

臨床的に Alpers 症候群と診断し、ミトコンドリア呼吸鎖異常症が 確認された1剖検例

¹東京女子医科大学医学部小児科学

²東京女子医科大学医学部病理学（第二）

マツマル シゲト フナツカ マコト ナカツカサ ヒデツグ シオダ ムツキ
松丸 重人¹・舟塚 真¹・中務 秀嗣¹・塩田 睦記¹
ヒラノ ヨシコ イシガキ ケイコ ウト ケンタ オオサワ マキコ
平野 嘉子¹・石垣 景子¹・宇都 健太²・大澤眞木子¹

（受理 平成25年1月15日）

A Case of Clinically Diagnosed Alpers Syndrome Associated with Mitochondrial Respiratory Chain Disorder Confirmed by Autopsy

Shigeto MATSUMARU¹, Makoto FUNATSUKA¹, Hidetsugu NAKATSUKASA¹, Mutsuki SHIODA¹,
Yoshiko HIRANO¹, Keiko ISHIGAKI¹, Kenta UTO² and Makiko OSAWA¹

¹Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

²Department of Pathology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

Alpers syndrome is a progressive neurodegenerative disease, with various etiologies including mitochondrial abnormalities. We report a case with a mitochondrial respiratory chain disorder detected by examination of a liver specimen obtained by autopsy. Although Alpers syndrome was suspected from clinical symptoms, no lactic acid value elevation was detectable on either blood or cerebrospinal fluid analysis, nor by magnetic resonance spectroscopy testing. The case was a 19-month-old girl with intractable epilepsy partialis continua, progressive brain atrophy, psychomotor deterioration, liver dysfunction, and the characteristic findings of rhythmic high-amplitude delta with superimposed polyspikes on electroencephalography. Triggered by an infectious disease, she lapsed into lactic acidosis and shock status, and then died. According to the liver specimen examination, respiratory chain enzyme analysis showed distinct depression of complex I and IV activities, and real-time PCR showed a normal amount of mitochondrial DNA. Among the various etiologies of Alpers syndrome, mitochondrial abnormalities can be specified. Since organ specificity is strong, even without lactic acid elevation in either blood or cerebrospinal fluid, or on magnetic resonance spectroscopy testing, the measurement of mitochondrial respiratory chain enzyme activity in liver tissue may be required for definitive diagnosis.

Key Words: Alpers syndrome, mitochondrial respiratory chain disorder, epilepsy partialis continua, progressive brain atrophy, rhythmic high-amplitude delta with superimposed polyspikes

緒 言

Alpers 症候群は、1931 年に Alpers によって報告された大脳灰白質変性を主体とする小児の神経変性疾患である¹⁾。また病変が大脳灰白質に留まらず、時に小脳や大脳基底核におよぶことも報告されている²⁾。Alpers 症候群は、多くは乳幼児早期(1~3 歳)で発症し、知能低下、難治性部分てんかん、筋緊張低下、失調などの神経筋症状が進行性に増悪し、肝

不全に至る予後不良の神経変性疾患である³⁾。また、近年ミトコンドリア機能障害に伴う酸化的代謝異常症として位置づけられ、多くは常染色体遺伝形式をとると言われている³⁾が、病因は様々で、heterogeneous な疾患として知られている。血液や髄液中の乳酸、ピルビン酸の上昇が認められる場合、ミトコンドリア DNA 枯渇症候群が原因のひとつに挙げられている⁴⁾。

今回、血液、髄液およびMRスペクトロスコピー(magnetic resonance spectroscopy : MRS)検査で乳酸値の上昇は認められなかったが、臨床経過からAlpers症候群が強く疑われ、剖検で得られた肝組織の精査により、ミトコンドリア呼吸鎖異常症が確認された1例を経験したので報告する。

症 例

患者：1歳7ヵ月の女児。

家族歴：特記すべき神経筋疾患なし。

周産期歴：在胎30週0日、早産で出生した。Apgarスコアは5分値が7点であった。出生時身長は38.2cm、体重は1,068gの極低出生体重児(不当軽量児)であったため、neonatal intensive care unit (NICU)に収容された。サーファクタント投与と4日間の気管挿管下人工呼吸管理が施行された。動脈管開存はindomethacin投与により閉鎖した。しかしその後も呼吸障害、さらに嚥下障害があり、NICUに101日間入院していた。生後2ヵ月時の頭部MRI検査、生後3ヵ月時の脳波検査では異常は認められなかった。

