

遺伝性アミロイドニューロパチーの多様性と診断・治療のポイント

関島 良樹¹⁾²⁾

要旨： 遺伝性アミロイドポリニューロパチーのほとんどを占める遺伝性 ATTR アミロイドーシスは、トランスサイレチン (*TTR*) 遺伝子変異を原因とする常染色体優性の遺伝性疾患である。本症は全身性アミロイドーシスであり、多発ニューロパチー、自律神経障害、心症状、眼症状など多彩な症状が様々な組み合わせで出現する。診断には上記の症状に加え、組織へのアミロイド沈着と *TTR* 遺伝子変異を証明する必要がある。本症に対してはすでに肝移植の有効性が確立しているが、近年 *TTR* 四量体安定化薬の有効性が臨床試験で証明され、2013年にタファミジスが治療薬として認可された。本症は治療可能な遺伝性ニューロパチーであり、早期診断が非常に重要である。(臨床神経 2014;54:953-956)

Key words： ATTR アミロイドーシス、家族性アミロイドポリニューロパチー、トランスサイレチン、ジフルニサル、タファミジス

はじめに

アミロイドは正常に折りたたまれた蛋白質が変性（ミスフォールディング）し、凝集することにより不溶化した線維状の細胞外沈着物質である。病理学的にはコンゴレッド染色で赤橙色に染色され、偏光顕微鏡下では緑色複屈折性を呈する。アミロイドーシスはアミロイド沈着により機能障害を呈する疾患群であり、前駆蛋白により分類される。現在までに30の前駆蛋白が同定されているが¹⁾、このうち遺伝性アミロイドニューロパチーをきたしうる疾患はTable 1に示した4疾患である。本邦における遺伝性アミロイドニューロパチー患者のほとんどが遺伝性ATTRアミロイドーシスであることから、本稿では本症の多様性と診断・治療のポイントについて解説する。なお、遺伝性ATTRアミロイドーシスは、従来家族性アミロイドポリニューロパチー (familial amyloid polyneuropathy; FAP) と呼ばれていた疾患であるが、国際アミロイドーシス学会は遺伝性ATTRアミロイドーシス (hereditary ATTR amyloidosis) の病名をもちいる事を推奨しており¹⁾、本稿ではこれにしたがう。

遺伝性ATTRアミロイドーシスの臨床像の多様性

遺伝性ATTRアミロイドーシスは、*TTR* 遺伝子変異に起因するもっとも頻度の高い遺伝性アミロイドーシスである²⁾³⁾。本症は全身性のアミロイドーシスであり、感覚運動性多発ニューロパチー、自律神経障害、手根管症候群、心症状、眼症状、髄膜アミロイドーシスによる中枢神経症状など多彩な症状が様々な組み合わせで出現する。本邦でもっとも頻度の高い*TTR* 遺伝子変異はV30M (p.V50M) 変異であり日本人

患者の約85%がこの変異を有している。V30M変異を有する患者は、若年発症と高齢発症で病像が大きく異なることが知られており (Table 2)⁴⁾⁵⁾、遺伝性ATTRアミロイドーシスは、①若年発症V30M型、②高齢発症V30M型、③Non-V30M型の3病型に分類することができる。

若年発症V30M型

若年発症V30M型遺伝性ATTRアミロイドーシスは、長野県や熊本県の集積地に多くみられる病型で、20歳代～40歳代で発症し浸透率の高い濃厚な常染色体優性の家族歴を有する。初発症状としてもっとも多いのは、下肢遠位部の異常感覚で、温痛覚が優位に障害される解離性感覚障害を示す。運動麻痺は感覚障害より2、3年遅れて出現し、足の背屈力低下として気づかれることが多い。次いで多いのが高度の便秘・下痢、嘔吐発作などの胃腸症状 (消化管自律神経症状) である。この他にも起立性低血圧や排尿障害などの多彩な自律神経症状をとめない、男性では陰萎が初発症状となるばあいも多い。内臓病変としては心伝導障害が高率にみとめられ、人工ペースメーカーの植え込みを要する例が多い。多くの患者は発症後10年前後で臥床状態となり、栄養不良状態に感染症、心不全、腎不全が複合的に加わって10～15年の経過で死亡する。

