

MERRF 様の筋病理を呈した MELAS の 1 例

鈴木 英文^{1)*} 小野 通夫¹⁾ 小島 康祐¹⁾ 神田益太郎¹⁾
柴崎 浩²⁾ 隠岐 光彬³⁾ 中野 智⁴⁾

要旨：症例は 39 歳，女性。けいれん重積のために入院した。低身長，感音性難聴，血中 / 髄液中の乳酸およびピルビン酸値の上昇，頭部 MRI における血管支配領域に一致しない浮腫性病変，および m.3243A>G を認めたことから mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) と診断した。しかし，筋病理組織化学は，myoclonic epilepsy with ragged-red fibers (MERRF) に特徴的とされる所見を示した。MELAS と MERRF は筋内血管の組織化学所見から明確に区別できると報告されているが，本例は例外もあることを示した。

(臨床神経 2016;56:196-199)

Key words：ミトコンドリア病，MELAS，MERRF，筋組織病理

はじめに

ミトコンドリア病はミトコンドリアの機能異常に起因する疾患の総称である。代表的な臨床病型である mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) と myoclonic epilepsy with ragged-red fibers (MERRF) は，筋内小血管の組織化学的反応性の違いにより，病理所見から両者を区別できると考えられている¹⁾。しかし，今回われわれは MERRF 様の筋病理組織化学的所見を呈した MELAS の症例を経験した。

症 例

症例：39 歳，女性，右利き

主訴：全身けいれん発作

既往歴：34 歳時に感音性難聴を指摘された。

家族歴：詳細不明（実母は再婚後死亡，死因不明）。

現病歴：2014 年 4 月某日朝，寝室で全身けいれんを起こしている状態で家人に発見された。1 分程度で治まったが，再発し重積状態となったため近医に救急搬送され，人工呼吸器管理の上，同日加療継続のため当院に転院した。第 6 病日に抜管し，第 15 病日には意識清明となった。

第 15 病日の現症：《一般身体所見》身長 148 cm，体重

35.5 kg。その他，特記事項なし。《神経学的所見》意識清明，見当識障害なし。脳神経領域：軽度の難聴以外異常なし。四肢近位筋，遠位筋ともに萎縮はみられず，筋力は左右対称性に MMT 4 程度。腱反射正常。足底反射は両側ともに伸展性。不随意運動なし。

検査所見：《血液検査》血算正常。血液生化学は下記を除いて正常。CK 313 IU/l，乳酸 23.2 mg/dl (基準値 3.0~17.0 mg/dl)，ピルビン酸 1.27 mg/dl (基準値 0.30~0.94 mg/dl)。その他甲状腺機能，血中ビタミン B1 および B12 は正常。抗核抗体陰性。《髄液検査》細胞数 4/mm³ (多核球 75%，単核球 25%)，蛋白 17 mg/dl，糖 74 mg/dl (血糖 91 mg/dl)，Cl 118 mEq/l，乳酸 44.0 mg/dl (第 30 病日)，50.9 mg/dl (第 42 病日) (正常値 13.7~20.5 mg/dl)，ピルビン酸それぞれ 1.71 mg/dl，1.84 mg/dl (正常値 0.63~0.77 mg/dl)。《純音聴力検査》右 71.3 dB，左 55.0 dB。《画像検査》第 7 病日の頭部 MRI T₂ 強調像・FLAIR・拡散強調像で左側頭葉底面の皮質および皮質下白質に不整形の高信号域，ADC map では一部に高信号域，T₁ 強調像で低信号域を認めた (Fig. 1)。《筋病理所見》コハク酸脱水素酵素染色 (SDH 染色) では ragged-red fibers (RRF) と strongly SDH-reactive blood vessels (SSV) を認め，それらはチトクローム c 酸化酵素染色 (COX 染色) では濃染しなかった (Fig. 2)。《遺伝子検査》血液検体で m.3243A>G が確認された。

第 15 病日以降の経過：リハビリテーションの施行により，

*Corresponding author: 医仁会武田総合病院神経内科 [〒 601-1495 京都市伏見区石田森南町 28 番地の 1]

¹⁾ 医仁会武田総合病院神経内科

²⁾ 京都大学名誉教授

³⁾ 関西医科大学神経内科

⁴⁾ 大阪市立総合医療センター神経内科

(Received July 12, 2015; Accepted January 18, 2016; Published online in J-STAGE on March 8, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-000783

