

MELAS の脳卒中様発作の病態と治療

飯塚 高浩

(臨床神経, 48 : 1006—1009, 2008)

Key words : MELAS, 脳卒中様発作, けいれん, 頭痛, 病態

はじめに

Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes (MELAS) は, 1984 年, Pavlakis らによって提唱された疾患概念であり, 脳卒中様発作(SE)を特徴とするミトコンドリア脳筋症である¹⁾. 1990 年に A3243G 変異が報告されてから 30 種以上の MELAS 関連遺伝子変異が報告されてきている²⁾. また, MELAS 遺伝子の分子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 anticodon1 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³⁾. 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 に特異的翻訳障害を生じ, UUG コドンを多くふくむ ND6 蛋白の合成障害をきたし complex I 活性が低下すると推測されている³⁾. しかし, SE や頭痛の発症機序は未だ不明である.

従来から SE の発症機序として, mitochondria angiopathy による虚血性血管障害説と mitochondrial cyopathy による代謝性細胞障害説の 2 つの仮説が提唱されているが結論にはいたっていない. 2005 年, われわれは自験例の臨床的検討に基づき非虚血性神経血管説を提唱した²⁾⁴⁾.

本シンポジウムでは, A3243G 変異陽性の MELAS 患者 7 例 (男性 3 例, 女性 4 例) を対象に, 延べ 20 回の SE の臨床症状, 画像所見および病態について述べる.

臨床的特徴

SE は拍動性頭痛で始まることが多く, 視覚障害, 痙攣発作, 意識障害, 失語, 精神症状が出現する. 頭痛は悪心, 嘔吐をともしない, 日常労作で増悪し, 視覚前兆をともしない, sumatriptan 皮下注射が奏効することもある⁵⁾. 症候学的には片頭痛重積発作に類似し頭痛は連日持続するが, 経過中痙攣発作や意識障害が出現することが多い. 脳梗塞のように構音障害や片麻痺が突発することもない. 脳塞栓症再開通時の不完全梗塞でまれに痙攣発作を生じることがあるが, SE 急性期にはてんかん発作を高率(75%)にみとめるのが最大の特徴であり, 経過中に複雑部分発作重積にいたることも少なくない. した

がって, 急性期には大脳皮質神経細胞の興奮性が亢進していると推測される⁶⁾⁷⁾.

画像所見

SE は後頭葉に多く, 血管の支配域に一致しない病巣が MELAS の特徴といわれてきた. しかし, 自験例を詳細に検討してみると, 脳梗塞様病変は側頭, 頭頂, 後頭葉皮質に好発するが, 側頭葉に出現したばあいには, 発症後数週間は側頭葉から後頭葉や頭頂葉皮質に後方に連続的に緩徐に進展する現象がみられた⁶⁾⁷⁾. このような皮質から皮質へ進展する緩徐進行性拡大は, 虚血性脳血管障害では説明できない現象であり, MELAS に特徴的な進展形式であると報告した⁶⁾⁷⁾.

緩徐進行性拡大とてんかん発作との関係に着目すると, 病巣の進展過程で痙攣発作がしばしば出現しており, 痙攣発作がみられないばあいでも脳波上は病巣を焦点とする focal periodic epileptiform discharges (FPEDs) が高率にみとめられた⁶⁾⁷⁾. また, これらの病巣は, 亜急性期には皮質層状壊死に相当する脳回に沿う T₁ 高信号域を高率に呈していた⁶⁾⁷⁾. このことから, てんかん活動の遷延が病巣の緩徐進行性拡大に深くかかわっており, エネルギー需要増加に対する神経細胞の脆弱性も, 皮質層状壊死をみとめやすい一つの要因と推測される. また, 急性期には脳溝に沿うガドリニウムの増強効果がみとめられ, 亜急性期には脳回に沿う脳実質の増強効果がみとめられた. 前者の脳溝の異常増強効果は拡張した脳表血管からの血管外血漿漏出を反映していると思われ, 後者の脳実質の増強効果は皮質層状壊死の進展過程にみられる非特異的な変化であると思われる.

病巣の ADC 値は軽度上昇, 不変あるいは軽度低下と報告されている. これらの違いは測定時期や病勢の違いを反映していると推測されるが, 病初期には少なくとも血管性浮腫が主体あるいは混在した病変と推測する. 毛細血管透過性亢進を反映した大脳皮質に強い特殊な浮腫性変化と推測する⁵⁾⁶⁾.

