

原 著

小児神経学専門医に対する pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN)
関連疾患の実態調査

東京女子医科大学医学部小児科学（主任：大澤真木子教授）

フナツカ マコト イトウ ヤスシ シオダ ムツキ オオサワ マキコ
舟塚 真・伊藤 康・塩田 睦記・大澤真木子

（受理 平成24年12月11日）

Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration in Japan: A Survey of Child Neurology Specialists

Makoto FUNATSUKA, Yasushi ITOH, Mutsuki SHIODA and Makiko OSAWA

Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

Pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN) is a rare autosomal recessive inherited disease. A survey of its epidemiology in Japan has not been conducted until now.

As a part of the research supported by the Health Labour Sciences Research Grant, a questionnaire was sent to 1,026 child neurology specialists. This survey was approved by the institutional review board of the principal investigator's institute.

Of the 1,026 specialists, 152 replied (response rate, 14.8%); of which, 20 had practical experience of managing PKAN or associated diseases (13.2%). The total number of PKAN cases was 13 (10 classical and 3 atypical); 5 of them were diagnosed by genetic testing, which yielded varying results suggesting the lack of a definite hotspot for this disease. The number of associated diseases was 11, and 5 cases had infantile neuroaxonal dystrophy. Bilateral deep brain stimulation of the internal globus pallidus was performed for 4 PKAN cases. A familial cluster was found in 2 families with PKAN. Neurosurgery was performed in 40% PKAN cases, indicating its intractable nature.

Although our response rate was very low, our data can be combined with those of surveys conducted by other societies in order to understand the epidemiology of this rare disease.

Key Words: pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN), epidemiologic survey, child neurology specialists, infantile neuroaxonal dystrophy, deep brain stimulation

緒 言

Pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN) は、ジストニアや歩行障害、嚥下障害、知的退行などを主徴とし、多くは幼児期に発症する常染色体性劣性遺伝様式を示す希少難病である。近年、頭部 MRI 検査で大脳基底核に鉄の沈着が認められる neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) の一型として位置づけられた。遺伝学的には、20 番染色体短腕に位置する pantothenate kinase 2 (PANK2) 遺伝子に遺伝子変異が見られる。PKAN の有病率は人種差が大きいとされるが、我が国では疫学調査がこれまでにない。また、

PKAN は重篤な病態を示す疾患であり、根本的な治療はまだ確立されていない。今回、日本小児神経学専門医に対する PKAN および関連疾患の実態調査を施行した。

対象および方法

PKAN および関連疾患に関して、全国の日本小児神経学専門医 1,026 人（平成 23 年 9 月現在）を対象にアンケート調査を郵送にて実施した。調査内容は、PKAN および関連疾患の診療歴の有無、病型、症例の属性、家族性発症、神経所見、画像所見、合併症などとした。

なお本研究は、平成 23 年度厚生労働科学研究費補

Table 1 Features of pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN) and associated diseases

	Disease	Inheritance	Gene	Age at onset	Clinical features	MRI findings
NBIA1	Classical PKAN	AR	PANK2	<6 yrs	gait problems, dystonia, spasticity, retinopathy	Eye-of-the tiger sign; iron accumulation in the globus pallidus and substantia nigra
NBIA1	Atypical PKAN	AR	PANK2	mean 14 yrs (1-28 yrs)	speech problems (paraphasia/dysarthria), dystonia, spasticity, dementia, psychiatric problems	Eye-of-the tiger sign; iron accumulation in the globus pallidus and substantia nigra
NBIA2a	Classical INAD	AR	PLA2G6	mean 1 yr (0.5-2.5 yrs)	psychomotor retardation, truncal hypotonia, dystonia, spasticity, cerebellar ataxia, epilepsy	Iron accumulation restricted to the globus pallidus and substantia nigra; cerebellar atrophy
NBIA2b	Atypical INAD	AR	PLA2G6	mean 4.4 yrs (1.5-6.5 yrs)	social regression, ataxia, speech delay	Iron accumulation restricted to the globus pallidus and substantia nigra; cerebellar atrophy
NBIA3	Neuroferritinopathy	AR	FTL	mean 39 yrs (13-63 yrs)	normal cognition, chorea, dystonia	Iron accumulation in the basal ganglia, cerebellum, and cerebral cortex; cavitation of the putamen and caudate
NBIA4	Aceruloplasminemia	AR	CP	mean 51 yrs (16-72 yrs)	dementia, retinopathy, cerebellar ataxia	Iron accumulation in the basal ganglia, cerebellum, and cerebral cortex
	FAHN	AR	FA2H	3-11 yrs	mental retardation, dystonia, pyramidal tract sign, ataxia, ocular sign (optic nerve atrophy, oculomotor problems), epilepsy	Iron accumulation in the globus pallidus; cortical, cerebellar, and brainstem atrophy

