

認知症を併発した valosin-containing protein 遺伝子の 新規変異によるミオパチーの進行例

上山 勉^{1)*} 仙石 鍊平¹⁾ 佐々木正之¹⁾ 林 由起子²⁾
西野 一三²⁾ 持尾聰一郎³⁾ 井口 保之¹⁾

要旨：四肢体幹の筋力低下に認知症を併発した valosin-containing protein 遺伝子の新規変異 p.Ala439Pro をみとめた 51 歳男性を報告する。40 歳で下肢遠位優位で筋力が低下し、筋生検で縁取り空胞変性をともなう遠位型ミオパチーがうたがわれたが、大腿四頭筋をふくめ筋萎縮と筋力低下が進行し 10 年で歩行不能、無言、反社会的行動、軽度記憶障害が出現し、左側頭葉の萎縮をみとめた。経過と遺伝子変異から inclusion body myopathy with Paget's disease of bone and frontotemporal dementia と診断し、進行例での筋と脳の状態を報告した。

(臨床神経 2013;53:465-469)

Key words : inclusion body myopathy with Paget's disease of bone and frontotemporal dementia, 縁取り空胞, valosin-containing protein, 前頭側頭型認知症, 骨 Paget 病

はじめに

Inclusion body myopathy with Paget's disease of bone and frontotemporal dementia (IBMPFD)¹⁾ は valosin-containing protein (VCP) 遺伝子異常を持つ常染色体優性の遺伝性疾患である。VCP 遺伝子変異はいくつか知られているが^{2,3)}、新規変異⁴⁾の IBMPFD 症例を経験したため報告した。

症 例

症例:51 歳, 男性(臨床神経 2013;53:458-464 論文症例の兄)
主訴:四肢体幹の筋力低下, 無言, 反社会性
既往歴:十二指腸潰瘍, 鼠径ヘルニア,
家族歴:Fig. 1 に記載した。
嗜好:喫煙は 20~43 歳まで 10 本/日, アルコールは機会
飲酒。

輸血歴・アレルギー:なし。

現病歴:出生や発育に異常はなかった。40 歳で右スリッパが脱げやすくなり, 41 歳で腰の重い感じを自覚し, 膝がぐだけて転倒することが増えた。42 歳で左上肢挙上に困難感を覚え, 症状が進行するために 43 歳時に某病院に入院した。脳神経系に異常をみとめず, 上下肢バレー徴候は陰性で, 上肢は筋力低下をみとめず, MMT で両側腸腰筋 4, 両側大

腿屈筋群 4, 両側腓腹筋 4-, 右前脛骨筋 1, 左 3 で, 下肢の筋萎縮はみとめたが浮腫が強く正確な評価は困難であった。下肢深部腱反射低下, 病的反射みとめず, 左第 1 趾の温痛覚は低下, 下肢の関節位置覚と運動覚は低下, 歩行に問題をみとめなかった。CK は 215 IU/l, 左大腿直筋の筋電図で線維自発電位はみとめず, 低振幅・短持続電位, 多相性電位をみとめた。神経伝導速度検査で異常をみとめなかった。L4/5 間の椎間狭小化をみとめる他は頸椎・腰椎に異常をみとめず, 頭部 CT と頸部 MRI も正常範囲であった。大腿部 MRI で大腿伸筋群を主体に筋萎縮と脂肪置換をみとめた。右大腿四頭筋の筋生検 (Fig. 1B) では著明な筋線維大小不同, 中等量の壊死再生線維と中心核, 少量の縁取り空胞をみとめ, タイプ 1 線維主体でタイプ 2B 線維はみとめず, 病理所見から縁取り空胞をともなう遠位型ミオパチー (DMRV) を可能性も一応検討したが, GNE 遺伝子検査と免疫染色で異常をみとめなかった。45 歳で下垂足と四肢近位筋や頸部の筋力低下をみとめ, 右上肢も挙上困難となった。49 歳で仕事上の要件をしばしば失念し, 易怒的となり, 物の名前がいえないなどの症状が出現した。またこの頃より首下がりをみとめるようになり, 下肢筋力低下も進行して歩行不能となった。上肢で車椅子を操作することは可能であった。筋力低下と認知機能低下で仕事が困難となり同年に退職した。50 歳から無言でいることが多く, 話しかけへの返答はまれであった。51 歳から電動車椅子を使用し, 独りで 5 時間の散歩することを日

