

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
多系統蛋白質症（MSP）の疾患概念確立および診断基準作成、診療体制構築に関する研究班
分担研究報告書

VCP に変異を認めた当科 4 症例の臨床的検討

研究分担者 木村 円 国立精神・神経医療研究センター

トランスレーショナル・メディカルセンター 臨床研究支援部

共同研究者 藤本彰子¹、川添僚也¹、森 まどか¹、大矢 寧¹、林 由起子²、佐藤典子³、
西野一三⁴、村田美穂¹、木村 円⁵、高橋祐二¹

¹ 国立精神・神経医療研究センター 病院 神経内科

² 東京医科大学病院 病態生理学 主任教授

³ 国立精神・神経医療研究センター 病院 放射線科

⁴ 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

研究要旨 当院で経験した VCP 遺伝子変異を認めた 4 症例の臨床症状を提示する。1 例目は 60 歳男性。父と兄が類症。48 歳時に下肢脱力で発症。50 歳で筋生検施行され distal myopathy と診断された。遠位筋優位（下肢>上肢）に筋力低下は進行し 56 歳時に杖歩行、57 歳時に短下肢装具作製、60 歳時に電動車いす使用するようになり、スプリント作製した。VCP 遺伝子変異は c.376A>T (p. Ile126Phe)。2 例目は 41 歳男性。類症なし。32 歳時に下肢脱力で発症。近位筋優位に筋力低下は進行し 36 歳時に大腿四頭筋より筋生検施行され封入体筋炎と診断された。ステロイドパルスに対し一時的に筋力の改善を認めたが徐々に効果は認めなくなった。37 歳時、当院で三角筋より筋生検施行。炎症細胞乏しく少数の壊死・再生線維を認め、縁取り空胞が散見された。38 歳時、上下肢ともに近位筋 MMT2、遠位筋 MMT5、独歩可能。嚥下障害の自覚を認めた。VCP 遺伝子変異は c.464G>C (p. Arg 155 Pro)。3 例目は 66 歳男性。類症なし。40 歳台後半、上肢近位筋力低下で発症。59 歳時に下肢近位筋力低下を認め、64 歳時に近医受診した。CK 600 IU/L、筋ジストロフィーと診断された。同年に当院受診。口輪筋の筋力低下、上下肢ともに近位筋 MMT2 程度で杖歩行、翼状肩甲で胸鎖乳突筋の筋萎縮を認め、座位 VC1.51L (43.1%)と肺機能低下を認めた。PSG で AHI 58 と SAS を認め CPAP 導入された。上腕二頭筋より筋生検施行。大小不同、間質開大、中心核 5%、縁取り空胞が散見された。65 歳時に呼吸苦が出現した。座位 VC 0.97L (27.7%)と肺機能低下の進行を認めた。その後、呼吸不全は徐々に進行し 10 か月後に呼吸不全で死亡した。VCP 遺伝子変異は c.259 G>T (p. Val87Phe)。4 例目は 43 歳女性。祖母は筋ジストロフィーの診断。32 歳時に腹圧性尿失禁で発症。35 歳時に右下肢脱力が出現し徐々に症状は進行した。37 歳時に右上肢近位筋の筋力低下が出現。39 歳杖歩行。40 歳時、両上下肢の近位筋優位の筋力低下と腱反射亢進、針筋電図にて急性脱神経所見を認めることから ALS と診断された。41 歳座位で%VC 72%と肺機能低下を認めた。42 歳時に車いす使用、43 歳時に座位%VC 50.5%と肺機能低下進行し、NPPV 導入、胃瘻造設術施行した。VCP 遺伝子変異は c. 463C>G (p. Arg155Gly)。以上の 4 症例について文献的考察を加えて報告する。VCP 遺伝子変異は全例ミスセンス変異で、N 末端側に認めた。

A. 研究目的

多系統蛋白質症の診断基準を作成するため、当院で経験した VCP 遺伝子変異を有する症例の臨床

病理学的特徴を報告すること。

B. 研究方法

当院で経験した VCP 遺伝子変異を有する 4 症例の臨床病理学的特徴を報告、考察する。

(倫理面への配慮)

遺伝子検査を実地する前に当院規定の、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意を行った。

C. 研究結果

1) ミオパチーは遠位筋優位、近位筋優位のいずれも認められた。2) 病理像は縁取り空胞を有する筋線維が散見され、group atrophyなどの神経原性変化も認められた。3) 死亡例は発症後20年で死因は呼吸不全であった。4) ニューロパチーの合併は4例中3例認められた。5) 全例で認知症、骨Paget病は認めなかった。6) 緩徐進行性ALSの経過を呈した症例は自律神経症状から発症した。7) VCP遺伝子変異は全例ミスセンス変異で、N末端側に認められた。(表1参照)

D. 考察

これまで VCP 遺伝子変異を有する症例で自律神経症状を有する報告は検索しうる限り認めていない。MIBG 心筋シンチグラフィ検査は未施行であり、今後の症例で自律神経症状を認める場合は自律神経検査を検討する必要がある。

E. 結論

VCP 遺伝子変異を有する 4 症例は、既知の報告同様ミオパチーあるいは ALS の症状を有した。ニューロパチーの合併は 75% と多く、これまで合併が多いと報告されていた認知症と骨 Paget 病は認めなかった。自律神経症状が VCP 遺伝子異常に起因しているか、今後の症例の蓄積と検討が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1. 4 症例の臨床的特徴のまとめ

	症例1	症例2	症例3	症例4
年齢・性別	66歳・男性	43歳・女性	38歳・男性	60歳・男性
発症時年齢・経過	40歳代・約20年	32歳・11年	32歳・6年	48歳・12年
診断	筋ジストロフィー	筋萎縮性側索硬化症	封入体筋炎	遠位型ミオパチー
家族歴	—	祖母(筋ジストロフィー)	—	父、兄
筋力低下	上肢>下肢, 近位	下肢>上肢, 遠位	下肢>上肢, 近位	下肢>上肢, 遠位
肺機能低下	%FVC 27%	%FVC 45.8%	%FVC76%	—
嚥下障害	—	+	+	—
末梢神経障害	両下肢振動覚低下	CMAP低下, F波頻度減少	右下肢振動覚低下	自覚は認めない
心筋症	—	—	—	—
認知症	— MMSE 30点	— MMSE30点	— MMSE29点	—
Paget病(骨の痛み・ALP)	—	— ALP241 IU/L	— ALP 241 IU/L	—
神経伝導検査	Sural N. SNAP低下	Tibial N. CMAP・MCV低下	正常	未施行
針筋電図	上下肢にfib(+), PSW(+), 易干渉	上下肢にfib(+), PSW(+), 干渉低	上下肢にfib(+), PSW(+)	未施行
縁取り空胞	+	未施行	+	他院にて施行
Group atrophy	+	—	+	—
VCP遺伝子変異	c.259 G > T (p. Val 87 Phe)	c. 463 C > G (p. Arg 155 Gly)	c.464 G > C (p. Arg 155 Pro)	c.376 A > T (p. Ile 126 Phe)