

頭部外傷を契機に発症した Leber's hereditary optic neuropathy の 1 例

林 信太郎* 岡本 幸市

要旨：症例は 34 歳男性である。交通事故により顔面多発骨折を受傷し、事故直後より視界の焦点が合わなくなった。頭部 CT 所見で眼窩骨折はなく、視力や視野に異常はなかった。この半年後より両眼の視力低下と右同名半盲が出現し亜急性に進行した。眼底は正常で、頭部 MRI で異常所見はなかった。眼科で球後性視神経炎がうたがわれステロイド療法を施行されたが改善しなかったため、当科に紹介となった。ミトコンドリア DNA 解析にて 11,778 番目の塩基であるグアニンのアデニンへの点変異をみとめ、Leber's hereditary optic neuropathy と診断した。

(臨床神経 2011;51:781-783)

Key words：Leber病, ミトコンドリアDNA, 外傷, 視神経炎

はじめに

Leber's hereditary optic neuropathy (以下 LHON) は遺伝性の視神経疾患であり、主に思春期から成人にかけて、急性あるいは亜急性の視力低下で発症する。通常明らかな誘因なしに生じるが、アルコール摂取、喫煙といった環境因子が LHON の発症契機となる事が知られている¹⁾。今回、交通事故による顔面多発骨折を契機に発症した LHON の 1 例を経験した。これまでまれではあるが、頭部へ何らかの衝撃が加わり LHON が発症した症例が報告されており^{1)~3)}、LHON の病態を考える上で示唆に富む症例と考えられたので報告する。

症 例

患者：34 歳、男性

症例：両眼視力低下

既往歴：10 歳よりアトピー性皮膚炎、糖尿病、心、腎、肝疾患は各れもなし。

家族歴：家系に同様の症状の者はいない。

生活歴：アルコールの過剰摂取や喫煙歴、常用薬物はなし。

現病歴：生来視力は正常であった。2009 年 3 月に交通事故により顔面多発骨折を受傷し、近医に入院した。事故直後より視界の焦点が合わない感じが出現したが、頭部 CT 所見で眼窩骨折や脳実質の異常はなく、ゴールドマン視野計で視野障害はみとめられなかった。その後も症状は持続していたが、9 月に入り右眼の視力低下を自覚し増悪したため、12 月下旬に当院眼科を受診した。矯正視力は右 0.8、左 1.2、Humphrey 視

野計 (30-2 プログラム) で右同名半盲がみとめられたが、眼底鏡検査は正常で、optic coherence tomography (OCT) で retinal nerve fiber layer (RNFL) に異常がなかった。また脳単純 MRI にても視神経や視索をふくめ異常がなかったため、事故直後から出現した症状であることと併せて心因性の視覚症状がうたがわれた。しかし 2010 年 2 月中旬に左眼の視力が急激に低下したため同科を受診、矯正視力は右 0.1、左 0.08 と増悪しており、右同名半盲と左マリOTT盲点が拡大していた。この際の眼底鏡検査や OCT でも異常はなかったが、局所網膜電図で photopic negative response (PhNR) の振幅が軽度低下していた。脳単純 MRI 再検にても異常所見はみとめなかった。同科で球後性視神経炎がうたがわれ、ステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン 1g/日、3 日間) を施行されたが効果がなかった。神経内科的疾患の鑑別目的に、当科外来に紹介となった。

一般内科学的所見：身長 182.5cm、体重 77.5kg、血圧 128/52mmHg、脈拍 63/分、眼瞼、眼球結膜、胸腹部に異常なし。表在リンパ節腫脹なし。

神経学的所見：意識は清明、脳神経系では両眼の視力低下を除いて異常なく、相対性瞳孔求心路障害や難聴はみとめられなかった。運動系、感覚系、小脳系に異常なく、腱反射は四肢で正常で髄膜刺激徴候、自律神経障害はなかった。

検査所見：血算、生化学、検尿ともに異常はなかった。NMO-IgG (三菱化学) は陰性であった。患者から了承をえてミトコンドリア (mt) DNA 解析を施行した結果、11,778 番目の塩基であるグアニンからアデニンへの点変異をみとめ、LHON と診断した。

経過：2010 年 3 月より、coenzyme Q 剤の服用を自己購入

*Corresponding author: 群馬大学医学部大学院医学系研究科脳神経内科学 [〒371-8511 群馬県前橋市昭和町 3-39-15]

群馬大学神経内科

(受付日：2011 年 6 月 29 日)

Table 1 Patients with LHON developed after insult to the head.

