

A Case of the 10 days

Case 356

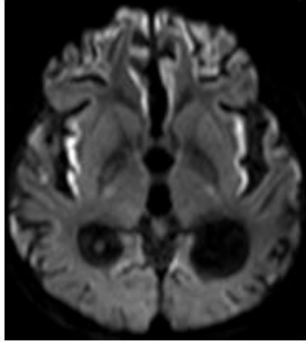
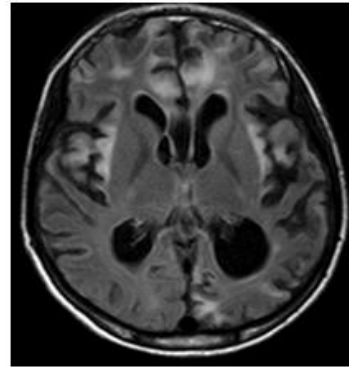
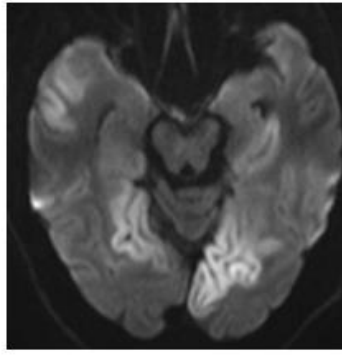
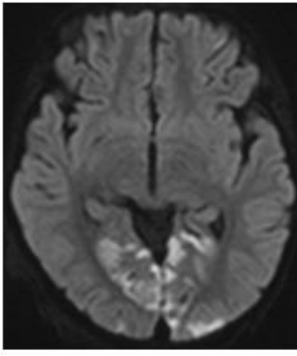
MELAS

脳病変のMRI

- 腫瘍性
- 感染性
- 自己免疫性
- **血管性**：動脈硬化、静脈性、血管奇形、**遺伝性**

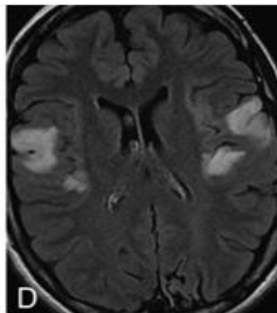
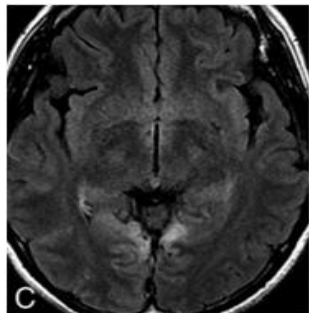
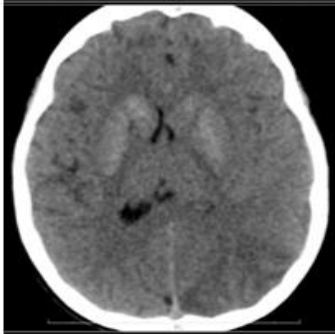
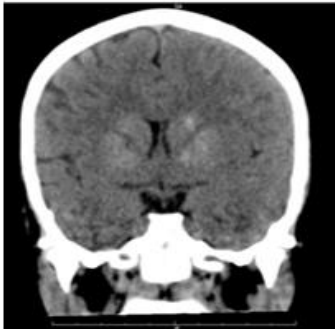
MELASの臨床的背景と画像

- 全身病だがエネルギー消費の脳や筋肉に症状が発現
- 若くして、脳血管分枝に一致しない新旧の梗塞性病変を見た場合(特に後頭葉)、MELASを鑑別の一つに入れる必要
- 遺伝的にミトコンドリアでエネルギー産生に関与する酵素形成不良で血管壁が脆弱化し、主に下肢筋症(乳酸高値)や脳症、脳梗塞様変化を呈する疾患
- (Case 298 Leigh脳症としたが、その後MELAS病に診断が変更となった)



