

症例報告

健忘症状で気づかれた 17 番染色体に連鎖したタウ遺伝子変異
による家族性前頭側頭型認知症パーキンソニズムの 1 家系

久徳 弓子^{1)*} 宮崎 裕子²⁾ 山下 陽三³⁾
 桑野 良三⁴⁾ 村上 龍文¹⁾ 砂田 芳秀¹⁾

要旨：症例は 45 歳頃よりものわすれがあり当科入院した女性である。入院時 WAIS-R FIQ 83, WMS-R 一般的記憶 63, 注意/集中力 107 と健忘が主体であった。頭部 MRI にて両側海馬領域と頭頂葉の軽度の萎縮をみとめた。健忘型 MCI と暫定診断したが、認知機能は増悪し 5 年後にはパーキンソニズムと前頭葉徴候が出現した。タウ遺伝子変異 IVS10 C>T をみとめ、タウ遺伝子変異による FTDP-17 と確定診断した。典型的な FTD の臨床像を呈した妹にも同じ変異をみとめたが、表現型は姉妹間でことなった。本症は臨床症状が多様であり詳細な病歴聴取と経過観察、積極的な遺伝子解析を要する。

(臨床神経 2012;52:73-78)

Key words：健忘型 MCI, FTDP-17, タウ遺伝子変異

された貴重な遺伝子変異家系であり報告する。

はじめに

17 番染色体に連鎖する家族性前頭側頭型認知症パーキンソニズム (FTDP-17) は、65 歳未満で発症することが多い遺伝性の神経変性疾患で、臨床症状は遺伝子変異の部位により多彩な表現型を呈するが、認知症、行動異常、性格変化、そしてパーキンソニズムを中心とする運動障害が主体である¹⁾。浸透率が高く、常染色体優性遺伝型をとり、遺伝学的に 2 つに分類される。1 つはタウ遺伝子 (*microtubule-associated protein tau*: MAPT) に変異を有し、もう 1 つは *progranulin* (PGRN) 遺伝子に変異をみとめる。前者は 1998 年に発見され^{2)~4)}、病理学的には脳内にタウ蛋白の異常蓄積がみとめられる tauopathy の代表的疾患である。一方後者は、2006 年に発見され⁵⁾⁶⁾、臨床的にはタウ遺伝子変異による FTDP-17 と類似性を示すが病理学的にタウの蓄積をみとめず、ユビキチン陽性封入体のみをみとめ、同時に TDP-43 蛋白を含有することから TDP-43 proteinopathy に分類されている。

今回われわれは、当初は健忘症状のみがめだち健忘型軽度認知障害 (MCI) と暫定診断していたが、数年の経過を経てパーキンソニズム、前頭葉徴候が出現し、その後タウ遺伝子変異による FTDP-17 であることが判明した症例を経験した。同様の報告例は散見する^{7)~19)}が、本症例は本邦で新たに発見

症 例

患者：51 歳女性

主訴：ものわすれ (本人は病識なし)

既往歴：特記事項なし。

家族歴：父：認知症、アルコール依存で若年で死亡。父方叔父：認知症にて精神科病院にて 61 歳で死亡。父方祖母の妹：父と同様の症状。2 歳下の妹：アルコール依存で精神科病院入院。4 歳下の妹：アルツハイマー病 (AD) の診断で近医通院 (Fig. 1)。

現病歴：45 歳頃より仕事場 (介護施設) での指示内容を忘れることが多くなった。お風呂に入れる人をまちがえるなど徐々に仕事に支障をきたすようになった。子供を迎えに行く時間や、職場の勤務時間などは忘れないが、知り合いの名前を忘れるようになった。症状が緩徐に進行するため職場の上司に勧められ 46 歳時に当科を受診した。

最終学歴・職歴：高校卒、その後事務職や営業、現在は介護職。

入院時現症：一般身体所見ではバイタルサインに異常みとめず、胸腹部に異常所見なし。神経学的所見では高次脳機能で数字の順唱 5 桁、逆唱 7 桁、知能は改訂長谷川式簡易知能評価

*Corresponding author: 川崎医科大学神経内科 [〒701-0192 岡山県倉敷市松島 577]

¹⁾川崎医科大学神経内科

²⁾国際医療福祉大学三田病院神経内科

³⁾明和会医療福祉センター渡辺病院精神科

⁴⁾新潟大学脳研究所附属生命科学リソース研究センターバイオリソース研究部門

(受付日：2011 年 5 月 11 日)

