



## 症例報告

## 転倒発作と反復する一過性の言語障害を呈した Y69H (p.Y89H)変異型遺伝性 トランスサイレチン髄膜アミロイドーシスの1例

齋藤奈つみ<sup>1)</sup> 黒羽 泰子<sup>1)</sup> 長谷川有香<sup>1)</sup> 他田 真理<sup>2)</sup>  
柿田 明美<sup>2)</sup> 渡邊 慶<sup>3)</sup> 高橋 哲哉<sup>1)\*</sup>

**要旨：**症例は73歳女性。66歳時より、1~2日で回復する一過性言語障害、右手指感覚障害の発作を数ヶ月ごとに反復するようになった。71歳、振戦と歩行障害を発症し、転倒を繰り返した。発作時は音韻性錯語、文章の聴理解障害、失書が悪化した。72歳入院時の脳および脊髄造影MRIで髄膜がびまん性に造影効果を示し、脊髄髄膜生検で、くも膜やくも膜下腔の血管壁に抗トランスサイレチン抗体で標識されるアミロイドの沈着を認め、髄膜アミロイドーシスと診断した。また、トランスサイレチン遺伝子にY69H (p.Y89H)変異を認めた。一過性局所神経徴候を繰り返す症例では、トランスサイレチン髄膜アミロイドーシスの鑑別も要する。

**Key words：**トランスサイレチンアミロイドーシス、髄膜アミロイドーシス、Y69H変異、転倒発作、ロゴペニック型進行性失語

## はじめに

髄膜アミロイドーシス (leptomeningeal amyloidosis) は、遺伝性トランスサイレチン (transthyretin, 以下ATTRと略記) アミロイドーシスの一型で17種類の遺伝子変異の既報があり、Y69H変異もその一つである。髄膜アミロイドーシスの特徴的症候は認知機能障害、脳卒中様発作、痙攣、失調などを含む一過性局所神経徴候 (transient focal neurological episodes, 以下TFNEsと略記) であるが、認知機能障害についての詳細な報告はまだ希少である。Y69H変異症例では、発症初期に失語や構音障害、運動麻痺等のTFNEsを特徴とし、次第に進行性の認知機能障害を呈する。この度、我々は転倒発作やロゴペニック型進行性失語に類似する言語障害を反復したY69H (p.Y89H)変異型ATTR髄膜アミロイドーシスの症例を経験したため、考察を交え報告する。

## 症 例

症例：73歳、女性

主訴：発作性の喚語困難としびれ、意思疎通困難、転倒

既往歴：脂質異常症。

家族歴：母と妹に振戦。

現病歴：66歳時一過性の呂律不良や言葉の出にくさ、右手のしびれを発症した。頭部画像検査や心精査で異常なく、一過性脳虚血発作 (transient ischemic attack, 以下TIAと略記) として抗血小板薬が開始となった。その3ヶ月後にも同様の症状が出現し、てんかんを疑われたが脳波検査では明らかな異常はなかった。68歳時に上記症状が再発し、脳MRIで異常なくてんかんとして抗てんかん薬が開始となった。しかし、その後も同様の症状を繰り返した。69歳時右手のしびれを発症した直後に転倒し、くも膜下出血 (subarachnoid hemorrhage, 以下SAHと略記) を指摘された。転倒後に下肢脱力を発症する発作も加わり、脱力を主訴に受診した際には対麻痺あるいは右上下肢運動麻痺を指摘された。71歳時振戦と歩行障害が出現し、その後徐々に体幹失調や認知機能低下が進行したため、72歳時に当科へ紹介となった (Fig. 1)。

入院時現症：血圧114/53 mmHg、脈拍58分・整、体温36.5°C、一般身体所見に異常はなかった。神経学的には、意識清明で語の流暢性は良好だが喚語困難と音韻性錯語を認めた。キツネの手の模倣や立体模写が困難で構成障害も認めた。脳神経は異常なかった。運動系では四肢体幹に失調があり、起立歩行が不安定であった。両上肢にはミオクロームス様の

\*Corresponding author: 国立病院機構西新潟中央病院脳神経内科 [〒950-2085 新潟市西区真砂1丁目14-1]

<sup>1)</sup> 国立病院機構西新潟中央病院脳神経内科

<sup>2)</sup> 新潟大学脳研究所病理学分野

<sup>3)</sup> 新潟大学医歯学総合病院整形外科

(Received February 23, 2023; Accepted July 13, 2023; Published online in J-STAGE on September 30, 2023)

