

症例報告

神経症状に長期先行して腎障害を呈した G13513A 変異を有する mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) の 1 例

元田 敦子¹⁾ 倉重 毅志^{1)*} 杉浦 智仁¹⁾ 中村 毅¹⁾
山脇 健盛¹⁾ 有廣 光司²⁾ 松本 昌泰¹⁾

要旨：症例は 35 歳女性である。26 歳時より腎障害をきたし、31 歳時より慢性腎不全で腎移植待機中であった。35 歳時に全身痙攣で来院した。痙攣消失後に意識障害が長期間遷延し、血中・髄液中の乳酸とビルビン酸の高値、脳萎縮、感音性難聴をみとめ、筋生検で MELAS と確定診断した。L-アルギニン内服を開始したところ、MRI 上病変の進展はみられたものの臨床症状は大きな増悪なく経過した。その後、筋検体の遺伝子検索でミトコンドリア DNA G13513A 変異が判明した。本症例は MELAS の中でも頻度の少ない変異を有しており、stroke-like episode に先行して腎不全をきたした点が特徴的と考えられた。

(臨床神経 2013;53:446-451)

Key words：MELAS, 腎不全, mitochondrial nephropathy, G13513A 変異, アルギニン

はじめに

ミトコンドリア病の病因はミトコンドリア DNA (mtDNA) または核 DNA レベルの遺伝子変異である。MELAS では約 80% に A3243G 変異¹⁾、5% 程度では G13513A 変異を有するとされる²⁾。G13513A 変異は日本人で比較的高頻度にみられる mtDNA 変異で、表現型として MELAS, Leigh 脳症, Leber 病, それらがオーバーラップした症状と幅広い病型を示す³⁾。ミトコンドリア病は多臓器に症状を呈するが、腎症状の報告例は少なく²⁾、初発症状として現れた後に腎不全までいたった報告例は少数である^{4)~6)}。近年、腎臓におけるミトコンドリア病に特異的な所見として、Masson trichrome 染色で赤色に顆粒状濃染する granular swollen epithelial cells (GSECs) が尿細管や集合管上皮で観察されることが注目されている⁷⁾⁸⁾。

今回われわれは、慢性腎不全のみで長期経過した G13513A 変異を有する MELAS の症例を経験した。腎病理所見をふくめた経過、遺伝子変異と L-アルギニン療法への反応性について考察を加えて報告する。

症 例

症例：35 歳女性

主訴：全身痙攣

既往歴：出生時異常なし。幼少期より視力低下。20 歳時より偏頭痛。

家族歴：祖父母、両親、兄弟、息子に神経筋疾患や腎疾患なし。父方祖父母は老衰で死亡、母方祖父は胃癌・脳梗塞・上顎癌で 80 歳時に死亡。父は大腸癌で 60 歳時に死亡、母は子宮筋腫。息子は 8 歳で異常なし。

現病歴：2002 年 (26 歳時) に第 1 子妊娠 34 週に蛋白尿と高血圧を指摘されたが放置していた。2006 年 (30 歳時) に尿量増加と蛋白尿が出現し、腎生検で IgA 腎症と診断された。口蓋扁桃摘出術とステロイドパルス療法をおこなわれ、その後プレドニゾロン内服で加療されたが改善はなかった。2007 年 (31 歳時)、慢性腎不全となり再度腎生検を施行されたところ、腎硬化症の所見をみとめ、プレドニゾロン内服中止された。保存的療法で経過観察されていたが、徐々に腎機能が悪化し、腎移植を希望していた。

2011 年 4 月 (35 歳時)、朝から意識障害と流涎が出現、夜には意識障害が増悪し、失禁、嘔吐、全身痙攣が出現したため、当院に救急搬送された。

入院時現症：身長 150 cm、体重 46 kg、BMI 20.4、血圧 130/80 mmHg、脈拍 60 回/分・整、体温 36.4°C であった。挿管され、バッグバルブマスク換気 O₂ 15 l/分にて来院した。左上肢からはじまる痙攣発作が出現し 2 次性全般化をみとめた。意識 JCSIII-200、瞳孔左 2 mm/右 2 mm、対光反射両側迅速、その他脳神経系の評価は不能。運動系では筋トームス

*Corresponding author: 広島大学病院脳神経内科 [〒 734-8551 広島県広島市南区霞 1-2-3]

