

総 説

家族性アミロイドーシスとアフェリシス, 肝移植

池 田 修 一

信州大学医学部第三内科

Familial Amyloid Polyneuropathy and the Treatment by Plasmapheresis or Liver Transplantation

Shu-ichi Ikeda

Third Department of Medicine, Shinshu University School of Medicine

Summary Familial amyloid polyneuropathy (FAP) is one form of hereditary generalized amyloidosis with an autosomal dominant trait of inheritance and is characterized clinically by progressive polyneuropathy and autonomic failure. Pathologically amyloid deposition is seen in the extensive areas of peripheral somatic and autonomic nerves. Amyloid precursor protein in FAP is a transthyretin (TTR) variant, and the liver produces nearly all of the TTR in serum. A TTR-adsorption column has been developed for the removal of variant TTR from the serum of FAP patients. Recently, liver transplantation has been widely accepted as a promising treatment for FAP, and in our country living-related partial liver transplantation has been employed. In our series of FAP patients, periodic severe nausea and vomiting ceased and other autonomic symptoms, including orthostatic hypotension, abnormal bowel movements and dysuria, are also improving after liver transplantation.

Key words : hereditary amyloidosis, amyloid precursor in serum, apheresis, liver transplantation

1. はじめに

家族性アミロイドーシスの大半の患者が多発神経炎と自律神経障害を主徴とするため、従来から家族性アミロイドーシスの同義語的に家族性アミロイドポリニューロパチー (familial amyloid polyneuropathy, 通常 FAP と略す)¹⁾ という用語が使われている。近年本疾患はその成因が分子レベルから解明され、また治療法として血液浄化療法、肝移植が導入されたことで、診断・治療指針が大きく変更されるに到っている。

本稿では FAP の疾患概念の変遷、分子発生機序ならびに治療法についてその概要を述べる。

2. 分類

FAP の臨床的分類として以下の 4 型が用いられている。すなわち末梢神経症状が下肢遠位部から出現し、上肢へと上行性に広がる I 型、手根管症候群で発症して後に多発神経炎が加わる II 型、I 型類似の多発神経炎に早期から重度の腎障害を合併する III 型、ならびに脳神経障害が前景をなす IV 型である。この中で FAP の基本病型をなすのは下肢型とも呼ばれる I 型

FAP である。

一方、アミロイドーシスはそのアミロイドを構成する蛋白 (アミロイド前駆タンパクとも呼ぶ) の化学的性状によって分類しようとするのが最近の考え方である。FAP では I 型と II 型のアミロイド構成蛋白が血清タンパクの一種である transthyretin (TTR と略す, 旧名 prealbumin) であり, III 型は apolipoprotein AI (Apo AI と略す), IV 型は gelsolin (Gel と略す) である。またこれらのアミロイド蛋白は遺伝子異常に起因する一アミノ酸置換を必ず伴っており, TTR では FAP の発病に関連したアミノ酸置換が 80 種類²⁾ 以上見い出されている。このため最近では TTR 型 FAP, Apo AI 型 FAP, Gel 型 FAP の呼び名に加えて置換したアミノ酸の種類も冒頭に付けて Val 30 MetTTR 型 FAP, Arg 50 IleTTR 型 FAP と表すことが多い。さらに TTR 由来の遺伝性アミロイドーシスを包括する意味で “Familial transthyretin amyloidosis” という呼称も最近よく使われている。

