

症例報告

古典型脳表ヘモジデリン沈着症を呈した Val30Met ホモ接合体家族性アミロイドポリニューロパチーの1例

前谷 勇太^{1)*} 上利 大¹⁾ 野村 栄一¹⁾
植田 光晴²⁾ 安東由喜雄²⁾ 山脇 健盛¹⁾

要旨：症例は76歳女性。58歳で硝子体混濁、68歳で歩行障害と四肢の異常感覚が出現し、遺伝子検査で異型トランスサイレチンVal30Metホモ接合体を認め、家族性アミロイドポリニューロパチーと診断された。両親が血族婚で、叔母が類症疑い。歩行障害が徐々に増悪。76歳時に入院。小脳萎縮の進行と左右対称性のヘモジデリン沈着を認めた。脳アミロイドアンギオパチーで見られる限局型脳表ヘモジデリン沈着症(superficial siderosis; SS)とは分布が異なることから、古典型SSの合併と診断した。Val30Metホモ接合体患者では中枢神経症状を伴うことがあり、その原因として古典型SSの可能性が考えられた。

(臨床神経 2016;56:430-434)

Key words：脳表ヘモジデリン沈着症、家族性アミロイドポリニューロパチー、脳アミロイドアンギオパチー、眼髄膜型アミロイドーシス

はじめに

脳表ヘモジデリン沈着症(superficial siderosis; SS)は1908年にHamillにより初めて報告された疾患で¹⁾、脳表や脊髄表面にヘモジデリンが沈着し、小脳失調、感音性難聴、錘体路障害など沈着部位の障害による様々な症状を来す疾患である。特にMRIで小脳、脳幹部を中心にびまん性、対称性にヘモジデリン沈着を認め、上記のような症状を呈するものを古典型SS、大脳皮質の一部のみにヘモジデリン沈着を認める例は限局型SSと呼ばれる²⁾。SSの原因としては、クモ膜下腔への持続性または反復性の出血によるとされ²⁾、古典型SSの出血原因としては腫瘍、外傷、動静脈奇形、脊椎・脊髄疾患などがある。一方、限局型SSの多くは脳アミロイドアンギオパチー(cerebral amyloid angiopathy; CAA)に伴う過去の限局性のくも膜下出血を反映した結果とされているが^{3,4)}、家族性アミロイドポリニューロパチー(familial amyloid polyneuropathy; FAP)でSSを認めた報告は稀である。

本例は過去にKumabeらによりVal30Metのホモ接合体のFAPの1例として報告されており、非集積地での緩徐進行性の高齢発症例であり、視力障害やsmall fiber neuropathy、便秘で発症したことが特徴とされていた⁵⁾。当院入院時には小脳虫部に左右対称性にヘモジデリン沈着を呈しており、古典型SSと考えられた。本例が異型トランスサイレチン

(amyloidogenic transthyretin; ATTR) Val30Metホモ接合体であること、古典型のヘモジデリン沈着を呈していることは特異と考えられ、報告する。

症 例

症例：76歳女性

主訴：歩行困難

既往歴：59歳で左硝子体混濁にて手術を受け、61歳で左緑内障、右硝子体混濁に対して手術を受けた。以後、緑内障に対して両眼とも複数回手術を受けた。62歳で発作性心房細動を発症し、抗凝固療法は行わず、抗不整脈薬の内服が開始された。68歳時、歩行障害および四肢の異常感覚が出現、左腓腹神経生検では大径・小径有髄線維が約半数に脱落し、特に小径線維で崩壊像がめだち、ときほぐし標本では髄鞘球の形成が多く認められる軸索障害の所見であった。左短腓骨筋生検では神経原性変化を認めた。Direct fast scarlet (DFS)染色で腓腹神経の神経線維束内に陽性所見を認め、FAPと診断した。遺伝子診断の同意を得て、70歳時に熊本大学にて遺伝子検査を施行し、FAP ATTR Val30Metホモ接合体と判明した⁵⁾。73歳時に右大腿骨頸部骨折にて人工股関節置換術を受けた。

家族歴 (Fig. 1)：出身地は本人・両親とも広島。両親が血族婚であり、叔母は下肢感覚障害があり、多発ニューロパ

*Corresponding author: 広島市立広島市民病院脳神経内科 [〒730-8518 広島市中区基町7番33号]

¹⁾ 広島市立広島市民病院脳神経内科

²⁾ 熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野

(Received January 21, 2016; Accepted April 1, 2016; Published online in J-STAGE on May 21, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-000869