¹⁾ 広島大学病院脳神経内科

²⁾ 広島大学病院病理診断科

(受付日：2012 年 10 月 5 日)

正常、深部腱反射両側亢進あり、Babinski 徴候なし。感覚・協調運動・起立歩行は評価不能であった。

入院時検査所見：血液検査では WBC 18,270/ μ l (Neu 93%) と上昇していたが、CRP は 0.15 mg/dl と正常範囲であった。電解質には大きな異常なし。腎機能は BUN 82.3 mg/dl, Cre 4.47 mg/dl であり、入院前と比較して軽度の上昇であった。尿検査所見は蛋白質 2+, 潜血 1+, 赤血球 1~4/HPF, 白血球 100~199/HPF であった。動脈血液ガス分析 (O_2 15 l/分) では、pH 7.473, pCO_2 21.1 mmHg, pO_2 251 mmHg, HCO_3^- 15.3 mmol/l, ABE -7.7 mmol/l, 乳酸 11.8 mmol/l と、乳酸の著明な上昇をみとめた。髄液は無色透明、混濁なし、初圧 12 cmH₂O, 蛋白 57 mg/dl, 糖 79 mg/dl (血糖値 216 mg/dl), 細胞数 1/ μ l (多形核球：単核球 = 0 : 1) であり、髄液中の乳酸 81.5 mg/dl (正常 9~25), ピルビン酸 2.43 mg/dl (正常 0.62~1.2) と上昇をみとめた。頭部 CT で出血や梗塞なく、脳萎縮がみられた。入院翌日の脳波検査では、基礎律動 8~9 Hz の α 波が少量出現、左右差なし、後頭部優位性不明瞭で、明らかな突発異常波はみとめなかった。

入院後経過：ジアゼパム、フェノバルビタール、ミダゾラムを投与して痙攣は消失した。その後フェニトイン (維持量 390 mg/日), バルプロ酸 (維持量 1,500 mg/日) を投与した。クレアチニン上昇と電解質異常は軽度で、腎不全にともなう尿毒症による痙攣は否定的であった。血液検査で白血球増加あり、髄液糖低下もみとめたことから、脳炎を考慮してセフトリアキソンとアシクロビルを一時的に投与した。第 4 病日に抜管したが、鎮静終了後も JCSI-1 から 3 の意識障害が遷延した。第 8 病日の MRI では、右前頭頭頂葉に散在する T_2 強調画像・FLAIR 画像・拡散強調画像高信号で ADCmap が上昇した病変をみとめ、虚血性病変ではなく血管原性浮腫と考えた。血液と髄液中の乳酸とピルビン酸の上昇、感音性難聴 (第 32 病日：平均聴力レベル 4 分法にて右 47.5 dB, 左 43.8 dB), 進行性視力低下 (第 25 病日：右眼視力 = 0.05 (矯正視力 0.3), 左眼視力 = 0.04 (矯正視力 0.1 p), 水晶体 Emery-Little 分類 grade 5) あり、MELAS をうたがった。第 47 病日に筋生検施行し、MELAS と診断した。第 51 病日より L-アルギニン内服を 7.5 g/日 (0.15 g/kg/日) で開始し、第 62 病日より 15 g/日 (0.3 g/kg/日), 第 141 病日に 18 g/日 (0.4 g/kg/日) に増量した。MRI 上では血管支配域に一致しない高信号域が両側大脳皮質に加えて被殻や大脳脚まで拡大したが、てんかん重積の再出現はなかった。部分発作は続いたため、レベチラセタム (維持量 1,000 mg/日), ゾニサミド (維持量 400 mg/日), ガバペンチン (維持量 200 mg/透析後のみ) を追加した。MELAS と診断した後、バルプロ酸は漸減中止した。末梢血の mtDNA 遺伝子検査では、A3243G, T3271C, A3252G, C3256T, T3291C, G13513A 変異はみとめなかった。腎不全に対して第 45 病日より血液透析を導入、週 3 回で維持した (Fig. 1)。

病理所見：〈筋病理〉Gomori トリクローム変法染色にて ragged-red-fibers (RRF) を少数みとめた。Succinate dehydrogenase (SDH) 染色にて strongly SDH-reactive blood vessels

(SSV) が多数観察された。RRF, SSV に一致して cytochrome c oxidase (CCO) 活性が亢進しており、MELAS として矛盾しない所見であった (Fig. 2)。筋の遺伝子検査にて G13513A 変異をヘテロプラスミーでみとめ、原因遺伝子と考えられた。

