

## 症例報告

# 脳炎様症状で発症した遺伝性 ATTR アミロイドーシスの 54 歳女性例

鈴木 奈穂美<sup>1)</sup>, 福島 隆男<sup>1)\*</sup>, 岸 諒太<sup>1)</sup>, 滑川 将気<sup>1)</sup>, 新保 淳輔<sup>1)</sup>, 若木 邦彦<sup>2)</sup>, 牧野 邦比古<sup>1)</sup>

1) 新潟県立新発田病院脳神経内科

2) 新潟県立新発田病院病理診断科

**要旨:** 症例は 54 歳女性。発熱、意識障害を呈し、自己免疫性脳炎としてステロイド治療を施行し、熱型、意識障害の改善、脳脊髄液 IL6 低下を認めたが、高次脳機能障害が遷延した。造影 MRI で広範な髄膜増強効果を認めた点から髄膜アミロイドーシス (leptomeningeal amyloidosis, 以下 LA と略記) を鑑別に挙げ、トランスサイレチン遺伝子検査を施行し Y69H (p.Y89H) 変異を認めため、LA と診断した。本例ではステロイド治療に対する脳炎様症状の改善、脳脊髄液 IL-6 値の低下が認められたことから、脳炎様症状を呈する LA ではアミロイド沈着に対する炎症の病態が時間単位～日単位の長時間の症状の持続につながった可能性が考えられた。

**Key words:** トランスサイレチンアミロイドーシス、髄膜アミロイドーシス、Y69H 変異、髄膜脳炎、TFNEs

## はじめに

遺伝性トランスサイレチン (transthyretin, 以下 TTR と略記) アミロイドーシス (transthyretin, 以下 ATTRv と略記) は末梢神経、自律神経系、心、腎、消化管、眼などにアミロイド沈着により臓器障害を起し、無治療平均余命は発症から約 10 年とされる予後不良な常染色体顕性遺伝性疾患である<sup>1)</sup>。髄膜アミロイドーシス (leptomeningeal amyloidosis, 以下 LA と略記) という病態もあり、進行性認知機能障害や失語、感覚障害、運動麻痺を呈する一過性局所神経徴候 (transient focal neurological episodes, 以下 TFNEs と略記) などの中枢神経症状が主体であり、しばしば診断が困難で、軟膜生検での診断例も多い<sup>2)~8)</sup>。

