

# 多系統蛋白質症（MSP）診療の手引き

編集

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業  
多系統蛋白質症(MSP)患者の全国実態調査と診療体制構築に関する研究 班

協力

一般社団法人 日本神経学会（予定）

日本神経学会

多系統蛋白質症 (MSP) 診療の手引き 作成委員会

委員長

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業

「多系統蛋白質症(MSP)患者の全国実態調査と診療体制構築に関する研究」班 研究代表者

熊本大学大学院生命科学研究部脳神経内科学 准教授 山下 賢

委員

青木 正志 東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野

勝野 雅央 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学

高橋 祐二 国立精神・神経医療研究センター 病院 脳神経内科

橋本 淳 国立病院機構大阪南医療センター

編集協力者

割田 仁 東北大学病院 脳神経内科

井泉 瑠美子 東北大学病院 脳神経内科

池田 謙輔 東北大学病院 脳神経内科

鈴木 直輝 東北大学病院 脳神経内科

\* 開示すべき利益相反は存在しない

## 目次

1. 疾患概念
2. 疫学・病態
3. MSP におけるミオパチーの症状と診断
4. MSP における前頭側頭型認知症の症状と診断
5. MSP における運動ニューロン疾患・パーキンソニズムの症状と診断
6. MSP における骨パジェット病の症状と診断
7. 診断基準とカテゴリー

## 1. 疾患概念

多系統蛋白質症 (multisystem proteinopathy: MSP) の疾患概念は、1950 年代以降、骨代謝回転の異常亢進により骨の変形を呈する骨パジェット病 (PDB) に筋強直性ジストロフィー、筋ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) など種々の神経筋疾患を合併する症例の報告に端を発する。2000 年になり、PDB および FTD、封入体ミオパチーを併せ持つ「骨パジェット病および前頭側頭型認知症を伴う封入体ミオパチー」(inclusion body myopathy with Paget's disease of bone and frontotemporal dementia: IBMPFD) という疾患概念が確立した<sup>1)</sup>。2004 年に報告された本家系のハプロタイプ解析により、*valosin containing protein (VCP)* 遺伝子変異が原因として同定された<sup>2)</sup>。2010 年には VCP 遺伝子変異により遺伝性 ALS も発症しうることが見出され<sup>3)</sup>、本疾患スペクトラムに ALS が含まれた。さらに本疾患スペクトラムは VCP のみならず、HNRNPA1 や HNRNPA2B1、SQSTM1、MATR3 遺伝子変異によっても引き起こされ、これらを含む疾患概念として MSP が提唱された<sup>4, 5)</sup>。最近では、パーキンソニズムや末梢神経障害、自律神経障害も発症する可能性が示されている。MSP の主要症候は FTD および封入体ミオパチー、ALS、PDB であるが、これらは障害臓器が異なるものの組織中に異常蛋白が蓄積するという共通点が見出されている。

Taylorら<sup>5)</sup>は、原因遺伝子ごとに MSP を 5 つのタイプに分類している。原因遺伝子がコードする蛋白の機能は、ユビキチン関連蛋白分解と RNA 結合蛋白に大別される。しかし神経筋変性疾患の発症に関わる RNA 結合蛋白は続々と見出されており、これらが関与する病態も将来的に MSP に含まれ、本疾患概念がさらに拡大する可能性がある。

## 2. 疫学・病態

日本神経学会専門医 6,235 名(2021 年 6 月時点)を対象に一次アンケート調査を実施し、下記の診断基準で definite もしくは probable、possible、非該当の遺伝子変異例の症例「あり」と回答いただいた専門医を対象とし、詳細な臨床情報を問う郵送での二次アンケート調査を実施した。一次調査において 31 名の専門医より症例「あり」と回答いただいた。これらの専門医を対象とし、二次アンケート調査を実施したところ、19 名(61.3%)より回答が得られ、definite 7 例(重複 2 例除く)、probable 16 例、possible 3 例の計 26 例/47 例(55.3%)の情報を収集した。臨床特徴として、調査時年齢 61.9 歳、発症年齢 50.0 歳、診断時年齢 56.4 歳であり、診断分類は definite 27%、probable 62%、possible 11%であり、受療状況として主に通院が 50%、他院への転院が 27%、入院と通院を継続が 13%、死亡が 7%であった。家族内発症は 81%に見られ、変異遺伝子は VCP 遺伝子 65%、hnRNPA1 遺伝子 22%、MATR3 遺伝子 13%であった。初発症状は封入体ミオパチーが 73%と最も多く、次いで運動ニューロン疾患 11%、前頭側頭型認知症 8%、骨パジェット病 8%であり、パーキンソニズムが初発のものはなかった。全経過中に封入体ミオパチーを発症した例は 81%と最も高頻度であり、運動ニューロン疾患は 27%、骨パジェット病は 19%、前頭側頭型認知症は 15%、パーキンソン病は 4%であった。検査所見では封入体ミオパチーの存在を反映して、血清 CK 値の上昇や針筋電図、筋病理所見で異常を検出する頻度が高かったが、頭部 MRI や脳血流シンチで異常が検出される頻度も比較的高かった。一方、骨パジェット病を評価しうる血清および骨型

ALP や骨 X 線、骨シンチ、骨病理、あるいはパーキンソン病を評価するドパミントランスporterシンチや MIBG 心筋シンチが未施行の症例が多く含まれた。治療に関しては、封入体ミオパチーに対してリハビリなどの非薬物療法、呼吸不全に対して人工呼吸管理 (TPPV) が一部の症例で行われていたが、大部分の症例は治療未介入であった。転機を筋萎縮性側索硬化症の重症度分類に基づいて評価すると、初診時では「家事・就労はおおむね可能」は 38.5%、「日常生活はおおむね自立」は 46.2%と比較的軽症に留まっていたが、最終診察時には「日常生活に介助を要する」が 38.5%、「気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用」が 23.1%と重症化が確認された。

## 文献

1. Kimonis VE, Kovach MJ, Waggoner B, et al. Clinical and molecular studies in a unique family with autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy and Paget disease of bone. *Genet Med* 2: 232-241, 2000
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* 36: 377-381, 2004
3. Johnson JO, Mandrioli J, Benatar M, et al. Exome sequencing reveals VCP mutations as a cause of familial ALS. *Neuron* 68: 857-864, 2010
4. Kim HJ, Kim NC, Wang YD, et al. Mutations in prion-like domains in hnRNPA2B1 and hnRNPA1 cause multisystem proteinopathy and ALS. *Nature* 495: 467-473, 2013
5. Taylor JP. Multisystem proteinopathy: intersecting genetics in muscle, bone, and brain degeneration. *Neurology* 85: 658-660, 2015

