

## 症例報告

## PANK2 および PLA2G6 に変異をみとめない成人発症の idiopathic neurodegeneration with brain iron accumulation の 47 歳男性例

齊木 臣二<sup>1)\*</sup> 関根 威<sup>1)</sup> 上野 祐司<sup>1)</sup> 吉野 浩代<sup>1)</sup> 高橋 順子<sup>2)</sup>  
 谷 慶彦<sup>2)</sup> 神戸 泰紀<sup>1)</sup> 本井ゆみ子<sup>1)</sup> 服部 信孝<sup>1)</sup>

要旨：症例は 47 歳男性。32 歳，36 歳，37 歳時に双極性感情障害で精神科病院に入院歴あり。36 歳頃から歩行困難，嚥下困難が出現，進行した。神経学的に認知症，パーキンソニズム，水平性注視眼振，痙性対麻痺，小脳性運動失調をみとめ，末梢血に有棘赤血球をみとめたが，赤血球 chorein 発現，赤血球 Kell 抗原発現，血中βリポ蛋白は正常であった。MRI で脳萎縮（前頭側頭葉・基底核・脳幹・小脳），両側淡蒼球低信号をみとめ，neurodegeneration with iron brain accumulation と診断したが，PANK2 および PLA2G6 遺伝子変異をみとめなかったことから，他の責任遺伝子の関与が示唆された。

（臨床神経，49：474—478，2009）

Key words：有棘赤血球，NBIA，PANK2，PLA2G6

## はじめに

Neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) はかつて Hallervorden-Spatz syndrome (disease) とされ，多くは 10 歳以下で発症し，ジストニア，パーキンソニズムなどの錐体外路症状に加え，高次機能障害，錐体路障害などをともない，時に有棘赤血球をともなう遺伝性神経変性疾患とされる (Fig. 1)<sup>1)</sup>。NBIA は Fig. 1 に示すように pantothenate kinase associated neurodegeneration (PKAN)，PLA2G6 associated neurodegeneration (PLAN)，infantile neuroaxonal dystrophy (INAD)，atypical neuroaxonal dystrophy (atypical NAD)，neuroferritinopathy (NF)，aceruloplasminemia から成っている。責任遺伝子は，PKAN では pantothenate kinase 2 encoding gene (PANK2)，PLAN，INAD および atypical NAD では calcium-independent phospholipase A2 enzyme encoding gene (PLA2G6)，NF では ferritin light chain gene (FTL1)，aceruloplasminemia では ceruloplasmin gene がそれぞれ同定されているものの，いずれの遺伝子にも変異をみとめない idiopathic NBIA も報告されている<sup>1)~4)</sup>。欧米では NBIA の臨床症状・遺伝子変異および頭部 MRI 所見との関連が広く検討されているが<sup>2)4)5)</sup>，我が国では成人発症 NBIA 例において PANK2 および PLA2G6 変異が検討された報告は，われわれの検索した範囲では存在しなかった。

今回われわれは成人期に精神症状で発症し，有棘赤血球をともない，頭部 MRI にて淡蒼球の鉄沈着およびびまん性の脳萎縮をみとめ，PANK2，PLA2G6 遺伝子検索にて変異をみとめなかった idiopathic NBIA 症例を経験したので，若干の文献的考察を加え報告する。

## 症 例

47 歳男性。

主訴：歩きにくい，喋りにくい。

現病歴：大学卒業後システムエンジニアとして勤務していたが，32 歳時に抑うつ状態となり自殺企図をみとめ，精神科病院に約 3 カ月入院加療した。以降も内服加療を続けていたが，36 歳時に退職後，ふたたび抑うつ状態となり自殺企図があったため精神科病院に入院し加療された。同時期から歩きにくさ，喋りにくさを自覚するようになったという。37 歳時に躁状態となり三度精神科病院に入院加療。45 歳時には歩行障害の進行から車椅子状態となり，飲み込みにくさ，動きの鈍さをみとめるようになり，47 歳時に当科に紹介され入院した。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：同様の症状を呈する者なし。明らかな血族婚なし。実父・実母・実妹 (1 名) は健在で，神経学的に異常をみとめず。

一般身体・神経学的所見：歯牙，口唇・口舌に欠損なく，そ

\*Corresponding author: 順天堂大学医学部脳神経内科 [〒113-8421 東京都文京区本郷 2-1-1]