MELAS MRI

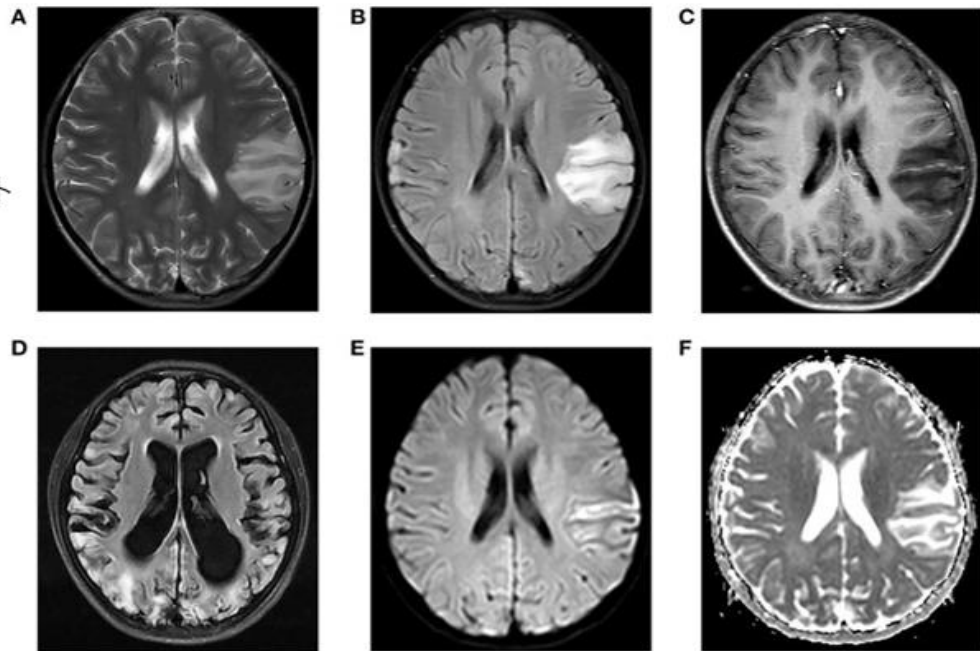
インターネット公開



MELAS MRI

インターネット公開

MELAS MRI
インターネット
公開



3年後

ミトコンドリア病

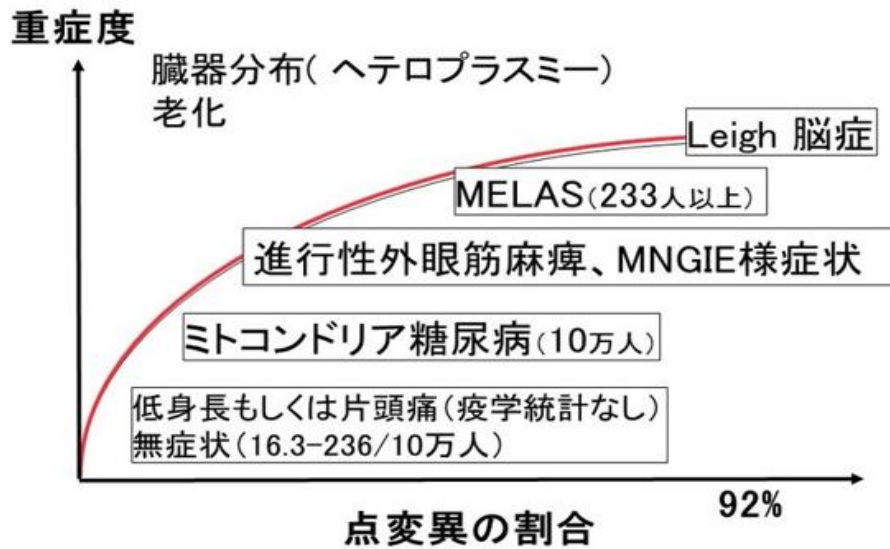
- ミトコンドリアはATPを産生する細胞小器官である
一つの細胞に1000個近くのミトコンドリアDNAが存在
- ミトコンドリアは独自のDNAを有する。このDNAの遺伝子異常
(ミトコンドリアDNAの3243番目の塩基がAからGに置き換わる
「A3243G変異」でATP産生(のための蛋白合成能)低下
- ATP産生低下により様々な症状を引き起こす総称
(遺伝子異常があったからと言って症状が出るとはかぎらない。
異常の頻度、部位により症状が異なる)

