

症例報告

パチシランにより早期から 6 分間歩行試験で改善を認めた ATTRv アミロイドーシスの 1 例

萩根沢真也¹⁾ 石原 智彦^{1)*} 岩瀬 洋平¹⁾
島野 雄也¹⁾ 柏村 健²⁾ 小野寺 理¹⁾

要旨：症例は 65 歳，男性．2 年半前から両手指の痺れ感で発症し，下肢筋力低下，筋萎縮，起立性低血圧症状が緩徐に進行した．トランスサイレチン (*transthyretin*, 以下 *TTR* と略記) 遺伝子 V30M (p.V50M) 変異を認め，遺伝性 ATTR アミロイドーシス (ATTRv アミロイドーシス) と診断した．パチシラン投与開始後 3 週目から 6 分間歩行試験で歩行距離の改善を認めた．パチシラン治療による，治療開始早期からの臨床症状改善例として報告する．

(臨床神経 2022;62:375-379)

Key words：パチシラン，ATTRv アミロイドーシス，V30M 変異，6 分間歩行試験，末梢神経障害

はじめに

遺伝性 ATTR アミロイドーシス (ATTRv アミロイドーシス) は，トランスサイレチン (*transthyretin*, 以下 *TTR* と略記) 遺伝子変異を原因とする常染色体優性遺伝性疾患である¹⁾．*TTR* 蛋白由来のアミロイド沈着により末梢神経，心臓を中心に多臓器障害を来し¹⁾，無治療では 10 年生存率は 50% 程度の予後不良の疾患である²⁾．本邦では長野，熊本に集積地がある．集積地出身の症例と非集積地出身の症例では，浸透率や一部の臨床像が異なると報告されている¹⁾³⁾．治療方法として，*TTR* の 95% 以上が肝臓で産生されるため，肝移植が行われてきた．また，*TTR* を 4 量体構造化し安定化させ，アミロイド形成を抑制するタファミジスが開発され，末梢神経障害⁴⁾ および心筋症⁵⁾ に対する進行抑制効果が報告されている．さらにアンチセンスオリゴ核酸により，野生型，変異型 *TTR* を共に発現抑制するパチシランが開発され，2018 年に末梢神経障害に対して，初めて症状の改善が報告された⁶⁾．しかし，どれほど早期に症状改善が認められるかは明らかではなかった．

今回われわれは *TTR* 遺伝子 V30M (p.V50M) 変異 ATTRv アミロイドーシスの症例に対し，パチシラン単独投与で，治療後 3 週目から 6 分間歩行試験で歩行距離の改善を認めた症例を経験した．6 分間歩行試験は，本治療の治療効果判定に敏感で，その効果も 1 カ月内外と極めて早期で得られる可能

性があり，今後の本治療において重要と考えその機序についての文献的考察を加え報告する．

症 例

患者：65 歳男性

主訴：両手の痺れ感，力が入りづらい

既往歴：特記事項なし．

家族歴：母が 64 歳時に心不全で死去．明らかな末梢神経障害はなかった．

他に家族歴なし．

出生歴：本症集積地との関連なし．

現病歴：2017 年 1 月頃から両側手指の痺れ感を自覚した．同年 9 月頃に両下肢の筋力低下のため階段を上りづらくなり，同時期より立ち眩みを自覚した．2018 年 9 月頃から両足関節に遠の痺れ感が出現し，以後，四肢の筋力低下，筋萎縮，体重減少が進行した．近医整形外科で両側手根管症候群と診断され，2019 年 7 月に右手根管開放術が施行された．右手指の異常感覚は軽度改善したが，筋力低下が進行した．同年 9 月頃から頻尿，便秘が出現した．同月に腎盂腎炎のため近医総合病院にて入院加療された．入院中に同院脳神経内科を受診し，症状から ATTRv アミロイドーシスが疑われ，2019 年 11 月某日，当科に入院した．

入院時現症：身長 175 cm，体重 60.9 kg，BMI 19.9，mBMI

*Corresponding author: 新潟大学脳研究所脳神経内科 [〒 951-8585 新潟県新潟市中央区旭町通 1 番町 757]

