

## 甲状腺機能亢進症の再燃とともに発症した Leber 遺伝性視神経症の一例

小林 百合, 遠藤 要子, 伊藤 典彦, 飯島 康仁, 水木 信久

横浜市立大学医学部眼科学教室

### 要 約

**背景:** 甲状腺ホルモンは細胞の酸素消費量を増加させ、全身の熱生産を増加させる作用をもち、ミトコンドリアバイオジェネシス (mitochondrial biogenesis) を調節している。一方、Leber 遺伝性視神経症 (Leber 病) はミトコンドリア呼吸鎖複合体 I に遺伝子変異が存在するため、アデノシン 5'-三リン酸 (adenosine 5'-triphosphate: 以下 ATP) 産生過程で酸化ストレスが生じることにより網膜神経節細胞が傷害され発症する疾患と考えられている。Leber 病の病態に甲状腺ホルモンが関与する可能性が考えられるが、これまで両者の関連性を示唆する症例報告はなされていない。今回、我々は甲状腺ホルモンの異常高値に伴って発症した Leber 病を経験したので報告する。

**症 例:** 39 歳女性。両視力低下で受診した。視力は右矯正 (0.2)、左矯正 (0.1) で、眼底には Leber 病に特

徴的な所見があった。甲状腺ホルモンは異常高値を示していた。遺伝子解析の結果、ミトコンドリア遺伝子 11,778 番目の塩基置換が検出され Leber 病と確定診断された。その後 1 年半、経過観察を行った。甲状腺ホルモンの正常化後約 1 か月で視力は上昇し始め、約 1 年後に右矯正 (0.9)、左矯正 (1.0) とほぼ正常化した。

**結 論:** Leber 病の発症と自然治癒に甲状腺ホルモンの上昇と正常化が関与する可能性が示唆された。(日眼会誌 111: 905-910, 2007)

**キーワード:** Leber 遺伝性視神経症, 甲状腺機能亢進症, ミトコンドリアバイオジェネシス, 酸化ストレス, ATP 産生, 網膜神経節細胞

## A Case of Leber's Hereditary Optic Neuropathy in a Female Patient with the Recrudescence of Hyperthyroidism

Yuri Kobayashi, Yoko Endo, Norihiko Ito, Yasuhito Iijima and Nobuhisa Mizuki

Department of Ophthalmology, Yokohama City University School of Medicine

### Abstract

**Background:** Thyroid hormone increases oxygen consumption and regulates mitochondrial biogenesis. On the other hand, in Leber's hereditary optic neuropathy (LHON), retinal ganglion cells are exposed to the oxidative stress generated during the process of adenosine 5'-triphosphate (ATP) synthesis, eventually leading to a loss of vision. Although there is a possibility that the thyroid hormone may have a role in the development or the course of LHON, no case has been reported indicating a relation between them. We report a female case with LHON who also presented exacerbation of hyperthyroidism during the course of the disease.

**Case:** The patient was a thirty-nine-year-old woman who complained of bilateral loss of vision. Her corrected visual acuity was 0.2 in the right eye, and 0.1 in the left. Fundus examination showed

characteristic findings of LHON in both eyes. The blood free thyroxin (FT4) level at that time was abnormally high. The diagnosis of LHON was confirmed by the presence of mitochondrial DNA mutation at the nucleotide position 11778. Her visual acuity improved after one month of FT4 normalization. A year later, her corrected visual acuity recovered to 0.9 in the right eye and 1.0 in the left.

