



症例報告

上腕二頭筋生検で診断に至らず，外眼筋組織で遺伝子診断に至った慢性進行性外眼筋麻痺の1例

白石 渉^{1)2)3)*} 立石 貴久¹⁾⁴⁾ 橋本 侑¹⁾
 山崎 亮¹⁾ 吉良 潤一¹⁾⁵⁾⁶⁾ 磯部 紀子¹⁾

要旨：症例は初診時48歳の男性。緩徐進行性の複視を主訴に当科を受診した。家族歴はなく，エドロホニウムテストは陰性だった。血液検査で乳酸とピルビン酸値の上昇を認め，ミトコンドリア病を疑い，上腕二頭筋を生検したが筋病理，遺伝子検査とも異常は認められなかった。患者は後日，複視に対し眼筋縫縮術を施行された。その際に得られた組織で，ミトコンドリア遺伝子の多重欠失を認め，慢性進行性外眼筋麻痺の診断に至った。本例は上腕二頭筋組織に異常を認めず，外眼筋組織で遺伝子異常を認め，診断に至った。ミトコンドリア病では，ミトコンドリア遺伝子異常の組織特異性が指摘されており，生検を施行する際には罹患筋を選択することが望ましい。

Key words：慢性進行性外眼筋麻痺，ミトコンドリア病，多重欠失，外眼筋生検，ミトコンドリアDNA

はじめに

慢性進行性外眼筋麻痺（chronic progressive external ophthalmoplegia, 以下CPEOと略記）は，眼瞼下垂，外眼筋麻痺を主症状とし，慢性進行性に経過するミトコンドリア病である。CPEOに心伝導障害，網膜色素変性症が加わると，Kearns-Sayer症候群（KSS）とも呼ばれ¹⁾，CPEOとKSSはミトコンドリアの異常を共通した基盤とする一連の疾患群とされる²⁾。今回我々は，上腕二頭筋生検で診断に至らず，外眼筋の生検組織にてミトコンドリア遺伝子（mtDNA）の多重欠失を認め，診断に至ったCPEOの症例を経験した。ミトコンドリア病ではmtDNAの異常は体内において不均一に分布しており³⁾，生検の際には可能な限りmtDNA異常の含有率が高いと考えられる罹患臓器を選択することが診断に重要と考えられた。

症 例

患者：48歳男性
 主訴：複視
 既往歴：特記事項なし。
 家族歴：同様の症状を有する家族歴なし（Fig. 1）。
 生活歴：飲酒は機会飲酒，喫煙は20本/日を30年間。
 現病歴：成人までは，生来健康であった。25歳時から時折一過性にものが二重に見えることがあったが，10分程で改善していた。32歳時から瞼の重い感じ，変形視，複視を自覚していた。日内変動はなかった。近医の眼科を受診し，斜視と診断された。35歳時に左眼下直筋後転術を施行し，複視は消失した。46歳時には遠方が見づらくなり，複視も増悪，立体感がつかめなくなった。47歳になると複視が増悪し，さらにまぶたの重たい感じが強くなった。48歳時，上肢の易疲労感を自覚したため，当科を受診した。重症筋無力症やミトコンドリア病が疑われ，精査加療目的に当科入院となった。
 入院時現症：身長177 cm，体重89 kgで，低身長や低体重

*Corresponding author: 小倉記念病院脳神経内科〔〒802-8555 福岡県北九州市小倉北区浅野3丁目2-1〕

¹⁾九州大学大学院医学研究院神経内科学講座

²⁾小倉記念病院脳神経内科

³⁾白石内科医院

⁴⁾久留米大学医学部内科学講座呼吸器・神経・膠原病内科部門

⁵⁾国際医療福祉大学大学院医学研究科トランスレーショナルニューロサイエンスセンター・福岡薬学部

⁶⁾福岡中央病院脳神経センター脳神経内科

(Received July 27, 2022; Accepted September 16, 2022; Published online in J-STAGE on November 29, 2022)

