

症例報告

非対称性の錐体外路症候を呈した beta-propeller protein-associated neurodegeneration の 34 歳女性例

佐藤 亮太¹⁾ 古賀 道明¹⁾ 岩間 一浩²⁾
水口 剛²⁾ 松本 直通²⁾ 神田 隆^{1)*}

要旨： Beta-propeller protein-associated neurodegeneration (BPAN) は、幼少期に知的障害を呈し、青年期以降にパーキンソニズムと認知機能低下が進行する脳内鉄沈着症である。本例は 9 歳で精神発達遅滞を指摘され、31 歳から左側優位のパーキンソニズムが進行した。MRI で中脳黒質と淡蒼球に右側優位の T₂ STAR 低信号域がみられ、DAT SPECT で右側優位に SBR 値が低下していた。WDR45 の新規変異を認め、BPAN と診断した。本例は鉄沈着量の左右差がドパミン神経終末の障害の程度に左右差をもたらし、錐体外路症状に左右差が生じたことが示唆された。

(臨床神経 2020;60:317-320)

Key words : beta-propeller protein-associated neurodegeneration, WDR45, parkinsonism

はじめに

症 例

Neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) は、大脳基底核（特に淡蒼球）を中心として脳内に鉄が過剰に沈着して、進行性のジストニアやパーキンソニズム、認知機能低下を示す疾患群である¹⁾。NBIA の患者数は 100 万人当たり 1 人以下と報告されている²⁾。NBIA の中で、幼少期に精神発達遅滞のみを呈し、青年期以降に急速にジストニアやパーキンソニズムが進行する一群が報告され、当初は static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood (SENDA) と呼ばれていた³⁾。後に原因遺伝子がオートファジー関連の WDR45 遺伝子であることが判明し⁴⁾⁵⁾、WDR45 遺伝子産物が beta-propeller 構造をもつことから、beta-propeller protein-associated neurodegeneration (BPAN) と呼ばれるようになった。BPAN は NBIA の中の 1~2% を占める稀な疾患であり⁶⁾、頭部 MRI で淡蒼球よりも中脳黒質に鉄沈着がめだち⁷⁾、中脳黒質は T₁ 低信号、黒質周囲が T₁ 高信号を呈することが特徴である。我々は臨床症状や MRI 所見から BPAN が疑われ、WDR45 の新規変異が確認された症例を経験した。既報告では左右差などの詳細な錐体外路症候について詳細に記載している報告はない。本例ではパーキンソニズムに左右差がみられ、その原因として鉄沈着による神経障害の左右差の存在が関与していることが示唆された 34 歳女性例を報告する。

症例：34 歳、女性

主訴：左上下肢がうまく動かない

既往歴：幼少期に熱性けいれん。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：出生に異常はなく、処女歩行は 1 歳 8 ヶ月であった。1993 年（9 歳）に計算問題が解けないことをきっかけに精神発達遅滞を指摘された。中学校と高校は養護学校に進学し、卒業後は自動車部品を製造する職に就いていた。2015 年（31 歳）から左足関節が底屈位を呈し、2016 年から前傾姿勢で左肘関節を屈曲させて歩くようになり、次第にボタンを留めることが困難となった。2017 年 3 月に近医脳神経内科を受診し、動作緩慢と左上下肢の筋強剛を指摘されて、パーキンソン症候群の精査目的に 2018 年 1 月に当科に入院した。

初診時現症：身長 150.3 cm、体重 63 kg、血圧 100/44 mmHg、脈拍 64/分、一般身体所見に異常はなかった。意識は清明で、脳神経に異常はなかった。上肢に左側優位の筋強剛があり、左上肢で肘関節と手関節の筋強剛は同程度、右上肢では肘関節のみに軽度の筋強剛がみられた。両下肢には左側優位の痙縮がみられ、左下肢には軽度の筋強剛が加わり、左足関節が底屈位、左足趾は屈曲していた。歩容は前傾姿勢で、左肘関節を屈曲させ、手関節が胸元にある状態で歩行した。歩

*Corresponding author: 山口大学大学院医学系研究科臨床神経学 [〒 755-8505 山口県宇部市南小串 1-1-1]

