

水頭症を呈したトランスサイレチン Val30Met 変異型 familial amyloid polyneuropathy の兄弟例

武山 博文^{1)*} 田口 周馬¹⁾ 麓 直浩¹⁾ 岡本 洋子¹⁾ 猪原 匡史¹⁾
川又 純¹⁾ 東城 加奈²⁾ 岡 伸幸³⁾ 高橋 良輔¹⁾

要旨：症例は70歳男性である。数年で視力障害、異常感覚、歩行障害、排尿障害が進行した。房室ブロックのためペースメーカー埋め込み術がおこなわれた。認知機能障害、腱反射消失をとまなう筋力低下、全感覚低下、起立性低血圧をみとめた。硝子体手術採取検体と生検腓腹神経でアミロイド沈着、頭部CTで水頭症をみとめた。遺伝子検査で、トランスサイレチン Val30Met 型 familial amyloid polyneuropathy と診断した。患者の兄にも自律神経障害と水頭症をみとめた。Val30Met 型で水頭症をきたすことはきわめてまれであるが、本兄弟例は、Val30Met 型と水頭症との関連性を示唆する。

(臨床神経 2012;52:257-260)

Key words：水頭症, familial amyloid polyneuropathy, Val30Met, トランスサイレチン

はじめに

Familial amyloid polyneuropathy (FAP) の症候は多岐にわたるが、本症例のように、異型トランスサイレチン (transthyretin: TTR) による Val30Met 型 FAP で水頭症を合併する事はきわめてまれである。

症 例

症例：70歳，男性，右きき

主訴：歩行障害，感覚障害

既往歴：64歳時に頸椎症手術。68歳時に糖尿病を指摘された。

家族歴：兄に水頭症，四肢筋力低下・筋萎縮，自律神経障害，ポリニューロパチーをみとめた。母にけいれん発作の既往あり。

現病歴：2002年頃(64歳)から四肢の感覚異常と脱力感が出現，増悪した。2005年頃から歩行時のふらつきや立ちくらみ症状が出現し，残尿・排尿困難のため尿道カテーテルが留置された。2007年に，完全房室ブロックのためペースメーカー埋め込み術が施行された。その頃，頭部CTで脳室拡大を指摘された。2008年，硝子体混濁に対する手術の採取検体からアミロイドが検出された。感覚障害と水頭症の精査加療目

的に2008年6月に神経内科へ入院した。

入院時現症：身長162cm，体重34.4kg，体温36.3℃。脈拍60/分，整。血圧82/56mmHg。眼球・眼瞼結膜に異常はない。呼吸音，心音に異常はない。腹部は平坦，軟で，肝・脾は触知しない。下肢に浮腫をみとめない。

神経学的所見：視力は，右眼は完全盲，左眼は0.06。対光反射は左右とも消失。近位筋・遠位筋ともにMMT3から4程度の四肢筋力の低下あり。全身のびまん性の筋萎縮あり。四肢の腱反射は消失。感覚失調性歩行をみとめ，Romberg徴候陽性。表在覚・深部覚ふくむ全感覚低下あり。起立性低血圧(仰臥位90/68mmHg→起立直後62/50mmHg)と膀胱直腸障害(残尿・排尿困難，便秘)あり。

入院時検査所見：尿一般定性検査に異常はない。血液検査：腎機能障害(Cr 1.7mg/dl，24時間Ccr 23ml/min)，HbA1c 6.2%と上昇をみとめる以外は，血算・一般生化学・電解質ふくむ異常なし。心電図：全誘導で低電位(ペースメーカー埋め込み前)。胸部X線写真：異常をみとめない。腰椎穿刺：脳脊髄液外観は無色透明，圧5cmH₂O，細胞数1/μl，糖75mg/dl(同時血糖120mg/dl)，蛋白38.4mg/dl。運動神経伝導検査では，左尺骨神経・左脛骨神経で低振幅電位，F波の遅延あり，左腓骨神経では導出不能。感覚神経伝導検査では，左正中神経・左尺骨神経で低振幅電位をみとめ，左腓骨神経と左腓腹神経で導出不能。心臓超音波検査：拡張障害と心嚢水貯留あり。頭部CT：脳室の拡大をみとめる(Fig. 1(a)-(c))。

