

第16回山梨医科大学CPC記録

日時：平成10年5月6日（水）午後5時15分～7時

場所：臨床講堂大講義室

司会：塩沢全司教授（神経内科）、川生 明教授（病理学2）

遺伝子異常を伴った家族性アミロイドポリニューロパチー

要旨：患者は33歳，男性。既往歴では23歳の時，心電図上，右脚ブロックを指摘されている。5年前より悪心，嘔吐，下痢が出現，4年前より下肢遠位部の筋萎縮を伴う筋力低下による歩行障害が出現し，1年前に入院した。生検により腓腹筋，下肢皮膚，直腸の生検でアミロイドの沈着が証明され，家族性アミロイドポリニューロパチー（FAP I型）と診断された。退院後，外来で経過観察中，症状が悪化したため再入院，るいそうが進行し，呼吸器感染，尿路感染を繰り返す，肺炎が増悪して死亡。剖検の結果，アミロイドの沈着は迷走神経，腹腔神経節，交感神経幹，骨盤神経叢，脊髄神経，大腿神経，肋間神経の他，骨格筋，平滑筋，心筋，皮膚，甲状腺，精巣，前立腺等広範囲に認め，死因は肺うっ血水腫と気管支肺炎による呼吸不全と診断された。本症はトランスサイレチン（TTR）の遺伝子異常による遺伝性疾患であり，治療法として異型TTR産生肝に代わる肝移植の有効例も報告されているが，本症例では対症療法に終始せざるを得なかった。なお本例のTTR遺伝子異常は現在解析中である。

症例提示 田中治幸大学院生（神経内科）

症例：H. S. 33歳，男性 ID 147-361-2

主訴：歩行困難，下痢，立ち眩み

現病歴：平成5年夏より，悪心，嘔吐，下痢が時折出現していた。平成6年冬より下肢遠位部の筋萎縮を伴う筋力低下による歩行障害が出現。平成7年5月頃より，両下腿から足底にかけて，痺れ，疼痛が出現，同年夏には全身倦怠が著明になり，体重減少（57Kgから52Kg）が約3カ月の間に進行した。平成7年8月，全般的な下肢筋力低下のため階段昇降が困難となり，平成8年2月16日当科に第1回入院した。4月4日までの入院中に腓腹神経，下肢皮膚，直腸の生検によりFamilial Amyloidotic Polyneuropathy（FAP）と診断された。この他この入院中，心エコーでは左室壁の肥厚，Tc-DMSAシンチグラフィーでは心臓への集積が指摘され，また，運動神経，感覚神経いずれも下肢優位の神経伝導障害も指摘された。以後，外来にてfollow up

されていたが，筋力低下，筋萎縮，痺れ，疼痛は下肢遠位より上行する形で進行，また，悪心，嘔吐，下痢，立ち眩みも増悪したため，平成8年7月11日より8月3日まで第2回目入院。さらに症状が増悪したため平成9年1月28日入院した。

既往歴：23歳時 心電図異常（右脚ブロック）

患者背景：アルコール：ビール1本/日 10年間，たばこ：10本/日 10年間

家族歴：母：視力低下，歩行障害，るいそうの後34歳突然死 母方の祖母：早逝（詳細不明）父：アルコール中毒 妹：精神分裂病

入院時現症：身長174.0cm，体重48.0Kg，体温36.8℃，脈拍86/分 整（理学的所見）心音，呼吸音に異常なく，眼瞼は浮腫状，腹部は平坦，軟，圧痛（-），抵抗（-），腫瘤等を触知せず，腸雑音はやや減弱していた。

（神経学的所見）意識：正常，見当識：正常，脳神経：正常

反射：深部反射は両下肢，両上肢遠位で

消失, 両上肢近位で減弱していた。

病的反射 Babinski (- / -)

Chaddock (- / -)

運動神経系：四肢に遠位優位に筋萎縮, 筋ト
ーヌスの低下を認め, 両側 drop foot であ
った。

徒手筋テスト

上腕二頭筋 4/4, 上腕三頭筋 4/4, 拇指対
立筋 4/4, 大腿四頭筋 3/3, 腓腹筋 1/1,
前脛骨筋 1/1

知覚神経系：触覚, 痛覚, 温度覚, 振動覚は
下肢優位, 遠位優位に低下していた。体幹
は, ほぼ保たれていた。

協調運動：示指鼻運動, 反復変換運動いずれ
も正常

踵膝試験, 膝叩打試験いずれも下肢筋力低
下のため評価不能

自律系：下痢, 便秘をくり返す起立性, 食事
性低血圧 (+)