既往歴：生後5ヵ月(修正3ヵ月)であやし笑いは認められたが、未定頸であった。生後8ヵ月時にあやし笑いが消失した。固視、追視の獲得はなかった。

現病歴：生後9ヵ月時より覚醒時に両上肢のけいれんが間歇的に出現した。その後発生頻度、強度が増し、10日ほど経過し、両上肢から全身に広がる間代けいれんが30分間続き、近医に救急搬送された。到着時も部分運動発作の重積を認め緊急入院した。脳波上hypssarrythmiaの所見を認めたため、West症候群と診断された。Midazolam, phenobarbital, lidocaineの点滴静注、vitamin B6静注は無効であったため、sodium valproateが開始された。さらに、肝腫大と、CT上大脳基底核における石灰化所見があることから、何らかの先天代謝異常症が疑われた。生後10ヵ月時、West症候群に対するACTH療法目的にて、東京女子医科大学病院へ搬送され、第1回入院となった。

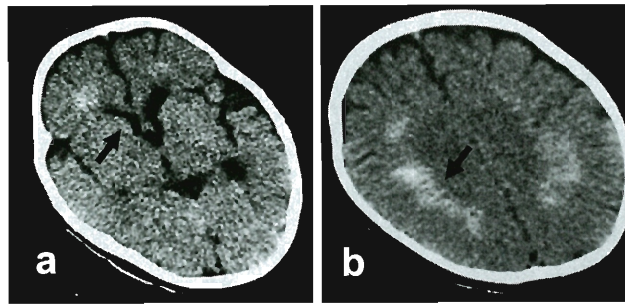
入院時、持続性部分てんかん(epilepsia partialis continua : EPC)様の四肢の動きと周期性攣縮がみられたことから、けいれん重積状態と判断された。気管挿管の上、midazolam高用量持続点滴静注を開始したがEPC様の四肢の動きと周期性攣縮は消失せず、thiopental sodium持続点滴静注、phenobarbital大量点滴静注を行った。Midazolamよりも発作の頻度と部位の広がり抑制には効果を認めたが、完

全消失には至らず、家族への十分な説明と同意の下、極少量ACTH療法(0.005mg/kg)を開始した。しかし、右房内に留置された中心静脈カテーテル先端に血栓がみられたことから、ACTHの極少量療法は12日間で中断し、血栓溶解療法を開始した。ACTH療法前に施行した頭部CT検査では、大脳皮質の萎縮に加え、大脳基底核及び深部白質に石灰化像を認めた(Fig. 1a, 1b)。その後、発作が残存する状態ではあったが、phenobarbitalを内服に移行し、clonazepam, zonisamideにて調整し、抜管することができた。Sodium valproateは基礎疾患として先天代謝異常症が疑われたため中止した。また、嚥下障害が引き続き認められたため、十二指腸栄養を開始した。さらに、甲状腺機能低下症を認め、levothyroxine内服を開始した。発作頻度が減少したため、経管栄養法などの在宅指導を行い、1歳1ヵ月時に退院とした。入院中に基礎疾患の検索を行ったが、繰り返し施行した血液や髄液の乳酸値は正常であった。

発作は残存し、断続的に認められる両側前頭部優位の小棘波を伴った高振幅徐波群発といった高度の脳波異常が認められたため(Fig. 2)、1歳3ヵ月時にTRH療法目的に当科第2回入院となった。Protirelin tartrate 0.5mgを連日点滴静注するも意識状態、脳波所見は不変であった。頭部MRI検査では、大脳皮質萎縮の進行とそれに伴う慢性硬膜下血腫を認めたが(Fig. 1c, 1d)、頭部MRS検査では、乳酸ピークの上昇はなく、その他の代謝物質の測定値の異常はなかった。低カルニチン血症(総カルニチン7.5μmol/L、遊離カルニチン6.6μmol/L、アシルカルニチン0.9μmol/L)を認め、levocarnitine chloride療法を開始した。