**Conclusion:** Hyperthyroidism may be a trigger in the development of LHON.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 111: 905-910, 2007)

**Key words:** Leber's hereditary optic neuropathy (LHON), Hyperthyroidism, Mitochondrial biogenesis, Oxidative stress, ATP synthesis, Retinal ganglion cell

別刷請求先: 232-8555 横浜市南区六ツ川 2-138-4 神奈川県立こども医療センター眼科 小林 百合

(平成 18 年 9 月 20 日受付, 平成 19 年 5 月 8 日改訂受理) E-mail: ponko@yacht.ocn.ne.jp

Reprint requests to: Yuri Kobayashi, M. D. Department of Ophthalmology, Kanagawa Children's Medical Center, 2-138-4 Mutsukawa, Minami-ku, Yokohama 232-8555, Japan

(Received September 20, 2006 and accepted in revised form May 8, 2007)

## I 緒 言

甲状腺ホルモンは細胞の酸素消費量、代謝率および全身の熱生産を増加させる作用をもち、核遺伝子およびミトコンドリア遺伝子内の甲状腺ホルモン受容体を介してミトコンドリアバイオジェネシス〔mitochondrial biogenesis: ミトコンドリアが、呼吸酵素複合体を生成することによりアデノシン5'-三リン酸(adenosine 5'-triphosphate: 以下 ATP)合成能を上げるプロセス〕を調節していることも知られている<sup>1)</sup>。一方、多くの Leber 遺伝性視神経症(Leber 病)はミトコンドリア呼吸鎖複合体 I のサブユニットをコードする遺伝子内に変異が存在するため<sup>2)3)</sup>、酸化的リン酸化ストレスが発症の契機とされており、飲酒、喫煙、性ホルモン<sup>3)4)</sup>などの環境要因がその形質発現に関与していると考えられている。Leber 病は、一般的には急性または亜急性に視力低下で発症し、数か月後に視神経萎縮に至る予後不良な遺伝性視神経症とされているが、今回我々は、甲状腺機能亢進症の再燃と同時に Leber 病を発症し、甲状腺機能亢進症の軽快とともに視機能が改善し視力予後の良好であった症例を経験したので報告する。

## II 症 例

患者: 39 歳, 女性。

主 訴: 両視力低下。

現病歴: 2004 年 1 月頃, 甲状腺腫張と多汗, 動悸を自覚したが, 放置していた。その 4 か月後, 5 月下旬に急激な両視力低下を自覚し, 6 月 2 日近医から当科を紹介受診となった。

既往歴: 1998 年(33 歳)に第 2 子妊娠中, 甲状腺機能亢進症と診断され, プロピルチオウラシル(メルカゾール<sup>®</sup>)内服治療を 4 年間行い, その後軽快していた。

嗜 好: 喫煙, 最近 3 か月ほど約 20 本/日, それ以前は約 5~10 本/日を約 5 年間であった。常用薬なし。機会飲酒のみ。

家族歴: 特記事項なし。

初診時所見: 視力は右矯正(0.2), 左矯正(0.1)であった。前眼部, 中間透光体には異常はなかった。対光反射は正常であり, 両眼ともに相対求心性瞳孔障害(relative afferent pupillary defect: RAPD)は陰性であった。中心フリッカー値は両眼 22 Hz 以下であった。Goldmann 視野検査では, 両視野中心にラケット暗点を認めた。眼底所見では, 右眼視神経乳頭の色調は正常で左眼は右眼に比べ軽度蒼白であった。右眼 CD 比 0.6, 左眼 0.7 の陥凹と, 左眼眼底の下方アーケード血管近傍に網膜内出血斑がみられた。耳側乳頭血管に拡張性微細血管症と黄斑へ向かう網膜血管の拡張と蛇行がみられた(図 1a)。蛍光眼底造影では両視神経乳頭からの蛍光漏出はみられなかった。また, 頭部の磁気共鳴画像法

(magnetic resonance imaging: 以下, MRI)を行ったが, 外眼筋および両視神経に異常はみられなかった。その他の全身所見では著明な甲状腺腫張, 手指振戦がみられた。両眼瞼に腫脹や後退はなく正常で, 眼球突出と運動制限はみられなかった。初診時, 末梢血中甲状腺刺激ホルモン(thyroid-stimulating hormone: 以下 TSH) < 0.03  $\mu$ U/ml(正常値: 0.3~5  $\mu$ U/ml), 遊離 T 3 > 30.00 pg/dl(2.47~4.34 pg/dl), 遊離 T 4 > 10.00 ng/dl(0.97~1.79 ng/dl), TSH 刺激性受容体抗体(TSH receptor antibody) 565%(180% 以下)であった。抗サイログロブリン抗体, 抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体は陰性であった。