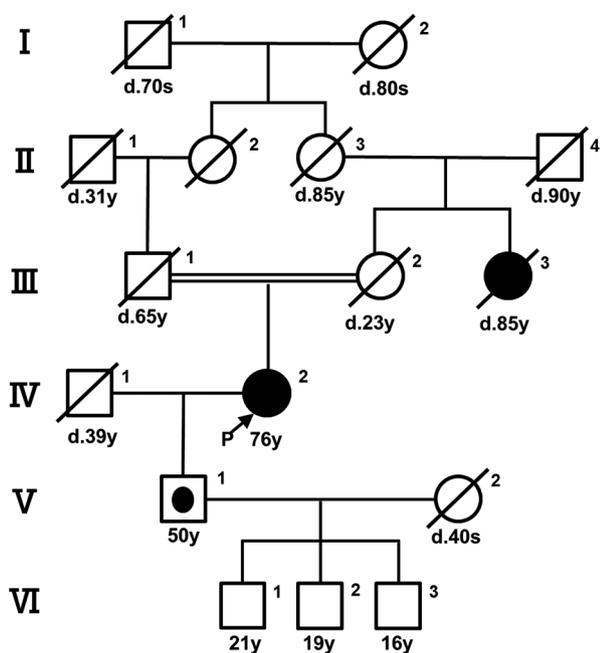


Fig. 1 Pedigree Chart.

P: proband, the patient (IV-2) and her aunt (III-3) manifested polyneuropathy. Her son (V-1) was not yet developed.

チーと診断され、完全房室ブロックに対してペースメーカーを挿入しており、類症疑いとされていた。また、息子は FAP ATTR Val30Met ヘテロ接合体と遺伝子診断されていた。

現病歴：2011 年 12 月中旬（74 歳）より下肢異常感覚が増悪し、歩行困難となり、車いすを使用するようになった。近医入院精査したが原因不明、その時の頭部 MRI T₂* 強調画像で小脳と右後頭葉の脳槽に沿ってヘモジデリン沈着が疑われた。その後も視力障害や歩行障害は徐々に進行し、2014 年 7 月（76 歳）、精査目的に入院となった。

入院時現症：身長 150.3 cm、体重 43 kg、体温 36.9°C、血圧 107/73 mmHg、脈拍 72/分・不整、SpO₂ 96% (room air)、呼吸数正常。両側下腿浮腫を認めた以外は一般身体所見に特記すべき異常を認めなかった。

神経学的所見：左眼は失明し、右眼は v.d. 50 cm。高次脳機能検査は HDS-R：20/25、MMSE：18/22、いずれも視力障害のため全項目は検査できず、構音障害や嚥下障害は認めなかったが、両側難聴を認めた。上肢近位筋筋力は保たれていたが、上肢遠位筋及び下肢では遠位筋優位に MMT 3~4 程度の筋力低下あり。腱反射は四肢で消失し、病的反射は認めず、協調運動は視力低下のため評価困難であった。両側肘・膝より末梢で異常感覚、表在覚低下を認め、四肢で振動覚低下、関節位置覚は足趾で消失。介助でつかまり立ちは可能だが、立位維持や歩行は不能であった。自律神経障害として起立性低血圧は認めなかったが、頑固な便秘を認めた。

臨床経過：視力障害や四肢のニューロパシーはかなり進行した状態であり、タファミジス内服による進行予防効果は少ないと考えられ、本人と相談の結果、対症療法継続とした。

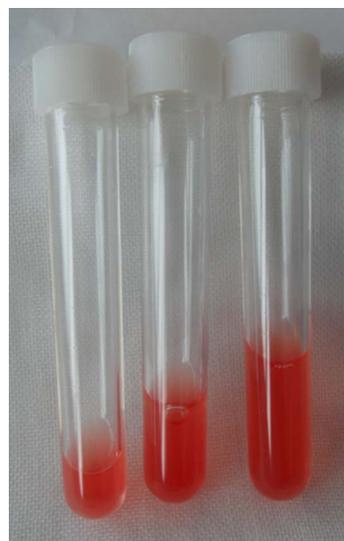


Fig. 2 Cerebrospinal fluid.

Lumbar puncture was performed successfully during the first tap. However, the drainage fluid was bloody throughout the procedure.

