

Kearns-Sayre 症候群の中樞神経画像所見

新潟大学脳研究所神経内科学教室

許 晶・田中 恵子・丹野 芳範・湯浅 龍彦

Brain CT and MRI Findings in Kearns-Sayre Syndrome

Xu JING, Keiko TANAKA, Yoshinori TANNO and Tatsuhiko YUASA

Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University

Kearns-Sayre syndrome (KSS) is a subgroup of the mitochondrial encephalomyopathy whose main features are ophthalmoplegia, retinal pigmentary degeneration, heart conduction block with other minor neurological disorders. The most common neuropathological findings for this disorder is spongy degeneration in the white matter of the brain. In this study, we examined the neurological findings and the brain CT or MRI of our seven patients with KSS. CT and MRI revealed cerebral cortical atrophy in five of seven patients with mental deterioration and abnormal intensity lesions in the basal ganglia, midbrain and cerebral and cerebellar white matter of one patient who showed episodic unconsciousness due to lactic acidosis. Neurological and MRI findings differ quantitatively and qualitatively between patients with KSS.

Key words: Kearns-Sayre syndrome, brain CT, MRI, cerebral and cerebellar cortical atrophy

ミトコンドリア脳筋症, 頭部 CT, MRI, 大脳・小脳皮質萎縮

要 旨

ミトコンドリア脳筋症のうち, Kearns-Sayre 症候群 (KSS) は外眼筋麻痺を主体に網膜色素変性症, 心ブロック, 成長障害, 小脳失調などの神経症候を様々な組合せで呈してくるものであり, 神経病理学的に大脳・小脳・脳幹部白質の海綿状変性が強調されている。我々は自験 7 例の KSS および Chronic progressive external ophthalmoplegia (CPEO) の頭部 CT 並びに MRI を臨床像との対応で検討した。その結果, 知能低下を伴

う例において従来あまり強調されていなかった大脳・小脳の皮質性萎縮が認められた。KSS および CPEO における画像変化は, 臨床像の軽重を反映する傾向はあるものの, その変化は必ずしも白質病変に限らず, 皮質病変をも含むものと思われ, 量的にも質的にも多様であるということが今回明らかとなった。

はじめに

ミトコンドリア脳筋症には, mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episode

Reprint requests to: Keiko TANAKA,
Department of Neurology, Brain Research
Institute, Niigata University, Asahimachi-
dori 1, Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通 1 番町
新潟大学脳研究所神経内科学教室

田中 恵子

(MELAS), myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers (MERRF), Kearns-Sayre syndrome (KSS) などの病型が知られている。そのうち KSS は外眼筋麻痺を中核症状とし、網膜色素変性症、心伝導障害を伴い、また難聴、小脳失調、成長障害、筋萎縮、知能低下、髄液蛋白増加などを高率に伴う一群である¹⁾。一方、外眼筋障害のみ、あるいは外眼筋障害に軽度の四肢筋力低下を伴うものは chronic external ophthalmoplegia

(CPEO) として区別されることが多い。MELAS, MERRF については、その病理学的特徴、さらには頭部 CT などの画像上の変化がそれぞれ特徴的であり、よく知られるところとなっている²⁾。一方、KSS は臨床像が多彩であり、剖検例も少なく、画像上の特徴が明確に記載されていないことが多い。

今回、我々は KSS および CPEO の自験例について頭部 CT および MRI の特徴を検討し、画像所見が量

表 1

| | case 1 | case 2 | case 3 | case 4 | case 5 | case 6 | case 7 |
|---------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 年齢/性 | 12/M | 44/M | 48/M | 19/M | 42/F | 35/F | 17/F |
| 発症年齢 | 9 | 12 | 33 | 12 | 21 | 13 | 13 |
| 初発症状 | 眼瞼下垂 | 眼瞼下垂 | 眼瞼下垂 | 眼瞼下垂 | 眼瞼下垂 | 眼瞼下垂 | 眼瞼下垂 |
| 家族歴 | — | — | + | — | — | — | — |
| 眼瞼下垂 | + | + | + | + | + | + | + |
| 眼筋麻痺 | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | + |
| 網膜色素変性 | + | + | — | + | — | + | — |
| 心ブロック | — | + | — | — | + | + | — |
| 難聴 | + | + | + | + | — | + | — |
| 知能低下 | + | + | + | — | — | — | — |
| 小脳失調 | + | + | + | — | — | — | — |
| 低身長 | + | — | + | + | — | + | — |
| 筋萎縮 | ++ | ++ | ++ | ++ | — | + | — |
| 筋力低下 | + | ++ | ++ | ++ | — | + | — |
| 髄液蛋白 (mg/dl) | 239 | 28 | 43 | 62 | 31 | 59 | 43 |
| 脳波異常 | + | + | + | + | — | + | — |
| RRF | + | + | + | + | + | + | + |
| 乳酸・ビルビン酸高値 | + | + | + | + | + | + | + |
| mtDNA 欠失 (kb) | 7.7 | 4.0 | nd | 5.0 | 5.0 | 3.0 | 5.0 |

