家族性原発性神経アミロイドーシスの一家系

国立相模原病院内科

山 崎 昭 吉 沢 攻 島野毅八郎

東京大学脳研神経内科

別 府 宏 園 吉 田 光 男 塚 越 広

FAMILIAL PRIMARY AMYLOIDOSIS

Sagamihara National Hospital (Internal Medicine)

Akira YAMAZAKI, Osamu YOSHIZAWA and Kihachiro SHIMANO

Department of Neurology, Institute of Brain Research, University of Tokyo

Hirokuni BEPPU, Mitsuo YOSHIDA and Hiroshi TUKAGOSHI

概要 Amyloidosisの歴史はRokitansky(1842)が諸臓器に異常物質の沈着を見出し, Virchow (1853)が“ Amyloid ”と命名したことから始まった. その後慢性感染症等を基礎疾患とする続発性amyloidosisと原発性amyloidosis (以下原ア症と略す) が区別れ, さらに多発性骨髄腫に伴うア症, 腫瘍形成性のア症, 家族性ア症も見出され, アミロイドの沈着様式, 部位等と関連して, その分類は多岐であり, その臨床症状も著しく多様で確診が困難であつた. しかし組織生検が広く行なわれ生前に診断される例も多くなつた. わが国においてはア症は非常に少ないといわれていたが, 近年著しい増加を示している¹⁾. ことに原ア症は戦前僅かに太田の報告²⁾が1例あるだけだが, 以後73例が報告されている. しかし家族性原ア症の報告はまだ少なく, 中尾ら³⁾の一家系4例と, 荒木ら⁴⁾の一家系10例があるに過ぎない. われわれは最近本邦で第3例目と思われる家族性原ア症を経験したので, これを報告するとともに文献的考察を行なつた.

症 例

症例は表1に示すごとく一家系3世代13人中5人に発病を見た例で, 直接観察しえたのは兄(Ⅲ-1), 弟(Ⅲ-2)の2例である. 母(Ⅱ-5), 叔父(Ⅱ-6), 祖父(Ⅰ-3)の3例はすでに死亡しており, おもに兄弟の父親(Ⅱ-1)から病歴を聴取した. 叔母(Ⅱ-7)に面会することは拒否されたが, 健康であつたという.

症例1 (Ⅲ-1). 39才, 男.

[昭和43年3月9日 第192回関東地方会推薦]

主訴: 知覚障害, 筋力低下, 便秘, 眩暈, 霧視, 全身倦怠.

既往歴: 特になし.

現病歴: 昭和29年(25才)ごろから便秘傾向となり, 32年ごろから足のはてり, 疲れを感じ, ついで足にしびれを感じ, 34年ごろから性欲減退に気づき, 36年ごろから立ちくらみ, 歩行障害, 便通不正が起こつた. 37年某大学病院で癩病は否定され, 神経炎といわれた.

38年ごろから下肢の温感が鈍麻し, 熱傷をおう

表1. 家族性原発性アミロイドーシスの一家系

ようになり、下肢の発汗減少に気づき、時に排尿困難をみた。39年5月ごろ、食欲不振、全身倦怠、軽い黄疸、霧視、起立時に脳貧血様となり、低血圧を指摘され、昭和39年10月14日国立相模原病院内科に入院した。

臨床症状： 体格中等、栄養不良、皮膚蠟様光沢、両下肢に熱傷瘢痕多数あり。顔貌浮腫状。

涙、唾液、鼻汁の分泌低下あり、乾燥性角結膜炎、鼻炎がある。巨大舌があるが、嚥下、言語の障害、嗄声はない。胸部に著変なく、肝のみ僅かに触知す。入院時の黄疸はその後間もなく消失す。その後口渇、鼻閉、便秘と下痢の交代性発現、立ちくらみがあり、時に発熱、不整脈、高血圧および低血圧、霧視、排尿困難、下肢の神経病様疼痛があつた。

神経学的所見： 瞳孔は右散大、左は正常。対光、輻輳反射は消失もしくは減弱。歩行は踵歩き、筋萎縮は四肢——ことに下肢に強い——に中等度以上、遠位部に著しい。筋力低下も四肢遠位部で中等度（以上）である。知覚異常は四肢遠位部で著明（図1）、触覚、振動覚に比べて、痛覚、温度覚が強く浸され、知覚解離がみられた。位置覚は足趾で消失、諸反射は減弱ないし消失、病的

