

両下肢近位筋優位の筋力低下を呈した 家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP ATTR Ile107Val) の 1 例

葛目 大輔^{1)*} 佐島 和晃¹⁾ 森本 優子¹⁾
小松 奏子¹⁾ 山崎 正博¹⁾ 円山 英昭²⁾

要旨：症例は 69 歳男性。2008 年から両側第 1 指から第 3 指にかけて異常感覚に気づいた。2013 年から進行する両下肢近位筋力低下にて入院。同部位に軽度の筋萎縮，筋力低下，両側第 1 指から第 3 指で表在覚の低下及び両下肢での表在覚及び深部覚障害，腱反射低下を認めた。神経伝導検査では両側手根管症候群と軸索型末梢神経障害，筋電図では近位筋優位に神経原性変化を認めた。左大腿四頭筋生検では神経原性変化と脂肪組織にアミロイド沈着を認めたが，筋内膜や筋周膜，血管にアミロイドの沈着は認めなかった。遺伝子の結果，家族性アミロイドポリニューロパチー (familial amyloid polyneuropathy amyloid transthyretin; FAP ATTR Ile107Val) と診断した。
(臨床神経 2016;56:277-280)

Key words：FAP ATTR Ile107Val, 近位筋優位の筋力低下, 神経原性変化

はじめに

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 (familial amyloid polyneuropathy amyloid transthyretin; FAP ATTR) のうち，FAP ATTR Ile107Val は 1994 年に Uemichi らによってドイツ系アメリカ人で初めて報告され¹⁾，その後，本邦²⁾⁻⁴⁾でも報告されている。臨床症状として，50～70 歳代で発症し，緩徐進行し，遠位優位の筋力低下，手根管症候群と心不全の合併が特徴的とされている。

今回我々は，両下肢近位筋優位の筋力低下を呈し，遺伝子検査の結果，FAP ATTR Ile107Val と診断した症例を経験したので，これを報告する。

症 例

症例：69 歳 男性

主訴：下肢に力が入らない

家族歴：父親が“末梢神経炎”と言われ，寝たきりとなり，死亡（詳細不明）。その他，類症なし。

現病歴：2008 年，両側第 1 指から第 3 指にかけて感覚異常に気づいた。2013 年春，足底部に違和感を自覚し，夏には階段の登りが困難になり，腰を左右に振りながら歩くようになった。秋には，両膝下から自発的な痺れを自覚した。2014 年 4 月，当科に入院した。

入院時現症：身長 176 cm，体重 71.4 kg (BMI 23.1 kg/m²)。心肺腹部に異常はなく，関節変形なし。意識清明。構音障害なし。脳神経系に異常所見なし。両側大腿に筋萎縮を認めたが，線維束攣縮なし。徒手筋力検査では，両上肢とも 5/5 であったが，両下肢近位筋は 4/5 と低下していた。両上肢の腱反射は低下し，両下肢の腱反射は消失していた。Babinski 徴候なし。小脳失調なし。両側第 1 指から第 3 指にかけて表在覚の低下と両下肢で表在覚及び深部感覚障害，便秘を認めた。

入院時検査所見及び経過：血算，一般生化学検査は異常なし。髄液検査では細胞 2/μl (多形核球 1/μl)，蛋白 95 mg/dl の蛋白細胞分離を認めた。心電図は心拍数 88/min の洞調律であり，低電位はなく，ホルター心電図では房室ブロックは認めなかった。胸部 X 線は心拡大や肺うっ血なし。Tilt 試験では，臥位血圧 117/70 mmHg，心拍数 71/min が立位 7 分後には血圧 82/51 mmHg，心拍数 88/min となり，起立性低血圧と判断した。神経伝導検査では，両側正中神経の運動神経遠位潜時の延長，両側脛骨神経では compound muscle action potential 振幅の低下，両側腓腹神経では sensory nerve action potential 振幅の低下を認め，両側手根管症候群を伴った軸索型末梢神経障害と判断した。右上腕二頭筋，総指伸筋，大腿四頭筋，前脛骨筋で筋電図を実施した。大腿四頭筋，前脛骨筋で fibrillation potential 等の急性脱神経所見を認めた。すべての筋で polyphasic motor unit potential (MUP) や high amplitude MUP 等の慢性脱神経所見を認めたが，総指伸筋や前脛骨筋と比べ

