

## 症例報告

## m.4296G&gt;A 遺伝子変異による成人ミトコンドリア脳症の1例

高橋 海<sup>1)\*</sup> 山原可奈子<sup>1)</sup> 伊藤 浩平<sup>2)</sup>  
 岩岡 和博<sup>1)</sup> 後藤 雄一<sup>3)</sup> 寺山 靖夫<sup>1)</sup>

要旨：症例は30歳女性。25歳頃から数回にわたり皮質盲症状を呈し近医を受診した。脳梗塞様の画像所見と糖尿病の病歴からミトコンドリア病が疑われたが、血清および髄液乳酸値が正常、筋病理に異常を認めないことから確定診断には至らなかった。30歳時に意識障害と皮質盲症状、頸部および右上肢の不随意運動を呈して当院を受診。頭部MRIで両側大脳基底核の異常信号とMRスペクトロスコピーで乳酸ピークの増大を認め、髄液乳酸値の高値、ミトコンドリア遺伝子解析でm.4296G>A遺伝子変異を認めたことからミトコンドリア脳症と診断した。成人発症のm.4296G>A遺伝子変異の報告は非常に稀であると考え文献的考察を行い報告する。

(臨床神経 2019;59:636-640)

Key words：ミトコンドリア脳症, m.4296G>A, Leigh脳症, 乳酸, 皮質盲

## はじめに

ミトコンドリア病はヒトのエネルギー代謝の中核として働く細胞内小器官ミトコンドリアの機能不全によって生じる難治性の神経変性疾患である。ミトコンドリアは全ての細胞に存在するため、各組織・臓器が障害され多彩な症状を呈する<sup>1)</sup>。ミトコンドリア病は臨床・病理学的分類としてmitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS)とmyoclonic epilepsy and ragged-red fiber disease (MERRF)と慢性進行性外眼筋麻痺、Leigh脳症の病型があり、今回我々は、MELASとLeigh脳症の所見を併せ持ち、ミトコンドリアDNAのシーケンズ解析によってm.4296G>A遺伝子変異を認めた稀な成人発症のミトコンドリア脳症を経験したので報告する。

## 症 例

症例：30歳、女性

主訴：話がかみ合わない

既往歴：周産期および発達マイルストーンに異常なし。幼少期に熱性けいれんと小児喘息。

家族歴：母に耐糖能障害あり、糖尿病の診断は受けていない。父および兄に特記事項なし。家系内に類症や近親婚なし。

現病歴：2013年6月(25歳時)、1人でトイレに行ったり

服を着ることができないことを主訴に家族と共に前医を受診した。開眼はしているが物が見えていない様子で皮質盲が疑われた。頭部MRIでは拡散強調画像(DWI)及びT<sub>2</sub>強調画像(T<sub>2</sub>WI)で両側大脳皮質には異常所見を認めず、両側大脳基底核に多発性の高信号小病変を認めた。若年発症の糖尿病も指摘されミトコンドリア病が疑われたが、運動負荷試験での血清乳酸およびピルビン酸の上昇は認められなかった。脳梗塞として急性期治療を受け、責任病巣は不明だが入院1か月後は皮質盲は改善し、自宅退院後のADLも自立していた。2015年3月、同医にて施行された頭部MRIで両側大脳基底核病変の増悪を指摘された。血液検査で血清乳酸/ピルビン酸(L/P)比が高値であったことからミトコンドリア病が疑われ筋生検が施行された。しかし病理学的には特異的な異常所見は確認されず、確定には至らないまま経過観察となった。2017年9月、目の前にある眼鏡を手探りで探すようになり、うまく言葉も出てこないため同医受診、再入院となった。外来受診時は指示動作に従うことができず、室内を歩き回りいきなり奇声を上げるなど異常行動も認められた。入院直後は「はい」「うん」程度の簡単な発語のみであったが、徐々に反応不良となり食事も摂らなくなった。その後、全身性間代性痙攣を起こしたため、同年10月に精査加療目的に当科へ転院となった。

転院時現症：身長145cm、体重48.2kg、バイタルサインに異常なし。神経学的所見では、外部刺激に対する瞬目はあ

\*Corresponding author: 岩手医科大学附属病院神経内科・老年科 [〒020-0023 岩手県盛岡市内丸19-1]

