



## 症例報告

## 病初期より慢性偽性腸閉塞を合併した mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) の 1 例

宮永 怜<sup>1)2)</sup> 田中真理子<sup>1)</sup> 野中 隆行<sup>1)</sup>  
 静川 裕彦<sup>1)\*</sup> 下濱 俊<sup>2)</sup>

**要旨：**症例は 42 歳女性。急性に発症した錯語と喚語困難を主訴に来院した。明らかな麻痺や失調はなく、脳 MRI の血管支配領域に一致しない両側側頭葉皮質の浮腫性病変、血液・脳脊髄液中の乳酸・ピルビン酸高値、mtDNA 3243A>G 変異から mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) と診断した。受診の半年前から食思不振と腹部膨満感、嘔気嘔吐が持続し体重が 25 kg まで減量した。近医消化器内科で結腸機能障害による巨大結腸症と診断されていたことから、MELAS に伴う慢性偽性腸閉塞 (chronic intestinal pseudo-obstruction, 以下 CIPO と略記) と診断した。通常 CIPO は MELAS の慢性期に合併することが多いが、稀に病初期からの合併を見ることがあり、原因不明の CIPO の鑑別にミトコンドリア病を挙げる必要がある。

(臨床神経 2022;62:464-468)

Key words : MELAS (ミトコンドリア脳筋症), CIPO (慢性偽性腸閉塞)

### はじめに

慢性偽性腸閉塞 (chronic intestinal pseudo-obstruction, 以下 CIPO と略記) は腸管の器質的狭窄や炎症によらない慢性的な蠕動運動障害と拡張を特徴とした、臨床的および解剖学的症候である<sup>1)2)</sup>。パーキンソン病やミトコンドリア病などの神経変性疾患の慢性期に CIPO を合併する場合があるが、初期からの合併は稀である。今回我々は mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) の初発症状として慢性偽性腸閉塞を呈した症例を経験したので報告する。

### 症 例

症例：42 歳、女性

主訴：言葉がうまく出ない

既往歴：巨大結腸症。

家族歴：弟が 38 歳時に脳梗塞、糖尿病、難聴、てんかん等の発症者なし。

現病歴：X 年 4 月、食思不振と腹部膨満感で近医消化器内科を受診した。上部消化管内視鏡検査で慢性胃炎を指摘されたがその他に明らかな異常がなく、後日腹部単純 CT で閉塞

機転を伴わない結腸の拡張を指摘され、結腸機能障害による巨大結腸症と診断された。酸化マグネシウム、酪酸菌、大建中湯、モサプリドクエン酸、ドンペリドンなどが処方されたがいずれも効果は乏しく、食思不振と頻回に反復する嘔吐のため 5 月には体重が 45 kg から 25 kg まで減少した。同年 11 月某日、6 日前 (第 1 病日) からうまく言葉が出ないことを主訴に当科を初診した。

入院時現症：身長 157.6 cm、体重 31.2 kg、BMI 12.6 と著明なるい痩を認めた。体温 36.0°C、血圧 84/56 mmHg、脈拍 68 bpm、SpO<sub>2</sub> 95% (room air) であった。意識は清明だが音韻性錯語、「テレビ」を「トイレ」、「豆腐」を「卵」と言うような意味性錯語、「スマートフォン」や「時計」が想起できない喚語困難を認め、疎通は不良だった。失語のため長谷川式簡易認知機能スケール (HDS-R) は施行できなかった。脳神経系、筋力、腱反射、小脳系、感覚系に明らかな異常所見はなかった。膀胱直腸障害、起立性低血圧および髄膜刺激兆候も認めなかった。呼名への反応等から難聴は疑われなかった。

入院時検査所見：血液検査では LDH 237 IU/l と軽度高値を認めた以外に血算、生化学、凝固系に異常所見はなく、HbA1c (NGSP) 5.2% と耐糖能異常も認めなかった。抗核抗体、抗 TG 抗体および抗 TPO 抗体、MPO-ANCA および PR3-ANCA、抗 NMDA 受容体抗体、抗 VGKC 複合体抗体は陰性だった。

\*Corresponding author: 札幌厚生病院脳神経内科 [〒 060-0033 北海道札幌市中央区北 3 条東 8 丁目 5 番地]