臨床神経 2023;63:650-655

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001852

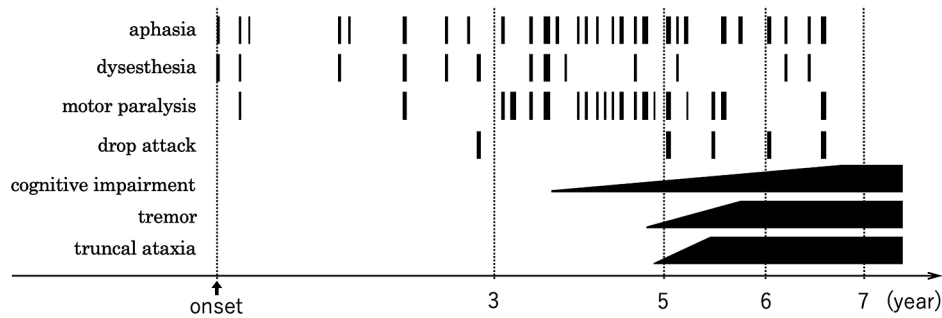


Fig. 1 Clinical course of the patient.

The patient initially presented with transient symptoms of aphasia and dysesthesia in the right hand at the time of disease onset. These symptoms occurred several times a year and progressively worsened. The episodic aphasia and dysesthesia were subsequently followed by drop attacks, although brain MRI and electroencephalography showed no obvious abnormalities. About four years after symptom onset, she gradually presented cognitive dysfunction, such as word-finding difficulty and phonological paraphasia. She also presented tremors and gait disturbance with truncal ataxia five years after initial symptom onset.

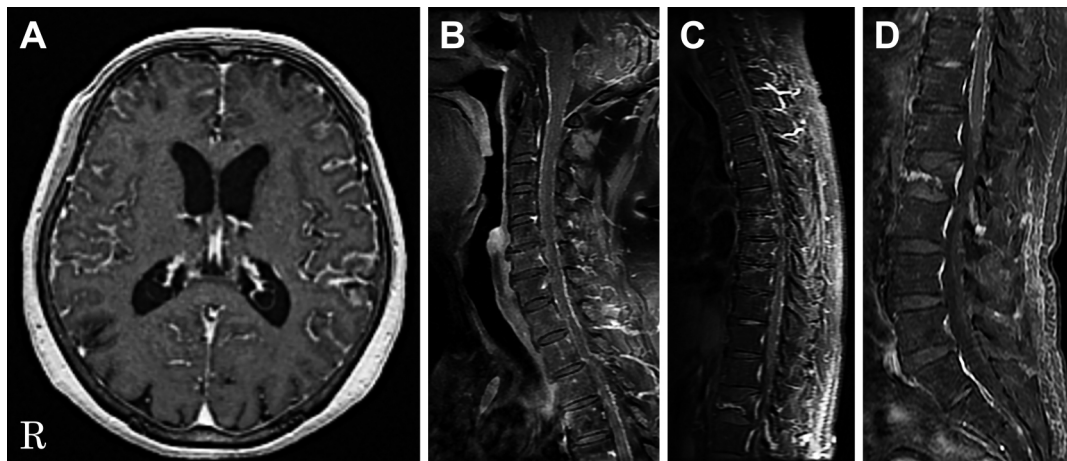


Fig. 2 Contrast-enhanced T<sub>1</sub>-weighted images of the brain and spinal MRI.

Gadolinium-enhanced T<sub>1</sub>-weighted images of the brain (axial, 1.5 T, TR/TE 8.2/4.2 ms) (A), cervical cord (sagittal, 1.5 T, fat-suppressed, TR/TE 500/9.6 ms) (B), thoracic cord (sagittal, 1.5 T, fat-suppressed, TR/TE 620/14.1 ms) (C) and lumbar cord (sagittal, 1.5 T, fat-suppressed, TR/TE 680/14.1 ms) (D) five years after symptom onset. Leptomeningeal enhancement was seen diffusely over the surface of the cerebrum, brainstem and spinal cord.