1歳5ヵ月時、尿路感染症に罹患し、当科第3回入院となった。各種検査を施行したが、やはり基礎疾患の特定には至らなかった。眼科では、これまで異常を指摘されたことはなかったが、網膜が薄く、変性している所見を認めた。入院中、嘔吐を契機に呼吸状態が悪化した。乳酸アシドーシス、頻脈、多呼吸、ショック状態がみられたことから、敗血症性ショックを疑われ、ICUにて人工呼吸管理を行った。アルブミン製剤による容量負荷、ビタミン大量投与、抗生剤投与を行った。その後、消化管機能障害が出現し、高度の腹部膨満を認めたが、薬剤や浣腸で改善した。さらに高乳酸血症が改善した時点で抜管され、間歇的導尿と浣腸の指導を行った後に退院とした。

CT: Age at 9 mo



MRI (FLAIR image)
Age at 1 yr 3 mo

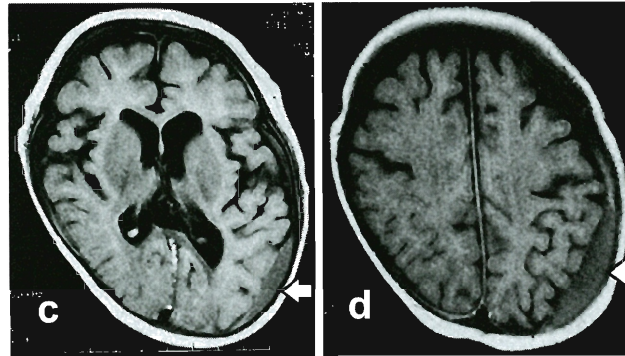


Fig. 1 Transition of neuroimaging findings

mo: months, yr: years

Axial CT scan at age 9 months (top: a, b)

Axial magnetic resonance images (fluid-attenuated inversion recovery) at age 1 year 3 months (bottom: c, d)

a: faint calcification in basal ganglia (black arrow)

b: calcification in deep white matter (black arrow)

c: chronic subdural hematoma (white arrow)

d: chronic subdural hematoma (white arrow)

1歳7ヵ月時、高脂血症を認め、当科第4回入院とした。栄養剤の一部をエレンタールP®からエレンタール®に変更した。チューブ交換後に喘鳴が出現し、動脈血酸素飽和度90% 台前半の状態が遷延したが、5日間で退院した。

退院後しばらくして37.7°Cの発熱が出現した。腹部膨満の増悪、胃残の増加を認めたが、注入は指示通りに施行できていた。その後も38°C台の発熱と多呼吸が出現したため、前医を受診した。WBC 13,000/ μ l, CRP 0.4mg/dlであり、経口抗菌薬が処方された。しかし翌日、多呼吸増悪、顔色不良となり救急要請となった。救急隊到着時は末梢皮膚温が低下し、動脈血酸素飽和度は検出不可能であった。救急外来受診時、ショック状態のため末梢静脈点滴路を確保できなかったため、中心静脈ラインを挿入した。その後ICUに入室し、人工呼吸管理下におかれた。

入院時所見：全身状態は非常に重篤であった。身長71.8cm (-1.80SD)、体重9,900g (+0.28SD)、体温38.1°C、脈拍210回/分、収縮期血圧60mmHg台、呼吸数61回/分、動脈血酸素飽和度99% (酸素投与

下)であった。頭頸部では、大泉門は閉鎖しており、眼間離開、疎で幅広い眉、鼻根部平低、顔面正中部平坦、小顎、短顎を認め、小頭、耳介奇形、巨舌、頸部リンパ節腫脹は認めなかった。胸部では、呼吸音は減弱していたが、心音は良好であった。腹部は膨隆軟で、肝を季肋下に3.5cm触知し、臍ヘルニアを認めたが、脾腫はなかった。腸蠕動音は正常であった。四肢には浮腫と冷感を認めた。外陰部には明らかな外表奇形はなかった。神経学的所見では、瞳孔は正円同大で、対光反射は迅速であった。上肢の腱反射は正常で、下肢では、膝蓋腱反射は反射域の拡大が両側で認められたが、アキレス腱反射は正常であった。Babinski反射、Chaddock反射は陰性であった。Frog-leg肢位であり、scarf徴候、window徴候陽性で、四肢の筋緊張の著明な低下を認め、足関節は両側で拘縮を認めた。