ミトコンドリア病

- Leigh脳症
- **MELAS：最も多い**
- 進行性外眼筋麻痺
- ミトコンドリア糖尿病
- 低身長 片頭痛
- 無症状

A3243G変異の臨床スペクトル

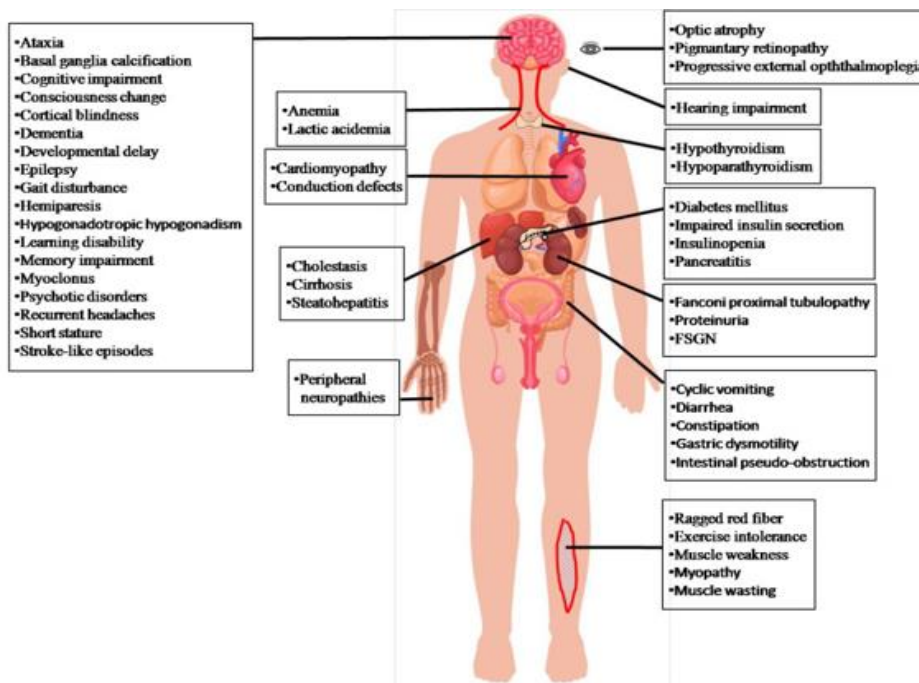
92%異常だと Leigh脳症



傾向はあるものの遺伝子異常の頻度だけでは臨床診断はつけられず。

MELAS(ミトコンドリア脳筋症)

- 全ミトコンドリア病の30-40%
- Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes
- Myopathy : みすぼらしい筋組織 筋疲労(浪費) 低身長
- Encephalopathy : 片頭痛 痙攣 基底核の石灰化、認知障害
- Lactic acidosis : 血中乳酸上昇
- Stroke-like episodes: 脳卒中様障害 半身麻痺



心筋症頻度低いが死因の原因

成人型では難聴と糖尿

MELAS 診断基準

A.臨床所見

1.頭痛／嘔吐 2.痙攣 3.片麻痺 4.同名半盲または皮質盲

5.脳画像上脳の急性局所異常所見

B.ミトコンドリア異常の根拠

1.血中又は髄液の乳酸値がくり返し高いか、またはミトコンドリア関連酵素の欠損

2.筋生検でミトコンドリアの形態異常

3. (MELAS関連の) 既知の遺伝子変異

【認定基準】確実にMELASと診断できる例

「A.卒中様の臨床所見」の2項目を満たし、かつ
「B.ミトコンドリア異常の根拠」の2項目をみたすもの
(計4項目以上必要)

【認定基準】MELASを疑う例

「A.卒中様の臨床所見」の1項目を満たし、かつ
「B.ミトコンドリア異常の根拠」の2項目をみたすもの
(計3項目以上必要)

4歳 少女

- 【現病歴】

8/17 3歳 近医より転院搬送

8/15 昼食までおにぎりを食べた。

普段から米しか食べず。

便秘のためか食欲なく、夕食食べれず。

8/16 一日食事摂取できず。

野菜ジュースを2本飲んだが3回嘔吐した。

8/17 4時に嘔吐あり、1回下痢あり。

4時頃から目の焦点が合わず震えていた。

4時半頃から四肢の間代性痙攣発作を断続的に認め、

意識障害を認めたため自家用車にて夜間輪番の近医へ行った。

- 8/26 1回目退院

低血糖症 ケトン体↑ FFA↑ 乳酸↑ インスリン↑ (?)

無熱性けいれん発作

意識障害

肝機能障害 8/22-

高乳酸血症 乳酸 49.0 mg/dl H

嘔吐、痙攣、高乳酸血症で繰り返し入院

- 9/10

大学の研究機関より電話連絡あり。
ミトコンドリア異常症に関するKSS欠失あり

(その後 MELASと診断)

