CQ 1

遺伝性 ATTR（ATTRv）アミロイドーシス

［疫学・病態・診断］

CQ 1-1　ATTRv アミロイドーシスの病因・病態はどのように考えられているか？　042

CQ 1-2　ATTRv アミロイドーシスの患者数・有病率はどの程度か？　043

CQ 1-3　どのような症例で ATTRv アミロイドーシスを疑うべきか？　044

CQ 1-4　ATTRv アミロイドーシスをどのように診断するか？　045

CQ 1-5　ATTRv アミロイドーシスで推奨される生検部位は？　047

CQ 1-6　ATTRv のアミロイドーシス診断にアミロイドイメージングは有用か？　048

CQ 1-7　*TTR* 遺伝子型と表現型に関連はあるか？　049

CQ 1-8　At risk の患者家族に対する遺伝学的検査（発症前診断）は どのように行われるべきか？　050

CQ 1-9　*TTR* 遺伝子変異を有する未発症者のフォローアップは どのようにするべきか？　051

CQ 1-10　ATTRv アミロイドーシスの臓器障害を評価するために 必要な検査法は何か？　052

［治　療］

CQ 1-11　ATTRv アミロイドーシスに肝移植は推奨されるか？　054

CQ 1-12　肝移植後の ATTRv アミロイドーシスに対する診療は どのようにするべきか？　055

CQ 1-13　ATTRv アミロイドーシスに TTR 四量体安定化薬は推奨されるか？　056

CQ 1-14　ATTRv アミロイドーシスに核酸医薬は推奨されるか？　058

CQ 1-15　ATTRv 心アミロイドーシスに対してどのような治療が推奨されるか？　059

CQ 1-16　ATTRv アミロイドーシスの眼症状に対してどのような治療が 推奨されるか？　060

CQ 1-17　ATTRv アミロイドーシスの中枢神経症状に対してどのような治療が 推奨されるか？　061

CQ 1-18　ATTRv アミロイドーシスの患者，家族にどのようなアドバイス（精神的・社会的配慮）が必要か？　062

CQ 1-1

【疫学・病態・診断】

ATTRv アミロイドーシスの病因・病態はどのように考えられているか？

ステートメント

◎TTR の凝集・線維化によって生じたアミロイドが組織障害を惹起することによって生じる疾患である．肝臓で産生される TTR は血中で四量体を形成して安定しているが，変異型 TTR 四量体は野生型よりも不安定なため，解離して凝集し，アミロイドとなり全身臓器の細胞間質に沈着する．

［推奨の強さ：該当なし，エビデンスの強さ：A］

解説

TTR はアミロイドーシスをきたす蛋白のひとつであり，主に肝臓で産生され，生理的には甲状腺ホルモンやレチノール（ビタミン A）結合蛋白の輸送体としての役割を果たしている[1]．通常は四量体を形成して安定しているが，単量体に解離するとミスフォールドをきたし，凝集してアミロイドとなり全身の諸臓器に沈着する[1]．高齢者では野生型の TTR が心臓や腱・靱帯などに沈着して野生型 ATTR（ATTRwt）アミロイドーシスを発症することがあるが[2]，変異をきたした TTR，すなわち異型 TTR は野生型 TTR よりも四量体を形成しにくい傾向があるため，*TTR* 遺伝子変異の保因者はアミロイドーシスを発症しやすくなる[1,3]．TTR は肝臓以外にも，脳室脈絡叢や網膜色素上皮細胞でも産生されることが知られており，ATTRv アミロイドーシスでは中枢神経症状や眼症状もきたしうる[1]．

ATTRv アミロイドーシスで生じる主な臓器障害は沈着したアミロイドによって引き起こされていると考えられており，たとえば心臓においては細胞間質への沈着が多量になるに伴って拡張不全が生じ，拘束型心筋症をきたす[4]．また，特に集積地の V30M（p.V50M）変異に起因する ATTRV30M アミロイドーシスでは心臓伝導障害がみられることが多いが，これは心内膜に沈着したアミロイドが心筋細胞の萎縮・変性を惹起するためと推測されている[4]．

末梢神経においては，解離性感覚障害や自律神経障害が目立つことに一致して，小径線維優位，すなわち大径有髄線維よりも小径有髄線維と無髄線維優位の障害がみられることが ATTRv アミロイドーシス，特に集積地の ATTRV30M アミロイドーシスの特徴とされてきた[4]．これはアミロイドの沈着に伴う障害が小径線維に生じやすいためであり，超微形態学的検討によってアミロイド線維が小径線維に関連したシュワン細胞の萎縮・変性を惹起していることが示されている[5]．一方，非集積地の ATTRV30M アミロイドーシスは，末梢神経へのアミロイド沈着量が少ないにもかかわらず神経障害の程度が高度であり，オリゴマーなどのアミロイド前駆物質の関与も推測されている[6]．

文献

1. Adams D, Koike H, et al. Hereditary transthyretin amyloidosis：a model of medical progress for a fatal disease. Nat Rev Neurol 2019；15：387-404.
2. Sekijima Y, Yazaki M, et al. First nationwide survey on systemic wild-type ATTR amyloidosis in Japan. Amyloid 2018；25：8-10.
3. Sekijima Y, Wiseman RL, et al. The biological and chemical basis for tissue—selective amyloid disease. Cell 2005；121：73-85.
4. Koike H, Misu K, et al. Pathology of early- vs late-onset TTR Met30 familial amyloid polyneuropathy. Neurology 2004；63：129-138.

5. Koike H, Nishi R, et al. The morphology of amyloid fibrils and their impact on tissue damage in hereditary transthyretin amyloidosis：An ultrastructural study. J Neurol Sci 2018；394：99–106.
6. Koike H, Ikeda S, et al. Schwann cell and endothelial cell damage in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Neurology 2016；87：2220–2229.

CQ 1-2

【疫学・病態・診断】

ATTRv アミロイドーシスの患者数・有病率はどの程度か？

ステートメント

◎本疾患は当初ポルトガル，日本，スウェーデンの集積地から報告され，特定の地域に限局した疾患と考えられてきたが，現在では世界中に患者が存在することが明らかになっており，患者数は 1 万人以上と推定されている．本症に対する疾患修飾薬の処方数から推測される本邦の患者数は 500 人程度であるが，診断に至らない患者も多く存在すると考えられている．

［推奨の強さ：該当なし，エビデンスの強さ：B］

◉解説

ATTRv アミロイドーシスは当初ポルトガル，日本，スウェーデンの集積地から報告され，特定の地域に限局した疾患と考えられてきたが，現在では世界中に患者が存在することが明らかになっている．国単位で最も多くの患者が確認されているのは，本疾患が最初に報告されたポルトガルであり，2016 年の調査での有病率は 10 万人あたり 22.93 人，患者数は 1,865 人と推定された[1]．各国から報告された，有病率が推定可能な研究のメタアナリシスによって算出された本疾患の世界的な患者数は 10,186 人（範囲，5,526–38,468 人）であり，結果を裏づける研究の質はさまざまであり，推定患者数の範囲も幅広い数値になっている[2]．日本においても質の高い疫学的研究は行われていないが，2003 年から 2005 年までの期間における特定疾患医療受給者証所持者数から推定した，日本における ATTRv アミロイドーシスの患者数は 110.8–135.4 人であったが[3]，疾患の認知度向上とともに新規に診断される患者数は増加している[4]．現在，本邦では数百人の患者が存在すると考えられており[5]，本症に対する疾患修飾薬の処方数から推測される患者数は 500 人程度である．また，厚労省「アミロイドーシスに関する調査研究班」による疫学調査（アンケート調査）の結果では，国内の推定患者数は約 830 人であった[6]．さらに，いまだ診断に至らない患者も多く存在すると考えられている．

ATTRv アミロイドーシスで最も多い変異は V30M（p.V50M）であると考えらえてきた．V30M 変異では末梢神経障害が前景に立つことが多いが，心筋症が前景に立つ変異も多く見出されており，循環器領域での疾患認知度と画像による心アミロイドーシス診断技術の向上に伴って，患者数は今後さらに増加することが見込まれている．たとえば，V122I（p.V142I）変異はアフリカ系アメリカ人の約 3.5% が保有しており，浸透率は低いものの，高齢者の心臓病の原因になり得ることが示されている[7]．このことから，この変異が世界中の ATTRv アミロイドーシス患者のなかで最も多い可能性がある．

◉文献/Web

1. Inês M, Coelho T, et al. Epidemiology of transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Portugal：a

nationwide study. Neuroepidemiology 2018；51：177-182.
2. Schmidt HH, Waddington-Cruz M, et al. Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Muscle Nerve 2018；57：829-837.
3. Kato-Motozaki Y, Ono K, et al. Epidemiology of familial amyloid polyneuropathy in Japan：Identification of a novel endemic focus. J Neurol Sci 2008；270：133-140.
4. Adams D, Koike H, et al. Hereditary transthyretin amyloidosis：a model of medical progress for a fatal disease. Nat Rev Neurol 2019；15：387-404.
5. 全身性アミロイドーシス（指定難病 28）．https://www.nanbyou.or.jp/entry/45（2023 年 12 月 29 日にアクセス）
6. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（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 平成 27 年度総括研究報告書 2016：31-43.
7. Buxbaum JN, Ruberg FL. Transthyretin V122I（pV142I）*cardiac amyloidosis：an age-dependent autosomal dominant cardiomyopathy too common to be overlooked as a cause of significant heart disease in elderly African Americans. Genet Med 2017；19：733-742.