入院後経過：来院時、ショック状態であり、血液ガス分析上、pH7.006、乳酸8.8mmol/Lと著明な乳酸アシドーシスを認めていたため、敗血症性ショックによる循環不全や基礎疾患の増悪が考えられた。検

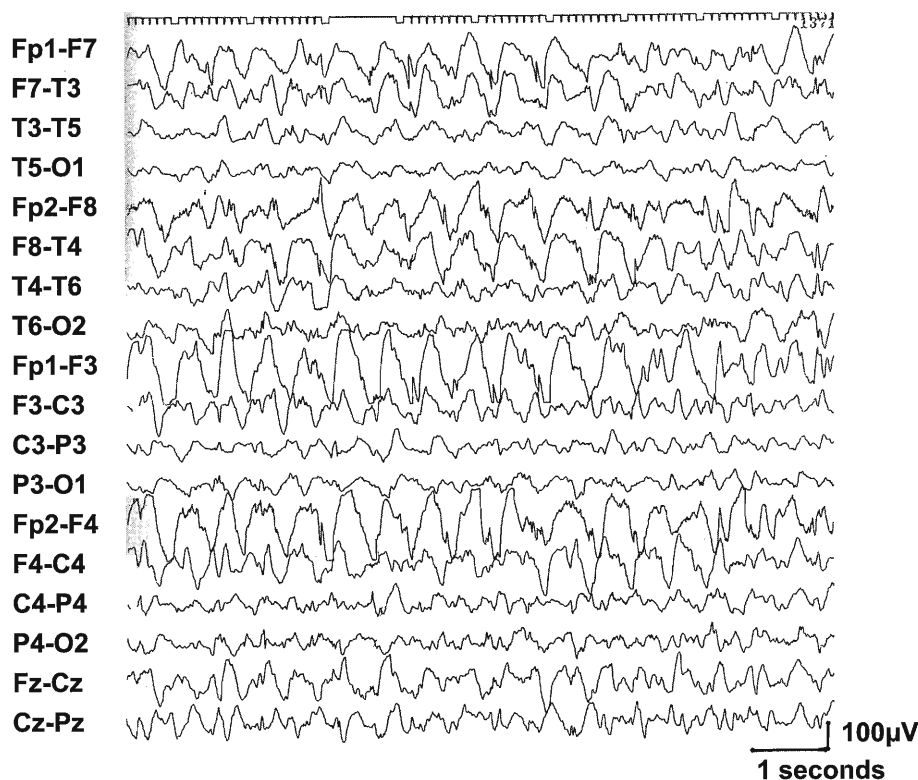


Fig. 2 EEG findings of rhythmic high-amplitude delta with superimposed (poly) spikes at age 1 year 3 months
This EEG reveals bilateral frontal dominant rhythmic high-amplitude delta with superimposed spikes.

査所見を Table 1 に示す。輸液や血液製剤、昇圧剤を用いたが、乳酸アシドーシスと腹水、肝腫大、鼓腸があり、播種性血管内凝固症候群に陥り、呼吸・循環状態を保てず、永眠した。

剖検所見：両親の承諾のもと、病理解剖が行われた。脳は重量 570g と小さく、肉眼的に形成異常は観察されないものの、大脳皮質は広範囲にわたって萎縮していた。組織学的にみると、大脳皮質は高度のニューロン脱落と反応性アストロサイトーシスを呈し、基底核（被殻から淡蒼球）および小脳皮質に微小石灰化が見られた。肝臓の重量は 620g と増大していたが、肝硬変に類似する広範囲の線維化を呈することから、代謝異常症が鑑別に挙げられた。両肺には軽度の好中球浸潤を伴う誤嚥性肺炎を示した。肝クッパー細胞動員、脾索好中球増加、肝小葉中心性壊死などの所見を総合すると、敗血症性ショックが直接死因と判断された。

肝臓ミトコンドリア呼吸鎖酵素活性解析結果 (Table 2) : Bernier らのミトコンドリア呼吸鎖異常症の診断基準では、呼吸鎖酵素活性はクエン酸合成酵素、または呼吸鎖 II との活性の比で判断し、臓器検