臨床神経 2022;62:946-951

doi: 10.5692/clinicalneurology-001798

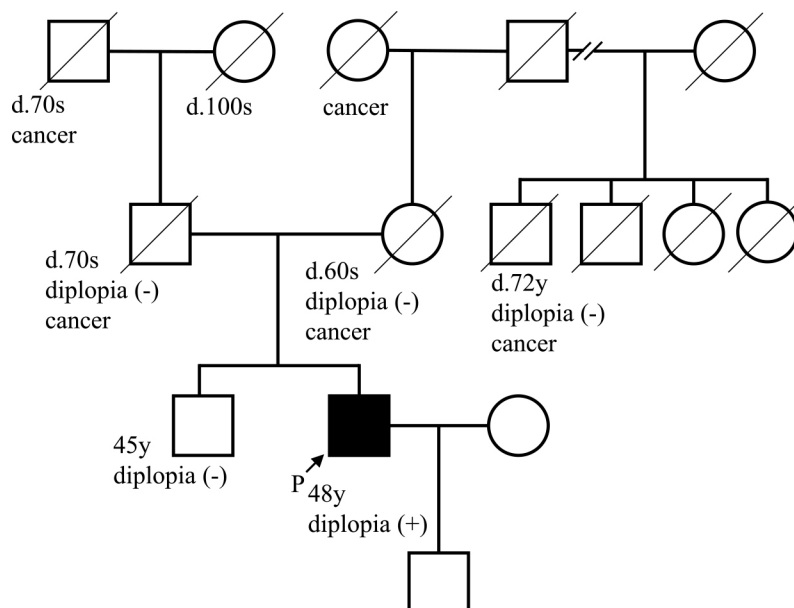


Fig. 1 Pedigree of this case.

The patient's family history showed no obvious family history.

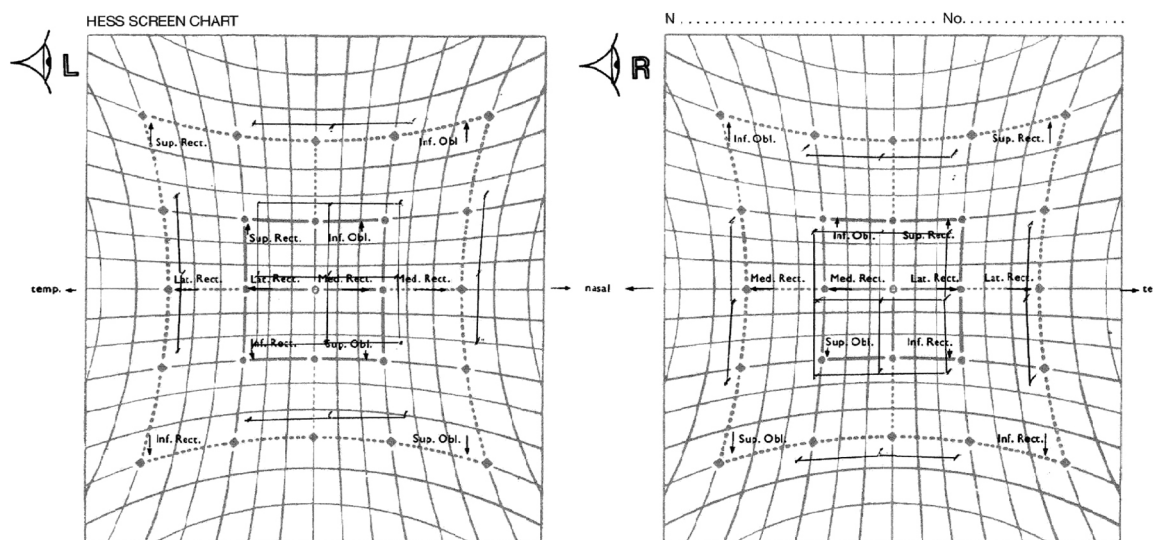


Fig. 2 Hess screen test of the patient.

The patient was aware of diplopia, but there were no evident restrictions of eye movements.

