



高度のミトコンドリアDNA A3243G変異率と臨床経過との関連が示唆されたMELASの1例*

長田 治** 岩崎 章** 西野 一三***
 埜中 征哉*** 後藤 雄一****

Key Words : MELAS, mtDNA, A3243G mutation, heteroplasmy level

はじめに

ミトコンドリア病は、細胞内小器官であるミトコンドリアの機能低下に起因する病気である。ミトコンドリアは体中の成熟赤血球以外のあらゆる細胞に存在していることから、いろいろな種類の細胞の機能が障害されたり、細胞が消失(細胞死)したりするため、その影響は多種多様な臨床症状として現れる¹⁾。Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS)は、頭痛、てんかんおよび脳卒中様発作を特徴とするミトコンドリア病で最も多い病型である。報告されている遺伝子変異の中ではミトコンドリアDNA(mtDNA) A3243G変異が最も多く、80%を占める²⁾。同じA3243G変異を有していても脳卒中様発作を発症することなく、糖尿病、感音性難聴、心筋症、消化器症状あるいは頭痛のみを呈する症例もあり、表現型の多様性が知られている。mtDNAに変異がある場合、その多くは変異したmtDNAと正常なmtDNAが細胞内に混在するheteroplasmyの状態が存在する。表現型の多様性は、罹患臓

器や組織の変異mtDNAの割合(変異率)や閾値効果によって説明されている³⁾。

高度のmtDNA A3243G変異率と臨床経過との関連が示唆されたMELASの1例を経験した。加齢や糖尿病罹病期間が長くなるにつれて変異率が増加し、新たな合併症状が加わっていった可能性と、変異率が92.7%と高度であるがゆえに新たな合併症が生じなくなった可能性が考えられた。文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：38歳，女性。

主訴：呼吸苦。

既往歴・家族歴：母親と同胞全員(2人の兄，姉)が糖尿病である。

現病歴：1985年頃(12歳)から難聴，1991年頃(19歳)に糖尿病を発症した。インスリン依存状態の糖尿病でHbA1c 10%台とコントロール不良であった。2007年12月(35歳)，意識障害，左片麻痺が，2008年1月，不穏・拒薬などの精神症状が出現した。いずれも脳MRIで梗塞様病変が認められたが，エダラボン点滴投与後，いずれの

* MELAS supposed of relationship between high heteroplasmy level of the mitochondrial A3243G mutation and the clinical course. A case report. (Accepted October 13, 2015).

** Osamu OSADA, M.D. & Akira IWASAKI, M.D.: 深谷赤十字病院神経内科[☎366-0052 埼玉県深谷市上柴町西5-8-1]; Department of Neurology, Fukaya Red Cross Hospital, Fukaya, Saitama 366-0052, Japan.

*** Ichizo NISHINO, M.D., Ikuya NONAKA, M.D. & ****Yuichi GOTO, M.D.: 国立精神・神経医療研究センター疾病研究第1部，****疾病研究第2部; Departments of Neuromuscular Research and ****Mental Retardation and Birth Defect Research, National Center of Neurology and Psychiatry, Kodaira, Tokyo, Japan.