¹⁾ 新潟大学脳研究所脳神経内科

²⁾ 新潟大学医歯学総合病院循環器内科

(Received September 2, 2021; Accepted December 18, 2021; Published online in J-STAGE on April 26, 2022)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001693

816, 体温 36.0°C, 血圧 125/89 mmHg, 脈拍数 89/min, 眼球に異常所見はなし. 心音雑音聴取しない. 神経学的には, 意識は清明で認知機能低下なし. 眼球運動は正常であった. 舌と四肢に fasciculation を呈し, 四肢に徒手筋力テスト 3~4 レベルの筋力低下を認めた (上腕二頭筋 4/4, 上腕三頭筋 4/4, 母指対立筋 3/3, 短母指伸外転筋 4/4, 第一背側骨間筋 4/4, 腸腰筋 4/4, 大腿四頭筋 4/4, 大腿屈筋 3/3, 前脛骨筋 3/3, 下腿三頭筋 4/4). 両大腿, 両上肢に筋萎縮を認めた. 握力は 12 kg/16 kg であった. 四肢腱反射は減弱, 消失し, 病的反射は陰性だった. 感覚障害として, 両上肢肘関節より遠位, 両下腿の触覚低下, 両足底の異常感覚を認めた. 両側母指探し試験で陽性, 上下肢で振動覚の低下があった. 温冷覚の障害はなかった. 両足底部で痛覚の低下が見られた. 起立時のふらつき, 便秘, 夜間に 7, 8 回の頻尿を呈した.

入院時検査所見: 血算, 肝腎機能は正常. CK も 233 IU/l と正常範囲であった. BNP は 65.7 pg/ml と軽度上昇していた. 神経伝導検査では, 右正中神経の運動神経伝導速度 (motor nerve conduction velocity, 以下 MCV と略記) 40.7 m/s, 潜時 (distal latency, 以下 DL と略記) 4.6 ms, 複合運動活動電位 (compound muscle action potentials, 以下 CMAP と略記) 2.52 mV, 左正中神経 MCV 46.2 m/s, DL 6.5 ms, CMAP 4.66 mV と両側で MCV の低下, DL 延長, CMAP の低下があった. また両側正中神経で感覚神経伝導検査 (sensory nerve conduction study, 以下 SCS と略記) は導出されなかった. 右脛骨神経で MCV 34.3 m/s, DL 9.0 ms, CMAP 0.54 mV, 右腓腹神経で SCS は導出されなかった. 二分画畜尿検査で日中の尿比重 1.012, 浸透圧 437 mOsm/l, 夜間の尿比重 1.008, 浸透圧 341 mOsm/l と濃縮障害があった. 心電図 RR 間隔変動係数 (CV-RR) は 0.58% と年齢に比し低下していた (当院正常範囲: 2~3%). Schellong 試験では, 臥位時血圧 134/79 mmHg, 脈拍 80 回/分から起立直後 68/35 mmHg, 脈拍 78 回/分と著明な血圧低下があった. 立位 1 分後には血圧は改善した. FAP 重症度は stage 1 (自立歩行可能) に該当した.

経過: 両側手根管症候群, 四肢末梢神経症状および自律神経症状から ATTRv アミロイドーシスを疑った. 経胸壁心臓超音波検査で, 左室の高度求心性肥大, 心室中隔のエコー輝度亢進 (granular sparkling pattern) (Fig. 1A), 左室壁運動で心尖部運動が保たれる apical sparing pattern を認めた. 左室駆出分画 (ejection fraction, 以下 EF と略記) 50.4%, 拡張末期容積 (end-diastolic volume, 以下 EDV と略記) は 72.5 ml であった. 心筋生検で, 心筋線維周囲に均質構造物の沈着を認め, Direct fast scarlet (DFS) 染色陽性かつ抗 TTR 抗体陽性であった (Fig. 1B). 胃十二指腸生検でも前庭部大弯組織で DFS 染色陽性であった. 本人の同意を取得し, 自施設で Sanger 法による遺伝子解析を実施し, TTR 遺伝子 V30M 変異を確認した (Fig. 1C). 非集積地での V30M 変異型 ATTRv アミロイドーシスと診断し, パチシラン適応例と判断した. 12 月某日より, パチシラン投与 (0.3 mg/kg, 静注) を開始し, 3 週間ごとに投与を継続した.

