メトホルミンはミトコンドリア病患者の脳卒中様発作を誘発する

白石 渉^{1,2)}

要旨：症例は48歳女性。母親と母方祖母に難聴と糖尿病がある。5年前に糖尿病を指摘された。来院6カ月前からメトホルミンの導入を開始され、その後増量された。この頃から難聴を自覚していた。X日、突然発症の運動性失語で前医に緊急入院し、ヘルペス脳炎の診断で加療されX+15日に退院となった。その翌日に運動性失語と右同名半盲、右半側空間無視が出現し、当院に入院した。頭部MRIで、左の側頭葉、後頭葉、頭頂葉病変を認め、同部位はMR spectroscopyで乳酸ピークを認めた。血清と髄液の乳酸、ビルビン酸値とL/P比の上昇も認め、ミトコンドリア病と診断した。本症例は、メトホルミン導入後に難聴、脳卒中様発作を生じたが、メトホルミンは乳酸上昇を介してミトコンドリア病を悪化させる。難聴、抗体陰性の1型糖尿病、低身長などが母系遺伝する糖尿病患者では、ミトコンドリア病の可能性を考え、乳酸値の測定等を検討することが望ましい。

Key words: diabetes mellitus, MELAS, metformin, mitochondrial disease, stroke-like episodes

はじめに

MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes) は、低身長、全身性の筋萎縮、頭痛やてんかん発作などの脳症、乳酸アシドーシス、反復する脳卒中様発作を特徴とするミトコンドリア病である¹⁾。今回我々は、糖尿病に対してメトホルミン導入を開始したところ、難聴、次いで脳卒中様発作を生じたMELAS症例を経験した。メトホルミンは糖尿病治療における内服治療薬の第一選択薬に位置付けられており²⁾、本邦でも頻用されている薬剤である。MELAS発症とメトホルミン使用に関する文献は本邦において渉猟し得た限り存在せず、この症例報告が本邦初である。ミトコンドリア異常とメトホルミンの相互作用に関して、その病態機序について考察を交え、報告する。

症 例

患者：48歳、女性

主訴：失語、右半盲、右半側空間無視

現病歴：5年前に職場検診で糖尿病(HbA1c 10台)を指摘されたが放置していた。来院6カ月前から近医でメトホルミン500mg/日を開始され、その後1000mg/日に増量、DPP-4阻害薬も併用された。この頃から感音性難聴を自覚していた。X日、突然発症の運動性失語で前医に緊急入院し、左側頭葉病変を指摘された。髄液検査は正常であるが、ヘルペス脳炎の診断で加療が開始された。途中、1回のけいれん発作を認めたためにレベチラセタム1000mg/日も開始され、X+15日に退院となった。しかし、X+16日に運動性失語と右同名半盲、右半側空間無視が出現したため、当院に救急搬送された。

生活歴：飲酒は機会飲酒、喫煙は20本/日を20歳から継続。

既往歴：5年前に糖尿病を指摘された。

家族歴：母親と母方の祖母に難聴と糖尿病がある(Fig. 1)。

内服薬：ビルダグリプチン100mg/日、メトホルミン1000mg/日

入院時現症：身長160cm、体重43kg、BMI 16.79と、低身長ではないが痩せ型。体温36.7℃、血圧122/80mmHg、脈拍75分・整。SpO2 97%(室内気)、呼吸回数16回/分。頭頸部、胸部に異常所見なし。四肢に浮腫や皮疹を認めない。神経学的所見では意識はJCS I-2で、日付を誤答する。GCSはE4V4M6の14点だった。高次脳機能検査では運動性失語を認め、発語は単

¹⁾小倉記念病院脳神経内科

²⁾白石内科医院

責任著者：〒802-8555 福岡県北九州市小倉北区浅野3丁目2-1

小倉記念病院脳神経内科 白石 渉

E-mail: watarus@neuro.med.kyushu-u.ac.jp

(2020年11月9日受付、2020年12月6日受理)

doi: 10.3995/jstroke.10873

Fig. 1 家系図

患者、患者の母親、母方の祖母に糖尿病と難聴の家族歴がある。
d：死亡，DM：糖尿病，y：年齢

語、単文レベルだった。物品呼称は困難、右半側空間無視と右同名半盲を認める。そのほか脳神経には特記すべき異常を認めない。四肢の麻痺はなく、感覚障害も認めない。腱反射は左右差を認めず、病的反射は陰性だった。起立歩行は正常で、自律神経障害は認めなかった。