は認めなかった。血圧 120/70 mmHg, 脈拍 80/分, 体温 36.0°C, 一般身体所見では頭頸部に貧血黄疸なく, 胸腹部は心音整, 呼吸音清, 腹鳴正常。四肢に浮腫や皮疹を認めなかった。神経学的所見では, 意識は清明で, 認知機能は正常であった。脳神経では右方視を中心に全方向で複視を自覚し, 眼瞼下垂と全方向視での複視を認めたが, Hess チャートでは明らかな異常を認めなかった (Fig. 2)。瞳孔は正円・同大で, 対光反射は両側とも迅速であった。顔面筋力や聴力の低下, 嚥下や構音の障害はなかった。運動系では両側大胸筋に軽度の

筋力低下を認めたが, 筋萎縮は認めなかった。腱反射は正常で, 病的反射は陰性であった。感覚障害や膀胱直腸障害はなかった。

検査所見: 血液検査では血算正常, 一般生化学では総コレステロール 325 mg/dL, 中性脂肪 416 mg/dL, HDL コレステロール 40 mg/dL と高脂血症を認めたが, クレアチニンキナーゼ値, 肝・腎機能は正常で, 甲状腺機能も正常であった。抗アセチルコリン受容体抗体, 抗筋特異的チロシンキナーゼ抗体はいずれも陰性だった。安静時の血中乳酸 21.8 mg/dL (基

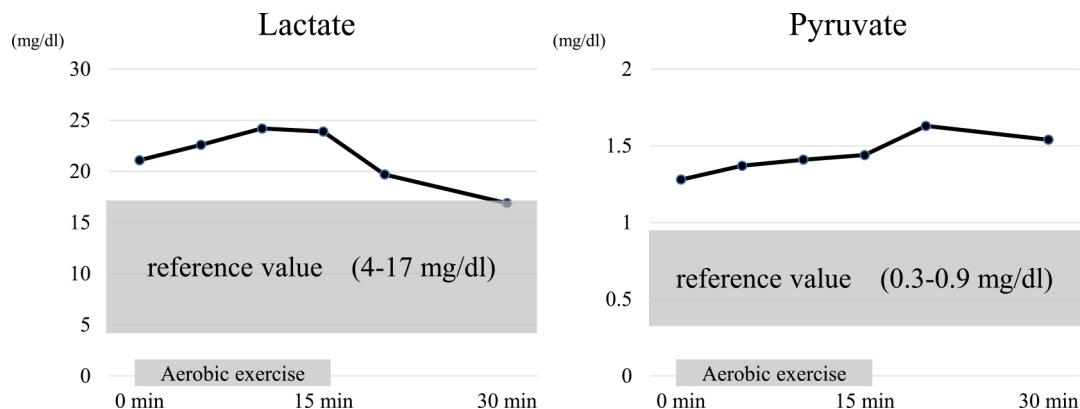


Fig. 3 Aerobic exercise test.

On an aerobic exercise test, slight increase of both lactate (left) and pyruvate (right) levels in serum were observed.

準値 18.7 mg/dl 以下), 血中ピルビン酸 1.07 mg/dl (基準値 0.94 mg/dl 以下) と高値を呈し, 乳酸/ピルビン酸比は 20.3 と上昇していた. 髄液検査では細胞数 2/μl と正常であったが, 蛋白 54 mg/dl と軽度上昇し, 乳酸 21.8 mg/dl, ピルビン酸 1.24 mg/dl と上昇していた. 髄液の乳酸/ピルビン酸比は 17.5 と上昇を認めなかった. 15 ワットの好気性運動負荷試験では 15 分間の運動負荷にて血中乳酸, ピルビン酸ともに増加を認めた (Fig. 3). エドロホニウムテストは陰性だった. 眼科的診察では, 軽度の外眼筋麻痺を認めるほかには, 強度の視力低下や網膜色素変性症などの異常は認めなかった. 心電図検査では上室性期外収縮を認めたが, 心エコーでは壁運動の低下や心筋輝度の変化は認めなかった. ホルター心電図を施行したが特記すべき異常を認めなかった. 針筋電図検査を施行したところ右大胸筋と右大内転筋では弱収縮で低振幅電位を, 大胸筋では強収縮で早期動員現象を認めた. 神経伝導検査では遠位潜時, 振幅とも正常範囲で, Harvey-Masland 試験では wanning, waxing とともに認めなかった. 頭部 MRI では, 脳内には異常を認めなかったが, 外眼筋の萎縮を認めた (Fig. 4). MR スペクトロスコピーは施行していない.