経 過: 6 月 2 日網膜電図(ERG)正常, 6 月 7 日視覚誘発電位(visual-evoked potential: VEP)は甲状腺機能亢進のため多動があり測定不能であった。Leber 病を疑い, インフォームドコンセントを得た後, 遺伝子検索を行った。患者末梢血よりゲノム DNA を抽出後, ポリメラーゼ連鎖反応(polymerase chain reaction: PCR)にてミトコンドリア DNA の電子伝達系複合体 complex I のサブユニットである ND4 遺伝子を特異的に増幅し, 制限酵素で切断することにより ND4 遺伝子変異を解析した(PCR-RFLP 法)。その結果, 本患者では Leber 病特異的バンド(変異型)と健常バンド(野生型)の両方が検出され, この患者は野生型と変異型のヘテロプラスミーであることが確認された(図 2)。さらに, 6 月 10 日, DNA アナライザーにより直接塩基配列を決定し, ミトコンドリア遺伝子 11,778 番目の G  $\rightarrow$  T への変異を同定し, Leber 病と確定診断した。その他のミトコンドリア遺伝子 14,484 番目の T  $\rightarrow$  C および 3,460 番目の G  $\rightarrow$  A の変異は認められなかった。6 月 2 日初診日から内分泌内科にて甲状腺機能亢進症の再燃と診断され, プロピルチオウラシルの内服が開始された。また初診時から禁煙を指導した。

Leber 病と診断した 6 月 10 日から脳循環・代謝改善薬としてアデノシン三リン酸 2 ナトリウム, ユビデカレノンやビタミン剤, 眼循環改善薬としてイソプロピルウノプロストン(レスキュラ<sup>®</sup>)の投与を開始した。しかし, その後数か月を経て, 患者から内科処方のプロピルチオウラシル以外, 全く服用していなかったと申告された。結果として, 我々は抗甲状腺ホルモン治療のみで視力回復した Leber 病を観察する機会を得た。

視力と甲状腺ホルモンの回復経過を図 3 に示す。視力は初診時よりさらに低下し, 7 月 16 日に両眼矯正視力 0.05 となり, 8 月 17 日の視力も同様であった。甲状腺ホルモンは 9 月 6 日に正常化し, その約 1 か月経過後の 10 月 1 日の両矯正視力は 0.4 と初めて上昇を記録した。その後の視力回復はめざましく, 甲状腺ホルモン正常化から約 5 か月後の 2005 年 1 月 16 日, 右矯正視力 0.9, 左矯正視力 1.0 とほぼ正常化した。

