

## 家族性 Wernicke 類似脳症

宮嶋 裕明 河野 智

(臨床神経 2010;50:855-857)

Key words : ウェルニッケ脳症, チアミン・トランスポーター, 複合ヘテロ接合体, 遺伝子発現

Wernicke 脳症は急性に発症する運動失調, 眼球運動障害, 意識障害を古典的 3 徴とし, チアミン (ビタミン B1) 欠乏を基盤とする疾患である. 臨床的に古典的 3 徴の揃う Wernicke 脳症は 20% に満たない<sup>1)</sup>. その多くは, アルコール依存症, 低栄養, 高カロリー輸液, 妊娠悪阻, 不適切なダイエット, 消化管手術, AIDS などの背景がみとめられるが, 遺伝性はない. 今回, 古典的 3 徴候をくりかえした兄弟例において, Wernicke 脳症に特徴的な MRI 所見をみいだした. 血中チアミン値の低下はなかったが, チアミンの大量投与により症状が改善したことから Wernicke 類似脳症と考え, 原因遺伝子の同定をおこない, 変異蛋白質の発現と機能解析をおこなった.

### 方法と結果

症例: 兄は 36 歳男性. 19 歳に亜急性の複視と眼瞼下垂を初発し, 自然寛解した. 20 歳からは眼症状に加え, 失調性歩行, 軽度の意識障害をみとめている. 10 回の症状発現のうち痙攣を 2 回ともなった. 血中チアミン濃度の測定をくりかえしたが低下はみられなかった. しかし症状はチアミン投与 (100~400mg/回) ですみやかに改善しており, チアミンの内服を 2 カ月以上休むと症状が出現しやすいことに本人が気付いている. また, 頭部 MRI (FLAIR) 画像で中脳水道周辺領域, 視床の内側, 乳頭体に左右対称の可逆性の高信号をみとめた (Fig. 1a). 抗 AChR 抗体は陰性, テンシロン試験は陰性, 反復誘発電位で waning はみとめられていない. ミトコンドリア病, とくに成人型 Leigh 脳症をうたがわれて筋生検がおこなわれたが, 病理学的に Ragged-red-fiber はみとめられず, ミトコンドリア電子伝達系酵素活性は基準値内であった. 今回, 眼症状, 失調性歩行にひき続き, 意識障害と全身性痙攣のため当科へ転院した. 身長 173cm, 体重 82kg, 血圧 114/74 mmHg, 失調のため起座位はとれない, 意識は呼びかけに開眼し, 単純従命は可能. 両側の軽度眼瞼下垂と全外眼筋麻痺をみとめた. 瞳孔は正円同大で対光反射は迅速, 眼底に異常所見なし. 顔面筋の左右差はない. 四肢の麻痺, 痛覚低下はなく, 深部反射は軽度亢進 (左 = 右). 病的反射はない. 筋強剛, 不随意運動はなし. 一般血液所見に異常はない. ビタミン B1 は 27ng/ml (基準値: 20~50ng/ml). ビタミン B1 600mg/日の静脈注射で, 症状および頭部 MRI の高信号はすみやかに改

善した (Fig. 1a).

弟は 20 歳より兄と同様の症状をくりかえし, チアミン投与で症状は寛解した. しかし 21 歳に急性の失調性歩行, 両側の眼瞼下垂, 外眼筋麻痺の後, 意識障害と全身性の痙攣をきたし, 低酸素状態にて搬送され人工呼吸器管理となった. 頭部 CT で両側基底核の低吸収域をみとめられたため Leigh 脳症がうたがわれ, 筋生検がおこなわれたが, ミトコンドリア遺伝子, 電子伝達系酵素活性に異常はなかった. 血中ビタミン B1 は 30ng/ml であった. 人工呼吸器から離脱することなく肺炎にて 24 歳で死亡. 臨床所見の比較を表に示す (Table 1).

