

症例報告

運動ニューロン疾患の臨床像を呈し、VCP 遺伝子変異が明らかになった inclusion body myopathy with Paget's disease of bone and frontotemporal dementia (IBMPFD) の 1 例

猪狩 龍佑^{1)*} 和田 学¹⁾ 佐藤 裕康¹⁾
林 由起子²⁾ 西野 一三²⁾ 加藤 丈夫¹⁾

要旨：Inclusion body myopathy with Paget's disease of bone and frontotemporal dementia (IBMPFD) の 49 歳女性を経験した。進行性の四肢近位・体幹の筋力低下、腱反射亢進および病的反射をみとめ、腰椎に骨硬化性病変があった。骨格筋 CT で筋萎縮の部位差、左右差が局所的にみとめられた。筋生検で縁取り空胞をともなう筋線維があり、valosin-containing protein (VCP) 遺伝子変異 (c.1315G>C; p.Ala439Pro) をみとめ、IBMPFD と診断した。本疾患は、家系内で表現型の多様性が知られ、家族歴のある運動ニューロン疾患およびミオパチーの診断には VCP 遺伝子変異の検討が必要である。

(臨床神経 2013;53:458-464)

Key words：縁取り空胞をともなうミオパチー、骨パジェット病、前頭側頭葉型認知症、valosin-containing protein (VCP) 遺伝子、運動ニューロン疾患

はじめに

Inclusion body myopathy with Paget's disease of bone and frontotemporal dementia (IBMPFD) は縁取り空胞をともなうミオパチー、骨パジェット病および前頭側頭葉型認知症を呈する常染色体優性遺伝性疾患である¹⁾²⁾。IBMPFD は valosin-containing protein (VCP) 遺伝子変異により生じることが明らかになり³⁾、その臨床像が報告されてきたが、本邦をふくむアジア人においては非常にまれな疾患であると考えられてきた⁴⁾。今回、われわれは、VCP 遺伝子変異をみとめた IBMPFD 症例を経験したため、若干の文献の考察を加え報告する。

症 例

症例：49 歳 女性(臨床神経 2013;53:465-469 論文症例の妹)

主訴：四肢の筋力低下

発達歴：出生および発達異常は明らかでなく、小中学校での生活に支障はなかったが、短距離走は下位であった。

既往歴：46 歳 卵巣嚢腫手術。

家族歴：血縁結婚なし。父は 55 歳時に①四肢近位筋の筋萎縮②四肢の腱反射亢進③筋電図で四肢に神経原性変化をみ

とめ、運動ニューロン疾患と診断された。線維束性収縮や針筋電図の安静時所見は記載が残っていない。この時、球麻痺症状はなく、筋生検は施行されなかった。その後の経過は観察できなかったが、59 歳で死亡した。兄は 41 歳時に遠位型ミオパチーと診断された (Fig. 1A)。同時に掲載される別論文で報告されるが、大腿四頭筋と下腿の筋萎縮がめだち、筋生検で縁取り空胞をみとめた。

現病歴：2007 年 (46 歳) 頃から、洗濯物を干す際に右上肢を拳上しにくいことを自覚した。その後、右肩、右上腕が重く、後髪を結うことが困難となった。2008 年春から、ベッドから横向きでおき上がる際に、頭を持ち上げにくいことに気付いた。その後、階段を上る際に足が重く感じるようになった。2009 年夏にはしゃがんで立ち上がることができなくなった。2010 年春から、仕事での指示をなかなか覚えられない、数日前に話した内容を忘れていて、などを自覚するようになった。2010 年秋に近医を受診し、四肢の筋力低下をみとめ、当院を紹介され入院した。

現症：身長 149.5 cm、体重 49.5 kg、心拍数 64/分・整、血圧 110/65 mmHg、体温 36.9°C。胸部：心尖部から胸骨右縁に Levine 2/6 の収縮期雑音あり。その他、胸腹部には特記すべき異常なし。神経学的には意識は清明であり、脳神経に明らかな異常はなかった。右側優位に僧帽筋の萎縮および翼状肩甲をみとめた。線維束性収縮はみとめられなかった。徒手

*Corresponding author: 山形大学医学部内科学第三講座〔〒990-9585 山形市飯田西 2-2-2〕

¹⁾ 山形大学医学部内科学第三講座

²⁾ 国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第一部

(受付日：2011 年 10 月 28 日)