Authors	Age at Onset	Preceding Accidents	Affected Eye (s)	Worst VA
Riordan-Eva et al. ¹⁾	ND	multiple skull fractures	bilateral	blinded
Redmil et al. ²⁾	18	punched in the face	bilateral	3/36 OD HM OS
Nagai et al. ³⁾	54	stuck in the right eye by a rope	right	8/200 OD
Present case	34	multiple skull fractures	bilateral	0.1 OD 0.08 OS

ND: not described; VA: visual acuity; OD: oculus dexter;
HM: hand motion; OS: oculus sinister

にて開始した。同月の評価で左眼の中心暗点が新たに出現し、2011年3月の評価では視野障害に著変ないものの視神経乳頭の蒼白化をみとめ、視力は右0.06, 左0.02と増悪している。

考 察

本例は事故直後から視覚症状を訴えており、当初は他覚的異常が乏しかったことから眼科で心因性と考えられた。その後視力障害が明らかとなってからの経過は亜急性で右同名半盲を呈していたこと、ステロイドパルス療法が無効であったことからNMO-IgG陽性視神経炎も鑑別すべきと考えられたが⁴⁾、NMO-IgGは陰性であった。本例の臨床症状とmtDNAの解析結果より、LHONと診断した¹⁾。LHONの病因として確立された主なmtDNA変異には11,778変異、3,460変異、14,484変異があり、この3つの変異でLHONの90%近くを占め、本邦では90%以上が11,778変異を示す⁵⁾。通常視覚症状が唯一の臨床所見であり⁶⁾、他のミトコンドリア病にみられるような低身長、低体重などは一般的にみとめられない。

LHONでは以前よりアルコール、喫煙など環境因子が発症をうながす可能性が指摘されている⁷⁾。本例は頭部外傷を契機に発症したと考えられるが、類似症例 (Table 1) として、転落による多発頭蓋骨骨折を受傷した6カ月後に発症した例¹⁾、顔面を殴られた6日後に視力障害が発症した例²⁾、振り回したロープが右眼にあたった後に一過性の右眼視力障害が生じ自然軽快、その9カ月後に再発した例³⁾が報告されている。これらの症例は各れも、頭部に物理的な衝撃が加えられたエピソードが先行し、画像上視覚路やその周辺構造には異常がみとめられていないので、LHONの発症が頭部への衝撃により促進された可能性が示唆される。その理由としてRedmilら²⁾は、ミトコンドリアの機能障害と代償機転が共存していた状況に物理的な衝撃が加わり、代償機転が破綻する機序を推察している。

LHONの病態の主体は、病初期の眼底やMRI所見より球後視神経よりも眼球内視神経レベルでの障害と推定されている⁸⁾。しかしまれであるが、視交叉病変が示唆されたLHON症例もある¹⁾。本例でもPhNRの所見や左マリオット盲点の拡大がみとめられたことから網膜神経節細胞の障害や視神経乳頭内での変性が考えられるが、一方で病初期より右同名半盲がみとめられ経時的に拡大したことより、視交叉後の変性も同時に存在したことが考えられる。つまり本例の検討から

