

症例報告

前頭側頭型認知症を伴う筋萎縮性側索硬化症が疑われた ミトコンドリア病の1例

石川 知子^{1)*} 中村憲一郎¹⁾ 島崎 里恵¹⁾
後藤 勝政¹⁾ 梅原 藤雄²⁾

要旨：症例は76歳女性である。2014年10月に歌声の低音化で発症し、左腕の筋力低下、著明な左優位の前頭側頭葉萎縮を認めた。構音・嚥下障害、四肢筋力低下が悪化し、筋生検にてミトコンドリア異常および筋組織ミトコンドリアDNA (mitochondrial DNA; mtDNA) 多重欠失を認め、ミトコンドリア病と診断された。臨床的には前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia; FTD) を伴う筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis; ALS) に類似していた。ミトコンドリア病におけるALS-FTDは本邦ではまだ報告がなく、貴重な症例と考えられた。

(臨床神経 2018;58:15-20)

Key words：偽性球麻痺、前頭側頭型認知症、筋萎縮性側索硬化症、ミトコンドリア病、L-アルギニン

はじめに

われわれは、ミトコンドリアDNA (mitochondrial DNA; mtDNA) 多重欠失を有し、著明な左優位の前頭側頭葉萎縮を認め、認知症、四肢筋力低下、呼吸不全が進行して死亡したミトコンドリア病の1例を経験した。臨床的には前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia; FTD) を伴う筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis; ALS) に類似していた。ミトコンドリア病におけるALS-FTDは本邦ではまだ報告がなく、貴重な症例と考えられ、核遺伝子異常およびL-アルギニン (L-Arginine; L-Arg) 治療について文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：76歳、女性

主訴：動作緩慢、起立歩行困難、会話不能

既往歴：虫垂炎、メニエール病、高血圧。

家族歴：母親がALSにて構音・嚥下障害をきたし、発症10年後の73歳時に呼吸停止で死亡した。

現病歴：2014年10月に合唱で歌声が低音化し、同年12月に話の遅さ、左腕筋力低下を呈した。2015年2月に前医を受診し、頭部MRIにて著明な左優位の前頭側頭葉萎縮を認めた。同年3月に施行した脳血流SPECTでは左側頭葉の血流

低下がめだち、easy Z-score imaging system (eZIS) 解析では右は前頭葉と頭頂葉に散在性に、左は前頭葉、頭頂葉、側頭葉に広範囲に血流低下を指摘された (Fig. 1)。同月、CK 378 IU/lと軽度上昇を認めた。同年5月から急速に構音障害が悪化し、嚥下障害も出現して、四肢筋力低下も悪化した。同年7月の頭部MRIでは左優位前頭側頭葉萎縮がさらに顕著となった (Fig. 2)。前医で施行された左上腕二頭筋の筋生検にて、Hematoxylin & eosin (H&E) 染色で小角化線維様の萎縮線維が散在し、ragged red fiber (RRF)、cytochrome c oxidase (COX) 欠損線維を認めて (Fig. 3) ミトコンドリア病と診断され、筋組織mtDNA多重欠失を認めた。針筋電図は施行されなかった。同年8月に別府へ転居し、同月下旬に当科初診、入院した。

入院時現症：一般身体所見では、身長141.0 cm、体重44.1 kg、体温36.7°C、脈拍数103回/分、SpO₂ 98%、血圧164/109 mmHgであった。神経学的所見では、意識は清明であったが、注意散漫、自発性低下、無関心を認めた。失行・視空間失認は認めなかった。「あー」という発声は可能であるが、言葉を発することはできず、書字にて体調やテレビのチャンネルに関する簡単な会話を行った。眼球運動制限はなく、眼輪筋と口輪筋の軽度筋力低下を認めた。眼瞼下垂や聴力低下は認めなかった。構音・嚥下障害を認めた。舌の萎縮および線維束性収縮はなかったが、舌運動は不良であった。軽度の首下がり認め、右下肢優位の四肢筋力低下があり、起立歩行は不能であった。小脳失調、感覚障害は認めなかつ

