

## 論文の内容の要旨

論文提出者氏名	大橋 信彦
論文審査担当者	主 査 加藤 博之 副 査 本田 孝行 ・ 樋口 京一
論文題目	Electrophysiological demyelinating features in hereditary ATTR amyloidosis (遺伝性 ATTR アミロイドーシスにおける電気生理学的脱髄所見)
(論文の内容の要旨)	
<p><b>【背景】</b> 遺伝性 ATTR アミロイドーシスはトランスサイレチン (TTR) 蛋白が全身に沈着することで末梢神経障害、心障害などを生じる致死性の遺伝性疾患であるが、肝移植、TTR 四量体安定化薬、遺伝子治療による治療法が確立されつつあり、早期診断が重要である。しかし、非集積地出身の家族歴がはっきりしない高齢発症の遺伝性 ATTR アミロイドーシス患者は目立った特徴のない末梢神経障害を呈するため、病初期に慢性進行性の免疫介在性末梢神経障害である慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIDP) と誤診されることが多い。誤診される臨床的要因には、家族歴が明らかでないこと、非特異的な運動感覚神経障害を呈すること、心障害や自律神経障害が目立たないことなどが報告されている。前者が軸索障害、後者が脱髄を特徴とすることから、神経伝導検査による電気生理学的評価は鑑別に有用と考えられるが、遺伝性 ATTR アミロイドーシス患者が CIDP と電気生理学的に誤解釈される要因は十分に検討されていない。今回、我々は遺伝性 ATTR アミロイドーシス患者が CIDP と誤解釈される電気生理学的要因について検討した。</p> <p><b>【対象】</b> 2003 年 1 月から 2016 年 12 月に当施設を受診し、多発神経障害、手根管症候群、自律神経障害のうち、1 つ以上の神経症状を呈した遺伝性 ATTR アミロイドーシス患者 102 名を対象とした。確定診断は遺伝子検査における TTR 遺伝子変異、生検におけるアミロイド沈着の確認により行った。</p> <p><b>【方法】</b> 運動神経伝導検査 (2Hz low-cut filter) を一側尺骨神経、脛骨神経で行い、複合筋活動電位 (CMAP)、遠位潜時 (DL)、運動神経伝導速度 (MCV)、F 波最少潜時・出現率、遠位部刺激 CMAP 持続時間、伝導ブロック、異常な時間的分散を評価した。これらの結果から、CIDP の代表的な電気診断基準である European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS) 電気診断基準を満たす割合やその要因、患者背景を後方視的に検討した。EFNS/PNS 基準における遠位部刺激 CMAP 持続時間の基準値は low cut filter 20Hz の条件で設定されたものであることから、近年 Mitsuma らが示した low-cut filter 2Hz を用いた基準値でも遠位部刺激 CMAP 持続時間を評価した。</p> <p><b>【結果】</b> 102 名の患者背景は、男性 67 名/女性 35 名、平均年齢 48.0±17.1 歳、家族歴なし 26 名、Val30Met 変異 85 名/非 Val30Met 変異 17 名、集積地出身 35 名/非集積地出身 67 名であった。患者背景における集積地例と非集積地例の比較では、非集積地例は中高年で発症し、非 V30M 遺伝子変異を有し、家族歴を欠く例が多かった。電気生理学的背景における両者の比較では、非集積地例で CMAP 振幅と MCV の低下が目立っていた。EFNS/PNS 電気診断基準の definite CIDP に該当した患者は 102 名中 13 名 (13%) で、EFNS/PNS 電気診断基準を多く満たした項目は、尺骨神経遠位部 CMAP 持続時間の延長 (13 名)、脛骨神経 DL の延長 (5 名)、異常な時間的分散 (5 名) であった。伝導ブロックを呈した例はなかった。13 例全例で脛骨神経 CMAP 振幅は高度に低下し (0.7±0.7 mV)、高度の下肢軸索障害を呈していた。Definite CIDP 群 13 名の患者背景は、男性 10 名/女性 3 名、平均年齢 54.3±15.2 歳、家族歴なし 6 名、Val30Met 変異 11 名/非 Val30Met 変異 2 名、集積地出身 3 名/非集積地出身 10 名であった。Definite CIDP 群と non-definite CIDP 群との患者背景の比較検討では両群間で明確な差は認めなかった。</p>	

今回は2神経のみの電気生理学的検討であり、非集積地出身例を中心とした軸索障害の非常に強い遺伝性ATTRアミロイドーシス患者では脛骨神経CMAP振幅が高度低下もしくは消失し、各種パラメータを解析できなかった。これらがDefinite CIDP群とnon-definite CIDP群の患者背景に差がでなかったことに影響を及ぼしている可能性が考えられた。また、尺骨神経遠位部CMAP持続時間の延長についてはMitsumaらのlow-cut filter 2Hzにおける基準値を用いた場合、該当した患者は2名のみとなり、EFNS/PNS電気診断基準のdefinite CIDPに該当した患者は3名のみとなった。

**【結論】** 遺伝性ATTRアミロイドーシス患者は高度軸索障害に伴い伝導ブロックのない電気生理学的脱髄所見を呈することがあり、電気生理学的にCIDPと誤解釈される可能性がある。また、low-cut filter設定により遠位部CMAP持続時間は大きく変化する可能性があることから注意が必要である。