

両側高度感音性難聴を呈したミトコンドリア脳筋症 (MELAS)

吉川 智子 (東海学院大学 人間関係学部)
松岡 理奈 (順天堂大学 医学部耳鼻咽喉科)
池田 勝久 (順天堂大学 医学部耳鼻咽喉科)
岩田 吉生 (愛知教育大学 障害児教育講座)

要約 両側高度感音性難聴を併発した Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke like episodes (MELAS) ミトコンドリア脳筋症の1症例の病態について検討した。症例は現在51歳の女性。25歳時よりI型糖尿病を発症し治療中であった。遺伝子検索により mtDNA3243A/G点変異が認められ、ミトコンドリア脳筋症 (MELAS) が診断されている。脊髄小脳変性症、慢性腎疾患、および軽度肝疾患も併発していた。30歳時より両側高度感音性難聴により通院していたが、会話の聴取が困難になったため、43歳時に順天堂大学耳鼻咽喉科外来に受診した。裸耳聴力が右側105dB、左側105dB (4分法) で進行性であり、補聴器による会話の聴取が可能であったが次第に困難となり、50歳時に左側人工内耳埋め込み術を施行した。ミトコンドリア脳筋症 (MELAS) は、ミトコンドリアの電子伝達系酵素活性の低下により、酸化的リン酸化によるATP産生が減少し細胞障害を引き起こす疾患である。たとえ点変異が同じでも、症例により異なる症状を呈するので、全身症状から経過観察を行っていく必要が考えられた。

キーワード: ミトコンドリア病, MELAS, 脳卒中様発作 (SE), 高度感音性難聴

1. はじめに

ミトコンドリア病は、細胞内でエネルギー産出に関与する重要な小器官であるミトコンドリアの機能異常により、全身臓器に障害をきたす予後不良の難治性疾患である¹⁾。このミトコンドリア病の原因として、ミトコンドリアDNAの異常だけではなく、核DNAにも異常が見いだされており、種々の病型が提示されている。3大病型として MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes), CPEO (chronic progressive external ophthalmoplegia), MERRF (myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers) があり、日本全国の疫学調査では、ミトコンドリア病741例中、MELASが233例 (31.4%) であったと報告されており、3大病型の中で最も頻度が高かったことが認められている^{1) 2)}。このミトコンドリア脳筋症 (MELAS) は、1984年 Pavlakisらによって提唱されたミトコンドリアの機能・形態異常に基づく疾患概念であり、主症状として脳卒中様発作 (SE) を繰り返す疾患である³⁾。臨床経過の中で、痙攣や一過性の意識障害などが頻回に認められ、脳卒中様発作 (SE) の初発年齢の約70%が15歳未満であることが報告されている⁴⁾。しかしながら、成人において脳卒中様発作 (SE) で初発し、中枢神経系以外の多臓器の病的所見に乏しい例では、血管炎や静脈洞炎、塞栓症などの脳血管障害や脳炎などの疑いとして診断を下されることが多く、MELASの臨床像が正しく理解されていないことが指摘されている⁵⁾。また、合併症として糖尿病も報告されている⁶⁾⁻¹⁰⁾。膵B細胞からのインスリン分泌過程にはミトコンドリア

アでのATP産生が重要な位置を占めており、ストレプトゾトシンが糖尿病を引き起こす機序として、ミトコンドリアの電子伝達系抑制によるインスリン分泌の抑制が考えられている¹¹⁾。さらにMELASの分子遺伝学的機構も徐々に解明されてきており、正常な tRNA^{LEU (UUR)} には存在する anticodonI 字目の転写後タウリン修飾が、MELASの変異 tRNA^{LEU (UUR)} では欠損していることが明らかにされている。このタウリン修飾欠損により UUA コドンは読めるが、UUG コドンは読めなくなるという MELAS に特異的翻訳障害が生じ、UUG コドンを多く含む ND6 蛋白の合成に障害をきたし、complex I 活性が低下すると考えられている¹²⁾。今回われわれは、ミトコンドリア病の病型の1つである MELAS の1症例を経験したので報告する。