### 3. MSP における ミオパチーの症状と診断

#### 1) ミオパチーを呈する MSP の疫学・臨床症状

多系統蛋白質症 (multisystem proteinopathy: MSP) がとり得る 4 つの表現型のなかで、封入体ミオパチー (inclusion body myopathy: IBM) は病理学的に縁取り空胞 (rimmed vacuole: RV) がめだち細胞質内/核内に封入体を特徴とする骨格筋病態である。IBM は一疾患単位ではなく、孤発性封入体筋炎 (sporadic inclusion body myositis: sIBM) とは異なる点に注意を要する。IBM は MSP で最多の表現型であるが、その疫学は不明である。国内外の報告例をみると、VCP 変異による MSP1 が MSP の中でもっとも高頻度で、MSP1 の約 9 割がミオパチーを呈する点は国内外で共通する可能性がある<sup>1,2)</sup>。さらに、純粋 IBM を呈する例が MSP1、3~5 (6?) で報告されている<sup>3-10)</sup> (表 1)。日本人 IBM-MSP 家系は MSP1、3、5 の報告があり<sup>4,8)</sup>、MSP1 が最多となっている<sup>11,12)</sup>。

病型により異なるが、筋力低下・筋萎縮は下肢近位・腰部部優位のほか、下肢遠位優位、あるいは頸部・体幹優位な分布をとり得る (表 1)。後者では頸下がり (dropped head) を呈することがある。翼状肩甲は MSP1 で比較的高頻度に、また他の MSP でもみることがある。一方、MSP5 では手 (指) 伸筋群に障害が目立ったり、鼻声・嘔声や固形物の嚥下障害で発症する例がみられ、特徴的である<sup>7)</sup>。MSP1 と MSP6 では眼瞼下垂などの顔面筋罹患もあり得る<sup>10,13)</sup>。さらに MSP3、5 には労作後筋痛の報告もある。MSP1 と MSP5 では呼吸筋障害の報告があり、とくに MSP1 進行期の心筋障害 (心拡張障害)<sup>14)</sup>は予後に大きく関わる点で重要である。経過中 ALS/FTD、PDB を合併する可能性があることから、経時的な評価を要する。

#### 2) MSP におけるミオパチーの検査と診断

現病歴・家族歴と神経学的所見から本症を疑い、診断に有用な補助検査をおこなう。血清 CK は正常~軽度上昇にとどまることが多い。針筋電図では運動単位電位の筋原性変化 (早期動員、振幅低下と持続時間短縮) を主体とし、さらに自発活動 (線維自発電位や陽性鋭波) を認めることが多い。MSP1、5 (6?) では慢性神経原性変化が混じり得るほか、MSP1、3、4 型にミオトニー (様) 放電の報告がある。例外的に MSP5 の一部で軸索型の感覚運動性末梢神経障害の合併が報告されているが、概して MSP の神経伝導検査は正常である。さらに適応あれば嚥下・呼吸機能検査、心エコー検査<sup>14)</sup>をおこなう。

単純 CT によって罹患筋の分布、萎縮の程度、低吸収域の混じる骨格筋に脂肪置換が示唆される。単純 MRI では脂肪置換した罹患筋が T1 高信号となる。これら罹患筋の選択性が病型ごとに記されているもの<sup>15)</sup>、病期によって異なるため未確立である (表 1)。

続いて適応あれば骨格筋生検を実施する。MSP1~5 (6?) の共通する筋病理所見は、RV を伴う慢性筋原性変化 (大小不同、内在核の増加) であり、これに軽度の神経原性変化 (小群萎縮、小角化線維、濃縮核集塊、筋線維タイプ群化など) が混じることが多い<sup>4-11)</sup>。RV は萎縮線維に多くみられるが、まれにこれを欠く。しかし原則として形態的に正常な筋線維における炎症細胞浸潤や主要組織適合抗原クラス I の発現は認めない。MSP1、4~5 (6?) では壊死・再生線維や分葉線維を合

む軽微なジストロフィー様変化の報告もある<sup>5,6,11,16</sup>。

以上の一般筋病理所見に加え、電子顕微鏡では核あるいは細胞質に小管状フィラメント様封入体 (tubulofilamentous inclusion) を認める。MSP3、MSP5 では核膜の異常嵌入像が報告されている<sup>4,7</sup>。また、免疫組織化学では transactive response DNA-binding protein 43 kDa (TDP-43) をはじめとする RNA 結合タンパクおよびタンパク分解系マーカー (ユビキチン、p62/sequestosome-1) 陽性の細胞質内封入体を確認できる。これら凝集する異常タンパクは病型ごとに違いがみられ、原因遺伝子産物が単独あるいは TDP-43 と共に凝集したり、筋核から脱失したりする像が認められる (表 1)。MSP1 では VCP 陽性の核内・細胞質内封入体が特徴的である。

以上のような陽性所見のみならず、他の筋疾患 (sIBM、代謝性・内分泌性・炎症性・薬剤性・先天性ミオパチー、筋原線維ミオパチー、遠位型ミオパチー) を除外することで、臨床的に診断する (診断基準の項を参照)。とくに sIBM との鑑別は重要で、病初期に MSP で臨床的に手指屈筋群や大腿四頭筋が冒される例は報告がなく、筋内鞘への単核球浸潤を示す sIBM とは骨格筋病理所見も異なる<sup>21</sup>。

