男性手根管症候群における 全身性野生型トランスサイレチンアミロイドーシスの検討

Systemic Wild-type Amyloid Transthyretin Amyloidosis in Carpal Tunnel Syndrome in Men

佐藤 大樹^{*1,2} 譲原 雅人^{*1} 竹林 研人^{*1,2}

久保田 基夫^{*1} 橘 滋國^{*1} 川俣 貴一^{*2}

Daiki Sato, M.D.^{*1,2}, Masahito Yuzurihara, M.D.^{*1}, Kento Takebayashi, M.D.^{*1,2},

Motoo Kubota, M.D., Ph.D.^{*1}, Shigekuni Tachibana, M.D., Ph.D.^{*1}, Takakazu Kawamata, M.D., Ph.D.^{*2}

Abstract

Carpal tunnel syndrome is the most common initial manifestation of systemic wild-type amyloid transthyretin (ATTR) amyloidosis, a systemic and lethal form of amyloidosis, which can alternatively present as a focal disease. Herein, we present a case series of six men who underwent the removal of a portion of the transverse carpal ligament during carpal tunnel release surgery and were diagnosed with ATTR amyloidosis among a cohort of 38 cases. In addition, one of the six patients with ATTR amyloidosis had cardiac and gastric amyloidosis. Extraction of part of a ligament during carpal tunnel release surgery is a straightforward procedure that can help diagnose ATTR amyloidosis at an early stage using a simple approach. Considering the epidemiology of carpal tunnel syndrome and systemic wild-type ATTR amyloidosis, amyloidosis can be ruled out during carpal tunnel release surgery at least for men.

(Received : October 15, 2018 ; accepted : July 24, 2019)

Key words

carpal tunnel syndrome, systemic wild-type amyloid transthyretin amyloidosis, pathology

はじめに

アミロイドーシスとは、アミロイドと呼ばれるナイロンに似た線維状の異常蛋白質が全身のさまざまな臓器に沈着し、機能障害を起こす疾患の総称である。アミロイドーシスには、31種類の異なるアミロイド前駆蛋白がアミロイドとなり病気を引き起こすことが知られている。アルツハイマー病のように単一臓器のみにアミロイド沈着をきたす限局性アミロイドーシスと、家族性アミロイドポリニューロパチーのように全身の諸臓器にアミロイド沈着をきたし種々の障害を引き起こす全身性アミロ

イドーシスに大別される¹⁾。全身性では心臓、腎臓、消化器、末梢神経などに沈着し、心不全、不整脈、ネフローゼ、腎不全など多彩な症状をきたす。本症に特異的な所見に乏しい症例も少なくないため、アミロイドーシスと適切に診断されずに見逃されていることもある。

多くのアミロイドーシスで臨床症候の中に、手根管症候群がある。中でも手根管症候群の頻度が多いアミロイドーシスは、透析アミロイドーシスと全身性野生型トランスサイレチンアミロイドーシス (systemic wild-type ATTR amyloidosis : ATTRwt) である²⁾。

トランスサイレチンアミロイドーシスは全身性アミロ

^{*1} 亀田総合病院脊椎脊髄外科 / Department of Spinal Surgery, Kameda General Hospital

連絡先 : 〒162-8666 新宿区河田町 8-1 東京女子医科大学脳神経外科 佐藤大樹 [Address reprint requests to : Daiki Sato, M.D., Department of Neurosurgery, Tokyo Women's Medical University, 8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8666, Japan]

^{*2} 東京女子医科大学脳神経外科 / Department of Neurosurgery, Tokyo Women's Medical University

Table 1 Summary of 13 patients diagnosed with amyloid deposition

Age (years)	Side	Underlying disease	Diagnosis	Consultation
68	Both	DM, HL	Wild-type ATTR amyloidosis (heart + gastric)	Rheumatology and clinical Immunology
67	Both	HT, HL	Wild-type ATTR amyloidosis	Rheumatology and clinical Immunology
56	Left	HT, CKD (dialysis)		No consultation
60	Both		RS3PE syndrome s/o	Rheumatology and clinical Immunology
75	Right	Gastric cancer	Wild-type ATTR amyloidosis	Rheumatology and clinical Immunology
68	Both			Another hospital
77	Both	CKD	Wild-type ATTR amyloidosis	Rheumatology and clinical Immunology
85	Both	HT, HL		No consultation
67	Both	AP, DM	Wild-type ATTR amyloidosis	Rheumatology and clinical Immunology
79	Both			No consultation
72	Right	HT, HU, AF	Wild-type ATTR amyloidosis	Rheumatology and clinical Immunology
66	Left			Another hospital
89	Both	HT, DM		No consultation

AP : angina pectoris, AF : atrial fibrillation, ATTR : amyloid transthyretin, CKD : chronic kidney disease, DM : diabetes mellitus, HL : hyperlipidemia, HT : hypertension, HU : hyperuremia

