

## 片側性の脳室上衣下嚢胞と脳室内隔壁を呈したピルビン酸脱水素酵素 複合体欠損症の一女兒例

東京女子医科大学医学部小児科学

イトウ ススム オグニ ヒロカズ オオタニ シマダ シノ  
伊藤 進・小國 弘量・大谷 ゆい・島田 姿野  
イシガキ ケイコ フナツカ マコト オオサワ マキコ  
石垣 景子・舟塚 真・大澤真木子

(受理 平成24年12月8日)

### A Case with Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency Associated with a Unilateral Subependymal Cyst and Intraventricular Septation

Susumu ITO, Hirokazu OGUNI, Yui OHTANI, Shino SIMADA,  
Keiko ISHIGAKI, Makoto FUNATSUKA and Makiko OSAWA

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

Pyruvate dehydrogenase complex (PDHC) deficiency is the most common cause of primary lactic acidosis and neurological dysfunction in children. Here, we describe the case of a girl with PDHC deficiency resulting from a *PDHA1* gene mutation. She presented with global developmental delay, epilepsy, and microcephaly. Although her plasma lactate level was within normal range, her cerebrospinal fluid lactate level was high with a normal lactate/pyruvate ratio. Magnetic resonance imaging of the brain demonstrated the presence of characteristic unilateral subependymal and intraventricular cysts, and intraventricular septation with concurrent ipsilateral ventricular dilation. A molecular study revealed a heterozygous mutation in the *PDHA1* gene (R119W). She was administered thiamine and put on a modified Atkins diet; the latter successfully controlled epilepsy. Therefore, PDHC deficiency should be considered as a differential diagnosis if neuroimaging studies demonstrate unilateral periventricular leukomalacia.

**Key Words:** pyruvate dehydrogenase complex (PDHC), *PDHA1*, MRI, PVL, Diagnosis

#### 緒 言

ピルビン酸脱水素酵素複合体 (pyruvate dehydrogenase complex : PDHC) は、嫌気性解糖系においてグルコースより生成されたピルビン酸をアセチル CoA に変換する酵素複合体であり、E1 (ピルビン酸脱水素酵素)、E2 (リポ酸アセチルトランスフェラーゼ)、E3 (リポアミド脱水素酵素) などから構成される。PDHC 欠損症は主に E1 $\alpha$  サブユニットをコードする *PDHA1* 遺伝子の変異により発症するが、他に *PDHB* (E1 $\beta$ )、*DLAT* (E2)、*DLD* (E3)、*PDHX* (E3 結合蛋白)、*PDP1* (E1 ホスファターゼ)、*LIAS* (リポ酸合成酵素) の変異も報告されている<sup>1)~3)</sup>。PDHC の異常はアセチル CoA の減少による ATP の産生低下と、ピルビン酸の増加による乳酸の蓄積

をもたらし、特に中枢神経と筋におけるエネルギー不足と、乳酸アシドーシスによる細胞障害を引き起こす。PDHC 欠損症は小児の一次性乳酸アシドーシスと神経学的異常の主原因となる先天性代謝異常症であり、その臨床像は新生児期より乳酸アシドーシスと脳症を呈する症例、乳児期より非進行性脳症や Leigh 脳症を呈する症例、あるいは幼児期以降に反復性失調を呈する症例などと幅広い<sup>4)</sup>。しかし、非特異的な精神運動発達遅滞やてんかんが前景に立ち高乳酸血症を伴わない症例においてはしばしば診断が困難である。我々は、特異な脳 MRI 所見が診断の一助となった *PDHA1* 変異を伴う PDHC 欠損症の一女兒例を経験したので報告する。

