L-アルギニン連日投与が成人発症の MELAS の脳卒中様発作に伴う神経症状と MRI 所見の改善に寄与したと考えられた 1 症例

松山 友美¹⁾ 佐竹真理恵¹⁾

要旨：症例は 42 歳女性である。34 歳時脳卒中様発作で発症し mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) と診断，以降再発なく経過した。2014 年 11 月下旬，理解力低下あり，12 月初旬会話不能で入院。頭部 MRI の拡散強調画像で左側頭部から後頭部にかけての病変は数日で左中心前回まで拡大，右上肢の肢節運動失行も出現，L-アルギニン (L-Arg) 1.0 g/kg を 14 日間連日静注投与，軽度改善を認め減量中に視野障害(皮質盲)で再発し右後頭部にも病変が出現した。再度 L-Arg 1.0 g/kg を連日静注投与にて神経症状は徐々に改善，画像上新規病変もすべて消失した。L-Arg 連日静注投与が MELAS の脳卒中様発作の神経症状の改善および新規病変の消失に効果を認めたと考えられた。

Key words: MELAS, stroke-like episode, daily L-arginine intravenous injection

はじめに

Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) は，1984 年 Pavlakis らによって提唱された疾患概念で，ミトコンドリア脳筋症の中で最も頻度が高く脳卒中様発作を特徴としている¹⁾。今まで本症の特効薬はなく主に対症療法が主体であった。最近 MELAS の急性期の治療に L-Arg 静注療法が脚光を浴びている²⁾。しかし L-Arg 静注療法の投与回数について詳細はなく 1 回投与で改善を認めない場合続けて投与が必要かどうか，発症後どのくらい経過しても再投与が有効かも不明とされている。今回我々は A3243G 変異を認めた成人発症の MELAS の脳卒中様発作の急性期に L-Arg 0.5 g/kg 静注 1 回投与で頭痛以外の神経症状が改善を認めなかったため L-Arg 1.0 g/kg 静注を連日 14 日間，再発時を含め 2 クール投与したところ，神経症状が徐々に改善，画像上の新規病変もすべて消失した症例を経験したので報告する。

症 例

患者：42 歳，女性

主訴：言語理解力低下，会話成立不能

既往歴：34 歳時糖尿病

家族歴・生活歴：特記事項なし

現病歴：34 歳時脳卒中様発作で入院，頭部 MRI で右側頭部に高信号域を認めた。糖尿病・難聴あり，高乳酸血症，髄液乳酸高値，遺伝子検査でミトコンドリア遺伝子 (mtDNA) の 3243 位の A から G への点突然変異 (A3243G 変異) を認め MELAS と診断，以降再発なく経過した。42 歳の 2014 年 11 月下旬の某日，理解力低下あり頭部 MRI を施行するも新しい病変は認めず経過観察された。12 月上旬理解力低下，会話が成立不能となり入院となった。

入院時内科的所見：身長 150 cm，体重 31.2 kg，血圧 99/63 mmHg，脈拍数 83/min，整，体温 37.8°C。

神経学的所見：意識清明，髄膜刺激徴候なし。自発語可能だが非流暢で錯語あり，理解不能，復唱不能，呼称障害あり，文字による言語理解力はある程度可能であり Wernicke 失語の所見であった。その他異常所見は認めなかった。

入院時検査所見：血算正常，生化学検査では HbA1c 6.7% と軽度上昇，血中乳酸 21.8 mg/dl と高値，アミノ酸分析でアルギニン血中濃度 14.0 (53.6–133.6) nmol/ml と著明に低下，髄液検査では初圧/終圧 70/50 mmH₂O，細胞数 1 mm³，蛋白 37.3 mg/dl，糖 95 mg/dl であった。

画像所見：頭部 MRI (Fig. 1A) の拡散強調画像では高

¹⁾ 国家公務員共済組合連合会浜の町病院神経内科
(2015 年 11 月 24 日受付，2016 年 1 月 25 日受理)
doi: 10.3995/jstroke.10411

Fig. 1 頭部 MR と脳血流 SPECT

- (A) 第 1 病日：DWI では高信号域は認めなかったが FLAIR で右島、左側頭部に高信号域を、MRA では左中大脳動脈、左後大脳動脈領域の末梢の血管拡張を認めた。
 (B) 第 3 病日：DWI, FLAIR にて左側頭部から後頭部にかけて高信号域を認めたが ADC では異常を認めなかった。^{99m}Tc-ECD 脳血流 SPECT で左側頭部から後頭部にかけて脳血流の増加を認めた。