NBIA: neurodegeneration with brain iron accumulation, PANK2: pantothenate kinase 2, yr: year, MRI: magnetic resonance imaging, PLA2G6: phospholipase A2 group 6, INAD: infantile neuroaxonal dystrophy, FTL: ferritin light chain, CP: ceruloplasmin, FAHN: fatty acid hydroxylase-associated neurodegeneration, FA2H: fatty acid 2-hydroxylase

助金(難治性疾患克服研究事業), PKAN の診断基準作成と実態調査に関する研究(主任研究者:長谷川一子)の一環として行なわれ, 本調査にあたっては, 主任研究者所属施設倫理委員会の審査を受けた。また, PKAN および関連疾患に関しては, 同研究班で作成した疾患概要をアンケート調査に同封し, 回答の統一を図った (Table 1)。

結 果

152 人から回答があり, 回答率は 14.8% であった。診療歴ありとの回答は 20 人 (13.2%) で, なしとの回答は 132 人であった。PKAN および関連疾患の総症例数は 24 例で, 内 PKAN 症例は 13 例(典型例 10 例, 非典型例 3 例), NBIA としての関連疾患は 11 例であった。

PKAN 典型例 10 例(男 7 例, 女 3 例)では, 遺伝子診断は 5 例でされていたが, 変異領域はまちまちで, 共通したものはない。生存例は 5 例であった。外科的治療として 3 例に機能外科手術がされていた。全例 6 歳以下の発症で, 頭部 MRI 検査で, 特徴的な eye of the tiger の所見は 9 例で認められたが, 1 例では T2 強調画像で, 両側淡蒼球は高信号域のみという所見だった (7 歳時)。兄妹例が 1 組あった (Table 2)。

PKAN 非典型例 3 例(男 2 例, 女 1 例)では発症

は 16 歳以上と遅く, 全例生存していた。2 例で機能外科手術が施され, 兄弟例であった。頭部 MRI 検査で eye of the tiger の所見は 1 例で確認された (Table 3)。

NBIA としての関連疾患 11 例は, 男 5 例, 女 6 例であった。2 例は兄弟例で, fatty acid hydroxylase associated neurodegeneration (FAHN) 疑いと診断されていた。5 例は infantile neuroaxonal dystrophy (INAD) と診断され, 内 3 例では皮膚生検がなされていた。その他の診断は 4 例であった。これら 11 例の内, 頭部 MRI 検査 (T2 強調画像) で, 大脳基底核に鉄の集積が疑われる低信号域を認めたものは 5 例のみであった (Table 4)。

全体を通して, 外科治療に関しては, PKAN 4 例で両側淡蒼球内節刺激療法が, 同 1 例で同部位凝固術が施行されていた。家族性発症は, PKAN で 2 家系, FAHN 疑いで 1 家系であった。また PKAN 症例の報告は, 鹿児島県, 東京都 (4 例), 富山県 (3 例), 鳥取県 (2 例), 香川県, 大阪府, 兵庫県からであった。