*Corresponding author: 国立病院機構西別府病院神経内科 [〒874-0840 大分県別府市大字鶴見4548番地]

¹⁾ 国立病院機構西別府病院神経内科

²⁾ 南風病院神経内科

(Received June 12, 2017; Accepted October 21, 2017; Published online in J-STAGE on December 22, 2017)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001071

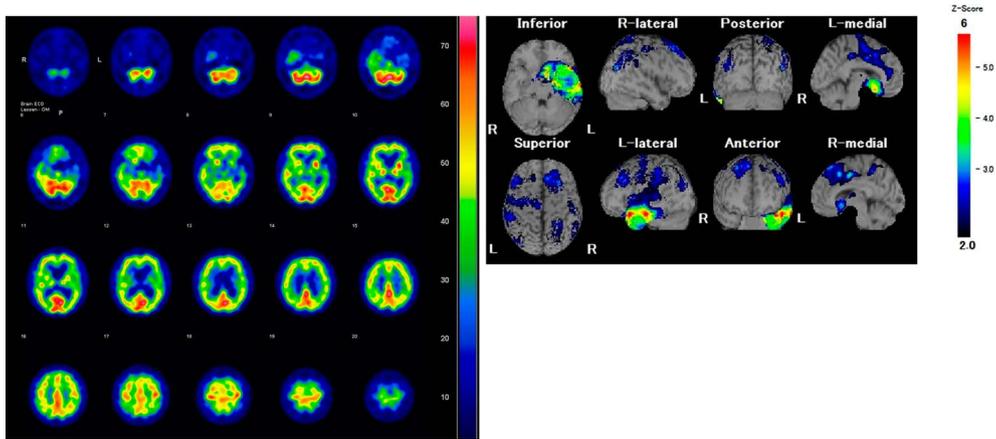


Fig. 1 Brain Tc-99mECD SPECT.

A: Brain Tc-99mECD SPECT analysis showed decreased cerebral blood flow in the left temporal lobe. B: Brain Tc-99mECD SPECT analysis using the easy Z-score imaging system (eZIS) showed decreased cerebral blood flow, particularly in the left temporal lobe, and scattered hypoperfusion in the bilateral frontal and parietal lobes.

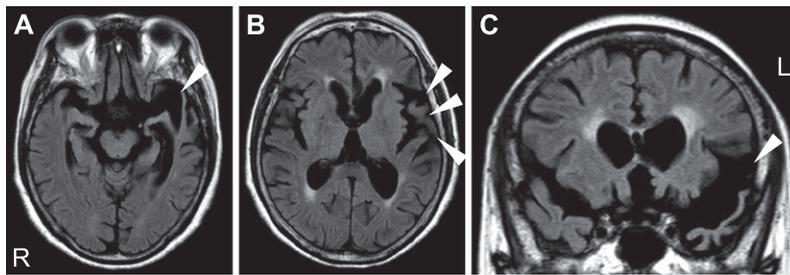


Fig. 2 Brain MRI.

FLAIR images (A, B: Axial, C: Coronal, 1.5 T; TR 8,000 ms, TE 120 ms) obtained on July 2015 show the remarkable atrophy of the bilateral frontal and temporal lobes, especially the left temporal lobe (arrowheads).

