

症例報告

脳卒中様発作急性期の頭痛発作に対してL-アルギニンが無効でミダゾラムが有効であったMELASの1例

辻河 高陽¹⁾ 横井 聡²⁾ 安井 敬三¹⁾
長谷川康博^{1)*} 寶珠山 稔³⁾ 柳 務⁴⁾

要旨：症例は14歳女性である。初診時、高度の拍動性頭痛を主訴に来院した。左後頭葉の頭部MRI異常所見と遺伝子検査などから、mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS)の脳卒中様発作と診断した。脳波では左後頭部に周期性鋭波をみとめた。頭痛はL-アルギニン(L-Arg)静注後も遷延したが、ミダゾラム(MDZ)の持続投与後に脳波異常とともに改善した。17歳時と18歳時に再発し、L-Argが無効であったためふたたびMDZを投与したところ、頭痛と脳波異常は同様に改善した。MDZが神経細胞の過剰興奮性や三叉神経血管系の活性化などを抑制し、頭痛を改善させたと考えられる。L-Arg静注が無効であるMELASの頭痛に対してMDZの投与を考慮すべきである。

(臨床神経 2014;54:882-887)

Key words：MELAS, 脳卒中様発作, 頭痛, ミダゾラム, 脳波

はじめに

症 例

Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS)は反復する脳卒中様発作を特徴とするミトコンドリア脳筋症の一亜型である¹⁾。その脳卒中様発作では、急性の頭痛、痙攣発作、視野異常などが生じる。とくに頭痛を生じる頻度は57.9～92.5%と高く²⁾³⁾、治療が奏功せず持続することがあるため、病態機序に基づいた有効な治療法の開発が求められる。脳卒中様発作の発症機序については、虚血性血管障害説⁴⁾⁵⁾や代謝性細胞障害説⁶⁾⁷⁾などの仮説が提唱されてきたが、近年、てんかんに類似した神経細胞の過剰興奮性(neuronal hyperexcitability)が病態の中核として重要視されている^{8)～10)}。

MELASの頭痛に対しては、血管拡張作用を有するL-アルギニン(L-Arg)の静注によって24時間以内に高率に症状が改善することが知られている¹¹⁾¹²⁾。今回われわれは、L-Arg静注で改善の乏しい激しい頭痛をともしない、脳卒中様発作をくりかえしたMELASの女性例に、ベンゾジアゼピン系の静脈麻酔薬であるミダゾラム(MDZ)を使用し、頭痛の顕著な改善をくりかえし経験した。治療薬としてのMDZの有効性について考察し報告する。

患者：初診時14歳3ヵ月、女性

主訴：拍動性頭痛

既往歴：先天性股関節脱臼。

家族歴：母親は43歳時にMELASと診断された。父親と妹に特記事項なし。

現病歴：2009年6月某日、左側頭部に拍動性の激しい痛みが出現し、嘔吐をともし、近医を受診し、ロキソプロフェンを頓服したが、頭痛は持続した。翌日から頭痛に加えて右視野異常を自覚し、第3病日に当院の救急外来を受診した。頓服薬はアセトアミノフェンに変更されたが、第5病日に頭痛が増悪したために救急外来をふたたび受診し、入院した。

入院時現症：身長154 cm、体重41 kg、体温36.8°C、血圧102/48 mmHg、脈拍96回/分・整。意識レベルはJCS I-1で、表情は苦悶様であった。右同名半盲と右聴力低下をみとめた。その他の神経学的異常所見はみとめなかった。

入院時検査所見：血算は正常。生化学検査では、CK 697 IU/l、乳酸47 mg/dl(基準値4～16 mg/dl)、ピルビン酸1.6 mg/dl(基準値0.3～0.9 mg/dl)が高値であった。HbA1cは5.2%で正常範囲内であった。血中アミノ酸分析では、アルギニン濃度は47 nmol/ml(基準値54～134 nmol/ml)と低値を示した。尿

*Corresponding author: 名古屋第二赤十字病院神経内科〔〒466-8650 愛知県名古屋市昭和区妙見町2-9〕

¹⁾ 名古屋第二赤十字病院神経内科

²⁾ 名古屋大学神経内科

³⁾ 名古屋大学脳とこころの研究センター

⁴⁾ 社会福祉法人仁至会認知症介護研究・研修大府センター

(受付日：2013年11月18日)