パチシラン初回投与 (0 週) から 5 回目投与時 (12 週) ま

で各回にわたり, 一般神経診察および 6 分間歩行試験 (6MWT), Schellong 試験, 重心動揺検査, 血液検査を実施した. 6MWT はパチシラン投与翌日に各回同時刻帯に実施した. 0 週時点では 217 m であり, 持続的に改善を認め治療開始 12 週時点で 378 m となった (Fig. 2). 年齢と体重から算出される本例の初回投与時の健常例での推定値は 582 m である⁷⁾. 6MWT 後の自覚的疲労感に関する New Borg scale は, 9 週までは胸部 2/下肢 3 であった. 12 週時点では胸部 1/下肢 2 と, 下肢の疲労感が改善した. 12 週時点で, 握力は 20 kg/24 kg に改善したが, 四肢 MMT で改善は認めなかった. 異常感覚の範囲は著変なかったが, その程度は改善し, 母指探し試験は 9 週時点から両側で改善した. 重心動揺検査では面積 Romberg 率 (開眼/閉眼時動揺比率) が, 3 週目の 53% から 12 週時点では 43% に改善した. Schellong 試験は投与日同時刻帯に実施した. Δ sBP (臥位時収縮期血圧 - 立位後収縮期血圧) は, 明らかな改善はなかった. 12 週時点での CV-RR 変動係数は 1.28% と軽度改善した. 夜間頻尿の回数は 2, 3 回/日に減少した. BNP 値は経時的な改善はなかった. 心臓超音波検査では, EF は 9 週時点で 57.6% であった.

以降は外来通院にてパチシラン投与を継続している. 初回検査から 12 カ月時点 (2020 年 11 月) の心エコー検査では, EF 62.9%, EDV 80.4 ml と改善した. 治療開始 22 カ月時点 (2021 年 10 月) で補助具の使用無く独歩通院を継続され, 体重 62.0 kg, mBMI 850 と栄養状態も保たれている. 治療開始 22 カ月時点のフォローの神経伝導検査では, 右正中神経で, MCV 40.8 m/s, DL 6.0 ms, CMAP 2.5 mV, 右尺骨神経 MCV 50.2 m/s, DL 3.8 ms, CMAP 8.11 mV と初回評価時と比べ大きな改善はなかった. また両側正中神経で SCS は導出されなかった. 右脛骨神経で MCV 30.5 m/s, DL 7.0 ms, CMAP 0.32 mV, 同様に SCS は導出されなかった. 同 22 カ月時点の 6 分間歩行距離は 340 m であった.

考 察

本例は, パチシラン投与で治療開始 3 週後から 6MWT 歩行距離の延長をはじめ, 運動神経, 感覚神経障害の臨床所見の改善を早期から認めた. 非集積地での V30M 変異型 ATTRv アミロイドーシスの 1 例である. パチシランの効果を示した APOLLO 試験および非盲検長期投与試験では投与開始後 18 ヶ月時点で症状改善について有意差を示した⁶⁾⁸⁾. しかし, 個々の例での解析は公表されていない. 渉猟し得た限り本例は, 本治療方法の有効性を最も早期に確認し得た症例である.

まず, 本治療方法の特性を他の治療方法と比較して述べる. ATTRv アミロイドーシスは, 変異型 TTR がアミロイド構造をとり組織に蓄積する疾患である. TTR は通常 4 量体を形成するが, 単量体がアミロイド形成に寄与し, 変異型 TTR はアミロイド形成能が高い. 治療としては, 従来, 野生型を正常型 TTR に置き換える肝移植療法, TTR4 量体を安定化させるタファミジスが用いられてきたが, いずれも, 末梢神経障害については進行を抑制するに留まっていた⁴⁾⁹⁾. 一方, 野生

