

## 論文の内容の要旨

論文提出者氏名	阿部 隆太
論文審査担当者	主 査 樋口 京一 副 査 本田 孝行 ・ 梅村 武司
論文題目	Distribution of amyloidosis subtypes based on tissue biopsy site - Consecutive analysis of 729 patients at a single amyloidosis center in Japan - (本邦の単一アミロイドーシス診断センターにおける連続 729 例の組織診断に基づいたアミロイドーシスの病型分布)
(論文の内容の要旨)	<p>(背景) アミロイドーシスは原因蛋白(前駆蛋白)がアミロイド線維として様々な臓器に沈着して機能障害を来たす疾患である。主要な前駆蛋白とその病型には免疫グロブリン軽鎖を前駆蛋白とするALアミロイドーシス, 免疫グロブリン重鎖を前駆蛋白とするAHアミロイドーシス, トランスサイレチン(TTR)を前駆蛋白とするATTRアミロイドーシス, <math>\beta</math>2ミクログロブリンを前駆蛋白とするA<math>\beta</math>2Mアミロイドーシス, 血清アミロイドAを前駆蛋白とするAAアミロイドーシスがある。近年, 病型毎に病態が解明され, 疾患修飾療法が多数実用化されている。適切な治療選択には正確な病型診断が必須であるが, 主要2病型(AL型とATTR型)で用いる市販抗体の精度は十分でなく, 一般の施設での正確な病型診断は困難である。このような背景の中で, 我々は精度の高い抗体を用いた免疫組織染色(immunohistochemistry:IHC)と質量分析(mass spectrometry:MS)を用いたアミロイドーシス診断支援を提供してきた。</p> <p>(目的) 当科で診断, 蓄積したアミロイドーシス診断依頼症例を解析し, 臨床的特徴, 生検部位, アミロイドーシス病型との関連を明らかにする。</p> <p>(方法) 全国から当科に診断依頼があり, 2007年7月から2018年12月末までの間に解析結果が判明した連続810例の臨床情報と解析結果を後方視的に解析した。Congo red(CR)染色で赤橙色に染色され, 偏光観察下で黄緑色の複屈折を呈する細胞外の沈着物を検体組織に認めた症例をアミロイドーシスと確定診断した。IHCには共同研究者が作成した精度の高いポリクローナル抗体(抗<math>\kappa</math>鎖, 抗<math>\lambda</math>鎖, 抗TTR)と市販の抗体(抗AA(モノクローナル), 抗<math>\beta</math>2M(ポリクローナル))を用いた。IHCで診断が困難な症例に対してMS解析を追加した。</p> <p>(結果) 81例(10%)の症例はアミロイド陰性であった。疑陽性の原因の推定が可能であった42例のうち36例は, 標準的検査法(CR染色+偏光観察)の施行が依頼元で未施行であった。アミロイドーシスと診断された729例(90%)のうち689例はIHCのみで診断された。残り40例中36例でMSが施行され, 34例で確定診断を得た。患者背景は, AA型を除き男性優位であった。ATTR型は他病型に比べ有意に高齢であった。各病型割合はAL型 59.1%, ATTR型 32.9%, AA型 4.0%, AH型 1.4%, A<math>\beta</math>2M型 0.8%, その他 0.9%であった。心臓, 手根管, 末梢神経ではATTR型が最多であり, それ以外の臓器ではAL型が最多であった。腎臓で2番目に多い病型はAH型であった。AH型は県外施設において有意に診断割合が少なく(県内3.5%, 県外0.9%, <math>P=0.0285</math>), 専門施設以外では見逃されている可能性が示唆された。各臓器において少なくとも3病型以上のアミロイドーシスが確認された。</p> <p>(結論) アミロイドーシスの正確な診断には標準的診断法(CR染色+偏光観察)の徹底が重要である。心臓, 手根管, 末梢神経検体ではATTR型, それ以外の組織ではAL型が鑑別の上位となる。一方で全臓器において複数例の病型が認められることから, 生検部位によらず正確な病型診断をIHCとMSで確定することが重要である。腎検体において正確な病型診断によらずAL型と診断されている症例の中にAH型が見逃されている可能性に注意を払う必要がある。</p>