている。

発症機序

これまでに27種類のアミロイドーシスが報告されており、それぞれにおけるアミロイドの形成、沈着機序に違いがあるものの、すべてに共通すると考えられているアミロイド線維形成機序は以下のとおりである。まずアミロイド原因(前駆体)蛋白質が産生され、次にそれがプロセッシングを受け、重合、凝集してアミロイド線維となる。

疫学

透析導入患者の原疾患としては、約1%程度を腎アミロイドーシスが占める。わずかな頻度ではあるが、透析導入患者数は年々増加しているため、腎アミロイドーシスの症例も徐々に増加しているといえる。最近では、家族性アミロイドーシスの診断が進歩し、同家系のなかに腎アミロイドーシスが出現する症例もみられる。頻度としては家族性アミロイドーシスがまれなため、これによる腎アミロイドーシスの頻度も比較的少ない。また、長期透析患者の増加に伴い、 β 2-ミクログロブリン由来のアミロイドーシス(透析アミロイドーシス)症例も増加している。

病型

厚生労働省特定疾患アミロイドーシス調査研究班による新分類の一部(全身性アミロイドーシスのみ)を示す。本分類では、全身諸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、特定の臓器に限局して沈着を認める限局性アミロイドーシスとに分類し、更に原因(前駆体)蛋白質とそれに対応する臨床病型に分類している。

全身性アミロイドーシスの分類 (厚生労働省特定疾患調査研究班新分類)

アミロイドーシスの病型	アミロイド蛋白	前駆体蛋白
1. 免疫細胞性アミロイドーシス		
1) ALアミロイドーシス	AL	L鎖(κ , λ)
2) AHアミロイドーシス	AH	Ig γ
2. 反応性AAアミロイドーシス	AA	アポSAA
3. 家族性アミロイドーシス		
1) FAP I	ATTR	トランスサイレチン
2) FAP II	ATTR	トランスサイレチン
3) FAP III	AApoA	アポA1
4) FAP IV	AGel1	ゲルソリン
5) 家族性地中海熱(FMF) AA	アポSAA	
6) Muckle-Wells症候群	AA	アポSAA
4. 透析アミロイドーシス	β 2M	β 2ミクログロブリン
5. 老人性TTRアミロイドーシス	ATTR	

FAP: 家族性アミロイドポリニューロパチー

腎アミロイドーシスの組織学的特徴

腎アミロイドーシスでは糸球体、尿細管間質、間質血管壁など基底膜成分が豊富な部位にアミロイドの沈着がみられる。糸球体であれば、メサンギウム領域、糸球体基底膜に沈着し、アミロイドが大量の場合は、それぞれ結節性病変、糸球体基底膜肥厚として観察される。尿細管間質領域に沈着した場合は、尿細管基底膜に沈着し尿細管基底膜の肥厚が観察される。血管壁に沈着すると、血管内腔が狭小化する所見を呈し、大量に沈着してくると弾性板あるいは平滑筋細胞の変性もみられる。

検査所見

アミロイドーシスは、多彩な臨床所見及び検査所見を呈する。本症は、生検による原因蛋白質(アミロイド)の証明でのみ確定診断が可能であり、疑わしい病変があれば生検する必要がある。

★検査のポイント

1次検査所見

蛋白尿、脂肪円柱尿、低蛋白血症、 $\alpha 2$ グロブリン \uparrow
 γ グロブリン \downarrow 、血漿フィブリノーゲン \uparrow 、BUN \uparrow
血清Cr \uparrow 、Hb \downarrow 、Ht \downarrow



確認検査

生検(皮膚、腎、直腸、口唇など)
光顕: Congo-red 染色陽性
電顕: アミロイド繊維の証明

治療・予後

対症療法が主体であったが、近年原因療法が可能になりつつある。原発性ALアミロイドーシスに対して自己末梢血幹細胞移植を併用した大量化学療法、FAP I型で肝移植が行われている。透析アミロイドーシスの予防として透析膜が改良されている。更に、FAP I型では抗炎症薬ジフルニサルを用いた治療、AAアミロイドーシスは抗IL-6受容体抗体を用いた治療が臨床試験にて評価されつつある。

腎アミロイドーシスによるCKD治療で重要なことは、慢性糸球体腎炎あるいは糖尿病性腎症によるCKD症例と比較すると、血清Crの上昇が軽度でも全身浮腫、肺うっ血傾向が強くなり早期に透析導入に至るケースが多い。あるいは、早期に透析導入をせざるを得ない症例が多い点である。おそらく血管壁に沈着したアミロイドのために、血管透過性が更新する状態が惹起されているのではないかとと思われる。また、心臓あるいは甲状腺などにアミロイド沈着があり、心不全、甲状腺機能低下症を合併しているケースも多々見られ、より慎重に腎不全管理あるいは透析導入が必要となるケースも多い。予後は病型により異なり、個人差もある。

おわりに

アミロイドーシスの治療においてALアミロイドーシスは公費負担となっているが、AAアミロイドーシスは公費負担になっていない。公費申請の出来る症例では手続きを滞りなく行う必要がある。また、将来的には、診断と治療に役立つアミロイドーシスの診療ガイドラインが作製されることが期待されている。