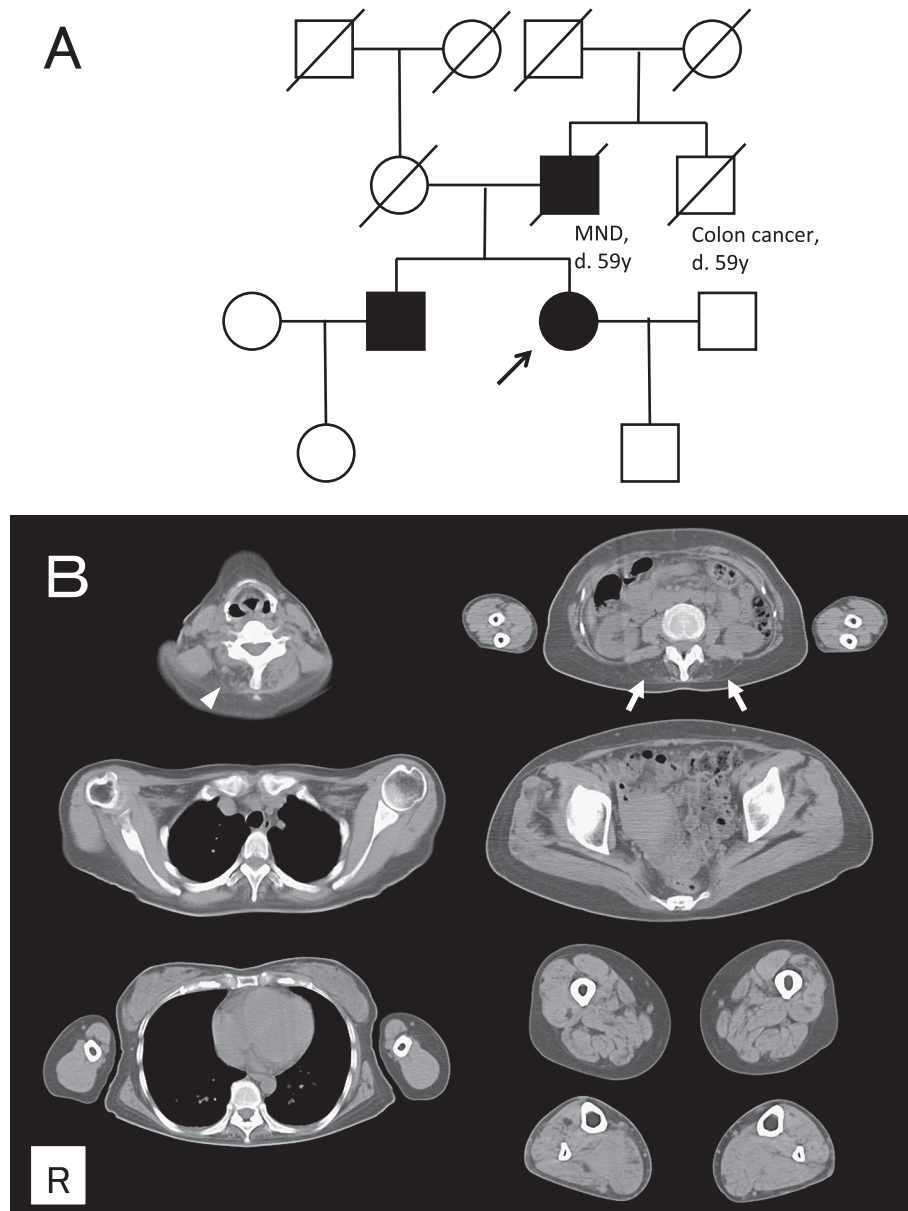


Fig. 1 Family pedigree and muscle computed tomography.

(A) Family pedigree of patient with *VCP* mutation. Arrow indicates the index case. MND indicates motor neuron disease. (B) Muscle CT shows pronounced atrophy of the semispinalis and splenius muscles (arrowhead). Marked atrophy with fatty tissue replacement is noted in bilateral paraspinal muscles (arrows). Focal areas of fatty change in the quadriceps and the hamstrings are also indicated.