スケール (HDS-R) 22/30, Mini-Mental State Examination (MMSE) 27/30, Kohs 立方体組み合わせテスト IQ 94, Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R) FIQ 83 (言語性 IQ 83, 動作性 IQ 86) と知能は保たれていた。言語は Western Aphasia Battery (WAB) AQ 96.9 失語なし, CQ は両側で 97.3 と低下なし。遂行機能は, 仮名拾いテスト正解 36 個, 内容把握不可, 語流暢性課題では動物 9/分, さ 9/分, Trail

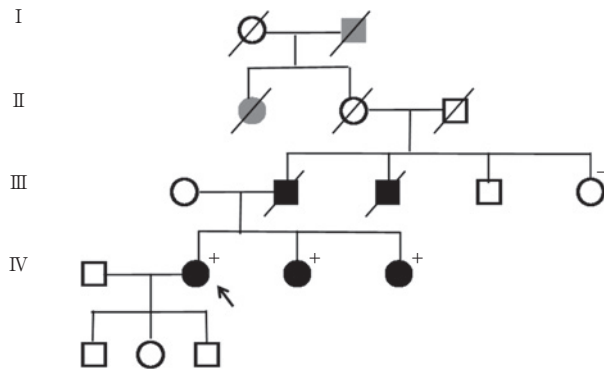


Fig. 1 Pedigree.

○ = unaffected female, ● = affected female, □ = unaffected male, ■ = affected male. ●■ = symptoms unknown. Slashed symbols indicate deceased family members. For each patient the identification of IVS10 C>T is indicated with "+" or "-" right above the symbol.

making test は A 62 秒, B 115 秒, Wisconsin Card Sorting Test では CA4 まで達成可能, 行為は WAB の行為の項目で明らかな失行なし, Luria 手の変換は両手で可能, 図形の変換では保続なし, 時計描画検査は正常, 記憶は Wechsler Memory Scale-Revised では言語性記憶 58, 視覚性記憶 60, 一般的記憶 63, 注意/集中力 107, 遅延再生 50 未満, 日本版リバーミード行動記憶検査では標準プロフィール 19/24 であった。以上より健忘が主体で軽度の遂行機能障害を有するものの, 知能は保たれていると判断した。病識はなかったが, 基本的な日常生活機能は正常であった。錐体路/錐体外路徴候, 小脳失調なし。感覚系異常なし。明らかな病的反射, 前頭葉徴候はみとめなかった。

検査所見: 血液一般検査では異常所見をみとめなかった。各種自己抗体は検出されず, 免疫グロブリン正常, 各種腫瘍マーカーは正常であった。甲状腺機能や副腎機能, 各種ビタミンに異常をみとめなかった。頭部 MRI 検査では両側海馬領域と頭頂葉の軽度の萎縮をみとめ (Fig. 2), 脳血流シンチグラフィでは同部位に集積低下をみとめたが, 後部帯状回の集積低下は軽度であった (Fig. 3)。遺伝子検査では APOE 遺伝子型: $\epsilon 3^*4$, APP 遺伝子変異, PSEN1/PSEN2 遺伝子変異共にみとめなかった。

臨床経過: 健忘型 MCI と暫定診断し, 塩酸ドネペジル内服を開始した。発症 4 年後に HDS-R 15/30, MMSE 22/30 と記憶障害はやや進行したが家事など日常生活では著明な障害はなく, 軽度認知症の状態であった。しかし, 発症 5 年後, 49