<sup>1)</sup> 岩手医科大学附属病院神経内科・老年科

<sup>2)</sup> 八戸赤十字病院内科

<sup>3)</sup> 国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第二部

(Received March 5, 2019; Accepted July 11, 2019; Published online in J-STAGE on September 28, 2019)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001292

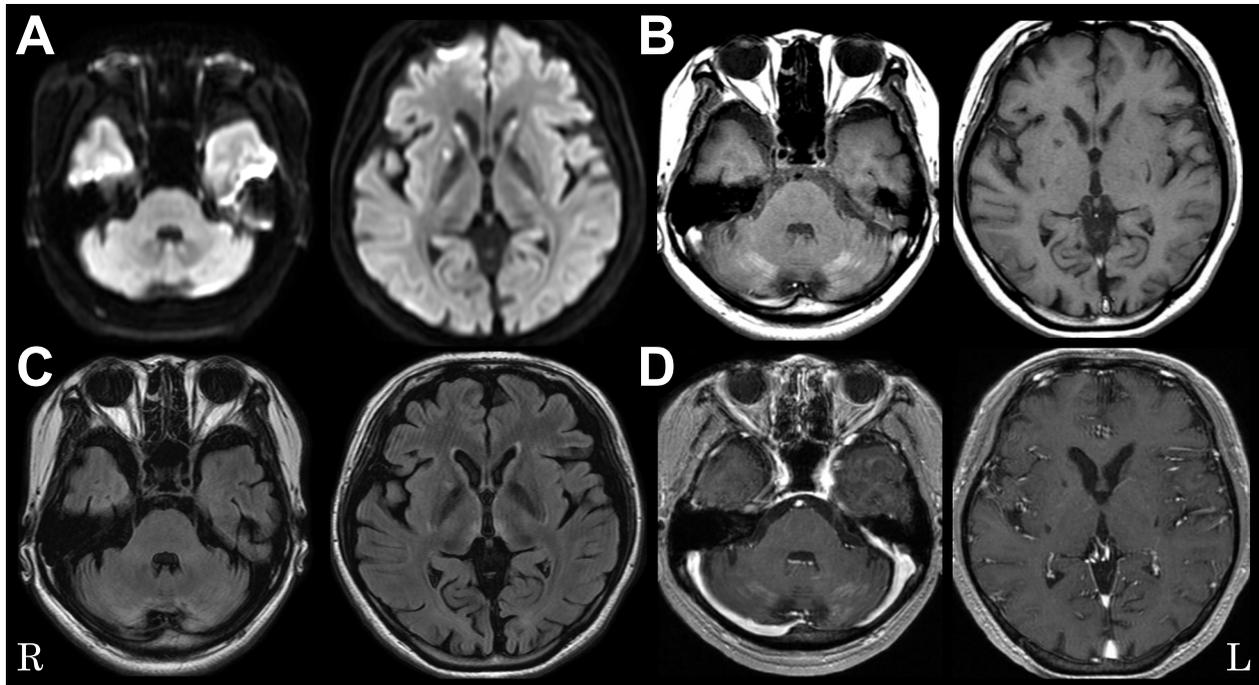


Fig. 1 MRI findings of the brain.

Brain MRI reveals multiple lesions in bilateral caudate nuclei, right putamen and bilateral cerebellar hemispheres. In diffusion-weighted images (A), small high signal lesion is observed in the right putamen, which shows low signal in T<sub>1</sub>-weighted images (B). In bilateral putamen, small low T<sub>1</sub> signal lesions are also observed. All lesions show high signal in the fluid attenuated inversion recovery images (C). No contrast enhancement is observed in T<sub>1</sub>-weighted imaging (D).