入院後, ミトコンドリア病を疑い, 上腕二頭筋から筋生検を施行した. 筋組織所見として, Hematoxylin-Eosin 染色にて軽度の筋線維の大小不同を認めたが, 壊死・再生線維や炎症細胞浸潤は認めなかった. Gomori-Trichrome 染色では赤色線維はみられず, Cytochrome C oxidase (COX) 染色でも染色性の低下は認めなかった. 九州大学病院における倫理審査を経て, 患者同意を得たうえで, 既報告と同様に上腕二頭筋の mtDNA 全周シーケンス検査を施行⁴⁾したが, 病的変異を認めず, np8483 から np13459 までの 4,977 bp の common deletion を認めるのみで, さらに, ヘテロプラスミー定量結果は 0.1% 以下であった. 以上から, 上腕二頭筋の所見は正常所見の範囲内と判断した.

入院後経過: 入院精査ではミトコンドリア病, 特に CPEO が強く疑われたが, 筋生検, 遺伝子検査では確定診断には至らなかった. 遺伝性疾患を疑う家族歴も認めなかった. 当科

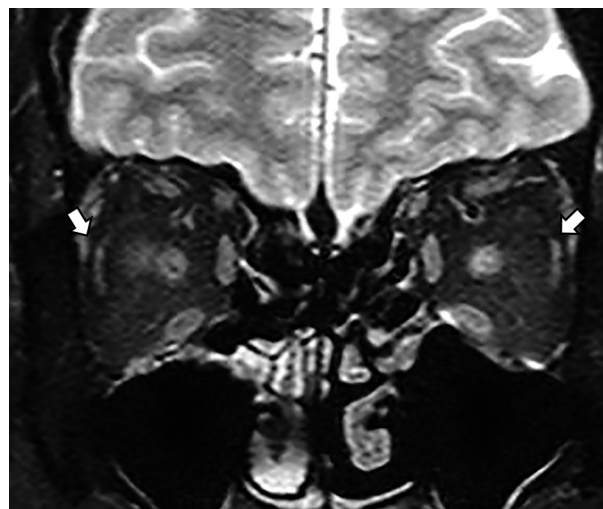


Fig. 4 MRI of the orbit.

Atrophy of the external ocular muscles was observed (arrows).

退院後, 他院の眼科にて複視に対して外眼筋の眼筋縫縮術を施行され, 術後から複視の改善を認めた. 手術の際に採取された右下直筋を使用し, mtDNA 解析を行った. 上腕二頭筋でも認められた mtDNA の np8483 から np13459 までの 4,977 bp の common deletion に加え, np3264 から np16069 までの 12,807 bp という大欠失と, np8270 から np13125 までの 4,856 bp 欠失の多重欠失を検出した. サザンブロッティングを用いた多重欠失のヘテロプラスミー定量⁴⁾は約 35% であった. 外眼筋量は微小で, 固定標本は作製できなかった. 外眼筋生検の遺伝子結果を含めて CPEO と診断した. なお, 多重欠失の原因遺伝子である, *POLG1*, *POLG2*, *SLC25A4* (*ANT1*), *TWINK* (*Twinkle*) の 4 遺伝子の末梢血での遺伝子検査を行ったところ, *SCL25A4*, *TWINK*, *POLG1* 遺伝子には変異を認めず, *POLG2* 遺伝子の exon 1 に c.624C>T, p.L181L とアミノ酸置換を伴わないサイレント変異のみを認めた. 網