## 症 例

患児：4歳10ヵ月の女児

主訴：発達の遅れ，てんかん発作

家族歴：父は日本人，母は中国人．同胞はなし．

周産歴：妊娠中に異常なし．在胎40週6日に頭位経膣分娩で仮死なく出生．出生体重2,632g，頭囲32.5cm．

発達歴：定頸4ヵ月，寝返り9ヵ月，独座14ヵ月，四つ這い18ヵ月，伝い歩き2歳6ヵ月，独歩3歳．喃語あり，有意語なし．

既往歴：4ヵ月健診時に先天性股関節脱臼を指摘され，7～10ヵ月時に近医で入院牽引治療．

入院前経過：1歳4ヵ月時に発達の遅れを主訴に近医を受診し，脳MRI検査で異常を指摘されていた．2歳時より週2回，1日5回程度の頻度で一瞬の頭部前屈，両上肢屈曲させる発作が出現するようになった．近医の脳波検査で異常を指摘され，てんかんの診断でバルプロ酸ナトリウムおよびクロバザムの内服が開始されたが，その後も発作は持続した．3歳7ヵ月時に精査目的に当科入院となった．

身体所見：体重：15.2kg (+1.1SD)，身長91.8cm (-0.5SD)，頭囲43.5cm (-3.0SD)，全身状態：良好，意識：清明，視線合わず，バイタルサイン：正常，外表：顔面正中軽度低形成，腹部に7mm大の褐色斑，心音：正常，呼吸音：正常，腹部：平坦，軟，肝臓・脾臓触知せず，口腔内：異常なし，眼位：左外斜位，瞳孔：正円同大，対光反射迅速，眼球運動：制限なし，眼振なし，顔面：左右差なし，舌：正中，線維束攣縮なし，筋力：明確な低下なし，筋緊張：伸展性軽度亢進あり，深部腱反射：正常，Babinski反射：陰性

血液検査：一般異常なし，乳酸12.9mg/dL，ピルビン酸0.69mg/dL，アラニン460.4nmol/mL

尿検査：一般異常なし，有機酸分析異常なし

髄液検査：一般異常なし，乳酸37.4mg/dL，ピルビン酸3.08mg/dL，乳酸/ピルビン酸比12.1

脳波検査：背景脳波右側徐波化あり．てんかん波なし．

聴性脳幹反応検査：潜時遅延なし

眼底検査：異常なし

脳MRI検査 (Figure)：右尾状核頭近傍に脳室上衣下嚢胞 (A, D, 大矢印)，右側脳室体部に脳室内嚢胞 (B, E, 小矢印) および脳室内隔壁 (C, F, 矢印頭) を認める．また，右側脳室の拡大を認める．脳梁に異常は認めない．

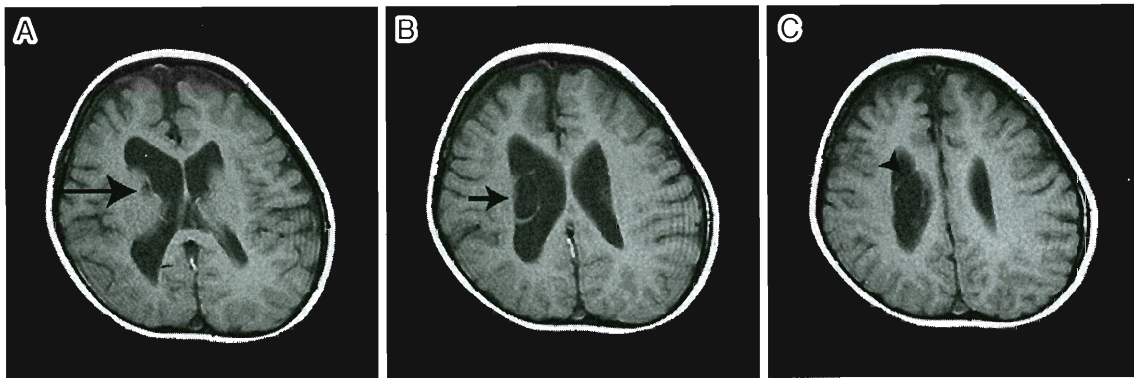
入院後経過：臨床症状は自閉傾向を伴う中等度精神運動発達遅滞とスパズム発作様のでんかんを主徴とし，また，身体所見では小頭症，外斜視，軽度筋緊張低下を認めたが，いずれも非特異的な症状あるいは所見であった．脳MRI検査では脳室周囲白質軟化症に類似した片側性の脳室上衣下嚢胞と脳室内隔壁を認め，早期産や新生児仮死などの周産歴がないことから出生前起源と考えられたが，脳室周囲白質軟化症の特徴である下肢の痙性麻痺は認めなかった．先天性代謝異常症のスクリーニング検査では，血液中や尿中のアミノ酸分析や有機酸分析では異常は認めず，また，血液中の乳酸の高値も認めなかった．しかし，PDHC欠損症を含むミトコンドリア病をなお否定できないことから髄液検査を実施したところ，髄液中の乳酸およびピルビン酸の高値かつ乳酸/ピルビン酸比正常の所見が得られた．よって，脳MRI所見と併せてPDHA1もしくはPDHXの遺伝子変異によるPDHC欠損症が示唆された．確定診断のため，両親へのインフォームド・コンセントの上で両遺伝子を含む遺伝子検査を依頼した．また，チアミン (ビタミンB1) 反応性PDHC欠損症の可能性を考慮してビタミンB1大量療法を開始したが，精神運動発達やてんかん発作の明確な改善は認めなかった．そのため，ケトン食療法の一型であるアトキンス食療法 (modified Atkins diet) による治療を開始したところ，てんかん発作は抑制され脳波上のてんかん波は消失したままであることから，てんかんに対しては有効と考えられた．しかし，現在まで同療法を6ヵ月間施行しているが，認知機能や運動機能など粗大な神経学的異常の改善は認めていない．最近になり，PDHA1に既報告のある遺伝子変異が同定され診断が確定した．

