

<シンポジウム 12—2>末梢神経疾患研究の現在

家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) の治療戦略

池田 修一

(臨床神経, 49 : 953—955, 2009)

Key words : アミロイド, アミロイド・ニューロパチー, トランスサイレチン, 肝移植, アミロイド退縮

はじめに

家族性アミロイドポリニューロパチー (Familial Amyloid Polyneuropathy : FAP) は近年, 治療可能な疾患となった. そこで本稿では FAP 患者の病態に応じた治療選択とその効果について述べる.

疾患概念の変遷

FAP は常染色体優性の遺伝形式をとり, 集積地を持って発症する. また臨床的には多発神経炎と高度な自律神経障害の存在で特徴付けられると長年考えられて来た. しかしこうした古典的概念は過去 20 年で大きく変わった. すなわち FAP は熊本・長野の二大集積地以外の国内各地で孤発家系が多数発生しており¹⁾, 本邦では遺伝性ニューロパチーの中で Charcot-Marie-Tooth 病と並んで頻度の高い疾患である. また, 孤発家系の FAP 患者は高齢発症で遺伝歴が不明瞭なことが多く, 自律神経障害がめだたない²⁾. FAP 患者の臨床像は集積地出身か孤発家系か, またアミロイド前駆蛋白であるトランスサイレチン (transthyretin, 以下 TTR と略す) 遺伝子の変異がもっとも頻度が高い Val30Met (N 末端から 30 番目の valine が methionine に変化した型) なのか, その他の変異 (non-Val30Met 変異と一括される) なのかにより三型に大別されている (Table 1). FAP 患者の表現型は多様であるため, 多発神経炎患者の診療において常に FAP を鑑別の対象としないと本疾患を見逃してしまう. 実際, 孤発家系出身の FAP 患者の約 20% は初診時に CIDP と診断されて³⁾, ステロイド治療, IVIg 療法を受けている.

発生機序

FAP のアミロイド前駆蛋白は肝臓で産生され, 血清蛋白の一種として存在するトランスサイレチン (transthyretin, 以下 TTR と略す) である. またこの TTR には遺伝子異常に起因する一アミノ酸置換があり, 現在までに FAP の発病に関連した TTR 遺伝子異常は約 100 変異⁴⁾が知られている.

TTR がアミロイド線維形成にいたる機序の第一歩は安定

な四量体から不安定な単量体へ解離することであり, TTR 単量体がなんらかの機序で重合して細線維を生じる. 変異型 TTR は野生型に比して単量体へ解離しやすい. また変異の違いにより TTR 分子の蛋白質としての熱力学的安定性に差異が生じて, FAP 患者における全身的なアミロイド沈着の開始年齢, 侵される臓器の違いが生じると想定されている⁵⁾.

根治療法としての肝移植

体内における TTR の大部分は肝臓由来である. このため FAP 患者の肝臓を移植により正常肝に換えれば, 患者の血清中からアミロイド前駆蛋白である変異 TTR が消失することが期待された. FAP 患者に対する肝移植は 1990 年にスウェーデンの Holmgren, Ericzon ら⁶⁾によりはじめておこなわれ, 本治療後は患者血清中から変異 TTR がほとんど除去され, 症状の改善がえられることが報告された. この成功にひき続いて FAP に対する肝移植は世界的に急速に広がった. Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry in Sweden (FAPWTR : <http://www.fapwtr.org/>) によれば 2008 年 12 月 31 日の時点で 17 カ国, 約 1,500 例の FAP 患者に肝移植が施行されている. 臓器移植に関して特殊な環境下にあるわが国では, 生体肝移植が主体である⁷⁾⁸⁾. 日本肝移植研究会の登録によると 2005 年 7 月の時点で 50 名の FAP 患者が国内 9 施設で本移植手術を受けており, 術後 5 年生存率は 77% である⁹⁾. この他に海外の施設で肝移植を受けて来た患者が十数名おり, おそらくすでに 80 余名の日本人 FAP 患者が肝移植治療を受けていると推測される.

