

Case 13-2017 — A 41-Year-Old Man with Hearing Loss, Seizures, Weakness, and Cognitive Decline

【主訴】難聴、てんかん、衰弱

【現病歴】

2年前より、微妙な人格変化、行動異常に妻が気付いていた。1年前に、頭痛、倦怠感、および疲労が約1週間続いた後、突然会話が困難になった。数時間の間に会話、書くことが困難になった。

【既往歴】

低身長、片頭痛、感温性難聴（25歳時に感音性難聴：右>左で補聴器使用中）、慢性蛋白尿（25歳時から）
痛風発作

【内服薬】レベチラセタム、リシノプリル、マルチビタミン

【アレルギー】なし

【生活歴】結婚して幼い子供がいる。今回受診の3週間前まで米国南西部に住んでいた。

【職業】弁護士

【アルコール】機会飲酒【喫煙】たまに

【家族歴】

母親：フランス人カナダ人とアイルランド人の子孫で、抗核抗体陽性のループス腎炎、糖尿病、大腸炎

父親：ハンガリー人とイタリア人の子孫。糖尿病、冠動脈疾患

母方の叔母と叔父：糖尿病 叔父も感音性難聴

9人兄弟：150～163 cm、何人かは軽い胃腸運動不全、過敏性腸症候群、感音難聴、不安障害、β-サラセミアの症状がある。

【MRI】

年齢と比較して脳実質の萎縮が見られた。

1回目（図1A）

T2強調画像：左側頭葉に高吸収域

拡散強調画像：異常なし

2, 3回目（図1Bおよび1C）

病変は同様の信号特性を維持しているが縮小。

3回目では病変はほぼ消失していた。

【血液検査】

MCV65flで軽度の貧血

脳卒中と診断されアスピリンで治療を開始された。2ヶ月ほどで失語は改善してきたが、完全に元に戻りはしなかった。頭痛は持続していた。

退院して1か月後、自宅で全身性強直間代発作を起こした。レベチラセタムによる治療開始で発作1回のみであった。頭痛は毎日、-11 kgの体重減少、こむらがえり、激しい局所神経症状、急速な進行性認知低下、衰弱、歩行不安があった。

受診1か月前の血液検査では脂質、肝・腎機能は正常であった。（Table.1参照）

受診2週間前、子供っぽい行動（怒りやすい、衝動的など）になったと妻が指摘している。
歩行、バランス、協調運動、嚥下困難が悪化し、神経内科に紹介となった。

検査の結果、悪液質とされた。

【バイタル】血圧 112/72mmHg、心拍数 83/分、体温 36.8℃、SpO2 99%(room air)

【身体所見】体重 40.5kg、身長 152cm

診察中、医師の手と眼鏡を掴もうとするため制止した。

モントリオール認知評価スコア 25/30 (30に近いほど認知機能良好) で、空間認知、言語の流暢さと繰り返して減点、手袋を手として、羽を葉として間違えて識別したため減点した。

【筋電図】

視神経乳頭は平坦、蒼白なし、視野正常、瞳孔は丸く左右差なし、対光反射ありで Horner 症候群、相対求心性瞳孔欠損ではなかった。

眼球運動は左右とも上方視が著しく制限、側方視は中度制限、下方視は軽度制限されていた。

補聴器使用でも著明な両側の難聴あり。両側肩の筋力低下あり。頸部および四肢は筋力低下なし。指 - 鼻指とかかと - 膝屈検査は微妙な異常を示した。回内回外試験はやや不規則。患者が座っている間、トランケール運動失調は存在しなかった。Ronberg 徴候陽性。歩行は軽度の運動失調症。神経学的および一般的な検査の残りの部分は正常であった。検査所見では、軽度のカルニチン欠乏症があり、乳酸は、最初は正常であったが、上昇してきた。最高値 8.3mmol/L (0.5 ~ 2.2mmol/L) であった。他の試験結果を表 1 に示す。

●Differential Diagnosis

Dr.Redal:この患者の治療に関わっており、診断について考えていく。今回の 41 歳の男性は進行性脳症の所見を有しており、鑑別診断には脈管系、炎症、自己免疫、感染、代謝、毒性、腫瘍性、神経変性および精神障害を含む多くのカテゴリーの疾患が含まれる。白質または灰白質（またはその両方）の多巣性脳病変を伴う再発性および寛解型の経過や、経過のによって鑑別範囲を狭めることができる。