今回我々は、脳炎様症状で発症し、自己免疫性髄膜脳炎との鑑別に苦慮した稀な症例を経験したため報告する。

## 症 例

患者: 54 歳 女性

主訴: 発熱、頭痛、異常行動

既往歴: なし。

家族歴: 神経疾患、心疾患、腎疾患の家族歴なし。近親婚なし。

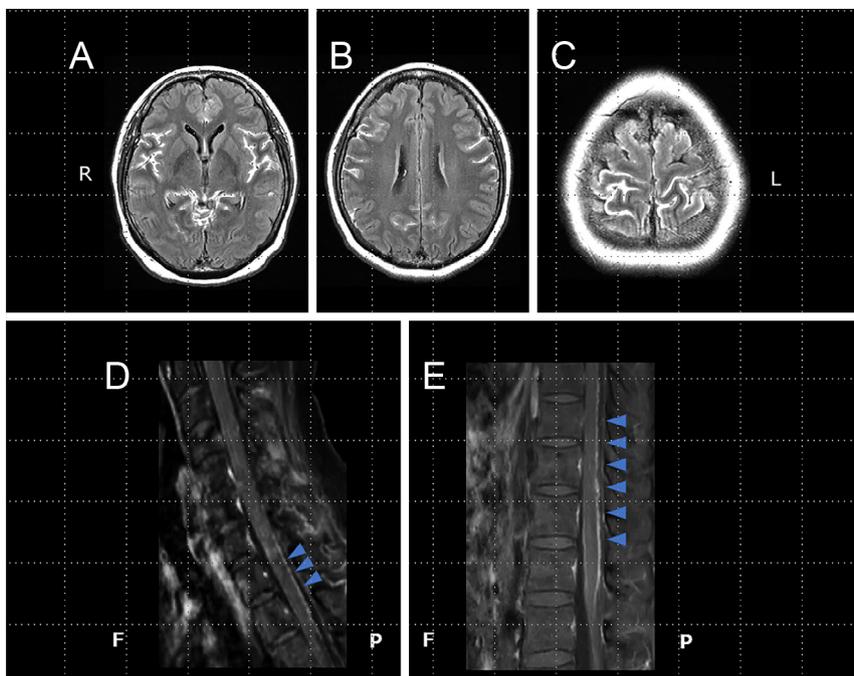
現病歴: 2022 年 10 月 X 日の朝 5 時に起床した時より頭痛を自覚していたが、朝食の準備は普段通りできていた。7 時頃、自動車運転中にウィンカーを出したままの状態にしたり、アクセルとブレーキを無目的に繰り返し踏んだり、家族からの問いかけに返答しない等の異常行動が出現した。11 時頃、自発語がなくなり、運転やスマートフォンの操作が出来ない状態となり、前医に救急搬送された。頭部単純 MRI では異常なかったが、脳脊髄液検査で蛋白上昇あり、脳炎を疑われ、17 時頃当院当科に

転院搬送された。

一般身体所見: 身長 155 cm, 体重 55 kg, 血圧 129/63 mmHg, 脈拍 68 回/分, 体温 38.0°C。胸・腹部異常なし。皮疹なし。

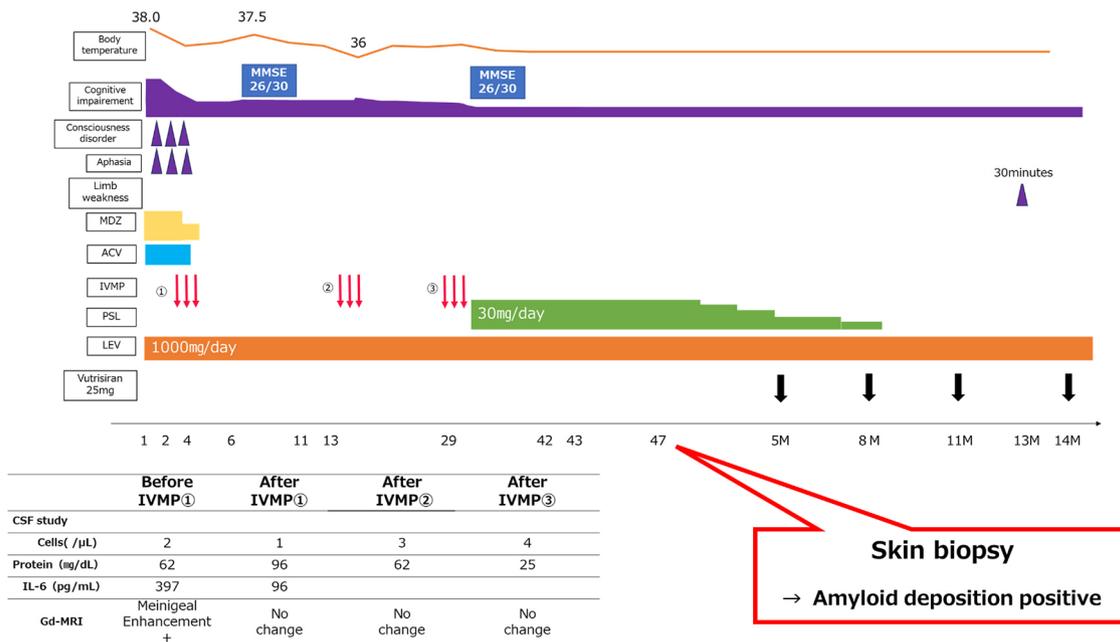
神経学的所見: 意識レベルは JCS I-3~II-10 を変動する意識障害を認め、質問にはすべて「わからない」という返答のみで指示理解不良、物品呼称も出来なかった。脳神経・運動系・小脳系・感覚系に特記事項なし。頂部硬直を認めた。四肢の腱反射は減弱、亢進認めず、病的反射は認めなかった。自律神経障害も認めなかった。