2. 倫理的配慮

論文作成に当たり、内容の倫理性を十分配慮した。人を対象とする研究についてはヘルシンキ宣言を遵守し、個人情報保護法などに抵触しないように十分配慮した。

3. 症例

順天堂大学耳鼻咽喉科の外来で、診察を受けた症例を対象とした。

症例: 51歳, 女性

主訴: 両側高度感音性難聴

既往歴: I型糖尿病, 脊髄小脳変性症, 慢性腎疾患, 軽度肝障害。25歳より糖尿病が発症した。以前は、随

時血中CPR0.1～0.3mg/mlと、内因性インスリン分泌高度低下の状態となり、コントロールは不安定となり低血糖を頻発し、救急の入退院を繰り返していた。しかしながら強化インスリン療法にてHbA1c7.8～8.4%のコントロールを行った結果、病態により血糖が不安定になりやすいが、現在は低血糖がほとんど認められなくなった。また、意識障害のための治療の入院時に歩行のふらつき、構音障害が生じたため、脳神経内科にてMRIを撮影し、画像所見により両側小脳と脳幹の委縮が認められた。慢性腎疾患は腎機能の評価がeGFR45であり、糖尿病性による腎疾患ではないと考えられた。

現病歴： 30歳頃より両側難聴が進行し、MELAS 3242塩基点突然変異解析により、ミトコンドリア脳筋症が確定された。両側ともに進行性の高度難聴であり、家族や職場でのコミュニケーションにかなりの障害があった。障害程度等級は3級であり、補聴器がないとコミュニケーションが取れない状況であった。

家族歴： 難聴を呈する親族は、症例の長女と次女、症例の母親とその母親の兄、および症例の祖母であった。

そこで、症例の娘に対してMELAS3243塩基点突然変異解析を行ったところ、2名ともにミトコンドリアDNAm.3243A>G変異のミトコンドリア脳筋症が確定された。

検査所見：鼓膜所見は正常であった。純音聴力検査、語音聴力検査はRION AA-75を使用した。純音聴力検査は4分法で裸耳にて右側105dB、左側105dBであった(図1)。語音聴力検査では、右側30%、左側5%であった。歪成分耳音響放射はRION OAEスクリーナーER33を使用した。S/N比が右側にて2kHzでは4dB、3kHzでは2dB、4kHzでは2dBであった。左側では2kHzにて-1dB、3kHzでは-2dB、そして4kHzでは-4dBであった(表1)。

治療：補聴器による会話が困難となったため、50歳時に左側に人工内耳埋め込み術を施行した。手術後頭痛、嘔吐が継続したため、ミトコンドリア脳筋症(MELAS)に伴う合併症を疑い、髄液検査、SPECTを施行したが特に問題がなかったため、手術後の低ナトリウム血症であったと考えられ、頭痛と嘔吐の消失の後、退院となった。