なお、MSP1~5 (6?) は研究室レベルで遺伝学的検査をおこなうことが可能である。

| 病型          | MSP1   | MSP2          | MSP3             | MSP4               | MSP5               | MSP6? [注]  |
|-------------|--|---------------|------------------|--------------------|--------------------|------------|
| 原因遺伝子       | VCP  | HNRNPA2B<br>1 | HNRNPA1          | SQSTM1             | MATR3              | ANXA11     |
| 発症年齢(歳)     | 30~50代   | n.d.          | 30~50代           | 40~50代             | 30~50代             | 50~60代     |
| 初発症状        | 下垂足, 起立歩行困難  | n.d.          | 起立・歩行困難          | 下垂足, 起立歩行困難        | 下垂足, 歩行困難          | 歩行困難       |
| 初発部位        | 下肢遠位筋<br>もしくは四肢近位筋                                       | n.d.          | 下肢近位筋<br>もしくは腰部筋 | 下肢遠位筋<br>もしくは四肢近位筋 | 下肢遠位筋<br>もしくは四肢近位筋 | 下肢近位筋      |
| 筋力低下・筋萎縮の分布 | 非対称性あるいは対称性<br>四肢近位~腰部<br>優位<br>または頸部・体幹優位<br>あるいは下肢遠位優位 | n.d.          | ほぼ対称性            | 非対称性               | 非対称性あるいは対称性        | 対称性        |
| 障害されやすい他筋   | 手内筋  | n.d.          | 腹壁筋群             | 両下垂足, 非対称性に両上肢近位筋  | 手(指)伸筋群<br>とくに示指伸筋 | 頸部・体幹筋     |
| 構音障害        | n.d.   | n.d.          | n.d.             | n.d.               | 鼻声, 嚙声             | (+)        |
| 嚥下障害        | (+) まれに初発症状  | n.d.          | n.d.             | n.d.               | (+) 固形物            | (+)        |
| 翼状肩甲        | (+) 比較的高頻度   | n.d.          | (+) 全例ではない       | (+) 全例ではない         | (+) 全例ではない         | (+) 全例ではない |
| 呼吸筋障害       | (+) とくに進行期   | n.d.          | n.d.             | n.d.               | (+)                | n.d.       |



|                   |  |      |   |   |   |                                   |
|-------------------|--|------|---|---|---|-----------------------------------|
| 心筋障害              | (+) 拡張障害<br>とくにPDB合併例                                | n.d. | n.d.  | n.d.  | n.d.  | n.d.                              |
| 血清CK              | 正常～軽度上昇<br>(正常上限の5～6倍まで)                             | n.d. | 正常～軽度上昇<br>(正常上限の2倍まで)                        | n.d.  | 正常～軽度上昇   | 正常～軽度上昇                           |
| 針筋電図              | 筋原性+自発活動<br>ときに神経原性変化<br>混在                          | n.d. | 筋原性<br>ときに自発活動                                | 筋原性+慢性神経<br>原性                                      | 筋原性+慢性神経<br>原性                                    | 筋原性+慢性神経<br>原性<br>ときに自発活動         |
| CT・MRIで脂肪置換<br>所見 | (+)  | n.d. | (+)   | (+)   | (+)   | (+)                               |
| 異常の目立つ筋群          | ヒラメ筋・腓腹筋   | n.d. | 大腿二頭筋, ヒラメ<br>筋, 腓腹筋内側<br>頭, 前脛骨筋<br>そして大腿二頭筋 | 大殿筋, 内側・中間<br>広筋, 大内転筋, ヒ<br>ラメ筋, 前脛骨筋,<br>そして大腿二頭筋 | 腓腹筋, ヒラメ筋<br>大腿二頭筋, 半膜<br>様筋, 小殿筋, 胸<br>椎レベルの傍脊柱筋 | 上腕二頭筋<br>半腱様筋, 半膜様<br>筋<br>腓腹筋内側頭 |
| 生検骨格筋病理<br>化      | RVを伴う筋原性変<br>化                                       | (+)  | (+)   | (+)   | (+)   | (+)                               |
| 神経原性変化の混<br>在     | (+)  | (+)  | (+)   | (+)   | (+)   | (+)                               |
| その他の病理所見          | cytoplasmic<br>body, type 2C線<br>維増加, COX欠損<br>線維の報告 |      | 筋原線維の乱れ,<br>Z-band streaming                  | 筋核膜の異常嵌入  | 筋核・衛星細胞核膜<br>の異常嵌入, 筋核<br>周囲のサルコミア欠失              | まれに壊死線維                           |

|                                |   |  |  |  |                                    |                           |
|--------------------------------|---|--|--|--|------------------------------------|---------------------------|
| TDP-43・Ub・p62<br>陽性細胞質内封入<br>体 | (+)   | (+)  | (+)  | (+)                                    | (+)                                | (+)                       |
| その他の免疫組織化<br>学所見               | VCP 陽性細胞質内・<br>核内封入体  | 一部筋核<br>TDP-43,<br>hnRNPA2B1<br>脱失                           | 一部筋核 TDP-<br>43, hnRNPA1 脱<br>失                                | LC3, リン酸化ニュー<br>ロフィラメント重鎖陽<br>性細胞質内封入体 | 一部筋核 matrin-3<br>脱失 (認めない報告<br>あり) | annexin A11 陽性<br>細胞質内封入体 |
| 既報の表現型                         | ALS/FTD 合併,<br>PDB 合併 (約半<br>数), HSP CMT<br>type 2Y,<br>parkinsonism,<br>1-3, 11-14, 16-<br>18. | ALS/FTD 合<br>併, PDB 合<br>併, 純粋<br>性/孤発性 ALS<br>PDB,<br>FXTAS | PDB 合併, 純粋<br>IBM, MPD3, 家族<br>性/孤発性 ALS<br>[注] FTD の報告は<br>ない | 純粋 PDB                                 | VCPDM/MPD2                         | ALS/FTD 合併                |
| 参考文献                           | 1, 19, 20.  | 1, 19, 20.   | 1, 4, 5, 19.   | 1, 6.                                  | 1, 7, 8, 9, 15.                    | 10.                       |

**表 1. MSP におけるミオパチーの特徴。** [注]病型名として未確定。ALS: amyotrophic lateral sclerosis, CK: creatine kinase, CMT: Charcot-Marie-Tooth disease, FET: fused in sarcoma, TATA-binding protein-associated factor 2N, and Ewing sarcoma breakpoint region 1, FTD: frontotemporal dementia, FXTAS: fragile X-associated tremor/ataxia syndrome, HSP: hereditary spastic paraplegia, IBM: inclusion body myopathy, MPD: myopathy, distal, n.d.: not described, PDB: Paget disease of bone, RV: rimmed vacuole, Ub: ubiquitin, VCPDM: vocal cord and pharyngeal weakness with distal myopathy