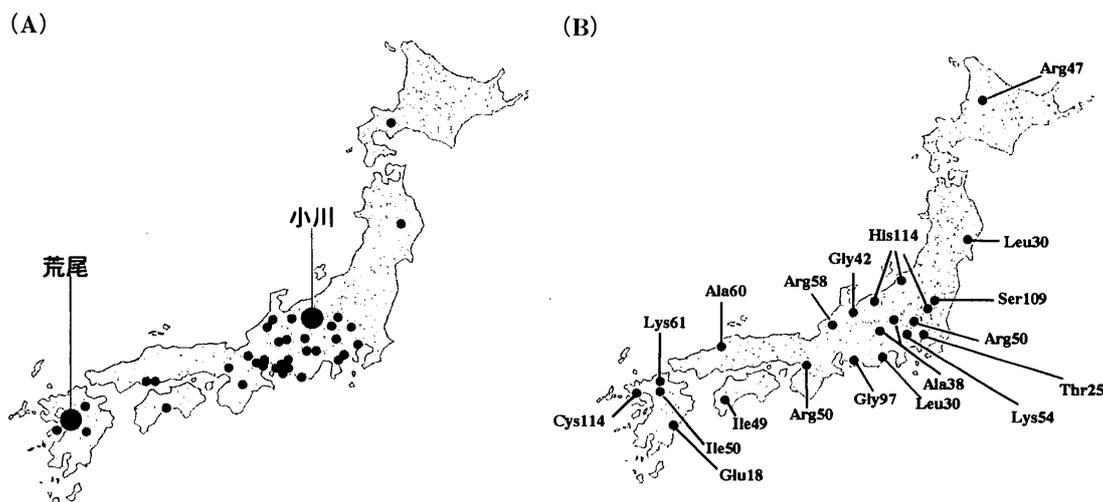


図1 FAP家系の地理的分布状況

AはVal 30 Met TTR型FAP家系、Bはnon-Val 30 Met TTR型FAP家系の分布を示す。

3. 成 因

FAPの発病はアミロイド前駆タンパクであるTTRの発現をコードする遺伝子異常に起因する。これらの遺伝子変異はすべて一塩基置換 (one point mutation) であり、アミノ酸レベルでは上記で述べたように一アミノ酸置換を生じる。代表的な病型であるI型FAPではTTR遺伝子のコドン30の第一塩基GがAに変化し、その結果N末端から30番目のvaline (Val) が methionine (Met) に置換した変異TTR (Val 30 Met TTR) がアミロイド前駆タンパクとして血清中に存在する。こうした変異TTRがアミロイド細線維を形成する機序としては、一アミノ酸置換によりTTRの三次元構造に変化が生じ、その結果TTRの四量体としての安定性が失われる。また変異TTRは代謝過程で不完全分解に終わり、アミロイドを形成しやすいペプチドが産生される可能性がある。さらにTTRは血清中では通常retinol binding proteinと結合して安定性を保てる四量体として存在するが、最近、極少量ながら単量体 (monomer)³⁾に解離していることが判明した。また、実際ヒト血清中でTTR monomerが検出可能となった。さらに興味あることとして、FAP患者では健常人ならびに本疾患遺伝子を有する未発症者に比して血清中の総TTR濃度、変異TTR monomer分画が低下していることが明らかとなった。この事象は amyloidogenic proteinである変異TTR monomerがアミロイド細線維に変換されることで消費され、TTR濃度が低下していると考えれば説明可能である。

4. 地理的分布

I型FAPはポルトガル、スウェーデン、日本に大集積地を持つが、この他にもヨーロッパ各地には独立したFAP家系が多数存在する。またこれらの国々から移民の多い米国、ブラジルでは以前から本疾患が報告されている。アジア地区ではトルコ、ベトナム、香港、中国、台湾、韓国でFAP家系が見い出されている。わが国では熊本県荒尾市と長野県上水内群小川村の両地区を中心に古くからVal 30 MetTTR型FAP患者が多発している。さらに近年、これの2大集積地以外の地域からFAP家系の報告が相次いでなされており、個々の家系は互いに血縁関係がなく、その分布は全国的である。また原因となるTTR遺伝子の変異も十数種類に及んでいる (図1)。

5. TTR型FAPの病態 (Val 30 MetTTR型を中心に)

5.1 初発年齢・初発症状

FAPは常染色体優性遺伝をとると定義されている。しかし実際には病因遺伝子を有していても一生涯未発症の人がいるため、通常の間診では明瞭な遺伝歴を見出せない患者もいる。特に熊本と長野の集積地以外の家系の発端者ではこうした傾向が目立つ。従って遺伝歴があることは診断上有用であるが、これがないことはFAPを否定する理由にはならない。発症年齢は自験例¹⁾では23歳から79歳と幅広い年齢分布を示すが、約半数は20歳代後半から40歳代前半である。一方、50歳以後に発病したFAP患者は高齢発症者と呼ばれ