*Corresponding author: 東京慈恵会医科大学医学部神経内科 [〒 105-8461 東京都港区西新橋 3-25-8]

¹⁾ 東京慈恵会医科大学内科学講座神経内科

²⁾ 国立精神神経医療研究センター神経研究所疾患研究第一部

³⁾ 東京慈恵会医科大学医学部看護学科

(受付日:2011 年 11 月 11 日)

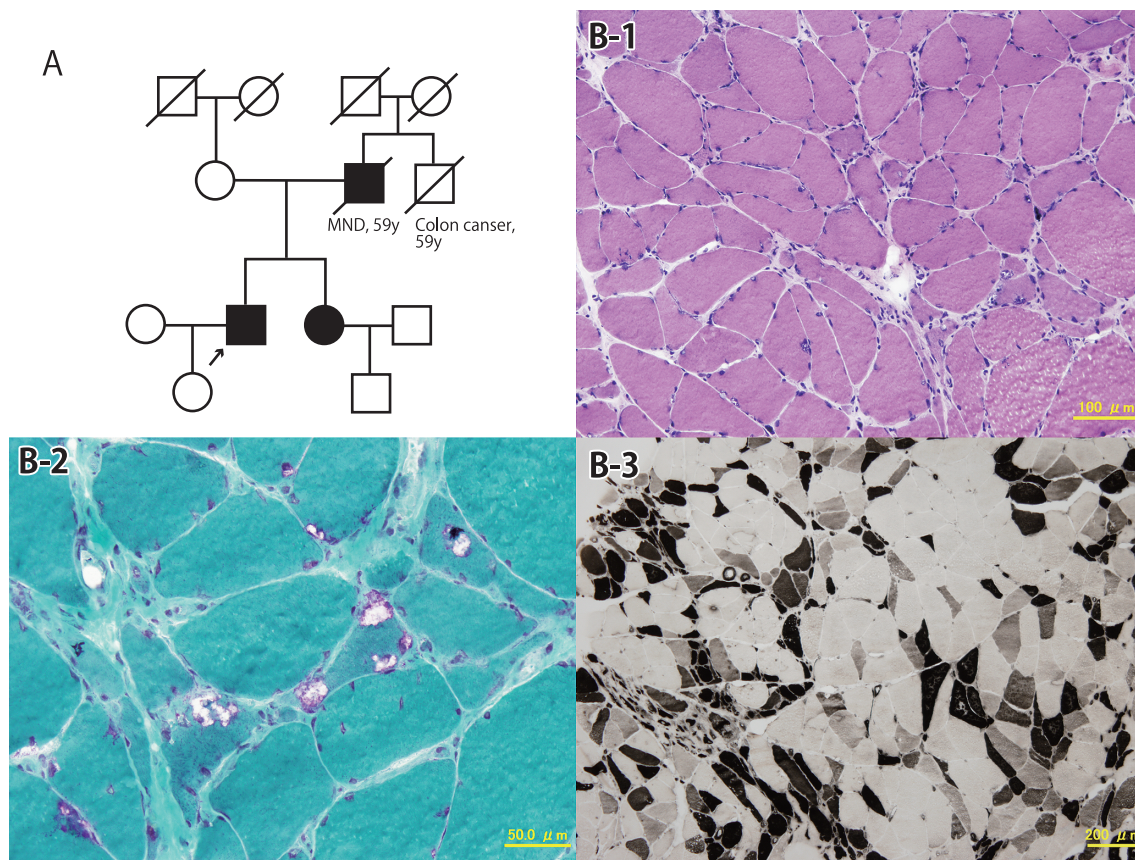


Fig. 1 Family tree, pathology of muscle and CT of skeletal muscles.