筋力テストは、頸部伸筋 2、胸鎖乳突筋 4/4、僧帽筋および肩甲挙筋（肩甲挙上）4/4、三角筋 4/4、上腕二頭筋 5/5、上腕三頭筋 5/5、尺側手根伸筋 5/5、尺側手根屈筋 5/5、橈側手根伸筋 5/5、浅指屈筋 4/4、深指屈筋 4/4、腸腰筋 4/4、大臀筋 4/4、大腿四頭筋 4/4、膝屈筋 4/4、前脛骨筋 5/5、腓腹筋 5/5、体幹伸筋群 2 であった。握力は右 11 kg、左 10 kg であった。腱反射は両下肢で亢進。両側の手指屈筋反射が亢進しており、両側の Babinski 反射が陽性であった。Gowers 徴候をみとめた。椅子から立ち上がる、あるいは階段を登ることは

可能であったが、手すりがないと和式トイレから立ち上がることができなかった。頸部および傍脊柱筋の筋力低下があり、立位で軽い前傾姿勢があり、軽度の動揺性歩行をみとめた。振動覚は左 8 秒、右 6 秒で軽度の低下があったが、表在感覚や位置覚の異常はなかった。また、運動失調および自律神経障害は明らかでなかった。改訂長谷川式簡易知能評価スケール（HDS-R）24 点（数字逆唱-1、5 つの物品記銘-1、語列挙-4）、mini-mental state examination（MMSE）24 点（見当識-1、計算-3、口頭命令-1、書字-1）。Wechsler Adult Intelligence Scale-

third edition (WAIS-III) 言語性知能指数 (VIQ) 61, 動作性知能指数 (PIQ) 56, 全検査知能指数 (FIQ) 55. 全般性注意低下 (数唱低下, 視覚性即時記憶の低下), 軽度遂行機能障害 (frontal assessment battery において, 葛藤指示から Go/No-Go に移行後のセットの保続によるエラー), 構成障害をみとめた. Rey 複雑図形 (RCFT) は, 直後再生は評価していなかったが, 再認は 34 パーセントであった. 血液生化学検査では, CK 88 IU/l (当院正常値 45~163 IU/l), ALP 252 IU/l (当院正常値 115~359 IU/l) であり, その他はいずれも正常であった. 心臓超音波検査はおこなえなかったが, 心電図および呼吸機能検査では特記すべき異常をみとめなかった. 髄液検査では, 明らかな異常をみとめず, 末梢神経伝導検査では異常所見はみとめられなかった. 針筋電図は右上腕二頭筋, 右第一背側骨間筋, 右外側広筋, 右前脛骨筋, 右胸鎖乳突筋で施行し, いずれの筋においても線維自発電位, 陽性鋭波および線維束性収縮はみとめないが, 運動単位の発火頻度は 15~40 Hz で, 多相性電位, 干渉の減少, 動員パターン減少をみとめた. 電気生理学的には慢性神経原性変化が主体と考えられた (Fig. 2D, E). 骨格筋 CT および MRI では, 右半棘筋, 右優位に両側僧帽筋, 右前鋸筋, 両側傍脊柱筋, 右小臀筋, 右中臀筋, 両側中間広筋, 左外側広筋, 左内側広筋, 右優位に長内転筋に萎縮性変化と脂肪置換がみとめられた (Fig. 1B). また, 脳 MRI および ^{99m}Tc -ECD 脳血流シンチ, 頸椎 MRI では明らかな異常をみとめなかった (Fig. 3). 腰椎 X 線写真および腰椎 CT では第 5 腰椎に骨硬化性病変をみとめ (Fig. 2A, B), また, 同部は骨シンチで高集積を呈した (Fig. 2C).

運動ニューロン疾患とミオパチーの家族歴があり, 体幹, 上肢帯および近位筋優位の筋萎縮および, 電気生理学的に下位運動ニューロン障害の所見をみとめたことから, 遺伝性の運動ニューロン疾患, 筋疾患などをうたがいが, 左上腕二頭筋より筋生検を施行した. 筋病理所見では, 筋線維の大小不同に加え, 小角化線維をみとめ (Fig. 2F; H&E), また, ATPase 染色 (pH 10.6) で筋線維タイプ群化がみとめられた (Fig. 2G). また, Gomori トリクローム変法では, 縁取り空胞をともなう筋線維や筋細胞内封入体がみとめられた (Fig. 2H). ①上位・下位運動ニューロンの障害が示唆されること, ②腰椎 X 線写真, 腰椎 CT および骨シンチで Paget 病をうたがわせる骨病変をみとめること, ③筋生検で縁取り空胞をともなう筋線維がみられることから VCP 遺伝子の変異について検討した. その結果, VCP 遺伝子変異 c.1315G>C (p.Ala439Pro) をみとめ, IBMPFD と診断した. 50 人の健常者ではこの遺伝子変異をみとめなかった. また, 本症例ではシアル酸生合成経路酵素遺伝子 (*GNE*) 遺伝子異常はみとめなかった.