*Corresponding author: 社会医療法人近森会近森病院神経内科 [〒780-8522 高知市大川筋 1-1-16]

¹⁾ 社会医療法人近森会近森病院神経内科

²⁾ 社会医療法人近森会近森病院病理診断科

(Received December 11, 2015; Accepted February 12, 2016; Published online in J-STAGE on March 30, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneurolog.000852

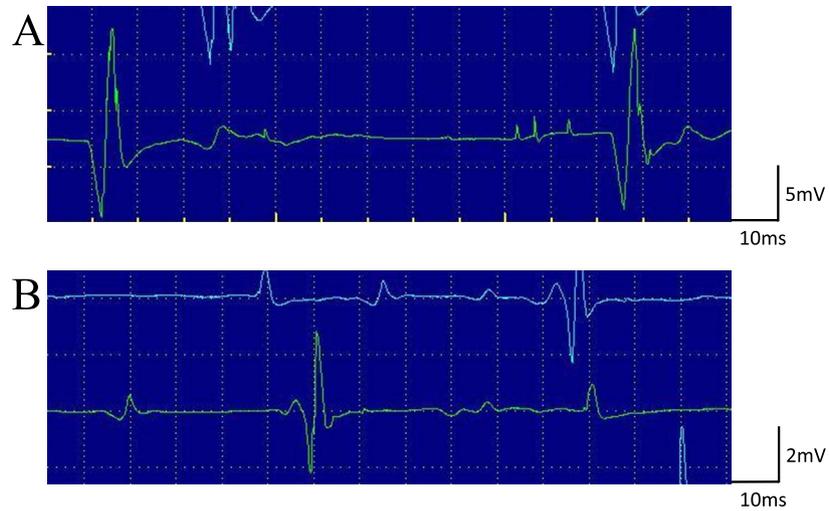


Fig. 1 Electromyogram with weak contraction.

(A) Motor unit potential (MUP) of the left quadriceps femoris muscle. (B) MUP of the left tibialis anterior. As compared with the left tibialis anterior, MUP of the left quadriceps femoris muscle had fewer numbers, more polyphasic and high amplitude.