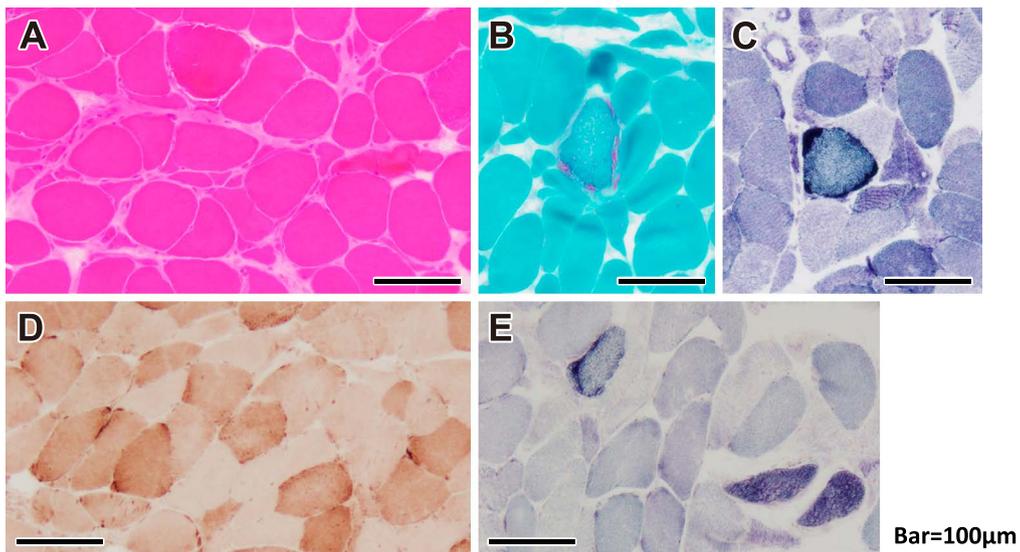


Fig. 3 Microscopic findings of the muscle biopsy specimen from the left biceps brachii.

A: Hematoxylin & eosin (H&E) staining revealed small angulated fibers (Bar = 100 μm). B: Modified Gomori trichrome staining revealed ragged-red fibers (Bar = 100 μm). C: NADH-tetrazolium reductase (NADH-TR) staining revealed strongly stained fibers (Bar = 100 μm). D: Cytochrome c oxidase (CCO) staining revealed fibers with a deficiency of this enzyme (focal CCO deficiency) (Bar = 100 μm). E: Succinic dehydrogenase (SDH) staining revealed strongly stained fibers (Bar = 100 μm).

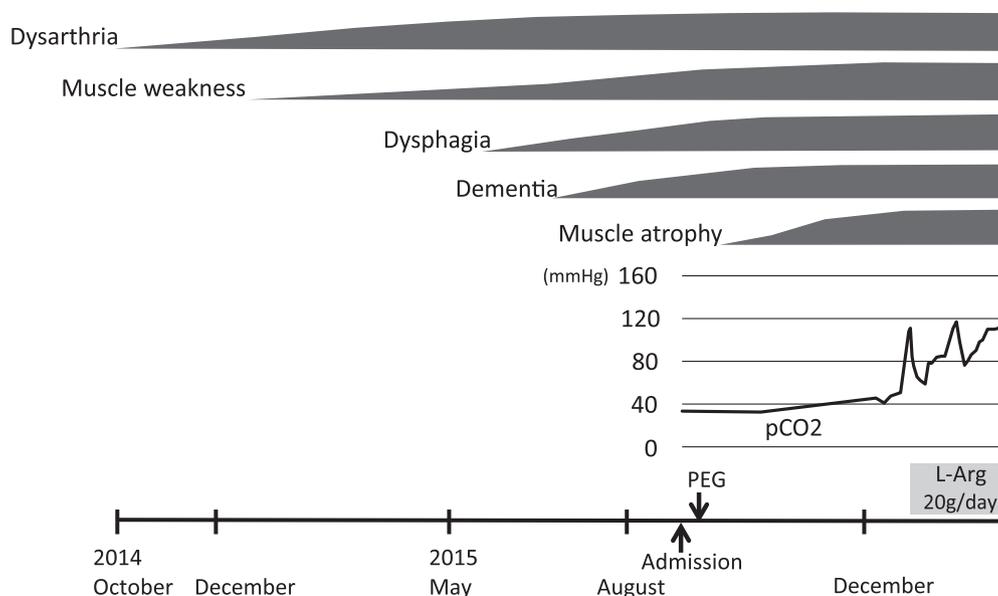


Fig. 4 Clinical course.

The patient's dysarthria, extremity muscle weakness, dysphagia, and dementia progressed slowly. When rapidly progressive respiratory failure occurred, we initiated administration of L-arginine (L-Arg). There was temporary improvement in pCO₂, which then worsened and improved again. Eventually, it worsened and never recovered. PEG: percutaneous endoscopic gastrostomy.