- 12/15

【主訴】 けいれん

【家族歴】 同胞 2名中第 2子

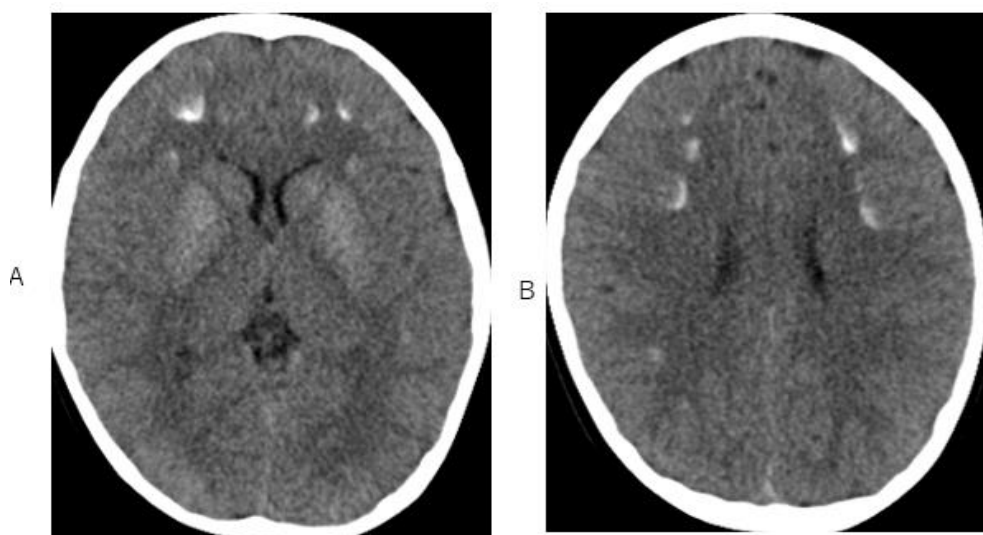
- 給食開始後すぐに椅子から滑り落ち、
先生が駆け付けると顔面チアノーゼで、**両側四肢の強直性けいれん発作あり**
約10分ほど続き、口も食いしばっており給食摂取したものを吐き出そうとしたが
出せない位だった。
手から徐々に力が抜けてぼーっとした状態になった。

