

原 著

脳 MRI 所見の経年的変化を基にした Leigh 症候群の亜型分類

¹さいたま市総合療育センターひまわり学園療育センターさくら草²なかの小児科クリニック³東京女子医科大学医学部小児科学（主任：大澤眞木子教授）⁴東京女子医科大学医学部画像診断学・核医学⁵東京女子医科大学医学部病理学（第一）タラシマ ミカコ^{1,3}・ナカノ カズトシ^{2,3}・オノ ユウコ⁴・シバタ ノリユキ⁵・オオサワ マキコ³
田良島美佳子^{1,3}・中野 和俊^{2,3}・小野 由子⁴・柴田 亮行⁵・大澤眞木子³

（受理 平成24年12月4日）

A Subtype Classification for Leigh Syndrome Based on Successive Changes on Brain MRI Findings

Mikako TARASHIMA^{1,3}, Kazutoshi NAKANO^{2,3}, Yuko ONO⁴,
Noriyuki SHIBATA⁵ and Makiko OSAWA³¹Sakura-so Medical Rehabilitation Center for Disabled Children²Nakano Children's Clinic³Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University School of Medicine⁴Department of Diagnostic Imaging and Nuclear Medicine, Tokyo Women's Medical University School of Medicine⁵Department of Pathology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

Leigh syndrome is a neurodegenerative disease with characteristic neuropathological findings. We commonly refer to clinical manifestations, image and muscle biopsy findings as well as elevated lactate and pyruvate concentrations in the blood and cerebrospinal fluid for a suspected diagnosis but require neuropathological findings for a definitive diagnosis of Leigh syndrome. Brain magnetic resonance imaging (MRI) is useful for reflecting the neuropathology, but few Leigh syndrome cases have been examined systematically by brain MRI until now. We classified Leigh syndrome as the basal ganglia, midbrain type; the cortex, basal ganglia, cerebellum type; the cortex, basal ganglia, brainstem type; the basal ganglia type or the brainstem type based on successive abnormal changes in characteristic brain locations on MRI images in 10 cases from 9 families. An association was suggested for a subtype classification based on brain MRI, the clinical course, gene diagnosis and mitochondrial enzyme deficiencies. It is believed that a classification of Leigh syndrome will lead to an understanding of the clinical course and a prognosis. Additionally, T2 signal intensity was regarded as a pathological finding in patients with Leigh syndrome.

Key Words: Leigh syndrome, brain magnetic resonance imaging, neuropathology, diagnosis, subtype classification

緒 言

Leigh 症候群は、亜急性壊死性脳症 (subacute necrotizing encephalomyelopathy) として 1951 年に初めて報告された進行性の神経変性疾患である。

本来、確定診断は神経病理所見を基に行われ、脳幹、基底核、小脳、視神経、脊髄、大脳皮質、時に

大脳白質に血管の増殖、グリオシス、神経細胞の減少、壊死、脱髄鞘化が両側左右対称性に認められるのが特徴である¹⁾²⁾。

発症年齢、臨床症状、臨床経過は多彩であり、通常乳児期から早期幼児期に発症し、筋緊張低下、けいれん、脳幹障害、小脳失調、錐体路徴候、錐体外

路徴候，視神経障害，末梢神経障害などの神経学的所見が混在する。乳児期の哺乳障害，呼吸障害，精神運動発達遅滞，退行を主訴に発見され，急激に進行し，死亡の転帰をとるのが古典的な臨床像であるが，成人の発症例や慢性軽症例も数多く報告されている。

中枢神経系の障害部位が Wernicke 脳症に類似すること¹⁾，血液，髄液中の乳酸，ピルビン酸の上昇をとまなうことから，ビタミン B1 の代謝異常が関与すると推測された³⁾。近年，本疾患の本態は，細胞レベルでのエネルギー代謝障害，すなわちミトコンドリアにおけるエネルギー産生障害の結果，中枢神経系が侵される結果と考えられている。

原因として，これまでに，ピルビン酸脱水素酵素複合体 (pyruvate dehydrogenase complex : PDHC) 欠損⁹⁾，ミトコンドリア電子伝達系酵素複合体 (Complex) I⁵⁾，IV (チトクローム C 酸化酵素 cytochrome c oxidase : COX) の欠損が知られている^{6,7)}。

遺伝様式は，原因によって多様であることが報告されている。常染色体性劣性として COX 欠損における Surfeit locus protein 1 : SURF1 遺伝子^{8,9)}，Complex I 欠損における NADH dehydrogenase (ubiquinone) flavoprotein 1 : NDUFV1 遺伝子¹⁰⁾，X 染色体性として PDHC E1 α 遺伝子¹¹⁾，母系遺伝として tRNA^{lys} (ミトコンドリア遺伝子 [mt] nucleotide position [np] 8344)¹²⁾，ATPase subunit 6 遺伝子 (ATPase 6) (mt np 8993)^{13,14)}，(mt np 9176)¹⁵⁾，Complex I 欠損における NADH dehydrogenase subunit 5 遺伝子 (ND5) (mt np 12706, 13513)，ND6 (mt np 14459) などが次々と報告され，Leigh 症候群の病因遺伝子は核遺伝子およびミトコンドリア遺伝子の双方に存在することが認識されるようになった。

しかし，なお原因を確定される症例は 40% 近くであり，確定されない症例が大多数を占めている^{16,17)}。

現在，Leigh 症候群の確定診断基準は確立されていない。このため，臨床診断には困難がともなっており，一般的に臨床症状，血液もしくは髄液中の乳酸，ピルビン酸値，画像所見，組織中のミトコンドリア酵素活性，遺伝子検査などを総合して行われる。特に，脳 MRI (magnetic resonance imaging) における基底核，視床，視床下核，中脳，小脳，延髄の左右対称性の所見は病巣を反映すると推測され，生前の診断が行われるようになった^{18,19)}。

我が国では 2003 年 5 月に厚生労働科学研究費，小児疾患臨床研究事業 (古賀班) で Leigh 症候群の診

断基準が作成された。しかし，Leigh 症候群の MRI 所見を系統的に検討した報告は少ない。また，脳 MRI と組織病理学的所見の関連性を検討した報告はほとんど見られない。

本研究では，臨床症状，脳 MRI の経過を長期に観察しえた症例について臨床症状の経過，それに伴う脳 MRI の経過を検討し，病因によって共通の臨床症状の経過，また，それに伴う脳 MRI の経過の特徴を得た。脳 MRI をパターンで分類することで，Leigh 症候群を整理し，理解しようと試みた。Leigh 症候群は，多様な遺伝形式，原因に基づく疾患概念であるが，それぞれの病因により，固有の症状，MRI 所見を呈していると考えられ，画像による亜型分類を提案することは，本症の多様性を理解し，臨床経過，予後の予測につながる可能性があると考えられる。

対象と方法

1. 対象

対象は，1990～2000 年の 10 年間に東京女子医科大学病院小児科を初診し，1 年半以上の経過を追うことができ，下記 4 項目を満たし，最終的に Leigh 症候群と診断された 9 家系 10 症例 (男性 2 例，女性 8 例) である。①臨床症状として，精神運動発達遅滞もしくは退行，基底核症状，脳幹症状，錐体路症状，呼吸障害，小脳症状，けいれんを認める。②画像所見にて脳基底核，視床，中脳，小脳，延髄のいずれかに左右対称性の所見を経過観察中に認める。③検査所見として，血液もしくは髄液の乳酸，ピルビン酸の上昇を認める。④ミトコンドリア酵素活性もしくは遺伝子検査にて，ミトコンドリア機能障害を疑わせる。症例の発症年齢は，日齢 1～8 歳 (平均 2 歳 2 ヶ月)，MRI 最終撮影年齢は，1 歳 7 ヶ月～17 歳 4 ヶ月であった (Table 1, 2)。

症例 2, 5, 6, 8, 9, 10 は，それぞれ Yasaki ら²⁰⁾の報告例 4, 6, 2, 3, 1, 5 と同一である。

2. 方法

症例の臨床的経過観察において撮影された脳 MRI を検討し，T2 強調画像において高信号を呈する病変部位および萎縮を認める病変部位，また，病変部位の高信号の増減や出現消失の順序などのパターンを検討し，共通性が見られるグループに分けた。①基底核中脳型，②大脳皮質基底核小脳型，③大脳皮質基底核脳幹型，④基底核型，⑤脳幹型の 5 つに分類した。

MRI の観察期間は 1 年 7 ヶ月～10 年 9 ヶ月 (平均 5 年 8 ヶ月) であった。検査回数は 1 症例につき 3～

Table 1 Essential clinical information, family history, and biochemical information