考 察

VCP は生体内においてアポトーシス, 転写因子の活性化, 核膜再構築, 小胞体関連分解など, さまざまな細胞機能に関与していることが報告されている¹⁾⁵⁾. これらの機能の多く

は, ユビキチン-プロテアソーム系によって調節されていることから, VCP はユビキチン-プロテアソーム系のシャペロンとして働くことで細胞機能の調節に関与していることが考えられている¹⁾⁵⁾. また, VCP は, 細胞内でユビキチンや種々のアダプター蛋白と結合することから, その遺伝子変異により, これらのタンパク質との結合阻害が種々の神経変性疾患の病態に関与していることが推定されている⁵⁾⁶⁾.

IBMPFD は①縁取り空胞をともなうミオパチー②骨 Paget 病③前頭側頭葉型認知症 (FTD) を呈する常染色体優性遺伝性疾患であるが, 2004 年にその原因遺伝子として VCP 遺伝子が同定された³⁾.

IBMPFD でもっとも多くみとめられる臨床像はミオパチーであり, 約 9 割の症例に筋萎縮や筋力低下などの症状がみとめられる¹⁾²⁾. その一方で, FTD は約 3 割の症例にみとめられ, その頻度はミオパチーとくらべ低く, その発症年齢もミオパチーにくらべ 10 年近く遅いことが報告されている¹⁾²⁾. これに対し, Guyant-Maréchal らの報告した IBMPFD の 2 家系では FTD は 7 割以上の症例にみとめられ⁷⁾, FTD の頻度については長期観察を基にした多数例での検討が必要と考えられる. また, 欧米では, 骨パジェット病は VCP 遺伝子変異をもつ患者の約半数にみとめられるのに対し¹⁾²⁾, Shi らの報告からはアジア人における骨パジェット病の割合はいちじるしく少ないことが推定される⁸⁾.

VCP 遺伝子変異は家族性筋萎縮性側索硬化症 (ALS) および FTD においても報告されており⁹⁾¹⁰⁾, 同じ VCP 遺伝子変異により, その表現型として ALS や FTD の臨床像を呈する症例が報告されていることは興味深い. Johnson らは家族性 ALS の約 1~2% が VCP 遺伝子変異により生じる可能性を示唆しており⁹⁾, VCP 遺伝子変異が IBMPFD における運動ニューロンの変性に関与していることを裏付けている. また, IBMPFD の大脳皮質にみとめられるユビキチン陽性の神経細胞核内封入体の構成成分は TAR DNA-binding protein of 43 kDa (TDP-43) であることが明らかにされ¹¹⁾, VCP 遺伝子変異に起因するこれらの疾患において, TDP-43 陽性封入体という共通の病理基盤が存在していることが, 多彩な臨床像を反映している可能性も考えられる.

本例および兄については同じ VCP 遺伝子変異がすでに報告されており, 本例は Shi らの既報告例の case 7 にあたる⁸⁾. VCP 遺伝子変異をもつ IBMPFD の表現型はそれぞれの家系内で異なっていることが報告されており¹²⁾¹³⁾, 本症例の兄が当初 DMRV と診断されたことを考えると, 同一家系内での臨床的多様性が伺われる.

われわれが知りえた範囲では, 現在までに 20 種の VCP 遺伝子変異が報告されている (Table 1)^{1)3)4)7)8)10)13)~26)}. Kimonis らは 9 家系, 49 症例の IBMPFD の臨床像を検討し, 同一家系内の表現型の多様性を指摘し, VCP 遺伝子変異の検討なしに確定診断が困難なことを報告した²⁷⁾. また, Stojkovic ら¹³⁾は, フランスおよびスペイン 19 家系の臨床像を報告し, 下肢筋力は大腿四頭筋および大腿屈筋が初期から障害され, 上肢帯においては前鋸筋, 菱形筋, 棘下筋, 僧帽筋が障害されやす