<sup>1)</sup>順天堂大学医学部脳神経内科

<sup>2)</sup>大阪府赤十字血液センター

(受付日：2009 年 2 月 17 日)

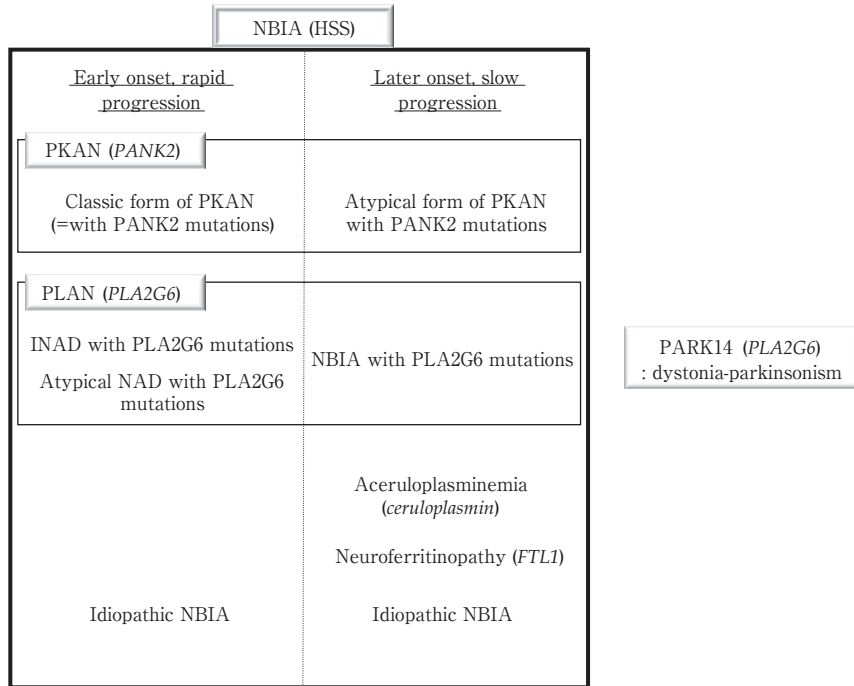


Fig. 1 Categorisation of neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) and responsible genes.

Gene symbols in capital letters are written in *Italic*. NBIA is subdivided into 2 groups according to the clinical characteristics (age at onset and course of disease progression). Pantothenate kinase associated neurodegeneration includes "Classic form" and "Atypical form", while PLA2G6 associated neurodegeneration (PLAN) does infantile neuroaxonal dystrophy, "atypical neuroaxonal dystrophy" and "NBIA with PLA2G6 mutations". PLA2G6 is also a responsible gene for PARK14<sup>14)</sup>. Abbreviation: NBIA: neurodegeneration with brain iron accumulation; HSS: Hallervorden-Spatz syndrome; PKAN: pantothenate kinase associated neurodegeneration; PLAN: PLA2G6 associated neurodegeneration; INAD: infantile neuroaxonal dystrophy; NAD: neuroaxonal dystrophy

の他異常所見なし。神経学的には意識清明。長谷川式簡易知能スケール 18/30；mini-mental state examinations：18/30。失語・失認・失行なし。両側介助にて起立可能，2～3メートルの独歩可能だが，つぎ足歩行は不能，Romberg 徴候陰性であった。脳神経では視力正常・視野異常なし。眼底に異常所見なし。咽頭反射は軽度低下するも明らかな舌の萎縮なし。仮面様顔貌をみとめ，顔面筋・口舌に不随意運動なし。軽度の構音障害をみとめ，時に爆発性であり，吃音を頻繁にみとめた。筋力は徒手筋力テストで両側大腿四頭筋のみ 4/5 で，それ以外は 5/5。四肢に明らかな筋萎縮はみとめず，無動をみとめた。感覚系は正常で，四肢腱反射は両側対称性に亢進し，両側 Hoffmann 徴候，Troemner 徴候，および Babinski 徴候陽性。把握反射陽性，手掌頤反射陽性。指鼻試験・踵膝試験で運動分解をみとめた。小脳性運動失調をみとめるものの筋緊張は低下しておらず，四肢すべてで強剛痙縮をみとめることから小脳障害よりも錐体路・錐体外路障害が高度であると推察された。