- Epilepsy

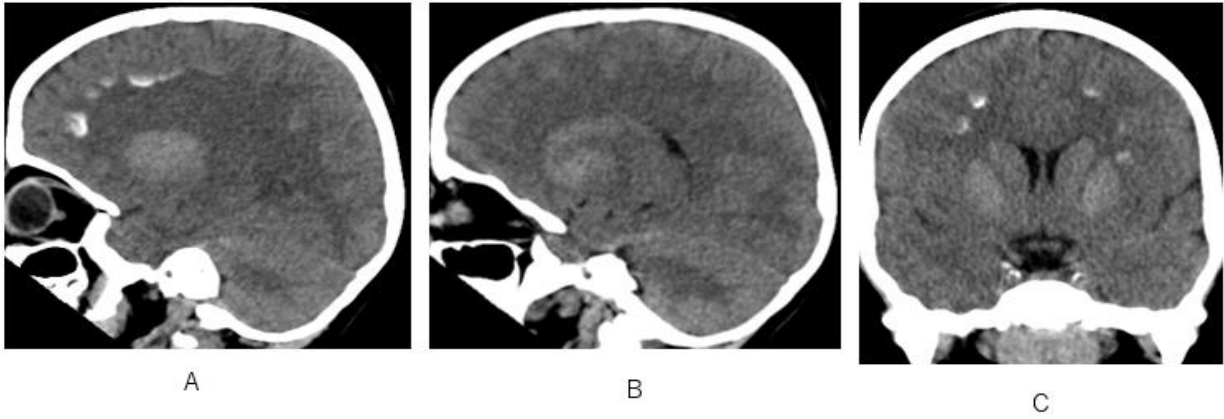
発作：10/9、12/15

頭部CT：灰白質、被殻などに高濃度域あり（2年前検査では認めず）

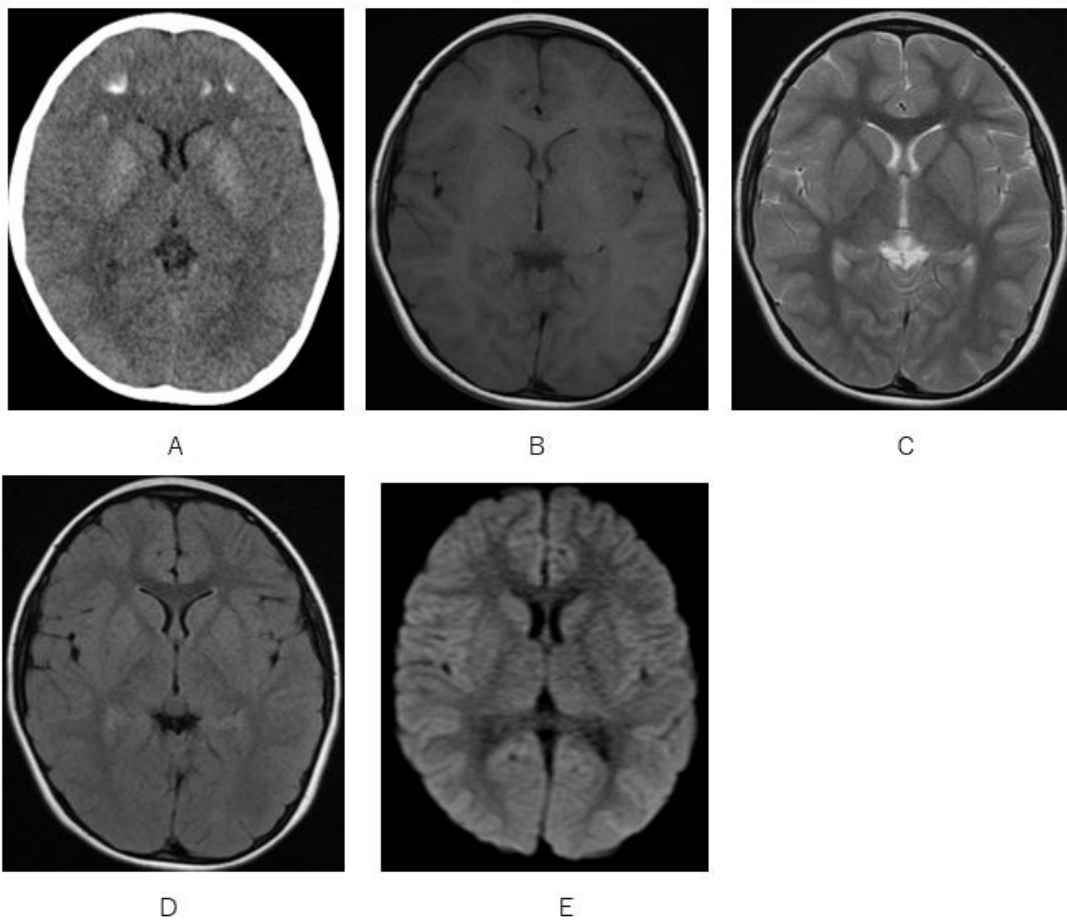
頭部MRI：変化目立たず



前頭葉の白質に高吸収域、尾状核頭、被殻にやや高吸収域
が認められる



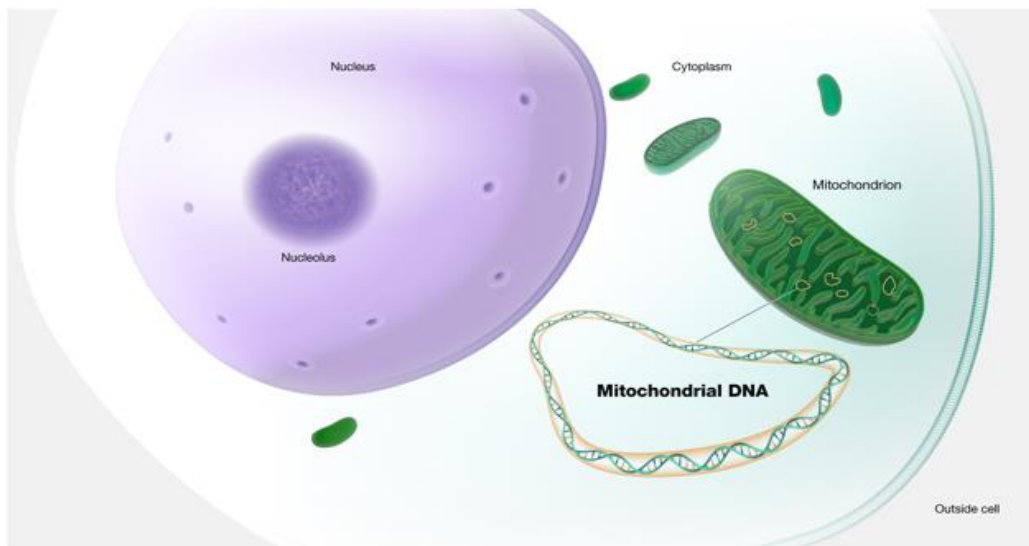
