

## Stroke-like episodes を呈さずに痙攣重積と横紋筋融解症で発症した mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) の 1 例

横山 淳<sup>1)</sup> 山口 浩雄<sup>1)</sup> 重藤 寛史<sup>1)</sup>  
内海 健<sup>2)</sup> 村井 弘之<sup>1)</sup> 吉良 潤一<sup>1)\*</sup>

要旨：症例は 24 歳の男性。夜間飲酒した翌朝に痙攣を認め当院救急部に搬送された。到着後に痙攣重積を呈して人工呼吸器管理となった。脳幹反射の異常や病的反射、髄膜刺激徴候は認めなかった。頭部 MRI の拡散強調画像で異常信号はなく、左後頭葉に陳旧性梗塞様の所見を認めた。入院直後より横紋筋融解症による高 CK 血症と急性腎不全を呈し持続血液透析濾過法を開始した。髄液中 L/P 比の著明な増加よりミトコンドリア病を疑い、末梢血にてミトコンドリア DNA の A3243G 変異(ヘテロプラスミー 20%)が判明し mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) と診断した。本症例は MELAS としては非典型的な経過を辿ったため貴重な症例と考えられた。

(臨床神経 2016;56:204-207)

Key words : MELAS, 横紋筋融解症, 急性腎不全, 痙攣重積, A3243G 変異

### 緒 言

Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) は脳卒中様発作を特徴とし、脳卒中様発作時に痙攣発作を高率に伴うのが特徴である<sup>1)</sup>。本例は MELAS に特徴的な遺伝子変異を認めたが、臨床的に明らかな stroke-like episodes を呈さないまま痙攣重積と横紋筋融解症で発症した点が特異であった。

### 症 例

症例：24 歳男性

主訴：痙攣

既往歴：特記事項なし。

家族歴：母 糖尿病・うつ病, 兄 うつ病。

生育歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙 なし, 飲酒 機会飲酒。

現病歴：発症前日大量に飲酒し、翌日全身性の痙攣を認めため当院救命センターに搬入された。搬入後に痙攣重積で人工呼吸器管理となり、同日より抗てんかん薬が開始された。

第 2 病日には人工呼吸器を離脱したが、CK 18,000 IU/l まで上昇し腎機能も悪化、ミオグロビン尿を認めた。持続的血液濾過透析を開始され、再度人工呼吸器管理となった。以後呼吸状態、腎機能ともに改善したため第 18 病日に当科転科となった。

一般身体所見：身長 162 cm, 体重 43 kg, その他有意な所見なし。

神経学的所見：意識レベルは JCS 1 で眼球運動は制限なく、滑動性眼球運動が衝動性であった。両側感音性難聴を認めた。徒手筋力検査では頸屈 4+, 頸伸 5-, 上肢近位筋 5-, 遠位筋 5, 下肢近位筋 3-, 遠位筋 5 と近位筋優位に低下していた。Gowers 徴候が陽性であった。

神経心理検査は MMSE 28 点, 改訂長谷川式認知症スケール 24 点, 軽度の見当識障害と語列挙能力の低下を認めた。

検査所見：血中乳酸 19.3 mg/dl (正常値 4.0~16.0 mg/dl), ビルビン酸 1.34 mg/dl (正常値 0.30~0.90 mg/dl) と上昇していた。髄液検査では、乳酸 30.6 mg/dl (正常値 13.7~20.5 mg/dl), ビルビン酸 1.27 mg/dl (正常値 0.63~0.77 mg/dl), L/P 比 24.1 (正常値 15 以下) と著明な上昇を認めた。

頭部 CT では大脳基底核の石灰化を認め、頭部 MRI では左

\*Corresponding author: 九州大学大学院医学研究院神経内科学 [〒 812-8582 福岡県福岡市東区馬出 3-1-1]

<sup>1)</sup> 九州大学大学院医学研究院神経内科学

<sup>2)</sup> 九州大学大学院医学研究院臨床検査医学

(Received October 24, 2015; Accepted January 19, 2016; Published online in J-STAGE on March 8, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-000834