一般尿・血液・生化学検査：一般尿検査に異常をみとめず。血液検査では Hb：13.1g/dl (正常範囲 13.4～17.1)，Ht：40.4% (40.4～51.1) と僅かに正球形貧血をみとめる以外に異

常なし。凝固系に異常なく，生化学では AST：31IU/l (5～37)，ALT：81IU/l (6～43)，LDH：133IU/l (119～221)，CK：52IU/l (57～240)，アルブミン：3.4g/dl (4.0～5.2)，BUN：9mg/dl (9～21)，クレアチニン：0.54mg/dl (0.60～1.0)，総コレステロール：161mg/dl (150～219)，中性脂肪：177mg/dl (30～149)，HDL-C：28mg/dl (40～70)，LDL-C：115mg/dl (70～139)，βリポ蛋白：309mg/dl (190～500)，血清セロプラスミン 26ng/ml (21～37)，血清フェリチン 115ng/ml (30～400) と軽度の ALT，血清アルブミン，クレアチニンおよび HDL-C の低下をみとめた。末梢血液塗抹標本および電子顕微鏡検査にて形態異常をとまなう有棘赤血球をみとめたが (Fig. 2)，赤血球 Kell 抗原発現は正常で，ウェスタンブロット法による赤血球膜 chorein 発現も正常だった。髄液検査では異常をみとめなかった。胸部単純 X 線，経胸壁心エコーでは異常なく，眼底検査でも異常をみとめなかった。

電気生理学的検査：末梢神経伝導速度検査では，運動および感覚神経伝導速度は，正中神経，尺骨神経，後脛骨神経，および深腓骨神経で正常範囲内であり，右尺骨神経の極軽度の振幅低下をみとめた。脳波検査では基礎律動の軽度の徐波化をみとめるものの，明らかな発作波はみとめなかった。VEP

では P100 の潜時は正常範囲内であった。

頭部 MRI : 頭部 MRI (T<sub>1</sub>強調画像 (T1WI), T<sub>2</sub>強調画像 (T2WI), fluid attenuated inversion recovery (FLAIR), gradient echo (T2\*), 拡散強調画像) を施行した。対称性の脳萎縮 (前頭側頭葉, 尾状核, 視床, 中脳, 橋, 小脳半球) および第 3 脳室の拡大をみとめ, 深部白質は T2WI にて軽度の高信号変化を呈した。さらに T2WI, FLAIR, T2\* にて両側淡蒼球は均一で著明な低信号を呈したが, T2WI および T2\* で中心部の高信号域をともなわなかった (Fig. 3)。

遺伝子検査 : 東京都立神経病院遺伝子検索の同意および順天堂大学医学部脳神経内科パーキンソン病遺伝子研究同意規定に基づき, 患者本人および実母から文書による同意をえて, 全血を採血した。ゲノム DNA を抽出し, coding sequence をカバーする適切なプライマーを設定し, PANK2 および PLA2G6 遺伝子を通常の PCR 法にて増幅後, direct-

sequencing を施行した。既知の変異をふくめ, 明らかな遺伝子変異をみとめなかった。また ataxin-1, ataxin-3, CACNA1A gene, huntingtin および DRPLA 責任遺伝子に CAG リピート異常伸長をみとめなかった。

## 考 察

本例は明らかな家族内発症をともなわず, 30 歳代に精神症状 (抑うつ症状) で発症し, 不随意運動をみとめないものの, 多彩な神経症状 (パーキンソニズム, 認知機能低下, 水平性注視眼振, 嚥下・構音障害, 四肢強剛痙縮, 小脳性運動失調) を呈した。上記臨床的特徴, MRI での脳萎縮部位, 遺伝性脊髄小脳失調症・ハンチントン病責任遺伝子のポリグルタミン異常伸長をみとめないこと, および末梢血に有棘赤血球をみとめることから, neuroacanthocytosis syndrome と診断し, 赤血球 chorein 発現, 赤血球 Kell 抗原発現ならびに  $\beta$  リポ蛋白が正常範囲内であることから chorea-acanthocytosis, McLeod 症候群, abetalipoproteinemia をそれぞれ否定した<sup>6)7)</sup>。さらに遺伝形式・臨床症状・両側淡蒼球の鉄沈着より Huntington's disease-like 2 を否定し<sup>8)</sup>, NBIA と診断した。さらに NBIA 内での鑑別診断を遺伝子検索をふくめておこなった。

