

症例報告

発症前の妹を MRI で診断し得た Leigh 脳症の姉妹例

東京女子医科大学 小児科学教室 (主任: 福山幸夫教授)

¹⁾ 浜松市発達医療総合センター (主任: 杉江秀夫所長)

ニシムラ	ツトム	ナカノ	カズトシ	ナカジマ	ヒロアキ	セキ	チナツ
西村	敏	・中野	和俊	・中島	寛明	・関	千夏
オグニミヤコ	オオサワマキコ	スズキ	ハルコ	シシクラ	ケイコ		
小国美也子	・大澤真木子	・鈴木	・陽子	・宍倉	啓子		
フクヤマ	ユキオ	スギエ	ヒデオ				
福山	幸夫	・杉江	秀夫 ¹⁾				

(受付 平成4年8月18日)

はじめに

近年, CT, MRI 等の画像診断学の進歩に伴い, 両側大脳基底核に病変を認める疾患が多く知られるようになってきた。その中に乳幼児期から対称性壊死性病変を起こす疾患群があり, これを Friede¹⁾は infantile bilateral striatal necrosis (IBSN)として総括し, また Goutieres ら²⁾は臨床的に, ① Leigh 脳症³⁾, ②家族性変性疾患, ③急性全身性疾患の随伴障害の3群に分類した。今回我々は, 画像診断上両側基底核に対称性病変を呈し, 進行性の運動障害, 血中及び髄液中乳酸・ピルビン酸の軽度上昇, 代謝性アシドーシスを示す姉妹例を経験し, 妹では臨床症状発現前の MRI で両側基底核病変を認め, その早期診断の有用性を確認した。また, 症状発現前に治療を開始する機会を得たので, 若干の文献的考察とともに報告する。

症 例

1. 症例1: 3歳10カ月, 女児。

家族歴: 両親は韓国系日本人で近親婚なく, 本人の妹(症例2)以外の家族は健康。

既往歴: 妊娠・分娩歴に異常なし。在胎41週, 3,505gにて出生。定額4カ月, 寝返り6カ月, 独り歩き11カ月, あやし笑い2カ月, おもちゃに手を出す6カ月, 人見知り8カ月, 1歳でパパ, ママ等有意語が8語あり, 成長・発達は順調であった。

現病歴: 1歳4カ月時, 急性感染症(下痢・発熱)を契機に左下肢を引きずる歩行障害が出現し, 同時に左手で物を持つことが拙劣となった。粗大運動は, 図1に示すごとく次々と退行を来し, 2歳の入院時には, 寝返りも不可能であった。微細運動も強く障害され, 1歳8カ月時には, 両手とも強く握ったままとなり, 物を握ることが不可能となった。運動機能退行とともに有意語の発語は急速に減少し, 入院時には, 呼名に対し, 「ハイ」と答えるのみとなったが, 言語理解は比較的良く保たれていた。

入院時現症: 2歳0カ月。身長88.0cm (+1.0SD), 体重11.7kg (+0.1SD), 頭囲49.0cm (+0.9SD), 胸囲47.5cm (-0.5SD)。体温37.1℃, 脈拍・呼吸: 整, 全身状態良好, 咽頭・心肺所見に異常

Tsutomu NISHIMURA, Kazutoshi NAKANO, Hiroaki NAKAJIMA, Chinatsu SEKI, Miyako OGUNI, Makiko OSAWA, Haruko SUZUKI, Keiko SHISHIKURA, Yukio FUKUYAMA [Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical College (Director: Prof. Yukio FUKUYAMA)] and Hideo SUGIE [Division of Pediatric Neurology, Hamamatsu City Medical Center for Developmental Disabilities (Director: Dr. Hideo SUGIE)]: Female siblings with Leigh encephalopathy: preclinical diagnosis based on MRI in the younger sister

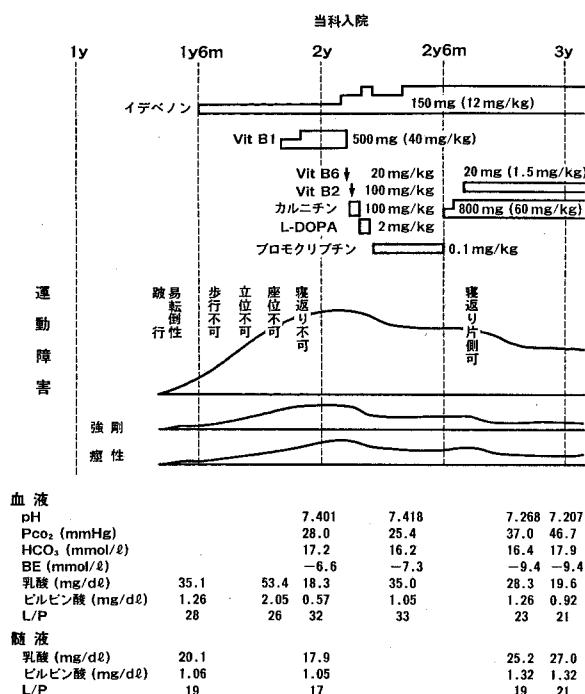


図1 症例1 (姉)の経過表

なし。肝・脾腫等腹部所見に異常なし。皮膚・頭髮に異常なし。脳神経では、瞳孔；正円，左右同大。対光反射；迅速。眼球運動；異常なし。表情に乏しく，開口傾向があった。咽頭反射は陽性。嚥下障害は認めなかったが咀嚼が不十分で大きな固形物は食べられなかった。食事は全介助である。深部腱反射；下肢優位に亢進，左右差なし。Babinski 反射および Wartenberg 徴候陽性。全身の筋緊張が亢進しており，特に四肢・胸鎖乳突筋等の硬直が強い。四肢の硬直は上肢より下肢が，左側より右側に強く，動作性ジストニアが認められた。