蛋白尿、感音性難聴、片頭痛、および低身長を含む、患者の徴候および症状のいくつかは、今回の受診の数年前から始まった。彼は数年の間に微妙な人格変化を経験していた。鑑別診断では、血管性の痴呆、多発性硬化症、硬膜動静脈瘻、CADASIL（皮質下梗塞および白質脳症を伴う大脳常染色体優性動脈疾患）、モヤモヤ病、MELAS（ミトコンドリア脳心筋症、乳酸アシドーシス、および脳卒中エピソード）のようなミトコンドリア病などがあげられる。

患者は何年も無症状であったが、今回の受診の1年半前には再発して寛解したが、全体的には症状が急速に進行した。数週間または数ヶ月にわたって進行するものとしては、中枢神経系（CNS）の浸潤性原発性腫瘍（例えば、CNSの原発性リンパ腫）、劇症性多発性硬化症、CNSの原発性血管炎および他のCNSに関連すると思われる血管炎（例えば、Susac症候群）、自己免疫脳症（例えば、ニューロン抗体に関連する辺縁系脳炎や SREAT（自己免疫性甲状腺炎に関連するステロイド応答性脳症））、進行性多巣性白質脳症およびクロイツフェルト・ヤコブ病などが挙げられる。代謝ストレスの間で、多系統ミトコンドリア疾患を有する患者は、急性または亜急性に増悪する。

○CNSの一次性血管炎

イメージング検査を行い、今回の患者の脳病変の特徴は、脳卒中の初期診断につながった。多巣性虚血性脳卒中は、脳の中小血管（細動脈および小静脈）のまれな血管炎である CNS の原発性血管炎の特徴である。大部分の患者は、数週

間または数ヶ月にわたる様々な神経学的および精神医学的的症状および徴候を有する症候群（そのうちのいくつかは多巣性虚血性脳卒中に起因しうる）をきたした後に（いくつかのケースでは段階的に進行する。）受診する。脳神経障害、運動失調、発作、およびその他の局所的およびびまん性の欠損所見が一般的であるが、頭痛および認知低下が最終的に主要な特徴となる。定義上、この症候群は CNS のみに影響を及ぼす；この患者において、末梢神経系および他の臓器系の傷害を指す徴候および症状の存在は、CNS の原発性血管炎を除外するものである。

○クロイツフェルト・ヤコブ病

Creutzfeldt-Jakob 病の患者では脳卒中の特徴を示す脳病変がみられることがある。Creutzfeldt-Jakob 病は全体的にまれであるが、進行性の痴呆患者では比較的一般的である。プリオン関連の海綿状変性症脳症は急速進行性であり、最終的には致命的であり（発症後には数か月以内または数年以内）、歩行および四肢運動失調およびミオクローヌスに関連する。臨床的特徴の進行は、関連するプリオンタンパク質のサブタイプによる。ただ Crutzfeldt-Jakob 病の患者は、筋障害、腎臓病または難聴を有するとは考えられない。

○その他の血管疾患

脳卒中または卒中を示す特徴を有する病変は、静脈洞血栓症および CADASIL およびモヤモヤ病などの遺伝性脈管障害を含む他の血管状態で起こり得る。凝固亢進がない場合の静脈洞血栓症は再発するとは考えられず、しばしば出血性である。この患者の血管イメージング検査では、ウィリス動脈輪またはその枝に影響を及ぼす炎症または他の中規模または大規模な脈管障害の証拠は明らかにされていない。

○自己免疫性甲状腺炎に関連するステロイド応答性脳症

SREAT 患者は、再発性局所神経学的障害、進行性脳症、人格変化、発作、および運動失調を伴う再発および寛解経路を示すことがあるが、局所脳病変の存在は珍しいであろう。SREAT のその他の特徴には、ピラミッド徴候およびミオクローヌスがある。ただ SREAT 患者には全身症状および徴候（甲状腺機能障害を除く）および末梢神経系の関与は期待できない

○ミトコンドリア病

この病院への受診の1年前から始まったこの患者の症状は、発熱のある病気のときに起こったようである。彼はその後、肺炎を含む他の感染との関連でさらに深刻な悪化を示した。これらの要因は、おそらく増加した代謝需要に対する感受性を示す。激しいエピソードを引き起こす可能性のある代謝障害のうち、ほとんどは小児期に起こる先天的代謝異常である。しかし、多系統ミトコンドリア脳心筋症の患者では、最初の10年、20年、30年で、症状が出現することがある。

