

## 家族性アミロイドポリニューロパチーの臨床と病理

小池 春樹 祖父江 元

(臨床神経 2011;51:1134-1137)

Key words : アミロイド, 神経生検, トランスサイレチン, ニューロパチー

## はじめに

家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) は遺伝性のアミロイドーシスであり, トランスサイレチン, ゲルゾリン, アポリポプロテイン A-I などの変異蛋白が沈着することにより生じる疾患である<sup>1)</sup>. このなかでもトランスサイレチン型の FAP はもっとも一般的なものであり, 現在までに 100 あまりの変異が報告されている<sup>1)~3)</sup>. 典型的な症例は 30 番目のバリンがメチオニンに置換したタイプ (FAP ATTR Val30Met) であり, 1952 年にポルトガルから報告されて以来, 日本やスウェーデンから同様の症例が多く報告されてきた<sup>1)</sup>. 従来, これらの国々においては症例の地理的集積をみとめ, 本邦においては, 長野県小川村と熊本県荒尾市の二大集積地との関連で報告されてきた<sup>2)3)</sup>. しかし, 近年, 遺伝子診断の技術の進歩とともに, 高齢で発症し, 集積地との関連をみとめない FAP ATTR Val30Met 症例が全国に散在性に分布していることが明らかになり, FAP, とくに FAP ATTR Val30Met は従来考えられていたほどまれな疾患ではないと考えられるようになってきている<sup>1)4)5)</sup>. 非集積地の高齢発症の FAP ATTR Val30Met は, 家族歴をみとめない例が多く, 従来からの集積地の症例とは異なる臨床病理像を呈するため, 積極的に生検によりアミロイドの証明や遺伝子診断を施行しないと診断に難渋するばあいも多い<sup>5)</sup>.

今回, FAP, とくに FAP ATTR Val30Met の臨床病理像を, 集積地と非集積地の症例を比較しながら述べる.

## 臨床所見

日本の二大集積地における FAP ATTR Val30Met は, 例外はあるものの, 若年 (20~40 歳代) で発症することが多く, 家族歴を高率に有し, 感覚は振動覚・関節位置覚などの深部感覚よりも触覚・温痛覚などの表在感覚がより高度に障害される解離性感覚障害を呈し, 嘔吐, 下痢, 便秘, 起立性低血圧, 発汗低下, 排尿障害などの高度な自律神経障害を呈し, 房室伝導ブロックなどの心伝導障害を高率にきたすことが特徴とされてきた<sup>4)6)7)</sup> (Table 1). これに対して, 非集積地の FAP ATTR Val30Met は高齢 (50 歳以上) で発症し, 集積地の症

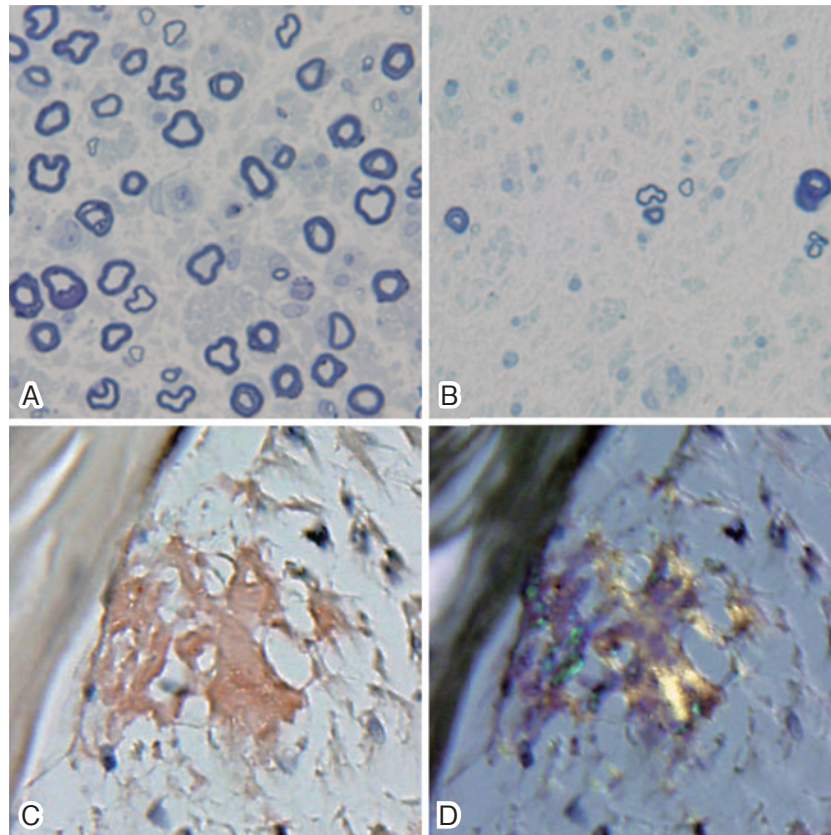
例とは異なる臨床症状を呈する<sup>4)~7)</sup>. 非集積地の高齢発症例は家族歴を有さない例が多く, 感覚障害は振動覚・関節位置覚などの深部感覚と触覚・温痛覚などの表在感覚が同程度に障害される全感覚障害を呈する例が多数を占め, 自律神経障害は初期には比較的軽度であり, 心臓においてはびまん性のアミロイド沈着による心肥大をきたすことが多いが, 房室伝導ブロックなどの心伝導障害の頻度は低い<sup>4)~7)</sup>.

