

里見 志帆¹⁾ 佐藤 浩一¹⁾ 花岡 真実¹⁾ 田村 哲也¹⁾
 仁木 均²⁾ 木内 智也³⁾ 新野 清人³⁾ 三宅 一³⁾

- 1) 徳島赤十字病院 血管内治療科
 2) 徳島赤十字病院 神経内科
 3) 徳島赤十字病院 脳神経外科

要 旨

ミトコンドリア脳筋症 (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes : MELAS) は、脳卒中様発作を伴うミトコンドリア病のひとつである。今回我々は、脳卒中様発作で発症した成人 MELAS の 1 例を経験したので報告する。症例は、生来健康で、生育歴や学業に特記すべき異常のない 30 歳代女性である。左視野異常光覚の数日後、視野欠損を指摘され、近医より紹介された。来院時、左同名半盲を認め、検査中に痙攣発作を来とし、入院加療とした。頭部 MRI (DWI) では右後頭葉を中心に高信号域を認め、MRA での後大脳動脈描出は右側優位であった。血液検査では、乳酸・ピルビン酸の上昇を認めた。MELAS・心原性脳塞栓などを疑い、抗てんかん薬と脳梗塞治療を併用し加療したところ、症状は徐々に改善し視野障害も正常化していったが、短期記憶障害は遷延する傾向を示した。経過観察 MR でも右後頭葉の血流増加傾向が継続し、MR Spectroscopy では右後頭葉病変に乳酸ピーク上昇を認めた。遺伝子検査と追加治療のため、第 15 病日に転院となった。成人発症 MELAS は若年発症例に比べ生命予後は良好であるが、脳卒中様発作を繰り返すうちに明らかな後遺症を残し、最終的には脳血管性認知症類似の慢性進行性変性疾患の経過をとる。若干の文献的考察を加えて報告する。

キーワード：ミトコンドリア脳筋症，脳卒中様発作，短期記憶障害

はじめに

Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) は、その多くが小児期に発症し脳卒中様発作を伴うミトコンドリア病のなかでもっとも頻度が高い臨床病型である。

今回我々は、脳卒中様発作で発症した成人 MELAS の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患 者：37 歳，女性
 主 訴：左視野異常
 既往歴：特記すべきことなし
 発達・生育歴：ほぼ正常（やや物覚えが悪かった）
 家族歴：両親・兄弟は早期に死亡（詳細不明）

現病歴：来院 3 日前より左視野に光の筋のようなものが見えはじめ、その後、視野異常を認めたため近医を受診し、当科を紹介受診した。

現 症：意識清明で眼球運動異常や四肢の明らかな感覚運動障害はなかった。左同名半盲および同じことを繰り返し質問するといった近時記憶障害を認めた。また、MRI 撮影時に 2 度の痙攣発作を認めた。

検査所見：血液検査では血液生化学で軽度の炎症反応の症状と LDH, CK の上昇を認めた。また乳酸、ピルビン酸の上昇を認めた。凝固異常や甲状腺機能異常、免疫・血清異常はなかった（表 1）。

入院時の頭部 MRI 検査では拡散強調画像 (DWI) で右後頭葉から頭頂葉の皮質に沿って淡い高信号域を広く認めたが (図 1)，MRA では左後大脳動脈に比べ右後大脳動脈が明瞭に描出されていた (図 2)。FLAIR でも同部位は高信号を示し、軽度の腫脹を認めた (図 3)。

経 過：検査所見より、MELAS を疑ったが心原性脳

表1 入院時検査所見

[末梢血]		CK	1,442 U/L	[内分泌]	
WBC	10,920 / μ L	Alb	4.9 g/dL	TSH	2.82 μ IU/mL
RBC	429 \times 10 ⁴ / μ L	BUN	10 mg/dL	フリー T3	2.82 pg/mL
Hb	12.4 g/dL	Cre	0.52 mg/dL	フリー T4	1.29 pg/mL
Plt	37.3 \times 10 ⁴ / μ L	Na	142 mEq/L	[免疫・血清]	
		K	3.6 mEq/L	PR3-ANCA	<10 EU
		Cl	107 mEq/L	MPO-ANCA	<10 EU
[血液凝固]		NH3	31 μ g/dL	ループス AC	0.9
PT-INR	1.02	乳酸	81.2(4.2-17.0) mg/dL	[尿検査]	
APTT	28.8 sec	ピルビン酸	5.6(0.3-0.9) mg/dL	尿比重	1.003
Fib	307 mg/dL	BS	106 mg/dL	尿 pH	6.5
[血液化学]		HbA1c	5.4 %	尿蛋白	(-)
T-Bil	1.0 mg/dL	T-cho	220 mg/dL	尿潜血	1+
AST	29 U/L	TG	46 mg/dL		
ALT	15 U/L	HDL-cho	64 mg/dL		
LDH	144 U/L	LDL-cho	144 mg/dL		