髄膜刺激症状：項部硬直 (-), Kernig's
sign (-)

入院時検査所見：(血液生化学) TP 5.6 g/dl,
Alb 3.7 g/dl, CHE 205 IU/l, ALP 135 IU/l,
LAP 38 IU/l, rGPT 23 IU/l, LDH 130 IU/l,
GOT 19 IU/l, GPT 41 IU/l, TG 78 mg/dl,
T.chol 141 mg/dl, BUN 11 mg/dl, CRE
0.51 mg/dl, Na 142 mEq/l, K 3.8 mEq/l, Cl
103 mEq/l, Ca 8.0(8.3) mg/dl, IP 3.6mg/dl,
CRP 0.3 mg/dl, CK 51 IU/l, BS 99 mg/dl,
(Thyroid) TSH 0.78 μ U/ml, Free-T3
3.55 pg/mg, Free-T4 1.18 ng/100 ml,

(血算) WBC 5700/ μ l, RBC 4.11×10^6 / μ l,
Hb 12.7 g/dl, Ht 37.9%, Plt 135×10^3 / μ l

(ESR) 6.0 mm (1 h)

(尿検査) Glu (-), Pro (-), Bili (-),
Uro (\pm), Ket (-),

(動脈血ガス分析) PH 7.4, pCO₂ 40.8 mmHg,
pO₂ 86.5 mmHg, BE 7.0 mmol/l, HCO₃⁻
31.6 mmol/l, sO₂ 96.4% (ECG) 不完全右
脚ブロック

(画像検査) 当日供覧

第1回入院時検査

(遺伝子検索) 沈着アミロイド (異型トラン
スサイレチン) アミノ酸配列の置換

Glu 54 Lys

(髄液検査) Cell 8 (Mono 8), TP 115 mg/dl,
Glu 59 mg/dl, Na 144 mEq/l, K 3.0 mEq/l,
Cl 121 mEq/l, LDH 14 IU/l, CK 5 IU/l,
IgG % 9.1 %

(針筋電図) 下肢, 上肢遠位にて amplitude
の低下を認めた。

入院後の経過：

平成9年1月28日 第3回目入院

2月1日 介助でも起立不能となる。

7日 眼科診にて両側眼底にア
ミロイドの滲出を疑わせる所
見を指摘される。

11日 心エコーにより, 第1回
目の入院で指摘されていた左
室壁の肥厚に加え, 壁内に高
輝度エコーの散在を指摘され
る。

20日 食欲不振, 悪心, 嘔吐の
増悪に対して, 高カロリー輸
液開始。

2月下旬 両足に冷感, 疼痛出現,
以後次第に増悪。アナフラニ
ール, ドルミカム, ソセゴン,
キシロカインにて疼痛コント
ロール。感覚神経障害の悪化
と考えられた。

5月2日 下肢疼痛は両側大腿部に
及び, 携帯型持続注入ポンプ
にて, 1%キシロカインの
L₂/L₃間硬膜外持続注入
(40 ml/24 h)を開始。疼痛コ
ントロールに有効であった。

6月28日 症状改善によりキシロカ
イン持続注入中止。

以後, るいそうは増強し, 呼吸器感染,
尿路感染をくり返す。

10月下旬 DIC傾向出現, 肺炎増悪。

- 11月1日 人工呼吸器装着。
11月3日 右気胸を合併し死亡。

検査値分析 矢富裕助教授（臨床検査医学）

入院時スクリーニング検査において、原病の診断に直結するような特異的所見は認めないが、若干補足すると以下ようになる。TP、Alb 低値に関して：蛋白漏出性諸疾患は考えにくく、栄養障害や蛋白摂取不足が考えられる。Cre、CK の低値に関して：筋萎縮、長期臥床との関連が考えられる。ごく軽度の貧血、血小板減少：他のデータなく解釈困難であるが、栄養障害で説明可能と思われる。