臨床症候, 画像所見, チアミン反応性より, 家族性のチアミン反応性 Wernicke 類似脳症と診断し, 分子生化学的な解析をおこなった. ①ヒトのチアミン・トランスポーターをコードする *SLC19A2* 遺伝子と *SLC19A3* 遺伝子<sup>2)</sup>について解析したところ, 患者では *SLC19A3* 遺伝子の K44E 変異と E320Q 変異が同定された (Fig. 1b). これらの変異について RFLP 解析をしたところ母に K44E 変異, 父に E320Q 変異がみとめられ, 患者と弟は両者をもつ複合ヘテロ接合体であることがわかった (Fig. 1c). それぞれの変異はトランスポーターの構造上, pore の構造形成および pore の傾斜形成部位に相当した. ② *SLC19A3* 遺伝子に標識した発現ベクターを培養細胞に導入し, これらの変異遺伝子の発現を検討した. その結果, 野生型と E320Q 変異蛋白質は細胞表面に発現していたが, K44E は主に核周囲の小胞体に蓄積していた. ③ E320Q 変異蛋白質は野生型と同様に細胞表面にみられたことより, それぞれ野生型と変異蛋白質を発現させた培養細胞においてトリチウムでラベルしたチアミンの細胞内への取り込みをみた. その結果, E320Q 変異では野生型と比較して, チアミン取り込み機能が有意に低下していた (Fig. 1d). ④次に, 正常脳をもちいて脳の各部位での *SLC19A3* 蛋白質の RNA 発現を real-time RCP で検討した. *SLC19A3* チアミン・トランスポーターは, 大脳皮質, 基底核, 小脳など広範囲に発現していたが, とくに視床において他の部位と比較し有意に多く発現していた (Fig. 1e).

### 結 論

本疾患は, 臨床的に Wernicke 脳症と同様の症候をとる新

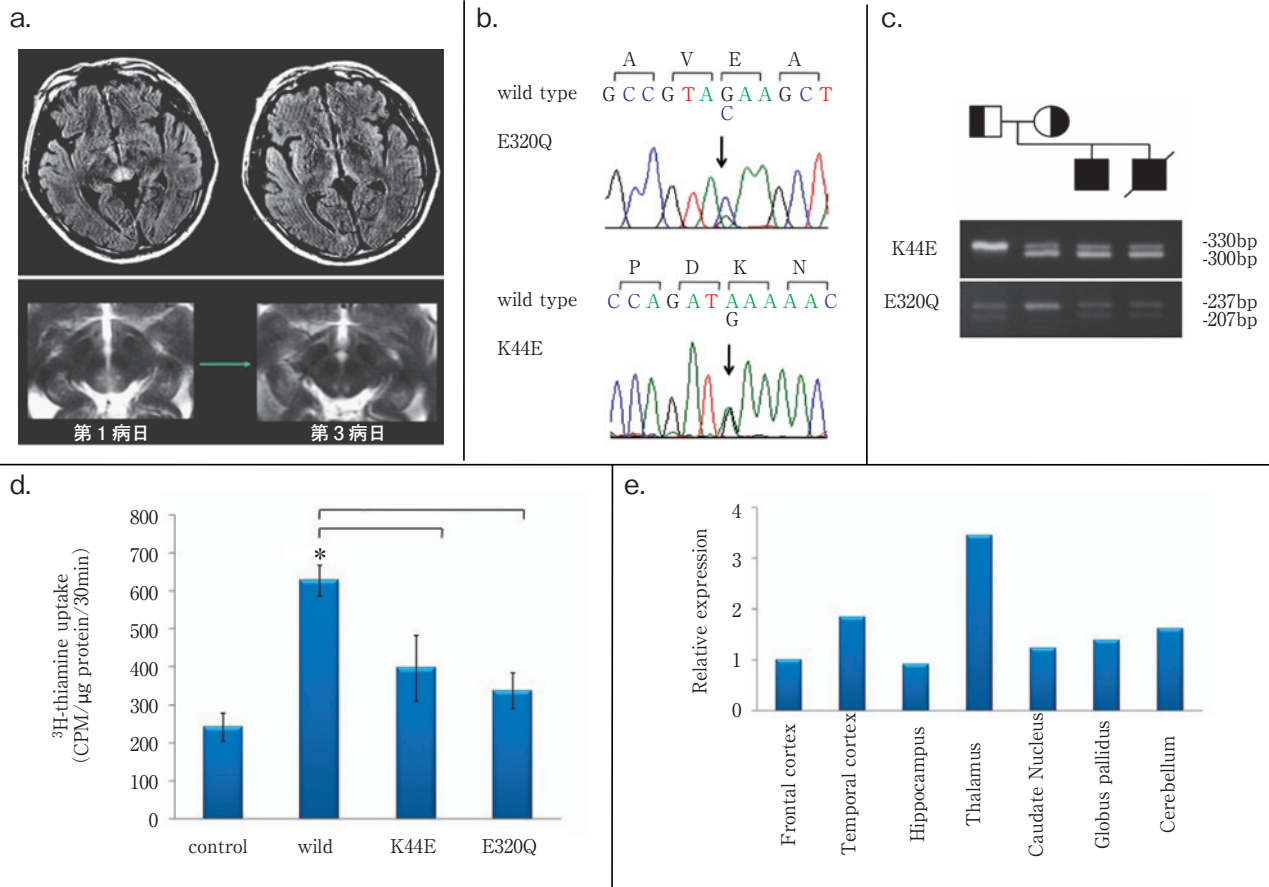


Fig. 1 画像所見の変化, 遺伝子変異とその発現蛋白の機能解析.

