

## ミトコンドリア病を疑わせる臨床症状・検査成績 血液, 尿, 髄液生化学検査

The screening test for mitochondrial disease

小黒範子<sup>1</sup> 桃井真里子<sup>2</sup>

Key words: 高乳酸・ピルビン酸血症, ミトコンドリア病

### はじめに

ミトコンドリア病は, ミトコンドリア機能異常に由来し, 酸化リン酸化の障害から, 多臓器にわたる多彩な臨床症状を示す。血液・生化学, 尿, その他の検査においては特異的な所見はないが, 各病態に応じて異常値を示し, 臨床症状と併せて診断することが重要である。本稿では, 主として呼吸鎖酵素欠損から生じる狭義のミトコンドリア病について, 一般血液, 生化学, 尿, 髄液検査からの診断へのアプローチを述べる<sup>1)</sup>。

### 1. 診断のための検査

#### a. 血液検査

Pearson 病で, 乳児期早期(ほとんどが生後4週間以内)に汎血球減少を呈する。重症の鉄芽球性貧血が特徴である<sup>2)</sup>。Pearson 病以外で血液検査上, 特に異常を示すことはない。

#### b. 生化学検査

軽度から中等度の高CK血症が, MELAS(mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes)など筋症状を示す病態で認められる<sup>3)</sup>。Leigh 脳症では, 血中アミノ酸分析でアラニンが高値である。プロリンや, メチオニンの高値も認められることが

ある。シトルリンが, しばしばNARP(neurogenic muscle weakness, ataxia and retinitis pigmentosa)変異による複合体V欠損で低値である。低シトルリン血症は, 酸化リン酸化障害では, 非特異的に認められることが多い。

Pearson 病では, 睪外分泌不全, 肝機能障害, 糖尿病を来す。慢性腎不全を合併したという報告もある。

#### c. 血中乳酸・ピルビン酸

ミトコンドリア病が疑われる場合, 血中乳酸, ピルビン酸測定が必須である。乳酸値は, 年齢による変動は少ないが, 啼泣, 過呼吸, 駆血などにより上昇する。したがって, 静脈採血で乳酸値が高値であった場合も, 必ず動脈血で再検する, 反復採血により恒常的な高乳酸血症を確認することが重要である。小児では25mg/dl以上を繰り返し認める場合に高乳酸血症と診断する。

高乳酸・ピルビン酸血症では, 通常, 血中乳酸とピルビン酸がともに増加するが, それぞれの増加度は病因により異なる。鑑別診断上最も重要なのが, 乳酸/ピルビン酸比(L/P比)である。嫌気性解糖系の最終代謝産物である乳酸は, 乳酸脱水素酵素の触媒作用によりピルビン酸が還元されて生成される。L/P比の正常値は, 約10である。呼吸鎖酵素欠損では, ピルビン酸の

<sup>1</sup>Noriko Oguro: Department of Pediatrics, Tochigi Rehabilitation Center とちぎリハビリテーションセンター小児科 <sup>2</sup>Mariko Y. Momoi: Department of Pediatrics, Jichi Medical School 自治医科大学小児科

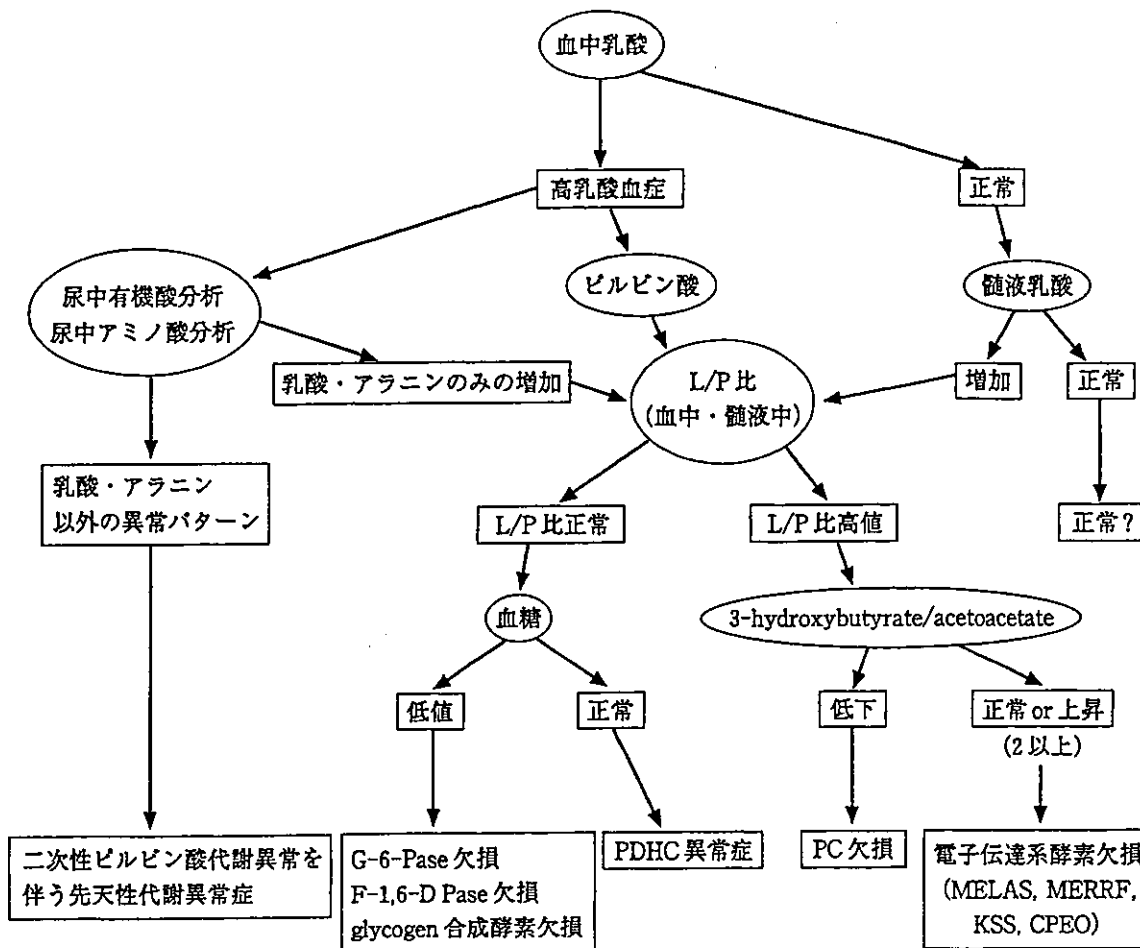


図1 高乳酸・ピルビン酸血症の臨床検査

G-6-Pase: グルコース-6-ホスファターゼ, F-1,6-D Pase: フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ,  
PC: ピルビン酸カルボキシラーゼ, MERRF: myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers

代謝障害によるピルビン酸の蓄積より、NADHの酸化障害によるNADHの蓄積の方が大きいので、乳酸がより多く蓄積して、L/P比が上昇し、その比は20以上になる<sup>4)</sup>。

恒常的な高乳酸血症(25 mg/dl以上)にL/P比の増加(20以上)とケトン体比の増加を伴う場合は、呼吸鎖酵素の異常が強く疑われる。実際に、酸化的リン酸化の障害では、L/P比は、20以上であり、ケトン体比は、2以上であるが、PDHC(ピルビン酸脱水素酵素複合体)欠損症では、L/P比は低い(10以下)。高乳酸・ピルビン酸血症の鑑別診断を図1に示す<sup>5,6)</sup>。

#### d. 髄液検査

髄液蛋白質の上昇が、慢性進行性外眼筋麻痺(chronic progressive external ophthalmoplegia: CPEO)で認められる。特に Kearns-Sayre 症候

群(KSS)では、100 mg/dl以上に増加する。MELASなど他病系でも神経系障害を伴う例は高値となり得る。

中枢神経障害を伴うミトコンドリア病が疑われるときには、髄液中乳酸・ピルビン酸の測定が必須である。髄液中の乳酸・ピルビン酸の正常値は、通常同時採血の静脈血より若干高値であるが、測定時の啼泣などに左右されない。血中乳酸・ピルビン酸がほぼ正常であっても髄液中で異常高値を示す場合があり、また、発作時や、症状増悪時にのみ高値を示す場合があるので、繰り返しの測定が必要なことがある。MELAS, Leigh脳症などでは、高値をとる例がほとんどである。

#### e. 運動負荷・ブドウ糖負荷試験

ミトコンドリア病であっても安静時血中乳酸

値が正常のことがある。このようなときには、運動負荷、ブドウ糖経口負荷による血中乳酸・ピルビン酸値を測定する。主として骨格筋の好氣的エネルギー代謝異常を明らかにさせるために、運動負荷(15ワット, 15分)をかけ、血中乳酸・ピルビン酸値の異常な上昇を確認する。また、ブドウ糖負荷試験では、早朝空腹時に1.75 g/kgのブドウ糖(トレランG)を経口投与し、投与前および投与後30, 60, 90, 120分後に採血して乳酸・ピルビン酸値を測定する<sup>7)</sup>。

正常では、血中乳酸値は、負荷前後でほとんど変動しないか軽度の上昇するのみであるが、ミトコンドリア病では、投与前の数倍に上昇し、高値が持続する。しかし、負荷試験で異常値を示さなくても、ミトコンドリア病を必ずしも否定できるわけではない。また、ミトコンドリア病の急性発作時には、病態を悪化させるので、負荷試験は禁忌である。