¹⁾ 山口大学大学院医学系研究科臨床神経学

²⁾ 横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学

(Received May 17, 2019; Accepted January 9, 2020; Published online in J-STAGE on April 18, 2020)

doi: 10.5692/clinicalneurolog.cn-001324

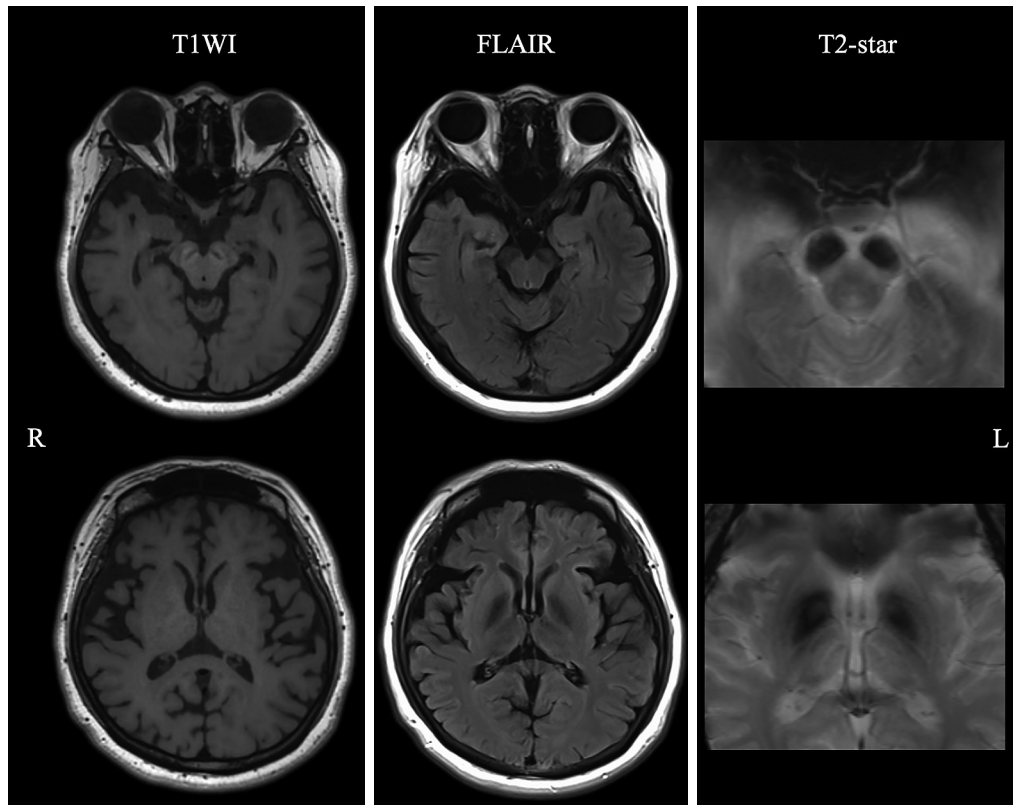


Fig. 1 Brain MRI (T₁, FLAIR, T₂ STAR) on admission.

T₁-weighted image showed signal hyperintensity of the substantia nigra with a central band of hypointensity. The FLAIR and T₂ star images showed hypointensity of substantia nigra and globus pallidus presenting right dominance.

幅は正常であった。Pull test は陽性であった。筋力低下や感覚障害、小脳性運動失調、起立性低血圧はなかった。痙性が強く左アキレス腱反射の評価は困難であったが、その他の腱反射は全て正常で、両側病的反射は陰性であった。

検査所見：Mini-mental state examination (MMSE) 8/30 点 (見当識-9, 計算-5, 遅延再生-3, 復唱-1, 理解-1, 読字-1, 書字-1, 図形-1), frontal assessment battery (FAB) 3/18 点, trail making test (TMT) Part A > 300 秒, Part B > 300 秒, Wechsler adult intelligence scale-III で言語性 IQ 46, 動作性 IQ 45, 全検査 IQ 41 と低値であった。血液検査で鉄やフェリチン濃度に異常はなく、銅代謝も正常であった。脳脊髄液検査では、リン酸化タウが 57.6 pg/ml (正常 50 pg/ml 以下) と高値であった以外に、異常はなかった。

画像所見：頭部 MRI でびまん性の脳萎縮がみられ、FLAIR 画像では両側中脳黒質と淡蒼球に低信号域がみられ、T₂ STAR では中脳黒質・大脳脚と淡蒼球に右側優位の低信号域を認めた。T₁ 強調画像で中脳黒質が低信号、その周囲が高信号域を示した (Fig. 1)。ドパミントランスポーターシンチグラフィーの SBR 値は右 2.64, 左 3.36 と右側優位に低下していた (Fig. 2)。MIBG 心筋シンチグラフィーでは H/M 比は保たれていた。

