

病理学的に髄膜アミロイドーシスが確認された Gly47Arg 変異型 ATTR アミロイドーシスの 1 剖検例

上原 拓也¹⁾²⁾* 角田 溪太¹⁾²⁾ 隅 寿恵²⁾
山内 周³⁾ 望月 秀樹²⁾ 中 隆¹⁾

要旨：症例は 47 歳女性。母親が原因不明の多臓器不全。4 年前から両下肢の痺れ感が出現し、起立時に失神した。徐々に失神回数が増え下痢と便秘を繰り返すようになった。診察上、下肢優位感覚優位の末梢神経障害と高度な自律神経障害を認めた。心筋生検にてアミロイド沈着とトランスサイレチン遺伝子変異 (Gly47Arg; G47R) が判明したが、多臓器不全のため積極的な治療は行えなかった。数か月にわたって徐々に意識が低下し、多臓器不全にて死亡した。解剖の結果、末梢神経系と一般臓器のみならず、クモ膜下腔および脊髄脳幹の表層に高度なアミロイド沈着を認めた。G47R 変異が髄膜アミロイドーシスを引き起こすことを示した初の症例報告である。

(臨床神経 2016;56:777-780)

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、髄膜アミロイドーシス、剖検症例

はじめに

遺伝性 ATTR アミロイドーシスは家族性アミロイドポリニューロパチーとも呼ばれており、トランスサイレチン (transthyretin; TTR) 遺伝子変異を原因とする常染色体優性遺伝疾患である。ATTR アミロイドーシスの神経症候は感覚障害と自律神経障害を中心としたポリニューロパチーが主体であり、病理学的には一般臓器と末梢神経系にアミロイドの蓄積を認める。

症 例

症例：47 歳、女性

主訴：両下肢しびれ

既往症：特記事項なし。

家族歴：母親が 58 歳で原因不明の多臓器不全で死亡。出自は本人は大阪府、両親は長崎県。

現病歴：2010 年頃より両下肢にピリピリとしたしびれ、疼痛を自覚するようになった。2011 年頃から立位の際にふらつき、意識消失発作もきたすようになった。2012 年頃から意識消失の頻度が増加し、自宅で一日中臥床していることが多くなった。同時期から下痢と便秘を繰り返すようになった。

2013 年 8 月に意識消失して転倒したことを契機に著明な起立性低血圧を指摘された。また心エコーにて心肥大と心嚢液貯留が認められ、心筋生検が施行された。この頃より尿閉が出現し、尿道カテーテル留置となった。精査のため、同年 10 月に当院転院となった。

入院時現症：血圧 105/65 mmHg、脈拍 63/分・整、体温 36.7°C、一般理学所見に異常なかった。神経学的には意識清明で、高次脳機能障害なく、髄膜刺激徴候は陰性であった。両側性に軽度の眼瞼下垂と瞳孔散大を認めたが、その他脳神経系に異常を認めなかった。四肢全体に MMT4 程度の筋力低下を認め、両下肢の深部腱反射は消失していた。両下肢膝関節以遠で全感覚が低下し、異常感覚を伴った。Mann 肢位は不能であった。シェロングテスト陽性。

入院時検査：血液検査では中等度の貧血 (Hb 7.2 g/dl)、低アルブミン血症 (Alb 2.6 g/dl)、腎機能障害 (Cr 2.52 mg/dl)、BNP 値の上昇 (341.3p g/ml) を認めた。髄液検査では細胞数 10/μl (単核球 9/μl、多核球 1/μl)、蛋白 194 mg/dl と増加していた。末梢神経伝導検査では下肢の複合筋活動電位が低下し、感覚神経活動電位は導出不能であった。頭部 MRI にて、右小脳半球および左前頭葉皮質下に拡散強調画像にて高信号を呈する微小病変を数か所認めた。頸部エコーにて甲状腺右葉下極付近に 19.7×9.0 mm の低輝度腫瘍を認め、副甲状腺腫瘍が疑われた。

*Corresponding author: 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学 [〒 565-0871 吹田市山田丘 2-2]

¹⁾ 市立東大阪医療センター神経内科

²⁾ 大阪大学神経内科・脳卒中科

³⁾ 市立東大阪医療センター病理診断科

(Received May 10, 2016; Accepted October 3, 2016; Published online in J-STAGE on October 26, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneuro.000911

