

家族性アミロイドポリニューロパチーの診療ガイドライン

本「家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)の診断と治療のガイドライン」は、厚生労働省、難治性疾患克服対策事業の中の「アミロイドーシスの調査研究班」(山田正仁班長(当時))の共同作業の一環として作成されたものです。FAP は近年、熊本、長野だけに限局して存在する疾患ではなく、国内に 28 種類の異なるトランスサイレチン遺伝子異常により起こる様々なタイプが発見されてきています。また非集積地にも ATTR Val30Met 変異を持つ高齢発症の患者が発見されてきており、シャルコ・マリー・ツース病と並んで遺伝性ニューロパチーの代表的疾患となってきました。他の疾患と誤診されることも少なくなく、また治療法に関しても格段の進歩がみられてきていますので、ここに FAP のガイドラインを示させていただきます。本ガイドラインは、信州大学の池田修一教授のご指導を得て、同研究班が主なアミロイドーシスのガイドラインを作成した一環として 2011 年に編纂されました。

熊本大学大学院生命科学研究部、神経内科学分野 安東 由喜雄

1. 概説

家族性アミロイドポリニューロパチー (familial amyloidotic polyneuropathy : FAP) は成人期に末梢神経、自律神経系、心、腎、消化管、眼などにアミロイド沈着を来し臓器障害を起こす、予後不良のアミロイド症である。常染色体優性遺伝を示す為、通常家族歴が認められるが、孤初例も少なくない。遺伝的に変異したトランスサイレチン (transthyretin : TTR) が組織沈着アミロイドの前駆蛋白質となるが、とくに TTR の 30 番目のバリンがメチオニンに変異したタイプが多い。様々な対症療法や根治治療研究が行われているが、現在迄のところ、エビデンスに基づき推奨できる治療は肝移植である。

はじめに

FAP とは、遺伝的に変異を起こしたトランスサイレチン (異型 TTR: ATTR)、ゲルソリン、アポ AI などが前駆蛋白質となって線維状の構造を持つアミロイドと呼ばれる特異な蛋白質が、神経節を含む末梢神経、自律神経系や他の組織に沈着することにより臓器障害を引き起こす常染色体優性の全身性アミロイドーシスをいう¹⁻³⁾。この中で異型 TTR が原因となって神経障害や臓器障害が起こる TTR 型 FAP が最も患者数が多い。

FAP の分類及び臨床症状

これまで FAP は臨床的に4型に分類されてきた。現在ではこの分類はほとんど用いられないが、I 型と II 型は TTR の点変異や欠失による異型 TTR が組織沈着アミロイドの原因蛋白質となる。III 型は異型アポリポタンパク AI (ApoAI)、IV 型は異型ゲルソリン (AGel) がアミロイドの原因蛋白質となる。前述のごとく、この中でもっと患者数が多いのは異型 TTR をアミロイド原因蛋白質とする TTR 型 FAP である⁴⁾。表 2 に示すように、127 個のアミノ酸からなる TTR のうち 100 を超える遺伝子異常が報告されており、一部を除きそのほとんどが FAP を引き起こすことが明らかになっている (表 1)⁵⁾。

TTR 型 FAP は、1952 年、ポルトガルの Andrade により⁶⁾、末梢神経障害を主体とした家族性の全身アミロイドーシスとして報告されて以来、日本⁷⁾、スウェーデン⁸⁾ など世界各地で患者が確認された疾患である。本邦においては 1968 年、Araki らにより⁷⁾、熊本県 A 市に FAP の大きな患者フォーカスがあることが初めて報告された後、Kito らによって⁹⁾、長野県 O 村にも巨大な集積地があることも報告された。

1983 年、Tawara らにより TTR の 30 番目のアミノ酸バリンがメチオニンに変異 (Val30Met) していることが明らかにされたが¹⁰⁾、その後ポルトガル、スウェーデンの

FAP患者においても同一のTTR変異が検出され、これらが同一疾患であることが証明された。

近年、多発神経症状が比較的軽く、心アミロイドーシス^{11, 12)}、眼アミロイドーシス¹³⁾、髄膜アミロイドーシス/脳アミロイドアンギオパチーなどを主徴候とするFAPも報告されており^{14, 15)}、TTRの変異アミノ酸、変異部位の違いによりさまざまな臨床病系を呈することが明らかになってきた。

表1 現在までに確認されているTTRの点変異(欠失を含む)

No.	点変異	沈着部位	集積地	No.	点変異	沈着部位	集積地
1	Gly6Ser	非アミロイド原性変異	na	51	Lue58His	手根管, 心	USA, Germany
2	Cys10Arg	眼, 心, 末梢神経	USA	52	Leu58Arg	心, 手根管, 眼, 自律	Japan
3	Leu12Pro	髄膜, 末梢・自律神経	UK	53	Thr59Lys	心, 末梢・自律神経	Italy
4	Met13Ile	非アミロイド原性変異	Germany	54	Thr60Ala	手根管, 心	Ireland
5	Asp18Asn	心	USA	55	Glu61Lys	末梢神経	Japan
6	Asp18Glu	末梢・自律神経	South America	56	Phe64Leu	手根管, 心, 末梢神経	USA, Italy
7	Asp18Gly	髄膜	Hungary	57	Phe64Leu	眼, 髄膜, 末梢神経	Canada, England
8	Val20Ile	手根管, 心	Germany, USA	58	Ile68Leu	心	Germany, USA
9	Ser23Asn	眼, 心, 末梢神経	Portugal, USA	59	Tyr69His	眼	Scotland
10	Pro24Ser	手根管, 心, 末梢神経	USA	60	Tyr69Ile	手根管, 心	Japan
11	Ala25Ser	末梢神経	USA	61	Lys70Asn	手根管, 眼, 末梢神経	Germany
12	Ala25Thr	髄膜, 自律神経	Japan	62	Val71Ala	手根管, 眼, 末梢神経	France, Spain
13	Val28Met	末梢・自律神経	Portugal	63	Ile73Val	末梢・自律神経	Bangladesh
14	Val30Gly	眼, 髄膜	USA	64	Asp74His	非アミロイド原性変異	Germany
15	Val30Ala	自律神経, 心	USA, Germany	65	Ser77Phe	末梢神経	France
16	Val30Leu	心, 末梢・自律神経	Japan, USA	66	Ser77Tyr	心, 腎臓, 末梢神経	France, USA
17	Val30Met	眼, 髄膜, 末梢・自律	Several	67	Tyr78Phe	末梢神経, 手根管	Italy
18	Phe33Cys	手根管, 眼, 腎, 心	USA	68	Ala81Thr	心	USA
19	Phe33Val	末梢・自律神経	UK	69	Ile84Thr	心, 末梢・自律神経	Germany
20	Phe33Ile	眼, 末梢神経	Israel	70	Ile84Ser	手根管, 眼, 心, 髄膜	USA, Hungary
21	Phe33Leu	末梢・自律神経	USA	71	Ile84Asn	眼, 心	Italy
22	Arg34Thr	心, 末梢神経	Italy	72	Glu89Lys	心, 末梢神経	USA
23	Lys35Asn	心, 末梢・自律神経	France	73	Glu89Gln	心, 末梢神経	Italy
24	Ala36Pro	手根管, 眼	USA	74	His90Asn	非アミロイド原性変異	Portugal, Germany
25	Asp38Ala	末梢神経, 心	Japan	75	Ala91Ser	手根管, 心, 末梢神経	France
26	Trp41Leu	眼	USA (Russian)	76	Gln92Lys	心	Japan
27	Glu42Gly	心, 末梢・自律神経	Japan, USA, Russia	77	Ala97Gly	末梢神経, 心	Japan
28	Glu42Asp	心	France	78	Ala97Ser	心, 末梢神経	France
29	Phe44Ser	心, 末梢・自律神経	Ireland	79	Gly101Ser	非アミロイド原性変異	Japan
30	Ala45Thr	心	Italy	80	Pro102Arg	非アミロイド原性変異	Germany
31	Ala45Asp	心	Italy	81	Arg103Ser	心	USA
32	Ala45Ser	心	Sweden	82	Arg104His	非アミロイド原性変異	Japan
33	Gly47Ala	心, 末梢・自律神経	Italy, Germany	83	Arg104Cys	非アミロイド原性変異	China, France, Taiwan
34	Gly47Val	心, 末梢・自律神経	Sri Lanka	84	Ile107Val	手根管, 心, 末梢神経	Germany
35	Gly47Glu	末梢神経	Germany, USA	85	Ile107Met	心, 末梢神経	Germany
36	Gly47Arg	末梢・自律神経	Japan	86	Ala108Ala	非アミロイド原性変異	Portugal
37	Thr49Ala	心, 末梢神経	France, Italy	87	Ala109Ser	末梢神経	Japan
38	Thr49Ile	心, 末梢神経	Japan	88	Ala109Val	非アミロイド原性変異	USA
39	Thr49Pro	心	USA	89	Ala109Thr	非アミロイド原性変異	Portugal
40	Ser50Arg	末梢・自律神経	Japan, France, Italy	90	Leu111Met	心	Denmark
41	Ser50Ile	心, 末梢・自律神経	Japan	91	Ser112Ile	心, 末梢神経	Italy
42	Glu51Gly	心	USA	92	Tyr114His	手根管	Japan
43	Ser52Pro	心, 末梢・自律, 腎臓	England, UK	93	Tyr116Cys	心, 眼, 末梢・自律, 髄膜	Japan
44	Gly53Glu	髄膜, 神経	France	94	Tyr116Ser	手根管, 末梢神経	France
45	Glu54Gly	眼, 末梢・自律神経	England	95	Thr119Met	非アミロイド原性変異	USA
46	Glu54Lys	心, 末梢・自律神経	Japan	96	Ala120Ser	心, 末梢・自律神経	Africa
47	Leu55Gln	眼, 末梢・自律神経	USA (Spanish)	97	Val122Ala	眼, 心, 末梢神経	UK
48	Lue55Pro	眼, 心, 自律神経	USA, Taiwan	98	Val122Ile	心	USA, Africa
49	Lue55Arg	髄膜, 末梢神経	Germany	99	Val122del	心, 末梢神経	USA
50	His56Arg	心	USA	100	Pro125Ser	非アミロイド原性変異	Italy