CQ 1-3

【疫学・病態・診断】

どのような症例で ATTRv アミロイドーシスを疑うべきか？

ステートメント

◎臨床像は多様であり，かならずしも解離性感覚障害や自律神経障害などの教科書的な本疾患の特徴がみられないことを念頭に置く必要がある．亜急性から慢性の経過で進行する多発ニューロパチーや収縮機能が保たれた心不全での ATTRv アミロイドーシス red flag や，多発ニューロパチー，手根管症候群，心不全，心臓伝導障害の既往歴・家族歴を認めた際は本症を疑う．

［推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：A］

解説

ATTRv アミロイドーシスで従来注目されてきたのは末梢神経障害であるが，心アミロイドーシスや眼髄膜アミロイドーシスが前景に立つこともある．臨床像は変異によって異なるほか，同じ変異においても多様であることがあり，注意を要する．初発症状によって最初に受診する科は脳神経内科，循環器内科，整形外科，眼科などさまざまであるが，ATTRv アミロイドーシスでは多発ニューロパチー，手根管症候群，心不全，心臓伝導障害の既往歴・家族歴を認めることが多い．また，亜急性から慢性の経過で進行する多発ニューロパチーや，HFpEF（heart failure with preserved ejection fraction）とよばれる収縮機能が保たれた心不全での ATTRv アミロイドーシスを疑うべき red flag 症状・所見が提唱されている[1,2]．

従来型の集積地の V30M（p.V50M）変異を有する患者では解離性感覚障害とよばれる温痛覚優位の感覚障害，嘔吐や交代性の下痢・便秘，起立性低血圧，排尿障害，陰萎などの自律神経障害が早期から目立つという特徴的な所見を呈することが知られており，教科書的なアミロイドーシスによる末梢神経障害の病像として定着している．これに対して非集積地の患者は，集積地と同じ V30M 変異であっても，これらの症状が目立たず明確な家族歴もないことがあることを念頭におく必要がある[3]．また，ATTRv アミロイドーシスは高齢男性に多い疾患であることから，高齢男性における両側の手根管症候

群は本疾患を疑う手がかりとなる．

ATTRv アミロイドーシスの心筋症は，他臓器の障害で発症した場合でも無症候ながら高頻度にみられることから，血液検査での BNP 値，胸部 X 線写真，心電図，心エコーなどの簡便な検査で異常所見を捉えることが可能である場合が多い[4]．心電図では肢誘導での低電位や胸部誘導での QS パターン，心エコーでは心壁壁の肥厚や E/e' のような拡張能を示す指標の異常値が心アミロイドーシスを示唆する所見である[2]．心臓における ATTR アミロイドーシスの多くは野生型 ATTR（ATTRwt）アミロイドーシスであるが，ATTRv アミロイドーシスの患者も含まれており，両者の鑑別には遺伝学的検査が必要である[5]．

◉文献

1. Sekijima Y, Ueda M, et al. Diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Japan：red-flag symptom clusters and treatment algorithm. Orphanet J Rare Dis 2018；13：6.
2. Koike H, Okumura T, et al. Multidisciplinary approaches for transthyretin amyloidosis. Cardiol Ther 2021；10：289-311.
3. Koike H, Misu K, et al. Type Ⅰ（transthyretin Met30）familial amyloid polyneuropathy in Japan：early- vs late-onset form. Arch Neurol 2002；59：1771-1776.
4. Koike H, Hashimoto R, et al. Diagnosis of sporadic transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy：a practical analysis. Amyloid 2011；18：53-62.
5. Maurer MS, Bokhari S, et al. Expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis. Circ Heart Fail 2019；12：e006075.

CQ 1-4

【疫学・病態・診断】

ATTRv アミロイドーシスをどのように診断するか？

ステートメント

◎確定診断には，病理組織検査でのアミロイド沈着と *TTR* 遺伝子の病原性変異の証明が必要となる．近年，^{99m}Tc-PYP，^{99m}Tc-HMDP を用いたシンチグラフィが生検によるアミロイドの証明が困難な場合の代替検査として注目を集めており，本症の診断基準に採用されている．

［推奨の強さ：該当なし，エビデンスの強さ：A］

◉解説

ATTRv アミロイドーシスでは末梢神経障害と心障害をきたすことが多い．末梢神経障害が前景に立つ場合は亜急性から慢性経過の経過で進行する多発ニューロパチー，心障害が前景に立つ場合は HFpEF（heart failure with preserved ejection fraction）とよばれる収縮機能が保たれた心不全のなかに本症が含まれていることを念頭において診断を進める[1,2]．

ATTRv アミロイドーシスの確定診断には，病理組織検査でのアミロイド沈着の証明と *TTR* 遺伝子の病原性変異の証明が必要となる．アミロイドは全身に沈着することから，末梢神経障害や心障害が前景に立つ患者でも，神経生検や心筋生検よりも侵襲の少ない腹壁脂肪，皮膚，消化管粘膜，唾液腺などの生検によってアミロイド沈着を検出できることが多い[3]．アミロイドの有無はコンゴーレッド染色で確認するが，アミロイドの沈着量が少ない場合は採取した検体でアミロイドが見出せないこともあ

り[4]，そのような場合は他臓器からの生検も検討する．

アミロイドがTTRに対する抗体を用いた免疫染色で陽性に染まればTTRによるアミロイドーシスであることが確認できるが，TTRによるアミロイドーシスには野生型ATTR（ATTRwt）アミロイドーシスも含まれることを念頭におく必要がある．このため，ATTRvアミロイドーシスを診断するためには*TTR*遺伝子変異を確認する必要がある[2]．

循環器領域では近年，エコー，MRI，アイソトープなどの画像検査で心アミロイドーシスに特異度の高い所見が数多く報告されている．特に，従来骨シンチグラフィに用いられてきたトレーサーの心臓への取り込みがATTRアミロイドーシスの診断にきわめて有効であることが見出され，心筋症が前景に立つなど，生検によるアミロイドの証明が困難な場合の代替検査として注目を集めている[5]．これらのうち，^{99m}Tc-PYPおよび^{99m}Tc-HMDPを用いたシンチグラフィは，「保険診療における医薬品の取扱いについて」（昭和55年9月3日付保発第51号厚生省保険局長通知）の通知に基づき，適応外使用であっても保険給付の対象とすることが認められている．また，本邦のATTRvアミロイドーシスの診断基準にも採用されている[6]．

◉文献/Web

1. Sekijima Y, Ueda M, et al. Diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Japan：red-flag symptom clusters and treatment algorithm. Orphanet J Rare Dis 2018；13：6.
2. Koike H, Okumura T, et al. Multidisciplinary approaches for transthyretin amyloidosis. Cardiol Ther 2021；10：289-311.
3. Ando Y, Waddington-Cruz M, et al. Optimal practices for the management of hereditary transthyretin amyloidosis：real-world experience from Japan, Brazil, and Portugal. Orphanet J Rare Dis 2023；18：323.
4. Koike H, Hashimoto R, et al. Diagnosis of sporadic transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy：a practical analysis. Amyloid 2011；18：53-62.
5. Gillmore JD, Maurer MS, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. Circulation 2016；133：2404-2412.
6. アミロイドーシスに関する調査研究班ホームページ.
http://amyloidosis-research-committee.jp/diagnostic/