〈腎病理〉以前の腎生検を再検討した。1 回目の腎生検では、光学顕微鏡所見として、糸球体の全節性硬化がめだつが、メサンギウムと管内性細胞増多は軽度であった (Fig. 3A, B)。蛍光抗体では糸球体への IgA と C3 の軽度沈着をみとめた (Fig. 3C)。尿細管は萎縮と間質線維化が中等度あり、尿細管上皮に granular swollen epithelial cells (GSECs) をみとめ、ミトコンドリア病に特異的な所見と考えられた (Fig. 3D, E)。抗ミトコンドリア抗体による検索では尿細管上皮に不均一に染色性をみとめ (Fig. 3F), ミトコンドリアが集積している可能性が考えられた。電子顕微鏡所見は mesangial deposit 1+ のみで、異常ミトコンドリアはみとめなかった。2 回目の腎生検標本では糸球体の全節性硬化と尿細管萎縮・間質線維化が進行していた。

考 察

本症例は stroke-like episode に先行して腎不全をきたした G13513A 変異を有する MELAS の症例であった。

MELAS の診断基準⁹⁾に基づき、嘔吐、痙攣、進行性視力低下 (同名半盲・皮質盲うたがい), MRI で右前頭頭頂葉を初発とした局所異常所見、血液・髄液の乳酸異常高値、筋生検にて CCO 高活性の RRF と SSV, mtDNA G13513A 変異をとまなうことから MELAS 確実例と診断した。

MELAS はミトコンドリア病の一臨床型であり、中枢神経の他に骨格筋、心、眼、肝、腎、脾、血液、内耳、消化管、内分泌症状をきたす。MELAS で腎症状をきたす頻度は心症状や内分泌症状よりも低頻度とされており²⁾¹⁰⁾, stroke-like episode や痙攣をきたす以前に腎不全となる例はさらにまれで少数の報告例のみである。しかも、これらの既報告例はすべて A3243G 変異で、G13513A 変異での報告例はしらべえたかぎりではない^{4)~6)}。本症例では、糸球体に IgA と C3 の沈着をみとめ、尿細管萎縮・間質線維化があったことから、当初腎不全の原因は IgA 腎症と考えられていた。しかし、ステロイド抵抗性である点や糸球体硬化が分節的でなく全節性硬化がめだちメサンギウム増多や管内増殖も軽度である点は IgA 腎症として典型的とはいえない。加えて、腎尿細管に GSECs が確認され、免疫染色でもミトコンドリアの不均一性があることから、ミトコンドリア病の症状として腎不全にいたったと一元的に考えた。ミトコンドリア病では尿細管障害や 2 次性巣状分節性糸球体硬化 (focal segmental glomerulosclerosis; FSGS) など非特異的な所見を呈するとされており、本症例の病理所見は矛盾しない。ミトコンドリア病では基本的に免疫グロブリンや補体の糸球体沈着はみとめないとされている¹¹⁾ が、正常人でも IgA の無症候性沈着が 4~10% 程度みとめられるという報告¹²⁾ があり、沈着が