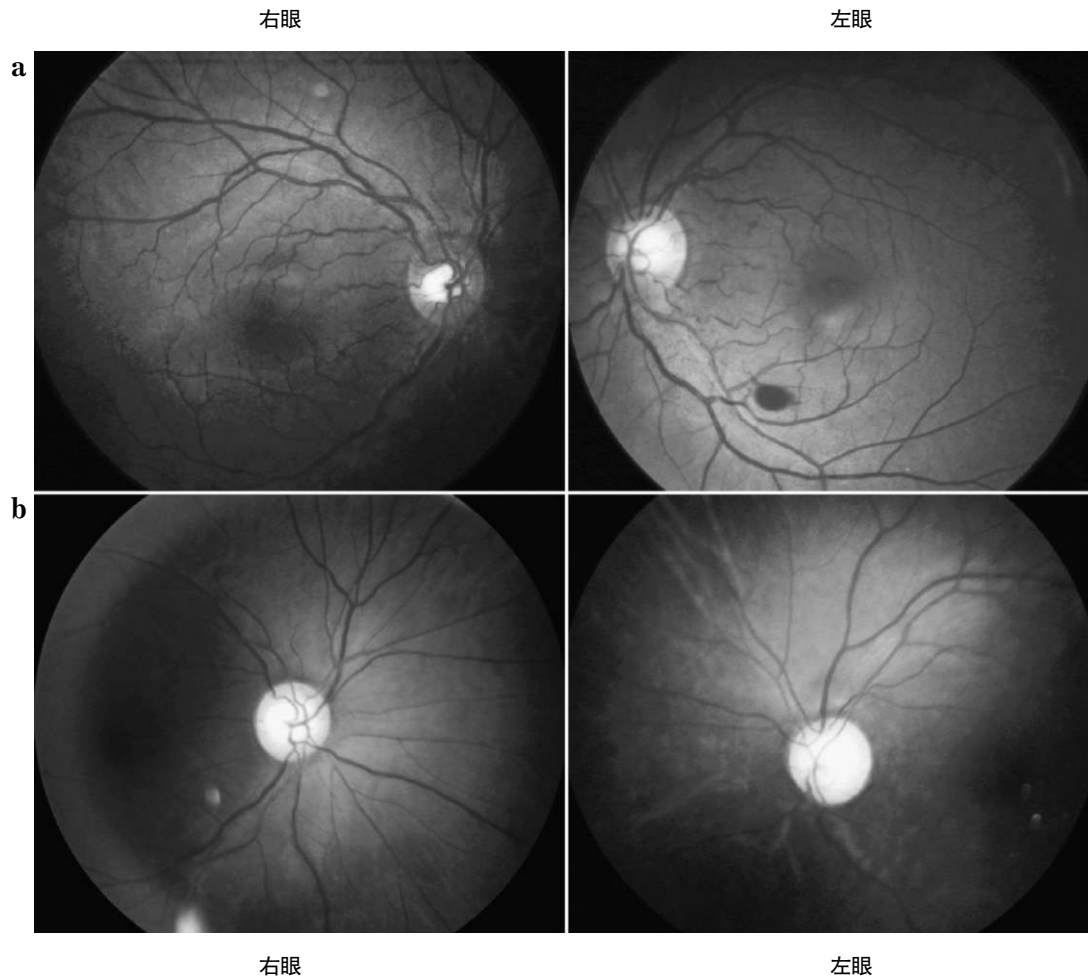


図 1 眼底所見。  
 a：初診時(2004年6月2日)，b：約1年後(2005年7月21日)。

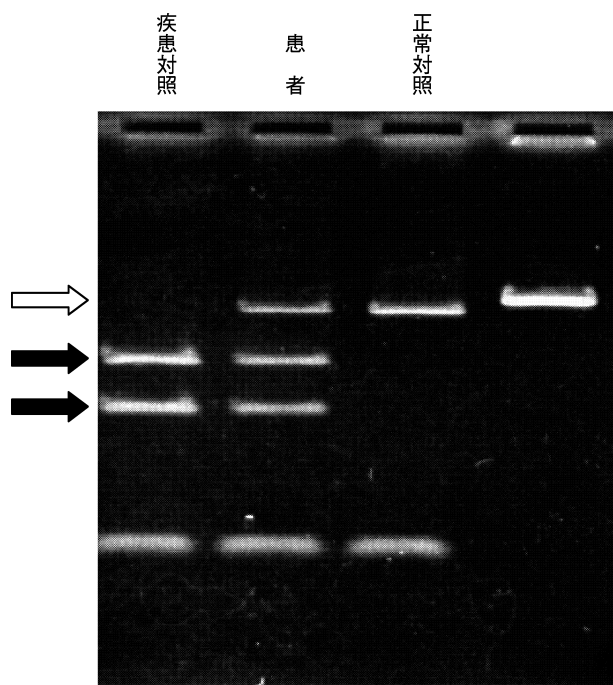


図 2 ミトコンドリア遺伝子 11,778 変異の検出。  
 黒い矢印は疾患対照を、白い矢印は正常対照の指標バンドを示している。

Humphrey 視野検査の推移を図 4 に示す。(a)は最低視力であったときの 30-2 プログラムで広範囲な感度低下がみられた。(b)は“視野の中心に穴が開いている”と話した直後の 10-2 プログラムで、限局性に非常に感度のよい領域が存在し、Leber 病に特徴的な有窓性中心暗点(fenestrated central scotoma)と考えられた。その後、患者は“視野の中心部に穴がつながって広がった”と話した。Leber 病発症から約 1 年後の視野を(c)に示す。依然として感度低下の領域が残存しているが、中心視野全体の感度は大きく改善した。