図1. 知覚麻痺の状況（Ⅲ-1, Ⅲ-2）

反射はない。発汗異常を温痛覚の障害域に一致してみた。

臨床検査成績： 中等度の貧血，軽度の血沈促進，血清梅毒反応陰性。肝機能はGOT, GPT, 血清ビリルビンが入院時高く，その後黄疸の消退とともに正常値になった。CRP, RAは経過中一時陽性となり，腎機能検査で軽度障害を認め，心電図で期外収縮，軽度の房室ブロックをみた。起立試験では，血圧は臥位 150/104, 立位70/46, 顔面蒼白となり不快感を訴えた。髄液は蛋白増加のほか異常なく，筋電図は四肢でhigh spike またはpolyphasic high V. を認めた。CPKの増加をみとめ，ピロカルピン試験(+)，シルマーテスト(一)，涙腺分泌減少を認めた。コンゴレッド試験は30.5, 皮内に注射されるコンゴレッドは数カ月も認められている。腓腹神経の生検を行ない，膠原線維のなかにコンゴレッド染色で赤沈するアミロイドの沈着を認めた。

症例 2 (Ⅲ-2). 33才，男。

主訴： 失神発作，知覚障害，下痢，便秘，性欲減退，筋萎縮。

既往歴： 22才で左尿管結石剔除術。

現病歴： 昭和32年(22才)ごろから便秘傾向となり，昭和36~37年ごろから性欲減退に気付く。

昭和39年ごろから筋萎縮，筋力低下，発汗異常，手足が冷えやすいなどの症状が出現。同年8月には立ちくらみ様の軽い失神発作があつたが，すぐに意識を回復した。このころから，便秘と下痢が交替にみられるようになった。

昭和39年から40年にかけては，一時残尿感と尿失禁があつたが自然に消失した。昭和40年1月初めて某医に知覚障害があることを指摘されたが，この時既に現在とほぼ同様な障害の分布が完成していた。以後しばしば自分では知らずに熱傷を負う。同年3月某大学病院で筋生検をうけたが，

amyloidの沈着は認められなかつた。この入院中起立性低血圧症を初めて指摘され，失神発作が頻発するようになる。このころから左眼が時々ぼやけることに気づく。昭和41年ごろから涙，唾液の分泌低下，鼻閉を訴え，失神発作はさらに頻回となり，多い時は日に3~4回もあつた。同年8月東大神経内科に入院した。入院中時々不整脈あるいは著しい徐脈があつた。2カ月で軽快退院したが，昭和42年再び失神発作頻発，6月に第2回目の入院をした。

入院時現症(第1回および第2回の入院でほとんど変りない)： 体格中等，意識清明，皮膚は両下肢に熱傷瘢痕が多数あるが，難治性潰瘍はない。顔貌浮腫状で，下肢にも軽度の浮腫がある。血圧は臥位で 140/110, 立位で70/40, 脈拍は平常は75/分，整，時に著明な不整脈，徐脈を見る。涙，唾液の分泌低下，しばしば鼻閉を訴えた。巨大舌があるが，嚥下，言語に異常なく，嗄声もなかつた。左眼に硝子体混濁を認めるほか，眼底等に異常所見はない。心界正常で，心尖部に軽度の収縮期雑音をきく。腹部異常なし。神経学的所見では，瞳孔右正円，左やや橢円，軽度散大しているが大きさはほぼ等しい。対光反射消失，輻輳反射は存する。四肢には中等度の遠位部に強い筋萎縮があり，軽度の筋力低下がある。筋緊張，協同運動は正常。図1に示すような知覚障害があり，ことに下肢遠位部に著明である。触覚，振動覚は全く正常であつた。アキレス腱反射はないが，他の腱反射は正常ないし軽度亢進，病的反射はない。ほぼ温痛覚の障害域に一致して著明な発汗低下があつた。

臨床検査成績： 尿蛋白(++)のほか尿，尿に特記すべきことなし。血色素76%，赤血球 384万，白血球 6,500。血液像異常なし。血沈1時間値16，血液で尿酸 9.4mg/dl, 総蛋白 5.4mg/dl, alb 53%, α_1 4.3%, α_2 9.4%, β 12.3%, γ 21%。