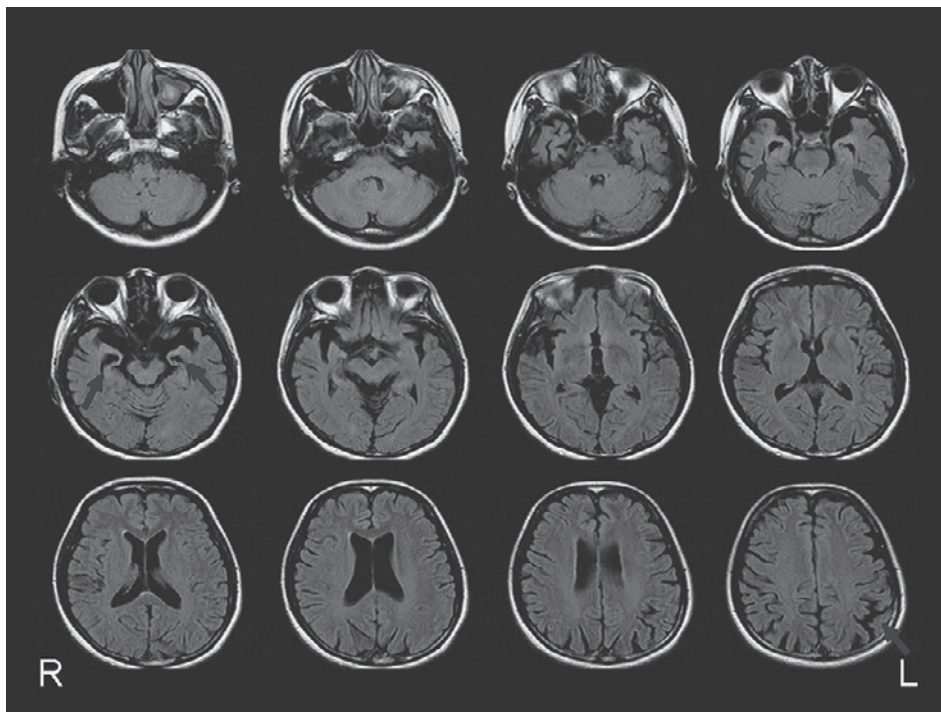


Fig. 2 Brain MRI: Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) (Axial, 1.5T; TR 8,000ms, TE 99ms) (At 46-year-old).

Brain MRI disclosed mild brain atrophy localized to hippocampus, superior parietal lobule.

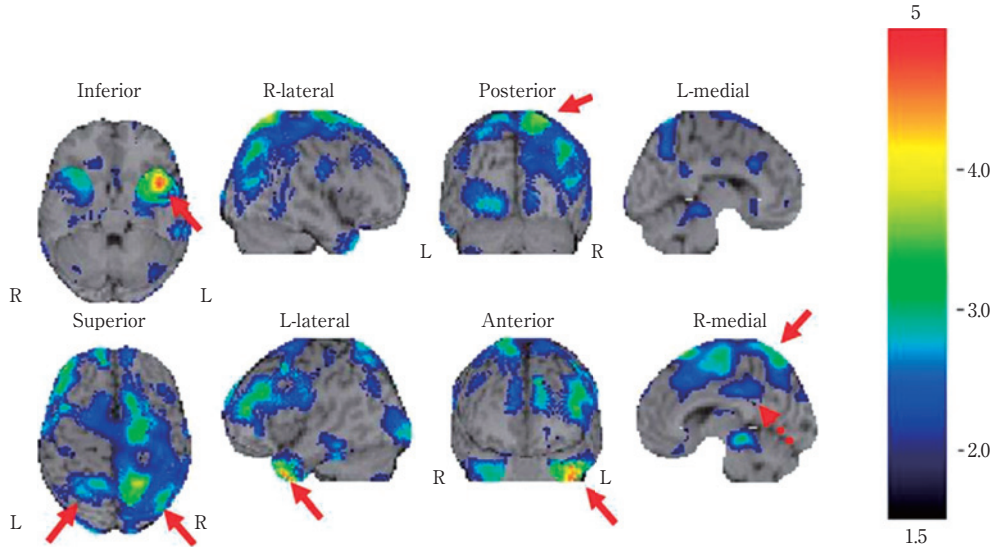


Fig. 3 ^{123}I -IMP SPECT (eZIS).

^{123}I -IMP SPECT (eZIS) disclosed hypoperfusion localized to hippocampus, superior parietal lobule and posterior cingulate gyrus.