このような複雑な症例では、異なる症状やびまん性または多巣性（実際には多臓器性）の局所化があり、症候性診断に焦点を当てるのが鑑別診断に役立つだろう。変動性ではあるが、進行性の脳症に加えて、この患者には、眼球麻痺および近位筋衰弱による発作および筋障害があった。患者には片頭痛、精神分裂性難聴、低身長、悪液質、および腎機能障害（タンパク尿）があった。糖尿病を患っていないが、家族の何人かが糖尿病で、胃腸運動に関連する問題を抱えていた。これらの多系統異常はミトコンドリア病の特徴である。患者には、慢性的な脳卒中を示す特徴を有する局所的な皮質および皮質下の可逆的な脳病変に対応する限局的な神経学的機能障害が再発性に急性に一時的に認められていた。これらの病変が主要な大脳動脈領域に認められなかったことは注目に値する。患者の乳酸濃度は最初に検査したときには正常であったが、当時は代謝ストレスを受けていなかった。入院中に実施されたその後の検査で、持続性の乳酸アシドーシスが明らかになった。

脳神経障害を引き起こす多系統ミトコンドリア障害には、Leigh 症候群、MERRF（ざらざらした赤色線維を伴うミオクローヌス痙攣）、Kearns-Sayre 症候群、ミトコンドリア神経胃腸脳症、および MELAS が含まれる。Leigh 症候群は小児期の病気である。成人期に MERRF が発症することがあるが、ミオクローヌスは顕著な特徴であり、この患者には存在しなかった。Kearns-Sayre 症候群では局所神経障害がまれであり、ミトコンドリア神経胃腸脳症の患者は、疾患経過の早い段階で胃腸症状を呈する。この患者が受診した時点では、MELAS が最も可能性の高い診断であった。

【Dr. Haatem M.Redha's Diagnosis】

MELAS (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes).

●Pathological Discussion

Derek H. Oakley 博士：診断手技は左大腿四頭筋の生検であった（図 2 生検で得られた筋肉標本。）。切片は、繊維の大きさの変化および、時折再生繊維を伴う筋肉を示した。ゴモリ・トリクローム染色は、ぼろ赤色繊維を示さなかった。ATPase の酵素活性の染色は、2 型繊維の優位性および軽度の繊維型の分類を示した。ミトコンドリア機能を評価するために、シトクロム c オキシダーゼ (COX; 複合体 IV) およびコハク酸デヒドロゲナーゼ (SDH; 複合体 II) の活性の複合染色を行った。減少した COX 活性および保持された SDH 活性は、ミトコンドリア疾患を有する患者において見られ可能性があり、確かに、この患者には COX 陰性の SDH 陽性線維が散在していた。電子顕微鏡検査では、さらに、時に拡大したミトコンドリアや複雑なクリステを有するミトコンドリア、ならびに基底膜が肥厚した毛細血管が明らかになった。これらの所見は特異的ではなかったが、この患者のミトコンドリア性の疾患の可能性や、患者年齢に比較しても予想されるよりも多くの COX 陰性線維の存在することや、電子顕微鏡でのわずかなミトコンドリアの異常所見からは、より詳細なミトコンドリアの評価が薦められるべき所見である。

遺伝子検査

Amel Karaa 博士：MELAS は多遺伝子性疾患であり、いずれの症例も 32 のミトコンドリア遺伝子のうちの 1 つの突然変異によって引き起こされる。最も一般的な突然変異は、転写 RNA Leu (UUR) をコードする MT-TL1 遺伝子の m.3243A → G である。この患者は MELAS を非常に示唆する表現型を有していたので、ミトコンドリア DNA の標的解析を行った。体の最も影響を受けた部分から得られた組織サンプルの分析は、ミトコンドリア DNA の突然変異を明らかにするために特に有用であるが、この患者は全血分析を受けたが、これは彼の病気の重症度を考慮すると、彼の異種血漿レベルが検出される可能性が高いと確信していたためである。唾液、尿、および筋肉サンプルおよび口腔内のスワップ検体は、MELAS の遺伝子検査に使用することができる。また血液検体は除外診断には用いられることはない。この患者は MT-TL1 遺伝子に m.3243A → G 変異を有し、MELAS の診断を確認した。