入院後経過：本人の心筋生検および母の胃生検組織からアミロイド沈着が確認された。また、トランスサイレチン遺伝子検査にて変異 (Gly47Arg; G47R) が判明した。独力での歩行が困難で心不全症状を伴ったため肝移植は適応外と考えられた。麻痺性イレウスによる嘔気嘔吐のため中心静脈栄養管理となった。11月に全身性の痙攣が生じ、血中カルシウム (Ca) と PTH の高値が判明した。カルシトニンおよび利尿薬で治療したが Ca 値のコントロールは困難であった。意識レベルが徐々に低下し感染症を繰り返した。低栄養と貧血が進行し2014年4月に多臓器不全で死亡した。遺族の同意を得て病理解剖を行った。

病理解剖所見：一般臓器では心筋細胞間の間質、冠動脈周囲の神経線維内、肺血管壁、肝門脈壁、胃や腸の粘膜内や粘

膜下層の脂肪組織内、腎糸球体および間質内にアミロイド沈着を認め、そのほかにも膵・脾・副腎・甲状腺・副甲状腺・骨髄・胆嚢・子宮・卵巣にアミロイドの沈着を認めた。特に甲状腺へのアミロイド沈着は高度であった。副甲状腺ではアミロイド沈着に加え腺腫を伴った。

末梢神経系では、坐骨神経・腓骨神経・交感神経節にアミロイドの高度な沈着を認めた。アミロイド沈着部位に一致して無髄線維と小径線維を中心とした有髄線維の脱落が観察された。

中枢神経系では、脳外観に異常なし。顕微鏡的には、クモ膜下腔の血管は脳全体にわたり高度なアミロイドアンギオパチーを呈していた。脳幹・脊髄のクモ膜下腔および神経実質の表層、脳神経や脊髄根の起始部に高度なアミロイドの蓄積