Table 1 臨床所見の比較.

	本症例	Wernicke 脳症	Leigh 脳症
臨床症候			
外眼筋麻痺	++	++	+
運動失調	++	++	±
意識障害	+	+	++
痙攣	+	-	++
MRI の異常部位			
中脳水道周囲	++	++	+
視床内側	++	++	±
基底核	±	-	++
検査所見			
髄液の乳酸高値	-	-	++
血中ビタミン B1 欠乏	-	++	-
家族歴	+	-	+

たな遺伝性チアミン反応性の神経疾患で, 原因遺伝子はチアミン・トランスポーター2をコードする *SLC19A3* である<sup>3)</sup>. Wernicke 脳症では必ずしも古典的3徴が揃うことは少なく, 3割は軽度の意識障害だけであることから, 日常の臨床検査でチアミン欠乏が証明されなくても Wernicke 脳症を生じている可能性がある. また, 本患者の遺伝子変異が複合ヘテロ接合体であったことからチアミン・トランスポーター2の遺

伝子変異をヘテロ接合体で持っている人がある程度存在している可能性が考えられる. そうすると, チアミン・トランスポーターの機能が Wernicke 脳症発症のリスクファクターとなる可能性が予想される. 一方, *SLC19A3* の遺伝子異常で若年発症のピオチン反応性の基底核疾患(急性のジストニア, 筋強剛, 痙攣, 意識障害をきたす)<sup>4)</sup>が報告されており, 臨床的な表現型の差をどのように説明するか, 本疾患との関連につ

いて今後の検討課題である。

### 文 献

- 1) Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2007;6:442-455.
- 2) Rajgopal A, Edmondson A, Goldman ID, et al. SLC19A3 encodes a second transporter ThTr2. *Biochim Biophys Acta* 2001;1537:175-178.
- 3) Kono S, Miyajima H, Yoshida K, et al. Mutations in a thiamine-transporter gene and Wernicke's-like encephalopathy. *N Engl J Med* 2009;23:1792-1794.
- 4) Ozand PT, Gascon GG, Al Essa M, et al. Botin-responsive basal ganglia disease: a novel entity. *Brain* 1998;121:1267-1279.

### Abstract

#### Familial Wernicke's-like encephalopathy

Hiroaki Miyajima, M.D. and Satoshi Kono

First Department of Medicine, Hamamatsu University School of Medicine

Wernicke's encephalopathy is a syndrome characterized by ataxia, ophthalmoplegia, and confusion with thiamine deficiency. We reported on two Japanese brothers with a newly discovered recessively inherited syndrome similar to Wernicke's encephalopathy that developed in the second decade of life; this syndrome was manifested clinically as thiamine-responsive diplopia, ataxia and confusion without serum thiamine deficiency. The patients had complex partial seizure. The administration of high-dose thiamine improved these symptoms. MRI of the brain showed high-intensity signals in the bilateral medial thalamus and periaqueductal region on fluid-attenuated inversion recovery images; these signals were characteristic of findings in Wernicke's encephalopathy. There was no history of chronic alcoholism. The clinical and images features resembling Wernicke's encephalopathy in these patients suggested that the syndrome was caused by a genetic disorder of thiamine metabolism. Genomic analysis of *SLC10A3* encoding human thiamine transporter 2 revealed that the patients were compound heterozygotes for the K44E and E320Q mutations. Gene-expression analyses of mammalian culture cells showed that intracellular thiamine uptake activities were decreased significantly. High expression of *SLC19A3* RNA in the thalamus may explain the selective thalamic lesions on MRI. The identification of this syndrome proves insight into the thiamine metabolism associated with Wernicke's encephalopathy in humans.

(*Clin Neurol* 2010;50:855-857)

**Key words:** Wernicke's encephalopathy, thiamine transporter, compound heterozygote, gene expression