Case No.	Age at onset	Gen-der	Diagnosis	Age at last imaging data	Family history	Initial symptom	Outcome	Biochemical data						Muscle biopsy	Mito-chon-drial DNA
								Native (Mean + -SD)	PDHC DCA-activated (Mean + -SD)	Total (Mean + -SD)	COX (Mean + -SD)	Complex I (Mean + -SD)	Complex II + III (Mean + -SD)		
1	3 Y	Girl	Leigh Syndrome	9 Y 8 M	None (Born after two stillborn anencephalic babies)	Walking disturbance	Stable	NP	4.60 * (L) (3.90 + -0.34)	NP	10.0 * (M) (22.8 + -6.5)	26.1 * (M) (20.4 + -3.9)	3.8 * (M) (4.4 + -2.1)	Type II atrophy	ND
2	1 Y 4M	Girl	Leigh Syndrome	9 Y 6 M	Pt. 3 (Sister)	Walking disturbance	Death at 10Y 4M	1.38 * (F) (1.44 + -0.46)	1.97 * (F) (2.38 + -0.60)	1.99 * (F) (2.41 + -0.59)	10.3 * (F) (22.8 + -6.5)	22.0 * (F) (20.4 + -3.9)	7.0 * (F) (4.4 + -2.1)	Normal	ND
3	1 Y 5M	Girl	Leigh Syndrome	11 Y 2 M	Pt. 2 (Sister)	Walking disturbance	Bed ridden	NP	NP	NP	NP	NP	NP	Type II atrophy	ND
4	6M	Girl	Leigh Syndrome	9 Y 9 M	None	Hypotonia, retardation	Bed ridden	4.47 * (L) (3.90 + -0.34)	NP	NP	14.8 * (M) (22.8 + -6.5)	23.9 * (M) (20.4 + -3.9)	7.0 * (M) (4.4 + -2.1)	Type II atrophy	ND
5	Birth	Boy	Leigh Syndrome, Alpers Syndrome	1 Y 7 M	None	Apnea, seizures	Death at 2Y 3M	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	T8993G
6	7M	Boy	Leigh Syndrome	3 Y 8 M	None	Hypotonia, retardation, seizures	Bed ridden	NP	NP	NP	NP	NP	NP	Subsarcoplasmic hyperactivity of mitochondria, Type II atrophy	T8993G
7	2Y	Girl	Leigh Syndrome	10 Y 5 M	None	Ataxia	Stable	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	T8993C
8	8Y	Girl	Leigh Syndrome	17 Y 4 M	Brother (T9176C)	Aphasia, ataxia, dysarthria, neurogenic bladder	Detereolate	0.91 * (F) (1.44 + -0.46)	2.30 * (F) (2.38 + -0.60)	2.03 * (F) (2.41 + -0.59)	12.1 * (F) (16.3 + -4.3)	17.7 * (F) (20.4 + -3.9)	2.9 * (F) (4.4 + -2.1)	Type II atrophy, lipidosis	T9176C
9	1 Y 6M	Girl	Leigh Syndrome	4 Y 9 M	None	Ataxia, irregular respiration, myoclonus, dysphagia	NIPPV	NP	NP	NP	NP	NP	NP	Subsarcoplasmic hyperactivity of mitochondria, RRF	A8344G
10	4Y	Girl	Leigh Syndrome, MERRF	14 Y 8 M	None	Fatigue, myoclonus	Mechanical ventilation	NP	NP	NP	1.5 * (M) (22.8 + -6.5)	16.8 * (M) (20.4 + -3.9)	5.5 * (M) (4.4 + -2.1)	Strongly SDH reactive blood vessel, RRF	A8344G

Note: ND, not detected; NP, not performed; MERRF, myoclonus epilepsy with ragged red fibers; PDHC, pyruvate dehydrogenase complex; COX, cytochrome c oxidase; (L) lymphocyte; (M) muscle; (F) fibroblast; * nmol/min/mg protein; RRF, ragged red fibers.
DCA, Dichloroacetate; SDH, succinate dehydrogenase.

Table 2 Clinical data and neurological studies

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Psychomotor retardation	Normal	Moderate	Moderate	Severe West syndrome	Severe West syndrome	Severe West syndrome	Borderline	Mild	Borderline Myoclonus	Mild Myoclonus
Seizures	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-
Hypotonia	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-
Extrapyramidal signs	Gait apraxia	Muscular rigidity	Involuntary movements	Muscular rigidity	Muscular rigidity	Involuntary movements	-	Involuntary movements*	-	-
Pyramidal signs	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
Ataxia	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
Respiratory difficulty	-	-	-	-	Irregular respiration	Irregular respiration	Sleep apnea	Sleep apnea	Irregular respiration → NIPPV	Respiratory difficulty → Ventilator
Feeding difficulty	-	-	-	-	Tube feeding	Dysphagia	-	Aphagia*	Dysphagia	-
ABR	WNL	WNL	WNL	WNL	Poor results	Poor results	Poor results	Poor results	WNL	WNL
VEP	WNL	WNL	WNL	NP	WNL	WNL	NP	Poor results	WNL	WNL
Ocular abnormality	-	-	-	-	-	-	-	Retinitis pigmentosa	Optic atrophy	Optic atrophy
Neuropathy	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-

Note: * During concurrent infectious illnesses; - none; + Yes; ABR = auditory brainstem response; VEP = visual evoked potential; NIPPV = non-invasive positive pressure ventilation
WNL = within normal limit; NP = not performed.

11回(平均5回)であった。観察の間隔は1ヵ月～3年であった。計75の脳MRIをT2強調画像(水平断, 矢状断, 冠状断)において検討し, 神経学的所見, ミトコンドリア酵素測定, 遺伝子検査との関連を検討した。また, 2症例においては, 組織病理学的所見と脳MRIの所見との関連を検討した。

臨床的には, 発達検査(津守式発達検査, TKビネー式知能検査, Wechsler Intelligence Scale for Children, Third Edition: WISC-III), 神経生理検査(全例脳波検査(EEG), 聴性脳幹反応(ABR), 視覚誘発電位(VEP), また, 臨床症状に応じて, 短潜時体性感覚誘発電位(SSEP)), 代謝検査(血中, もしくは髄液中の乳酸, ビルビン酸濃度検査, 尿中有機酸ガスクロマトグラフィー検査, 血液ガス分析), 酵素診断(徳島大学小児科内藤悦雄先生のご厚意により4家系にてPDHC(リンパ球2例, 線維芽細胞2例)を測定, 浜松市発達医療総合センター神経小児科杉江秀夫先生のご厚意により5家系にてミトコンドリア電子伝達系酵素複合体 I+III, II+III, IV(COX)(筋生検3例, 線維芽細胞2例)を測定)を行った。

また, 遺伝子診断の目的, 検査の限界, 社会的影響, 検査を受けるか否かは自由であることを説明し, 同意を得た上で, 全症例にてミトコンドリア遺伝子T8993G, T8993C, T9176C, A8344Gを検索した。また, 7症例にてSURF1遺伝子を検索した。

病理解剖所見の得られた症例(症例2, 5)では, 最終MRI, 経過中の画像所見と, 病理標本(ヘマトキシリン・エオジン染色, ボディアン染色, クリューバー・バレーラ染色)との比較を行った。脳MRIのT2高信号部位の変化の経過と, 肉眼所見, 病理標本における病巣の部位に関連が見られるか, および組織病理学的所見として, 病巣の新旧がMRIの経過に矛盾しないかを観察した。病巣の新旧は, 神経細胞の変化, ニューロピルの粗鬆化の程度, マクロファージの浸潤の有無, 血管の増殖, アストロサイトの増加というLeigh症候群に見られる所見をもとに, 古い病巣(数ヶ月前), 最近の病巣(数週間前), 新しい病巣(数日前)を判定した。以上のLeigh症候群の組織病理学的所見の相(Age of lesions: old, recent, new)については, Cavanaghら²¹⁾の分類によって判定した。

なお, 本研究は東京女子医科大学倫理委員会にて承認を得て行われた。(承認番号: 2677)

Table 3 MRI findings

Locations of MRI T2-WI abnormal- ity	Case No.									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Cerebral cortex (atrophy)	-	-	-	Moderate atrophy	Severe atrophy	Moderate atrophy	-	-	-	-
Putamen	+	+	+	+	+→(+)	+→(+)	+	+	-	-
Caudate nucleus	+	+	+	+	-	+→-	+	+	-	-
Globus pallidus	-	-	-	-	+→-	-	-	-	-	-
Thalamus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Subthalamic nucleus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Periaqueductal gray matter	-	-→+	-	-	+→-	+→-	-	+/-→+	+→-	-
Substantia nigra	-	-	-	-	-	-	-	+/-→+	-	-
Pontine tegmen- tum	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Medullary tegmentum	-	-	-	-	-	-	-	-	+→-	+
Inferior olives	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cerebellar roof nucleus	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Cerebellar cortex (atrophy)	-	-	-	Moderate atrophy	Severe atrophy	Moderate atrophy	Moderate atrophy	Moderate atrophy	Mild atrophy	Moderate atrophy
Type of MRI findings: subtype classification of Leigh syndrome	Basal ganglia, Midbrain			Cortex, Basal ganglia, Cerebellum	Cortex, Basal ganglia, Brainstem		Basal ganglia		Brainstem	
Diagnosis	COX partial deficien- cy (not defined)			Not defined	T8993G (ATPase 6)		T8993C T9176C (ATPase 6)		A8344G (tRNA ^{Lys})	

Note: + hypersignal is present; - absent; +/- doubtful; → lesion appeared/disappeared on follow-up MR images; (+) lesion becomes focal and small on follow-up MR imagings.