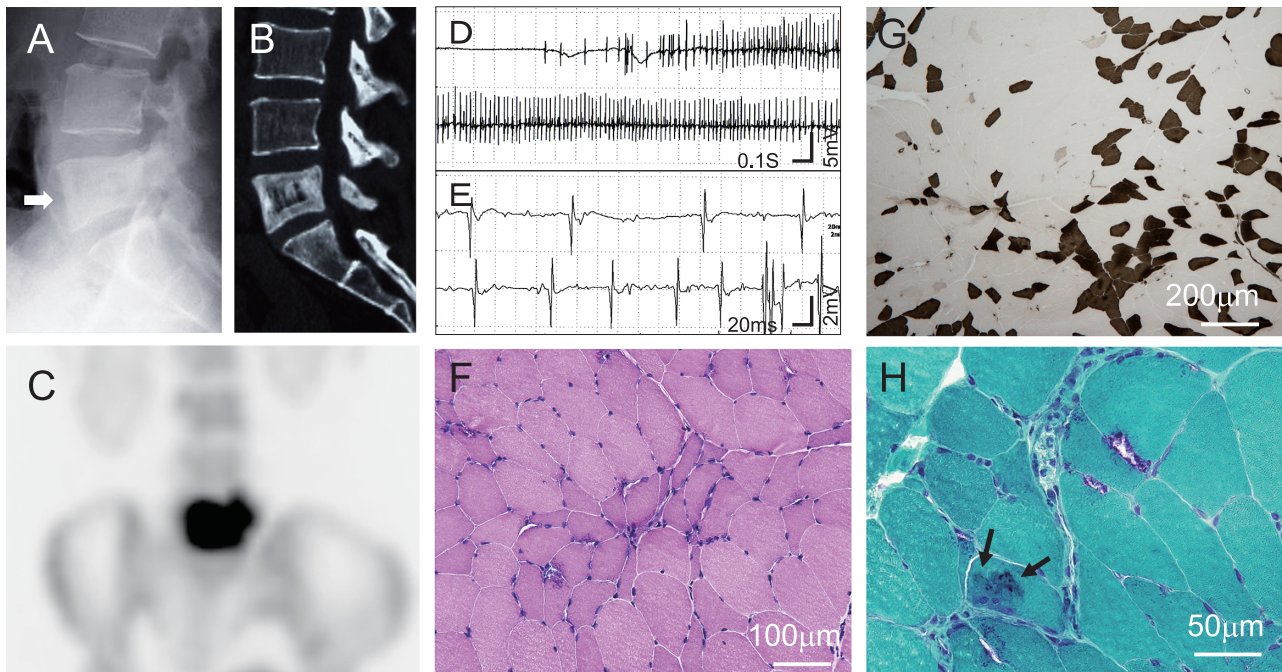


Fig. 2 Radiological, EMG, and muscle biopsy findings of the present patient.

(A, B) Lumbar spine X-ray and CT scan showing an osteosclerotic change (L5) (arrow). (C) Tc99m bone scan showing an increased uptake of the tracer in the vertebral bone (L5). (D, E) EMG showing reduced recruitment pattern during a voluntary contraction in the right biceps brachii muscle (D). MUPs with relatively long duration are noted (E). (F, G, H) Muscle biopsy specimen showing variation in size of muscle fibers and small angular fibers (F; H&E staining). Large fiber type grouping is indicated (G; ATPase staining, pH 10.6). Muscle fibers with rimmed vacuoles are scattered (H; modified Gomori trichrome staining). A muscle fiber with cytoplasmic inclusions (arrows) is also found (H).