#### f. 尿検査

糖, 蛋白, 尿中NAG・ $\beta_2$ ミクログロブリン, アミノ酸の増加を検査する。腎尿細管障害を呈する例が多い。ネフローゼ症候群や、Fanconi症候群の合併例も報告されている。

## 2. スクリーニングのポイント

ミトコンドリア病の代謝スクリーニングでは、血中の酸化還元の状態が検出されないことがあるので注意を要する。例えば、近位尿細管

異常症では、血中乳酸値が低く、尿中乳酸値が増加することがある。また、ミトコンドリアDNA異常が組織特異的に発現し、血液検査では異常として現れないことがある。また、ミトコンドリアDNA異常が原因の場合、多臓器障害を来すこともあるが、臓器障害が一部に限られることもある。エネルギー代謝が盛んな組織(例えば脳や筋肉)が障害されるほど、血漿中の酸化還元状態の異常はより顕著である。

スクリーニングテストが陰性の場合、呼吸鎖酵素欠損症は診断に至らないこともあり得る。このため、呼吸鎖酵素欠損の可能性のある患者の評価は、初発症状にかかわらず、罹患し得る臓器と組織のすべてにおいてスクリーニングされるべきであり、多臓器障害の存在が呼吸鎖酵素欠損の診断の手がかりになる。また、病状の多くは進行性であり本稿であげた検査所見も、臨床経過の中で顕著になる場合もあるので、繰り返し検査を行い、臨床症候の変化、遺伝形式などと総合して診断することが重要である。

ミトコンドリア酵素異常、遺伝子診断も多く、の病型で可能となり、診断上重要な位置を占めている。しかしながら、呼吸鎖酵素の場合には酵素異常と臨床症状との対応関係が1対1ではないこと、また、同じ遺伝子変異であっても臨床型が多様であることから、患者の病型診断には、臨床症候・検査所見とそれらの経過が重要である<sup>8)</sup>。

## ■ 文 献

- 1) Dimauro S, Schon E-A: Mitochondrial DNA mutations in human disease. *Am J Med Genet (Semin Med Genet)* 106: 18-26, 2001.
- 2) Rotig A, et al: Spectrum of mitochondrial DNA rearrangements in the Pearson marrow-pancreas syndrome. *Hum Mol Genet* 4: 1327-1330, 1995.
- 3) Pavlakis S-G, et al: Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke like episodes: a distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol* 16: 481-488, 1984.
- 4) 黒田泰弘: ミトコンドリア病の臨床. *小児神経学の進歩*(日本小児神経学会卒後教育委員会編), p22-36, 診断と治療社, 1994.
- 5) Robinson B-H: Lactic acidemia (disorders of pyruvate carboxylase, pyruvate dehydrogenase). In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 7th ed (ed by Scriver CR, et al), p 1478-1499, McGraw-Hill, New York, 1995.
- 6) 伊藤道徳, 松田純子: 高乳酸・ピルビン酸血症. *小児内科* 28: 267-272, 1996.
- 7) 椎原弘章: ブドウ糖負荷試験. *小児内科* 32: 816-817, 2000.
- 8) Larsson NG, Clayton A: Molecular genetic aspects of human mitochondrial disorders. *Annu Rev Genet* 29: 151-178, 1995.

ミトコンドリア病を疑わせる臨床症状・検査成績  
画像診断

Neuroimaging

後藤珠子 桃井真里子

Key words: ミトコンドリア異常症, MELAS, KSS, Leigh 症候群

## 1. 概念・定義

ミトコンドリア異常症は、脳や骨格筋などエネルギーを多く消費している器官が障害され、中枢神経症状が主要症状となる。本稿では、中枢神経病変を中心とした画像所見について述べる。

## 2. 分類

ミトコンドリア異常症は臨床症候上、MELAS, MERRF, KSSを含む慢性進行性外眼筋麻痺(CPEO), NARPに分類され、Leigh症候群、Alpers病なども含まれる。

これらの疾患では、特徴的な画像所見を示すものもあるが、非特異的な所見や他の疾患と共通の所見を示すものもあり、また特徴的所見のないものもあるなど、多彩な画像所見を示す。

3. ミトコンドリア異常症を疑わせる  
画像所見

各疾患に共通してみられる所見は、病状が進行するに従って出現する大脳、小脳および脳幹の萎縮所見のみである。MERRFなどでは小脳の萎縮がより強く現れる。

ミトコンドリア異常症を疑う所見の一つが基底核病変である。両側対称性の被殻、線状体、視床病変がLeigh症候群で特徴的であり、KSS

などでも出現する。大脳や脳幹などの灰白質および白質にCTで低吸収域、MRI-T<sub>2</sub>強調画像で高信号域の病変が斑状に出現するなどの所見もみられる。これらの所見は、CTでははっきりしないこともあり、積極的にMRIを行う必要がある。そのほか、石灰化や梗塞様の所見も注意を要する。

4. ミトコンドリア異常症各疾患の  
画像所見

## a. MELAS(図1)

MELASでは、片側あるいは両側大脳の血管領域に一致しない脳梗塞様の病変を認める。CTでは大脳皮質・小脳の萎縮、大脳半球および基底核(尾状核・内包・視床)の低吸収を示す。石灰化が半数以上で認められる。MRI-T<sub>2</sub>強調画像では、大脳白質・灰白質および基底核病変は高信号を示し、また脳皮質・小脳・脳幹萎縮を認める<sup>1)</sup>。

脳梗塞発作を起こす機序は、ミトコンドリア機能欠損による細胞虚血、血管内皮の浮腫による毛細血管内腔の狭小化であり、病理学的には、皮質深部および白質における微小嚢胞形成を伴う壊死軟化と脱髄を認める。これらの病理学的所見およびその周囲の浮腫が、皮質下白質病変としてCT・MRIで認められると考えられている<sup>2)</sup>。

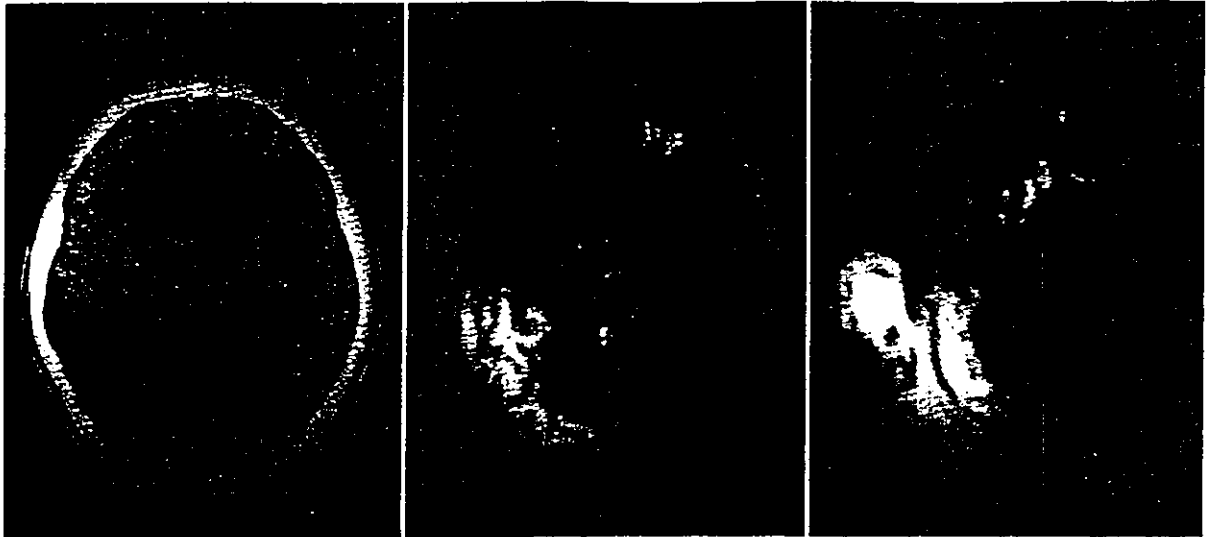


図1 MELAS(15歳女児, 頭痛, 嘔吐, 視力障害時の画像所見)

CTで右側頭葉から後頭葉にかけて低吸収域を認める。MRI-T<sub>2</sub>強調画像およびDWIでは同部位に高信号域を認める。

diffusion-weighted imaging (DWI)で, 病変は高信号を示す。DWIでは, 脳組織におけるprotonの可動性を検出するので, MELASの患者では発作部位においてprotonの可動性が高く, 血管性浮腫が起こっていることを示唆している<sup>3,4)</sup>。

<sup>123</sup>I-SPECTでは, 発作病変部位の代謝性アシドーシスによりhyperperfusionを示すが, びまん性にhypoperfusionを示すという報告もある。CT・MRIより感度が良い<sup>5)</sup>。

MRS(magnetic resonance spectroscopy)では, 乳酸レベルの上昇とNAAレベルの減少が認められるが, この所見はミトコンドリア異常症のまかに, 腫瘍・軸索変性・Cockayne症候群・脳梗塞でも認められ, 非特異的である<sup>6)</sup>。