NBIA は臨床症状から, 1) early onset, rapid progression type : 10 歳以前の早期発症で, ジストニアをともない, 20 歳までに急速な進行を呈することが多いグループ, 2) later onset, slowly progression type : 10 歳以降発症で不均一な錐体外路徴候を特徴とするその他のグループに分類される (Fig. 1)<sup>2)</sup>。2) はさらに atypical form of PKAN with PANK2 mutations, NBIA with PLA2G6 mutations, aceruloplasminemia, NF, idiopathic NBIA (=NBIA without PANK2 and PLA2G6 mutations) の 5 疾患に細分される (Fig. 1)。本例は PANK2, PLA2G6 に変異がなかったことから atypical form

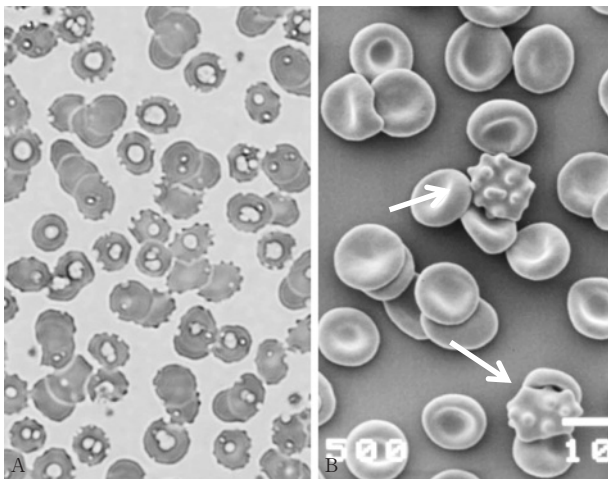


Fig. 2 Peripheral acanthocytes detected by a light-microscopy (A) and an electron microscopy (B: arrows).

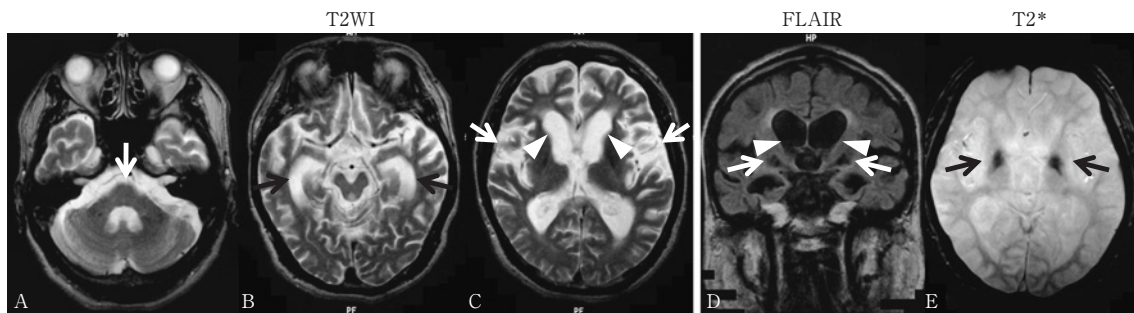


Fig. 3 Diffuse brain atrophy and iron accumulation in the globus pallidus.

Axial T2-weighted images and fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) showing severe atrophy of the frontotemporal lobes (B, C: arrows), caudate nuclei (C, D: arrowheads), and pons (A: arrow) and high intensity changes of the deep white matter. Also, FLAIR and gradient echo showing marked hypointensity of the bilateral globus pallidus (D, E: arrows), suggesting iron accumulation there. Note that no high intensity changes in the bilateral globus pallidus are detected.

Abbreviation: T2WI: T2-weighted images; FLAIR: fluid attenuated inversion recovery; T2\*: gradient echo

