

症例 20 歳女性

主訴 進行性ジスキネジア、てんかん

アンドリュウ先生：20 歳女性がてんかんと進行性ジスキネジアのために当院神経内科を受診した。彼女は 3 歳まで発育に問題なかったが、その後転倒を繰り返すようになり、歩行困難、てんかんが見られ始めた。他院にて診断のために、筋生検、脳波、網膜電図、カルニチン値、視覚誘発電位、ミトコンドリア呼吸鎖の酵素活性などを検査した。検査結果では、確定診断には至らなかったと報告されている。頭部 MRI も施行された。T2 強調画像にて、両側の基底核に異常な高信号が見られたと報告されている。カルバマゼピンと多種ビタミンを用いた治療がはじめられた。15 年間で、思考障害とジスキネジアの悪化が起こった。認知機能には影響なかった。完治していない現行の病気とてんかんによって神経機能の悪化は早まった。

現在の状態に至る 5 年前に、抗痙攣薬による治療は 1 か月間中断されていた。その間に、強直間代痙攣が起こった。2 つ目の病院に入院中は、CBC、サチュレーション、Ca、Mg、肝機能、腎機能は正常範囲内だった。症状緩和のための薬物療法として、カルバマゼピン、L-カルニチン、Q10 酵素、ビタミン B 群などがなされていた。2 か月後のフォローにて、思考障害、両腕のジストニア様姿勢（特に手）、歩行失調が報告された。現在の状態の約 2.8 年前に、3 つめの病院で診察を受けた。手の MRI が施行された。T2 強調と FLAIR にて再び両側の基底核に異常高信号が見られ、前回より容量が減っていた。MRI では、歯科矯正器具によって作られたアーチファクトの感受性が有意に減少していた。血中のラクテート 14.mg/dl だった（正常範囲 1.5-19.mg/dl）。ミトコンドリア細胞障害の診断がいったんなされた。

現在の状態の 11-17 か月前、レベチラセタムトリヘキシフェニジルによる治療を 2 つ目の病院で受けている間に、検査が行われた。言語障害、四肢拘縮、左下肢上部のけいせい麻痺がみられた。てんかん外来への紹介を考慮された。

この病院の症例報告にて、思考性の言語障害、痛みを伴う手のジストニア、拘縮（特に下肢）であると報告された。ジストニアは車いすを使用するという点で歩行障害と関連付けられる。認知機能に影響はなかった。彼女の最近のてんかん発作はこの診断の 1 年前だった。

彼女は健康的な親の 4 番目の子だった。彼女は正期産で生まれ、何の合併症もなかった。出生後体重は 3750g だった。内服薬は、レベチラセタム、ピリドキシリン、チアミン、トリヘキシフェニジルだった。アレルギー歴なし。アラビア半島で家族と暮らしている。アラビア語と英語を少し話す。学歴：高校卒業。飲酒なし、喫煙なし、違法薬物使用なし。3 人の兄がいて、健康である。6 歳の妹は同様の症状があり、3 歳の時に血性の下痢があり、その時に右下腿のジストニア、歩行困難、てんかんが始まった。当時の検査で、妹の血中ラクテートは 105.4mg/dl まで上昇しており、髄液中のラクテートは 20.7mg/dl だった。

MELAS 症候群（ミトコンドリア脳筋症、乳酸アシドーシス、脳卒中様エピソード）とライ症候群の遺伝的な検査は陰性であると報告され、尿中有機酸は正常だった。妹は病気の急性期に頭部 MRI を施行された。T2 強調画像では、異常な強調される領域どこにもなかった。その 10 か月後に再び画像検査を行うと、異常信号の大部分は解決されていたが、一部基底核に異常信号と容量の減少は残存していた。