脳血管造影で, 多くは狭窄を認めない。血流の遅延および低下を認めたという報告は, 微小血管から毛細血管の病変を示唆している<sup>7)</sup>。

画像上の鑑別疾患としては, 脳梗塞発作時のCTの低吸収域に対しては, 脳梗塞・脳腫瘍・脳炎・脳膿瘍・脳血管炎・脳挫傷・adrenoleukodystrophyやCanavan病などの白質変性症などがあげられるが, 血管支配領域との一致の有無, 病変が出現・消退を繰り返すこと, 灰白質侵害の有無などが鑑別点となる。

#### b. MERRF

MERRFに特異的な画像所見はない。大脳および小脳白質にCTで低吸収, MRI-T<sub>2</sub>で高信号の病変が斑状に認められることがある。大脳および小脳の萎縮はほとんどの例で認められ, 小脳の萎縮の程度は大脳の萎縮よりも高度である。中脳・橋の萎縮を伴う例もある。淡蒼球と小脳歯状核の変性および石灰化は, 年齢が上がるほど多く認められる<sup>12)</sup>。画像上の鑑別疾患は, 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症(DRPLA)などの進行性ミオクローヌスてんかん・脊髄小脳変性症・色素性乾皮症・Cockayne症候群・ataxia telangiectasia・Wilson病その他の先天性代謝異常症・脳炎や無酸素性脳症などがあげられる。

#### c. KSSおよびCPEO(図2)

CTでは大脳・小脳の萎縮, また大脳および小脳白質の低吸収域および基底核・視床・大脳半球の様々な低吸収域と石灰化を認める。

MRIでは大脳および小脳の萎縮, 皮質下白質・淡蒼球・視床においてT<sub>2</sub>強調画像で高信号, T<sub>1</sub>強調画像で等信号となる対称あるいは非対称な病変を高頻度に認める。また, 脳幹・小脳脚・橋・延髄にも病変が認められることがある<sup>8-12)</sup>。

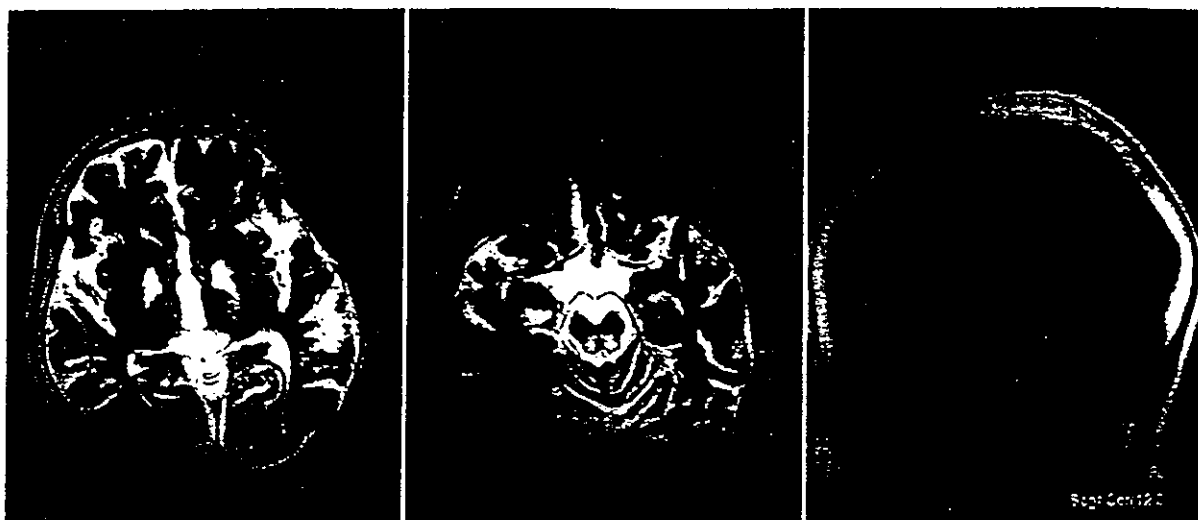


図2 KSS(14歳男児のMRI)

両側基底核および中脳背側にT<sub>2</sub>強調画像で高信号の病変を認める。矢状断では小脳の萎縮が著明である。



図3 Leigh 症候群(11カ月女児のMRI)

両側基底核、大脳皮質および脳幹の灰白質に左右対称性にT<sub>1</sub>強調画像で低信号、T<sub>2</sub>強調画像で高信号の病変を認める。

画像上の鑑別疾患としては、白質変性症などの脱髄性疾患が鑑別となるが、脱髄性疾患では、基底核や灰白質は障害されない。

#### d. NARP

NARPに特徴的な所見はない。進行した例では大脳、小脳および脳幹の萎縮がみられる。基底核病変が出現した例、小脳虫部の低形成などの報告がある。

#### e. Leigh 症候群(図3)

CTで低吸収、MRI-T<sub>1</sub>で低信号、T<sub>2</sub>で高信号の病変が左右対称に描出される。病変は被殻・淡蒼球・尾状核・脳室周囲・大脳脚に多く、ときに灰白質・視床下核・索状体・白質にも認められる<sup>13)</sup>。乳児や胎児では、脳エコーで病変がhyperechoicに描出される<sup>13)</sup>。

### おわりに

ミトコンドリア異常症の画像所見は、基底核病変や大脳や小脳の萎縮など、非特異的であり、確定診断のためには、画像所見のほかにそれぞれの臨床症状、血中および髄液中の乳酸・ピルビン酸の高値を確認することや筋生検が有用である。ミトコンドリアDNA変異を確認する遺伝子診断も行われている。

MRIやMRSでは、中枢神経症状が認められない時期でも病変が認められる。MRSでの乳酸レベルの上昇はMRIで所見が認められない領域でも認められ、広範な好気性代謝障害を示唆するという報告もあり、将来的にはミトコンドリア病の最も信頼のおける診断所見となり得るであろう<sup>14)</sup>。

### ■ 文 献

- 1) Barkovich A, et al: Mitochondrial disorders: Analysis of their clinical and imaging characteristics. ANJR 14: 1119-1137, 1993.
- 2) Huang C, et al: Mitochondrial encephalomyopathies: CT and MRI findings and correlations with clinical features. Eur Neurol 35: 199-205, 1995.
- 3) Yoneda M, et al: Vasogenic edema on MELAS: A serial study with diffusion-weighted MR imaging. Neurology 53: 2182-2184, 1999.
- 4) Ohshita T, et al: Serial diffusion-weighted imaging in MELAS. Neuroradiology 42: 651-656, 2000.
- 5) Miyamoto A, et al: Serial imaging in MELAS. Neuroradiology 39: 427-430, 1997.
- 6) Detre J, et al: Regional variation in brain lactate in Leigh syndrome by localized <sup>1</sup>H magnetic resonance spectroscopy. Ann Neurol 29: 218-221, 1991.
- 7) 近間正典ほか: 脳血管撮影で血流の遅延及び低下を認めた MELAS の一例. 臨床神経 34: 167-169, 1994.
- 8) Chu B, et al: MRI of the brain the Kearns-Sayre syndrome: report of four cases and review. Neuro-radiology 41: 759-764, 1999.
- 9) Crisi G, et al: MRI in a case of Kearns-Sayre syndrome confirmed by molecular analysis. Neuroradiology 36: 37-38, 1994.
- 10) Nakagawa E, et al: Progressive brainstem and white matter lesions in Kearns-Sayre syndrome: a case report. Brain Dev 16: 416-418, 1994.
- 11) Leutner C, et al: Cerebral MR in ophthalmoplegia plus. AJNR 15: 681-687, 1994.
- 12) Wray S, et al: MR of the brain in mitochondrial myopathy. AJNR 16: 1167-1173, 1995.
- 13) Yamagata T, et al: Ultrasonography and magnetic resonance imaging in Leigh disease. Pediatr Neurol 6: 326-329, 1990.
- 14) Clark J, et al: MELAS: Clinical and pathologic correlations with MRI, xenon/CT, and MR spectroscopy. Neurology 46: 223-227, 1996.

## ミトコンドリア病を疑わせる臨床症状・検査成績 その他(脳波など)

Other (electroencephalogram etc.)

諏訪清隆 桃井真里子

Key words: 電気生理学的検査, 脳波, VEP, ABR, 進行性ミオクローヌステんかん

### はじめに

ミトコンドリア病は、ミトコンドリアの機能異常により多組織で障害が生じるため、多彩な病像を呈する。

本稿では、非特異的ではあるが、ミトコンドリア病を疑わせるような電気生理学的検査所見を中心に述べることにする。

### 1. 脳 波

ミトコンドリア病に特異的な脳波所見はない。

#### a. 慢性進行性外眼筋麻痺(chronic progressive external ophthalmoplegia: CPEO) (Kearns-Sayre 症候群を含む)

びまん性徐波や、まれにてんかん波を認めることがある<sup>1)</sup>。

#### b. MERRF(myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers)

MERRFは進行性ミオクローヌステんかんの代表的疾患であるが、初期には非典型例が多く診断に苦慮することが少なくない。

発作時の棘徐波複合などの異常波に加え、基礎波の徐波化、群発徐波が多いが、光過敏性を認めることがある。

早期では背景の徐波化、群発徐波がみられ、病像が進行すると、全般性非典型的棘徐波の群発や、光刺激で棘波、多棘波も誘発されること

も多くなる。また、後頭部に限局する棘波や鋭波もみられる<sup>2,3)</sup>。

基礎波の悪化がなく、臨床症状の緩徐な進行の間にてんかん波と光過敏性は消失した症例がみられ、これらの所見は進行性ミオクローヌスの中でも独特で、MERRFの診断に有用であるとする報告もある<sup>4)</sup>。