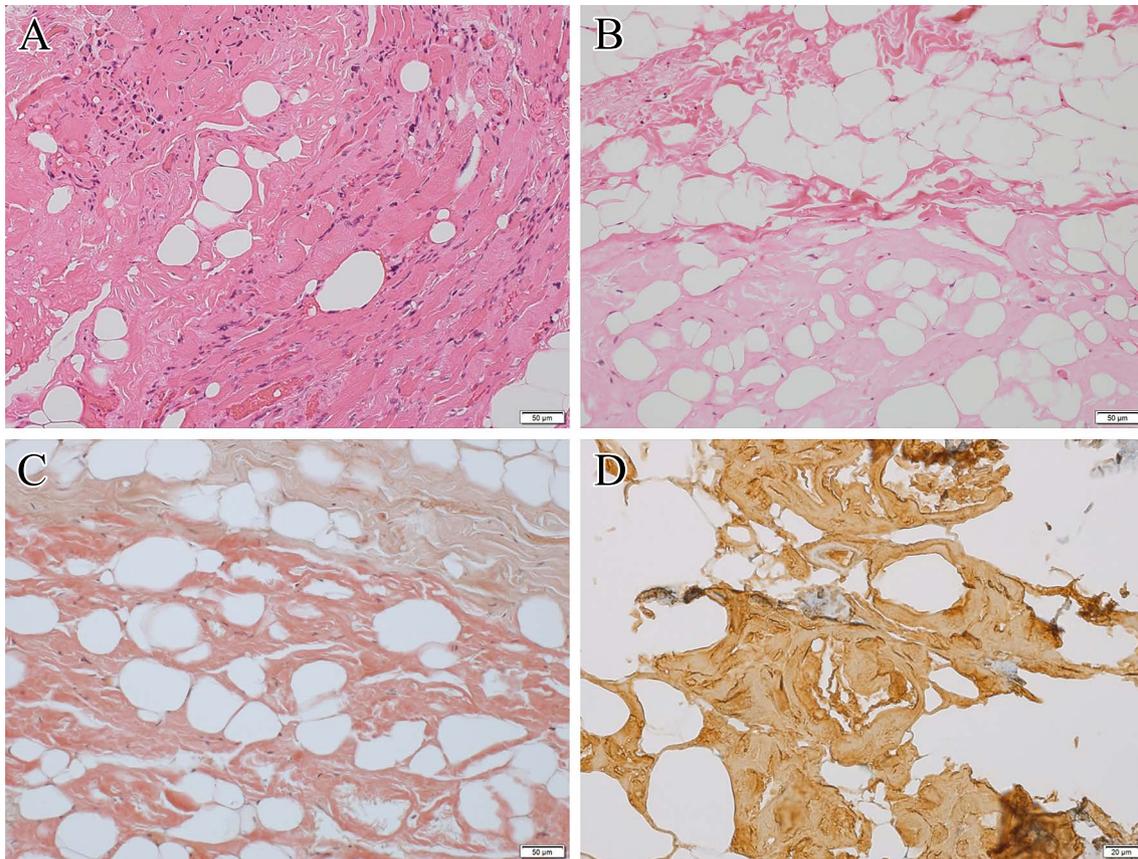


Fig. 2 Light microscopy of the left biopsied quadriceps muscle.

(A, B) Hematoxylin-eosin staining; (C) Congo red staining; (D) Immunohistochemical stain of amyloid P. (A): Neurogenic changes were seen in left quadriceps muscle. Scale bar, 50 µm. (B)–(C): Amyloid deposition was seen in adipose tissue. Scale bar, 50 µm. (D): Immunohistochemically, these amyloid deposits are positive for amyloid P in the adipose tissue (rabbit polyclonal antibody, DAKO).

て、上腕二頭筋や大腿四頭筋では MUP 数は少なく、残存した MUP では high amplitude を呈した (Fig. 1). 左大腿四頭筋生検では、小角化線維と小群萎縮から大群萎縮を認め、神経原性変化と判断した。その脂肪組織に、ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色でエオシンに均一に染色され、amyloid 染色で赤橙色に染色されたため、amyloid の沈着と診断した。筋内膜や筋周膜、血管にアミロイドの沈着は認めなかった (Fig. 2)。この結果から、本人の同意のもと、TTR 遺伝子検査を実施したところ、c.379A>G, ATTR Ile107Val (p.I127V) と判明した。その後実施した経胸壁心エコー検査では、左心室駆出率 49%、心筋内に granular sparkling sign を認め、心アミロイドーシスを示唆する所見を認めた。

筋生検実施後、当科を退院し、現在、他院で外来診療が継続されている。

考 察

過去に報告された FAP ATTR Ile107Val の症例^{1)~4)}と比較すると、自験例では両側手根管症候群や心アミロイドーシスを合併していたことは過去の報告と一致するが、近位筋優位の筋力低下の点が異なっていた。Uemichi¹⁾ や Nanri²⁾ らの症例ではいずれも遠位筋優位の筋力低下を示したが、大腿四頭筋での筋病理所見では、自験例と同様に、それぞれアミロイド沈着¹⁾、神経原性変化²⁾を認めていた。

近位筋優位の筋力低下を示した FAP の報告は少ない^{5)~7)}。これらの報告によれば、FAP 患者における近位筋優位の筋力低下の原因として、①近位筋での神経原性変化、② amyloid angiopathy、③アミロイド沈着による筋障害が想定されている⁶⁾⁷⁾。自験例での筋病理所見では神経原性変化と脂肪組織にアミロイドの沈着を認めるのみであり、上記に示した amyloid angiopathy やアミロイド沈着による筋障害は考えづらかった。

Misu らは集積地以外での Late-onset FAP ATTR Val30Met の剖検例では、アミロイドの沈着は腓腹神経と比べて坐骨神経などの脊髄により近い末梢神経で認めたと報告している⁸⁾。自験例では筋電図では近位筋でより神経原性変化を認めており、近位筋優位の筋力低下の原因は前脛骨筋を支配してい