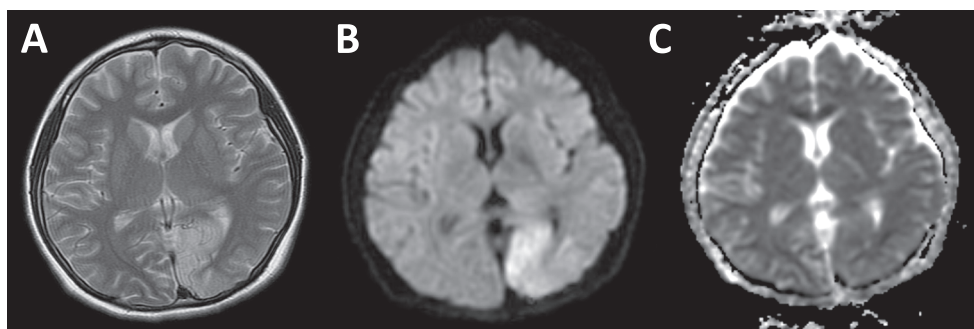


Fig. 1 Magnetic resonance imaging (MRI) of brain at age 14.

Brain MRI at age 14 showed high signal intensity in the left occipital area on T_2 weighted image (T_2 WI) (A), and diffusion weighted image (DWI) (B), and normal values on apparent diffusion coefficient (ADC) map (C). (A: axial, 1.5 T; TR 3,600 ms, TE 100.9 ms, B and C: axial, 1.5 T; TR 5,000 ms, TE 73.5 ms, b-value 1,000 sec/mm^2)

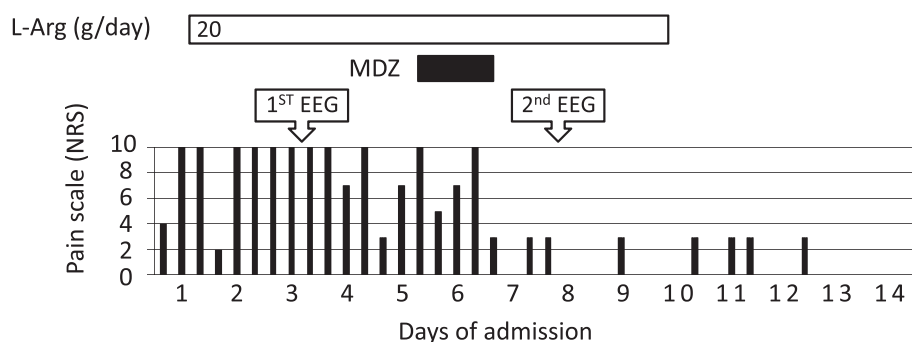


Fig. 2 Clinical course during the admission at age 14.

The severity of headache was prospectively recorded by using numerical rating scale (NRS). Midazolam (MDZ) was administered as a continuous intravenous infusion at 0.05 mg/kg/hr. (L-Arg = L-arginine, EEG = electroencephalography).

検査、心電図、胸部X線に異常所見はなかった。聴力検査では右側の感音性難聴をみとめた。髄液検査では、初圧は115 mmH₂O、細胞数は2/mm³(単核球50%、多核球50%)、糖は64 mg/dl、蛋白量は44 mg/dlであった。頭部CTでは両側基底核に石灰化をみとめた。頭部MRIでは、左後頭葉に T_2 強調画像で高信号域をみとめ、同部位は、拡散強調画像で高信号であり、脳梗塞の所見とはことなり、apparent diffusion coefficient (ADC) 値の低下はみとめなかった (Fig. 1A~C)。MRAでは主要血管の描出は良好であった。遺伝子検査ではミトコンドリアDNA (mtDNA) のA3243G変異をみとめた。