A) The father had suffered from an unknown amyotrophy. Muscle weakness also affected his sister. B-1) Marked variations in fiber size are apparent, with some necrotic and regenerating fibers (hematoxylin and eosin (HE), bar = 100 μ m). B-2) Rimmed vacuoles are shown. Neither nemaline bodies nor ragged-red fibers are seen (modified Gomori trichrome, bar = 50.0 μ m). B-3) Type 1 fiber predominance and type 2B deficiency are recognized. Although the group atrophy is shown in the left lower of the picture, no fiber-type grouping is apparent (ATPase pH 10.5, bar = 200 μ m).

課としたが、道に迷うことは無かった。外出時に陳列していた店先の商品を車椅子で倒しても悪びれることなく謝罪をうながしても応じなかったことが幾度かあった。近隣の主治医より認知機能の精査を依頼され当院に入院した。

入院時一般身体所見：身長 174 cm，体重 70 kg，BMI 23.1 kg/m²，体温 36.7°C，脈拍数 68 bpm 整，血圧 108/68 mmHg で両側下腿に高度の浮腫をみとめた以外に身体所見で異常をみとめなかった。

入院時神経学的所見：診察に非協力的で従命ができなかったため，診察可能な所見と日常の観察より記述した。

生来右ききであった。意識清明だが注意力散漫，日時は月のみ正解し，場所は答えられなかった。構音障害はみとめず，呼称・復唱は評価困難であったが，「くつ」を「くし」というなど音韻性錯語をみとめた。質問や指示に明確な反応をえることはあったが，7～8割は「ん？」という応答であった。文字を何気なく読むことができた。病室をまちがえることはなかった。瞳孔は両側 3 mm で正円同大，対光反射は両側正

常，眼瞼下垂と眼球運動制限はみとめなかった。額・頬・顎への痛み刺激でしかめ面をした。眼裂や鼻唇溝に左右差をみとめず，食事で咽ることはなかった。胸鎖乳突筋と僧帽筋は両側で萎縮をみとめた。挺舌は評価困難で，舌萎縮や線維束性収縮はみとめなかった。筋萎縮は両側の頸部筋，上肢帯筋，上腕・前腕の屈筋・伸筋群，手内筋，傍脊柱起立筋，下肢帯筋・大腿・下腿，足部の筋群にみとめた。上下肢の挙上は僅かな範囲に限られ，手首の運動は困難であったが，手指で箸やスプーンを操作して口を寄せてこぼしながら食べた。端座位と立位はとれず車椅子移乗，トイレ，更衣，入浴は全介助であった。四肢体幹への痛み刺激で痛みを訴えた。下顎反射は正常で，四肢深部腱反射は，誘発法はおこなえなかったが，みとめなかった。病的反射はみとめず，手掌頤反射を両側でみとめた。失禁はなくトイレに行きたいことを知らせることができた。

検査所見：血算・凝固で異常なく，ALP 364 IU/l（正常 96～300 IU/l），骨型 ALP 26.1 μ g/l（正常 3.7～20.9 μ g/l）であっ