CQ 1-5

【疫学・病態・診断】

ATTRv アミロイドーシスで推奨される生検部位は？

ステートメント

◎生検部位は侵襲性とアミロイド検出率を考慮して決めることが望ましい．腹壁脂肪，皮膚，胃・十二指腸など侵襲性が低い生検部位を推奨するが，これらの部位でアミロイド沈着が検出されない場合で本症の疑いが強い場合は障害臓器（心筋や神経）の生検も考慮する．

［推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：B］

◉解説

ATTRv アミロイドーシスは，全身性アミロイドーシスであるため，末梢神経，心臓，消化管，腹壁脂肪，口唇，皮膚など全身諸臓器にアミロイド沈着を生じる．生検を行う際は，その侵襲性やアミロイドの検出率を考慮し，生検部位を選択することが望ましい．腹壁脂肪，皮膚，上部消化管（胃・十二指腸）は侵襲性が比較的低いため，本症の生検部位として選択されることが多い．

腹壁脂肪吸引は，他の生検と比べ，低侵襲かつ簡便であるため，外来診療やベッドサイドでの検体採取も可能である．ATTRv アミロイドーシスにおけるアミロイドの検出感度は，45～83％程度と報告されている[1–3]．特に心臓型では検出率が低いとの報告もあるため[3]，症候や他の検査所見で本症の疑いが強い場合は，心筋生検も考慮する[3]．近年，腹部皮膚のパンチ生検で，検出感度が91％との報告もある[4]．

胃・十二指腸生検に関して，ATTR アミロイドは，粘膜下層の組織や血管に沈着を認める場合が多いため，粘膜下層まで採取することが望ましい．

◉文献

1. van Gameren II, Hazenberg BP, et al. Diagnostic accuracy of subcutaneous abdominal fat tissue aspiration for detecting systemic amyloidosis and its utility in clinical practice. Arthritis Rheum 2006；54：2015–2021.
2. Fernández de Larrea C, Verga L, et al. A practical approach to the diagnosis of systemic amyloidoses. Blood 2015；125：2239–22344.
3. Quarta CC, Gonzalez-Lopez E, et al. Diagnostic sensitivity of abdominal fat aspiration in cardiac amyloidosis. Eur Heart J 2017；38：1905–1908.
4. Paulsson Rokke H, Sadat Gousheh N, et al. Abdominal fat pad biopsies exhibit good diagnostic accuracy in patients with suspected transthyretin amyloidosis. Orphanet J Rare Dis 2020；15：278.

CQ 1-6

【疫学・病態・診断】

ATTRv のアミロイドーシス診断に アミロイドイメージングは有用か？

ステートメント

◎ATTRv アミロイドーシス患者におけるアミロイド沈着の評価に核医学検査によるアミロイドイメージングが有用であり，本症における心アミロイドーシスの診断に実施することを推奨する．

［推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：A］

◉解説

ATTR アミロイドーシス患者におけるアミロイドイメージングとしては，^{99m}Tc-PYP，^{99m}Tc-HMDP，^{99m}Tc-DPD を用いた骨シンチグラフィ（核医学検査）が，心アミロイドーシスの診断に国際的に用いられている．骨シンチグラフィにおいては，視覚的評価法の Grade 2（肋骨と同等の心臓への集積）あるいは Grade 3（肋骨よりも強い心臓への集積）で陽性と判定される．M 蛋白血症を認めない場合，骨シンチグラフィの ATTR アミロイドーシス診断の感度は 70%，陰性的中率は 59%，特異度および陽性的中率は 100%と報告されている[1]．感度および陰性的中率が低い理由としては，少量の ATTR アミロイド沈着では Grade 2 以上にならないこと，集積地の V30M（p.V50M）変異患者に代表されるタイプ B 線維（全長 TTR のみから構成される ATTR アミロイド線維）からなるアミロイドは，シンチで陽性にならないことがあげられる[2]．

^{99m}Tc-PYP および^{99m}Tc-HMDP を用いたシンチグラフィは，「保険診療における医薬品の取扱いについて」（昭和 55 年 9 月 3 日付保発第 51 号厚生省保険局長通知）の通知に基づき，適応外使用であっても保険給付の対象とすることが認められている．また，本邦の ATTRv アミロイドーシスの診断基準にも採用されている[3]．トレーサーの心筋集積の程度と予後との関連も明らかとなっており，heart-to-contralateral（H/CL）比＞1.6 は，心アミロイドーシスの独立した予後不良因子とされている[4]．

上述したように，集積地の V30M 変異患者に代表されるタイプ B 線維からなるアミロイドは骨シンチで陽性にならないが，PiB-PET などのアミロイド PET で検出可能である[2]．アミロイド PET では，心臓だけでなく，脳，涙腺，唾液腺，甲状腺，皮下組織などのアミロイドを検出することが可能である[5,6]．

◉文献/Web

1. Gillmore JD, Maurer MS, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. Circulation 2016；133：2404-2412.
2. Takasone K, Katoh N, et al. Non-invasive detection and differentiation of cardiac amyloidosis using ^{99m}Tc-pyrophosphate scintigraphy and ^{11}C-Pittsburgh compound B PET imaging. Amyloid 2020；27：266-274.
3. アミロイドーシスに関する調査研究班ホームページ．http://amyloidosis-research-committee.jp/diagnostic/
4. Castano A, Haq M, et al. Multicenter study of planar technetium 99m pyrophosphate cardiac imaging：predicting survival for patients with ATTR cardiac amyloidosis. JAMA Cardiol 2016；1：880-889.
5. Sekijima Y, Yazaki M, et al. Cerebral amyloid angiopathy in posttransplant patients with hereditary ATTR amyloidosis. Neurology 2016；87：773-781.
6. Ezawa N, Katoh N, et al. Visualization of multiple organ amyloid involvement in systemic amyloidosis using 11C-PiB PET imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2018；45：452-461.

CQ 1-7

【疫学・病態・診断】

TTR 遺伝型と表現型に関連はあるか？

ステートメント

◎*TTR* 遺伝子には 140 以上の病原性変異が報告されており，遺伝型により多発ニューロパチー，心筋障害，手根管症候群，眼障害，中枢神経障害など多彩な症状が，さまざまな組み合わせで出現する．*TTR* 遺伝型と表現型には一定の関連がある．

［推奨の強さ：該当なし，エビデンスの強さ：B］

解説

ATTR アミロイド線維の形成には，四量体から単量体への解離が必要であり，病原性 *TTR* 遺伝子変異は TTR 四量体構造を不安定化する[1]．TTR 四量体構造の安定性は，*in vitro* での TTR 分泌効率およびアミロイド原性と強く相関しており，これらから ATTR アミロイドーシスの表現型が予測可能である[1]．病原性変異の大部分は野生型に近い効率で細胞外に分泌されるため，一般に疾患の重症度は TTR 四量体の安定性に相関する．しかし，高度に不安定化された変異 TTR は，肝細胞における小胞体関連分解により血中への分泌効率が低下するため，変異 TTR の血中濃度が低下しニューロパチーや心筋症の重症度が低下する[1]．一方，非常に不安定な変異の脈絡叢から脳脊髄液中への分泌効率が相対的に高いため，これらの変異を有する患者は中枢神経症状が主徴となる[1,2]．中枢神経症状を主徴とする非常に不安定な変異としては D18G（p.D38G），A25T（p.A45T），Y69H（Y89H），Y114C（p.Y134C）などが知られている．

ATTR アミロイドにはタイプ A 線維とタイプ B 線維の 2 種類が同定されており，線維のタイプにより臨床型が異なる[3]．タイプ B 線維は全長 TTR のみで構成されるが，タイプ A 線維は全長 TTR と TTR の C 末断片から構成される[3]．本邦で最も頻度が高い V30M（p.V50M）変異においては，集積地の患者と非集積地の患者で臨床像が異なることが知られているが[4]，その原因はアミロイド線維の違いに起因する．すなわち，集積地の患者に沈着するアミロイドはタイプ B 線維であり，若年発症で，解離性感覚障害や自律神経障害などの小径線維ニューロパチー，心臓伝導障害が前景となる．一方，非集積地の患者に沈着するアミロイドはタイプ A 線維であり，高齢発症で，障害される神経線維に選択性がなく，心筋症の合併頻度が高い．V30M 以外の変異ではタイプ A 線維が沈着することが多く，非集積地の V30M 変異と同様に非選択性の多発ニューロパチーと心筋症を合併する臨床像を呈することが一般的である．