腎機能検査で、Fishberg試験最高1016, P S P 20% (15分), 55% (2時間), R P F 473, G F R 74.5, F F 0.158. 心電図は低電位の傾向があり, Q T延長, V_5, V_6 でTの平坦化が目立つ. 起立試験を行なうと, 血圧は142/102から直ちに76/38と低下, 不快感を訴え, 顔面蒼白となり失神する. 心電図では, 著しい血圧下降にもかかわらずR R間隔はほとんど変らない. しかし間もなく不快感に引き続いて, 突然にsinus arrestないしはSA blockを来たして心拍は停止する. 意識は混濁し, 直ちに臥位に戻すと再び心拍動を開始するが, 著しく不整な徐脈で, 下降した血圧は容易に回復しない. 心電図は極端な洞徐脈と房室結節からの補充収縮が混じて見られる. 30分から1時間ほどで平常に復する. 髄液は蛋白54mg/dlで, 他は正常である. 筋電図は全体にcomplex NMVを認め, 遠位筋でnormal NMVの減少を認めた. またヒラメ筋, 前脛骨筋等でhigh amplitude NMVが見られた. アドレナリン試験陽性, アトロピン試験陰性, メコリール試験P型, シルマー試験は0. 腓腹神経生検でamyloidの沈着と髄鞘・軸索の破壊が認められ, ことに小経線維の脱落は著しかった(写真1). 腎, 直腸の生検でもamyloid沈着を認めるが, 皮膚, 筋, 骨髄には認めない.

症例3 (I-3). 59才, 男.

患者の母方の祖父. 若いころから歩行障害があり, 筋萎縮, 下痢, 便秘, 知覚障害を示していた. 59才で死亡したが晩年は全く歩行不能. 死因等詳細については不明.

症例4 (III-5). 39才, 女.

患者の母. 34才ころから倦怠, 痩せ, 食欲低下, 下痢・便秘を繰返す. 次第に歩行困難となり, 知覚鈍麻, 足趾は難治性潰瘍のため著しく変形, 主治医からは癩と診断され, 39才で病気を苦に自殺.

症例5 (II-6). 34才, 男.

患者の母方の叔父. 29才ころから全身倦怠, 痩せ, 下痢, 便秘, 足趾の難治性潰瘍, 歩行困難.

III-1の神経生検

III-2の神経生検

症例2 (III-2)のN. Suralisの生検所見. Perineuriumは肥厚し, 神経線維(細い矢印)は減少して, 特に細い神経線維はほとんど認められず, Endoneurial fibrosisが強い. ほぼ中央にアミロイドの沈着がみられる(太い矢印)(Masson trichrome染色×200).

写真1. 神経生検像

症例4とほとんど同じ症状とのことで, 34才の時病気を苦に自殺. この例も同じく癩と診断されていた.

考 案

I. 症例についての考察

症例1, 2: 臨床所見で目立つことはその特異な知覚障害, 運動障害および発汗, 唾液と涙の減少, 起立性低血圧, 瞳孔異常, インポテンツ, 下痢, 便秘等の多彩な自律神経症状である. 知覚障害は四肢では対称的, 遠位性の知覚低下(いわゆるglove and stocking type)が見られ, 軀幹では腹側, ことにその正中部に近づくほど知覚障害

が著明である。すなわち末梢神経の走行において脊髄から遠ざかるほど障害が著明で、障害域の境界が不鮮明であることと合わせて、末梢神経の障害を意味する。さらに興味深いことは、温痛覚、触覚、深部覚の間に著しい解離が見られることである。また運動神経の障害は知覚障害に比べて軽微である。

これらの臨床所見はすべて「ことに小経線維の脱落が著しかった」という末梢神経の生検所見に合致している。ア症の神経障害がはたしてアミロイド沈着の機械的圧迫によるものか、それとも栄養血管にamyloidが沈着し二次的に起こったものか、あるいは何らかの不明な中毒性・代謝性障害によるものか、諸説あつてまだ明らかでない。