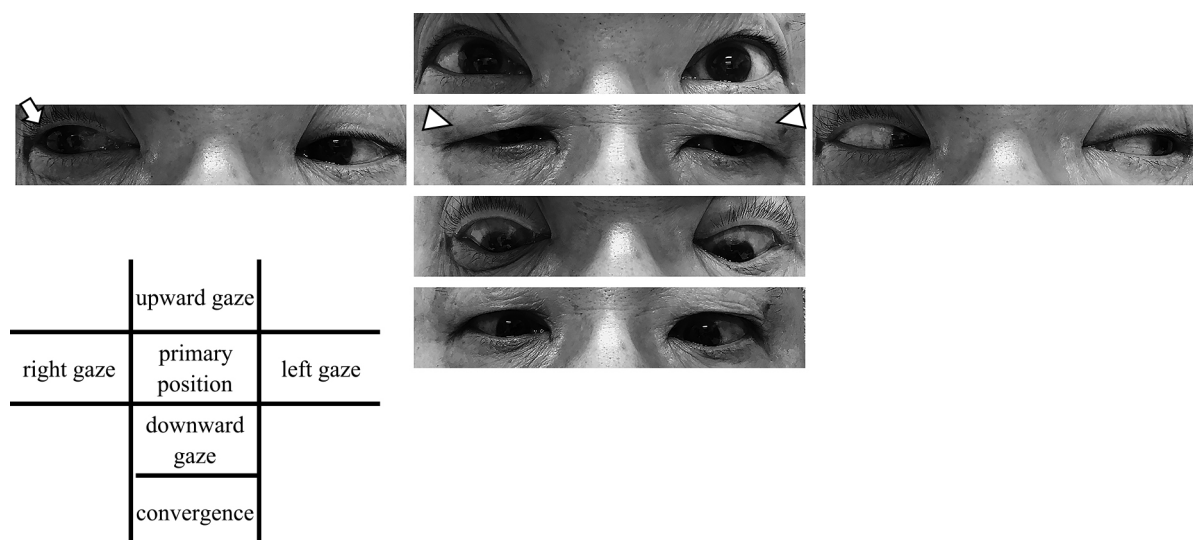


Fig. 5 Eye movements of the patient.

Ptosis of the eyelids (arrowheads), bilateral upward gaze restriction, and abduction paralysis of the right eye (arrow) were observed. Fig. 5 is published with patient's permission.

膜色素変性症、心伝導異常はなく、KSS には該当しなかった。診断後、有症状の上室性頻拍、上室性期外収縮とそれに伴ううっ血性心不全が出現したため、コエンザイム Q10 30 mg/日の内服を開始、その後タウリン 3 g/日の内服を追加し、自覚的な症状緩和を得た。その後も現在まで経過を追っている。現在、診断から 12 年が経過し、右方視で増悪する複視を自覚しているものの、プリズム眼鏡を併用することで症状は軽減している。現在は眼瞼下垂の悪化、不整脈、外眼筋麻痺と両眼の上転障害を認め (Fig. 5)、軽度の四肢脱力などの症状を認めるものの、就労可能な状態を維持している。

考 察

本症例は緩徐進行性の眼瞼下垂と複視があり、血中・髄液中の乳酸・ピルビン酸値の上昇を認め、CPEO を強く疑った。しかし、上腕二頭筋からの筋生検では組織標本、遺伝子検査ともに明らかな異常を指摘できなかった。患者はその後、複視に対し眼科手術を受け、その際に得られた外眼筋の組織から遺伝子で診断に至ることができた。ミトコンドリア病は全身性疾患であるものの、特に CPEO においては組織内の異常ミトコンドリアの分布に偏りがあるとされ、生検組織を採取する際には注意が必要である。