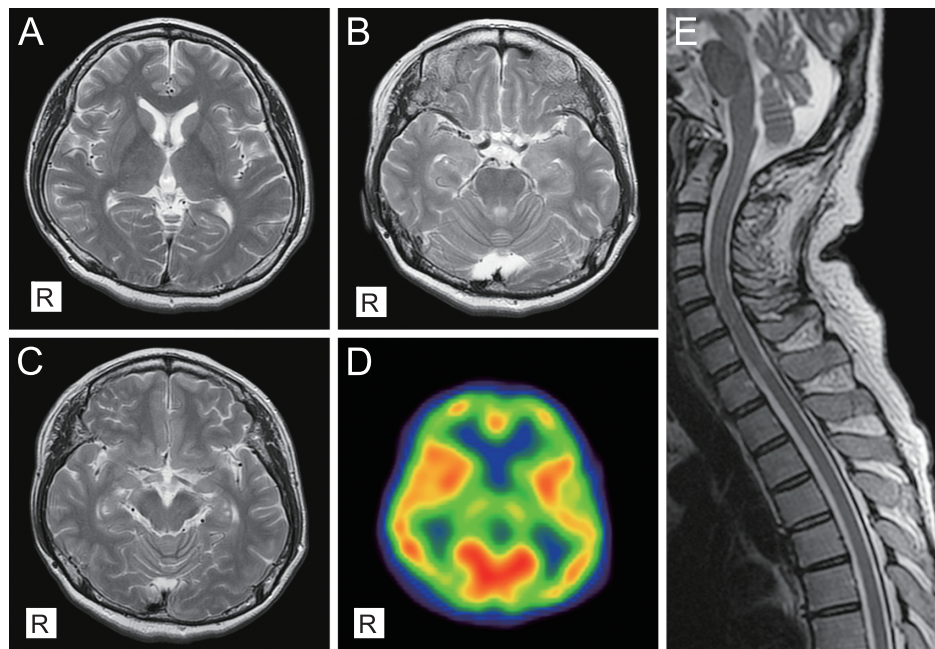


Fig. 3 MR images and SPECT of the present patient.

(A, B, C) T₂-weighted brain MRI showing no abnormality (Axial, 1.5 T; TR 4,040 ms, TE 98 ms). (D) ^{99m}Tc-ECD SPECT scans. No apparent localized hypoperfusion is seen. (E) T₂-weighted MR image showing no abnormality in the spinal cord (Sagittal, 1.5 T; TR 3,420 ms, TE 129.5 ms).

Table 1 *VCP* mutation in IBMPFD.

Number	Amino acid mutation	Exon location	Number of affected families	References
1	I27V	2	1	Rohrer et al. (2011)
2	R93C	3	3	Hübbbers et al. (2007) Guyant-Maréchal et al. (2006) Krause et al. (2007)
3	R95C	3	1	Kimonis et al. (2008)
4	R95G	3	1	Watts et al. (2004)
5	P137L	4	1	Palmio et al. (2011)
6	R155C	5	8	Watts et al. (2004) Schröder et al. (2005) Guyant-Maréchal et al. (2006) Gidaro et al. (2008) Stojkovic et al. (2009) Kim et al. (2011)
7	R155H	5	11	Hübbbers et al. (2007) Watts et al. (2004) Viassolo et al. (2008) Stojkovic et al. (2009) Vesa et al. (2009)
8	R155P	5	1	Watts et al. (2004)
9	R155S	5	2	Vesa et al. (2009) Stojkovic et al. (2009)
10	R155L	5	1	Kumar et al. (2010)
11	G157R	5	2	Djamshidian et al. (2009) Stojkovic et al. (2009)
12	R159H	5	2	Haubenberger et al. (2005) Stojkovic et al. (2009)
13	R159C	5	3	Bersano et al. (2009) Spina et al. (2008) Vesa et al. (2009)
14	R191Q	5	2	Watts et al. (2004) Spina et al. (2008)
15	L198W	6	2	Watts et al. (2007) Kumar et al. (2010)
16	A232E	6	1	Watts et al. (2007)
17	T262A	7	1	Spina et al. (2008)
18	N387H	10	1	Watts et al. (2007)
19	A439S	11	1	Stojkovic et al. (2009)
Present case	A439P	11	1	Shi et al. (2012)

いことを指摘している。その一方で、遺伝子変異の種類と罹患筋の分布や重症度との間に特徴的な関係をみいだすことができなかったことも報告している。本症例および既報告例の骨格筋 CT/MRI 所見をあわせて考えると⁴⁾、筋力低下および筋萎縮の部位差あるいは局所的な左右差がめだつ症例が存在し、肢帯型筋ジストロフィー、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー、遠位型ミオパチー、および ALS などとの鑑別が必要である。

本症例は、腱反射の亢進および病的反射などの所見から、上位運動ニューロンの障害がうたがわれ、MND との鑑別が

問題になる。本症例と既報告例の筋電図および筋病理所見を照らし合わせると、筋電図および筋病理所見において神経原性変化の混在する症例は IBMPFD の少なくとも一部において存在し⁴⁾⁷⁾¹³⁾¹⁸⁾、MND との鑑別を困難にしているものと考えられる。また、本症例で脱神経電位がみとめられなかったことは、萎縮が軽い部位で針筋電図がおこなわれ、高度罹患部位で検査がおこなわれなかったことに起因するか、あるいは症状の進行が緩徐であることを反映している可能性がある。本症例は、約 1 年間の経過観察で下肢近位筋の筋力低下が進行しているものの、上位運動ニューロン徴候についての