ており、わが国では全体の約四分の一を占めている。

初発症状で最も多いのは足底から始まるビリビリ感、灼熱感などの異常感覚で、時に腰部から大腿後面、さらには下腿から足背にかけて電撃痛が走ることがある。また、こうした異常感覚は夜間または疲労後に著しく、床の中で温まると増強する傾向にある。次いで頻度が高いのが消化管症状で、特別な誘因がないのに長期間にわたって持続する下痢または高度な便秘がみられやすい。なお、男性では上記以外に陰萎が初発症状となることが多い。一方、比較的稀な症状としては排尿障害、不整脈ならびに緑内障、硝子体混濁に起因する視力障害が挙げられる。

5.2 末梢神経症状

異常感覚に引き続いて温度覚と痛覚が優位に障害される解離性感覚障害が下肢遠位部から出現し、左右対称性に上行する。運動麻痺は2, 3年遅れて出現し、足の背屈力低下または引きずり歩行で気づかれる。そして進行例では下肢を中心に全感覚障害、著しい筋萎縮、筋力低下ならびに皮膚の萎縮・乾燥がみられる。また、火傷や水泡破裂後に大きな潰瘍を形成しやすく、足関節、膝関節に Charcot 関節を生じる例もある。

5.3 自律神経症状

起立性低血圧、消化管運動障害、膀胱直腸障害がよくみられる。起立性低血圧は病初期には夏期に目立ち、また進行期には持続性の低血圧へと移行する。消化管運動障害で特徴的な症状は、4, 5日から1週間の周期で高度な便秘と下痢が繰り返し出現する交代性の便秘と下痢ならびに突然現われる激しい嘔気・嘔吐発作である。後者の嘔気・嘔吐発作は一般の鎮吐剤が無効で数日間持続するため、急性腹痛と誤られることがある。排尿障害は進行例では必発であるが、自覚症状に乏しいため、受診時には既に慢性的な尿閉の結果、水腎症に陥っている患者もいる。また涙腺、唾液腺の分泌低下による眼球および口腔内の乾燥感がみられる。

5.4 一般身体症状

巨舌、甲状腺腫が身体所見としてはよく観察され、また内臓器官では心臓と腎臓が高頻度に侵される。しかし FAP は他の全身性アミロイドーシスと異なり、肝脾腫は来さない。心病変では伝導障害が主体をなし、大部分の患者は経過中いずれかの時期に人工ペースメーカーの植え込みを必要とする。また心機能検査では病気の進行とともに拡張機能の低下がみられるが、臨床的には末期を除けば心不全徴候は出現しない。腎病変の多くは軽度の蛋白尿と徐々に上昇する尿素窒素値

であり、進行例では低蛋白血症、心機能の低下も加わって四肢の浮腫がみられる。

5.5 non-Val30MetTTR 型 FAP の臨床像

わが国で報告されている non-Val 30 MetTTR 型 FAP の遺伝子変異は 14 種類で、その家系数は 22 である。これらの FAP における多発神経炎と自律神経障害の病像は Val 30 MetTTR 型 FAP に類似しているが、特徴的なことは non-Val 30 MetTTR 型 FAP では発病後早期から心障害が目立つことである。アミロイドによる心障害は超音波検査で心筋の肥厚と“granular sparkling appearance” と呼ばれるエコー輝度の増加として捕らえることができる。また進行すると restrictive cardiomyopathy の範疇に入る心筋の高度な拡張障害を呈し、臨床的には難治性の心不全を示す。Non-Val 30 MetTTR 型 FAP 患者では初診時から超音波検査上心筋肥厚が目立ち易く、また一部の患者は心アミロイドーシスで発病して、進行期に末梢神経障害、自律神経障害を呈する。おそらく従来、原発性心アミロイドーシスと診断されている患者の中には遺伝歴が不明瞭で、かつ心病変が目立つ hereditary transthyretin amyloidosis 患者が相当数含まれていると推測される。他の全身臓器障害としては Asp 38 AlaTTR 型、Thr 49 IleTTR 型では肺組織への高度なアミロイド沈着が認められ⁴⁾、Tyr 114 Cys-TTR 型では高率に目の硝子体混濁がみられる。

5.6 臨床経過

多くの患者は発症後 10 年以内に臥床状態となり、末期には悪液質の状態が目立つ。発症年齢と臨床症状との関連では、若い年齢で発症した患者ほど高度な自律神経症状を伴いやすく、また病状の進行も早い傾向にある。特に発症早期から頻回に嘔気・嘔吐発作が出現する患者ならびに心病変、腎病変が前景に出る患者の予後は不良である。一方、高齢発症者は一般に自律神経障害が軽く、高度な嘔気・嘔吐発作や起立性低血圧による失神は呈さない傾向にある。