Connors et al. Amyloid. 10, 160-84, (2003) (一部改変)

疫学

さまざまな疫学調査の結果から、わが国の遺伝性ニューロパチーではシャルコ・マリー・ツース病に次いで2番目に多いことが明らかにされている。20歳代後半から30歳代に発症するケースが多く、症状は緩徐進行性で、肝移植を行わないと発症からの平均余命は約10年である^{2, 3, 16)}。世代間ごとにFAPの発症が早くなる世代間促進現象(anticipation)が認められる。以前はFAP ATTR Val30Metのみの大きな家系がポルトガル、スウェーデン、日本(熊本県と長野県にフォーカス)に限局して存在すると考えられていたが、最近の研究から、世界各国にFAP ATTR Val30Met患者の存在が確認されてきている。わが国では熊本県と長野県、石川県にFAP ATTR Val30Metの患者フォーカスが確認されているが、これに加えて25種類のTTR遺伝子に点変異を持つFAPが発見されている(図1)。最近遺伝的な背景がはっきりしない孤発例の高齢発症のFAPが日本各地で明らかにされてきている。本タイプのFAPは、10:1の比率で男性に圧倒的に多く、自律神経障害が軽微であることが特徴とされる。このような症例では、慢性炎症性脱髄性多発神経炎との鑑別が重要となる¹⁷⁾。スウェーデンでは、FAP ATTR Val30Met遺伝子保因者の数パーセントしか発症しないことが知られているが、わが国においても、TTR遺伝子に変異を持ちながら、終生FAPを発症しない症例も経験されてきている。

図1 わが国のFAPの分布

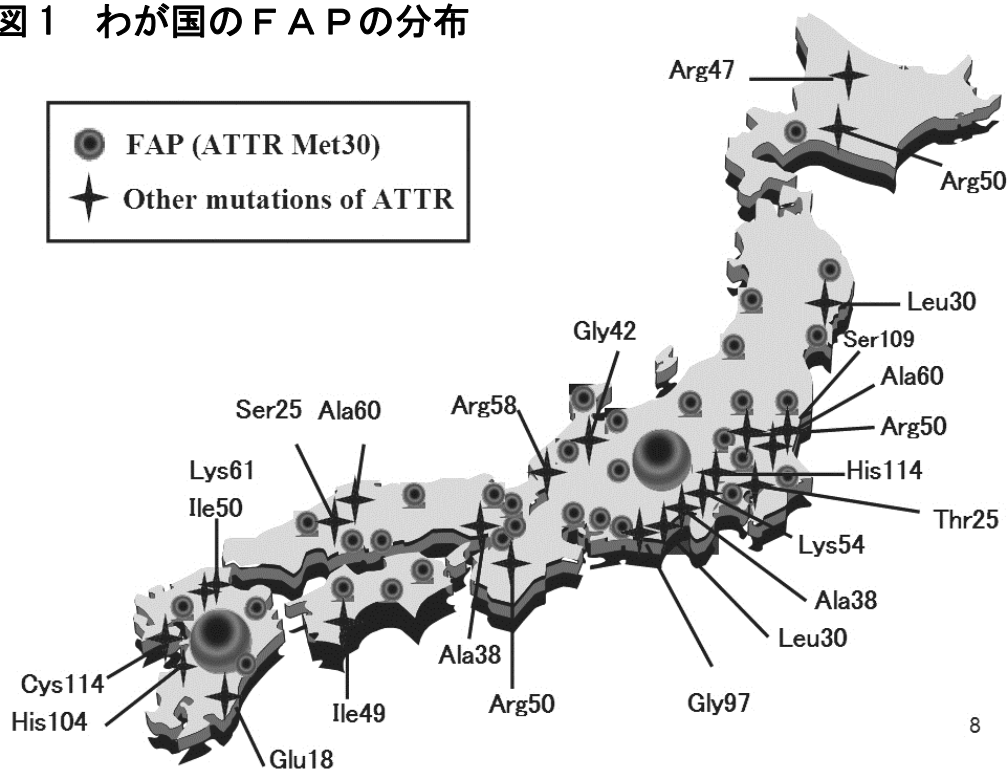
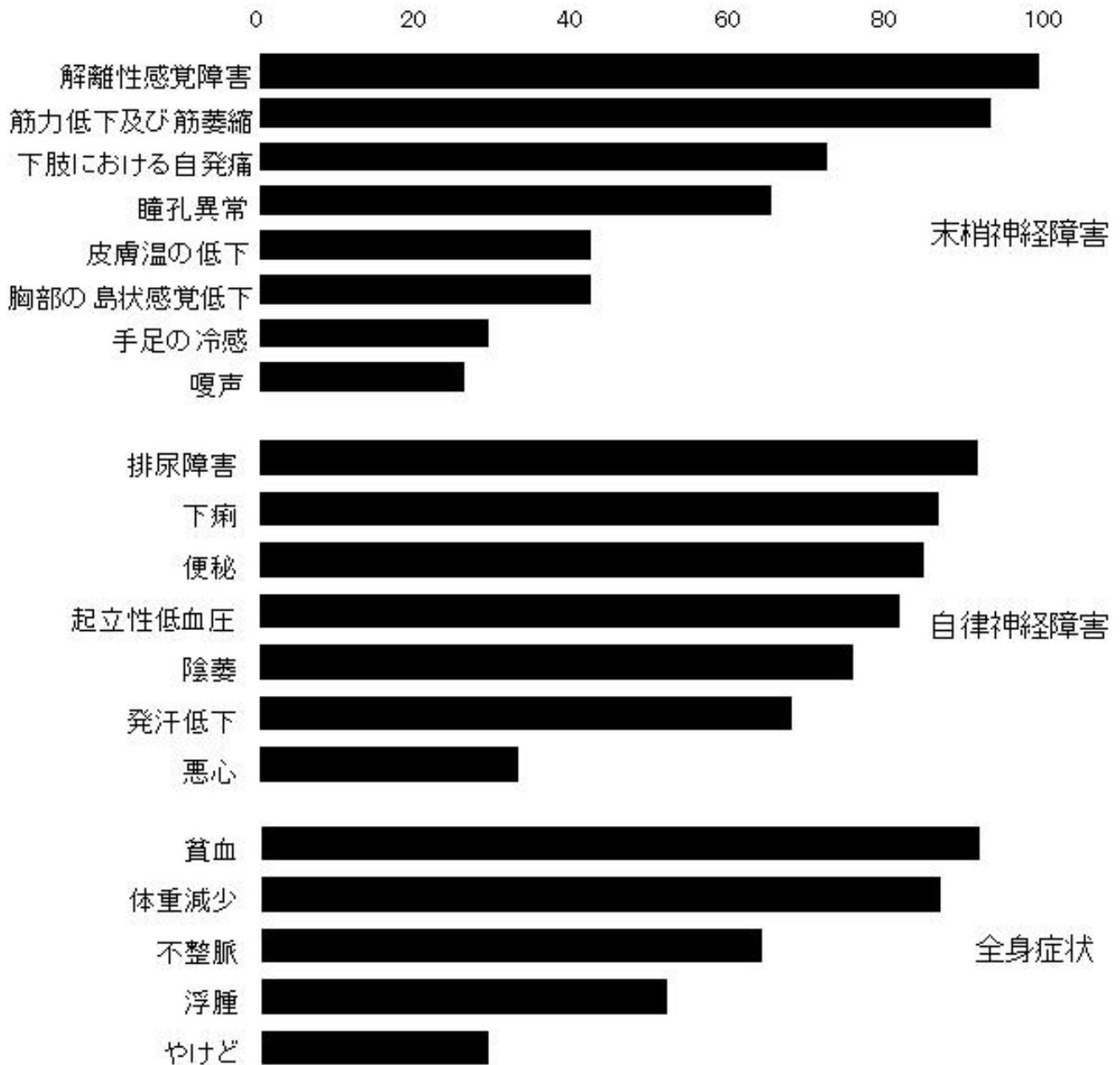