#### c. MELAS(mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes)

臨床的にてんかんを発症するかなり前から高度の脳波異常を呈する例が多い。

脳波異常としては、背景の徐波化やてんかん波が特徴的所見であるが、病期によって様々である<sup>4)</sup>。

また、脳梗塞様発作のため重度の脳波異常(局所的、片側または全般の徐波とてんかん波)を認める<sup>5,6)</sup>。

脳梗塞様発作急性期では多棘波を伴う局所的な高振幅δ波(focal high-voltage delta waves with polyspikes: FHDPS)が高率に認められる。亜急性期、慢性期には局所的な棘波や鋭波、14 & 6陽性波の群発をしばしば認める。FHDPSは、MELAS患者の脳梗塞様発作における指標となるとの報告もある<sup>7)</sup>。



## 2. 誘発電位

### a. CPEO

視覚誘発電位 (VEP) や短潜時感覚誘発電位 (SSEP) に異常がみられ、無症候ではあるが、subclinical に視神経軸索や後索系に異常が存在することが報告されている<sup>8,9)</sup>。

### b. MERRF

体性感覚誘発電位 (SEP): P25N33 の巨大電位 (giant SEP) がみられるが、ミオクローヌスが大脳皮質由来であることを示すにすぎず、MERRF だけの特異的所見ではない<sup>2)</sup>。

### c. Leber 病

VEP は早い段階においては潜時が遅延し、振幅が減少する。進行に伴い完全に消失する<sup>10,11)</sup>。SEP は正常だが、聴覚障害のない患者の 64% で聴性脳幹反応 (ABR) は異常であったとの報告もある<sup>12)</sup>。

### d. Leigh 脳症

ABR, SSEP は疾患の重症度を分類するのに有用との報告がみられる。

ABR: I-V 間の延長, V 波の消失, 異常な波形, 聴力検査が正常なのに完全に反応が欠損しているとの報告があるが、一貫したパターンはない<sup>13)</sup>。

ABR の異常所見は早期から検出されるので、ABR は疾患の進行を評価するのに有効だと考えられる<sup>14)</sup>。

SSEP: 一般に消失している<sup>13)</sup>。

## 3. 心電図

### a. CPEO

脚ブロックや完全房室ブロックなどの伝導障

害を認める。

### b. Leber 病

フィンランドの家系で、全員に WPW を認めたとの報告がある<sup>15)</sup>。

### c. Leigh 脳症

乳児型では拡張型心筋症による心電図異常 (ST 降下, T 波の陰性化, QRS 幅の増大, V1, V2 誘導で QS パターン, V5, V6 誘導で高い R 波, 多源性心室性期外収縮や頻発性心室性期外収縮など) をみることがある。

## 4. 筋電図, 神経伝導速度

ミトコンドリア異常症では、筋、末梢神経に症状を呈する例が多い。検査上特徴的な所見はないが、多くの疾患で異常がみられる。筋電図では short duration, low amplitude などの筋原性の変化が近位筋優位にみられることが多い。神経伝導速度では軸索障害や脱髄の混在した多発神経症を呈する。主には軸索性の多発神経症を呈し、振幅は低下するが伝導速度の遅延がない例がみられる。腓腹神経のみの低振幅または電位の消失が報告されている。

これらの筋電図, 神経伝導速度所見はときに混在しているため、注意が必要である。

### おわりに

ミトコンドリア病には特異的な電気生理学的所見はないが、これらの検査で異常を認めた場合には、ミトコンドリア病の可能性に留意して、臨床症状や他の検査成績と併せて鑑別を進める必要があると考えられる。

## ■文 献

- 1) Egger J, et al: Cortical subacute necrotizing encephalomyelopathy. A study of two patients with mitochondrial dysfunction. *Neuropediatrics* 15: 150-158, 1984.
- 2) So N, et al: Myoclonus epilepsy and ragged-red fibers (MERRF). 2. Electrophysiological studies and comparison with other progressive myoclonus epilepsies. *Brain* 112: 1261-1276, 1989.
- 3) Tulinius MH, Hagge I: EEG findings in children and adolescents with mitochondrial encephalomyopathies: a study of 25 cases. *Brain Dev* 13: 167-173, 1991.
- 4) Ohtsuka Y, et al: Myoclonus epilepsy with ragged-red fibers: a clinical and electrophysiologic follow-up study on two sibling cases. *J Child Neurol* 8: 366-372, 1993.

- 5) Pavlakis SG, et al: Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes: a distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol* 16: 481-488, 1984.
- 6) Koga Y, et al: Findings in muscle in complex I (NADH coenzyme Q reductase) deficiency. *Ann Neurol* 24: 749-756, 1988.
- 7) Fujimoto S, et al: Serial electroencephalographic findings in patients with MELAS. *Pediatr Neurol* 20: 43-48, 1999.
- 8) 時村美香ほか: Kearns-Sayre 症候群の電気生理学的所見. *臨床脳波* 32: 834-836, 1990.
- 9) Schubert M, et al: Central and peripheral nervous system conduction in mitochondrial myopathy with chronic progressive external ophthalmoplegia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 90: 304-312, 1994.
- 10) Kothe AC, et al: Visual and neural function in Leber's optic neuropathy. *Optom Vis Sci* 67: 138-147, 1990.
- 11) Borruat FX, et al: Late onset Leber's optic neuropathy: a case confused with ischaemic optic neuropathy. *Br J Ophthalmol* 76: 571-573, 1992.
- 12) Mondelli M, et al: BAEP changes in Leber's hereditary optic atrophy: further confirmation of multi-system involvement. *Acta Neurol Scand* 81: 349-353, 1990.
- 13) Taylor MJ, Robinson BH: Evoked potentials in children with oxidative metabolic defects leading to Leigh syndrome. *Pediatr Neurol* 8: 25-29, 1992.
- 14) Araki S, et al: Electrophysiological brainstem dysfunction in a child with Leigh disease. *Pediatr Neurol* 16: 329-333, 1997.
- 15) Nikoskelainen E, et al: Preexcitation syndrome and Leber's hereditary optic neuroretinopathy. *Lancet* i: 969, 1985.

## NARP

山形崇倫 桃井真里子

Key words: NARP 症候群, 小脳失調, 網膜色素変性症, 末梢神経障害, Leigh 症候群

## 1. 概念・定義

NARP 症候群は, Holt らにより, 1990 年に初めて報告された<sup>1)</sup>. 発達遅滞, 網膜色素変性, けいれん, 失調, 末梢神経障害とそれに起因する筋力低下と感覚障害を主徴とする疾患で, その特徴的症狀, neurogenic muscle weakness, ataxia, and retinitis pigmentosa の頭文字をとって, NARP と呼ばれている. ミトコンドリア DNA 8993 変異を伴う疾患で, その部位の ATP synthase subunit 6(ATPase 6)の機能低下により発症する.

NARP としての報告はそれほど多くはなく, 日本での報告も 1 例のみだが<sup>2)</sup>, 同じ 8993 変異が Leigh 症候群の病因として頻度が高く<sup>3,4)</sup>, 注目されている. 特に, maternally inherited Leigh 症候群(MILS)として, 家族性に発症する Leigh 症候群が知られている<sup>5)</sup>.

## 2. 分類

なし.

## 3. 病因論的事項

## a. ミトコンドリア DNA 変異

ミトコンドリア DNA の 8993T→G 変異が病因である<sup>1)</sup>. 8993T→C 変異により発症した症例の報告もある<sup>6,7)</sup>. 変異ミトコンドリア DNA の

比率が高いときは Leigh 症候群となり, 低いときは NARP の症状を呈すると考えられている. 変異ミトコンドリア DNA が 95% 前後になると Leigh 症候群, 60% 以上で NARP, 80% 台で緩徐進行性の Leigh 症候群となり, 30% 以下では発症しないと報告されているが<sup>8-10)</sup>, それに合致しない例もある.

これらの DNA 変異の検討は主にリンパ球, 線維芽細胞や筋で行われており, 症状の違いが変異ミトコンドリア DNA の比率の組織, 特に脳内の分布の差によるのか, 詳しい機序はわかっていない. 剖検例での検討で, 各組織間での変異ミトコンドリア DNA の比率は, 比較的一定に保たれていたとの報告があるが<sup>9)</sup>, リンパ球と線維芽細胞で変異 DNA の比率が違っていたという報告もある.

また, 一般に, 症状は世代を経るごとに重症化する. 無症状の母から NARP, 更にその子が Leigh 症候群, あるいは, 無症状の母から Leigh 症候群の子が生まれることも多い. 変異ミトコンドリア DNA の比率も, ほぼ 0% であった母から, 子どもでは 90% 以上になることもある<sup>7-10)</sup>. 変異をもつミトコンドリアの方が増殖が速いことが示されている<sup>11)</sup>.