るものの追視や指示動作は不能であった。安静時には頸部および右手に振戦様の不随意運動を認め、頸部には筋強剛を認めた。

検査所見：一般血液検査では、血糖 198 mg/dl、HbA1c 7.2%と高値。血清乳酸は 15.0 mg/dl と基準値内で、ピルビン酸は 1.43 mg/dl と軽度高値を示した。甲状腺機能は正常。抗 GAD 抗体を含めた各種自己抗体はいずれも陰性だった。脳脊髄液検査は、初圧未計測、水様透明、細胞数 5/mm<sup>3</sup>、蛋白 50 mg/dl、糖 82 mg/dl と正常、乳酸 32.9 mg/dl、ピルビン酸 1.78 mg/dl と高値を認めた。頭部 CT で右被殻と両側尾状核に低吸収域を認めた。頭部 MRI では (Fig. 1A~D)、右被殻と両側尾状核に小病変が散見され、DWI および FLAIR 画像で高信号、T<sub>1</sub>強調画像 (T<sub>1</sub>WI) で低信号を呈していた。また両側小脳半球には DWI および FLAIR 画像では淡く、T<sub>1</sub>WI では明らかな高信号病変が認められた。これらの病変を含め異常造影効果は認めなかった。頭部 MR スペクトロスコピー (magnetic resonance spectroscopy; MRS) では、大脳基底核で乳酸ピークの増大を認めたが、今回の症状の責任病巣である後頭葉や前頭葉言語野、そして小脳病変にも明らかな異常は認めなかった。<sup>123</sup>I-IMP 脳血流 SPECT は正常で、数回施行した脳波検査でも明らかでないかん波は認めなかった。ミトコンドリア DNA 点変異スクリーニングに異常を認めなかった。

入院後経過 (Fig. 2)：レバチラセタム 2,000 mg/day と院内の特別限定臨時医薬品として申請・承認された L-アルギニン

塩酸塩 19.5 mg/day による治療を開始し、入院後に痙攣発作は一度も認めなかった。入院 26 日後から自発語が出現して 31 日後から食事摂取可能となり、36 日後から追視が可能となった。約 2 か月後には簡単な質問に対して返答可能となり、小脳失調も認めず 100 m 程度の介助歩行も可能となり 2017 年 12 月にリハビリテーション目的に転院した。症状改善とともに血清および髄液中の乳酸、ピルビン酸は改善傾向を呈したが、頭部 MRI では明らかな変化を認めなかった。血清でのミトコンドリア DNA のシーケンス解析により、ホモプラスミーの m.4296G>A 遺伝子変異が判明した。以上より本症例を成人発症のミトコンドリア脳症と診断した。また、インスリン分泌能正常で抗 GAD 抗体は陰性、若年発症で母も高血糖であることなどからミトコンドリア糖尿病と診断し、インスリンおよび DPP-4 阻害薬の投与で治療が行われコントロールされた。

## 考 察

25 歳頃に皮質盲で発症し、低身長、若年性糖尿病、脳梗塞様の病変などを呈して、m.4296G>A 遺伝子変異により成人発症型のミトコンドリア脳症と診断した 1 例を報告した。本症例は当初からミトコンドリア病が疑われたが、成人例であることや、本症を示唆する所見として血清乳酸およびピルビン酸値の上昇がなかったこと、筋生検組織で疾患特異的な病理

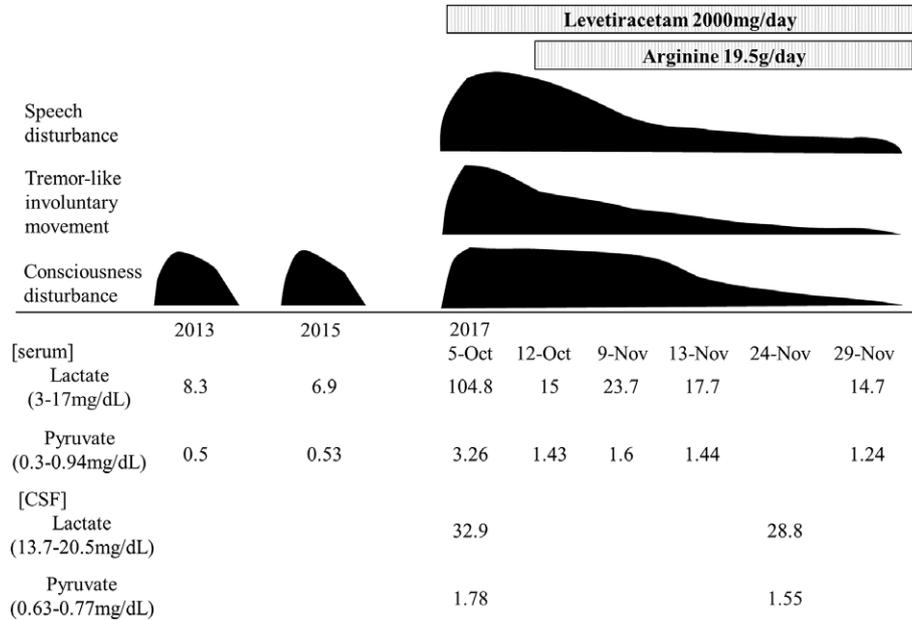


Fig. 2 Changes of lactate and pyruvate and clinical course of main symptoms. CSF: cerebrospinal fluid.

