

—— 症例報告 ——

初回けいれん発作でミトコンドリア病の診断に至った1例

澁谷 悠馬, 宮林 拓矢, 相原 悠
三浦 佐和子, 宮副 貴光, 鈴木 力生
新田 恩, 北村 太郎, 千葉 洋夫
西尾 利之, 高柳 勝, 村田 祐二
大浦 敏博

はじめに

ミトコンドリア呼吸鎖異常症（以下ミトコンドリア病）は出生 5,000 人に 1 人と頻度の高い先天代謝異常症である¹⁾。持続的高乳酸血症が診断の契機になるが、上昇していない例もあり見逃されることも多い。今回、初回けいれん発作で入院し、持続するクレアチンキナーゼ（CK）の上昇、軽度高乳酸血症よりミトコンドリア病を疑い、診断に至った 1 例を経験したので報告する。

症 例

患児：10 歳，女児

主訴：嘔吐，頭痛，左共同偏視

既往歴：アトピー性皮膚炎，喘息，疲労時に嘔吐や頭痛を訴えることが年に 1~2 回あった。

周産歴：38 週 0 日，2,878 g，自然分娩。

家族歴：母方の祖父が糖尿病，長兄がアトピー性皮膚炎，次兄が喘息である。父と母はともに特記事項なし。

現病歴：入院前日の夕方までは普段通りだった。同日の夜間に食物残渣嘔吐が 1 回あり，それ以降嘔気が続いていた。入院当日（第 1 病日とする）の午前 2 時頃から頭痛と 38.3°C の発熱が出現したが，朝まで様子を見ていた。受け答えは普段と変わらない様子だったが，左共同偏視が出現したため，近医を受診した。診察上発熱があり，項部硬直も認められたため，髄膜炎疑いとして当

院救急外来に紹介となった。

入院時現症：身長 125 cm（-2.1 SD），体重 20 kg（-2.0 SD），BMI 12.8。JCS-2（日付のみ不正解），GCS 14 点（E4V4M6），体温 38.0°C，血圧 118/82 mmHg，心拍数 106 bpm（洞調律），SpO₂ 100%（室内気）。

左共同偏視が数 10 分毎に群発していたが，偏視中も呼名に反応があり受け答え可能であった。瞳孔径 3 mm/3 mm，対光反射は両側で迅速，その他の明らかな脳神経学的異常所見は見られなかった。両上肢の Barre 徴候陰性，両下肢の膝立ては可能だが持ち上げは不能，小脳症状なし。明らかな四肢麻痺はみられないが，数分に 1 回の頻度で四肢のミオクロームスがみられていた。

入院時検査所見：血中乳酸値の軽度上昇を認めた。髄液中の細胞数増加なし（表 1）。

胸部 X 線：両側肺野の透過性低下なし。

頭部 MRI：拡散強調像で高信号なし，MRA で閉塞所見なし。

脳波検査：右後頭部周囲に左共同偏視に一致した spike and wave がみられた。

遺伝子検査：ミトコンドリア DNA（mtDNA）の高頻度点変異のスクリーニング検査は G&G サイエンス株式会社，A3243G 変異型存在比率は BML 社で検査を行った。遺伝子検査にあたっては，十分な説明を行ない保護者より書面で同意を得た。

入院後経過：来院後も続いていた左共同偏視に対してホスフェニトイン，フェノバルビタールを使用したところ，群発したけいれん発作は頓挫し

表 1. 入院時検査所見

WBC	11,900	/ μ l	NH ₃	30	μ g/dl
Hb	12.3	g/dl	CK	248	IU/l
Plt	28.9	万/ μ l	血糖	107	mg/dl
AST	36	IU/l	CRP	0.05	mg/dl
ALT	22	IU/l	【静脈血ガス】	room air	
LDH	291	IU/l	pH	7.374	
T-Bil	0.6	mg/dl	pCO ₂	35.6	Torr
γ -GTP	15	IU/l	HCO ₃ ⁻	21.0	mEq/l
Alb	5.7	g/dl	BE	-4.5	
Na	136	mEq/l	AG	13.8	
K	4.3	mEq/l	乳酸	25.2	mg/dl
Cl	98	mEq/l	【髄液】		
Ca	9.6	mg/dl	糖	61	mg/dl
IP	5.1	mg/dl	蛋白	19	mg/dl
BUN	22	mg/dl	Alb	14	mg/dl
Cre	0.33	mg/dl	細胞数	<1	/ μ l