考 察

回答率が 14.8% と低く, 実態調査としては十分ではないが, 今回の調査で PKAN 例を 13 例確認できた。調査票の第 1 カテゴリー(病型)に, 「症例なし」の項目を入れなかったため, 診療歴のない専門医か

Table 2 Results for PKAN (classical)

	Age (yr)	Sex	Mutation	Survival	Neurosurgical treatment	Age at onset (yr)	EOT MRI (T2)
1	8	m	723-726del/Q259P	○		1	○
2	11	m	A382V homo	○	DBS (both IGP)	1	Only high
3	14	m		○	DBS (both IGP)	4	○
4	8	m	Y251D homo	×	Bilateral pallidotomy	2	○
5	15	f		×		3	○
6	16	m		○			○
7	6	m		×			○
8	16	f	691-694del			5	○
9	13	m		×		1	○
10	33	f	693-696del/?	○		6	○

PKAN: pantothenate kinase-associated neurodegeneration, yr: year, EOT: eye-of-the tiger sign, DBS: deep brain stimulation, IGP: internal globus pallidus, MRI: magnetic resonance imaging. The shading indicates that the patients were siblings

Table 3 Results for PKAN (atypical)

	Age (yr)	Sex	Mutation	Survival	Neurosurgical treatment	Age at onset (yr)	EOT MRI (T2)
1	30	m		○	DBS (both IGP)	16	○
2	34	m		○	DBS (both IGP)	17	
3	40	f		○		24	Only low

PKAN: pantothenate kinase-associated neurodegeneration, yr: year, EOT: eye-of-the tiger sign, DBS: deep brain stimulation, MRI: magnetic resonance imaging, IGP: internal globus pallidus. The shading indicates that the patients were siblings

Table 4 Results for associated diseases

	Age (yr)	Sex	Survival	Age at onset (yr)	Diagnosis	Complication	MRI T2 low
1	10	m	○	1	FAHN s/o	Epilepsy	○
2	15	m	○	1	FAHN s/o	Epilepsy	○
3	6	f	×	1	INAD biopsy	Cerebellar sign	×
4	32	f	×	2	INAD biopsy	Cerebellar sign	○
5	11	f	○	0 (9 mo)	INAD biopsy	Cerebellar sign	○
6	7	m	○	1	INAD	Cerebellar sign	
7	7	f	○	1	INAD	Cerebellar sign	
8	3	m	○	1	Other		×
9	18	f	○	1	Other		×
10	50	f	○	1	Other		○
11	17	m	○	15	Other		×

yr: year, MRI: magnetic resonance imaging, mo: month, FAHN: fatty acid hydroxylase-associated neurodegeneration, S/O: suspect of, INAD: infantile neuroaxonal dystrophy. The shading indicates that the patients were siblings

らの回答が限られてしまったことが、回答率が低かった原因と推測された。PKANの正確な有病率はこれまで知られておらず、おおよそ100万人当たり1~3人と概算されているが根拠は曖昧である¹⁾。人種間でばらつきが大きく、ユダヤ系では比較的多いとも言われている。本邦では100人未満と思われる、今後は同時に施行された他学会での調査と合わせ

て、本邦での有病率を明らかにしていきたい。

PANK2遺伝子の変異に関しては、欧州での大規模な研究を中心に、これまでに幾つかのhot spotが指摘されている。Hayflickら²⁾は123人(98家系)の調査で、c.1231G>A(p.G411R)変異やc.1253C>T(p.T418M)変異を多く認め、特に前者はヨーロッパ人家系に多かったと述べている。さらにHartig