は、LHONの病変の主体は眼球内に限定されるものではなく、視覚路の中で多巣性を示す可能性が考えられる。近年Barcellaら⁹⁾は、voxel-based morphometryの手法で12名のLHON患者 (罹病期間1~23年)の視覚路を定量評価し、RNFLの減少のみでなく視交叉や視放線、後頭葉視覚野にも変性所見がみられることを報告した。この原因として局所的なミトコンドリア機能障害、網膜や視神経の軸索障害に続発したtrans-synapticな変性などが考察で述べられているが、発症後の様々な罹病期間をもつ患者による検討であるので、LHONにおける変性の開始部位や変性の広がり方については不明である。この点については今後、未発症である患者同胞の検討などにより発症前からの変化を経時的に捉える必要性が考慮される。

LHON発症後の有効な治療法は、まだ確立されていない。しかし患者に同胞がいるばあいには、頭部への衝撃を極力避けることにより発症を遅らせられる可能性が考えられる。

謝辞：本症例の診察をしていただきました当院眼科外来の諸先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Riordan-Eva P, Sanders MD, Govan GG, et al. The clinical features of Leber's hereditary optic neuropathy defined by the presence of a pathogenic mitochondrial DNA mutation. *Brain* 1995;118:319-337.
- 2) Redmil B, Mutamba A, Tandon M. Leber's hereditary optic neuropathy following trauma. *Eye* 2001;15:544-547.
- 3) Nagai A, Nakamura M, Kusuvara S, et al. Unilateral manifestation of Leber's hereditary optic neuropathy after blunt ocular trauma. *Jpn J Ophthalmol* 2005;49:65-67.
- 4) 中尾雄三. 視神経炎アップデート “抗アクアポリン4抗体陽性視神経炎”. あたらしい眼科 2009;26:1329-1335.
- 5) 南野桂三, 安藤 彰, 竹内正光ら. 診断に苦慮した Leber 遺伝性視神経症の1例. あたらしい眼科 2011;28:139-143.
- 6) Sadun AA, Morgia CL, Carelli V. Leber's hereditary optic neuropathy. *Curr Treat Options Neurol* 2011;13:109-117.
- 7) Carelli V, Ross-Cisneros FN, Sadun AA. Mitochondrial dysfunction as a cause of optic neuropathies. *Prog Retin Eye Res* 2004;23:53-89.
- 8) Mashima Y, Oshitari K, Imamura Y, et al. Orbital high resolution magnetic resonance imaging with fast spin

echo in the acute stage of Leber's hereditary optic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:124-127.
9) Barcella V, Rocca MA, Bianchi-Marzoli S, et al. Evidence

for retrochiasmatic tissue loss in Leber's hereditary optic neuropathy. *Hum Brain Mapp* 2010;31:1900-1906.

Abstract

Leber's hereditary optic neuropathy after head trauma: a case report

Shintaro Hayashi, M.D., Ph.D. and Koichi Okamoto, M.D., Ph.D.
Department of Neurology, Gunma University Graduate School of Medicine

A previously healthy 34-year-old man sustained multiple skull fractures in a traffic accident. Radiological findings and visual field examination did not detect any abnormality. Shortly after the accident, he noticed blurred vision in both eyes. Six months after the accident, he gradually developed disturbance of visual acuity in the right eye. His best corrected visual acuity (BCVA) was 0.8 OD and 1.2 OS and brain MRI did not show any abnormality, while Humphrey visual field analysis demonstrated right homonymous hemianopsia. Two months after the initial presentation, his BCVA showed 0.1 OD and 0.08 OS. Visual field examination suggested that both right homonymous hemianopsia and left blind spot had become enlarged. Mitochondrial DNA analysis demonstrated G11,778A mutation and a diagnosis of Leber's hereditary optic neuropathy (LHON) was made. A few reports have documented mild acute insult to the head or blunt optic trauma as triggers of optic neuropathy in subjects with LHON. Although, the precise mechanism of LHON following trauma remains unknown, it appears that an acute insult may be sufficient to precipitate neuropathy in the optic nerve already compromised by mitochondrial dysfunction. Asymptomatic carriers should be advised to avoid possible precipitating factors such as head trauma.

(*Clin Neurol* 2011;51:781-783)

Key words: Leber's hereditary optic neuropathy, mitochondrial DNA, trauma, optic neuritis