た。筋トーンは上肢で軽度亢進していた。下顎反射陽性で、腱反射はアキレス腱反射が右偽陽性、左消失の他は正常であった。バビンスキー反射は両側陰性、チャドック反射は右陰性、左偽陽性であった。排尿障害、便秘を認めた。

入院時検査所見：白血球数 8,000/ μ l と正常で、好中球比率は 83.8% と上昇していた。生化学では、総蛋白 5.8 g/dl、アルブミン 2.5 g/dl、クレアチニン 0.29 mg/dl と低下、CK 219 U/l と軽度上昇、CRP は 11.07 mg/dl と上昇していた。血清の乳酸 10.6 mg/dl (基準値 4.2~17.0 mg/dl)、ピルビン酸 1.0 mg/dl (基準値 0.3~0.9 mg/dl) であった。髄液検査では、初圧は 100 mmH₂O、細胞数は 0/mm³、糖は 69 mg/dl (同時血糖 131 mg/dl)、蛋白は 53 mg/dl であった。髄液の乳酸 18.2 mg/dl、ピルビン酸 1.0 mg/dl と明らかな上昇を認めなかった。動脈血は pO₂ 73.3 mmHg、pCO₂ 33.4 mmHg であった。胸部 X 線および CT では、両側胸水、両下葉無気肺を伴う誤嚥性肺炎の所見を認めた。

入院後経過：食物や水分を全く飲み込めなくなり、2015 年 9 月に経皮内視鏡的胃瘻造設術を施行したが、その後も肺炎を繰り返した。同年 11 月頃から書字不能となってコミュニケーションはとれなくなったが、筋力低下に加えて認知症の悪化の関与も考えられた。同月に右母指球、骨間筋、前腕の筋萎縮を認めたが、線維束性収縮は認めなかった。下顎クローズスを認めた。右上下肢の神経伝導速度では、上肢 MCV の振幅の著明な低下、F 波出現頻度の低下を認め、下肢は SCV、MCV とともに導出不能だった。針筋電図は完全に力を抜かず、指示に従えないため評価困難であった。軽度の変形性頸椎症所見を認め、腰椎 MRI で軽度の脊柱管狭窄や椎間腔・椎間孔の狭小化を認め、腰椎レベルでの障害は否定できないが、末梢神経障害の存在も考えられた。2016 年 1 月、呼吸不全が急

速に悪化して pCO₂ が急に上昇した。腰曲りを呈したミトコンドリア病症例に L-Arg が有効だったという報告¹⁾ から何らかの効果が期待できると考えた。全身状態および呼吸不全が悪化傾向であったため、院内の医薬品適応外使用取扱規程に基づいて迅速審査で適応外使用の承認を得て L-Arg 20 g/day の投与を行った。開始後、pCO₂ 値は軽快と悪化を繰り返しながら悪化して、呼吸不全で死亡した (Fig. 4)。

考 察

本例は、進行性の四肢筋力低下、構音・嚥下障害、認知症を呈し、筋組織 mtDNA 多重欠失、筋生検におけるミトコンドリア異常所見、左側頭葉優位の著明な脳萎縮を認めたことから、ミトコンドリア病と診断した。

ALS は上位運動ニューロンおよび下位運動ニューロンの選択的変性を特徴とする運動ニューロン疾患である。1960 年代から、湯浅、三山らにより認知症を伴う ALS の症例が報告され、湯浅—三山型 ALS として知られてきた。その後、画像、神経心理学的検査および神経病理所見の積み重ねから、前頭側頭葉機能障害と ALS でみられる認知機能障害との関連が示されてきて、高次脳機能障害は ALS 患者に広く出現するものであるという認識が広がった。2006 年に前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration; FTLD) および ALS に出現するユビキチン陽性封入体の構成成分として、TAR DNA-binding protein of 43kD (TDP-43) が同定され、FTLD の一部は ALS と同一の病理基盤を有することが示された。その後、分子病態の点で両者の共通点が多いことを示す根拠が蓄積されてきている²⁾。

Table 1 Repots of CHCHD10 in ALS and FTD.

