

症例報告

治療抵抗性のもてんかん重積に対してラモトリギンが奏効した mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) の 1 例

甲斐 太^{1)*} 増田秀一郎¹⁾ 徳永 紘康¹⁾
林 茂昭¹⁾ 長堂 竜維¹⁾ 丸山 芳一¹⁾

要旨：症例は 16 歳の MELAS の女性である。発熱とミオクロニーてんかんが出現し、従来より使用されている各種抗てんかん薬の投与により軽快していた。1 ヶ月後から再発作がみられ、フェノバルビタール、クロナゼパムにバルプロ酸を増量するも改善せず、てんかん重積が持続した。治療抵抗性のもてんかん重積に対しラモトリギン追加投与で発作頻度が減少し、良好なコントロールをえることができた貴重な症例である。

(臨床神経 2013;53:809-813)

Key words：MELAS, てんかん重積, ラモトリギン

はじめに

Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) は、脳卒中様発作を特徴とするミトコンドリア脳筋症である。頭痛、痙攣、半盲がもっとも多い初発症状であり¹⁾、焦点性周期性てんかん様放電、局所脳血流増加¹⁾²⁾、血管支配に一致しない脳梗塞様病変をみとめる^{3)~5)}。脳卒中様発作急性期にはてんかん発作を高率(約 70%)にみとめるのが最大の特徴であり¹⁾、経過中に複雑部分発作重積にいたることも少なくない。したがって、急性期には大脳皮質神経細胞の興奮性が亢進していると推測される^{1)3)~5)}。近年、L-アルギニンが MELAS 患者における脳卒中様発作時の痙攣や複雑部分発作を主体とするてんかん発作重積の軽減に有効な治療法のひとつと報告されている⁶⁾。今回てんかん発作重積を反復する MELAS 患者において、従来のてんかん重積の治療薬に対する反応が乏しく、L-アルギニン静注後も明らかな改善をみとめず、ラモトリギン(lamotrigine; LTG)を投与することでてんかん発作症状の軽減をみとめた症例を経験したので報告する。

症 例

患者：16 歳、女性

主訴：てんかん重積状態

既往歴：幼少期より発育障害、精神発達遅滞をみとめた。

家族歴：母は MELAS にて 42 歳で急死。血縁婚なし。

現病歴：6 歳より意識障害、痙攣発作で発症し、遺伝子検査でミトコンドリア DNA の A3243G 変異をみとめ MELAS と診断され、ジクロロ酢酸(dichloroacetate; DCA)開始。以降も頭痛、嘔吐、傾眠や脱力発作をくりかえし、MRI で後頭葉を中心に萎縮性変化が広がり、しだいに退行現象が進行していた。15 歳より車いす生活となった。16 歳時急性気管支炎を契機に、経口摂取不良、体重減少がめだつようになった。この頃より DCA を漸減・中止したところ、ミオクロヌス様てんかんが出現し、ジアゼパム(diazepam; DZP) 10 mg、ミダゾラム 0.4 mg/kg/時 にも効果なく、チアミラールナトリウム 4.8 mg/kg/時 へ変更後よりてんかん発作が減少した。1 ヶ月後から再発作あり、フェノバルビタール(phenobarbital; PB) 60 mg、クロナゼパム(clonazepam; CZP) 0.6 mg にバルプロ酸(VPA; valproate) 400 mg より開始し 420 mg に増量後も改善せず、当科転院(第 1 病日)となった。

入院時現症：身長 123 cm、体重 17.8 kg、BMI 11.76、体温 36.1°C、血圧 105/35 mmHg、脈拍 56/分・整、経鼻挿管下で酸素飽和度 98%、その他の一般身体所見に特記すべき異常はなかった。神経学的所見としては、JCS-100、項部硬直なし、眼位は正中位、頭位変換眼球反射に制限なし、瞳孔不同なし、対光反射俊敏、眼振なし、舌萎縮なし、弛緩性四肢麻痺、四肢近位有意の中等度筋萎縮を呈するも、腱反射正常、病的反射陰性であった。病室入室後、左共同偏視をとまう右顔面痙攣ではじまり、2 次性に右優位の強直性間代性痙攣を呈する発作が頻回にみられた。

*Corresponding author: 今給黎総合病院神経内科〔〒 892-8502 鹿児島県鹿児島市下竜尾町 4-16〕

¹⁾ 今給黎総合病院神経内科

(受付日：2013 年 3 月 4 日)