心筋症が主徴となる変異としては，世界的には V122I（p.V142I）変異が最も多く，3～4%のアフリカ系アメリカ人がこの変異を有している[5]．本邦では，D38A（p.D58A），S50I（p.S70I），T60A（p.T80A）が心筋症が前景となる代表的な変異である．I107V（p.I127V）や Y114H（p.Y114H）変異は手根管症候群で発症し，長期間経過した後に多発ニューロパチーや心筋症を呈する比較的緩徐な経過をとる．

ほとんどの患者は変異 *TTR* のヘテロ接合体であるが，ホモ接合体患者の報告もある．ホモ接合体患者は，同じ家系内のヘテロ接合体患者よりもやや重症の臨床像（高い発症率，若年発症）を呈することが報告されている[6]．

◉文献

1. Sekijima Y, Wiseman RL, et al. The biological and chemical basis for tissue-selective amyloid disease. Cell 2005；121：73-85.
2. Yamada Y, Fukushima T, et al. A case of cerebral amyloid angiopathy-type hereditary ATTR amyloidosis with Y69H（p.Y89H）variant displaying transient focal neurological episodes as the main symptom. Amyloid 2019；26：251-252.
3. Ihse E, Rapezzi C, et al. Amyloid fibrils containing fragmented ATTR may be the standard fibril composition in ATTR amyloidosis. Amyloid 2013；20：142-150.
4. Koike H, Misu K, et al. Type Ⅰ（transthyretin Met30）familial amyloid polyneuropathy in Japan：early- vs late-onset form. Arch Neurol 2002；59：1771-1776.
5. Jacobson DR, Pastore R, et al. Variant-sequence transthyretin（isoleucine 122）in late-onset cardiac amyloidosis in black Americans. New Engl J Med 1997；336：466-473.
6. Tojo K, Sekijima Y, et al. Amyloidogenic transthyretin Val30Met homozygote showing unusually early-onset familial amyloid polyneuropathy. Muscle Nerve 2008；37：796-803.

CQ 1-8

【疫学・病態・診断】

At risk の患者家族に対する遺伝学的検査（発症前診断）はどのように行われるべきか？

ステートメント

◎At risk の患者家族に対する発症前診断は，検査前後の遺伝カウンセリングを提供可能な遺伝子医療部門と連携して行うべきである．遺伝カウンセリングには，医学的情報や遺伝に関する情報の提供に加え，十分な心理社会的支援，本症の発症のモニタリングや生涯にわたる治療継続を見据えた適切な予備的ガイダンスが求められる．

［推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：C］

◉解説

ATTRv アミロイドーシスは，*TTR* 遺伝子の変異に起因する常染色体顕性遺伝性疾患であり，発端者の血縁者は同じ病原性変異を有している可能性がある（at risk）．たとえば，発端者の子や同胞は事前確率として 50％の確率で変異を有している．発症前診断は，こうした at risk の家族が将来の発症の危険性を判定する遺伝学的検査を指す．遺伝カウンセリングでは，自身あるいは家族の遺伝に関する悩みや不安，疑問などを抱えるクライエントに，科学的根拠に基づき正確な診断と発症・再発リスク評価を行い，正確な医学的情報を提供する．また遺伝カウンセリングは，クライエントが医療技術や医学情報を利用して意思決定を行っていけるようサポートする心理社会的支援を含む医療行為である[1]．発症前診断の結果に対する心理的負荷の結果，抑うつや不安症状が生じることが予想され，発症前診断は専門性の高い遺伝カウンセリングが提供できる施設で対応し，心理社会的支援を継続することも検討する[2]．遺伝カウンセリングは，臨床遺伝専門医を中心に認定遺伝カウンセラー，担当医，看護・心理職種など多職種で協力して実施することが望ましい[2,3]．

発症前診断で *TTR* 遺伝子に病原性変異を認めなければ本症の遺伝は否定される．本症の初期症状は，しびれ，めまい，下痢などで疾患特異的な特徴を欠くため，病原性変異を認めた場合は，定期的なフォローアップを継続することで，発症早期から有効な治療を開始することが可能となる．フォロー

アップを中断するクライエントもみられるが，at risk の家族が最初に関わる医療部門が遺伝カウンセリング部門であることが多いため，遺伝カウンセリングにおいては，治療継続の方法や重要性を含めた予備的ガイダンスを行うことが重要である[3]．

本症において具体的にいつまでに発症前診断を受けるべきかに関して統一された意見はなく，家系における発症者の変異型，発症年齢，重症度を考慮するとしている[4]．本邦では一般に，未成年者を対象にした発症前診断は実施されていない．遺伝カウンセリングの回数に関しては，欧米諸国では初診から結果開示までに 2〜5 回の遺伝カウンセリングが実施されている．信州大学では結果開示を含め最低 3 回の遺伝カウンセリングを実施している[3,5]．

本症の遺伝学的事項については Gene Review に詳細に記載されている[5]．

◉文献/Web

1. 日本医学会．医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン（2011 年 2 月，2022 年 3 月改定）．https://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis_2022.pdf
2. 日本神経学会．神経疾患の遺伝子診断ガイドライン 2009. https://www.neurology-jp.org/guidelinem/sinkei_gl.html
3. 中村勝哉，関島良樹．遺伝性神経疾患の遺伝カウンセリングと発症前診断．臨床神経 2021；61：588-593.
4. 田中敬子，関島良樹，他．信州大学医学部附属病院遺伝子診療部における遺伝性神経筋疾患の発症前診断．臨床神経学 2013；53：196-203.
5. Sekijima Y. Hereditary transthyretin amyloidosis：GeneReviews® ［Internet］. Seattle, WA, USA：University of Washington, Seattle；1993. 2001 Nov 5 ［updated 2021 Jun 17］.

CQ 1-9

【疫学・病態・診断】

TTR 遺伝子変異を有する未発症者のフォローアップはどのようにするべきか？

ステートメント

◎*TTR* 遺伝子変異を有する未発症者に対しては，定期的に適切なフォローアップを行う．

［推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：B］

◎ATTRv アミロイドーシスは，不完全浸透の疾患であるため，本症に関連する何らかの臨床症状があり，かついずれかの臓器へのアミロイド沈着を病理学的に確認した後に治療を開始する．

［推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：B］

◉解説

フォローアップの遺伝カウンセリングは，臨床遺伝専門医，認定遺伝カウンセラー，臨床心理士，本症に詳しい臨床医などによるチームで担当することが望ましい．疾患の理解度や受容状況を丁寧に確認するとともに，本症に関連するごく早期の症状，具体的には四肢（特に下肢）のしびれや痛み，温痛覚の低下，体重減少，嘔気や下痢・便秘，排尿障害，インポテンス，立ちくらみ，動悸，息切れ，むくみ，視野障害の有無について確認する[1]．

ATTRv アミロイドーシスは，不完全浸透の疾患であるため，本症に関連する何らかの臨床症状があり，かついずれかの臓器へのアミロイド沈着を病理学的に確認した後に治療を開始する[1]．本症の臨床

的・遺伝学的特徴は地域によって大きく異なるため，各地域の実情に即したフォローアップの方法が推奨されている[2-4]．アミロイドーシス発症の有無に関する検査は，まだ無症候であるときに開始すべきであり，家系内で最も若く発症した患者の発症年齢の 5〜10 歳前を目安とする．本邦では，年 1 回の定期的な評価と 3〜5 年ごとの詳細な評価が推奨されている[1]．検査項目としては，問診，一般身体所見，神経学的所見，心電図，胸部 X 線，血液検査（TTR，BNP または NT-proBNP など），尿検査，組織生検を実施する．生検部位は侵襲の少ない腹壁脂肪吸引生検や胃・十二指腸生検が推奨される．必要に応じ，心エコー，^{99m}Tc-PYP または^{99m}Tc-HMDP を用いたシンチグラフィ，電気生理学的検査，眼科的検査を追加する[1]．

本症の遺伝学的事項については Gene Review[5]に詳細に記載されている．

◉文献

1. Ueda M, Sekijima Y, et al. Monitoring of asymptomatic family members at risk of hereditary transthyretin amyloidosis for early intervention with disease-modifying therapies. J Neurol Sci 2020；414：116813.
2. Schmidt HHJ, Barroso F, et al. Management of asymptomatic gene carriers of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Muscle Nerve 2016；54：353-360.
3. Dohrn MF, Auer-Grumbach M, et al. Chance or challenge, spoilt for choice? New recommendations on diagnostic and therapeutic considerations in hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy：the German/Austrian position and review of the literature. J Neurol 2021；268：3610-3625.
4. Gillmore JD, Reilly MM, et al. Clinical and genetic evaluation of people with or at risk of hereditary ATTR amyloidosis：an expert opinion and consensus on best practice in Ireland and the UK. Adv Ther 2022；39：2292-2301.
5. Sekijima Y. Hereditary transthyretin amyloidosis：GeneReviews® [Internet]. Seattle, WA, USA：University of Washington, Seattle；1993. 2001 Nov 5 [updated 2021 Jun 17].