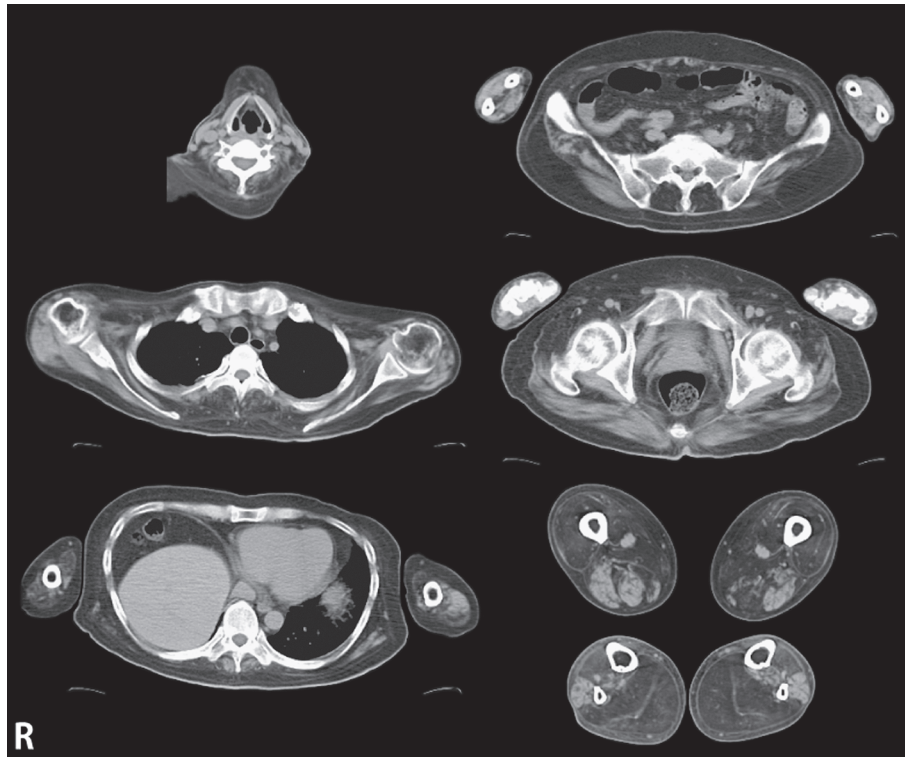


Fig. 2 CT of skeletal muscles.
Atrophy and replacement of adipose are prominent in many muscles.

たが、その他生化学検査や血液ガスに異常をみとめなかった。心電図は正常で、右正中・尺骨・脛骨・腓腹神経の神経伝導速度検査で筋萎縮による M 波振幅低下はみとめたが、その他に大きな異常をみとめなかった。右総指伸筋と両側上腕二頭筋の針筋電図で線維自発電位と陽性鋭波、低振幅・短持続電位、多相性や高振幅電位波形をみとめた。脳波は基礎律動を示し、開眼による attenuation をみとめた。脊椎・顔面・長幹骨のレントゲン検査で変形や異常骨吸収や骨形成をみとめず、骨シンチグラフィーでは異常集積をみとめなかった。骨格筋 CT では両側で著明に脂肪置換されている筋が大胸筋・上腕二頭筋・胸腰部の傍脊柱起立筋・腸腰筋・縫工筋・大腿筋膜張筋・大腿四頭筋・前脛骨筋・ヒラメ筋・腓腹筋で、両側だが筋の一部が障害されているものが頭・頸板状筋・菱形筋・肩甲下筋・中臀筋、左優位に障害されているものは三角筋・棘下筋・大臀筋・大腿屈筋群、右優位に障害されているものが上腕三頭筋・前腕筋群・後脛骨筋となっており、筋によって左右差が生じていた (Fig. 2)。頭部 MRI で左優位の前頭側頭葉の萎縮、とくにシルビウス裂や中下側頭回のみならず上側頭回の萎縮をみとめ (Fig. 3)、 ^{123}I -IMP 脳血流シンチグラフィーで左優位の両側前頭葉の血流低下をみとめた。前医における筋病理検体をもちいた VCP 遺伝子解析で p.Ala439Pro の変異をヘテロ接合性にみとめた。これは正常多型ではない。

入院後経過：何度も無断離院を図り、注意に従わず、反社会的・衝動的行動が顕著であったため、5 日間で退院となった。

考 察

IBMPFD の臨床的特徴は Kimonis ら³⁾ が詳細に報告しているが、同一家系内でも発症年齢や PDB・認知症の有無が一定しないこと、IBMPFD の診断前になされていた筋疾患の診断がまちまちであることから、変異遺伝子と表現型の間に明確な関連をみいだすのは困難であると思われ、また実際に示されてはいない。VCP 遺伝子変異例で遠位から発症する報告もあるが、多くは近位筋から障害され、遠位筋からの障害は比較的まれとされる³⁾⁵⁾。本例は遠位筋の障害が左右差をもって出現していることは特徴的である。本例は病理から DMRV の可能性が考慮されたが、大腿四頭筋が早期から脂肪置換をみとめたのは DMRV として非典型的で⁶⁾、このばあいは本疾患をうたがいえる可能性がある。初診時の筋 MRI ですでに大腿四頭筋に脂肪置換をみとめたことは、病歴の症状出現時期より以前から筋の変性が始まっていた可能性があると思われる。進行した状態での筋の障害は全身におよんでいたが、筋によって両側性・右優位・左優位とまちまちであった。