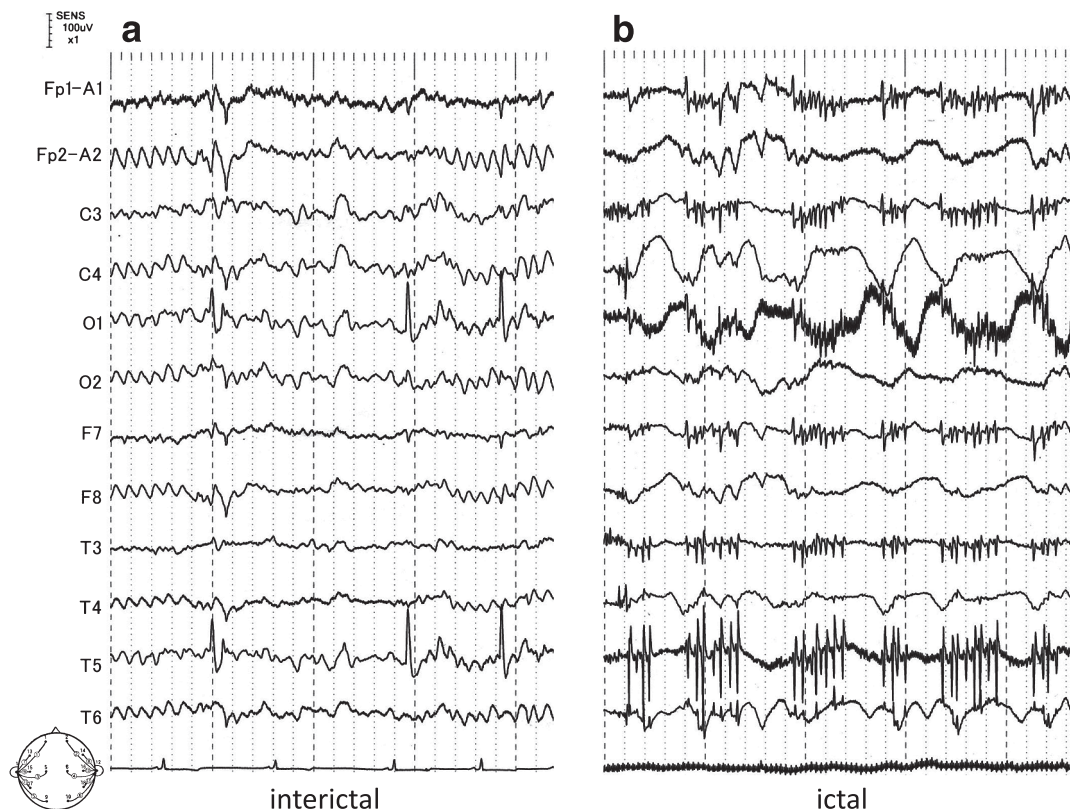


Fig. 1 EEG on admission.

a. Intermittent sharp waves were observed in the left occipito-temporal region. b. Multiple spike waves were observed frequently on the left hemisphere, especially in the left occipito-temporal region.

検査所見：血算では白血球増多 (WBC 10,640/ μ l；好中球 75.8%，リンパ球 13.2%)，貧血 (RBC 285 $\times 10^4$ / μ l, Hb 8.6 g/dl) をみとめた。凝固機能は正常であった。生化学検査では AST 68 IU/l, ALT 161 IU/l, ALP 631 IU/l, γ -GTP 326 IU/l と肝機能障害をみとめた。血糖 159 mg/dl, 乳酸 18.5 mg/dl, ビルビン酸 0.68 mg/dl と上昇をみとめたがその他の一般生化学所見に異常なかった。動脈血ガス検査では PH 7.42, PCO₂ 29 mmHg, PO₂ 126 mmHg, BE -5.1 mmol/l であった。心電図では心拍数 104 bpm, 洞頻脈であった。胸部レントゲン、胸・腹部単純 CT では異常をみとめなかった。頭部 CT では右優位の後頭葉、頭頂葉、側頭葉の白質と一部皮質に血管支配に一致しない低吸収域をみとめた。脳波では発作間欠期は 7～9 Hz の基礎波で、左後側頭優位に反復性鋭波をみとめ、発作時は左後側頭優位を中心として左半球全体に反復性多棘波をみとめた (Fig. 1)。

経過：臨床経過を Fig. 2 に示した。MELAS によるてんかん重積状態 (SE; status epilepticus) と考え、経鼻気管内挿管下に人工呼吸管理とし、DZP 静注に加え、プロポフォールを持続点滴を施行した。肝機能障害のため PB, VPA, CZP を順次中止した。その後も発作をくりかえすためレベチラセタム (LEV; levetiracetam) 1,200 mg を追加するも改善せず、さらに L-アルギニン 0.5 g/kg を 1 時間で点滴静注、DCA 25 mg/kg

