

症例報告

家族性アミロイドポリニューロパチーの1例 ：山口県における第1例目の報告

柿沼 進, 田阪一平, 根来 清, 森松光紀,
星井嘉信¹⁾, 石原得博¹⁾, 大庭幸生²⁾

山口大学医学部高次統御系・神経内科学講座 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)

山口大学医学部器官病態系・病理学第一講座¹⁾ 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)

山口リハビリテーション病院²⁾ 山口市黒川3380 (〒753-0851)

Key words : Familial amyloid polyneuropathy, Val 30 Met transthyretin type

はじめに

家族性アミロイドポリニューロパチー (Familial amyloid polyneuropathy, 以下FAPと略す) は、病理学的にCongo red染色で陽性を示し偏光顕微鏡で緑色の複屈折を示すアミロイド蛋白の組織間質への沈着を認める遺伝性の疾患で、末梢神経障害を主徴とするものである。このうちtransthyretin (以下TTRと略す) のN末端から30番目のvalineがmethionineに置換した変異TTRによるもの (Val 30 Met TTR型, 厚生省特定疾患調査研究班の分類ではtype 1の臨床型にあたる) は末梢神経以外に自律神経, 心臓, 腎臓を障害する。本邦では長野県と熊本県に大家系が知られるが, その他の県では稀である。今回我々は, 山口県では第1例目となるVal 30 Met TTR型FAPの1例を経験したので報告する。

症 例

患 者：38歳, 男性。

主 訴：両下肢の感覚障害。

現病歴：1995年1月頃, ランニング後に腓腹部の疲労感が改善しにくくなったのを自覚, 5月頃より両足関節より遠位にびりびりとする電撃的な痛みを自

覚するようになった。その後近医にて腰椎椎間板ヘルニアを指摘され腰椎牽引などを施行されるも異常感覚が徐々に増強しその範囲も拡大し, 同年7月頃からは歩行時に, 10月頃からは安静時でも足関節以下が痛むようになった。1996年6月頃よりびりびりとする異常感覚は両膝関節以下に及び, また下肢の温度覚の低下を自覚するようになった。他院で自律神経失調症と診断され1997年4月16日当院総合リハビリ外来に紹介, 同外来より4月21日当科に紹介され, 同年5月27日入院した。

既往歴：当院総合リハビリ外来にて不眠とうつ状態が認められ加療されていた。その他特記すべきことなし。

家族歴：患者の陳述によると母 (福岡県大牟田市出身) に両下肢の温度覚, 痛覚障害があり, 徐脈のためペースメーカー留置していたとのことであった。本症例が当科入院した時点ですでに腎不全で死亡していた。兄弟は42歳の兄が1人いるが同様の症状はないという。その他の血族に関する情報はない。

生活歴：アルコールはビールを1日350ml程度摂取していたが喫煙歴はない。

入院時現症：身長177cm, 体重68kg。栄養状態良好。血圧130/86mmHg, 脈拍104/分と頰脈を認めたが, 不整はなく, 聴診上心音, 呼吸音に異常なく, 頸動脈怒張や四肢の浮腫など心不全の徴候は認めなかった。

平成15年7月25日受理

入院時神経学的所見：意識清明。脳神経領域には、瞳孔不同や明らかな視力低下、嘔声などはなく、その他異常所見はなかった。四肢運動系では、上肢は筋力正常であったが下肢は両側とも足関節背屈、足趾背屈が軽度低下（MMT 4+/5程度）していた。感覚系では、両大腿遠位部以下に中等度、両膝関節以下に高度の温度覚低下があり、両足関節以下の温度覚は脱失していた。痛覚もやや高度に障害されており、両足関節以下で中等度低下し両足母指付近でほとんど脱失していた。足底部では痛覚が過敏になっていた。触覚も軽度障害され、両側足関節以下9/10程度、両足母指付近で7/10程度に低下していた。腱反射は上腕二頭筋反射、上腕三頭筋反射正常、腕橈骨筋反射が両側軽度低下し、膝蓋腱反射は正常だがアキレス腱反射が両側とも低下していた。自律神経系には身体診察上は明らかな異常はなかった。

