

ミトコンドリア遺伝子変異を有する増殖糖尿病網膜症の1家系

久瀬真奈美, 有馬 美香, 佐宗 幹夫, 宇治 幸隆

三重大学医学部眼科学教室

要 約

ミトコンドリア DNA 変異を有する糖尿病に増殖糖尿病網膜症を合併した症例の一家系を報告する。症例1は四男で39歳の男性、痩せ形で低身長を認め、15年来の糖尿病歴を持つがコントロール不良であった。1993年、糖尿病の眼底検査のため眼科受診となった。右眼に増殖糖尿病網膜症を認め、汎網膜光凝固術を施行したところ、左眼周辺部に滲出性網膜剝離が出現した。経過観察で網膜剝離は自然消退し、現在まで網膜症の悪化はみられない。全身的には感音性難聴、自律神経障害がみられた。末梢血からミトコンドリア DNA 3243番のアデニンからグアニンへの点変異が証明された。症例2の次男の末

梢血からもミトコンドリア DNA の同部位に点変異の証明がなされた。両親にも糖尿病があった。一般的にミトコンドリア病では網脈絡膜変性の合併がみられやすく、糖尿病網膜症の増殖性変化は来しにくいことが予想されるが、本例ではヘテロプラスミーの影響により網脈絡膜変性の程度が軽度であるため、増殖性変化を来したと考えた。(日眼会誌 102:739—745, 1998)

キーワード: 糖尿病, 増殖糖尿病網膜症, ミトコンドリア DNA, ミトコンドリア病

A Familial Case of Proliferative Diabetic Retinopathy Associated with a Mutation in the Mitochondrial Gene

Manami Kuze, Mika Arima, Mikio Saso and Yukitaka Uji

Department of Ophthalmology, Mie University School of Medicine

Abstract

We report a 39-year-old male patient with proliferative diabetic retinopathy associated with a mutation in the mitochondrial DNA and with his family. The patient was referred for fundus examination in 1993. He had been diagnosed as having diabetes mellitus 15 years before but his diabetic control was not good. He was thin and short and presented with bilateral proliferative diabetic retinopathy. When he received pan retinal photocoagulation, an exudative retinal detachment was found in his left eye, but it disappeared spontaneously. The patient's history included sensorineural deafness and autonomic nerve system disorder. Mitochondrial analysis obtained from blood showed mutation of adenine to guanine

at mitochondrial DNA 3243. Generally speaking, mitochondrial disorders often include pigmentary degeneration. For this reason diabetic patients with mitochondrial disorders rarely suffer proliferative diabetic retinopathy. In this case, the retinitis pigmentosa was not so severe as to cause the proliferative change, so that it was probably derived from heteroplasmy. (J Jpn Ophthalmol Soc 102:739—745, 1998)

Key words: Diabetes mellitus, Proliferative diabetic retinopathy, Mitochondrial DNA, Mitochondrial disorder

I 緒 言

近年、ミトコンドリアの全塩基配列が明らかになり、ミトコンドリア DNA 変異に基づく疾患(以下、ミトコンドリア病)が飛躍的に解明されてきた。その中でもミトコンドリア DNA 変異を有する糖尿病が一つの疾患群として

注目されている。1992年、Ballingerら¹⁾は糖尿病と難聴の特質を持つ家系を報告し、その発端者に DNA の欠失の証明を行った。その後、Ouwelandら²⁾は低身長、難聴、母系遺伝を示す特徴を持つ糖尿病にミトコンドリア DNA tRNA^{Leu(UUR)}塩基番号 3243番のアデニン(A)からグアニン(G)への点変異を発見し注目を集めた。また、mito-

別刷請求先: 514-8507 三重県津市江戸橋2-174 三重大学医学部眼科学教室 久瀬真奈美
(平成9年9月1日受付, 平成10年6月12日改訂受理)

Reprint requests to: Manami Kuze, M.D. Department of Ophthalmology, Mie University School of Medicine, 2-174, Edobashi, Tsu-shi, Mie-ken 514-8507, Japan

