

## 症例報告

## 亜急性期に視神経に MRI で造影効果と腫脹をみとめた Leber's hereditary optic neuropathy の 50 歳男性例

古木美紗子 大久保卓哉\* 太田 浄文  
石川 欽也 横田 隆徳 水澤 英洋

**要旨：**症例は 50 歳男性である。亜急性に両側の視力低下・視野障害を呈し入院。視力 0.07/0.09, 両側中心視野欠損, 右 Marcus Gunn 瞳孔, 左前腕および左下腿の感覚障害をみとめた。眼底所見は異常をみとめなかった。頭部 MRI T<sub>2</sub>強調画像では右視神経に高信号域, 視交叉の前方で腫脹があり, 両側視神経に淡い造影効果のみとめた。ステロイドパルス・血漿交換・免疫抑制剤により感覚障害は改善したが視力は改善しなかった。血液検体による遺伝子解析にてミトコンドリア DNA : G11778A 点変異を確認し LHON と診断した。LHON では亜急性期にまれに視神経に MRI で造影効果や腫脹をみとめることがあり視神経炎との鑑別が重要である。

(臨床神経 2012;52:102-105)

**Key words：**Leber's hereditary optic neuropathy (LHON), ミトコンドリア DNA, G11778A 点変異, 視神経炎, MRI

### はじめに

Leber's hereditary optic neuropathy (LHON) は 1871 年に Theodor Leber がはじめて報告した遺伝性の視神経疾患である<sup>1)</sup>。主に若年者, とくに男性に多く, 亜急性の経過で進行する視力低下と中心暗点で発症する。両眼同時発症はまれであり, 通常 1 年以内に両側性の視神経萎縮を呈する。ミトコンドリア DNA の NADH 脱水酵素の複合体 I サブユニットをコードする遺伝子の 3460 番・11778 番・14484 番塩基の点変異が 95% を占め, 日本人では 11778 番変異が全体の約 90% である<sup>2)3)</sup>。LHON では一般的に急性期の MRI で視神経に異常信号はみられず, 造影効果もともなわない<sup>2)4)</sup>。亜急性期に MRI で視神経の腫脹・造影効果のみとめ, 片側上下肢の感覚障害をともない, 多発性硬化症 (Multiple sclerosis : MS) や視神経脊髄炎 (Neuromyelitis optica : NMO) との鑑別が問題となった中年発症の LHON 症例を報告する。

### 症 例

症例：50 歳 男性

主訴：両側視力低下, 視野障害

既往歴：48 歳時に右中心性漿液性網脈絡膜症で光凝固施行, 49 歳時に両側感音難聴。

家族歴：第 2 人に 30 歳代からの視力障害あり。(入院時の問診では弟が「バーチエット病」と供述していたが, 後述の通

りに判明した。)母方の家系(祖父母・伯父・伯母・従兄弟)に難聴および視力障害を呈する人はいない。

生活歴：喫煙：20 本/日×7 年間 (20~27 歳), 飲酒：ビール 2~2.5L/日×30 年間。

現病歴：2009 年 12 月に右眼の中心視野がアナログテレビ放送休止中のノイズ(砂嵐)のようにかすんでみえることに気がついたが, 矯正視力 0.7/0.7 であった。2010 年 4 月下旬より中心視野のかすみは徐々に拡大し, 5 月中旬には右眼矯正視力 0.04 となった。眼科では右黄斑変性を指摘され, 光凝固の影響と考えられた。6 月下旬より左前腕および左下腿外側にビリビリとした異常感覚を自覚し, 徐々に範囲が拡大した。7 月初旬に左眼もみえにくくなった。矯正視力 0.04/0.2 であり, 両側の中心暗点のみとめた。両側視神経炎のうたがいにて 7 月中旬に当科入院となった。