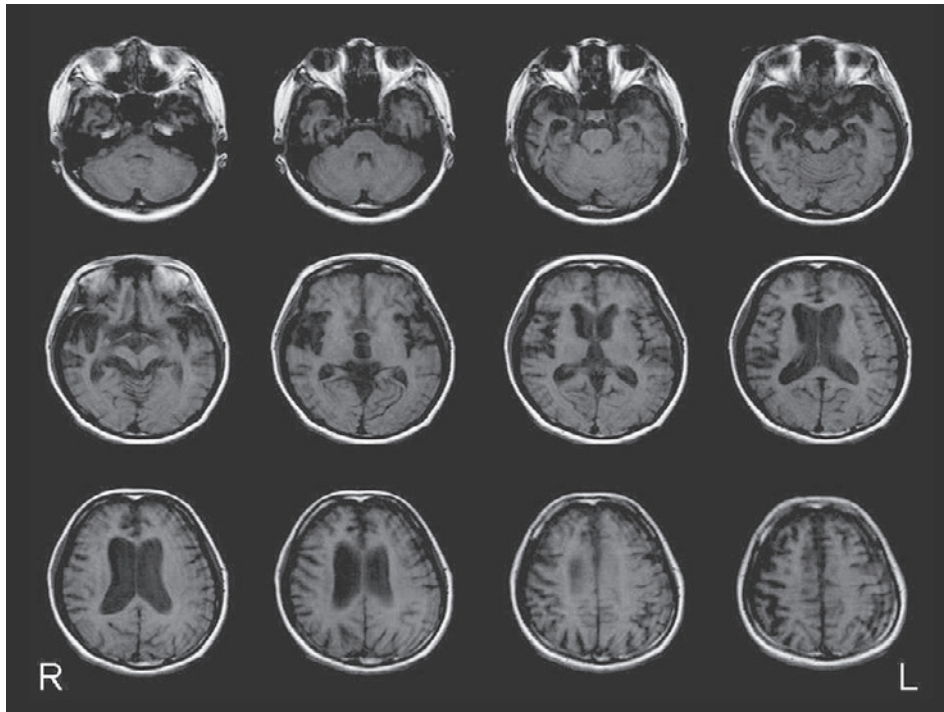


Fig. 4 Brain MRI: Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) (Axial, 1.5T; TR 8,000ms, TE 123.5ms) (At 50-year-old).

Brain MRI reveal frontal lobe and anterior temporal lobe atrophy.

歳から笑顔が減り、思考の柔軟性に欠ける、乱暴な言動が増える、お菓子の過食などが徐々に出現し、50歳頃には他者への暴力や運動性保続、尿便失禁が出現した。HDS-R 13/30、MMSE 17/30と低下し、診察上無動が主体のパーキンソニズムをみとめた。再度施行した頭部MRI検査にて前回と比較し

前頭葉、側頭葉外側の萎縮を顕著にみとめた(Fig.4)。塩酸ドネペジルを増量し、抑肝散、L-DOPA/DCIを投与するも効果に乏しかった。遺伝子検査にてタウ遺伝子MAPTのイントロン10の14番目の塩基がCからTに置換(IVS10 C>T)をみとめ、タウ遺伝子変異によるFTDP-17と確定診断した。

Table 1 FTDP-17 mutations presenting amnesia as an initial symptom.

Author (y)	MAPT mutations	Onset (y)	Clinical diagnosis	
Dickson DW (1991) ⁷⁾ Reed LA (1997) ⁸⁾	Arg406Trp	45-75	AD/FTD	
van Swieten JC (1999) ⁹⁾		65		
Rosso SM (2003) ¹⁰⁾		55		
Rademakers R (2003) ¹¹⁾		54-65	AD	
Passant U (2004) ¹²⁾ Ostojic J (2004) ¹³⁾		54-62	AD/FTD	
Lindquist SG (2008) ¹⁴⁾		52-65		
Ikeuchi T (2008) ¹⁵⁾		47-51	AD	
		56		
Doran M (2007) ¹⁶⁾ Lamer AJ (2008) ¹⁷⁾		IVS10 + 16C>T	39-46 56	AD/FTD
Momeni P (2009) ¹⁸⁾		Δ K280; Δ K281	71	AD
D'Souza I (1999) ¹⁹⁾	Leu284	49-61	FTD	
This case	IVS10 + 14C>T	39-45	AD/FTD	

妹2人にも詳細な病歴聴取、診察をおこなった。2歳下の妹は、39歳より缶ビール1L以上/日の飲酒歴があり、金融業から1,000万円近い借金、職場で同僚や上司と衝突し退職した。盗食、飲酒、母への暴力行為が増し、発症5年後に精神科病院に入院した。入院時WAIS-R FIQ 61と低下していた。入院後も症状は緩徐に進行し前頭側頭型認知症 (FTD) と診断された。現在は自発性低下、無言状態であるが、パーキンソニズムはみとめない。4歳下の妹は44歳時、多額の借金が発覚した。ものわすれもあり、近医にてADと診断された。認知症は進行性であり、最近では歩行障害、パーキンソニズムも出現した。妹2人とも遺伝子検査にて同一変異をみとめた。