検査所見：軽度の代謝性アシドーシスを認める以外血算，血液生化学，髄液，検尿には異常なく，血中銅，セロプラスミン，血中・尿中のアミノ酸，尿中有機酸も異常はなかった。2歳時入院以降，3歳5カ月まで，心電図，聴性脳幹反応 (ABR)・視覚誘発電位 (VEP) に異常なし。脳波所見では基礎波のやや徐波化を認めたが，突発性異常波等は認めていない。SPECT による脳血流分布の評価でも異常を認めなかった。血中の乳

酸・ピルビン酸値および L/P 比は，それぞれ 18.3~53.4mg/dl, 0.57~2.05mg/dl, 21~33, 髄液中のそれらは，それぞれ 17.9~27.0mg/dl, 1.05~1.32mg/dl, 17~21であり (図1)，代謝性アシドーシスおよび髄液中乳酸・ピルビン酸上昇を認め，これらの所見は経過とともに徐々に悪化した。3歳6カ月時より交代性外斜視を認めるようになった。3歳10カ月現在，臨床症状，検査所見ともに著変ない。

MRI 所見：1歳6カ月時 (図2a) 両側被殻，淡蒼球，黒質に T₂強調画像で高信号域を T₁強調画像で低信号域を認めた。2歳1カ月時 (図2b) 病変は尾状核にも拡大した。3歳4カ月時 (図2c) の所見は，2歳1カ月時の病変とほぼ同様であり，左右の被殻，淡蒼球，尾状核に T₂強調画像で高信号域，T₁強調画像で低信号域を認めた。脳幹病変は2歳1カ月以降描出できなかった。

大腿四頭筋の開放筋生検 (1歳6カ月時) の結果，組織化学的に ragged red fiber, 脂肪滴の蓄積等の所見なく，生化学的にも，PDHC, 電子伝達系の酵素欠損を認めず (表1)。また末梢血リンパ球のミトコンドリア DNA について，塩基番号 3243, 8993における点突然変異は陰性であった。

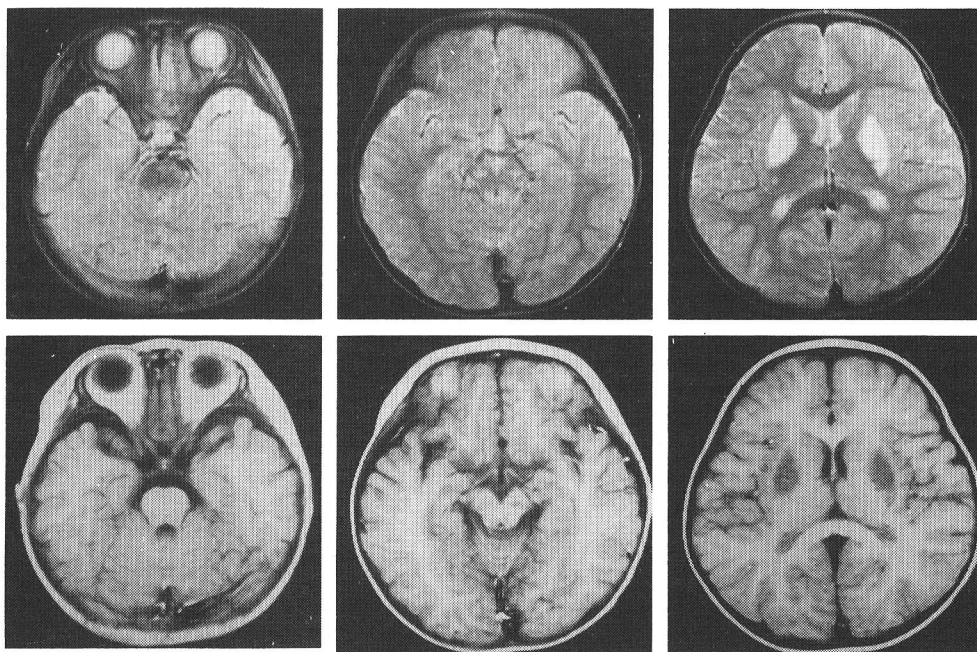
治療：生化学的異常が不明なままにイデベノン大量療法を開始 (図1)。臨床的に，体幹，上肢の硬直・ジストニアが軽減し，握りしめていた左手が開き，指さし可能となった。カルニチン，ビタミン B₂ 大量療法にて一方向のみながら寝返り可