2005 年 7 月 21 日の右矯正視力 1.2, 左矯正視力 1.0 で、両視神経乳頭は陥凹と蒼白がみられている。中心フリッカー値は 22 Hz 以下と低値のまま不変であり、甲状腺ホルモンは遊離 T3 4.0 ng/dl, 遊離 T4 1.34 pg/dl と正常値を維持していた(図 1 b)。

### III 考 按

ミトコンドリア遺伝子の 3,460, 11,778, 14,484 番塩基対に生じる Leber 病特異的 3 変異は、いずれもミトコンドリア呼吸鎖複合体 I のサブユニットをコードする

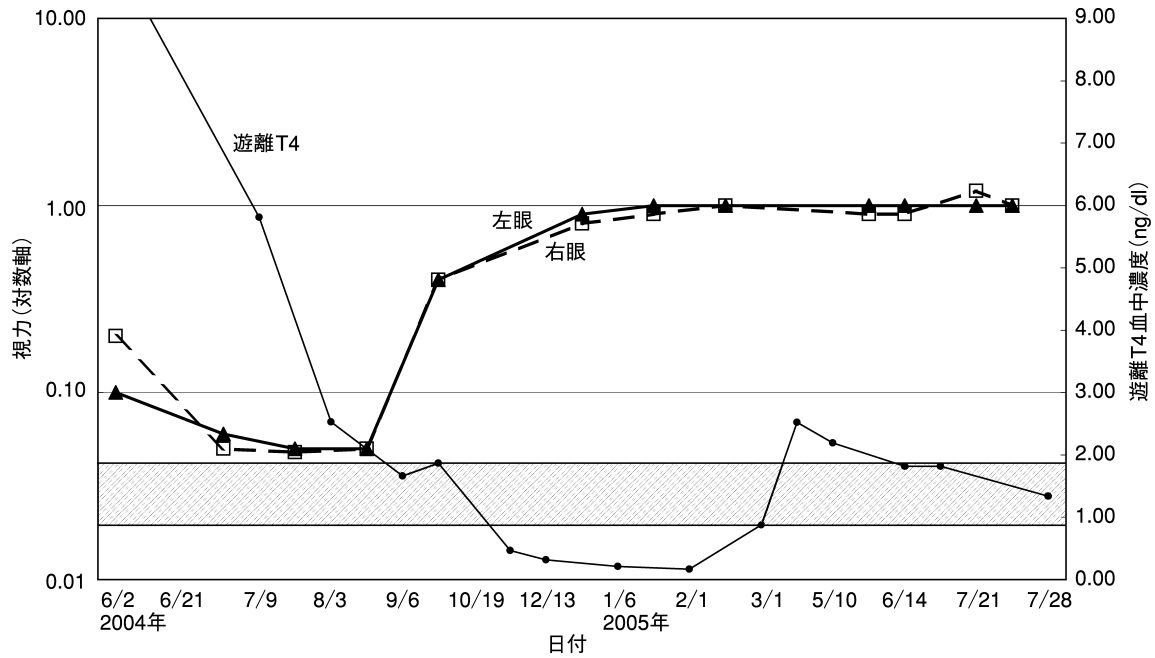


図 3 対数視力と甲状腺ホルモン(遊離 T4)濃度の推移。  
□は右眼, ▲は左眼対数視力を表している。また, 網掛けの領域は遊離 T4 の正常範囲を示している。