<sup>1)</sup> 札幌厚生病院脳神経内科

<sup>2)</sup> 札幌医科大学脳神経内科学講座

(Received September 3, 2021; Accepted January 20, 2022; Published online in J-STAGE on May 28, 2022)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001694

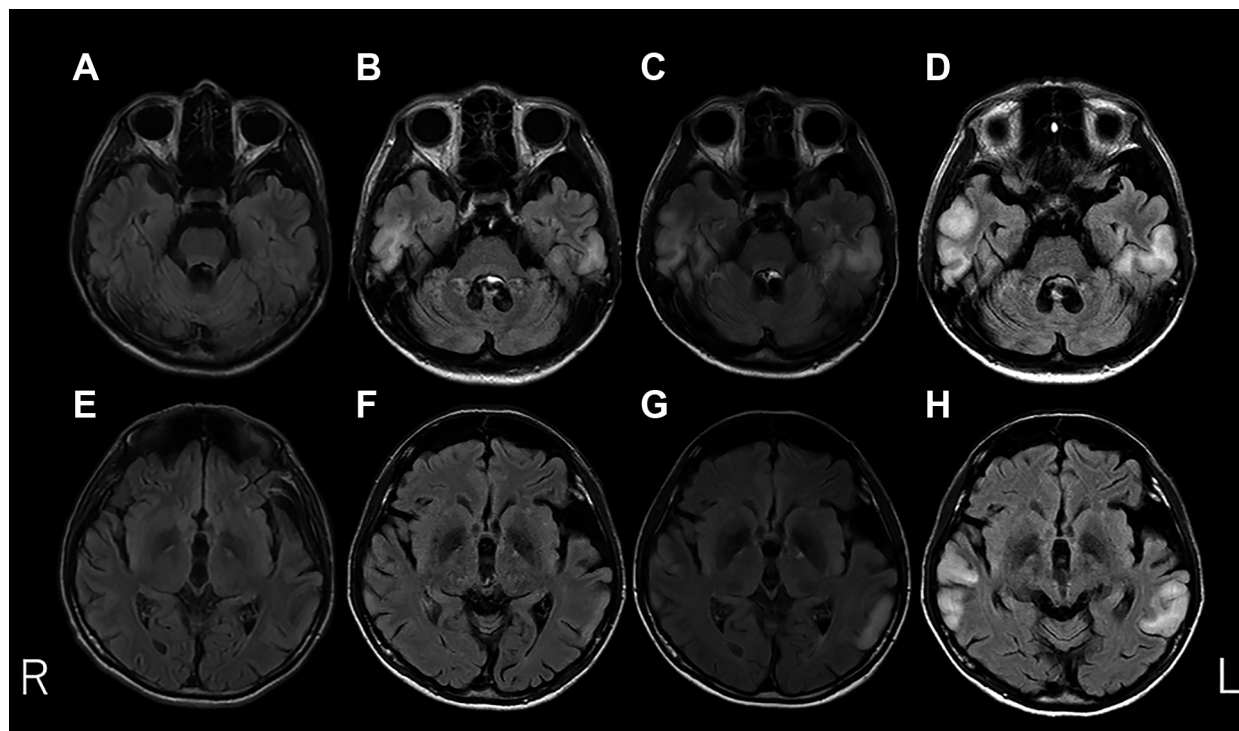


Fig. 1 Brain MRI.

Fluctuating edematous lesions in bilateral temporal lobe cortices that do not match the vascular area. A, E: At 24 days before admission. B, F: At 8 days after onset. C, G: At 11 days after onset. D, H: At 18 days after onset.

血清中の乳酸 32.1 mg/dl, ピルビン酸 1.22 mg/dl であり, また脳脊髄液中の乳酸 53.0 mg/dl, ピルビン酸 1.29 mg/dl といずれも異常高値であった。髄液蛋白, 髄液糖, IgG index は正常で, 脳脊髄液中の HSV-IgG, HSV-IgM, HSV-DNA はいずれも陰性であった。当科初診の 10 日前に撮像された他院の脳 MRI は正常所見だったが, 入院翌日の FLAIR 強調画像で両側側頭葉外側および左の後頭葉皮質に血管支配に一致しない高信号域を認めた (Fig. 1B)。第 18 病日に撮像した腹部 X-p で巨大結腸症の所見があり (Fig. 2), 当科初診の 178 日前に前医消化器内科で撮像された腹部 CT で著明な腸管ガスと巨大結腸症の所見を認めた (Fig. 3A)。

