

第 1 章

アミロイド関連疾患

- ① Virchow によって、病理学的検索を基に定義されたものであるが、未だにその実態は明確ではない。古典的なアミロイド A を取り上げると、危険物を封じ込めるための瘡蓋的役割をしているもので、原発事故で有名になったチェルノブイリの建造物を想像するのが一番の早道のような感じがする。
- ② アミロイドには全身性に現れるものと、造られた局所にもみ溜まるものがある。全身性の代表者は、免疫グロブリン軽鎖アミロイドとアミロイド A、局所性の代表者は脳に蓄積する β アミロイドであるが、それ以外にも多種類の物質が生体の機能障害に繋がるアミロイドとして同定されている。
- ③ トランスサイレチンのように、生来の分子異常によって起こるものと、老人性に出現するものがある。後者については転写後のたんぱく質の立体構造を作る機作、あるいは「ペプチドの伴侶探し」のミスによるという可能性も示唆されていて、老化の過程を知る上で貴重な資料を提供している。
- ④ 前駆体を含めた ANP と BNP のように分子の小さいペプチドでもアミロイドとして沈着する可能性が示唆されており、特に NT-ProBNP の上昇が慢性腎不全や浮腫に関連することから、薬物やアミロイド P 成分のような別種の非アミロイド性たんぱく質の存在が沈着の引き金となることを考慮する必要がある。

血清アミロイド A たんぱく (serum amyloid A protein: SAA)

アミロイド (図表 1, 2) については、最近、認知症の増加に伴って脳に蓄積するアミロイド β が注目を集めているものの、他の局所性アミロイドや SAA などの全身性 (反応性) アミロイドについては、一般的な理解に乏しい。血清アミロイドたんぱく (SAA) は C 反応性たんぱく (CRP) とともにいわゆる急性期たんぱくの代表格であり、組織内沈着物から抽出された最初のアミロイド (AA) の前駆体である。血清リポたんぱくの一種である HDL を構成するアポたんぱくの一種として同定され、急性期反応で増加するとアポ A-I を排除して、全たんぱく質成分の 80% を占めるに至る。主に

図表

1

老化のメカニズム

【たんぱく質変性変異説】変異たんぱく質の産生、架橋形成、糖化などによって異常たんぱく質が蓄積し、細胞障害・細胞死を起こす (アルツハイマー病ではアミロイド前駆たんぱく質ベータアミロイド、タウたんぱく質などが蓄積する。アミロイド前駆たんぱく質 APP は第 21 染色体にある遺伝子の変異で起こる)。

【アミロイドたんぱくとは】アミロイド (類澱粉) とは、元々 Virchow により病理学的に、ヨード反応陽性で、コンゴレッドで赤橙色に染色され、偏光顕微鏡で青緑色に光って見える硝子様の沈殿物 (変性物) として定義されたものである。電子顕微鏡で見られる 8-15nm の線維構造 (原線維) は、X 線解析ではクロスした β シートの平板構造をとり、折りたたまれたたんぱく質で、分解酵素の作用を受けがたい。

図表

2

主要なヒトのアミロイド原線維たんぱくおよびそれらの前駆体

アミロイド	前駆体たんぱく	分布	症状・罹患組織
AL	免疫グロブリン軽鎖	全身性、局所性	原発性、骨髄腫関連
AH	免疫グロブリン重鎖	全身性、局所性	原発性、骨髄腫関連
ATTR	トランスサイレチン	全身性	家族性多発性神経炎、老人性
AA	血清アミロイドA	全身性	反応性
A β 2m	β 2ミクログロブリン	全身性、局所性（腱）	慢性血液透析
ApoA1	アポリポたんぱくA1	全身性	家族性
AGel	ゲルゾリン	全身性	家族性
Alys, ACys	リソゾーム、シスタチンC	全身性	家族性
AFib	フィブリノゲン β 鎖	全身性	家族性
A β	A β 前駆体たんぱく	局所性（脳）	アルツハイマー病
ANP, BNP	Pro ANP, BNP	局所性（心臓）	不整脈、心不全
APro	プロラクチン	局所性（脳下垂体）	加齢変化

（リウマチ入門第12版（日本語版）アメリカ関節炎財団、日本リウマチ学会編、萬有製薬発刊 p.546-552より、一部収載）

リウマチ性疾患や脊椎・骨髄炎、そして粥状動脈硬化との関連が示唆されているが、生理的・病因論的な機作は未だ明らかでない。数種の同位体が同定され、アミロイドとして沈着しやすい同位体が糖尿病患者において高率に検出されることなど、徐々にではあるが本態の解明は進んでいる。

筆者らは、四肢末梢の厥冷と類天疱瘡などの水疱性皮膚疾患をもつ患者を対象として検査した結果、SAAの著明な増加を認め、末梢循環障害へのアミロイド沈着の関連を示唆する結果を得た。発病初期から観察できた、やはりアミロイドの1種と考えられているNT-ProBNPの増加を伴う典型的な水疱性類天疱瘡の例など3症例の紹介を含めて、その結果をまとめたものを日本老年学会で報告した（日老医誌2017; 54: 191-194）。まずそれら症例を紹介し、脳以外でのアミロイド沈着の臨床的な意義についての再認識を求めたい。