検査所見: 白血球数 10,300/ $\mu$ l, CRP 0.19 mg/dl, その他血算、一般生化学検査で異常はなかった。RPR 定性、 $\beta$ -D-グルカン、アスペルギルス抗原、抗核抗体、抗 ds-DNA 抗体、抗 SS-A/SS-B 抗体、抗 CCP 抗体、MPO/PR3-ANCA、ACE、各種腫瘍マーカー、傍腫瘍性神経症候群関連抗体いずれも基準値内であった。脳脊髄液検査では細胞数 2/ $\mu$ l (単核球 50%, 多形核球 50%), 蛋白 62 mg/dl と蛋白細胞解離があり、IgG index 0.42, 脳脊髄液 IL-6 397 pg/ml (基準値: 4.3 pg/ml) であった。脳脊髄液培養検査陰性、脳脊髄液細胞診は悪性所見を認めなかった。頭部単純 MRI では DWI, T<sub>1</sub>WI, T<sub>2</sub>WI, FLAIR で萎縮性変化や実質病変といった明らかな異常所見は認めず、T<sub>2</sub>\*WI においても明らかな微小出血やヘモジデリン沈着を示唆する所見は認めなかったが、頭部・全脊髄造影 MRI 検査では髄膜に沿ったびまん性の増強効果を認めた (Fig. 1)。脳波検査では明らかなてんかん性放電を認めなかった。電気生理学検査では運動神経伝導検査で正中神経の遠位潜時 4.53 ms 軽度延長を認め (基準値 <4.5 ms), 感覚神経伝導検査は尺骨神経 6.6  $\mu$ V (基準値: 10~60  $\mu$ V), 腓腹神経 13.8  $\mu$ V (15~40  $\mu$ V) と活動電位低下を認めた。心エコー検査で壁肥厚なく、ホルター心電図検査では房室伝導障害や心室性



**Fig. 1** Contrast-enhanced FLAIR images of the brain and spinal MRI.

Gadolinium-enhanced FLAIR images of the brain (axial, 3 T) (A–C), cervical cord (sagittal, 3 T) (D), lumbar cord (sagittal, 3 T) (E). Leptomeningeal enhancement was seen diffusely over the surface of the cerebrum and spinal cord.



**Fig. 2** Clinical course of the patient.

At admission, the patient was treated with ACV, MDZ and LEV, but disturbance of consciousness and fever remained. On day 2, IVMP was added, and improvement was seen in consciousness, fever, and IL6 of cerebrospinal fluid, while cognitive impairment remained, and MRI findings showed no change. On day 47, we performed skin biopsy including fatty tissue for screening of amyloidosis and intravascular lymphoma, which showed amyloid deposition in peripheral nerve end. We tapered PSL and introduced Vutrisiran after 5 months since the onset. After 8 months after the initiation of Vutrisiran, the patient experienced transient right limb weakness that lasted 30 minutes and recovered without any medical treatment. After the right limb weakness, no more neurological symptoms were seen. MDZ: midazolam, ACV: acyclovir, IVMP: intravenous methylprednisolone, PSL: prednisolone, LEV: levetiracetam.