表1 症例1 (姉)の1歳6カ月時の生化学的検索結果

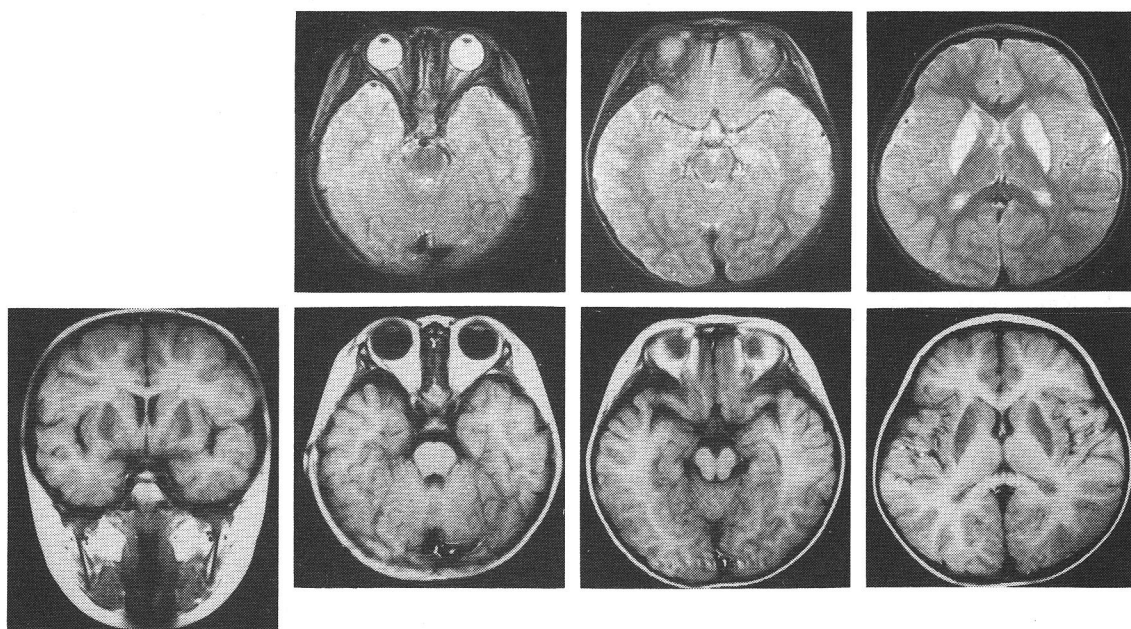
PDHC (線維芽細胞) (nmol/min/mg 蛋白)	患者	対象 (mean±SD)
Native	1.38	(1.44±0.46)
DCA activated	1.97	(2.38±0.60)
Total	1.99	(2.41±0.59)

ミトコンドリア酵素 (筋) (nmol/min/mg 蛋白)		
Cytochrome c oxidase	10.3	(22.8±6.5)
NADH Cytochrome c reductase	22.0	(20.4±3.9)
Succinate cytochrome c reductase	7.0	(4.4±2.1)
Carnitine palmitoyl transferase	11.7	(5.4±1.8)

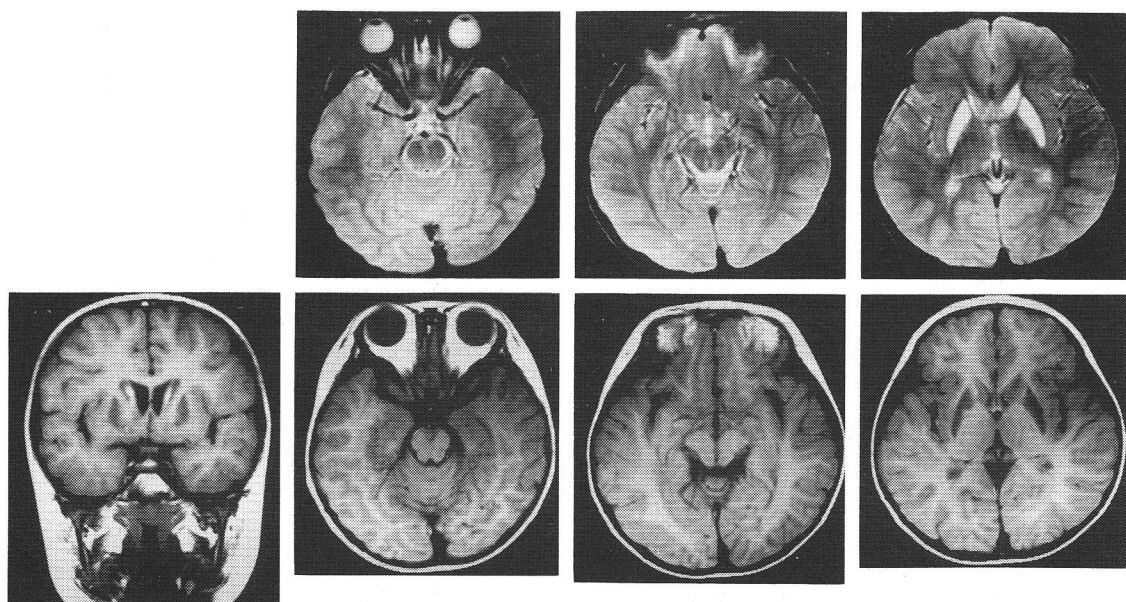
カルニチン (筋) (nmol/mg NCP)		
Carnitine	Free	12.7
	Total	56.6
		(12.9±3.7)
		(15.7±2.8)