高齢発症V30M型

高齢発症V30M型遺伝性ATTRアミロイドーシスは、日本全国の子集積地でもっとも多くみられる病型で、50歳以降に発症し家族歴が明らかでないばあいも多い。性別は男女比が約4:1と男性優位である。臨床的には、両下肢遠位部優位の異常感覚や感覚障害で発症する緩徐進行性のポリニューロパ

¹⁾ 信州大学医学部脳神経内科, リウマチ・膠原病内科 [〒390-8621 松本市旭3-1-1]

²⁾ 信州大学バイオメディカル研究所

(受付日: 2014年5月23日)

Table 1 遺伝性アミロイドニューロパチーの分類.

疾患	アミロイド前駆蛋白	原因遺伝子	備考
遺伝性 ATTR アミロイドーシス	変異 トランスサイレチン	<i>TTR</i>	本邦の遺伝性アミロイドニューロパチーのほとんどを占める
遺伝性 Aβ ₂ M アミロイドーシス	変異 ゲルソリン	<i>GSN</i>	本邦から数家系の報告有り
遺伝性 AApoAI アミロイドーシス	変異 アポリポ蛋白 AI	<i>APOAI</i>	本邦からの報告なし
遺伝性 Aβ ₂ M アミロイドーシス	変異 β ₂ ミクログロブリン	<i>B2M</i>	本邦からの報告なし

Table 2 若年発症 V30M 型と高齢発症 V30M 型 ATTR アミロイドーシスの臨床像の比較.

	若年発症 V30M 型 (集積地の患者像)	高齢発症 V30M 型 (非集積地の患者像)
発症年齢	20~40 歳代	50 歳~80 歳代
男女比	約 1 : 1	約 4 : 1
浸透率	高 (ほぼ 100%)	比較的低い
家族歴	必ずみとめられる	みとめられないばあも多い
自律神経障害	早期からめだつ	早期はあまりめだたない
解離性感覚障害	顕著	めだたない
主な心合併症	房室ブロック	拘束型心筋症
典型的な初発症状	下肢の異常感覚, 解離性感覚障害または自律神経障害	下肢のしびれ, 痛み, 全感覚障害

チーが主症状であるが, 解離性感覚障害はめだたず全感覚障害をみとめる事が多い. また, 激しい下痢や嘔吐発作などの消化管自律神経症状がめだたない点が若年発症例とはことなる. 内臓病変としては心アミロイドーシスの頻度が高く, 心筋肥厚や心肥大をきたし心不全を契機に診断されるばあもまれではない.

Non-V30M 型

TTR 遺伝子には, 現在までに 100 以上の病因変異が報告されており, *TTR* 遺伝子型と表現型には一定の関連がみとめられる. V30M 変異に代表されるニューロパチーを主徴とする変異の他に, 心筋症を主徴とする変異が知られており, その代表が V122I (p.V142I) 変異である. 本変異は, アフリカ系アメリカ人の 3.0%~3.9% が有していると報告されているが日本ではみだされていない. 本邦における心筋症をきたす代表的な変異には D38A (p.D58A), S50I (p.S70I), T60A (p.T80A) などがある. 更に, D18G (p.D38G), A25T (p.A45T), Y114C (p.Y134C) などの変異を有する患者は, 中枢神経症状を主徴とする髄膜アミロイドーシスの病型をとることが知られている.

遺伝性 ATTR アミロイドーシスの診断のポイント

本症の診断には, 上述した臨床症状に加え, 組織生検によるアミロイド沈着と *TTR* 遺伝子変異の証明が必要である. 生検部位としては, 侵襲が少なくくりかえし生検可能な腹壁脂肪または胃十二指腸が推奨される. ATTR アミロイドーシスにおける生検では, アミロイド沈着は diffuse でなく patchy で