末梢神経伝導検査の所見は, 集積地の若年発症例も非集積地の高齢発症例も主に軸索障害を示唆する所見を呈するが, 障害の程度の強い症例では伝導速度の遅延や遠位潜時の延長もみられる<sup>7)8)</sup>. 集積地の若年発症例では, 検査までの罹病期間が長い例ほど末梢神経伝導検査の指標が悪化する傾向が明らかであるが, 非集積地の高齢発症例では罹病期間が短い例でも異常所見が著明な例があり, 集積地の若年発症例のような末梢神経伝導検査の指標の増悪と罹病期間との相関をみとめない<sup>7)</sup>.

## 病理所見

FAP ATTR Val30Met の生検腓腹神経病理所見は, 集積地の若年発症例では, とくに病初期には無髄線維もふくめた小径線維優位の脱落を呈する<sup>6)9)</sup> (Fig. 1A). これに対して非集積地の高齢発症例では小径線維優位の脱落を呈する例も一部でみとめるが, 病初期から有髄線維が高度に脱落している例が多く, 障害される線維の選択性をみとめない傾向がある<sup>6)</sup> (Fig. 1B). 無髄線維は集積地の若年発症例にくらべて保たれる傾向がある<sup>6)</sup>. また, 非集積地の高齢発症例では集積地の若年発症例にくらべて神経線維の脱落の割にアミロイド沈着が軽度な傾向があり, 当初のコングレッド染色でアミロイドを検出できず, 遺伝診断確定後に全検体を薄切した後, コングレッド染色を再検して明らかになる例もあり注意を要する<sup>5)</sup>.

FAP ATTR Val30Met の剖検例では, 後根神経節と交感神経節のアミロイド沈着と神経細胞脱落は, 非集積地の高齢発症例にくらべ, 集積地の若年発症例でより高度な傾向がある<sup>1)6)9)</sup>. アミロイド沈着は集積地の若年発症例では後根神経節よりも交感神経節でより高度であるのに対し, 非集積地の高齢発症例では交感神経節よりも後根神経節でより高度である<sup>1)6)</sup>. 末梢神経のアミロイド沈着は集積地の若年発症例でよ



**Fig. 1** Representative photographs of sural nerve biopsy specimens from a patient with early-onset FAP ATTR Val30Met from an endemic focus (A) and from a patient with late-onset FAP ATTR Val30Met from a non-endemic area (B, C, and D) of Japan. (A) There is a greater loss of small myelinated fibers than large myelinated fibers. Toluidine blue stain. (B) Predominant small-fiber loss as in (A) is not observed. Toluidine blue stain. (C) Congo red staining reveals amyloid deposition in the endoneurium. (D) Amyloid deposition shows bright and glittering apple-green birefringence when examined by polarized light.