Cre, クレアチニン
AG, アニオンギャップ

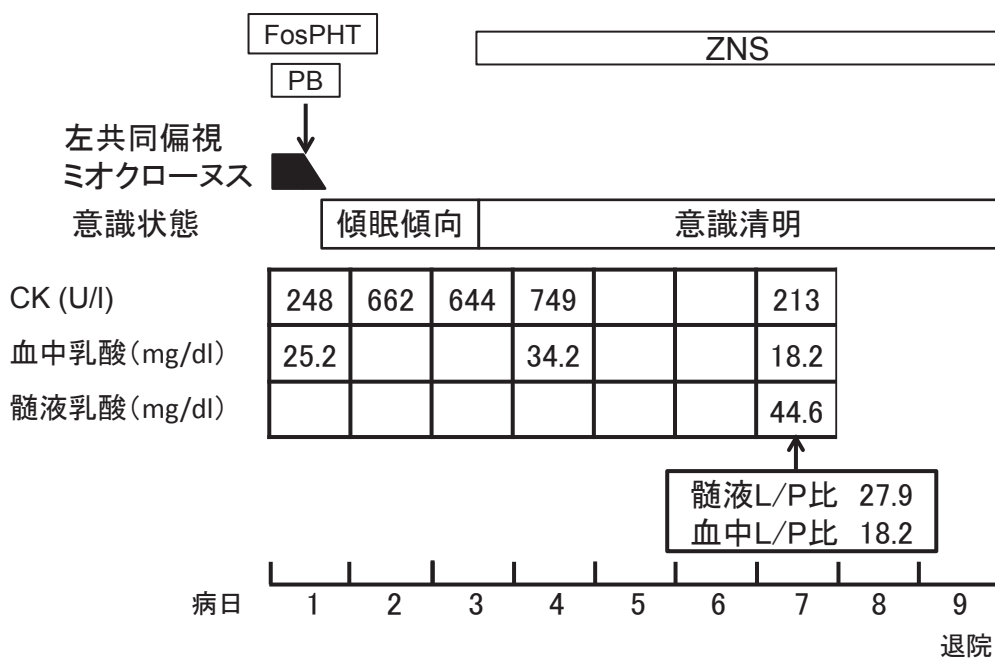


図 1. 入院後経過

FosPHT: ホスフェニトイン
PB: フェノバルビタール
ZNS: ゾニサミド
CK: クレアチンキナーゼ
L/P: 乳酸/ピルビン酸

た。頭部MRIでは明らかな異常所見は見られなかったが、急性脳症も否定できなかったため、ICU入室の上で治療開始した（図1）。抗けいれん薬の影響で当初は傾眠傾向であったが、徐々に意識状態が改善し、第3病日には意識清明となった。意識回復後はてんかん疑いとして、抗けいれん薬をゾニサミドに変更した。

経過中の血液検査で持続的な乳酸とCKの上昇を認めていたため、第7病日の時点で代謝性疾患を疑い、2回目の腰椎穿刺を施行した。その結果、髄液中の乳酸値44.6 mg/dlと著増しており、髄液中の乳酸/ピルビン酸比は27.9と血中の乳酸/ピルビン酸比18.2よりも高値であった。この時点でミトコンドリア病が強く疑われたが、けいれん発作の再発はなく、その他の臨床症状も消失していたため、第9病日で当科退院となった。

ミトコンドリア病が疑われたため、mtDNA高頻度変異スクリーニング検査を行ったところ、A3243G変異が検出され、ミトコンドリア病と診断した。ミトコンドリア病患者の組織では変異を持つ異常mtDNAと正常mtDNAが混在（ヘテロプラスミー）していることが知られている。今回患児の末梢血由来のDNAを用いてヘテロプラスミーの割合を検査したところ、A3243G変異をもつmtDNAの割合は69%であった。

