特集

遺伝性 ATTR アミロイドーシス — 早期発見の重要性と臨床医の役割 —

大喜多賢治*¹ 松川則之*²

内容紹介

遺伝性 ATTR アミロイドーシスは、トランスサイレチン(*TTR*)遺伝子変異により形成される不溶性アミロイドが全身組織に沈着して機能障害を引き起こす、全身性アミロイドーシスの1つである。以前は集積地に限定した稀少疾患と考えられていたが、地域に関係なく家族歴の乏しい確定診断例が増えている。近年は疾患修飾療法の実用化が進んで予後が改善していることから、より早期の診断と治療介入が望まれる。本症を疑うべき臨床症候、診断基準、近年の治療などを概説し、臨床医の役割を考える。

はじめに

本症は以前より家族性アミロイドポリニューロパチーとして知られていたが、末梢神経障害のほか、自律神経障害、心筋症など多彩な全身症状を呈することから、現在は遺伝性 ATTR (前駆蛋白質の前にアミロイドを意味する「A」を付加) または ATTRv (変異を示す v) アミロイドーシスの病名が用いられる。

かつては熊本・長野の集積地に限定した稀な疾患とされていたが、非集積地で家族歴が明らかでない高齢発症例の増加により、どの地域でも想定以上に存在している疾患と考えられている。

長らく有効な治療法が待ち望まれていたが、近年は異常蛋白質の安定化薬や核酸医薬が登場し、進行抑制と予後の改善が期待できる疾患となった。そのため一般臨床医から専門医への早期診断と治療につなげることが重要である。

I. アミロイドーシスの病態

ATTR アミロイドーシスは、運搬体蛋白質である TTR の遺伝子変異により TTR 蛋白質が本来の安定した四量体構造から単量体へ解離、ミスフォールディングを起こして自己重合し、不溶性アミロイド線維となって全身臓器に沈着、機能障害に至る。

本稿で取り上げる遺伝性のほか、加齢が発症に関与している野生型や、免疫グロブリン軽鎖由来のアミロイド沈着による AL アミロイドーシス (amyloid light-chain)、基礎疾患を背景とした続発性アミロイドーシスも知られる。

II. 臨床症状と病型

本症は全身の多臓器に障害を来すため、多彩な症状を呈する。

1) 末梢神経障害

一般に小径線維の障害から始まるため、初期

— Key words —

遺伝性 ATTR アミロイドーシス, 疾患修飾療法

*¹ Kenji Okita: 名古屋市立大学医学部附属西部医療センター
脳神経内科准教授

*² Noriyuki Matsukawa: 名古屋市立大学大学院医学研究科
神経内科学教授

表 1 ATTR アミロイドーシスの病型分類^{1~4)}

		遺伝性 ATTR (変異型)			野生型 ATTR
		V30M 型		その他の変異型	遺伝子変異なし
		集積地	非集積地		
出身		熊本・長野	全国	全国	全国
家族歴		濃厚	乏しい	乏しい	乏しい
発症年齢		20~60 代	30~90 代	20~80 代	50~80 代
性差		なし	男性約 80%	男性約 60%	男性 80%以上
初発症状	末梢神経障害	60%	80%	30%	0%
	自律神経障害	30~60%	2~10%	25%	0%
	心障害	0%	0~2%	35%	45%
	手根管症候群	0~10%	6%	0%	55%

は下肢末梢優位の温痛覚障害によるしびれ感や異常感覚、疼痛が主で、触覚・深部感覚の障害は軽いことが多い。感覚障害から 2~3 年遅れて運動障害も見られるようになる¹⁾。

