

糖尿病を合併した若年発症ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作症候群 (MELAS) の剖検例

たか せ ひろ ふみ やま もと まさ ひろ
 高 瀬 裕 史¹⁾ 山 本 昌 弘²⁾
 すぎ もと とし つぐ
 杉 本 利 嗣²⁾

キーワード：インスリン依存性糖尿病，ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作症候群，Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, Stroke-like episodes, MELAS, イレウス, A3243G

要 旨

症例は、31歳、男性。8歳頃発達遅滞と診断され、20歳に GAD 抗体陰性の糖尿病と診断された。26歳時に左上下肢の脱力発作を契機にミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作症候群 (Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, Stroke-like episodes : MELAS) と診断された。次第にインスリン分泌が枯渇し、インスリン治療を必要とした。近年るい瘦が進行し、31歳時に糖尿病性ケトアシドーシスで入院した。麻痺性イレウスと代謝性アシドーシスにより充分量の経腸管および経静脈栄養が困難であり、飢餓が進行し永眠した。MELAS は生命予後不良な疾患である。晩期には麻痺性イレウスやアシドーシスにより管理困難な栄養不良状態が出現し、生命予後に影響することが示唆された。

はじめに

ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作症候群 (Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, Stroke-like episodes: MELAS) は脳卒中様症状や頭痛、嘔吐、片麻痺などの多彩な臨床症状を示すミトコン

ドリア遺伝子異常による疾患で、しばしば糖尿病を合併する。近年本症が予後不良な疾患であることが明らかにされたが、晩年の病態に関する報告は限られている。若年発症し、糖尿病を合併した MELAS の剖検例を経験したので報告する。

症 例

(患者) 31歳 男性
 (主訴) 発熱，食欲不振，腹痛
 (家族歴) 母，姉に糖尿病あり

Hirofumi TAKASE et al.

1) 益田赤十字病院第三内科

2) 島根大学医学部内科学講座内科学第一

連絡先：〒698-8501 益田市乙吉町イ103-1

(現病歴) 8歳頃より発達遅滞があり、11歳時視床下部性低身長症と診断された。20歳に糖尿病と診断された。GAD抗体は陰性で、食事療法で血糖管理可能であった。26歳時左上肢の間欠的振戦と左下肢脱力が出現した。MRIで左後頭葉に脳梗塞様の所見、脳脊髄液中の乳酸高値およびA3243Gの点変異を認めMELASと診断された。徐々にインスリン分泌が枯渇しインスリンを導入した。近年高度のい瘦が進行し、31歳の時発熱と腹痛があり入院した。

(入院時身体所見)

身長 152 cm, 体重 26 kg (BMI 11.3 kg/m²) と著明ない瘦あり。体温 38.2℃, 脈拍 102回/分, 整, 血圧 90/68 mmHg と発熱と頻脈を認めた。心雑音, ラ音なし。腹部膨隆と腸蠕動音減弱あり, 金属音なし。両測聴力低下あり。糖尿病網膜症なし。

(入院時検査所見) (表1)

尿ケトン 2+, 随時血糖 585 mg/dl および血液ガス分析で pH 7.33 を認め糖尿病性ケトアシドーシスと診断した。内因性インスリン分泌能は枯渇し, 高K血症の合併を認めた。著明な感染所見は

認めなかった。

腹部X線写真で大腸および小腸の著明なガス貯留を認めた。

(臨床経過)

入院後便培養でMRSAを認め、偽膜性腸炎による麻痺性イレウスと考えた。しかしバンコマイシン等経口投与により偽膜性腸炎は軽快後も麻痺性イレウスが持続し、経口栄養が困難であった。一方インスリンを併用した末梢経静脈栄養で代謝性アシドーシスを生じるため十分な栄養は困難であり、飢餓が進行し永眠した。