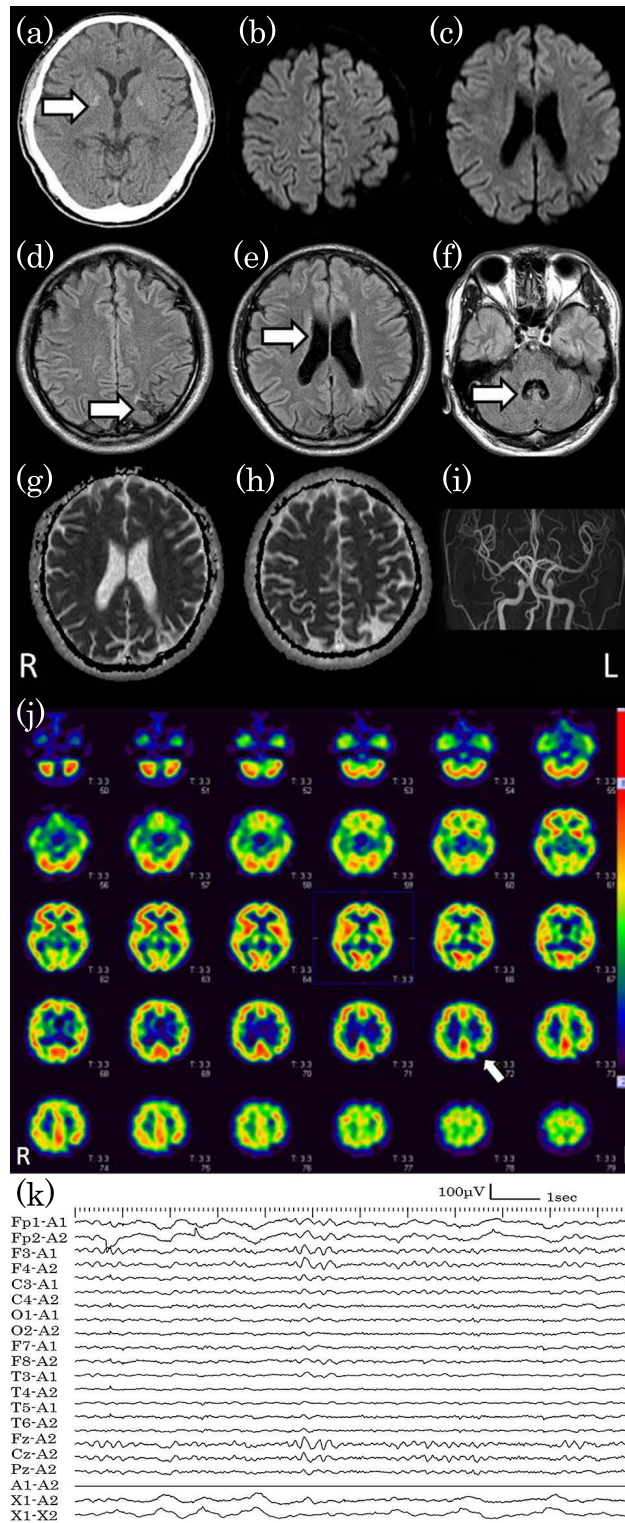


Fig. 1 Head CT, brain MRI, SPECT, and electroencephalogram findings.

(a) Head CT shows calcification of the bilateral globus pallidus (axial, 250 mA 120 kVp) (arrow). (b, c) No significant findings on brain diffusion-weighted images (axial, 3 T; TR 3,700 ms, TE 72 ms). (d) Evidence of an old infarct in the left occipital lobe on FLAIR images (axial, 3 T; TR 9,000 ms, TE 110 ms) (arrow). (e, f) Enlargement of the lateral and fourth ventricles on FLAIR images indicating mild diffuse cerebral atrophy (axial, 3 T; TR 9,000 ms, TE 110 ms) (arrow). (g, h) No significant findings on brain apparent diffusion coefficient (axial, 3 T; TR 3,421 ms, TE 62 ms). (i) No significant findings on MR angiography (3 T; TR 20 ms, TE 3.45 ms). (j) 99mTc-ECD SPECT shows decreased cerebral blood flow in the defected portion of the left occipital lobe (arrow). (k) Electroencephalograms demonstrate no epileptic discharges, but show diffuse intermittent irregular slow waves.