入院時現症：身長 177.1cm, 体重 75.8kg, 血圧 135/98 mmHg, 脈拍 86/分・整。一般身体所見に異常をみとめなかった。神経学的所見として, 脳神経系では矯正視力 0.07/0.09, 両側中心視野欠損のみとめ, 瞳孔不同はなかったが, 右 Marcus Gunn 瞳孔のみとめた。両側軽度の感音難聴 (右 35dB/左 40 dB) をみとめた。運動系では筋力低下はみとめなかった。深部腱反射は左上下肢で亢進し, 病的反射はみとめなかった。感覚系では左前腕・下腿外側部の表在感覚低下と異常感覚のみとめた。深部感覚は正常であった。ロンベルク徴候は陰性であり, 歩行は正常で継ぎ足歩行や片足立ちも可能であった。レルミット徴候, 膀胱直腸障害はみとめなかった。

入院時検査所見：血算, 検尿では異常所見はみとめなかつ

\*Corresponding author: 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学 (神経内科) [〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45]  
東京医科歯科大学大学院脳神経病態学 (神経内科)  
(受付日：2011 年 8 月 6 日)

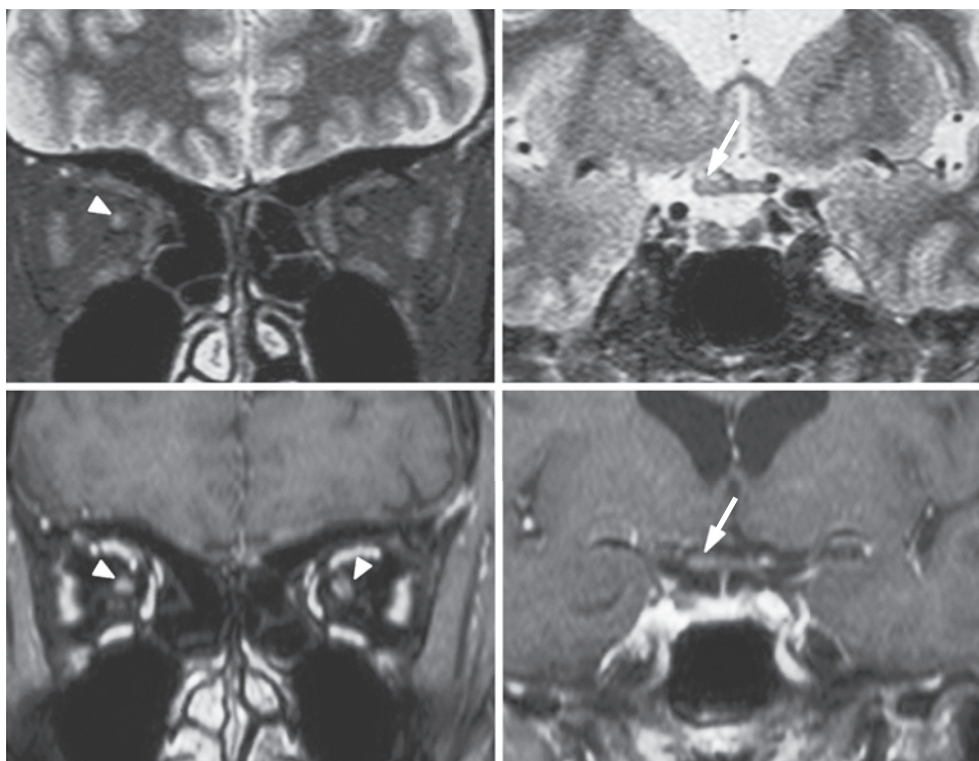


Fig. 1 T<sub>2</sub> weighted short-TI inversion-recovery magnetic resonance imaging (MRI) of the orbit (upper row; coronal view; 1.5 T; repetition time [T<sub>R</sub>], 3,000 ms; echo time [T<sub>E</sub>], 60 ms) shows hyperintensity in the right optic nerve (arrowhead) and swelling of the optic chiasm (arrow). Gadolinium-enhanced T<sub>1</sub> weighted MRI (lower row; coronal view; 1.5 T; T<sub>R</sub>, 5.3 ms; T<sub>E</sub>, 2.6 ms) shows slight enhancement of the bilateral optic nerves (arrowhead) and the optic chiasm (arrow).