6. 診 断

FAP の診断は、他のアミロイドーシスと同様に生検組織におけるアミロイド沈着を病理組織学的に確認し、またこのアミロイド構成タンパクを免疫組織化学的に同定することがまず第一歩である。生検は胃、直腸、皮膚、末梢神経のいずれかの部位で行い、I 型および II 型 FAP であれば同アミロイドが抗 TTR 抗体陽性を示す。免疫組織化学的に TTR 型と分類され

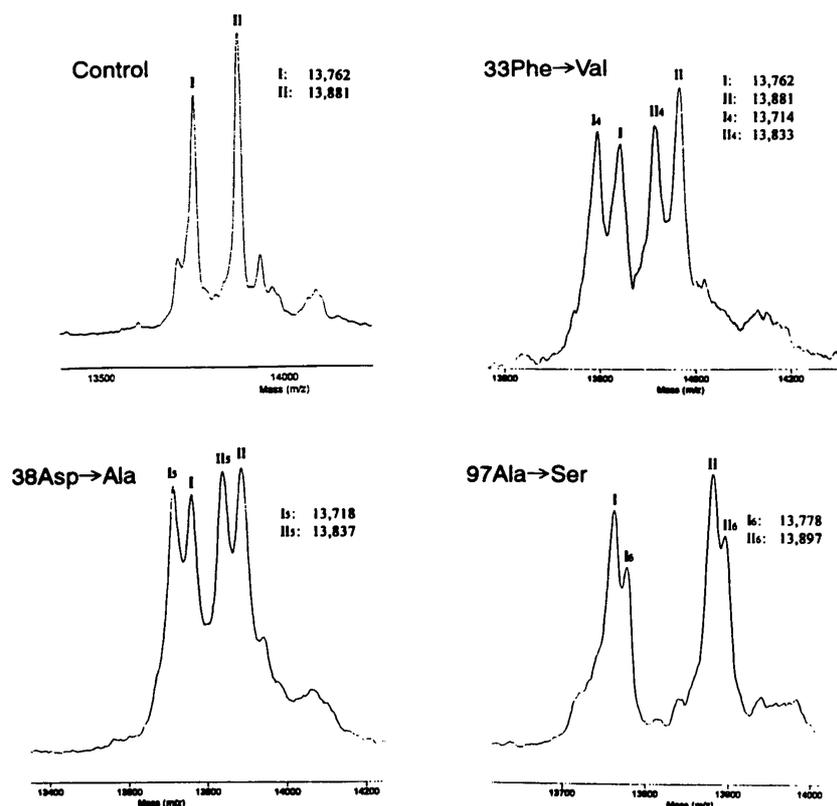


図2 MALDI/TOF mass spectrometryによる血清TTRの分析結果

ピークIはTTR monomer, ピークIIはcysteinが結合したTTRを示す。アミノ酸置換を伴う変異TTRが存在すると各ピークが2峰性パターンを示す。

ば、つぎにTTR遺伝子の異常をDNAまたは血清蛋白レベルで証明する。

FAPの発病に関連したTTR遺伝子の異常でもっとも頻度が高いのはVal 30 Met TTRであるため、最初のスクリーニングとしては本遺伝子変異の有無を検索する。通常のDNA検査ではTTR遺伝子のexon 2をPCR法で増幅し、これを制限酵素 *Bal I* または *Nsi I* で処理する。Val 30 Metの変異があれば増幅したDNAが切断されるため、容易に判定できる (Restriction fragment length polymorphism: RFLP解析)⁵⁾。また最近、血清中の変異TTRの簡便な検出法として質量分析器による測定法が用いられている。本法の原理は、TTR分子においてアミノ酸置換が起こることで、その分子の質量が変わる状態を正確にとらえるものである。我々は質量分析器としてmatrix assisted laser desorption ionization/time of-flight mass spectrometry (MALDI/TOF mass spectrometry)⁶⁾を使用している。健常者の場合は正常TTRの質量である13,776 mass (m/z)のピークとTTR分子にcysteinが結合した13,897 mass (m/z)のピークが得られる。これに対して変