治療および経過：本例で生じた諸症状はMELASの脳卒中様発作によるものと診断した。頭痛の強さは、患者自身が0から10の11段階で評価するnumerical rating scale (NRS)をもちいて記録した (Fig. 2)。入院当日からアセトアミノフェンを定期内服し、疼痛時にベンタゾシンを筋注した。さらにL-Arg 20 g/日を静注した。強度の頭痛は治療に抵抗して遷延し、患者は時に左側頭部を押さえて唸り声をあげた。また、夜間の睡眠も妨げられた。悪心や嘔吐をともない十分な食事摂取ができず、臥床状態が続いた。入院6日目に頭痛がさらに増悪したため、モニター管理下でMDZを0.05 mg/kg/hで

24時間持続投与したところ、入院7日目に頭痛は消失した。入院3日目におこった脳波検査では、左後頭部に周期性鋭波をみとめたが、MDZ投与後の入院8日目には鋭波は消失していた (Fig. 3)。入院19日目に退院し、その後視野異常は徐々に改善したが、感音性難聴は残存した。

脳卒中様発作の再発予防のためL-Arg 6 g/日、ユビデカレノン 20 mg/日、カルバマゼピン 400 mg/日を内服したが、脳卒中様発作の再発をくりかえし、18歳時までに計11回入院した (Table 1)。

18歳1ヵ月の再発時、頭痛を主訴とした。発作2日目に来院し、頭部MRIで左後頭葉に異常信号をみとめた。入院当日からL-Argとエダラボンを静注したが頭痛が遷延したため、入院4日目にMDZを0.05 mg/kg/hで持続投与したところ頭痛は改善した。入院2日目の脳波にみとめられた左半球の棘徐波複合は、入院7日目には消失していた。また、入院3日目の脳血流SPECTでは左後頭葉の局所脳血流量は増加していたが、入院10日目には消失していた (Fig. 4)。

頭痛を訴えた入院のうち、第1病日に入院した5回ではL-Arg投与後の24時間以内に頭痛は消失した (Table 1)。一方、第2病日以降に入院した4回では、L-Arg投与後の24時

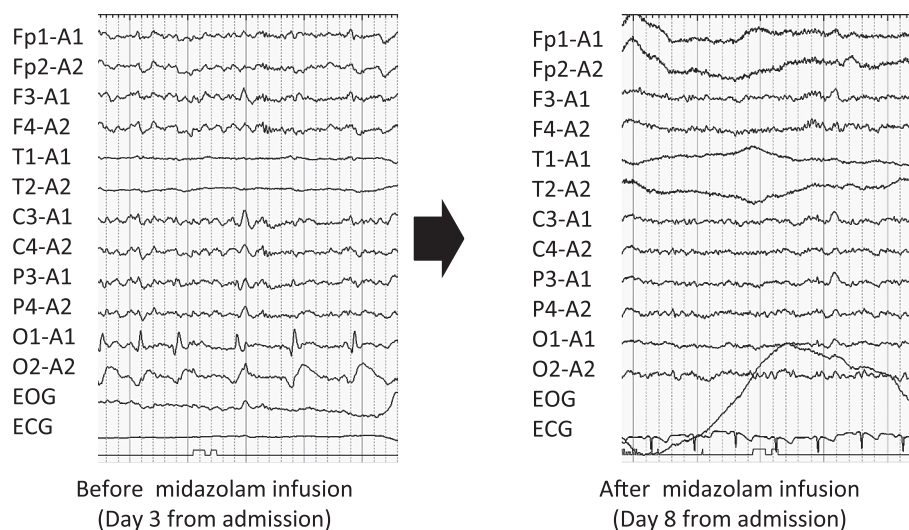


Fig. 3 Electroencephalography at age 14.