遺伝子検査：PDHA1：c.355C>T, p.R119W, PDHB, PDHX：変異なし

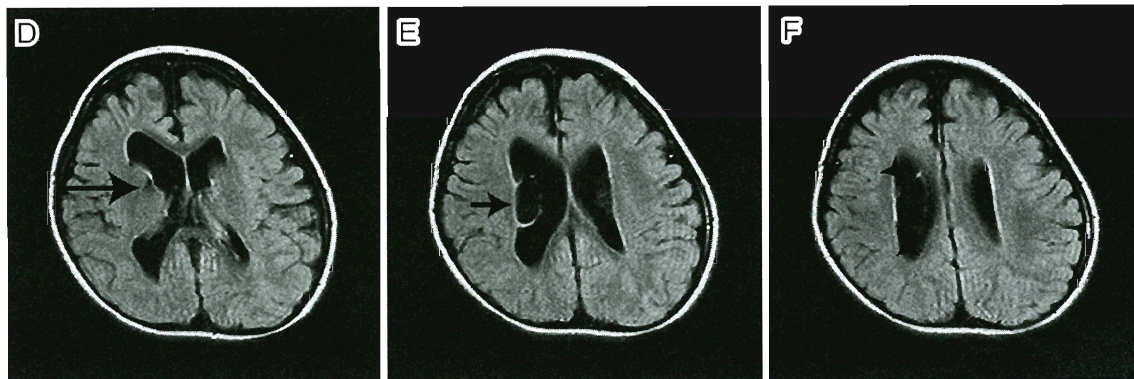
## 考 察

PDHC欠損症はまれな先天性代謝異常症の一型であり，その罹患率や有病率はいまだに明確になっていない．主たる病因遺伝子であるPDHA1はX染色体上Xp22.12に位置するが，ヘミ接合体変異を有する男児のみならず，ヘテロ接合体変異を有する女児においてもX染色体不活化の機構により発症する．さらに，女児においては，ランダムな不活化により正常と異常の細胞がモザイク状に組織や臓器に偏って分布するため，同一の遺伝子変異によっても臨床像が軽症から重症まで幅広く存在すること

## Axial T1 images



## Axial FLAIR images



**Figure** Magnetic resonance image of the brain

Magnetic resonance image of the brain at 3 years and 7 months of age demonstrated unilateral subependymal (A, D, large arrow) and intraventricular (B, E, small arrow) cysts, and intraventricular septation with concurrent ipsilateral ventricular dilation (C, F, arrowhead).