る深腓骨神経よりも大腿四頭筋などの近位筋を支配している大腿神経により多くのアミロイドの沈着を来した結果、神経原性変化を伴った近位筋優位の筋力低下を来したものと推測した。

謝辞: トランスサイレチン遺伝子解析を実施して頂きました熊本大学神経内科安藤由喜雄先生、熊本大学医学部附属病院神経内科アミロイドーシス診療体制構築事業山下太郎先生に深謝いたします。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Uemichi T, Gertz MA, Benson MD, et al. Amyloid polyneuropathy in two German-American families: a new transthyretin variant (Val 107). *J Med Genet* 1994;31:416-417.
- 2) Nanri K, Utsumi H, Yamada M, et al. Transthyretin Val 107 in a Japanese patient with familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol Sci* 2002;198:93-96.
- 3) Uotani K, Kawata A, Nagao M, et al. Trigger finger as an initial manifestation of familial amyloid polyneuropathy in a patient with Ile107Val TTR. *Intern Med* 2007;46:501-504.
- 4) Asahina M, Akaogi Y, Misawa S, et al. Sensorimotor manifestations with autonomic symptoms in two siblings with TTR Val107 familial amyloid polyneuropathy. *Clin Neurol Neurosurg* 2001;113:139-141.
- 5) Kincaid JC, Wallace MR, Benson MD, et al. Late-onset familial amyloid polyneuropathy in an American family of English origin. *Neurology* 1989;39:861-863.
- 6) Misumi Y, Doki T, Ueta M, et al. Myopathic phenotype of familial amyloid polyneuropathy with a rare transthyretin variant: ATTR Ala45Asp. *Amyloid* 2014;21:216-217.
- 7) Yamashita T, Ando Y, Katsuragi S, et al. Muscular amyloid angiopathy with amyloidogenic transthyretin Ser20Ile and Tyr114Cys. *Muscle Nerve* 2005;31:41-45.
- 8) Misu K, Hattori N, Nagamatsu M, et al. Late-onset familial amyloid polyneuropathy type I (transthyretin Met30-associated familial amyloid polyneuropathy) unrelated to endemic focus in Japan. *Brain* 1999;122:1951-1962.

Abstract**A case of familial amyloid polyneuropathy (FAP ATTR Ile107Val)
with proximal muscle weakness in the lower extremities**

Daisuke Kuzume, M.D.¹⁾, Kazuaki Sajima, M.D.¹⁾, Yuko Morimoto, M.D.¹⁾,
Kanao Komatsu, M.D.¹⁾, Masahiro Yamasaki, M.D.¹⁾ and Hideaki Enzan, M.D.²⁾

¹⁾Department of Neurology, Chikamori Hospital

²⁾Department of Pathology, Chikamori Hospital

Proximal dominant muscle weakness is rare in transthyretin (TTR)-related familial amyloid polyneuropathy (FAP). A 69-year-old Japanese man developed numbness and dysesthesia of the first, second and third digits of both hands since 2008. He presented to our hospital with one year history of progressive proximal muscle weakness in the lower extremities since 2013. Neurological examinations revealed predominant proximal muscle weakness and atrophy with areflexia in the lower extremities, decreased superficial sensation in the first, second and third fingers of both hands, and decreased superficial and deep sensation in the lower extremities. Nerve conduction studies revealed an axonal degeneration type of sensorimotor polyneuropathy and bilateral carpal tunnel syndrome. Electromyogram revealed acute and chronic neurogenic changes predominantly in proximal muscles. We performed biopsy of the left quadriceps muscle and observed neurogenic changes in the muscle tissue and an amyloid deposition in the adipose tissue. This amyloid deposition was not seen in endomysium, perimysium and blood vessels. Genetic analysis of the TTR gene revealed the patient was heterozygous for a single nucleotide substitution c.379 A>G, which resulted in the replacement of valine with isoleucine at position 107 of the mature protein. We diagnosed his condition as FAP with Amyloid Transthyretin (ATTR) Ile107Val.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2016;56:277-280)

Key words: FAP ATTR Ile107Val, proximal muscle weakness, neurogenic change