a：症例1の1歳6カ月時の頭部MRI. 上段： T_2 強調画像，下段： T_1 強調画像．両側被殻，淡蒼球，黒質に T_2 で高信号， T_1 で低信号域を認める．



b：症例1の2歳1カ月時の頭部MRI. 上段： T_2 強調画像，下段： T_1 強調画像．両側被殻，淡蒼球に加え尾状核にも T_2 で高信号， T_1 で低信号域を認めるが，脳幹病変は描出できなかった．



c: 症例1の3歳4カ月時の頭部MRI。上段: T₂強調画像, 下段: T₁強調画像。両側被殻, 淡蒼球, 尾状核に T₂で高信号, T₁で低信号域を認める。

図2 1歳6カ月と2歳1カ月時のものは日立の0.5Tで spin echo 法, TR 400msec, TE 21msec の T₁強調画像および TR 2,500msec, TE 100msec の T₂強調画像で, 3歳4カ月時のものは東芝の1.5Tで spin echo 法, TR 600msec, TE 20msec の T₁強調画像および TR 2,000msec, TE 80msec の T₂強調画像である。

能となった。L-DOPA は硬直をむしろ増悪させた。

2. 症例2: 症例1の妹。

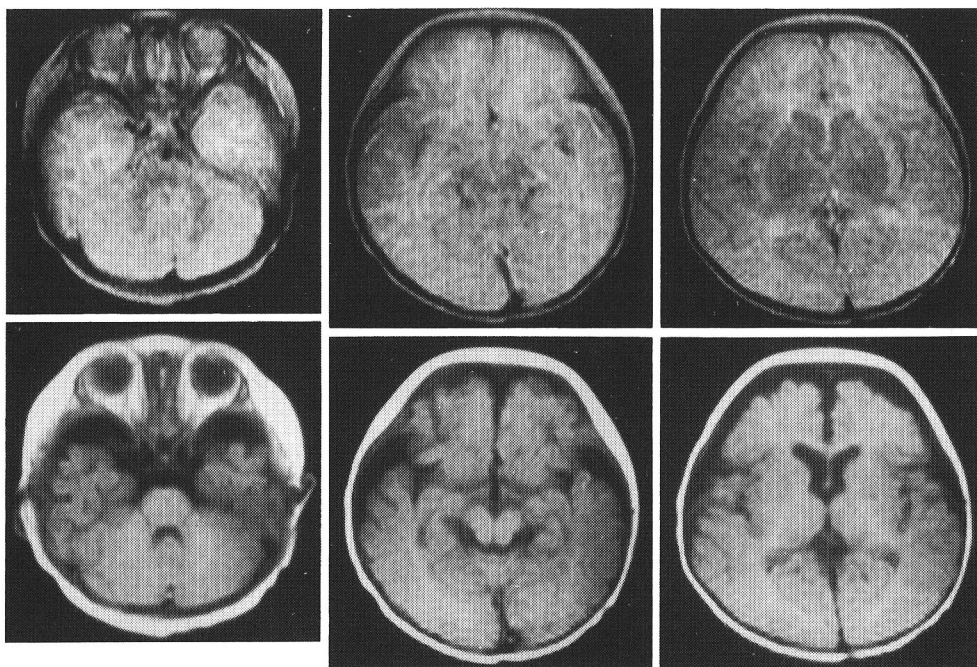
既往歴: 妊娠・分娩に異常なし。在胎40週体重3,310gにて出生。姉をすでに診察中であったので, 症例2の発育状況を生下時から特に注意して観察していたが, 定額3カ月, 寝返り6カ月, 坐位保持6カ月, 独り立ち11カ月, 独り歩き1歳1カ月, あやし笑い2カ月, おもちゃに手を出す6カ月, と成長・発達に全く問題がないと思われた。また5カ月時施行したMRI検査にも異常を認めなかった(図3a)が, 1歳2カ月時のMRI(図3b)で両側基底核に対称性病変が認められたため, 精査目的で入院となった。

入院時現症: 1歳2カ月。身長81.2cm (+2.8SD), 体重11.95kg (+3.2SD), 頭囲46.0cm (+0.5SD), 胸囲50.2cm (+2.4SD), 体温35.8℃, 脈拍・呼吸: 整, 全身状態良好, 咽頭・心肺, 腹部所見に異常なし。皮膚はやや乾燥ぎみであった