異TTRが存在する場合には、この正常のピークに加えてもう1つの異常ピークが得られる (図2)。本法はDNA解析よりも操作が簡単で、また同時に多数の検体を扱うことができ、さらに短時間で結果が得られるという利点がある。TTR型FAPが疑われる患者において、上記の方法でTTRにVal 30 Met変異がないことが判れば、TTRの他の変異を検索することになる。通常はTTR遺伝子のexon 2~4をPCR法で増幅し、得られたDNA分画をdirect sequenceすることで遺伝子異常を検出する。

7. 治療

FAPの発症機序とそれに対応した治療戦略を図3に模式化して示す。原則的には、i) 肝臓における変異TTRの産生を抑える、ii) 血液中から変異TTRを除去する、iii) 組織における変異TTRからアミロイドへの変換を阻止する、iv) 組織へ沈着したアミロイドを溶解する、の4案が考えられる。現時点でアミロイド産生を抑えるまたはアミロイドを溶解するのに有用な薬物療法はない。

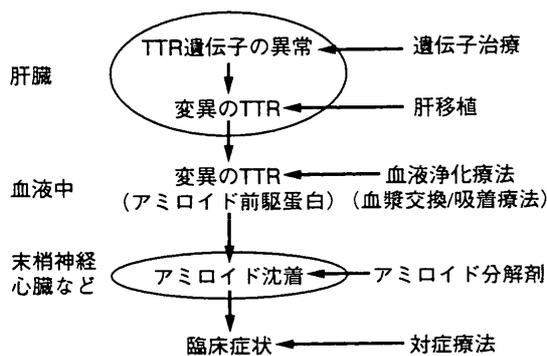


図3 FAPの発生機序と治療法のストラテジー

7.1 血液浄化療法

血液中から変異 TTR を除去する目的で血漿交換ならびに変異 TTR を選択的に吸着するカラムを用いた血液浄化療法が過去に試みられた。血漿交換は 1980 年代の終りから 1990 年代の初めにかけて行われた⁷⁾。しかし 10 数年の経過をとる FAP 患者に対して TTR を除去するために継続的に血漿交換を行うことは多額の費用を要する。また大量の置換血漿を使用することでウイルス感染その他の合併症を避けられないなどの理由で、血漿交換は FAP 患者に対して実行可能な治療法ではないとの結論に至った。

その後、血清中の TTR を選択的に吸着するカラムの開発が行われ、体外循環下での TTR 吸着療法が臨床的に実地された。具体的にはポルトガルのグループは抗ヒト TTR モノクローナル抗体を充填したカラムを作成して、FAP 患者の TTR 吸着療法を行ったが、副作用として全身の脱毛、アレルギー反応などが出現したと報告⁸⁾している。われわれは旭メディカルとの共同研究で dimethyl-aminoethanol を器材としたイオン交換樹脂から成るカラム (PA-01)⁹⁾を開発した。本器材は *in vitro* ではヒト血清中の TTR を 90% 以上の効率で吸着した。そこで PA-01 カラムを用いて FAP 患者 3 名の血液浄化療法を施行した。毎分 20 ml の血漿処理で、合計 2,000 ml を目標として週 1 回実施したが、本療法自体は自律神経障害があつて低血圧を起し易い FAP 患者に対しても十分施行可能であった。本治療法をくり返し行った FAP 患者の血清中総 TTR と変異 TTR 濃度の変化を図 4 に示す。本吸着療法直後には血清中の TTR 濃度は約半分まで低下するが、短時間に元の値に戻ってしまうことが判明した⁹⁾。これは TTR の半減期が 2.25 日¹⁰⁾と短く、週 1 回程度の血液浄化療法では血清中の TTR 濃度を持続的に低下させることが困難であることを示している。

