

## 末梢神経障害を伴ったミトコンドリアミオパチーの1例

向井 公浩, 柴田 明德, 安田 雄, 寺尾 章, 調 輝男\*

患者は41歳男性。8歳頃より四肢、特に下肢の筋力低下を自覚し、28歳時に一過性の眼瞼下垂と外眼筋麻痺が出現、その後消長を繰り返す両上下肢の筋力低下と構音障害、嚥下障害が出現した。28歳時におこなった大腿四頭筋筋生検では、軽度の筋原性変化と ragged-red fiber, 電顕で腫大した異常ミトコンドリアがみられたためミトコンドリアミオパチーと診断した。30歳時に行った筋電図所見では神経原性変化がみられ、末梢神経伝導検査では感覚神経伝導速度の潜時の遅延がみられた。末梢神経障害の合併が疑われ、腓腹神経生検を施行。小径、大径有髄線維の脱落と軸索変性を認めた。また異常ミトコンドリアの集積や炎症はみられなかった。

以後症状は消長を繰り返していたが、31歳頃より緩徐進行性となった。41歳時、筋力低下が進行したため再度筋生検を実施したところ、筋原性変化の悪化がみられた。

本例の末梢神経障害の原因としては、ミトコンドリア異常に伴う代謝性因子の関与が示唆された。

(平成10年8月12日受理)

### A Case of Mitochondrial Myopathy with Peripheral Neuropathy

Kimihiro MUKAI, Akinori SHIBATA, Takeshi YASUDA, Akira TERAOKA and Teruo SHIRABE\*

The patient was a 41-year-old man with mitochondrial myopathy with peripheral neuropathy. He had experienced weakness at 8 years old and at 28 years old experienced transient bilateral ptosis, external ophthalmoplegia and recurrent weakness in his bilateral upper and lower limbs. The weakness was progressive and dysarthria and dysphagia appeared. A muscle biopsy from the quadriceps femoris muscle showed myopathic changes with ragged-red fibers. On electron microscopy these fibers contained abnormal mitochondria with swelling. Biceps brachii muscle at 41 years old showed the myopathic changes had worsened. An electromyogram disclosed a neurogenic pattern. A nerve conduction study revealed a delay in sensory conduction time. A sural nerve biopsy at 30 years old had shown a mild loss of both large and small myelinated fibers and axonal degeneration. In our case, we found neither abnormal mitochondria nor inflammation in the sural nerve. This may support the hypothesis that peripheral neuropathy results from metabolic derangement due to mitochondrial dysfunction. It cannot be denied that the existence of abnormal mitochondria and inflammation because sural nerve was little block. (Accepted on August 12, 1998)

*Kawasaki Igakkaishi 24(2):107-111, 1998*

**Key Words** ① Mitochondrial myopathy ② Peripheral neuropathy

## はじめに

ミトコンドリア病は全身の臓器を広範に侵すためミトコンドリアサイトパチーと呼ばれることがある<sup>1)</sup>。特にエネルギーを必要とする、骨格筋、脳、心筋障害が多くみられる<sup>1), 2)</sup>が、末梢神経障害合併例の報告も散見されるようになってきた<sup>3)~7)</sup>。今回一過性の両眼瞼下垂、外眼筋麻痺、筋力低下で発症し、筋生検でミトコンドリア異常が指摘され、末梢神経伝導検査で感覚神経障害が示唆され、神経生検では有髄線維の減少と軸索変性を認めた41歳男性例を経験したので報告する。

## 症 例

患者：41歳，男性（B 23471），元船員

主訴：全身の筋力低下，歩行困難

現病歴：満期産で出生。処女歩行に遅延なし。1965年（8歳）頃より他人より運動能力が劣っているのに気付く。1985年10月中旬（28歳），両眼の違和感と引き続き両眼瞼下垂，複視が出現し川崎医大神経内科に初回入院。11月7日急激に全身の筋力低下が出現し，その際実施された針筋電図では筋原性と神経原性パターンの混在がみられた。血中と髄液中の乳酸およびピルビン酸の高値を認めたため筋生検を施行，大腿四頭筋筋生検（Fig. 1）では軽度の筋原性変化とRRFがみられ，電顕で腫大した異常ミトコンドリア（Fig. 2）がみられたためミトコンドリアミオパチーと診断した。その後眼瞼下垂，外眼筋麻痺は自然軽快したため退院。1987年7月（30歳），起床時より約2時間続く両下肢の脱力が出現し第2回目の入院。この際の末梢神経伝導検査で感覚神経の波形出現が不良であったため，腓腹神経生検施行。小径，大径有髄線維の脱落と軸索変性を認めた（Fig. 3）。また同時に採取した筋組織では神経原性変化の混在をみた。1988年の筋生検では，前回に比して筋線維の大小不同が著明となっていた。またチト