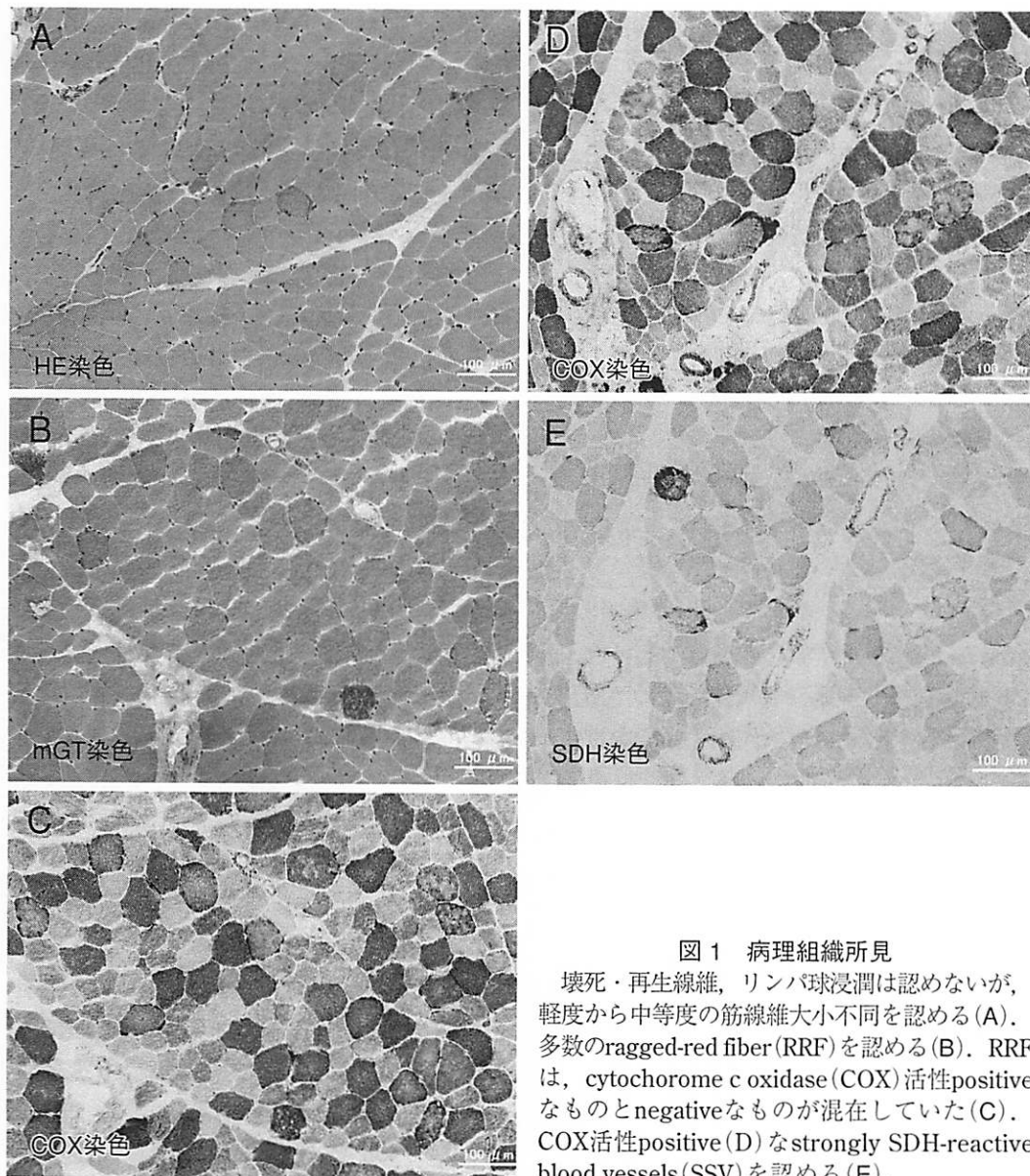


図1 病理組織所見

壊死・再生線維，リンパ球浸潤は認めないが，軽度から中等度の筋線維大小不同を認める(A)．多数のragged-red fiber (RRF)を認める(B)．RRFは，cytochrome c oxidase (COX)活性positiveなものとnegativeなものが混在していた(C)．COX活性positive (D)なstrongly SDH-reactive blood vessels (SSV)を認める(E)．

症状も改善した。2008年2月，両下腿の浮腫が出現し，心不全と診断され，フロセミドの内服で浮腫は改善した。精神退行が認められた。精査を拒否されたため，心不全の精査は行われなかった。その後は外来でインスリン注射指導と栄養指導が繰り返し行われ，HbA1cは6~8%に改善した。2011年3月初旬，呼吸苦が出現し当院内科を受診した。頭痛，嘔気あり。右胸水著明で入院した。胸水はフロセミド静注で消失した。冠動脈造影検査で有意な狭窄病変は認めなかった。多彩な症状を呈する疾患でミトコンドリア病が疑われ，当科に転科となった。

転科時所見：身長149 cm，体重40 kg。体温37.0℃，血圧121/88 mmHg，脈拍101回/分。SpO₂ 94

%(室内気)。ラ音なし，心雑音なし。四肢浮腫なし。神経学的には意識清明で，脳神経系では両側高度難聴を認めた。運動系は四肢近位筋でMMT4レベルの筋力低下を認めた。四肢の筋萎縮は認めないが，四肢腱反射は減弱していた。病的足底反射は陰性であった。感覚系は，表在覚は顔面・四肢にいずれも異常を認めなかった。振動覚は両膝以下で軽度減弱していた。小脳性運動失調はなく，MMSEは24点であった。