CQ 1-10

【疫学・病態・診断】

ATTRv アミロイドーシスの臓器障害を評価するために必要な検査法は何か？

ステートメント

◎ATTRv アミロイドーシスは末梢神経と心臓の障害が前景に立つことが多いが，眼や中枢神経など他臓器の障害が診療の際に問題になることもまれではない．本疾患は全身性疾患であることを念頭において，個々の患者に適した検査法を選択し，診断後も経時的なフォローアップを行う必要がある．

［推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：B］

◉解説

ATTRv アミロイドーシスは全身性疾患であり，末梢神経と心臓だけでなく，消化管，腎臓，眼，中枢神経などさまざまな臓器に障害をきたす[1]．このため本疾患で生じる臓器障害を評価するための検査は多岐にわたるが，診断だけでなく経時的なフォローアップも念頭において，個々の患者ごとに適切な検査を選択する必要がある．

末梢神経障害を評価する手段として最も日常的に行われているのは神経伝導検査であるが，最近では神経伝導検査で検出しにくい軽微な障害やその変化を評価する検査法も開発されている．ATTRv ア

ミロイドーシスにおける末梢神経障害は遠位部優位であり，神経線維の末端部での障害を評価できる検査が高感度に異常を検出できることから，温痛覚の定量的感覚検査，表皮内神経線維密度を評価するための皮膚生検[2]，SUDOSCAN®[3]などを用いた発汗機能検査などの有用性が報告されている．また，神経障害のバイオマーカーとしてニューロフィラメント軽鎖（NfL）も報告され（カットオフ値 37.10 pg/mL で感度 81.4%，特異性 100%）[4]，これらの検査を用いた治療薬の効果判定や無症候性キャリアのフォローアップに関する試みがなされている．

一方，心臓障害を評価する手段として日常的に行われている検査は胸部 X 線，血液検査による BNP，NT-proBNP，心筋トロポニンの測定，心電図および心エコーである．心アミロイドーシス患者は刺激伝導系や心筋へのアミロイド沈着に伴う房室ブロックや洞不全症候群などの不整脈，心肥大，心不全をなど呈する[5]．末梢神経障害とは異なり，心アミロイドーシスに関しては無症候でも上記検査で異常所見を検出できることが多い．

TTR は肝臓のみならず網膜色素上皮や毛様体からも産生されることから，ATTRv アミロイドーシス患者では硝子体混濁や眼房水の還流・吸収障害に伴う緑内障の出現による視力低下がみられることも多い[6]．定期的な硝子体のチェックや眼圧の測定が必要である．更に，TTR は脈絡叢でも産生されることから，特に発症から長期間経過した症例では，中枢神経症状の有無の確認と脳 MRI など必要に応じた検査が必要である．

◉文献

1. Yamashita T, Ueda M, 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.
2. Masuda T, Ueda M, et al. Early skin denervation in hereditary and iatrogenic transthyretin amyloid neuropathy. Neurology 2017；88：2192-2197.
3. Masuda T, Misumi Y, et al. Correlation between a commercial electrophysiological test of sudomotor function and intraepidermal nerve fiber density in hereditary transthyretin amyloidosis. Muscle Nerve 2024；69：99-102.
4. Romano A, Primiano G, et al. Serum neurofilament light chain：a promising early diagnostic biomarker for hereditary transthyretin amyloidosis? Eur J Neurol 2024；31：e16070.
5. Fonseca C, Ceia F, et al. Myocardiopathy caused by Portuguese-type familial amyloidotic polyneuropathy. Sequential morphologic and functional study of 60 patients. Rev Port Cardiol 1991；10：909-916.
6. Dammacco R, Merlini G, et al. Amyloidosis and ocular involvement：an overview. Semin Ophthalmol 2000；35：7-26.

CQ 1-11
【治　療】

ATTRv アミロイドーシスに肝移植は推奨されるか？

ステートメント

◎肝移植は，若年発症の V30M（p.V50M）型の患者に対しては有効な治療ではあるが，疾患修飾薬の効果と比較した際に明確な優位性を示すエビデンスに乏しく，現在は ATTRv アミロイドーシスのファーストラインの治療法として推奨しない．疾患修飾薬が使用できない若年発症の V30M 型の患者などに対しては治療選択肢として考慮してもよい．

［推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：B］

◉解説

肝移植は 1990 年にスウェーデンではじめて施行されて以来，ランダム化比較試験のエビデンスはないものの，本症の生命予後および神経症候の予後の改善が期待できる治療法として世界中で実施されてきた[1-3]．肝移植の予後良好な因子として，V30M（p.V50M）型，若年発症，発症早期，心症候が軽度など報告されている．しかし肝移植後に，移植された正常グラフト肝から産生される野生型 TTR が心アミロイドーシスを増悪させる場合がある[4]．移植後症例の死因は心不全と感染症が多い[3]．また，移植後に眼網膜色素上皮細胞や脳脈絡叢上皮細胞から産生される変異 TTR が眼や中枢神経でアミロイドを形成し眼症候や中枢神経症候が悪化することが報告されている[5,6]．FAP World Transport Registry（FAPWTR）（http://www.fapwtr.org/）（2019 年 12 月更新）には本症に対する肝移植 2,199 例が登録されている．一時期は世界で年間約 120 例の肝移植が実施されていたが，本症に対する疾患修飾薬（TTR 四量体安定化薬，核酸医薬による *TTR* gene silencing 療法）の臨床応用とともに 2019 年時点では年間 25 例まで減少している．現在国内では本症に対して肝移植は実施されていない．肝移植では高齢発症例や非 V30M 型患者の生命予後の改善効果が期待できなかったが，疾患修飾薬はこれらの症例でも生命予後の改善効果が期待できる[3,7]．治療に際する侵襲性の大きさも考慮し，現在は肝移植は本症のファーストライン治療法としては推奨されない．

◉文献

1. Ando Y, Adams D, et al. Guidelines and new directions in the therapy and monitoring of ATTRv amyloidosis. Amyloid 2022；29：143–155.
2. Ericzon BG, Wilczek HE, et al. Liver transplantation for hereditary transthyretin amyloidosis：after 20 years still the best therapeutic alternative? Transplantation 2015；99：1847–1854.
3. Ueda M, Misumi Y, et al. Disease-modifying drugs extend survival in hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy. Ann Neurol 2024：230–236.
4. Oshima T, Kawahara S, et al. Changes in pathological and biochemical findings of systemic tissue sites in familial amyloid polyneuropathy more than 10 years after liver transplantation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014；85：740–746.
5. Ando Y, Terazaki H, et al. A different amyloid formation mechanism：de novo oculoleptomeningeal amyloid deposits after liver transplantation. Transplantation 2004；77：345–349.
6. Sekijima Y, Yazaki M, et al. Cerebral amyloid angiopathy in posttransplant patients with hereditary ATTR amyloidosis. Neurology 2016；87：773–781.
7. Coelho T, Inês M, et al. Natural history and survival in stage 1 Val30Met transthyretin familial amyloid

polyneuropathy. Neurology 2018；91：e1999–e2009.