考 察

本症例は健忘症状で発症したが、数年後パーキンソニズムと前頭葉候候が出現、進行し、遺伝子検査の結果タウ遺伝子変異によるFTDP-17と確定診断された症例である。

タウ遺伝子変異によるFTDP-17の臨床的特徴は、認知症、行動異常、性格変化、そしてパーキンソニズムを中心とする運動障害が主体である。認知機能は一般的には早期に語彙の減少や発話流暢性の低下、遂行機能障害が出現し、その後健忘、見当識障害が出現するとされているが、本症例は健忘症状で発症した点が特徴的であった。他のタウ遺伝子変異では、本症例のように健忘症状で発症し臨床的にはADと診断された後に病理診断・遺伝子解析の結果FTDP-17と判明した報告例も散見される (Table 1)^{7)~19)}。Arg406Trp変異は1997年にReed LAらが報告している1家系⁸⁾を始めとしてこれまで9家系報告されている^{7)~15)}。これらは健忘症状で発症し臨床診断はADとされることが多い。また少数ではあるが、IVS10 C>T変異で1家系¹⁶⁾¹⁷⁾、ΔK280変異で1家系¹⁸⁾、健忘症状で

発症し臨床診断はADであった報告があり、これらの臨床所見の違いはほとんどない。また、健忘症状で発症したが、最終的にFTDと診断されたFTDP-17の報告例もある¹⁹⁾。このように、たとえ臨床症状はAD様であってもタウ遺伝子変異についても検討する必要があるといえる。

MCIは1999年にPetersenらが認知症の前駆段階としてみとめられる認知機能障害を定義したものである²⁰⁾。健忘型MCIは変性疾患ではのちにADへ進展し、非健忘型MCIは前頭側頭葉変性症 (FTLD) やレビー小体型認知症 (DLB) へ進展するといわれている²¹⁾。健忘型MCIを4年間追跡した結果、41%が認知症となり、うち61%がAD、11%が脳血管性認知症であったとの報告もある²²⁾。本症例も当初はADに進展すると予測し経過観察していたが、発症5年後よりFTDに典型的な症状となった点が特徴的であった。

タウ遺伝子変異によるFTDP-17の病理所見では、共通して微小管結合蛋白であるタウ蛋白の凝集・蓄積がみとめられる。本症例と同じタウ遺伝子エクソン10あるいはエクソン10 スプライスサイトに遺伝子変異の存在するばあいは、タウ病変が神経細胞とグリア細胞の両方に存在し、タウのアイソフォームのうち4リピートタウの凝集・蓄積がみられ、この点は進行性核上性麻痺や大脳皮質基底核変性症と同じ特徴を有する。臨床的にも、パーキンソニズムや錐体路障害などの運動症状が初発症状として出現することが多い。本症例と同一のタウ遺伝子変異IVS10 C>Tを有するFTDP-17は、disinhibition-dementia-parkinsonism-amyotrophy complex (DDPAC)として報告されている²³⁾。初発症状は性格変化と行動異常であり、本症例とは初発症状、臨床経過ともにことなっていた。しかし、Arg406Trp変異や本症例のように健忘症状で発症し臨床的にはADと診断された後に病理診断・遺伝子解析の結果FTDP-17と判明した報告例もあることから、