Reference	Mutations	Clinical diagnosis	Number (Country)
Bannwarth et al. 2014	c.176C>T; p.Ser59Leu	ALS, dementia, ataxia (familial)	8 (French)
	c.176C>T; p.Ser59Leu	FTD-ALS (familial)	1 (Spain)
Chaussonot et al. 2014	c.176C>T; p.Ser59Leu	FTD and ALS	3
	c.100C>T ; p.Pro34Ser	FTD-ALS	2 (French)
Müller et al. 2014	c.44C>A; p.Arg15Leu	Familial ALS	2 (German)
	c.197C>A; p.Gly66Val	Familial ALS	1 (Finnish)
Johnson et al. 2014	c.44C>A; p.Arg15Leu	Familial ALS	6 (USA)
Zhang et al. 2015	c.44C>A; p.Arg15Leu	Sporadic ALS	1
	c.239C>T; p.Pro80Leu	Familial ALS	1 (German)
	c.239C>T; p.Pro80Leu	Sporadic ALS	1, 2 (Italian)
	c.67C>A; p.Pro23Thr	Familial FTLT	1 (Italian)
	c.104C>A; p.Ala35Asp	Sporadic FTLT	1 (Italian)
	c.100C>T ; p.Pro34Ser	Parkinson's disease	1 (Canadian)
	c.100C>T ; p.Pro34Ser	Alzheimer's disease	2
Ronchi et al. 2015	c.100C>T ; p.Pro34Ser	Sporadic ALS	1 (Italian)
	c.239C>T; p.Pro80Leu	Sporadic ALS	2
Kurzweily et al. 2015	c.44C>A; p.Arg15Leu	Familial ALS	4 (German)
Chio et al, 2015	c.100C>T ; p.Pro34Ser	Sporadic ALS	3 (Italian)
Perrone et al. 2016	c.322C>T; p.Gln108*	FTD	1 (Belgian)

ALS: amyotrophic lateral sclerosis. FTD: frontotemporal dementia. FTLT: frontotemporal lobar degeneration.

FTLDは単一の疾患ではなく、前頭側頭葉を中心とした進行性の萎縮をきたす変性疾患を包括的に表す用語であり、病理基盤の異なるものを含む疾患群である。FTLDの臨床的な症候群として前頭側頭葉型認知症 (behavioral variant frontotemporal dementia; bvFTD)、進行性非流暢性失語症 (progressive nonfluent aphasia; PNFA)、意味性認知症 (semantic dementia; SD) の三つがあげられる。ALSにFTLDが合併する場合、bvFTD、PNFA、SDのいずれの病型もありえる。それらの中で最も多いのはbvFTDであり、その診断基準が2011年に出された³⁾。ALS患者がこの診断基準を満たす場合には、ALS-FTDと判断される。実際には完全にALS-FTDの基準を満たす例は多くないが、ここにあげられている症状の一部のみを示す例が多く存在する²⁾。本例はbvFTDの診断基準³⁾において、現症もしくは病歴で確認される行動あるいは認知の進行性の悪化を示し、発症3年以内の無関心、無気力、他者の要求や感情に対する反応の減少、社会的な関心や他者との交流の減少、単純で反復的な行動を認めた。介護者からの報告で示される有意な機能低下があり、MRIでの前頭葉・側頭葉前部の萎縮、SPECTでの前頭葉・側頭葉前部の血流低下を認めた。除外基準の一つであるアルツハイマー病もしくは他の神経変性疾患のバイオマーカーの存在の有無は確認されていない。以上より、本例はpossible bvFTDと言える。

本例は入院時に発語を認めず、失語か構音障害かを見極め

るのは困難であった。すでに誤嚥性肺炎を認めたほど嚥下障害が著明で、舌の萎縮、線維束性収縮を認めなかったことから偽性球麻痺を呈していたと考えられた。神経伝導速度所見からは末梢神経障害が示唆された。筋病理所見からはミトコンドリアミオパチーが示唆され、神経原性変化の存在も疑われた。進行性の偽性球麻痺、四肢筋萎縮を伴う筋力低下、呼吸不全を認め、臨床的にALSに一見類似しているが、電気生理学的にALSの診断基準は満たさなかった。