信号域は認めなかったが FLAIR で右島、左側頭部に高信号域を、MRA では左中大脳動脈、左後大脳動脈領域の末梢の血管拡張を認めた。

臨床経過：MELAS の脳卒中様発作と診断、当日より edaravone 投与したが、頭痛、失語は増悪した。第 3 病日に再度頭部 MRI (Fig. 1B) を施行、拡散強調画像にて左側頭部から後頭部にかけて高信号域を、脳血流シンチグラフィ (SPECT, ^{99m}Tc-ECD 使用) (Fig. 1B) で左側頭部から後頭部にかけて脳血流の増加を認めた。第 3 病日から L-Arg 0.5 g/kg 静注を行った。L-Arg は薬事承認がされていないため本人および家族には文書を用いて説明し同意を、かつ院内 institutional review board (IRB：研究倫理審査委員会) 同意を得た。頭痛は速やかに改善したが失語は残存したため第 5 病日から L-Arg 1.0 g/kg (30 g/日) に増量し連日静注投与した (Fig. 2)。第 12 病日に右上肢の肢節運動失行が出現、左側頭部・後頭部からの病変が左中心前回まで広がった (Fig. 2A)。第 17 病日ごろ、肢節運動失行、失語とも改善傾向であり L-Arg 連日静注投与を L-アルギニン顆粒 (アルギ U 顆粒) 0.5 g/kg/日内服に変更したところ第 28 病日に再発、皮質盲も加わった。頭部 MRI の拡散強調画像 (Fig. 2B) では再発 5 日目 (第 33 病日) に右後頭部に高信号域を認めた。経過中に幻覚・幻聴・不隠・被害妄想など精神症状が出現。治療は 1 回目と同じく L-Arg 1.0 g/kg を連日静注投与 (14 日間) および濃グリセリン投与を行った。神経症状は徐々に改善を認め、第 45 病日の頭部 MRI では新規病

変である左側頭部・後頭部、左中心前回、右後頭部の病変はいずれも消失した (Fig. 2C)。同日より L-Arg 連日静注投与をアルギ U 顆粒 0.5 g/kg/日内服に変更、第 46 病日のアルギニン血中濃度は 63.3 nmol/ml に上昇した。第 52 病日に神経症状は多少残存するものの自宅退院可能となった。以降外来で経過観察、経過は良好、2015 年 4 月のアルギニン血中濃度は 165.1 μmol/l であった。しかし同年 5 月に腸イレウスで死去した。MELAS の診断から 7 年の経過であった。

考 察

本症例の特徴は A3243G 変異を認めた成人発症の MELAS で、L-Arg 1.0 g/kg 連日静注投与 (14 日間 × 2) が MELAS の脳卒中様発作の神経症状の改善および、MRI 上での新規病変の消失に寄与した可能性があることである。

MELAS の脳卒中様発作の機序については、虚血性血管説^{3,4)}と細胞機能不全説^{5,6)}が提唱されてきたが、最近では血管内皮依存性 NO 低下説、血漿 L-アルギニン低下説⁷⁾、血管 COX 過剰発現説、酸化ストレス説あるいは神経細胞の興奮性亢進仮説など様々な病態仮説が提唱されている⁸⁾。Koga ら⁷⁾は血管説を支持し MELAS の脳卒中様発作の急性期には低アルギニン血症や血管内皮機能異常による動脈の拡張障害、脳内血流の不均衡分布の増悪が生じると指摘した。また L-Arg はこれらを改善することで MELAS の脳卒中様発作の治療薬となりうると

Fig. 2 臨床経過と頭部 MRI の経時的変化

- (A) 第 12 病日: DWI にて左側頭部・後頭部からの病変が左中心前回まで広がった。
 (B) 第 33 病日: DWI にて右後頭部に高信号域を認め再発した。
 (C) 第 45 病日: 新規病変である左側頭部・後頭部, 左中心前回, 右後頭部の病変はいずれも消失した。
 (D) 第 45 病日: 左中大脳動脈, 左後大脳動脈領域の末梢の血管拡張は消失した。

提唱した。そして 2008 年に始まった MELAS に対する L-Arg 療法(発作期の静注療法, 寛解期での経口療法)の日本医師会医師主導治験が 2011 年に終了し, その結果の公表が待たれる。Koga らは L-Arg 0.5 g/kg/回静注投与にて頭痛・嘔吐, 視野は 100% 改善したと報告している⁹⁾が 1 回の投与で神経症状が改善を認めない場合については言及しなかった。Shigemi ら¹⁰⁾は A13513G 変異を有する MELAS において, L-Arg 静注療法 1 回では効果が不十分で 9 日間に 5 回の投与を行い, ようやく効果を認めたとしている。須藤ら¹¹⁾も L-Arg 静注療法 24 時間後の L-Arg 血中濃度の上昇が不十分の時は無効であったのに対し, 高めの血中濃度の時の予後は良好であったと指摘した。本症例の入院時アルギニン血中濃度は 14.0 nmol/ml (基準値: 53.6–133.6) と著明に低下していた。MELAS の脳卒中様発作急性期には L-Arg 5 ml/kg/時 (0.5 g/kg) を 1 時間かけて静注するのが一般的とされている⁹⁾。本症例も最初は L-Arg 0.5 g/kg/回静注投与した。頭痛は速やかに改善したが頭痛以外の神経症状は改善を認めなかったため第 5 病日から L-Arg 1.0 g/kg (30 g/