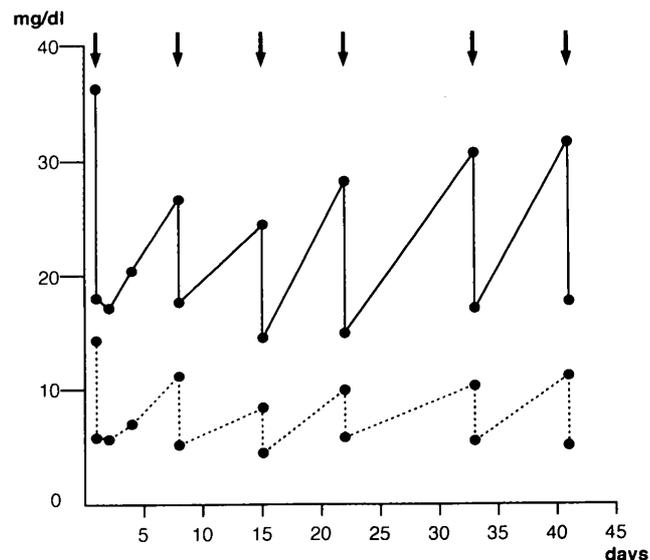


図4 選択的 TTR 吸着カラムによる血液浄化療法 (↓) を行った FAP 患者の血清中総 TTR (—実線) と変異 TTR (----点線) 濃度の推移

なおアルブミン、免疫グロブリン、甲状腺ホルモンなどの非特異的吸着は臨床的には大きな問題にはならないと考えられた。

7.2 肝移植

体内における TTR の産生部位としては肝臓、網膜、脈絡叢が揚げられるが、血清中の TTR の大部分は肝臓由来である。このため FAP 患者の肝臓を移植により正常肝に換えれば、患者の血清中からアミロイド前駆蛋白である変異 TTR が消失することが期待される。FAP 患者に対する肝移植は 1990 年にスウェーデンの Holmgren, Ericzon ら^{11,12)}により初めて行われ、本治療後は患者血清中から変異 TTR がほとんどなくなり、症状の改善が得られることが報告された。この成功に引き続いて本疾患に対する肝移植は欧米諸国を中心に急速に広がり、肝移植を行った国、施設とその患者数は 2000 年 6 月には 16 ヶ国、43 センター・460 名に達している。これら 460 名の性別は男性 257 名、女性 198 名 (不明 5 名)、年齢分布は 21~69 歳、平均年齢 40.3 歳である。初発から移植までの年数は 1~30 年、平均 5.0 年である。TTR 遺伝子の変異は大部分の患者が Val 30 Met であるが、その他 Glu 42 Gly/His 90 Asn, Ser 52 Pro, Thr 60 Ala, Ser 77 Tyr, His 114 Cy が若干名含まれている。移植手術の形式は後述する我々の生体部分肝移植を除けば全て脳屍体からの肝移植であり、同時に行われた他臓器の移植としては腎臓が 13 名、心臓が 3 名である。5 年生存率は約 80% であり、術後死亡した 112 名の主な原因は

敗血症、心障害、多臓器不全、脳出血などである。FAPの肝移植はウイルス性肝炎または肝腫瘍に関連した肝不全に対する肝移植と異なり、移植手術が良好に行われれば原疾患の再発はなく、従って術後早期の不安定期を乗り切ればその後の経過は良好であると言える。

7.3 生体肝移植

欧米では肝移植がFAPの根治的治療法として普及したが、臓器移植に関して特殊な環境下にあるわが国ではごく最近まで脳屍体からの臓器提供を受けることが不可能であった。そこでわれわれは、わが国のFAP患者が国内で肝移植を受けられるようにと、1993年11月からFAP患者に対して成人間の生体部分肝移植¹³⁾を開始した。現在までにわれわれの施設で本移植手術を受けたFAP患者は14名である¹⁴⁾。全員が長野県出身のVal 30 MetTTR型FAP患者であり、ドナーとなったのは同胞6名、夫5名、両親が3名である。14名中10名が生存しており、9名が良好な回復を示している。神経症状の改善は発病後より早期に手術を受けた患者ほど顕著であり、回復の順序は一般的に自律神経障害、四肢の異常感覚の減少、麻痺の改善である。特に劇的な効果を示すのは激しい嘔気・嘔吐発作に対してである。本症状は消化管自律神経障害の一種と考えられており、突然出現して1週間以上持続し、発作を繰り返すたびにその間隔が短くなる。またほとんど全ての制嘔剤が無効なため、本症状が出現した患者は短期間に体力を著しく消耗する。われわれはこうした症状を主訴とするFAP患者4名に対し生体部分肝移植を実施したが、いずれの患者も術後は嘔気・嘔吐発作が治まり、体重は増加傾向を示している。