あるという点に留意する必要がある. また, 消化管におけるアミロイドは主に粘膜筋板および粘膜下組織に沈着するため, 生検においては, ①粘膜下組織を十分に採取すること, ②複数個所 (最低でも 4 ヲ所程度) 生検すること, が重要である. 腹壁脂肪生検には注射針をもちいた腹壁脂肪吸引生検と外科的な皮膚生検 (皮膚と皮下脂肪を一塊として生検) がある. 腹壁脂肪吸引生検は侵襲が少なく短時間で実施可能であるが, 手技と判定に若干の熟練を必要とする. 一方, 皮膚生検はやや侵襲が大きいものの, 皮下脂肪を十分に採取可能で診断感度が高いメリットがある. アミロイド沈着の有無はコンゴレッド染色で判定するが, 可能であれば抗 *TTR* 抗体をもちいた免疫染色をおこないアミロイド蛋白を同定することが望ましい. 初回の生検でアミロイドが検出されないばあもあり, 本症がうたがわれるばあには, ①くりかえし生検をおこなうこと, ②生検と並行して *TTR* 遺伝子検査をおこなうことが重要である. *TTR* 遺伝子に変異がみとめられなければ, 遺伝性 ATTR アミロイドーシスは否定される.

遺伝性 ATTR アミロイドーシスの治療

肝移植

血中の *TTR* はそのほとんどが肝臓で産生されることから, 1990 年にはじめて遺伝性 ATTR アミロイドーシスに対する肝移植療法が試みられ, 移植により血中の変異 *TTR* 濃度がすみやかに減少することが報告された⁶⁾⁷⁾. 以来, 世界の多くの施設で本症に対する肝移植がおこなわれ, 臨床的な有効性が実証されている. しかしながら肝移植には, ①ドナー不足, ②

患者および生体ドナーに対する精神的・身体的な侵襲、③移植後の心・眼・髄膜アミロイドーシスの進行などの問題が存在する。さらに、診断の遅れや年齢などの理由により約8割の患者が移植手術の適応とならない。以上のような状況下において本症に対するより一般的で侵襲性の低い新規治療法の開発が望まれていた。

TTR 四量体安定化剤

TTRアミロイド形成の機序としては、TTR蛋白の天然構造である四量体が単量体に解離し、解離した単量体に変性することにより線維が形成されると考えられている。また、遺伝性ATTRアミロイドーシス患者ではTTR遺伝子変異より四量体構造が不安定となり、アミロイドーシスを発症することが明らかになっている⁸⁾。そこで、TTR四量体に結合する低分子化合物をもちいて四量体構造を安定化させ、アミロイド線維形成を阻害することが可能であると考えられる。この治療戦略のもとで有効性が証明された薬剤がジフルニサルとタファミジスである。

ジフルニサルは1960年代に開発された消炎鎮痛剤で、40カ国以上で、関節リウマチや骨関節症などに対する処方薬として使用されている。ジフルニサルのランダム化比較試験は、米国、日本、欧州の多国籍医師主導型臨床試験として24ヵ月の試験期間で実施され、ジフルニサル群で有意に末梢神経障害の進行とQuality of Lifeの増悪が抑制されていることが示された⁹⁾。

タファミジスはATTRアミロイドーシス治療の目的で新規に開発された薬剤である。タファミジスのランダム化比較試験は主に欧州と南米で18ヵ月の治療期間で実施され、タファミジス群で有意に末梢神経障害の進行が抑制され、栄養状態が改善されることが示された¹⁰⁾。この結果を受け、タファミジスは2011年末に欧州で、2013年11月には本邦で遺伝性ATTRアミロイドーシス治療薬として認可され、処方が開始されている。

遺伝性ATTRアミロイドーシスの治療選択

2013年末にタファミジスが承認され、本邦における遺伝性ATTRアミロイドーシスの原因療法の選択肢が広がった。それでは、どのような患者が肝移植の適応で、どのような患者がタファミジスの適応となるのであろうか？

まず、従来から肝移植の良い適応であった若年で発症早期の患者においては、これまでの長期間のエビデンスと良好な移植後の経過から、今後も適切なドナーが存在すれば肝移植が治療の第一選択となるであろう。家系内に適切なドナーが見つからないばあいは脳死移植の順番を待つことになるが、本症に対する肝移植の緊急性が他の疾患にくらべて相対的に低いため実際の移植までかなりの時間が必要となる。従来は、待機間に病状が進行し移植を断念するケースもあったが、今後は診断後すみやかにタファミジスの内服を開始し、症状の進行を抑制しつつ移植を待つことが望ましい。