われわれの施設では 1993 年 11 月以来 43 名が肝移植をうけている. この内 35 名が生存しており, 31 名が社会復帰, 1 名が入院中, 3 名が自宅で療養中である. 肝移植を受けた FAP 患者の体内のアミロイド沈着動態の変化に関しては, 腹壁脂肪の連続生検組織をもちいた検索結果から, 術後 5 年目頃より同組織のアミロイドの減少が明らかとなり, 10 年前後ではほぼ完全に消失していることが証明された¹⁰⁾. 末梢神経伝導速度, CV_{RR}, 下肢皮膚温の術後 10 年にわたる経時的検索では, 運動神経伝導速度が術後 5.6 年で一過性に改善傾向を示す患者がいたが, 最終的には末梢神経伝導速度は術後不変で有意な低下例はない¹¹⁾. CV_{RR} も同様の結果である. 一方,

Table 1 FAP の異なる三病型の臨床像

臨床病型 症状	集積地出身の ATTR Val30Met	孤発家系の ATTR Val30Met	孤発家系の ATTR non-Val30Met
・初発年齢	若年	中高年	中高年
・男女比	平等	男性優位	男性優位
・遺伝歴	濃厚	薄い	薄い
・解離性感覚障害	顕著	不明瞭	不明瞭
・自律神経障害	高度	軽度	軽度
・手根管症候群の合併	なし	まれ	高頻度
・心アミロイドーシス	不明瞭	顕著	顕著

下肢の皮膚温は術後1年で全員約1度上昇を示し、それが持続している¹²⁾。

FAP患者の肝移植の適応を検討する際に重要なことは、①患者の罹病期間が5年以内で日常生活動作が自立している、②心臓と腎臓に大きな障害がなく、全身状態が良好である、③年齢が60歳以下であることの3項目である。この他に高度な起立性低血圧、持続的な尿道カテーテル使用、人工ペースメーカの植え込み、のいずれもが術後大きな危険因子となりうる¹³⁾。

疾患の進行を遅らせることが期待される薬物療法

肝移植の適応となるのは熊本または長野の集積地出身の患者である。現在、新たに診断されるFAP患者の大部分は孤発家系の患者であり、こうした患者は、i) 60歳以上の高齢であり、ii) 診断時すでに末梢神経障害が重度で日常生活動作が自立していない、iii) 心アミロイドーシスにより心機能低下が高度である、などの理由により肝移植の適応外である。したがって肝移植以外のFAPの治療法の開発が急務である。遺伝子治療、アミロイド前駆蛋白に対する抗体療法などが試作中であるが、現在臨床的に実施されているのは薬物療法である。その基本戦略は、TTR分子がアミロイド線維形成をおこなう際に必須な過程である四量体から単量体への解離を阻止することである。海外で市販されている抗炎症薬の一種diflunisalに強力な本作用があることがみだされ¹⁴⁾、現在、わが国をふくめた複数の国において国際的な臨床試験が進行中である。また新薬の開発も海外で進められている。当科では約20名のFAP患者にdiflunisal 250mg錠を一日2回服用で長期経過観察をおこなっている¹⁵⁾。最長で4年半本薬剤の投与を行っており、この中で2名のFAP患者が腎機能障害の出現で服薬を中断したが、その他にめだつた副作用は出現していない。現在、末梢神経機能、心機能を中心に長期的治療効果の解析を進めている。

おわりに

FAPでは体内におけるアミロイド前駆蛋白の産生を阻止すれば、すでに沈着していたアミロイドが徐々に退縮していく構図が明らかになった。しかしこの分子機構は不明である。FAPの治療戦略は着実に前進しつつあるが、まだまだ未解決