当院の検査では、通訳を介して行ったが、患者は警戒しており、精神状態は正常だったことだった。彼女には重度の思考障害があったが、発語は流暢で、麻痺はなかった。中枢神経機能は保たれており、視力は右目 20、左目 30 だった。彼女には左側優位に上腕、手、下肢、下腿のジストニアがあった。筋強度は全体的に正常だった。足底反射は左側に出て、右側は出なかった。深部腱反射は正常。歩行は遅く、歩幅広く、ジストニア様で、両足ともに内反していた。その他検査は正常だった。

頭部 MRI が行われ、造影剤は使用しなかった。T2 強調では両側の基底核に異常高信号、容量減少、わずかな異常石灰化が見られた。脳波は、覚醒時と睡眠時に記録され、顕著なびまん性の  $\beta$  活動が見られたのみで、明らかでない原因となるものはなかった。

妹は現在外来通院中で、検査も施行されていた。彼女は右下肢の軽度のジストニアで、外反しており、歩行は不器用だった。

アン先生：彼女は当院では運動機能障害と考えられていた。（ビデオ 1）彼女は車いすで来院した。発語は英語、アラビア語ともに稚拙だった。以前は流暢にアラビア語を話していた。静かに座っている間、両足と左上肢でジストニア様の動きがみられた。行動を起こす間、左上肢・下肢のジストニアは増強した。素早い連続性の運動の間、ジストニアは左優位になった。手足の固縮はなかった。歩行時にも、左側優位にジストニアが出現した。屈筋の MMT は保たれていた。臨床診断がなされた。

#### 鑑別診断

オット先生：MRI は現在の状態の約 2.8 年前に行われ、T2 強調と FLAIR にて、両側基底核に異常高信号が見られ、異常高信号の制限はなかった。次に、当院での症例報告として MRI を行い、基底核の両側の対称的な信号異常、進行性の容積喪失（側脳室のわずかだが顕著な）および基底核の異常な石灰化を示した。（年齢相当の対照における石灰化と比較して）

患者の妹は、現在の状態（姉妹が 3 歳の時）の約 3.5 年前と約 2.8 年前に MRI を 2 回受けた。最初の MRI は、深部灰白質（基底核および視床を含む）、大脳皮質、大脳白質、小脳および脳幹に広範囲の異常信号を示した。これらの領域の多くは拡散の異常があり、基底核の微妙だが非特異的な増強があった。プロトン磁気共鳴分光法もその時点で実施され、N-アセチルアスパルテート対クレアチンの比の顕著な減少やコリン対クレアチンの比の顕著な増加なしに、脳実質に散乱した乳酸のピークを示した。

フォローアップの MRI は、T2 強調像が基底核に残存する高信号を示した（患者に見られるものと類似の所見）が、びまん性の脊柱前核および下垂体の異常の大部分の解明を示した。

フロリアン先生：要約すると、患者は正常な認知機能を有する 20 歳の女性であり、進行性の変動性失調症を呈した。彼女は、発達遅滞、運動障害、てんかん発作を含む発達遅延を超えた症状を示した。彼女には両親と姉妹がいた。MRI は基底核に異常な石灰化を明らかにした。彼女の妹は、より広範な異常を有していた。さらに、認知・聴覚・視覚の問題や異形の特徴がないことに注意することが重要だ。

### ジストニア

この症例報告の主な特徴はジストニアであり、これは運動異常であり、頻繁に繰り返される運動または姿勢（またはその両方）を引き起こす持続的または断続的な筋肉収縮を特徴とする。運動および姿勢は、典型的にはねじれており、異なるパターンまたは筋肉群の連続性を含み、激しいことがある。この患者では、急性の併発疾患によって沈降した。ジストニアは、典型的には、発症時の患者の年齢、関与のパターン、および時間的模式に従って分類される。<sup>1</sup> この患者では、ジストニアは小児期に発症し、多肢性肢の硬直性によって発症し、発作を引き起こす。患者と妹はどちらも罹患していたので、遺伝性障害が起こりそうです。