入院後経過: 血管支配領域に一致しない大脳皮質の浮腫性病変, および血中・脳脊髄液中の乳酸・ピルビン酸高値から MELAS を疑い, 入院翌日 (第 8 病日) よりアルギニン 30 g の隔日投与を開始, 第 9 病日よりタウリン 9 g/day の内服を開始した。またステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾン 1 g/day×3 日間) を行い, ヘルペスウイルス抗体の陰性が確認されるまでアシクロビル 750 mg/day の経静脈的投与を併用した。第 10 病日, 第 17 病日に再検した脳 MRI で新規浮腫性病変の出現があり, MELAS の画像所見として矛盾がなかった。経過中に強直間代発作はなかったが, 予防的に第 8 病日よりレベチラセタム 1,000 mg/day の内服を開始したところ易怒的となったため, 第 26 病日よりレベチラセタムを 500 mg/day に減量シラモトリギン 25 mg/day を併用した。入

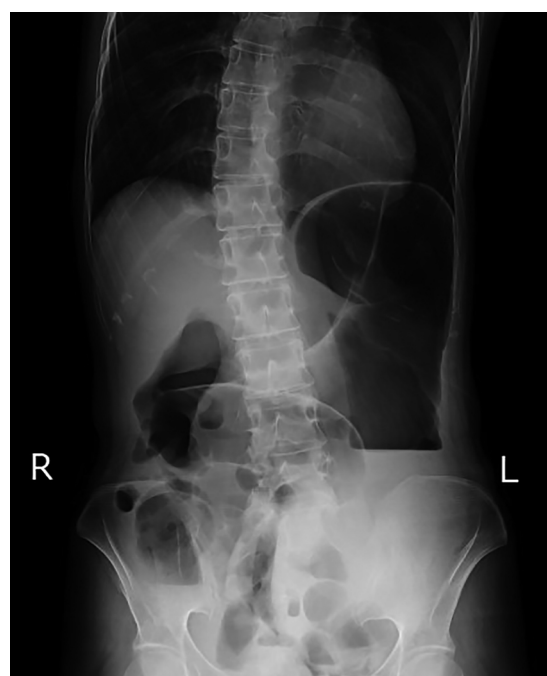


Fig. 2 Plain abdominal radiograph.

Plain abdominal radiograph at 11 days after admission. Findings suggest megacolon, with marked intestinal dilation and niveau. The cardiothoracic ratio is 42.2%.

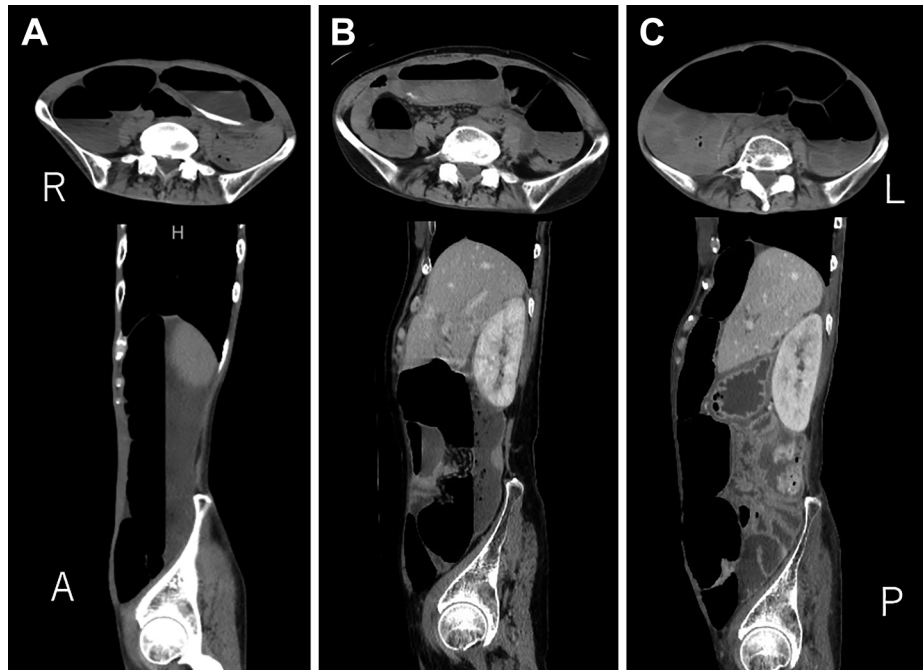


Fig. 3 Abdominal CT.