た。一般生化学検査では AST 134IU/L, ALT 152IU/L,  $\gamma$ GTP 164IU/L と上昇していたが, 入院後正常化し, アルコール性肝障害と考えた。空腹時血糖 111mg/dL, HbA1c 4.9% であり耐糖能異常はみとめなかった。乳酸 26.2mg/dL, ピルビン酸 2.48 mg/dL と上昇をみとめた。抗核抗体, 抗 SS-A 抗体, 抗 SS-B 抗体, PR3-ANCA, MPO-ANCA, 抗アクアポリン 4 抗体は陰性であった。髄液検査では初圧 17cmH<sub>2</sub>O, 細胞数 1/mm<sup>3</sup> (単核球 100%), 蛋白 32mg/dL, IgG-index 0.48, オリゴクロナルバンド陰性, ミエリン塩基性蛋白 < 31.3ng/mL であった。心電図では不完全右脚ブロックをみとめた。

眼科検査: 中心フリッカー値は右 14Hz/左 50Hz, 両側中心暗点をみとめたが, 視神経乳頭は正常であり, 蛍光眼底造影で蛍光色素の漏出はみられなかった。

MRI: T<sub>2</sub>強調画像にて右視神経に淡い高信号域をみとめ, 視交叉前方で右視神経が軽度腫脹していた。Gadolinium 造影では両側視神経および視交叉に淡い造影効果のみとめた (Fig. 1)。大脳白質には FLAIR 画像で点状高信号域が散見された。脊髄には髄内異常信号をみとめなかった。

電気生理検査: 視覚誘発電位 (pattern reversal Visual Evoked Potential: VEP) では右眼矯正視力が 0.1 以下で固視不良のため参考値であるが, P100 潜時が右刺激: 128.7ms, 左刺激: 146.4ms と左刺激優位に延長していた。後脛骨神経刺

激での体性感覚誘発電位 (Somatosensory Evoked Potential: SEP) では各潜時の延長はなく中枢伝導時間も正常範囲内であった。聴性脳幹誘発電位 (Brainstem Auditory Evoked Potential: BAEP) では両側とも各潜時の延長はみとめなかった。

入院後経過: 両側視神経病変に加えて感覚障害, 深部腱反射の左右差をとまなっており, MS や NMO を鑑別として考えた。ステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン 1,000 mg/日 × 3 日間) を 2 クール施行し, 感覚障害は縮小, 深部腱反射の左右差も消失した。VEP では P100 潜時が右刺激: 118.2ms, 左刺激: 138.0ms と両側とも軽度改善したが, 矯正視力 0.04/0.2 と改善不良であったため, 単純血漿交換療法 (3 日間) を 2 クール施行した。しかし 2 週間経過するも明らかな症状改善をみとめなかったため, リンパ球の DNA 合成阻害作用により腎移植後の拒絶反応抑制などに保険適応のあるミコフェノール酸モフェチル (mycophenolate mofetil: MMF) が, MS の急性期 7 例中 5 例において治療効果のみとめたという報告<sup>5)</sup>や, NMO 24 例に投与し 19 例 (79%) で再発頻度の有意な減少をみとめ, 7 例 (29%) で症状の軽快, 15 例 (63%) で進行の停止をみとめたという報告<sup>6)</sup>をもとに, MMF 2,000 mg/日を導入し退院した。退院後 MMF を 6 週間投与するも左眼矯正視力が 0.08 と低下したため再入院となり, ステロイ

Table 1 Reports of optic nerve enhancement in Leber's hereditary optic neuropathy (LHON).

	Vaphiades et al. 7) 8)	Vaphiades et al. 8)	Vaphiades et al. 8)	Lamirel et al. 9)	This patient
Age of onset	18-year-old	7-year-old	24-year-old	19-year-old	50-year-old
Sex	Man	Man	Man	Woman	Man
Mutation of mitochondrial DNA	G3460A	G11778A	G11778A	G11778A	G11778A
Visual acuity	count fingers (right) 0.25 (left)	0.20 (right) 0.05 (left)	0.07 (bilateral)	1.0 (right) 0.1 (left)	0.07 (right) 0.09 (left)
Visual field	Bilateral central scotomas	Bilateral central scotomas	Bilateral central scotomas	Left central scotoma	Bilateral central scotomas
Ocular fundus	Disc elevation with obscuration of the disc margins	Disc pallor	Disc elevation with obscuration of the disc margins	Papilloedema	Normal
MRI	Gadolinium enhancement of bilateral optic nerves.	Gadolinium enhancement of bilateral optic nerves with enlargement of the optic chiasm.	Gadolinium enhancement of bilateral optic nerves.	T2 hyperintensity in the left optic nerve and in the optic chiasm, enlargement of the left optic chiasm, with Gadolinium enhancement of the prechiasmatal segment of the left optic nerve.	T2 hyperintensity in the right optic nerve and swelling of the optic chiasm, with Gadolinium enhancement of the bilateral optic nerves and the optic chiasm.