**Skin biopsy**  
→ Amyloid deposition positive

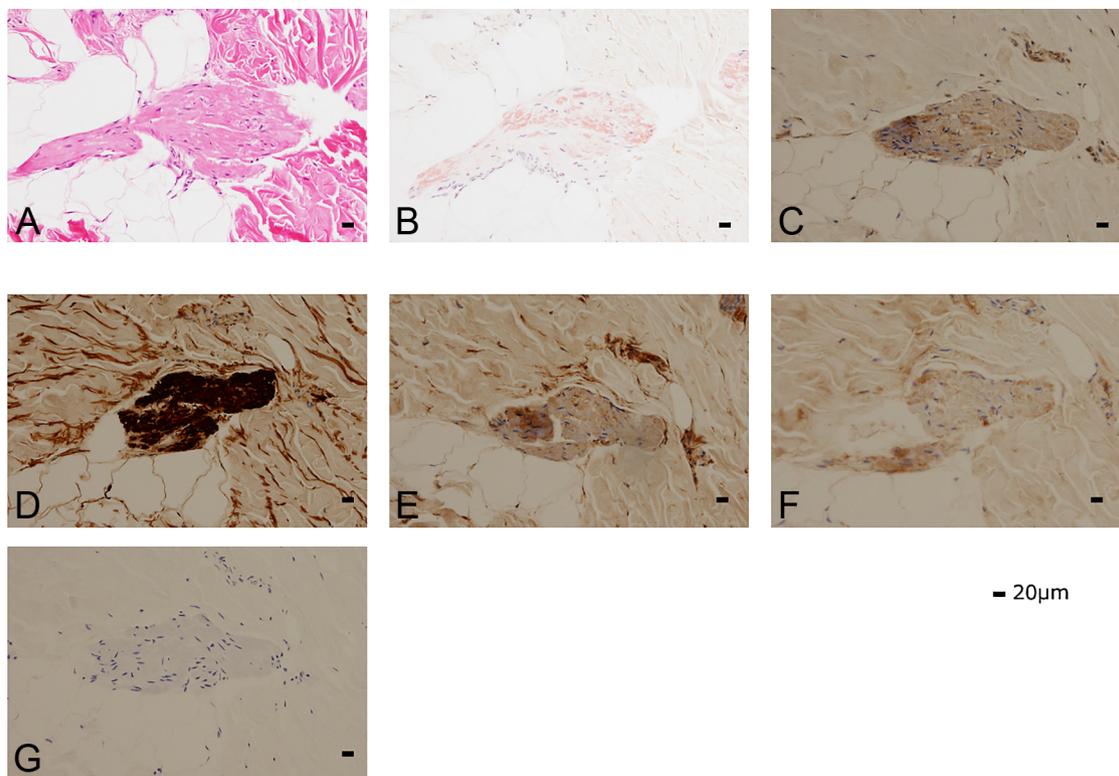


Fig. 3 Histological findings of the skin biopsy.

The images show Hematoxylin Eosin stain (A), Congo red staining (B), immunohistochemical staining for amyloid A (C), amyloid P (D),  $\beta 2$  microglobulin (E),  $\kappa$  chain (F) and  $\lambda$  chain (G). Amyloid deposition was positive in cutaneous peripheral nerve, and negative for amyloid deposit staining other than transthyretin (TTR).

不整脈は認めなかった。

入院後経過 (Fig. 2) : 無菌性髄膜炎および髄膜炎に伴う症候性てんかんの併発も考え、アシクロビル 10 mg/kg 1日3回投与とミダゾラム持続静注、レベチラセタム 1,000 mg/日内服を開始した。入院2日目、37~38°C 台の発熱、頭痛は持続し、自発開眼はあるも、「わからない」「お父さん」と繰り返すのみで喚語困難、保続症状は遷延した。発熱、高次脳機能障害が遷延したため、自己免疫性の病態の介在も考慮し、ステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾン 1,000 mg/日3日間) を開始した。第3病日には熱型は改善し、意識障害、喚語困難、保続症状は改善した。第11病日の高次脳機能評価では、Mini-Mental State Exam (MMSE) 26/30点 (干渉後再生 -3、三段階命令 -1)、Frontal Assessment Battery (FAB) 12/18点 (類似性 -1、語の流暢性 -1、印藤系列 -1、葛藤指示 -1、Go/No-Go -2)、Trail Making Test (TMT) part A 44秒 (2SD 以内)、part B 133秒 (2SD 以上)、WAIS-III 成人知能検査では言語性 IQ 62、動作性 IQ 57、全検査 IQ 56であった。ステロイド療法後、脳脊髄液 IL-6 値は低下傾向を示したが、脳脊髄液蛋白は高値で推移し造影 FLAIR での広範な髄膜増強病変は改善なく経過した。高次脳機能障害も遷延したため、ステロイドパルス療法計3回施行したが高次脳機能障害および髄膜造影病変の改善は認めず、経過で髄膜病変の増大も認めなかった。髄膜病変を呈しうる結核を含めた感染性髄膜炎、リウマチ性髄膜炎やサルコイドーシス