## 文献

1. Korb MK, Kimonis VE, Mozaffar T. Multisystem proteinopathy: Where myopathy and motor neuron disease converge. *Muscle Nerve*. 2021;63(4):442-54.
2. Evangelista T, Weihl CC, Kimonis V, Lochmuller H, Consortium VCPrd. 215th ENMC International Workshop VCP-related multi-system proteinopathy (IBMPFD) 13-15 November 2015, Heemskerk, The Netherlands. *Neuromuscul Disord*. 2016;26(8):535-47.
3. Ikenaga C, Findlay AR, Seiffert M, Peck A, Peck N, Johnson NE, et al. Phenotypic diversity in an international Cure VCP Disease registry. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):267.
4. Izumi R, Warita H, Niihori T, Takahashi T, Tateyama M, Suzuki N, et al. Isolated inclusion body myopathy caused by a multisystem proteinopathy-linked hnRNPA1 mutation. *Neurol Genet*. 2015;1(3):e23.
5. Hackman P, Rusanen SM, Johari M, Vihola A, Jonson PH, Sarparanta J, et al. Dominant Distal Myopathy 3 (MPD3) Caused by a Deletion in the HNRNPA1 Gene. *Neurol Genet*. 2021;7(6):e632.
6. Bucelli RC, Arhzaouy K, Pestronk A, Pittman SK, Rojas L, Sue CM, et al. SQSTM1 splice site mutation in distal myopathy with rimmed vacuoles. *Neurology*. 2015;85(8):665-74.
7. Muller TJ, Kraya T, Stoltenburg-Didinger G, Hanisch F, Kornhuber M, Stoevesandt D, et al. Phenotype of matrin-3-related distal myopathy in 16 German patients. *Ann Neurol*. 2014;76(5):669-80.
8. Yamashita S, Mori A, Nishida Y, Kurisaki R, Tawara N, Nishikami T, et al. Clinicopathological features of the first Asian family having vocal cord and pharyngeal weakness with distal myopathy due to a MATR3 mutation. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2015;41(3):391-8.
9. Cavalli M, Cardani R, Renna LV, Toffetti M, Villa L, Meola G. First Family of MATR3-Related Distal Myopathy From Italy: The Role of Muscle Biopsy in the Diagnosis and Characterization of a Still Poorly Understood Disease. *Front Neurol*. 2021;12:715386.
10. Leoni TB, Gonzalez-Salazar C, Rezende TJR, Hernandez ALC, Mattos AHB, Coimbra Neto AR, et al. A Novel Multisystem Proteinopathy Caused by a Missense ANXA11 Variant. *Ann Neurol*. 2021;90(2):239-52.

11. Shi Z, Hayashi YK, Mitsuhashi S, Goto K, Kaneda D, Choi YC, et al. Characterization of the Asian myopathy patients with VCP mutations. *Eur J Neurol.* 2012;19(3):501-9.
12. Inoue M, Iida A, Hayashi S, Mori-Yoshimura M, Nagaoka A, Yoshimura S, et al. Two novel VCP missense variants identified in Japanese patients with multisystem proteinopathy. *Hum Genome Var.* 2018;5:9.
13. Guo X, Zhao Z, Shen H, Qi B, Li N, Hu J. VCP myopathy: A family with unusual clinical manifestations. *Muscle Nerve.* 2019;59(3):365-9.
14. Wang SC, Smith CD, Lombardo DM, Kimonis V. Characteristics of VCP mutation-associated cardiomyopathy. *Neuromuscul Disord.* 2021;31(8):701-5.
15. Mensch A, Kraya T, Koester F, Muller T, Stoevesandt D, Zierz S. Whole-body muscle MRI of patients with MATR3-associated distal myopathy reveals a distinct pattern of muscular involvement and highlights the value of whole-body examination. *J Neurol.* 2020;267(8):2408-20.
16. Al-Tahan S, Al-Obeidi E, Yoshioka H, Lakatos A, Weiss L, Grafe M, et al. Novel valosin-containing protein mutations associated with multisystem proteinopathy. *Neuromuscul Disord.* 2018;28(6):491-501.
17. Watts GD, Wymer J, Kovach MJ, Mehta SG, Mumm S, Darvish D, 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(4):377-81.
18. Watts GD, Thomasova D, Ramdeen SK, Fulchiero EC, Mehta SG, Drachman DA, et al. Novel VCP mutations in inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia. *Clin Genet.* 2007;72(5):420-6.
19. Kim HJ, Kim NC, Wang YD, Scarborough EA, Moore J, Diaz Z, et al. Mutations in prion-like domains in hnRNPA2B1 and hnRNPA1 cause multisystem proteinopathy and ALS. *Nature.* 2013;495(7442):467-73.
20. Kottlors M, Moske-Eick O, Huebner A, Krause S, Mueller K, Kress W, et al. Late-onset autosomal dominant limb girdle muscular dystrophy and Paget's disease of bone unlinked to the VCP gene locus. *J Neurol Sci.* 2010;291(1-2):79-85.
21. 難治性疾患等政策研究事業 希少難治性筋疾患に関する調査研究班・封入体筋炎分科会編. 日本神経学会. 封入体筋炎 診療の手引き. 2017年.

## 4. MSP における前頭側頭型認知症の症状と診断

### 1) 診断のポイント

- ①封入体筋炎あるいは骨 Paget 病の経過中に前頭側頭型認知症を呈してきた場合、あるいは中年以降に発症する前頭側頭型認知症の患者において封入体筋炎あるいは骨 Paget 病の家族歴があった場合、MSP を疑い遺伝子検査を行う。
- ②MSP における前頭側頭型認知症の臨床的特徴としては、行動障害型前頭側頭型認知症 (bvFTD) を呈することが多い。遂行機能障害、言語流暢性障害、無関心、脱抑制が典型的な症状である。意味型原発性進行性失語(svPPA)を呈する場合もある。
- ③遺伝子検査を行う際には、VCP の解析を優先的に行い、陰性だった場合には他の遺伝子 (HNRNP2A1、HNRNPA1、SQSTM1、MATR3) の解析を行う。

### 2) 解説

MSP の 50~75% が VCP mutation であり<sup>1)</sup>、他の遺伝子 [HNRNPA2B1(MSP2)、HNRNPA1(MSP3)、SQSTM1(MSP4)、MATR3(MSP5)] は稀である<sup>2)</sup>。FTD 全体の中では VCP の変異頻度は 2% 以下である<sup>3)</sup>。

VCP 変異発症例 187 例の分析ではミオパチーは 90%、Paget 病は 40%、FTD は 30% に認められた。発症年齢は平均 56 歳 (30 歳~86 歳) であり、ミオパチー (平均 43 歳) や Paget 病 (平均 42 歳) より高齢発症であるが、FTD 全体としては若年発症である傾向があった<sup>4)</sup>。IBM、PDB、FTD は様々な組み合わせで認められたが、3 つ全てを合併したのは 10% であった。FTD を呈した症例の中で、IBM との合併が全体の 16%、PDB との合併が 1%、FTD 単独が 3% であった (図 1)。すなわち VCP 変異による FTD において IBMPFD が 1/3 であり、IBMPFD を含めた IBM 合併例が約 90%、IBMPFD を含めた PDB 合併例が約 40%、FTD 単独は 10% であった。一方、VCP レジストリ 59 例において、認知症を呈した症例は 8 例 (13%) であり、IBMPFD が 2 例 (3%)、IBM との合併例が 5 例 (8%)、認知症単独は 1 例 (2%) であった。これらの分析より、VCP 変異における MSP において認知症単独で発症する例は全体のたかだか 10% 程度であり、多くは IBM との合併例であることが分かる。