入院時検査所見：WBC 3,100/ μ l, Hb 10.7 g/dl, Plt 18.4 万/ μ l, 血糖 121 mg/dl, HbA1c 6.5%, AST 16 IU/l, ALT 33 IU/l, T-Bil 0.3 mg/dl, BUN 19.2 mg/dl, Cre 0.55 mg/dl, PT-INR 1.02, D-ダイマー 1.2 μ g/ml だった。抗 Glutamic Acid Decarboxylase 抗体は陰性で、乳酸 25.3 mg/dl (正常 17 mg/dl 以下)、ピルビン酸 1.02 mg/dl (正常 1 mg/dl 以下) と上昇し、乳酸ピルビン酸比 (L/P 比) は 24.8 と 20 以上だった。血液ガス検査では乳酸値は 3.53 mol/l (正常値 2.0 mol/l 以下) と上昇を認めたが、pH は 7.363 で、アシドーシスは認めなかった。髄液検査では、細胞数 5/3 mm^3 、髄液蛋白 51 mg/dl (正常 45 mg/dl 以下)、髄液糖 78 mg/dl、ミエリン塩基性蛋白 43.8 pg/ml (正常 102 mg/dl 以下)、IgG インデックスは 0.53 で、オリゴクローナルバンド IgG は陰性だった。髄液中の乳酸は 48.6 mg/dl、ピルビン酸は 1.88 mg/dl で L/P 比は 25.8 だった。脳波検査では、左側頭部から後頭部に徐波の出現を認め、優位律動は左半球で不良だった。聴力検査では、6 分法での平均聴力レベルが、右で 37.5 dB (軽度)、左で 40.8 dB (中等度) の感音性難聴を認めた。

入院時画像所見：頭部 MRI 検査で、左の側頭葉から後頭葉にかけて DWI と fluid attenuated inversion recovery

で高信号病変を認めた (Fig. 2A, B)。同部位は apparent diffusion coefficient map で低信号と高信号が混在していた (Fig. 2C)。MRA では左後大脳動脈は軽度拡張しており (Fig. 2D)、ASL (arterial spin labelling) では同部位の血流が増加していた (Fig. 2E)。MRS (MR spectroscopy) では、左後頭葉病変に乳酸ピークの出現と、N-アセチルアスパラギン酸ピークの低下を認めた (Fig. 2F)。

入院後経過：母親、母方の祖母に難聴と糖尿病を有し、血管支配に一致しない脳病変による脳卒中症状、皮質盲を発症、MRS で乳酸ピークの出現を認め、血清、髄液の乳酸・ピルビン酸値の上昇と L/P 比の上昇を認め、MELAS と診断した。患者には未成年の娘がおり、患者が希望しなかったために遺伝子検査は未施行である。治療として、エダラボン、L-アルギニン、タウリン、コエンザイム Q10 の投与を開始した。タウリンは、3 g/日から開始し、12 g/日まで漸増した。ASL で病変部の血流増加と脳波上の徐波混入を認めたため、てんかん発作が再燃する可能性も考えて前医からのレベチラセタムを継続した。糖尿病については、メトホルミンを中止し、ビルダグリプチンを継続、インスリン治療を追加した。入院中、一過性に失語症状の増悪と右片麻痺が出現したが、治療の継続により症状は軽快し、入院 5 週間後にリハビリ病院に転院となった。その後も当科外来でタウリン 12 g/日、コエンザイム Q10、L-アルギニンレベチラセタムの内服を継続し、外来加療を行っているが、右半身の痙攣性麻痺がわずかに残存し、運動性失語も強く残存している。今回、患者と患者の父親から同意を

Fig. 2 入院時の頭部 MRI 所見

FLAIR(A), 拡散強調画像(B)で左側頭葉, 後頭葉に血管支配に一致しない高信号病変を認め, 同部位は ADC map(C)で低信号と高信号が混在していた. ASL(D)では後頭葉の病変部において血流増加を認めた. MRA(E)では左後大脳動脈の拡張を認めた. 病変部位の MRS(F)では, 乳酸のピークを認めた.