を含む自己免疫性疾患、血液腫瘍および髄膜癌腫症は否定的であったことから LA の可能性も考慮し侵襲性の低い腹壁皮膚生検を行った。生検の結果、末梢神経に Congo red 染色陽性の所見を認め、偏光顕微鏡下で Apple green を呈し、アミロイド P 陽性、アミロイド A 陰性、アミロイド  $\beta 2$  ミクログロブリン陰性、アミロイド軽鎖 ( $\lambda$  鎖、 $\kappa$  鎖) 陰性であったことから (Fig. 3)、変異型 TTR 沈着を疑い、遺伝子検査を施行した。TTR 変異解析で c.265T>C, p.Y89H (Y69H) 変異を認めた。以上から Y69H 変異型 LA と診断し、ポリニューロパチーの合併も認めたことからブトキシランを導入した。導入8か月後に右下肢の30分程度持続する脱力感を認めた。発作出現時に医療機関を受診しておらず、脳波検査や神経症状の評価が不十分であり、てんかん発作や虚血性の病態、TFNEs いずれの可能性も上がるが、頭部造影 MRI では虚血性病変、脳主幹動脈狭窄、微小出血、軟膜病変の増大等の明らかな新規病変は認めておらず、TFNEs の可能性が高いと判断した。導入1年半経過時点では、造影病変の増大、高次脳機能障害の進行は認めていない。

## 考 察

ATTRv は 140 種類以上の遺伝子変異が報告されており、そのうち LA と関連する遺伝子変異の既報は涉猟しえた範囲で 17 種類<sup>3)~7)</sup> 存在する。孤発性の場合にはしばしば診断に難渋し、脳生検を要することもしばしばある。本症例は脳炎様症状で発症し、

Table 1 Characteristics of 4 reported cases of leptomeningeal amyloidosis (LA) presented with symptoms resembling encephalitis.

	Case 1 <sup>(8)</sup>	Case 2 <sup>(9)</sup>	Case 3 <sup>(6)</sup>	Case 4 <sup>(10)</sup>	This case
Age, y	72	61	27	21	54
Age of onset, y	59	49	25	17	54
Sex	M	M	M	F	F
Ethnicity	Italy	United states	China	Italy	Japan
Gene mutation	Y69H	V30G	D38G	G47R	Y69H
Clinical feature					
Fever	○	N/A	○	○	○
Headache	○	N/A	○	○	○
Consciousness disorder	○	○	○	○	○
Seizure	×	○	×	○	×
Cognitive impairment	○	○	○	○	○
	Progressive	Progressive	Progressive	Progressive	
CSF study					
cell (/μl)	2	N/A	N/A	0	2
protein (mg/dl)	98	N/A	339	160	62
EEG	No epileptical discharge	No epileptical discharge	N/A	N/A	No epileptical discharge
Clinical course	No treatment 3 days for recovery	Ceftriaxione iv 5 days for recovery	Acyclovir iv Several hours for recovery	Acyclovir iv 2 weeks for recovery	Acyclovir, IVMP 1 day for recovery

In 4 LA cases presented with encephalitis resembling symptoms, such as fever, headache, conscious disorder or seizure, there were no similarities in ethnicity, age groups, nor types in genetic mutations. They all presented with slowly progressive cognitive impairment and in all cases the encephalitis-like symptoms improved gradually over the course of days.

