

症例報告

高齢発症で家族歴の明らかではない遺伝性トランスサイレチン型 アミロイドポリニューロパチーの2例

野村 太一¹⁾ 大瀧 祐貴¹⁾ 芳野 正修¹⁾
松島 理明¹⁾ 矢部 一郎^{1)*} 佐々木秀直¹⁾

要旨：非集積地における家族歴の明らかではない高齢発症の遺伝性トランスサイレチン型アミロイドポリニューロパチー (transthyretin familial amyloid polyneuropathy; ATTR-FAP) を2例報告する。ともに慢性進行性で四肢遠位優位に痺れと筋力低下といった非特異的な症状のため診断に難渋した。神経伝導検査では手根管症候群と両下肢の軸索障害を呈し、ATTR-FAPのred flag symptom clustersの一つである心室肥大を認めたため、遺伝子検査にて診断に至った。進行性ニューロパチーでは本疾患鑑別が必要である。

(臨床神経 2020;60:688-692)

Key words：アミロイドポリニューロパチー，トランスサイレチン，心筋症

はじめに

アミロイドーシスは線維性のアミロイド前駆蛋白質が全身の組織や臓器に沈着し、障害を生じる疾患の総称である¹⁾。様々な原因があり、遺伝子変異が原因で生じる遺伝性トランスサイレチン型アミロイドポリニューロパチー (transthyretin familial amyloid polyneuropathy; ATTR-FAP) では近年 tafamidis や patisiran などの新規治療薬も開発されている。しかし、非特異的な症状が多く、しばしば診断に苦慮する。高齢発症で家族歴が明確でなかったため、診断に苦慮した ATTR-FAP の2例を報告する。

症 例

症例1：80歳，男性

主訴：両手足の痺れ

既往歴：前立腺肥大があった。

家族歴：母が結核で死去（89歳），晩年に手足の痺れを訴えていた。同胞2名の第2子，アミロイドーシスの家族歴は明らかではなかった。

現病歴：10年以上前から両手足の痺れがあり，近医を受診したが原因不明であった。2018年春に両下肢の脱力と異常感覚の悪化を自覚し，同年12月某日に当科入院となった。

一般身体所見は身長156.2 cm，体重63.8 kgであり，両手に関節変形を認めた。神経学的には以下の所見であった。意

識清明，脳神経系は正常，四肢遠位筋優位の筋力低下（徒手筋力検査 左/右：母指対立筋 4/4，短母指外転筋 4/4，前脛骨筋 5/4），四肢腱反射は両側上腕二頭筋と両側上腕三頭筋で減弱，腕撓骨筋，膝蓋腱，アキレス腱は消失，病的反射は認めなかった。感覚系は手袋靴下型の痛覚鈍麻と遠位優位の深部感覚低下を認め，四肢異常感覚，両膝以遠に錯感覚を認めた。前立腺肥大に起因する排尿障害を認めた。起立性低血圧や排便異常などの自律神経障害は認めなかった。

一般血液検査ではBNP 33.8 pg/ml，その他特記所見を認めず，髄液検査は初圧160 mmH₂O，無色透明，細胞数1/μl，蛋白62 mg/dl，IgG index 0.68であった。

〈臓器別所見〉眼球：白内障を認めた。皮膚：皮疹を認めず，生検にてアミロイド沈着も認めなかった。神経：神経伝導検査 (nerve conduction study; NCS) にて感覚神経の活動電位は四肢では導出不能であった。運動神経の活動電位は両下肢優位に中等度から高度に振幅が低下しており，右腓骨神経では導出されなかった。伝導速度は中等度に低下していた。右正中神経の遠位潜時延長し，手根管症候群の所見であった。（Table 1A）。頭部MRIは正常，脊椎MRIでは頸椎症と腰椎圧迫症を認めた。心臓：心胸郭比48%，心電図は正常，経胸壁心エコー (TEE) にて左室壁肥大，非対称性心室中隔肥大を認め，Technetium-99m-pyrophosphate (^{99m}Tc-PYP) シンチグラフィーにおいて左室心筋に異常集積を認めた。心筋生検にてアミロイド沈着を認めた (Fig. 1)。消化管：悪性所見は認めず，直腸粘膜下にてアミロイド沈着を認めた。進行性

*Corresponding author: 北海道大学神経内科 [〒060-8638 北海道札幌市北区北15条西7丁目]

¹⁾ 北海道大学神経内科

(Received February 25, 2020; Accepted May 8, 2020; Published online in J-STAGE on September 5, 2020)

doi: 10.5692/clinicalneuro.001435

Table 1 Results of nerve conduction study.