1 SAA は水疱性疾患や四肢末梢の厥冷で著明な増加を示す

対象は当施設入所者で、天疱瘡、水疱性類天疱瘡、四肢末梢に生じた水疱や褥瘡のあと黒色のかさぶた（出血性痂皮）を作った水疱性皮膚疾患の計7例と、水疱はないが、冬季に手足の著明な厥冷を示した3症例である。比較のために、上記のような皮膚疾患や四肢末梢の厥冷がなく、身体的には健康な重度のアルツハイマー型認知症患者5例を対照として選んだ。なお、前者の群における認知症の程度は、軽度から重度に至る色々な範囲にわたっていた。SAA、BNP（あるいはNT-ProBNP）、および他の血液化学・免疫化学的検査は、三菱油化ライフサイエンス研究所（LSI）に依頼した。

自験例のまとめと経過、CRP 値との関連：SAA 値ならびに他の急性期たんぱくに関する検査結果のまとめを**図表 3**に示す。見当識・記憶・記憶力は著明に低下するも、身体的には健康な、いわゆるアルツハイマー病の5症例においては、SAA 値は正常範囲内であった。これに対して、水疱性/出血性皮膚疾患や四肢末梢の著明な厥冷をもつ患者では、認知能低下の程度に関わらず、色々な程度にSAA 値の上昇が認められた。このうち重度の糖尿病をもつ患者（症例13）では、四肢末梢の厥冷が先行した後、胸部・四肢の各所に出血性の小水疱が出現し始めた。症例11、10、6は、それぞれ提示症例（イ）、（ロ）、（ハ）として記述する。

上記の症例に日老医誌掲載後の症例を加えて、一般的に炎症の強さの測定基準に用いられるCRP 値との関連を調べ、いくつかの症例については複数回測定して経過を追った（**図表 4**）。SAA 値15以上で、SAA とCRP 値の間には相関があるものの、ばらつきは大きく、SAA 値にはそれなりの臨床的意義があると考えられる。SAA 値が著明な増加を示した症例では、一般状態の改善に伴って低下する場合もあるが、予後不良に繋がる傾向が強い。

● 症例提示

（イ）NT-ProBNP 値の増加をも伴った典型的な類天疱瘡の1症例

腰部脊柱管狭窄症、下肢筋萎縮、高血圧、軽度認知症、胆嚢手術の既往。

図表
3

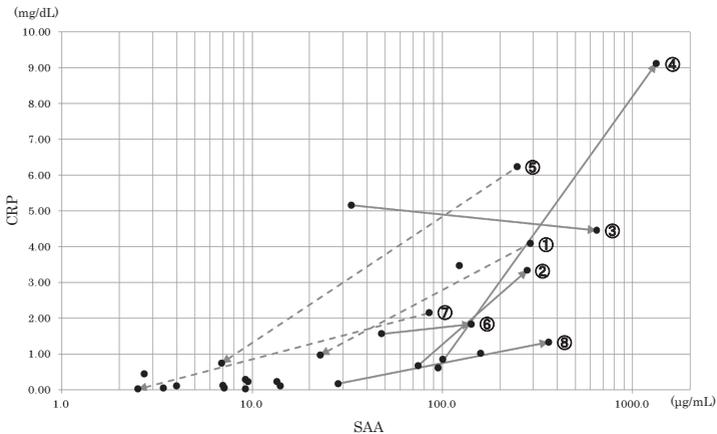
水疱性疾患や四肢末梢の厥冷をもつ患者における
血清アミロイド A 濃度

①	75y	m	AHD, physically active	SAA : 3.4	CRP 0.05
②	84y	m	AHD, relatively healthy Ureteral stent inserted	4.0	CRP 0.04
③	78y	f	AHD, physically active	7.1	
④	71y	f	AHD, physically active, DM (good control)	9.2	CRP:0.02, HbA1c 6.3
⑤	80y	m	AHD, Dysphagia (+ ~ -)	9.5	CRP:0.23 ~ 2.51
⑥	91y	m	Dementia, Osteoarthritis Coldness of hands and feet	33.1	CRP: 1.17 ~ 5.16
⑦	73y	m	Parkinsonism, Depression, Coldness of hands and feet	47.8	CRP:1.56, NT-ProBNP 267
⑧	87y	m	Dementia, Prosiasis, Herpes simplex	44.8	Herpes simplex Ab: x16
⑩	88y	m	Pemphigus foliaceus	94.9	Antidesmoglein Ab (+)
⑪	83y	f	Dementia, Bullous pemphigoid	74.3 288.7	BP185Ab:929 → 85.3, CRP: 0.67, NT-ProBNP: 961 → 1980
⑫	90y	f	Blistering at toes of left paw, Dementia	100.2	CRP: 0.85
⑭	83y	f	Aneurysm, Pyelonephritis Decubitus with bleeding	91.3	TC:159, TG :53
⑮	91y	f	Cerebral infarction, Bloody scab formation at both heels after decubitis	132.4	CRP: 3.47
⑯	88y	f	Terminal stage of Dementia, dysphagia	84.9	CRP: 2.15, Alb 2.7
⑰	63y	m	Dementia, severe DM, Skin blistering / bleeding	158.7	CRP: 1.02, HbA1c :.8.0 apoB partially deficient

SAA 値: $\mu\text{g/mL}$, AHD: アルツハイマー病, DM:2 型糖尿病, ①~⑤は身体的に健康

図表
4

症例を通じての CRP 値と SAA 値の関連性



⇒ (本図の症例番号は図表 3 とは一致していない)