日)に増量し連日静注投与した。しかしながら本症例は第 12 病日に右上肢の肢節運動失行が出現, 頭部 MRI では左側頭部・後頭部からの病変が左中心前回まで広がった (Fig. 2A)。MELAS の脳卒中様発作の約 60% において, 初期病変は数週間かけて周辺皮質に連続的に緩徐に進展することがあるとされている¹²⁾。本症例もこの経過であると判断し, L-Arg 1.0 g/kg (30 g/日) を連日静注投与したところ第 17 病日ごろより肢節運動失行, 失語とも改善傾向となった。しかし L-Arg 静注療法を内服に変更したところ第 28 病日に再発, 皮質盲も加わった。再発時 L-Arg の血中濃度測定を行わなかったが L-Arg を内服に変更したことによって血中濃度が十分保たれてなかった可能性があるとして推測した。再発時再び L-Arg 1.0 g/kg/日を連日静注投与 (約 14 日), 第 46 病日にアルギニン血中濃度は 63.3 nmol/ml に上昇, 多彩な神経症状も徐々に改善, その後再発はなかった。Koga らは MELAS の脳卒中様発作の発作寛解期では L-アルギニンの内服療法 (Arugi U, Ajinomoto Pharma; 0.15–0.3 g/kg/day) により発作頻度も減少, この時のアルギニン血中濃度は

81.6–120.1 $\mu\text{mol/l}$ (91.6 ± 16.8 ; $\text{mean} \pm \text{SD} \mu\text{mol/l}$)であったと報告した¹³⁾。本症例はアルギン顆粒を 0.5 g/kg/日内服を継続し、2015 年 4 月のアルギニン血中濃度は 165.1 $\mu\text{mol/l}$ であった。

本症例は入院当初から脳表血管が拡張し、脳血流 SPECT でも血流は増大していた (Fig. 1A)。この現象は L-Arg の血管拡張作用のみでは脳卒中様発作を改善したと説明するのは困難である。Koga ら⁷⁾は脳卒中様発作急性期に L-アルギニンの静注投与が脳内血流の不均衡分布を改善したとしており、不均衡の改善は、血流が増加した部分と低下した部分の双方で確認され、いずれの領域でも血流分布が正常化したと指摘した。本症例も L-Arg 投与後、脳表の血管拡張は正常に改善されており (Fig. 2D)、L-Arg の脳内血流の不均衡分布の改善が症状の改善につながっているのではないかと思われた。また L-Arg には膜安定化作用やシナプス活動抑制作用¹⁴⁾、TCA 回路を賦活する作用^{14, 15)}、複合体 I 活性を改善する作用¹⁶⁾なども有することが報告されており、血管拡張や脳内血流の不均衡分布の改善以外に、ミトコンドリア内膜で行われている TCA 回路での ATP 産生促進、乳酸蓄積の回避などを含めた薬理学的作用機序も病態の改善に関与していると考えられた。本症例は L-Arg 連日静注投与の時、再発を含め 2 回とも edaravone を併用しており、L-Arg の効果を考える際、この薬剤の単独の効果とは限らず同時に使用した edaravone などの併用薬剤の影響も考慮する必要があると思われた。本症例は入院前に自覚症状はあったが頭部 MRI で異常を認めなかったため加療を行わなかったエピソードがあった。その時の病変と思われる左側頭部、右島の高信号域 (Fig. 1A) は再検で消失しなかった (Fig. 2C) が、入院中出現した左側頭部・後頭部、左中心前回および右後頭部病変はいずれも L-Arg 投与にて消失した (Fig. 2C)。

これらのことから MELAS の脳卒中様発作の急性期に L-Arg の連続静注を早期より開始し、アルギニンの血中濃度を十分上昇させることによって、MELAS の脳卒中様発作の神経症状の改善および MRI 上での新規病変の消失、再発抑制に寄与する可能性が大きいのではないかと考えた。しかし L-Arg 静注療法を何回まで投与した方がよいか、どのタイミングで内服に変更するのか、またその指標は血中濃度でよいのかなども今後の症例の蓄積が必要と思われた。