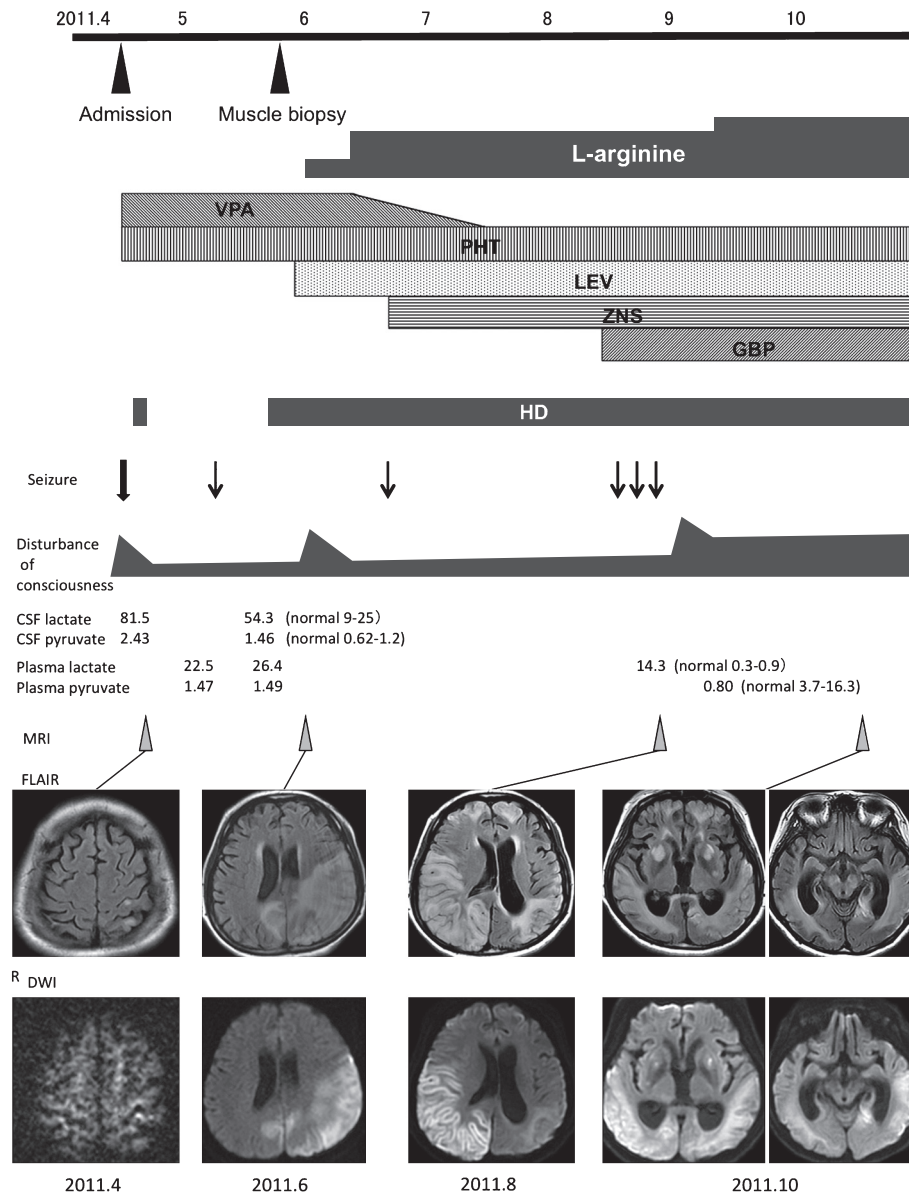


Fig. 1 Clinical course, laboratory findings, and brain MRI.

Expansion of the high signal intensity area in the cortex of bilateral temporal and occipital lobes, bilateral putamen, and cerebral peduncles is seen. (FLAIR Axial 3.0-T; TR 10,000 ms/TE 147 ms, DWI Axial 3.0-T TR 5,000 ms/TE 73 ms, b value = 1,000 sec/mm²). PHT: phenytoin, VPA: valproic acid, LEV: levetiracetam, ZNS: zonisamide, GBP: gabapentin, HD: hemodialysis, CSF: cerebrospinal fluid.

あることがミトコンドリア病を否定するものではなく IgA 腎症の合併を決定づけるものでもないと思われる。逆に、酸化ストレスが IgA 沈着やメサンギウム増生を促進させる可能性があり¹³⁾、ミトコンドリア病の病態にともない IgA が糸球体に沈着する機序も示唆される。また、本症例は妊娠を契機に腎障害をきたしており、代謝亢進がミトコンドリア病の発症に関与していることが考えられる。ミトコンドリア病に対する妊娠の影響として、子癇、産後に改善する運動耐用力低下や筋力低下、FSGSなどをきたす例が報告されているほか¹⁴⁾、

川口らは、本症例ときわめて類似した経過の 1 例を報告している⁸⁾。

mtDNA 13513G → A 点変異は、電子伝達系酵素複合体 complex 1 の構成蛋白の一つである ND5 蛋白 393 番目のアスパラギン酸をアスパラギンへ置換し、ATP 産生を低下させることでミトコンドリア病をひき起こす。G13513A 変異を有する MELAS は A3243G 変異とくらべて、高齢発症、家族歴がない、preRRF (RRF の数が少なく、サルコメア間のミトコンドリア増生のみ、RRF 所見の前段階病変)をみとめる、