臨床的には典型的な FTD の病像を呈し、大部分は行動障害型前頭側頭型認知症 (bvFTD) の病型を呈することが多いが、意味型原発性進行性失語 (svPPA) やアルツハイマー型認知症を呈する場合もある<sup>5)</sup>。典型的には遂行機能障害、言語流暢性障害、アパシー、脱抑制を来す<sup>6)</sup>。認知症を発症した症例の平均予後は 6~7 年である<sup>5)</sup>。

図 1. VCP 変異発症例 187 例における病型別内訳

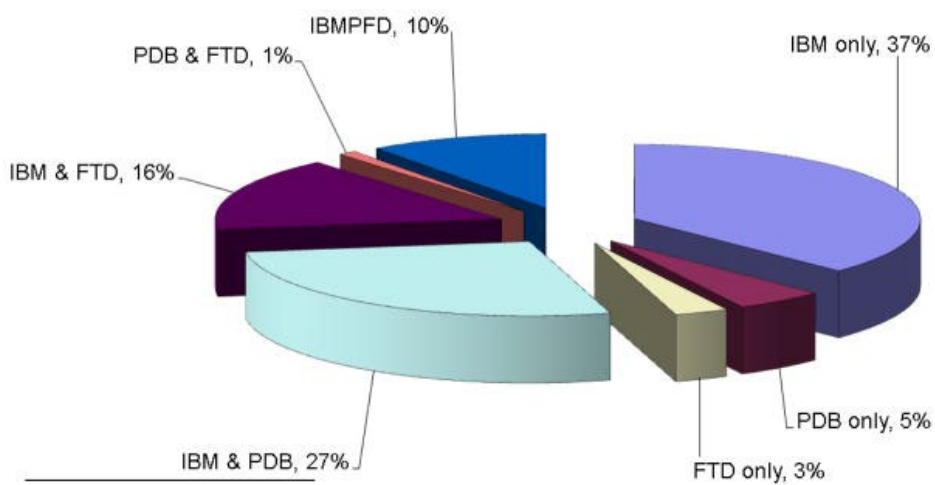
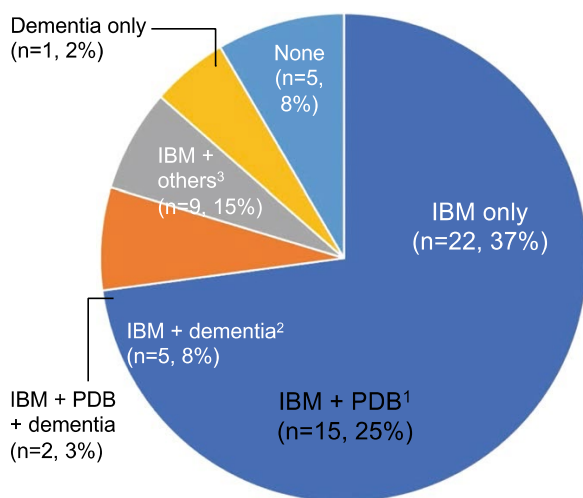


図 2. VCP 変異コホート 59 例の内訳



## 文献

1. Takada LT. The Genetics of Monogenic Frontotemporal Dementia. *Dement Neuropsychol* 2015;9:219-229.
2. Le Ber I, Van Bortel I, Nicolas G, et al. hnRNPA2B1 and hnRNPA1 mutations are rare in patients with “multisystem proteinopathy” and frontotemporal lobar degeneration phenotypes. *Neurobiology of Aging* 2014;35:934.e935-934.e936.
3. Mahoney CJ, Beck J, Rohrer JD, et al. Frontotemporal dementia with the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion: clinical, neuroanatomical and neuropathological features. *Brain : a journal of neurology* 2012;135:736-750.
4. Al-Obeidi E, Al-Tahan S, Surampalli A, et al. Genotype-phenotype study in patients with valosin-containing protein mutations associated with multisystem proteinopathy. *Clin Genet* 2018;93:119-125.
5. Mehta SG, Khare M, Ramani R, et al. Genotype-phenotype studies of VCP-associated inclusion body myopathy with Paget disease of bone and/or frontotemporal dementia. *Clinical genetics* 2013;83:422-431.
6. Benatar M, Wu J, Fernandez C, et al. Motor neuron involvement in multisystem proteinopathy: implications for ALS. *Neurology* 2013;80:1874-1880.

## 5. MSP における運動ニューロン疾患・パーキンソニズムの症状と診断

### 1) MSP における運動ニューロン疾患

多系統蛋白質症 (multisystem proteinopathy: MSP) はその原因遺伝子から 5 型に分類されており、いずれの病型でも運動ニューロン障害を呈した症例が報告されている。ミオパチー、骨 paget 病 (Paget disease of bone: PDB) と比べ運動ニューロン疾患 (motor neuron disease: MND) の頻度は低い<sup>1)</sup>ものの、MSP における徴候の 1 つとして重要である。

VCP 遺伝子変異が家族性 ALS の 1~2% を占めると報告されている<sup>2)</sup>。MSP1 での報告では上位運動ニューロン症候と下位運動ニューロン症候を共に認める症例が多く、臨床症状のみで孤発性 ALS と鑑別することは困難である<sup>1)3)</sup>。

IBMPFD と診断された 8 家系 17 例の検討では上位運動ニューロン症候が明らかなのは 3 例

(18%) であったものの、11 例 (65%) では何らかの運動ニューロン症候が確認されたと報告されており、電気生理学的検査で下位運動ニューロン障害が確認されることは少なくない<sup>4)</sup>。一方でこの報告では、急速な経過をたどった 2 例ではいずれも発症早期に運動ニューロン障害が確認されていたことから、発症早期の運動ニューロン障害が急速な経過と関連している可能性についても言及されている<sup>4)</sup>。