N/A: Not available, IVMP: intravenous methylprednisolone.

ステロイドパルス療法後に症状改善を認めたことから腫瘍性病変や自己免疫性疾患を考慮したが、各種検査でいずれも否定的であった。高次脳機能障害の遷延から ATTRv を鑑別に挙げ、腹壁皮膚生検、遺伝学的検査を行い診断に至った。また、本症例では造影 MRI において広範な脳および脊髄にかけて髄膜増強効果を認め、LA の既報全例<sup>(6)</sup>で同様の所見を呈するという報告があり、鑑別疾患として想起する際に有用であった。

本症例と同様に脳炎様症状を呈した LA の既報は 4 例<sup>(8)~(10)</sup>であった (Table 1)。遺伝子多型は Y69H 変異 1 例、V30G 変異 1 例、D38G 変異 1 例、G47R 変異 1 例であり、人種年齢も多様であった。一過性の脳炎様症状は数時間~2 週間で改善し、本症例のように免疫治療を受けた症例はなかった。検査所見は渉猟しえた症例ではいずれも脳脊髄液細胞数は正常値 (0~2/μl) であったが、脳脊髄液蛋白は高値 (62~339 mg/dl) であり、全例で進行性の認知機能障害を認めた。

本症例の臨床経過における既報 4 症例との相違点として、ステロイド治療後の発熱、頭痛、意識障害、脳脊髄液 IL-6 値といった脳炎様症状の改善を認めた点が挙げられる。脳脊髄液 IL-6 値は自己免疫性脳炎<sup>(11)</sup>、神経ベーチェット病<sup>(12)</sup>、cNORSE<sup>(13)</sup> といった炎症を介在する神経細胞障害の指標として有用であるこ

とが知られている。ATTRv は一般的に非炎症性の病態と考えられていたが、近年 ATTRv に炎症性の病態が含まれる可能性を示唆する報告が散見される<sup>(14)</sup>。

血清 IL-6 値をはじめとする炎症性サイトカインが ATTRv 患者で上昇していたとする報告<sup>(15)</sup> や、末梢神経障害には microangiopathy による血栓症、および血栓症に伴う炎症性病態が関与しているとする報告<sup>(16)</sup> もある。

LA における脳脊髄液 IL-6 値についての既報は渉猟しえた範囲では認めなかったが、V30G 変異型 LA の剖検例で軟髄膜血管のアミロイド沈着に一致して血管炎の所見を認めたとする報告があり<sup>(17)</sup>、髄膜に沈着するトランスサイレチンが炎症性の病態を惹起する可能性が示唆される。本症例においても広範なアミロイド沈着が髄膜の炎症を惹起し、脳脊髄液 IL-6 値の上昇をきたし、ステロイド投与によって炎症が抑制され、熱型や頭痛症状、意識障害の軽減に寄与した可能性がある。

また、脳炎様症状を呈する LA 5 症例の共通点として、数時間から 2 週間と緩徐な経過で改善する意識障害が挙げられる。病態としては、髄膜脳炎の炎症が収まる過程をみていた可能性が挙げられる。本症例でステロイド反応性に改善した点や、症例 1, 2, 4 では症状がそれぞれ 3 日、5 日、14 日と本症例と比較