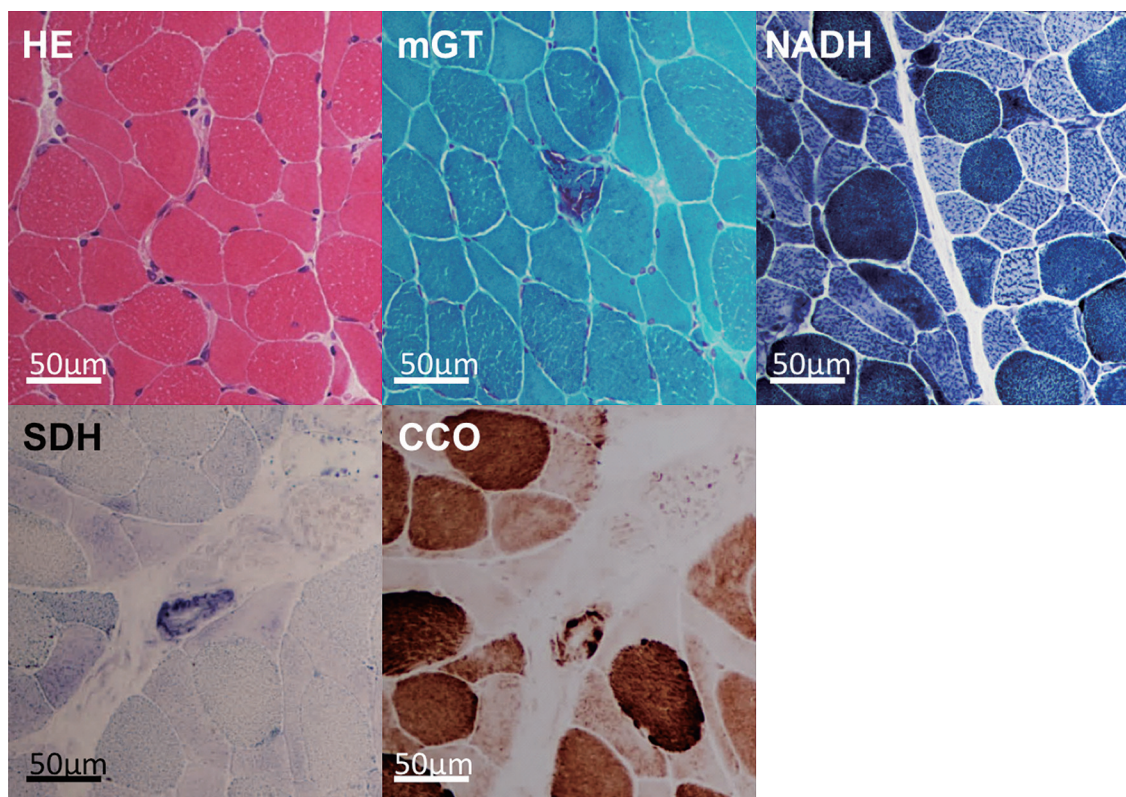


Fig. 2 Muscle biopsy from the left biceps brachii muscle shows ragged red fibers and strongly SDH-reactive blood vessels with cytochrome c oxidase activation.

HE: hematoxylin and eosin, mGT: modified Gomori trichrome, NADH: reduced nicotinamide adenine dinucleotide, SDH: succinate dehydrogenase, CCO: cytochrome c oxidase.