発言 新藤和雅医員（神経内科） ＜遺伝子異常を伴った家族性 Amyloidotic Polyneuropathy >

本症例では、嘔吐や下痢・便秘などの腹部主体の自律神経症状が初発症状であり、遅れて筋萎縮や疼痛を伴う感覚障害が出現し、起立性低血圧も次第に明らかとなった。その為、他院では familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) の診断が遅れた可能性がある。運動・感覚神経 Polyneuropathy の所見に加えて、遺伝歴が明らかでなくとも多彩な自律神経症状を合併している場合には、常にこの FAP を念頭に置き検索を進める必要がある。

第2回入院時には、歩行は可能であったが、排尿・排便回数が多く室内にポータブルトイレを置いて対応していたが、ベッドからの移動時に転倒する可能性があり、低血圧による失神を繰り返すようになった為、ベッド使用から病室内にたたみを入れ布団で寝て貰うようにした。このような対策により、外傷の危険を防止できた上に、トイレ・洗面は介助なしでも可能となり、看護する側としても極めて有用であった。

起立性低血圧は第2回入院前頃から高度となっており、立位時にはめまい感を伴う失神が頻回となり、車椅子使用時にも足を降ろすと脈拍が触知できなくなる程であった。頭部挙上負荷試験では、30度挙上にて収縮期血圧は

60mmHg まで低下し、それ以上の頭部挙上負荷行くと血圧は測定不能となった。また、この負荷による反応性の脈拍増加はみられず、Valsalva 負荷でも徐脈化や血圧変動は軽度には止まっていた。治療として、昇圧剤の内服や持続点滴を行ったが、腹部症状に加えて循環器系の自律神経症状も本患者の日常生活を著しく制限していたものと思われる。

病理所見と診断

名倉 悟大学院生（病理学2）

〔病理所見〕剖検番号：1211

A. 肉眼所見

1. 外表：身長 174 cm，体重 55.7 kg，上下肢の筋萎縮が目立つ。臀部と右足踵部に褥創がみられる。
2. 体腔液：心嚢液：80 ml，淡黄色透明。左胸水 100 ml，淡黄色透明。右胸水 400 ml，淡黄色透明。腹水 300 ml，淡黄色透明。
3. 舌：表面に径 1～2 cm の白色結節が多数認められる。
4. 心臓（510 g）：右房表面に大きさ 0.1～0.5 cm の黄色結節状隆起が多数認められる。左室壁肥厚（1.9 cm）。
5. 腹腔神経節：腫大が認められる。
6. 肝（2,230 g），胆嚢：肝表面は滑らかで、nutmeg liver の所見を呈する。右葉側面には線維索性癒着が見られる。胆嚢，胆管内に胆泥が認められる。
7. 脾臓（410 g）：慢性鬱血脾。
8. 肺（左 1,020 g，右 800 g）：右上下葉に血出，壊死，右上葉には膿瘍形成も見られる。左肺には鬱血が目立つ。
9. 腎臓（左 210 g，右 200 g）：左右共に被膜剥離の容易で、皮髄境界はやや不明瞭。右腎表面には径 1 cm の単純嚢胞を 1 個認める。腎盂腎杯の拡張，乳頭壊死はない。
10. 脳（1,380 g）：静脈洞に径 1～2 cm の黄白色の顆粒状構造物が多数見られる。
11. 消化管：横行結腸に粘膜下出血が見られる。

- 12. 膀胱：粘膜に発赤が見られる。
- 13. 脾臓：脂肪浸潤が見られる。
- 14. 骨髄：赤色髄
- 15. 大動脈と下大静脈：著変なし。
- 16. 前立腺：著変なし。
- 17. 副腎（左 11 g, 右 7.7 g）：皮質リポイドがやや減少している。
- 18. 甲状腺（26.5 g）：著変なし。
- 19. 精巣（左 28 g, 右 22 g）：著変なし。

B. 組織所見

- 1. アミロイド沈着が迷走神経，腹腔神経節，右肋間神経，左右大腿神経，骨盤神経叢，左右交感神経幹，脊髓神経，皮膚，心，膀胱筋層，消化管壁（食道から直腸）内，舌，脾，肺，下垂体，甲状腺，両側副腎，精巣，前立腺，右大胸筋，左右腸腰筋，血管壁（主に静脈），腎盂粘膜下，胆嚢粘膜下，腹腔脂肪織内，骨膜に認められた。特に，末梢神経，心筋，平滑筋，脂肪織，皮膚，甲