振戦を認め、腱反射は左右差なく四肢で亢進していた。病的反射は陰性であった。感覚は異常なく、自律神経障害は便秘のみ認めた。

入院時検査：脳単純MRIで明らかな異常はなかった。脳・全脊髄造影MRIではびまん性に髄膜の造影効果を認め、脳では脳溝に入り込む形で造影された (Fig. 2)。血液検査では血算や一般生化学検査で特記所見なく、RPR 定性、β-D-グルカン、アスペルギルス抗原、トキシプラズマ抗体、抗SS-A/SS-B抗体、抗RNP抗体、抗CCP抗体、MPO/PR3-ANCA、ACE、各種腫瘍マーカー、傍腫瘍性神経症候群関連抗体でいずれも基準値内であった。髄液検査では細胞数2.3個/μl (単核球100%、多核球0%)、蛋白157mg/dlと蛋白細胞分離がありIgG indexは正常であった。髄液中の結核菌PCR検査、

髄液培養検査、クリプトコッカス抗原、HTLV-1抗体いずれも陰性で髄液細胞診では悪性所見をみとめなかった。神経伝導検査は両側正中神経と左下肢で施行し、運動神経伝導検査では、両側正中神経、左後脛骨神経で運動神経伝導速度の低下、両側正中神経で遠位潜時の延長を認めた。F波潜時も両側正中神経でやや延長していた。感覚神経伝導検査では、両側正中神経で感覚神経伝導速度の低下を認めた (Table 1)。心エコー検査で壁肥厚はなく、ホルター心電図検査では房室伝導障害や心室性不整脈は認めなかった。脳血流シンチグラフィでは、両側前頭側頭葉と左優位の頭頂葉に血流低下を認めた。神経心理検査では、改訂長谷川式認知症スケール (HDS-R) 4/30点 (発作時)、Mini-Mental State Test (MMST) 12/30点、ウェクスラー成人知能評価尺度・改訂第3版では、

Table 1 Results of nerve conduction study

	DL (ms)	MCV (m/s)	CMAP amplitude (distal/proximal) (mV)	F latency (ms)	F frequency (%)	SCV (m/s)	SNAP amplitude ( $\mu$ V)
Median L	5.67	47.2	11.57 (wrist)/10.73 (elbow)	27.35	88	30.4	27.9
Median R	5.31	50.7	7.87 (wrist)/7.27 (elbow)	26.05	69	35.4	31.4
Tibial L	3.80	40.5	15.09 (ankle)/12.00 (popliteal)	40.90	100		
Sural L						43.5	7.50

R: right, L: left, DL: distal latency, MCV: motor conduction velocity, CMAP: compound muscle action potential, SCV: sensory conduction velocity, SNAP: sensory nerve action potential.

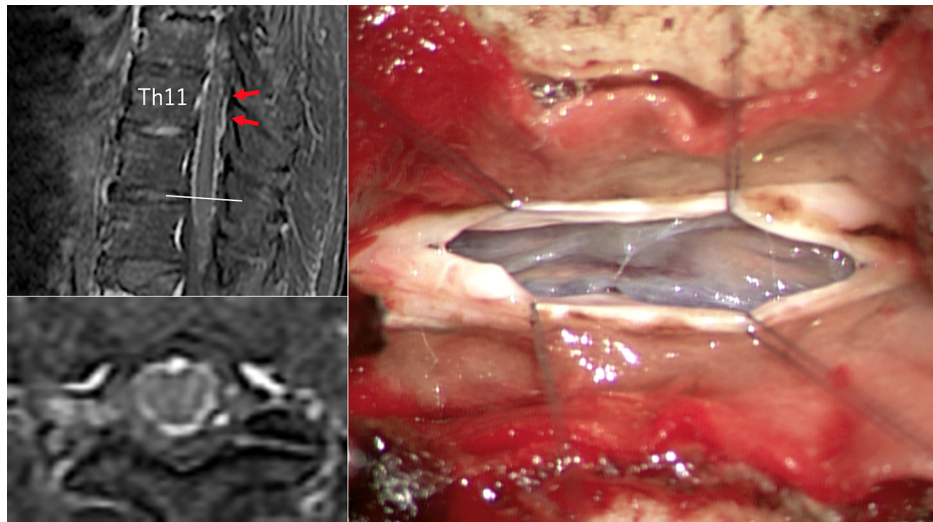


Fig. 3 MRI and the subarachnoid space at the surgical biopsy site.