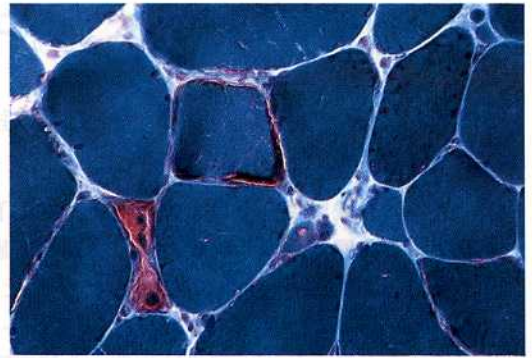


Fig. 1. Muscle biopsy from quadriceps femoris muscle showing myopathic changes with RRF. Gomori trichrome stain. ( $\times 200$ )

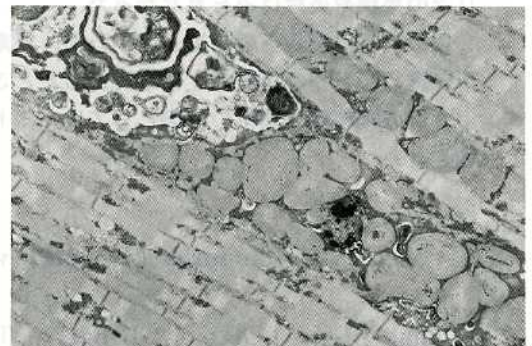


Fig. 2. On electron microscopy, RRF contained abnormal mitochondria with swelling.

クローム c 酸化酵素 (CCO) の減少がみられた。その後徐々に構音，嚥下障害，筋力低下は進行し歩行困難となった。1998年4月20日胆石症にて当院消化器1内科に入院の際，再度精査のため当科に転科となった。

既往歴：小学校時虫垂炎の手術，24歳時腰椎椎間板ヘルニア（L4.5）の手術。

家族歴：両親がいとこ婚

転科時現症：身長 166 cm，体重 54 kg，一般身体的所見では腰部に手術痕を認めた。神経学的所見では脳神経領域で眼球運動は正常，注視方向性の眼振を認めた。舌の萎縮はなかった。軟口蓋の動きが悪く開放性鼻声を呈していた。嚥下障害を認めた。咽頭反射陽性，難聴は認めなかった。運動系では全身の中等度の筋萎縮を認め，筋力は上肢近位筋-3，遠位筋-2.5，下肢近位筋-3.5，遠位筋-3と高度な筋力低下を

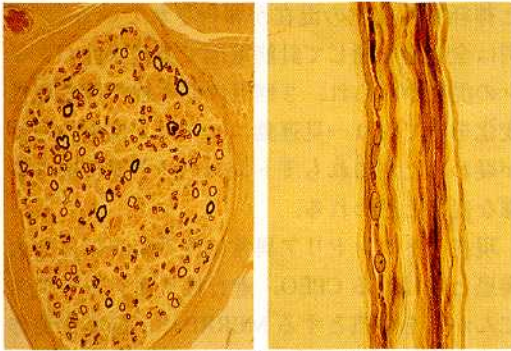


Fig. 3. Sural nerve biopsy showing mild loss of both large and small myelinated fibers (lt). A single myelinated fiber shows myelin ovoids (rt). Paraphenylenediamine stain. ( $\times 200$ )

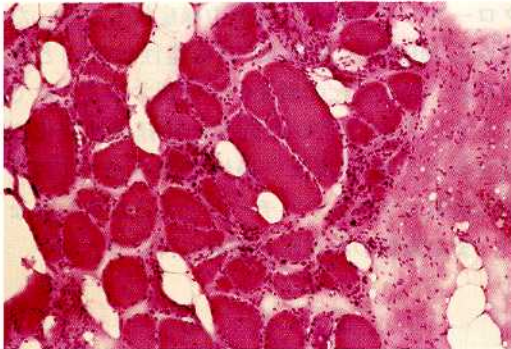


Fig. 4. Muscle biopsy from the biceps brachii muscle showing marked myogenic changes, and increased connective and fat tissue. Hematoxylin and eosin stain. ( $\times 200$ )