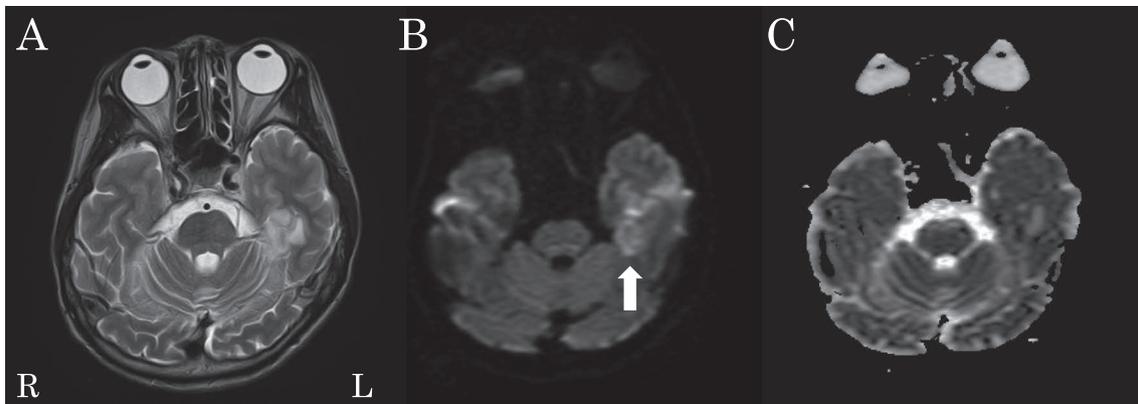


Fig. 1 Brain magnetic resonance imaging (MRI) on day 7.

T₂-weighted image (1.5 T; TR 4,200 ms, TE 108 ms) (A) and diffusion-weighted image (1.5 T; TR 6,000 ms, TE 120 ms) (B) show a high-intensity lesion in the basal area of the left temporal lobe (arrow). On diffusion coefficient mapping (1.5 T; TR 6,000 ms, TE 120 ms) (C), this lesion exhibits mixed pattern with high and low intensity.

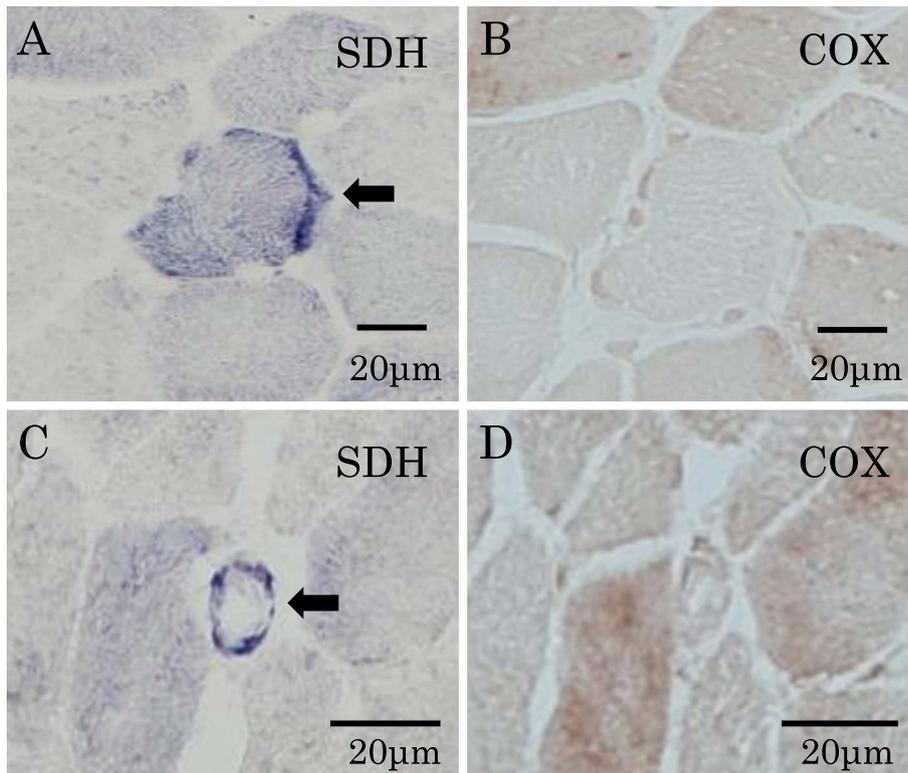


Fig. 2 Histopathology of the biopsied muscle.

Ragged-red fibers (RRF) are seen on staining with succinate dehydrogenase (SDH) (arrow) (A). Intramuscular arteries are stained darkly with SDH (SSV) (arrow) (C). On serial sections, RRF and SSV have negative cytochrome *c* activity (COX) (B, D).

第30病日までにほぼ入院以前と変わらない状態まで筋力は改善した。第63病日に左大腿直筋より筋生検を施行した。第71病日に退院した。

考 察

ミトコンドリア病はミトコンドリアの機能異常に起因する疾患の総称であり、その多彩な臨床症状に基づいて病型が決

定される。ただし、臨床症状だけではなくミトコンドリアに異常が存在することが証明される必要があり、その手法として病理、生化学、分子遺伝学が用いられる²⁾。本例は全身けいれんで発症し、低身長、感音性難聴、血中および髄液中の乳酸およびビルビン酸値の上昇、頭部MRIで中大血管支配に一致しない浮腫性病変を認めたことより MELAS が疑われたため、ミトコンドリア異常を証明するために遺伝子検査および筋生検を行った。遺伝子検査では m.3243A>G を認め、筋病理では RRF とともに筋内に存在する小動脈に SSV の所見を認めたため、ミトコンドリア病に矛盾しないと考えられた。