進行性および発作性ジストニアを引き起こす遺伝性障害を検討する際には、まず、患者がジストニアのみを有しているのかジストニアに他の症状があるのかを特定する必要があります。ねじりジストニアを有する患者は、しばしばジストニアおよび振戦のみを有する。発作性または間欠性ジストニアを発症している患者では、ジストニアが短期間に発症し、エピソードの間に正常に戻る。<sup>2</sup> この患者では、ジストニアは、構音障害および発作を含む神経学的症状と関連していた。

ジストニアに加えて他の症状を引き起こす遺伝性障害の中で、治療可能な障害（例えば、ドーパミン合成およびウィルソン病の遺伝的欠陥など）は、最初に除外される。この場合、レボドパおよびカルビドパ（Sinemet）による治療についての言及はない。このような治療の好ましい効果は、ドーパミン欠損を示唆するであろう。また、異常な血銅またはセルロプラスミンレベル、カイザー・フライシャーリング、または銅過剰による別の眼の異常、ウィルソン病を示唆する所見もない。ジストニアの遺伝的原因の評価において、常染色体劣性、常染色体優性、X連鎖劣性遺伝またはミトコンドリアの遺伝形質のパターンを決定することは有用である。<sup>2</sup> 患者家族では、この世代は連続世代に存在しないため、この疾患は、おそらく劣性またはミトコンドリアである。残念ながら、これは鑑別診断を大幅に狭めない。ミトコンドリア病を示唆する他の特徴としては、発作、錐体外路症状、MRI への基底核の関与、およびプロトン磁気共鳴分光法における乳酸塩ピー

クが挙げられる。ミトコンドリア病患者では、聴力障害や視力障害がないことが非典型的である。

#### 基底核障害

初期の検査では、検査室検査および CSF 分析の結果は正常であり、頭部の MRI は基底核の異常石灰化を明らかにした。妹はまた、最初のイメージング研究に尾行、被殻、および視床の関与があった。姉妹は皮質の関与と皮質の関与のリボンを持っていたが、中心の白い物質を惜しまないことに注意することが重要である。重大な影響を受けた構造の腫れもまた重要な手がかりと思われる。

頭部の MRI のパターンの認識は、しばしば神経学的症状の診断を助けることができる。この場合に見られる基底核の対称的関与は、メタノール、炭素などの毒素に曝露された患者一酸化物、およびシアン化物を含む。しかし、この患者は何年もの間に進行性の経過を辿っており、毒素への暴露歴は知られていなかった。また、毛細血管拡張症および他の皮膚所見の欠如を考慮すると、進行性ジストニアの神経性の原因は考えにくい。Tay-Sachs 病およびフコシドーシスなどのリソソーム障害は、基底核を伴い得るが、MRI で見られるパターンはこの場合に見られるパターンとは異なり、症状は一般に変動しない。

脳神経の対称的関与をもたらす他の障害は、脳の鉄蓄積による神経変性によって引き起こされる障害である。<sup>5</sup> このような障害を有する患者は、概して、尾状部、被殻および視床に低 T2 強調画像を有するが、T2 これらの障害は起こりそうもありません。白質と深部灰白質の両方に影響する多くのミトコンドリア障害の中で、アミノアシルトランスフェラー RNA 合成酵素の欠陥が考えられます<sup>6</sup>。このような欠陥は、視床腫脹、脳幹関与、乳酸塩濃度の増加をもたらす可能性があります。この場合に見られる。しかし、この場合に白質物質が顕著に関与していないと、この可能性は低い。

どの疾患が、白質物質の関与がほとんどまたはまったくなく、深い灰白質の核に選択的に脆弱であるか？ミトコンドリア DNA の枯渇を引き起こす SUCLA2 および SUCLG1 の突然変異は、尾状核および被殻の高強度と、T2 強調像およびプロトン磁気共鳴分光法における乳酸塩ピークと関連する<sup>7</sup>。しかし、全体的な成長、視覚および聴力の問題が一般的に生じるこれらの突然変異はこの場合欠けていた。