矢状断、冠状断で前頭葉の深部白質と尾状核、被殻に高吸収域が認められる

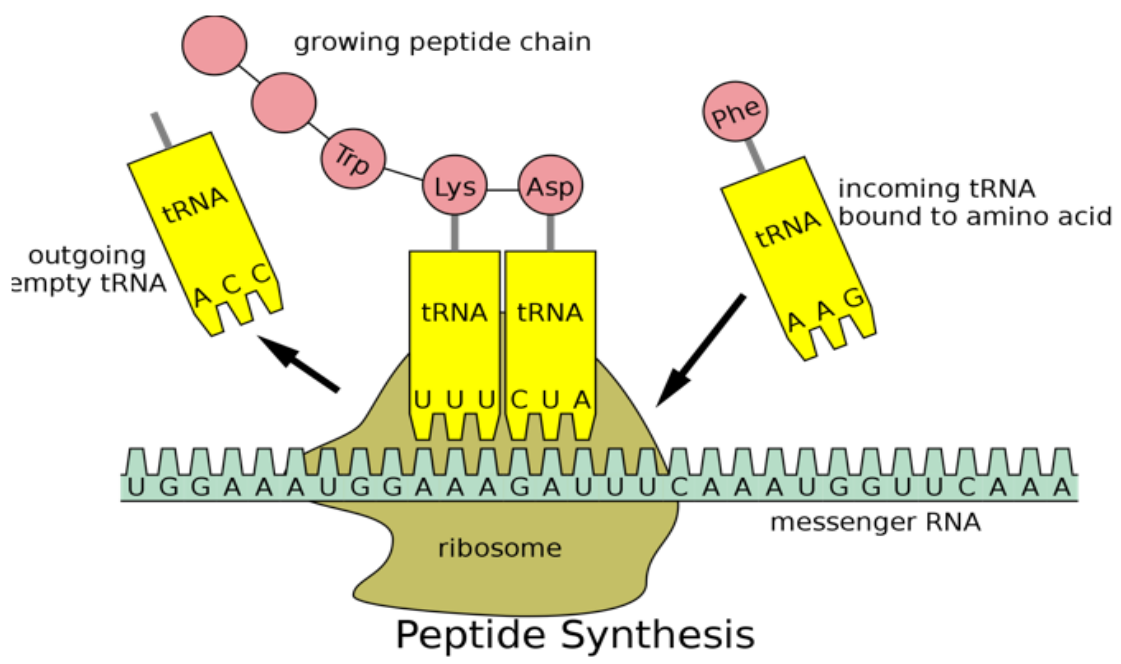
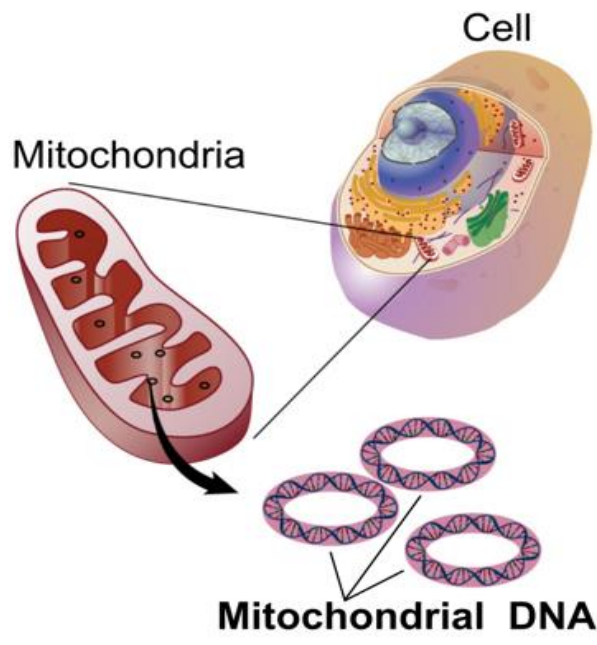


CTとMRIの対比でT1WI, T2WI, FLAIR, Diffusion WIでは
CTで認められる高吸収域に異常信号を指摘できず。
T2* WIは撮像されず。