検査所見

末梢血：特記すべきことなし。血液生化学検査では、総ビリルビン1.3mg/dl、尿酸7.6mg/dl、中性脂肪198mg/dlと軽度上昇している以外は特記すべきこ

となし。免疫系検査ではTPHA陰性、HIV抗体陰性。血清IgA、IgG、IgMとも正常範囲内、抗神経抗体である抗Hu抗体、抗Yo抗体は陰性。免疫性脱髄性末梢神経障害と関連する抗体である抗GM1抗体、抗GM2抗体、抗GD1b抗体、抗GT1b抗体、抗GQ1b抗体はIgGクラス、IgMクラスとも陰性であった。Bence-Jones蛋白、M蛋白は陰性。H鎖、L鎖も血清、尿中ともに陰性であった。内分泌系では、空腹時血糖、Hb A1C 4.7%、Fructosamine 253 μ mol/lで、TSH、T3、T4も正常範囲内であった。血清ビタミンは、ビタミンB₁が4.1 μ g/dl（正常値4.4以上）と軽度低下していたが、ビタミンB₂、B₁₂、葉酸はいずれもむしろ高値を示した。血清銅149 μ g/l、亜鉛97 μ g/lと正常で、鉄は246 μ g/dlと高値を示した。尿検査：蛋白4 mg/dl、赤血球1/10視野、白血球1/5視野、細菌（1+）であった。尿中microalbumin 9.5 mg/l、 β 2-microglobulin 0.05 ml/l、NAG 5.3 U/lと正常であった。

便潜血は陰性であった。

髄液検査：蛋白37 mg/dl、糖64 mg/dl、細胞1/ μ lと正常であった。

胸部レントゲン写真、腰椎MRIは異常なかった。

		伝 導 速 度		振 幅	
		経路	速度	経路	振幅
右正中神経	MCV	手根-肘	49.6m/sec	手根	7.0mV
	F		69.2m/sec	肘	6.9mV
	SCV	手根-第2指	41.9m/sec ↓		20 μ V ↓
右尺骨神経	MCV	手根-肘	52.0m/sec	手根	6.8mV
	F		60.6m/sec	肘	5.0mV
	SCV	手根-第5指	54.7m/sec ↓		17 μ V ↓
右脛骨神経	MCV	膝-足関節	41.9m/sec ↓	足関節	1.2mV ↓
	F		43.4m/sec ↓	膝	2.0mV ↓
左脛骨神経	MCV	膝-足関節	40.4m/sec ↓	足関節	3.2mV ↓
	F		45.3m/sec ↓	膝	2.0mV ↓
右腓骨神経	MCV	膝-足関節	40.3m/sec ↓	足関節	1.7mV ↓
	F		46.0m/sec ↓	膝	1.0mV ↓
左腓骨神経	MCV	膝-足関節	39.7m/sec ↓	足関節	0.6mV ↓ ↓
	F		not evoked	膝	0.4mV ↓ ↓
右腓腹神経	SCV	腓腹部-足関節	36.6m/sec ↓		2.0 μ V ↓ ↓ ↓
左腓腹神経	SCV	腓腹部-足関節	32.3m/sec ↓		2.2 μ V ↓ ↓ ↓

表1. 入院時の末梢神経伝導検査所見。上肢では感覚神経伝導速度が右正中神経で軽度低下、振幅は右正中、右尺骨とも低下していた。下肢では感覚、運動とも伝導速度と振幅が低下していたが、感覚神経障害が優位で、かつ振幅の低下が速度の低下よりもさらに著しく、軸索優位の障害が示唆された。