起立性低血圧症がア症に伴つて見られる事は古くから知られているが、その頻度はさほど高いものではない。Kyle⁹⁾らは138例の原ア症患者中、11例(8%)に起立性低血圧があつたと報告している。起立性低血圧症の病態生理にかんしては、Wagner⁶⁾の詳細な研究があるが、まだ十分に明らかでない。おそらくamyloid沈着による自律神経障害が主体をなし、これに心筋、血管の障害、さらに副腎の機能不全等が加わつて発現するものであろう。なお(Ⅲ-2)例ではFlovinaf (Squib)を用いて、起立性低血圧、失神発作にきわめて有効であつた。涙、唾液分泌低下の著しい原ア症の症例は小田ら⁷⁾が報告しているが、剖検で涙腺、唾液腺に著明なアミロイド沈着を認めたと記載しており、本例においても自律神経障害のほかに腺局所のアミロイド沈着が原因となつている可能性も否定できない。しかし、発汗異常の方は知覚障害とは同じ分布域を示し、皮膚生検でも汗腺そのものの障害を特に認めていないので、自律神経障害によるものと考えてよからう。またAdams-Stokes発作にしても心筋自体の障害に加えて、心外性の因子、すなわち自律神経の調節障害が大きな原因となつていたに相違ない。下痢、便秘その他の腹部症状は原ア症によく見られる症状で、なかんずく家族性原ア症によくみられる。

その原因については、1) amyloidが自律神経に沈着し腸管の蠕動、分泌が障害される。2) 腸管壁へのamyloid沈着が壁内の神経叢を刺激する。3) 腸管壁へのamyloid沈着が腸管の運動・吸収を妨げる。4) amyloid沈着による脾機能不全で脂肪下痢を来すなどがあげられている。

インポテンツもまた主として自律神経障害によるものであろうが、amyloid沈着による睪丸組織自体の障害も原因となつているかもしれない。事実いくつかの剖検で睪丸にamyloidの沈着が確認されている。なおKaufmannら⁸⁾によると家族性原ア症にはamyloid沈着による硝子体混濁がしばしばみられるという。弟例にはそのような所見があり、本邦では最初と思われる。巨大舌が家族性原ア症にみられるという報告はなく(僅かにRukavina⁹⁾の報告に疑わしい1例がある)この点例外というべきであろう。なお兄例では入院前後に黄疸がみられた。これは肝炎の合併も否定できないが、amyloid肝によつても説明されるであろう。

症例3, 4, 5: いずれもすでに死亡しており、当時の病状の正確な記載も得られないため断定はできないが、家族から聴取した病歴では症状、発病年令、経過等いずれも家族性原ア症を推定させるに十分である。遺伝形式としては常染色体優性が考えられ、従来の報告と一致している。

II. 家族性原発性amyloidosisについての臨床統計的考察

原ア症の中に、1) 家族性の発現を示し、2) 知覚障害その他の神経症状が前景に立ち、3) 多くは20代、30代という若い時期に発症し、4) 長い経過をとる、1群のあることはかなり確実といえよう。欧米ではAndrade¹⁰⁾の報告をはじめとして、Rukavinaら⁹⁾、Schlesingerら¹¹⁾、Kaufmannら⁸⁾、Delankら¹²⁾の報告があり、現在すでに130例を越える症例が見出されている。しかし本邦における報告はまだきわめて少ない。家族性原ア症を非家族性原ア症と比較するとき、両者の間になかなか大きな差異があることはしばしば指摘されてきた。しかしそれはいわば漠然とした印象とし

て述べられているだけで、はたしてどの程度の差があるか、両者を区別することに何か本質的な意味があるのかなどという点についてはほとんど触れられていない。そこで、まずわれわれは文献例をもとに両者を比較してみた。家族性原ア症の症例としては、前記欧米の報告例にKantarjianら¹⁸⁾、中尾ら⁸⁾、荒木ら⁴⁾、われわれの2例を加えて63例を選び、非家族性原ア症としては本邦例の中から比較的記載の詳細な56例を選んだ。発病年齢のピークは家族性では30代、非家族性の群では50代であるが、10~70代に分布している。発病後の経過は家族性原ア症で長いことが特徴的である。また死亡者が非常に少ないことが注目される。