of PKAN with PANK2 mutations と NBIA with PLA2G6 mutations はいずれも否定され、血清セロプラスミンが正常範囲内であることより aceruloplasminemia も除外される。NF では、男性例の 18% で血清フェリチン値が正常であるものの<sup>9)</sup>、小脳性運動失調はごくまれであり、痙縮はほとんどみとめられず、また頭部 MRI-T2WI では淡蒼球のみならず歯状核、被殻の低信号がみられ、時に尾状核・視床にもこの変化がおよび、かつ有棘赤血球がみられないことから本例では NF も否定的と考えられる<sup>10)</sup>。Hayflick らは、atypical form of PKAN with PANK2 mutations は高率に構音障害と精神症状をとともなうが、idiopathic NBIA は同症状をとともなわないと報告している<sup>2)</sup>。しかし Hartig らによる 72 名の NBIA 患者の検討では、PANK2 遺伝子変異の有無は発症年齢および臨床病型に影響を与えない (genotype-phenotype correlation をみとめない) とされ、一定の見解をみない<sup>11)</sup>。Hayflick らのグループは INAD、NAD および NBIA with PLA2G6 mutations における分子遺伝学的検討により責任遺伝子 PLA2G6 を cloning し<sup>12)</sup>、NBIA without PANK2 mutations とされていた 24 症例中 4 例が NBIA with PLA2G6 mutations であったとしているが、残りの 20 例の変異陰性群 (idiopathic NBIA に相当) の臨床像は詳細に述べられていない。Gregory らによれば、idiopathic NBIA には 20~50 歳代での発症例も散見されるなど不均一な臨床症状を呈するとされており、疾患責任遺伝子が他にも存在することを示唆している<sup>1)</sup>。

頭部 MRI 所見 (前頭側頭葉萎縮、白質の信号変化、淡蒼球の低信号変化、小脳皮質萎縮) は NBIA に特徴的であり、とくに T2WI での淡蒼球の低信号は同部位の鉄沈着 (病理学的検討により確認されている) を示唆し、eye-of-the-tiger sign は PKAN に特徴的とされる<sup>2)5)13)</sup>。Hayflick らのグループは 66 名の NBIA 症例のうち、PANK2 遺伝子変異を持つ 29 人全員が、淡蒼球の T2WI 低信号域にかこまれる淡蒼球中心部の高信号域をとともなう、いわゆる eye-of-the-tiger sign を呈したと報告しており、診断的価値が高いとされるが<sup>5)10)</sup>、PLA2G6 変異の有無は淡蒼球・黒質などの鉄沈着と関連がないとされる<sup>12)</sup>。PANK2 および PLA2G6 遺伝子変異をとともなわない本症例は、eye-of-the-tiger sign をともなわないこと、T2WI および T2\*にて明瞭な淡蒼球の低信号をみとめることなどから、同様症例に矛盾しないと考えられた。

Dystonia-parkinsonism の 2 家系において、PLA2G6 にミスセンスホモ変異が同定され、PARK14 とされた<sup>14)</sup>。孤発性 Parkinson 病患者脳でも脳内鉄沈着がみとめられ、病態機序との関連が示唆されている<sup>15)</sup>。本例のような既知の責任遺伝子に変異を持たない idiopathic NBIA 症例における新たな責任遺伝子の同定・遺伝子産物の機能解明が、種々の神経変性疾患の病態機序解明につながることを期待される。

謝辞：ポリグルタミン病関連遺伝子の遺伝子検索を施行していただきました東京都立神経病院神経内科川田明広先生、特殊検査室梅村智子様に深謝します。また Advocacy for Neuroacanthocytosis Patients (www.naadvocacy.org) のサポートにより赤血球 chorein 発現検討をおこなっていただきました University of Mu-