結 果

1. 脳 MRI 画像経年的変化と分類

Table 3 に、脳 MRI の T2 強調画像にて高信号を示した部位のまとめを示す。

1) 基底核中脳型：症例 1, 2, 3 においては、被殻、尾状核に高信号を認めた。初期には被殻に高信号を認め、いずれの症例も、1 年以上遅れて尾状核の高信号を呈した。基底核の高信号は、被殻、尾状核それぞれの中心近くから徐々に広がる軽度な高信号が拡大後、1~2 年かけて軽度萎縮し、境界が鮮明で均一な高信号となり、その後ほぼ変化が見られなかった (Fig. 1A, 2C, D, E)。症例 3 では、臨床症状の発症前に基底核病変を認めた (Fig. 1A, 2C)。中脳の中心灰白質の高信号を発症後 7 年目に 1 例 (症例 2) に認めた。3 例とも、大脳皮質の萎縮はほとんど認めなかった。この一群を基底核中脳型とした。

2) 大脳皮質基底核小脳型：症例 4 においては、明らかな精神運動発達遅滞および点頭てんかんを発症時の MRI において、基底核病変を認めなかったが (Fig. 3A)、病初期から歯状核の軽度の高信号を認め

ていた (Fig. 3D)。その後、尾状核および被殻の前 1/3 の部位に不均一で明確な高信号が出現した (Fig. 3B)。その 1 年 8 ヶ月後の画像では被殻の後方 2/3 の部位に不均一で明確な高信号が出現し、尾状核および被殻の前部位は信号が低下した (Fig. 1B, 3C)。歯状核の高信号は 1 歳 6 ヶ月から最終撮影時の 9 歳 3 ヶ月まで信号の強度の変化がなく続いた (Fig. 1B, 3D, E, F)。大脳皮質は発症後 1 年の 1 歳 6 ヶ月から中等度の萎縮を認めた。この一群を大脳皮質基底核小脳型とした。

3) 大脳皮質基底核脳幹型：症例 5, 6 においては、発症早期は被殻、淡蒼球、(症例 6 は尾状核にも) (Fig. 4A, B)、中脳 (中心灰白質、上丘) に軽度の不均一な高信号を認め (Fig. 4D, E)、組織の萎縮に伴って、発症後 1, 2 年で高信号域は縮小し、ほぼ消失する経過をとった (Fig. 1C, 4F, G)。症例 5 の被殻では、高信号域が縮小し、小さな高信号の点が残った (Fig. 4C)。大脳皮質は発症後 3~6 ヶ月に中等度の萎縮を認めた。その後症例 5 は急速に重度の萎縮を認めた。この一群を大脳皮質基底核脳幹型とした。

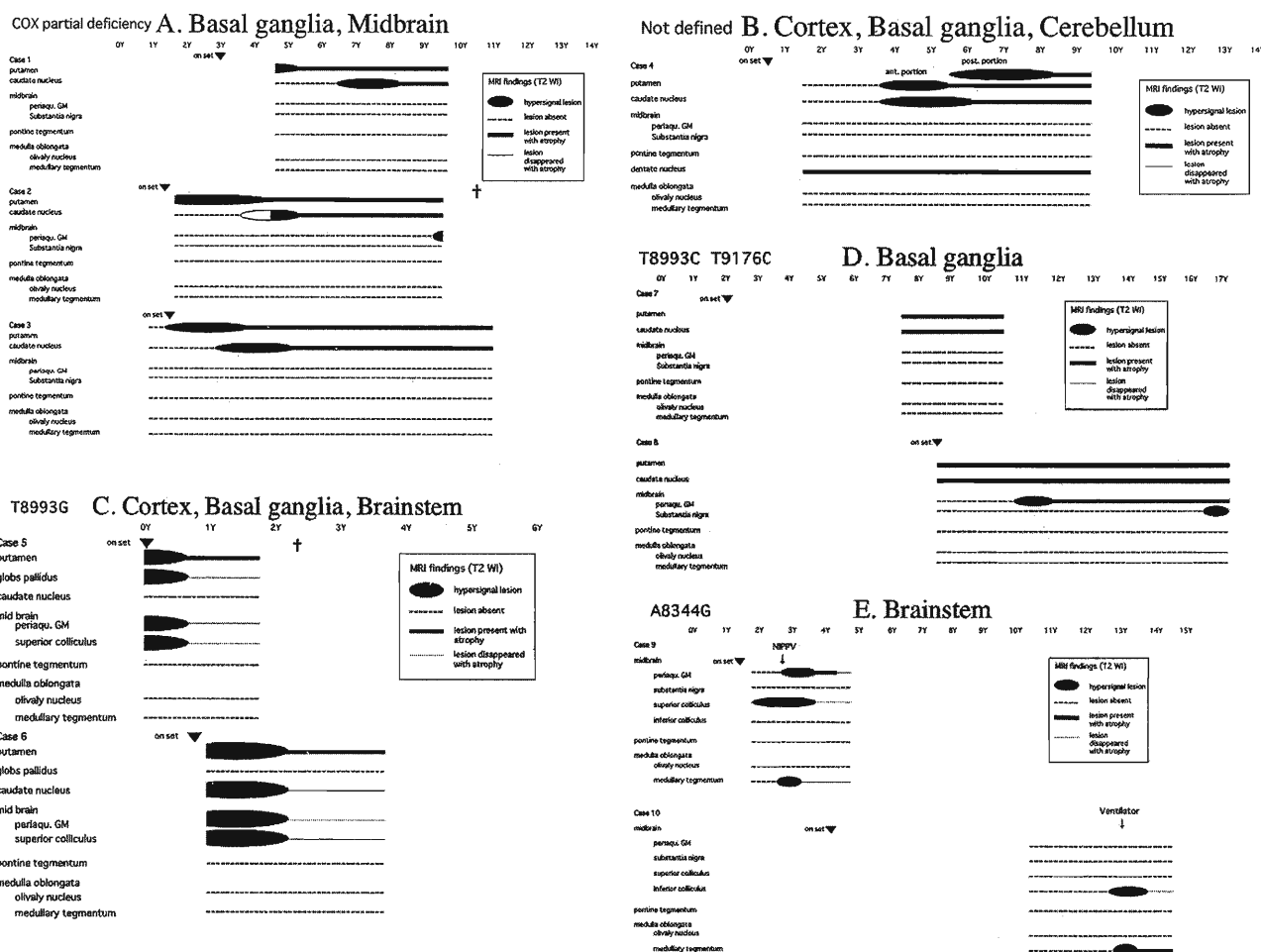


Fig. 1 Successive change in the locations of the MRI T2-weighted abnormalities

- A. Basal ganglia, midbrain type
 B. Cortex, basal ganglia, cerebellum type
 C. Cortex, basal ganglia, brainstem type
 D. Basal ganglia type
 E. Brainstem type

Note: Periaqu. GM, Periaqueductal gray matter

4) 基底核型：症例7, 8においては，初回のMRIにて尾状核，被核の前部位優位に軽度の不均一な高信号を認め，経過を追うに従い，高信号部位は目立たなくなった．症例8では，経過中に中脳（中心灰白質）と黒質に高信号が出現した（Fig. 1D）．いずれも大脳皮質は萎縮を認めなかった．この一群を基底核型とした．

5) 脳幹型：症例9, 10においては，いずれも大脳基底核に高信号を認めず，中脳（中心灰白質，上丘もしくは下丘），延髄（被蓋）に軽度の，境界の不鮮明な高信号域を認め（Fig. 5D, I），徐々に広がり（Fig. 5A, F, J），拡大後高信号域が縮小し（Fig. 5B），半年～1年かけて中脳から延髄の萎縮に伴い，高信号がほぼ消失した（Fig. 1E, 5C, G, H, K, L）．

症例10の延髄では，高信号域が縮小した後，境界が鮮明で均一の高信号となる経過をとった．大脳皮質は萎縮を認めなかった．この一群を脳幹型とした．

2. 脳MRI分類と臨床症状の関係

9家系10症例の臨床像のまとめはTable 1, 2の如くであった．症例2, 3は同胞発症例であった．遺伝子異常は不明であるが，常染色体劣性遺伝，母系遺伝の両者の可能性が高い．症例8は同胞（弟）に軽度精神遅滞，末梢神経障害を認めた．弟の臨床症状は軽微であるが，ミトコンドリア遺伝子T9176C変異を共通に認めた．

1歳未満の発症例は3例（症例4～6）で，歩行の獲得が不可能であった．1歳以降に発症の7例（症例1～3, 7～10）は，いずれも歩行を獲得した．歩行不

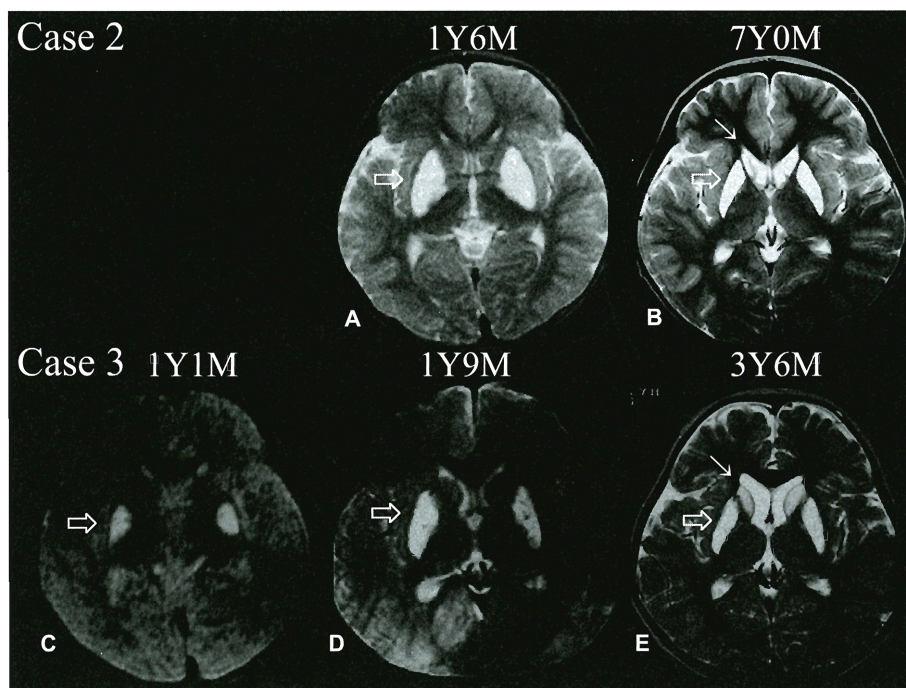


Fig. 2 MRI of Cases 2 and 3

Case 2. Axial T2-weighted image at the age of 18 months (2,500/150 [TR/TE]) shows symmetric T2 prolongation involving the putamina (blank arrow in A), and at the age of 7 years (4,000/120 [TR/TE]) shows T2 prolongation involving the head of the caudate nuclei (solid arrow in B).