経過：本例は精神発達遅滞に加えて、31 歳からパーキン

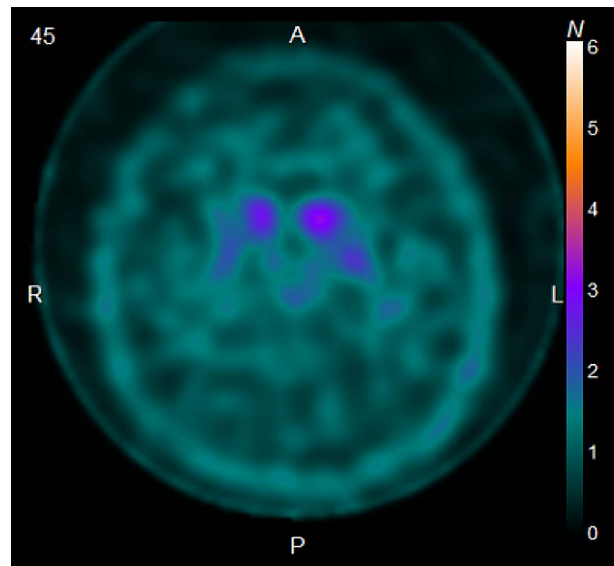


Fig. 2 DAT SPECT.

DAT SPECT showed decreased specific binding ratio (R = 2.64, L = 3.34).

ソニズムが進行し、特徴的な頭部 MRI 所見から BPAN を疑った。サンガー法で *WDR45* に *de novo* の 1 塩基重複 (c.411dupT) を確認し、BPAN と診断した。パーキンソニズムに対して levodopa 100 mg/carbidopa 25 mg 配合錠を 2 錠/日から投与開始し、筋強剛が軽減した。歩行時に胸元まで挙上していた手関節が下腹部まで下降し、自覚的にも歩きやすくなった。本剤を 4 錠/日まで漸増したが、パーキンソニズムの改善は得られなかったため、2 錠/日で継続した。

考 察

BPAN は、幼少期には精神発達遅滞のみを呈し、青年期以降に急速にジストニアやパーキンソニズムが進行することを特徴とする NBIA の一群である。BPAN の臨床診断には、臨床経過や神経学的所見に加えて、頭部 MRI が有用とされ、 T_1 強調画像で黒質が低信号、その周囲が高信号を示すことが特徴である。既報告の成人例では全例に同所見がみられている。BPAN の臨床経過や頭部 MRI 所見の特徴は明らかになってきたが、詳細な神経症候や病態の考察が記載された報告はない。本例は上肢に左側優位の筋強剛と両下肢痙性がみられ、立位・歩行時に持続的な左肘関節の屈曲がみられた。頭部 MRI では淡蒼球や中脳黒質に鉄沈着を示唆する FLAIR/ T_2 STAR 画像低信号域が右側優位にみられ、右側で鉄沈着量が多いことが推測された。さらに右側優位に線条体ドパミントランスポーターが低下していたことから、黒質における鉄沈着量の左右差がドパミン神経終末の障害の程度に左右差をもたらし、結果的に本例のように錐体外路症状にも左右差が生じた可能性が想定された。本例のように、BPAN の神経症候に左右差がみられたとする報告は少数ある⁸⁾⁹⁾。痙縮に左右差がみられたとする報告では、本文中に痙縮に関する考察は記載されていないが、掲載されている頭部 MRI 写真で前頭葉皮質の萎縮に左右差がみられており、痙縮の左右差に影響している可能性がある。BPAN の神経症候と中枢神経の変性を関連づけて考察している報告はなく、本例は BPAN の神経学的症候を考察する上で貴重な症例と考えられた。

BPAN の病態として、オートファジー機能障害が想定されている。オートファジーは、隔離膜といわれる小胞が細胞質成分を取り囲んでオートファゴソームを形成し、リソソームによって分解するプロセスである¹⁰⁾。オートファジー関連遺伝子である *WDR45* は X 染色体にあり、オートファゴソームの形成に必要な WD repeat domain phosphoinositide-interacting protein 4 (WIPI4) をコードしている。BPAN ではオートファジーが未完成のオートファゴソームの形成段階で止まっていることが報告されている¹¹⁾。*WDR45* をノックダウンさせた *in vitro* モデルで、オートファゴソームが未完成となることが形態学的に確認されたことから¹²⁾、*WDR45* 変異をヘテロ接合性に有する女性例であっても、WIPI4 発現量が低下するために、オートファジーの機能障害をきたしていると考えられる。本例はヘテロ接合性に 1 塩基重複変異 (c.411dupT) を認めた。本変異はこれまでに報告されていない新規変異であった