ドパルス療法を2クール施行したが視力の改善はみとめなかった。MRIでは治療開始前に視交叉前方で右視神経が軽度腫脹し造影効果をともなっていたが、ステロイドパルス後は造影効果が不明瞭となり、再入院時には視神経は萎縮していた。また初診時は中心フリッカー値が左で正常範囲であったが、再入院時には右16Hz/左16Hzと両側で低下し、中心暗点も拡大した。免疫療法に抵抗性であり視神経萎縮が進行したため家族歴を再聴取し、弟がLHON(ミトコンドリアDNA : G11778A点変異)であることが判明した。本例での血液からの遺伝子検査の結果、ミトコンドリアDNA : G11778A点変異を確認しLHONと診断した。

## 考 察

LHONは亜急性に進行する視力低下、中心暗点を呈する遺伝性視神経疾患である。眼科的特徴として、瞳孔対光反応は正常～軽度障害、中心フリッカー値は初期や回復期に正常～軽度低下にとどまり、眼底所見は初期には視神経乳頭発赤、晩期には視神経萎縮を呈する。蛍光眼底造影では蛍光色素の漏出はみとめない<sup>2)3)</sup>。MRIでは一般的には急性期に視神経腫脹や異常信号・造影効果はみとめず、慢性期に視神経にT<sub>2</sub>強調画像で高信号域をみとめる<sup>4)</sup>。

本例では初診時より右Marcus Gunn瞳孔をみとめ、MRIでは視神経の腫脹・造影効果のみとめ、視神経炎をうたがった。しかし初診時の左眼中心フリッカー値が保たれていたこと、蛍光眼底造影で蛍光色素の漏出がなかったこと、ステロイドへの反応性が不良であったことは視神経炎の経過として合致せず、LHONの特徴的所見であったと考えられる。LHONでの視神経・視交叉病変の報告はまれだが、既報例では視神経に造影効果をともなう例が4例あり<sup>7)~9)</sup>、いずれも30歳未満で発症し、急性期に両側性の異常信号がみられている(Table 1)。本例と同様に視交叉腫脹をともなう例は2例報告されている<sup>8)9)</sup>。中高年発症のLHONでの視神経造影効果の報告

は、これまで本例以外になされていない。視神経の腫脹・造影効果からは、視神経炎でみられるような炎症や血液脳関門の破綻が示唆される<sup>7)~9)</sup>。

本例での感覚障害・腱反射の左右差に関しては、ステロイドにより改善したことから、画像では指摘できない微小な脊髄病変の存在が示唆される。LHONではMSが合併する報告もあり、Harding病とも呼ばれ、とくに本例でみられた遺伝子変異を有する症例での頻度が高い<sup>10)</sup>。視神経障害を有するMS患者の約2%にLHONの遺伝子変異が確認され、逆にLHON患者の約5%にMSが合併するという報告もあり<sup>11)</sup>、LHONとMSが偶然合併する確率の約50倍の頻度とも考えられている<sup>10)</sup>。視神経病変はステロイドに抵抗するのに対して、MS様の症候はステロイドにより改善する報告が多く、本例もそのパターンに合致していた。MS様病変がどのような機序で合併するのかわかり不明とされるが、大きく分けると単にMSが合併した可能性と、ミトコンドリア遺伝子異常が何らかの経緯でオリゴデンドログリアの異常をきたし、MS様の病態をおこした可能性の両者が考えられている<sup>10)</sup>。本例においては、視神経病変の悪化時期にMS様病変が生じているため、後者の仮説を示唆しているとも考えられた。