検査所見：一般血液検査や肝腎機能、血糖、脂質、凝固系、甲状腺ホルモン値に異常を認めず、serum amyloid A 2.4 µg/ml と正常で、血沈や CRP も正常、抗核抗体、ANCA も陰性。Fe 57 µg/dl、フェリチン 25.7 ng/ml と正常であった。心電図では心房細動を認め、経胸壁心エコーでは心嚢水の軽度貯留を認めたが、心筋内に granular sparkling echo は認めなかった。電気生理検査では、下肢では運動・感覚神経とも誘発できず、上肢では誘発できた正中神経（運動神経）でも右 130 µV、左 530 µV と著明な振幅低下を認めており、過去の検査結果も考慮し、多発性の軸索障害が主体と考えられた。髄液検査では赤色髄液であり (Fig. 2)、多形核球 7/µl、単核球 10/µl、赤血球 27,692/µl、蛋白 190 mg/dl、Fe 11 µg/dl (参考値：1.0~2.0 µg/dl)、フェリチン 14.8 ng/ml (参考値：1 ng/ml 以下)、Aβ1-42 117 pmol/l (参考値：192 pmol/l 以上) であった。頭部 MRI で Alzheimer 病を示唆するような海馬の萎縮は認めず、MRA でも特記すべき異常なし。T₂* 強調画像や磁化率強調画像では、小脳虫部に左右対称性に低信号を認めヘモジデリン沈着と考えられた (Fig. 3)。脊髄 MRI は施行していない。

考 察

本例は既存の報告のように、Val30Met のホモ接合体という点でも病態がよくわかっていない。既存報告では非集積地にて視力障害や small fiber neuropathy、便秘にて高齢発症したことが特徴とされていたが⁵⁾、非集積地の Val30Met 患者では高齢発症が多く、障害される神経線維の選択性を認めないために全感覚障害を呈する傾向にあることがその後の報告で明らかになってきている⁶⁾。またアミロイド沈着による硝子体混濁も多いとされているが、更に難聴などの中枢神経症状を

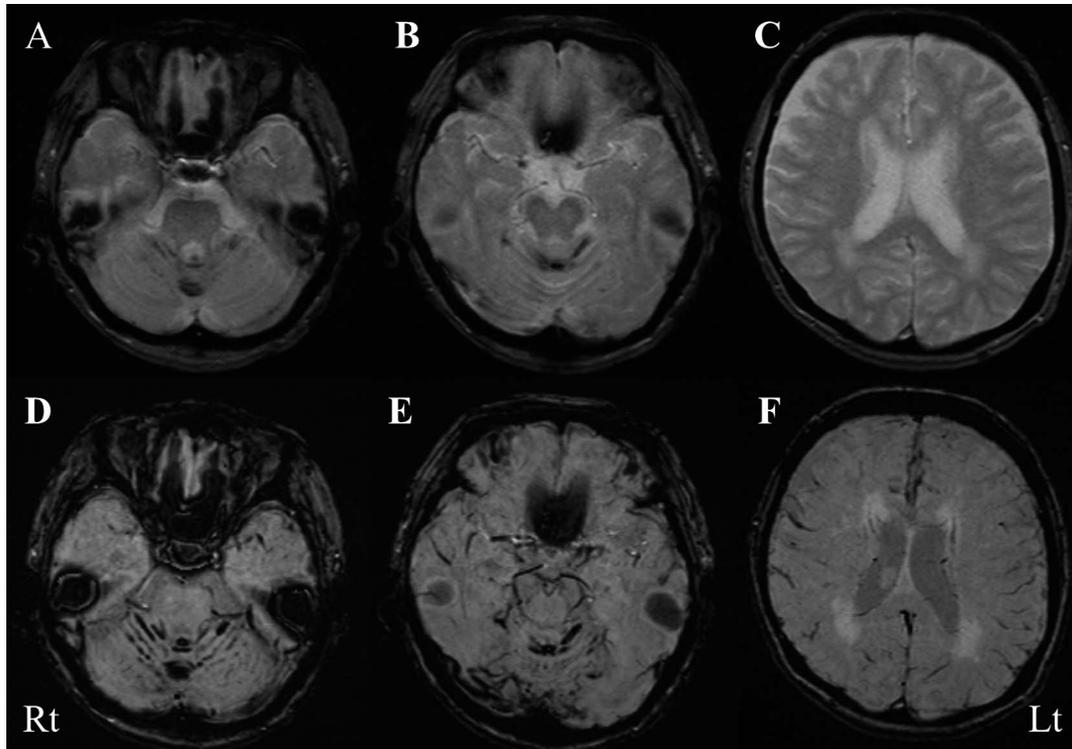


Fig. 3 Brain MRI (1.5 T).