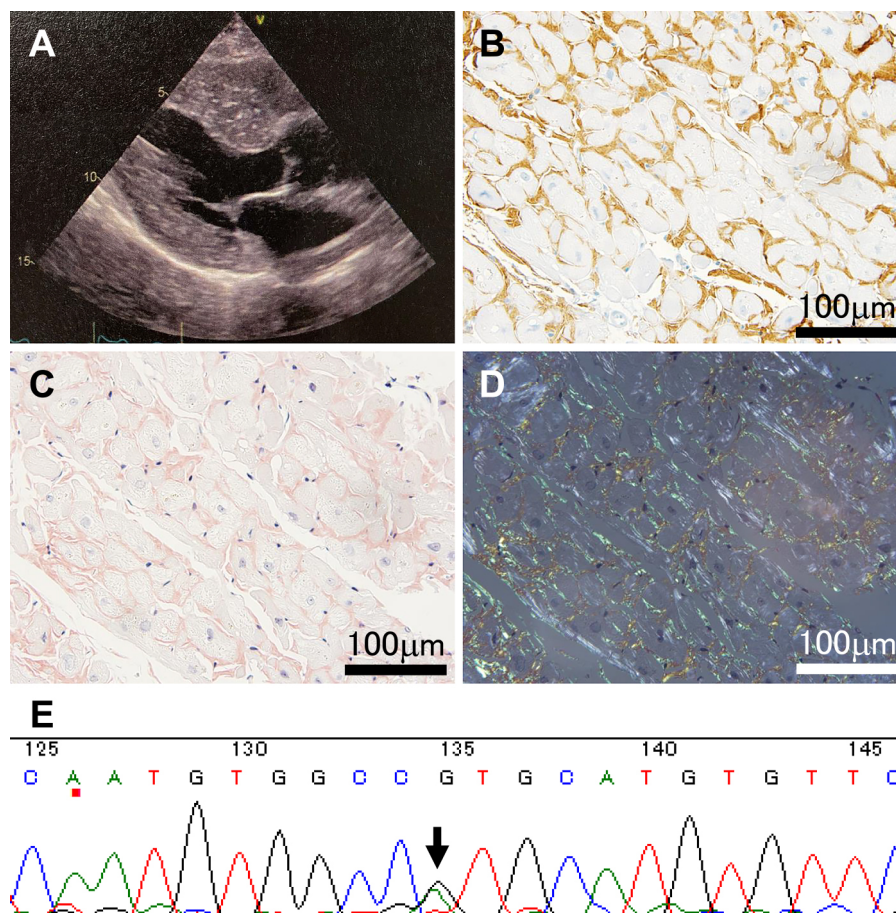


Fig. 1 Laboratory findings.

A) Transthoracic echocardiography showed left ventricle hypertrophy and granular sparkling pattern. B–D) Endomyocardial biopsy revealed transthyretin amyloid deposition (B; stained by anti-transthyretin antibody (11891-1-AP). C; Direct Fast Scarlet. D; Direct Fast Scarlet (polarization image)). Bar = 100 μ m. E) The sequence trace shows heterozygous p.V30M mutation (arrow) in the TTR gene.

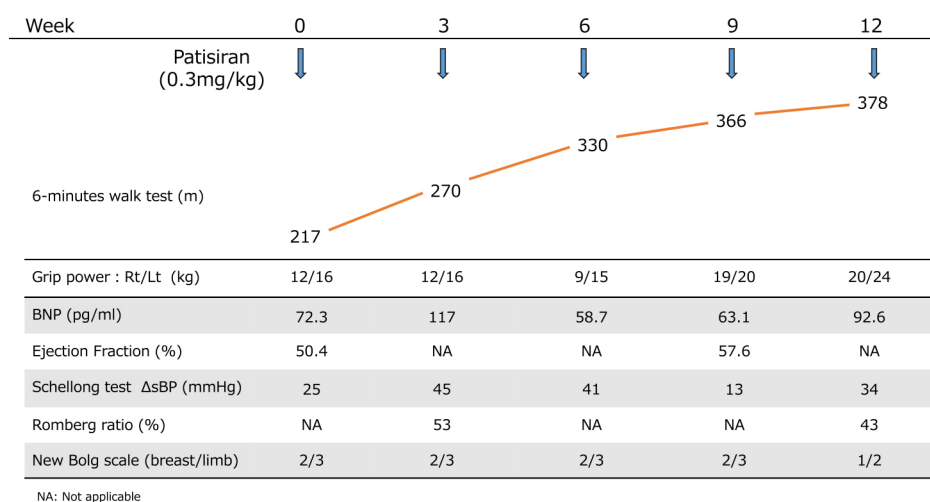


Fig. 2 Clinical course of the patient.