後頭葉に陳旧性梗塞様所見を示す FLAIR 画像での低信号域を認めた。また側脳室・第 4 脳室は拡大し、大脳の軽度のびまん性萎縮を認めた。DWI や ADC、頭部 MRA で有意な所見は認めなかった。<sup>99m</sup>Tc-ECD SPECT では左後頭葉の欠失部位での集積低下を認めた (Fig. 1)。MRS は施行していない。

救急科入院時に複数回施行された脳波は鎮静のため poor study であったが、明らかでないかん性異常は認めなかった。当科転科時の脳波検査では断続的な不規則 θ、頻回の間欠性徐波群の出現をびまん性に認めたが、明らかな局在性、てんかん性異常は認めなかった (Fig. 1)。針筋電図では右大腿四頭筋、右前脛骨筋で、brief, small, abundant motor-unit potentials 様の筋原性の所見を一部で認めた。好気性負荷試験は下肢筋力の低下のため施行できなかった。末梢血のミトコンドリア遺伝子検査にて A3243G 変異 (ヘテロプラスミー 20%) を認めたため、MELAS と確定診断した。ホルター心電図および心エコーは正常所見であった。筋生検は施行していない。

臨床経過：レベチラセタム 1,000 mg/day、クロナゼパム 1.5 mg/day を継続し、ユビデカレノン 30 mg/day の投与を開始した。神経心理学的検査成績は改善、筋力も徐々に回復した。第 62 病日にリハビリ目的に転院となった。

## 考 察

40 種類以上の遺伝子変異が MELAS とその類縁症例で報告されている<sup>2)</sup>。その中で mtDNA 上の MT-TL1 遺伝子 (mitochondrially encoded tRNA leucine 1) の A3243G (約 80%) および T3271C 点変異 (約 10%) が大半を占める<sup>2)</sup>。

A3243G 変異と横紋筋融解症に関して確認しえた報告例をまとめた (Table 1)<sup>3)~6)</sup>。本邦から少量の飲酒を契機に横紋筋融解症を呈した T3271G 変異の症例が報告されている<sup>7)</sup>。

MELAS では感染症、頭部外傷、運動や入浴等による身体的ストレス、寒冷曝露、精神的ストレスなどが脳卒中様発作の誘発因子とされているが<sup>8)</sup>、本症例の誘発因子としては、飲酒が推測される。本例では左後頭葉に陳旧性梗塞様の所見を認めているが、局所的なてんかん波は複数回施行した脳波で認めておらず、本例の痙攣は大量飲酒による急性症候性発作の可能性も否定できない。他方 MELAS ではミトコンドリア

呼吸鎖の酸化的リン酸化が障害され、アストロサイトのグルタミン酸トランスポーターの機能が低下し、細胞外グルタミン酸濃度が上昇する。それにより隣接するアストロサイトやニューロンが次々と活性化する可能性が指摘されている<sup>2)</sup>。エタノール摂取時はミトコンドリア障害を起こしやすく<sup>9)</sup>、急性症候性発作および痙攣重積を呈しやすい状態だったのではないかと推測される。

また stroke-like episodes の急性期には大脳皮質に DWI 高信号を呈するとされるが、成人の場合は血管性浮腫を反映して ADC 値が上昇していることが多く、DWI で高信号となりにくいことが指摘されている<sup>10)</sup>。本症例は DWI でも ADC でも所見を認めなかった点が特異である。その点も入院の契機となった痙攣発作が急性症候性発作の可能性を考える理由である。

本症例は明らかな stroke-like episodes や画像変化を伴わずに痙攣重積に至り、さらに横紋筋融解症を発症した。このような症例の報告は少なく、診断・治療上で貴重な症例と考えられた。