が、1 塩基重複によってフレームシフトを起こし、直後にストップコドン誘導することで、*WDR45* の発現量が低下し、オートファジー機能障害を引き起こしていると考えられた。

オートファジーは、神経変性疾患の原因蛋白であるタウ蛋白、 α シヌクレイン、TDP-43 などの凝集物を分解する重要なシステムであり、アルツハイマー病、パーキンソン病、ALS などでオートファジーの機能障害が病態に関与していることが報告されている¹³⁾。*WDR45* 変異を有する BPAN 剖検例は 2 例報告されている⁷⁾⁸⁾。2 例とも中脳黒質と淡蒼球の鉄沈着と大脳新皮質を主体としたリン酸化タウの沈着が確認されており、*WDR45* 変異によるオートファジー機能障害が鉄とリン酸化タウの沈着に関与していることを示唆している。本例では脳脊髄液検査でリン酸化タウが上昇していたことから、中枢神経にリン酸化タウが蓄積していることが想定される。iPS 細胞から誘導した *WDR45* 変異を有する線維芽細胞や中脳神経細胞では、鉄過剰とミトコンドリアやリソソームの機能低下が生じており¹⁴⁾、*WDR45* 変異がタウ蛋白だけでなく鉄沈着にも関与していると考えられるが、詳細な機序は未だに不明である。BPAN の症候と病態について詳細に考察している報告はなく、現時点ではリン酸化タウや鉄の沈着による神経変性によって認知機能低下やパーキンソニズムが進行する疾患と考えられる。剖検例の病理結果からは、大脳皮質主体に沈着しているリン酸化タウが認知機能低下、大脳基底核や中脳黒質に沈着している鉄がパーキンソニズムなどの錐体外路症状の進行に関与していることが予想される。精神発達遅滞のみを呈した幼少期の頭部 MRI で鉄の沈着を示唆する所見がみられず、後になって鉄の沈着が明らかとなった報告例があり¹⁵⁾¹⁶⁾、BPAN は早期からリン酸化タウの沈着による高次脳機能障害をきたし、青年期以降に中脳黒質や淡蒼球へ鉄が沈着することでジストニアやパーキンソニズムが進行する疾患であると推測される。本例では幼少期からリン酸化タウの沈着による精神発達遅滞をきたし、青年期以降に鉄沈着によって右側優位に中脳黒質ドパミン神経細胞が変性して、左側優位のパーキンソニズムが出現・進行したと考えた。ただし、BPAN 症例で幼少期から中枢神経にリン酸化タウが沈着していることは証明されていない。今後、BPAN 症例では、幼少期からの経時的な脳脊髄液中リン酸化タウ値の解析が必要である。

