

日本の Valosin-containing protein 関連筋萎縮性側索硬化症

平野 牧人^{1)2)*} 中村 雄作¹⁾ 楠 進²⁾

Valosin-containing protein-related amyotrophic lateral sclerosis in Japan

Makito Hirano, M.D., Ph.D.¹⁾²⁾, Yusaku Nakamura, M.D., Ph.D.¹⁾ and Susumu Kusunoki, M.D., Ph.D.²⁾¹⁾Department of Neurology, Kindai University Sakai Hospital²⁾Department of Neurology, Kindai University Faculty of Medicine

(臨床神経 2016;56:285-286)

拝啓

Valosin-containing protein (VCP) 遺伝子変異を認めた家族性筋萎縮性側索硬化症の1例(臨床神経 2015;55:914-920)¹⁾に興味深く拝見いたしました。引用されていないのは残念ですが自験例(e-pub 2014.10)²⁾、和歌山県立医科大学の症例(e-pub 2014.12)³⁾に次ぐ国内3例目のVCP関連筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis: ALS)の報告であり、脂質異常症の魚眼症が合併している世界初の症例です。今後の症例検討に寄与すると思われませんが、いくつか教えていただきたい点がございませぬ。

まず一つ目は、年齢です。症例37歳、発症から約3か月で貴施設に受診ですので、37歳発症と思われるのですが、3か月前ですので36歳かもしれません。また、その後の記載で発症から2年10か月で死亡となっており、死亡時が37歳の可能性もあります。他の報告と比較するためや、引用されやすくするため、発症・死亡年齢を明記下さい。また、胃瘻、非侵襲陽圧換気療法の導入も年齢で記載いただくほうが良いと思います。また、本文中にALSである父親の死亡は55歳となっておりますが、家系図では父の下に63となっております。どちらかが誤記でしょうから、訂正をお願いします。

二つ目は随伴症状についてです。考察の通り、VCP異常には骨パジェット病や封入体筋炎の合併が報告されています。貴症例では、血中ALP(骨ALP)上昇や骨シンチグラフィでの集積、単純レントゲン像の造骨・破骨像、血中CK値の上昇などはございませぬでしょうか。もちろん上記疾患を診断するには不十分ですが、これまでの報告にはそのようなデータの記載がありますので、ご教授いただければと思います。ちなみに、自験例では骨パジェット病の診断は否定

的でした²⁾。CK値は上昇なく²⁾、その後の研究で封入体筋炎の所見はございませぬでした(未発表)。

三つ目ですが、前頭側頭型認知症の症状についてです。精神症状と前頭葉徴候が加わったとのみ記載がありますが、具体的にどのような兆候が出現したのでしょうか。自験例では62歳でALSを発症、66歳時に呼吸器管理開始、69歳までは明らかな認知機能の低下はなかつたようでしたが、70歳から集中力の低下と、どこに文字や言葉があるかが分からなくなる記憶力低下のためコンピュータによるコミュニケーションツールが使えなくなりました。また、MRIで前頭・側頭葉萎縮が認められました²⁾。貴症例では、罹病期間が短いためMRIが正常のようですが¹⁾、詳細な病状記載や脳血流シンチグラフィなどの所見により、前頭側頭型の認知障害が裏付けられると思います。

最後は、脂質異常症との関連です。貴症例は魚眼症であり、血中lecithin-cholesterol acetyltransferase (LCAT)活性低下を伴う遺伝子異常のホモ接合体でした。父はおそらくヘテロ接合体でLCAT活性も半分以上はあったと推定されますが記載がございませぬ。ALSは、父の51歳よりも本例は早く30歳台で発症しており、進行も速かつたようです。最近ALSでは髄液中のLCAT活性の低下が報告されておられ⁴⁾、その基質である非エステル化コレステロールの増加が神経毒性を有するとも報告されておられ⁵⁾。貴症例では、遺伝子異常のため、髄液中LCATの低下、髄液中非エステル化コレステロールの高値、神経障害の早期出現という機序も考えられます。もしそうなら、本報告の価値をさらに高めることになると考えられます。そのためにも父の脂質異常特にLCAT低下や随伴するHDL-コレステロール低下の有無は重要と思われませぬが、いか

*Corresponding author: 近畿大学医学部堺病院神経内科〔〒590-0132 大阪府堺市南区原山台2-7-1〕

¹⁾ 近畿大学医学部堺病院神経内科²⁾ 近畿大学医学部神経内科

(Received November 14, 2015; Accepted December 14, 2015; Published online in J-STAGE on March 29, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneurolog.cn-000845

がでしたでしょうか。

以上、大変貴重な症例報告ですので、よろしくご回答をお願いいたします。

敬具

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) 瀬川茉莉, 星 明彦, 成瀬紘也ら. Valosin-containing protein (VCP) 遺伝子変異を認めた家族性筋萎縮性側索硬化症の 1 例. 臨床神経 2015;55:914-920.
- 2) Hirano M, Nakamura Y, Saigoh K, et al. VCP gene analyses in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis identify a new mutation. *Neurobiol Aging* 2015;36:1604.e1-6.
- 3) Ayaki T, Ito H, Fukushima H, et al. Immunoreactivity of valosin-containing protein in sporadic amyotrophic lateral sclerosis and in a case of its novel mutant. *Acta Neuropathol Commun* 2014;2:172.
- 4) La Marca V, Maresca B, Spagnuolo MS, et al. Lecithin-cholesterol acyltransferase in brain: Does oxidative stress influence the 24-hydroxycholesterol esterification? *Neurosci Res Advance Publication*, 2015; <http://doi.org/10.1016/j.neures.2015.09.008>.
- 5) La Marca V, Spagnuolo MS, Cigliano L, et al. The enzyme lecithin-cholesterol acyltransferase esterifies cerebrosterol and limits the toxic effect of this oxysterol on SH-SY5Y cells. *J Neurochem* 2014;130:97-108.