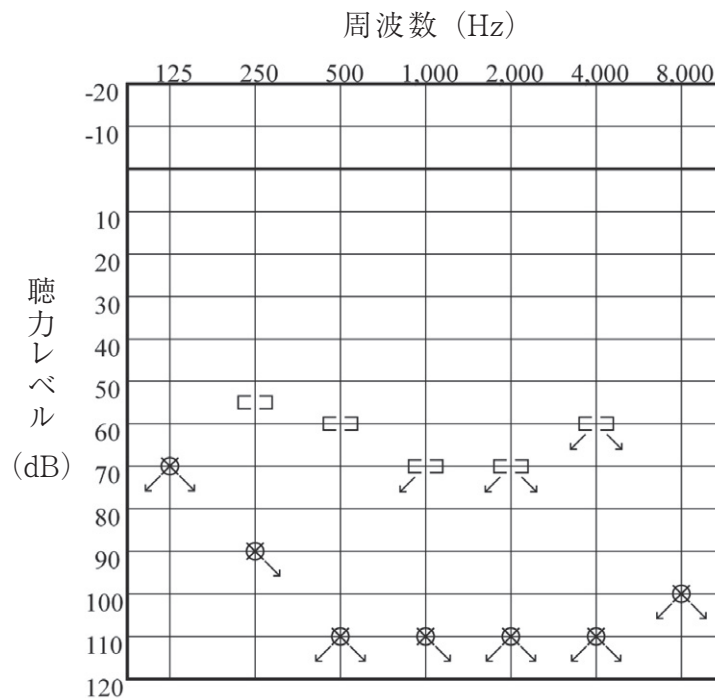


図1. 症例のオーディオグラム

表1. 歪成分耳音響放射の結果

Freq. (kHz)	2		3		4	
	R	L	R	L	R	L
DP	-18	-18	-11	-19	-20	-23
NF	-22	-17	-13	-17	-22	-19
DP-NF	4	-1	2	-2	2	-4

4. 考察

ミトコンドリア脳筋症 (MELAS) は、日本のミトコンドリア病の中で最も頻度の高い病型であり、脳卒中様発作 (SE) を特徴とする、難治性の遺伝性代謝性疾患である。

MELASの脳卒中様発作 (SE) の発症年齢のピークは5～10歳であり、約70%が15歳未満で発症される⁴⁾。痙攣、一過性の意識障害などの脳卒中様症状 (SE) がこの年齢で発症すれば、脳血管障害以外の鑑別診断としてMELASの診断が下せる。また、臨床過程の中で、痙攣や一過性の意識障害などが高率に認められるが、本症例も成人の時に一過性の意識障害が認められ、画像診断により両側小脳と脳幹の委縮が認められた。従来報告として、MELASの画像診断では、非発作時に大脳基底核の石灰化、第4脳室拡大、小脳萎縮、および大脳萎縮が認められることが報告されており、本症例も類似の結果が示唆されたと言えよう。

臨床研究にもあるように、ミトコンドリアのエネルギー代謝の障害であるミトコンドリア病の症状は多種多様であり、症状をもたらす臓器や時期は確定ができず、患者個人により、多くの可能性が示唆されている。しかしながら、本来はエネルギー代謝の活発な中枢神経系、骨格筋系、および心筋などが罹患しやすいと考えられている¹³⁾。更に同じ点変異を有しながら、症例により、中枢神経系、骨格筋、および心筋に障害をきたすのみではなく、腎、脾臓、下垂体、消化器系、皮膚などの各種の臓器や器官を障害することが明らかになっており、本症例もI型糖尿病、脊髄小脳変性症、慢性腎疾患、および軽度肝障害が認められている。

ところで、MELASは脳卒中様発作 (SE) を繰り返すことを主症状としているが、糖尿病と難聴などにより遺伝学的検査からMELASと診断されている。本症例と類似した症例も近年報告されており^{14) 15)}、MELASの疾患概念をさらに広げて考えるべきなのではないかと推察できた。このような症例に対しては、遺伝学的検査の他に、臨床症状、生化学的検査などを併せて、総合的に診断するほうがより早急に確定診断に至ることができるのではないかと考えられた。

また、脳卒中様発作 (SE) の発症機序についても明らかにする必要があると考えられる。しかしながら、MELASの中核症状である脳卒中発作 (SE) の発症機序は虚血性血管障害説や代謝性細胞障害説などが提唱されており、明確な病態生理は未だ不明である。平滑筋細胞や血管内皮細胞内のミトコンドリアの機能、および形態異常によるmitochondrial angiopathyが有力ではあるが、血管の異常と神経細胞の機能障害との関係はまだ解明されていない。血管の機能障害に伴う自動調節能の障害や、心機能の低下も憎悪因子で

