

Reply from the Author

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

瀬川 茉莉^{1)*} 星 明彦¹⁾ 宇川 義一¹⁾

Valosin-containing protein-related amyotrophic lateral sclerosis in Japan

Mari Segawa, M.D.¹⁾, Akihiko Hoshi, M.D., Ph.D.¹⁾ and Yoshikazu Ugawa, M.D., Ph.D.¹⁾¹⁾Department of Neurology, School of Medicine, Fukushima Medical University

(臨床神経 2016;56:287-288)

拝復

私どもの論文「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) に関して平野牧人先生より貴重なご意見を賜り、誠にありがとうございます¹⁾。平野先生がご報告されました症例 (e-pub 2015.10)²⁾ と和歌山県立医科大学の症例 (e-pub 2014.12)³⁾ では、それぞれ新規な病原性 VCP 遺伝子変異 R487H, M158V を有することを基礎的な研究を含め証明されており、興味深く拝見いたしました。この度、引用させていただく機会を逸しましたこと誠に申し訳申し上げます。

まず一つ目のご指摘いただきました本症例の年齢に関してですが、発症は36歳、当院受診時から胃瘻造設および非侵襲的陽圧換気療法導入を行なった経緯までが37歳、死亡年齢39歳でした。また、父親の死亡年齢に関しては55歳が正しく、家系図の63歳が誤記でありました。詳細な記載が抜けましたこと、家系図に誤記がありましたこと誠に申し訳ありませんでした。

二つ目の随伴症状に関するご質問に関して、VCP 遺伝子異常には骨パジェット病や封入体筋炎、前頭側頭型認知症などの臨床様式の多様性が報告され、私どもも本文考察にて触れさせていただきました。骨パジェット病に関しましては、自覚症状として骨関節痛はなく、入院時血中 ALP 244 IU/l であり入院経過中にその上昇は認めませんでした。胸部レントゲン写真では骨陰影の異常は認めず、頭部 CT/MRI では頭蓋骨の骨肥厚は確認できませんでした。他部位のレントゲン写真による評価は行っておらず、骨シンチグラフィも検討しておりません。一方、封入体筋炎に関しまして、一般的に左右非対称の筋力低下および深指屈筋群の障害が特徴的とされますが、VCP 遺伝子異常を伴う IBMPFD では対称性の近位筋優位の筋力低下、翼状肩甲を呈する症例が多く報告されている

かと存じます。本症例では、遠位優位の筋力低下を認めましたが、左右非対称の筋力低下、深指屈筋群の障害および翼状肩甲はめだちませんでした。なお、入院経過中に筋原性酵素の上昇を認めることはありませんでした。筋病理学的評価が IBM の確定診断に最重要と存じますが、患者さんの了承が取れず残念ながら筋生検を行うことはできませんでした。甚だ精査不十分ではありますが、骨パジェット病や封入体筋炎の合併を強固に支持する所見に乏しいものと考えております。

三つ目のご質問に関して、経過中に精神症状として易怒性、易興奮性、感情失禁が見られ、把握反射、吸引反射、手掌屈反射が陽性となる前頭葉徴候が加わりました。ご指摘いただきましたように、認知機能・前頭葉機能評価による病態の把握が望ましかったのですが、呼吸機能不全の経過が早く、全身状態の問題により、経時的な高次機能の評価や神経画像上の脳萎縮および脳血流低下の追跡などは困難でした。

最後にご質問いただきました父親の臨床経過に関してですが、全経過が他病院での診療でした。54歳時に誤嚥性肺炎で他科に入院された際の採血では、総コレステロール 161 mg/dl, HDL-C 48.7 mg/dl, TG 72 mg/dl と低 HDL コレステロール血症は認めておりませんでした。今回、ご教示いただきました ALS 症例の髄液中の LCAT 活性低下⁴⁾、in vitro 実験系での酸化ストレスと LCAT 活性の関連、さらにはオキシステロールのエステル化が神経毒性を抑制する報告⁵⁾ に関しては大変興味深く拝読させていただきました。ご推察されましたように髄液中の LCAT および非エステル化コレステロールの動態が ALS 神経障害の早期出現に関与する可能性はあるものと当方も考えます。ALS の発症や進行性の病態において LCAT が一つの key factor となり得るのか、今後さらなる知見の蓄積が待たれるものと存じます。

敬具

*Corresponding author: 福島県立医科大学医学部神経内科学講座 [〒 960-1295 福島県福島市光が丘一番地]

¹⁾ 福島県立医科大学医学部神経内科学講座

(Received January 18, 2016; Accepted February 2, 2016; Published online in J-STAGE on March 29, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-000868

※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) 平野 牧人, 中村 雄作, 楠 進. 日本の Valosin-containing protein 関連筋萎縮性側索硬化症. 臨床神経 2016;56:285-286.
- 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.