所見が認めなかったこと、ミトコンドリア遺伝子スクリーニング検査にも異常を認めなかったことから、診断に難渋し長時間を要した。今回認められた m.4296G>A 遺伝子変異のミトコンドリア病の報告は我々が調べた中で Leigh 脳症に報告があり、Leigh 脳症の特徴と対比しつつ以下に考察する。

Leigh 脳症はミトコンドリア病の一病型であり、中枢神経系のエネルギー産生障害に伴う精神運動発達退行を示す難治性慢性進行性疾患である。小児神経学領域では出生 4 万人に 1 人であり<sup>2)</sup>、通常は生後 1 年ほどで重篤な運動および知的発達障害を認め、2 年以内に多くの患者は死亡する<sup>3)</sup>。しかし稀に青年期以降に発症する症例もあり、このような症例では症状が軽度、かつ進行も遅くなる傾向にあると報告されている<sup>4)</sup>。一般的に 8 割以上が 2 歳までに症状を呈し、青年期以降の発症は稀である。Lee ら<sup>5)</sup>が行った Leigh 脳症 39 例に対する後方視的検討によると、大半が出生 2 年以内に発症しており、最も遅い初発年齢は 21 歳であった。本症例は 25 歳でありそれと比較するとより高齢での発症であった。病理学的には他のミトコンドリア病と同様、広範囲に病巣を起しうるが、特に両側大脳基底核や脳幹部に虚血を反映した所見がみられることが特徴的である。頭部 MRI では、T<sub>2</sub>WI や FLAIR 画像で被殻もしくは尾状核、淡蒼球に左右対称性の病巣を呈し、これらの所見は病理学的には間質組織の粗鬆化や海綿状変化を反映し、毛細血管の増生とグリオーシスを伴う壊死性変化であることが知られている<sup>6)</sup>。本症例では両側大脳基底核にラクナ梗塞様の新旧の多発性虚血性小病変を認め、両側小脳半球には異常信号を認めた。脳血流検査上は明らかな血流低下は認めないものの、本症に伴う虚血性変化と考えられた。一方、繰り返す皮質盲症状および意識障害、全

身痙攣の責任病変は明らかにできなかった。また赤色ぼろ線維やシトクローム c 酸化酵素欠損線維など、ミトコンドリア病に一般的な筋病理所見に関しては正常もしくは軽度異常であることが多く、本疾患を疑う場合は筋生検だけでなく、酵素活性測定や遺伝子検査を検討する必要があるとされている<sup>6)</sup>。本症例でも筋病理所見には特異的な異常所見を認めず、筋生検での診断は不可能であった。

高乳酸血症も他のミトコンドリア病と同様に重要な所見の一つであるが、病初期には認められない場合や、脳もしくは髄液のみで乳酸値の上昇を認める場合があり<sup>7)</sup>、高乳酸血症がなくともミトコンドリア病の可能性を否定はできない。頻度は高くないものの、Sofou ら<sup>8)</sup>が行った Leigh 脳症の後方視的検討によると、Leigh 脳症 130 例のうち血清および髄液乳酸値が正常であったものは 10 例、高乳酸血症は認めないが髄液中の乳酸が高値だったものは 2 例と報告している。本症例の 4 年間の血清および髄液中の乳酸およびピルビン酸の推移を臨床経過と共に Fig. 2 に示した。血清乳酸値は過去 2 回の増悪時に前医では基準値内であり、今回入院時には異常高値を示し数日後に基準値近くまで低下した。血清ピルビン酸値も今回初めて高値を呈し、その後は緩やかに低下傾向を示した。血清 L/P 比もこれと同様の傾向を呈した。一方、髄液中の乳酸およびピルビン酸は過去 2 回の増悪時には評価がなく、今回の入院で高値を確認した。髄液 L/P 比は前医入院時の評価がないため経時の変化を捉えることはできなかった。Yamada ら<sup>9)</sup>は 17 症例のミトコンドリア病（うち 10 例が Leigh 脳症）を対象に、本症の血清および髄液中の乳酸値上昇における感度と特異度を検討し報告している。血清乳酸値の上昇に関しては感度 88.2%、特異度 84.4%であり、髄液