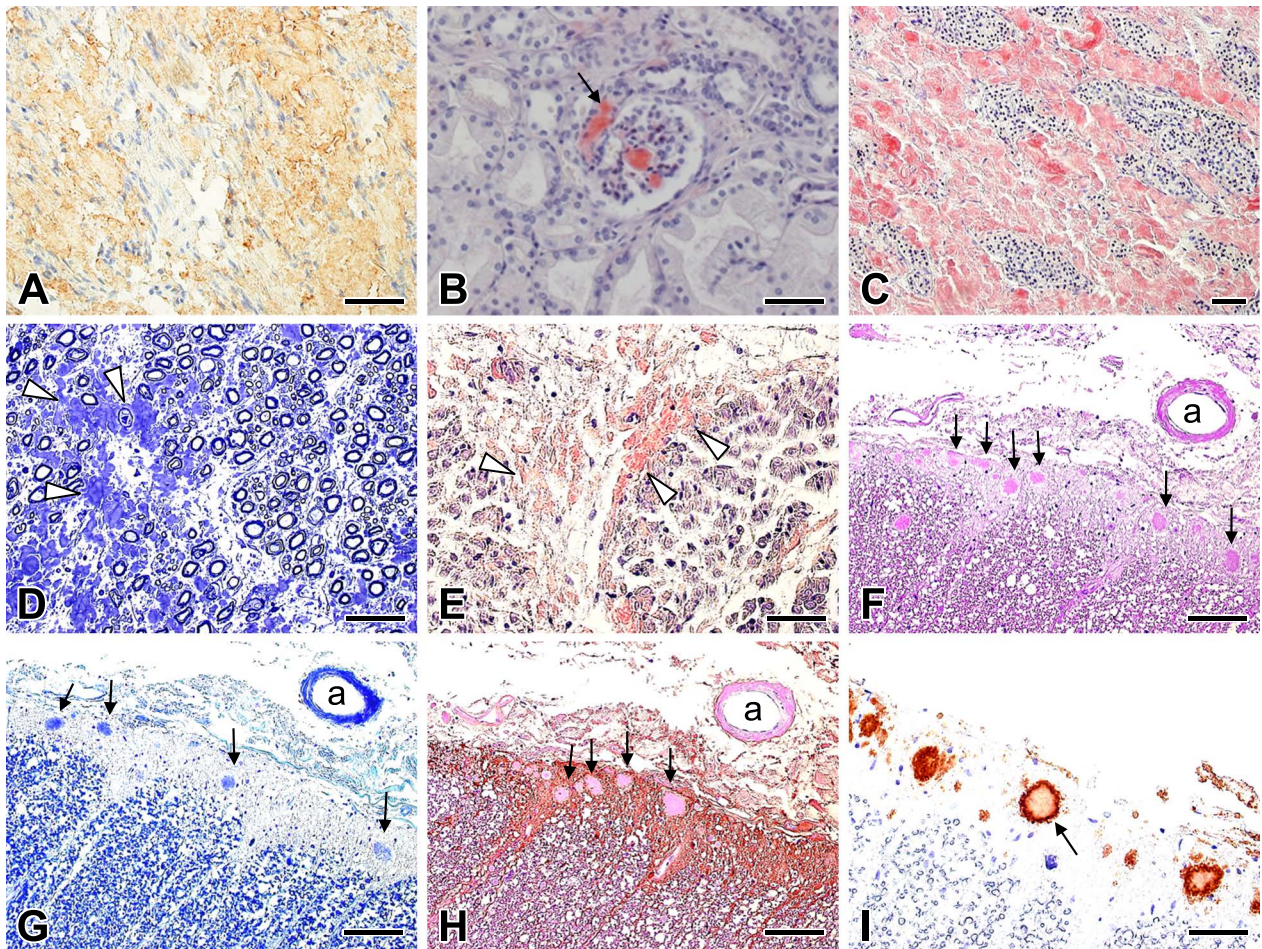


Fig. 1 Transthyretin deposits in the various organs.

Amyloid deposits are shown in A; endoneurium of cardiac sympathetic nerve (immunohistochemistry for TTR), B; glomerulus (arrow) of renal cortex (Congo red stain), C; parathyroid (Congo red stain), and D, E; prominent deposition of amyloid (arrowheads) in the endoneurium of sciatic nerve (D; thionine stain of epon embedded section, E; Congo red stain). Small myelinated and unmyelinated fibers are decreased with the amyloid deposition (D). The eosinophilic and luxol fast blue positive round structures (arrows) are observed at the surface of spinal cord (F; HE, G; Kliver-Barrera stain). Amyloid angiopathy is demonstrated in the subarachnoid small vessel (a: F-H). Congo red positive structures (arrows) are surrounded by GFAP positive feet (H; immunohistochemistry for GFAP plus Congo red stain). The round structures (arrows) are also positive for TTR (I; immunohistochemistry for TTR). Scale bars represent 100 μ m (B-C, F-H) and 50 μ m (A, D, E, I), respectively. TTR; transthyretin.

を認めた。中枢神経表層に蓄積したアミロイドはアストロサイトの突起で覆われていた。蓄積したアミロイドはコンゴレッド陽性で免疫組織学的にはトランスサイレチン陽性であった (Fig. 1)。

考 察

本症例と同様の G47R 変異による遺伝性 ATTR アミロイドーシスは過去に2家系、4症例の報告がある。いずれの症例も本例と同様、嘔吐下痢や勃起障害、起立性低血圧等の自律神経徴候に始まり、その後感覚神経優位の末梢神経障害が徐々に進行するという、ATTR としては典型的な経過であった¹⁾²⁾。本例は Arg47 変異の初の剖検症例であり、本変異によって髄膜アミロイドーシスとなり得ることが病理学的に示された。

遺伝性 ATTR アミロイドーシスでは、末梢神経・後根神経節・交感神経節など末梢神経系や心臓など一般臓器にアミロイドの異常沈着を認めるが、稀に眼や髄膜など中枢神経系にアミロイド蓄積を伴う「髄膜アミロイドーシス」を呈する³⁾。D18G, A25T, Y114C などの変異を有する患者、また V30M 変異の一部の患者では髄膜アミロイドーシスの病型をとるなど、アミロイド蓄積の部位と遺伝子変異型は関連すると考えられている⁴⁾。髄膜アミロイドーシスでは一般的に脳血管障害、認知障害、錐体路症状、痙攣等の中枢神経症状を伴うとされている⁵⁾が、Nakamura らによる髄膜アミロイドーシスを呈する Y114C 変異患者の解析によると、臨床的に明らかな中枢神経症状を呈しているものは8例中5例で、中枢神経症状のなかった3例では画像上それぞれ、脳動脈瘤 (1例)・脳出血 (1例)・髄膜の造影増強効果 (1例) を呈するのみであった⁶⁾。同一遺伝子変異を有する家系でも、臨床的に必ずしも中枢神経症状を呈するわけではないことが示唆されており、臨床像から必ずしも髄膜アミロイドーシスを診断することが容易ではない。Mitsuhashi らは、V30M 変異患者の解析により、髄膜アミロイドーシスの鑑別に造影 MRI による髄膜増強効果の評価が有用であることを示した⁷⁾。