Axial T_2^* -weighted images and susceptibility-weighted images showing low intensity lesions on the cerebellar surface, which were suggestive of hemosiderin deposition. A–C: T_2^* -weighted images; D–F: susceptibility-weighted images.

呈した報告は少なく、本例では古典型 SS を呈していることがその一因と考えられる。

古典型 SS の原因としては、Levy らの 270 例の文献報告によると、原因不明の特発性が 35%、腫瘍が 21%、頭部・背部の外傷が 13%、動静脈奇形が 9%、腫瘍以外の中枢神経系の術後が 7%、腕神経叢・神経根の外傷が 6%であった⁷⁾。我が国の研究班の報告では、原因不明が 45%、脊椎・脊髄疾患が 25%、脳血管疾患が 14%、脳腫瘍が 10%、外傷が 6%であった⁸⁾。少量の持続性または反復性の出血が本症に大きく関与していると考えられている。近年、SS は CAA の特徴の一つとされ、modified Boston Criteria (mBC) では特異度は 80% と低下することなく、感度が 89.5% から 94.7% まで上昇したとされる⁴⁾。本例では CAA としても mBC の probable CAA と診断される。CAA では皮質下出血がしばしばみられるが、SS をきたす場合も通常大脳皮質が中心で、非対称的、限局的な分布を呈し、古典型 SS のヘモジデリン沈着の分布とは異なり、一般に限局型 SS を呈する。本例では CAA としても古典型の SS を呈しているという点で特異と言える。

CAA の原因としては $A\beta$ 蛋白の沈着が知られているが、FAP の原因となる ATTR も CAA の原因となる。TTR-FAP 患者の中に、通常の末梢神経障害や自律神経障害、両眼の硝子体混濁に加え、認知機能低下、運動失調、感音性難聴、痙攣発作や痙攣性麻痺などの古典型 SS を疑わせる家系が報告され⁹⁾、これらの症例では病理学的に脳脊髄の軟膜やくも膜下腔の血管壁に

TTR アミロイドの沈着を認めていた¹⁰⁾。Mascalchi らは TTR アミロイドーシス Ala36Pro 変異の 1 家系 3 例を報告しており¹¹⁾、1 例で進行性の筋萎縮や感覚障害、自律神経障害に加え、水晶体混濁や眼振、眩暈、失調を伴い、頭部 MRI でシルビウス裂、小脳脳表に左右対称にヘモジデリン沈着を認めており、古典型 SS と考えられ、また、CAA とも考えられる。CAA を認める TTR 遺伝子変異として、Leu12Pro, Asp18Gly, Ala25Thr, Val30Gly, Ala36Pro, Gly53Glu, Trp69His, Tyr114Cys が報告されており⁹⁾、(眼) 髄膜型アミロイドーシス (oculoleptomeningeal amyloidosis) として分類されている。ATTR による (眼) 髄膜型アミロイドーシスでは、大脳のシルビウス裂や頸胸髄で軟膜の肥厚がめだち、造影 MRI で強い増強効果を示したり、くも膜下腔の血管破裂の結果、限局性くも膜下出血をおこし、小脳上層部や大脳のシルビウス裂に沿ってヘモジデリン沈着を認めることが多く、脳表ヘモジデリン沈着症を引き起こす基礎疾患の一つと考えられている¹²⁾。本例では、2012 年 (74 歳) に他疾患鑑別のため造影 MRI を実施していたが、明らかな髄膜の造影効果を認めなかった。 $A\beta$ 蛋白による CAA ではアミロイド沈着部位に出血しやすいことが知られており¹³⁾、本例でも TTR 遺伝子変異として Val30Met 変異を認めていることから、TTR アミロイドが沈着し、CAA を呈した結果、ヘモジデリンが沈着した可能性が考えられる。ただし、 $A\beta$ 蛋白による CAA であれば通常限局型 SS であるが、ATTR による CAA では古典型 SS をきたすとは限らない。上記の Mascalchi

らの 1 例以外にも、Uchida¹⁴⁾ や Yoshinaga¹⁵⁾ の Val30Met の症例など古典型 SS と考えられる報告を認める一方、Mascalhi¹⁾ らの 3 例のうち別の 1 例は右シルビウス裂や小脳虫部上部、左頭頂葉皮質にヘモジデリン沈着を反映したと考えられる T₂ 低信号域を認めており¹¹⁾、限局型 SS に分類される。ATTR による CAA で古典型 SS をきたしやすい可能性は考えられるが、その理由については今後のさらなる検討が必要である。