また, SE 発症 3 週間以内に脳血流 SPCT を施行すると, 病巣の局所脳血流は高率に増加していた^{4)~6)}. また, 広範囲な半球病変では, MRA 上病巣側の脳表血管が拡張していた⁷⁾. MRS では, 病巣の N-acetylaspartate (NAA) は低下し, 同部の乳酸は増加していた. NAA は神経細胞にしか存在しない

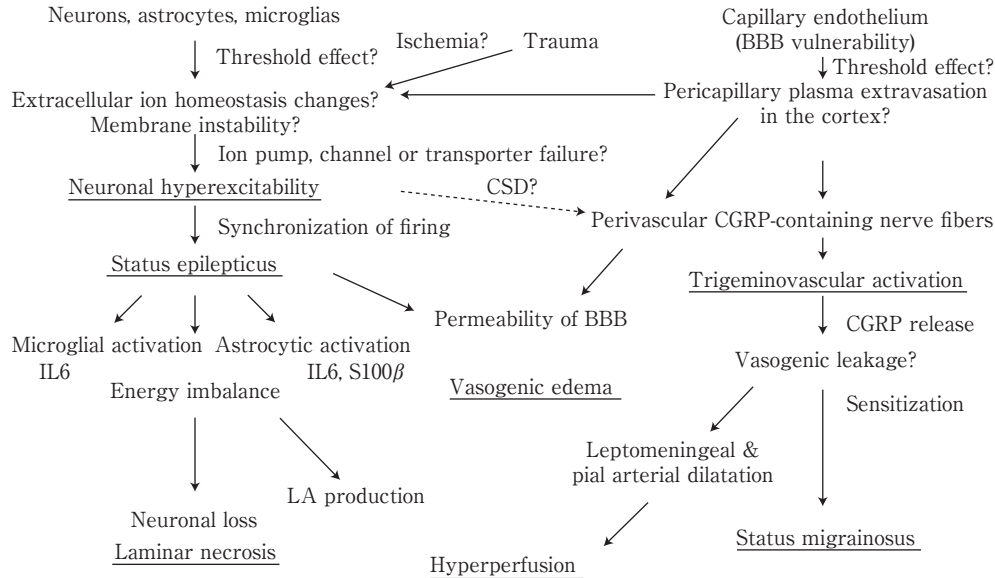


Fig. 1 Neurovascular mechanism for stroke-like episodes

Table 1 Treatment strategy for acute stage of stroke-like episodes

1. Stabilizing membrane instability or suppressing neuronal hyperexcitability by enhancing GABAergic activity or decreasing glutamatergic activity (e.g. antiepileptic drugs)
2. Decreasing energy demand (same above)
3. Enhancing ATP production by supplementing vitamins or cofactors (coenzyme Q, creatine, cytochrome c, pyruvate, dichloracetate)
4. Decreasing (vasogenic) edema by decreasing pericapillary plasma extravasation or suppressing neurogenic inflammation? (e.g. glycerol, corticosteroids, edaravon)
5. Improving microcirculation during early stage (e.g. L-arginine)
6. Scavenging reactive oxygen species (e.g. edaravon)
7. Prevention of ongoing apoptotic process

ため、NAAの可逆性低下は神経細胞内のミトコンドリアの機能異常を反映していると思われる。また、嫌気的解糖亢進による乳酸アシドーシスも局所脳血流増加の一因である可能性がある。

髄液所見

SE急性期に、髄液中の calcitonin gene-related peptide (CGRP) や種々のサイトカインを測定すると、CGRP、IL6、S100βが一過性に上昇していた⁸⁾。SEでも三叉神経血管系の活性化や astrocyte や microglia の活性化も SE の病態に関与している可能性がある⁷⁾。

経頭蓋磁気刺激検査所見

SE初発の片側性病変を有する MELAS 患者2例を対象に、SE急性期に経頭蓋磁気刺激 (TMS) をもちいて運動皮質の興奮性を評価した⁸⁾。また、precentral knob に梗塞をみとめた皮質梗塞患者2例を対照とした。これらの症例で、運動皮質の興奮性の指標である MEP% (CMAP の振幅に対する MEP

の振幅率) を障害側と非障害側と比較した。その結果、皮質梗塞患者では、TMS の刺激強度を上げると健常側では MEP% は漸増したが、病巣側では MEP% が低下しており、刺激強度を上げてても漸増しなかった。これは、刺激強度を上げてても興奮し得る錐体細胞が減少していることを示している。一方、運動皮質に病巣をみとめた MELAS 患者の1例では、いずれの半球側でも MEP% は刺激強度に比例し漸増した。このことは、興奮し得る錐体細胞が残存していることを示している。また、障害側の MEP% は、発症13病日以降は非障害側に比し上昇していた。つまり、SE急性期には障害側の運動皮質の興奮性は持続的に亢進していることが示された⁸⁾。

病態と治療戦略

SEの病態を Fig. 1 に示す。神経細胞の興奮性の亢進が SE 発症に重要な役割を果たしていると推測する^{2)4)~6)}。その原因は不明であるが、細胞内外の環境変化が誘因となっている可能性がある。細胞外の K⁺ や glutamate 濃度は厳重に制御されており、Na⁺/K⁺-pump や glutamate transporter の機能不全による細胞外 K⁺ や glutamate 濃度の上昇、毛細血管からの血