2) 自律神経障害

末梢神経障害と同じく初期から表れやすく、起立性低血圧、下痢や便秘等の消化器症状、神経因性膀胱、発汗異常がある。

3) 心筋症

心肥大、拡張障害が進行してうっ血性心不全を呈するほか、種々の不整脈も高率に生じる。一部の遺伝子変異型では神経障害に乏しく、心障害が前景に出る。

4) その他

手根管症候群、眼症状(硝子体混濁、緑内障)、腎障害(蛋白尿)、甲状腺機能低下症も見られやすい。

病型により臨床像の違いがあり、表 1^{1~4)}に非遺伝性も含め ATTR アミロイドーシスの病型比較を示す。集積地の V30M 型は本邦で 6 割以上と最も多く、比較的若年発症で家族歴が濃厚である。非集積地で V30M 型とその他の変異型で

は家族歴に乏しい高齢発症の男性に多く、加齢の影響が大きい。野生型では大部分が高齢男性で、初発症状として手根管症候群や心障害が多い。

III. 診断基準

厚生労働省のアミロイドーシスに関する調査研究班で 2020 年に作成された診断基準⁵⁾を表 2 に示す。臨床症候と検査所見から ATTR アミロイドーシスが疑われたら、生検によるアミロイド沈着を確認し、さらに原因蛋白質の同定と遺伝子検査から病型診断を行う。

A の臨床症候および検査所見の詳細は紙面の制約で割愛するが、診断基準には別表にまとめられており、参照されたい。神経・心・眼症状等は非特異的なものが多いため、病因不明の場合はアミロイドーシスも疑って検証することが重要である。

B の病理検査所見は確定診断に必須で、まず比較的侵襲の少なく陽性率の高い腹壁脂肪組織、消化管粘膜の生検が推奨されるが推奨される。

C のアミロイドタイプングは、蛋白の違いにより治療が異なるため確認が必要で、免疫染色または質量分析法で同定する。自施設での実施が困難な場合は厚生労働省難治性疾患政策研究事業「アミロイドーシスに関する調査研究班」に解

表2 遺伝性 ATTR アミロイドーシスの診断基準⁵⁾

A.	臨床症候および検査所見 ATTRv アミロイドーシスによると考えられる臨床症候・検査所見を認める
B.	病理検査所見 組織生検でコンゴレッド染色陽性、偏光顕微鏡下にアップルグリーン色の複屈折を呈するアミロイド沈着を認める
C.	アミロイドタイプニング アミロイド沈着はトランスサイレチン (TTR) 陽性である
D.	シンチグラフィ ^{99m} Tc ピロリン酸あるいは ^{99m} Tc ドロキシメチレンジホスホン酸シンチグラフィで心臓に陽性像が確認される
E.	遺伝学的検査 TTR 遺伝子にアミノ酸の変化を伴う変異を認める

診断のカテゴリー

Definite : A + B + C + E を満たす

Probable : A + B + E を満たす, もしくは A + D + E を満たす

析依頼が可能である。

D のシンチグラフィはアミロイドイメージングとして ATTR アミロイドーシスの検出に有効で, AL アミロイドーシスを除外すれば感度・特異度とも 100% と報告されている⁶⁾。

E の遺伝学的検査は ATTR アミロイドーシス診断後に変異型か野生型かを鑑別するのに必要で, 保険収載されており, 検査機関へ依頼可能である。

IV. 治療

以前は有効な治療法がなかったものの, 1990 年代の肝移植から始まり, ここ 10 数年で次々と疾患修飾療法が登場している。

1) 肝移植療法

血中変異型 TTR の大部分が肝臓で産生されることから, 1990 年代より世界中で肝移植療法が行われ, 若年発症で V30M 型の患者への有効性が示された⁷⁾が, 侵襲性が高く適応患者が少ないことや, 効果と安全性とも優れた新規疾患修飾薬が登場したことから, 近年ではほぼ行われていない。

2) TTR 四量体安定化薬

TTR 四量体が不安定な単量体へ解離して不溶

性アミロイド線維が形成されることから, TTR 四量体構造を安定化させる薬剤が新たに開発され, タファミジスが 2013 年に本症の末梢神経障害の進行抑制に適応, 2019 年に ATTR 心アミロイドーシスへの適応が追加された⁸⁾。さらにアコラミデイスも 2025 年 3 月に承認された。