中の乳酸値上昇に関しては感度 94.1%，特異度 100%であったとされており，髄液乳酸値上昇が血清値上昇より診断上は有用性が高い可能性が示唆されている．本症例でも有用性は同様であったと考えられる．髄液所見からは病勢との関係は明らかにできなかったものの，血清よりも異常高値が遷延しており，診断上は有用性が高い可能性が示唆され，これらの経時変化は病勢の把握に重要であると考えられた．

ミトコンドリア機能は，核 DNA とミトコンドリア DNA のそれぞれの遺伝子により複雑に制御されており，発症は病型によってヘテロプラスミーかホモプラスミーか異なる．本症例は血清検体を用いてサンガー法と次世代シーケンス解析でホモプラスミーを認め，これは Leigh 脳症において主要な病因であることが知られている．簡易的な遺伝子スクリーニング検査で検出可能なのは頻度の高い 10 種類のみであり，遺伝子変異の検出率は 20～30% 程度である<sup>6)</sup>．本症例でも簡易的遺伝子スクリーニングでは異常が確認されず，次世代シーケンス解析を追加することによって m.4296G>A 変異を認め診断に至った．次世代シーケンス解析では，全ミトコンドリア遺伝子解析，全エクソン解析ならびに全ゲノム解析を行うことが可能である．一方で，その遺伝子検出率は約 60% 程度にとどまり<sup>10)</sup>，受託臨床検査事業での取り扱いが無いため，実施施設への個別依頼が必要となる．本来，通常の遺伝子解析で異常がなかった場合は本検査を検討すべきであるが，上記の理由により検査依頼に踏み切れていない症例も多いと推測される．しかし，ミトコンドリア病のような希少疾患の場合，診断を確定することは単に治療方針の指標となるのみではなく，遺伝子タイプによる臨床症状の特徴把握や病態および原因などの究明の契機となりうる重要な示唆を与えるものと考えられる．本症例のようにミトコンドリア病が疑われるにも関わらず，診断に苦慮している場合には積極的に検討すべきであろう．

私たちが調べた限りでは m.4296G>A 遺伝子変異を持つ Leigh 脳症は 2 症例のみであった．1 例目は，生後まもなく筋緊張と呼吸機能低下を呈した症例で，血清・髄液での乳酸値上昇，頭部 MRI の T<sub>2</sub>WI で中脳水道灰白質から橋にかけて左右対称性の高信号，MRS で大脳基底核の乳酸ピークの増大を認めた<sup>11)</sup>．2 例目は，16 歳で認知機能と性腺機能低下症を生じた症例で，血清および髄液中の乳酸値は正常で特異的な筋病理所見もみられなかった<sup>12)</sup>．頭部 MRI は亜急性に両側の被殻および尾状核に浮腫性病変が認められ，その 13 か月後に同部位は慢性的な壊死性変化が認められた．

本症例は同じ遺伝子変異を有しながらも，繰り返す皮質盲，遷延性の意識障害，全身痙攣といった大脳皮質由来の症状を主症状とし，経過としては Leigh 脳症のような進行性の病態でなく，MELAS でみられる脳卒中様発作を示唆する臨床所見を認めており，上述の 2 症例とは全く異なる臨床表現型を示した．しかし，画像上で症状を説明しうる新規病変を認めず，筋病理所見も正常であったことから MELAS の診断基準には該当しなかった．本症例は m.4296G>A 遺伝子変異を特徴として，二つの病型の特徴を部分的に併せ持つ稀有な成人

発症型のミトコンドリア脳症と考えられた．本症例からミトコンドリア病の症状は特定の遺伝子異常を背景に有しているも多彩であり，多様な検査所見を呈することが示された．

## 結 語

m.4296G>A 遺伝子変異により成人以降に発症したミトコンドリア脳症の稀な 1 例を報告した．既報症例が少ないため，文献的にも本遺伝子変異に特徴的な臨床傾向は見出されず，むしろミトコンドリア病の症状の多様性が示された．これらを明らかにするためには症例の蓄積が必要である．また本症例の経験から，髄液乳酸値などミトコンドリア機能関連マーカーの経時変化を把握することが疾患予後の推定にも有用である可能性を示唆した．