## b. ATPase 活性

8993 は, ミトコンドリア DNA の ATPase 6 サブユニットの中に存在する. 8993T→G 変異に

よりアミノ酸が leucine から arginine に (155L→R), また, 8993T→C 変異により proline に変異する。この変異は,  $F_0F_1$ -ATPase の, 膜結合しプロトンチャンネルに関連した  $F_0$  部位にある。8993 変異を有するリンパ芽球, 線維芽細胞, 筋細胞, 血小板などで ATP 合成能が低下していると報告されている<sup>12)</sup>。

細胞融合を用いた研究など, 病態解明の研究報告が幾つかなされているが, 蛋白の不安定性, プロトンチャンネルの障害により膜電位勾配を維持できず, 酸化リン酸化の障害なども起こし, ATP 産生が低下していることが示されている<sup>3,11-13)</sup>。一方, ATP の加水分解反応は低下しておらず, その酵素活性のある  $F_1$  部位には直接の影響はないと考えられている。また, 変異 DNA を 90% 以上もつ線維芽細胞で, superoxide dismutase 活性が著明に上昇しており, アポトーシスが起きていることが確認されている<sup>14)</sup>。このアポトーシスは, 抗酸化薬である perfluoro-tris-phenyl nitron で抑制され, 治療法開発の一つのターゲットとされている。

#### 4. 病 態

##### a. 臨床症候

NARP としての特徴的な症状は, 精神運動発達遅滞あるいは痴呆, 網膜色素変性, けいれん発作, 失調, 近位筋優位の神経原性の筋力低下, 感覚性ニューロパチーであるが, その症状, 重症度は多彩である<sup>1,2,7-10)</sup>。けいれん発作としては, ミオクローヌス発作や全般強直間代性けいれんなどがあるが, 點頭てんかんを発症した例もある<sup>7)</sup>。

発症年齢や症状の出現する順位も多彩であるが, 一般的には, 学童期から思春期前後に発症し, 諸症状が数年から数十年にわたり緩徐に進行する例が多い。幼児期早期より筋緊張低下, 知的障害があり, 4-5歳ごろよりけいれん, 失調, 錐体路症状が出現してきた例<sup>10)</sup>, 乳児期に筋緊張低下と點頭てんかんで発症し徐々に失調や網膜色素変性が明らかとなった例や<sup>7)</sup>, 12歳ごろより網膜色素変性による夜盲症が始まり, 20代からけいれん, 30代から失調が出現して

きた例などが報告されている<sup>1)</sup>。

また, 前述したように, NARP と同じ 8993T→G 変異により, Leigh 症候群が発症することが知られている<sup>3-10)</sup>。乳児期早期に発症し急速に進行する典型的 Leigh 症候群の経過をとるものも多いが, 生下時から重度の筋緊張低下, 呼吸不全を示し, 早期に死亡したものや 1-5歳前後に発症し, 緩徐に進行する Leigh 症候群の病像を示す, NARP と Leigh 症候群の中間的な症状を示すものもみられる。同一家系内でそれらが混在していることも多い。また, Leigh 症候群に心筋症を合併する例<sup>15)</sup>, 乳児突然死症候群 (SIDS) を起こした例の報告もある。

そのほか, 8993T→G 変異をもつものの中には, Kearns-Sayre 症候群類似の症状を示したもの<sup>16)</sup>, MELAS と同様な梗塞巣を示したもの, 発達遅滞や錐体路徴候があり, 進行が明らかでなく, 非特異的な知的障害や脳性麻痺と診断されていた例などもある。

##### b. 検査成績

一般血液や髄液検査上特徴的な所見はない。血中, 髄液中の乳酸, ピルビン酸が軽度上昇する例もあるが, 正常であることが多い。血中アミノ酸分析で, citrulline が低下している症例が報告され, NARP に特徴的な所見ではないかと示唆されているが, 他のミトコンドリア異常による疾患の Pearson 病でも類似の所見を示したとの報告がある。

citrulline は, 尿素サイクルの酵素で, 肝と小腸で ornithine と carbamoyl phosphate から, ornithine transcarbamylase により合成される。citrulline が低下する機序として, 小腸でのミトコンドリアの酸化リン酸化が低下することにより, carbamoyl phosphate を合成する carbamoyl phosphate synthetase I の活性が ATP 不足のために低下し, citrulline 合成が低下すると推定されている<sup>10)</sup>。よって, NARP では低下しやすいため, 小腸でのミトコンドリア機能が低下した場合には起こり得ると推定されている。

頭部 CT, MRI で, 大脳, 小脳, とくに脳幹の萎縮が報告されている。基底核病変がみられた例, 小脳虫部の低形成などの報告もあるが,

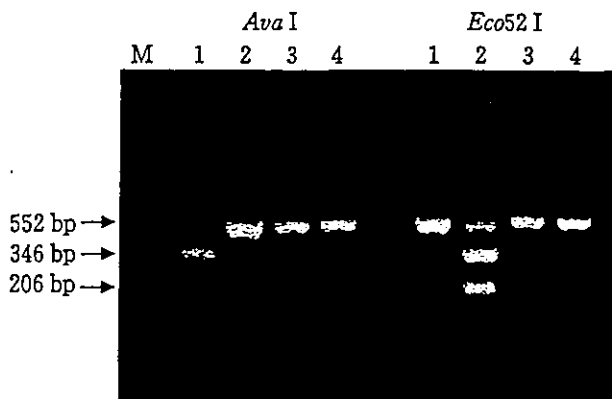


図1 8993変異のPCR法，制限酵素による検出

PCR増幅後，制限酵素*Ava* I(左)および*Eco52* I(右)で消化．PCR産物は552bpで，T8993G変異があると*Ava* Iで，T8993C変異があると*Eco52* Iで消化され，346および206bpのバンドが出現する．

患者1はT8993G変異を，患者2はT8993C変異をもち，患者3，4は変異がない．

M: 分子量マーカー，1: 患者1，2: 患者2，3: 患者3，4: 患者4

所見がない場合も多く，NARPとしての特徴的な画像所見はない．<sup>31</sup>P-magnetic resonance spectroscopyで，脳でクレアチンリン酸の低下，ADP濃度の上昇とリン酸化反応の低下が，筋で無機リン濃度の上昇とクレアチンリン酸の低下が示されている<sup>17)</sup>．

末梢神経伝導速度は正常だが，感覚神経電位が低下している例もみられる．視覚誘発電位，聴性脳幹反応は異常を示す．筋電図では，軽度の筋原性変化を示した例もあるが，所見がないことも多い．同様に，筋生検にても ragged-red fiber などの特徴的所見は得られない．電顕で一部の筋細胞のミトコンドリア構造の異常が検出されることがある．

ATPase 活性は，正常から35-69%低下するが，線維芽細胞で活性低下していても，筋細胞では正常範囲であった例もある．

## 5. 診断と鑑別診断

すべての症状が出現するのには成人期まで経過をみなければならない例もあり，特徴的

の一部を呈する場合や，家系に Leigh 症候群がある場合は，積極的に疑って検査を行う．他のミトコンドリア異常症，小脳症状や網膜色素変性を来す，種々の先天代謝異常症や変性疾患が鑑別すべき疾患となる．

確定診断は，リンパ球や線維芽細胞を用いた，ミトコンドリアDNAの8993変異検出が必要である．患者細胞よりDNA抽出し，primer F: CCGACTAATCACCACCCAAC(8648-8665)，R: TGTCGTGCAGGTAGAGGCTT(9180-9199)を用い，annealing 温度56°CでPCR増幅する．PCR産物を制限酵素*Ava* Iで消化する．T8993G変異の場合，*Ava* I site(CCCTGG→CCCGGG)が新たに形成されるため，変異DNAは，552bpのバンドが*Ava* Iで346bpと206bpのバンドに切断される(図1)<sup>1)</sup>．同様に，T8993C変異の場合は，*Hpa* II site(CTGG→CCGG)または*Eco52* I site(TGGCCG→CGGCCG)が形成される(図1)<sup>6)</sup>．