イドーシスの一種であり、肝臓でつくられるトランスサイレチン (TTR) が前駆蛋白となって沈着する。TTR 遺伝子変異に起因する家族性が多いが、野生型 TTR 由来の全身性野生型トランスサイレチンアミロイドーシスは、おもに心筋、腎盂、肺実質ならびに大血管にアミロイド沈着をきたす疾患である²⁾。以前は老人性全身性アミロイドーシスと呼ばれていたが、病態が高齢者に限局するものでないため、国際アミロイドーシス学会の用語委員会は最近、全身性野生型トランスサイレチンアミロイドーシスという新名称を提唱した³⁾。心臓に沈着した場合致命的になることがあるため⁴⁾、早期診断が重要であり、近年新規治療法の開発が進められている^{5,6)}。そして、手根管症候群が心不全に先行することが多く⁷⁾、男性に多いという特徴がある^{7,8)}。

そこで、手根管開放術を施行した男性症例の横手根靱帯 (屈筋支帯) 断端から検体を摘出、病理診断を行い、アミロイドーシスとの関連について検討した。

対象と方法

2012 年 4 月～2017 年 12 月の期間に、亀田総合病院脊椎脊髄外科で手根管開放術を施行した症例は 172 例であり、このうち病理学的検査が行われていた男性連続 38 症例を対象として、診療録をもとに後方視的検討を行った。手根管開放術中、横手根靱帯を開放した後、切断した靱帯の断端から約 2～3 mm 四方を検体として摘出し、病理診断に提出した。染色法は Direct Fast Scarlet (DFS) 法を用い、アミロイドの有無を確認した。人工透析症例を除いたアミロイド陽性例は、年齢などを考慮したうえで当院膠原病リウマチ科に紹介し、抗 ATTR 免疫染色、

遺伝子解析を行い TTR 遺伝子変異について検討した。

神経伝導検査では、感覚神経活動電位 (sensory nerve potential : SNAP)、複合筋活動電位 (compound muscle action potential : CMAP) それぞれの、遠位感覚潜時 (distal sensory latency : DSL)、遠位運動潜時 (distal motor latency : DML)、振幅 (amplitude) を検討した。DSL は 3.5 msec 以下、DML は 4.5 msec 以下を正常とした。統計処理は、t 検定、 χ^2 検定を用いた。

なお、治療、病理検査について術前に患者に説明し同意を得ており、倫理委員会で承認を受けている。

結 果

38 例中 13 例 (34%) でアミロイド陽性であった。13 例中、当院で追加精査した 7 例のうち 6 例で、免疫染色で抗 ATTR 抗体陽性、遺伝子解析で TTR 遺伝子に変異がないことが確認され、ATTRwt と診断した。その 6 例中 1 例で心アミロイドーシス、胃アミロイドーシスが診断され、1 例で心エコー上軽度壁肥厚、拡張障害を認めた。

アミロイド陽性であったほかの 6 例では、2 例は他院に紹介、4 例は高齢者や人工透析症例のため、追加精査は行わなかった (Table 1)。

アミロイド陽性、陰性群で、平均年齢はそれぞれ 71.4 歳、65.2 歳、両側性の割合は 69.2%、60% であった。いずれも有意差は出なかったが、アミロイド陽性群はやや高齢で、両側性の症例が多い結果であった (Table 2)。

38 例中 36 例で神経伝導検査が行われており、SNAP、CMAP とともに行われていたのが 25 例、SNAP のみが 36 例であった。アミロイド陽性、陰性群で SNAP、CMAP における DSL、DML、amplitude の有意差はなかったが、

Table 2 Comparison of the amyloid-positive and amyloid-negative groups

	Amyloid positive	Amyloid negative	p value
n (%)	13 (34%)	25 (66%)	
Average age (years)	71.4	65.2	0.097*
Bilateral, n (%)	9 (69.2%)	15 (60%)	0.575**

*Student's *t* test, **Chi-square test

Table 3 Comparison of the amyloid-positive and amyloid-negative groups on SNAP electrophysiological examination

SNAP	Amyloid positive	Amyloid negative	Total
DSL normal	0	3	3
DSL increase	2	7	9
Amplitude loss	10	14	24
Total	12	24	36

p = 0.2528, $\chi^2 = 2.75$

アミロイド陽性群は SNAP amplitude 消失の割合が多かった (Table 3, 4). SNAP amplitude 消失例 24 例中, 両側性の割合を比較すると, アミロイド陽性群で SNAP amplitude 消失例が有意に多かった (Table 5).

また, 臨床経過や術中所見に関しては, アミロイド陽性, 陰性, ATTRwt の有無にかかわらず特異的な違いはなかった.