**Table 1** Characteristics of FAP ATTR Val30Met in Japan.

Features	Early-onset cases from endemic foci	Late-onset cases from non-endemic areas
Age at onset (years)	34.4 ± 6.4*	64.0 ± 6.4*
Men/women	0.9/1*	4.5/1*
Penetrance rate	High	Low
Presence of family history	Common	Rare
Initial symptom of neuropathy	Autonomic dysfunction Sensory deficit	Sensory deficit
Sensory dissociation	Common	Rare
Autonomic dysfunction in early stages	Severe with ADL disturbance	Mild without ADL disturbance
Cardiac involvement	Atrioventricular conduction block	Cardiomegaly
Anticipation of age at onset	Present	Absent

Values for the age at onset are expressed as the mean ± SD.

ADL = activities of daily living.

\*Based on a previous report<sup>7</sup>.

り高度であるが、コンゴレッド陰性・トランスサイレチン陽性の沈着物は集積地の若年発症例にくらべて非集積地の高齢発症例で多くみとめる傾向がある<sup>6)</sup>。その他の臓器のアミロイド沈着は、甲状腺、消化管、膵臓、副腎、腎臓においては、集

積地の若年発症例が非集積地の高齢発症例にくらべて、より高度であるのに対し、心臓、下垂体前葉においては非集積地の高齢発症例が集積地の若年発症例より高度である<sup>6)</sup>。心臓のアミロイド沈着は、集積地の若年発症例では心内膜下にめだつ

のに対し、非集積地の高齢発症例では心筋全層にびまん性にとみとめる<sup>6)</sup>。集積地の若年発症例では心内膜下の心筋の萎縮をみとめる<sup>6)</sup>。

集積地の若年発症例にみられるアミロイドは、コンゴレッドでの染色性と偏光顕微鏡下での緑色複屈折性が強く、形態的にも長い線維が同一方向に並ぶ傾向がある<sup>10)</sup>。これに対して非集積地の高齢発症例のアミロイドは、コンゴレッドでの染色性と複屈折性が弱く、形態的にも方向性を持たない短い線維をみとめる<sup>10)</sup>。心アミロイドの質量解析では集積地の若年発症例は変異トランスサイレチンが多くを占めているのに対し、非集積地の高齢発症例では正常トランスサイレチンが多くを占める<sup>10)</sup>。非集積地の高齢発症例のアミロイドの性質は、正常トランスサイレチンの沈着する senile systemic amyloidosis に類似しており、アミロイド沈着には加齢の影響の重要な役割を果たしていると考えられる<sup>1)10)</sup>。

### おわりに

上に述べたように、FAP ATTR Val30Met の集積地の若年発症例と非集積地の高齢発症例は、臨床症状と関連し、病理学的にも異なる所見を呈する。集積地の若年発症例の小径線維優位の脱落、後根神経節よりも交感神経節でより高度なアミロイド沈着は、著明な自律神経障害、解離性感覚障害と、非集積地の高齢発症例の比較的保たれている無髄線維、交感神経節よりも後根神経節でより高度なアミロイド沈着は、比較的軽度な自律神経症状、全感覚障害と対応する<sup>6)</sup>。また、心臓に関しては、集積地の若年発症例では、伝導系を含めた心内膜下のアミロイド沈着、心筋の萎縮が高度であるために心伝導障害が高率に発生し、非集積地の高齢発症例では、心筋全層へのびまん性のアミロイド沈着により心肥大をきたすものと考えられる<sup>6)</sup>。

集積地の若年発症例と非集積地の高齢発症例では、同じトランスサイレチン遺伝子の Val30Met 変異を有するにもかかわらず異なる臨床病理像を呈する原因は明らかになっていない。集積地例と非集積地の高齢発症例の違いで注目すべき点として、世代を経るごとに発症年齢が早発化する表現促進現象 (anticipation) が集積地例にはみとめられるが、非集積地の高齢発症例では集積地例のように顕著にはみとめられないことがある<sup>1)</sup>。Anticipation のメカニズムは未だ解明されていないが、日本全国に散在する anticipation のない非集積地の高齢発症例が FAP ATTR Val30Met のプロトタイプであり、環境因子や遺伝因子などの何らかの修飾因子によって表現型の促進が進み、集積地が形成されたとも考えることができる<sup>1)4)10)</sup>。