ミトコンドリア病の臨床病型の中で眼瞼下垂と外眼筋麻痺を主体とするものを CPEO、または、進行性外眼筋麻痺 (PEO) と呼ばれる。CPEO に加えて網膜色素変性症、心伝導障害を合併した疾患を KSS と呼ぶ¹⁾。CPEO と KSS は一連のスペクトラム上にある疾患で、ミトコンドリアの異常が共通してみられる²⁾。1988 年に Holt らによって CPEO 症例において mtDNA の単一欠失がみられることが報告され⁵⁾、それ以降、単一欠失のみならず重複、点変異、多重欠失などの様々な

mtDNA 異常が言われている⁶⁾。なかでも、mtDNA の多重欠失例では、mtDNA の維持修復に関わる体細胞遺伝子の異常が考えられている。遺伝形式も母系遺伝ではなく常染色体顕性遺伝 (優性遺伝) や潜性遺伝 (劣性遺伝) 形式をとるものが報告されている⁶⁾。また、突然変異や体細胞変異による大欠失も多く、そのため、家族歴が明らかではないことがある。CPEO での遺伝子異常として *POLG1*, *POLG2*, *SLC25A4* (*ANT1*), *TWINK* (*Twinkle*) などが報告されているが、本症例ではいずれにおいても病因となる変異を認めなかった。さらに、CPEO では血液や培養皮膚線維芽細胞にて mtDNA 欠失を認めにくいため、本疾患を疑う場合には筋肉などの罹患組織の遺伝子検査が望ましく⁷⁾、血液や培養皮膚線維芽細胞などと比べると患者への侵襲が大きいものとなる。本症例においても血液のミトコンドリア異常は検出されず、上腕二頭筋組織からはごく微量のヘテロプラスミー変異を認めるのみであったため、最終的に下直筋組織の遺伝子検査により診断に至ることができた。

ミトコンドリア病では、正常な mtDNA と欠失などを有する mtDNA が一つの組織に共存しており、この状態をヘテロプラスミー (heteroplasmy) という⁸⁾。ヘテロプラスミーの割合は症例ごとで異なり、また、体内の組織により変異 mtDNA のヘテロプラスミーの割合は異なっている⁹⁾¹⁰⁾。ミトコンドリア病では、ヘテロプラスミーの割合に比例して組織機能障害が出現するのではなく、ヘテロプラスミーの割合が一定以上になると組織の機能不全を生じ疾患を発症するとされている。これを閾値効果と呼ぶ¹¹⁾。ミトコンドリア病の症例においては、ヘテロプラスミーと閾値効果により、本症例のように同じ横紋筋組織であっても、ある筋では mtDNA が正常で無症状であるにもかかわらず、他の筋では mtDNA の異常を認め症状も認める、ということが生じる。このため、ミトコンドリア

ア病を疑う症例では、生検の際には組織の部位選択が重要と考えられる。一般的には、障害の強い臓器・組織においては閾値効果を超える変異 mtDNA が存在すると推測され、これら障害臓器・組織を生検部位として選択することが望ましい。

CPEO に対する眼周囲筋の生検については眼輪筋¹²⁾¹³⁾や眼瞼挙筋¹³⁾¹⁴⁾に加えて外眼筋生検に関する報告もいくつかみられる¹³⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。Greaves らは、ミトコンドリア電子伝達系の酵素異常を検出する COX 染色性⁹⁾の低下が、CPEO 症例において骨格筋生検では 13.7%にとどまったのに対して、外眼筋では 41.6%に上ったことを報告¹⁷⁾している。一方、ミトコンドリア病でみられる赤色ぼろ線維については、真木らは 60 歳以上の老人では 32 例中 15 例 (46.9%) の外眼筋に赤色ぼろ線維を認め、高齢になるほどその頻度が高くなると述べている¹⁸⁾。外眼筋生検では通常の骨格筋生検と比較して採取できる筋肉量に限界があることを勘案すると、外眼筋の生検では組織学的検討よりも、遺伝子検査を優先して行う必要があると考えられた。