や<sup>9)</sup>, 酵素活性測定のみでは偽陰性となり診断がつかないことも報告されている<sup>9)</sup>. また, ほとんどの症例では髄液中の乳酸が高値となる一方で, 血液中の乳酸が高値とならないこともあり(“脳性”乳酸アシドーシス), その機序として, 中枢神経は特にエネルギー需要が高いために酵素活性の部分的低下でも発症しうることや, また, 中枢神経に特異的な酵素活性低下によることなども推察されている<sup>7)</sup>. 本症例でも血液中の乳酸は正常範囲であったが, 髄液中の乳酸とピルビン酸が異常高値を示し, かつ乳酸/ピルビン酸比が正常範囲であったことが診断の端緒となり, 最終的には遺伝子検査で診断が確定した. 本症例で認めた R119W 変異は現在までに少なくとも 1 例の報告があり, その症例では生後 4 ヶ月時に精神運動発達遅滞と筋緊張低下で発症し, 血液中と髄液中の両者において乳酸とピルビン酸の高値を認めていることから, 本症例と比較するとやや重症のようである<sup>1)</sup>.

PDHC 欠損症における脳画像所見は正常所見か

ら高度異常所見までさまざまな報告があり, 大脳, 小脳, 脳幹の萎縮, 脳室の拡大, 大脳皮質形成異常, 脳梁欠損・低形成, 基底核, 脳幹の信号異常などが報告されている<sup>4)</sup>. また, *PDHA1* 変異や *PDHX* 変異を有する症例においては, 両側性の脳室上衣下嚢胞, 傍脳室嚢胞や脳室内隔壁を認めた症例が報告されている<sup>8)~10)</sup>. さらに最近, Sharma らは片側性の側脳室拡大, 上衣下嚢胞, 脳室内隔壁を伴う脳室周囲白質軟化症を呈した *PDHA1* 変異を伴う PDHC 欠損症の女児例を報告し, 片側性の脳室周囲白質軟化症の鑑別疾患として PDHC 欠損症を考慮すべきと述べている<sup>11)</sup>. 本症例における脳 MRI 所見は, Sharma らが報告した症例の所見と酷似していた. PDHC 欠損症において上衣下嚢胞が形成される機序は明確となっていない. 上衣下嚢胞は早期産児においては上衣下胚層の出血と融解により形成されるが, PDHC 欠損症においては非典型的な部位にも嚢胞が形成されることから異なる機序の存在も示唆されている<sup>10)</sup>. 同様の上衣下嚢胞は, Zellweger 症候群,

ホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症, ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症, グタリル CoA 脱水素酵素欠損症など, 他の一次性乳酸アシドーシスをきたす先天性代謝異常症においても認められていることから, 乳酸アシドーシスとの関連が示唆されている<sup>9)</sup>. また, 脳室内隔壁は幼児期の経過観察で明瞭となった症例が報告されており, 上衣下嚢胞から進展して形成されると推察されている<sup>10)</sup>.

PDHC 欠損症の治療にはビタミン B1 大量療法, ケトン食療法, ジクロロ酢酸療法などが主に試みられている. PDHC 欠損症はチアミン反応性と不応性とに区別される. チアミンピロリン酸 (thiamine pyrophosphate : TPP) は E1 の補酵素として必須であるが, 一部の症例では PDHA1 の TPP 結合部位内外における変異が E1 と TPP の親和力を低下させることが原因となるため, 高用量のビタミン B1 が有用な場合がある<sup>12)</sup>. しかしながら, 本症例ではビタミン B1 大量療法の明確な効果を認めなかった. 最近になり, 本症例が TPP 結合部位に R119W 変異を有することが確認されたが, 過去に報告された同変異を有する症例もビタミン B1 が無効であり, *in vivo* の検討においてもビタミン B1 が無効であることが確認されている<sup>11)</sup>. ケトン食療法は主に難治性てんかんに対する治療の一種として確立しているが, 脂肪酸の  $\beta$  酸化によりアセチル CoA が産生されることで PDHC を介さないエネルギー供給が期待される<sup>13)</sup>. 本症例においても精神運動発達およびてんかん発作の両者への効果を期待してケトン食療法の一型であるアトキンス食変法の導入を開始し, 現在のところ少なくともてんかんには有効と考えている. ジクロロ酢酸は活性型 PDHC を不活型 PDHC に変換する PDH キナーゼを特異的に阻害することにより PDHC を最大限に活性化させる. 現在のところジクロロ酢酸が血液中と髄液中の乳酸を低下させることは確認されているが, 精神運動発達などへの長期的な効果は明確になっていない<sup>14)</sup>.