Cr: クレアチン, Cho: コリン, NAA: N-アセチルアスパラギン酸, Lac: 乳酸

得た上で症例報告を行うに至った.

考 察

本症例は, 先行する糖尿病を有し, メトホルミン使用と時期を同じくして感音性難聴が出現, 次いで脳卒中様発作を生じた MELAS の 1 例である. ミトコンドリア異常と糖尿病について, 1994 年に Kadowaki らが難聴と糖尿病を特徴とする maternally inherited diabetes and deafness(MIDD)を提唱した³⁾. MIDD はミトコンドリア遺伝子の transfer RNA^{Leu(UUR)}をコードする 3243 位の arginine が guanine に置換する変異(mtDNA A3243G)を原因とする糖尿病である. 母系遺伝する両側性の感音性難聴と糖尿病を特徴とする. 我が国の糖尿病患者のうち約 1% が MIDD と報告され, 30 代発症の糖尿病と痩せ, 低身長が特徴とされている⁴⁾. 一方, MELAS の概念は MIDD が提唱される以前からあり, 1990 年に Goto らによって MELAS の原因遺伝子が MIDD と同じ mtDNA A3243G にあることが示された⁵⁾. MELAS 患者の約 80% は, ミトコンドリア DNA がコードする transfer RNA^{Leu(UUR)}遺伝子をコードする 3243 位の arginine が guanine に置換する変異(mtDNA A3243G)に起因し⁶⁾, 感音性難聴, 片頭痛発作や糖尿病が母系遺伝する. 本邦の MELAS 患者 96 症例のコホート研究では, 成人型 MELAS は平均発症年齢 32.2 ± 10.0 歳, 平均死亡年齢は 40 歳(37~44 歳)であった. 臨床症状として, 小児型には低身長が多く, 成

人型では糖尿病, 難聴, 皮質盲が多い⁷⁾. MELAS における脳卒中様発作の発症に関しては, バルプロ酸の使用, 感染, 発熱, 脱水, 加齢の他, メトホルミンの使用が関与することが示されている^{3, 8, 9)}. 同一遺伝子の異常にもかかわらず表現型が異なるこの 2 疾患は, MIDD は主として膵β細胞, 肝臓, 骨格筋, 内耳細胞に, MELAS は中枢神経系に変異ミトコンドリアが集積した表現型であるためと考えられており, 同一疾患の異なる表現型である^{3, 4)}. ミトコンドリア異常が糖尿病を来す機序として, ①ミトコンドリアにおける電子伝達系の機能低下によるグルコース感受性の低下, ②アポトーシス誘導による膵β細胞数の減少, の 2 つの機序により, インスリン分泌障害を介して糖尿病を生じることが想定されている¹⁰⁾. このため, 本遺伝子異常を有する患者では, 自己抗体陰性の 1 型糖尿病の病型を呈する症例が多い⁴⁾. 糖尿病患者の中でも, 難聴, 低身長, 30 代前後で発症した自己抗体陰性の 1 型糖尿病, などの特徴を呈する症例では, ミトコンドリア異常症が考慮され得る. 本症例は, 半盲, 失語の中枢神経症状と糖尿病を認め, 安静時の血清, 髄液の乳酸値が高値かつ MRS で病変部に乳酸ピークを認め, 筋生検や遺伝子検査は施行していないものの, 平成 28 年の厚生労働省班会議作成の暫定診断基準に照らし, ミトコンドリア病の診断カテゴリーで Probable に該当した.