初発症状について両者を比較してみると、家族性では知覚異常、知覚低下等で始まるのが圧倒的に多いのに対し、非家族性では浮腫、全身倦怠、腹部症状で始まるものが多い。また臨床症状全体をとつてみても、両者に明らかな差がある(表2)。症例の記載は各報告により区々で、この数値がそのまま症状発現の頻度を正しく表わしているとは考えないが、その臨床像の大まかな傾向を示しているといえよう。非家族性の症状が浮腫、肝腫

大、心肥大、貧血、腹痛等と全身臓器への広範な沈着をそのまま示すかのように多彩であるのに比し、家族性の症状はその大半が神経症状、自律神経症状で占められている。

さて家族性原ア症と非家族性原ア症との統計的な比較は上述のように差があるが、個々の症例ではその違いは必ずしも明らかでない。

非家族性原ア症の中でも、たとえばMunsatら¹⁴⁾の症例、冲中ら¹⁵⁾の症例等は症状、経過の点で、家族性原ア症とほとんど区別しにくい。もし家族発生を認めないという違いだけならば、Andradeの報告例中に含まれる13例のsporadic caseとはいかなる差があるというべきであろうか。また問題は家族性原ア症とよばれる症例にもいくつかある。たとえばAndrade¹⁰⁾の例、Rukavinaら⁹⁾の例、Schlesingerら¹¹⁾の例をそれぞれ仔細に検討すると少なからぬ差がある。これらが同一疾患という確証はない。家族性原ア症の中にはまた神経症状が目立たない。あるいは全く神経症状を示さない症例もわずかながら報告されている。たとえばFredriksenら¹⁶⁾の例は心不全がおもな症状で、神経症状としては一部の者に一過性の異常感覚を認めたに過ぎない。Ostertag¹⁹⁾の例は腎障害が主で神経症状は全くない。いわゆるAndrade型の家族性原ア症とこれらの症例との異同についてはわかっていない。また恐らく別個の疾患単位と考えられるが、「家族性地中海熱¹⁸⁾」「蕁麻疹・嚙を伴うamyloidosis¹⁹⁾」等も「家族性アミロイドーシス」という点では共通である。最終的には同じ

表2. 家族性および非家族性原ア症における初発症状および症状の比較

家族性原発性疾患			非家族性原発性疾患		
知覚低下	(33%)	83(%)	浮腫	(26%)	73(%)
知覚異常、疼痛	(44)	74	蛋白尿		73
筋力低下	(14)	59	肝腫大		63
筋萎縮		50	心肥大		51
腱反射減弱・消失		46	貧血		49
皮膚症状・皮膚栄養障害		33	腹痛・腹部不定症状	(21)	43
腹痛、腹部不定症状	(6)	31	倦怠、易疲労感	(24)	39
便秘	(21)	31	腹水		35
視力障害(硝子体混濁)	(10)	28	食欲不振	(9)	33
瞳孔異常		28	動悸、息切れ	(17)	33
膀胱直腸障害		26	呼吸困難、呼吸促進		29
体重減少	(10)	26	出血傾向	(9)	27
嘔気・嘔吐		24	下痢		24
下痢	(6)	24	心雑音		24
貧血		20	心不全、静脈圧上昇		20
心肥大		19	尿量減少		20
心雑音		17	低血圧		20
性欲減退	(4)	17	巨大舌		18
肝腫大		15	胸水		16
眼球突出		15	体重減少		14
筋線維性萎縮		13	高血圧		14
協同運動障害		13	黄疸		14
骨折・骨変化		13	嘔気、嘔吐		14
起立性低血圧		11	便秘		12
食欲不振		11	リンパ節腫大		12

註: () は初発症状の頻度を示す。

表3. Amyloidosisの分類

- I. 原発性アミロイドーシス
 - a) 非家族性原発性アミロイドーシス
 - b) 家族性原発性アミロイドーシス
 - i) 神経症状を主とする型(Andrade型)
 - ii) 心障害を主とする型
 - iii) 腎障害を主とする型
- II. 続発性アミロイドーシス
- III. 多発性骨髄腫に伴うアミロイドーシス
- IV. 腫瘍形成性のアミロイドーシス
- V. 特殊な家族性アミロイドーシス
 - a) 家族性地中海熱
 - b) 蕁麻疹、嚙を伴うアミロイドーシス

amyloid沈着という表現をとるにしても、その原因となる代謝経路の障害を異にするものなのであろうか。最後にamyloidosisの一応の分類を行なつてみたが(表-3)、上述の疑問が残されている以上、これも便宜的なものである。