本症例は心室頻拍の際にうっ血性心不全を生じた経過もあり、コエンザイム Q10 とタウリンを投与した。症例報告レベルではあるが CPEO に対するコエンザイム Q10 高容量の有効性の可能性が示されており¹⁹⁾²⁰⁾、コエンザイム Q10 はミトコンドリア膜における電子伝達に作用し、ミトコンドリア機能を改善させることで、病態を改善させる可能性が考えられている¹⁹⁾。また、タウリンはミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作症候群 (MELAS) に対し、脳卒中様発作再発の抑制に効果が示されている²¹⁾。MELAS 症例では tRNA のタウリン修飾が欠損しており²²⁾、高容量タウリンの補充により変異ミトコンドリアの機能が改善することで効果を示すとされる。タウリンはその他にも抗酸化作用、エネルギー代謝の調節、小胞体ストレスの抑制などを介して、神経筋疾患に対し保護的に働く可能性が示唆されている²³⁾。本症例では、患者の自覚的な易疲労性の改善を伴ったため、2 剤の内服を行った。

上腕二頭筋生検は正常で、外眼筋からの遺伝子検査で診断に至った CPEO の症例を経験した。ミトコンドリア病を疑う患者では、組織によって異常ミトコンドリアの分布が異なることがある。特に、CPEO などの多重欠失が原因となる疾患では、組織ごとのヘテロプラスミーの差が大きくなる。CPEO を疑う症例に対し生検を行う際には、外眼筋のように障害のある臓器、組織を選択することで、診断に至る可能性を高めることができると考えられた。本症例の様に、通常の筋生検で診断に至らない場合には、罹患筋の生検を追加で行うことで、診断に至る可能性がある。

謝辞: 本症例の遺伝子検査を施行していただきました、九州大学大学院臨床検査医学の康東天先生に深謝申し上げます。

※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) Kearns TP, Sayre GP. Retinitis pigmentosa, external ophthalmoplegia, and complete heart block: unusual syndrome with histologic study in one of two cases. *AMA Arch Ophthalmol* 1958;60:280-289.
- 2) Berenberg RA, Pellock JM, DiMauro S, et al. Lumping or splitting? "Ophthalmoplegia-plus" or Kearns-Sayre syndrome? *Ann Neurol* 1977;1:37-54.
- 3) van den Amele J, Li AYZ, Ma H, et al. Mitochondrial heteroplasmy beyond the oocyte bottleneck. *Semin Cell Dev Biol* 2020;97:156-166.
- 4) 野田 望, 松本信也, 堀田多恵子. ミトコンドリア遺伝子検査が診断の確定に有用であった Pearson 症候群の一症例. *医学検査* 2019;68:596-601.
- 5) Holt IJ, Harding AE, Cooper JM, et al. Mitochondrial myopathies: clinical and biochemical features of 30 patients with major deletions of muscle mitochondrial DNA. *Ann Neurol* 1989;26:699-708.
- 6) Viscomi C, Zeviani M. MtDNA-maintenance defects: syndromes and genes. *J Inherit Metab Dis* 2017;40:587-599.
- 7) 須藤 章. 【小児科医に知ってほしいミトコンドリア病 UPDATE】ミトコンドリア病の主要病型 慢性進行性外眼筋麻痺症候群. *小児科診療* 2019;82:483-489.
- 8) 井川正道, 米田 誠. 【内科診療に潜む脳炎・脳症】ミトコンドリア病. *日本内科学会雑誌* 2017;106:1584-1590.
- 9) 埜中征哉. 臨床のための筋病理. 日本医事新報社; 2011. p. 169-173.
- 10) Macmillan C, Lach B, Shoubridge EA. Variable distribution of mutant mitochondrial DNAs (tRNA(Leu[3243])) in tissues of symptomatic relatives with MELAS: the role of mitotic segregation. *Neurology* 1993;43:1586-1590.
- 11) 森 雅人. 【小児科医に知ってほしいミトコンドリア病 UPDATE】ミトコンドリアとミトコンドリア病 ミトコンドリアの遺伝支配. *小児科診療* 2019;82:433-439.
- 12) Roefs AM, Waters PJ, Moore GR, et al. Orbicularis oculi muscle biopsies for mitochondrial DNA analysis in suspected mitochondrial myopathy. *Br J Ophthalmol* 2012;96:1296-1299.
- 13) Almousa R, Charlton A, Rajesh ST, et al. Optimizing muscle biopsy for the diagnosis of mitochondrial myopathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2009;25:366-370.
- 14) Campbell SP, Williams DA, Frueh BR, et al. Contractile activation characteristics of single permeabilized fibres from levator palpebrae superioris, orbicularis oculi and vastus lateralis muscles from humans. *J Physiol* 1999;519:615-622.
- 15) Carta A, Carelli V, D'Adda T, et al. Human extraocular muscles in mitochondrial diseases: comparing chronic progressive external ophthalmoplegia with Leber's hereditary optic neuropathy. *Br J Ophthalmol* 2005;89:825-827.
- 16) Sorkin JA, Shoffner JM, Grossniklaus HE, et al. Strabismus and mitochondrial defects in chronic progressive external ophthalmoplegia. *Am J Ophthalmol* 1997;123:235-242.
- 17) Greaves LC, Yu-Wai-Man P, Blakely EL, et al. Mitochondrial DNA defects and selective extraocular muscle involvement in CPEO. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:3340-3346.
- 18) 真木寿之, 杉田幸二郎, 渡辺泰樹ら. ヒト外眼筋の組織化学