CQ 1-12
【治　療】

肝移植後のATTRvアミロイドーシスに対する診療はどのようにするべきか？

ステートメント

◎肝移植後のATTRvアミロイドーシスでは心筋症などの進行を認める場合がある．その際は疾患修飾薬の投与や対症療法を検討する．肝移植は眼アミロイドーシスおよび脳アミロイド血管症に対する効果はなく，移植後もこれらの増悪を認めるため継続的な評価と対症療法が必要である．

［推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：C］

◉解説

肝移植は，ATTRvアミロイドーシスに対する確立した治療法として1990年から2010年代にかけて多数例施行され，本症の生命・機能予後を改善してきた[1]．2013年にTTR四量体安定化薬，2019年に核酸医薬（siRNA）によるgene silencing療法が承認され，2020年以降，肝移植は本邦ではほとんど行われなくなった．

肝移植後，血中の変異TTRは速やかに野生型TTRに置換されるが，網膜色素上皮細胞と脳脈絡叢からは変異TTRは産生されつづける．眼アミロイドーシスによる硝子体混濁，緑内障は肝移植後長期経過した症例において高率に認められる[2]．反復・難治性でQOLを大きく損なう病態であることから，眼圧，眼底検査を含む定期的な眼科検査が必要である．硝子体混濁に関しては，硝子体切除術後に急激に緑内障が悪化する可能性があり，適切な手術時期と方法についての検討を要する．脳アミロイド血管症はV30M（p.V50M）型をはじめとする多くの遺伝子変異型の自然歴で臨床的問題となることはまれであったが，肝移植による生命予後の改善にともなって顕在化し，微小出血，脳葉型出血，一過性局所神経エピソード（TFNEs），認知機能低下を呈する症例が増えている[3]．TFNEsは一過性脳虚血発作（TIA）と類似するエピソードを呈し，誤診により抗血栓療法を実施されると頭蓋内出血のリスクを高めるため，画像診断による鑑別が重要である．

肝移植後症例の一部において野生型TTRに由来する心アミロイドーシスが緩徐に増悪し，ペースメーカあるいは植込み型除細動器（ICD）を要する重篤な不整脈[4]，心不全を呈する症例があるため[5]，心電図検査，心臓超音波検査などによる継続的な評価を要する．肝移植後に心症候や神経症候が進行する場合は，疾患修飾薬（TTR四量体安定化薬，核酸医薬）の追加を検討してもよいが，長期的な有効性および安全性についてのエビデンスは不十分である．

肝移植時点でみとめられた末梢神経障害，心臓障害，自律神経障害は，一般に長期間経過しても残存するため，各障害に対する継続的な対症療法を要する．また，肝移植後の免疫抑制剤投与と，慢性拒絶反応のモニタリング継続が必要である．

◉文献

1. Carvalho A, Rocha A, et al. Liver transplantation in transthyretin amyloidosis：issues and challenges. Liver Transpl 2015；21：282–292.

2. Buxbaum JN, Brannagan T 3rd, et al. Transthyretin deposition in the eye in the era of effective therapy for hereditary ATTRV30M amyloidosis. Amyloid 2019；26：10–14.
3. Sekijima Y, Yazaki M, et al. Cerebral amyloid angiopathy in posttransplant patients with hereditary ATTR amyloidosis. Neurology 2016；87：773–781.
4. Hörnsten R, Suhr OB, et al. Arrhythmia--a pitfall in tests of cardiac autonomic function after liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy：a long-term follow-up of Swedish patients. Amyloid 2012；19：81–86.
5. Okamoto S, Zhao Y, et al. Development of cardiomyopathy after liver transplantation in Swedish hereditary transthyretin amyloidosis（ATTR）patients. Amyloid 2011；18：200–205.

CQ 1-13

【治　療】

ATTRv アミロイドーシスに TTR 四量体安定化薬は推奨されるか？

ステートメント

◎TTR 四量体安定化薬であるタファミジス，diflunisal，acoramidis の有効性が臨床試験で証明されている．

［推奨の強さ：該当なし，エビデンスの強さ：A］

◎本邦ではタファミジスのみが保険収載されており，ATTRv アミロイドーシスの末梢神経障害の進行抑制および心アミロイドーシスが適応である．ATTRv アミロイドーシス患者に対しては，TTR 四量体安定化薬または核酸医薬を用いた疾患修飾療法を推奨する．

［推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：A］

解説

ATTRv アミロイドーシス患者では *TTR* 遺伝子変異により TTR 四量体構造が不安定となり，単量体への解離が促進し，アミロイド線維が形成される[1]．TTR の生理的リガンドであるサイロキシン（T_4）が TTR に結合すると四量体構造が安定化し，*in vitro* で ATTR アミロイド線維形成が阻害される[2]．そこで，TTR 四量体の T_4結合部位に結合し安定化させる低分子化合物を用いた ATTR アミロイドーシス治療開発が進み，タファミジス，diflunisal，acoramidis の臨床的な有効性が証明されている．

Diflunisal は 1960 年代に開発された非ステロイド系消炎鎮痛薬である．T_4と類似の化学構造をもつ既存薬をスクリーニングする過程で，人体に安全な血中濃度で血清 TTR 四量体を安定化することが見出された[3]．ランダム化比較試験が医師主導治験として 2006 年から実施され，diflunisal 群で有意に末梢神経障害の進行と QOL の増悪が抑制されることが示された[4]．長期的な有効性も報告されているが，シクロオキシゲナーゼ阻害作用による腎障害の副作用が懸念される[5]．Diflunisal は現在本邦では認可・販売されていない．

タファミジスは，ATTR アミロイドーシス治療のために新規に開発された薬剤である[6]．2007 年からランダム化比較試験が実施され，タファミジス群で有意に末梢神経障害の進行が抑制され，栄養状態が改善されることが示された[7,8]．この結果を受け，タファミジスは日本を含む世界 40 カ国以上で ATTRv アミロイドーシス治療薬として認可されている（本邦では 2013 年 11 月に認可，適応症は「トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの末梢神経障害の進行抑制」）．さらに，ATTR 型心

アミロイドーシス（遺伝性および野生型）を対象としたタファミジスのランダム比較試験が実施され，主要評価項目である全死亡率と心血管関連の入院頻度が，プラセボ群に比してタファミジス群で有意に低いことが証明された[9]．また，副次評価項目である6分間歩行およびカンザスシティ心筋症質問票においてもタファミジス群で有意に増悪が抑制された．本試験の結果を受け，タファミジスは2019年3月に「ATTR型心アミロイドーシス」に対する適応が追加された．

Acoramidisも ATTRアミロイドーシス治療のために新規に開発された薬剤である．ATTR型心アミロイドーシス（遺伝性および野生型）を対象としたランダム化比較試験で，acoramidisの投与により，全死亡，心血管関連入院，NT-pro-BNP，6分間歩行を含む階層的主要評価項目が有意に改善することが2024年に報告された[10]．本ガイドライン公開時点で，acoramidisは本邦で未承認である．

肝移植後に症状の増悪が認められる患者，ドミノ移植後に本症患者肝の移植を受けたセカンドレシピエントの医原性ATTRアミロイドーシス患者に対しても，TTR四量体安定化薬あるいは核酸医薬を投与することが推奨される．

◉文献

1. Sekijima Y, Wiseman RL, et al. The biological and chemical basis for tissue-selective amyloid disease. Cell 2005；121：73-85.
2. Miroy GJ, Lai ZH, et al. Inhibiting transthyretin amyloid fibril formation via protein stabilization. Proc Natl Acad Sci USA 1996；93：15051-15056.
3. Sekijima Y, Dendle MA, et al. Orally administered diflunisal stabilizes transthyretin against dissociation required for amyloidogenesis. Amyloid 2006；13：236-249.
4. Berk JL, Suhr OB, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy：a randomized clinical trial. JAMA 2013；310：2658-2667.
5. Sekijima Y, Tojo K, et al. Safety and efficacy of long-term diflunisal administration in hereditary transthyretin（ATTR）amyloidosis. Amyloid 2015；22：79-83.
6. Bulawa CE, Connelly S, et al. Tafamidis, a potent and selective transthyretin kinetic stabilizer that inhibits the amyloid cascade. Proc Natl Acad Sci USA 2012；109：9629-9634.
7. Coelho T, Maia LF, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy：a randomized, controlled trial. Neurology 2012；79：785-792.
8. Coelho T, Maia LF, et al. Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. J Neurol 2013；260：2802-2814.
9. Maurer MS, Schwartz JH, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. N Engl J Med 2018；379：1007-1016.
10. Gillmore JD, Judge DP, et al. Efficacy and safety of acoramidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy. N Engl J Med 2024；390：132-142.