		CMAP amplitude (mV)		Distal latency (msec)	Conduction velocity (m/sec)
		wrist or ankle	elbow or knee		
Median	Right	2.1	1.8	5.5	41.7
	Left	2.2	2.0	4.2	48.7
Ulnar	Right	4.6	4.6	3.1	52.3
	Left	7.9	7.3	2.9	47
Tibial	Right	0.12	0.20	6.7	35.1
	Left	0.012	0.072	6.6	26.6
Peroneal	Right	N.D.			
	Left	0.25	0.32	4.6	35

		CMAP amplitude (mV)		Distal latency (msec)	Conduction velocity (m/sec)
		wrist or ankle	elbow or knee		
Median	Right	0.33	0.46	5.3	34.2
	Left	0.50	0.50	5.9	39
Ulnar	Right	1.6	1.7	3.1	42.5
	Left	2.8	2.7	3.7	44.9
Tibial	Right	N.D.			
	Left	N.D.			
Peroneal	Right	N.D.			
	Left	N.D.			

CMAP: compound muscle action potential, N.D.: not detected.

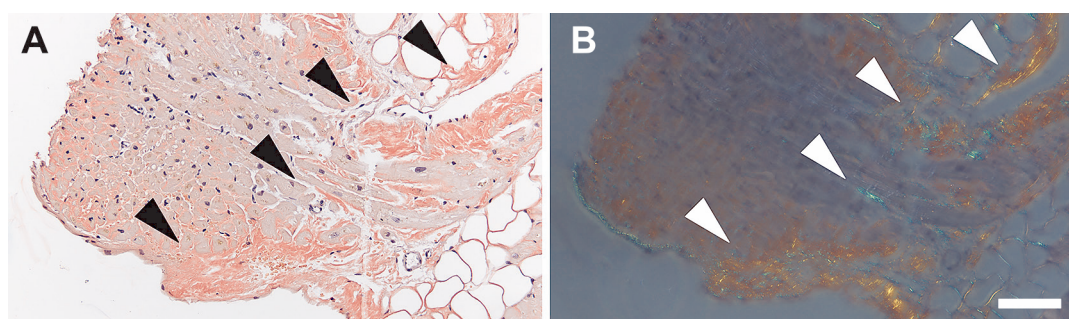


Fig. 1 Histology of the cardiac biopsy specimen in case 1.

(A) Direct fast scarlet staining shows pinkish-red deposits in the cardiac muscle (arrowheads). (B) Polarizing microscopy reveals yellowish-green birefringence of the deposits (arrowheads). These observations are consistent with deposits of amyloid. Bar = 100 μ m.

ニューロパチーに加えて、上記心症状と四肢疼痛や手根管症候群など ATTR-FAP の red flag symptom clusters に多数該当したためトランスサイレチン (*TTR*) 遺伝子検査を施行し p.Val50Met (Val30Met)/c.148G>A のヘテロ変異を認め、ATTR-FAP と診断し、診断時点で唯一承認されていた tafamidis の内服加療となった。

症例 2 : 77 歳、女性

主訴 : 両手足の脱力

既往歴 : 2 型糖尿病、高血圧、左統発緑内障術後、左硝子体手術後であった。

家族歴 : 父がパーキンソン病 (69 歳で死去)、母が脳梗塞の既往 (97 歳で死去) があつた、同胞 4 名の第 1 子、末妹が手根管症候群の疑いがあつたが、アミロイドーシスの家族歴は明らかではなく、血族婚もなかった。

現病歴 : 2014 年 5 月某日のワクチン接種後に関節痛と倦怠感を自覚した。近医を受診し、抗核抗体陽性、抗 ds-DNA 抗体陽性のためプレドニゾロン (PSL) 10 mg/日の内服加療となった。2017 年 6 月頃に両手指の痺れや筋力低下が出現し、草むしりがしにくくなった。緩徐に進行し 2018 年 6 月下旬に四肢筋力の著明な低下のために階段が昇りにくくなり、近医で PSL 40 mg で加療されたが筋力低下が進行した。原因不明のため 2019 年 1 月某日に当科入院となった。

一般身体所見は、身長 152.0 cm、体重 42.8 kg であつた。神経学的には以下の所見があつた。意識清明、脳神経系は正常、四肢筋力低下 (徒手筋力検査 左/右 : 上腕二頭筋 4/4、上腕三頭筋 4/4、手関節背屈 4/4、手関節屈曲 4/4、母指対立筋 4/4、腸腰筋 3/3、大腿四頭筋 4/4、大腿屈筋 3/3、前脛骨筋 3/3、下脛三頭筋 4/4)、四肢腱反射は上腕三頭筋で減弱、腕撓骨筋と上腕二頭筋、膝蓋腱、アキレス腱で消失、病的反射は認めなかった。感覚系は手袋靴下型の触圧覚と温痛覚の低下と遠位優位の深部感覚低下を認めたが、解離性感覚障害や錯感覚、起立性低血圧や排尿・排便障害などの自律神経障害は認めなかった。