Surgical biopsy of the leptomeninges and varicose vein observed on gadolinium-enhanced fat-suppressed T<sub>1</sub>-weighed imaging was performed through Th11 laminectomy. Soft grayish material was seen in the subarachnoid space after dural incision, which extensively covered the veins.

言語性知能指数 55, 動作性知能指数 50, 全知能指数 49, 言語理解指数 54, 知覚統合指数 54, 作動記憶指数 50, 処理速度指数 50, ウェクスラー記憶検査法・改訂版は実施困難で, ウェスタン失語症総合検査 (部分施行) では, 正答率は I 自発語情報の内容 10/10, 流暢性 10/10, II 話し言葉の理解 “はい” “いいえ” で答える問題 57/60, 経時的理解 56/80, III 復唱 86/100, IV 物品呼称 30/30, V 読み文章の理解 6/40, VI 書字 0/18 で豊富な音韻性錯語と文章の復唱障害を認めた。

入院後経過: 意思疎通困難となる発作の際には, 喚語困難や文章の復唱障害, 音韻性錯語, 失書が増悪した。慢性髄膜炎の鑑別として, 結核を含む感染症や自己免疫性疾患, 悪性疾患は否定的な結果であったため, 追加で行った TTR 変異解析で c.265T>C, p.Y89H (Y69H) 変異を認めた。脊髄髄膜生検時に硬膜を切開すると, くも膜からも膜下腔に通常は存在しない灰色の沈着物が豊富に存在した (Fig. 3)。病理組織学的には, くも膜下腔の血管壁内やくも膜に付着して, 針状や塊状の好酸性で無構造な沈着物を認めた。これらは Congo red 染色で赤色に染まり, 偏光顕微鏡下では apple green や

yellow green を呈し, 抗トランスサイレチン抗体で標識された (Fig. 4)。以上より, Y69H 変異型遺伝性 ATTR 髄膜アミロイドーシスと診断した。タファミジスで治療を行っているが, 経過中に眼・心症状の出現はなく, その後の眼科診察では明らかな異常を指摘されなかった。

## 考 察

本症例は, 転倒発作や一過性の喚語困難, 文章の聴理解障害など反復性かつ経時的に変化する多彩な神経障害があり, 当初はてんかんや TIA を疑われ家族歴が明らかでなかったこともあり診断に難渋した。発症から数年でロゴペニック型進行性失語に類似する言語障害を呈し, SAH を合併した経過から, 非典型的なアルツハイマー病 (Alzheimer's disease, 以下 AD と略記) や脳アミロイド血管症 (cerebral amyloid angiopathy, 以下 CAA と略記) も鑑別に挙がっていた。AD や CAA としては, 脳萎縮や大脳白質病変, 脳実質内の微小出血を伴わず, 脳血流シンチグラフィの所見も非典型的であっ