(Received September 25, 1997 and accepted in revised form June 10, 1998)

chondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) や chronic progressive external ophthalmoplegia (CPEO), Kearns-Sayre 症候群などのミトコンドリア病に合併する糖尿病も多くみられ、ミトコンドリア DNA 変異に関連性を有する糖尿病の報告は増加している。日本においても、門脇ら³⁾が糖尿病患者の約 1% 弱にミトコンドリア DNA 3243 変異を同定しており、約 500 万人の糖尿病患者の中で約 5 万人がミトコンドリア DNA 変異によることになり、現在知られている遺伝子病では最も患者の多い遺伝子病にもなり得る。一方、ミトコンドリア病には従来から糖尿病増殖性変化の抑制因子の一つとされている網脈絡膜変性を伴うことがある⁴⁾⁵⁾。現在までにミトコンドリア DNA 変異を有する糖尿病の眼症状として単純糖尿病網膜症の報告⁶⁾⁷⁾は散見されるが、増殖糖尿病網膜症の報告は極めて少ない。ここに、ミトコンドリア DNA 変異による網脈絡膜変性の抑制的な影響と同変異を有する糖尿病での糖尿病網膜症の病態との間に、相互の影響があると考えたと興味深いものがある。また、ミトコンドリア DNA の tRNA 塩基番号 3243 番の点変異が末梢血に確認された増殖糖尿病網膜症の報告は、本例以外にみられない。これらの症例でのミトコンドリア DNA 変異の証明される臓器、組織間でのばらつきや各臓器、器官における病態の違いを検討することは、ミトコンドリア病にみられる正常ミトコンドリア DNA と変異ミトコンドリア DNA の混在するヘテロプラスミーという特徴を考察する上で価値があると思われる。今回、我々はミトコンドリア DNA 変異を末梢血から検出した糖尿病症例に増殖糖尿病網膜症を合併した患者とその一家系を経験し、過去の症例を含めて文献的考察を行ったので報告する。

II 症 例

症例 1: (発端者) 39 歳, 男性。

主 訴: 糖尿病網膜症の眼底検査。

初 診: 1993 年 8 月 25 日。

現病歴: 1978 年, 近医で糖尿病と診断され, スルフォニル剤と食事療法で治療が開始されたが, 血糖コントロールは困難であった。1988 年からインスリン治療になったが, 低血糖を頻回に起こしたり, 自ら勝手にインスリン投与を中止していたため, 血糖コントロールの不安定な状態が続いていた。また, 1981 年から感音性難聴のため補聴器を使用していた。1993 年 8 月, 作業中左足を外傷し某病院入院の際, 糖尿病網膜症の眼底検査のため眼科受診となった。

既往歴: 特記事項なし。

家族歴: 家系図に示す(図 1)。両親は従兄弟婚。両親ともに糖尿病に罹患している。母親には難聴, 糖尿病と心筋梗塞の既往があった。5 人兄弟中 2 人に糖尿病と感音性難聴, 低身長を認める。症例 1 は四男, 症例 2 は次男であ

る。母方の祖母は糖尿病と心疾患が原因で死亡したというが, 詳細は不明である。

初診時所見: 視力は右眼 1.2 (矯正不能), 左眼 1.5 (矯正不能)。眼圧は右眼 12 mmHg, 左眼 13 mmHg。眼位は正位で, 前眼部, 中間透光体は軽度の白内障以外, 特に異常はみられなかった。瞳孔は正円で左右不同を認めず, 対光反射は直接, 間接とも正常であった。眼瞼下垂や眼球運動障害はなかった。Goldmann 視野計で両眼周辺視野に軽度の求心性狭窄を認めたが, 輪状暗点はみられなかった。両眼底には斑状出血, 軟性および硬性白斑が散在し, 右眼後極部耳下側に新生血管があった。これらの所見から増殖糖尿病網膜症の存在が疑われた。さらに, 明らかなき塩状眼底は認められなかったが, 網脈絡膜全体の色調はやや灰白色を呈し, 鼻側赤道部に色素上皮の異常を示す梨子地状眼底が認められることから軽度の網脈絡膜の変性を疑った。血管の狭細化は明確ではなかった。夜盲, 視野狭窄の自覚はなかった。