7.4 肝移植の問題点と今後の展望

FAPでは肝移植が根治療法となり、また組織へのアミロイド沈着が止まれば末梢神経の再生も起るであろうと推測される。またわが国でも平成11年2月末、国内初の脳屍体からの肝移植が信州大学医学部附属病院において44歳のFAP患者に施行され、患者は良好な経過を示している。さらにFAP患者に対する生体部分肝移植は国内の複数の医学部附属病院で実施されるようになり、医療として定着して来た観がある。

一方、手術例の蓄積に伴い問題点も浮上しており、その中の一つが術後の心病変の進行である。Dubreyら¹⁵⁾、Pomfretら¹⁶⁾は超音波を用いてFAP患者の心病変を肝移植前後で観察し、Ala 36 Pro, Glu 42 Gly, Ser 52 Pro, Ser 77 Tyr, Ile 84 ThrTTR型FAP患

者では神経症状の改善にも係わらず術後心室壁の有意な肥厚が認められたことを報告している。こうした現象はVal 30 MetTTR型FAP患者では見られておらず、その成因として野生型TTR¹⁷⁾の関与が考えられているが、こうした心機能の悪化は肝移植を受けたFAP患者の予後を悪化させる重大な危険因子と看做されている。

またFAP患者に対する肝移植の適応基準も明確にする必要がある。スウェーデン¹⁸⁾では消化管運動障害を中心とする罹病期間とmodified body mass indexが重視されているが、後者は体格の小さい日本人に当てはめることは困難である。フランス¹⁹⁾では車イス生活、高度な排尿障害、人工ペースメーカー装着者は手術適応から除外している。自験例の生体部分肝移植後不幸な転帰をとった3名のうち1名は術後2週目の死亡であり、手術操作に関連した事項が原因と考えられた。他の2患者では移植肝自体はうまく生着していたことが剖検で確認され、術前の全身状態が悪かったことが予後不良な結果に陥った原因と考えられた。以上の点を考慮してわれわれはFAP患者の肝移植の適応を決定する際には、i) 患者の年齢が50歳以下、ii) 罹病期間が5年以内である、iii) 臨床的には多発神経炎症状が下肢に局限しているか、自律神経症状のみである、iv) 目立った心機能障害ならびに腎機能障害がない、の4点を重視している。

7.5 FAP患者の肝臓を利用した特殊な移植（ドミノ肝移植）

FAP患者の肝臓はアミロイド前駆物質である変異TTRの産生を除けば、解毒・物質代謝などの通常の肝機能は正常である。このため最近の移植技術の飛躍的向上に比して提供される臓器が絶対的に不足している現状を踏まえて、肝移植に際してFAP患者から摘出した肝臓を他の重篤な肝臓病患者に植え込んで再利用(reuse)しようとする移植手術が行われ始めた。これがドミノ肝移植²⁰⁾である。1996年以後ポルトガル、スウェーデンを中心とする欧州諸国では本移植手術が80例以上に実施され、我が国でも九州大学、京都大学、信州大学で6名の患者にドミノ肝移植が行われている。

FAP患者の肝臓を移植されたレシピエントにおいては、その肝臓が機能を再開したと同時に血清中には変異TTRが出現することが証明されている。この事実はその個体が以後FAPの発病の危険性に常に曝されることを意味する。過去に本移植手術を受けた患者

の原疾患の多くは、通常の肝移植の適応外である肝臓癌であり、しかも大部分は50歳以後の高齢者である。本移植手術はあくまでも緊急避難的措置であり、適応患者を慎重に選ばないと将来に向って医原性に重篤な代謝病患者をつくり出す危険性が大きいことを関係者は十分認識しておかなくてはならない。

8. おわりに

FAPは遺伝子診断が臨床の場合では最も早い時期に導入され、また肝移植を行うことで不治の病ではなくなった。遺伝病は直らないという従来の固定概念を打破した点で、遺伝病研究のモデルとも言える疾患である。