体では 20% 以下で大基準、30% 以下で小基準を満たすといわれている⁵⁾。本症例の肝臓では明らかに呼吸鎖 I, IV が選択的に低下していたことから、ミトコンドリア呼吸鎖異常が存在すると判断された。一方、real-time PCR 法によるミトコンドリア DNA 量と核 DNA 量の比較定量では、ミトコンドリア DNA 量は低下ではなく、むしろ増加していた。4 回行った各測定結果を示す (Table 3)。ミトコンドリア DNA 量の低下は認めずミトコンドリア DNA 枯渇症候群は否定された。

考 察

乳児期に発症し、難治性てんかん、進行性の知能低下、小脳失調、進行性の大脳皮質萎縮、網膜変性所見などの神経変性所見に加え、肝障害を呈し、致命的な経過を呈した幼児例を経験した。難治性部分てんかん、進行性退行、肝機能障害が Alpers 症候群の臨床的三徴であり⁶⁾、本症例では合致した。Alpers 症候群のてんかん発作は難治性で、各種抗てんかん薬で抑制されず、乳児期から EPC が認められる⁷⁾。また、脳波で rhythmic high-amplitude delta with superimposed (poly) spikes (RHADS) を呈する場合

Table 1 Laboratory findings of last admission

Complete blood count		Biochemistry		Coagulation & Fibrinolysis	
White blood cell	33.3 × 10 ³ /μl	Total protein	6.1 g/dl	Fibrinogen	253 mg/dl
Red blood cell	3.81 × 10 ⁶ /μl	Albumin	3.9 g/dl	AT-III	61 %
Hemoglobin	12.7 g/dl	AST	59 U/L	FDP	14.6 μg/ml
Hematocrit	40.70 %	ALT	29 U/L	Hepaplastin test	29.80 %
Platelet	37.9 × 10 ⁴ /μl	LD	592 U/L	D-dimmer	9.60 μg/ml
		ALP	549 U/L	PT	20.0 seconds
		γ-GTP	282 U/L	APTT	36.0 seconds
		Amylase	40 U/L	Immunoglobulins	
		Lipase	193 U/L	IgG	566 mg/dl
		Blood sugar	190 mg/dl	IgM	32 mg/dl
		Urea nitrogen	37.2 mg/dl	IgA	13 mg/dl
		Creatinine	0.60 mg/dl	Blood gas (Arterial)	
		Na	150 mEq/L	pH	7.006
		K	5.0 mEq/L	PCO ₂	47.0 mmHg
		Cl	122 mEq/L	Base excess	-18.0 mmol/L
		Total bilirubin	0.3 mg/dl	HCO ₃ ⁻	11.9 mmol/L
		CRP	0.36 mg/dl	Anion gap	17.6 mmol/L
				Lactic acid	8.8 mmol/L

Table 2 Hepatic respiratory chain enzyme analysis

	CO I	CO II	CO III	CO IV	CS
Liver Control					
Crude activity (%)	112.0	77.0	128.4	90.4	114.0
CS ratio (%)	96.9	67.1	110.8	77.6	
CO II ratio (%)	144.1		165.6	115.6	
Patient					
Crude activity (%)	6.2	108.4	70.3	23.2	161.7
CS ratio (%)	3.8	66.6	42.7	14.0	
CO II ratio (%)	5.7		64.3	21.1	

CO I: complex I, CO II: complex II, CO III: complex III, CO IV: complex IV, CS: citrate synthase

Table 3 Mitochondrial DNA/nuclear DNA ratio by real-time PCR

	Patient	Control
	279.5	53.0
	215.0	70.1
	200	62.9
	200	80.9
mean	223.6%	66.7%
SD	37.9%	11.8%

は Alpers 症候群に特異的であるという報告が相次いでいる^{8)~10)}。本例は経過中にその特徴的な脳波所見を認め、上記臨床症状と合わせて、1歳7ヵ月で死亡した典型的な Alpers 症候群であると要約することができる。