前述の通り既報告の G47R 変異ではいずれも ATTR アミロイドーシスに典型的な症状を呈した。本症例は病理学的に髄膜や脳神経起始部へ高度なアミロイド沈着を認めながらも、それに伴う髄膜刺激兆候や脳神経障害は明らかでなく、臨床像は既報告と同様であった。ただ、高 Ca 血症に伴って出現した意識障害に対して髄膜アミロイドーシスが悪影響した可能性は否定的でない。G47R 変異のうち本例のみが例外的に髄膜アミロイドーシスを呈したのか、今回の報告のみでは判断は困難である。変異 TTR による髄膜アミロイドーシス病態解明の為に、中枢神経症状に乏しくとも、造影 MRI 等の検査を積極的に行い評価することが重要であろう。

謝辞: 遺伝子検査を施行頂きました熊本大学大学院大林光念先生に深謝いたします。

※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) Salvi F, Pastorelli F, Plasmati R, et al. Early onset aggressive hereditary amyloidosis: report of an Italian family with TTR Arg47 mutation. *Neurol Sci* 2005;26:140-142.
- 2) Murakami T, Maeda S, Yi S, et al. A novel transthyretin mutation associated with familial amyloidotic polyneuropathy. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;182:520-526.
- 3) Goren H, Steinberg MC, Farboody GH. Familial oculoleptomeningeal amyloidosis. *Brain* 1980;103:473-495.
- 4) 関島良樹. 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. *臨床神経* 2014;54:953-956.
- 5) Nakagawa K, Sheikh SI, Snuderl M, et al. A new Thr49Pro transthyretin gene mutation associated with leptomeningeal amyloidosis. *J Neurol Sci* 2008;272:186-190.
- 6) Nakamura M, Yamashita T, Ueda M, et al. Neuroradiologic and clinicopathologic features of oculoleptomeningeal type amyloidosis. *Neurology* 2005;65:1051-1056.
- 7) Mitsuhashi S, Yazaki M, Tokuda T, et al. MRI analysis on a patient with the V30M mutation is characteristic of leptomeningeal amyloid. *Amyloid* 2004;11:4,265-267.

Abstract**An autopsy case of leptomeningeal amyloidosis associated with transthyretin Gly47Arg mutation**

Takuya Uehara, M.D.¹⁾²⁾, Keita Kakuda, M.D.¹⁾²⁾, Hisae Sumi-Akamaru, M.D., Ph.D.²⁾,
Amane Yamauchi, M.D., Ph.D.³⁾, Hideki Mochizuki, M.D., Ph.D.²⁾ and Takashi Naka, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Higashiosaka City General Hospital

²⁾Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine

³⁾Department of Pathology, Higashiosaka City General Hospital

We report the case of a 47-year-old woman with a 4-year history of progressive numbness in the distal portions of both her lower limbs, diarrhea alternating with periods of constipation, and orthostatic syncope. She demonstrated sensory dominant neuropathy and dysautonomia including orthostatic hypotension, paralytic ileus, and urinary retention. A systemic mutation analysis revealed a G47R mutation in transthyretin (TTR). Her general condition was so poor that we could not perform active treatment. Her consciousness had been impaired for a few months. She died at the age of 47 due to multiple organ failure. An autopsy revealed amyloid deposits in the subarachnoid space of the brainstem and the spinal cord as well as in the peripheral nerve and other organs. To date, this is the first case in which a G47R mutation is associated with leptomeningeal amyloidosis.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2016;56:777-780)

Key words: transthyretin amyloidosis, familial amyloid polyneuropathy, leptomeningeal amyloidosis, autopsies