*Corresponding author: 京都大学医学部附属病院神経内科 [〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町 54]

¹⁾京都大学医学部附属病院神経内科

²⁾信州大学医学部脳神経内科，リウマチ・膠原病内科

³⁾国立病院機構南京都病院神経内科・リハビリテーション科

(受付日：2011年8月21日)

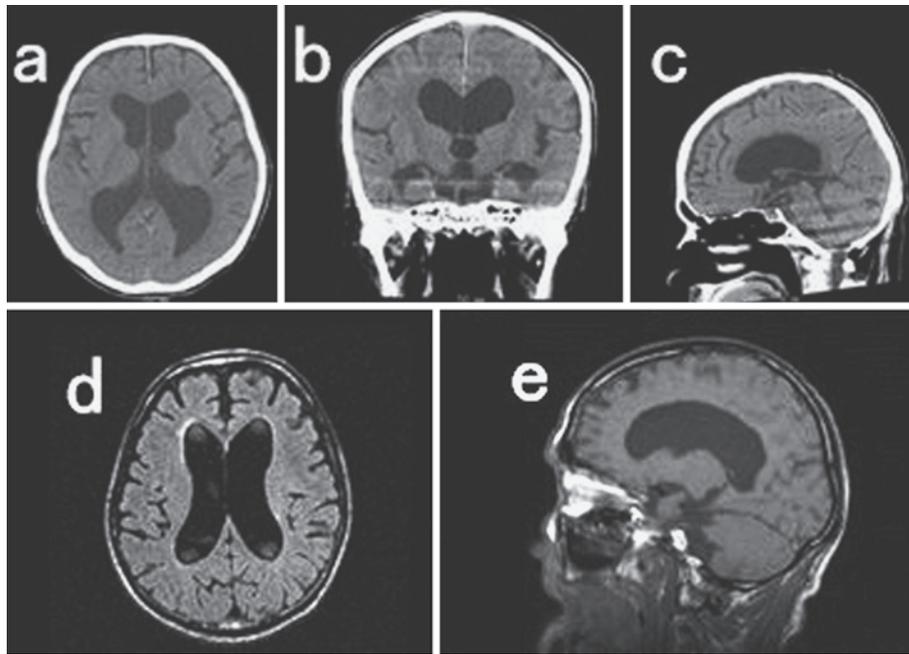


Fig. 1 Hydrocephalus on brain CT and MRI.

(a)-(c): Brain CT of the proband shows enlargement of the third and fourth ventricles, which suggests hydrocephalus. (a) Axial image. (b) Coronal image. (c) Sagittal image. (d), (e): Brain MRI of the proband's brother shows hydrocephalus. (d) Fluid attenuated inversion recovery image (axial, 1.5T; TR 8,800 ms, TE 110 ms). (e) T₁ weighted image (sagittal, 1.5T; TR 500 ms, TE 9 ms)

タップテスト：脳脊髄液採取前後で有意な症状変化をみとめず。

入院後経過：硝子体からアミロイドが検出され (Fig. 2), 患者の兄に類症をみとめ (Fig. 1 (d), (e)), FAP がうたがわれた。患者・家族の同意の元、遺伝子解析をおこない、Met30 異型トランスサイレチン (transthyretin : TTR) 遺伝子のヘテロ接合体であることが判明し、Val30Met 型 FAP と診断した。腓腹神経生検をおこない、神経周膜下や内鞘血管周囲のアミロイド沈着、抗 TTR 抗体 (ウサギ抗ヒト TTR 抗体, Dako ; 1 : 200) による免疫染色法にて神経周膜下の TTR 陽性構造物を確認した (Fig. 2)。本症例は進行例であり、肝移植の適応はないと判断した。在宅への調整とリハビリテーションを目的に 2008 年 8 月に近医へ転院した。