※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) 後藤雄一. ミトコンドリア脳筋症. 杉本恒明, 矢崎義雄編. 内科学. 第 10 版. 東京: 朝倉書店: 2013. p. 2339-2342.
- 2) Iizuka T, Sakai F. Pathophysiology of stroke-like episodes in MELAS: neuron-astrocyte uncoupling in neuronal hyperexcitability. *Future Neurol* 2010;5:61-83.
- 3) Hara H, Wakayama Y, Kouno Y, et al. Acute peripheral neuropathy, rhabdomyolysis, and severe lactic acidosis associated with 3243 A to G mitochondrial DNA mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:1545-1546.
- 4) Löfberg M, Jänkäälä H, Paetau A, et al. Metabolic causes of recurrent rhabdomyolysis. *Acta Neurol Scand* 1998;98:268-275.
- 5) Gabow PA, Kaehny WD, Kelleher SP. The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine (Baltimore)* 1982;61:141-152.
- 6) Blum S, Robertson T, Klingberg S, et al. Atypical clinical presentations of the A3243G mutation, usually associated with

Table 1 Reported cases of rhabdomyolysis associated with mtDNA A3243G mutation.

Age/Sex	Symptoms	Trigger	Stroke-like episodes
33y/F <sup>3)</sup>	Acute polyneuropathy Lactic acidosis	N.D.	(-)
43y/F <sup>4)</sup>	Muscle pain	N.D.	(-)
63y/F <sup>5)</sup>	N.D.	Statin	(+)
51y/M <sup>6)</sup>	Easy fatiguability	Mild trauma	(-)
24y/M (this case)	Status epilepticus	Alcohol	(-)

N.D. = not described.

MELAS. Intern Med J 2011;41:199-202.

- 7) 新出明代, 中野 智, 田口吉孝ら. 飲酒を契機に死の転帰をとった MELAS T3271C 変異の一例. 臨床神経 2000;40:561-565.
- 8) Iizuka T, Sakai F, Ide T, et al. Regional cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity during chronic stage of stroke-like episodes in MELAS. Implication of neurovascular cellular mechanism. J Neurol Sci 2007;257:126-138.
- 9) Hoek JB, Cahill A, Pastorino JG. Alcohol and mitochondria: a dysfunctional relationship. Gastroenterology 2002;122:2049-2063.
- 10) Ohshita T, Oka M, Imon Y, et al. Serial diffusion-weighted imaging in MELAS. Neuroradiology 2000;42:651-656.

### Abstract

#### **A case of rhabdomyolysis after status epilepticus without stroke-like episodes in mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes**

Jun Yokoyama, M.D.<sup>1)</sup>, Hiroo Yamaguchi, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Hiroshi Shigeto, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Takeshi Uchiumi, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup>, Hiroyuki Murai, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup> and Jun-ichi Kira, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

<sup>2)</sup>Department of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

A 24-year-old man was referred to our hospital emergency department due to a sudden onset of convulsions after drinking. On arrival he presented status epilepticus and was managed by artificial ventilation. He had no brainstem signs or meningeal irritation. Head MRI showed an old infarction-like lesion in the left occipital lobe, but no abnormal signals on diffusion-weighted images. The patient showed acute rhabdomyolysis (CK 18,000 IU/l) and renal failure, and hemodialysis was started. On 18 day after admission, he was transferred to our department with mild proximal limb muscle weakness and bilateral sensorineural hearing impairment. Electroencephalography demonstrated diffuse intermittent slow wave activities. We suspected a mitochondrial disease because of a significant increase in the lactate/pyruvate ratio (24.1) in the spinal fluid, and identified A3243G mutations in mitochondrial DNA (heteroplasmy 20%) in peripheral white blood cells. We diagnosed his illness as mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS). This is a rare case presenting an acute onset of rhabdomyolysis following alcohol intake related to A3243G mitochondrial mutation without preceding stroke-like episodes.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2016;56:204-207)

**Key words:** MELAS, rhabdomyolysis, acute renal failure, status epilepticus, A3243G mutation