ら³⁾は、72人(64家系)に対するPANK2遺伝子の全領域での解析を通して、c.1583C>T (p.T528M)変異や、c.537delC (p.S191RfsX13)変異、c.1561G>A (p.G521R)変異の多さを指摘している。彼らの解析ではHayflickら²⁾のそれより330塩基分長く解析しており、c.1583C>T (p.T528M)変異とc.1561G>A (p.G521R)変異は、Hayflickら²⁾のc.1253C>T (p.T418M)変異とc.1231G>A (p.G411R)変異にそれぞれ一致する³⁾。欧州ではこれらの変異がfounder効果を示している可能性が高いと思われる。一方近年、隣国韓国から12人(11家系)に対する調査で、c.1319G>C (p.R440P)変異が全体の36%を占め、当該変異のfounder効果の可能性を報告している⁴⁾。今回の調査ではこれまでのhot spotに一致する変異はなく、また本邦固有の変異もなさそうである。変異と表現型との関連に関しては、明らかな報告はない。典型例PKANにナンセンス変異が多く、非典型例PKANではナンセンス変異は少ないという報告²⁾や、c.1561G>A (p.G521R)変異のホモに典型例が多いとの報告⁵⁾もあるが、変異と臨床症状の関連性は概して限定的とされている^{6)~7)}。

頭部MRI検査におけるeye of the tiger所見はPKAN例に特徴的とされている⁸⁾。T2強調画像において、両側淡蒼球が中心部で高信号域、その周辺の広域で低信号域を示す所見で、PKAN典型例、非典型例に共通した所見と述べられている^{2,9)}。しかし近年、PKAN典型例の早期では、この特徴的な所見を欠く場合がある、とする報告¹⁰⁾も見られている。2例の報告で、いずれも精神運動発達遅滞のみを呈した発症早期の2歳の時点では、頭部MRI検査で両側淡蒼球は正常所見であった。さらに自験例(遺伝子診断された典型例)では、発症後全身のジストニアが著明になった7歳の時点で、両側淡蒼球はT2強調画像で全体的に均一に高信号域という所見であり診断に苦慮した¹¹⁾。PKANの臨床経過に伴う画像変化に関しては、cysteineを含む神経毒の集積により組織浮腫を生じることで、発症初期にT2強調画像で局所に高信号域が出現し、その後周囲に過剰鉄が蓄積して低信号域が出現すると推測されている¹²⁾。自験例で低信号域を呈してこなかった原因は不明であるが、臨床像は既に典型的な症状を示している段階であり、組織浮腫の他、石灰化や空胞形成など他の病理学的変化が二次的に修飾している可能性も考えられる。

今回のPKAN症例では約4割で脳外科的治療が

施されており、本疾患の難治な病態が伺われた。自験例でも全身性ジストニアのコントロールが非常に困難で、感染症などを契機に急速に増悪した。いわゆるジストニア重積の状態、筋弛緩薬や抗パーキンソン薬などの経口薬に加え、ミダゾラム持続点滴なども併用したが、全身の反り返りのために呼吸状態が悪化し呼吸管理を要した。その後、両側淡蒼球内節に対する深部脳刺激療法を実施したところ、呼吸管理からの離脱が可能になり、在宅医療に移行可能となった¹³⁾。難治性の全身性ジストニアに対するバクロフェン髄腔内持続投与の有効性も指摘されており、PKAN例に対するこれらの特殊療法は、経口薬でのコントロールが困難になってきた時点では、時期を逸せず早期に導入されるべきであると思われた。

結 論

回答率が低く、実態調査としては十分ではないが、同時に施行された他学会での調査と合わせて、実態をより明らかにすることは可能と思われる。PKANでは約4割で脳外科的治療が施されており、難治な病態が伺われた。また、遺伝子異常と臨床像に明らかな相関は認められなかった。今後は本疾患の啓蒙と遺伝子診断の普及に努め、本邦での疫学、病態を明らかにすることで、より適切な治療方法が確立されることが望まれる。

謝 辞

本研究は、平成23年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)、PKANの診断基準作成と実態調査に関する研究(主任研究者:長谷川一子)の一環として行ないました。症例の情報提供を頂いた下記の先生方に心から深謝いたします。