症例提示

68 歳, 男性, 既往歴に高血圧, 糖尿病があり, 数カ月続く右手のしびれで受診された. 病歴, 身体所見, 神経伝導速度より右優位の両側手根管症候群の診断で, 右手根管開放術を施行した. 術後症状は改善し, その後左のしびれも出現したため, 左手根管開放術も施行した. 同様に左の症状も改善した.

初回の術中, 横手根靱帯の一部を摘出して病理診断した. DFS 陽性で, アミロイドの沈着ありと診断し (Fig. 1), 当院リウマチ科へ紹介とした. さらに, 免疫染色で抗 ATTR 抗体陽性, 遺伝子診断で TTR 遺伝子に変異がないことが確認され, ATTRwt の確定診断にいたった. 続いて, 臓器障害が精査され, 身体所見では明らかな心不全症状はなく, 心電図は洞調律であった. 心エコーでは ejection fraction 67%, 左室前壁運動低下と左心房拡張があり, 造影心臓 MRI で左室前側壁, 下壁の内側に限局する遅延造影を認め, 心アミロイドーシスに矛盾しない所見であった. また, 上部消化管内視鏡検査では, 萎縮性胃炎, 胃潰瘍, 胃潰瘍瘢痕, 食道炎, 十二指腸潰瘍瘢痕が発見され, 複数組織を生検するとアミロイド陽性であった. 結果として, 心アミロイドーシスと胃アミロイ

Table 4 Comparison of the amyloid-positive and amyloid-negative groups on CMAP electrophysiological examination

CMAP	Amyloid positive	Amyloid negative	Total
DML normal	0	0	0
DML increase	7	15	22
Amplitude loss	2	1	3
Total	9	16	25

p = 0.2381, $\chi^2 = 1.3915$

Table 5 Comparison of the amyloid-positive and amyloid-negative groups in SNAP amplitude loss on electrophysiological examination

	Amyloid positive	Amyloid negative	Total
Unilateral	1	9	10
Bilateral	9	5	14
Total	10	14	24

p = 0.0078, $\chi^2 = 7.0727$

ドーシス (Fig. 2) を合併していることが判明した. 現在もリウマチ科, 循環器内科が併診し, 嚴重に経過観察中である.

考 察

1 手根管症候群

手根管症候群は, 最も頻度の高い単ニューロパチーである. わが国では大規模調査がまだ行われておらず有病率は不明であるが, ヨーロッパにおける有病率は約 4% であり, 女性が男性と比べて 3~10 倍罹患しやすいとされている^{9~13)}. 多くは特発性であるが, 誘因の 1 つにはアミロイドーシスがある.

2 全身性野生型トランスサイレチンアミロイドーシス (ATTRwt)

ATTRwt は, おもな障害臓器は心臓であり, 心アミロイドーシスと診断された場合の平均生存率は 46.69 カ月, 5 年生存率は 35.7% と致命的な疾患である⁴⁾. 自然経過では, まず 50~70 歳代に両側の手根管症候群が初期症状として現れることが多く, また本症状から 10 年ほど経て心房細動が加わる. さらに 10 数年後に終末像である心不全に陥る²⁾. 日本における最新の報告では, ATTRwt と診断

Fig. 1

Direct fast scarlet (DFS) staining showing amyloid deposition in the transverse carpal ligament.

された 51 症例の平均年齢は発症時 71.6 歳，診断時 73.6 歳，男性症例 42 人 (82%)⁸⁾ と，7～8 割が男性症例で^{7,8)}，男性に多い疾患といえる。

手根管症候群における ATTRwt の割合に関しては，特発性手根管症候群 100 例（男性 26 例，女性 74 例）中，34 例（男性 17 例，女性 17 例）が ATTRwt であり，男性では 65%，女性では 23% が ATTRwt であったと報告されている¹⁴⁾。

本症例での ATTRwt の平均年齢は 71 歳と，報告とはほぼ同様であった。ATTRwt 陽性率に関しては，他院紹介例や，高齢者や人工透析症例で確定診断までいたっていない症例が含まれているため，実際の割合は不明である。しかし少なくとも，精査した 7 例中 6 例が ATTRwt の診断であったことから，非常に高い割合であることが示唆される。高齢者に関しても ATTRwt の可能性は高いと考えるが，手根管症候群発症時の年齢と平均寿命，ATTRwt の自然歴とを踏まえ，免疫染色や遺伝子診断を行わなかった例があった。この点については，患者の状況に応じ，個別に対応する必要があるが，ATTRwt の可能性を常に念頭に置くことが重要であろう。また，透析症例に関しては透析アミロイドーシスの可能性が高いため，追加精査は行っていない。

本検討では，アミロイド陽性群と陰性群で，臨床上の経過や術中所見，症状改善度などの違いは認められなかったものの，神経伝導検査では，アミロイド陽性群では両側性障害が有意に多く，より重症であることが示唆された。手根管症候群をきたすアミロイドーシスは ATTRwt と透析アミロイドーシスに多く²⁾，それらは全身性疾患のため，両側性が多い結果になったことが推測

Fig. 2

Direct fast scarlet (DFS) staining showing amyloid deposition in the gastric wall.