ALSではミトコンドリア障害が重要であると考えられてきた⁴⁾。2014年にBannwarthらはALS-FTD家系における、ミトコンドリア膜間腔に局在する蛋白をコードするCHCHD10遺伝子のミスセンス変異を最初に報告した⁵⁾。ミトコンドリア蛋白をコードする遺伝子異常はALSではこれが初めてで、以後、ALSおよびFTDに関連したCHCHD10変異はTable 1に示すような報告がある^{5)~13)}が、mtDNA多重欠失の記載があるのはBannwarthらの報告のみである。Table 1の症例は、筋電図で神経原性変化が確認されALSの診断基準を満たすものも含まれるが、筋生検施行例は含まれておらず、診断根拠の記載のない症例も含まれる。Bannwarthらの19例では、認知症、ALS様症状、小脳失調が単独または複合してみられ、球麻痺を呈し、脳萎縮は軽度であった。それらのうち筋生検施行患者8例のまとめをTable 2に示す。Motor neuron disease (MND)の定義について明確な記載はなく、臨床的にBabinski

Table 2 Clinical data of the patients in the report by Bannwarth et al.⁵⁾

Patient	III-2	IV-3	IV-6	IV-11	IV-13	IV-15	V-2	V-10	Our case
Sex	M	F	F	M	F	M	M	M	F
Age at onset	unknown	65	50	58	60	50	50	49	74
Age at biopsy	78	68	67	63	62	75	50	50	75
Age of death	unknown	-	67	70	unknown	77	51	-	76
MND	+	+	+	+	-	+	+	+	suspected
Cerebellar ataxia	-	+	+	-	+	+	-	+	-
Cognitive impairment	+	+	+	+	+	+	-	+	+
Dysarthria (bulbar)	+	+	+	+	-	+	+	+	pseudobulbar
(cerebellar)	-	-	+	-	+	-	-	-	-
Dysphagia (bulbar)	+	+	+	+	-	+	+	+	pseudobulbar
Areflexia	+	+	+	unknown	unknown	+	+	+	+
Babinski sign	+	+	+	-	+	+	-	+	-
Muscle histology	RRF++ COX-	RRF++ COX-	RRF 30% COX-	RRF 30% COX-	RRF 30% COX-	RRF++ COX-	RRF 20% COX-	RRF++ COX-	RRF+ COX-
mtDNA deletions (muscle)	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Electromyography	-	myopathic abnormalities	-	-	-	chronic neurogenic change	-	normal	N.D.

MND: motor neuron disease. mtDNA: mitochondrial DNA. RRF: ragged-red fiber. COX: cytochrome c oxidase. N.D.: not detected.

反射、腱反射消失、球麻痺を呈するものを指している。Table 2 の症例のうち、筋電図で下位運動ニューロン障害を示唆する所見が得られたのはIV-15のみである。Table 2 以外の11例は筋生検未施行で、筋電図所見の記載はなく、認知症、進行性の球麻痺を呈して寝たきりとなった。本例は左側頭葉萎縮が著明で、偽性球麻痺を認めた点が異なる (Table 2)。本例のCHCHD10変異検査は依頼中である。

L-Arg 治療は、腰曲りを呈したミトコンドリア病症例に有効だったという報告¹⁾から、何らかの効果を期待して行った。すでに全身状態および呼吸不全が悪化した状況下での投与でその効果は不明瞭であり、pCO₂値が二峰性の経過を示した機序も不明であるが、もっと早期に使用すれば安定した効果が得られたかもしれない。本例はALSの家族歴があり、mtDNA多重欠失を有し、ALS-FTDに臨床的に類似していた。L-Argはミトコンドリア病におけるALS-FTDの治療法の一つとして検討を重ねる必要があると考え報告した。

本報告の要旨は、第214回日本神経学会九州地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

謝辞: 筋病理組織画像を提供していただきました鹿児島大学神経内科橋口昭大先生に深謝いたします。

*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) 大山徹也, 湯地美佳, 米田孝一ら. 尿中 mtDNA の多重欠失によりミトコンドリア病として加療し, 劇的に改善した傍脊

柱筋萎縮症の1例 (会). 臨床神経 2016;4:294.