FAP の原因として、TTR 遺伝子変異は 130 種類以上報告されており、その中でも Val30Met 型が最多である¹⁶⁾。Val30Met 型 FAP では、中枢神経症状を呈することは稀とされている^{17)~19)}。しかし、本遺伝子変異がホモ接合体である非常に稀な患者では（眼）髄膜型アミロイドーシス類似の脳病変を伴うことが報告されており¹⁴⁾¹⁵⁾、本例も Val30Met 変異がホモ接合体であり、眼病変や難聴、失調様の中核症状を呈したことから同様の病態が疑われる。最近の Uchida¹⁴⁾ らの報告¹⁴⁾ では、中枢神経症状のみを呈し、画像所見で左右対称性の SS を認め、脳生検を実施して（眼）髄膜型アミロイドーシス、FAP Val30Met ホモ接合体と診断されている。Val30Met ホモ接合体の報告は、我々が検索しうる範囲でこれまでに 21 例の報告があり¹⁴⁾²⁰⁾²¹⁾、同患者群では 19 歳と 39 歳で発症した 2 例を除いて 51~79 歳で発症しており、Val30Met ヘテロ接合体の患者の多くが 20~40 代で発症していることを考えると⁶⁾、ホモ接合体の患者では高齢発症が多い。また、Val30Met 患者群では中枢神経系にアミロイド沈着を認めたのは罹患期間が長かった患者のみであったことから¹⁴⁾、Val30Met ホモ接合体患者の長期罹患の結果として古典型 SS を呈する可能性が考えられる。

また、古典型 SS では脊椎レベルを中心とした脳脊髄液の貯留の存在が指摘されており²²⁾、それらの症例では硬膜欠損を認めることが多いとされる²³⁾。硬膜欠損の原因として、外傷の他、硬膜内手術の既往や脊椎椎間板ヘルニア、骨棘と様々であるが、腹側優位の分布と脊椎退行性疾患の関連が想定されている²²⁾。本例では 2011 年（74 歳時）に撮像した脊髄 MRI では明らかな原因は認めなかった。SS を認めた際は CT のみでなく、脊髄 MRI を行う必要がある。

FAP 患者において中枢神経症状を認めた場合、CAA の合併、すなわち（眼）髄膜型アミロイドーシスの合併を疑い、SS の合併を考慮する必要がある。頭部 MRI 画像の T₂ 強調画像や FLAIR 画像のみでは SS が見逃されている可能性もあり、磁化率変化に鋭敏な T₂* 強調画像や磁化率強調画像を撮像して評価する必要がある。

本報告の要旨は、第 97 回日本神経学会中国・四国地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※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) Hamill R. Report of a case of melanosis of the brain, cord and meninges. *J Nerv Ment Dis* 1908;35:594.
- 2) 山脇健盛. 脳表ヘモジデリン沈着症. 別冊日本臨牀 新領域

別症候群シリーズ 神経症候群 (V). 第 2 版, 大阪: 日本臨牀社: 2014. p.859-863.