を再開し、エダラボン投与するも発作頻度の有意な減少をみとめなかった。しかし第 37 病日経鼻胃管より LTG 12 mg 投与後より発作頻度が減少し、第 89 病日 120 mg へ増量後発作は消失した。LTG の初回投与量は低身長低体重のため、0.6 mg/kg/day で開始した。LTG の副作用としての皮膚障害などはみとめなかった。第 37 病日の頭部 MRI では、左側頭葉優位の大脳皮質を中心に拡散強調画像、FLAIR で多発性の高信号域をみとめた (Fig. 3A, B)。第 45 病日の拡散強調画像では、多発性の高信号域がほぼ消失していた (Fig. 3C)。脳波では、発作波をくりかえしとめていたが、第 79 病日は消失していた。

考 察

本例は MELAS の脳卒中様発作 (SE) の一つである痙攣発作が反復し、てんかん重積状態を呈した。各種抗てんかん薬、L-アルギニンやエダラボンを使用するもてんかん重積は改善しなかったが、LTG を投与したところ、痙攣発作頻度が有意に減少し、120 mg へ増量後痙攣発作は消失した。

MELAS の痙攣発作に対して、Finsterer らは VPA から LTG とロラゼパムへ投与変更後より痙攣発作が消失し、T₂ 強調画像で造影されない高信号域脳病変が消失したと報告している⁷⁾。

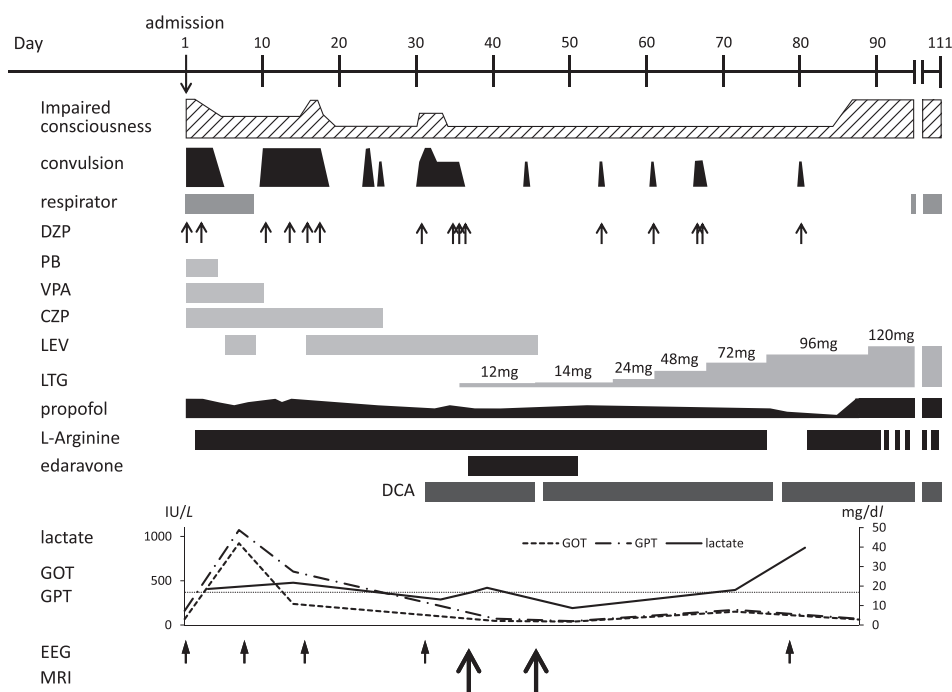


Fig. 2 Clinical course.

DZP = diazepam, PB = phenobarbital, VPA = sodium valproate, CZP = Clonazepam, LEV = Levetiracetam, LTG = lamotrigine, DCA = dichloroacetate.

The addition of lamotrigine resulted in a decreased frequency and good control of seizures.

