

Case 13-2017:

A 41-Year-Old Man with Hearing Loss, Seizures, Weakness, and Cognitive Decline
(N Engl J Med 2017;376:1668-1678)

【鑑別診断】

進行性脳症の鑑別…多くのカテゴリーが含まれる。

e.g. 血管性、炎症性、自己免疫性、感染性、代謝性、薬物性、腫瘍性、神経変性性、精神障害

鑑別点：再発寛解型の経過、多巣性脳病変を呈する疾患→進行速度で分類。1つずつ否定していく。

	週～月	年
血管性	中枢神経限局性血管炎 Susac 症候群 ¹	血管性痴呆 硬膜動静脈瘻 CADASIL もやもや病
自己免疫性	自己抗体介在性辺縁系脳炎 SREAT(自己免疫性橋本脳症)	
感染性	進行性多巣性白質脳症 ² クロイツフェルト・ヤコブ病	
代謝性	多臓器型のミトコンドリア病	MELAS
腫瘍性	CNS 悪性腫瘍 CNS 悪性リンパ腫	
神経変性性	劇症性多発性硬化症	多発性硬化症

□	: 本症例に合致
■	: 本症例と相違

●中枢神経限局性血管炎(Primary Angiitis of the CNS: PACNS)

脳の中小動静脈の稀な血管炎。多巣性虚血性脳卒中が特徴。病歴として数週～数ヶ月間にわたって様々な神経学的症状を有する患者が多く、症状の一部は多巣性虚血による脳卒中に起因すると考えられている。階段状に進行する症例も存在する。一般には脳神経障害・運動失調・痙攣・その他の巣症状やびまん性症状を呈するが、最終的には頭痛及び意識障害が主要な症状となる。しかし定義上、CNS 以外には影響を及ぼさない。

●クロイツフェルト・ヤコブ病(Creutzfeldt-Jakob disease: CJD)

プリオンが原因であり、海綿状脳症を呈し、急速に進行し致命的である。発症後の予後は数ヶ月～長くても数年。CJD は全体としては稀な疾患であるが、急速進行性認知機能低下を示す患者では比較的よく見られる。症状には失調性歩行・四肢の運動失調・ミオクローヌスを含み、脳卒中を示唆する病変が時に見られる。その他の症状はプリオン蛋白のサブタイプによるが、視覚・小脳・視床・線条体の障害が起こる可能性がある。しかしながら、ミオパチー・腎障害・聴力低下が CJD で見られるとは考えにくい。

¹ 臨床的三徴は脳症・網膜動脈閉塞・難聴である。自己免疫性脳症とされ、毛細血管より太いレベルの小動脈の障害で、脳、網膜、内耳に障害を来す。多くは 20-40 歳の女性でみられる。頭痛は頻繁にみられ、脳症と関連する。

² 免疫不全患者等において JC ウイルスの活性化により発症する脱髄性疾患

●その他の血管性疾患

血管性疾患によっても脳卒中(様)の病変が見られることがある。疾患としては、静脈洞血栓症・遺伝性血管障害(もやもや病・CADASIL など)が挙げられる。しかし静脈洞血栓症は凝固亢進がなければ再発は考えにくく、出血性であることが多いため否定的である。また、患者の MRA ではウィリス動脈輪やその分枝に影響を及ぼすような中大脈管障害の所見は得られていない。

※皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症 (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarct and Leukoencephalopathy: CADASIL)

若年期から前兆を伴う片頭痛が先行、CT・MRI で同定される大脳白質病変が徐々に進行、中年期から脳卒中危険因子がなくても皮質下白質にラクナ梗塞を繰り返し発症し、うつ症状、脳血管性認知症に至る。NOTCH3 遺伝子変異を認め、病理学的には脳小血管の平滑筋の変性と、電顕でオスミウムに濃染する顆粒 (GOM) の蓄積が特徴。

●Steroid-Responsive Encephalopathy Associated with Autoimmune Thyroiditis: SREAT(自己免疫性橋本脳症とも)

再発寛解型の経過をたどり、再発性神経巣症状・進行性脳症・人格変化・痙攣・運動失調・ミオクローヌス・錐体路徴候を呈する。脳局所病変が見られることは一般的でなく、(甲状腺機能不全以外の)全身症状・末梢神経障害は見られない。