表 2. MSP の病型と運動ニューロン疾患

| MSP | 遺伝子       | MND の頻度                     | 臨床症状  |
|-----|-----------|-----------------------------|---|
| 1   | VCP       | 8.6% (16/187) <sup>1)</sup> | 孤発性 ALS と同様 <sup>1)</sup>                                     |
| 2   | hnRNPA2B1 | 40% (2/5) <sup>5)</sup>     | 不明  |
| 3   | hnRNPA1   | 不明                          | 家族性 ALS では上肢優位 <sup>6)</sup> 、frail arm 型 <sup>7)</sup> 、緩徐進行 |
| 4   | SQSTM1    | 不明                          | 孤発性 ALS と同様 <sup>8)</sup>                                     |
| 5   | MATR3     | 不明                          | 緩徐進行? <sup>9)</sup>   |
| N/A | TIA1      | 不明                          | 家族性 ALS では球麻痺症状、失語が多い <sup>10)</sup>                          |
| N/A | OPTN1     | 不明                          | 家族性 ALS で一部急速進行 <sup>11)</sup>                                |

表 3. VCP 遺伝子変異陽性例 ALS の臨床的特徴<sup>12)</sup>

| 性別 (M:F) N=27 | 15:12       | ALS のタイプ      |            | 合併症状   |           |
|---------------|-------------|---------------|------------|--------|-----------|
| 年齢 N=41       | 50.29±10.55 | Classic ALS   | 36/40 (90) | ミオパチー  | 6/46 (13) |
| 初発症状 n/N (%)  |             | PMA           | 3/40 (7)   | FTD    | 4/46 (8)  |
| 上下肢           | 8/38 (21)   | Pyramidal ALS | 1/40 (2)   | 認知機能障害 | 4/46 (8)  |
| 上肢            | 8/38 (21)   |               |            | 精神症状   | 1/46 (2)  |
| 下肢            | 16/38 (42)  |               |            | PDB    | 3/46 (6)  |



|     |           |
|-----|-----------|
| 球麻痺 | 6/38 (16) |
|-----|-----------|

|          |          |
|----------|----------|
| パーキンソニズム | 2/46 (4) |
|----------|----------|

## 2) MSP におけるパーキンソニズム

MSP のうちパーキンソニズムの出現が報告されているのは現在のところ MSP1 のみである。MSP1 では Parkinson 病 (Parkinson disease : PD) の頻度は 4%と報告されている<sup>1)</sup>。VCP 遺伝子変異をもつ PD は典型的な臨床症候を呈し、内服治療によく反応するとされている<sup>1)13)14)</sup>。孤発性 PD コホートにおける検索では病原性を持つ VCP 遺伝子変異は確認されておらず、VCP 遺伝子変異は PD の原因遺伝子としては一般的ではない<sup>16)</sup>。しかし、VCP 遺伝子変異例ではパーキンソニズム以外の症状が確認されていない症例が存在しており、また家族歴のない若年性 PD として発症した症例でも併存症の出現により VCP 遺伝子変異が確認された症例が存在することから、孤発性 PD と考えられる症例でも家族歴や併存症が確認された場合には遺伝子検査が必要と考えられる<sup>13)</sup>。

表 4. MSP におけるパーキンソン病の報告例

| 文献  | 症例数 | 変異      | 発症年齢 | 併存症       | 抗パーキンソン病薬への治療反応性 |
|-----|-----|---------|------|-----------|------------------|
| 1)  | 7   | 不明      | 不明   | 不明        | 良好               |
| 13) | 1   | p.R155C | 30 歳 | ミオパチー、PDB | 良好               |
| 14) | 1   | p.R159C | 44 歳 | なし        | 良好               |
| 15) | 4   | p.R191Q | 64 歳 | FTD、ミオパチー | 不明               |
|     |     | p.R191Q | 不明   | 筋力低下      |                  |
|     |     | p.T262A | 61 歳 | FTD       |                  |
|     |     | p.T262A | 不明   | なし        |                  |

## 文献

1. Korb MK, Kimonis VE, Mozaffar T. Multisystem proteinopathy: Where myopathy and motor neuron disease converge. Muscle & Nerve 2021;6:442–54.
2. Johnson JO, Mandrioli J, Benatar M, et al. Exome Sequencing Reveals VCP Mutations as a Cause of Familial ALS. Neuron 2010;68:857–64.
3. Al-Obeidi E, Al-Tahan S, Surampalli A, et al. Genotype-phenotype study in patients with valosin-containing protein mutations associated with multisystem proteinopathy. Clin Genet 2018;93:119–25.
4. Benatar M, Wu J, Fernandez C, et al. Motor neuron involvement in

- multisystem proteinopathy Implications for ALS. *Neurology* 2013;80:1874-80.
5. Kim HJ, Kim NC, Wang YD, et al. Mutations in prion-like domains in hnRNPA2B1 and hnRNPA1 cause multisystem proteinopathy and ALS. *Nature*. 2013;495:467-73.
  6. Naruse H, Ishiura H, Mitsui J, et al. Molecular epidemiological study of familial amyotrophic lateral sclerosis in Japanese population by whole-exome sequencing and identification of novel HNRNPA1 mutation. *Neurobiol Aging* 2018;61:255.e9-255.e16.
  7. Liu Q, Shu S, Wang RR, et al. Whole-exome sequencing identifies a missense mutation in hnRNPA1 in a family with flail arm ALS. *Neurology* 2016;87:1763-9.
  8. Fecto F, Yan J, Vemula SP, et al. SQSTM1 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 2011;68:1440-6.
  9. Johnson JO, Pioro EP, Boehringer A, et al. Mutations in the Matrin 3 gene cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Neurosci* 2014;17: 664-666.
  10. Hirsch-Reinshagen V, Pottier C, Nicholson AM, et al. Clinical and neuropathological features of ALS/FTD with TIA1 mutations. *Acta Neuropathol Commun*. 2017;5:96.
  11. Feng SM, Che CH, Feng SY, et al. Novel mutation in optineurin causing aggressive ALS+/-frontotemporal dementia. *Ann Clin Transl Neurol* 2019;6:2377-83.
  12. Feng SY, Lin H, Che CH, et al. Phenotype of VCP mutation in Chinese amyotrophic lateral sclerosis patients. *Front Neurol*. 2022;13:790082.
  13. Regensburger M, Türk M, Pagenstecher A, et al. VCP-related multisystem proteinopathy presenting as early-onset Parkinson disease. *Neurology* 2017;89:746-8.
  14. Chan N, Le C, Shieh P, et al. Valosin-containing protein mutation and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18:107-9.
  15. Spina S, Van Laar AD, Murrell JR, et al. Phenotypic variability in three families with valosin-containing protein mutation. *Eur J Neurol* 2013;20:251-8.
  16. Majounie E, Traynor BJ, Chiò A, et al. Mutational analysis of the VCP gene in Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2012;33:209.e1-2.