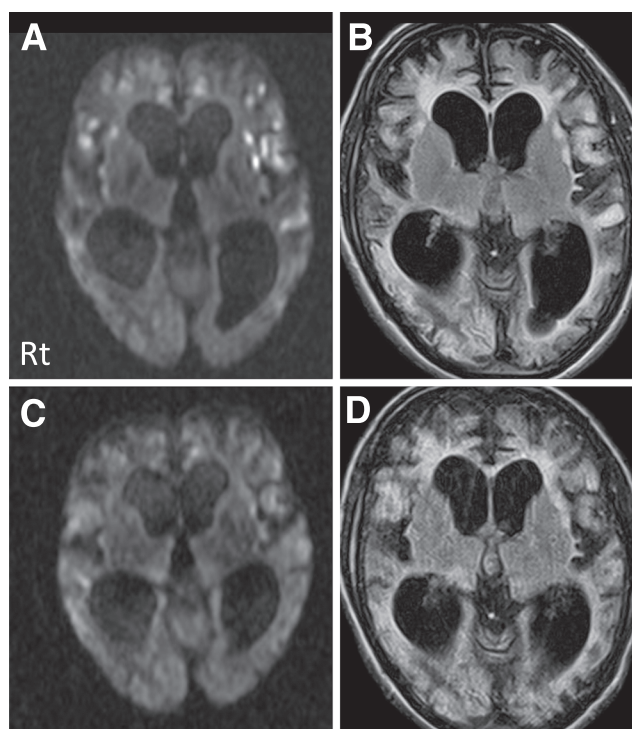


Fig. 3 Brain MRI findings.

Comparison of brain MR images at 37 days (top) and 45 days (bottom) after the onset. (A, C) Diffusion-weighted images (DWI) (Axial, 1.5 T, TR 5,600 ms, TE 150 ms, b value=1,000 sec/mm²), (B, D) Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) image (Axial, 1.5 T, TR 9,000 ms, TE 122 ms). MRI showed multiple high-intensity lesions predominantly in the left temporal cortex (A and B). High-intensity lesions had significantly improved (C) and did not newly appear on the 45 days (D).

SE の発症機序として、従来から mitochondrial angiopathy による虚血性障害説^{8)~10)} と mitochondrial cytopathy による細胞内代謝障害説¹¹⁾¹²⁾ が提唱されてきた。最近では、Koga らは血管内皮細胞障害による脳血管拡張障害あるいは部分的狭窄による虚血性障害であると推測し、その病態として血管内皮依存性 NO 低下説を提唱し、SE 発症超急性期に NO 前駆物質である L-アルギニンを静注し、神経症状が急速に改善することを報告した¹³⁾。また、L-アルギニン内服療法にても SE の発作頻度が減少することを報告した⁶⁾。Iizuka らは SE に特徴的な所見として、局所脳血流増加、毛細血管透過性亢進、ニューロンの脆弱性、ニューロンの興奮性の亢進であり、とくにニューロンの興奮性亢進が SE の発症と進展にもっとも重要な役割を果たしていることを報告した^{1)3)~5)}。興奮性の亢進の機序は不明であるが、シナプス制御機構の障害が膜を不安定にしているのではないかと推測している¹⁾。アストロサイトの Na⁺/K⁺-pump や glutamate transporter の機能不全により膜の不安定化をきたし、神経細胞の興奮性が亢進し、代謝不均衡がてんかん活動を随伴しながら層状あるいは偽層状皮質壊死を生じるのではないかと推測した¹⁴⁾。また、A3243G 変異を保有するクローン細胞をもちいた実験の結果、ATP 合成能が低下しているだけでなく、グルタミン酸の再吸収が低下し細胞外グルタミン酸濃度を上昇させる可能性がすでに示されている¹⁵⁾。

一方、LTG は電位依存性 Na⁺ チャネルの遅い不活性化に作用して、不活化からの回復を遅延させることにより Na⁺ チャネルを抑制し¹⁶⁾、また、N 型 Ca²⁺ チャネルを阻害することにより¹⁷⁾ 神経細胞膜を安定化し、グルタミン酸などの興奮性神経伝達物質遊離を抑制して抗てんかん作用を示すことが知られている¹⁸⁾。また、てんかん重積や脳虚血時に産生される活性酸素を抑制して、アポトーシスを抑制することから神経保護作用もあると示唆されている¹⁹⁾。

本症例において LTG が痙攣重積発作に対して奏効した機序については、LTG が上述のグルタミン酸の遊離を抑制し、細胞膜の興奮性が抑制されたことによると推定された。今後、症例を蓄積し、LTG が SE 急性期に対する有効な抗てんかん薬の一つとなるかどうか検討する必要がある。

本報告の要旨は、第 197 回日本神経学会九州地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

謝辞：本症例の遺伝子診断と治療について助言していただいた鹿児島大学神経内科高嶋博先生、大窪隆一先生、貴重な症例をご紹介いただいた南九州病院丸田恭子先生に深謝いたします。

※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) Iizuka T, Sakai F. Pathophysiology of stroke-like episodes in MELAS: neuron-astrocyte uncoupling in neuronal hyperexcitability.