3) 核酸医薬

低分子干渉 RNA (siRNA) 製剤は, TTR mRNA の 3' 非翻訳領域を標的として特異的に結合, 分解されることで, 変異および野生型 TTR とともに産生が抑制される。本邦では 2019 年にパチシランが承認, 第二世代のブトリシランが 2022 年に承認された^{8,9)}。ただし心アミロイドーシスには 2025 年 4 月時点で未承認である。

アンチセンスヌクレオチド製剤も siRNA 製剤と同様, TTR mRNA の 3' 非翻訳領域に特異的に結合して分解され, 変異および野生型 TTR の産生が抑制される。Inotersen が欧米で, 第 2 世代の Eplontersen が米国で承認されているが, 本邦は 2025 年 4 月時点で未承認である⁹⁾。

4) その他

CRISPR-Cas9 と呼ばれるゲノム編集技術で変異型 TTR 遺伝子をロックアウトして TTR 産生を抑制する NTLA-2001, TTR に対するモノク

ローナル抗体薬である NI006 や PRX004 が開発、臨床試験中である⁸⁾。

V. 臨床医の役割

潜在的な患者は多く、全身疾患である本症はどの診療科でも遭遇しうる疾患となっており、日常診療では以下の点に留意する。

病歴：病初期は非特異的な症候が多く、家族歴も乏しいと早い段階で本症を疑うのは難しいが、本症に多い神経症状・自律神経症状・心症状に遭遇した場合、鑑別疾患の一つとしてアミロイドーシスも常に念頭に置く。

臨床経過：症状が進行性や難治性の場合、または複数臓器に症状が現れてくる場合は、アミロイド沈着を証明するための生検を早期に検討するか、可能な施設へ依頼する。

専門科へ紹介するタイミング：現在は進行抑制の治療が可能であり、本症を疑う症状が軽度でも続いている場合は、患者に本症の情報提供と合わせて、主症状を診療している専門科へ早期に依頼されたい。

おわりに

臨床医一般にはまだ認知があまり進んでいない遺伝性 ATTR アミロイドーシスであるが、近年の疾患修飾治療により予後の改善が期待できる疾患となってきたので、迅速な診断と早期の治療介入が重要である。なお本症を含め、アミロイドーシス全般の詳細は、最新版の診療ガイドラインを参照されたい。

利益相反

本論文に関して著者らに開示すべき COI 状態はない

文献

- 1) 安東由喜雄：ATTRv アミロイドーシスの多彩な自律神経障害と新たな検査法の確立. 自律神経 2024 ; 61 : 118-122.
- 2) Koike H, et al. : Natural history of transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: analysis of late-onset cases from non-endemic areas. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012 ; 83 : 152-158.
- 3) Yamashita T, et al. : Genetic and clinical characteristics of hereditary transthyretin amyloidosis in endemic and non-endemic areas: experience from a single-referral center in Japan. J Neurol 2018 ; 265 : 134-140.
- 4) Milandri A, et al. : Carpal tunnel syndrome in cardiac amyloidosis: implications for early diagnosis and prognostic role across the spectrum of aetiologies. Eur J Heart Fail 2020 ; 22 : 507-515.
- 5) 厚生労働省: 指定難病 全身性アミロイドーシス. 概要, 診断基準等. 2025年5月4日閲覧. https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/upload_files/File/028-202404-kijyun.pdf
- 6) Gillmore JD, et al. : Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. Circulation 2016 ; 133 : 2404-2412.
- 7) Ando Y, et al. : Guidelines and new directions in the therapy and monitoring of ATTRv amyloidosis. Amyloid 2022 ; 29 : 143-155.
- 8) 植田光晴: アミロイドーシスに対する治療薬. 臨床整形外科 2024 ; 59 : 838-841.
- 9) 関島良樹: ATTR アミロイドーシス 核酸医薬品の進歩に基づく治療薬開発の最近の進歩と展望. 内科 2024 ; 134 : 709-716.