眼科的検査所見: 蛍光眼底造影検査では, 右眼の周辺部網膜血管床閉塞と後極部耳下側に新生血管を認め, 福田分類 BII (図 2) と思われた。左眼は右眼同様に, 網膜血管床閉塞と鼻側に網膜内細小血管異常 (IRMA) が存在し, 福田分類 BI (図 3) と判断した。後極部の網膜色素上皮障害を疑わせる微細顆粒状の過蛍光像もみられた。Flash electroretinogram (ERG) においては, 両眼の a 波および b 波は減弱し, 律動様小波が消失していた (図 4)。

全身検査所見: 身長 150 cm, 体重 37 kg, 痩せ型, 血圧は臥位において 106/68 mmHg, 立位において 76/50 mmHg と起立性低血圧がみられ自律神経障害が示唆された。神経学的には聴力低下があり, 小脳失調は認められず四肢運動機能に異常はなかったが, 下肢腱反射は消失していた。振動覚は正常であった。血液検査所見では, 空腹時血糖 349 mg/dl, HbA1c 10.2% の上昇以外に異常なし。尿中 C ペプチドは 3.32 $\mu\text{g}/\text{day}$ と低下していた。心電図は正常範囲内にあった。

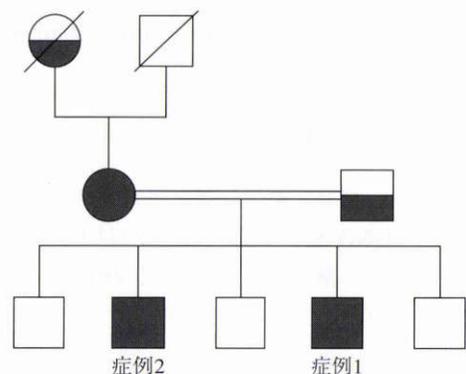


図 1 家系図。

○: 女性, □: 男性, ◻: 死亡, ◐: 難聴, ◑: 糖尿病。両親は従兄弟婚。症例 1 は四男, 症例 2 は次男。4 人兄弟中, この 2 人に糖尿病, 難聴, 低身長がある。

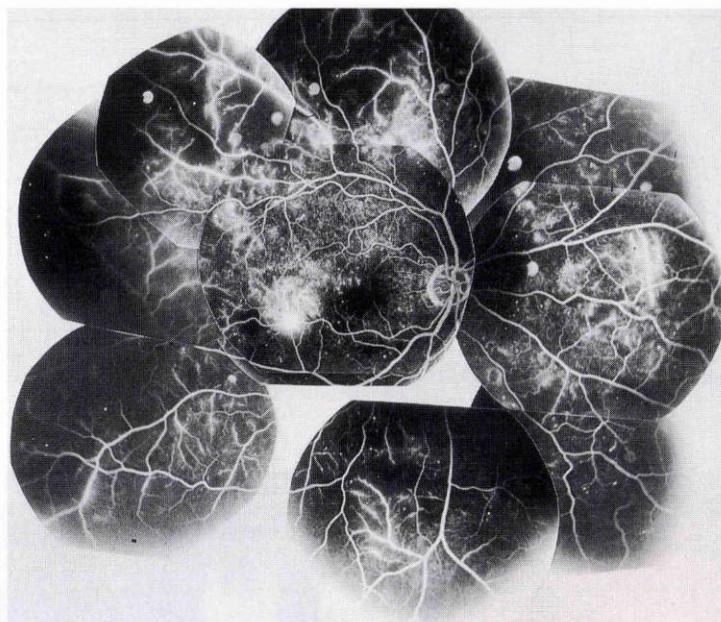


図 2 右眼蛍光眼底造影写真.

周辺部網膜血管床閉塞と後極部耳下側に新生血管を認め福田分類 B II と思われた.