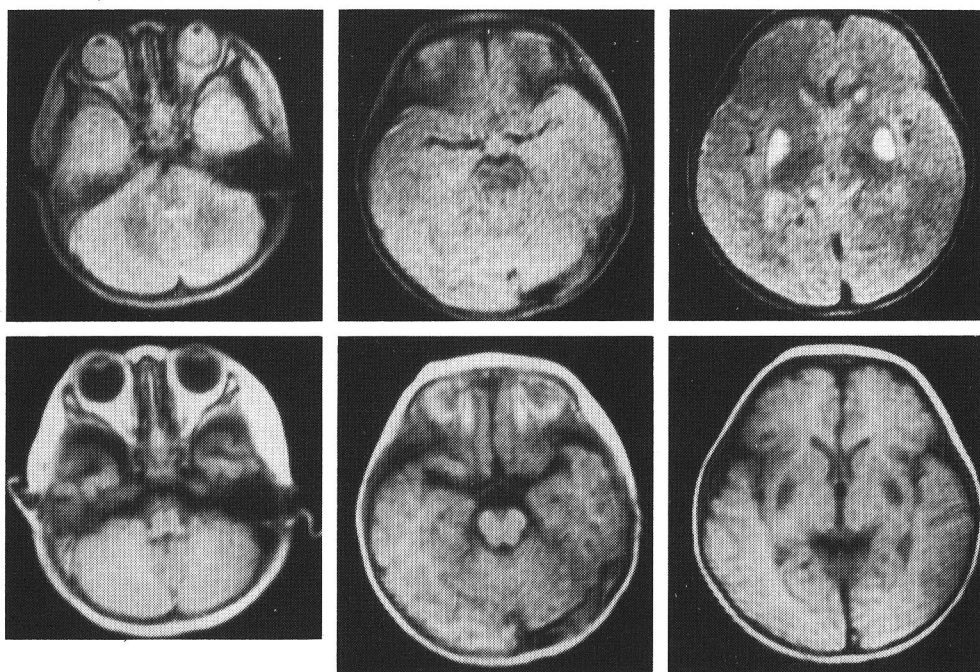
が頭髪には異常なかった。瞳孔: 正円, 左右同大。対光反射迅速。眼球運動: 異常なし。深部腱反射: 左右対称正常迅速を病的反射なし。筋緊張: 亢進および低下なし。すなわち, 神経学的, 理学的に全く異常はなかった。

検査所見: 軽度の代謝性アシドーシスを認める以外, 血算, 血液生化学, 髄液, 検尿に異常なく, 血中銅, セルロプラスミン, 尿中アミノ酸・有機酸分析等に異常はなかった。乳酸・ピルビン酸値およびL/P比は, 血中で19.4mg/dl, 0.84mg/dl, 23, 髄液中で13.8mg/dl, 0.95mg/dl, 15であった。脳波, 心電図, ABR, VEP, 末梢神経伝導速度, SPECTによる脳血流はすべて正常。眼科的にも問題はなかった。MRI: 両側被殻に T₂強調画像で高信号域を認めた(図3b)。

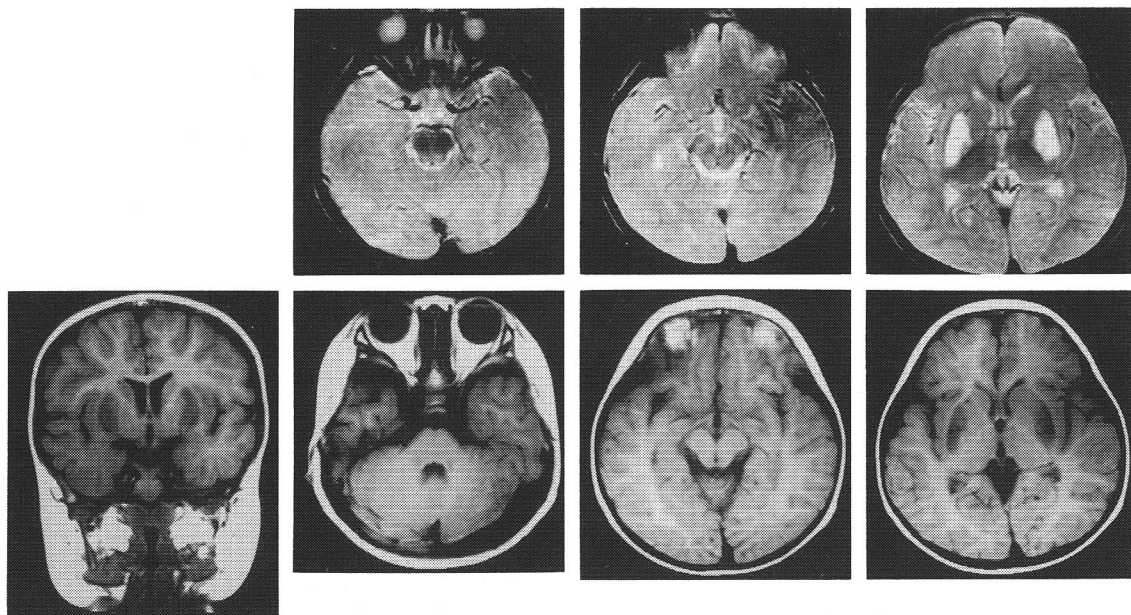
以上のごとく, 臨床的には無症状となるも, 姉と同様のMRI所見を認めたため, 前臨床状態からの治療開始による進行予防の可能性を期待し, 治療を開始した。



a: 症例2の5カ月時の頭部MRI. 上段: T_2 強調画像, 下段: T_1 強調画像. 病変は認めない (軽度脳萎縮を認める).



b: 症例2の1歳2カ月時の頭部MRI. 上段: T_2 強調画像, 下段: T_1 強調画像. 両側被殻に T_2 で高信号, T_1 で低信号域を認める.



c: 症例2の1歳6カ月時の頭部MRI. 上段: T₂強調画像, 下段: T₁強調画像. 両側被殻に加え淡蒼球にもT₂で高信号, T₁で低信号域を認める.