伝導速度の遅延や遠位潜時の延長のような脱髄を示唆する

所見がめだつ例が存在する点は、高齢者のニューロパチーの鑑別診断の際に念頭におく必要がある<sup>5)7)</sup>。とくに非集積地の高齢発症例は家族歴を有さない孤発例が多いため、当初、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP) と診断される例もあり、注意を要する<sup>5)</sup>。FAP は従来考えられていたよりも本邦のみならず、他の地域においても広範囲に存在すると考えられ、無症候性のキャリアが多く存在することとあわせると、潜在的な有病率は従来考えられていたよりはかなり高いと推測されている<sup>1)</sup>。以上のことから、FAP は今後も多発神経炎の鑑別診断上重要な疾患であると考えられる。

### 文 献

- 1) Koike H, Sobue G. Diagnosis of familial amyloid polyneuropathy: wide-ranged clinicopathological features. *Expert Opin Med Diagn* 2010;4:323-331.
- 2) Ikeda S, Nakazato M, Ando Y, et al. Familial transthyretin-type amyloid polyneuropathy in Japan: clinical and genetic heterogeneity. *Neurology* 2002;58:1001-1007.
- 3) Ando Y, Nakamura M, Araki S. Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. *Arch Neurol* 2005;62:1057-1062.
- 4) Koike H, Misu K, Ikeda S, et al. Type I (Transthyretin Met30) familial amyloid polyneuropathy in Japan: early-versus late-onset form. *Arch Neurol* 2002;59:1771-1776.
- 5) Koike H, Hashimoto R, Tomita M, et al. Diagnosis of sporadic transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: a practical analysis. *Amyloid* 2011;18:53-62.
- 6) Koike H, Misu K, Sugiura M, et al. Pathology of early- vs late-onset TTR Met30 familial amyloid polyneuropathy. *Neurology* 2004;63:129-138.
- 7) Koike H, Kawagashira Y, Iijima M, et al. Electrophysiological features of late-onset transthyretin Met30 familial amyloid polyneuropathy unrelated to endemic foci. *J Neurol* 2008;255:1526-1533.
- 8) Koike H, Morozumi S, Kawagashira Y, et al. The significance of carpal tunnel syndrome in transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy. *Amyloid* 2009;15:1-7.
- 9) Sobue G, Nakao N, Murakami K, et al. Type I familial amyloid polyneuropathy. A pathological study of the peripheral nervous system. *Brain* 1990;113:903-919.
- 10) Koike H, Ando Y, Ueda M, et al. Distinct characteristics of amyloid deposits in early- and late-onset transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol Sci* 2009;287:178-184.

**Abstract****Clinicopathological features of familial amyloid polyneuropathy**

Haruki Koike and Gen Sobue

Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine

Because of the recent development of biochemical and molecular analyses, familial amyloid polyneuropathy (FAP) is not considered to be rare as previously thought. Transthyretin Val30Met-associated FAP (FAP ATTR Val30Met) is a most common form of FAP. Although patients with FAP ATTR Val30Met have been considered to be concentrated in endemic foci of Japan, Portugal, and Sweden, late-onset form of this type of FAP was discovered in non-endemic areas and they revealed to be distributed widely throughout the world. Therefore, the necessity for recognition of the variability in clinical, electrophysiological, and histopathological features of this disease become increasing. In this article, we describe clinicopathological features of FAP ATTR Val30Met patients in Japan by comparing those of conventional early-onset cases from endemic foci to those of late-onset ones from non-endemic areas. Patients with FAP ATTR Val30Met from endemic foci and those from non-endemic areas show different clinical, electrophysiological, and histopathological features. As compared to a classic phenotype of FAP, clinicopathological features of patients from non-endemic areas tend to be nonspecific. Physicians may not take the possibility of FAP into consideration until amyloid became evident by sural nerve biopsy. Therefore, tight recognition for the possibility of FAP ATTR Val30Met are needed at the time of initial evaluation of neuropathy of undetermined etiology to avoid missed diagnosis.

(Clin Neurol 2011;51:1134-1137)

**Key words:** amyloid, nerve biopsy, transthyretin, neuropathy

---