あると考え、虚血で病態を解明することが一般的ではあるが、これだけではまだ十分に説明できないと考えられている。結果的に1つの因子ではなく、最小動脈や血管内皮細胞内のミトコンドリア代謝障害による血管内皮細胞内の変性、破壊、漏出性出血、血液脳関門の脆弱性による血管性浮腫や神経興奮性の興奮などの、多種多様の病態が関与していると考えた方が良いのではないかと推察できる。

いずれにしてもMELASの症状は、たとえ点変異が同じでも、症例別に異なる症状を呈するため、今後症例を注意深く経過観察していく必要があると考えられた。

5. 結語

ミトコンドリア脳筋症 (MELAS) の1症例を報告した。症例の確定診断を早急に行うためには、遺伝学的検査の他に、臨床症状、生化学的検査などを併せて総合的に診断することが必要でないかと考えられた。

著者らは申告すべき利益相反を有しない。

引用文献

- 1) 牧野 道子, 梵中 征哉: ミトコンドリアの疾患. 後藤 文男, 高倉 公朋, 木下 真男, 他編: Annual Review 神経. 東京, 中外医学社406-412, 1999
- 2) Yatsuga S, Povalko N, Nishioka J. et al: MELAS: a nationwide prospective cohort study of 96 patients in Japan. *Biochim Biophys Acta* 1820:619-24, 2012
- 3) Pavlakakis SG, Phillips PC, DiMauro S. et al: Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: a distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol* 16:481-488, 1984
- 4) Goto Y, Horai S, Matsuoka T. et al: Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS): A correlative study of the clinical features and mitochondrial DNA mutation. *Neurology* 42:545-550, 1992
- 5) Chin-Chang H, Yau-Yau W, Nai-Shin C. et al: Mitochondrial encephalopathies: CT and MRI findings and correlations with clinical features. *Eur Neurol* 35:199-205, 1995
- 6) Onishi H, Inoue K, Osaka H et al: Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) and diabetes mellitus: molecular genetic analysis and family

- study. *J Neurol Sci* 114:205-208, 1993
- 7) Remes AM, Majamaa K, Herva R et al: Adult-onset diabetes mellitus and neurosensory hearing loss in maternal relatives of MELAS patients in a family with the tRNA^{Leu} (UUR) mutation. *Neurology* 43:1015-1020,1993
 - 8) 新田 永俊, 石黒 英明, 樋口 砂里, 他: インシュリン分泌障害を呈したMELASの1例。神経内科 37: 257-262,1993
 - 9) 笹ヶ迫 直一, 志田 憲彦, 由村 健夫, 他: 母系遺伝と考えられる糖尿病。難聴を主徴としたMELASの1家系。臨床神経 33: 657-659, 1993
 - 10) 金森 晃, 田中 啓司, 梅沢 慎一, 他: 糖尿病を合併したミトコンドリア脳筋症 (MELAS) の1例。糖尿病 37 (8) :615-620, 1994
 - 11) Reardon W, Ross RJM, Sweeney MG et al : Diabetes mellitus associated with a pathogenic point mutation in mitochondrial DNA. *Lancet* 340:1376-1379, 1992
 - 12) Kirino Y, Suzuki T: Human mitochondrial diseases associated with tRNA wobble modification deficiency. *RNA Biol* 2005;2:41-44
 - 13) Ohma E, Ohara S, Ikuta F. et al: Mitochondrial angiopathy in cerebral blood vessels of mitochondrial encephalopathy. *Acta Neuropathol* 74:226-233, 1987
 - 14) Kadowaki T, Kadowaki H, Mori Y. et al : A subtype of diabetes mellitus associated with a mutation of mitochondrial DNA. *N Engl J Med* 330:962-968, 1994
 - 15) Van den Ouweland JMW, Lemkes HHPJ, Ruitenbeek W. et al: Mutation in mitochondrial tRNA^{Leu} (UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet* 1:368-371, 1992