下腿の浮腫が発症後まもなく出現していることから、その

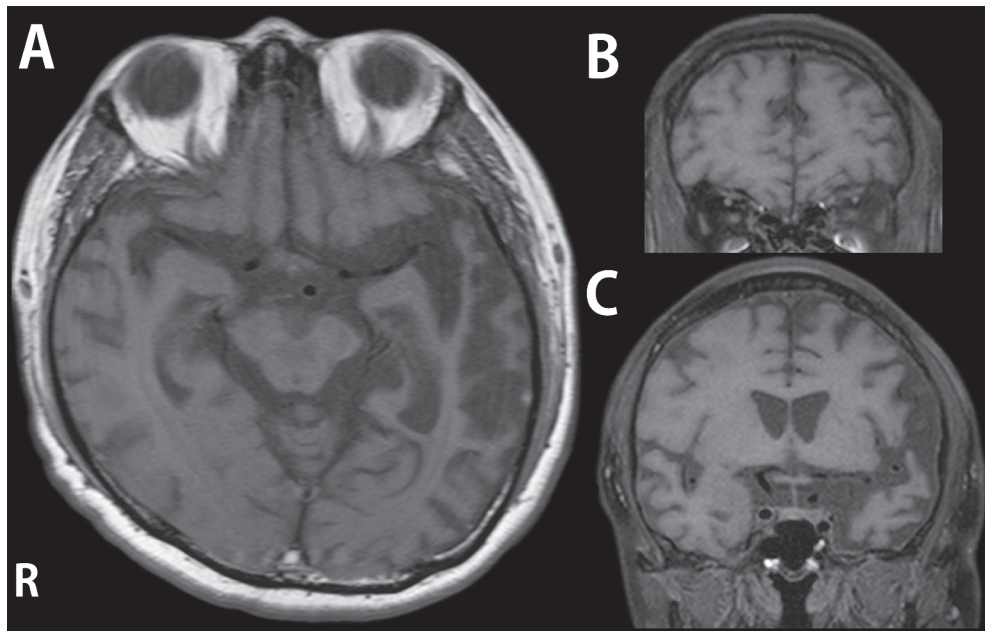


Fig. 3 Magnetic resonance imaging of the brain.

T₁-weighted axial image (A: 1.5 T; TR = 438 ms; TE = 13) and T₁-weighted coronal images (B–C: 1.5 T; TR = 392; TE = 19) show atrophy of the temporal lobe, including the hippocampus and amygdala, and the frontal lobe with left dominance.

原因疾患が存在する可能性があるが、腎機能や低アルブミン血症はみとめなかった。心電図に異常はみとめなかったものの詳細な心機能については評価できておらず、末期に心不全になる例⁷⁾や Paget 病に心不全がともなう例⁸⁾、また IBM で心筋異常をきたすことも知られており、本例で心機能に異常があった可能性は否定できない。

本例の認知症状は Neary らの診断基準⁹⁾でコアとなる診断的事項を満たしており FTD と考えた。MRI は左側頭葉極中心の萎縮や上側頭回や下前頭回、海馬・扁桃体の萎縮をみとめており semantic dementia や progressive non-fluent aphasia でみられる画像所見もともなっていたが¹⁰⁾、非流暢性や呼称障害、音韻性錯語、左優位の萎縮でシルビウス裂や中下側頭回のみならず上側頭回の萎縮がめだつ点¹⁰⁾¹¹⁾は semantic dementia より progressive non-fluent aphasia の要素をより強くともなっている。反社会性は Pick 病の特徴であるが、両側前頭葉萎縮は本例では軽度であった。VCP 遺伝子変異例の脳神経画像的研究は少なく、片側前頭側頭葉の萎縮についての報告例は少ない¹²⁾。Kim ら¹²⁾は 3 例を報告しておりそのうち 2 例が左優位萎縮で、40 歳代発症という点は一致しているが、いずれも流暢で理解力が乏しく、semantic dementia としている点は本例とはことなる。反社会性について 2 例中 1 例は日常の活動は保存されており、もう 1 例は記載がなかった。罹患筋について 2 例とも議論は少なかった。p.Ala439Pro は新規変異であり今後の症例の蓄積が期待される。