文 献

- 1) Ikeda S, Hanyu N, Hongo M, et al: Hereditary generalized amyloidosis with polyneuropathy. *Clinicopathological study of 65 Japanese patients.* *Brain* **110**: 315-337, 1987
- 2) Connors LH, Richardson AM, Theberge R, Costello CE: Tabulation of transthyretin (TTR) variants as of 1/1/2000. *Amyloid: Int J Exp Clin Invest* **7**: 54-69, 2000
- 3) Inouye H, Domingues FS, Damas AM, et al: Analysis of x-ray diffraction patterns from amyloid of biopsied vitreous humor and kidney of transthyretin (TTR) Met 30 familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) patients: axially arranged TTR monomers constitute the protofilament. *Amyloid: Int J Exp Clin Invest* **5**: 163-174, 1998
- 4) Yazaki M, Takei Y, Katoh M, Ikeda S: Postmortem findings in two familial amyloidosis patients with transthyretin variant Asp38Ala. *Amyloid: Int J Exp Clin Invest* **7**: 270-277, 2000
- 5) Yamamoto K, Ikeda S, Yanagisawa N: Argentinian patients of European ancestry with familial amyloid polyneuropathy. *Amyloid: Int J Exp Clin Invest* **1**: 90-93, 1994
- 6) Tachibana N, Tokuda T, Yoshida K, et al: Usefulness of MALDI/TOF mass spectrometry of immunoprecipitated serum variant transthyretin in the diagnosis of familial amyloid polyneuropathy. *Amyloid: Int J Exp Clin Invest* **6**: 282-286, 1999
- 7) Sales-Luis ML, Galvao M, Carvalho M, et al: Treatment of familial amyloidotic polyneuropathy (Portuguese type) by plasma exchange. *Muscle Nerve* **14**: 377-378, 1991
- 8) Regnault V, Costa PMP, Teixeira A, et al: Specific removal of transthyretin from plasma of patients with familial amyloidotic polyneuropathy: optimization of an immunoadsorption procedure. *Int J Artif Organs* **15**: 153-159, 1992
- 9) Tokuda T, Kondo T, Hanaoka N, et al: A selective transthyretin-adsorption column for the treatment of patients with familial amyloid polyneuropathy. *Amyloid: Int J Exp Clin Invest* **5**: 111-116, 1998
- 10) Ando Y, Tanaka Y, Nakazato M, et al: Changes in variant transthyretin levels in patients with familial amyloidotic polyneuropathy type I following liver transplantation. *Biochem Biophys Res Commun* **211**: 354-358, 1995
- 11) Holmgren G, Steen L, Ekstedt J, et al: Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met 30). *Clin Genet* **40**: 242-246, 1991
- 12) Holmgren G, Ericzon B-G, Groth C-G, et al: Clinical improvement and amyloid regression after liver transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis. *Lancet* **341**: 1113-1116, 1993
- 13) Ikeda S, Takei Y, Yanagisawa N, et al: Partial liver transplantation from living donors in familial amyloid polyneuropathy. *Amyloid: Int J Exp Clin Invest* **4**: 18-23, 1997
- 14) Takei Y, Ikeda S, Hashikura Y, et al: Partial-liver transplantation to treat familial amyloid polyneuropathy: follow-up of 11 patients. *Ann Intern Med* **131**: 592-595, 1999
- 15) Dubrey SW, Davidoff R, Skinner M, et al: Progression of ventricular wall thickening after liver transplantation for familial amyloidosis. *Transplantation* **64**: 74-80, 1997
- 16) Pomfret EA, Lewis WD, Jenkins RL, et al: Effect of orthotopic liver transplantation on the progression of familial amyloidotic polyneuropathy. *Transplantation* **65**: 918-925, 1998
- 17) Yazaki M, Tokuda T, Nakamura A, et al: Cardiac amyloid in patients with familial amyloid polyneuropathy consists of abundant wild-type transthyretin. *Biochem Biophys Res Commun* **274**: 702-706, 2000
- 18) Suhr OB, Holmgren G, Steen L, et al: Liver transplantation in familial amyloidotic polyneuropathy. *Transplantation* **60**: 933-938, 1995
- 19) Adams D, Samuel D, Goulon-Goeau C, et al: The course and prognostic factors of familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Brain* **123**: 1495-1504, 2000
- 20) Schmidt HHJ, Nashan B, Propsting MJ, et al: Familial amyloidotic polyneuropathy: domino liver transplantation. *J Hepatol* **30**: 293-298, 1999