一般血液検査では抗核抗体 160 倍、HbA1c 6.8%、BNP は未測定、髄液検査は初圧 140 mmH₂O、髄液外観は無色透明、細胞数 5/μl、蛋白 117 mg/dl、IgG index 0.98 であつた。

〈臓器別所見〉眼球 : 両硝子体混濁、左統発緑内障、ドライアイを認めた。皮膚 : 皮疹を認めず、アミロイド沈着は認めなかった。神経 : NCS にて感覚神経の活動電位は尺骨神経で導出されるが低振幅であり、正中神経と腓腹神経では導出不能であつた。運動神経の活動電位も両下肢で導出不能、両正中神経優位に中等度から高度の振幅と伝導速度低下と遠位潜時の延長を認め、手根管症候群を認めた (Table 1B)。頭部 MRI は正常、脊椎 MRI にて頸椎性変化を認めた。心臓 : 心胸郭比 59% と心肥大、心電図にて心房細動と心室性期外収縮、TEE にて左室壁肥大、両心房拡大を認めた。〈消化管〉悪性所見は認めず、上下部消化管粘膜生検にてアミロイド沈着を認めなかった。進行性ニューロパチーに加えて、上記心症状と四肢疼痛や手根管症候群、免疫治療抵抗性など ATTR-

FAP の red flag symptom cluster に多数該当したため *TTR* 遺伝子検査を施行し、p.Val50Met (Val30Met)/c.148G>A のヘテロ変異を認め、診断時点で唯一承認されていた tafamidis の内服加療となった。

考 察

ATTR-FAP は日本では熊本、長野、石川などの集積地がある^{2)~4)}。集積地の ATTR-FAP は若年発症で家族歴を有し、高度の自律神経障害を呈するため、比較的診断に至りやすい²⁾³⁾⁵⁾。しかし非集積地では、高齢発症で家族歴に乏しく、自律神経障害も比較的軽度であるため^{2)~5)}、しばしば診断に至らない。本 2 症例も 70 歳前後と高齢発症で家族歴はなく、自律神経症状に乏しい点は既報と合致していた。ATTR-FAP は多発ニューロパチーといった非特異的な症状が主症状であり、しばしば慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー (chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; CIDP) などの末梢神経障害と誤診される^{2)4)~8)}。今回の 2 症例も、四肢の痺れや脱力など非特異的な症状が主訴であり、症例 1 は頸椎性変化と腰椎湾り症を認め、症例 2 は抗 ds-DNA 抗体陽性、髄液検査で蛋白細胞乖離を認め、全身性エリテマトーデスや CIDP などが疑われ、治療介入が遅れた。これらの点も既報とよく一致していた。

アミロイドーシスの診断には生検組織でのアミロイド沈着が決め手となることが多い。しかし、遺伝子診断で ATTR-FAP と診断された症例でもアミロイド沈着を認めない症例がある^{7)~9)}。本症例 2 においても、皮膚と消化管粘膜の生検では病理診断に至らず、このことが診断に難渋した原因の一つであつた。ATTR-FAP における生検でのアミロイド沈着陰性率は不明であり、臓器別のアミロイド沈着陽性率も含めて今後更なる検討が必要である。

ATTR-FAP はその非特異的な症状から、red-flag symptom clusters が診断に有用な常法とされている²⁾⁶⁾⁹⁾。これは進行性ニューロパチーを呈し、それによる四肢感覚鈍麻や疼痛、自律神経症状を認めることに加え、家族歴の存在や免疫治療抵抗性などを呈する場合には ATTR-FAP を疑う根拠となるといえるものである。今回の 2 症例はともに進行性ニューロパチーを呈し、症例 1 は心症状として心室肥大、^{99m}Tc-PYP シンチグラフィ陽性を呈し、四肢感覚鈍麻や疼痛も認めた。症例 2 の心症状は心室肥大のみであつたが、四肢感覚鈍麻や疼痛に加え、免疫治療抵抗性、その他注意所見のドライアイ、緑内障、硝子体混濁を認め、多項目で red-flag symptom clusters と合致していた。また、ATTR-FAP の約 50% が心疾患を合併する²⁾ため、特異的検査項目として心機能障害に着目することも重要である。高齢発症の ATTR-FAP では胸部 X 線写真での心拡大や TEE での心室中隔肥大や血清 NT-proBNP の測定が診断の一助になる²⁾⁴⁾⁸⁾¹⁰⁾。また ^{99m}Tc-PYP シンチグラフィは ATTR-FAP の心病変に集積し、陽性的中率が高い⁹⁾¹¹⁾¹²⁾。実際、本 2 症例のいずれも心症状を認め、TEE にて左室壁肥大などの異常所見を認めた。症例 1 は BNP が軽度上昇して