図2 FAP ATTR Val30Met 型の臨床症状



初発症状

FAP ATTR Val30Met の臨床症状は図 2 に示すごとく、末梢神経障害、自律神経障害、臓器障害の3つの柱からなる。多発神経炎による下肢の感覚障害が初発症状として最も多いが、そのほかにも自律神経障害による下痢、便秘、吐気、嘔吐などの消化器症状、起立性低血圧による失神、男性では勃起不全など多彩な症状も呈し、患者は様々な診療科を受診していることがある¹⁸⁾。他の遺伝子変異で、不整脈、手根管症候群による上肢の感覚障害や硝子体混濁による視力低下を初発症状とする症例も少なくなく、初診時の診断には苦慮されるケースもある。

臨床症状

①. 末梢神経障害

末梢神経の症状は一般に自律神経、感覚神経、運動神経の順で症状が出現することが多い、アミロイド沈着により、小径無髄線維から大径有髄線維の順に障害が進行するためと考えられている。

自律神経障害としては、図2のごとく発汗障害、インポテンス、交代制下痢、便秘、吐気などの消化器症状、起立性低血圧、膀胱直腸障害など多彩な症状を呈する。自律神経障害は初発症状となることが多いだけでなく、患者の日常生活や予後に及ぼす影響も大きいため、その評価と対策が重要となる。ほとんどの FAP 患者では症状の進行とともに無緊張性膀胱による排尿障害が生じてくる。このような神経因性膀胱は尿路感染を誘発し、低下した腎臓機能をさらに悪化させることがあり、十分な管理が必要である。

感覚障害は通常下肢末梢から上行し、左右対称性で glove & stocking 状分布を示す。下肢、上肢、胸腹部(島状感覚障害)、顔の順に進行する。感覚障害はしびれ感、温痛覚障害が主体で、触覚、位置覚、振動覚の障害は軽く、いわゆる解離性感覚障害を呈するが、進行すると全感覚が障害される。上肢の症状は手根管症候群によるものが多い¹⁹⁾。

筋萎縮、筋力低下など運動神経障害は、通常感覚障害より 2-3 年遅れて出現し、末梢優位に下肢から上肢へと進行する。進行例では、舌の萎縮や筋線維束攣縮もみられる。筋症状が主体で感覚障害が軽い症例も少ないながらみられる。筋生検ではアミロイド沈着は軽度で、神経原性変化がみられ、運動神経の障害が主体と考えられている。関節位置覚の障害による Charcot 関節も、進行した患者でしばしば認められる。

②. 消化器症状

症状の進行とともに高度な交代性下痢便秘が出現し、末期には持続性の下痢となり、吸収障害も生じる。吐気、嘔吐がしばしばみられる。食物の胃への滞食、吐気により食物摂取が困難となる場合も少なくなく、時として高カロリー輸液を行う必要性が生じることがある。

③. 循環器系障害

早期より自律神経障害による末梢循環障害や起立性低血圧及び心伝導系へのアミロイド沈着による房室ブロックなどの不整脈が生じる。進行すると起立性低血圧による失神や、心伝導系の障害による突然死がみられることもある。起立性低血圧は、FAP患者において最も多くみられる症状の一つであり、起立時に脈拍の代償性増加を伴わないことが多く、患者はめまい感、失神により日常生活を妨げられる。起立直後や、起立の数分後に失神をすることがあり、薬物治療などが必要である。

④. 眼症状

異型 TTR は肝臓のみならず網膜からも産生されており、アミロイド沈着による硝子体混濁は FAP 患者に多く認められる。硝子体混濁を初発症状とした例もある。前眼部へのアミロイド沈着も認められ、これにより緑内障をきたし、失明の原因となる。これに加え、自律神経障害による結膜血管の微少動脈瘤、乾燥性角結膜炎、瞳孔の異常も高頻度に認められる²⁰⁾。

⑤. 褥瘡

FAP 患者においては自律神経障害による末梢循環障害のため、著しい褥瘡を形成しやすく難治性である。

検査所見

一般採血検査では特異的所見はない。異型 TTR は主として肝臓から産生されるが、肝実質にアミロイド沈着はなく、肝機能障害はみられない。ヘモグラムでは軽度の正球性正色素性貧血がみられる。アミロイドの原因物質である TTR の血中濃度は未発症の遺伝子保因者では正常範囲であるが、発症者においては進行とともに低下する。

Schellong 試験では脈の代償性増加を伴わない起立性低血圧、心電図 R-R 解析では CV-RR の低下が早期よりみられる。レーザードップラー皮膚血流検査では、深呼吸などによる交感神経 C 線維刺激による血流減少反応が病初期から著明に低下する。FAP 患者の四肢にはサーモグラフィー上皮温度の低下がみられ、レーザードップラ

一検査でも、症状の進行とともに末梢血流の減少が認められている。

神経伝導検査では、早期に腓腹神経の感覚神経活動電位の低下、消失がみられ、経過とともに下肢の F 波の異常、複合筋活動電位の低下、消失も生じ、軸索変性型感覚運動多発根神経炎の所見を呈する。上肢では手根管症候群の所見がみられることも少なくない。針筋電図検査では、安静時放電、高振幅運動単位電位、干渉の減弱など神経原性変化を示す。

心電図にて房室ブロックが出現することが多いが、1 回の検査で異常がない場合 24 時間ホルター心電図による検索が必要である。心エコーにて心室中隔の肥厚、granular sparkling、輝度の上昇など、アミロイド心筋症の所見が検出される。進行すると心胸郭比の拡大、拡張型心筋症様の所見を呈する。¹²³I-iodine-meta-iodobenzylguanidine (MIBG) による心筋シンチを行うと、FAP 患者では心臓への集積が低下している。

腎臓へのアミロイド沈着の進行により、蛋白尿、クレアチニンクリアランスの低下がみられるようになる。進行により尿路感染症もみられるようになる。

髄液検査では、細胞数の上昇はないが、症状の進行とともに蛋白上昇がみられ、蛋白細胞解離を呈する。アミロイド沈着による血液髄液関門の破綻が原因と考えられている。

頭部、脊髄の造影 MRI 検査では、FAP Tyr114Cys などの髄膜型 FAP においてアミロイドアンギオパチーによる髄膜の増強効果がみられるが、通常 FAP ATTR Val30Met 型において異常は検出されない。

FAP 患者ではメサコリンとヒスタミンに対する気管支の過敏性が認められる。迷走神経と気管支壁におけるアミロイド沈着による、denervation supersensitivity が原因と考えられている²¹⁾。

FAP 患者では内分泌、外分泌腺異常もしばしば認められる。甲状腺にはアミロイドが高率に沈着することから、進行とともに血中甲状腺ホルモン濃度が低下し、甲状腺機能低下症となる。FAP 患者では耐糖能異常もしばしば認められる。インスリンの分泌パターンにも異常が認められ、一過性のインスリン過剰分泌によると思われる低血糖症状を来すこともある。涙液減少、唾液の減少も生じることがあり、それぞれ乾燥性角結膜炎、う歯などが発生しやすい。まれに下垂体へのアミロイド沈着もみられ、ACTH、GH などのレベル低下がみられることもある。

病理学的所見

アミロイドは、発症早期の腓腹神経生検検査標本において、血管周囲と神経周膜の一部に微量に沈着していることが多い。HE 染色のみでは判定は不能であり、コンゴレッド染色、偏光顕微鏡による観察が不可欠である。末梢視神経の生検のトルイジンブルー染色では、無髄神経の脱落に加えて、高度な小径有髄神経の減少と、大径有髄神経の減少がみられる^{22, 23)}。