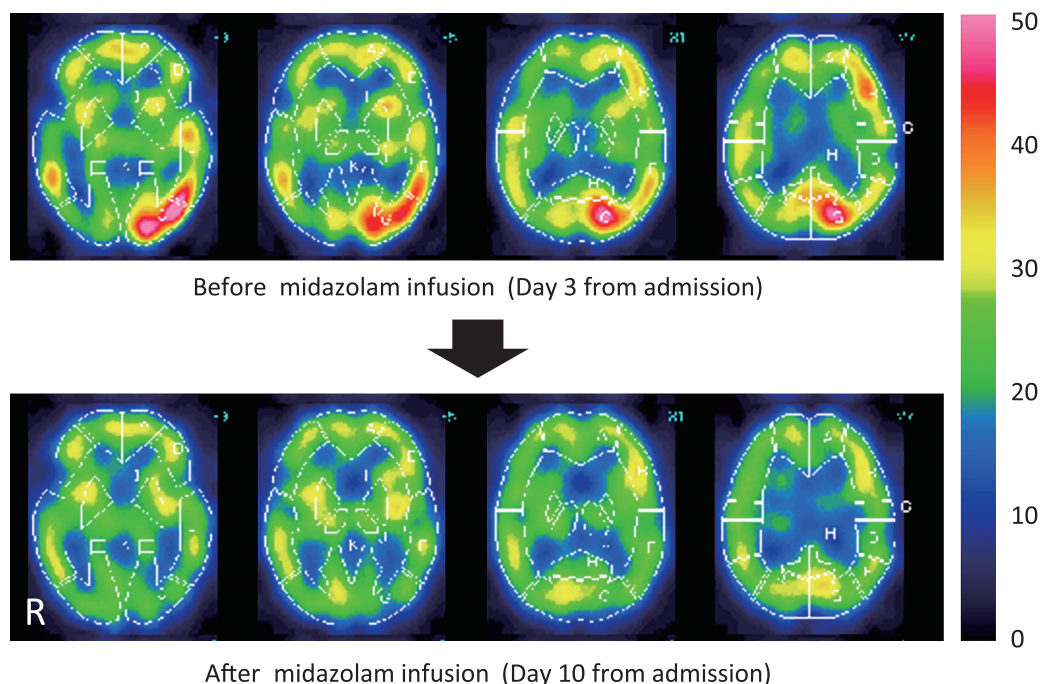
Midazolam infusion improved her headache with disappearing of periodic sharp waves in the left posterior region.

Table 1 Clinical course – history of admissions and responses to midazolam.

Age y: year m: month	Symptoms	Days from admis- sion after the onset of headache	Days from remis- sion after the onset of headache	Focal lesion on MRI	EEG finding [Basic rhythm]	Response to treatment*	
						L-arginine	Midazolam
16 y 11 m	Myoclonus	0	0	BL-P	NA	NA	NA
17 y 0 m	Myoclonus	0	0	Rt-P	NA	NA	NA
15 y 0 m	Headache, Vomiting	1	1	None	NA	Good	NA
16 y 2 m	Headache, Syncope Hemianopsia	1	2	None	δ wave (Rt) [8–9 c/s]	Good	NA
16 y 5 m	Headache, Vomiting	1	2	None	NA	Good	NA
17 y 8 m	Headache, Syncope	1	1	None	θ -burst (Rt) [8 c/s]	Good	NA
18 y 3 m	Headache, Nausea Syncope	1	2	None	θ -burst (BL) [10 c/s]	Good	NA
18 y 1 m	Headache, Nausea Hemianopsia	2	9	Lt-O	S/W (Lt-O) [7–9 c/s]	Poor	Good
16 y 10 m	Headache, Vomiting Hemianopsia	3	12	Rt-O	δ -burst (Rt-O) [8–10 c/s]	Poor	Good
14 y 3 m	Headache, Vomiting Hemianopsia	5	11	Lt-O	Periodic sharp (Lt-O) [9–10 c/s]	Poor	Good
17 y 1 m	Headache, Psychosis	5	9	Rt-T	δ -burst, S/W (Rt) [6–8 c/s]	Poor	Good

This table is arranged in order of “Days from admission after the onset of headache”.

*Response to treatment is considered as “good” if headache improves in 24 hours after L-arginine or midazolam infusion, and if not, it is considered as “poor”. MRI: magnetic resonance imaging, EEG: electroencephalography, Rt: right, Lt: left, BL: bilateral, O: occipital, P: parietal, S/W: spike & slow wave, NA: not applied.

Fig. 4 ^{123}I -IMP SPECT scan at age 18.

Midazolam infusion improved her headaches with the disappearance of hyperperfusion in the left occipital region.