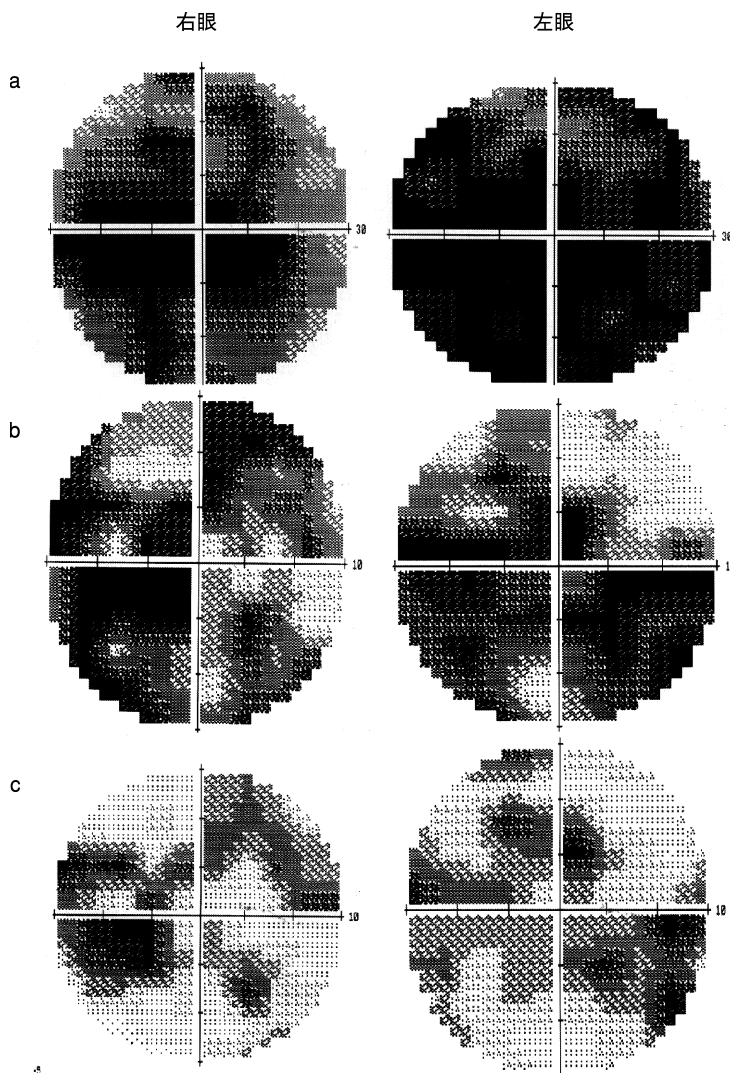


図 4 Humphrey 視野検査の推移。  
a : 2004 年 8 月 17 日プログラム 30-2, 矯正視力右(0.05), 左(0.05).  
b : 2005 年 2 月 3 日プログラム 10-2, 矯正視力右(0.9), 左(1.0).  
c : 2005 年 6 月 14 日プログラム 10-2, 矯正視力右(0.9), 左(1.0).

遺伝子内に存在している<sup>2)3)</sup>。これらの変異により、反応性酸素分子(reactive oxygen species: ROS)が増加すると考えられている<sup>2)</sup>。電子伝達の過程で主に複合体 I と III から漏出した電子は、分子酸素と反応し、陰電荷スーパーオキシド(superoxide anion)などの ROS を産生する<sup>2)</sup>。過剰に産生された ROS は直接的・間接的にミトコンドリア膜透過遷移小孔を開孔し、そこからチトクローム C やアポトーシス誘発因子(AIF: apoptosis inducing factor)が細胞質へと流出するため、アポトゾームの形成や DNA の断片化などを引き起こし、細胞はアポトーシスに陥るとされる<sup>5)6)</sup>。