アミロイド沈着は末梢神経組織、自律神経系、脈絡叢、心血管系と腎臓に強く認められる。脊髄の後根神経節、甲状腺、消化管においても高頻度に認められ、心伝導系では洞房結節、心室内束も強度のアミロイド沈着が認められる。進行した症例ではアミロイド沈着は神経束内の間質にも認められている。有髄神経線維及び無髄神経線維の密度は著明に減少し、シュワン細胞の変性もみられる。症状の進行に一致して、軸索変性、髄鞘の変性、結合織の増加が認められる。有髄神経密度の解析からは、小径線維の減少が優位である。アミロイドの沈着は唾液腺、涙腺にもみられ、分泌障害の原因と考えられている。膵臓組織では、ランゲルハンス島以外の、膵臓の間質、神経、血管にアミロイド沈着がみられ、インスリン分泌異常を来していると考えられる。

FAP 患者では脳実質へのアミロイド沈着はなく、一般に中枢神経症状はみられないが、進行例では FAP 患者の剖検脳血管にアミロイド沈着がみられ、病理学的に脳アミロイドアンギオパチーを呈することがある。

2. 診断

診断基準/診断ガイドライン

FAPの診断基準を表2に示す。様々なトランスサイレチン変異による異なった病像があるが、その主体は、末梢神経障害、自律神経障害、心、腎、消化管、眼などの症状に纏められる。

表2 家族性アミロイドニューロパチー(FAP)の診断基準

【主要事項】

①障害臓器

(a) 感覚障害

通常、左右対称性に、下肢又は上肢末端から始まる。温度覚、痛覚が早期に、かつ強く侵され(解離性感覚障害)、振動覚、位置覚は進行期に侵される。手根管症候群で発症する場合もある。但しこれを満たさない非典型例もある。

(b) 運動障害

通常、感覚障害より遅れて出現することが多いが、運動障害が先行する症例もある。筋萎縮、筋力低下が下肢又は上肢末端から始まる。

(c) 自律神経系の障害

1 陰萎(男性)

2 胃腸症状(激しい嘔気・嘔吐発作、交代性のひどい便秘と下痢、不定な腹痛、腹部重圧感など)

3 起立性低血圧(立ちくらみ、失神)

4 膀胱障害(排尿障害、尿失禁など)

5 皮膚症状(発汗異常、皮膚栄養障害、難治性潰瘍)

(d) 心障害(心伝導障害による不整脈、心肥大、心不全)

② 発病は緩徐で、経過は漸次進行性である。

③ 遺伝様式

常染色体優性(問診のみでは遺伝歴が不明なことがある)

④ 組織所見

末梢神経、胃・直腸、皮膚、口腔粘膜、腹壁脂肪の吸引などの生検でアミロイド沈着を認める。

【参考事項】

① 発病年齢は通常20～40歳代であるが、集積地以外の家系は50歳以後の高齢発症で孤発例も認められる。

② 初発症状は通常、四肢末端のしびれと自律神経障害が多いが、眼、心、腎、消化器、手根管などの症状が先行する場合もある。

③ 感覚障害が体幹に及ぶと、胸腹部に島状の感覚低下領域を認める。

④ 心障害、腎障害は通常遅れて出現し、次第に心不全、尿路感染症、尿毒症を合併し、悪液質となる。

⑤ 瞳孔の不整、対光反射の消失は高頻度に認められ、硝子体混濁が確認された場合、強く本症を疑う。

⑥ 末梢神経、皮膚、胃・直腸、腹壁などの臓器生検でアミロイド沈着を認める。

⑦ 心臓検査所見

(a) 心電図:伝導障害と心筋障害

(b) 心エコー:心筋の肥厚とエコー輝度の増強

(c) Technetium-99m-Pyrophosphate(Tc-99m-PYP)心筋シンチグラフィ:陽性画像

⑧ 末梢神経伝導速度の低下

⑨ Mass spectrometryによる血清中の変異トランスサイレチンの検出

⑩ トランスサイレチン、ゲルソリン等の遺伝子診断

【臨床診断の基準】

① 確実

主要事項①の中の(a)～(d)の2つ以上とアミロイド前駆蛋白の遺伝子異常を認める場合

② 疑い

家系内に確実者があり、主要事項①の中の(a)～(d)の1つ以上を認める場合

家族歴がなく、集積地との明らかな関連がなく、症状が典型的でないなどの場合もあり、原因不明の多発神経炎などを含む種々の臓器症状がある場合は FAP を疑うことが重要である。確定診断には胃、十二指腸、腹壁の生検組織のコンゴレッド染色²⁴⁾、抗 TTR 抗体を用いた免疫染色などの組織診断、以下に示す血清診断、遺伝子診断が行われる。

ヒトの TTR 遺伝子は、18p11.1-q12.3 に存在し、4 つのエクソンから成っている。Val30Met 変異は第 2 エクソンに存在するが、蛍光標識したプローブと PCR 産物の結合を融解曲線にて評価する LightCycler を用いた方法により、より迅速な診断が可能となっている。

図 3 微量血清中の異型 TTR の解析による FAP の診断

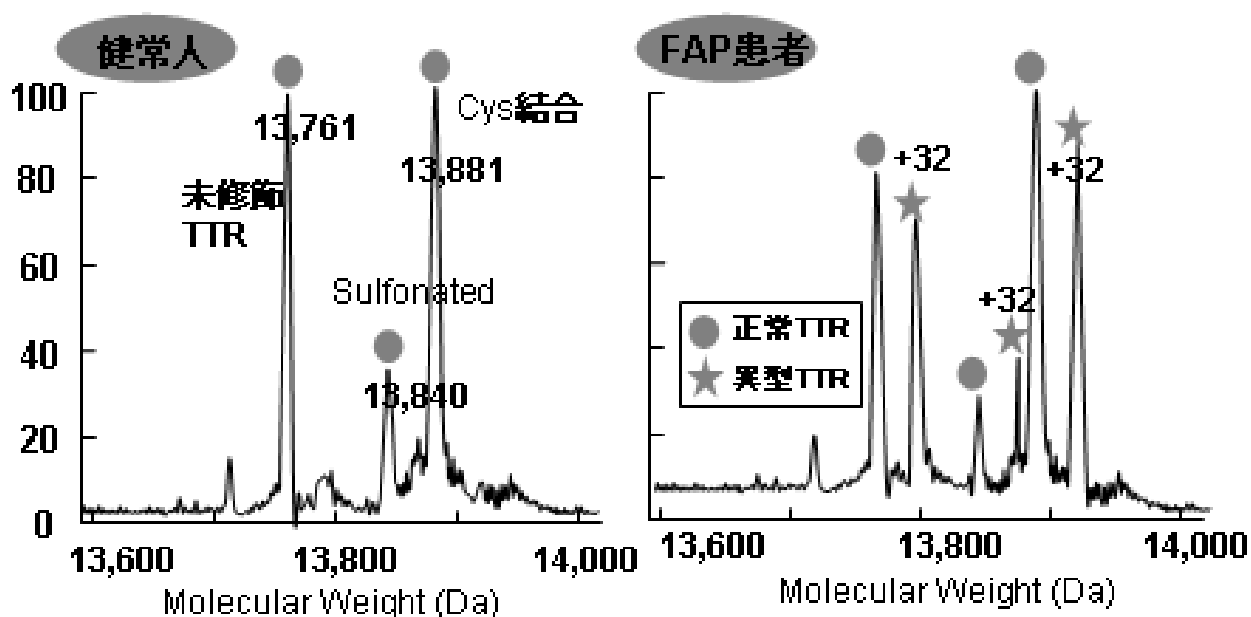


図 3. 微量血清中の異型 TTR の解析による F A P の診断

血清 20-30 μ l を用い質量分析装置で解析すると、健常者では、質量 13,761 Da の未就職の TTR, これに硫酸が結合した 13,840 Da のピーク、さらに 13,881 Da のピークが認められる (A)。FAP ATTR Val30Met (ヘテロ接合体) の場合は、Val が Met に置換することにより質量が 32 Da ずれることから、正常のピークに加え、それぞれの異型 TTR のピークが描出される。