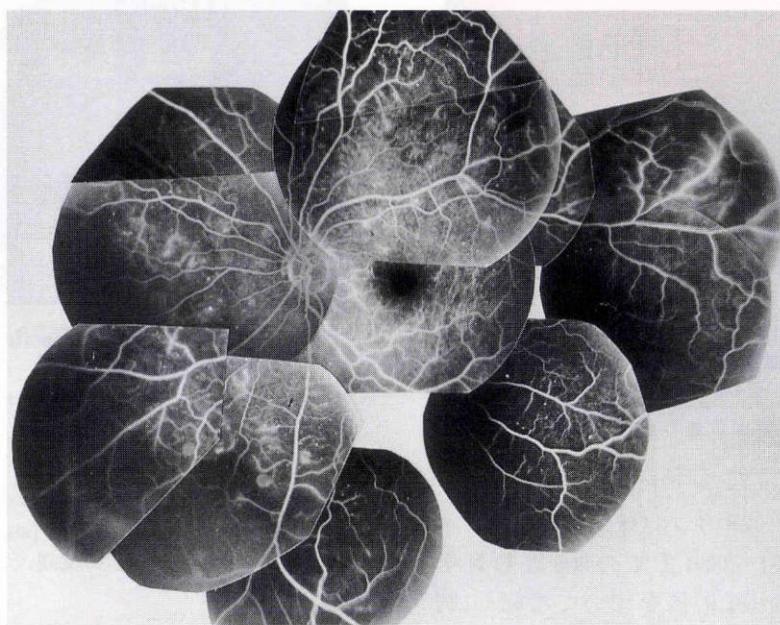


図 3 左眼蛍光眼底造影写真.

左眼は右眼同様に、網膜血管床閉塞と鼻側に網膜内細小血管異常 (IRMA) が存在し、福田分類 BI と判断した。両眼に後極部の色素上皮障害を疑わせる微細顆粒状の過蛍光像もみられた。

経過：1993年8月31日から週1回のペースで、右眼から汎網膜光凝固術を開始した(図5)。9月27日左眼300発施行したところで、左眼周辺部に網膜剥離と軽度の黄斑浮腫が出現し、視力は左眼0.8に低下した。10月1日、三重大学附属病院眼科に精査目的で入院となった時点で、2~10時にかけての周辺部に偏平な浸出性網膜剥離がみられたが黄斑浮腫はほとんど消失しており、視力は左眼1.0(矯正不能)に回復していた。無治療で、10月3

日には、視力左眼1.2(矯正不能)まで改善し網膜剥離も消退傾向にあったため、積極的な治療を行わずに経過観察を続けた。血糖コントロールの改善傾向がみられないため、10月6日当院内科へ転科となった。

低身長、痩せ型であること、感音性難聴を合併していること、同胞に同様の症状を呈する糖尿病を有する者がいることから、ミトコンドリアDNA変異を有する糖尿病を疑い、ミトコンドリアDNAの3243部位のAからG

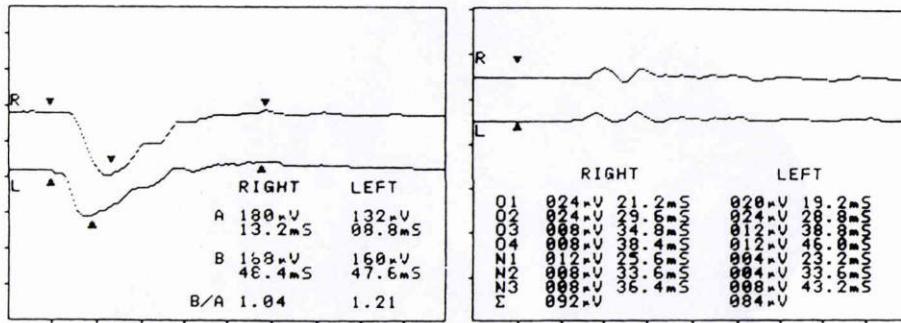


図4 症例1の flash electroretinography (ERG)で両眼ともに a 波 b 波の減弱, 律動様小波の消失が認められた。



図5 症例1における汎網膜光凝固術後の右眼の眼底写真。後極部耳下側に新生血管があり, 増殖糖尿病網膜症の存在が疑われた。明らかなごま塩状眼底は認められなかったが, 網脈絡膜全体の色調はやや灰白色を呈していた。写真には写っていないが, 鼻側赤道部に色素上皮の異常を示す梨子地状眼底が認められること, 蛍光造影の微細顆粒状の過蛍光像から軽度の網脈絡膜色素の変性を疑った。