認めた。線維束性収縮はなかった。感覚系は表在、深部感覚とも異常は認めなかった。歩行は不可能。深部反射は減弱していた。病的反射はなかった。

転科時検査所見：末梢血液、血液生化学、血清ミネラル、尿、便に異常なかった。血清乳酸 16.7 mg/dl (正常値 3.3~14.9 mg/dl)、ピルビン酸 1.10 mg/dl (0.30~0.94 mg/dl)、髄液中乳酸 24.0 mg/dl (3.3~14.9 mg/dl)、ピルビン酸 1.50 mg/dl (0.30~0.94 mg/dl)、血清 CK 366 IU/l (54~324 IU/dl)、ミオグロビン 130.4 ng/ml (65 ng/ml 以下) と血中および髄液中の乳酸、ピルビン酸の高値と血清 CK、ミオグロビンの高値を認めた。

針筋電図では多相性かつ 3 mV の波形と 0.5

mV 以下の波形が混在していたが主体は神経原性パターンであった。末梢神経伝導検査では、運動神経伝導は M 波の出現も良好で伝導速度にも異常は認めなかった。感覚神経伝導速度は潜時の延長を認めた。頭部 MRI と脳波に異常は認めなかった。心電図では伝導障害は認めなかった。

転科後経過：進行性の構音、嚥下障害、筋力低下を認め、針筋電図上神経原性変化が主体であった事より、以前診断されていたミトコンドリアミオパチーに運動ニューロン疾患の合併も考慮され、再度筋生検を行った結果、RRF 陽性、高度の筋原性変化が主体であり (Fig. 4)、進行性の病状はミトコンドリアミオパチーの増悪であることが示された。嚥下訓練、関節の拘縮予防のリハビリテーションを行い 1998 年 6 月 21 日に退院となった。

## 考 察

本例は 8 歳頃に筋力低下を自覚し、28 歳時両眼瞼下垂、外眼筋麻痺で当科受診、高乳酸血症、高ピルビン酸血症、髄液中乳酸、ピルビン酸高値、筋生検で RRF と電顕で腫大した異常ミトコンドリアを認め、末梢神経伝導検査、腓腹神経生検で脱髄と軸索変性の存在からミトコンドリアミオパチーと末梢神経障害の合併と考えられた。本例の特徴は臨床的には感覚障害はみられなかったが、末梢神経伝導検査、神経生検で感覚神経障害がみられたこと、臨床症状が一過性であったものが、経過するにつれ緩徐進行性を呈していったことである。また経過中と今回の針筋電図で神経原性パターンの混在を呈した。

ミトコンドリア異常症に末梢神経障害を呈した症例は 1968 年 Drachman<sup>3)</sup> が最初に報告した。以後報告が相次いでいるが、その成因に関しては十分な解析がなされていない。杉村ら<sup>8)</sup> は腓腹神経組織にマクロファージ、リンパ球を認めたことで炎症の関与を指摘している。Yiannikas ら<sup>9)</sup> はシュワン細胞に結晶様封入体をもつ異常ミトコンドリアの存在を報告し、田中ら<sup>10)</sup> もシュ

ワン細胞や軸索内に異常ミトコンドリアや封入体を認めたことによりミトコンドリア代謝異常を指摘している。ミトコンドリアニューロパチーの特徴として Mizusawa ら<sup>11)</sup>はミトコンドリア異常による他の症状は種々にもかかわらず類似の臨床、検査所見を呈することをあげミトコンドリア異常に基づく一時的なものとしている。また感覚障害優位で手袋靴下型を取り深部感覚の方が表在感覚より障害が高度であるとされている<sup>12)</sup>。臨床症状がなくても検査により明らかになる場合も少なくない。本例は糖尿病の既往や高血糖はなく病理所見からも腓腹神経組織には炎症細胞浸潤や異常ミトコンドリアは認めず、電気生理学的に改善がみられなかった点から二次的なもの、例えばミトコンドリア異常に伴う血管収縮力の低下、末梢組織への血液供給の減少、薬剤の関与などによる変性が考えられる。しかし、腓腹神経組織に炎症細胞浸潤や異常ミトコンドリアが認められなかったがそれ以外の部位に存在する可能性は否定できない。

次に病初期に症状は一過性であったのが次第に進行性になった点であるが、埜中<sup>11)</sup>は CCO 部分欠損部で変異 mt DNA の増加とともに正常な mt DNA の存在を確認し、その比率の違いを指摘している。つまり異常なミトコンドリアが量的に多くなり、ある閾値を超えるとすべてのミトコンドリアは機能を失うというものである(異常発現の閾値説)。本例もこの異常発現の閾値説で説明がつくと思われる。またミトコンドリア異常症の1型である慢性進行性外眼筋麻痺(CPEO)<sup>13)</sup>の際、小角化線維(60%)、タイプ1線維優位(60%)、筋線維タイプ群化(25%)

と神経原性変化の混在が報告されている<sup>11)</sup>。本例は全経過を通じて針筋電図で神経原性パターンの混在がみられ、2回目の筋生検で神経原性変化をみており一見運動ニューロン疾患の合併が疑われたがこれもミトコンドリア異常症の多様な変化と思われる。