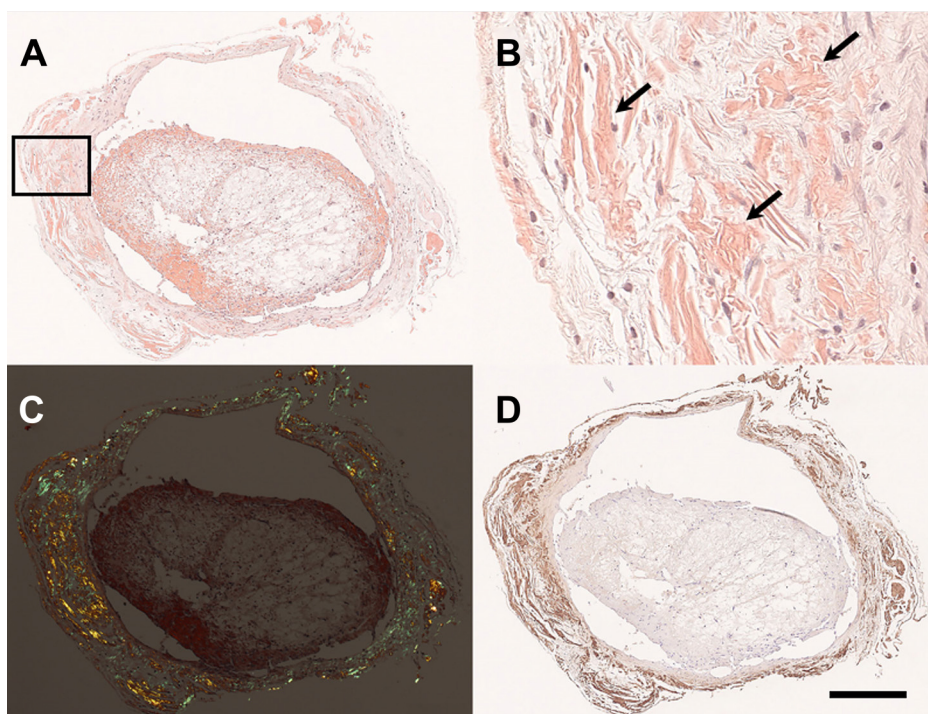


Fig. 4 Histopathological findings of the biopsied subarachnoid vessel.

The images show Congo red staining (A, B; B is higher magnified image of the boxed area in A), polarized light microscopic imaging (C), and immunohistochemical staining for transthyretin (TTR) (D). Amyloid deposition is shown by the arrows in B (representative deposits) and immunolabeling in D. Bar = 300  $\mu$ m for A, C and D, and 45  $\mu$ m for B.

た。造影 MRI ではびまん性かつ高度の脳及び脊髄髄膜造影効果を認めたが、慢性髄膜炎として癌性髄膜炎、感染性髄膜炎、自己免疫性疾患やサルコイドーシスを示唆する所見はなかった。反復性の神経徴候を TFNEs と捉えたことを契機に Y69H 変異型遺伝性 ATTR 髄膜アミロイドーシスの診断に至った。

ATTR 髄膜アミロイドーシスは、脳脈絡叢で産生された異型 TTR の過剰沈着が原因とされている。Y69H 変異型 ATTR アミロイドーシスは 11 名（うち 8 名は家系内発症）の既報があり、いずれも眼症状もしくは神経症状に始まる髄膜アミロイドーシスを呈していた<sup>1)~5)</sup>。多くは 40~50 歳代に発症、年単位で進行して一部は 5~十数年の経過で死亡していた。ATTR 髄膜アミロイドーシスの臨床症状の特徴として、TFNEs として知られる失語や運動麻痺などの一過性神経脱落症状や経過中に合併する進行性認知機能障害などがある。病理学的に、脳脊髄の ATTR 沈着は軟髄膜やその血管もしくは血管周囲に局限して存在し、軟膜直下で神経毒性を引き起こして認知機能障害や失調を発現すると考えられている<sup>4)</sup>。一方、全身性アミロイドーシスで最も頻度の高い V30M 変異型においても認知機能障害のない病初期から心臓や末梢神経以外に軟髄膜やくも膜血管へのアミロイド沈着が確認されており、16 年以上の長期経過例や高齢発症例では脳出血や認知機能障害を合併することが報告されている<sup>6)</sup>。Y69H 変異型などの髄膜アミロイドーシスは発症早期からの TFNEs が特徴的であるが、心症状や末梢神経障害を呈する報告もあり<sup>7)</sup> 本例でも認

めた。こうした臨床像の違いは、異型 TTR の産生部位や組織への親和性の違いが原因として考えられる。

ATTR 髄膜アミロイドーシスの中枢神経症候は、繰り返す TFNEs と進行性の認知機能低下であり、代表的 CAA である孤発性  $A\beta$  型 CAA の臨床症候に極めて類似している。ATTR 髄膜アミロイドーシスは CAA とオーバーラップした概念と考えられており、ATTR 型 CAA とも呼ばれる。病理学的に CAA が確認された病型もあり<sup>8)~10)</sup>、脳内微小出血や脳表ヘモジデリン沈着を伴い脳出血を併発することもあるが変異型によって差がある。髄膜アミロイドーシスに特徴的な脳脈絡叢由来の ATTR 沈着はあくまで軟髄膜に局限して起こり脳実質や脳深部の血管には及ばないと考えられている。従って、小~中型の皮質血管壁主体にアミロイド沈着をおこす  $A\beta$  型 CAA とは侵される血管領域が異なるため、画像上の微小出血や脳表ヘモジデリン沈着の程度が異なり、また ATTR の変異型によっても障害される血管に差ができて表現型にも差が生じるものと想定される。本症例では脳出血の既往はなく MRI で微小出血や脳表ヘモジデリン沈着も明らかでなかったが、SAH の病歴はあり脳表血管の脆弱性は疑われる。ATTR 型 CAA と  $A\beta$  型 CAA の TFNEs の比較では、共通点として一過性構音障害や片手の感覚障害が挙げられるが、持続時間や高血圧症の有無が異なる<sup>11)</sup>。ATTR 型では幻視や視覚異常が特徴的であるとされており、血管のみならずくも膜~軟膜下にびまん性アミロイド沈着をきたすことが  $A\beta$  型 CAA との病態の違い

