本邦で最初のトランスサイレチンThr49Ala変異による家族性アミロイドポリニューロパチーの1例

宇田 憲司 酒井竜一郎 出井 里佳 岩井 克成
空野 謙次

要 旨

症例は54歳、女性。両側足底のしびれ感で発症。4年後の入院時には、四肢遠位部優位の感覚運動障害、自律神経障害など認めた。末梢神経生検にてアミロイドの沈着を認め、家族性アミロイドポリニューロパチー（FAP）と診断した。遺伝子検査により、本邦では最初のトランスサイレチン、Thr49Ala変異であることが判明した。臨床像は既報告のフランス、イタリアの例に類似していた。

〔日内会誌 100：3028～3030, 2011〕

Key words 家族性アミロイドポリニューロパチー, トランスサイレチン, Thr49Ala変異

症 例

患者：54歳、女性。主訴：四肢のしびれ。既往歴：高校生の頃より低血圧、便秘傾向。家族歴：母が同病の可能性あり。生活歴：特記事項なし。現病歴：当科受診4年前に両側足底にしびれ感が出現。その後しびれは膝下まで広がってきた。1年前、右ぶどう膜炎を指摘されたが、その頃にはしびれは上肢にも及び、起立性低血圧、排尿困難も出現した。このため近医を受診。MRIで軽度の頸椎、腰椎の変形を指摘され、末梢神経伝導速度（NCV）で多発ニューロパチーの所見が認められた。その後、症状はさらに進行してきたため当科を紹介され、入院となる。入院時現症：身長166.0 cm、体重59.0 kg、体温

図. 末梢神経生検所見

Congo red染色にて神経内鞘にアミロイドの沈着を認める。

36.0℃、血圧112/80、脈拍68（昇圧剤服用中）、であった。その他身体所見では特記すべき事は

〔第211回東海北陸地方会（2010/06/12）推薦〕〔受稿2011/01/12、採用2011/08/27〕

豊橋市民病院神経内科

Case Report; The first transthyretin Thr49Ala variant case of familial amyloidotic polyneuropathy in Japan.

Kenji Uda, Ryuichiro Sakai, Rika Dei, Katsushige Iwai and Kenji Mokuno : Department of Neurology, Toyohashi Municipal Hospital, Japan.

表. 遺伝子型による臨床像の比較

遺伝子型	本症例 Thr49Met	外国例 Thr49Met	Non- Val30Met	集積地 Val30Met	非集積地 Val30Met
発症年齢	49 歳	若年～中年	中高年	若年	中高年
男女比	女性	不明	男性優位	平等	男性優位
解離性感覚障害	あり	不明	不明瞭	顕著	不明瞭
自律神経障害	重度	重度	軽度	高度	軽度
手根管症候群の合併	あり	高頻度	高頻度	稀	稀
心アミロイドーシス	あり	あり	変異によって様々	高度 (心内膜下)	高度 (心筋全層)

なかった。神経学的所見では、脳神経には異常を認めず、筋力は、四肢遠位部優位に軽度から中等度に低下していた。また、両母指球、小指球に筋萎縮を認めた。感覚は、自覚的には、両手、両膝より遠位部にしびれ感があり、他覚的には、同部位に温痛覚優位に、感覚鈍麻、消失していた。深部反射は低下、消失、病的反射は認めず、自律神経障害として、起立性低血圧、発汗低下、排尿障害、便秘を認めた。入院時検査所見：尿、血算、一般生化学検査ではとくに異常を認めなかった。血中ビタミンB1、B12、正常範囲、抗核抗体などの自己抗体も調べた範囲ではすべて陰性であった。髄液検査では、細胞数は正常、蛋白は67 mg/dlと上昇していた。胸部写真上異常所見なし。心電図異常はなかったが、心エコー検査では、心室中隔にgranular spaklingを認め心アミロイドーシスを疑う所見が得られた。四肢のNCVでは、運動神経伝導速度(MCV)は下肢優位にすべて遅延・低電位の所見であり、正中神経では両側とも遠位潜時の延長を認めた。感覚神経伝導速度(SCV)では正中神経、腓腹神経で導出されず、尺骨神経など他は遅延していた。確定診断のため腓腹神経の生検を施行、その結果、トルイジンブルー染色で大径線維、小径線維ともに高度な密度の低下、またCongo red染色で神経内鞘にアミロイドの沈着を認め(図)、家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)に矛盾しない所見が得られた。