される。

コストベネフィットを考慮すると，少なくとも男性手根管開放術症例で，特に神経伝導検査で両側性障害が認められる場合には，スクリーニングとして，手術時に横手根靱帯を生検し，DFS 染色を行い，アミロイドの有無を診断することは重要であると考ええる。

検体採取の手法は，手根管開放術の際に切断した横手根靱帯を一部摘出するのみで，非常に簡単である。容易な手法で致命的な疾患を早期に発見でき，治療につながれるということは非常に有用である。

本研究では，女性を対象としていない点，アミロイド陽性例全例で確定診断にいたっていない点が研究の限界であり，今後は女性症例も含めて全症例の確定診断をすべく，さらなる検討が必要である。

3 今後の展望

現在，トランスサイレチンアミロイドーシスの治療法は通常，心不全に対する対症療法だが，近年 TTR 四量体安定化剤（タファミジス，ジフルニサル）⁵⁾ や遺伝子サイレンシング⁶⁾ による新たな治療法の開発が進められており，全世界規模で臨床試験が行われている。今後，本疾患を早期発見することで早期に治療できる可能性がある。

また，アミロイドーシスを専門領域とする内科では，ATTRwt と手根管症候群との関連や治療法についての論文が散見^{4,7,8)} され，徐々に一般的な知識となりつつある。しかし，手根管開放術を施行する外科の間で ATTRwt はいまだ広く認識されていないのが現状であり，今後われわれ外科の間でも本疾患の重要性を再確認すべきだと考える。

結 語

男性手根管開放術症例には ATTRwt が高率に認められた。心疾患の発生を予測し、治療の導入をするうえで、ATTRwt を鑑別することは重要と考えられた。

謝 辞

本論文の執筆にあたり、全面的にご協力いただきました西島病院脳神経外科 堀越 徹先生に深謝申し上げます。

利益相反開示

本論文の発表に関して、開示すべき COI はありません。

文 献

- 1) Sipe JD, Benson MD, Buxbaum, et al : Amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosis. *Amyloid* **21** : 221-224, 2014
- 2) 安東由喜雄, 植田光晴 : 最新アミロイドーシスのすべて—診療ガイドライン 2017 と Q & A. 東京, 医歯薬出版, 2017, pp19, 80
- 3) Sipe JD, Benson D, Buxbaum, et al : 2012 recommendations from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid* **19** : 167-170, 2012
- 4) Connors LH, Sam F, Skinner M, et al : Heart failure resulting from age-related cardiac amyloid disease associated with wild-type transthyretin : a prospective, observational cohort study. *Circulation* **133** : 282-290, 2016
- 5) Coelho T, Maria LF, Martins da Silva A, et al : Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy : randomized, controlled trial. *Neurology* **79** : 785-792, 2012
- 6) Coelho T, Adams D, Silva A, et al : Safety and efficacy of RNAi therapy for transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* **369** : 819-829, 2013
- 7) Nakagawa M, Sekijima Y, Yazaki M, et al : Carpal tunnel syndrome : a common initial symptom of systemic wild-type ATTR (ATTRwt) amyloidosis. *Amyloid* **23** : 58-63, 2016
- 8) Sekijima Y, Yazaki M, Ueda M, et al : First nationwide survey on systemic wild-type ATTR amyloidosis in Japan. *Amyloid* **25** : 8-10, 2018
- 9) de Krom MC, Knipschild PG, Kester AD, et al : Carpal tunnel syndrome : prevalence in the general population. *J Clin Epidemiol* **45** : 373-376, 1992
- 10) Atroshi I, Gummesson C, Johnsson R, et al : Prevalence of Carpal Tunnel Syndrome in a General Population. *JAMA* **282** : 153-158, 1999
- 11) Bland JD, Rudolfer SM : Clinical surveillance of carpal tunnel syndrome in two areas of the United Kingdom, 1991-2001. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **74** : 1674-1679, 2003
- 12) Mondelli M, Giannini F, Giacchi M : Carpal tunnel syndrome incidence in a general population. *Neurology* **58** : 289-294, 2002
- 13) 小林祥泰, 内尾祐司, 橘 滋國, 他 : 標準的神経治療 : 手根管症候群 (CTS). *神経治療学* **25** : 63-84, 2008
- 14) Sekijima Y, Uchiyama S, Tojo K, et al : High prevalence of wild-type transthyretin deposition in patients with idiopathic carpal tunnel syndrome : a common cause of carpal tunnel syndrome in the elderly. *Hum Pathol* **42** : 1785-1791, 2011