病理解剖では、諸臓器および腓ラ氏島の高度な萎縮を認めた。回腸から直腸に偽膜形成を認めたが、イレウスを生じる器質的腸管狭窄を認めなかった。

考 察

本症例は、片麻痺、脳梗塞様の画像所見、脳脊髄液中の乳酸高値およびA3243G点変異を認め、診断基準で確実例と診断されたMELASの症例であった¹⁾。

近年本邦でMELASの前向き調査が行われ、

表1 入院時検査所見

尿検査	生化学	血液ガス分析
Glu (4+)	TP 7.0 g/dl	pH 7.338
Pro (-)	Alb 3.6 g/dl	pCO ₂ 38.9 torr
Bl (+)	T-Bil 0.7 mg/dl	pO ₂ 99.5 torr
Ket (2+)	AST 11 IU/l	HCO ₃ 18.7mmol/L
	ALT 11 IU/l	BE -6.9mmol/L
	LDH 158 IU/l	
血液一般	ALP 224 IU/l	血清学的検査
WBC 6600 /μl	γ-GTP 17 IU/l	GAD抗体 陰性
Seg 80.7 %	ChE 154 IU/l	
RBC 378 × 10 ⁴ /μl	CPK 23 IU/l	内分泌学的検査
Hb 11.0 g/dl	BUN 20.1 mg/dl	Cペプチド <0.2 ng/ml
PLT 25.9 × 10 ⁴ /μl	Crea 0.80 mg/dl	蓄尿Cペプチド3μg/日
凝固系	Na 131 mEq/l	
PT 10.1 sec	K 5.9 mEq/l	
APTT 29.9 sec	Cl 95 mEq/l	
Fib 342 mg/dl	CRP 1.9 mg/dl	
FDP 7.5 μg/ml	PPG 585 mg/dl	
	HbA1c (JDS) 7.1%	
	BNP 37.9 pg/ml	

様々な特徴が明らかとなった¹⁾。18歳以下を若年発症と定義すると、9歳と32歳の二峰性の好発年齢があり、若年発症では成人発症者と比較して、発症時の臨床所見において有意に低身長や発達障害の割合が多く、難聴や糖尿病の割合は低い。また MELAS の若年発症および成人発症者の平均生存期間は各々6.4年、10.2年と、特に若年発症者で生命予後が悪く、発症約25年で全例が死亡したことが報告されている。本症は8歳で低身長と発達遅滞の診断を受けており、若年の好発年齢で発症した MELAS 例であったが、本症の自然史の中で比較的よい生命予後で経過した症例であったと考えられた。

MELAS の死亡原因についてまとまった報告はない。本症では偽膜性腸炎軽快後もイレウスが持続し経管栄養は困難であった。MELAS 症例において同様な鼓腸を伴う偽性腸閉塞例が報告されており²⁾、腸管蠕動運動の低下は MELAS の消

化器病変である可能性が考えられ、本症の経口的栄養摂取障害の原因となったこと示唆された。一方 MELAS では診断基準に含まれるように、常時血清や脳脊髄液中の乳酸値が高く、ミトコンドリアによるグルコース利用障害が存在する。本症例では、インスリンを併用した末梢維持輸液程度のグルコース負荷でもアシドーシスを生じ、十分な経静脈的栄養が極めて困難であった。これらの病態の合併がるい瘦をすすめ、本症の生命予後に影響したと考えられた。

ま と め

高度のるい瘦を合併した MELAS の1例を経験した。MELAS は生命予後不良な疾患であり、晩期には麻痺性イレウスやアシドーシスにより管理困難な栄養不良状態が出現し、生命予後に影響することが示唆された。

参 考 文 献

1) Yatsuga S, Povalko N, Nishioka J, Katayama K, Kakimoto N, Matsuishi T, Kakuma T, Koga Y, Taro Matsuoka for MSGiJ 2012 MELAS: A nationwide prospective cohort study of 96 patients in Japan. *Biochim Biophys Acta* 1820: 619-624

2) Garcia-Velasco A, Gomez-Escalonilla C, Guerra-Vales JM, Cabello A, Campos Y, Arenas J 2003 Intestinal pseudo-obstruction and urinary retention: cardinal features of a mitochondrial DNA-related disease. *J Intern Med* 253: 381-385