一方、甲状腺ホルモンはほぼすべての生体内組織の代謝活性を亢進する。動物にサイロキシンまたはトリヨードサイロニンを投与すると、ほとんどの細胞でミトコンドリアの数と大きさが増加し、さらに、ミトコンドリアの膜の表面積も、代謝の増加とほぼ比例して増加することが報告されている<sup>1)</sup>。また、異常に高濃度の甲状腺ホルモンが投与されると、ミトコンドリアは著しく腫大し、酸化的リン酸化過程が障害されるため、大量の熱が産生されるが、ATP はほとんど産生されなくなる<sup>7)</sup>。甲状腺ホルモンは細胞膜のポンプ機能を作動させ Na イオンを漏出させやすくし、Na-K-ATPase を増加させるので、熱生産をさらに増し、細胞内の ATP が大量に消費されると考えられている<sup>8)</sup>。

本症例では 2004 年 1 月に甲状腺機能亢進症が出現しており、その 5 か月後に Leber 病を発症していることから、この 5 か月間は、異常高値の甲状腺ホルモンが網膜神経節細胞のミトコンドリアを腫大させ、その数を増加させており、一方で ATP 産生を急激に低下させていた可能性が考えられる。ところが患者はミトコンドリア遺伝子 11,778 番目に変異があるため、網膜神経節細胞が ATP 産生増加の必要に迫られると、酸化的リン酸化に負荷が掛かり、ROS の増加を来していると考えられる。その結果、ミトコンドリア膜透過遷移小孔が開孔し、網膜神経節細胞はアポトーシス・カスケードへ傾いたと推察される。その状態が数か月間継続し、相当数の網膜神経節細胞が傷害されたため、急激な視力低下と中心暗点に至ったと考えられる。

この症例には Leber 病の他に鑑別疾患として、甲状腺機能亢進症に合併した甲状腺眼症による視神経症が挙げられるが、頭部 MRI で外眼筋肥厚などみられず、視神経への圧迫所見はなかったことから否定した。甲状腺自己免疫抗体陽性視神経症は中年女性、急激な両眼の視力低下などその特徴に共通点が多かったため、非常に鑑別に苦慮する疾患であった。自己免疫性視神経症(狭義)の甲状腺関連抗体陽性視神経症のサブクラスとして藤江<sup>9)</sup>は抗サイログロブリン抗体、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体を挙げている。症例は、TSH 刺激性受容体抗体は陽性であったが、抗サイログロブリン抗体、抗甲

状腺ペルオキシダーゼ抗体などは陰性であった。TSH 刺激性受容体抗体のみ陽性であり、甲状腺関連自己免疫神経症もあり得ると考えられるが、ステロイドパルス療法なしで自然軽快した経過と、ミトコンドリア遺伝子変異が決め手となり、Leber 病の診断に至った。

本患者は初診時からプロピルチオウラシル内服を開始しているが、その後の視力回復は甲状腺ホルモンの正常化に 5 か月ほど遅れている。この時期のずれは網膜神経節細胞内のミトコンドリアが正常の数と形態を取り戻し、ほぼ正常の軸索流に回復するまでに要した時間ではないかと考えている。しかし、我々はこの期間のミトコンドリアの形態異常や正常ミトコンドリア数を検索していないので、これは推察に過ぎず、今後引き続き本患者をフォローし解析していきたい。

また、興味深いことに、本症例では 33 歳の甲状腺機能亢進症初発の際には Leber 病を発症せずに、今回 39 歳になってから初めて Leber 病を発症した。33 歳の第 2 子妊娠中検診時に甲状腺機能亢進症を指摘された際はすみやかに内服治療を受けていた。今回の Leber 病発症は甲状腺機能亢進が 5 か月間持続した後に起ったことを考えると、6 年前の妊娠・出産時では甲状腺ホルモン高値が長く持続していなかったため発症していなかったのではないかとと思われる。