表 2

| | case 1 | case 2 | case 3 | case 4 | case 5 | case 6 | case 7 |
|------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 頭部 CT 所見 | | | | | | | |
| 大脳皮質萎縮 | + | + | + | + | — | — | — |
| 小脳皮質萎縮 | + | + | + | + | — | — | — |
| 側脳室拡大 | + | + | + | — | — | — | — |
| 第IV脳室拡大 | — | + | — | — | — | — | — |
| 脳幹萎縮 | — | — | — | — | — | — | — |
| 頭部 MRI 所見 | | | | | | | |
| 大脳白質異常信号病変 | + | — | — | — | — | — | — |
| 脳幹部異常信号病変 | + | — | — | — | — | — | — |
| 基底核異常信号病変 | + | — | — | — | — | — | — |

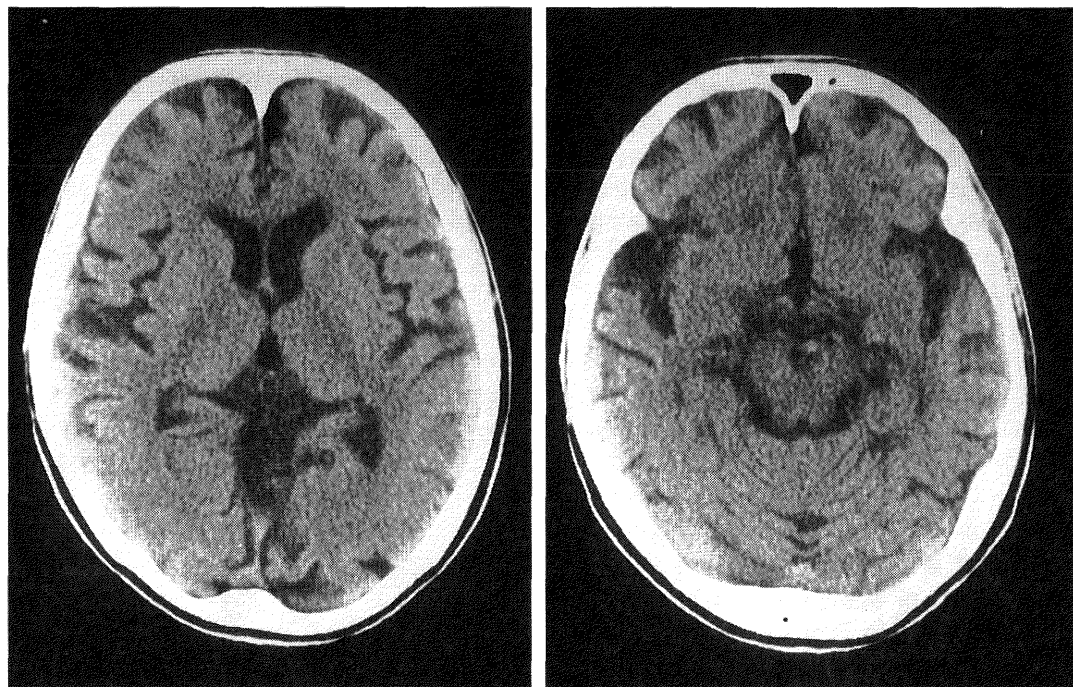


図 1 CASE2 の頭部 CT 像
大脳および小脳皮質の萎縮，側脳室および第四脳室の拡大を認める。

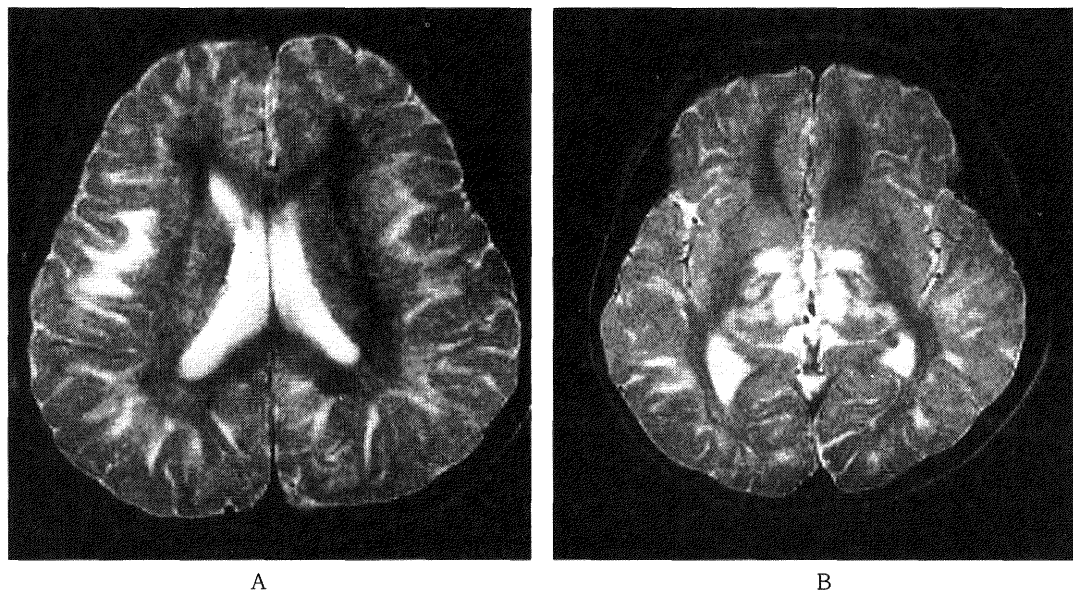


図 2 CASE1 の頭部 MRI 像
A. 大脳白質の T2 強調画像での高信号域と側脳室拡大所見
B. 両側視床の T2 強調画像での高信号域

的、質的に多様であること、臨床像の軽重と相関するものの質的に一様ではないことを明らかにした。

対象および結果

対象は外眼筋麻痺を主徴とし、筋生検で ragged-red fiber (RRF) の認められた KSS および CPEO の7例である(表1)。診断時12歳から48歳の男4例、女3例であり、経過年数は3年から32年、平均15年である。初発症状は全例、眼瞼下垂であり、外眼筋麻痺・網膜色素変性症・心ブロックの3主徴を備えた KSS 完全型は2例、筋症状のみの CPEO が2例であり、他の3例は KSS 不全型である。