CQ 1-14
【治　療】

ATTRv アミロイドーシスに核酸医薬は推奨されるか？

ステートメント

◎TTR mRNA を標的とした siRNA 製剤であるパチシランとブトリシラン，アンチセンスオリゴヌクレオチド製剤である inotersen と eplontersen の有効性が臨床試験で証明されている．

［推奨の強さ：該当なし，エビデンスの強さ：A］

◎本邦ではパチシランとブトリシランが保険収載されており，トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーが適応である．ATTRv アミロイドーシス患者に対しては，siRNA 製剤または TTR 四量体安定化薬を用いた疾患修飾療法を推奨する．

［推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：A］

解説

全身性アミロイドーシス治療の基本はアミロイド沈着局所でアミロイド前駆蛋白質を低下させることにあり，そのためには血中の濃度を低下させることが必要である．肝移植は肝臓から産生される変異 TTR を野生型に置換することにより，アミロイドーシスの進行を有意に抑制し，予後が改善されたが[1]，野生型 TTR の産生は抑制されないため，移植後長期経過すると，心臓などの諸臓器に野生型 TTR がアミロイドを形成し，病態が進行する[2]．これに対して TTR mRNA を標的とした核酸医薬による gene silencing 療法（siRNA およびアンチセンスオリゴヌクレオチド）は，投与により変異および野生型 TTR 両方の血中濃度を 80～90％低下させるため[3,4]，肝移植よりも優れた効果を示す治療法と考えられる．第一世代の siRNA であるパチシランは，ランダム化比較試験で，ニューロパチーの進行を有意に抑制されることが証明され[3]，2019 年に本邦で承認された．しかし，3 週間に 1 回の点滴投与に加え投与関連反応の頻度が高いためコルチコステロイドなどの前投与を必要とし，遠隔地の患者には不便を強いていた．このような背景から，ドラッグデリバリーシステムとして最適化した GalNAC を siRNA に結合させ，核酸修飾により安定性が向上した第二世代の siRNA 製剤であるブトリシランが開発され，ランダム化比較試験を経て，2022 年に本邦で承認された．ブトリシランの有効性はパチシランと同等であり[5]，3 カ月に 1 回の皮下注射で投与関連反応の頻度が低いため，副作用・患者負担の面でブトリシランの優位性が高い．このため，siRNA 製剤としてはブトリシランの使用が推奨される[6]．

アンチセンスオリゴヌクレオチド製剤としては，まず inotersen[4]が開発され，ランダム化比較試験が実施された．Inotersen の末梢神経障害進行抑制効果は siRNA 製剤とほぼ同等であったものの，急性腎不全や血小板減少症により死亡した患者がみられ，日本では保険収載されていない（欧米では認可されている）．その後，第二世代のアンチセンスオリゴヌクレオチド製剤である eplontersen が登場し，末梢神経障害の進行抑制効果がランダム化比較試験で証明された[7]．Eplontersen は inotersen のような急性腎不全や血小板減少症といった重篤な副作用は報告されておらず[7]，2023 年に米国で認可された（本邦未承認）．

肝移植後に症状の増悪が認められる患者，ドミノ移植後に本症患者肝の移植を受けたセカンドレシピエントの医原性 ATTR アミロイドーシス患者に対しても，核酸医薬あるいは TTR 四量体安定化薬を投与することが推奨される．

◉文献

1. Ericzon BG, Wilczek H, et al. Liver transplantation for hereditary transthyretin amyloidosis：After 20 years still the best therapeutic alternative? Transplantation 2015；99：1847-1854.
2. Ando Y, Adams D, et al. Guidelines and new directions in the therapy and monitoring of ATTRv amyloidosis. Amyloid 2022；29：143-155.
3. Adams D, Gonzalez-Duarte A, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. N Engl J Med 2018；379：11-21.
4. Benson MD, Waddington-Cruz M, et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. N Engl J Med 2018；379：22-31.
5. Bumcrot D, Manoharan M, et al. RNAi therapeutics：a potential new class of pharmaceutical drugs. Nat Chem Biol 2006；2：711-719.
6. Adams D, Tournev IL, et al. Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy：a randomized clinical trial. Amyloid 2023；30：1-9.
7. Coelho T, Marques W, et al. Eplontersen for hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy. JAMA 2023；330：1448-1458.

CQ 1-15
【治　療】

ATTRv 心アミロイドーシスに対して どのような治療が推奨されるか？

ステートメント

◎ATTRv 心アミロイドーシスにおける心不全・不整脈の治療に関するエビデンスは不足している．心アミロイドーシスでは共通して，過度な血圧低下や徐脈を招く治療を避け，体液量管理（塩分制限，利尿剤投与）・血栓症予防の抗凝固療法を主に行う．ATTRwt と同様に ATTRv の心病変に対しても，タファミジス内服による予後の改善が期待できる．

［推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：C］

◉解説

心不全加療や不整脈管理の詳細については，ATTRwt アミロイドーシスの項を参照する．

ATTRv アミロイドーシスは，*TTR* 遺伝子変異部位によって表現型が異なり，心病変主体の変異も複数存在する．一方，ATTRv 患者は，変異部位を問わず，優劣はあるものの神経病変と心病変のどちらも認めることが多いため，神経病変が主体・先行する変異であっても，注意深く心病変の出現を観察する必要がある．V30M（p.V50M）変異では房室伝導障害を早期に認める傾向がある．現時点で予防的ペースメーカーについてはエビデンスが乏しく，有効性は確立してない．ATTRv 心アミロイドーシスにおいて，HV 間隔≧70 ms，HV 間隔＞55 ms（束ブロックが関連），1 度房室ブロック，ウェンケバッハレート＜100 bpm の房室ブロック症例に対して恒久的ペースメーカー植込み術を予防的に実施した研究では，45 カ月の観察期間に対象患者の 25％で高度伝導ブロックが出現しており，ペースメーカー挿入により症候性徐脈等のリスクを事前に回避できた可能性が指摘されている[1]．

◉文献

1. Algalarrondo V, Dinanian S, et al. Prophylactic pacemaker implantation in familial amyloid polyneuropathy. Heart Rhythm 2012；9：1069-1075.

CQ 1-16
【治　療】

ATTRv アミロイドーシスの眼症状に対して どのような治療が推奨されるか？

ステートメント

◎ATTRv アミロイドーシス患者において，頻度が高く視機能に大きく関わる眼症状は，硝子体混濁と緑内障である．硝子体混濁の治療は硝子体切除術であるが，術後に緑内障が生じやすいので，硝子体混濁による視機能障害が進行した場合に患者の希望を踏まえて検討する．

［推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：C］

◎緑内障に対しては，早期発見・治療が重要であり，定期的に眼科にてフォローし，各患者の状況を総合的に考え，適切な薬物治療や手術・処置を行うことを推奨する．

［推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：B］

解説

TTR の主な産生部位である肝臓から独立して，眼では主に網膜色素上皮から TTR が産生されるため，疾患修飾療法により長期生存した ATTRv アミロイドーシス患者にとって，眼症状の克服が大きな課題となっている．本症において頻度が高く，視機能に大きく関わる眼症状は硝子体混濁と緑内障である．

硝子体混濁の治療は硝子体切除術である．しかし術後に緑内障が生じやすいので，硝子体混濁による視機能障害が進行した場合に患者の希望を踏まえて検討する．手術の際，最周辺部までの徹底した硝子体郭清を行わず，一部の周辺硝子体を残したほうが緑内障を生じにくい可能性がある．

緑内障は不可逆的で失明しうる，最も注意すべき眼症状である．早期発見，早期治療が重要であり，定期的な眼科フォローを要する．眼圧が上昇した場合，まず緑内障治療薬を用いるが，以下の手術・処置が必要になることも多い．現在の視野障害と進行速度，眼圧値，視力，病識，年齢，全身状態，患者の社会的背景，変異型，手術・処置の長所・短所などを総合的に考え，どれを選択するかを患者とともに検討する．房水流出路再建術の効果は限定的であるが，低侵襲という長所がある[1]．線維柱帯切除術の効果も限定的である[2]．チューブシャント手術（プレートのあるもの）の効果は海外からの報告では比較的良好であり[3]，日本人における長期の有効性，安全性の検証が必要である．毛様体光凝固術は上記の濾過手術が不成功に終わった症例などに検討する．Ocular amyloid angiopathy が示唆される場合，網膜虚血の程度に応じて網膜光凝固術などを考慮する．希少疾病であり，眼症状の治療のエビデンスレベルはケース・シリーズなどに限られる．

TTR mRNA を標的とした siRNA コンジュゲートの硝子体注射により，siRNA を眼内へデリバリーし，眼内 TTR を抑制したことが動物実験にて確認されており[4,5]，今後の臨床応用が期待される．

文献

1. Kitahara J, Kakihara S, et al. Microhook ab interno trabeculotomy for secondary glaucoma in patients with hereditary transthyretin amyloidosis. Jpn J Ophthalmol 2023；67：84–90.
2. Kawaji T, Inoue T, et al. Long–term outcomes and complications of trabeculectomy for secondary glaucoma in patients with familial amyloidotic polyneuropathy. PLoS One 2014；9：e96324.
3. Marta A, Vieira R, et al. Ahmed valve for secondary glaucoma in patients with hereditary transthyretin

amyloidosis. Eye（Lond）2022；36：111-118.
4. Brown KM, Nair JK, et al. Expanding RNAi therapeutics to extrahepatic tissues with lipophilic conjugates. Nat Biotechnol 2022；40：1500-1508.
5. Watanabe T, Takihara Y, et al. Silencing of ocular transthyretin, a gene responsible for hereditary transthyretin amyloidosis, by intravitreal injection of an siRNA conjugate into rabbit eyes. Biochem Biophys Res Commun 2024；694：149397.