間以降も頭痛は遷延し、MDZ 投与が有効であった。また、頭部 MRI は、発作初日の入院回では、異常信号がみとめられなかったのに対し、発作 2 日目以降の入院回では、病巣がみとめられ、頭痛の持続日数は発作初日の入院回より長かった。MDZ の静注投与は、毎回モニター管理下でおこない、投与中に呼吸抑制や血圧低下は出現しなかった。現在、患者は独歩にて外来通院を継続している。

考 察

本症例は mtDNA の A3243G 変異をもつ MELAS であり、脳卒中様発作中の激しい頭痛には L-Arg 静注が無効で MDZ 静注が著効し、脳波異常も改善した。MDZ の静注は、単なる頭痛の対症療法ではなく脳卒中様発作の病態を抑制する治療であったことが示唆された。

MEALS の脳卒中様発作の急性期治療として、一酸化窒素の前駆物質である L-Arg の静注は有効性が高いとされている¹¹⁾¹²⁾。Koga らは¹¹⁾¹²⁾、MEALS の脳卒中様発作の病態では虚血性血管障害が重要とし、脳卒中様発作の急性期に血管拡張作用をもつ L-Arg の静注で頭痛をふくめた様々な神経症状が投与後 24 時間以内に高率に改善したことを報告した。その後、L-Arg には神経情報伝達物質輸送を制御する作用¹³⁾や TCA 回路を賦活する作用¹⁴⁾も有することが報告され、これら血管拡張作用以外の作用機序も病態の改善に関与していると考えられる。L-Arg が、発症からどの程度経過した時点まで有効かについての検証はされていないが、より早期の投与が効

果的とし、とくに発症 6 時間以内の投与が推奨されている¹⁵⁾。本症例の頭痛には発症当日の L-Arg の投与が効果的であった一方、第 2 病日以降にはその効果が乏しく、MDZ 投与が有効であった。第 2 病日以降に出現した頭部 MRI 所見は脳梗塞ではなく脳浮腫と推測されるが、そのばあいも MDZ 投与が有効であった。MDZ はベンゾジアゼピン系の静脈麻酔薬であり、GABA 作用を増強させて抑制系神経細胞を賦活化する働きをもつ¹⁶⁾。本邦では保険適応ではないが、MDZ は小児のてんかん重積状態にもちいられている¹⁷⁾¹⁸⁾。大津ら¹⁹⁾は、mtDNA の A3243G 変異をもつ 9 歳と 10 歳の MELAS 女児例において、ジアゼパムやフェニトインが無効の激しい頭痛をともなう脳卒中様発作に、MDZ の投与 (0.3 mg/kg 静注後、0.2 mg/kg/h で持続投与) が著効したと報告している。うち 1 例では、脳波において MDZ 投与後に両側後頭部の棘徐波複合が消失したとしている¹⁹⁾。2 例ともに脳卒中様発作をくりかえし、計 5 回の発作において頭痛には MDZ が有効であった¹⁹⁾。大津ら¹⁹⁾の 2 例については、L-Arg 投与の記載はない。検索するかがり、MELAS の脳卒中様発作に対する MDZ の有効性に関する報告は大津ら¹⁹⁾の他にはみだせなかった。しかし、MELAS の脳卒中様発作において、L-Arg 静注の無効な頭痛に対して MDZ の静注が有効であったことは、発作の病態と時間的経過を考えると、特筆すべきことと考えられる。

本症例では、MDZ の静注が脳波所見の改善をともなって治療抵抗性の頭痛を改善することをくりかえし確認した。大津ら¹⁹⁾の報告とことなる点として、本症例では MDZ の持続投与量を少量 (0.05 mg/kg/h) としたことである。MDZ 投与量

を少なくすることによって日中の傾眠状態が避けられ、投与中の頭痛の程度を把握することができ、またNRSによる頭痛の自覚的評価により、MDZの頭痛に対する効果を経時的に示すことが可能になった。