検査所見：血液検査で血糖値は83 mg/dlでHbA1c 6.7%であった。乳酸値は1回目31.0 mg/dl，2回目36.9 mg/dl，ピルビン酸値は1回目1.01 mg/dl，2回目1.63 mg/dlといずれも繰り返し高値であった。髄液検査でも乳酸値46.0 mg/dl，ピ

表1 MELAS成人型の合併症状と本症例の対比

合併症状	頻度 (%)	本症例	
		有無	概要
脳卒中様発作	84.2	○	35歳時, 左片麻痺
けいれん・てんかん	68.4	×	
聴力障害	57.9	○	12歳時, 難聴
視野異常/視力障害	57.9	×	
頭痛	57.9	○	
精神退行	47.4	○	
低身長	42.1	○	149 cm
意識障害	42.1	○	35歳時, 意識障害
糖尿病	39.5	○	19歳時, 糖尿病
歩行困難	36.8	○	
筋力低下	34.2	○	四肢近位筋 MMT 4
閃輝暗点	28.9	×	
心疾患	28.9	○	35歳時, 心不全
認知症	23.7	×	MMSE 24点

ルビン酸値1.78 mg/dlといずれも高値であった。脳CTでは両側基底核と視床に石灰化を認め、MRIでは小脳萎縮と両側側頭葉から後頭葉にかけて梗塞様病変を認めた。経胸壁心臓超音波検査では心室中隔厚13.6 mm, 左室後壁厚14.0 mmと左室肥大を認め、肥大型心筋症様の所見であった。三角筋, 上腕二頭筋, 大腿四頭筋で針筋電図検査を施行した。いずれの被検筋でも低振幅の短持続電位を認めた。筋原性変化の所見と考えた。標準純音聴力検査で両側78 dBと高度の感音性難聴を認めた。

転科後の経過：特定疾患認定基準で、ミトコンドリア病確実例と診断した。入院中にも発作性の頭痛や嘔気を認めたことと脳卒中様発作の既往があることからMELASが疑われ、左上腕二頭筋で筋生検を施行した。病理組織学的には、壊死・再生線維, リンパ球浸潤は認めないが、軽度から中等度の筋線維大小不同を認め(図1-A), 多数のragged-red fiber(RRF)を認めた(図1-B)。RRFは、cytochrome c oxidase(COX)活性positiveなものとnegativeなものが混在していた(図1-C)。COX活性positiveなstrongly SDH-reactive blood vessels(SSV)を認めた(図1-D, E)。遺伝子検査でmtDNA A3243G変異を認めた。定量PCR法で求めた筋での変異率は92.7%であった。厚生労働科学研究・古賀班診断基準からMELAS確実例と診断した。L-アルギニン0.4 g/kg/day, CoQ10 3 mg/kg/day, フロセミド40 mg/dayの

内服を開始して同年4月中旬に退院した。2012年4月からは、本人希望でL-アルギニンの内服は中止した。その後、新たな症状の出現はなく、心筋症の進行、脳卒中様発作もみられない。

考 察

糖尿病の管理中にsick day時の糖欠乏によりMELASが誘発される機序が想定されている⁴⁾。しかしながら本症例では、HbA1c 10%台と血糖値が高値で推移していた頃に、低血糖発作を起こしていないときにMELASを発症しており、sick dayとは別の機序で発症したものと考える。変異率が臨床症状に大きく影響することが示唆されたとの報告⁵⁾や、変異率の高い症例ほど臨床症状が重い傾向があるとの報告がある⁶⁾。以下、変異率と臨床経過との関連について考察した。