進行性の神経変性および基底核および脳幹の関与に関連する最も一般的なミトコンドリア障害は、ほぼ 100 個の同定された遺伝子のいずれかによって引き起こされる亜急性壊死性脳脊髄症であるリー症候群である。リー症候群の顕著な形態は、ピルビン酸デヒド

ロゲナーゼ欠損により引き起こされ、この場合に観察された所見では、疾患経過、乳酸蓄積、および基底核の関与が変動する。しかしながら、Leigh 症候群の初期遺伝子検査の結果は、報告されているように正常であり、尿中の有機酸のレベルも正常であると報告されている。

### **Biotin–Thiamine–Responsive Basal Ganglia Disease**

いくつかの障害がリー症候群を引き起こす可能性があります。9 周産期仮死、または高ビリルビン血症を示唆する困難な周産期分娩の記載はなく、カニクエリを示唆しています。また、この患者に見られる症状を考慮すると、チアミン欠乏症の診断は考えにくい。しかしながら、SLC19A3 の変異に起因するビオチン・チアミン応答性基底核症 (BTBGD) は、良好な適合性であり得る。

患者はアラブ出身であり、BTBGD はサウジアラビアの家族で最も一般的に検出されます。罹患した患者では、発症年齢は通常 3~4 年であり、発作は頻繁に起こり、運動障害は発熱性疾患によって引き起こされ、発語はしばしば障害を受ける。このすべての機能がこの患者に見られました。

BTBGD の急性期の際に、患者は、T2 強調画像上の基底核（尾状部および被殻部）の信号変化および腫脹を有し、皮質、皮質下および脳下垂体の脳構造の拡散および白色・マター構造。これらの特徴は、患者の姉妹における初期撮像で見られた。BTBGD の慢性期の際に、患者は、基底核における萎縮および壊死および MRI 上の石灰化を有する。これらの特徴はこの患者のフォローアップイメージングで見られた。

画像所見は臨床的印象と一致し、私の心では BTBGD の診断を確定する。SLC19A3 の c.1264A→G 突然変異はサウジアラビアの家族の間で最も一般的なミスセンス変異であるため、これはこのケースでは病気を引き起こす突然変異であると考えられます。

### 画像による鑑別診断

患者と妹は、頭部の MRI に著しく類似した異常を有し、これらの異常の比較的早期に発症し、先天性の代謝異常を示唆する特徴を有していた。毒素（例えば、一酸化炭素、メタドン、ピガバトリン、メタノール、またはシアン化物）に起因する脳症の可能性は、姉妹が毒素への曝露の既知の病歴を有していなかったためにそうではないと考えられる。慢性期の際に基底核に主に影響を及ぼす残留シグナル異常を伴う急性期の基底核および大脳皮質の優先的関与は、ミトコンドリア障害（特に Leigh ウィルソン病、浸透圧脱髄、低血糖性脳症、低酸素性虚血性脳症、ウイルス性脳炎（例えば、エプスタイン・バーウイルスによるもの）、脳梗塞性脳脊髄炎（脳脊髄炎、フラビウイルスまたはインフルエン

ザ A)、自己免疫障害（例えば、急性播種性脳脊髄炎または感染後原因）および他の状態（表 1TABLE イメージングベースの微分診断）。陽子磁気共鳴分光法の結果は、グルタメートやグルタミン、異常分枝鎖アミノ酸、またはその他の異常な代謝物の異常な上昇がなかったため、この鑑別診断を狭めるのに役立ちます。37 病気のプロセスの慢性でゆっくり進行する過程多くの感染原因に反対している。MRI およびプロトン磁気共鳴分光法の知見に基づいて、鑑別診断をミトコンドリア障害または BTBGD のいずれかに狭めることができる

我々は、患者が潜在的に SLC19A3 の突然変異のために BTBGD を有すると結論した。我々は、神経眼科検査および遺伝子検査のために患者および姉妹に言及した

#### 確定診断

SLC19A3 の変異に起因するビオチン - チアミン応答性基底核症。