## 6. 治療と予後

特異的な治療法はない．

## ■ 文 献

- 1) Holt IJ, et al: A new mitochondrial disease associated with mitochondrial DNA heteroplasmy. *Am J Hum Genet* 46: 428-433, 1990.
- 2) 三谷真紀ほか: ミトコンドリア DNA8993T to C変異をみとめた NARP (neurogenic muscle weakness, ataxia, and retinitis pigmentosa) の 1 例. *臨床神経* 40: 600-604, 2000.
- 3) Tatuch Y, et al: Heteroplasmic mtDNA mutation (T→G) at 8993 can cause Leigh disease when the percentage of abnormal mtDNA is high. *Am J Hum Genet* 50: 852-858, 1992.
- 4) Santorelli FM, et al: The mutation at nt 8993 of mitochondrial DNA is a common cause of Leigh's syndrome. *Ann Neurol* 34: 827-834, 1993.
- 5) Ciafaloni E, et al: Maternally inherited Leigh syndrome. *J Pediatr* 122: 419-422, 1993.
- 6) de Vries DD, et al: A second missense mutation in the mitochondrial ATPase 6 gene in Leigh's syndrome. *Ann Neurol* 34: 410-412, 1993.
- 7) 斉藤茂子ほか: ミトコンドリア DNA 塩基番号 8993 の一塩基置換の相違により異なる臨床経過を呈したと考えられた Leigh 脳症の 2 例. *日児誌* 104: 52-55, 2000.
- 8) Makela-Bengts P, et al: Correlation between the clinical symptoms and the proportion of mitochondrial DNA carrying the 8993 point mutation in the NARP syndrome. *Pediatr Res* 37: 634-639, 1995.
- 9) Uziel G, et al: Mitochondrial disease associated with the T8993G mutation of the mitochondrial ATPase 6 gene: a clinical, biochemical, and molecular study in six families. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63: 16-22, 1997.
- 10) Parfait B, et al: The neurogenic weakness, ataxia and retinitis pigmentosa (NARP) syndrome mtDNA mutation (T8993G) triggers muscle ATPase deficiency and hypocitrullinaemia. *Eur J Pediatr* 158: 55-58, 1999.
- 11) Vergani L, et al: Introduction of heteroplasmic mitochondrial DNA (mtDNA) from a patient with NARP into two human rho degrees cell lines is associated either with selection and maintenance of NARP mutant mtDNA or failure to maintain mtDNA. *Hum Mol Genet* 8: 1751-1755, 1999.
- 12) Baracca A, et al: Catalytic activities of mitochondrial ATP synthase in patients with mitochondrial DNA T8993G mutation in the ATPase 6 gene encoding subunit  $\alpha$ . *J Biol Chem* 275: 4177-4182, 2000.
- 13) Nijtmans LG, et al: Impaired ATP synthase assembly associated with a mutation in the human ATP synthase subunit 6 gene. *J Biol Chem* 276: 6755-6762, 2001.
- 14) Geromel V, et al: Superoxide-induced massive apoptosis in cultured skin fibroblasts harboring the neurogenic ataxia retinitis pigmentosa (NARP) mutation in the ATPase-6 gene of the mitochondrial DNA. *Hum Mol Genet* 10: 1221-1228, 2001.
- 15) Pastores GM, et al: Leigh syndrome and hypertrophic cardiomyopathy in an infant with a mitochondrial DNA point mutation (T8993G). *Am J Med Genet* 50: 265-271, 1994.
- 16) Santorelli F, et al: Heterogeneous clinical presentation of the mtDNA NARP/T8993G mutation. *Neurology* 49: 270-273, 1997.
- 17) Lodi R, et al: Brain and muscle energy metabolism studied in vivo by  $^{31}\text{P}$ -magnetic resonance spectroscopy in NARP syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57: 1492-1496, 1994.

## 純粋型ミオパチー

Pure mitochondrial myopathy

森 雅人 桃井真里子

Key words: 純粋型ミオパチー, ヘテロプラスミー, tRNA, cytochrome b

### 1. 概念・定義

純粋型ミオパチーは、筋症状を唯一の症状とするミトコンドリア異常症である。他のミトコンドリア異常症の筋症状と同様に、筋力低下と易疲労がみられる。頭痛、嘔吐、けいれんなどの中枢神経障害や、心筋障害など他の臓器の異常がみられる例は含まれない。また、筋症状が初期症状であり、他の臓器の障害が続いて出現する可能性もあり、診断には注意が必要である。

これまで幾つかのミトコンドリアDNAの遺伝子異常が報告され、特にtRNAをコードする領域に報告が多い。他のミトコンドリア異常症と同様に同じ変異をもっているも表現型が異なったり、MELAS(ミトコンドリアDNA3243)と同じ変異での報告もある<sup>9)</sup>。これは組織、細胞ごとの変異ミトコンドリアの分布(ヘテロプラスミー)の状態による。純粋型ミオパチーでは異常ミトコンドリアDNAの割合が筋細胞に強く偏っており、ミトコンドリアDNA異常が筋細胞にのみ症状発現の閾値を超えて存在するものがミオパチーを呈し、この病型を形成すると考えられる。

これまでの報告を中心に以下にまとめる。

### 2. 分類

分類は筋細胞における主に生化学的、特に電

子伝達系酵素異常により分類される。complex I(NADH-CoQ reductase), complex II(succinate-CoQ reductase), complex III(CoQ-cytochrome c reductase), complex IV(cytochrome c oxidase), complex V(ATP synthesis)などの欠損症が報告されている。これまでにはcomplex I, complex II, complex IIIの欠損症の報告が多いとされる<sup>1)</sup>。また、幾つかの複合体の合併欠損の報告もあり、酵素活性の低下のみでの分類は不十分と思われる。また、特にそれぞれの酵素欠損症での特有の所見はみられず、臨床症状での病型の分類は困難である。

### 3. 病因

表1のように、これまで14の点変異と1つの重複といったミトコンドリアDNA遺伝子の異常が報告されている<sup>23)</sup>。遺伝子の異常はtRNAとcytochrome bをコードする領域に報告されている。tRNAの変異では他のミトコンドリア異常症と同様に変異により蛋白合成が低下し、特に電子伝達系酵素活性の低下を来し、エネルギー供給の低下による細胞障害がその病態と考えられる。また、cytochrome bの変異ではcomplex IIIの単独欠損を来し症状が発現するとされる<sup>13)</sup>。

他のミトコンドリア異常症と同様に症状の発現には変異ミトコンドリアの組織、細胞ごとの

表1 純粋型ミオパチーの遺伝子異常

mutation	coding gene	inheritance	references
T618C	tRNA <sup>Phe</sup>	maternal	4)
A3243G	tRNA <sup>Leu(UUR)</sup>	maternal	5)
T3250C	tRNA <sup>Leu(UUR)</sup>	maternal	6)
A3288G	tRNA <sup>Leu(UUR)</sup>	maternal	7)
A3302G	tRNA <sup>Leu(UUR)</sup>	maternal	8)
T4409C	tRNA <sup>Met</sup>	sporadic	9)
G5521A	tRNA <sup>Trp</sup>	maternal	10)
A12320G	tRNA <sup>Leu(CUN)</sup>		11)
G14846A	cytochrome b	sporadic	12)
G15084A	cytochrome b	sporadic	12)
G15168A	cytochrome b	sporadic	12)
G15723A	cytochrome b	sporadic	12)
G15762A	cytochrome b	sporadic	13)
C15990T	tRNA <sup>Pro(UGG)</sup>	sporadic	14)
260 bp dup. (mtDNA302-566)			15)

これまでミトコンドリア DNA 上に 14 の点変異と 1 つの重複の報告がある。

分布の状態(ヘテロプラスミー)により, 閾値を超えて異常ミトコンドリアが存在する場合に症状を呈する。純粋型ミオパチー筋細胞における変異ミトコンドリア DNA の割合は 90% 以上と高率である。一方, 線維芽細胞やリンパ球における変異ミトコンドリア DNA の割合は少ないか検出されない程度である。

このように純粋型ミオパチーでは筋に特異的に異常ミトコンドリアが分布している状態と考えられる。更に, 同一患者においても筋細胞ごとに変異ミトコンドリアの割合が異なっていることが, 単一筋細胞を用いた変異解析で明らかになっている。single fiber PCR を用いた検討で, cytochrome c oxidase (CCO) 活性の低下が認められる筋細胞では CCO 活性が正常の筋細胞に比べ, 変異ミトコンドリアの割合が有意に高率であることが示されている<sup>9)</sup>。

#### 4. 病 態

これまで遺伝子異常とともに報告されている

例について, 表 1 に示した。

##### a. 遺伝形式

一般にミトコンドリア DNA は母系遺伝をするが, この病型では表 1 のように母系遺伝, 孤発例の報告がある。

##### b. 症 状

発症年齢は 3-50 歳代と幅広く, ミトコンドリア異常症における筋症状の発症は一般に 20 歳以前が多いが, 75 歳まで報告がある<sup>9)</sup>。筋力低下, 易疲労を初発症状とし, 近位筋優位の症状が進行する。軽度の筋力低下のみのものから, 呼吸不全を呈し死亡する例もある。Goto ら<sup>9)</sup>の報告では, 呼吸不全を繰り返した小児例が報告されている。また, cytochrome b に変異を認める例では, 軽度の易疲労, 筋力低下がみられる程度の症例報告もある<sup>13)</sup>。

眼球運動障害, 網膜色素変性, 心伝導障害, 知的障害, けいれんなど他の臓器の症状や他のミトコンドリア異常症の病型の症状が認められる場合は純粋型ミオパチーの診断は難しく, 他



の臓器の罹患状態を慎重に検討し、診断する必要がある。また、これらの他の臓器の症状が筋症状に続いて出現する場合もあるため注意深い経過観察が必要である。

#### c. 検査所見

純粹型ミオパチーに特有の検査所見はない。血液検査では血中乳酸・ピルビン酸値の高値がみられるが、髄液中の乳酸・ピルビン酸値は正常である。血清クレアチンキナーゼ(CK)は正常から軽度上昇まで報告がある。筋電図では筋原性の変化がみられるが、特徴的な所見はない。

頭部画像所見、心電図、心臓超音波検査では異常はみられない。

#### d. 筋病理所見

他のミトコンドリア異常症と同様の所見であり、一般に筋線維の大小不同、type 2B 線維の萎縮、Gomori-trichrome 染色において ragged-red fiber (RRF) が認められることが多い。CCO 染色における活性低下も認められることが多い。すべての所見が必発ではなく筋組織内に種々の割合で存在する。一方、cytochrome b 領域に変異が認められた報告では CCO 活性は全例で正常で、RRF も認められない例も認められている。cytochrome b 領域の変異の症例では complex III の低下が認められる。