変化は明らかではない。本症例の上位運動ニューロン徴候は IBMPFD の表現型の多様性を反映したものか、あるいは、ミオパチーと MND の臨床像を併せ持つことが本症例の特徴であるのか、今後の症例の蓄積をふまえ検討が必要である。

また、本症例の現病歴から記銘力低下がうたがわれるが、全般性注意低下があり、記銘力低下は軽度にとどまっていたと考えられる。現在のところ、脳 MRI および脳血流シンチで異常所見がみとめられず、FTD の臨床診断はなされていないが、前頭葉機能低下がうたがわれており、病理診断を受けていない腰椎骨病変とあわせ、症状の経過観察が必要である。

従来、IBMPFD はアジアにおいて非常にまれな疾患とされ、2011 年になり韓国の一家系の臨床像がアジアではじめて報告された⁴⁾。その一方で、Shi らは縁取り空胞をとまなうミオパチーをきたしたアジア人 152 家系のうち、本家系をふくむ実に 6 家系 (4%) が VCP 遺伝子変異をきたしていることを報告しており⁸⁾、アジア人でまれとされてきた IBMPFD が縁取り空胞をとまなうミオパチーの一部分を占め、必ずしもまれな疾患ではないことを報告した。家系内での表現型の多様性などを考えると、筋生検を受けずに FTD/ALS と診断されている症例も少なからず存在している可能性が考えられる。本邦の IBMPFD の臨床的特徴については今後の症例の蓄積を待たねばならないが、VCP 遺伝子変異により、中枢神経および骨格筋など多系統に変性がひきおこされていることを考えたばあい、今後、縁取り空胞をとまなうミオパチー、家族性 ALS、あるいは前頭側頭型認知症の表現型を呈する症例における VCP 遺伝子変異の検討が重要になるものと考ええる。

本報告の要旨は、第 88 回日本神経学会東北地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※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。

文 献

- 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.
- Weihl CC, Pestronk A, Kimonis VE. Valosin-containing protein disease: inclusion body myopathy with Paget's disease of the bone and fronto-temporal dementia. *Neuromuscul Disord* 2009;19:308-315.
- 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.
- Kim EJ, Park YE, 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.
- Yamanaka K, Sasagawa Y, Ogura T. Recent advances in p97/VCP/Cdc48 cellular functions. *Biochim Biophys Acta* 2012;1823:130-137.
- Wang Q, Song C, Li CCH. Molecular perspectives on p97-VCP: progress in understanding its structure and diverse biological functions. *J Struct Biol* 2004;146:44-57.
- Guyant-Maréchal L, Laquerrière A, Duyckaerts C, et al. Valosin-containing protein gene mutations: clinical and neuropathologic features. *Neurology* 2006;67:644-651.
- Shi Z, Hayashi Y, Mitsuhashi S, et al. Characterization of the Asian myopathy patients with VCP mutations. *Eur J Neurol* 2012;19:501-509.
- Johnson JO, Mandrioli J, Benatar M, et al. Exome sequencing reveals VCP mutations as a cause of familial ALS. *Neuron* 2010;68:857-864.
- Schröder R, Watts GD, Mehta SG, et al. Mutant valosin-containing protein causes a novel type of frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 2005;57:457-461.
- Neumann M, Mackenzie IR, Cairns NJ, et al. TDP-43 in the ubiquitin pathology of frontotemporal dementia with VCP gene mutations. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007;66:152-157.
- van der Zee J, Pirici D, Van Langenhove T, et al. Clinical heterogeneity in 3 unrelated families linked to VCP p.Arg159His. *Neurology* 2009;73:626-632.
- Stojkovic T, Hammouda el H, Richard P, et al. Clinical outcome in 19 French and Spanish patients with valosin-containing protein myopathy associated with Paget's disease of bone and frontotemporal dementia. *Neuromuscul Disord* 2009;19:316-323.
- Haubenberger D, Bittner RE, Rauch-Shorny S, et al. Inclusion body myopathy and Paget disease is linked to a novel mutation in the VCP gene. *Neurology* 2005;65:1304-1305.
- Hübbers CU, Clemen CS, Kesper K, et al. Pathological consequences of VCP mutations on human striated muscle. *Brain* 2007;130:381-393.
- Krause S, Göhringer T, Walter MC, et al. Brain imaging and neuropsychology in late-onset dementia due to a novel mutation (R93C) of valosin-containing protein. *Clin Neuropathol* 2007;26:232-240.
- Watts GD, Thomasova D, Ramdeen SK, et al. Novel VCP mutations in inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia. *Clin Genet* 2007;72:420-426.
- Gidaro T, Modoni A, Sabatelli M, et al. An Italian family with inclusion-body myopathy and frontotemporal dementia due to mutation in the VCP gene. *Muscle Nerve* 2008;37:111-114.
- Spina S, van Laar AD, Murrell JR, et al. Frontotemporal dementia associated with a valosin-containing protein mutation: report of three families. *FASEB J* 2008;22:58.4 (Abstract).
- Vesa J, Su H, Watts GD, et al. Valosin containing protein associated inclusion body myopathy: abnormal vacuolization, autophagy and cell fusion in myoblasts. *Neuromuscul Disord* 2009;19:766-772.
- Bersano A, Del Bo R, Lamperti C, et al. Inclusion body myopathy and frontotemporal dementia caused by a novel VCP mutation. *Neurobiol Aging* 2009;30:752-758.
- Djamshidian A, Schaefer J, Haubenberger D, et al. A novel mutation in the VCP gene (G157R) in a German family with