図3 5カ月と1歳2カ月時のものは, 日立の0.15Tでspin echo法, TR 500msec, TE 30msecのT₁強調画像およびTR 2,000msec, TE 100msecのT₂強調画像で, 1歳6カ月時のものは東芝の1.5Tでspin echo法, TR 600msec, TE 20msecのT₁強調画像およびTR 2,000msec, TE 80msecのT₂強調画像である.

治療法の選択と以後の経過: わずかながらも姉に効果があったカルニチン, ビタミンB₂, イデベノンを開始した. ただし, イデベノンは使用直後より不機嫌となったので, すぐに中止した. これらの薬剤投与にもかかわらず, 1歳5カ月より左上肢優位の chorea 様不随意運動および, 左下肢を引きずるような歩行障害出現, 急速に進行増悪して, 1歳6カ月時には歩行および坐位不可能となった. 右手も強く握っていることが多くなり, 右手では物をほとんどつかめなくなった. CoQ10を10mg/kg/dayまで投与したが効果はなかった.

1歳2カ月時と1歳6カ月時を比較すると, 臨床症状は進行性で, 血中の乳酸・ピルビン酸値およびL/P比はそれぞれ40.3mg/dl, 1.28mg/dl, 31, 髄液中では18.0mg/dl, 1.05mg/dl, 17と上昇した. ABRは当初正常であったが, 1歳6カ月以降, 両側V波の潜時が遅延(右刺激+4.5SD, 左

刺激+4.2SD)し, かつ分離不良となり, I・V波間潜時も右+4.9SD, 左+4.6SDと遅延し, 脳幹障害を示唆した.

また発達面では表2のように粗大運動, 微細運動が共に著明に低下したが, 社会・生活習慣・言語理解は相対的に良好な発達を示している. その後, 図2のようにCoQ10にかえてプレドニゾロン2mg/kg投与後レセルピンを投与したところ,

表2 症例2 (妹)の1歳2カ月と1歳6カ月時の発達津守・稲毛式発達検査

生活月齢		14(m)	18(m)
発達月齢	運動	16	8
	探索操作	18	6
	社会	16	18
	食事排泄・生活習慣	18	18
	言語・理解	12	18
発達指数(D.Q)		111	59

経過表 (妹)

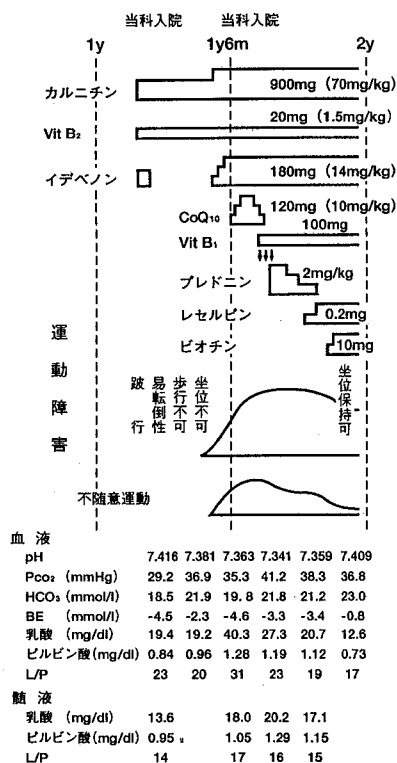


図4 症例2 (妹) の経過表

chorea 様の不随意運動は消失した。1歳10カ月以降わずかながら坐位保持可能となり、2歳現在右手でも左手とほとんど同じように物をつかめるようになった。MRI (図3c): 1歳6カ月の T₂強調画像で両側の被殻・淡蒼球に高信号域を認め、病変の拡大を示した。(T₁強調画像では、1歳2カ月、1歳6カ月ともに低信号域として描出された。)

考 察

両側基底核に MRI および CT において対称性に病変を示す疾患は種々あるが、我々が報告した姉妹例は、病歴、臨床症状、検査所見等より IBSN、中でも Leigh 脳症を最も疑わせる。IBSN は、Goutieres らにより、臨床的に以下の3亜群に分類されている。① Leigh 脳症、②家族性変性疾患、③急性全身性疾患の随伴病変。この内、③に分類されるものは、主に脳炎・脳症といった重篤な急性疾患に伴うものである。本姉妹例の姉は感染症

が契機となっはいるがその程度は軽く、妹においては誘因となる感染症は認められない。②に関しては、Miyoshi ら⁴⁾の報告が代表的である。これらと Leigh 脳症との臨床的鑑別は困難であるが、Goutieres らは、病変が基底核に局限し脳幹症状がないこと、高乳酸・ビルビン酸血症がないこと、等から両者を鑑別している。①の Leigh 脳症の確定診断は病理診断によるが、van Erven ら⁵⁾は Leigh 脳症173例を検索し、以下の4点を考慮すれば臨床的に Leigh 脳症と診断可能としている。①臨床症状、②常染色体劣性遺伝、③エネルギー代謝障害、④CT または MRI における両側基底核の病変。