A: Abdominal CT at 178 days before admission. There is already marked intestinal dilation and niveau. B: Abdominal CT at 17 days after onset. C: Abdominal CT at 85 days after onset.

院時より食思不振と腹痛の訴えが続き、第18病日に撮像した腹部X-pで巨大結腸症の所見が得られたため第19病日に当院消化器内科を受診し、腹部CTで大腸が最大5 cm程度に拡張し、横行結腸やS状結腸、直腸に虚脱している部分を複数個所認めるが明らかな閉塞機転がなく、MELASに伴うCIPOと診断された (Fig. 3B)。臭化ジスチグミン5 mg/dayの内服が開始されたが症状の改善には至らなかった。錯語は徐々に改善したが中等度の知的退行があり、入院継続に耐えられず第28病日に本人希望で自宅退院した。その後、末梢白血球検体を用いてミトコンドリアDNA (mtDNA) 変異について検討を行い、20%で3243A>G変異が証明され、MELAS確実例の診断に至った。第35病日に定期受診で来院した際、待ち時間に外来を走り回る、奇声をあげ診察室から飛び出す等、自宅療養困難と思われる精神症状を呈したことから同日近医精神科病院に入院し第68病日に退院、その間も食思不振や腹部膨満感は持続した。経口摂取により腹痛と嘔吐が誘発されるためほぼ絶食状態であり、第87病日に当院消化器内科へ入院した際、体重は26.6 kgまで減少していた。このとき撮像した腹部CTでも閉塞機転を伴わない著明な腸管拡張を認めた (Fig. 3C)。頻回な嘔吐による誤嚥が懸念され、中心静脈栄養療法を導入し第124病日に自宅退院した。なお、経過中に一貫して痙攣発作を起こさなかったこと、また内服の際の飲水でも嘔吐が誘発されることから、タウリン以外の内服薬は臭化ジスチグミン、整腸剤も含め退院時にすべて中止した。

## 考 察

CIPOは腸管の器質的狭窄や炎症性疾患によらない慢性的な腸管の蠕動運動障害と拡張を特徴とした、臨床的および解剖学的症候であり<sup>1)2)</sup>、何らかの基礎疾患によっておこる続発性CIPOと、基礎疾患によらない特発性CIPOがある。続発性CIPOを引き起こす原因疾患として、全身性強皮症などの膠原病、パーキンソン病やミトコンドリア脳筋症などの神経変性疾患、甲状腺機能低下症などが知られているほか、抗うつ薬や抗不安薬、オピオイド、抗コリン薬、ベラパミル等の使用によって薬剤性にCIPOを発症する場合もある。続発性CIPOは現病の進み具合に伴って徐々に顕在化する場合が多く、一度症状が出現すると不可逆的である<sup>3)</sup>。本症例は上記のような薬剤の使用歴がなく、薬剤性CIPOは否定的であった。

Iidaらが示したCIPOの診断基準<sup>4)</sup>では主要項目として1. 診断の6か月以上前からひとつ以上の腸閉塞の所見を呈する、2. 腹痛または腹部膨満感のいずれかまたは両方が12週以上持続する、3. 腹部X-p、超音波、CTなどで腸管の拡張および/または鏡面像を認める、4. 上下部内視鏡検査、CT、消化管造影などで腸管の拡張および/または鏡面像の原因として説明できる器質的疾患がない、の四つが挙げられており、本症例はこれに合致する。

ヒトの臓器・組織における安静時代謝量の比率は、最多の骨格筋が22%、次いで肝臓が21%、脳が20%、心臓が9%と続く<sup>5)</sup>。ミトコンドリアは生体内でATPを産生する重要な

器官であり、ミトコンドリア病では臓器機能不全の程度が臓器のエネルギー要件に依存するため、ミトコンドリア病のほとんどの患者は重度の CIPO を呈する前に心筋症や脳症で死亡する<sup>6)</sup>。MELAS の場合、発症時の症状として最多の症状はけいれん (56.3%) であり、脳卒中様発作 (55.2%)、頭痛 (50.0%)、低身長 (47.9%)、筋力低下 (37.5%) と続く<sup>7)</sup>。