ミトコンドリアに機能異常があると、ミトコンドリアの異常増加をきたすことがある。筋線維内で異常に増加したミトコンドリアを光学顕微鏡的に捉えたものが RRF であり、血管壁内で増加している場合には SSV として観察される。MELAS と MERRF では RRF と SSV をともに認めることが多いが、COX 染色における RRF と SSV の染色性が異なり、その点が病理において MELAS と MERRF を鑑別するポイントとなる。すなわち、MELAS において RRF と SSV は COX 染色で濃染するが、MERRF においては濃染しない¹⁾。そのため本例では、筋病理学的に、RRF と SSV が COX 染色で濃染しなかった所見から MERRF が示唆された。

ミトコンドリア病の診断を複雑にしているのは臨床病型と病理所見、生化学所見、遺伝子変異がそれぞれ 1 対 1 に対応しない点である³⁾。例えば、現在までに判明している MELAS の原因遺伝子は 10 個に及び、さらには一つの遺伝子のなかでも複数の変異部位を有することがある⁴⁾⁵⁾。一方で、m.3243A>G が MELAS のみならず MERRF や MELAS/MERRF overlap syndrome, chronic progressive external ophthalmoplegia (CPEO) の臨床的特徴を呈するように、一つの遺伝子変異が異なる臨床病型を示すこともある⁶⁾。しかし、臨床的に MELAS と考えられた症例において SSV が COX 染色で濃染しなかった例は検索した限りでは報告されていない。また、臨床病型に関わらず、m.3243A>G を有する症例において SSV が COX 染

色で濃染しなかった例も検索した限り検出されなかった⁷⁾⁸⁾。本例のように、MELAS および MERRF における SSV の COX 染色性にはある程度の例外があると考えられるが、そのような例外的な所見の意義、すなわち、臨床症状との関連等については不明である。本例は MELAS あるいは m.3243A>G を有する症例において稀な筋組織化学的所見を呈した症例であり、未だ十分には解明されていないミトコンドリア病の病態を考える上でも貴重な症例と考えられる。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Hasegawa H, Matsuoka T, Goto Y, et al. Cytochrome *c* oxidase activity is deficient in blood vessels of patients with myoclonus epilepsy with ragged-red fibers. *Acta Neuropathol* 1993;85:280-284.
- 2) 後藤雄一. 臨床症状と診断のしかた. *Clin Neurosci* 2012;30:997-999.
- 3) DiMauro S, Schon E, Carelli V, et al. The clinical maze of mitochondrial neurology. *Nat Rev Neurol* 2013;9:429-444.
- 4) OMIM® [Internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2014 Dec 29 [cited 2015 Oct 6]. Available from: <http://omim.org/entry/540000?search=MELAS&highlight=melas>
- 5) MITOMAP [Internet]. [cited 2015 Nov 2]. Available from: <http://mitomap.org/MITOMAP>
- 6) GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 2000 Jun 8 [cited 2014 Nov 3]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1224/>
- 7) Koga Y, Akita Y, Takane N, et al. Heterogeneous presentation in A3243G mutation in the mitochondrial tRNA^{Leu(UUR)} gene. *Arch Dis Child* 2000;82:407-411.
- 8) Fabrizi GM, Cardaioli E, Grieco GS, et al. The A to G transition at nt 3243 of the mitochondrial tRNA^{Leu(UUR)} may cause an MERRF syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:47-51.

Abstract**A case of MELAS associated with histochemical findings of muscles characteristic of MERRF**

Hidefumi Suzuki, M.D.¹⁾, Michio Ono, M.D.¹⁾, Yasuhiro Kojima, M.D.¹⁾,
Masutaro Kanda, M.D., Ph.D.¹⁾, Hiroshi Shibasaki, M.D., Ph.D.²⁾,
Mituaki Oki, M.D., Ph.D.³⁾ and Satoshi Nakano, M.D., Ph.D.⁴⁾

¹⁾Department of Neurology, Ijinkai Takeda General Hospital

²⁾Professor Emeritus, Kyoto University

³⁾Department of Neurology, Kansai Medical University

⁴⁾Department of Neurology, Osaka City General Hospital

We here report a 39-year-old woman of short stature with sensorineural deafness, who suddenly developed status epilepticus. T₂-weighed image of brain magnetic resonance imaging (MRI) revealed a high signal lesion in the left temporal area, the distribution of which was not compatible with any particular arterial supply. Lactate and pyruvate were elevated in the serum and cerebrospinal fluid. As the mitochondrial gene analysis revealed the m.3243A>G mutation, diagnosis of mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episode (MELAS) was made. In the histochemical study of a biopsied muscle, the intramuscular blood vessels reacted strongly with SDH (SSV), but the SSV was negative for cytochrome c oxidase (COX), the findings characteristic of myoclonic epilepsy with ragged-red fibers (MERRF). This is the first case of MELAS in which the muscle histochemistry showed positive SSV unassociated with increased COX.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2016;56:196-199)

Key words: mitochondrial disorders, MELAS, MERRF, muscle histochemistry