CQ 1-17
【治　療】

ATTRv アミロイドーシスの中枢神経症状に対してどのような治療が推奨されるか？

ステートメント

◎ATTRv アミロイドーシスの主な中枢神経症状は，脳アミロイド血管症による一過性局所神経エピソード（TFNEs），脳出血，認知症である．現在のところ中枢神経症状に対する有効な疾患修飾療法はない．TFNEs を繰り返す症例や脳微小出血を認める症例は症候性脳出血の危険が高く，抗血小板薬や抗凝固薬の投与はその適応を慎重に検討する必要がある．

［推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：B］

解説

ATTRv アミロイドーシスに対する疾患修飾療法である肝移植，TTR 四量体安定化薬，核酸医薬は，いずれも肝臓で産生され血中に分泌される TTR を標的としている．このため，脈絡叢から脳脊髄液中に分泌された変異 TTR が髄膜および髄膜血管に沈着することにより惹起される中枢神経症状に対する効果は限定的である[1-3]．

ATTRv アミロイドーシスにおける中枢神経障害は，アミロイドの髄膜血管への沈着による脳アミロイド血管症と髄膜への沈着による脳神経障害に大別される．特に，脳アミロイド血管症の頻度が高く，一過性局所神経エピソード（transient focal neurological episodes：TFNEs），脳出血，くも膜下出血，脳梗塞，認知症などが惹起される[1-3]．TFNEs は，数分から数時間持続する失語，片側の感覚障害・麻痺，異常行動，意識障害などの症状が多く，同様のエピソードを繰り返すことが特徴である[1-3]．

ATTRv アミロイドーシスおける中枢神経へのアミロイド沈着は，アミロイド PET や MRI で検出できる場合がある．アミロイド PET に関しては，若年発症の V30M（p.V50M）変異の患者では臨床症状発現の約 10 年前にアミロイド沈着を検出可能である[1,2]．一方，高齢発症の V30M 患者や非 V30M 患者では PET でアミロイドを検出することができない[4,5]．MRI では，髄膜に沈着したアミロイドがガドリニウム造影病変として検出できることがある[5]．また，T2*および SWI 画像で検出される微小出血や限局性の脳表ヘモジデリン沈着は脳アミロイド血管症の存在を示唆する所見である．

TFNEs は一過性脳虚血発作（transient ischemic attack：TIA）と臨床像が類似している[1-3]．このため，TIA と誤診され抗血小板薬や抗凝固薬が処方されるケースが少なくない．TFNEs は将来的な症候性脳出血の危険因子であることが報告されており，本病態に対する抗血小板薬や抗凝固薬の投与は避けるべきである．心房細動や冠動脈疾患などその他の理由で抗血小板薬や抗凝固薬を使用する必要がある場合は，その適応を慎重に検討する必要がある．TFNEs の発生機序として皮質拡延性抑制，限局性のてんかん発作，限局性のくも膜下出血や脳表の鉄沈着などが推測されており，カルバマゼピンなど

の抗てんかん薬の投与により TFNEs の発作抑制に成功した症例の報告がある[5].

◉文献

1. Sekijima Y, Yazaki M, et al. Cerebral amyloid angiopathy in posttransplant patients with hereditary ATTR amyloidosis. Neurology 2016；87：773–781.
2. Takahashi Y, Oguchi K, et al. Distribution and progression of cerebral amyloid angiopathy in early-onset V30M（p.V50M）hereditary ATTR amyloidosis. Amyloid 2023；30：109–118.
3. Maia LF, Magalhães R, et al. CNS involvement in V30M transthyretin amyloidosis：clinical, neuropathological and biochemical findings. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015；86：159–167.
4. Ezawa N, Katoh N, et al. Visualization of multiple organ amyloid involvement in systemic amyloidosis using ^{11}C-PiB PET imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2018；45：452–461.
5. Yamada Y, Fukushima T, et al. A case of cerebral amyloid angiopathy-type hereditary ATTR amyloidosis with Y69H（p.Y89H）variant displaying transient focal neurological episodes as the main symptom. Amyloid 2019；26：251–252.

CQ 1-18

【治　療】

ATTRv アミロイドーシスの患者，家族にどのようなアドバイス（精神的・社会的配慮）が必要か？

ステートメント

◎ATTRv アミロイドーシスにおいて，患者，家族は，さまざまな精神的，社会的負担を経験する．医療者は，本症に特徴的な多彩な症候を評価することに加えて，早期から多職種と連携し，患者，家族の精神的・社会的問題に対応する必要がある．

［推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：該当なし］

◉解説

1．ATTRv アミロイドーシスの患者，家族における精神的・社会的問題

慢性進行性の常染色体顕性遺伝の神経難病である ATTRv アミロイドーシスにおいて，患者は病気をネガティブに受け入れ，不安，苦しみ，自信の欠如，他者への依存，憂鬱などさまざまな精神的苦痛を経験する[1]．また，本症は患者の生活の質（quality of life：QOL）に多大な影響を与える．本疾患における QOL には，確定診断までの時間が長いこと，病状が緩徐に進行すること，高頻度で全身症状を伴うこと，治療選択肢が限られていることなどが関連している[2]．発症者と同様に未発症保因者においても，精神的・心理的問題が存在する．最もよくある問題は，うつ状態と不安であり，未発症保因者の大半は抗不安薬，抗うつ薬などの専門的な治療を必要としている[3]．患者は病期の進行とともに介助が必要になるため，本症は介護者にも影響を及ぼす．家族である配偶者，両親，子が介護者としての役割を果たす．介護者は，メンタルヘルスの不調，仕事の支障，介護に要する時間（平均 45 時間/週）など，多大な負担を経験する．発症者である家族も介護者となりうる．ATTRv アミロイドーシスに罹患している介護者は，罹患していない介護者と比較して，QOL が低いと報告されている[4]．

2．ATTRv アミロイドーシスの患者，家族へのアドバイス

医療者は，本症に特徴的な末梢神経症候，自律神経症候，心症候，消化器症候，眼症候など多彩な症

候を詳細に評価するだけではなく，精神的・社会的問題のアセスメントも行う必要がある．現在，本邦で使用可能となっている疾患修飾療法は，本症の Norfolk QOL-DN，EQ-5D-5L などの QOL 尺度を改善すると報告されている[5,6]．診療では，患者，家族の声を傾聴することに加え，QOL 尺度を評価することで客観的に患者の QOL をアセスメント，フォローアップする必要がある．また，医療者は，医療保険制度，介護保険制度，身体障害者福祉制度，指定難病の医療費助成制度など，患者，家族の利用できる社会資源を理解する必要がある．これらの社会資源の利用にあっては，メディカルソーシャルワーカー，難病診療連携コーディネーター，難病相談支援センター相談員，訪問看護師，保健師，ケアマネジャー，障害支援相談員と早期から連携することが重要である．At risk の患者家族に対しては，必要に応じ遺伝カウンセリングを提供可能な遺伝子医療部門と連携することが推奨される（CQ1-8 を参照）．

◉文献

1. Jonsèn E, Athlin E, et al. Familial amyloidotic patients' experience of the disease and of liver transplantation. J Adv Nurs 1998；27：52-58.
2. Aimo A, Rapezzi C, et al. Quality of life assessment in amyloid transthyretin（ATTR）amyloidosis. Eur J Clin Invest 2021；51：e13598.
3. González-Moreno J, Gaya-Barroso A, et al. Val50Met hereditary transthyretin amyloidosis：not just a medical problem, but a psychosocial burden. Orphanet J Rare Dis 2021；16：266.
4. Stewart M, Shaffer S, et al. Characterizing the high disease burden of transthyretin amyloidosis for patients and caregivers. Neurol Ther 2018；7：349-364.
5. Obici L, Berk J, et al. Quality of life outcomes in APOLLO, the phase 3 trial of the RNAi therapeutic patisiran in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. Amyloid 2020；27：153-162.
6. Obici L, Ajroud-Driss S, et al. Impact of vutrisiran on quality of life and physical function in patients with hereditary transthyretinmediated amyloidosis with polyneuropathy. Neurol Ther 2023；12：1759-1775.