CIPO を合併した MELAS の既報告は 18 例<sup>6)8)~13)</sup>あり、うち 14 例が MELAS の初発から CIPO の診断まで年単位の経過を有し (6~33 年)、1 例は MELAS の初発から 1 年以内に CIPO を発症している<sup>6)</sup>。1 例のみ、Chinnery らの報告した症例<sup>13)</sup>は偽性腸閉塞と診断された 2 年後に、てんかん重積を起こしたことを契機に MELAS と診断されている。ただしこの症例は低身長や感音性難聴があり、明記されていないがこれはおそらく偽性腸閉塞よりも以前からあったと推測される。これらの報告を見ても、MELAS に続発する CIPO は通常 MELAS の晩期に合併し、早期から、あるいは初発症状として CIPO を合併する症例は極めて稀と考えられる。

CIPO はさまざまな原因によって結果的に慢性的・不可逆的な腸管の蠕動運動低下を示す状態の総称である。よってその機序は単一でないことが想定され、現在まで解明されていない。前述の診断基準<sup>4)</sup>において、特発性 CIPO はさらに筋原性、神経原性、原因不明に分類できるとされていることから、続発性 CIPO についても同様の機序が想定される。

MELAS において CIPO を呈する場合に限っても、過去の報告で提唱されているその機序の仮説はさまざまである。Hiel ら<sup>14)</sup>や Nicoll ら<sup>15)</sup>は腸管の生検で大きく拡張した異常ミトコンドリアが平滑筋細胞内に存在することを報告しており、Betts ら<sup>16)</sup>は腸管平滑筋全体にわたりチトクローム c オキシダーゼの様な欠損が認められたことを報告している。これらは腸管平滑筋の異常が CIPO を引き起こすことを示唆している。一方で Simon ら<sup>17)</sup>はアウエルバッハ神経叢における神経細胞の空胞化や脱落を認めたと報告しており、これは神経原性の機序を支持する報告である。また Koga ら<sup>18)</sup>は MELAS の患者で血管内皮の機能障害から血管拡張障害を呈することを示しており、これが腸管運動異常に関与している可能性を示している。

前述の Chinnery ら<sup>13)</sup>の症例では腸管における組織学的な異常が一切なかったことから自律神経系の関与を提唱している。Parsons ら<sup>19)</sup>は MELAS 患者の 80%、および mtDNA 3243A>G 変異を持つが無症状であるキャリアの 60%以上が一つ以上の自律神経症候を有し、特に消化管症状が MELAS 患者においては 66%、キャリアで約 40%と高頻度であると報告している。本症例は診断時すでに著明な腸管拡張を来しており、腸管壁の菲薄化が想定され、生検施行による腸管穿孔の危険性が強く懸念されたことから消化管生検は施行しなかった。しかし骨格筋障害や脳卒中様発作に先行して腸管の症状が出現しており、本症例においても自律神経障害が本症例の CIPO の主な発症機序ではないかと想定する。

本症例は CIPO 発症から半年以上経過後に初回の脳卒中様発作を呈しており、また耐糖能異常や難聴、低身長等を含め

それ以前に MELAS の症状と思われる既往はなかったことから、CIPO を初発症状とする MELAS として極めて稀な症例と考えられる。CIPO の病態は未解明であり、今後さらなる症例の蓄積が期待される。