図1 両下肢，遠位筋の萎縮によるいそが目立つ。

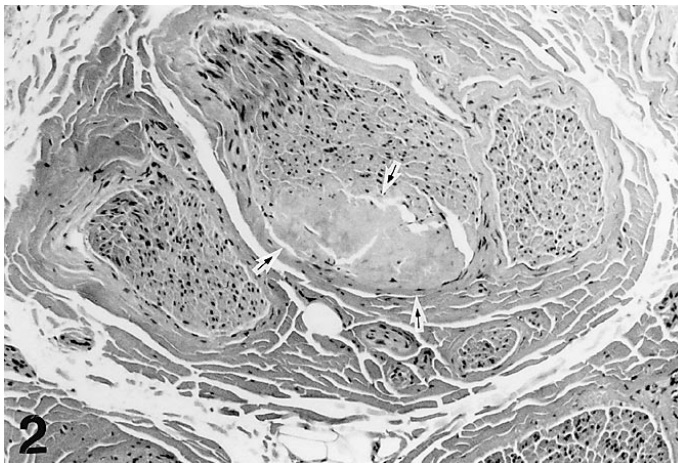


図2 生前の腓腹神経生検組織（×100）H.E. 神経線維間に無構造で好酸性な物質が沈着しており，アミロイドの像である（ ）。

状腺，精巢，前立腺における沈着が著明である。

2. 骨格筋：右大胸筋，左右腸腰筋の神経原性萎縮が認められる。
3. 心臓：心筋の萎縮と代償性過形成，左室乳頭筋内の多数の小膿瘍が認められる。
4. 脊髄：前角の神経細胞の変性萎縮，後索の脱落が目立つ。
5. 肺：鬱血水腫と硝子膜が認められる。左右

肺の肺胞に好中球が充満し膿瘍が形成され，気管支肺炎の像である。炎症は右肺中葉が最も目立つ。

6. 肝臓：肝中心静脈域の鬱血と肝細胞索の萎縮が認められる。
7. 脾臓：鬱血とリンパ濾胞の萎縮，好中球の浸潤が認められる。感染脾の所見である。
8. 腎臓：鬱血が目立つ。右腎に膿瘍が認められる。

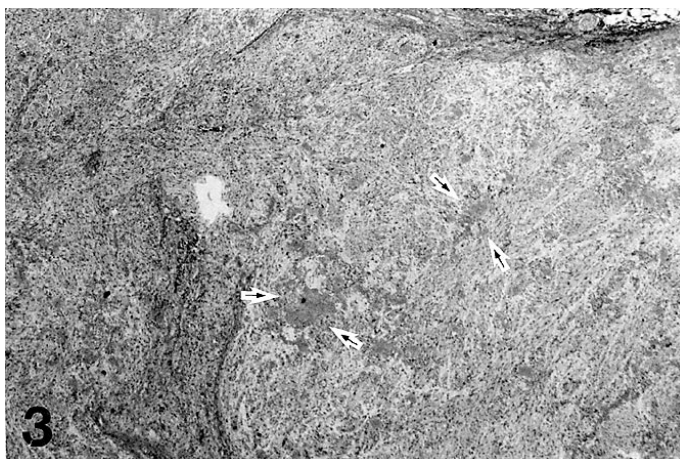


図3 腹腔神経節 (×20) H.E.
腓腹神経と同様にアミロイドが沈着している ()。

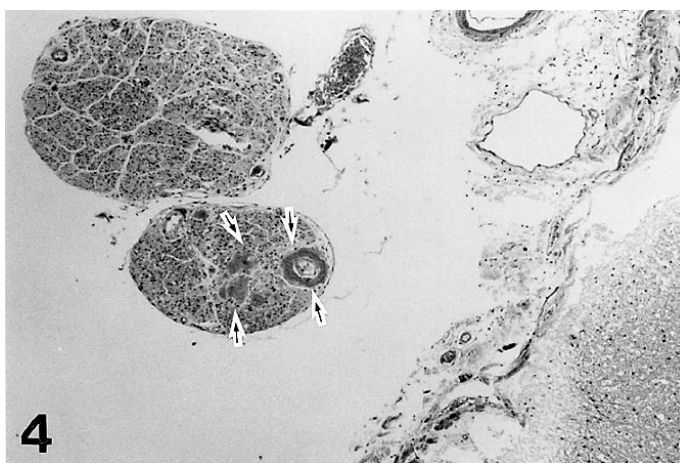


図4 脊髄と脊髄神経 (×40) H.E.
脊髄神経内には腓腹神経，腹腔神経節と同様にアミロイドが沈着している ()。しかし，脊髄内にはアミロイドは全く認められない。