な課題も沢山あるというのが結論である。

文 献

- Ikeda S, Nakazato M, Ando Y, et al: Familial transthyretin-type amyloid polyneuropathy in Japan. Clinical and genetic heterogeneity. *Neurology* 2002; 58: 1001—1007
- Koike H, Misu K, Ikeda S, et al: Type I (transthyretin Met 30) familial amyloid polyneuropathy: early-versus late-onset form. *Arch Neurol* 2002; 59: 1771—1776
- Planté-Bordeneuve V, Ferreira A, Lalu T, et al: Diagnostic pitfalls in sporadic transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP). *Neurology* 2007; 69: 693—698
- Conner LH, Lim A, Prokaeva T, et al: Tabulation of human transthyretin (TTR) variants, 2003. *Amyloid* 2003; 10: 160—184
- Sekijima Y, Wiseman RL, Matteson J, et al: The biological and chemical basis for tissue-selective amyloid disease. *Cell* 2005; 121: 1—13
- Holmgren G, Steen L, Ekstedt J, et al: Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met 30). *Clin Genet* 1991; 40: 242—246
- Ikeda S, Takei Y, Yanagisawa N, et al: Partial liver transplantation from living donors in familial amyloid polyneuropathy. *Amyloid* 1997; 4: 18—23
- Takei Y, Ikeda S, Hashikura Y, et al: Partial-liver transplantation to treat familial amyloid polyneuropathy: follow-up of 11 patients. *Ann Intern Med* 1999; 131: 592—595
- Takei Y, Ikeda S, Ikegami T, et al: Ten years of experience with liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy in Japan: outcomes of living donor liver transplantation. *Intern Med* 2005; 44: 1151—1156
- Tsuchiya A, Yazaki M, Kametani F, et al: Marked regression of abdominal fat amyloid in patients with familial amyloid polyneuropathy during long-term follow-up after liver transplantation. *Liver Transpl* 2008; 14: 563—570
- Shimajima Y, Morita H, Kobayashi S, et al: Ten-year

- follow-up of peripheral nerve function in patients with familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *J Neurol* 2008; 255: 1220—1225
- 12) Kobayashi S, Morita H, Asawa T, et al: Peripheral nerve function in patients with familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Amyloid* 2003; 10: 17—24
- 13) Adams D, Samuel D, Goulon-Goeau C, et al: The course and prognostic factors of familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Brain* 2000; 123: 1495—1504
- 14) Miller SR, Sekijima Y, Kelly JW: Native state stabilization by NSAIDs inhibits transthyretin amyloidogenesis from the most common familial disease variants. *Lab Invest* 2004; 84: 545—552
- 15) Tojo K, Sekijima Y, Kelly JW, et al: Diflunisal stabilizes familial amyloid polyneuropathy-associated transthyretin variant tetramers in serum against dissociation required for amyloidosis. *Neurosci Res* 2006; 56: 441—449

Abstract

Therapeutic strategy for familial amyloid polyneuropathy (FAP)

Shu-ichi Ikeda, M.D.

Department of Medicine (Neurology and Rheumatology), Shinshu University School of Medicine

Familial amyloid polyneuropathy (FAP) was long considered to be an incurable disease, but a new therapeutic approach was developed 15 years ago. As the liver produces most of the transthyretin (TTR) in serum, it was assumed that the replacement of a liver expressing an abnormal TTR gene should stop the production of the variant TTR, the serum amyloid precursor in FAP. Until now about 1,500 FAP patients underwent liver transplantation, and the 10-year-survival rate is about 77%. After operation the progression of FAP symptoms certainly stopped, and patients who were in an early stage of the disease and underwent successful operations showed considerable improvement in their quality of life. Electrophysiological study of peripheral nerve function has demonstrated that liver transplantation can halt the progression of peripheral neuropathy in FAP patients, and histopathological regression of amyloid deposits was seen on the patients with long post-transplantation courses. Pharmacological therapies have been considered for FAP patients and among them, diflunisal, one of non-steroidal anti-inflammatory drugs, is very promising. TTR tetramer dissociation is an initial step for the process of TTR-derived amyloid fibril formation associated with FAP and diflunisal can inhibit this process by stabilization of the TTR tetramer. Clinical trial of this drug for FAP patients is now going worldwide.

(*Clin Neurol*, 49: 953—955, 2009)

Key words: amyloid, amyloid neuropathy, transthyretin, liver transplantation, regression of amyloid