LHONでは亜急性期にまれに視神経にMRIで造影効果や腫脹をみとめることがあり、視神経炎との鑑別が重要である。免疫療法に抵抗性の視神経障害に対しては、家族歴の確認やミトコンドリアDNAの検索もふくめ、LHONも考慮することが必要である。

本論文の主旨は、第196回日本神経学会関東甲信越地方会(2011年3月5日、東京)にて発表した。

謝辞 : 抗アクアポリン4抗体を測定していただいた東北大学医学部神経内科学教室高橋利幸先生にこの場を借りて深謝したい。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

## 文 献

- 1) Leber T. Ueber hereditäre und congenital-angelegte Sehnervenleiden. Graefes Arch Ophthalmol 1871;17:249-291.
- 2) 中尾雄三. レーベル病の不思議. 日本視能訓練士協会誌 2007;36:1-4.
- 3) Man PYW, Turnbull DM, Chinnery PF. Leber hereditary optic neuropathy. J Med Genet 2002;39:162-169.
- 4) 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.
- 5) Ahrens N, Salama A, Haas J, et al. Mycophenolate-mofetil in the treatment of refractory multiple sclerosis. J Neurol 2001;248:713-714.
- 6) Jacob A, Matiello M, Weinshenker BG, et al. Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective analysis of 24 patients. Arch Neurol 2009;66:1128-1133.
- 7) Vaphiades MS, Phillips PH, Turbin RE. Optic nerve and chiasmal enhancement in Leber hereditary optic neuropathy. J Neuroophthalmol 2003;23:104-105.
- 8) Vaphiades MS, Newmann NJ. Optic nerve enhancement on orbital magnetic resonance imaging in Leber's hereditary optic neuropathy. J Neuroophthalmol 1999;19:238-239.
- 9) Lamirel C, Cassereau J, Cochereau I, et al. Papilloedema and MRI enhancement of the prechiasmal optic nerve at the acute stage of Leber hereditary optic neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010;81:578-580.
- 10) Palace J. Multiple sclerosis associated with Leber's hereditary optic neuropathy. J Neurol Sci 2009;286:24-27.
- 11) Vanopdenbosch L, Dubois B, D'Hooghe MB, et al. Mitochondrial mutations of Leber's hereditary optic neuropathy: a risk factor for multiple sclerosis. J Neurol 2000;247:535-543.

## Abstract

**Optic nerve swelling and gadolinium contrast enhancement on magnetic resonance imaging in the subacute stage of Leber's hereditary optic neuropathy: A case report**

Misako Furuki, M.D., Takuya Ohkubo, M.D., Ph.D., Kiyobumi Ota, M.D.,  
Kinya Ishikawa, M.D., Ph.D., Takanori Yokota, M.D., Ph.D. and Hidehiro Mizusawa, M.D., Ph.D.  
Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University

We report the case of a 50-year-old man with subacute onset of bilateral visual field loss and visual acuity loss. His visual acuity was 0.07 OD/0.09 OS and Goldmann perimetry showed central scotomas. The optic fundi were normal bilaterally. Magnetic resonance imaging (MRI) showed hyperintensity in the right optic nerve on T<sub>2</sub> weighted imaging and swelling of the optic chiasm with slight enhancement of the bilateral optic nerves and the optic chiasm on gadolinium-enhanced imaging. Since sensory disturbance in the left hand and leg was noted in addition to the visual problem, multiple sclerosis (MS) was suspected initially. The patient was treated with intravenous methylprednisolone (1,000 mg/day), plasma exchange therapy, and immunosuppressant therapy. However, his visual disturbance did not improve. He had a history of deafness and family history of visual disturbance, because of which we performed an analysis of mitochondrial DNA. G11778A point mutation was found, and a diagnosis of Leber's hereditary optic neuropathy (LHON) was made. Although gadolinium contrast enhancement and swelling of the optic nerve are rare, this case shows that these findings are not in conflict with LHON. The present case also suggests that mitochondrial dysfunction may trigger the onset of MS-like extraocular symptoms in patients with LHON.

(Clin Neurol 2012;52:102-105)

**Key words:** Leber's hereditary optic neuropathy (LHON), Mitochondrial DNA, G11778A point mutation, optic neuritis, magnetic resonance imaging (MRI)