●ミトコンドリア病

1年前の症状出現時には患者は熱病に罹患していたと考えられる。その後、肺炎等の他の感染により急速な悪化がみられた。これらの要因から、代謝需要の増大に感受性が高いことが示唆される。脳卒中様エピソードを引き起こす代謝障害のほとんどは小児期に発症する。しかし、多臓器型のミトコンドリア脳筋症では発症が0~20代になることがある。本症例のように全く異なる症状を呈し、びまん性ないし多巣性の局在を示す症例では背景となる症候群の存在を念頭に鑑別を進めることが有用である。衝動性、精神症状を特徴とし、変動性だが全体としては進行性の脳症を呈するのに加え、本患者には眼球運動障害・近位筋衰弱を特徴とする痙攣・筋障害がみられた。また、片頭痛・感音難聴・低身長・悪液質・腎障害(蛋白尿)も認められた。また、患者本人は罹患していなかったが、血縁者の幾人かが糖尿病に罹患しており、消化管障害を抱える者もいた。これらの多臓器異常はミトコンドリア病の特徴であり、ミトコンドリア病では代謝活性の高い臓器に、特に高代謝状態(全身感染症など)の際に強く影響が出る。

患者には大脳皮質・皮質下の可逆性局所病変に一致する再発性・急性・一過性の脳卒中様神経巣症状がみられたが、これらの病変が主要な脳血管の灌流域と一致しないことは注目に値する。最初の検査では乳酸値が正常であったが、これは患者が当時代謝ストレス下になかったためである。その後入院中に行われた検査により、乳酸アシドーシスの持続が明らかとなった。

多臓器障害をきたすミトコンドリア脳筋症には Leigh 症候群・MERRF・Kearns-Sayre 症候群・MNGIE・MELAS がある。

Leigh 症候群……小児疾患である。

Myoclonic Epilepsy with Ragged-Red Fiber: MERRF……成人発症もありうるが、ミオクローヌスが主要な症状であり、この患者にはみられない。

Kearns-Sayre 症候群……神経巣症状は稀。

ミトコンドリア神経性胃腸管系脳筋症 (Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalopathy: MNGIE)……病初期に消化管障害を生じる。

以上から、MELAS が最も診断として適当である。

【診断】

MELAS (Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like Episodes)

【MELAS】

[原因]

ミトコンドリア DNA の点変異による酸化的リン酸化障害。32 個の点変異が同定されており、最もメジャーな変異はロイシン tRNA(UUR)をコードする *MT-TL1* 遺伝子の m.3243A→G 変異である。

[疫学]

10 万人当たり 8~236 症例と推計されている。

[症状]

- ・脳卒中様エピソード……生涯で 99%の患者が経験する。40 歳までに約 40%が経験する。
 - ・糖尿病……よく見られる
 - ・消化管障害、神経障害(感音難聴など)、運動障害、低身長、反復性の頭痛など全身臓器の多彩な障害
- 症状の初発は 20~30 歳が多い。

ストレッサーによる一時的増悪が見られる(代謝需要亢進を反映)。ストレッサーは心理的負担、栄養不足、発熱、飲酒、喫煙など様々。

[診断]

筋生検³の検体を用いてミトコンドリア遺伝子のシークエンスを行うことで点変異を同定することによる。

[病理学的・生化学的特徴]

●筋生検

- ・筋繊維の萎縮、ミオシン ATP アーゼ染色⁴でタイプ 2 線維の増加(非特異的所見)
- ・ゴモリ・トリクローム染色⁵で赤色ぼろ繊維(ミトコンドリアの異常増加を反映)
- ・COX/SDH⁶共染色法で SDH 活性は保たれるが COX 活性は低下