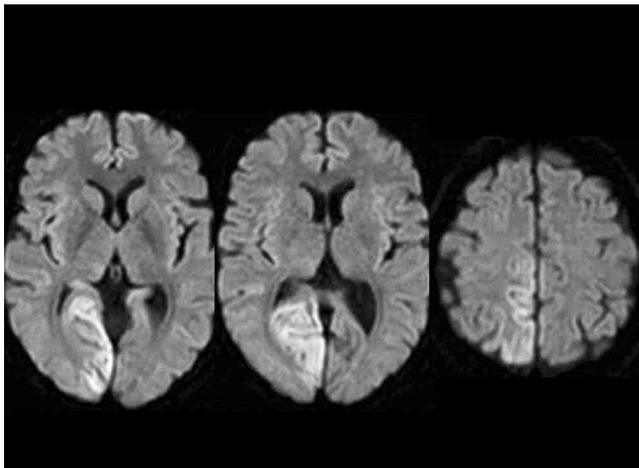


図1 頭部 MRI (DWI) : 入院時

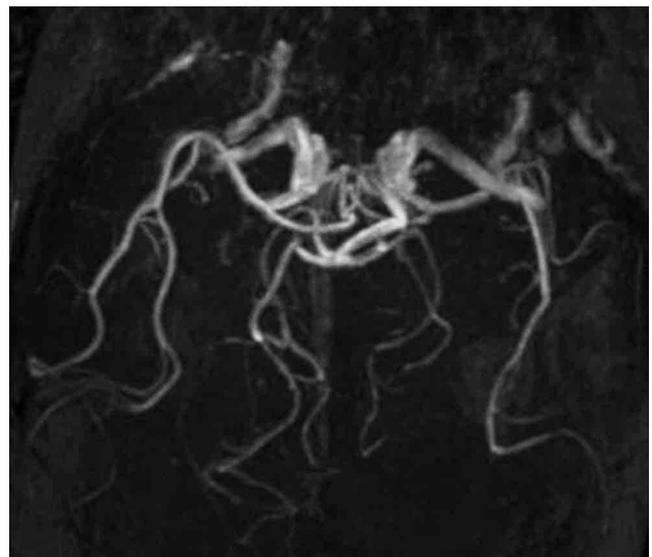


図2 頭部 MRA : 入院時

塞栓症や痙攣の2次性変化などの可能性も考え、ヘパリン、エダラボン、ホスフェニトインナトリウムで保存的加療を開始した。経過中に痙攣発作の再発は認めず、短期記憶障害は遷延していたが視野障害は改善傾向であった。入院12日目の頭部 MRI 再検時には、DWIでの高信号域は更に淡くなっていたが頭頂方向に拡大しており(図4)、FLAIRの高信号は継続していた。MRAでの後大脳動脈描出の左右差も継続していた。Perfusion MRではDWIおよびFLAIRで高信号を認

めた右頭頂葉、後頭葉の一部に血流増加を認めた(図5)。また、MRSでは病変部で乳酸のピークがみられ(図6)、ミトコンドリア病と矛盾しない所見であった。状態が安定したため入院15日目にミトコンドリア遺伝子検査およびL-アルギニン大量療法などの精査加療目的に大学病院へ転院した。