※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，団体はいずれも有りません．

## 文 献

- 1) DiMauro S, Hirana M, Schon EA, editors. Mitochondrial medicine. London: Informa Healthcare; 2006. p. 7-26.
- 2) Rahman S, Blok RB, Dahl HH, et al. Leigh syndrome: clinical features and biochemical and DNA abnormalities. *Ann Neurol* 1996;39:343-351.
- 3) Dahl H. Getting to the nucleus of mitochondrial disorders: identification of respiratory chain-enzyme genes causing Leigh syndrome. *Am J Hum Genet* 1998;63:1594-1597.
- 4) Finsterer J. Leigh and Leigh-like syndrome in children and adults. *Pediatric Neurology* 2008;39:223-235.
- 5) Lee JS, Kim H, Lim BC, et al. Leigh syndrome in childhood: neurologic progression and functional outcome. *Clinical Neurology* 2016;12:181-187.
- 6) 日本ミトコンドリア学会編. ミトコンドリア病診療マニュアル 2017. 東京：診断と治療社；2016. p. 30-46.
- 7) Tsai JD, Liu CS, Tsao TF, et al. A novel mitochondrial DNA 8597T>C mutation of Leigh syndrome: report of one case. *Pediatrics Neonatology* 2012;53:60-62.
- 8) Sofou K, De Coo IF, Isohanni P, et al. A multicenter study on Leigh syndrome: disease course and predictors of survival. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:52.
- 9) Yamada K, Toribe Y, Yanagihara K, et al. Diagnostic accuracy of blood and CSF lactate in identifying children with mitochondrial diseases affecting the central nervous system. *Brain Dev* 2012; 34:92-97.
- 10) Lake NJ, Compton AG, Rahman S, et al. Leigh syndrome: one disorder, more than 75 monogenic causes. *Ann Neurol* 2016;79: 190-203.
- 11) Martikainen MH, Kytövuori L, Majamaa K. Juvenile parkinsonism hypogonadism and Leigh-like MRI changes in a patient with m. 4296G>A mutation in mitochondrial DNA. *Mitochondrion* 2013;13:83-86.
- 12) Cox R, Platt J, Chen L, et al. Leigh syndrome caused by a novel m. 4296G>A mutation in mitochondrial tRNA isoleucine. *Mitochondrion* 2012;12:258-261.

**Abstract****A case of adult-onset mitochondrial encephalopathy due to m.4296G>A gene abnormality**

Kai Takahashi, M.D.<sup>1)</sup>, Kanako Yamahara, M.D.<sup>1)</sup>, Kouhei Ito, M.D.<sup>2)</sup>,  
Kazuhiro Iwaoka, M.D.<sup>1)</sup>, Yuichi Goto, M.D.<sup>3)</sup> and Yasuo Terayama, M.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology and Gerontology, Iwate Medical University

<sup>2)</sup>Department of Internal Medicine, Hachinohe Red Cross Hospital

<sup>3)</sup>Department of Ultrastructural Research, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry

The case is a 30-year-old woman. From the age of 25 years, she had several episodes of cortical blindness and visited a local doctor. Mitochondrial disease was suspected based on findings of cerebral infarction-like imaging and a history of diabetes. However, serum and cerebrospinal fluid lactate levels were normal and no abnormal muscle pathology was found. At the age of 30 years, she visited our hospital with impaired consciousness, cortical blindness, and tremor-like involuntary movements in the neck and right fingers. Brain MRI showed abnormal signals in bilateral basal ganglia, with an increased lactate peak by magnetic resonance spectroscopy and high cerebrospinal fluid lactate levels. Mitochondrial gene analysis identified a m.4296G>A gene mutation. Consequently, we reached a diagnosis of mitochondrial encephalopathy. Adult-onset mitochondrial encephalopathy with m.4296G>A gene mutation is extremely rare. This case showed clinical features caused by damage of both the cerebral cortex and subcortical basal ganglia.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2019;59:636-640)

**Key words:** mitochondrial encephalopathy, m.4296G>A, Leigh syndrome, lactic acid, cortical blindness

---