本姉妹例は Leigh 脳症として典型的ではないが、乳酸・ビルビン酸上昇、脳幹機能障害を示唆する妹の聴性脳幹反応異常所見、同胞罹患、特有の MRI 所見を考え合わせ、Leigh 脳症と診断した。van Erven らによれば、Leigh 脳症の発症年齢は、平均0.8歳、1歳未満発症が58%、4歳までに86%が発症し、平均2.1年(4歳未満発症は0.9年)で死亡するという。岡部ら⁶⁾によると、IBSN に属するもののうち Goutieres 分類の②に属すると考えられる症例の発症年齢は主に幼児期にあ

表3 Leigh 症候群における発症年齢別症状・徴候の頻度と本姉妹例における各症状の有無との対比

臨床症状	姉	妹	発症年齢 ⁹⁾	
			乳児 N=48 %	全年齢 N=173 %
眼球症状・徴候	+	-	81	78
呼吸障害	-	-	77	69
筋緊張低下	+	+	81	69
錐体路徴候	+	-	48	61
運動機能退行	+	+	54	58
摂食障害	+	-	52	55
易疲労性	-	-	54	47
感染	+	-	46	39
小脳症状	-	-	65	39
知能障害	-	-	31	37
けいれん発作	-	-	25	36
錐体外路徴候	+	+	19	24
心臓の症状・徴候	-	-	21	18
聴力障害	-	±	2	7
感覚障害	-	-	6	5

表4 Leigh 症候群における初発症状と徴候の頻度³⁾

症状・徴候	N=169
摂食障害	28%
運動機能退行	27
筋緊張低下	22
眼球症状・徴候	18
知能障害	12
けいれん発作	8
呼吸障害	7
小脳症状	7
錐体路徴候	5
錐体外路徴候	3
昏睡	2

り、経過は数年ないし十数年と緩徐である。

Leigh 脳症における生化学的研究の結果、酵素欠損として、Hommes ら⁷⁾は pyruvate carboxylase (PC) の欠損を、Cooper ら⁸⁾⁹⁾は thiamine triphosphate (TTP) 合成を触媒する酵素の活性阻害物質の存在を、Farmer ら¹⁰⁾は pyruvate dehydrogenase complex (PDHC) 欠損を、Willems ら¹¹⁾は cytochrome c oxidase (CCO) 欠損を、van Erven ら¹²⁾は NADH-CoQ oxidoreductase 欠損を、Baumgartner ら¹³⁾は biotinidase 欠損を、さらに van Erven ら¹⁴⁾は明らかな酵素欠損は不明だがなんらかの酸化代謝障害が脳内に局限していると推測される同胞例を報告した。ただし、PC 欠損および TTP 関連の阻害物質に関しては否定的意見の人も多い。以上のように現在では、Leigh 脳症の病因としてエネルギー代謝異常が考えられており、ミトコンドリア脳筋症の一つに位置づけられている。また、宮林ら¹⁵⁾は、ピルビン酸代謝酵素、電子伝達系酵素等の特異的欠損がなく、ミトコンドリア DNA の検索で heteroplasmy を認めたという。また、Tatuch ら¹⁶⁾は、母系遺伝を示す Leigh 脳症の一家系で、mitDNA の塩基番号 8993 の突然変異を報告した。この家系での発端者は 7 カ月で死亡、母方叔母に 1 歳で死亡した Leigh 脳症例、水頭症で死産であった 1 例および 5 カ月で代謝性アシドーシスで死亡した叔父と、失調と網膜色素変性を呈している叔父がいる。Leigh 脳症を呈した例では突然変異を有するミトコンドリアは 95% 以上あり、網膜色素変性と失調を呈しただけの例

では 78% という。我々の例ではミトコンドリア DNA の塩基番号 3243, 8993 の点突然変異についてのみ調べたが異常は認められなかった。

Leigh 脳症の治療については種々の試みに拘らず、まだ確実に有効な方法はない。本症の予後は不良であり、発症後平均 2.1 年で死亡する。早期診断について、初発症状は表 4 の様に多彩で、特異性に欠け、発病後の経過も一定でなく早期診断は困難である。血中の乳酸・ピルビン酸も必ずしも高値ではない。神経生理学的検査も系統的研究が少なく、現在のところ十分な指標とはいえない。画像診断については、Taccone ら¹⁷⁾が CT で臨床症状発現前に両側基底核に低吸収域を認め、また、Yamagata ら¹⁸⁾は超音波エコー法を乳児例に適用し、基底核に高輝度病変を認めたと報告している。両者とも価値のある所見と思われるが、Leigh 脳症における病変描出には、CT より MRI が優れていることは明らかである¹⁹⁾。ここに報告した姉妹例の場合、臨床的発症より 3 カ月先立って MRI は病変を描出したが、発病 12 カ月前（生後 5 カ月時）の MRI は異常所見を検出することができなかった。

