

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
(総合) 研究報告書

MSP における筋萎縮性側索硬化症・前頭側頭型認知症の臨床的特徴の 分析と「MSP 診療の手引き」の作成

研究分担者 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

共同研究者 森 まどか¹⁾、西野 一三²⁾、大矢 寧¹⁾、木村 円¹⁾

研究協力者所属：1) 国立精神・神経医療研究センター 病院 脳神経内科

2) 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第一部

研究要旨 VCP 遺伝子変異症例 5 例の臨床的特徴、筋病理所見、遺伝子変異部位を、後方視的に検討した。診断前の疑い病名は封入体筋炎、遠位型ミオパチー、筋ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症であった。筋病理所見は施行された 3 例全例において縁取り空胞と神経原性変化を認めた。VCP 遺伝子変異は骨格筋、末梢神経、骨、中枢神経など幅広い障害を来し、臨床像は多彩である。一方、MSP における前頭側頭型認知症の疫学、頻度、発症年齢、臨床的特徴、病型別内訳、遺伝子型表現型連関について文献レビューを行った。これらの分析に基づき、MSP における前頭側頭型認知症の診断のポイントを抽出して「MSP 診療の手引き」の作成に資する内容をとりまとめた。

A. 研究目的

VCP 遺伝子変異症例を集積し、多系統蛋白質症の臨床的特徴や筋病理所見、遺伝子変異部位を明らかにする。

多系統蛋白質症における前頭側頭型認知症 (FTD) の臨床的特徴を明らかにして、「MSP 診療の手引き」の作成に資する診断のポイントを抽出する。

B. 研究方法

VCP 遺伝子変異症例の臨床的特徴、筋病理所見、遺伝子変異部位を後方視的に検討した。

MSP における FTD の疫学、頻度、発症年齢、臨床的特徴、病型別内訳、遺伝子型表現型連関について文献レビューを行った。

(倫理面への配慮)

臨床研究・ゲノム解析に関して倫理申請を行い、倫理委員会による承認を得た。

C. 研究結果

自験例の VCP 変異陽性例は 5 例であった。診断前の疑い病名は封入体筋炎、遠位型ミオパチー、筋ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症と多彩であった。末梢神経障害は 3/5 例に認めたが、明らかな認知機能障害・骨病変の合併は認めなかった。筋病理所見は施行された 3 例全例において縁取り空胞と神経原性変化を認めた。VCP 遺伝子変異は、全例ミスセンス変異であり N 末端側に認めた。

MSP における FTD に関しては、文献的レビューにより以下の診断のポイントが明らかになった。

①封入体筋炎あるいは骨 Paget 病の経過中に FTD を呈してきた場合、あるいは中年以降に発症する FTD 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 FTD の臨床的特徴としては、行動障害型 FTD (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*、*HNRNP41*、*SQSTM1*、*MATR3*)の解析を行う。

D. 考察

VCP 陽性例は臨床像が多彩でありしばしば診断が難しい。筋病理所見が特徴的であり診断に有用であると考えられる。

MSP における FTD の臨床的特徴を抽出した。FTD は他の症状より遅れて出現する傾向があることから、疫学情報に関しては MSP のどの病期における分析なのかが重要である。当初 FTD を呈していない症例に関しても、経過中に行動障害型 FTD の症状が出現してくる可能性に留意する必要があると考えられる。

E. 結論

VCP 遺伝子変異は骨格筋、末梢神経(運動神経、感覚神経、自律神経)、骨、中枢神経など幅広い障害を来し、臨床像は多彩である。

MSP における FTD の臨床的特徴を明らかにして、「MSP 診療の手引き」の作成に資する MSP 診

断のポイントが明らかになった。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

高橋祐二. 多系統蛋白質症の臨床診断基準. 脳神経内科 95(1):121-128, 2021.

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。