- 3) Charidimou A, Gang Q, Werring DJ. Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:124-137.
- 4) Linn J, Halpin A, Demaerel P, et al. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2010;74:1346-1350.
- 5) Kumabe Y, Miura A, Yamashita T, et al. A homozygote case of familial amyloid polyneuropathy amyloidogenic transthyretin Val30Met in a non-endemic area. *Amyloid* 2011;18(Suppl 1): 169-170.
- 6) 小池春樹, 祖父江元. 家族性アミロイドニューロパチー 臨床と病理. *Brain Nerve* 2014;66:749-762.
- 7) Levy M, Turtzo C, Llinas RH. Superficial siderosis: a case report and review of the literature. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3:54-58.
- 8) 高尾昌樹. 脳表ヘモジデリン沈着症の診断基準の構築と調査に関する研究班. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業. 脳表ヘモジデリン沈着症の診断基準の構築と調査に関する研究班, 平成 23 年度総括・分担研究報告書. 2012. p. 1-53.
- 9) 坂井健二, 山田正仁. 脳アミロイドアングリオパチー. *Brain Nerve* 2014;66:827-835.
- 10) Ushiyama M, Ikeda S, Yanagisawa N. Transthyretin-type cerebral amyloid angiopathy in type I familial amyloid polyneuropathy. *Acta Neuropathol* 1991;81:524-528.
- 11) Mascalchi M, Salvi F, Pirini MG, et al. Transthyretin amyloidosis and superficial siderosis of the CNS. *Neurology* 1999;53:1498-1503.
- 12) 池田修一. 脳アミロイド血管症の病態と治療 家族性トランスサイレチン型脳軟膜アミロイドーシスを含む. *Brain Nerve* 2013;65:831-842.
- 13) Gurol ME, Dierksen G, Betensky R, et al. Predicting sites of new hemorrhage with amyloid imaging in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2012;79:320-326.
- 14) Uchida Y, Takada K, Tsugu Y, et al. Two brothers homozygous for the TTR V30M both presenting with a phenotype dominated by central nervous complications. *Amyloid* 2015;22:261-262.
- 15) Yoshinaga T, Takei Y, Katayanagi K, et al. Postmortem findings in a familial amyloid polyneuropathy patient with homozygosity of the mutant Val30Met transthyretin gene. *Amyloid* 2004;11: 55-60.
- 16) Ueda M, Ando Y. Recent advances in transthyretin amyloidosis therapy. *Transl Neurodegener* 2014;3:19.
- 17) Herrick MK, Debruyne K, Horoupian DS, et al. Massive leptomeningeal amyloidosis associated a Val30Met transthyretin gene. *Neurology* 1996;47:988-992.
- 18) Sakashita N, Ando Y, Jinnouchi K, et al. Familial amyloidotic polyneuropathy (ATTR Val30Met) with widespread cerebral amyloid angiopathy and lethal cerebral hemorrhage. *Pathol Int* 2001;51:476-480.
- 19) Maia LF, Magalhães R, Freitas J, et al. CNS involvement in V30M transthyretin amyloidosis: clinical, neuropathological and biochemical findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:

- 159-167.
- 20) Holmgren G, Hellman U, Lundgren H-E, et al. Impact of homozygosity for an amyloidogenic transthyretin mutation on phenotype and long term outcome. *J Med Genet* 2005;42:953-956.
- 21) Tojo K, Sekijima Y, Machida K, et al. Amyloidogenic transthyretin Val30Met homozygote showing unusually early-onset familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2008;37:796-803.
- 22) Kumar N. Beyond superficial siderosis: introducing “duropathies”. *Neurology* 2012;78:1992-1999.
- 23) Kumar N, Cohen-Gadol AA, Wright RA, et al: Superficial siderosis. *Neurology* 2006;66:1144-1152.

Abstract

Familial amyloid polyneuropathy involving a homozygous Val30Met mutation in the amyloidogenic transthyretin gene presenting with superficial siderosis: a case report

Yuta Maetani, M.D.¹⁾, Dai Agari, M.D.¹⁾, Eiichi Nomura, M.D., Ph.D.¹⁾, Mitsuharu Ueda, M.D., Ph.D.²⁾, Yukio Ando, M.D., Ph.D.²⁾ and Takemori Yamawaki, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Hiroshima City Hospital

²⁾Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences Kumamoto University

A 76-year-old woman was admitted to our hospital because of transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP). She had developed bilateral vitreous opacity at the age of 58 and paroxysmal atrial fibrillation at the age of 62. She suffered gait disturbance and dysesthesia of the limbs at the age of 68 and was diagnosed with FAP involving a homozygous Val30Met mutation in the amyloidogenic transthyretin (ATTR) gene after a genetic test. Her parents were cousins, and her aunt's medical history included pacemaker implantation and polyneuropathy. At the age of 74, the patient developed gait disturbance and dysesthesia of her extremities. A neurological examination revealed visual loss, hearing impairment, distal muscle weakness, dysesthesia, and decreased sensation in all modalities in her extremities. She could neither walk nor remain standing without support. Brain magnetic resonance imaging (MRI) revealed a low intensity lesion on the surface of the cerebellum on T₂*-weighted images and susceptibility-weighted images. A low intensity pattern that was indicative of the classical type of superficial siderosis was detected. At the age of 76, when she was admitted to our hospital because of the deterioration of her gait disturbance and dysesthesia, brain MRI showed that the patient's cerebellar atrophy and hemosiderin deposition had worsened. Some reports suggest that FAP patients that are homozygous for the ATTR Val30Met mutation are more likely to develop central nervous involvement than those that are heterozygous for the mutation. Superficial siderosis may be responsible for the central nervous involvement.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2016;56:430-434)

Key words: superficial siderosis, familial amyloid polyneuropathy, cerebral amyloid angiopathy, oculoleptomeningeal amyloidosis