Case 3. Axial T2-weighted image at the age of 13 months (2,000/100 [TR/TE]) shows hyperintense involving both putamina (blank arrow in C), at the age of 21 months (2,000/80 [TR/TE]) shows enlarged hyperintense involving the putamina (blank arrow in D), and at the age of 42 months (4,000/100 [TR/TE]) shows hyperintense lesions in the putamina (blank arrow in E) and head of the caudate nuclei (solid arrow in E).

能の3例のうち、症例4は原因不明であるが、症例5,6はともにミトコンドリア遺伝子 T8993G 変異を持っており、これまでに報告された通り、乳児期に発症し、他の症例に比較して発達の予後が不良であった。症例5は、新生児期に発症し、進行が早く、Alpers 症候群とのオーバーラップと診断された。

てんかんを認めたのは、10例中3例であった。乳児期からの点頭発作を認め、抗てんかん剤による治療を受けた。MRI上、大脳皮質に明らかな萎縮を認めた。

錐体外路症状を認めた症例は10例中7例であった。MRI上、基底核の高信号を認めた。小脳症状を認めた症例は10例中4例(症例7~10)であった。いずれもMRI上、小脳萎縮を認めた。症例4~6も小脳萎縮を認めたが、歩行未獲得であり、失調性歩行は不明である。症例4,6は坐位を獲得し、体幹の低緊張は著明であるが、体幹動揺は明らかでなかった。

呼吸障害を認めた症例は5例(症例5,6,8~10)で、症例5は頻回で重篤な無呼吸発作、症例6は一

過性の無呼吸発作を認めた。症例9は夜間の無呼吸発作に対し非侵襲的陽圧換気(non-invasive positive pressure ventilation: NIPPV)を使用。症例10は感冒が契機の呼吸不全に対し、呼吸器装着となった。症例10は、初期に myoclonus epilepsy and ragged-red fibers(MERRF)として経過観察されていたが、呼吸不全と同時に脳幹の左右対称の画像所見が出現し、Leigh 症候群の診断となった。症例8は感冒が契機の呼吸不全に対し、一過性に呼吸器を装着したが、離脱した。

人工呼吸器導入時期については、症例9,10ともに、延髄の高信号域の面積がピークの際に中枢性の呼吸障害が出現し、NIPPV、人工呼吸器の適用となった(Fig. 1E, 5J)。

死亡例は2例(症例2,5)であり、症例2はA型インフルエンザ感染を契機に播種性血管内凝固症候群(disseminated intravascular coagulation: DIC)を発症し、死亡した。症例5はAlpers 症候群となり、死亡の転帰をとった。

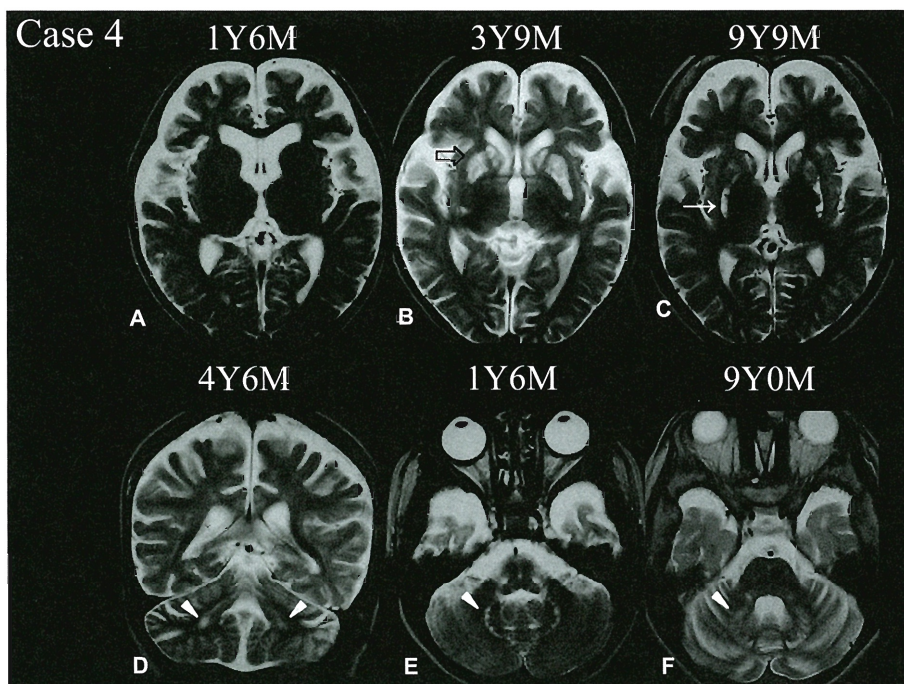


Fig. 3 MRI of Case 4

Case 4. Axial T2-weighted image at the age of 18 months (4,000/100 [TR/TE]) shows no hyperintense lesion in the basal ganglia, at the age of 45 months (4,000/120 [TR/TE]) shows hyperintense lesions in the basal ganglia that involve both heads of the caudate nuclei and anterior portions of the putamina (blank arrow in B), and at the age of 9.75 years (5,000/108 [TR/TE]) shows hyperintense lesions involving the posterior portions of the putamina (solid arrow in C). Moderate diffuse cerebrocortical atrophy is present.

Coronal T2-weighted image at the age of 54 months (4,000/120 [TR/TE]) shows T2 prolongation involving the dentate nuclei (arrowheads in D).

Axial T2-weighted image at the age of 18 months (4,000/100 [TR/TE]) and 9 years (5,000/108 [TR/TE]) show hyperintense lesions in the dentate nuclei (arrowheads in E and F).

T2 高信号の部位と臨床症状に1対1の関係はなかった。T2 高信号を呈する部位の機能障害は、延髄と呼吸障害以外、必ずしも明らかではない。しかし、MRI の変化のパターンとして捉えると、①基底核中脳型では錐体外路症状②大脳皮質基底核小脳型ではけいれん、精神運動発達遅滞③大脳皮質基底核脳幹型ではけいれん、精神運動発達遅滞、嚥下、呼吸障害④基底核型では感染にともなう失調性歩行、軽度精神遅滞⑤脳幹型ではミオクロヌス、失調性歩行、嚥下、呼吸障害を呈する傾向が認められた。症例により、重症度に幅を認めたが、MRI の経過のパターンと臨床症状とは関連性が認められた。

3. 脳 MRI 分類とミトコンドリア遺伝子、酵素診断との関係

9 家系中 6 家系 (症例 5~10) がミトコンドリア遺伝子に変異を有していた。(T899G 3 例, T8993C と T9176C は各 1 例, A8344G 2 例) 6 家系 7 症例 (症例 1~6, 8) 中いずれの症例も、SURF1 遺伝子の

疾患原性遺伝子変異は認めなかった。症例 4 に正常 polymorphism と考えられる G618C (Asp202→His) を認めた。

6 家系 (症例 1, 2, 4, 8, 10) の筋生検標本もしくは線維芽細胞の COX を測定し、3 家系 (症例 1, 2, 10) が COX の欠損もしくは部分欠損を呈していた。9 症例 (症例 7 以外) の筋生検標本の COX 染色では、低下 4 例、やや低下 1 例、正常 4 例であった。6 家系の筋生検標本もしくは線維芽細胞にてミトコンドリア電子伝達系酵素複合体 I, II が低下していた症例は認めなかった。筋生検標本もしくは線維芽細胞の PDHC を 4 家系 (症例 1, 2, 4, 8) で調べたが、欠損を認めなかった。

以上から①基底核中脳型では COX 部分欠損②大脳皮質基底核小脳型は原因不明③大脳皮質基底核脳幹型ではミトコンドリア遺伝子 T8993G ④基底核型では T8993C, T9176C ⑤脳幹型では A8344G と関係が深いと考えられた。