なお本症例の要旨は第 209 回日本神経学会九州地方会 (2015 年 3 月、福岡)にて報告した。

著者は日本脳卒中学会への COI 自己申告を完了しており、本論文の発表に関して、開示すべき COI はない。

参考文献

- 1) Pavlakis SG, Phillips PC, DiMauro S, et al: Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: a distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol* 16: 481–488, 1984
- 2) 飯塚高浩: 【ミトコンドリア病-up to date】代表的なミトコンドリア病 脳卒中様発作を伴うミトコンドリア脳筋症 (MELAS). *Clinical Neuroscience* 30: 1020–1026, 2012
- 3) Ohama E, Ohara S, Ikuta F, et al: Mitochondrial angiopathy in cerebral blood vessels of mitochondrial encephalomyopathy. *Acta Neuropathol* 74: 226–233, 1987
- 4) Sakuta R, Nonaka I: Vascular involvement in mitochondrial myopathy. *Ann Neurol* 25: 594–601, 1989
- 5) 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* 233: 228–232, 1986
- 6) Sano M, Ishii K, Momose Y, et al: Cerebral metabolism of oxygen and glucose in a patient with MELAS syndrome. *Acta Neurol Scand* 92: 497–502, 1995
- 7) Koga Y, Akita Y, Junko N, et al: Endothelial dysfunction in MELAS improved by L-arginine supplementation. *Neurology* 66: 1766–1769, 2006
- 8) Iizuka T, Sakai F: Pathogenesis of stroke-like episodes in MELAS: analysis of neurovascular cellular mechanisms. *Curr Neurovasc Res* 2: 29–45, 2005
- 9) Koga Y, Akita Y, Nishioka J, et al: L-arginine improves the symptoms of stroke-like episodes in MELAS. *Neurology* 64: 710–712, 2005
- 10) Shigemi R, Fukuda M, Suzuki Y, et al: L-arginine is effective in stroke-like episodes of MELAS associated with the G13513A mutation. *Brain Dev* 33: 518–520, 2011
- 11) 須藤 章, 佐野仁美, 川村信明: 頻回の卒中様発作を呈した MELAS に対する L-arginine 静注療法 有効な投与時期について. *脳と発達* 46: 39–43, 2014
- 12) Iizuka T, Sakai F, Kan S, et al: Slowly progressive spread of the stroke-like lesions in MELAS. *Neurology* 61: 1238–1244, 2003
- 13) Koga Y, Akita Y, Nishioka J, et al: MELAS and L-arginine therapy. *Mitochondrion* 7: 133–139, 2007
- 14) Arakawa K, Kudo T, Ikawa M, et al: Abnormal myocardial energy-production state in mitochondrial cardiomyopathy and acute response to L-arginine infusion. C-11 acetate kinetics revealed by positron emission tomography. *Circ J* 74: 2702–2711, 2010
- 15) 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* 1820: 615–618, 2012
- 16) Desquiere-Dumas V, Gueguen N, Barth M, et al: Metabolically induced heteroplasmy shifting and L-arginine treatment reduce the energetic defect in a neuronal-like model of MELAS. *Biochim Biophys Acta* 1822: 1019–1029, 2012

Abstract**Clinical and radiologic reversal of stroke-like episodes
in an adult MELAS patient using daily L-arginine**Yumi Matsuyama, M.D.¹⁾ and Marie Satake, M.D.¹⁾¹⁾Department of Neurology, Hamanomachi Hospital

A 34-year-old woman experienced a stroke-like episode and was diagnosed with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS). By the end of November 2014, she suffered from cognitive decline, although there had been no recurrence of strokes till then. Her symptoms progressed steadily to the point that her ability to communicate was lost and then she was hospitalized in the beginning of December 2014. On magnetic resonance imaging (MRI) high-intensity areas from the left temporal to the occipital region was shown, which stretched to the left precentral gyrus region within several days, with associated limb-kinetic apraxia. The treatment consisted of daily high-dose L-arginine of 1.0 g/kg/day for 14 days by intravenous administration. After starting the treatment, modest improvement was observed, so the dosage of L-arginine was reduced. But later she experienced the recurrence of symptoms with cortical blindness and agitation, and a right occipital lesion was also identified. So, daily high-dose L-arginine of 1.0 g/kg/day began to be used again. Her neurological symptoms gradually improved, and all the lesions that had been seen on the MR images disappeared. We confirmed from the result that clinical and radiologic reversal of stroke-like episodes in an adult MELAS patient occurred with daily L-arginine.

Key words: MELAS, stroke-like episode, daily L-arginine intravenous injection

(Jpn J Stroke 39: 33–37, 2017)