現在ミトコンドリア異常に伴う疾患には3大疾患と呼ばれる CPEO、進行性ミオクロオステんかんを中核とする MERRF<sup>14)</sup>、脳卒中発作を主症状とする MELAS<sup>15)</sup>があり、またいずれの型にもあてはまらない病型も存在する。本例は病初期に CPEO 様な症状を呈したが、進行性外眼筋麻痺や網膜色素変性はなく、またミオクロオステんかん、脳卒中様症状もなかった点から MERRF、MELAS の可能性は低いと思われる。従ってどの型なのか分類することはできなかったが、CCO の低下と神経原性変化の混在から、眼症状は一過性であったが CPEO 類似疾患プラスミオパチーと言えるかもしれない。また眼振の存在から脳症も否定できない。

## ま と め

- 1) 末梢神経障害を合併したミトコンドリアミオパチーの1例を報告した。
- 2) 末梢神経障害の原因は、その臨床経過、電気生理学所見、病理所見より代謝性因子による変性が最も考えられたが、炎症と異常ミトコンドリアの関与は否定できなかった。
- 3) 末梢神経障害の早期発見には電気生理学検査が有用であった。

## 文 献

- 1) 埜中征哉：ミトコンドリアサイトパチーの臨床病理。神経進歩 36：952-960, 1992
- 2) Shapira Y, Harel S, Russell A：Mitochondrial encephalomyopathies：A group of neuromuscular disorders with defects in oxidative metabolism. *Israel J Med Sci* 13：161-164, 1977
- 3) Drachman DA：Ophthalmoplegia plus：The neurodegenerative disorders associated with progressive external ophthalmoplegia. *Arch Neurol* 18：654-674, 1968
- 4) Peyronnard JM, Charron L, Bellavance A, Marchand L：Neuropathy and mitochondrial myopathy. *Ann Neurol* 7：

262-268, 1980

- 5) 古谷博和, 木村 暁, 北口哲雄, 石本進士, 後藤幾生: Kearns-Sayre-Shy 症候群 - 末梢神経障害と髄液乳酸上昇を伴った1例 - . 臨床神経 25: 1176-1183, 1985
- 6) Mizusawa H, Watanabe M, Kanazawa I, Nakanishi T, Kobayashi M, Tanaka M, Suzuki H, Nishikimi M, Ozawa T: Familial mitochondrial myopathy associated with peripheral neuropathy: Partial deficiencies of complex I and complex IV. J Neurol Sci 86: 171-184, 1988
- 7) 大西晃生, 中野修治, 橋本朋子, 辻 貞俊, 村井由之: 末梢神経障害を呈した mitochondrial encephalopathy (complex I, IV欠乏症) の1例. 臨床神経 28: 107-111, 1988
- 8) 杉村公也, 丸山和佳子, 久米明人, 馬淵千之, 渡辺英夫, 本田 仁, 村山知行: 脱髄性神経炎をきたした mitochondrial myopathy の1例. 「厚生省精神・神経疾患研究委託費」筋ジストロフィー症及び関連疾患の病態とその成因に関する研究・昭和62年度研究報告書, 1988, pp 141-146
- 9) Yiannikas C, McLeod JG, Pollard JD, Baverstock J: Peripheral neuropathy associated with mitochondrial myopathy. Ann Neurol 20: 249-257, 1986
- 10) 田中順子, 谷池雅子, 乾 幸治, 永井利三郎, 岡田伸太郎: 末梢神経障害を伴った小児ミトコンドリア脳筋症. 臨床神経 31: 772-774, 1991
- 11) Mizusawa H, Ohkoshi N, Watanabe M, Kanazawa I: Peripheral neuropathy of mitochondrial myopathies. Rev Neurol 147: 501-507, 1991
- 12) 水澤英洋, 大越教夫, 金澤一郎: ミトコンドリア・ミオパチーにおける末梢神経障害. 「厚生省精神・神経疾患研究平成2年度研究報告書」筋ジストロフィー及び関連疾患の成因と治療法開発に関する研究. 1991, pp 148-152
- 13) Holt IJ, Harding AE, Morgan-Hughes JA: Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies. Nature 331: 717-719, 1988
- 14) Fukuhara N, Tokiguchi S, Shirakawa K, Thubaki T: Myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers (mitochondrial abnormalities): disease entity or a syndrome? Light-and electron-microscopic studies of two cases and review of literature. J Neurol Sci 47: 117-133, 1980
- 15) Pavlakis SG, Phillips PC, DiMauro S, De Vivo DC, Rowland LP: Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes. Ann Neurol 16: 481-488, 1984