9. 前立腺：新鮮血栓が一カ所で形成されている。

C. 組織化学所見

アミロイド沈着物質は10%ホルマリン固定、パラフィン切片上アミロイド染色(ダイレクトファストレッド染色)上陽性、抗A component 染色陽性、抗P component 染色、抗 transthyretin 染色陰性である。

D. 電子顕微鏡所見

細胞外において、直径約10 nm、長さ約

250 nmの繊維状構造物が網目状配列を示し、これはアミロイド細線維に一致する所見である。

〔病理診断〕

1. 家族性アミロイド多発ニューロパチー
2. アミロイドーシス関連病変
 - a. 骨格筋の神経原性萎縮
 - b. 右心不全に基づく肝および鬱血脾
 - c. 左心不全に基づく肺鬱血水腫
3. 気管支肺炎

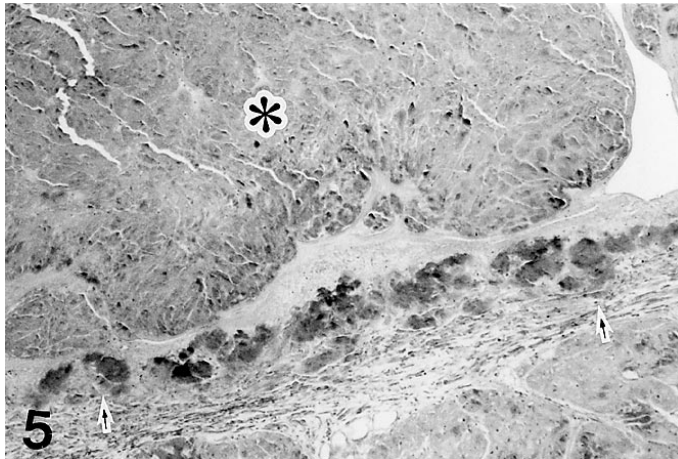


図5 心外膜(×40) Direct fast red
心外膜のアミロイドの斑状沈着が認められる(, *)

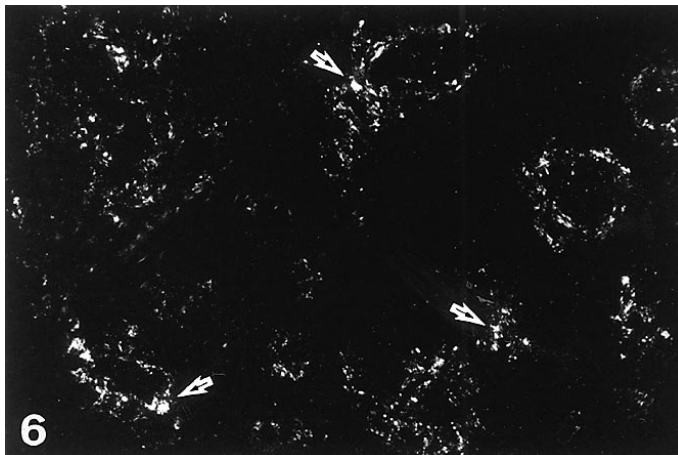


図6 前立腺(×40) Direct fast red
腺間周囲に沈着したアミロイドが偏光によって輝いている()

4. 敗血症性病変

- a. 心膿瘍
- b. 感染脾
- c. 右腎膿瘍

直接死因：肺鬱血水腫，気管支肺炎による呼吸不全

発言 長坂高村医員（神経内科）

遺伝子異常を伴った家族性 Amyloidotic Polyneuropathy

初回入院時（発症より3年後）に実施した腓腹神経生検においては神経内鞘に，直腸生検においては間質に，皮膚生検では真皮内および汗腺周囲に無構造物の沈着を認め，アミロイド染色にて沈着物質はアミロイドであることが判明