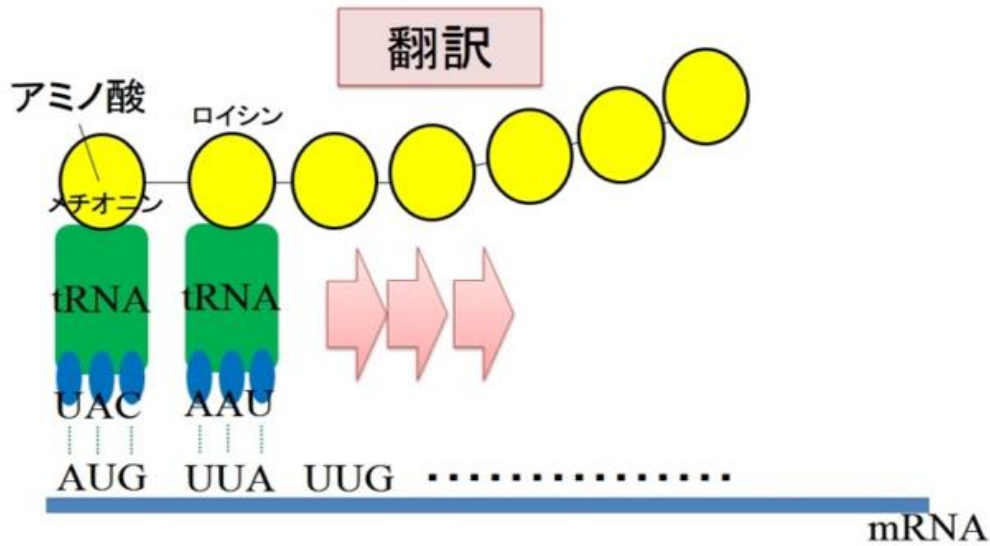
Leigh脳症：亜急性壊死性脳脊髄症 (subacute necrotizing encephalomyelopathy)

- 1951年にLeighが亜急性壊死性脳脊髄症 (subacute necrotizing encephalomyelopathy) として報告
- 2歳以前から始まる精神運動発達遅延、血中や髄液中の乳酸・ピルビン酸高値
- MRIにおける大脳基底核や脳幹の対象性の壊死性病変を特徴
- 初発症状は、**食事摂取障害**がもっとも多い
 - 運動発達遅延や体腔、筋緊張低下
 - 眼球運動の異常、視神経萎縮、視力障害などの眼の症状、**けいれん**、呼吸障害、小脳症状



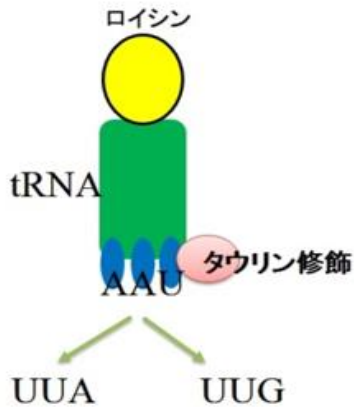


mRNA上に存在する“3つ毎の塩基配列（コドン）”をtRNA（転移RNA：transfer RNA）が読み取り、対応するアミノ酸を運んで結合していきます。



対になる塩基は「AとU」、「GとC」が対応

正常のミトコンドリアの tRNA(ロイシン)



MELASの tRNA(ロイシン)



川崎医科大学などの共同試験によって、アミノ酸の一種であるタウリンを大量に投与すれば発作を抑えられることがわかり、2019年1月、厚生労働省の部会でタウリン薬の承認申請

大正製薬ホームページ

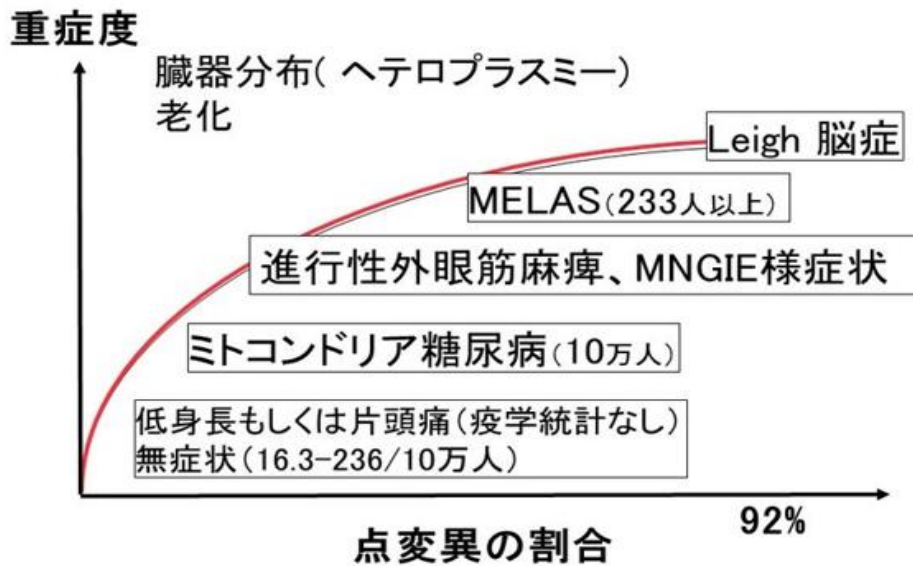
MELASのtRNAは遺伝子変異により、タウリン修飾が欠損する。
⇒ミトコンドリアタンパクの合成(翻訳)障害