して長期間症状が持続しており、免疫治療の介入がなかったことによる症状の遷延の可能性が残る点が根拠として挙げられる。一方で、症例3では無治療であったにもかかわらず数時間で症状が改善していた点からは、炎症性の病態単独ではない可能性も考えられる。てんかんや脳表の微細な血流変化による症状の可能性も考慮されるが、抗てんかん薬による症状の改善を認めず、てんかん性放電や画像上の過灌流所見/虚血性変化は認めなかった点が矛盾する。脳波検査や画像所見に異常をきたさない病態としてTFNEsがあり、肝移植V30M変異例においてTFNEsを呈した症例は11~31%<sup>18)19)</sup>とされ、Y69H変異型LAにおいても比較的報告の多い症候である。TFNEsの発生メカニズムはいまだ解明されていないが、皮質拡散抑制(cortical spreading depression, 以下CSDと略記)や血管攣縮などが原因と考えられている<sup>20)</sup>。脳表の微小出血や<sup>20)21)</sup>アミロイド沈着自体がCSDを惹起しTFNEsを呈すると考えられている。また、CSDが意識障害をきたしうる可能性について言及する報告<sup>22)</sup>もある。従来の脳血管アミロイドアンギオパチーのTFNEsの持続時間は30分以内が典型的とされる<sup>20)21)</sup>が本症例を含めた脳炎様症状を呈する5症例では意識障害の改善に典型例と比較して長時間(時間~日単位)を要していた点が異なる。この相違は、炎症性の病態が症状の遷延に寄与していた可能性や脳炎様症状を呈するLAでは脳表全体に広範な髄膜病変を認めることから、CSDが髄膜の広範囲で生じることで時間単位~日単位の長時間の症状の持続につながった可能性がある。

以上から、急性経過の脳炎様症状を呈し、ステロイド治療反応性の経過をとるLAの症例が存在し、髄膜に沈着したアミロイドが炎症性の病態を惹起している可能性が示唆された。

## 文 献

- Ando Y, Nakamura M, Araki S. Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. *Arch Neurol* 2005;62:1057-1062.
- Schweitzer K, Ehmann D, Garcia R, et al. Oculoleptomeningeal amyloidosis in 3 individuals with the transthyretin variant Tyr69His. *Can J Ophthalmol* 2009;44:317-319.
- Purrucker JC, Hund E, Hinderhofer K, et al. Doxycycline in ATTRY69H (p.ATTRY89H) amyloidosis with predominant leptomeningeal manifestation. *Amyloid* 2013;20:279-280.
- Yamada Y, Fukushima T, Kodama S, et al. A case of cerebral amyloid angiopathy-type hereditary ATTR amyloidosis with Y69H (p.Y89H) variant displaying transient focal neurological episodes as the main symptom. *Amyloid* 2019;26:251-252.
- 齋藤奈つみ, 黒羽泰子, 長谷川有香ら. 転倒発作と反復する一過性の言語障害を呈したY69H (p.Y89H) 変異型遺伝性トランスサイレチン髄膜アミロイドーシスの1例. *臨床神経* 2023; 63:650-655.
- Qin Q, Wei C, Piao Y, et al. Current review of leptomeningeal amyloidosis associated with transthyretin mutations. *Neurologist* 2021;26:189-195.
- Carberry N, Yu S, Fayerman RN, et al. Leptomeningeal disease secondary to Thr60Ala transthyretin amyloidosis: case report and review of the literature. *Neurohospitalist* 2023;13:90-95.
- Ziskin JL, Greicius MD, Zhu W, et al. Neuropathologic analysis of Tyr69His TTR variant meningoarterial amyloidosis with dementia. *Acta Neuropathologica Communications* 2015;3:43.
- Beckius S, Shah K. Intracranial and systemic manifestations of familial leptomeningeal amyloidosis, as seen on CT and MRI. *Radiol Case Rep* 2018;13:1179-1184.
- Cechin L, Gasmelseed J, Bashford J, et al. Early-onset leptomeningeal manifestation of G47R hereditary transthyretin amyloidosis. *Neurology Clinical Practice* 2021;11:e757-e759.
- Lee WJ, Lee ST, Moon J, et al. Tocilizumab in autoimmune encephalitis refractory to rituximab: an institutional cohort study. *Neurotherapeutics* 2016;13:824-832.
- 浜田恭輔, 武井 藍, 崎山佑介ら. 広範な脳萎縮と髄液IL-6上昇を伴いインフリキシマブを使用した慢性進行型神経ペーチェット病の1例. *臨床神経* 2018;58:30-34.
- 中田遼志, 寺澤由佳, 佐藤健朗ら. 病初期の発作頻度増加に伴い髄液IL-6上昇を認めた cryptogenic new-onset refractory status epilepticus (NORSE) の1例. *臨床神経* 2023;63:843-846.
- Plantone D, Primiano G, Righi D, et al. Current evidence supporting the role of immune response in ATTRv amyloidosis. *Cells* 2023;12:2383.
- Azevedo EP, Guimaraes-Costa AB, Bandeira-Melo C, et al. Inflammatory profiling of patients with familial amyloid polyneuropathy. *BMC Neurol* 2019;19:146.
- Yeh SJ, Yeh TY, Wang YS, et al. Nerve pathology of microangiopathy and thromboinflammation in hereditary transthyretin amyloidosis. *Ann Clin Transl Neurol* 2024;11:30-44.
- Dowell JD, Fleck JD, Vakili ST, et al. Familial oculoleptomeningeal amyloidosis associated with primary angitis of the CNS. *Neurology* 2007;68:77-78.
- 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.
- Sekijima Y, Yazaki M, Oguchi K, et al. Cerebral amyloid angiopathy in posttransplant patients with hereditary ATTR amyloidosis. *Neurology* 2016;87:773-781.
- Charidimou A, Law R, Werring DJ. Amyloid "spells" trouble. *Lancet* 2012;380:1620.
- Smith EE, Charidimou A, Ayata C, et al. Cerebral amyloid angiopathy-related transient focal neurologic episodes. *Neurology* 2021;97:231-238.
- 塚本剛士, 梶川駿介, 人見健文ら. 急性外傷性脳損傷後に特定数2秒の頭皮上脳波で皮質拡散脱分極(cortical spreading depolarizations;CSD)が記録された1例. *臨床神経* 2020;60:473-478.