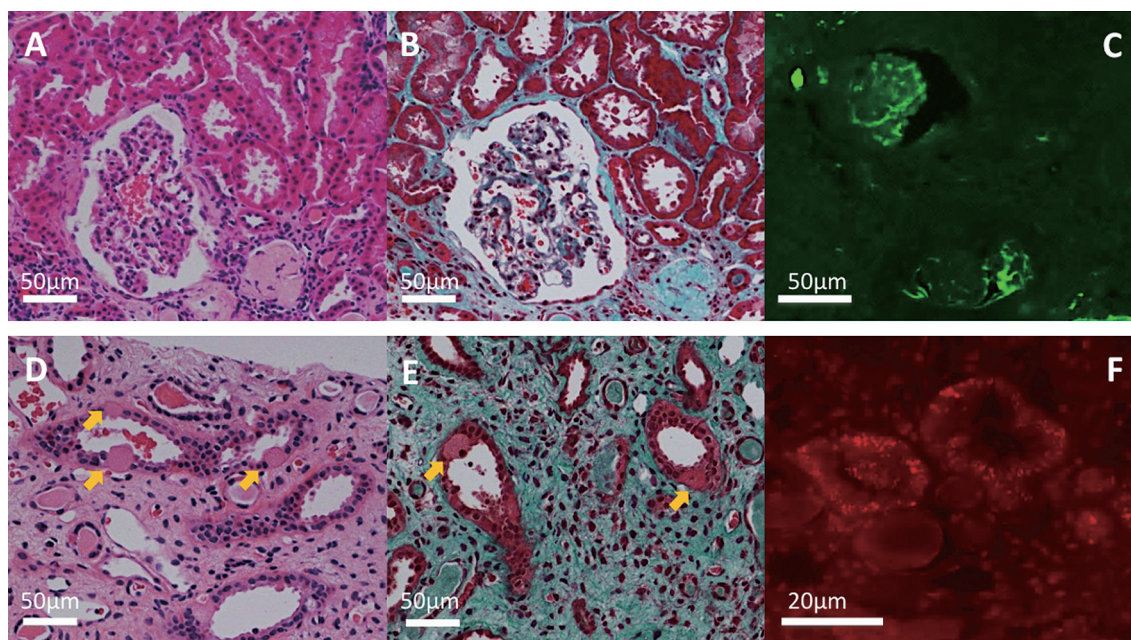


Fig. 3 Renal biopsy specimen shows global glomerular sclerosis, atrophy, and interstitial fibrosis of the renal tubules (A, B). Immunofluorescent staining shows IgA deposition in the glomeruli (C). GSECs are scattered in the renal tubular epithelial cells (D, E).

Immunofluorescent staining with anti-mitochondrial antibody shows nonuniform staining in the tubular epithelial cells. A, D: hematoxylin and eosin. B, E: Masson trichrome. C: Immunofluorescent staining with an antibody for human IgA. F: Immunofluorescent staining with an antibody for mitochondria.

complex I の機能低下が軽度, という特徴が知られているが³⁾, 本症例では孤発例であること, RRF の数が少ない印象であったことが合致している. また, 筋検体で確認されたミトコンドリア遺伝子変異が血液検体ではみとめられなかったが, mtDNA 点変異をヘテロプラスミーで有しているために臓器間で異常ミトコンドリアの量が大きく異なっている性質を反映していると考えられた. G13513A 変異は MELAS, Leigh 脳症, Leber 病, それらのオーバーラップした病型をとることが知られている. 本症例は MELAS と診断したが, 重積発作出現の 6 ヶ月後 (2011 年 10 月) の MRI では, 被殻と大脳脚に対称性の病変が出現し, Leigh 脳症に類似する面もみられた.

MELAS の治療は stroke-like episode を予防する治療が有効とされている. L-アルギニン療法 (発作期の静注療法, 寛解期の経口療法) の治験が終了しており, G13513A 変異例でも静注療法が効果的であった例が報告されている¹⁵⁾. 本症例では, MELAS の診断が確定した時点は寛解期であり, L-アルギニン経口療法を開始した. その後 MRI 上は病変の進展はみられたが, 臨床症状は大きな増悪なく経過し, アルギニンの治療効果については判断困難であった. アルギニンは血中濃度が 100 $\mu\text{mol/l}$ 以上で血管内皮機能の正常化がえられるといわれており¹⁵⁾, 本症例では経口で開始したことから血中濃度上昇までに時間がかかった可能性があり, 初期に静注療法をおこなっていれば治療効果がさらにえられたかもしれない.

MELAS の初発症状として腎障害のみを呈する 1 例を経験し, 治療抵抗性の腎障害, とくに FSGS では MELAS の可能性を積極的にうたがうことが重要と思われた. 腎症状のみの時期であれば腎生検で病理像をよく検討し, その他臓器病変を検索すること, その後 stroke-like episode の出現以降では頭部 MRI や乳酸・ピルビン酸の異常高値の確認をすることが必須と思われる. 乳酸・ピルビン酸は痙攣や腎不全によっても上昇きたすが, 著明な高値であるばあいはミトコンドリア病をうたがいが, 筋生検をふくめた精査を進めるべきであろう.

本論文の要旨は第 109 回日本内科学会総会サテライトシンポジウム「研修医・医学生の内科学会 2012 京都」(2012 年 4 月 14 ~ 15 日, 京都) において報告した.

謝辞: 本症例の筋生検検体での mtDNA を解析していただいた国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第二部 後藤雄一先生に深謝いたします.

※本論文に関連し, 開示すべき COI 状態にある企業, 組織, 団体はいずれも有りません.