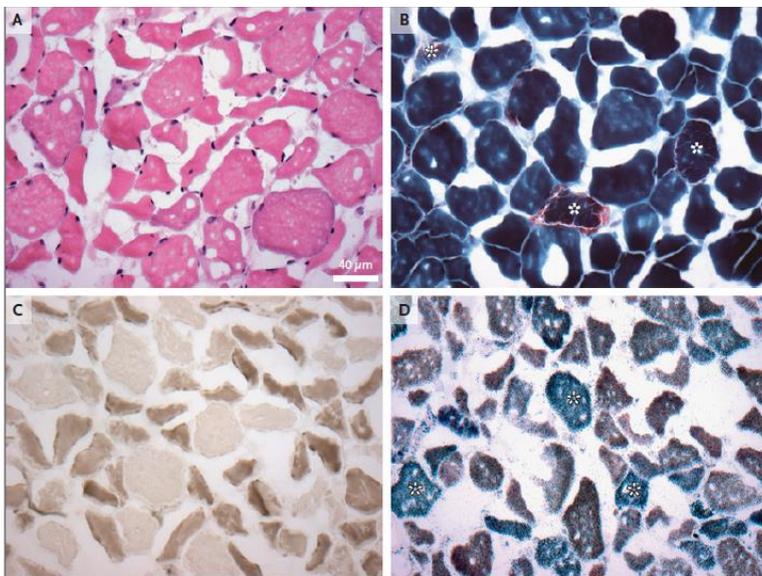


Figure 3. Muscle Specimens Obtained at Autopsy.

A hematoxylin and eosin stain (Panel A) shows markedly increased variation in fiber size. A Gomori trichrome stain (Panel B) shows numerous ragged-red fibers (asterisks). A stain for ATPase activity at a pH of 9.4 (Panel C) shows that the type 2 fibers (dark fibers) are more atrophic than the type 1 fibers (light fibers). A combined stain for COX-SDH activity (Panel D) shows numerous COX-negative, SDH-positive fibers in blue (asterisks).

(死後解剖時)

³ 変異ミトコンドリアの比率は細胞により異なる。選択圧の高い血液では比率が低くなるため診断には不向き。

⁴ 筋線維のタイプ分別のための染色。正常ヒト骨格筋では、タイプ 1、タイプ 2A、タイプ 2B の 3 つの筋線維タイプがあり、約 1/3 ずつモザイクを成して分布している。病的筋では、これに加えて未熟性を反映したタイプ 2C 線維が出現する。

⁵ 細胞内小器官のミトコンドリアやライソソームが赤染する。

⁶ コハク酸脱水素酵素。COX, SDH はともにミトコンドリア呼吸鎖酵素である。

●生化学

- ・乳酸アシドーシス

なお、多彩な症状が生じる機序として、

- ①エネルギー産生不足
- ②平滑筋および小血管内皮細胞内のミトコンドリアの反応性増殖→臓器内で毛細血管障害
- ③NO 不足→酸化ストレス

が考えられている。

[治療]

根治療法はなく、支持療法およびイベントの予防のみ。エラミプレチドが6分歩行距離を改善するとの報告があるが、第2相試験の段階である。遺伝子治療については文献レベルの報告は存在しない。なお支持療法は多岐にわたる。

- ・全身の臓器機能の検査……潜在的な障害を発見し顕在化を予防する。
- ・ストレスの回避……十分な休息、禁煙禁酒、ミトコンドリア機能に悪影響を与える薬剤⁷の禁止
- ・栄養療法、運動療法
- ・“mito cocktail”……ビタミンと補酵素の補給により ATP 産生を増加させ酸化ストレスを抑制すると考えられている。ただし臨床的なエビデンスはない。
- ・L-アルギニンの静脈または長期経口投与……NOの前駆体であり、脳卒中様エピソードを抑制する。
- ・心機能、腎機能のモニタリング……急性増悪の可能性があるため。
- ・痙攣などの症状に対する対症療法

【本症例の転帰】

遺伝子検査により m.3243A→G 変異が同定された。症状および経過は MELAS として典型的である。本症例では初発症状の出現前に息子(第一子)が出生しており、心理的負担として発症のトリガーとなった可能性がある。また、症状の増悪や蛋白尿が原因で栄養不足が深刻になり、さらに症状悪化をきたしたと考えられる。当院受診後もコントロールは不良であったが、不治の病を抱えたという心理的負担による影響は無視できない。受診1ヶ月後、異常行動のため警察が介入し再受診となったが、強力な利尿薬により急性腎不全をきたし、両室性心不全・高K血症となっていた。その後家族の希望で best supportive care とし、さらに1ヶ月後死亡した。

MELAS の診断は頭文字の症状が全て揃う必要があるが、原因不明の繰り返す脳卒中様エピソードは乳酸アシドーシスや他の神経学的特徴が見られなくとも MELAS を考慮すべきである。本症例の親族に見られるコントロール不良な糖尿病・消化管障害が MELAS と関連している可能性はあるが、現時点で親族は誰も遺伝子検査を希望していない。

⁷ アミノグリコシド系・リネゾリド等。他にバルプロ酸は肝障害リスクがあるとして本症例で使用しなかった。