※なお、本例は文献 4 の Pt.No6 と同一である。

謝辞：本症例をご紹介いただいた本田英比古先生に感謝いたします。

※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) Tucker WS Jr, Hubbard WH, Stryker TD, et al. A new familial disorder of combined lower motor neuron degeneration and skeletal disorganization. *Trans Assoc Am Physicians* 1982;95: 126-134.
- 2) Watts GD, Wymer J, Kovach MJ, et al. Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin-containing protein. *Nat Genet* 2004;36:377-381.
- 3) Kimonis VE, Mehta SG, Fulchiero EC, et al. Clinical studies in familial VCP myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia. *Am J Med Genet* 2008;146A: 745-757.
- 4) Shi Z, Hayashi Y, Mitsuhashi S, et al. Characterization of the asian myopathy patients with VCP mutations. *Eur J Neurol* 2012;19:501-509.
- 5) Palmo J, Sandell S, Suominen T, et al. Distinct distal myopathy phenotype caused by VCP gene mutation in a finnish family. *Neuromuscul Disord* 2011;21:551-555.
- 6) Argov Z, Mitrani-Rosenbaum S. Hereditary inclusion body myopathy and other rimmed vacuolar myopathies. In: Aminoff

- MJ, Boller F, Swaab DF, et al., editors. Handbook of clinical neurology, vol 86, Myopathies. Amsterdam: Elsevier; 2006. p. 243-253.
- 7) Kimonis VE, Fulchiero E, Vesa J, et al. VCP disease associated with myopathy, Paget disease of bone and frontotemporal dementia: Review of a unique disorder. *Biochim Biophys Acta* 2008;1782:744-748.
- 8) Kotowicz MA. Paget disease of bone. Diagnosis and indications for treatment. *Aust Fam Physician* 2004;33:127-131.
- 9) Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998;51:1546-1554.
- 10) 大場 洋, 徳丸阿耶. FTLD の MRI. *Brain Nerve* 2009;61:1269-1273.
- 11) Rohrer JD, Warren JD, Modat M, et al. Patterns of cortical thinning in the language variants of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* 2009;72:1562-1569.
- 12) Kim EJ, Park YN, Kim DS, et al. Inclusion body myopathy with Paget disease of bone and frontotemporal dementia linked to VCP p.Arg155Cys in a Korean family. *Arch Neurol* 2011;68:787-796.

Abstract

An advanced case of myopathy and dementia with a new mutation in the valosin-containing protein gene

Tsutomu Kamiyama, M.D., Ph.D.¹⁾, Renpei Sengoku, M.D., Ph.D.¹⁾, Masayuki Sasaki, M.D.¹⁾, Yukiko Hayashi, M.D., Ph.D.²⁾, Ichizo Nishino, M.D., Ph.D.²⁾, Soichiro Mochio, M.D., Ph.D.³⁾ and Yasuyuki Iguchi, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, The Jikei University School of Medicine

²⁾Department of Neuromuscular Research, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP)

³⁾Department of Nursing, The Jikei University School of Medicine

We report a 51-year-old man with myopathy and dementia probably caused by a novel mutation of the valosin-containing protein (*VCP*) gene, in the form of a p.Ala439Pro substitution. At 43 years old, he presented at least 2-year history of weakness of right ankle dorsiflexion. Findings from muscle biopsy suggested distal myopathy with rimmed vacuoles. However, no mutation in the *GNE* gene was identified. He complained of giving way of the knee, and muscle imaging study showed adipose tissue infiltration in the quadriceps. Ten years later, he was confined to a wheelchair and became reticent and antisocial with slightly impaired memory. A muscle CT revealed atrophy or replacement by adipose tissue in the muscles of neck, trunks and extremities muscles with laterality and variation of the degree. The magnetic resonance imaging of the brain showed bilateral frontal and temporal lobe atrophy with left dominance. Findings were compatible with inclusion body myopathy with Paget's disease of bone and frontotemporal dementia.

(Clin Neurol 2013;53:465-469)

Key words: inclusion body myopathy with Paget's disease of bone and frontotemporal dementia, rimmed vacuole, valosin-containing protein, frontotemporal dementia, Paget's disease of bone