nich の Dr. Benedikt Bader, Prof. Adrian Danek に感謝いたします。

## 文 献

- 1) Gregory A, Polster BJ, Hayflick SJ: Clinical and genetic delineation of neurodegeneration with brain iron accumulation. *J Med Genet* 2009; 46: 73—80
- 2) Hayflick SJ, Westaway SK, Levinson B, et al: Genetic, clinical, and radiographic delineation of Hallervorden-Spatz syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 33—40
- 3) Zhou B, Westaway SK, Levinson B, et al: A novel pantothenate kinase gene (PANK2) is defective in Hallervorden-Spatz syndrome. *Nat Genet* 2001; 28: 345—349
- 4) Kurian MA, Morgan NV, MacPherson L, et al: Phenotypic spectrum of neurodegeneration associated with mutations in the PLA2G6 gene (PLAN). *Neurology* 2008; 70: 1623—1629
- 5) Hayflick SJ, Hartman M, Coryell J, et al: Brain MRI in neurodegeneration with brain iron accumulation with and without PANK2 mutations. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 1230—1233
- 6) Saiki S, Sakai K: Neuroacanthocytosis. In *Parkinson's disease and movement disorders*, 5th ed, ed by Jankovic J, Tolosa E, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005, pp 567—573
- 7) Dobson-Stone C, Velayos-Baeza A, Filippone LA, et al: Chorein detection for the diagnosis of chorea-acanthocytosis. *Ann Neurol* 2004; 56: 299—302
- 8) Walker RH, Rasmussen A, Rudnicki D, et al: Huntington's disease—like 2 can present as chorea-acanthocytosis. *Neurology* 2003; 61: 1002—1004
- 9) Chinnery PF, Crompton DE, Birchall D, et al: Clinical features and natural history of neuroferritinopathy caused by the FTL1 460InsA mutation. *Brain* 2007; 130: 110—119
- 10) McNeill A, Birchall D, Hayflick SJ, et al: T2\* and FSE MRI distinguishes four subtypes of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Neurology* 2008; 70: 1614—1619
- 11) Hartig MB, Hortnagel K, Garavaglia B, et al: Genotypic and phenotypic spectrum of PANK2 mutations in patients with neurodegeneration with brain iron accumulation. *Ann Neurol* 2006; 59: 248—256
- 12) Morgan NV, Westaway SK, Morton JE, et al: PLA2G6, encoding a phospholipase A2, is mutated in neurodegenerative disorders with high brain iron. *Nat Genet* 2006; 38: 752—754
- 13) Koeppen AH, Dickson AC: Iron in the Hallervorden-Spatz syndrome. *Pediatr Neurol* 2001; 25: 148—155
- 14) Paisan-Ruiz C, Bhatia KP, Li A, et al: Characterization of PLA2G6 as a locus for dystonia-parkinsonism. *Ann Neu-*

rol 2009; 65: 19—23  
15) Ke Y, Ming Qian Z: Iron misregulation in the brain: a pri-

mary cause of neurodegenerative disorders. Lancet Neurol 2003; 2: 246—253

### Abstract

#### **An adult-onset case of idiopathic neurodegeneration with brain iron accumulation without mutations in the PANK2 and PLA2G6 genes**

Shinji Saiki, M.D.<sup>1)</sup>, Takeshi Sekine, M.D.<sup>1)</sup>, Yuji Ueno, M.D.<sup>1)</sup>,  
Hiroyo Yoshino, B.S.<sup>1)</sup>, Junko Takahashi, M.T.<sup>2)</sup>, Yoshihiko Tani, M.D.<sup>2)</sup>,  
Yasunori Kambe, M.D.<sup>1)</sup>, Yumiko Motoi, M.D.<sup>1)</sup> and Nobutaka Hattori, M.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine

<sup>2)</sup>Japanese Red Cross Osaka Blood Center

A 47-year-old man with a 15-year history of bipolar disorder treated with anti-depressants, lithium carbonate or neuroleptics was admitted because of marked difficulty in gait and speech. At the age 45, he was unable to walk without bilateral assists and became a wheel-chair state. There was no family history and his mother, father and younger sister were neurologically free.

General physical examinations revealed no abnormalities. Neurologically, he was moderately demented (mini mental state examination: 18/30) and showed bilateral horizontal gaze nystagmus, parkinsonism, cerebellar ataxia, dysarthria and moderate spastic paraparesis. No involuntary movements were noted. Wet blood smear showed acanthocytes, while blood chemistries revealed no abnormalities including levels of serum creatine kinase, hepatic enzymes and blood beta-lipoprotein. Kell antigen expressions of the red blood cells were within normal limit. Western blot analysis with anti-chorein antibody detected normal chorein expression levels of the red blood cells. Cranial MRI showed severe symmetric atrophy of the frontotemporal lobes, caudate nuclei, putamen, and brainstem. Also, MRI-gradient echo showed symmetric iron accumulation in the medial portion of the globus pallidus without surrounding high intensity areas, so called “eye-of-the-tiger sign”. Genetic analyses revealed no mutations in the PANK2 and PLA2G6 genes. Therefore, he was diagnosed as idiopathic neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA). These findings suggest that NBIA is heterogeneous and other additional genes remain to be found.

(Clin Neurol, 49: 474—478, 2009)

**Key words:** neuroacanthocytosis syndrome, PANK2, PLA2G6, NBIA (neurodegeneration with brain iron accumulation)

---