このように純粹型ミオパチーに特有の筋病理所見はないため、診断は慎重に行われるべきであり、困難である。

### 5. 診断と鑑別診断

筋の易疲労、筋力低下などの筋症状、筋力低下、呼吸不全、突然死などの家族歴、血中乳酸・ピルビン酸値高値などからミトコンドリアミオパチーを疑い検索する。筋生検を行い、Gomori-trichrome 染色による RRF の有無、CCO 染色による CCO 活性の低下した筋細胞の有無などのミトコンドリアミオパチーの筋病理所見を確認し、生化学的検討、特に電子伝達系酵素活性の検索などを行う。頭部画像診断、眼科的検索、心臓超音波、心電図などのミオパチー以外他臓器の症状の検索を行うことは重要である。

遺伝子検索はこれまでに報告の多い tRNA 領域を中心に検索するが、必ずしも全例で遺伝子異常が確認されているわけではなく、tRNA 領域に点変異が見つからない場合は、全ミトコンドリア DNA の検索や重複、欠失の検索を検討することとなる。

鑑別診断は血中乳酸・ピルビン酸高値、ミトコンドリアミオパチー特有の筋生検所見が得られれば、他のミオパチーとの鑑別は可能と思われる。ミトコンドリアミオパチーと診断されたなら、他のミトコンドリア異常症にみられる全身の罹患臓器の検索を行う必要がある。他の臓器罹患の症状の存在、特に髄液中乳酸・ピルビン酸値の高値は中枢神経系の異常が疑われる。

### 6. 治療と予後

他のミトコンドリア異常症と同様に根本的な治療法はない。ミトコンドリア異常症における筋症状の改善に coenzyme Q10 は有効とされるが、表 1 に示した症例での有効な治療法は報告されていない。一般的な薬物治療としては各種ビタミン、coenzyme Q10 などの電子伝達系補酵素を中心に治療することとなる。

経過は進行性の経過をたどる。発症年齢、進行の速度は症例により異なる。一般に歩行困難など徐々に近位筋有意の筋力低下が進行する。呼吸不全、突然死などの症例も報告されており、急激な症状の変化もあり得る。

同じ変異をもっても同じ症状とは限らず、表現型に差があることなどから、遺伝カウンセリングは慎重に行われなければならない。絨毛細胞を用いた出生前診断は絨毛細胞の変異ミトコンドリアの割合と胎児における変異ミトコンドリアの割合が異なり、必ずしも胎児のミトコンドリア異常を反映しないことなどから困難と考えられる<sup>2)</sup>。

#### おわりに

これまでの報告から純粹型ミオパチーと考えられる症例をまとめた。症例によっては眼瞼下垂など他の病型を疑わせる例もあり、純粹型ミオパチーの診断は比較的困難なものと思われる。

純粋型ミオパチーと考えられる症例でも、常に他の病型の症状に注意して経過を観察する必要があると思われる。

検査としては髄液中の乳酸・ピルビン酸正常、

血中乳酸・ピルビン酸高値は中枢神経系への罹患の可能性は低いと考えられる。また、筋細胞のみに遺伝子異常が確認できれば純粋型ミオパチーを示唆する所見と考えられる。

## ■ 文 献

- 1) 村上信行, 作田亮一: 純粋筋型ミトコンドリア病. 別冊日本臨牀 骨格筋症候群(下), p186-189, 日本臨牀社, 2000.
- 2) Chinnery PF, et al: Clinical mitochondrial genetics. J Med Genet 36: 425-436, 1999.
- 3) Nardin RA, Johns DR: Mitochondrial dysfunction and neuromuscular disease. Muscle Nerve 24: 170-191, 2001.
- 4) Kleinle S, et al: A novel mitochondrial tRNA<sup>Phe</sup> mutation inhibiting anticodon stem formation associated with a muscle disease. Biochem Biophys Res Commun 247: 112-115, 1998.
- 5) Hammans SR, et al: The mitochondrial DNA transfer RNA<sup>Leu(UUR)</sup> A→G(3243) mutation. A clinical and genetic study. Brain 118: 721-734, 1995.
- 6) Goto Y, et al: A novel point mutation in the mitochondrial tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> gene in a family with mitochondrial myopathy. Ann Neurol 31: 672-675, 1992.
- 7) Hadjigeorgiou GM, et al: A new mitochondrial DNA mutation (A3288G) in the tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> gene associated with familial myopathy. J Neurol Sci 164: 153-157, 1999.
- 8) Bindoff LA, et al: Abnormal RNA processing associated with a novel tRNA mutation in mitochondrial DNA. J Biol Chem 268: 19559-19564, 1993.
- 9) Vissing J, et al: A new mitochondrial tRNA<sup>Met</sup> gene mutation in a patient with dystrophic muscle and exercises in tolerance. Neurology 50: 1875-1878, 1998.
- 10) Silvestri G, et al: A late-onset mitochondrial myopathy is associated with a novel mitochondrial DNA (mtDNA) point mutation in the tRNA<sup>Trp</sup> gene. Neuromuscul Disord 8: 291-295, 1998.
- 11) Weber K, et al: A new mtDNA mutation showing accumulation with time and restriction to skeletal muscle. Am J Hum Genet 60: 373-380, 1997.
- 12) Andreu AL, et al: Exercise intolerance due to mutation in the cytochrome b gene of mitochondrial DNA. N Engl J Med 341: 1037-1044, 1999.
- 13) Andreu AL, et al: Missense mutation in the mtDNA cytochrome b gene in a patient with myopathy. Neurology 51: 1444-1447, 1998.
- 14) Moraes CT, et al: A mitochondrial tRNA anticodon swap associated with a muscle disease. Nat Genet 4: 284-288, 1993.
- 15) Manfredi G, et al: High levels of mitochondrial DNA with an unstable 260-bp duplication in a patient with a mitochondrial myopathy. Neurology 45: 762-768, 1995.

## ELECTRONIC LETTER

## A case of Costello syndrome and glycogen storage disease type III

M Kaji, K Kurokawa, T Hasegawa, K Oguro, A Saito, T Fukuda, M Ito, H Sugie

*J Med Genet* 2002;39:e8 (<http://www.jmedgenet.com/cgi/content/full/39/2/e8>)

We report a 6 year old boy with Costello syndrome and glycogen storage disease type III. He had a hypoglycaemic attack which caused generalised convulsions at the age of 3 years. Enzymatic assay showed a deficiency in debranching enzyme activity. This is the first reported case of Costello syndrome complicated by glycogen storage disease.

## CASE REPORT

The male patient was born to a non-consanguineous Japanese couple. The mother was 28 and the father was 29 years old at the time of his birth. The mother had a healthy boy from a previous pregnancy. A review of the family history was unremarkable. The pregnancy was uneventful, except for the presence of polyhydramnios from 27 weeks of gestation. The patient was born by spontaneous vaginal delivery at 35 weeks' gestation with Apgar scores of 6 at one minute and 8 at five minutes. Birth weight was 3622 g (above the 99th centile), height 46.5 cm (60th centile), and head circumference 37.0 cm (above the 99th centile). He was noted to have hypotonia, macrocephaly, a coarse facial appearance, low set ears with thick lobes, downward slanting palpebral fissures, epicanthic folds, depressed nasal bridge, micrognathia, macroglossia, short neck, redundant skin on the neck, kyphosis, bell shaped thorax, widely spaced nipples, loose skin, deep creases on the palms and soles, hyperpigmentation of the skin, and sparse hair. He had poor feeding and failure to thrive, and his psychomotor development was severely retarded; he smiled at 11 months, gained head control at 2 years 10 months, and crawled at 3 years 8 months. The diagnosis of Costello syndrome was made at 1 year of age based on the history of growth failure, psychomotor retardation, and the constellation of phenotypic findings, including the characteristic face and cutis laxa. At the age of 3 years 4 months he was admitted to hospital because of his first generalised tonic-clonic convulsion, which was diagnosed as being the result of severe hypoglycaemia (blood glucose 0.8 mmol/l). He had never been noticed to have any hypoglycaemic symptoms up until then. His height at that time was 62.3 cm (below the 1st centile) and weight was 4.4 kg (below the 1st centile) (fig 1). He had moderate hepatomegaly, 3 cm below the right costal margin, and blood examination showed raised AST (750 IU/l), ALT (341 IU/l), and CK (2763 IU/l) levels. Serum levels of insulin (<3 mU/l), cortisol (687 nmol/l), GH (19.96 mg/l), TSH (4.11 mU/l), and free thyroxine (11.6 pmol/l) were all normal. Urinary ketone bodies were positive. Echocardiography showed hypertrophic cardiomyopathy with grade 2 mitral regurgitation. Chromosomal analysis by G banding showed a normal 46,XY karyotype. The results of oral glucose tolerance test and glucagon tolerance test suggested the diagnosis of glycogen storage disease (GSD) type III, according to the method of Fernandes *et al.* Then the enzymatic assay showed a deficiency in debranching enzyme activity (table 1) and the diagnosis of GSD type III was confirmed. Since then, he has been successfully managed with cornstarch supplement 10 g three times a day added to the usual tube feeding to avoid