考 察

FAP の多くは、TTR 遺伝子の点変異や欠失が原因で起こり、変異タイプごとに発症時期や障害臓器、重症度がことなる。Val30Met 型は、FAP の中でもっとも多くみられ、常染色体優性遺伝で、多くは 30~40 歳代で発症、10 数年の経過で死亡し、感覚運動性ポリニューロパチーおよび自律神経障害などが通常観察される¹⁾。心筋障害、心伝導障害、腎障害、硝子体混濁がしばしば合併するとされ、本症例の臨床像に合致する。しかし、本症例のようにポリニューロパチーに加えて中枢神経障害と硝子体混濁を合併することはきわめてまれで、数

例報告があるのみである²⁾。

FAP にみられる水頭症は、脈絡叢で産生され髄液中に存在する変異 TTR が、くも膜下腔の血管壁や、とくに上衣下の領域にアミロイドとして沈着することでグリア細胞の反応をひきおこし、脳室壁の変化にともないとくに中脳水道レベルでの脳室腔の狭小化をきたすことが原因と考えられている³⁾。TTR はチロキシン輸送蛋白の一つであるが、脳脊髄液では、TTR 以外にチロキシン結合蛋白質が乏しいため、不安定な変異 TTR ですら、その分泌が可能となるとされる⁴⁾。なお、FAP の進行を阻止する有効な治療法である肝移植は、網膜や脈絡叢などの肝臓以外の部位での変異 TTR の産生は減少せず、病勢を止めることはできない。

変異 TTR の安定性がアミロイドーシスの臨床的多様性に関係するメカニズムが解明されつつある。変異 TTR 蛋白のエネルギー学的な安定性が低下すると、in vitro のアミロイド原性は増加し臨床像も重症化するが、不安定になるにつれて細胞内の品質管理システムである小胞体関連分解により変異 TTR が分解され、細胞からの分泌効率が低下し、臨床的な重症度は減少に転じる⁵⁾。Val30Met 型変異ではアミロイド原性は中等度であり、品質管理システムが強く作動するほど不安定ではないため、結果的にはもっとも重症度の高い変異の一つとなると考えられる。