本報告の要旨は、第244回日本神経学会関東甲信越地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

COI：著者全員に本論文に関連し、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。

\*Corresponding author：福島隆男, E-mail: futakao@sbthp.jp

新潟県立新発田病院脳神経内科 (〒957-8588 新潟県新発田市本町1丁目2番8号)

## A case report of leptomeningeal amyloidosis presenting with meningoencephalitis-resembling manifestations in a 54-year-old woman

Naomi Suzuki, M.D.<sup>1)</sup>, Takao Fukushima, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Ryota Kishi, M.D.<sup>1)</sup>, Masaki Namekawa, M.D.<sup>1)</sup>, Junsuke Shimbo, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Kunihiko Wakaki, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup> and Kunihiko Makino, M.D.<sup>1)</sup>

1) Department of Neurology, Niigata Prefectural Shibata Hospital

2) Department of Pathology, Niigata Prefectural Shibata Hospital

**Abstract:** We report a 54-year-old woman previously healthy who developed acute fever, headache, and impaired consciousness. We administered corticosteroid therapy as autoimmune mediated meningoencephalitis, which improved her symptoms and reduced cerebrospinal IL-6 level, but her cognitive impairment persisted. Contrast-enhanced MRI showed diffuse meningeal enhancement lesion, which led us to the possibility of leptomeningeal amyloidosis (LA). We performed transthyretin gene analysis identified heterozygosity for the c.265T>C, p.Y89H (Y69H) variant, which is known as one of the causative mutations of familial LA. Given the responsiveness to steroid treatment, it is possible that the inflammatory pathology related to amyloid deposition in leptomeninges with encephalitis-like symptoms contributed to the prolonged duration of symptoms lasting from hours to days.

**Key words:** transthyretin amyloidosis, leptomeningeal amyloidosis, Y69H, meningoencephalitis, transient focal neurological episodes (TFNEs)

Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2025;65:516-521

doi: 10.5692/clinicalneurol.cn-002066