2002~2007年に行われた日本人のMELAS成人型(18歳以降に発症)38例の調査から得られたMELASの合併症状とそれぞれの頻度³⁾を本症例と対比して示す(表1)。本症例では、10歳代で難聴, 糖尿病を発症し、30歳代になってMELAS, 心筋症を発症するなど、表1で合併症状として示したなかの多数の症状を認める。本症例と類似した経過を示した同じくA3243G変異を認めたMELASの症例報告がある。20歳代に難聴と糖尿病が出現し、その数年後に意識消失発作を認め、MELASと診断された症例である。著者らは、加齢とともに患者のmtDNA変異率は増加すると考えられていることから、ATP需要が多く機能不全をきたしやすい聴神経や膵B細胞では変異率が少ない時期から症状が明らかとなったのに対し、聴神経以外の中枢神経では徐々に変異率が増加して、ある閾値を越え、臨床症状を呈したと推定している⁷⁾。

正常mtDNAと変異mtDNAが混在しているときには、変異mtDNAが増加する傾向が強いとされている⁸⁾。高血糖状態は活性酸素種を生じ、変異mtDNAの増加を加速させる。糖尿病患者においては、糖尿病罹病期間が変異率の増加に最も関与すると推定されている⁹⁾。本症例においては、加齢に加え、糖尿病罹病期間が長くなるにつれて変異率が増加し、組織それぞれの閾値を越えることで合併症状が加わっていった可能性が考

えられた。

本症例では、MELAS診断後、4年以上にわたり新たな合併症状の出現はみられない。変異率は組織により異なるが、筋で高値となり、最大で92%とされている¹⁰⁾。本症例の筋での変異率92.7%は最大値に相当し、ほかの組織での変異率も同様に最大となっていると推定される。よって新たな合併症が生じないものと考えられた。

一般に心不全患者では心筋細胞内のCoQ10が欠乏していることにより、わが国では1974年から、うっ血性心不全の補助薬として30 mg/dayの用量で処方されている。しかし、この用量では効果が出にくいともされてきた。欧米を中心に30 mg/dayを超える用量での心不全患者に対する臨床研究が行われ、最近では有効との報告も出てきた¹¹⁾。

A3243G変異は主に呼吸鎖酵素複合体Iの活性低下をひき起こし、ATP合成を低下させる¹²⁾。とりわけエネルギー需要が高い心臓などで臓器障害が起りやすいとされている¹³⁾。CoQ10は呼吸鎖におけるATP合成に関与している電子伝達の担体であり¹⁴⁾、CoQ10製剤は、虚血心筋内のATP含量を増大させ、細胞呼吸機能不全から組織を防御する作用があるとされる⁷⁾。CoQ10製剤の投与により、MELASで心機能が回復した例の報告がある¹⁵⁾。また、心不全で欠乏しているCoQ10が補充され、心筋症で合成の低下しているATPが増大すると考えられる。本症例では、内服開始後、4年以上にわたり、心筋症の進行がみられない。本症例のようにA3243G変異を有するミトコンドリア病の心筋症に由来する心不全では、CoQ10製剤の投与が心筋症の症状進行抑制に寄与している可能性が考えられる。引き続き経過を観察し検証していく。

結 語

高度のmtDNA A3243G変異率と臨床経過との関連が示唆されたMELASの1例を経験した。加齢や糖尿病罹病期間が長くなるにつれて変異率が増加し、新たな合併症状が加わっていった可能性と、変異率が92.7%と高度であるがゆえに新たな合併症が生じなくなった可能性が考えられた。