Val30Met 型で水頭症をきたすことはきわめてまれであるが、本兄弟例は、Val30Met 型と水頭症との関連性を示唆する。

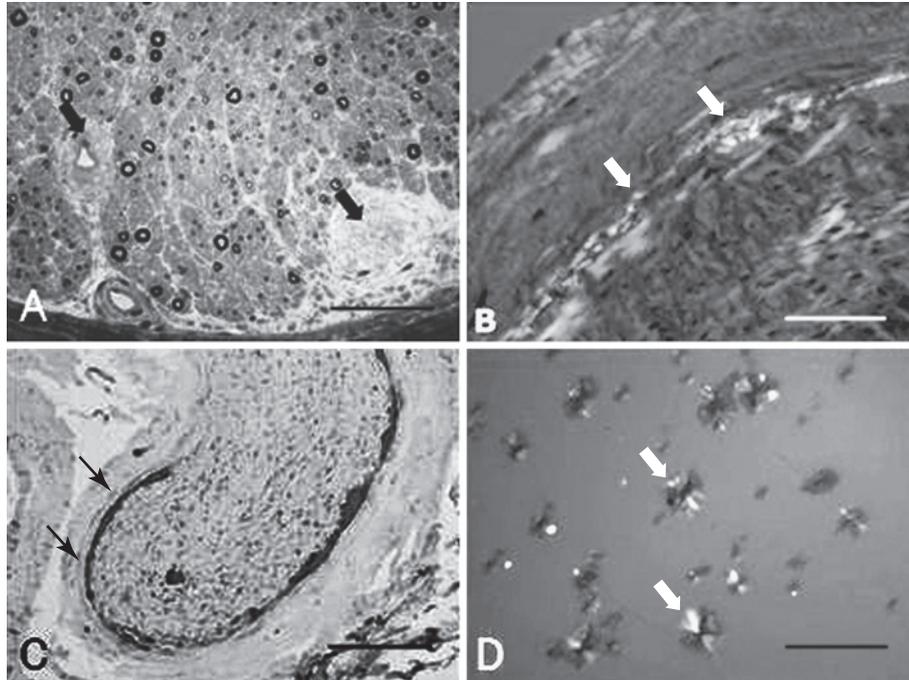


Fig. 2 Pathology.

(A), (B), (C): Biopsied sural nerve.

(A): Epon-embedded semithin section shows moderate decrease in number of myelinated nerve fibers with both small and large diameters. Depositions around the vessels in endoneurium and beneath the perineurium (arrows) are observed (bar = 50 μ m).

(B): Congo red staining shows apple-green birefringence under polarized light (arrows), indicative of amyloid (bar = 10 μ m).

(C): Transthyretin-positive depositions beneath the perineurium (arrows) (bar = 80 μ m).

(D): Amyloid in the vitreous body (Congo-red staining).

Congo-red staining of the vitrectomized specimen shows green birefringence under polarized light (arrows), indicative of amyloid (bar = 10 μ m).

※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) アミロイドーシスに関する調査研究班. アミロイドーシス診療ガイドライン 2010.
- 2) Herrick MK, DeBruyne K, Horoupian DS, et al. Massive leptomeningeal amyloidosis associated with a Val30Met transthyretin gene. *Neurology* 1996;47:988-992.
- 3) Petersen RB, Goren H, Cohen M, et al. Transthyretin amyloidosis: a new mutation associated with dementia. *Annals of Neurology* 1997;41:307-313.
- 4) Sekijima Y, Wiseman RL, Matteson J, et al. The biological and chemical basis for tissue-selective amyloid disease. *Cell* 2005;121:73-85.
- 5) Sato T, Susuki S, Suico MA, et al. Endoplasmic reticulum quality control regulates the fate of transthyretin variants in the cell. *The EMBO journal* 2007;26:2501-2512.

Abstract**Case report of transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy presenting hydrocephalus**

Hirofumi Takeyama, M.D.¹⁾, Syuma Taguchi, M.D.¹⁾, Naohiro Fumoto, M.D.¹⁾,
Yoko Okamoto, M.D.¹⁾, Masafumi Ihara, M.D.¹⁾, Jun Kawamata, M.D.¹⁾,
Kana Tojo, M.D.²⁾, Nobuyuki Oka, M.D.³⁾ and Ryosuke Takahashi, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Kyoto University Hospital

²⁾Department of Neurology and Rheumatology, Shinshu University School of Medicine

³⁾Department of Neurology, National Hospital Organization Minami-Kyoto Hospital

A 70-year-old man was admitted to our hospital with visual loss, dysesthesia, gait disturbance, and urinary retention. A pacemaker was implanted 1 year ago for atrioventricular conduction block. Neurologic examination revealed mild cognitive impairment, near blindness with vitreous opacity, diffuse muscle weakness, loss of all sensory modalities with areflexia, and orthostatic hypotension. Head CT showed hydrocephalus. The Congo red staining of vitrectomized specimen and the biopsied sural nerve showed amyloid depositions. Gene analysis disclosed Val30Met missense mutation of transthyretin, which is responsible for familial amyloid polyneuropathy. His bedridden brother also had severe urinary dysfunction and orthostatic hypotension with hydrocephalus on MRI. These two sibling cases suggest correlation of the transthyretin Val30Met mutation with hydrocephalus, a rare phenotype of this disease.

(Clin Neurol 2012;52:257-260)

Key words: hydrocephalus, familial amyloid polyneuropathy, Val30Met, transthyretin