Patisiran monotherapy was started and continued every 3 weeks. The improvement in the walking distance was obvious in the continuous 6-minute walking test. Grip power, sensory disturbance, Romberg ratio, and New Borg scale scores gradually improved. On the other hand, BNP (pg/ml), EF (%), and Schellong test showed no remarkable change.

Table 1 Comparison of each ATTRv treatment.

	Action mechanism	Effect (N: Neurological, C: Cardiac, M: Mortality)	Adaptation	Reference
Patisiran	Suppression of Variant/ Normal TTR expression	N: Improvement (mNIS + 7) (9, 18, 30 months) C: Improvement (NT-proBNP) (18, 30 months) M: Reduction (12, 30 months)	Variant TTR, Polyneuropathy	12), 13)
Tafamidis	Stabilization of TTR tetramer	N: Suppression of Progress (18 months) C: Suppression of related hospitalizations (30 months) M: Reduction (30 months)	Wild and Variant TTR, Polyneuropathy, Cardiomyopathy	4), 5)
Liver transplantation	Expression of Normal TTR	N: Suppression of Progress (5–10 years) C: small effect M: Reduction (10 years)	Variant TTR, Polyneuropathy	2), 9), 10)

型、変異型 TTR を共に減少させる治療方法としてパチシランが認可され、末梢神経障害の改善が初めて認められた⁶⁾ (Table 1)。

他治療方法と比較し、パチシランが症状の改善を認めた機序について考察する。アミロイドを構成する TTR は局所内で代謝回転を繰り返している。これには変異型のみならず野生型 TTR も含まれる。肝移植例の解析によれば、移植後、沈着しているアミロイドでは、変異型 TTR は減少するが、野生型 TTR の蓄積は持続する¹⁰⁾。そのため、各組織の沈着アミロイドの総量は、代謝量と蓄積量のバランスにより決定される。実際、アミロイド親和性の高い心臓では、野生型 TTR が既存のアミロイドに取り込まれるため、肝移植後も心機能障害は進行性である¹¹⁾。パチシラン投与下では、野生型 TTR 産生も減少するため代謝量優位となり、局所アミロイドの減少が得られる可能性がある⁶⁾と推察した。また、パチシランの投与で血中 TTR は治療開始後 3 週目で低下が認められている⁶⁾。本例の治療効果の発現時期は、これに一致する。

次に、本症の治療効果評価における 6MWT 歩行距離の有用性について考察する。ATTRv アミロイドーシスにて 6MWT は、心機能低下、もしくは末梢神経障害の評価に用いられる⁵⁾¹²⁾¹³⁾。本例では治療開始 12 週時点で BNP 値や心臓超音波検査の結果から、心機能改善は明らかとは言えなかった。末梢神経では、アミロイドは小径有髄線維から大径有髄線維の順に沈着し集積地例ではこれが顕著である¹⁴⁾。一方で非集積地の高齢発症例では再生線維がめだち、小径有髄線維が保たれる例もある¹⁴⁾。本例では、握力低下、母指探しや重心動揺計検査での異常所見から、大径有髄線維の障害を認めた。これらが早期から改善を認めたことから、本例での 6MWT 歩行距離の改善は心機能改善ではなく、大径有髄線維の回復を反映していると推察した。また、電気生理学的には CMAP と SNAP が運動神経、感覚神経の大径有髄線維機能を反映するが、フォローの神経伝導検査ではいずれも改善を認められなかった。このことから、早期の末梢神経障害の評価指標として 6MWT が有用な可能性がある。

パチシランはアミロイドの代謝面からも従来の治療方法と異なり、効果発現が早い可能性があることを示した。さらに、その評価に 6MWT 歩行距離の改善が鋭敏である可能性が示