への変異の証明を行った。末梢リンパ球からミトコンドリア DNA を抽出し, 2881~3680 までの 800 塩基対を polymerase chain reaction (PCR) 法を用いて増幅し, 制限酵素 Apa I で処理したところ, 800 塩基対の PCR 断片は 437 塩基対と 363 塩基対の二つに切断され, positive control の MELAS と同様の結果となり, 本例のミトコンドリア DNA に 3243 部位点変異の証明がなされた(図6)。なお, 父親についてはミトコンドリア DNA の 3243 部位点変異は認められなかった。左眼の網膜剥離は次第に消失し, その後, 光凝固を加えたが再発は起こらなかった。全身的には, インスリン抵抗性を示し血糖コントロールは困難ではあったが, インスリンと食事療法で血糖コントロールを整えることができた。現在外来で経過観察中であり, 糖尿病網膜症や網脈絡膜変性の進行を認めていない。

症例2:(発端者の兄)43歳, 男性。

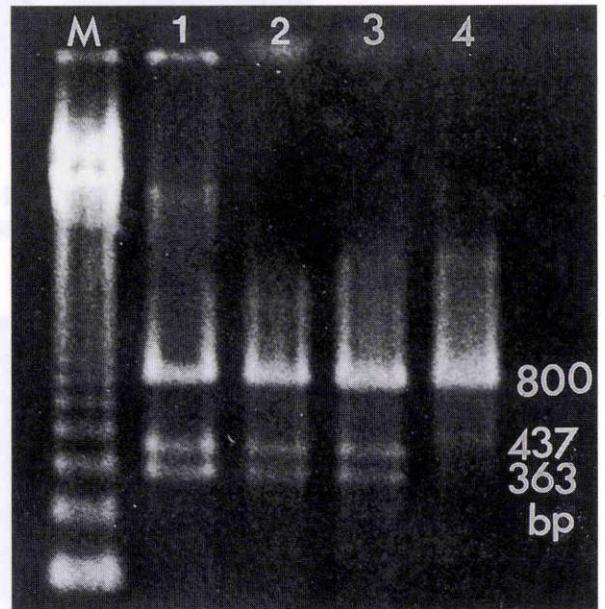


図6 Polymerase chain reaction (PCR) 法による 3243 部位の点変異の検出。

末梢血リンパ球より DNA を抽出し, 2881~3680 までの 800 bp を PCR 法で増幅し, 制限酵素 ApaI で処理した。左から M: 分子量マーカー, 1: mitochondrial myopathy encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) の positive control, 2: 症例 1, 3: 症例 2, 4: 症例の父親。

主 訴: 糖尿病網膜症の眼底検査。

初 診: 1993 年 6 月 29 日。

現病歴: 1986 年 2 月 13 日, 脱水症状のため某病院に緊急入院。このときに糖尿病と診断された。食事療法と内服薬で血糖コントロールされていた。幼小時から難聴があり, 35 歳から補聴器を使用している。1993 年同院内科教育入院中, 眼底検査目的で同院眼科紹介となった。

全身検査所見: 内科初診時, 血糖値 430 mg/dl, 尿蛋白強陽性, 軽度の貧血があった。1993 年 6 月空腹時血糖 275 mg/dl, HbA1c 13.5%, フルクトサミン 462 μ mol/dl, 1 日尿糖 5.4 g, 1 日尿蛋白 8 mg と糖尿病性腎症が存在し, 血糖コントロールも不良である。本例も難聴, 低身長