矢印はおかしい逆であるべき

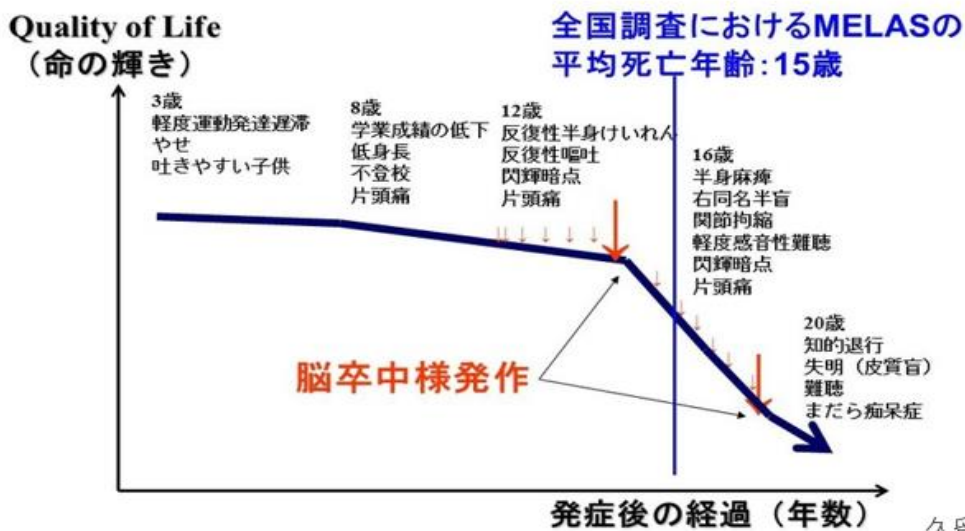
ミトコンドリア病：A3243G 変異

- 60-75% の異常 成人型 MELAS
- 75-92%の異常 小児型 MELAS
- >92% の異常 Leigh脳症 (脳全体の20%異常)

A3243G変異の臨床スペクトル

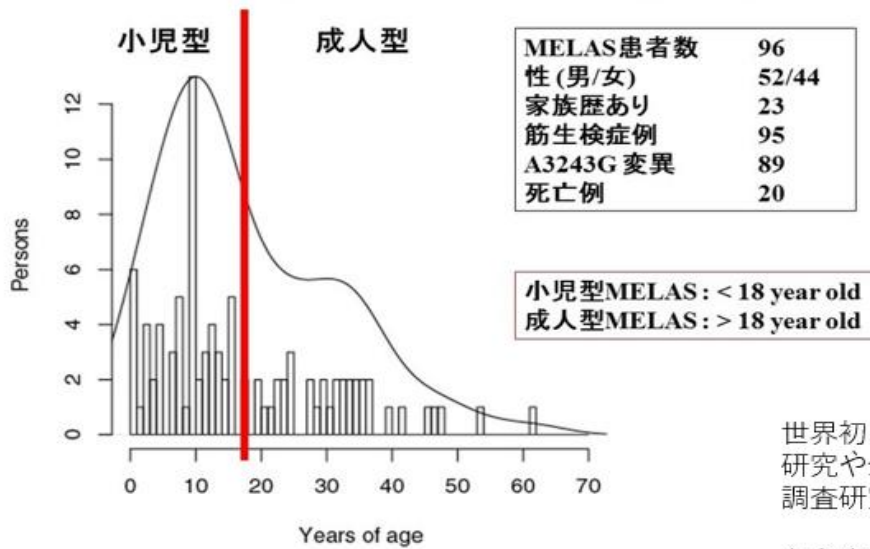


MELASの自然歴 (QOLと脳卒中様発作の関係)



久留米大学医学部
古賀靖敏

コホート研究における日本人MELASの発症年齢



世界初となるコホート研究や全国規模の疫学調査研究

久留米大学医学部
古賀靖敏

MELASの臨床的背景と画像

- 若くして、脳血管分枝に一致しない新旧の梗塞性病変を見た場合(特に後頭葉)、MELASを鑑別の一つに入れる必要
- 遺伝的にミトコンドリアでエネルギー産生に関与する酵素形成不良で血管壁が脆弱化し、主に下肢筋症(乳酸高値)や脳症、脳梗塞様変化を呈する疾患

English page

2024.10.4