図4 FAPの変異検出のフローチャート

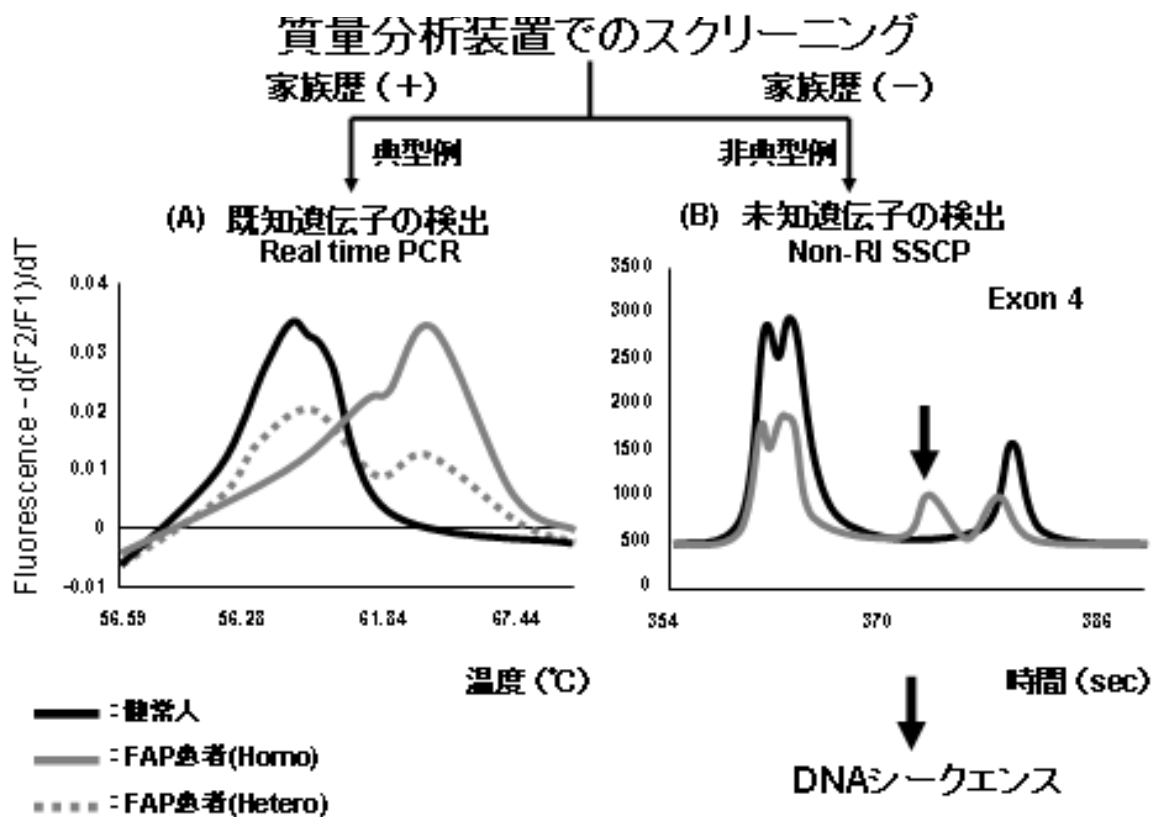


図4. FAP 診断のフローチャート
 FAP の診断は、血清と DNA を組み合わせると簡便にして確実にできるようになった。まず質量分析装置で、血清 TTR のアミノ酸変異による質量差から、既存の TTR 遺伝子変異か、新たな変異かを決定する。既存の遺伝子変異が疑われる場合、コントロールとなる DNA があるため、real time PCR 法で melting curve を書かせ、そのパターンから患者か否かを判定する。新たな遺伝子変異の場合は、Non-RI-SSCP 法でどのエクソンに異常があるかを決定し、その後 DNA シーケンサーでシーケンスを行い、変異部位を同定する。

TTR 遺伝子に Val30Met 以外の変異が疑われる患者の場合は、質量分析装置 ESI-MS、MALDI/TOF-MS^{25, 26)} SELDI/TOF-MS²⁷⁾により質量の変化した血清中の TTR 分子を検出する方法や(図 3)、プライマーを蛍光ラベルし、キャピラリー電気泳動法により行う SSCP-CE(i チップ)法により簡便にスクリーニングが行われるようになって いる²⁾(図 4)。

3. 治療

1. FAP 患者の肝移植治療は、発症早期に行えば、ニューロパチーや臓器障害の進行を抑える有効な手段と考えられる(グレード B)。しかし、眼に沈着するアミロイドは抑制できず、眼症状は移植後も進行する。
2. FAP の種々の臨床症状に対する対症療法は、患者の QOL を保証する有効な手段になりうる(表 3)。
3. FAP の治療として、ジフルニサルや FX1006A が国際臨床試験中である(グレード C1)

FAP の症状は多彩であり、種々の対症療法が考案され、これにより生命予後が延長している(表 3)。

起立性低血圧患者には L-threo-Dops、Amezinium などの投与、弾性ストッキング、腹帯などの使用が推奨され、就寝時頭部挙上しておくことも予防的効果がある。また貧血を伴う患者にはエリスロポエチンの投与も有効である²⁷⁾。

胃への食物貯留、吐気に対し mosapride や metoclopramide が投与される。激しい下痢が社会生活を制限する場合には、人工肛門も検討すべきである。下痢や便秘に対して、止痢剤、便秘薬が使用されるが、吸水により腸内でゲル状となり便の状態を調節する作用を有する polycarbophil calcium も有効である。

心不全に対しては利尿剤、ACE 阻害剤などが使用されるが、起立性低血圧の増悪に注意が必要である。不整脈による突然死に対して、早期よりこれを防止するため、I 度房室ブロックの時点での早期のペースメーカー植え込み術が勧められている。心不全の改善目的に両室ペーシングも検討されている。

表 3 FAP の対症療法

症候	対症療法
心伝導障害	ペースメーカー植え込み
心不全	利尿薬、ACE 阻害剤など
起立性低血圧	ドロキシドパ、メチル硫酸アメジニウムなどの投与、弾性ストッキング、腹帯などの使用、就寝時頭部挙上
消化管症状	ポリカルボフィルカルシウム、塩酸ロペラミド、
頻回の激しい下痢	人工肛門、コロネル
四肢末端の電撃痛	カルバマゼピンなど
手根管症候群	手術
口腔内乾燥	リン酸-水素カリウム・無機塩類配合剤、塩酸セビメリン水和物など
低血糖	グルコース
腎不全	血液透析
排尿障害	α1-遮断薬、漢方製剤
貧血	エリスロポエチン
甲状腺機能低下症	レボチロキシンナトリウム
白内障、緑内障、硝子体混濁、乾燥性角結膜炎	手術、眼圧コントロール、人工涙液点眼

眼科的治療を充分に行うことで失明の頻度を著しく小さくできるようになってきた。異型 TTR は網膜でも産生されることから、肝臓移植後も眼アミロイドーシスの進行がみられるケースがあり注意が必要である。人工涙液点眼による乾燥性角結膜炎の防止、緑内障に対する眼圧のコントロール、手術などが有効である。

低血糖に対しては、食事を5-6回に分けて摂取する分食も試みるべきである²⁸⁾。褥瘡に対しては早期からエアマットの使用が必要である。唾液の減少には人工唾液が使用される。神経因性膀胱に対しては *distigmine*、 α -ブロッカーなどにより治療されるが、起立性低血圧の悪化に注意すべきである。カテーテルによる間欠導尿が必要となることも多い。

FAP 患者における甲状腺機能低下症では、アミロイド沈着により副腎機能が潜在的低下していることがあり、甲状腺ホルモンの投与には副腎クリーゼへの注意が必要である。

肝臓移植療法

FAP の根治療法としては、90%以上が肝臓で産生されるため、1990 年スウェーデンで肝臓移植治療が始まり、現在は世界で本治療が行われている²⁹⁾。60 歳以下、発症後 5 年以内、歩行可能である、有意な心肥大がないなどの条件を満たした患者が本治療を受けると、術後、症状が進行停止すること、自律神経症状が軽度改善することなどが明らかになっている。肝臓移植後は免疫抑制剤の長期服用が必要であるが、移植後に妊娠、正常な出産が可能となった例もある³⁰⁻³³⁾。移植後も網膜の色素上皮細胞から異型 TTR が産生されるため、アミロイド沈着による硝子体混濁や、緑内障は移植によっては阻止できない。まれに移植後も心症状や肥大が進行することが報告されている。

FAP の肝臓は異型 TTR を産生する以外肝機能は正常であり、ドナー不足もあり、FAP 患者の肝臓が重症肝疾患患者にドミノ移植されることがあるが、最近イギリス³⁴⁾、および本邦でアミロイドニューロパチーを発症した例³⁵⁾があることが報告されている。