さらに、本症例では脳血流SPECTをMDZ使用前後におこない、病巣領域の過還流の改善にともなって頭痛が改善したことが示された。MDZ静注が神経細胞の過剰興奮を抑制し過還流状態が改善されたと考え、MDZは、L-Argの静注が無効な時期において、より病態に即した治療であったことを示唆している。Iizukaら^{8)~10)}は脳卒中様発作急性期にはてんかん発作を生じることが多く、また、脳卒中様発作の病巣が、周期性焦点性放電をとまないうちながら数週間かけて徐々に周辺皮質に進展する現象を示し、脳卒中様発作の病巣進展にneuronal hyperexcitabilityが深く関与しているのではないかと推定している。さらに、アストロサイトは局所脳代謝に見合った脳血流を調整している(neurovascular coupling)が、MELASの発作急性期にはニューロンの酸素消費とはuncouplingしたアストロサイトの持続活性化(neuron-astrocyte uncoupling)が生じ、病巣領域の過還流をひきおこしていると推測している。L-Argの血管拡張作用によって病巣の血流をさらに増加させても、neuronal hyperexcitabilityにより神経細胞のエネルギー需要が増大し、それに見合うエネルギーが供給されなければ、脳卒中様発作の病態は改善されない。MDZは神経細胞にエネルギーを供給するのではなく、エネルギーの需要を抑制することで脳卒中様発作の病態を改善させていると考える。

MELASの脳卒中様発作がなぜ頭痛をひきおこすのか未だ明らかにされていない。片頭痛では三叉神経血管系の活性化が関与すると考えられており²⁰⁾、三叉神経由来の痛みを感知する部位は脳実質や脳内の小血管ではなく、脳表の大および小血管、軟膜動脈や硬膜に存在する。Iizukaら¹⁰⁾²¹⁾は、発作急性期に髄液中calcitonin gene-related peptide (CGRP)が上昇した症例や頭痛にスマトリブタンが有効であったMELASの症例を報告し、MELASの頭痛においても片頭痛と同様に三叉神経血管系の活性化が関与することを示唆した。さらに、動物実験ではMDZが三叉神経血管系の活性化を用量依存的に抑制する結果が報告されている²²⁾。したがって本症例において、MDZが脳卒中様発作の頭痛に対して有効であったことは三叉神経血管系の活性化の軽減が一因である可能性が考えられる。

本症例では少なくともカルバマゼピン 400 mg/日の内服は頭痛に対して無効であった。MELASの脳卒中様発作の頭痛に対するMDZ以外の麻酔薬や抗てんかん薬の有効性については今後の検証が望まれる。

MELASの脳卒中様発作にともなう頭痛には発症初期には安全性の高いL-Arg静注療法をおこない、無効のばあいにはモニター管理下でMDZの少量からの投与を考慮すべきと考える。

※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) Pavlakis SG, Phillips PC, DiMauro S, et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: a distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol* 1984;16:481-488.
- 2) Goto Y, Horai S, Matsuoka T, et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS): a correlative study of the clinical features and mitochondrial DNA mutation. *Neurology* 1992;42:545-550.
- 3) Yatsuga S, Povalko N, Nishioka J, et al. MELAS: a nationwide prospective cohort study of 96 patients in Japan. *Biochim Biophys Acta* 2012;1820:619-624.
- 4) Ohama E, Ohara S, Ikuta F, et al. Mitochondrial angiopathy in cerebral blood vessels of mitochondrial encephalomyopathy. *Acta Neuropathol* 1987;74:226-233.
- 5) Sakuta R, Nonaka I. Vascular involvement in mitochondrial myopathy. *Ann Neurol* 1989;25:594-601.
- 6) Mukoyama M, Kazui H, Sunohara N, et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes with acanthocytosis: a clinicopathological study of a unique case. *J Neurol* 1986;233:228-232.
- 7) Sano M, Ishii K, Momose Y, et al. Cerebral metabolism of oxygen and glucose in a patient with MELAS syndrome. *Acta Neurol Scand* 1995;92:497-502.
- 8) Iizuka T, Sakai F. Pathogenesis of stroke-like episodes in MELAS: analysis of neurovascular cellular mechanisms. *Curr Neurovasc Res* 2005;2:29-45.
- 9) Iizuka T, Sakai F, Suzuki N, et al. Neuronal hyperexcitability in stroke-like episodes of MELAS syndrome. *Neurology* 2002;59:816-824.
- 10) Iizuka T, Sakai F. Pathophysiology of stroke-like episodes in MELAS: neuron-astrocyte uncoupling in neuronal hyperexcitability. *Future Neurology* 2010;5:61-83.
- 11) Koga Y, Ishibashi M, Ueki I, et al. Effects of L-arginine on the acute phase of strokes in three patients with MELAS. *Neurology* 2002;58:827-828.
- 12) Koga Y, Akita Y, Nishioka J, et al. L-arginine improves the symptoms of stroke-like episodes in MELAS. *Neurology* 2005;64:710-712.
- 13) Hirata K, Akita Y, Povalko N, et al. Effect of L-arginine on synaptosomal mitochondrial function. *Brain Dev* 2007;30:238-245.
- 14) Yoneda M, Ikawa M, Arakawa K, et al. In vivo functional brain imaging and a therapeutic trial of L-arginine in MELAS patients. *Biochim Biophys Acta* 2012;1820:615-618.
- 15) 古賀靖敏. ミトコンドリア病の治療—薬物治療. *Clinical Neuroscience (臨床神経学)* 2012;30:1058-1063.
- 16) Blumer JL. Clinical pharmacology of midazolam in infants and children. *Clin Pharmacokinet* 1998;35:37-47.
- 17) 大澤真木子, 金子堅一郎. てんかん重積症とmidazolam. *脳と発達* 2003;35:139-142.
- 18) 皆川公夫, 渡邊年秀. 小児のけいれん重積およびけいれん群発に対する8年間のmidazolam静注治療成績の検討. *脳と発達* 2003;35:484-490.
- 19) 大津真優, 中野和俊, 前田由美ら. 脳卒中様発作に対し