以上より、MRI は Leigh 脳症の早期診断上有用であるとともに、超早期診断法としては限界があるといえよう。

まとめ

1) MRI において両側基底核に対称性に病変を認めた姉妹例を報告した。

2) 本姉妹例は、臨床症状、経過、乳酸・ピルビン酸の高値、脳幹機能障害を示す ABR 異常等から Leigh 脳症と診断された。

3) MRI 所見での姉妹間の差は姉の病変は尾状核まで及んでいた点である。主要神経症状は姉妹間で異なり、姉ではアテトーゼ・ジストニア、妹では chorea が主であった。また ABR 異常は姉は 3 歳 5 カ月現在まで正常、妹は早期より異常であった。

4) 妹では、発症 3 カ月前の MRI により病変を描出でき、MRI が早期診断に有用であることを確認した。

5) 姉において部分的効果を認めたカルニチン、

ビタミン B₂, イデベノンを, 妹の前臨床状態から投与したが, 発症を予防することはできなかった.

6) 妹の chorea はプレドニゾロンおよびレセルピン投与にて消失した.

DNA 分析をして頂きました国立精神神経センター神経研究所微細構造部作田亮一先生に深謝致します.

本論文の要旨は, 厚生科学研究費補助金「ミトコンドリア病治療薬の開発研究」研究班平成3年度班会議(1992年2月15日, 東大学士館分館)で発表した.

なお本研究の研究費の一部は, 厚生科学研究費によった.

文 献

- 1) Friede RL: Developmental Neuropathology. p110, Springer-Verlag, Berlin (1989)
- 2) Goutières F, Aicardia J: Acute neurological dysfunction associated with destructive lesions of the basal ganglia in children. *Ann Neurol* 12: 328-332, 1982
- 3) Leigh DJ: Subacute necrotizing encephalomyelopathy in an infant. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 14: 216-221, 1951
- 4) Miyoshi K, Matsuoka T, Mizushima S: Familial holotopistic striatal necrosis. *Acta Neuropathol (Berl)* 13: 240-249, 1969
- 5) van Erven PMM, Cillessen JPM, Eekhaaf EMW et al: Leigh syndrome, a mitochondrial encephalo(myo)pathy. *Clin Neurol Neurosurg* 89: 217-230, 1987
- 6) 岡部一郎, 下泉秀夫, 宮尾益知ほか: CT で両側線条体に低吸収域を認め, 特異な錐体外路症状を呈した小児例. *神経内科* 24: 499-503, 1986
- 7) Hommes FA, Polman HA, Rearink JD: Leigh's encephalomyelopathy: An inborn error of gluconeogenesis. *Arch Dis Child* 43: 423-426, 1968
- 8) Cooper JR, Itokawa Y, Pincus JH: Thiamine triphosphate deficiency in subacute necrotizing encephalomyelopathy. *Science* 164: 74-75, 1969
- 9) Cooper JR, Pincus JH, Itokawa Y et al: Experience with phosphoryl transferase inhibition in subacute necrotizing encephalomyelopathy. *N Engl J Med* 283, 793-795, 1970
- 10) Farmer TW, Veath L, Miller AL et al: Pyruvate decarboxylase deficiency in a patient with subacute necrotizing encephalomyelopathy. *Neurology* 23: 429, 1973
- 11) Willems JL, Monnens LA, Trijbels JMF et al: Leigh's encephalomyelopathy in a patient with cytochrome oxidase deficiency in muscle tissue. *Pediatrics* 60: 850-856, 1977
- 12) van Erven PMM, Gabreels FJM, Ruitenbeek W et al: Subacute necrotizing encephalomyelopathy (Leigh syndrome) associated with disturbed oxidation of pyruvate, malate and 2-oxoglutarate in muscle and liver. *Acta Neurol Scand* 72: 36-42, 1985
- 13) Baumgartner ER, Suormala TM, Wick H et al: Biotinidase deficiency: A cause of subacute necrotizing encephalomyelopathy (Leigh syndrome). Report of a case with lethal outcome. *Pediatr Res* 26: 260-266, 1989
- 14) van Erven PMM, Gabreels FJM, Ruitenbeek W et al: Familial Leigh's syndrome: Association with a defect in oxidative metabolism probably restricted to brain. *Neurology* 234: 215-219, 1987
- 15) 宮林重明: Leigh 脳症. 臨床的特徴と生化学面よりの発症機序の追求. *Mebio* 8: 68-72, 1991
- 16) Tatuch Y, Christodoulou J, Feigenbaum A 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
- 17) Taccone A, Di Rocco M, FoNdelli P et al: Leigh disease: Value of CT in presymptomatic patients and variability of the lesions with time. *J Comput Assist Tomogr* 13: 207-210, 1989
- 18) Yamagata T, Yano S, Okabe I et al: Ultrasonography and magnetic resonance imaging in Leigh disease. *pediatr Neurol* 6: 326-329, 1990
- 19) 大沼 晃, 宮林重明, 飯沼一字ほか: Leigh 脳症兄弟例の X 線 CT および MRI 脳と発達 18: 68-69, 1986