### 結 論

我々は特異な脳 MRI 所見を認めた PDHA1 変異を伴う PDHC 欠損症の一幼児例を経験した. 片側性の脳室周囲白質軟化症の脳画像所見を認めた場合には PDHC 欠損症も鑑別疾患として考慮すべきと考えられた.

### 謝 辞

遺伝子検査を実施していただきました国立精神・神

経医療研究センター神経研究所疾病研究第二部の後藤雄一先生ならびに同病院 DNA 診断・治療室の南成祐先生に深謝いたします.

開示すべき利益相反状態はない.

### 文 献

- 1) **Imbard A, Boutron A, Vequaud C et al:** Molecular characterization of 82 patients with pyruvate dehydrogenase complex deficiency. Structural implications of novel amino acid substitutions in E1 protein. *Mol Genet Metab* **104**: 507-516, 2011
- 2) **Mayr JA, Zimmermann FA, Fauth C et al:** Lipoic acid synthetase deficiency causes neonatal-onset epilepsy, defective mitochondrial energy metabolism, and glycine elevation. *Am J Hum Genet* **89**: 792-797, 2011
- 3) **Patel KP, O'Brien TW, Subramony SH et al:** The spectrum of pyruvate dehydrogenase complex deficiency: clinical, biochemical and genetic features in 371 patients. *Mol Genet Metab* **106**: 385-394, 2012
- 4) **Barnerias C, Saudubray JM, Touati G et al:** Pyruvate dehydrogenase complex deficiency: four neurological phenotypes with differing pathogenesis. *Dev Med Child Neurol* **52**: e1-9, 2010
- 5) **Dahl HH, Hansen LL, Brown RM et al:** X-linked pyruvate dehydrogenase E1 alpha subunit deficiency in heterozygous females: variable manifestation of the same mutation. *J Inher Metab Dis* **15**: 835-847, 1992
- 6) **Matthews PM, Brown RM, Otero LJ et al:** Pyruvate dehydrogenase deficiency. Clinical presentation and molecular genetic characterization of five new patients. *Brain* **117**: 435-443, 1994
- 7) **Brown GK, Haan EA, Kirby DM et al:** "Cerebral" lactic acidosis: defects in pyruvate metabolism with profound brain damage and minimal systemic acidosis. *Eur J Pediatr* **147**: 10-14, 1988
- 8) **Dey R, Mine M, Desguerre I et al:** A new case of pyruvate dehydrogenase deficiency due to a novel mutation in the PDX1 gene. *Ann Neurol* **53**: 273-277, 2003
- 9) **Wada N, Matsuishi T, Nonaka M et al:** Pyruvate dehydrogenase E1alpha subunit deficiency in a female patient: evidence of antenatal origin of brain damage and possible etiology of infantile spasms. *Brain Dev* **26**: 57-60, 2004
- 10) **Soares-Fernandes JP, Teixeira-Gomes R, Cruz R et al:** Neonatal pyruvate dehydrogenase deficiency due to a R302H mutation in the PDHA1 gene: MRI findings. *Pediatr Radiol* **38**: 559-562, 2008
- 11) **Sharma R, Sharrard MJ, Connolly DJ et al:** Unilateral periventricular leukomalacia in association with pyruvate dehydrogenase deficiency. *Dev Med Child Neurol* **54**: 469-471, 2012
- 12) **Naito E, Ito M, Yokota I et al:** Thiamine-responsive pyruvate dehydrogenase deficiency in two patients caused by a point mutation (F205L and L216F) within the thiamine pyrophosphate binding region. *Biochim Biophys Acta* **1588**: 79-84,

2002

- 13) **Wexler ID, Hemalatha SG, McConnell J et al:** Outcome of pyruvate dehydrogenase deficiency treated with ketogenic diets. Studies in patients with identical mutations. *Neurology* **49**: 1655–1661,

1997

- 14) **Stacpoole PW, Gilbert LR, Neiberger RE et al:** Evaluation of long-term treatment of children with congenital lactic acidosis with dichloroacetate. *Pediatrics* **121**: e1223–1228, 2008
-