- midazolam が奏効した MELAS (mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes) の 2 例. 脳と発達 2003;35:71-74.
- 20) Olesen J, Burstein R, Ashina M, et al. Origin of pain in migraine: evidence for peripheral sensitisation. *Lancet Neurol* 2009;8: 679-690
- 21) Iizuka T, Sakai F, Endo M, et al. Response to sumatriptan in headache of MELAS syndrome. *Neurology* 2003;61:577-578.
- 22) Storer RJ, Akerman S, Shields KG, et al. GABAA receptor modulation of trigeminovascular nociceptive neurotransmission by midazolam is antagonized by flumazenil. *Brain Res* 2004; 1013:188-193.

Abstract

Effectiveness of midazolam for L-arginine-resistant headaches during stroke-like episodes in MELAS: a case report

Koyo Tsujikawa, M.D.¹⁾, Satoshi Yokoi, M.D.²⁾, Keizo Yasui, M.D.¹⁾,
Yasuhiro Hasegawa, M.D.¹⁾, Minoru Hoshiyama, M.D.³⁾ and Tsutomu Yanagi, M.D.⁴⁾

¹⁾Department of Neurology, Nagoya Daini Red Cross Hospital

²⁾Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine

³⁾Brain & Mind Research Center, Nagoya University

⁴⁾Obu Dementia Care Research and Training Center

A 14-year-old girl was referred to us with severe migraine-like headaches associated with vomiting and right homonymous hemianopsia. On admission, MRI examination showed high signals in the left occipital cortex and subcortex on T₂-weighted images, without reduction of apparent diffusion coefficient suggestive of cerebral infarction. Her EEG demonstrated periodic sharp waves in the left posterior region, and laboratory tests revealed she had increased levels of lactic and pyruvic acid both in blood plasma and CSF. Gene analysis confirmed mitochondrial DNA A3243G mutation. Based on this data, we diagnosed her as having mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and a stroke-like episode (MELAS). L-arginine infusion was unsuccessful for her severe headaches, which remained prolonged. She received a low dose (0.05 mg/kg/h) midazolam infusion, resulting in immediate improvement and the disappearance of headaches and abnormal EEG findings. By the age of 18, she had been readmitted eight times for stroke-like episodes accompanied by headaches. While L-arginine infusions alleviated her headaches when administered on day 1 of her episodes, they were not effective when started on or after day 2. Her L-arginine-resistant headaches were relieved by midazolam. Although the pathogenesis of headaches in MELAS is still unknown, neuronal hyperexcitability and trigeminovascular activation are considered important. Midazolam may play a role in suppressing neuronal hyperexcitability and trigeminovascular activation. Treatment with midazolam is advisable for headaches in patients with MELAS, in the event that L-arginine therapy is unsuccessful.

(*Clin Neurol* 2014;54:882-887)

Key words: MELAS, stroke-like episode, headache, midazolam, electroencephalogram