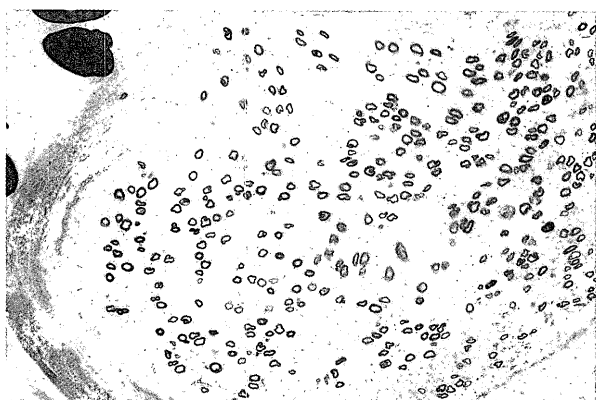


図1. 腓腹神経, Toluidin blue染色, $\times 100$. 大径および小径有髄線維の密度が減少している.

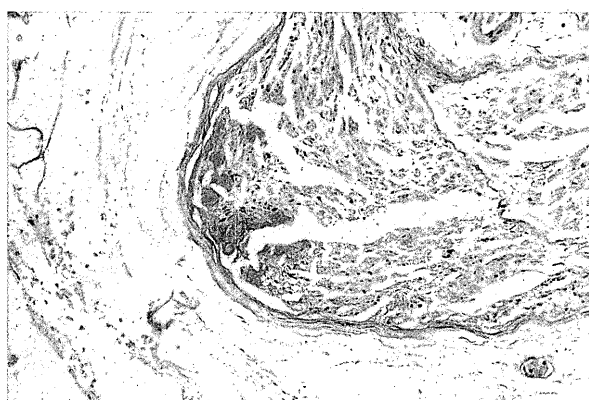


図2. 腓腹神経, Congo red 染色, $\times 100$. Congo red 陽性の沈着物を認める.

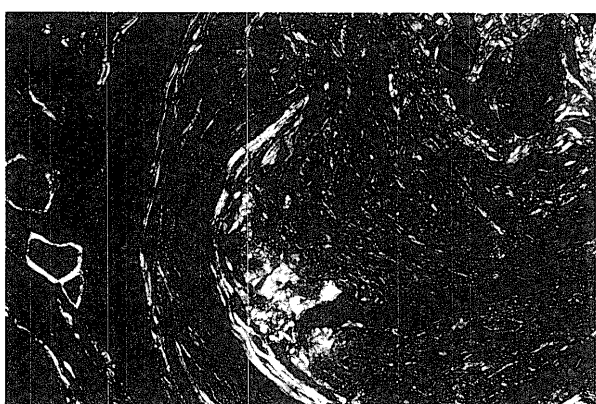


図3. 腓腹神経, 偏光顕微鏡撮影, $\times 100$. Congo red で陽性であった沈着物は偏光顕微鏡下では緑色の複屈折を示した.

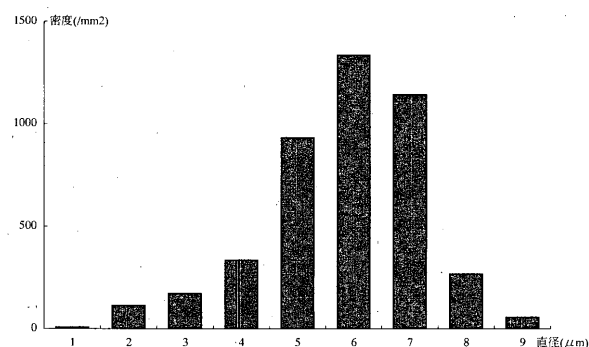


図4. 腓腹神経における有髄線維密度のヒストグラム. 有髄線維密度は $4375/\text{mm}^2$ (正常 $10000 \pm 3500/\text{mm}^2$) に低下しており, 特に小径有髄線維の密度が低下している.

心電図：V1, V2にQSパターンを認め, 左軸偏位を認めた.