結 論

1) 一家系13人中5人に発病をみた家族性原発性amyloidosisについて報告した。症例1は末梢神経型の知覚障害、筋力低下に加えて、起立性低血圧、発汗、唾、涙の減少その他の自律神経症状を呈し、経過中一時黄疸を呈した。

末梢神経の生検でアミロイドの沈着を証明した。症例2も末梢神経型の知覚障害、筋力低下など症例1と似ているが、Adams-Stokes発作があり、末梢神経、直腸等の生検でamyloidの沈着を証明した。症例3, 4, 5はすでに死亡しているが、生前の病歴からamyloidosisであることが推定された。遺伝形式は常染色体優性が考えられた。

2) 文献例、自験例をもとに、家族性原発性amyloidosisの臨床統計的考察を行なつた。

文 献

- 1) 中川定明：我が国に於ける amyloidosis の統計的研究，日内会誌，54 (3)：267, 1965。—2) 太田邦夫：所謂類澱粉症(会)日本病理学会々誌，33：236, 昭19。—3) 中尾喜久，東義英夫，古川哲夫，豊倉康夫：Familial Amyloid Neuropathy の1家系，臨床神経学(会) 6：369, 1966。—4) 荒木淑郎，馬渡志郎，太田典也，岩下宏，黒岩義五郎：末梢性ニューロパチーを主徴とした家族性原発性アミロイドーシス，一家系10例の自験例を中心とした文献的考察，脳と神経(投稿中)。—5) Robert A. Kyle, Bruce A. Kottke, Alexander Schirger.: Orthostatic hypotension as a clue to primary systemic Amyloidosis, Circulation 34：883, 1966。—6) Henry N. Wagner, Jr.: Orthostatic Hypote-

- nsion, Bull, Johns Hopkins Hosp. 105：322, 1959。—7) 小田正幸，村田順他：原発性類澱粉症の1剖検例，日本臨床，24 (2)：330, 1966。—8) Herbert E. Kaufmann, Louis B. Thomas.: Vitreous opacities diagnostic of Familial Primary Amyloidosis, New Engl. J. Med. 261：1267, 1959。—9) John G. Rukavina, Walter D. Block, Charles E. Jackson et al.: Primary Systemic Amyloidosis.: A review and an experimental, genetic, and clinical study of 29 cases with particular emphasis on the familial form. Medicine 35：239, 1956。—10) Corino Andrade.: A peculiar form of peripheral neuropathy, Brain 75：408, 1952。—11) Adolph S. Schlesinger, Virginia A. Duggins, Elmo F. Masucci.: Peripheral neuropathy in familial primary amyloidosis.: Brain 85：357, 1962。—12) Heinz-Walter Delank, Gerhard Koch, Günther Könn, et al.: Familiäre Amyloid-Polyneuropathie Typus Wohlwill-Corino Andrade, Ärztliche Forsch. 19 (8)：401, 1965。—13) Artin D. Kantarjian, Russel N. De Jong.: Familial Primary Amyloidosis with nervous system Involvement, Neurology. 3：399, 1953。—14) Theodore L. Munsat, Alvin F. Poussaint.: Clinical manifestations and diagnosis of amyloid polyneuropathy. Neurology 12：413, 1962。—15) 田辺集，福地創太郎，葛谷健，井林博，沖中重雄：生前に診断し得た原発性amyloidosisの1剖検例(会)日内会誌，48 (2)：321, 昭34。—16) Thorkild Frederiksen, Henning Gøttsche et al.: Familial Primary Amyloidosis with severe Amyloid Heart Disease. Amer. J. of Medicine. 33：328, 1962。—17) B. Ostertag.: Familiäre Amyloid-Erkrankung. Z.menschl. vererb. Konstit. lehre. 30：105, 1950。—18) H. Heller, E. Sohar, M. Pras.: Ethnic Distribution and Amyloidosis in Familial Mediterranean Fever.: Path. Microbiol. 24：718, 1961。—19) Thomas J. Muckle, Michael Wells.: Urticaria, deafness, and amyloidosis.: A new hereditary familial syndrome.: Quart. J. med. 31：235, 1962。