●Discussion of Management

Dr.Karaa：MELAS はミトコンドリア DNA の突然変異による最も一般的なミトコンドリア病の一つであり、推定有病率は 10 万人に 8 から 236 人である。子供も、大人でも発症し、いろんな臓器の症状が起こるのが特徴である。病気の発症時期は様々であるが初期症状は 20 歳から 30 歳に好発である。この時期には嚔や、低身長、蛋白尿などが出たり、同年代の人に比べて、運動に耐えられなかったりする。この疾患ではストレスによって一過性に悪くなるというエピソードが見られる。この患者ではおそらく感情的なきっかけだったのだろうが子供が産まれた直後に人格障害、行動障害がおこった。この患者の様に MELAS 患者の約 40% は 40 歳までに脳卒中様のエピソードがおこり、生涯では 99% の確

率で起こる。MELAS では、消化管の運動不全、ニューロパチー、運動失調や精神症状などの症状も見られる。この疾患では糖尿病はよくみられるが、この患者で見られないのは重要である。

現在、MELAS の有効な治療法はないので、慢性的な症状や急変に対しての支持療法が重要である。診断がついた後は臓器の機能の包括的な精査が必要であり、定期的にフォローすることで、合併症の発症を防ぎ、集学的方法で積極的に治療できる。この患者の最初の評価の後にカロリー摂取の改善の相談が推奨された。この患者は悪液質であり、体重減少、成長障害がある患者ではエネルギー産生の改善が強く勧められる。通常の持久運動、抵抗運動のレジメンを勧められた。このようなレジメンでは筋線維を成熟させる筋サテライト細胞からの野生型ミトコンドリア DNA の転移を促進する、それによって細胞中における変異ミトコンドリア DNA の混在のレベルを下げるができるという報告がある。この患者にはストレスを避け、十分な休息を取り、アルコールやたばこなどの毒となるようなものの摂取を極力少なくすることを助言した。てんかんに対してはラモトリジンとレベチラセタムで治療し、良くコントロールされている（バルプロ酸は重度の肝障害を引き起こすので使用を避けた）。頭痛に関しては市販薬を頓服で飲むことしか対処できなかった。目立った効能もなく、治験での安全なデータもないのだが、ATP 産生を増やし、酸化ストレスを減らすのを目的にした補因子とビタミンの供給がミトコンドリア病の治療の頼みの綱になっている。この治療は 'mito cocktail' として知られている。L-アルギニンの静注によっておそらく血管を拡張し、組織の酸素化を改善することによって急性の脳卒中のエピソードをなくす、あるいは減らしたりすることが最近明らかになってきた。また、L-アルギニンの長期投与で脳卒中のエピソードの頻度を減らすことができると考えられている。この患者では経口の L-アルギニンとコエンザイム Q10 が処方された。

残念なことに、私たちが患者を診た数日後に行動障害の悪化で入院となった。外来の血液検査で見られた唯一の異常はビタミン D が 15ng と異常低値、トータルとフリーのカルニチンが低値で、二次的な代謝障害を反映したものだ。どちらの異常も供給することで治療した。

輸液やグルコースの入った高カロリー輸液をして、すぐに栄養状態を評価し、心電図で急激に進行したり、重篤な合併症や死につながる不整脈や心筋炎を監視した。

腎機能の監視は重要で、特に尿細管症、蛋白尿などは蛋白喪失の増悪、成長障害、体重減少につながっていくからである。患者は入院中、行動障害と共に脳卒中様のエピソードを繰り返した。エネルギー障害、感情的なストレスで中枢神経障害が、常軌を逸した食行動や消化管的な問題でカロリー摂取低下が、MELAS による代謝の需要の増加が引き起こされた。この患者の貧血、悪液質、せん妄は悪化し、せん妄は多重療法でもコントロールが難しくなった。また、てんかんのエピソード時の誤嚥性肺炎による発熱があり、エントロバクターによる尿路感染も起こしたが、広域スペクトラムの抗菌薬で治療した。右室の運動低下が進行し、拡張障害、うっ血性心不全を伴った。EF も 21% まで低下し、左室肥大もあったため、積極的に利尿薬も処方されたが、最終的に急性腎障害、肺水腫、高カリウム血症まで起こった。家族は治療から緩和に切り替える決断をし、1 か月もたたないうちに病院で亡くなった。

ミトコンドリア病のグループに対していくつかの治験が進んでいる。これらの治験はまだ第 II 相試験までしか進んでおらず、違う作用機序の化合物の使用を調査している。第 I ~ II 相の二重盲検、プラセボをコントロールとした初期のミトコンドリア病のミオパチーに対するエラミブレチドを処方した治験ではエラミブレチドを処方した群が、コントロール群に比べて 6 分歩行の距離が改善した。