末梢神経伝導検査：表1に示す(表1). 運動神経伝導速度が上肢ではほぼ正常であったが, 下肢にて軽度ないし中等度低下し, 感覚神経伝導検査では上肢は正常, 下肢は高度に異常でS波を検出できなかった.

自律神経機能検査：CV_{RR}は, 安静時0.45%, 深呼吸時4.04%, 頸動脈洞刺激で1.96%, Aschner試験で1.93%と軽度低下していた. Valsalva負荷は3.41%, tilt upにて5.32%, tilt downで10.11%とこれらは正常であった.

悪性腫瘍に伴う末梢神経障害を疑い, 当院第1内科にて, 上部消化管内視鏡が施行されたが異常なく, 腹部超音波検査にて胆嚢ポリープが認められた.

組織所見：腓腹神経より生検を行った. トルイジンブルー染色(図1)では大径有髄線維, 小径有髄線維とも密度が低下していたが, myelin ovoidなどの

異常構造は認められなかった. Congo-red染色(図2)で陽性を示す沈着物を神経線維内に散在性に認め, これは偏光顕微鏡にて緑色の複屈折を示し(図3), アミロイドと診断された. 免疫組織化学的にアミロイドはtransthyretin由来であった. 腓腹神経における有髄線維直径分布ヒストグラムを図4に示す.

患者の同意のもと, 血液を用いた遺伝子解析を宮崎医科大学第3内科に依頼し, その結果 transthyretinの30番目のvalineのmethionineへの変異が判明した.

経 過

治療方法として唯一有効な生体肝移植について説明するも, 患者が拒否した. その後近医に通院し保存的治療を受けているが, 現在びりびりという異常感覚が高度となり起立することに苦痛を伴う状態となっている.

考 察

FAPは世界的にはポルトガル, スウェーデン, 日本に集積地をもつ遺伝性疾患である。従来から臨床症状による分類が行われるのに加え, 最近ではアミロイドの前駆蛋白の種類によって分類されることが多く, transthyretinの変異によるtransthyretin型, apolipoprotein AIの変異によるApo AI型 (Iowa型あるいはvan Allen型と呼ばれていた), gelsolinの変異によるgelsolin型 (フィンランド型と呼ばれていた) が知られている。本邦では臨床病名としてはtype 1, アミロイド前駆蛋白による分類としてはtransthyretin型, そのうちでも特にVal 30 MetTTR型が最も症例数が多い。この型は熊本県と長野県に症例が多発しているが, そのほかの地域からも散発的には報告されている¹⁾。しかし中国地方からは広島県²⁾しか報告がなく, 山口県からはこれまで報告がない。またVal 30 Met TTR型以外の型のFAPも山口県からはこれまで報告されていない。

Val 30 MetTTR型FAPの臨床像は, 従来の臨床病名type 1のそれに一致し, (1) 常染色体優性遺伝形式, (2) 初発は20代終わりから40代前半, (3) 多発神経炎と自律神経障害が目立ち, 多発神経炎は下肢末梢から発症し上行性に広がり, また温痛覚障害が目立つなど感覚解離がある。自律神経症状として起立性低血圧, 消化管運動障害, 排尿障害などを種々の程度に合併する, (4) 十数年の経過で死亡する, というものである³⁾。この臨床像は2大集積地の例ではよく当てはまるがその他の地域の孤発例では発症年齢が高い, 感覚障害に解離がない, 自律神経症状が軽いなど, その臨床像が異なる傾向がある¹⁾といわれている。本例では自律神経症状が入院の時点では軽いなど, 熊本県の家系と若干異なる点もあるが, その他の臨床徴候, 発症年齢, および母の症状からは2大集積地の症例と共通点が多い。母が同様の症状を示し心疾患, 腎機能障害を来したことから, 母から遺伝したものと考えられるが, すでに死亡しており組織学的な確認や遺伝子検索は不可能であった。母より上の世代の情報がなく, また患者自身も血族にFAPと診断されたものを知らないと言っているが, 母の出身地である福岡県大牟田市は, 熊本県の集積地である荒尾市と地理的に近接してお