鹿児島大学小児科豊島光雄先生、大阪府立母子保健総合医療センター小児神経科鈴木保宏先生、鹿児島市やまびこ医療福祉センター家室和宏先生、都立神経病院小児科熊田聡子先生、国立病院機構富山病院小児科滝澤昇先生、鳥取大学脳神経小児科前垣義弘先生、国立病院機構香川小児病院神経内科遠藤彰一先生、鳥取県立総合療育センター小児科杉浦千登勢先生、大阪大学小児科赤木幹弘先生、東京女子医科大学脳神経外科平孝臣先生、兵庫県加西市医療福祉センターきずな常石秀市先生、長崎大学小児科里龍晴先生、藤井明子先生、国立成育医療研究センター小児科久保田雅也先生、九州大学小児科實藤雅文先生、札幌社会保険総合病院小児科伊藤希美先生、仙台市エコー療育園大沼晃先生、福井大学小児科川谷正男先生

開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) **Rump P, Lemmink HH, Verschuuren-Bemelmans CC et al:** A novel 3-bp deletion in the PANK2 gene of Dutch patients with pantothenate kinase-associated neurodegeneration: evidence for a founder effect. *Neurogenetics* **6**: 201-207, 2005
- 2) **Hayflick SJ, Westaway SK, Levinson B et al:** Genetic, clinical, and radiographic delineation of Hallervorden-Spatz syndrome. *N Engl J Med* **348**: 33-40, 2003
- 3) **Hartig MB, Hörtnagel K, Garavaglia B et al:** Genotypic and phenotypic spectrum of PANK2 mutations in patients with neurodegeneration with brain iron accumulation. *Ann Neurol* **59**: 248-256, 2006
- 4) **Lim BC, Ki CS, Cho A et al:** Pantothenate kinase-associated neurodegeneration in Korea: recurrent R440P mutation in PANK2 and outcome of deep brain stimulation. *Eur J Neurol* **19**: 556-561, 2012
- 5) **Gregory A, Hayflick SJ:** Pantothenate kinase-associated neurodegeneration. NCBI Bookshelf ID: NBK1490. last update on March 23, 2010
- 6) **Thomas M, Hayflick SJ, Jankovic J:** Clinical heterogeneity of neurodegeneration with brain iron accumulation (Hallervorden-Spatz syndrome) and pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Mov Disord* **19**: 36-42, 2004
- 7) **Gregory A, Polster B, Hayflick SJ:** Clinical and genetic delineation of neurodegeneration with brain iron accumulation. *J Med Genet* **46**: 73-80, 2009
- 8) **Sethi KD, Adams RJ, Loring DW et al:** Hallervorden-Spatz syndrome: clinical and magnetic resonance imaging correlations. *Ann Neurol* **24**: 692-694, 1988
- 9) **McNeill A, Birchall D, Hayflick SJ et al:** T2* and FSE MRI distinguishes four subtypes of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Neurology* **70**: 1614-1619, 2008
- 10) **Chiapparini L, Savoiaro M, D'Arrigo S et al:** The "eye-of-the-tiger" sign may be absent in the early stages of classic pantothenate kinase associated neurodegeneration. *Neuropediatrics* **42**: 159-162, 2011
- 11) **小平かやの, 舟塚 真, 大澤真木子:** 小児中枢神経系疾患の画像診断 2008 疾患別アトラス編 代謝, 変性, 脱髄疾患 Hallervorden-Spatz 病. *小児内科* **39**: 553-555, 2007
- 12) **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* **27**: 1230-1233, 2006
- 13) **立川恵美子, 舟塚 真, 田宮さやかほか:** Hallervorden-Spatz 病に伴う全身性ジストニアに対し脳深部電極刺激療法が有効であった 1 例. *脳と発達* **40**: S429, 2008