その他の新しい治療

異型 TTR が FAP 患者組織でアミロイド化する作業仮説としては、図 5 に示すごとく、本来四量体で機能する本蛋白質が単量体に変化し、さらに TTR 分子の一部がミスフォールディングを起こし重合する考え方が有力である。そこで、本仮説を元にさまざまな治療研究が行われてきた(表 3)。異型 TTR の産生を抑える方法として、single

stranded oligonucleotides (SSOs)³⁶)やリボザイム³⁷、SiRNA³⁸)などによる遺伝子治療が研究されている。特にSiRNAによるTTR産生の抑制実験では、in vivoの実験で肝臓の90%以上のTTRの発現が抑制されることが明らかにされている。現在、アメリカのベンチャー会社主導で臨床応用が行われようとしている。ミスフォールディングを起こしたTTRの分子表面に露出した新たな抗原に対する抗体による治療²²)としては、TTR F78Pが四量体を形成せず、自動的にミスフォールディングを起こすことから、これを免疫することにより、cryptic epitopeに対する抗体を誘導し、アミロイド形成抑制を行う治療戦略の構築が可能である³⁹。実際、本TTRでトランスジェニックマウスを免疫したところ、TTR沈着を有意に抑制することが確認されている。われわれは、ミスフォールディングを起こしたATTR Val30Metが115番目から124番目のアミノ酸が新たに分子表面に露出することを見出し、本部分に対する抗体を作成した⁴⁰) (図3)。本抗体は、血清のTTRには反応せず、TTRの重合にのみ反応し、これを投与したトランスジェニックラットATTR Val30Met⁴¹)ではTTRの沈着が抑制されることを明らかにしている。そのほかアポトーシスや活性酸素障害を抑制するタウロデオキシコール酸(TAUDA)が、抗活性酸素能や、抗アポトーシス作用などにより、TTRアミロイドの沈着を抑制したとする報告もあり⁴²)、注目されている。

図5 TTRのアミロイド形成機構の作業仮説

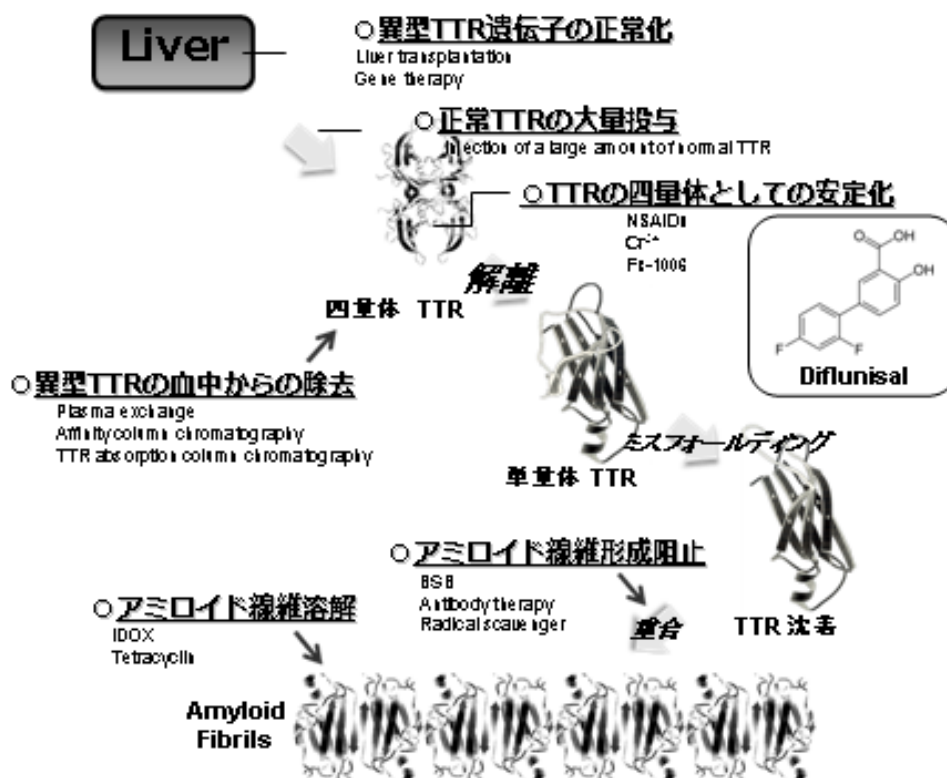


図5. TTRのアミロイド形成機構の作業仮説
TTRにアミノ酸変異が加わると、四量体は単量体に乖離しやすくなり、ミスフォールディングが起こる。このステップを経て、アミロイド形成が促進されると考えられている。

エビデンス

①. 肝移植の効果と予後について

Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry (FAP WTR)⁴³⁾におおよその FAP 肝移植の実績が掲載されている。1990 年にスウェーデンで本疾患に対する肝移植が初めて行われ、その効果が報告された。1993 年に第 1 回の FAP に対する肝移植ワークショップがストックホルムで開催され、肝移植を受けた FAP 64 症例の経過が報告された⁴⁴⁾。これ以降、FAP WTR に肝移植に関する情報が各国から登録され web 上で公開されている。

図 6 FAP 患者に対する網膜光凝固治療法の効果

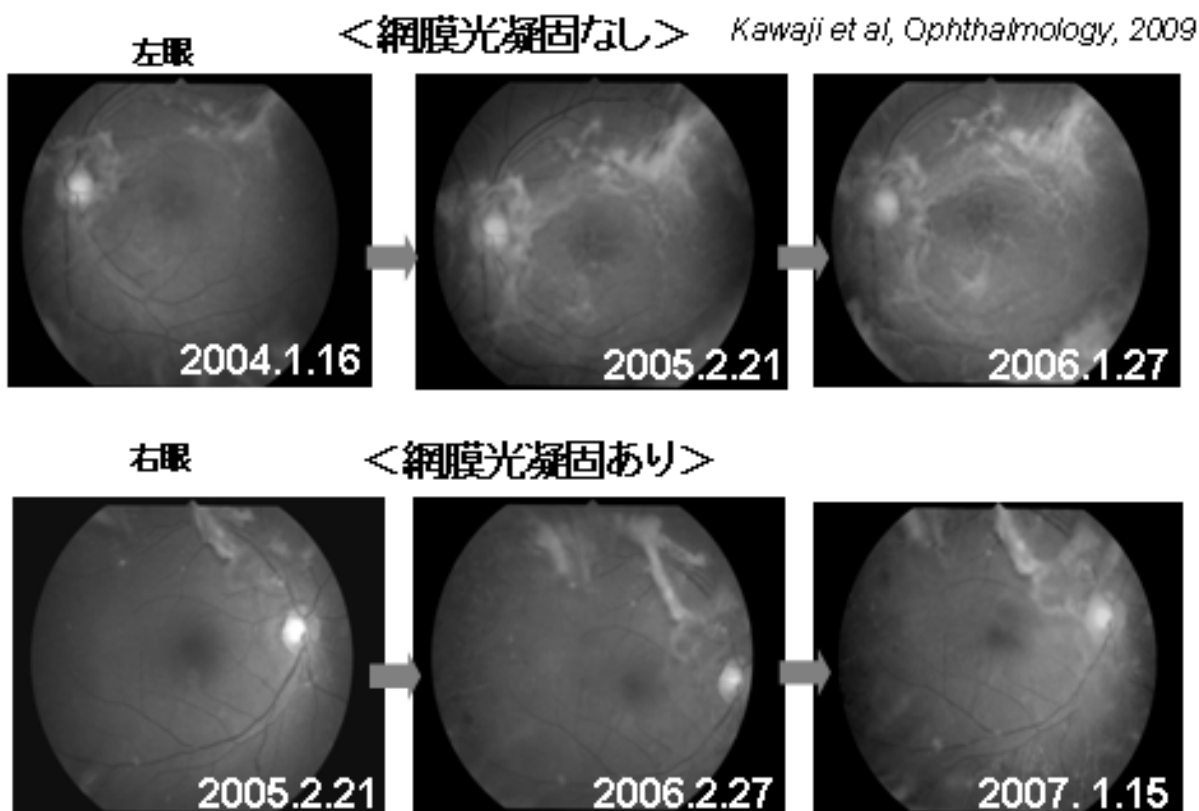


図 6 FAP 患者に対する網膜光凝固療法の効果

64 歳の FAP ATTR Val30Met 患者の右眼に対し網膜光凝固療法により網膜色素上皮細胞を全体の 30%減少させた。非施行目(左眼)(上段)に比べ、有意に硝子体のアミロイド沈着の進行が抑制された(下段)。

2010年12月末まで1,900例の肝移植が登録されている。このうちの911例がポルトガルからの登録であり約半数を占める。患者の内訳は、男性が56%、女性が44%であり、移植時の平均年齢は 40.7 ± 11.0 (21-70)歳、移植までの罹病期間は 3.9 ± 2.8 (0.3-30)年である。移植を受けたFAPの84%はTTR遺伝子変異がVal30Metであり、その他の変異型FAPに関する情報は多いものでも10~20例程度しかない。これまで移植を受けた1,900例の10年生存率は71%であり、351例が死亡しているが、死因は心臓関連死が22%、敗血症が22%、肝臓関連の合併症が14%、手術中の死亡が3%である。移植が開始された当初(1990-94年)は5年生存率が約60%であったのに対して、2000年以降の統計では、約90%と改善している。移植までの罹病期間が7年未満であると10年生存率は約80%であるが、7年以上だと約50%と不良であり、移植時のmBMIが600以上であると10年生存率は約80%であるが、600未満だと約50%と不良である。1990~1994年に肝移植を受けたFAP患者の罹病期間が 5.7 ± 3.6 年、mBMIが 744 ± 195 であったのに対し、2000-2004年では罹病期間が 3.6 ± 2.3 年と短縮され、mBMIは 859 ± 206 と上昇している。移植後の予後に、移植までの罹病期間、mBMI、遺伝子変異型、自律神経障害の程度が関連するとされている⁴⁵⁾。