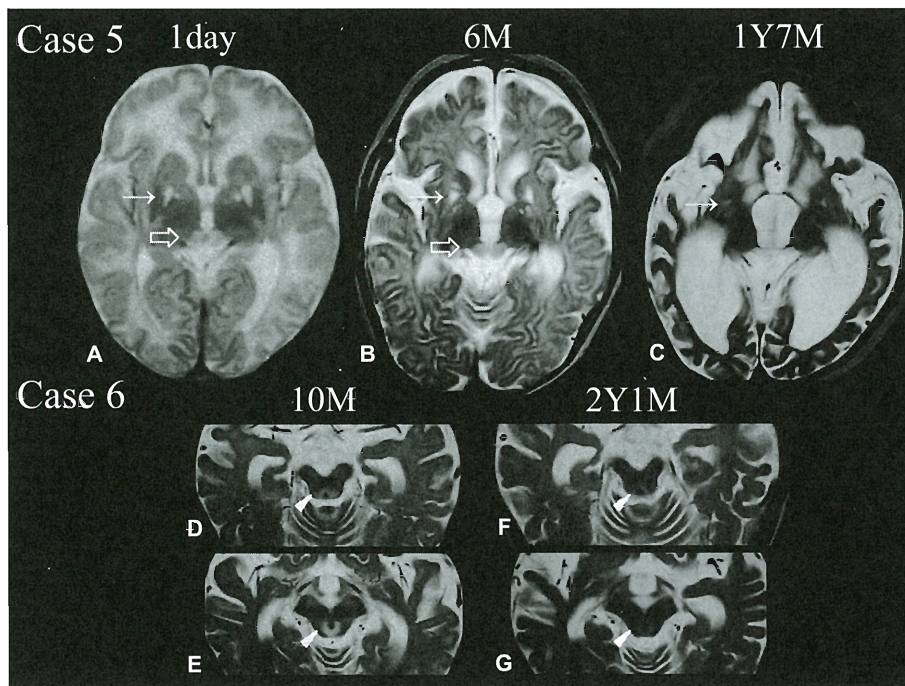


Fig. 4 MRI of Cases 5 and 6

Case 5. Axial T2-weighted image at the ages of 1 day (3,500/93 [TR/TE]) and 6 months (4,000/120 [TR/TE]) show focal hyperintense lesions in the putamina and globi pallidi (solid arrow in A, B), and at the age of 19 months (5,000/120 [TR/TE]) shows tiny hyperintense lesions in the basal ganglia (solid arrow in C). The superior colliculi are also involved (blank arrow in A, B). The white matter, still non-myelinated, is hyperintense in A and B. Severe diffuse cerebrocortical atrophy is present in C.

Case 6. Axial T2-weighted images at the age of 10 months (5,000/108 [TR/TE]) shows symmetric hyperintense lesions in the midbrain that involve the periaqueductal gray matter (arrowhead in D, E) and at the age of 25 months (5,000/108 [TR/TE]) shows reduction and disappearance of the hyperintense lesions in the midbrain with atrophy (arrowhead in F, G).

4. MRI 所見と病理解剖所見との関係：脳 MRI の T2 強調画像高信号の変化と組織病理学的所見

症例 2 の脳重量は 1,390g で、萎縮は見られなかった。断面では両側の被殻と尾状核は褐色を呈し、左右対称性の被殻空洞化と尾状核萎縮を呈した (Fig. 6A)。

DIC によると思われる橋出血のため、延髄、小脳および中脳は圧排され、第四脳室は狭窄していた。

症例 5 の脳重量は 350g で、大脳、間脳および小脳の萎縮が明らかであった。断面では両側の被殻と尾状核は軽度の褐色を呈し、左右対称性の被殻と尾状核の萎縮を呈した。第三脳室、中脳水道および第四脳室は拡大し、中脳水道周囲灰白質は萎縮していた (Fig. 6B)。

いずれの病巣においても、組織病理学的に、ニューロピルの粗鬆化、神経細胞の脱落、神経突起の脱落、アストロサイトーシスが観察された。髄鞘の形成不全や病的な髄鞘の脱落は明らかでなかった。

症例 2, 5 の組織病理学的所見と、最終 MRI、経過中の画像所見の比較を行った結果は、Table 4 の如くであった。

大脳皮質基底核脳幹型とした症例 5 においては、MRI 画像上、新生児期 (日齢 1) に被殻と淡蒼球の境の部位に軽度の高信号を大小の斑状に認めたが、6 ヶ月時には高信号域がやや縮小し、1 歳 7 ヶ月の画像では、同部位に小さな高信号の点を認めるのみとなった (Fig. 4A~C)。この例の組織病理 (2 歳 3 ヶ月) においては被殻、淡蒼球の境に空洞化を認め、周囲の被殻、淡蒼球は、軽度の神経細胞の減少と、線維性アストロサイトーシスを認めるのみであった。6 ヶ月時の MRI では中脳水道周囲の高信号を認め、1 歳 7 ヶ月の画像では脳幹の萎縮を認めたが、中脳水道周囲の高信号は認めなかった。本例の組織病理 (2 歳 3 ヶ月) においては、中脳水道周囲の灰白質にニューロピルの重度の粗鬆化を認め、古い重症な病巣と考えられた。経過中の MRI (最終 1 歳 7 ヶ月)

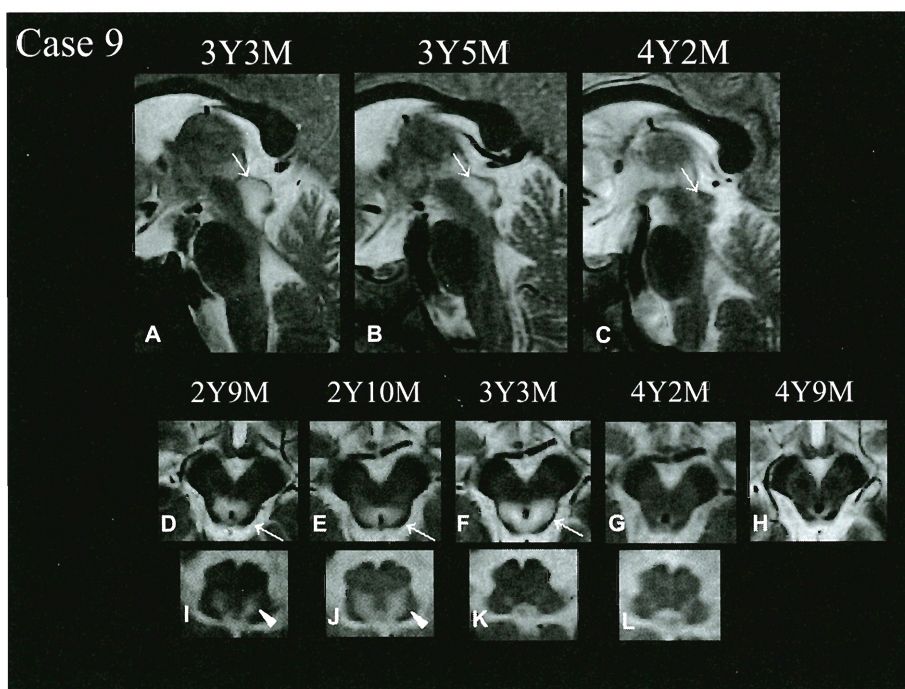


Fig. 5 MRI of Case 9

Case 9. Sagittal T2-weighted image at the ages of 39 (4,000/120 [TR/TE]) and 41 (4,200/97 [TR/TE]) months show hyperintense lesions in the midbrain involving the superior colliculi and periaqueductal white matter (arrow in A, B), and at the age of 50 months (4,000/101 [TR/TE]) show disappearance of the hyperintense lesions in the midbrain with atrophy (arrow in C).

Axial T2-weighted image at the ages of 33 (5,000/108 [TR/TE]) 34 (5,000/108 [TR/TE]), 39 (5,000/108 [TR/TE]), 50 (4,500/101 [TR/TE]), and 57 (5,000/108 [TR/TE]) months show hyperintense lesions in the midbrain involving the periaqueductal gray matter (arrow in D, E, F) and medulla (arrow in I, J).