また本症例は、Alpers 症候群の病因がミトコンドリア呼吸鎖異常であることが剖検結果より証明された。剖検で得られた肝組織のミトコンドリア呼吸鎖酵素活性解析の結果、明らかに呼吸鎖 I, IV が選択的に低下する一方、ミトコンドリア DNA 量の低下はなかったため、ミトコンドリア呼吸鎖異常症の存在が確認された。Alpers 症候群は単一の疾患ではなく、一部の症例では POLG 遺伝子異常をはじめとするミトコンドリア異常症が原因と考えられており、ミトコンドリア異常症は Alpers 症候群の中で原因を特定できる数少ない疾患である³⁾。ミトコンドリア DNA 変異をもつ疾患では heteroplasmy の問題があり、血液や髄液中の乳酸値上昇は伴わないことも多い⁷⁾。診断には侵襲的であるが肝生検での酵素活性検査を要する¹¹⁾。Alpers 症候群を疑った場合には、時期を逸せずに肝生検など詳細な検索をすべきだと考

えた。

Alpers 症候群において sodium valproate を用いたてんかん治療は、急性発症の肝不全を招く恐れがあり避けるべきである³⁾。本例では前医で sodium valproate が投与開始されていたが、肝腫大や頭部 CT 検査所見、全身の筋緊張低下などの所見より先天代謝異常症を強く疑い、他剤に変更した。脂肪酸代謝に影響を与え得る sodium valproate は、ミトコンドリア異常症にかかわらず、先天代謝異常症を強く疑う場合には避けるべきだと思われた。

結 語

臨床・脳波所見より Alpers 症候群が疑われ、剖検に伴う肝臓検体の検索により、ミトコンドリア呼吸鎖異常症が明らかとなった 1 例を経験した。血液、髄液、MRS 検査で乳酸値の上昇が認められなくとも、本症候群が疑われた場合、時期を逸せず、より詳細な検索が必要と思われた。

謝 辞

肝臓検体を用いたミトコンドリア呼吸鎖酵素活性、および DNA 比較定量検査を施行していただいた千葉県こども病院代謝科村山圭先生ならびに埼玉医科大学小児科大竹明先生に心より深謝いたします。

開示すべき利益相反状態なし。

文 献

1) **Alpers BJ**: Diffuse progressive degeneration of

gray matter of the cerebrum. *Arch Neurol Psychiatry* **25**: 469-505, 1931

- 2) **Wolf A, Cowen D**: The cerebral atrophies and encephalomalacias of infancy and childhood. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* **34**: 199-330, 1955
- 3) **Gordon N**: Alpers syndrome: progressive neuronal degeneration of children with liver disease. *Dev Med Child Neurol* **48**: 1001-1003, 2006
- 4) **Naviaux RK, Nyhan WL, Barshop BA et al**: Mitochondrial DNA polymerase γ deficiency and mtDNA depletion in a child with Alpers syndrome. *Ann Neurol* **45**: 54-58, 1999
- 5) **Bernier FP, Boneh A, Dennett X et al**: Diagnostic criteria for respiratory chain disorders in adults and children. *Neurology* **59**: 1406-1411, 2002
- 6) **Harding BN**: Progressive neuronal degeneration of childhood with liver disease (Alpers-Huttenlocher syndrome): personal review. *J Child Neurol* **5**: 273-287, 1990
- 7) **Sofuo K, Moslemi AR, Kollberg G et al**: Phenotype and genotyping variability in Alpers syndrome. *Eur J Paediatr Neurol* **16**: 379-389, 2012
- 8) 若居周治, 金沢希美, 舘 延忠ほか: Alpers 病と考えられる一例—その特徴的な脳波所見について. *臨床脳波* **32**: 620-622, 1990
- 9) **Wolf NI, Rahman S, Schmitt B et al**: Status epilepticus in children with Alpers' disease caused by *POLG1* mutations: EEG and MRI features. *Epilepsia* **50**: 1596-1607, 2009
- 10) **Hunter MF, Peters H, Salemi R et al**: Alpers syndrome with mutations in *POLG*: clinical and investigative features. *Pediatr Neurol* **45**: 311-318, 2011
- 11) **Kirby DM, Crawford M, Cleary MA et al**: Respiratory chain complex I deficiency: an underdiagnosed energy generation disorder. *Neurology* **52**: 1255-1264, 1999