現時点で BPAN には根本的な治療法がない。少数の報告でパーキンソニズムに levodopa が有効であると報告されているが、levodopa の効果は限定的で、継続投与によってジスキネジアが出現しやすいとされている¹⁷⁾。本例は線条体ドパミントランスポーターが低下していたことから、パーキンソニズムに対して levodopa 100 mg/carbidopa 10 mg 配合錠を開始し、筋強剛が軽度改善した。しかし薬剤量を増量してもパーキンソニズムは改善しなかった。中枢神経に沈着した鉄をキレートする試みは、まだ成功していない。仮に鉄をキレートできたとしても、リン酸化タウの沈着を解決できなければ、進行する高次脳機能障害を止めることはできないと考えられる。BPAN のさらなる病態解明と新規治療法の開発に期待したい。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Di Meo I, Tiranti V. Classification and molecular pathogenesis of NBIA syndromes. *Eur J Paediatr Neurol* 2018;22:272-284.
- 2) Hogarth P. Neurodegeneration with brain iron accumulation: diagnosis and management. *J Mov Disord* 2015;8:1-13.
- 3) Kruer MC, Boddaert N, Schneider SA, et al. Neuroimaging features of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Am J Neuroradiol* 2012;33:407-414.
- 4) Haack TB, Hogarth P, Kruer MC, et al. Exome sequencing reveals de novo WDR45 mutations causing a phenotypically distinct, X-linked dominant form of NBIA. *Am J Hum Genet* 2012;91:1144-1149.
- 5) Saitsu H, Nishimura T, Muramatsu K, et al. De novo mutations in the autophagy gene WDR45 cause static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood. *Nat Genet* 2013;45:445-449.
- 6) Schneider SA. Neurodegenerations with brain iron accumulation. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;22 Suppl 1:S21-S25.
- 7) Hayflick SJ, Kruer MC, Gregory A, et al. beta-Propeller protein-associated neurodegeneration: a new X-linked dominant disorder with brain iron accumulation. *Brain* 2013;136:1708-1717.
- 8) Paudel R, Li A, Wiethoff S, et al. Neuropathology of Beta-propeller protein associated neurodegeneration (BPAN): a new tauopathy. *Acta Neuropathol Commun* 2015;3:39.
- 9) Tschentscher A, Dekomien G, Ross S, et al. Analysis of the C19orf12 and WDR45 genes in patients with neurodegeneration with brain iron accumulation. *J Neurol Sci* 2015;349:105-109.
- 10) Menzies FM, Fleming A, Caricasole A, et al. Autophagy and neurodegeneration: pathogenic mechanisms and therapeutic opportunities. *Neuron* 2017;93:1015-1034.
- 11) 村松一洋. WDR45 遺伝子変異によるオートファジー関連神経変性症 SENDA/BPAN. *脳と発達* 2016;48:177-183.
- 12) Bakula D, Muller AJ, Zuleger T, et al. WIPI3 and WIPI4 beta-propellers are scaffolds for LKB1-AMPK-TSC signalling circuits in the control of autophagy. *Nat Commun* 2017;8:15637.
- 13) Kiriyama Y, Nochi H. The function of autophagy in neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci* 2015;16:26797-26812.
- 14) Seibler P, Burbulla LF, Dulovic M, et al. Iron overload is accompanied by mitochondrial and lysosomal dysfunction in WDR45 mutant cells. *Brain* 2018;141:3052-3064.
- 15) 森貞直哉, 常石秀市, 田口和裕ら. WDR45 に変異を認めた beta-propeller protein-associated neurodegeneration (BPAN) の 1 女性例 : 小児期の臨床症状と早期診断についての考察. *脳と発達* 2016;48:209-212.
- 16) Okamoto N, Ikeda T, Hasegawa T, et al. Early manifestations of BPAN in a pediatric patient. *Am J Med Genet A* 2014;164A:3095-3099.
- 17) Schneider SA, Hardy J, Bhatia KP. Syndromes of neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA): an update on clinical presentations, histological and genetic underpinnings, and treatment considerations. *Mov Disord* 2012;27:42-53.

Abstract

A case of novel *WDR45* mutation with beta-propeller protein-associated neurodegeneration (BPAN) presenting asymmetrical extrapyramidal signs

Ryota Sato, M.D.¹⁾, Michiaki Koga, M.D., Ph.D.¹⁾, Kazuhiro Iwama, M.D., Ph.D.²⁾, Tsuyoshi Mizuguchi, M.D., Ph.D.²⁾, Naomichi Matsumoto, M.D., Ph.D.²⁾ and Takashi Kanda, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology and Clinical Neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medicine

²⁾Department of Human Genetics, Yokohama City University Graduate School of Medicine

Beta-propeller protein-associated neurodegeneration (BPAN) is categorized in Neurodegeneration with brain iron accumulation. The clinical feature of BPAN is global developmental delay in early childhood, followed rapid progression of cognitive dysfunction and parkinsonism in adulthood. This case was pointed out intellectual disability at the age of 9, followed left dominant progressive parkinsonism from the age of 31. Brain MRI showed the T₁-weighted signal hyperintensity of the substantia nigra with a central band of hypointensity and the T₂ star weighted image hypointensity of substantia nigra and globus pallidus presenting dominant at right side. DAT SPECT also showed specific binding ratio decreased dominant in right side. She was diagnosed BPAN based on her genetic test revealing a novel mutation (c.411dupT) in *WDR45*. No studies reported detailed parkinsonism like laterality in BPAN. This case indicates the left dominant parkinsonism was caused by right dominant iron deposition to substantia nigra and globus pallidus in view of MRI findings and DAT SPECT.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2020;60:317-320)

Key words: beta-propeller protein-associated neurodegeneration, *WDR45*, parkinsonism