では、大脳皮質、扁桃体、視床、延髄に高信号は認めなかった。一方、組織病理(2歳3ヵ月)においては、大脳皮質に中等度のニューロピルの粗鬆化、血管増殖、マクロファージの浸潤、また、空洞化を認め、Cavanaghらの分類による‘recent’(死亡の1~2ヵ月前)な病変と考えられた。扁桃体、視床、延髄被蓋にはニューロピルの淡明化(necrotic neuropil)、一部の神経細胞の急性虚血性変化、重度の血管増殖が認められ、新規の病変(死亡の1~2週間前、Cavanaghらの分類による‘new’)と考えられた。

MRI上経過観察中に高信号を認めた病変には、経過の途中で高信号が消失した部位も含め、ほぼすべてに古い組織病理学的所見が認められた(上丘は組織病理病理学的所見が得られず不明)。MRI上高信号をとらえられたことのない部位には、新規の病変(大脳皮質、扁桃体、視床、延髄)を認め、古い病変は認められなかった。尾状核は、MRI上高信号をとらえられていないが、萎縮を認めており、組織病理学的所見では、中等度のニューロピルの粗鬆化とア

ストロサイトーシスが見られ、古い病巣と考えられた。撮影されなかった生後6ヵ月~1歳7ヵ月に高信号が出現し、消失した可能性が考えられた。

基底核中脳型と分類した症例2においては、MRI上、1歳6ヵ月に被殻、その後尾状核に広範囲の軽度の高信号を認め、徐々にやや萎縮した均一な高信号となった。4歳以降の画像では、9歳6ヵ月までの8回の撮影において被殻、尾状核にほとんど変化を認めなかった(Fig.2A, B)。組織病理(10歳4ヵ月)においては、被殻、尾状核に重度なニューロピルの荒廃と、神経細胞の消失、中等度の線維性アストロサイトーシスを認めた。9年以上の歳月を経た、古い病巣と考えられた。7歳6ヵ月時のMRIでは不明瞭であったが、9歳6ヵ月時のMRIにて、中脳水道周囲の灰白質に高信号を認めた。10ヵ月後の組織病理(10歳4ヵ月)においては、中脳水道周囲中心灰白質にマクロファージの浸潤を認め、貪食を示す泡沫化が見られた。その周囲に血管増殖、マクロファージの浸潤(以上、‘recent’と推測される所見)、また、

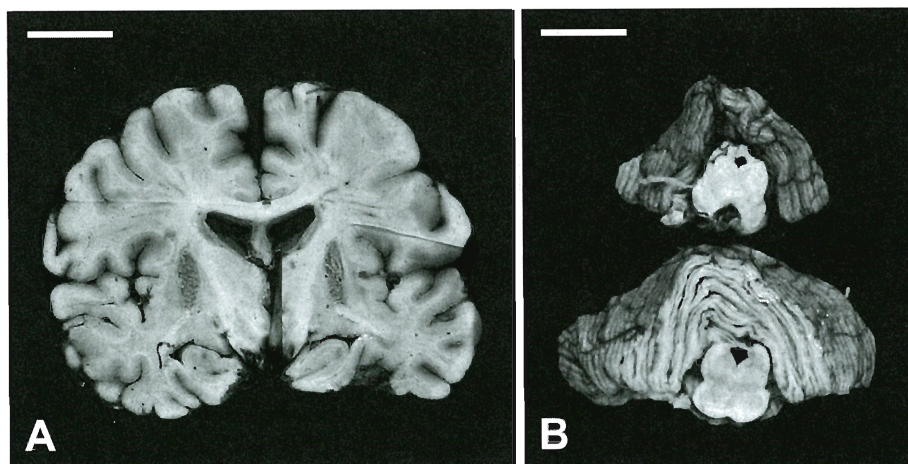


Fig. 6 Macroscopic findings of Cases 2 and 5

A, (Case 2) A coronal section of the cerebrum shows brown discoloration and shrinkage of the putamina and caudate nucleus as well as the resultant dilation of the lateral ventricles.

B, (Case 5) A transverse section of the brainstem shows shrinkage of the periaqueductal gray matter and the resultant dilations of the aqueduct.

Bars = 2 cm (A, B).

その外周に神経細胞の消失，ニューロピルの粗鬆化という古い所見が認められた (Fig. 7B). 外周から病理変化が始まり，中心へむかって経時的に進むことが推測された。

1歳6ヵ月～9歳6ヵ月の8回のMRIで，被殻，尾状核，また，最後のMRIで中脳水道周囲灰白質に高信号が認められた。組織病理学的所見においては，被殻，尾状核に古い病変を認め，中脳水道周囲灰白質に，古い病変からやや最近の病変を認めた。

また，組織病理 (10歳4ヵ月) にて，視床体部に重度のニューロピルの粗鬆化，軽度の血管増殖，マクローファージの浸潤，アストロサイトの核の増大を認め，最近の 'recent' な所見と考えられた。視床の高信号はこれまでの画像でとらえられたことはなく，組織病理学的所見からも，最終撮影時の9歳6ヵ月以降に出現した病変と考えられた。

また，黒質の高信号もMRI上とらえられていないが，組織病理学的所見ではニューロピルの軽度の粗鬆化，神経細胞の萎縮と減少，アストロサイトーシスが見られ，まだ血管の増殖は見られず，比較的新しいと考えられる病変であった (Fig. 7C). 黒質は内側 (体の中心) へ向かうにつれ，神経細胞の減少とニューロピルの粗鬆化が激しく，重症な変化を認めた。

以上の2症例の検討からは，脳MRIによって捉えられるT2高信号は，組織病理学的所見と矛盾はしないと考えられた。

考 察

Leigh 症候群の診断は，本来は病理所見に負うところが大きい。MRIによる診断が行われるようになったが，MRIで描出される病変部位のパターンと，臨床症状，原因遺伝子検査を含めた生化学的検査結果の関係については，これまでほとんど検討されてこなかった²²⁾²³⁾。近年，SURF1 遺伝子異常によるCOX 障害をともなった Leigh 症候群のMRI所見の特徴²⁴⁾²⁵⁾，Complex I 障害による Leigh 症候群のMRI所見の特徴²⁶⁾などが報告されているが，古典的なミトコンドリア遺伝子の異常による Leigh 症候群のMRI所見は個々の症例で多様と考えられており，規則性は見いだされてこなかった。

本研究では，経過を追った10症例のMRI所見の特徴を，T2強調画像において，高信号を呈する病変部位によって5つに分類した。①基底核中脳型②大脳皮質基底核小脳型③大脳皮質基底核脳幹型④基底核型⑤脳幹型である。臨床症状としては，①基底核中脳型では錐体外路症状②大脳皮質基底核小脳型ではけいれん，精神運動発達遅滞③大脳皮質基底核脳幹型ではけいれん，精神運動発達遅滞，嚥下，呼吸障害④基底核型では感染にともなう失調性歩行，軽度精神遅滞⑤脳幹型ではミオクローヌス，失調性歩行，嚥下，呼吸障害と，関係が認められた。

また，酵素診断，ミトコンドリア遺伝子診断との関連では，①基底核中脳型とはCOX 部分欠損②大脳皮質基底核小脳型は原因不明③大脳皮質基底核

Table 4 Topography of lesions in MRI findings and histopathological findings

Case2	MRI findings (T2-WI)			Histopathological findings				
	Follow-up MRI	Last MRI		Neuron	Neuropil	Macro-phages	Blood vessels	Astro-cytes
Age	1 Y 6 M to 7 Y 6 M	9 Y 6 M		10 Y 4 M				
Location of abnormal lesions			Age of lesions *					
Cerebral cortex	Atrophy -	Atrophy -	Normal tissue	Normal	Preserved	None	None	None
White matter (demyelination)	- (Occipital +)	- (Occipital +)			Moderate spongy change, (Occipital)			Moderate
Putamen	+	+	Old (severe)	No neuron	Severe spongy change	None	None	Moderate
Caudate nucleus	+	+	Old (severe)	No neuron	Severe spongy change	None	None	Moderate
Amygdala	-	-	NP	NP	NP	NP	NP	NP
Globus pallidus	-	-	Old (mild)	Mild neuronal loss	Mild spongy change	None	None	Mild
Thalamus	-	-	Recent	Severe neuronal loss	Severe spongy change	Moderate	Mild vascular proliferation	Enlarged astrocyte nucleus
Periaqueductal gray matter	-	+	Recent	Moderate neuronal loss	Moderate spongy change	Moderate	Moderate vascular proliferation	Mild
Subthalamic nucleus	-	-	NP	NP	NP	NP	NP	NP
Substantia nigra	-	-	New	Moderate neuronal loss	Mild spongy change	None	None	Moderate
Red nucleus	-	-	NP	NP	NP	NP	NP	NP
Superior colliculus	-	-	NP	NP	NP	NP	NP	NP
Inferior colliculus	-	-	NP	NP	NP	NP	NP	NP
Pontine tegmentum	-	-	Normal tissue	Normal	Preserved	None	None	None
Cerebellar roof nucleus	-	-	Ischemic change	Normal	Preserved	None	None	None
Cerebellar white matter	Atrophy -	Atrophy -			Preserved Purkinje cells, decrease in granulos cells			
Medullary tegmentum	-	-	Normal tissue	Normal	Preserved	None	None	None
Inferior olivary nuclei	-	-	Ischemic change	Necrotic neuron	Preserved	None	None	None