一方、年齢や疾患の進行などの理由により肝移植の適応が

ない患者に対する有効な原因療法はこれまで存在しなかったが、今後はこれらの患者はタファミジスの適応となる。多くの神経内科医が遭遇する非集積地の高齢発症患者のほとんどは肝移植の適応がなく、タファミジスの適応となると考えられる。

おわりに

当科の解析では、非集積地の遺伝性ATTRアミロイドーシス患者は、発症から診断までに平均3年を要している。本稿で概説したように本症はdisease-modifying therapyが可能な疾患であり、早期診断がきわめて重要である。本症の臨床的な特徴と診断のポイントを熟知し、亜急性～慢性に経過する進行性ニューロパチーの鑑別に遺伝性ATTRアミロイドーシスを考慮する必要がある。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid fibril protein nomenclature: 2012 recommendations from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid* 2012;19:167-170.
- 2) Sekijima Y, Yoshida K, Tokuda T, et al. Familial Transthyretin Amyloidosis (January 2012) in: GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource [database online]. Seattle: University of Washington; 1993-2014. [cited 2014 Nov 4]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1194/>.
- 3) Ando Y, Coelho T, Berk JL, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:31.
- 4) Koike H, Misu K, Ikeda S, et al. Type I (transthyretin Met30) familial amyloid polyneuropathy in Japan—Early-vs late-onset form. *Arch Neurol* 2002;59:1771-1776.
- 5) Ikeda S, Nakazato M, Ando Y, et al. Familial transthyretin-type amyloid polyneuropathy in Japan—Clinical and genetic heterogeneity. *Neurology* 2002;58:1001-1007.
- 6) Holmgren G, Steen L, Ekstedt J, et al. Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met30). *Clin Genet* 1991;40:242-246.
- 7) Holmgren G, Ericzon BG, Groth CG, et al. Clinical improvement and amyloid regression after liver-transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis. *Lancet* 1993;341:1113-1116.
- 8) Sekijima Y, Wiseman RL, Matteson J, et al. The biological and chemical basis for tissue-selective amyloid disease. *Cell* 2005;121:73-85.
- 9) Berk JL, Suhr OB, Obici L, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:2658-2667.
- 10) Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2012;79:785-792.

Abstract**Clinical diversity, diagnosis and treatment of hereditary amyloid neuropathy**Yoshiki Sekijima, M.D., Ph.D.^{1,2)}¹⁾Department of Medicine (Neurology and Rheumatology), Shinshu University School of Medicine²⁾Institute for Biomedical Sciences, Shinshu University

Hereditary amyloid neuropathy includes hereditary ATTR, hereditary AGel, hereditary AApoAI, and hereditary A β 2M amyloidosis. Among these diseases, hereditary ATTR is the most common type of amyloidosis caused by mutation in the *transthyretin* (*TTR*) gene. Hereditary ATTR amyloidosis is a life-threatening, multi-symptom, gain-of-toxic-function disease that may present with peripheral neuropathy, autonomic neuropathy, cardiomyopathy, ophthalmopathy, and/or leptomeningeal amyloidosis. In addition to the clinical symptoms described above, proven amyloid deposition in biopsy specimens and identification of disease-causing mutations in the *TTR* gene are necessary to establish the diagnosis. Deposition of amyloid in tissue can be demonstrated by Congo red staining of biopsy materials. Liver transplantation has been shown to be an effective therapeutic strategy for ameliorating hereditary ATTR amyloidosis, however, large numbers of patients are not suitable transplant candidates because of their age and/or advanced disease status. Recently, the clinical effects of TTR tetramer stabilizers, tafamidis and diflunisal, were demonstrated in randomised clinical trials, and tafamidis has been approved for the treatment of hereditary ATTR amyloidosis in European countries and in Japan. With the availability of disease-modifying therapies, early diagnosis and therapy become increasingly important in ATTR amyloidosis.

(Clin Neurol 2014;54:953-956)

Key words: ATTR amyloidosis, familial amyloid polyneuropathy, transthyretin, liver transplantation, diflunisal, tafamidis