## 6. MSP における骨パジェット病の症状と診断

骨パジェット病 (Paget's disease of bone, PDB) は慢性の局所的な骨の疾患で、罹患骨での破骨細胞による骨吸収の過剰な亢進とそれに引き続く骨形成増加による、微細骨構造変化および肥大や硬化・弯曲などの形態変化を特徴とする。ほとんどの例で血清アルカリフォスファターゼ (ALP) の上昇がみられる。骨由来の疼痛、頭蓋骨肥厚や大腿骨弯曲などの外観上の変形、関節近傍の骨変形に伴う二次性的変形性関節症、骨肥大に伴う脊柱管狭窄や難聴、大腿骨などの罹患長幹骨骨折、まれに罹患骨での骨肉腫発生などの臨床像を呈するが、無症候性も多い。罹患部位は複数 (多骨性) と 1 カ所 (単骨性) がほぼ 1 : 1 である。高齢者に多い。また地域差が大きく、本邦ふくめアジアでは極めてまれであるが、欧米では非常に多い<sup>1)</sup>。この 20 年間で遺伝的変異についての情報が数多く出され、Rare variants (mutations)として SQSTM1 (p62)、ZNF687 (zinc finger prot. 687)、common variantsとして CSF1 (M-CSF1)、OPTN (optineurin)、RIN3 (ras rab interactor 3)、TM7SF4 (DCSTAMP)などが明らかとなった。SQSTM1 mutations は家族性の 50%、散発性の 20%にみられる<sup>2)</sup>。しかし、今も遺伝的素因とウイルス感染などの環境要因が病因モデルとして考えられている。診断は、血清 ALP 上昇と X 線像、骨シンチグラフィの画像を用いて行う<sup>3)</sup>。この点は、2006 年の本邦の診断のガイドラインとマネジメントが作成されて以降、遺伝的素因が多数明らかとなった今も変わりなく、2018 年に英国の Paget's Association のグループから出された Clinical Guideline でも同様である<sup>4)</sup>。この 20 年間のもう一つの進歩は、PDB の臨床所見をもちながらより重症の経過で若年発症の家族性の病態への理解が遺伝的変異の解析とともに進んだことがあげられる<sup>5)</sup>。TNFRSF11A (RANK) mutations を有する Familial Expansile Osteolysis、Expansile Skeletal Hyperphosphatasia、Early-onset Familial Paget's Disease、Panostotic Expansile Bone-Disease、TNFRSF11A あるいは TNFRSF11B (RANK) mutations と関連する Juvenile PDB に加えて、MSP の一病変として classical PDB がみられることが明らかとなっている。その遺伝的変異としておよそ半数にみられる VCP (valosine-containing protein) mutations 以外に、HNRNPA2B1、HNRNPA1、SQSTM1、Matrin-3 mutations が同定されている。Benatar M らの 8 家系、17 例のシリーズでみると<sup>6)</sup>、MSP17 例中で 15 例に筋力低下、10 例に PDB があり、併存例は 8 例であった。PDB 発症年齢は 30 歳代が 8 名で若年発症の PDB である。また筋力低下と PDB 併発例 8 名の内、筋力低下症状先行が 3 名で、PDB 先行が 5 名であった。これを VCP mutations 10 例、HNRNPA2B1 mutations 4 例でも、PDB の若年発症や PDB が筋力低下に先行する例がやや多い傾向は同様である。つまり PDB 診療時には筋力低下症状出現に留意が大切である。また MSP に併発する PDB は、若年発症であり筋力低下に先行することがあること、筋力低下症状の MSP 診療時には PDB の所見のチェックが大切である。治療は、classical PDB と同様に薬物療法として amino-bisphosphonate を用いる。欧米では zoledronate が PDB に対して第一選択薬として使われる。本邦で PDB に適応のある amino-bisphosphonate は risedronate のみであるが、classical PDB に対する効果は市販後調査のデータ解析により良好であることが明らかとなりつつある (投稿準備中)。MSP にみられる PDB に対す

る薬物療法の効果が、classical PDBと比較してどうかに関して国際的にも経験症例数が少なく現時点では不明である。

## 文献

1. Hashimoto J, Ohno I, Nakatsuka K, et al. J Bone Miner Metab (2006) 24:186–190
2. Gennari L, Rendina D, Falchetti A, et al. Calcified Tissue International (2019) 104:483–500
3. Takata S, Hashimoto J, Nakatsuka K, et al. J Bone Miner Metab (2006) 24:359–367
4. Ralston SH, Corral-Gudino L, Cooper C, et al. J Bone Miner Res. 2019 Apr; 34(4): e3657
5. Ralston SH, Taylor JP. Calcif Tissue Int. 2019 May ; 104(5): 501–516
6. Michael Benatar M, Wu J, Fernandez C et al. Neurology\_ 2013;80:1874–1880

## 7. 診断基準とカテゴリー

本邦において遺伝性 FTD および PDB は極めて稀と考えられているが、比較的頻度が高い遺伝性 ALS や封入体ミオパチー症例の中に、認識されずに見過されている可能性も推測される。我々は厚労省研究班を組織し、下記のように本邦における本疾患の実態解明を目的とした MSP 診断基準及びカテゴリーを作成した。

### A. (行動異常型) 前頭側頭型認知症: 以下の (1)、(2)、(3)、(4)の全てを満たすもの<sup>注1)</sup>。

(1) 進行性の異常行動や認知機能障害を認め、それらにより日常生活が阻害されている。

(2) 次の a~f の症状のうち 3 項目以上を満たす。

a. 脱抑制行動: 以下の 3 つ症状のうちいずれか 1 つ以上を満たす。

①社会的に不適切な行動、②礼儀やマナーの欠如、③衝動的で無分別や無頓着な行動

b. 無関心又は無気力

c. 共感や感情移入の欠如: 以下の 2 つ症状のうちいずれか 1 つ以上を満たす。

①他者の要求や感情に対する反応欠如、②社会的な興味や他者との交流、又は人間的な温かさの低下や喪失

d. 固執・常同性: 以下の 3 つ症状のうちいずれか 1 つ以上を満たす。

①単純動作の反復、②強迫的又は儀式的な行動、③常同言語

e. 口唇傾向と食習慣の変化: 以下の 3 つ症状のうちいずれか 1 つ以上を満たす。

①食事嗜好の変化、②過食、飲酒、喫煙行動の増加、③口唇的探求又は異食症

f. 神経心理学的検査において、記憶や視空間認知能力は比較的保持されているにもかかわらず、遂行機能障害がみられる。

(3) 前頭葉や側頭葉前部に頭部 MRI/CT での萎縮か PET/SPECT での代謝や血流低下がみられる。

(4) 除外診断: 以下の疾患を全て鑑別できる。

①アルツハイマー病、②レヴィ小体型認知症、③血管性認知症、④進行性核上性麻痺、⑤大脳皮質基底核変性症、⑥統合失調症、うつ病などの精神疾患、⑦発達障害

### B. 運動ニューロン疾患: 以下の (1)、(2)、(3)、(4)の全てを満たすもの。

(1) 成人発症である。

(2) 経過は進行性である。

(3) 神経所見・検査所見で、下記の a か b のいずれかを満たす。

身体を、脳神経領域、頸部・上肢領域、体幹領域（胸髄領域）、腰部・下肢領域の 4 領域に分ける。下位運動ニューロン徴候は、針筋電図所見（進行性脱神経所見または慢性脱神経所見）でも代用できる。