表1 過去のミトコンドリア DNA3243部位の点変異を認める糖尿病報告例

症例	報告者	患者数	性別	点変異の検出部位	難聴	糖尿病網膜症	網膜症以外の眼所見
1	Suzuki ら ⁶⁾ (1994)	13例	F	末梢血	+	+	特に記載事項なし
2			F	末梢血	+	+	〃
3			M	末梢血	+	+	〃
4			F	末梢血	+	+	〃
5			M	末梢血	+	+	〃
6			M	末梢血	+	+	〃
7			F	末梢血	+	+	〃
8			F	末梢血	+	+	〃
9			F	末梢血	+	+	〃
10			F	末梢血	+	+	〃
11			F	末梢血	+	+	〃
12			M	末梢血	-	-	〃
13			F	末梢血	+	+	〃
14	Kishimoto ら ¹³⁾ (1995)	6例	F	末梢血	-	+	〃
15			F	末梢血	-	+	〃
16			M	末梢血	-	-	〃
17			M	末梢血	+	-	〃
18			F	筋組織	+	-	〃
19			M	末梢血	+	+	〃
20	Isashiki ら ¹⁸⁾ (1996)	1例	F	眼組織		**+	〃
21	星田 ¹⁹⁾ (1996)	1例	F	末梢血	+	+	嚢胞様黄斑浮腫
22	長井 ²⁰⁾ (1997)	1例	F	*検出されず	+	**+	眼瞼下垂, 眼球運動障害
23	本例(1997)	2例	M	末梢血	+	**+	非定型的網脈絡膜変性
24			M	末梢血	+	-	特になし

*: 筋組織において, ragged-red fiber が確認された chronic progressive external ophthalmoplegia (CPEO) の症例. ミトコンドリア遺伝子欠失を証明する記載なし.

** : 増殖性糖尿病網膜症を認めた症例. F : 女性, M : 男性

し, ミトコンドリア DNA 変異を有する糖尿病に特徴的な低身長, 難聴, 母系遺伝を示している. 症例 2 は, 症例 1 の同胞ではあるが, ミトコンドリア異常のある糖尿病の特徴を備えているにもかかわらず, 眼症状として糖尿病網膜症はみられない. 本例と過去の報告例をみると, ミトコンドリア異常の検出される臓器, 組織は硝子体増殖物などの眼組織や末梢血などのばらつきがあり, 眼症状も網脈絡膜変性や糖尿病網膜症の程度, 嚢胞状黄斑浮腫や滲出性網膜剥離などと多様である. Holt ら²¹⁾によると, ミトコンドリア遺伝子での異常検出部位について, 血液のように細胞分裂の続いている組織においては異常ミトコンドリア DNA の存在は稀であり, 中枢神経系や骨格筋, 心筋など細胞分裂の少ない組織で多く含まれるために, ミトコンドリア DNA 変異は末梢血で検出されにくい可能性があるという. 本例のように, 増殖糖尿病変化を認め末梢血から塩基番号 3243 番の点変異が証明できた症例の眼科領域での詳細な報告はなく, ミトコンドリア病の各臓器での症状の発現傾向を考察する上で興味深い. 症例 1, 2 ともに眼組織のミトコンドリア DNA の異常の検出は起こっていないが, 網脈絡膜変性や網膜色素上皮障害など眼球組織に異常が存在する可能性もあると思われる. 本例の光凝固後に生じた滲出性網膜剥離や黄斑浮腫は, ミトコンドリア DNA 変異による網膜色素上皮障害が関与している可能性もあると考えられる. 全

身的には, MELAS と同じ 3243 部位のミトコンドリア DNA 変異を認めるにもかかわらず, 糖尿病神経症以外の神経学的な所見に乏しいことや, 同胞間での病像の違いはヘテロプラスミーとしての発現型の多様性によるのであろうが, 症例 1, 2 ともに末梢血からミトコンドリア DNA 3243 部位の点変異を認めながら異なる病像を呈したことは, 病像の発現には遺伝子のみならず, 遺伝子間の相互作用の関連などかなり複雑な機構の存在を予想させる. 今後, さらなる症例の蓄積が病態発現のメカニズムの解明に寄与するものと期待される.

なお, 本論文要旨は, 第 99 回日本眼科学会総会で発表した.