- 的研究. 臨床神経 1980;20:601-609.
- 19) Dunlop IS, Dunlop P. Reversible ophthalmoplegia in CPEO. *Aust N Z J Ophthalmol* 1995;23:231-234.
 - 20) Ogasahara S, Nishikawa Y, Yorifuji S, et al. Treatment of Kearns-Sayre syndrome with coenzyme Q10. *Neurology* 1986; 36:45-53.
 - 21) Ohsawa Y, Hagiwara H, Nishimatsu S, et al. Taurine supplementation for prevention of stroke-like episodes in MELAS: a multicentre, open-label, 52-week phase III trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90:529-536.
 - 22) Kirino Y, Yasukawa T, Ohta S, et al. Codon-specific translational defect caused by a wobble modification deficiency in mutant tRNA from a human mitochondrial disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:15070-15075.
 - 23) Schaffer S, Kim HW. Effects and mechanisms of taurine as a therapeutic agent. *Biomol Ther (Seoul)* 2018;26: 225-241.

Abstract

Chronic progressive external ophthalmoplegia that could not be diagnosed by biceps muscle biopsy, but was genetically diagnosed by extraocular muscle biopsy

Wataru Shiraishi, M.D., Ph.D.¹⁾²⁾³⁾, Takahisa Tateishi, M.D., Ph.D.¹⁾⁴⁾, Yu Hashimoto, M.D.¹⁾, Ryo Yamasaki, M.D., Ph.D.¹⁾, Jun-ichi Kira, M.D., Ph.D.¹⁾⁵⁾⁶⁾ and Noriko Isobe, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

²⁾ Department of Neurology, Kokura Memorial Hospital

³⁾ Shiraishi Internal Medicine Clinic

⁴⁾ Department of Medicine, Kurume University School of Medicine

⁵⁾ Translational Neuroscience Center, Graduate School of Medicine, and School of Pharmacy at Fukuoka, International University of Health and Welfare

⁶⁾ Department of Neurology, Brain and Nerve Center, Fukuoka Central Hospital

A 48-year-old Japanese male experienced slowly progressive diplopia. He had no family history and was negative for the edrophonium chloride test. Blood analysis showed elevated lactic acid and pyruvic acid levels, suggesting mitochondrial disease. A muscle biopsy from the biceps brachii was performed, but no pathological or genetical mitochondrial abnormalities were detected. Subsequently, he underwent muscle plication for diplopia in which the right inferior rectus muscle was biopsied. Genetic examination of genomic DNA extracted from the extraocular muscle tissue revealed multiple mitochondrial gene deletions, with a heteroplasmy rate of approximately 35%, resulting in the diagnosis of chronic progressive external ophthalmoplegia. In mitochondrial diseases, the tissue distribution of mitochondria with disease-associated variants in mtDNA should be noted, and it is important to select the affected muscle when performing a biopsy for an accurate diagnosis.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2022;62:946-951)

Key words: CPEO, mitochondrial disease, multiple deletions, extraocular muscle biopsy, mitochondrial DNA