臨床的には健忘型 MCI であっても、若年発症で家族歴があり、臨床経過が非典型的であれば、積極的に遺伝子解析をおこなう必要がある。

本論文の要旨は第 89 回日本神経学会中国・四国地方会（2010 年 12 月 4 日）にて発表した。

文 献

- 1) Foster NL, Wilhelmsen KC, Sima AA, et al. Frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17: a consensus conference. *Ann Neurol* 1997;41:706-715.
- 2) Spillantini MG, Murrell JR, Goedert M, et al. Mutation in the tau gene in familial multiple system tauopathy with presenile dementia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:7737-7741.
- 3) Poorkaj P, Bird TD, Wijsman E, et al. Tau is a candidate gene for chromosome 17 frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 1998;43:815-825.
- 4) Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, et al. Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature* 1998;393:702-705.
- 5) Baker M, Mackenzie IR, Pickering-Brown SM, et al. Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. *Nature* 2006;442:916-919.
- 6) Cruts M, Gijselink I, van der Zee J, et al. Null mutations in progranulin cause ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21. *Nature* 2006;442:920-924.
- 7) Dickson DW. Neurodegenerative diseases with cytoskeletal pathology: a biochemical classification. *Ann Neurol* 1997;42:541-544.
- 8) Reed LA, Grabowski TJ, Schmidt ML, et al. Autosomal dominant dementia with widespread neurofibrillary tangles. *Ann Neurol* 1997;42:564-572.
- 9) van Swieten JC, Stevens M, Rosso SM, et al. Phenotypic variation in hereditary frontotemporal dementia with tau mutations. *Ann Neurol* 1999;46:617-626.
- 10) Rosso SM, Donker KL, Baks T, et al. Frontotemporal dementia in The Netherlands: patient characteristics and prevalence estimates from a population-based study. *Brain* 2003;126:2016-2022.
- 11) Rademakers R, Dermaut B, Peeters K, et al. Tau (MAPT) mutation Arg 406 Trp presenting clinically with Alzheimer disease does not share a common founder in Western Europe. *Hum Mutat* 2003;22:409-411.
- 12) Passant U, Ostojic J, Froehlich Fabre S, et al. Familial presenile dementia with bitemporal atrophy. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;17:287-292.
- 13) Ostojic J, Elfgren C, Passant U, et al. The tau R406W mutation causes progressive presenile dementia with bitemporal atrophy. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;17:298-301.
- 14) Lindquist SG, Holm IE, Schwartz M, et al. Alzheimer disease-like clinical phenotype in a family with FTDP-17 caused by a MAPT R406W mutation. *Eur J Neurol* 2008;15:377-385.
- 15) Ikeuchi T, Kaneko H, Miyashita A, et al. Mutational analysis in early-onset familial dementia in the Japanese population. The role of PSEN1 and MAPT R406W mutations. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;26:43-49.
- 16) Doran M, du Plessis DG, Ghadiali EJ, et al. Familial early-onset dementia with tau intron 10 + 16 mutation with clinical features similar to those of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2007;64:1535-1539.
- 17) Larner AJ. Mutation negative "early-onset familial Alzheimer disease": consider screening for tau gene mutations. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2008;22:194-195.
- 18) Momeni P, Pittman A, Lashley T, et al. Clinical and pathological features of an Alzheimer's disease patient with the MAPT DeltaK280 mutation. *Neurobiol Aging* 2009;30:388-393.
- 19) D'Souza I, Poorkaj P, Hong M, et al. Missense and silent tau gene mutations cause frontotemporal dementia with parkinsonism-chromosome 17 type, by affecting multiple alternative RNA splicing regulatory elements. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:5598-5603.
- 20) Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999;56:303-308.
- 21) Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004;256:183-194.
- 22) Lonie JA, Parra-Rodriguez MA, Tierney KM, et al. Predicting outcome in mild cognitive impairment: 4-year follow-up study. *Br J Psychiatry* 2010;197:135-140.
- 23) Lynch T, Sano M, Marder KS, et al. Clinical characteristics of a family with chromosome 17-linked disinhibition-dementia-parkinsonism-amyotrophy complex. *Neurology* 1994;44:1878-1884.

Abstract**FTDP-17 presenting amnesic MCI as an initial symptom: case report**

Yumiko Kutoku, M.D.¹⁾, Yuko Miyazaki, M.D.²⁾, Yozo Yamashita, M.D.³⁾,
Ryozo Kuwano, M.D.⁴⁾, Tatsufumi Murakami, M.D.¹⁾ and Yoshihide Sunada, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Kawasaki Medical School

²⁾Department of Neurology, International University of Health and Welfare Mita Hospital

³⁾Department of Psychiatry, Meiwa-kai Medical & Welfare Center Watanabe Hospital

⁴⁾Department of Molecular Genetics, Brain Research Institute, Niigata University

A 46-year-old woman was admitted to our hospital for examination of her amnesia. Psychiatric examinations revealed that her recent memory was moderately disturbed despite well-preserved general cognitive function. Brain MRI and I-IMP SPECT (eZIS) revealed mild brain atrophy and hypoperfusion localized to the hippocampus, superior parietal lobule, and posterior cingulate gyrus. She was diagnosed with amnesic MCI at that time. However, five years later, she developed personality changes, parkinsonism and dementia. Investigation of her family medical history revealed that the patient's two sisters are demented and under the medical care. DNA analysis revealed an intronic mutation IVS10 C>T in the *MAPT* gene. Although her two sisters also have the same mutation, her elder sister has typical FTD without parkinsonism. Approximately 10% of patients with amnesic MCI develop Alzheimer's disease each year. Thus, amnesic MCI has been usually considered to be an early stage of Alzheimer's disease. Interestingly our patient having a *MAPT* gene mutation started to develop amnesic MCI as an initial symptom. Therefore because of the diversity in early clinical features of FTDP-17, aggressive DNA analysis is necessary for accurate diagnosis.

(Clin Neurol 2012;52:73-78)

Key words: amnesic MCI, FTDP-17, tau mutation