- inclusion-body myopathy with Paget disease of bone and frontotemporal dementia. *Muscle Nerve* 2009;39:389-391.
- 23) Kumar KR, Needham M, Mina K, et al. Two Australian families with inclusion-body myopathy, Paget's disease of bone and frontotemporal dementia: novel clinical and genetic findings. *Neuromuscul Disord* 2010;20:330-334.
- 24) Viassolo V, Previtali SC, Schiatti E, et al. Inclusion body myopathy, Paget's disease of the bone and frontotemporal dementia: recurrence of the VCP R155H mutation in an Italian family and implications for genetic counselling. *Clin Genet* 2008;74:54-60.
- 25) Palmio 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.
- 26) Rohrer JD, Warren JD, Reiman D, et al. A novel exon 2 I27V VCP variant is associated with dissimilar clinical syndromes. *J Neurol* 2011;258:1494-1496.
- 27) 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;146:745-757.

Abstract

A case of inclusion body myopathy with Paget's disease of bone and frontotemporal dementia (IBMPFD) showing clinical features of motor neuron disease

Ryousuke Igari, M.D.¹⁾, Manabu Wada, M.D.¹⁾, Hiroyasu Sato, M.D.¹⁾, Yukiko K. Hayashi, M.D., Ph.D.²⁾,
Ichizo Nishino, M.D., Ph.D.²⁾ and Takeo Kato, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Hematology, Metabolism, Endocrinology and Diabetology, Yamagata University Faculty of Medicine

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

Inclusion body myopathy with Paget's disease of bone and frontotemporal dementia (IBMPFD) is caused by mutations in the valosin-containing protein (VCP) gene. Varied clinical features caused by *VCP* mutations have been reported: these clinical phenotypes include distal myopathy, frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis. We report a 49-year-old woman with 3-year history of progressive proximal limb muscle weakness. Family history was notable for her father with motor neuron disease and an elder brother with a myopathy involving tibialis anterior and quadriceps. Neurological examinations showed proximal muscle atrophy, especially severe atrophy of paravertebral muscles, right-dominant scapular winging, bilateral pyramidal signs and hyperreflexia. Serum CK level was normal and EMG showed chronic neurogenic changes. Muscle imaging (CT) showed adipose tissue replacement of paravertebral muscles and right serratus anterior, and marked atrophy of bilateral trapezius and vastus intermedius muscles. Her lumbar spine X-ray showed an osteosclerotic change in the vertebral body, where an increased uptake of Tc99m was also observed in bone scintigraphy. Although brain MRI was normal, neuropsychological examination showed a mild attention deficit with cognitive impairment. A muscle biopsy specimen revealed scattered fibers with rimmed vacuoles. These findings prompted us to analyze a mutation in the *VCP* gene. Genomic sequencing of all exons of the gene showed a heterozygous missense mutation in exon 5 (c.1315G>C; p.Ala439Pro).

(Clin Neurol 2013;53:458-464)

Key words: inclusion body myopathy, Paget's disease of bone, frontotemporal dementia, valosin-containing protein (VCP) gene, motor neuron disease