おり、症例 2 では未測定であったが、心拡大を認め、上昇していた可能性が高かった。症例 1 は ^{99m}Tc -PYP シンチグラフィも陽性であった。これら観点からも red-flag symptom clusters が診断に有用であることが示唆された。

近年、ATTR-FAP に対して TTR 安定化薬の tafamidis や RNA 干渉治療薬の patisiran といった症状進行抑制作用をもち、生活の質を向上させる新規治療薬が開発され、我が国で承認されている²⁾⁴⁾⁵⁾¹³⁾¹⁴⁾。そのため早期の診断と治療介入が重要である。本 2 症例においても、診断後に tafamidis の導入を行った。

非集積地の ATTR-FAP は高齢発症で家族歴がはっきりしないという特徴を有し、しばしば診断に苦慮する。治療薬をより早期に導入するためには red-flag symptom clusters を適切に使用して迅速に診断を下すことが重要であることを強調したい。

謝辞：本論文投稿にあたり北海道大学病院循環器内科 甲谷太郎先生には症例 1 の心精査に関して、北海道大学病院病理部病理診断科 今本鉄平先生、岡田宏美先生には症例 1 の病理解析と画像の提供をして頂きました。お礼申し上げます。また、症例 2 について、遺伝性運動感覚ニューロパチー鑑別のため同時に検討して頂いた遺伝子検査においても TTR 遺伝子変異をご指摘頂きました。本検査を実施頂いた鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経病学講座 神経内科・老年病学 高嶋博先生に感謝申し上げます。

本報告の要旨は、第 105 回日本神経学会北海道地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Westermark P, Benson MD, Buxbaum JN, et al. A primer of amyloid nomenclature. *Amyloid* 2007;14:179-183.
- 2) Sekijima Y, Ueda M, Koike H, et al. Diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Japan: red-flag symptom clusters and treatment algorithm. *Orphanet J Rare Dis* 2018;13:1-17.
- 3) Koike H, Misu K, Ikeda S, et al. Type I (transthyretin Met30) familial amyloid polyneuropathy in Japan: early- vs late-onset form. *Arch Neurol* 2002;59:1771-1776.
- 4) 安東由喜雄ら. 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. アミロイドーシスの調査研究班, 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. 2011. p. 1-24.
- 5) Plante-Bordeneuve V. Update in the diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol* 2014; 261:1227-1233.
- 6) Conceição I, González-Duarte A, Obici L, et al. "Red-flag" symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2016;21:5-9.
- 7) Planté-Bordeneuve V, Ferreira A, Lalu T, et al. Diagnostic pitfalls in sporadic transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP). *Neurology* 2007;69:693-698.
- 8) Koike H, Hashimoto R, Tomita M, et al. Diagnosis of sporadic transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: a practical analysis. *Amyloid* 2011;18:53-62.
- 9) Plante-Bordeneuve V. Transthyretin familial amyloid polyneuropathy: an update. *J Neurol* 2018;265:976-983.
- 10) Koike H, Tanaka F, Tomita M, et al. Natural history of transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: analysis of late-onset cases from non-endemic areas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:152-158.
- 11) 川嶋 彰, 本郷 実, 松岡 健ら. Technetium-99m-pyrophosphate シンチグラフィで著明な心筋集積を認めた家族性アミロイドポリニューロパチーの 1 例. 日内会誌 1985;74:774-779.
- 12) Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2016;133: 2402-2412.
- 13) Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 2018;379:11-21.
- 14) Waddington Cruz M, Amass L, Keohane D, et al. Early intervention with tafamidis provides long-term (5.5-year) delay of neurologic progression in transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy. *Amyloid* 2016;23:178-183.

Abstract**Two elderly cases of transthyretin amyloid polyneuropathy without a family history**

Taichi Nomura, M.D., Ph.D.¹⁾, Yuki Oshima, M.D.¹⁾, Masanao Yoshino, M.D.¹⁾,
Masaaki Matsushima, M.D., Ph.D.¹⁾, Ichiro Yabe, M.D., Ph. D.¹⁾ and Hidenao Sasaki, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neurology, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hokkaido University

We report two cases of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (ATTR-FAP) from non-endemic areas. Both cases showed chronic progressive distal limb numbness and weakness. Due to nonspecific symptoms, they were not diagnosed for a long period of time. A nerve conduction study revealed axonal neuropathy in the lower limbs and carpal tunnel syndrome. An echo test showed thickness of the left ventricle, one of the red flag symptom clusters of ATTR-FAP. Genetic analysis revealed a mutation in the transthyretin gene. In cases with chronic progressive neuropathy, it is important to consider a differential diagnosis of ATTR-FAP.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2020;60:688-692)

Key words: amyloid polyneuropathy, transthyretin, cardiomyopathy