さらに遺伝子検査により、トランスサイレチン(TTR)の49番目のアミノ酸がスレオニン(Thr)からアラニン(Ala)に変異(TTR Thr49Ala)していることが判明した。

考 察

FAPは遺伝的に変異が生じたTTRや、ゲルソリン、アポAIなどが前駆物質となり生成されたアミロイドが末梢神経、自律神経系や他臓器に沈着することによって起きる疾病であり、常染色体優生遺伝を示す。その中でもTTRの変異によるものが大部分を占め、その多くが30番目のアミノ酸バリリン(Val)がメチオニン(Met)に置換されたTTR Val30Met変異が生じた遺伝子型であるが、その他にも世界では100種類以上の遺伝子異常が報告されている¹⁾。本邦でもやはりVal30Met変異例が多く、長野県、熊本県、石川県に集積地が確認されており、その他、全国からのVal30Met変異孤発例やその他25種類程度の遺伝子変異例の報告がみられる。本症例で確認されたThr49Ala変異例は、諸外国ではフランスやイタリアで報告されているのみで、本邦では調べた限り今回が初めての報告例と考えられた。次に本症例の臨床像について検討してみた。従来、集積地Val30Met変異例、非集積地のVal30Met変異例、non-Val30Met変異例により、それぞれ臨床像の異なることが報告されてい

る^{2,3)}。そこでこれら3つの群とフランスやイタリアのThr49Met変異例、そして本症例の臨床像について比較してみた(表)。本症例では、重度の自律神経障害、手根管症候群の合併、心アミロイドーシスの存在など、フランス、イタリアでの報告例に類似した臨床像であった⁴⁻⁷⁾。しかしながら、手根管症候群のほとんどないVal30Met例や自律神経障害の軽いnon-Val30Met例とは明らかに異なっていた。最後に治療の観点から考えてみた。現在FAPの根治療法として確立されているものは生体肝移植のみであり、その肝移植も5年生存率が80%と高いものの、適応は罹患後5年以内で日常動作自立の場合に限られている⁸⁾。その他に心臓と腎臓の機能が良好なことや、年齢が60歳以下であるなど厳しい条件があり、このため高齢者に多い非集積地系のFAP患者では適応となりにくいことが問題となっている⁹⁾。それゆえ、多発ニューロパチーの鑑別として遺伝歴が明らかでなくても常にFAPの可能性を念頭に置き、疑った段階で、胃・十二指腸粘膜生検あるいは腹壁脂肪吸引生検によるアミロイド沈着の確認を行い、次いで、変異TTRの存在を遺伝子診断あるいは血清TTRの質量分析によって確認し、早期に診断を確定し、治療時期を逃さないようにすることが必要であると考えられる。なお、本症例では肝移植の説明をしたが希望されなかった。

謝辞 末梢神経生検、遺伝子検査、ならびに貴重なご助言をいただいた、名古屋大学神経内科 小池春樹助教、田中章景准教授、に深謝致します。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) 安東由喜雄：家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP). 神経内科 70:143-152, 2009.
- 2) 本崎裕子, 山田正仁：家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) の分子疫学. 医学のあゆみ 229:357-362, 2009.
- 3) 池田修一：アミロイドニューロパチー：家族性ATTR型と原発性AL型の病態と治療法の相違点を中心に. 神経内科 70:342-347, 2009.
- 4) Salvi F, et al: Transthyretin-related TTR hereditary amyloidosis of the vitreous body. Ophthalmic Paediatrics and Genetics 14:9-16, 1993.
- 5) Vita G, et al: Recurrent syncope as persistently isolated feature of transthyretin amyloidotic polyneuropathy. Neuromuscular Disorders 15:259-261, 2005.
- 6) Maria do Rosario, et al: Two Transthyretin Variants (TTR Ala-49 and TTR Gln-89) in Two Sicilian Kindreds With Hereditary Amyloidosis. HUMAN MUTATION 1:211-215, 1992.
- 7) Benson MD, et al: A transthyretin variant (alanine 49) associated with familial amyloidotic polyneuropathy in a French family. J Med Genet 30:117-119, 1993.
- 8) 関島良樹, 吉田邦広：家族性アミロイドポリニューロパチーの遺伝子診断. 神経内科 69:513-521, 2008.
- 9) 池田修一：家族性アミロイドーシスの肝移植治療. 日内会誌 95:239-245, 2006.