本報告の要旨は、第 100 回日本神経学会北海道地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

## 文 献

- Hirano I, Pandolfino J. Chronic intestinal pseudoobstruction. *Dig Dis* 2000;18:83-92.
- 岩崎直子. MELAS に伴った慢性偽性腸閉塞. *日本臨牀* 2002;60:620-624.
- 大久保秀則, 中島 敦. 慢性偽性腸閉塞 (CIPO) の診断と治療. *Medical Practice* 2020;37:247-251.
- Iida H, Inamori M, Sekino Y, et al. A review of the reported cases of chronic intestinal pseudo-obstruction in Japan and an investigation of proposed new diagnostic criteria. *Clin J Gastroenterol* 2011;4:141-146.
- 樋口満. エネルギー代謝. 糸川嘉則, 柴田克己編. 栄養学総論. 改訂第 3 版. 東京:南江堂;2006. p. 141-164.
- Sekino Y, Inamori M, Yamada E, et al. Characteristics of intestinal pseudo-obstruction in patients with mitochondrial disease. *World J Gastroenterol* 2012;18:4557-4562.
- 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.
- 亀谷富夫, 藤田 一, 越田英夫ら. 慢性偽性腸閉塞と著しい脂肪肝を来した MELAS 糖尿病の 1 例. *糖尿病* 1999;42:169-173.
- 八子 徹, 三浦順之助, 大岩晶子ら. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) を伴うミトコンドリア糖尿病に合併した難治性偽性腸閉塞にネオスチグミンが奏功した 1 例. *糖尿病* 2001;44:825-830.
- 中江啓晴, 兎矢野繁, 岸田日帯ら. Distigmine bromide 治療により改善した MELAS に伴う慢性偽性腸閉塞 (会). *神経治療学* 2006;23:313.
- Li JY, Hsieh RH, Peng NJ, et al. A follow-up study in a Taiwanese family with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes syndrome. *J Formos Med Assoc* 2007;106:528-536.
- Suzuki J, Iwata Y, Moriyoshi H, et al. Familial pernicious chronic intestinal pseudo-obstruction with a mitochondrial DNA A3243G mutation. *Intern Med* 2017;56:1089-1093.
- Chinnery PF, Jones S, Sviland L, et al. Mitochondrial enteropathy: the primary pathology may not be within the gastrointestinal tract. *Gut* 2001;48:121-124.
- Hiel JA, Verrips A, Keyser A, et al. Ileus in mitochondrial encephalomyelopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes. *Neth J Med* 1998;53:27-31.
- Nicoll JA, Moss TH, Love S, et al. Clinical and autopsy findings in two cases of MELAS presenting with stroke-like episodes

- but without clinical myopathy. Clin Neuropathol 1993;12:38-43.
- 16) Betts J, Barron MJ, Needham SJ, et al. Gastrointestinal tract involvement associated with the 3243A>G mitochondrial DNA mutation. Neurology 2008;70:1290-1292.
- 17) Simon LT, Horoupian DS, Dorfman LJ, et al. Polyneuropathy, ophthalmoplegia, leukoencephalopathy, and intestinal pseudo-obstruction: POLIP syndrome. Ann Neurol 1990;28:349-360.
- 18) Koga Y, Akita Y, Junko N, et al. Endothelial dysfunction in MELAS improved by l-arginine supplementation. Neurology 2006;66:1766-1769.
- 19) Parsons T, Weimer L, Engelstad K, et al. Autonomic symptoms in carriers of the m.3243A>G mitochondrial DNA mutation. Arch Neurol 2010;67:976-979.

### Abstract

## A case of mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) complicated by chronic intestinal pseudo-obstruction

Rei Miyanaga, M.D.<sup>1,2)</sup>, Mariko Tanaka, M.D.<sup>1)</sup>, Takayuki Nonaka, M.D.<sup>1)</sup>, Hirohiko Shizukawa, M.D.<sup>1)</sup> and Shun Shimohama, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Neurology, Sapporo Kosei General Hospital

<sup>2)</sup> Department of Neurology, School of Medicine, Sapporo Medical University

A 42-year-old woman presented at our hospital with acute paraphasia and word finding difficulty. She was not paralyzed or ataxic. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) was diagnosed based on brain MRI finding of edematous lesions in bilateral temporal lobe cortexes that did not match the vascular territory, elevated lactate and pyruvate levels in blood and cerebrospinal fluid, and the presence of a mtDNA 3243A>G mutation. From six months before her visit, she had persistent anorexia, bloating, nausea and vomiting, and weight loss to 25 kg. We diagnosed her condition as chronic intestinal pseudo-obstruction (CIPO) associated with MELAS, because a gastroenterologist had previously diagnosed her with megacolon associated with colonic dysfunction. Usually, CIPO is often associated with the chronic phase of MELAS. However, since CIPO complication from the early stage of the disease is occasionally encountered, it is necessary to include mitochondrial disease in differential diagnosis of CIPO of unknown cause.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2022;62:464-468)

**Key words:** MELAS, CIPO

---