管外血漿漏出あるいは neuron や astrocyte の細胞内代謝障害により、膜の不安定化をきたし、神経細胞の興奮性が亢進するのではないかと推測する²⁾⁴⁾。その結果、エネルギー需要の増大と ATP 合成能の低下による代謝不均衡がてんかん活動を随伴しながら周辺皮質に進展拡大し、もっとも脆弱な細胞層が層状あるいは偽層状皮質壊死を生じるのではないかと推測する。神経細胞の興奮性の亢進に引き続いててんかん重積、microglia や astrocyte の活性化、三叉神経血管系の活性化、血管外血漿漏出、血管性浮腫など種々の病態が関与していると推測する。

また、A3243G 変異を保有するクローン細胞をもちいた実験の結果、ATP 合成能が低下しているだけでなく、glutamate の再吸収が低下していることが示された⁹⁾。glutamate transport の障害は細胞外 glutamate 濃度を上昇させる可能性もあり、興味ある知見である。

最後に、病態に基づいた SE 急性期の治療戦略を Table 1 に示した。SE 進展予防には Fig. 1 の各病態を阻止することが重要である。

おわりに

MELAS の動物モデルは未だ作成されていない。遺伝子変異の分子機構は徐々に解明されてきているが、臨床症状の発現機序を説明できるまでにはいたっていない。臨床症状の病態の解明と早期治療開発が望まれる。

文 献

- 1) Pavlakis SG, Phillips PC, DiMauro S, et al: Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes: a distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol*

- 1984; 16: 481—488
- 2) Iizuka T, Sakai F: Pathogenesis of stroke-like episodes in MELAS: analysis of neurovascular cellular mechanisms. *Curr Neurovasc Res* 2005; 2: 29—45
- 3) Kirino Y, Suzuki T: Human mitochondrial diseases associated with tRNA wobble modification deficiency. *RNA Biol* 2005; 2: 41—44
- 4) Iizuka T, Sakai F, Ide T, et al: Regional cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity during chronic stage of stroke-like episodes in MELAS-implication of neurovascular cellular mechanism. *J Neurol Sci* 2007; 257: 126—138
- 5) Iizuka T, Sakai F, Endo M, et al: Response to sumatriptan in headache of MELAS syndrome. *Neurology* 2003; 61: 577—578
- 6) Iizuka T, Sakai F, Suzuki N, et al: Neuronal hyperexcitability in stroke-like episodes of MELAS syndrome. *Neurology* 2002; 59: 816—824
- 7) Iizuka T, Sakai F, Kan S, et al: Slowly progressive spread of the stroke-like lesions in MELAS. *Neurology* 2003; 61: 1238—1244
- 8) Iizuka T, Miyakawa S, Sato M, et al: Neuronal Hyperexcitability and Trigeminovascular Activation during Acute Stage of Stroke-like Episodes in MELAS. *Neurology* 2008; 70 (Suppl1): A49
- 9) Difrancesco JC, Cooper JM, Lam A, et al. MELAS mitochondrial DNA mutation A3243G reduces glutamate transport in cybrids cell lines. *Exp Neurol* 2008; [Epub ahead of print].

Abstract**Pathogenesis and treatment of stroke-like episodes in MELAS**

Takahiro Iizuka, M.D.

Department of Neurology, School of Medicine, Kitasato University

Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) is a distinct clinical syndrome caused by mutations in mitochondrial DNA. Crucial molecular mechanism includes a lack of taurine modification at the wobble uridine of the mutant tRNA^{Leu(UUR)}, causing UUG codon-specific translational defect and mitochondrial protein synthesis failure. However, the pathogenesis of stroke-like episodes remains unknown.

We previously reported that stroke-like episodes were more likely non-ischemic events, characterized by increased capillary permeability, hyperperfusion, neuronal vulnerability and neuronal hyperexcitability, in which neuronal hyperexcitability plays an important role in initiation of the cascades of stroke-like events by increasing energy demand. We also emphasized a role of prolonged epileptic activities in progressive spread of stroke-like lesions, and then proposed a non-ischemic neurovascular cellular mechanism. Once neuronal hyperexcitability developed in a localized region as a result from either mitochondrial dysfunction in capillary endothelial cells, or in neurons or astrocytes, epileptic activities depolarize adjacent neurons, leading to propagation of epileptic activities in surrounding cortex. Increased capillary permeability in the presence of mitochondrial capillary angiopathy may cause unique edematous lesions predominantly involving the cortex. As a consequence, most susceptible layers of the cortex may result in neuronal loss. Therapeutic targets include each ongoing process of the disease.

(Clin Neurol, 48: 1006—1009, 2008)

Key words: MELAS, stroke, neuronal hyperexcitability, hyperperfusion