Case5	MRI findings (T2-WI)			Histopathological findings					
	Follow-up MRI	Follow-up MRI	Last MRI		Neuron	Neuropil	Macro-phages	Blood vessels	Astro-cytes
Age	day 1	6 M	1 Y7 M		2 Y3 M				
Location of abnormal lesions				Age of lesions *					
Cerebral cortex	Atrophy -	Atrophy ++	Atrophy +++	Recent Old (CV)	Mild neuronal loss	Mild spongy change	Some macro-phages	Mild vascular proliferation	Enlarged astrocyte nucleus
White matter (demyelination)	-	-	-		Demyelination -				Reactive fibrous astrocyte
Putamen	+	+	(+) (atrophy)	Old (mild ~ severe) (CV)	Normal	Preserved ~ mild spongy change	None	None	Reactive fibrous astrocyte
Caudate nucleus	-	-	- (atrophy)	Old (moderate)	Normal	Mild spongy change	None	None	Reactive fibrous astrocyte
Amygdala	-	-	-	New	Eosinophilic shrunken necrotic neurons	Necrotic neuropil	None	Sever vascular proliferation (congested capillaries)	Nucleolysis
Globus pallidus	+	+	- (atrophy)	Old (mild ~ severe) (CV)	Normal	Preserved ~ mild spongy change	None	None	Reactive fibrous astrocyte
Thalamus	-	-	-	New	Eosinophilic shrunken necrotic neurons	Necrotic neuropil	None	Sever vascular proliferation (congested capillaries)	Nucleolysis
Periaqueductal gray matter	+	+	- (atrophy)	Old (severe)	Normal	Severe spongy change	None	None	Reactive fibrous astrocyte
Subthalamic nucleus	-	-	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
Substantia nigra	-	-	- (atrophy)	Old (mild)	mild neuronal loss	mild spongy change	None	None	Reactive fibrous astrocyte
Red nucleus	-	-	-	NP	NP	NP	NP	NP	NP
Superior colliculus	+	+	- (atrophy)	NP	NP	NP	NP	NP	NP
Inferior colliculus	-	-	-	Normal	Normal	Preserved	None	None	Reactive fibrous astrocyte
Pontine tegmentum	-	-	- (atrophy)	Atrophy of pyramidal tract fibers	Svere neuronal loss		None	None	None
Cerebellar roof nucleus	-	-	-	Simple atrophy	Server neuronal loss, simple atrophy	Preserved	None	None	Reactive fibrous astrocyte
Cerebellar white matter	Atrophy -	Atrophy ++	Atrophy +++		Atrophy of the cortex with loss of Purkinje cells, astroglyosis, decrease in granulos cells				
Medullary tegmentum	-	-	- (atrophy)	New	Relatively preserved	Necrotic neuropil	None	Sever vascular proliferation (congested capillaries)	None
Inferior olivary nuclei	-	-	- (atrophy)	Simple atrophy	Mild neuronal loss	Preserved	None	None	Reactive fibrous astrocyte

Note: NP, not performed; CV, cavitation. *Old = poorly cellular, gliotic and often cavitated (month), Recent = cellular lesions with or without foam cells and vascular hypertrophy (several weeks), New = necrotic neuropil, early astrocyte and microglial increase, dying neurons and vascular hypertrophy (a few weeks).

+ hypersignal is present; - absent; (+) lesion becomes focal and small on follow-up MRI.

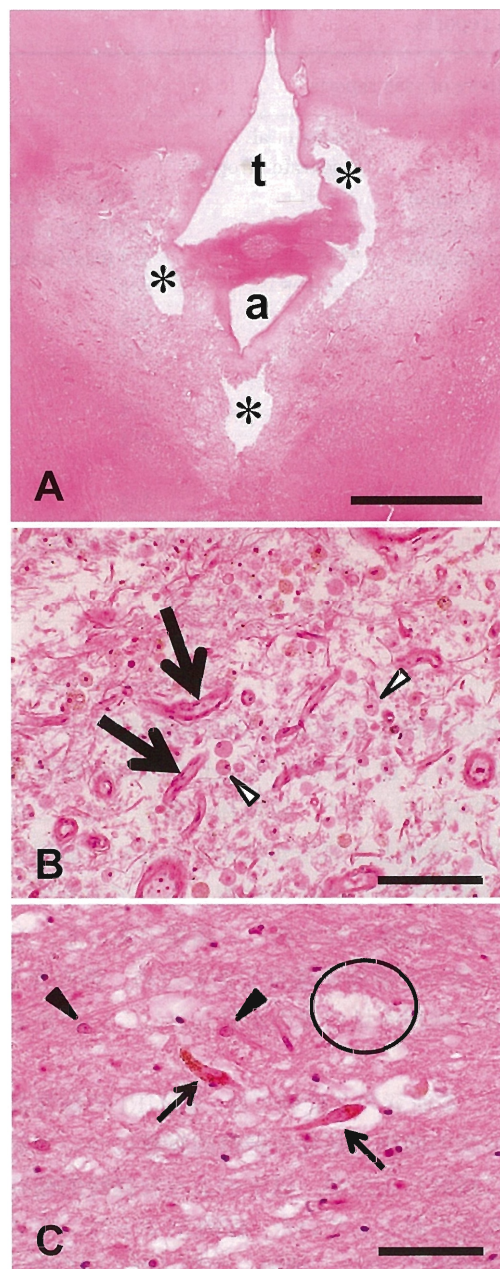


Fig. 7 Histological observations of the periaqueductal gray matter (A, B) and substantia nigra (C) of the midbrain from Case 2

A, (a) and (t) indicate the mesencephalic aqueduct and third ventricle, respectively, and the asterisks indicate artefacts due to devastating changes based on Leigh syndrome.

B, The periaqueductal gray matter shows abundant foamy macrophages (blank arrowheads) and dilated capillary vessels (large arrows).

C, The substantia nigra shows atrophy and loss of pigmented neurons (small arrows), reactive astrocytes (solid arrowheads), and neuropil vacuolation (open circle), the former two and the latter lesions suggestive of recent and fresh ('new') changes, respectively. Haematoxylin-eosin stain.

Bars = 5 mm (A) and 200 μ m (B, C).

脳幹型とは T8993G ④ 基底核型とは T8993C, T9176C ⑤ 脳幹型とは A8344G 遺伝子異常が関連深いと考えられた。これらの関係は、複数回の画像検査により、病変の消失、出現のパターンも合わせて見る事で、特徴が明らかになった。今後、同様のパターンの症例を積み重ねることで、原因不明の症例の中から新たな Leigh 症候群の原因を明らかにすることができる可能性がある (Table 3)。

また、MRI 所見と病理所見の関係を検討し、脳 MRI によってとらえられた T2 高信号は、組織病理学的所見と矛盾しないと考えられた。

MRI の T2 高信号による変化としては、①小範囲から、軽度の高信号が徐々に広がり、拡大した後、やや萎縮し、最終的に境界が鮮明で均一な高信号となり、終始持続するパターン (症例 1~3, 10)。②均一でない高信号を認め、一定時間後、信号の強度がやや低下し、そのまま持続するパターン (症例 4, 7, 8)。③一時的に小範囲から広がった軽度な高信号がとらえられた後、病変部位の萎縮にともなって、高信号が消失して認められなくなるパターン (症例 5, 6, 9) などが見られた。高信号が消失するパターンは、改善の結果なのか、進行によるものか、議論されるところである。症例 5 の中脳水道周囲灰白質では、病理の肉眼所見でも中脳水道の拡張を認め、病巣ははっきりしなかったが (Fig. 7B)、組織病理学的所見では古い重症な所見が存在したため、高信号は改善して消失したのではなく、画像上とらえられなくなったものと推測した。

軽度の T2 高信号が広がる時期が、組織病理像としては、マクローファージの浸潤や血管増殖が見られる時期に相当し、その後の高信号域の狭小化、萎縮は、神経細胞の減少、消失、ニューロピルの粗鬆化を反映していると推測された。同じようにニューロピルの粗鬆化を呈した古い組織病理所見でも、MRIT2 高信号として経時的に捉えられ続けられた症例 (症例 2 の被殻) と、高信号が縮小、消失した症例 (症例 5 の中脳水道周囲灰白質) が見られた。

ミトコンドリア遺伝子 T8993G に関連する Leigh 症候群では、病変部位の萎縮に伴って、高信号としてとらえにくくなるものと推測するが、なぜとらえにくくなるのかは症例数も少ないため、今後の課題である。

Mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke like episode (MELAS) の症例にも関連する Complex I 障害、ミトコンドリア遺伝子 G13513A

Table 5 MRI findings in reports

Locations of MRI T2-WI abnormality	Authors of case reports			
	Farina et al, Rossi et al		Farina et al	
Cerebral cortex (atrophy)			Moderate atrophy	
Putamen	+++	3/11 (basal ganglia)	++++	4/4 (basal ganglia)
Caudate nucleus	+++	3/11 (basal ganglia)	++++	4/4 (basal ganglia)
Globus pallidus	+++	3/11 (basal ganglia)	++++	4/4 (basal ganglia)
Thalamus	++	2/11	++++	4/4
Subthalamic nucleus	+++++	11/11	++	2/4
Periaqueductal grey matter	+++++	10/11	++++	4/4
Substantia nigra	+++	3/11		
Pontine tegmentum	+++++	7/11	++	2/4
Medullary tegmentum	+++++	11/11	+++	3/4
Inferior olives				
Cerebellar roof nucleus	+++++	8/11	+	1/4
Type of MRI findings: subtype classification of Leigh syndrome	Subthalamic nuclei, Brainstem, Cerebellum		Cortex, Thalamus, Basal ganglia, Brainstem	
Diagnosis	COX deficiency (SURF1)		Complex I deficiency	

Note: + hypersignal is present; - absent; Blank = not recorded.