り, 荒尾市の大家系と本例の間に遺伝的な関連がある可能性は高い。したがって本例は必ずしも真の意味で山口県発症の例とはいえないが, FAPの症例が山口県にも在住することが初めて証明されたことは, 報告に値するものと考えた。

謝 辞

本症例を御紹介いただいた当院総合リハビリ外来渡辺克巳先生, Val 30 Met TTRの遺伝子解析をしていただいた宮崎医科大学第3内科伊達紫先生, 中里雅光先生, 抗ガングリオシド抗体の測定をしていただいた独協医科大学神経内科古賀道明先生, 結城伸泰先生に深謝致します。

文 献

- 1) Misu K, Hattori N, Nagamatsu M, Ikeda S, Ando Y, Nakazato M, Takei Y, Hanyu N, Usui Y, Tanaka F, Harada T, Inukai A, Hashizume Y, Sobue G. Late-onset familial amyloid polyneuropathy type I (transthyretin Met30-associated familial amyloid polyneuropathy) unrelated to endemic focus in Japan. Clinicopathological and genetic features. *Brain* 1999; **122**: 1951-1962.
- 2) 新田耕作, 鬼頭昭三, 原田俊英, 榊佳之, 佐々木裕之. 広島県出身の familial amyloid polyneuropathy. *臨床神経* 1986; **26**: 903-906.
- 3) Ikeda S, Nakazato M, Ando Y, Sobue G. Familial transthyretin-type amyloid polyneuropathy in Japan. Clinical and genetic heterogeneity. *Neurology* 2002; **58**: 1001-1007.

Report of a Case with Val 30 Met Transthyretin Type
Familial Amyloid Polyneuropathy.
The First Case from Yamaguchi Prefecture.

Susumu KAKINUMA, Ippei TASAKA, Kiyoshi NEGORO, Mitsunori MORIMATSU,
Yoshinobu HOSHII¹⁾, Tokuhiko ISHIHARA¹⁾, and Yukio OHBA²⁾

Dept of Neurology and Clinical Neuroscience, Yamaguchi University School of Medicine

1-1-1 Minami-Kogushi, Ube, Yamaguchi, 755-8505, Japan

1) Dept of Pathology I and Radiopathological and Science, Yamaguchi University School of Medicine,

1-1-1 Minami-Kogushi, Ube, Yamaguchi, 755-8505, Japan

2) Yamaguchi Rehabilitation Hospital

3380 Kurokawa, Yamaguchi, Yamaguchi, 753-0851, Japan

SUMMARY

The case is a 38-year-old man with slowly progressive painful dysesthesia on his feet of two-year history. He said his mother, born in Ohmuta, Fukuoka prefecture, had the same symptoms, had arrhythmia with implanted pacemaker, and died of renal failure.

He had mild weakness of distal leg muscles and disturbed sensation of heat and pain below ankles, mildly impaired sensation of touch in his legs with preserved vibration sense. Tendon reflexes were mildly diminished. Electrocardiogram revealed QS pattern in anterior chest leads with left axis deviation. Sural nerve biopsy specimen showed moderate loss of myelinated fibers with amyloid deposits within the nerve fascicle. By immunohistochemistry method, deposits were of transthyretin origin. Blood specimen were sent to Third Department of Internal Medicine, Miyazaki Medical College for identification of transthyretin gene mutation, which revealed a point mutation of valine to methionine at codon 30.

Although this case is not purely of Yamaguchi-borne because he had his ancestor in Fukuoka prefecture which is not far away from the endemic focus of FAP, Kumamoto, we believe it is worth reporting because this is the first proved case of FAP from Yamaguchi prefecture.