肝移植を受けていないFAP患者を対照として、肝移植がFAP患者の生命予後を改善することを示した最初の報告である。スウェーデンの肝移植を受けたFAP患者61例と移植を受けなかった19例を比較している。移植時のmBMIが600以上であれば生命予後の改善が認められたが、mBMIが600未満であれば生命予後は非移植患者より不良であった⁴⁶⁾。

FAPに対する肝移植の1例目を実施し、本治療法の最も長期間にわたる経験を有しているスウェーデンのカロリンスカ大学病院で、1990年4月-2005年11月の間に肝移植を受けたFAP患者86例(スウェーデン人78例、日本人8例)の予後が詳細に調査されている。1996-2005年に実施された肝移植後の1年生存率は94.6%、3年生存率は92.3%、5年生存率は92.3%であるのに対して、1990-1995年の生存率はそれぞれ76.7%、66.7%、66.7%であり、初期と比較して近年の肝移植の予後が改善していることがわかる⁵⁾。多変量解析により、(1)肝移植を受けた時の年齢が40歳以上、(2)肝移植までの罹病期間が7年以上、(3)mBMIが600未満の場合に移植後の生命予後が不良であり、これらの3つの因子は独立した予後規定因子となっている⁴⁶⁾。移植後の症候(感覚・運動障害、消化管障害、排尿障害、性機能障害、心血管障害)の変化も解析されており、感覚障害の改善が40%、消化管障害の改善が24%と比較的多く認められているが、運動障害は12%、排尿障害は9.3%、性機能障害と心血管障害は

2.7%の改善にとどまっている。また、移植後に新たに心症候が出現した例が 18.6%、ペースメーカーの植え込みが行われた例が 8.1%となっている。

②. TTR 四量体の安定化薬(ジフルニサル、Fx-1006A)について

ジフルニサルと Fx-1006A は TTR 四量体を安定化させ、アミロイド線維形成を阻止する薬剤である。これらの薬剤がアミロイド線維形成を抑制することは、*in vitro* で証明されているが、*in vivo* でアミロイド形成の抑制効果までは確認されていない。ジフルニサルは NSAIDs として安全性の確立された薬剤であるため、臨床試験で有効性が確認されれば FAP 治療選択の幅が広がることが期待できる。Fx-1006A はジフルニサルの持つ COX 活性を消去し TTR 四量体の安定化作用を持つ薬剤であるため、NSAIDs の持つ副作用が理論的にはないと考えられる。両薬剤ともに臨床試験が現在進行中であるが、単独の施設で行われた中間報告が発表されている。

Sekijima らは FAP 患者 10 例に対しジフルニサル(125, 250, 500 mg)を経口投与し、*in vitro* で TTR 四量体の安定化作用が認められる薬物血中濃度にまで上昇することを確認している。ジフルニサル投与後に TTR の血清濃度の上昇と四量体の安定が認められている⁴⁷⁾。更に FAP 患者 16 例(男性 12 例、女性 4 例、年齢は 55.5 ± 20.9 歳(22-77 歳))にジフルニサル 250 mg を経口投与し経過を観察している。TTR 血清濃度の上昇と四量体の安定化は確認されたが、mBMI、神経伝導速度、心室壁の厚さなどの変化は観察されていない。2 例で腎機能の悪化のため投与が中止されている(中止後に腎機能は回復)⁴⁸⁾。

FAP に対するジフルニサルの効果に関するランダム化、二重盲検、プラセボコントロール試験である。2 年間の投薬で効果が判定される。2010 年頃に結果が判明する予定である⁴⁹⁾。

FAP に対する Fx-1006A の効果に関するランダム化、二重盲検、プラセボコントロール試験である。18 カ月の投薬で効果が判定される。2010 年頃に結果が判明する予定である⁵⁰⁾。

表 2 に FAP の診断基準を示す。

図表の説明

表 1. 現在までに確認されている TTR の点変異(欠失を含む)の主なもの

表 2. 家族性アミロイドニューロパチー(FAP)の診断基準

表 3. FAP の対症療法

図 1. わが国のFAPの分布

図 2. FAP ATTR Val30Met 型の臨床症状

図 3. 微量血清中の異型 TTR の解析によるFAPの診断

血清 20-30 μ l を用い質量分析装置で解析すると、健常者では、質量 13,761 Da の未就職の TTR, これに硫酸が結合した 13,840 Da のピーク、さらに 13, 8881 Da のピークが認められる(A)。FAP ATTR Val30Met(ヘテロ接合体)の場合は、Val が Met に置換することにより質量が 32 Da ずれることから、正常のピークに加え、それぞれの異型 TTR のピークが描出される。

図 4. FAP 診断のフローチャート

FAPの診断は、血清とDNAを組み合わせると簡便にして確実にできるようになった。まず質量分析装置で、血清 TTR のアミノ酸変異による質量差から、既存の TTR 遺伝子変異か、新たな変異かを決定する。既存の遺伝子変異が疑われる場合、コントロールとなる DNA があるため、real time PCR 法で melting curve を書かせ、そのパターンから患者か否かを判定する。新たな遺伝子変異の場合は、Non-RI-SSCP 法でどのエクソンに異常があるかを決定し、その後 DNA シークエンサーでシークエンスを行い、変異部位を同定する。

図 5. TTR のアミロイド形成機構の作業仮説

TTR にアミノ酸変異が加わると、四量体は単量体に乖離しやすくなり、ミスフォールディングが起こる。このステップを経て、アミロイド形成が促進されると考えられている。

図 6. FAP 患者に対する網膜光凝固療法の効果

64 歳の FAP ATTR Val30Met 患者の右眼に対し網膜光凝固療法により網膜色素上皮細胞を全体の 30%減少させた。非施行目(左眼)(上段)に比べ、有意に硝子体のアミロイド沈着の進行が抑制された(下段)。

■文献■

- 1) Benson MD, Uemichi T. Transthyretin amyloidosis. *Amyloid*, 3:44-56,1996
- 2) Ikeda S, Nakazato M, Ando Y, and Sobue G. Familial amyloidotic polyneuropathy in Japan. Clinical and genetic heterogeneity. *Neurology*, 58:1001-7,2002
- 3) Ando Y, Nakamura M, Araki S. Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. *Arch Neurol*, 62;1057-62,2005
- 4) Araki S. Type I familial amyloidotic polyneuropathy (Japanese type). *Brain Dev*, 6:128-33,1984
- 5) Connors LH, Lim A, Prokajeva T, Roskens VA, Costello CE. Tabulation of human transthyretin (TTR) variants, 2003. *Amyloid*, 10:160-84,2003
- 6) Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy: familial generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain*, 75:408-27,1952
- 7) Araki S, Mawatari S, Ohta M, Nakajima A, Kuroiwa Y. Polyneurotic amyloidosis in a Japanese family. *Arch Neuro*, 18:593-602,1968
- 8) Andersson R. Familial amyloidosis with polyneuropathy. A clinical study based on patients living in northern Sweden. *Acta Med Scand*, Suppl 590:1-64,1976
- 9) Kito S, Itoga E, Kamiya K, Kishida T, Yamamura Y. Studies on familial amyloid polyneuropathy in Ogawa Village, Japan. *Eur Neurol*,19(3):141-51,1980
- 10) Tawara S, Nakazato M, Kangawa K, Matsuo H, Araki S. Identification of amyloid prealbumin variant in familial amyloidotic polyneuropathy (Japanese type). *Biochem Biophys Res Commun*, 116:880-8,1983
- 11) Kawaji T, Ando Y, Ando E, Nakamura M, Hirata K, and Tanihara H. A case of vitreous amyloidosis without systemic symptoms in familial amyloidotic Polyneuropathy. *Amyloid*, 11:257-9,2004
- 12) Fonseca C, Ceia F, Nogueira JS, Alves M, Carvalho M, Luís Mde L, et al. Myocardiopathy caused by Portuguese-type familial amyloidotic polyneuropathy. Sequential morphologic and functional study 60 patients. *Rev Port Cardiol*, 10:909-16,1991
- 13) Yazaki M, Tokuda T, Nakamura A, Higashikata T, Koyama J, Higuchi K, et al. Cardiac amyloid in patients with familial amyloid polyneuropathy consists of abundant wild-type transthyretin. *Biochem Biophys Res Commun*, 274:702-6,2000