に関連する Leigh 症候群では、感冒にともなう呼吸障害時に MRI 画像上、脳幹部の高信号を認め、臨床症状の改善に伴って消失を認めることを反復したという報告がある²⁷⁾。一方、ミトコンドリア遺伝子 T8993C に関連する Leigh 症候群において、感冒にともなう嚥下障害や退行の際の急性期の MRI 画像では基底核、下丘などの高信号部位に変化はなく、5 週間後の有症期に基底核の高信号の増大を認め、11 ヶ月を経て運動機能はほぼ退行前に改善した後の画像では、高信号に改善は見られなかったという報告がある²⁸⁾。症例 7 (ミトコンドリア遺伝子 T8993C) では、感染に伴う失調性歩行が見られ、その際の MRI は施行されていないが、定期的な 1 年半ごとの 3 回の検査で基底核の高信号に変化は見られなかった。感染にともなう臨床症状の増悪、寛解と MRI 所見の変化の関係に関しても、病変部位の高信号が消失する例と不変な例があり、原因により、パターンがあるのではないかと考えられた。

本研究の 10 症例で脳 MRI 上に認められた病変は、被殻、尾状核、淡蒼球、黒質、中脳 (中心灰白質)、延髄、上丘、下丘であった。2 症例の病理では加えて、視床、扁桃体、大脳皮質の病変を認めた。文献²¹⁾では前述以外に、視床下核、赤核が病変として知られている。視床下核、赤核に関しては、今回の症例で一度も T2 高信号を認める症例はなく、組織病理学的所見でも病変をとらえられなかった。これらの病変が見られる Leigh 症候群は、今回の症例には含まれていなかったと考えられる。文献²⁴⁾²⁵⁾では、

本研究の症例とは異なる MRI 病変部位のパターンをとともなう、違う原因の Leigh 症候群が報告されている (Table 5)。また、扁桃体に関しては、これまでに MRI、病理とも報告が認められない。症例 5 の扁桃体に関しては、MRI では捉えられておらず、組織病理所見で指摘された新しい病変であった。近年は MRI に基づく診断が優位であるため、新たな Leigh 症候群の病理所見の報告が見られにくいのかもしれない。

また、本研究の 2 症例では、脳 MRI の病変部位と臨床症状の関係、病変の経時的推移について病理とともに検討したが、以下のような経時的順列で、病理変化を起こしていた。症例 5 (ミトコンドリア遺伝子 T8993G) では、被殻 中脳 (中心灰白質) 大脳皮質 扁桃体 視床 延髄、症例 2 (COX 部分欠損) では、被殻 尾状核 中脳 (中心灰白質) 視床 黒質と推測される順序であった。

文献上、SURF1 による Leigh 症候群では、初期に存在した視床下核の高信号が消失していき、その後被殻の病変が拡大した例の報告、Complex I による症例では、視床の高信号域の縮小と被殻の高信号の出現などの病変部位の変化の報告があり^{24)~26)}、それぞれの原因に特徴的な経時的変化のパターンが存在することが推測された。

この、ミトコンドリア障害の原因と、病変部位の経時的変化、臨床症状の変化のパターンを丁寧に集積、解析して行く事で、今後、Leigh 症候群への理解がさらに深まることを期待する。

結 論

脳 MRI の T2 強調画像を基に, Leigh 症候群の亜型分類 (①基底核中脳型②大脳皮質基底核小脳型③大脳皮質基底核脳幹型④基底核型⑤脳幹型) を提唱した。

臨床症状, ミトコンドリア酵素活性, ミトコンドリア遺伝子異常などと, MRI の病変部位の経時的変化の特徴との関連が認められ, この脳 MRI の分類は, Leigh 症候群の診断や原因検索, 予後予測に役立つ可能性があると思われた。病理所見が得られた 2 症例では, 脳 MRI の病変部位の経時的変化と矛盾は認められなかった。症例が少ないため, 今後とも症例を重ねることが期待される。

謝 辞

PDHC を測定賜りました徳島大学小児科 内藤悦雄先生に深謝いたします。また, ミトコンドリア電子伝達系酵素複合体を測定いただいた浜松市発達医療総合センター神経小児科杉江秀夫先生 (現自治医科大学小児科とちぎ子ども医療センター) に深謝いたします。

また, SURF1 の検索を指導いただいた佐々木香織先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Leigh D: Subacute necrotizing encephalomyelopathy in an infant. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* **14**: 216-221, 1951
- 2) Montpetit VJ, Andermann F, Fawcett JS et al: Subacute Necrotizing encephalomyelopathy. A review and a study of two families. *Brain* **94**: 1-30, 1971
- 3) Worsley HE, Brookfield RW, Elwood JS et al: Lactic acidosis with necrotizing encephalopathy in two sibs. *Arch Dis Child* **40**: 492-501, 1965
- 4) Stansbie D, Wallace SJ, Marsac C: Disorders of the pyruvate dehydrogenase complex. *J Inher Metab Dis* **9**: 105-119, 1986
- 5) Morris AA, Leonard JV, Brown GK et al: Deficiency of respiratory chain complex I is a common cause of Leigh disease. *Ann Neurol* **40**: 25-30, 1996
- 6) Willems JL, Monnens LA, Trijbels JM et al: Leigh's encephalomyelopathy in a patient with cytochrome c oxidase deficiency in muscle tissue. *Pediatrics* **60**: 850-857, 1977
- 7) DiMauro S, Servidei S, Zeviani M et al: Cytochrome c oxidase deficiency in Leigh syndrome. *Ann Neurol* **22**: 498-506, 1987
- 8) Tiranti V, Hoertnagel K, Carrozzo R et al: Mutations of SURF-1 in Leigh disease associated with cytochrome c oxidase deficiency. *Am J Hum Genet* **63**: 1609-1621, 1998
- 9) Zhu Z, Yao J, Johns T et al: SURF1, encoding a factor involved in the biogenesis of cytochrome c oxidase, is mutated in Leigh syndrome. *Nat Genet*

- 20: 337-343, 1998
- 10) Loeffen J, Smeitink J, Triepels R et al: The first nuclear-encoded complex I mutation in a patient with Leigh syndrome. *Am J Hum Genet* **63**: 1598-1608, 1998
- 11) Matthews PM, Marchington DR, Squier M et al: Molecular genetic characterization of an X-linked form of Leigh's syndrome. *Ann Neurol* **33**: 652-655, 1993
- 12) Berkovic SF, Carpenter S, Evans A et al: Myoclonus epilepsy and ragged-red fibres (MERRF). 1. A clinical, pathological, biochemical, magnetic resonance spectrographic and positron emission tomographic study. *Brain* **112**: 1231-1260, 1989
- 13) Santorelli FM, Shanske S, Macaya A et al: The mutation at nt 8993 of mitochondrial DNA is a common cause of Leigh's syndrome. *Ann Neurol* **34**: 827-834, 1993
- 14) de Vries DD, van Engelen BG, Gabreëls FJ et al: A second missense mutation in the mitochondrial ATPase 6 gene in Leigh's syndrome. *Ann Neurol* **34**: 410-412, 1993
- 15) Campos Y, Martín MA, Rubio JC et al: Leigh syndrome associated with the T9176C mutation in the ATPase 6 gene of mitochondrial DNA. *Neurology* **49**: 595-597, 1997
- 16) Rahman S, Blok RB, Dahl HH et al: Leigh syndrome: clinical features and biochemical and DNA abnormalities. *Ann Neurol* **39**: 343-351, 1996
- 17) Makino M, Horai S, Goto Y et al: Mitochondrial DNA mutations in Leigh syndrome and their phylogenetic implications. *J Hum Genet* **45**: 69-75, 2000
- 18) van Erven PM, Cillessen JP, Eekhoff EM et al: Leigh syndrome, a mitochondrial encephalo(my)opathy. A review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* **89**: 217-230, 1987
- 19) Medina L, Chi TL, DeVivo DC et al: MR findings in patients with subacute necrotizing encephalomyelopathy (Leigh syndrome): correlation with biochemical defect. *AJR Am J Roentgenol* **154**: 1269-1274, 1990
- 20) Yasaki E, Saito Y, Nakano K et al: Characteristics of breathing abnormality in Leigh and its overlap syndromes. *Neuropediatrics* **32**: 299-306, 2001
- 21) Cavanagh J, Harding B: Pathogenic factors underlying the lesions in Leigh's disease: Tissue responses to cellular energy deprivation and their clinico-pathological consequences. *Brain* **117**: 1357-1376, 1994
- 22) Medina L, Chi TL, DeVivo DC et al: MR findings in patients with subacute necrotizing encephalomyelopathy (Leigh syndrome): correlation with biochemical defect. *AJR Am J Roentgenol* **154**: 1269-1274, 1990
- 23) Arai J, Tanabe Y: Leigh syndrome: serial MR imaging and clinical follow-up. *AJNR Am J Neuroradiol* **21**: 1502-1509, 2000
- 24) Farina L, Chiapparini L, Uziel G et al: MR findings in Leigh syndrome with COX deficiency and SURF-1 mutations. *AJNR Am J Neuroradiol* **23**: 1095-1100, 2002

- 25) **Rossi A, Biancheri R, Bruno C et al:** Leigh Syndrome with COX deficiency and SURF1 gene mutations: MR imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol* **24**: 1188-1191, 2003
 - 26) **Lebre AS, Rio M, Faivre d'Arcier L et al:** A common pattern of brain MRI imaging in mitochondrial diseases with complex I deficiency. *J Med Genet* **48**: 16-23, 2011
 - 27) 井上拓志, 竹内章人, 岡 牧郎ほか: ミトコンドリア DNA 13513G>A 変異を有する Leigh 脳症の一例. *日小児会誌* **116**: 413, 2012
 - 28) **Fujii T, Ito M, Miyajima T et al:** Dichloroacetate therapy in Leigh syndrome with a mitochondrial T8993C mutation. *Pediatr Neurol* **27**: 58-61, 2002
-