本論文の要旨は、第214回日本神経学会関東・甲信越地方会(2015年9月5日)において発表した。

文 献

- 1) 後藤雄一. ミトコンドリア病の臨床と診断. 臨床症状と診断のしかた. Clin Neurosci 2012 ; 30 : 997-9.
- 2) 飯塚高浩. 代表的なミトコンドリア病. 脳卒中様発作を伴うミトコンドリア脳筋症(MELAS). Clin Neurosci 2012 ; 30 : 1020-6.
- 3) 古賀靖敏. ミトコンドリア病の診断と治療—update review—. 脳と発達 2010 ; 42 : 124-9.
- 4) 鈴木 進, 岡 芳知, 門脇 孝, ほか. ミトコンドリアDNA異常による糖尿病調査報告. 糖尿病 2004 ; 47 : 481-7.
- 5) 三牧正和, 竹下絵里, 西野一三, ほか. ミトコンドリアDNA m.3243A>G変異を有する308例の検討[会]. 脳と発達 2013 ; 45 Suppl : S297.
- 6) 丹野芳範. ミトコンドリア脳筋症におけるヘテロプラスミー(heteroplasmy)と臨床症状, 病理所見の関連性の研究. 新潟医学会誌 2002 ; 116 : 619-30.
- 7) 國府田尚子, 長坂昌一郎, 松本千明, ほか. 糖尿病と感音性難聴が先行し, 経過中MELASの症状を呈したミトコンドリア遺伝子異常の1例. 糖尿病 1996 ; 39 : 511-6.
- 8) 太田成男. ミトコンドリアDNAその特徴, 遺伝, ヘテロプラスミー, 閾値効果. 臨床検査 2005 ; 49 : 9-15.
- 9) Nomiya T, Tanaka Y, Hattori N, et al. Accumulation of somatic mutation in mitochondrial DNA extracted from peripheral blood cells in diabetic patients. Diabetologia 2002 ; 45 : 1577-83.
- 10) Finsterer J. Genetic, pathogenetic, and phenotypic implications of the mitochondrial A3243G tRNA^{Leu} (UUR) mutation. Acta Neurol Scand 2007 ; 116 : 1-14.
- 11) 森下竜一. 心不全とコエンザイムQ10に関する最近の話題. Anti-aging Science 2013 ; 5 : 269-75.
- 12) 桐野陽平, 鈴木 勉. MELASにおけるA3243G変異とtRNA修飾異常. 臨床検査 2005 ; 49 : 89-95.
- 13) 荒川健一郎, 井川正道, 米田 誠. ミトコンドリア心筋症と代謝治療. 細胞 2014 ; 46 : 320-3.

- 14) de Wit HM, Westeneng HJ, van Engelen BG, Mudde AH. MIDD or MELAS : that's not the question MIDD evolving into MELAS ; a severe phenotype of the m.3243A>G mutation due to paternal co-inheritance of type 2 diabetes and a high heteroplasmy level. *Neth J Med* 2012 ; 70 : 460-2.
- 15) 寺井秀樹, 猪原明子, 麻薙美香, ほか. コエンザイムQ10投与により改善したミトコンドリア心筋症の1例[会]. 第552回日本内科学会関東地方会 2008年3月.

<Abstract>

MELAS supposed of relationship between high heteroplasmy level of the mitochondrial A3243G mutation and the clinical course.

A case report.

by

Osamu OSADA, M.D., Akira IWASAKI, M.D., *Ichizo NISHINO, M.D., *Ikuya NONAKA, M.D. & **Yuichi GOTO, M.D.

from

Department of Neurology, Fukaya Red Cross Hospital, Fukaya, Saitama 366-0052, Japan and Departments of *Neuromuscular Research and **Mental Retardation and Birth Defect Research, National Center of Neurology and Psychiatry, Kodaira, Tokyo, Japan.

We report a 38-year-old female patient with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and

stroke-like episodes (MELAS). Around the age of 12, she developed hearing loss and around the age of 19, diabetes mellitus. She suffered from disturbance of consciousness and hemiplegia in December 2007, at the age of 35, and psychiatric symptoms in January 2008. Brain MRI revealed lesion suggesting acute infarction and edaravone infusion was successful for her symptoms. In February 2008, she noticed edema in the lower limbs. Cardiac dysfunction was pointed out and oral administration of furosemide was started. The symptom was improved. In March 2011 she was aware of dyspnea and was admitted to our hospital. Cardiac dysfunction was pointed out again. The echocardiogram showed hypertrophic cardiomyopathy. Laboratory tests revealed increased level of lactate and pyruvate acid both in blood plasma and the cerebrospinal fluid. We diagnosed her with mitochondrial disease (definite). Moreover, by biopsy of the left biceps brachii muscle, she was diagnosed as having MELAS associated with mitochondrial DNA A3243G mutation, of which heteroplasmy level (cellular content of the mitochondrial mutation) was 92.7% in the muscle. Since she was treated with coenzyme Q10, her condition has been stable for more than 4 years. We suppose that some symptoms, including stroke-like episodes and cardiac dysfunction, were manifested, as heteroplasmy level increased with age and duration of diabetes mellitus, and that no more symptoms were added after the highest heteroplasmy level.

* * *