に関連している可能性がある。本症例でもこれら局所神経徴候を経時的に発症した。局所神経徴候の特徴からは、遺伝性 ATTR 型 CAA では、早期から前頭 - 側頭 - 頭頂葉の境界領域における機能低下が示唆され、経過と共に症状が顕在化していくことが推測される。

遺伝性 ATTR 髄膜アミロイドーシスの認知機能低下は、病中期以降に様々な形で顕在化する経過を辿るものが多い。本症例では、発症 4 年で既に軽度認知症と判断されていたが、HDS-R や MMST などの得点は変動した。TFNEs としての可逆的な認知機能障害が部分的に反映された結果と考えられた。発症 6 年でロゴペニック型進行性失語に類似した言語障害を呈しており、脳血流シンチグラフィーでは両側前頭側頭葉と左頭頂葉の血流低下を認め、言語障害のうち軽度の文章の聴理解障害と音韻性錯語を認め緩徐進行性であった。さらに発作性に意思疎通困難となる際には、文章の聴理解障害と音韻性錯語、失書が悪化していた。変動する言語障害を認めた際には、TFNEs の可能性を考慮する必要があると考えられる。

本例で認めた言語障害に類似するロゴペニック型進行性失語は、原発性進行性失語の一型であり、解剖学的には左シルビウス裂後方の側頭 - 頭頂葉接合部が責任病巣といわれている。自発語と呼称における語想起障害や句・文の復唱障害を中核症状とし、①音韻性錯語を伴う、②単語理解や対象知識の保存、③発話運動面の保存、④失文法を欠く、を支持項目とする<sup>12)13)</sup>。背景病理として、多くはアルツハイマー病を有し、剖検例における脳内蓄積蛋白解析で 99 例中 76% がアミロイド  $\beta$  ( $A\beta$ ) の病理所見であったという報告からも、ある程度疾患との対応がある<sup>14)</sup>。一方、レビー病理を伴う例<sup>15)</sup>、複合病理を示す例<sup>16)</sup> もあり、この失語が単一の疾患に由来するものではないことも明らかである。

以上のように、遺伝性 ATTR 髄膜アミロイドーシスは、異型 TTR が軟髄膜を主体に沈着し、神経を中心として眼、心にも及ぶ点が限局性アミロイドーシスとは異なる疾患である。また、TTR 遺伝子の変異型により異型 TTR の沈着しやすい部位が異なることで表現型に特徴が現れ、時に CAA の側面も併せ持つものとする。本症例は Y69H 変異型で、反復する転倒発作や一過性のロゴペニック型進行性失語に類似する言語障害を呈し、経過の中で変動したのが特徴である。遺伝性 ATTR 髄膜アミロイドーシスの TFNEs については病態解明に至っていないが、今後症状出現時の脳波、脳血流シンチグラフィー、アミロイド PET、functional MRI 所見の蓄積が重要と思われる。