現在、患児は現在ゾニサミドに加え、L-アルギニン製剤を服用し、けいれんの再発もなく、経過良好である。

考 察

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中には、ミトコンドリア呼吸鎖複合体と呼ばれる電子伝達系酵素IからIVまでとATPase（複合体V）とが局在している。これらは酸化的リン酸化による好氣的ATP合成に必須の酵素であり、エネルギー産生のために重要な役割を果たしている。ミトコンドリア病では、このミトコンドリア呼吸鎖複合体活性の低下、欠損があることで電子伝達系の機能障害が生じる。そのため、ATP合成不全による細胞障害が様々な臓器で起こり、多彩な臓器症状を呈することがこの疾患の特徴である。後述のミトコンドリア病の認定基準²⁾（表2）に示すように、けいれんなどの中枢神経症状や心症状、腎症状など多臓器にわたって症状がみられることが多い。

ミトコンドリア病は臨床症状の違いにより、いくつかの臨床病型に分けられている。その内Pearson症候群、Leigh脳症、MELAS（Mitochondrial myopathy encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes）などが小児期に発症す

表2. ミトコンドリア病の診断基準

-
- (1) 主症状
- ① 進行性の筋力低下、または外眼筋麻痺を認める。
 - ② 知的退行、記憶力障害、けいれん、精神症状、失語・失認・失行、強度視力低下、一過性麻痺、半盲・皮質盲、ミオクローヌス、ジストニア、小脳失調などの中枢神経症状のうち、一つ以上を認める。
 - ③ 心伝導障害、心筋症などの心症状、糸球体硬化症、腎尿細管機能異常などの腎症状、強度の貧血などの血液症状、中等度以上の肝症状のうち、一つ以上を認める。
- (2) 検査・画像所見
- ① 安静臥床時の血清または髄液の乳酸値が繰り返して高い、またはMRスペクトロスコピーで病変部に明らかな乳酸のピークを認める。
 - ② 脳CT/MRIにて、梗塞様病変、大脳・小脳萎縮像、大脳基底核、脳幹に両側対称性の病変を認める。
 - ③ 筋生検または症状のある臓器でのミトコンドリアの形態異常を認める。
 - ④ ミトコンドリア関連酵素の欠損またはコエンザイムQ₁₀などの中間代謝物の欠乏を認める。
 - ⑤ ミトコンドリアDNAの質的、量的異常、またはミトコンドリア関連核遺伝子変異を認める。

ミトコンドリア病の診断

確実例：(1) ①から③のうち1項目以上かつ(2) ①から⑤のうち2項目以上

疑い例：(1) ①から③のうち1項目以上かつ(2) ②から⑤のうち1項目以上

るミトコンドリア病として知られている。しかし、単一臓器の症状のみで典型的な症状がそろっていない症例も多く、診断に苦慮する場合もしばしばある。

ミトコンドリア病を疑う契機は持続的な高乳酸血症の存在であり、乳酸/ピルビン酸のモル比が20以上であるということが、他の疾患との鑑別上重要である。本症例ではけいれん、ミオクローヌスなどの中枢神経症状、持続的な高乳酸血症、血中CKの上昇といった検査所見がミトコンドリア病を疑う契機となった。しかし、本症例では血中の乳酸/ピルビン酸比が18.2と基準よりもわずかに低かった。実際、ミトコンドリア病のうちの20%の症例では、血中乳酸値が正常と言われている³⁾。

本症例ではミトコンドリア病を診断する上で、髄液中の乳酸/ピルビン酸比の測定が有用であった。本症例の髄液中の乳酸は44.6 mg/dlと著増しており、乳酸/ピルビン酸比も27.9と血中よりも高値であった。中枢神経症状を認める症例では、髄液中の乳酸/ピルビン酸比の測定をすべきであると考えられる。

ミトコンドリア病の確定診断には遺伝子診断が必要である。ミトコンドリア呼吸鎖複合体のうち複合体IIは核DNA由来であるが、その他の複合体はすべて核DNAとmtDNA由来の複数のサブユニットで構成されている。ヒトmtDNAの全塩基配列は1万6,569塩基対と小さく、遺伝子解析が容易である。特に高頻度変異を対象としたス

クリーニング検査は簡便であり、第一に試みる方法である。ミトコンドリア病におけるmtDNA異常が検出される割合は約20-30%であり、残りは核DNA異常に起因する⁴⁾。

mtDNA変異スクリーニングが陰性であった場合、遺伝子診断は困難である。mtDNAの全周シーケンスで変異が同定できない場合は、さらに次世代シーケンサーによるエキソーム解析が必要となる。本症例では幸い高頻度変異スクリーニングでA3243G変異が検出された。このmtDNA変異は、MELAS患者の80%でみられる高頻度点変異である⁵⁾。