文 献

- 1) Ballinger SW, Shoffner JM, Hedaya EV, Trounce Ian, Polak MA, Koontz DA, et al: Maternally transmitted diabetes and deafness associated with a 10.4 kb mitochondrial DNA deletion. *Nature Genet* 1: 11—15, 1992.
- 2) van den Ouweland JM, Lemkes HHPJ, Ruitenbeek W, Sandkuijl LA, de Vijlder MF, Struyvenberg PAA, et al: Mutation in mitochondrial tRNA^{Leu(UUR)} gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nature Genet* 1: 368—371, 1992.
- 3) 門脇弘子, 門脇 孝: ミトコンドリア遺伝子異常と糖尿病. *最新医学* 50: 1318—1332, 1995.

- 4) 伊佐敷靖, 中川正法, 山田博久, 宮田昌明: ミトコンドリア異常症にみられる眼科的特徴と遺伝子異常. 日眼会誌 98:3—12, 1994.
- 5) 伊佐敷靖, 中川正法: ミトコンドリア異常症にみられる網脈絡膜変性. 神眼 11:42—48, 1994.
- 6) Suzuki S, Hinokio Y, Hirai S, Onoda M, Kawasaki H, Satoh Y, et al: Pancreatic beta-cell secretory defect associated with mitochondrial point mutation of the tRNA^{Leu (UUR)} gene: A study in seven families with mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS). Diabetologia 37:818—825, 1994.
- 7) 宝来 聡: ミトコンドリア遺伝子の点突然変異と病気. 代謝 29:235—241, 1992.
- 8) 中瀬浩史: ミトコンドリア遺伝子の欠失と病気. 代謝 29:227—233, 1992.
- 9) 伊藤隆之: ミトコンドリア DNA の分子生物学とミトコンドリアサイトパチーにおける変異. 日本臨床 51:1425—1428, 1993.
- 10) 富永 薫, 香川靖雄: 核遺伝子によるミトコンドリア DNA の発現調節. 臨眼 30:453—463, 1994.
- 11) Mullie MA, Harding AE, Petty RKH, Ikeda H, Morgan-Hughes JA, Sanders MD: The retinal manifestations of mitochondrial myopathy. A study of 22 cases. Arch Ophthalmol 103:1825—1830, 1985.
- 12) Readon W, Ross RJM, Sweeney MG, Luxon LM, Pembrey ME, Harding AE: Diabetes mellitus associated with a pathogenic point mutation in mitochondrial DNA. Lancet 340:1376—79, 1992.
- 13) Kishimoto M, Hashimoto M, Arai S, Ishida Y, Kazumi T, Kanda F, et al: Diabetes mellitus carrying a mutation in the mitochondrial t RNA^{Leu (UUR)} gene. Diabetologia 38:193—200, 1995.
- 14) Otabe S, Sakura H, Shimokawa K: The high prevalence of the diabetic patients with a mutation in the mitochondrial gene in Japan. J Clin Endocrinol Metab 79:768—771, 1994.
- 15) 別所健夫, 福田全克, 西川憲清: 糖尿病網膜症の進行, 抑制に関する眼局所状態. 眼紀 29:76—84, 1978.
- 16) Weiter J J, Zuckerman R: Photoreceptor-RPE complex on the inner retina: An explanation for beneficial effects of photocoagulation. Ophthalmology 87:1133—1139, 1980.
- 17) Baker R S, Rand L I, Krolewski A S, Maki T, Warran J H, Aiello L M: Influence of HLA-DR phenotype and Myopia on the risk of nonproliferative and proliferative Diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol 102:693—700, 1986.
- 18) Isashiki Y, Ohba N, Hokita N, Sakamoto Y, Uemura A, Nakagawa M, et al: Assessment of mitochondrial gene in proliferative vitreoretinal tissues from patients with familial diabetes mellitus. Jpn J Ophthalmol 40:66—70, 1996.
- 19) 星田美和, 本田 実, 河野真一郎, 藤森 新: ミトコンドリア遺伝子異常に伴う糖尿病網膜症の一例. 臨眼 50:827—830, 1996.
- 20) 長井伸二, 鈴木純一, 中川 喬: 増殖性糖尿病を合併したミトコンドリア病(進行性外眼筋麻痺)の一例. 眼紀 48:165—168, 1997.
- 21) Holt IJ, Harding AE, Morgan-Hughes JA: Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies. Nature 331:717—719, 1988.