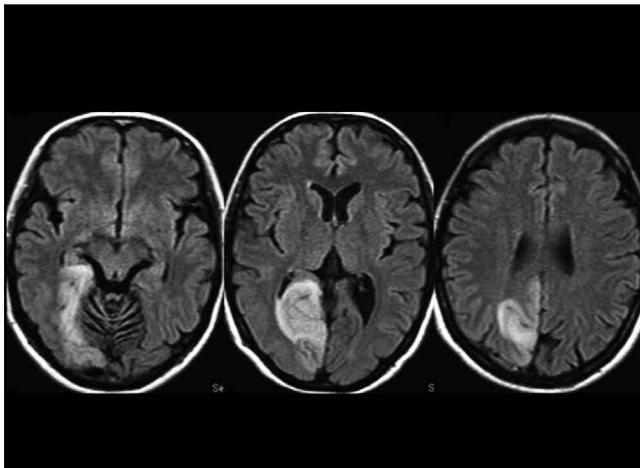


図3 頭部MRI (FLAIR) : 入院時

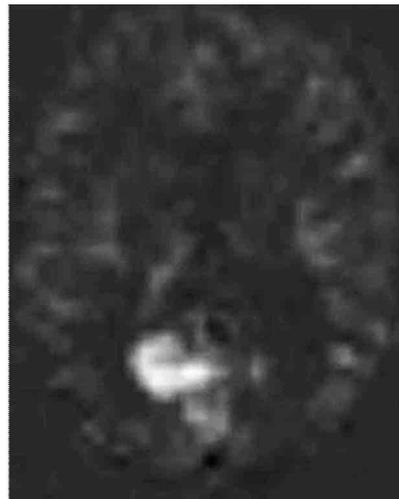


図5 Perfusion MR : 入院14日目

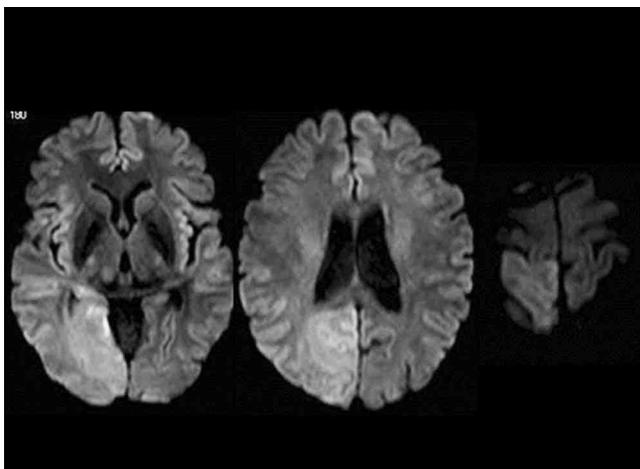


図4 頭部MRI (DWI) : 入院11日目

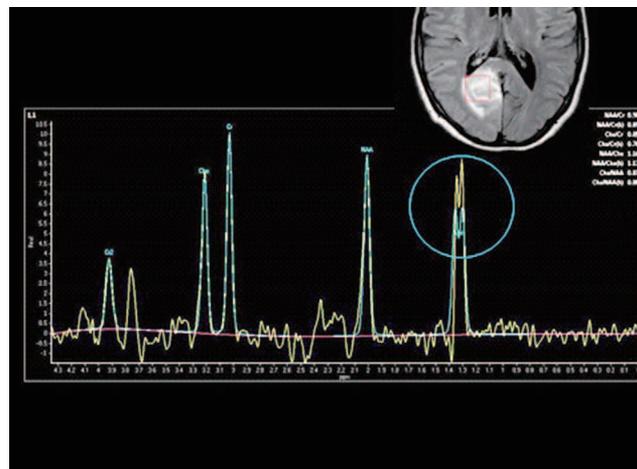


図6 MRS : 入院12日目

考 察

MELASは1984年に Pavlakisらによって提唱された疾患概念であり、脳卒中様発作 (stroke-like episodes: SE) を特徴とするミトコンドリア脳筋症のひとつである¹⁾。約80%が小児期 (15歳以下) に発症するとされ、現在までに30種類以上のMELAS関連遺伝子変異が報告されており²⁾、なかでもロイシンの転移RNA (MT-TL1) 遺伝子内のA3243G点変異が80%と最も多く、ついでA3271G点変異が10%を占める³⁾。ミトコンドリアDNA (mtDNA) 変異が明らかでない症例もあるとされており、分子学的機構が徐々に解

明されてきているがSEや頭痛の発症機序はまだまだ不明である。

一般に、MELASでは、乳児期の精神運動発育は正常であるが、徐々に低身長、痩せ、感音性難聴、反復性嘔吐・頭痛、てんかん発作が出現し、SEを繰り返す。SEは通常20歳前後に発症するが、成人まで難聴、糖尿病、片頭痛発作のみを呈し、高齢になってはじめてSEを生じることもある。これらの表現型の多様性は、変異mtDNAのヘテロプラスミー (患者の細胞や組織から見つかる変異mtDNAは細胞内や組織内で正常mtDNAと共存している) や、臓器や組織レベルにおける閾値効果の違いによって説明されている³⁾。また、SEは頭痛、嘔吐、意識障害、てんかん発作で