- 2) 熱田直樹, 田中康博, 祖父江元. 筋萎縮性側索硬化症に伴う demnetia. 神経内科 2014;80:34-42.
- 3) Raskovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. Brain 2011;134:2456-2477.
- 4) Cozzolino M, Rossi S, Mirra A, et al. Mitochondrial dynamism and pathogenesis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. Front Cell Neurosci 2015;9:31.
- 5) Bannwarth S, Ait-El-Mkadem S, Chaussonot A, et al. A mitochondrial origin for frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis through CHCHD10 involvement. Brain 2014; 137:2329-2345.
- 6) Chaussonot A, Le Ber I, Ait-El-Mkadem S, et al. Screening of CHCHD10 in a French cohort confirms the involvement of this gene in frontotemporal dementia with amyotrophic lateral sclerosis patients. Neurobiol Aging 2014;35:2884.e1-2884.e4.
- 7) Müller K, Anderson MS, Hübers A, et al. Two novel mutations in conversed codons indicate that CHCHD10 is a gene associated with motor neuron disease. Brain 2014;137:e309.
- 8) Johnson JO, Glynn SM, Gibbs JR, et al. Mutations in the CHCHD10 gene are a common cause of familial amyotrophic lateral sclerosis. Brain 2014;137:e311.
- 9) Zhang M, Xi Z, Zinman L, et al. Mutation analysis of CHCHD10 in different neurodegenerative diseases. Brain 2015;138:e380.
- 10) Ronchi D, Riboldi G, Bo RD, et al. CHCHD10 mutations in Italian patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Brain 2015;138:e372.
- 11) Kurzwelly D, Kruger S, Biskup S, et al. A distinct clinical phenotype in a German kindred with motor neuron disease

- carrying a CHCHD10 mutation. *Brain* 2015;138:e376.
- 12) Chio A, Mora G, Sabatelli M, et al. CHCHD10 mutations in an Italian cohort of familial and sporadic ALS patients. *Neurobiol Aging* 2015;36:1767.e3-1767.e6.
- 13) Perrone F, Nguyen HP, Van Mossevelde S, et al. Investigating the role of ALS genes CHCHD10 and TUBA4A in Belgian FTD-ALS spectrum patients. *Neurobiol Aging* 2017;51:177.e9-177.e16.

Abstract

A case of mitochondrial disease with multiple mitochondrial DNA deletions suspected amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal dementia

Tomoko Ishikawa, M.D.¹⁾, Kenichiro Nakamura, M.D.¹⁾, Rie Shimasaki, M.D.¹⁾,
Katsumasa Goto, M.D.¹⁾ and Fujio Umehara, M.D.²⁾

¹⁾Department of Neurology, Nishibeppu National Hospital

²⁾Department of Neurology, Nanpu Hospital

A 76-year-old woman showed a dramatic lowering of her tone of voice in October 2014, followed by muscle weakness of the left arm. The previous attending physician noticed remarkable left dominant frontotemporal lobe atrophy on cranial MRI. Her dysarthria, dysphagia and the muscle weakness of her extremities worsened, and a muscle biopsy revealed mitochondrial abnormality. The mitochondrial DNA from her muscle showed multiple deletions; the previous physician therefore diagnosed the patient with mitochondrial disease. The patient resembled amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal dementia (ALS-FTD). No other cases of ALS-FTD with mitochondrial disease have been reported in Japan. We therefore consider the present case to be valuable.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2018;58:15-20)

Key words: pseudobulbar palsy, frontotemporal dementia, amyotrophic lateral sclerosis, mitochondrial disease, L-arginine