全例血中、髄液中の乳酸・ピルビン酸が高値であり、検索しえた6例全例でミトコンドリア DNA の欠失が確認されている。7例の CT および MRI を施行し得た2例(case 1・2)の所見を表2に示す。知能低下の見られない CPEO の2例(case 5・7)および知能正常の KSS (case 6)では全く異常が認められなかった。四肢筋萎縮が高度で知能低下を伴う KSS 不全型3例(case 2・3・4)では大脳および小脳の皮質性の萎縮に加え、側脳室・第四脳室の拡大が認められた。Case 1 は小脳失調やけいれん発作を伴う KSS 不全型の男児で髄液蛋白が 239 mg/dl と他の例に比し極めて高値を呈した。本例は lactic acidosis による意識障害・嘔吐の episode がみられた例で CT および MRI では大脳・小脳半球白質・視床・淡蒼球・赤核・橋背部に左右対称性に異常信号を認め、また側脳室が拡大していた。

考 察

ミトコンドリア脳筋症のうち MELAS は脳卒中様発作あるいは発作性の頭痛・嘔吐を呈することなどが特徴であり、頭部 CT や MRI では大脳皮質を中心とした多発性の梗塞巣を認める³⁾。病理学的には新旧様々の軟化巣が大脳皮質を中心に多発して見られる⁴⁾。MERRF は小脳失調・動作性ミオクロヌス・てんかん発作・四肢筋萎縮などが徐々に進行するもので、頭部 CT では小脳・脳幹部および大脳皮質の萎縮を認める⁵⁾。病理学的には小脳歯状核・赤核・淡蒼球・視床下核・黒質・脊髄後索などに変性所見を認める⁶⁾。

このように MELAS や MERRF は病理学的変化に対応した画像上の変化がみられ、症例間での著明な差はみられない。一方、KSS は外眼筋麻痺を中核に、他の神経・筋症状が様々な組合せで合併するが、生命予後が比較的良好なため剖検報告は多くはない。KSS の神経

病理学的変化については Kearns と Sayre によって初めて報告された2例で、大脳・脳幹・脊髄の白質の海綿状空胞化および淡蒼球・黒質の血管周囲鉄沈着が認められている⁷⁾。その後の報告でも、大脳白質の広範な海綿状変性は多くの例でみられているが、脳幹部のみに海綿状変性を認めた例や⁸⁾⁹⁾、基底核部に高度の海綿状変性と血管周囲性の石灰化を認めた例⁸⁾、中枢神経系に異常所見を見いだしえなかった例の報告¹⁰⁾もある。