病理学的

Dr.Oakley : 患者の検死解剖では、低身長 (152cm)、重度の悪液質 (BMI15.1) が明らかになった。誤嚥性肺炎、急性

膀胱炎、びまん性の両室間質の線維化、巣状分節性糸球体腎炎を伴った両側腎臓の形成不全、急性尿細管壊死などが見られた。

左の大腰筋の組織は小さい角ばった筋線維が多数存在し、いくつかは固まりとなって存在していた。以前生検で確認されなかったが、Gomori 染色で ragged-red-fiber がたくさん存在した。ATPase の活動を見る染色で type2 (速筋) の線維が優位で、type2 の線維の著明な萎縮、軽度の fiber-type grouping が見られた。COX-SDH の活性の混合染色では大半が COX 陰性、SDH 陽性の筋線維だった。この COX 陰性、SDH 陽性の筋線維に伴った ragged-red fiber の存在は潜在的なミトコンドリア細胞症の徴候となる。Type II の重畳萎縮は筋の廃用と矛盾しない。

神経病理学的には脳の重さは 1140g で外表は特に大きな問題はなかった。しかし、脳を切ってみると大脳皮質が後半に薄くなっており、特に側頭葉、後頭葉、下頭頂小葉にみられた。その範囲の大脳皮質を見ると、層状壊死の様に巣状に脱落していた。全身からは白質や深い灰色の核小体は目立たなかった。小脳虫部は軽度の萎縮と狭小化が見られた。顕微鏡では MELAS に特徴的なダメージが見られた。主に皮層の深層に大脳皮質は多数の巣状、蛇行状の壊死、グリオーシスが見られた。層状壊死のような領域はもろい脈管構造が増加しており、密なグリオーシスに囲まれていた。下頭頂小葉は白質のグリオーシスが最も目立っていた。小脳は主に虫部に顆粒細胞の喪失と分子層の神経網の希薄化が見られた。脳全体に軽度低酸素性虚血性変化がまばらに存在した。

前頭葉には COX-SDH 活性の染色で時々 COX 陰性、SDH 陽性の神経細胞がみられる。対照的に軟膜と皮質の血管には大量の COX 陰性、SDH 陽性の血管内皮細胞、平滑筋細胞が見られた。この COX 活性の優先的な血管の喪失のパターンは以前から MELAS に関連していると言われていた。

まとめると、剖検の所見としては、大脳皮質に特徴的なダメージがあり、ミトコンドリア細胞症を伴った筋の異常で MELAS の診断となった。

Dr.Thomas Byrne : 片頭痛などの脳梗塞に伴って出てくる個々の症状がある患者を MRI でどのように評価すればよいのか? 全員 MELAS を疑っていかなくてはならないのか?

Dr.Karaa : MELAS の診断を受けた人は MELAS の略になっている (ミオパチー、脳症、乳酸アシドーシス、脳卒中様) 所見が全て見られる。原因不明の脳卒中様のエピソードを繰り返しているようなとき、特に、症状が m.3243A→G の遺伝子変異に関連した症状が家族歴としてあれば MELAS を考慮すべきである。この患者の家族は、10 人いて患者だけが MELAS のすべての症状を発症していた。他の家族のメンバーは 1 つか 2 つの症状があるか、全くないかであった。コントロール不良の糖尿病で 1 型と 2 型両方の特徴に関連をもち、早期にインスリンを導入するような症例では、m.3243A→G の遺伝子変異の可能性がある。

また、コントロール不良の片頭痛があり、血管拡張薬を飲んでいる人も m.3243A→G の遺伝子変異の可能性がある。このような症状の患者さんをもっとミトコンドリア病として検査すべきかどうかは判断しにくい。

ひとつ参考になるのは家族歴だろう。もし家族が m.3243A→G の遺伝子変異に関連した、聾、糖尿病、偏頭痛などの特徴的な症状を持っているなら、遺伝子変異を調べてもいいかもしれない。血液検査も使えるが、遺伝子変異は分からないかもしれない。そのような場合は組織の DNA 検査が必要かもしれない。

Dr.Joseph C.Glykys : この患者の家族歴で、家族に DNA 検査はするのか?

Dr.Karaa : いいえ。お伝えしているだけですが、今の段階ではだれもやりたいとは思っていません。

解剖学的診断

MELAS