発症することが多く⁴⁾，脳梗塞のように構音障害や片麻痺で発症することは少ない．本症例では左同名半盲・痙攣発作といったSEを認め，MRIで血管支配と一致しない脳梗塞像を示したことからMELASを疑い，血中の乳酸・ピルビン酸の高値およびMRSでの病変部における乳酸の蓄積を認めた．今回の症例では，入院当初より短期記憶障害が顕著であり，同じ質問を繰り返していた．この短期記憶障害は同名半盲などの症状が改善してからも継続した．これはニューロンの興奮性亢進による注意力低下⁵⁾が主な原因で，脳梗塞などの機能低下とは異なる機序によるものと考えられた．

病初期はSEに伴う症状も可逆的であるが，発作を繰り返すうちに明らかな後遺症として残り，最終的には梗塞様領域の脳は萎縮する．時間的・空間的にこのようなSEを繰り返し，最終的には脳血管性認知症類似の経過で寝たきり，もしくは多臓器不全で死亡する．

日本のMELASコホート研究では，平均死亡年齢は，小児型で15歳2ヶ月，成人型で40歳である⁶⁾．

おわりに

SEで成人発症したミトコンドリア脳筋症の1例を経験した．頭痛や痙攣発作を生じ，主要動脈の血管支

配に一致しない梗塞様の所見を認める場合は，MELASを鑑別に含める必要がある．

文 献

- 1) Pavlakis SG, Phillips PC, DiMauro S, et al: Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: a distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol* 1984; 16: 481-8
- 2) Iizuka T, Sakai F: Pathogenesis of stroke-like episodes in MELAS: analysis of neurovascular cellular mechanisms. *Curr Neurovasc Res* 2005; 2: 29-45
- 3) 飯塚高浩: MELASの脳卒中様発作. *分子脳血管病* 2006; 5: 262-73
- 4) DiMauro S, Schon EA: Mitochondrial Respiratory-Chain Diseases. *N Engl J Med* 2003; 348: 2656-68
- 5) Iizuka T, Sakai F, Suzuki N, et al: Neuronal hyperexcitability in stroke-like episodes of MELAS syndrome. *Neurology* 2002; 59: 816-24
- 6) Yatsuga S, Povalko N, Nishioka J, et al: MELAS: a nationwide prospective cohort study of 96 patients in Japan. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1820: 619-24

Adult onset mitochondrial encephalomyopathy with stroke-like episodes

Shiho SATOMI¹⁾, Koichi SATO¹⁾, Mami HANAOKA¹⁾, Tetsuya TAMURA¹⁾,
Hitoshi NIKI²⁾, Tomoya KINOCHI³⁾, Kiyohito SHINNO³⁾, Hajimu MIYAKE³⁾

1) Division of Neuro-Endovascular Surgery, Tokushima Red Cross Hospital

2) Division of Neurology, Tokushima Red Cross Hospital

3) Division of Neurosurgery, Tokushima Red Cross Hospital

MELAS is one of the family of mitochondrial anomalies, defined by mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. Herein, we report a case of adult onset MELAS with some additional bibliographical information. A previously healthy 30-year-old woman with no significant medical or personal history was referred to our hospital for a visual field defect that occurred after the onset of an abnormal photesthesia in her left visual field.

On admission, she had left homonymous hemianopia and had convulsions during an MRI study. The MRI scans (DWI) showed high density areas with focus on the right occipital lobe, and the right posterior cerebral artery was observed more clearly than the left one. The blood test showed elevated serum levels of lactate and pyruvate. We suspected MELAS or cardiogenic cerebral infarction, and initiated treatment with an antiepileptic and antithrombotic medication. The symptoms gradually improved and the visual field defect normalized; however, her short-term memory was impaired. Re-examination of MRI scans showed a continuing increase of blood flow to the right occipital lobe, and MR spectroscopy showed a lactate peak. She was transferred to the university hospital on day 15 since her admission, for a genetic test and some additional treatment. The symptoms and patient response led us to diagnose the condition as adult onset MELAS, rather than an early onset one, which also has better prognosis than the latter. However, the repeated stroke-like episodes sometimes result in serious sequelae; thus, advanced stages of this chronic progressive degenerative disease begins to resemble vascular dementia.

Key words: Mitochondrial encephalopathy, Stroke-like episodes, Impaired short-term memory

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 20:41–45, 2015