文 献

- 1) Goto Y, Nonaka I, Horai S. A mutation in the tRNA^{Leu(UUR)} gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 1990;348:651-653.
- 2) 後藤雄一. 主なミトコンドリア脳筋症 MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes). *Clin Neurosci* 2006;24:658-661.
- 3) Shanske S, Coku J, Lu J, et al. The G13513A mutation in the ND5 gene of mitochondrial DNA as a common cause of MELAS or leigh syndrome. *Arch Neurol* 2008;65:368-372.
- 4) 猪原匡史, 田中晴夫, 八城正知ら. 慢性腎不全を呈した MELAS の母子例. *臨床神経* 1996;36:1069-1073.
- 5) Lederer SR, Klopstock T, Schiff H. MELAS: a mitochondrial disorder in an adult patient with a renal transplant. *Wien Klin Wochenschr* 2010;122:363-365.
- 6) Kurogouchi F, Oguchi T, Mawatari E, et al. A case of mitochondrial cytopathy with a typical point mutation for MELAS, presenting with severe focal-segmental glomerulosclerosis as main clinical manifestation. *Am J Nephrol* 1998;18:551-556.
- 7) Kobayashi A, Goto Y, Nagata M, et al. Granular swollen epithelial cells: a histologic and diagnostic marker for mitochondrial nephropathy. *Am J Surg Pathol* 2010;34:262-270.
- 8) 川口武彦, 北村博司, 花岡美貴ら. 腎生検にて Granular swollen epithelial cells (GSEC) を集合管に認めミトコンドリア異常症が疑われた腎機能低下症例 (会). *日腎会誌* 2011;53:909.
- 9) 厚生労働科学研究費補助金小児疾患臨床研究事業古賀班. MEALS の診断基準. p7. 2005 年 3 月作成. (<http://www.ped-kurume.com/pdf/mitochondria.pdf>)
- 10) Sproule DM, Kaufmann P Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke like episodes basic concepts, clinical phenotype, and therapeutic management of MELAS syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1142:133-158.
- 11) 松岡健太郎. 遺伝性腎疾患の分子診断. *病理と臨床* 2011;11:1238-1240.
- 12) Suzuki K, Honda K, Tanabe K, et al. Incidence of latent mesangial IgA deposition in renal allograft donors in Japan. *Kidney Int* 2003;63:2286-2294.
- 13) Coppo R, Camilla R, Amore A, et al. Oxidative stress in IgA nephropathy. *Nephron Clin Pract* 2010;116:c196-c199.
- 14) Say RE, Whittaker RG, Turnbull HE, et al. Mitochondrial disease in pregnancy: a systematic review. *Obstet Med* 2011;4:90-94.
- 15) Shigemori R, Fukuda M, Suzuki Y, et al. L-arginine is effective in stroke-like episodes of MELAS associated with the G13513A mutation. *Brain Dev* 2011;33:518-520.

Abstract**A case of MELAS with G13513A mutation presenting with chronic kidney disease long before stroke-like episodes**

Atsuko Motoda, M.D.¹⁾, Takashi Kurashige, M.D.¹⁾, Tomohito Sugiura, M.D.¹⁾, Takeshi Nakamura, M.D., Ph.D.¹⁾, Takemori Yamawaki, M.D., Ph.D.¹⁾, Koji Arihiro, M.D., Ph.D.²⁾ and Masayasu Matsumoto, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Clinical Neuroscience and Therapeutics, Hiroshima University

²⁾Department of Anatomical Pathology, Hiroshima University

The patient was a 35-year-old female with an 9-year history of chronic kidney disease awaiting renal transplantation. She was brought to hospital by ambulance due to a generalized convulsive seizure. Her consciousness remained disturbed after treatment for her seizure, and sensorineural deafness was noted. Lactic acid and pyruvic acid levels were extremely elevated in both the plasma and the cerebrospinal fluid, and brain atrophy was obvious on brain imaging. These findings suggested mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes, which was confirmed by muscle biopsy. Previous renal biopsy specimen showed focal segmental glomerulosclerosis and granular swollen epithelial cells. She had no acute progression of the stroke-like episode with L-arginine treatment. However, the brain lesions expanded on MRI. Mitochondrial DNA analysis from a muscle biopsy specimen showed G13513A mutation. The G13513A mutation and the long history of preceding renal failure before the stroke-like episodes were distinctive features in this case.

(Clin Neurol 2013;53:446-451)

Key words: MELAS, renal failure, mitochondrial nephropathy, G13513A mutation, arginine