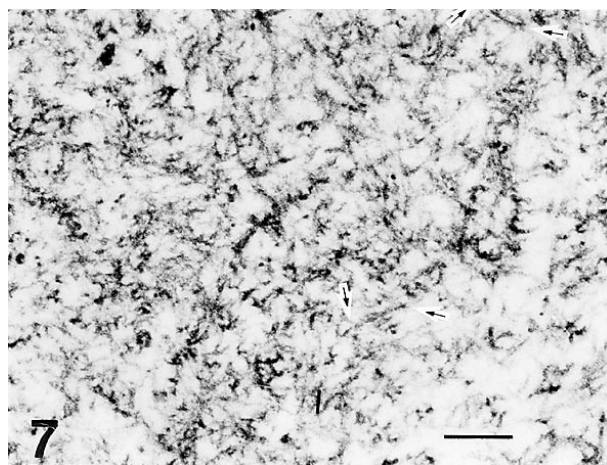


図7 アミロイド細線維（ $\times 40,000$ ）もどし電顕
直径約10nm，長さ250nmの線維状構造物が網目状配列を示し（），これはアミロイド細線維に一致する所見である。（スケールバーは250nm）

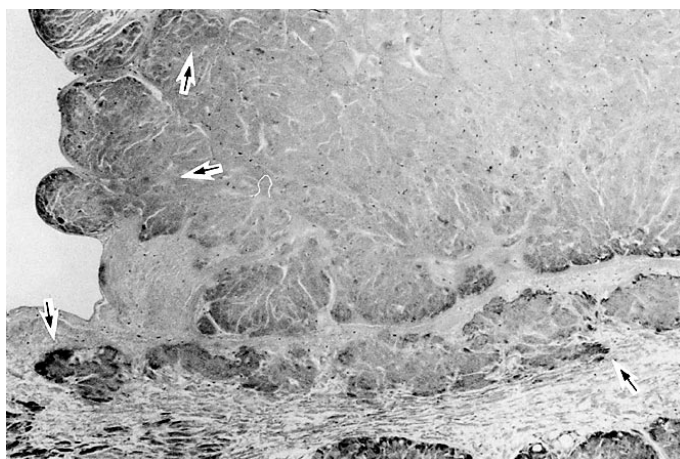


図8 心外膜（ $\times 40$ ）Amyloid A component
図5と同じ部位。この症例における，Amyloid A component に対する免疫染色は陽性である。（）

した。

本症例の臨床的特徴は、四肢遠位の疼痛で発症し、自律神経症状として高度の起立性低血圧、悪心、嘔吐、反復性、交代性下痢 - 便秘を認め、中期以降は運動症状として四肢遠位優位の筋萎縮および筋力低下を認め、末梢神経障害が起源と考えられ、いずれも進行性であり、前記の生検所見および母親が類似の症状を呈し早逝したことから家族性アミロイドポリニューロパチー Familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) と診断した。有効な治療法が確立されていないなかで、近年、主に本症の原因と考えられている異型トランスサイレチン transthyretin (TTR) の主たる産生臓器である肝臓の移植が一部施設で実施されており有効症例もあることから本症例においても考慮したが、本邦では生体肝移植であることや経済的問題から対症的治療に終始せざるをえなかった。

残念ながら肺炎を合併し亡くなられたが、家族の理解により剖検を実施させて頂いた。事由としては、アミロイド沈着部位の確認、特に交

感神経幹、迷走神経、腹腔内神経叢および中枢神経。末梢神経の障害状況の確認。全身的には直接死因となった MRSA 肺炎、pre-DIC の所見を明らかにして頂きたくお願いした。

FAP は5病型に分類され、I型は下肢優位の末梢神経障害、II型は上肢優位の末梢神経障害で手根管症候群を伴い易くいずれも異型 TTR が沈着する。III型はapolipoprotein A1 が沈着し腎障害が早期より重症化しやすく、IV型は Gelsolin が沈着し下位脳神経障害を特徴とする。本症例は臨床症状、遺伝子診断から本邦に多いI型と考えられる。また母親より発症年齢が若く継代遺伝時の表現促進 anticipation に負っていると考えられ、このことと併せて TTR 遺伝子の異常部位も重症度を決定する要因と考えられている。このような遺伝病における課題として、生前の遺伝子診断は現在のところ倫理的に問題があると考えられ、また遺伝子操作を用いた治療法は今後技術的には可能となると思われ、個体の維持を目的とする限りにおいては期待される場所である。