本症例では、けいれん・ミオクローヌスがあったこと、血清・髄液中の乳酸値が繰り返し高かったこと、mtDNAの変異が見られたことからミトコンドリア病の認定基準(表2)の主症状の1項目、検査・画像所見の2項目を満たした。また、MELASの診断基準⁶⁾(表3)に照らし合わせると、頭痛嘔吐・痙攣が見られ、乳酸高値、MELAS関連の既知の遺伝子変異があったため、A項目・B項目のそれぞれ2つを満たした。これらのことから本症例はMELASの確定診断を得ることが出来た。A3243G変異を持つ患児の臨床像はLeigh脳症、MELAS、進行性外眼筋麻痺、ミトコンドリア糖尿病など軽症から重症までさまざま報告されている。重症例では変異mtDNAの割合が90%以上と高い症例が多いことも報告されている⁷⁾。本症例の末梢血中変異mtDNAの割合は69%であり、MELASタイプに属すると考えられた。

表3. MELASの診断基準

A. 卒中様の臨床所見
1. 頭痛/嘔吐 2. けいれん 3. 片麻痺
4. 同名半盲または皮質盲
5. 脳画像上脳の急性局所異常所見 (CT, MRI など)
B. ミトコンドリア異常の根拠
1. 血中または髄液中の乳酸値が繰り返し高いか、またはミトコンドリア関連酵素の欠損
2. 筋生検でミトコンドリアの形態異常 (ragged-red fibers など)
3. (MELAS 関連の) 既知の遺伝子変異 (A3243G 変異など)
・認定基準/確実例
上記のAの2項目、かつBの2項目を満たすもの (計4項目以上必要)
・認定基準/疑い例
上記のAの1項目、かつBの2項目を満たすもの (計3項目以上必要)

結 語

初回のけいれん発作でミトコンドリア病の診断に至った1例を経験した。中枢神経症状を認め、軽度であっても持続的高乳酸血症を認める場合はミトコンドリア病を疑い、髄液中の乳酸、ピルビン酸を測定すべきである。ミトコンドリア病の確定診断には mtDNA 変異スクリーニングが非侵襲的で有用であった。ミトコンドリア病の頻度は高く、原因不明の高乳酸血症や高乳酸血症がなくても単一病因では説明のできない多臓器にまたがる症状を持つ症例ではミトコンドリア病を疑うことが診断上重要である。

尚、本論文の要旨は第219回日本小児科学会宮城地方会(2015年6月21日, 仙台市)で発表した。

文 献

- 1) Skladal D et al : Minimum birth prevalence of mitochondrial respiratory chain disorders in children. *Brain* **126** : 1905-1912, 2003
- 2) ミトコンドリア病ハンドブック (厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「ミトコンドリア病の診断と治療に関する調査研究班」作成, 研究代表 後藤雄一, 2012年5月24日). http://www.nanbyou.or.jp/upload_files/mt_handbook.pdf
- 3) Kirby DM et al : Respiratory chain complex I deficiency: an underdiagnosed energy generation disorder. *Neurology* **52** : 1255-1264, 1999
- 4) Gibson K et al : Mitochondrial oxidative phosphorylation disorders presenting in neonates : clinical manifestations and enzymatic and molecular diagnoses. *Pediatrics* **122** : 1003-1008, 2008
- 5) Goto Y et al : A mutation in the tRNA-leu (UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalopathies. *Nature* **348** : 651-653, 1990
- 6) ミトコンドリア病パンフレット (厚生労働科学研究費小児疾患臨床研究事業「小児期発症のミトコンドリア脳筋症に対する L-アルギニンおよびジクロロ酢酸療法の効果判定と分子病態を踏まえた新しい治療法開発に関する臨床研究」班作成, 研究代表 古賀靖敏, 平成17年3月)
- 7) Koga Y et al : Heterogeneous presentation in A3243G mutation in the mitochondrial tRNA^{Leu (UUA)} gene. *Arch Dis Child* **82** : 407-411, 2000