一方、Leber 病は自然軽快する症例がまれながら存在することも報告されており<sup>3)5)</sup>、ミトコンドリア遺伝子変異がミトコンドリアの ATP 産生能に及ぼす影響は少ないとする推論<sup>10)11)</sup>もある。そのため、Leber 病と甲状腺機能亢進症とは独立しており、その発症と治癒経過が偶然に重なったに過ぎない可能性も否定はできない。しかし、Sadun<sup>4)</sup>、井街<sup>12)</sup>らの家系調査にて、喫煙・飲酒の嗜好が Leber 病発症の危険因子であることは明らかとなっており、ミトコンドリア遺伝子変異のみでなく、生体内外の何らかの環境因子が発症に関与していると考えられるため、やはりこの症例の甲状腺ホルモン高値が Leber 病の発症の危険因子の 1 つになりうるのではないかと考える。また、小口の報告<sup>13)</sup>ではミトコンドリア遺伝子 11,778 変異をもつ若年発症患者の発症から視力回復が始まる期間は 7 眼のうち最短で 8 か月、発症から視力 0.3 までの期間は最短で 10 か月かかったとしている。この症例では発症は 39 歳と高齢であるが、視力回復が始まり視力 0.4 となるまでの期間は 5 か月であった。この早い視機能回復に甲状腺ホルモン値の Leber 病発症から 3 か月での正常化が、なんらかの促進する方向に作用していた可能性もあると考えている。

この症例では本患者には二人の男児がおり将来発症のリスクはあるため、今後引き続き本患者および息子 2 人を含めた家族を長期間にわたり経過観察していきたい。

## 文 献

- 1) **Teta JR, Ernster L, Linderg O, Arrhenius E, Pedersen S, Hedman R** : The action of thyroid hormone at the cell level. *Biochem J* 86 : 408—428, 1963.
  - 2) **Leber T** : Uber hereditare und congenital-angelegte Sehnervenleiden. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 17 : 249—291, 1871.
  - 3) **Carelli V, Ross-Cisneros FN, Sadun AA** : Mitochondrial dysfunction as a cause of optic neuropathies. *Prog Retin Eye Res* 23 : 53—89, 2004.
  - 4) **Sadun F, de Negri AM, Carelli V, Salomao SR, Berezovsky A, Andrade R** : Ophthalmologic findings in a large pedigree of 11778/haplogroup J Leber hereditary optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 137 : 271—277, 2004.
  - 5) **Zorattio M, Szabo I** : The mitochondrial permeability transition. *Biochim Biophys Acta* 1241 : 139—176, 1965.
  - 6) **中村 誠** : レーベル遺伝性視神経症の発症分子メカニズムの展望. *日眼会誌* 109 : 189—196, 2005.
  - 7) **Wrutniak-Cabello C, Casas F, Cabello G** : A review of thyroid hormone action in mitochondria. *J Mol Endocrinol* 46 : 67—77, 2001.
  - 8) **Weitzel JM, Iwen KA, Seitz HJ** : Regulation of mitochondrial biogenesis by thyroid hormone *Exp Physiol* 88 : 121—128, 2003.
  - 9) **藤江和貴** : 甲状腺眼症と視神経症. *神経眼科* 22 : 482—489, 2005.
  - 10) **中村 誠** : Q6 Leber 病の原因として何を考えればいいのですか. *あたらしい眼科* 21(臨増) : 65—68, 2004.
  - 11) **Carelli V, Ross-Cisneros FN, Sadun AA** : Mitochondrial dysfunction as a cause of optic neuropathies. *Prog Retin Eye Res* 23 : 53—89, 2004.
  - 12) **井街 譲** : レーベル氏病. *日眼会誌* 77 : 1685—1735, 1973.
  - 13) **小口芳久** : レーベル遺伝性視神経症の過去, 現在, 未来. *日眼会誌* 105 : 809—827, 2001.
-