※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、団体はいずれもありません。

## 文 献

1) Blevins G, Macaulay R, Harder S, et al. Oculoleptomeningeal

- amyloidosis in large kindred with a new transthyretin variant Tyr69His. *Neurology* 2003;60:1625-1630.
- 2) Schweitzer K, Ehmann D, Garcia R, et al. Oculoleptomeningeal amyloidosis in 3 individuals with the transthyretin variant Tyr69His. *Can J Ophthalmol* 2009;44:317-319.
- 3) Suhr OB, Andersen O, Aronsson T, et al. Report of five rare or previously unknown amyloidogenic transthyretin mutations disclosed in Sweden. *Amyloid* 2009;16:208-214.
- 4) Ziskin JL, Greicius MD, Zhu W, et al. Neuropathologic analysis of Tyr69His TTR variant meningovascular amyloidosis with dementia. *Acta Neuropathologica Communications* 2015;3:43.
- 5) Yamada Y, Fukushima T, Kodama S, et al. A case of cerebral amyloid angiopathy-type hereditary ATTR amyloidosis with Y69H (p.Y89H) variant displaying transient focal neurological episodes as the main symptom. *Amyloid* 2019;26:251-252.
- 6) Ricardo T, Luisa S, Miguel P, et al. Neuropathology of central nervous system involvement in TTR amyloidosis. *Acta Neuropathologica* 2023;145:113-126.
- 7) Qi Q, Cuibai W, YueShan P, et al. Current review of leptomeningeal amyloidosis associated with transthyretin mutations. *Neurologist* 2021;26:189-195.
- 8) Garzuly F, Vidal R, Wisniewski T, et al. Familial meningocerebrovascular amyloidosis, Hungarian type, with mutant transthyretin (TTR Asp18Gly). *Neurology* 1996;47:1562-1567.
- 9) Attems J, Jellinger K, Thal DR, et al. Sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2011;37:75-93.
- 10) Yamada M. Cerebral Amyloid angiopathy: emerging concepts. *J Stroke* 2015;17:17-30.
- 11) Nakajima M, Takeuchi Y, Nagao Y, et al. Comparison of clinical features in transient focal neurological episodes between hereditary transthyretin type and  $A\beta$  type cerebral amyloid angiopathy. *Amyloid* 2019;26:81-82.
- 12) Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011;76:1006-1014.
- 13) 大概美佳. 原発性進行性失語の分類と診断 今日のコンセンサスと問題点. *Brain Nerve* 2020;72:611-621.
- 14) Bergeron D, Gorno-Tempini ML, Rabinovici GD, et al. Prevalence of amyloid- $\beta$  pathology in distinct variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2018;84:729-740.
- 15) Bucic M, Whitwell JL, Kasanuki K, et al. Lewy body disease is a contributor to logopenic progressive aphasia phenotype. *Ann Neurol* 2021;89:520-533.
- 16) Josephs KA, Murray ME, Whitwell JL, et al. Staging TDP-43 pathology in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2014;127:441-450.

## Abstract

**Case of hereditary Y69H (p.Y89H) transthyretin variant leptomeningeal amyloidosis presenting with drop attacks and recurrent transient language disorder**

Natsumi Saito, M.D.<sup>1)</sup>, Yasuko Kuroha, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Arika Hasegawa, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Mari Tada, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup>, Akiyoshi Kakita, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup>, Kei Watanabe, M.D., Ph.D.<sup>3)</sup> and Tetsuya Takahashi, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Neurology, NHO Nishiniigata Chuo Hospital

<sup>2)</sup> Department of Pathology, Brain Research Institute, Niigata University

<sup>3)</sup> Department of Orthopedic Surgery, Niigata University School of Medicine

We report a 73-year-old woman who started developing recurrent transient aphasia at the age of 66 years. During the attacks, she was aware she could not understand what was being said and both her spoken and written speech were meaningless. The attacks usually lasted for a few days, following which she could explain what had happened. Anti-epileptics did not improve her symptoms. She also noticed tremor of her right hand and gait disturbance at the age of 71 years. The recurrent transient aphasia was followed by drop attacks. At the time of her admission to our hospital, she showed paraplegia, phonological paraphasia, and difficulty in understanding complex sentences. Her language disturbance resembled a logopenic variant of primary progressive aphasia. However, the symptoms fluctuated for a few days and subsequently improved. Electroencephalography showed no abnormalities. Gadolinium-enhanced brain and spinal MRI showed diffuse leptomeningeal enhancement over the surface of the spinal cord, brain stem, and cerebrum on T<sub>1</sub>-weighed imaging. Surgical biopsy of a varicose vein in the subarachnoid space at the level of the Th11 spinal cord was performed. Pathological evaluation of the biopsied specimens revealed TTR-immunolabeled amyloid deposits in the subarachnoid vessel walls and on the arachnoid membrane. Gene analysis revealed c.265T>C, p.Y89H (Y69H) *TTR* mutation, which is known as one of the causative mutations of familial leptomeningeal amyloidosis. Leptomeningeal forms of transthyretin amyloidosis might present transient focal neurological episodes.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2023;63:650-655)

**Key words:** transthyretin amyloidosis, leptomeningeal amyloidosis, Y69H, drop attack, logopenic variant of primary progressive aphasia

---