- 14) Goren H, Steinberg MC, Farboody GH. Familial oculoleptomeningeal amyloidosis. *Brain*, 103:473-95,1980
- 15) Nakamura M, Yamashita T, Ueda M, Obayashi K, Sato T, Ikeda T, et al. Neuroradiologic and clinicopathologic features of oculoleptomeningeal type amyloidosis. *Neurology*, 65:1051-6,2005
- 16) Ando Y, Araki S, Ando M. Transthyretin related amyloidosis. *Intern Med*, 32:920-2,1993
- 17) Misu K, Hattori N, Nagamatsu M, Ikeda S, Ando Y, Nakazato M, et al. Late-onset familial amyloidotic polyneuropathy type I (Met 30 transthyretin mutation) unrelated to endemic focus in Japan: Clinicopathologic and genetic features. *Brain*, 122:1951-62,1999
- 18) Ando Y, and Suhr O. Autonomic dysfunction in familial amyloidotic polyneuropathy (FAP). *Amyloid*, 5:288-300,1998
- 19) Ikeda S. Clinical picture and outcome of transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy (FAP) in Japanese patients. *Clin Chem Lab Med*, 40:1257-61,2002
- 20) Ando E, Ando Y, Okamura R, Uchino M, Ando M, and Negi A. Ocular manifestations of familial amyloidotic polyneuropathy type I: long-term follow up. *Br J Ophthalmol*, 81:295-8,1997
- 21) Kawano O, Kohrogi H, Ando Y, Iwagoe H, Fujii K, Hamamoto J, et al. Bronchial hyperreactivity in patients with familial amyloidotic polyneuropathy and autonomic neuropathy. *Am J Resp Crit Care*, 155:1465-8,1997
- 22) Takahashi K, Yi S, Kimura Y, Araki S. Familial amyloidotic polyneuropathy type 1 in Kumamoto, Japan: a clinicopathologic, histochemical, immunohistochemical, and ultrastructural study. *Hum Pathol*, 22:519-27,1991
- 23) Ikeda S, Hanyu N, Hongo M, Yoshioka J, Oguchi H, Yanagisawa N, et al. Hereditary generalized amyloidosis with polyneuropathy. Clinicopathological study of 65 Japanese patients. *Brain*, 110 (Pt 2):315-37,1987
- 24) Olsen KE, Sletten K, Westermark P. The use of subcutaneous fat tissue for amyloid typing by enzyme-linked immunosorbent assay. *Am J Clin Pathol*, 111:355-62,1999
- 25) Ando Y, Ohlsson PI, Suhr O, Nyhlin N, Yamashita T, Holmgren G, et al. A new simple and rapid screening method for variant transthyretin (TTR) related amyloidosis. *Biochem Bioph Res Commun*, 228:480-3,1996

- 26) Tachibana N, Tokuda T, Yoshida K, Taketomi T, Nakazato M, Li YF, et al. Usefulness of MALDI/TOF mass spectrometry of immunoprecipitated serum variant transthyretin in the diagnosis of familial amyloid polyneuropathy. *Amyloid*, 6:282-8,1999
- 27) Ando Y, Asahara K, Obayashi K, Suhr O, Yonemitsu M, Yamashita T, et al. Autonomic dysfunction and anemia in neurologic disorders. *Autonom Neurosci-Basic*, 61:145-8,1996
- 28) Ando Y, Yi S, Nakagawa T, Ikegawa S, Hirota M, Miyazaki A, et al. Disturbed metabolism of glucose and related hormones in familial amyloidotic polyneuropathy: hypersensitivities of the autonomic nervous system and therapeutic prevention. *J Auton Nerv Syst*, 35(1):63-70,1991
- 29) Holmgren G, Ericzon BG, Groth CG, Steen L, Suhr O, Andersen O, et al. Clinical improvement and amyloid regression after liver transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis. *Lancet*, 341:1113-6,1993
- 30) Skinner M, Lewis WD, Jones LA, Kasirsky J, Kane K, Ju ST, et al. Liver transplantation as a treatment for familial amyloidotic polyneuropathy. *Ann Intern Med*, 120:133-4,1994
- 31) Ikeda S, Takei Y, Yanagisawa N, Matsunami H, Hashikura Y, Ikegami T, et al. Kawasaki S. Peripheral nerves regenerated in familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Ann Intern Med*, 127:618-20,1997
- 32) Shimojima Y, Morita H, Kobayashi S, Takei Y, Ikeda S. Ten-year follow-up of peripheral nerve function in patients with familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *J Neurol*, 55:1220-5,2008
- 33) Ando Y, Tanaka Y, Ando E, Yamashita T, Nishida Y, Tashima K, et al. Effect of liver transplantation on autonomic dysfunction in familial amyloidotic polyneuropathy type I. *Lancet*, 345:195-6,1995
- 34) Stangou AJ, Heaton ND, Hawkins PN. Transmission of systemic transthyretin amyloidosis by means of domino liver transplantation. *N Engl J Med*, 352:2356, 2005
- 35) Goto T, Yamashita T, Ueda M, Ohshima S, Yoneyama K, Ando Y, et al. Iatrogenic amyloid neuropathy in a Japanese patient after sequential liver transplantation. *Am J Transplant*, 6:2512-5,2006

- 36) Nakamura M, Ando Y, Nagahara S, Sano A, Ochiya T, Maeda S, et al. Targeted conversion of the transthyretin gene in vitro and in vivo. *Gene Ther*, 11:838-46,2004
- 37) MJ, Kubicka S, Genschel J, Manns MP, Lochs H, Schmidt HH. Inhibition of transthyretin-met30 expression using Inosine (15.1)-Hammerhead ribozymes in cell culture. *Biochem Biophys Res Commun*, 279:970-3,2000
- 38) Kurosawa T, Igarashi S, Nishizawa M, Onodera O. Selective silencing of a mutant transthyretin allele by small interfering RNAs. *Biochem Biophys Res Commun*, 337:1012-8, 2005
- 39) Terazaki H, Ando Y, Nakamura M, Obayashi K, Misumi S, Shoji S, et al. Variant transthyretin in blood circulation can transverse the blood-cerebrospinal barrier: qualitative analyses of transthyretin metabolism in sequential liver transplantation. *Transplantation*, 72:296-9,2001
- 40) Bergström J, Engström U, Yamashita T, Ando Y, Westermark P. Surface exposed epitopes and structural heterogeneity of in vivo formed transthyretin amyloid fibrils. *Biochem Biophys Res Commun*, 348:532-9,2006
- 41) Ueda M, Ando Y, Hakamata Y, Nakamura M, Yamashita T, Obayashi K, et al. A novel transgenic rat with human amyloidogenic transthyretin V30M. *Biochem Biophys Res Commun*, 352:299-304,2007
- 42) Macedo B, Batista AR, Ferreira N, Almeida MR, Saraiva MJ. Anti-apoptotic treatment reduces transthyretin deposition in a transgenic mouse model of familial amyloidotic polyneuropathy. *Biochim Biophys Acta*, 1782:517-22,2008
- 43) FAP WTR <http://www.fapwtr.org/>
- 44) Steen L, Holmgren G, Suhr O, et al. World-wide survey of liver transplantation in patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *Amyloid*, 1:138-42,1994
- 45) Yamamoto S, Wilczek HE, Nowak G, Larsson M, Oksanen A, Ando Y, et al. Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP): a single-center experience over 16 years. *Am J Transplant*, 7:2597-604,2007
- 46) Suhr OB, Friman S, Ericzon BG. Early liver transplantation improves familial amyloidotic polyneuropathy patients' survival. *Amyloid*, 12:233-8,2005
- 47) Sekijima Y, Dendle MA, Kelly JW. Orally administered diflunisal stabilizes transthyretin against dissociation required for amyloidogenesis. *Amyloid*,

13:236-49,2006

- 48) Sekijima Y, Tojo K, Morita H, et al. Long-term effects of diflunisal on familial amyloid polyneuropathy. *The VIIth International Symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy*, 2008
- 49) Berk J. The effect of Diflunisal on Familial Amyloidosis. *The VIIth International Symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy and Ist International Workshop on Hereditary Amyloidosis*. September 2 - 5, 2008, London, United Kingdom. VII FAP symposium. 2008.
- 50) Waddington-Cruz M, Coelho T, Maia L, et al. A landmark clinical trial of a novel small molecule transthyretin (TTR) stabilizer, Fx-1006A, in patients with TTR amyloid polyneuropathy: a phase II/III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Neurol*, 255 (Suppl 2):107,2008