a. 1 つ以上の領域に上位運動ニューロン徴候を認め、かつ 2 つ以上の領域に下位運動ニューロン徴候がある。

b. 下記 E.に挙げる既知の関連遺伝子変異があり、身体の 1 領域以上に上位および下位運動ニューロン徴候がある。

(4) 除外診断: 以下の疾患を全て鑑別できる。

- ①脳幹・脊髄疾患 (腫瘍、多発性硬化症、頸椎症、後縦靭帯骨化症など)
- ②末梢神経疾患 (多巣性運動ニューロパチー、遺伝性ニューロパチーなど)

**C. 封入体ミオパチー:** 以下の (1)、(2)、(3)、(4)、(5)の全てを満たすもの。

(1) 肢帯部あるいは遠位部、顔面肩甲上腕部の筋萎縮・筋力低下

(2) 血清 CK 値が正常～中等度上昇

(3) 電気生理学的検査 (筋電図等) における筋原性変化<sup>注2)</sup>

(4) 骨格筋病理学的検査における所見: 下記 a, b, c のいずれか 1 つ以上と d を満たす

a. 縁取り空胞を伴う筋線維

b. 核や細胞質における tubulofilamentous inclusion の存在 (電子顕微鏡)

c. RNA 結合蛋白 (TDP-43, hnRNPA1, hnRNPA2B1, matrin-3 等) もしくは蛋白質分解系マーカー (p62, ubiquitin 等) 陽性の細胞質内封入体 (ないし異常凝集)

d. 形態学的に正常な筋線維における MHC class I 発現や著明な細胞浸潤を認めない

(5) 除外診断: 以下の疾患を全て鑑別できる。

①代謝性筋疾患 (ミトコンドリア病、糖原病、脂質代謝異常)、②炎症性筋疾患 (多発筋炎/皮膚筋炎、封入体筋炎、サルコイドミオパチー等)、③筋チャネル病 (周期性四肢麻痺、ミオトニー症候群)、④筋無力症候群 (重症筋無力症、先天性筋無力症候群)、⑤内分泌性ミオパチー (甲状腺中毒性ミオパチー、粘液水腫、副甲状腺機能異常、低カリウム性ミオパチー等)、⑥薬剤性ミオパチー (悪性症候群、悪性高熱、ステロイドミオパチー等)、⑦先天性ミオパチー (ネマリンミオパチー、中心コア病、マルチミニコア病、中心核ミオパチー、筋線維型不均等症、その他)、⑧筋原線維ミオパチー、⑨遠位型ミオパチー (GNE ミオパチー、三好型ミオパチー、その他)

**D. 骨パジェット病:** 以下の (1)～(3)全てを満たす。<sup>注3)</sup>

(1) 罹患骨 X 線像で肥厚・変形を伴う骨吸収・骨硬化の混在の特徴的な所見<sup>注4)</sup>

(2) 骨シンチグラフィーでの高集積像

(3) 除外診断: 以下の疾患を全て鑑別できる (鑑別が困難な場合に骨生検を行う)。

①骨腫瘍 (原発性・転移性)

②慢性の骨感染症など

(4) 参考所見: 血清 A L P もしくは骨代謝マーカー (骨型 A L P) が高値<sup>注5)</sup>

**E. 関連遺伝子の変異の確認**

既知の *VCP*、*HNRNPA2B1*、*HNRNPA1*、*SQSTM1* もしくは *MATR3* の関連遺伝子変異

<診断のカテゴリー>

Definite

神経疾患 (A. (行動異常型) 前頭側頭型認知症 and/or B. 運動ニューロン疾患)、筋疾患 (C. 封入体ミオパチー)、もしくは骨疾患 (D. 骨パジェット病) のいずれか 2 つ以上と、E. 既知の関連

遺伝子変異を有する。

#### Probable

神経疾患 (A. (行動異常型) 前頭側頭型認知症 and/or B. 運動ニューロン疾患)、筋疾患 (C. 封入体ミオパチー)、もしくは骨疾患 (D. 骨パジェット病) のいずれか1つと、E. 既知の関連遺伝子変異を有する。あるいは、神経疾患 (A. (行動異常型) 前頭側頭型認知症 and/or B. 運動ニューロン疾患)、筋疾患 (C. 封入体ミオパチー)、もしくは骨疾患 (D. 骨パジェット病) のいずれか2つ以上を有し、A～D のいずれかの家族歴を有する。

#### Possible

神経疾患 (A. (行動異常型) 前頭側頭型認知症 and/or B. 運動ニューロン疾患)、筋疾患 (C. 封入体ミオパチー)、もしくは骨疾患 (D. 骨パジェット病) のいずれか1つを有し、E. 既知の関連遺伝子に病的意義が不明な新規希少変異を認めるか、あるいは A～D のいずれかの家族歴を有する。

注1) 厚生労働省の前頭側葉変性症の診断基準に準ずる。

注2) 活動性脱神経電位を認めるなど、典型的な筋原性変化が得られない可能性がある。

注3) Guidelines for diagnosis and management of Paget's disease of bone in Japan. J Bone Miner Metab. 2006;24(5):359-67.に準ずる

注4) 骨盤, 脊椎, 大腿骨, 頭蓋骨, 脛骨に好発する (Prevalence and clinical features of Paget's disease of bone in Japan. J Bone Miner Metab (2006) 24:186-190、骨パジェット病アトラス ISBN : ISBN978-4-89775-201-9 (骨粗鬆症学会発行、ライフサイエンス出版) を参照)。

注5) 発見のきっかけとなることが多いが正常値例もある (Prevalence and clinical features of Paget's disease of bone in Japan. J Bone Miner Metab (2006) 24:186-190)。