唆され、本方法の活用が望まれる。非集積地と集積地例では、神経病理所見が異なることも重要である。集積地例と比較して、非集積地例では断片化した TTR 沈着が見られ¹⁵⁾、神経脱落や罹病期間と比較してアミロイド沈着が軽度であり¹⁶⁾、両者でのアミロイド沈着の機序は異なると考えられる。非集積地と集積地例それぞれの治療効果の検討をより大規模に集積する必要がある、その際のプロトコル作成においても本例は貴重な症例であると考ええる。

※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、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Yamashita T, Ueda M, Misumi Y, et al. Genetic and clinical characteristics of hereditary transthyretin amyloidosis in endemic and non-endemic areas: experience from a single-referral center in Japan. *J Neurol* 2018;265:134-140.
- 2) Yamashita T, Ando Y, Okamoto S, et al. Long-term survival after liver transplantation in patients with familial amyloid polyneuropathy. *Neurology* 2012;78:637-643.
- 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) Coelho T, Maia LF, da Silva AM, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2012;79:785-792.
- 5) Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;379:1007-1016.
- 6) 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.
- 7) Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1384-1387.
- 8) Adams D, Polydefkis M, Gonzalez-Duarte A, et al. Long-term safety and efficacy of patisiran for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: 12-month results of an open-label extension study. *Lancet Neurol* 2021;20:49-59.

- 9) Okumura K, Yamashita T, Masuda T, et al. Long-term outcome of patients with hereditary transthyretin V30M amyloidosis with polyneuropathy after liver transplantation. *Amyloid* 2016; 23:39-45.
- 10) Okamoto S, Yamashita T, Ando Y, et al. Evaluation of myocardial changes in familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Internal Medicine* 2008;47:2133-2137.
- 11) Liepnieks JJ, Zhang LQ, Benson MD. Progression of transthyretin amyloid neuropathy after liver transplantation. *Neurology* 2010;75:324-327.
- 12) Vita GL, Stancanelli C, Gentile L, et al. 6MWT performance correlates with peripheral neuropathy but not with cardiac involvement in patients with hereditary transthyretin amyloidosis (hATTR). *Neuromuscular Disorders* 2019;29: 213-220.
- 13) Vong C, Boucher M, Riley S, et al. Modeling of survival and frequency of cardiovascular-related hospitalization in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy treated with tafamidis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2021.
- 14) Koike H, Misu K, Sugiura M, et al. Pathology of early-vs late-onset TTR Met30 familial amyloid polyneuropathy. *Neurology* 2004;63:129-138.
- 15) Oshima T, Kawahara S, Ueda M, et al. Changes in pathological and biochemical findings of systemic tissue sites in familial amyloid polyneuropathy more than 10 years after liver transplantation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85: 740-746.
- 16) Koike H, Hashimoto R, Tomita M, et al. Impact of aging on the progression of neuropathy after liver transplantation in transthyretin Val30Met amyloidosis. *Muscle Nerve* 2012;46: 961-964.

Abstract

ATTRv amyloidosis with early improvement demonstrated by the 6-minute walk test following Patisiran therapy: a case report

Shinya Oginezawa, M.D.¹⁾, Tomohiko Ishihara, M.D., Ph.D.¹⁾, Yohei Iwafuchi, M.D.¹⁾, Yuya Hatano, M.D.¹⁾, Ken Kashimura, M.D., Ph.D.²⁾ and Osamu Onodera, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University

²⁾ Department of Cardiology, Niigata University Medical and Dental Hospital

We report the case of a 65-year-old man who gradually developed numbness in both hands, lower limb muscle weakness and atrophy, and orthostatic hypotension over two and a half years. These symptoms indicated hereditary ATTR amyloidosis (ATTRv amyloidosis), and the final diagnosis was established through proof of *TTR* gene mutation (V30M). We initiated patisiran therapy, and a continuous 6-minute walking test performed 3 weeks from the start of therapy demonstrated improvement in the walking distance. This is a single case report showing the improvement in the motor and sensory function on administration of patisiran monotherapy from an early stage.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2022;62:375-379)

Key words: patisiran, ATTRv amyloidosis, V30M mutation, 6-minute walking test, neuropathy