- Future Neurol 2010;5:61-83.
- 2) Tsujikawa T, Yoneda M, Shimizu Y, et al. Pathophysiologic evaluation of MELAS strokes by serially quantified MRS and CASL perfusion images. Brain Dev 2010;32:143-149.
- 3) Iizuka T, Sakai F, Suzuki N, et al. Neuronal hyperexcitability in stroke-like episodes of MELAS syndrome. Neurology 2002; 59:816-824.
- 4) Iizuka T, Sakai F, Kan S, et al. Slowly progressive spread of the stroke-like lesions in MELAS. Neurology 2003;61:1238-1244.
- 5) Iizuka T, Sakai F. Pathogenesis of stroke-like episodes in MELAS: analysis of neurovascular cellular mechanisms. Curr Neurovasc Res 2005;2:29-45.
- 6) Koga Y, Akita Y, Nishioka J, et al. MELAS and L-arginine therapy. Mitochondrion 2007;7:133-139.
- 7) Finsterer J, Barton P. Regression of stroke-like lesions in MELAS-syndrome after seizure control. Epileptic Disord 2010;12:330-334.
- 8) Ohama E, Ohara S, Ikuta F, et al. Mitochondrial angiopathy in cerebral blood vessels of mitochondrial encephalomyopathy. Acta Neuropathol 1987;74:226-233.
- 9) Clark JM, Marks MP, Adalsteinsson E, et al. MELAS: Clinical and pathologic correlations with MRI, xenon/CT, and MR spectroscopy. Neurology 1996;46:223-227.
- 10) Koga Y, Akita Y, Nishioka J, et al. L-arginine improves the symptoms of stroke-like episodes in MELAS. Neurology 2005; 64:710-712.
- 11) Sparaco M, Bonilla E, DiMauro S, et al. Neuropathology of mitochondrial encephalomyopathies due to mitochondrial DNA defects. J Neuropathol Exp Neurol 1993;52:1-10.
- 12) Kaufmann P, Shungu DC, Sano MC, et al. Cerebral lactic acidosis correlates with neurological impairment in MELAS. Neurology 2004;62:1297-1302.
- 13) Koga Y, Akita Y, Junko N, et al. Endothelial dysfunction in MELAS improved by L-arginine supplementation. Neurology 2006;66:1766-1769.
- 14) 飯塚高浩. MELAS の脳卒中様発作の病態—臨床的立場からみた考察. 医事新報 2009;4453:45-53.
- 15) Difrancesco JC, Cooper JM, Lam A, et al. MELAS mitochondrial DNA mutation A3243G reduces glutamate transport in cybrids cell lines. Exp Neurol 2008;212:152-156.
- 16) Xie X, Lancaster B, Peakman T, et al. Interaction of the antiepileptic drug lamotrigine with recombinant rat brain type IIA Na⁺ channels and with native Na⁺ channels in rat hippocampal neurones. Pflugers Arch 1995;430:437-446.
- 17) Wang SJ, Huang CC, Hsu KS, et al. Inhibition of N-type calcium currents by lamotrigine in rat amygdalar neurones. Neuroreport 1996;7:3037-3040.
- 18) Sitges M, Chiu LM, Guarneros A, et al. Effects of carbamazepine, phenytoin, lamotrigine, oxcarbazepine, topiramate and vinpocetine on Na⁺ channel-mediated release of [3H]glutamate in hippocampal nerve endings. Neuropharmacology 2007;52:598-605.
- 19) 卜部貴夫, 北角和浩. Lamotrigine の神経保護作用. 神経内科 2012;76:601-612.

Abstract

**A case of mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis,
and stroke-like episodes (MELAS) with treatment-resistant status epilepticus
that was effectively treated with lamotrigine**

Toru Kai, M.D.¹⁾, Shuichiro Masuda, M.D.¹⁾, Hiroyasu Tokunaga, M.D.¹⁾,
Shigeaki Hayashi, M.D.¹⁾, Tatsui Nagado, M.D.¹⁾ and Yoshikazu Maruyama, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Imakiire General Hospital

A 16-year-old woman with MELAS developed fever and myoclonic epilepsy which improved with conventional anti-epileptic drugs. Since seizures recurred one month after successful treatment, the doses of phenobarbital, clonazepam, and valproate were increased. However, there was no improvement and status epilepticus continued. The addition of lamotrigine resulted in a decreased frequency and good control of seizures. This case is important, showing satisfactory results from the addition of lamotrigine for treatment-resistant status epilepticus.

(Clin Neurol 2013;53:809-813)

Key words: MELAS, status epilepticus, lamotrigine