また、KSS の画像所見についても報告は少なく、臨床像の広がりとの対応がまだ明確にされていない。今回我々はおもに CT 所見と臨床像を比較検討した。その結果 1) 筋症状のみの CPEO では頭部 CT は正常であった。2) KSS でも知能正常例では CT 上異常を認めなかった。3) 知能低下があり、四肢筋萎縮も著明で全体として病像が中等度以上にある例では、大脳・小脳の萎縮が認められた。さらに 4) MRI では lactic acidosis による意識障害を来した小児の一例(case 1)で、視床・淡蒼球・赤核・橋背部・大脳・小脳半球白質にて T1 で low, T2 で high signal intensity lesion を認め、他の例とは異なっていた。新藤ら¹¹⁾は、眼筋麻痺・難聴・四肢筋力低下を呈する例で MRI 上、大脳白質・脳幹に広範な異常信号を有する例を報告している。自験例で MRI を施行できた case 1 には白質病変が見られたものの case 2 では白質病変はみられなかった。

知能低下を伴った自験例(case 1・2・3・4)の CT では脳溝の拡大など皮質病変と思われる所見も認めた。

また6例でミトコンドリア DNA の欠失を確認しているが、欠失範囲は 3.0 から 7.7 Kb に渡っており、臨床像の軽重や画像所見との間に相関はなかった。さらに経過年数との相関もなかった。

以上のように、KSS では知能障害を伴う例に大脳・小脳に皮質性の萎縮を認め、従来強調されていた白質病変のみではないことが明らかとなった。さらに KSS の臨床像と中枢神経系の画像所見は量的・質的に多様であることを示した。

結 語

KSS の頭部 CT および MRI 所見を臨床像との対比で検討したところ、本症の画像上の変化は量的・質的に多様であり、従来あまり強調されていない大脳・小脳の皮質性萎縮が知能低下を伴う例で認められた。小児の一例では基底核・赤核病変に加え、大脳白質にも病変が認められた。

参 考 文 献

- 1) 木下真男, 根本 博: Kearns-Sayre 症候群の臨床. 神経進歩, **31**: 517~522, 1987.
- 2) 田中恵子, 西澤正豊, 宮武 正, 武田茂樹, 大浜栄作: ミトコンドリア脳筋症—MERRF と MELAS の疾患単位としての独立性について—. 臨床神経学, **27**: 1468~1473, 1987.
- 3) Pavlakis, S.G., Phillips, P.C., Dimauro, S., Cevivo, D.C. and Rowland, L.P.: Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Strokeline episodes: A Distinctive Clinical syndrome. *Ann Neurol*, **16**: 481~488, 1984.
- 4) 大浜栄作, 武田茂樹, 生田房弘, 田中恵子, 西澤正豊, 宮武 正: ミトコンドリア脳筋症の病理. 脳神経, **42**: 735~746, 1989.
- 5) Fukuhara, N., Tokiguchi, S., Shirakawa, K. and Tsubaki, T.: Myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers (Mitochondrial abnormalities) Disease entity or Syndrome? *J. Neurol. Sci.*, **47**: 117~133, 1980.
- 6) Takeda, S., Wakabayashi, K., Ohama, E. and Ikuta, F.: Neuropathology of myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers (Fukuhara's disease). *Acta Neuropathol (Berl)*, **75**: 433~440, 1980.
- 7) Kearns, T.P. and Sayre, G.P.: Retinitis pigmentosa, external ophthalmoplegia, and complete heart block. *Arch Ophthalmol.*, **60**: 280~289, 1958.
- 8) Castaigne, P., Lhermitte, F., Chain, F., Fardeau, F., Hauw, J., Curet, J. and Havigny, C.: Escourolle R, Etudo anatomo-clinique d' "Ophthalmoplegia plus" avec analyse des lesions musculaires, nerveuses centrales, oculaires, myocardiques et thyroïdiennes. *Rev. Neurol. (Paris)*, **133**: 369~386, 1977.
- 9) Groothuis, D.R., Schulman, S., Wollman, R., Frey, J. and Vick, N.A.: Demyelinating radiculopathy in the Kearns-Sayre syndrome: a clinico-pathological study. *Ann Neurol.*, **8**: 373~380, 1980.
- 10) Jager, B.V., Fred, H.L., Butler, R.B. and Carnes, W.H.: Occurrence of retinal pigmentation, ophthalmoplegia, ataxia, deafness, and heart block. *Ann J. Med.*, **7**: 888~893, 1960.
- 11) 新藤和雅, 角田伸一, 塩沢全司: MRI にて大脳白質と脳幹に異常信号を認めた Kearns-Sayre-Shy 症候群の 1 例. 臨床神経, **31**: 539~542, 1991.
(平成 3 年 9 月 21 日受付)