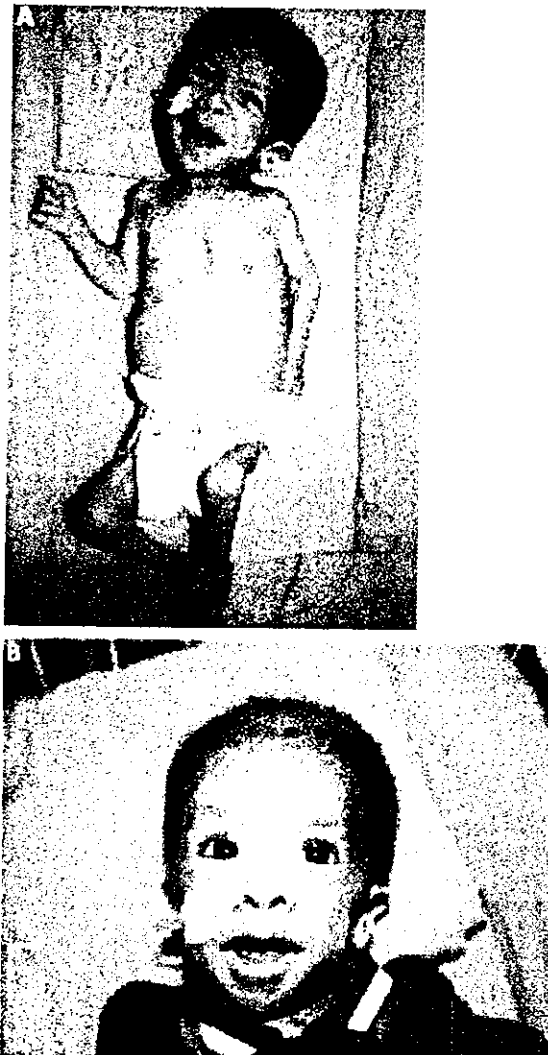


Figure 1 (A, B) The patient at 3 years 4 months.

hypoglycaemia. At 1 month after the admission, he had no hepatomegaly and blood examination showed nearly normal levels of AST (44 IU/l), ALT (58 IU/l), and CK (120 IU/l). At a check up at 5 years 11 months, he could sit alone but could not stand by himself. He had a happy and sociable personality. No papillomata were observed.

## DISCUSSION

Costello syndrome was first reported in 1971<sup>2</sup> and, since then, more than 40 cases have been reported from all over the world.

**Table 1** Enzymatic activities

	Phosphorylase b kinase (nmol/min/g Hb)	Phosphorylase (nmol/min/mg)	Debranching enzyme (nmol glucose/h/mg prot)
	Erythrocytes	Leucocytes	Leucocytes
Patient	89.1	2.2	0.3
Mother	53.4	1.7	6.8
Control	63.9	2.7	4.1

Our patient has typical features of Costello syndrome including growth disturbance, developmental delay, characteristic face, loose skin, and hypertrophic cardiomyopathy, which is a common complication of the syndrome.<sup>14</sup> There are several syndromes to consider in the differential diagnosis of Costello syndrome. These include Noonan syndrome, cardiofaciocutaneous syndrome, and Iprechaunism.<sup>5</sup> However, our case could be distinguished from these disorders by a characteristic prenatal and postnatal history and distinctive physical appearance.

Although several patients with Costello syndrome who also had hypoglycaemia have been reported<sup>1-3</sup> (table 2), the fundamental cause is not known and no enzymatic defects have been found. Di Rocco *et al*<sup>1</sup> reported two patients with Costello syndrome, one of whom had fasting hypoglycaemia and postprandial hyperglycaemia when she was 3 years old. They mentioned that she had no hyperinsulinaemia and the binding of insulin to skin fibroblast receptors was normal. Although the fundamental cause of the deterioration of glucose metabolism was not clear, a new nutritional programme with frequent meals and correct caloric intake maintained her glycaemic equilibrium.<sup>1</sup> Yetkin *et al*<sup>2</sup> reported a 21 year old woman with Costello syndrome who had repeated hypoglycaemic episodes. Her plasma cortisol level was low (77 nmol/l) and showed insufficient responses to both a rapid ACTH stimulation test and an insulin induced hypoglycaemic test. Therefore, they speculated that her hypoglycaemic episodes might be caused by adrenal insufficiency.<sup>2</sup> Assadi *et al*<sup>3</sup> reported a 14 year old girl with Costello syndrome complicated with hypercalcaemia and urolithiasis, and they mentioned that she had hypoglycaemia associated with hypothyroidism and hypopituitarism when she was 11 months old. They also reported that her hypoglycaemia responded to growth hormone injections.<sup>3</sup> The other five reported cases with hypoglycaemia had transient neonatal hypoglycaemic symptoms, probably because of feeding difficulties.<sup>4, 8, 10-12</sup> There has been only one reported case of Costello syndrome who showed impaired glucose tolerance.<sup>9</sup> The patient was a 20 year old woman who had acanthosis nigricans and decreased glucose tolerance. However, the fundamental cause of the impaired glucose metabolism was not clear. Considering these reports, disorders in glucose metabolism observed in these patients seem to arise from heterogeneous causes, not from a specific biochemical defect. We showed a deficiency in debranching enzyme activity in our patient, and the diagnosis of GSD type III was defined. This is the first reported case of Costello syndrome complicated by glycogen storage disease.

GSD type III is characterised by a storage of glycogen of abnormal structure (limited dextrin) in liver and muscle and is caused by a deficiency in debranching enzyme activity. Clinical manifestations of the disease include hepatomegaly, muscle weakness, and hypoglycaemia, but no coarse face or mental retardation.<sup>11</sup>

Patients with Costello syndrome are usually suspected of having lysosomal storage disease because of their coarse facial appearance. Di Rocco *et al*<sup>1</sup> reported two patients with Costello syndrome who showed sialuria, but the fundamental biochemical defect was not clear. No other case of the syndrome

**Table 2** Reported cases of Costello syndrome with hypoglycaemia

Authors	Age and characteristics of hypoglycaemia observed
Say <i>et al</i> <sup>4</sup>	Neonatal transient hypoglycaemia
Di Rocco <i>et al</i> <sup>1</sup>	Fasting hypoglycaemia at 3 years
Yoshida <i>et al</i> <sup>5</sup>	Neonatal transient hypoglycaemia
Yetkin <i>et al</i> <sup>2</sup>	Repeated hypoglycaemia owing to secondary adrenal insufficiency in adolescence
Protesi <i>et al</i> <sup>6</sup>	Neonatal transient hypoglycaemia
Kerr <i>et al</i> <sup>7</sup>	Neonatal transient hypoglycaemia
Johnson <i>et al</i> <sup>8</sup>	Neonatal transient hypoglycaemia
Assadi <i>et al</i> <sup>3</sup>	Hypoglycaemia associated with hypothyroidism and hypopituitarism at 11 months

complicated with any storage disease-like disorders has been reported. We have presented here the first case of Costello syndrome complicated with hypoglycaemia caused by a specific enzymatic defect in glucose metabolism and also with definite storage disease.

The pathogenesis of Costello syndrome is as yet unknown and the mode of inheritance has not been determined. Lurie<sup>13</sup> suggested the possibility of autosomal dominant de novo mutations to explain the generally sporadic occurrence of the syndrome, with germline mosaicism for these mutations accounting for families with recurrences. This hypothesis is attractive based on the advanced paternal age (38 years) in the families analysed by Lurie,<sup>13</sup> with an average paternal age of 40.3 years in a study by Johnson *et al*.<sup>12</sup> Advanced paternal age is a finding in dominant new mutation conditions, with apparent mutation of the paternal allele.<sup>14</sup>

Czeizel and Timar<sup>10</sup> described a girl with Costello syndrome whose chromosomal analysis showed a balanced translocation, 46,XX,1(1;22)(q25;q11). The case suggests that the locus for Costello syndrome may be situated on the long arm of chromosome 1 or 22. Suri and Garretti<sup>17</sup> described a male patient with Costello syndrome who died aged 33 years with vestibular schwannoma and cataract.<sup>17</sup> They suggested that Costello syndrome might be linked to the neurofibromatosis type 2 gene on chromosome 22q12. On the other hand, GSD type III follows an autosomal recessive pattern of inheritance, and the responsible debranching enzyme gene is located on chromosome 1p21.<sup>18</sup> Although the relationship between Costello syndrome and GSD type III is not clear, this case might encourage examination for GSD in Costello syndrome.

#### Authors' affiliations

M Kaji, K Kurokawa, Division of Endocrinology and Metabolism, Shizuoka Children's Hospital, 860 Urushiyama, Shizuoka 420-8660, Japan  
 T Hasegawa, Division of Clinical Genetics, Shizuoka Children's Hospital, 860 Urushiyama, Shizuoka 420-8660, Japan  
 K Oguro, Division of Child Neurology, Shizuoka Children's Hospital, 860 Urushiyama, Shizuoka 420-8660, Japan  
 A Saito, Division of Cardiology, Shizuoka Children's Hospital, 860 Urushiyama, Shizuoka 420-8660, Japan  
 T Fukuda, M Ito, H Sugie, Department of Paediatric Neurology, Hamamatsu City Medical Centre for Developmental Medicine, 775-1 Takazono, Hamakita 434-0023, Japan

Correspondence to: Dr M Kaji, Division of Endocrinology and Metabolism, Shizuoka Children's Hospital, 860 Urushiyama, Shizuoka 420-8660, Japan; makaji@jun.ncvc.go.jp

#### REFERENCES

- 1 Fernandes J, Huijing F, Van de Kamer JH. A screening method for liver glycogen disease. *Arch Dis Child* 1969;44:311-17.
- 2 Costello JM. A new syndrome. *N Z Med J* 1971;74:397.
- 3 Tomita H, Fuse S, Ikeda K, Matsuda K, Chiba S. An infant with Costello syndrome complicated with fatal hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Acta Paediatr Jpn* 1998;40:608-11.