メトホルミンと MELAS の関係について, メトホルミ

ンは、米国糖尿病学会のガイドラインにおいて、糖尿病治療薬のファーストラインに挙げられている¹¹⁾。本邦においても、低血糖のリスクが低く、安価で、エビデンスが豊富であることから、糖尿病治療において頻用される。しかし、インスリン抵抗性が糖尿病の主要な病態である欧米人と異なり、本邦ではインスリン分泌不全の患者が多く、本邦では必ずしもメトホルミンが最適ではない糖尿病患者も多い¹²⁾。メトホルミンは肝細胞などのミトコンドリアに作用し、ミトコンドリア呼吸鎖複合体 I の障害を介して AMP-activated protein kinase を活性化させて糖新生経路を抑制する¹³⁾。同時に、ミトコンドリア膜に結合し、酸化リン酸化を抑制し、乳酸アシドーシスを生じる。ミトコンドリアの第一の機能はアデノシン 3 リン酸(ATP)の産生である。MELAS では、電子伝達系の障害から ATP 産生が障害され、平滑筋や血管内におけるミトコンドリアの増生を生じる。その結果、臓器還流が障害され、脳卒中様発作が生じるとされる¹⁴⁾。Chen ら⁸⁾、Kim ら¹⁴⁾は、メトホルミン使用により顕在化した MELAS 症例を報告している⁸⁾。また、MELAS に対してメトホルミンは、アミノグリコシド、喫煙、アルコール、バルプロ酸等と並んで忌避すべき薬剤とされている^{15, 16)}。MELAS の脳卒中様発作の原因としてミトコンドリアの ATP 産生障害がある¹⁵⁾。さらに、MELAS 症例の脳病変部位に MRS で乳酸上昇が認められることから、乳酸が MELAS の脳卒中様発作の病態に関与していると考えられる。メトホルミンは、ミトコンドリアの呼吸鎖複合体-I の抑制による電気伝達系の抑制・好気性代謝障害を介しての乳酸産生増加とともに、解糖系の阻害も起こすことでミトコンドリアのエネルギー産生効率を悪化させ、MELAS 患者の持つ ATP 産生障害を悪化させ、症状増悪を惹起すると考えられる。

渉猟し得た範囲では、本邦において、MELAS とメトホルミン使用に関する文献は確認できなかった。ここに、本邦初の、メトホルミン使用により発症した MELAS 症例を報告する。糖尿病治療では、病歴や家族歴、身体所見からミトコンドリア異常を疑う症例においては、乳酸やピルビン酸の測定などを行い、メトホルミンの使用は慎重に検討することが望ましい。

結 語

メトホルミンの投与により、感音性難聴、次いで脳卒中様発作を生じた MELAS 症例を経験した。メトホルミンは、ミトコンドリア病患者において乳酸産生増加とミトコンドリア機能障害を介して増悪因子となる可能性がある。感音性難聴や糖尿病の女系遺伝、30 代での発

症、痩せ、小柄、自己抗体陰性の 1 型糖尿病などの特徴を持つ糖尿病患者では、ミトコンドリア異常による糖尿病が示唆される。このような症例では、乳酸・ピルビン酸の測定やインスリン分泌能の評価などを行った上で、メトホルミン使用の可否を慎重に判断することが望ましいが、現実的には予見困難と考えられる。本症例は、メトホルミン投与開始後に難聴が出現した点も特徴的であった。メトホルミン投与開始後に神経症状を発症したり、乳酸アシドーシスが出現したりする症例では、ミトコンドリア病を疑い、精査を検討することが望ましい。

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

参考文献

- 1) 井川正道, 米田 誠: VII. ミトコンドリア病. 日内会誌 106: 1584–1590, 2017
- 2) 日本糖尿病・生活習慣病ヒューマンデータ学会: 糖尿病標準診療マニュアル(第 16 版). 2019, pp1–18 http://human-data.or.jp/wp/wp-content/uploads/2020/04/DMmanual_16.pdf (アクセス日: 2020 年 11 月 9 日)
- 3) Kadowaki T, Kadowaki H, Mori Y, et al: A subtype of diabetes mellitus associated with a mutation of mitochondrial DNA. *N Engl J Med* 330: 962–968, 1994
- 4) 岩崎直子, 尾形真規子, 大澤真里: ミトコンドリア遺伝子異常と糖尿病. *糖尿病* 62: 457–460, 2019
- 5) Goto Y, Nonaka I, Horai S: A mutation in the tRNA(Leu)(UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 348: 651–653, 1990
- 6) Suzuki T, Nagao A, Suzuki T: Human mitochondrial diseases caused by lack of taurine modification in mitochondrial tRNAs. *Wiley Interdiscip Rev RNA* 2: 376–386, 2011
- 7) Yatsuga S, Povalko N, Nishioka J, et al: MELAS: a nationwide prospective cohort study of 96 patients in Japan. *Biochim Biophys Acta* 1820: 619–624, 2012
- 8) Chen WT, Lin YS, Wang YF, et al: Adult onset MELAS syndrome presenting as a mimic of herpes simplex encephalitis. *Acta Neurol Taiwan* 28: 46–51, 2019
- 9) Lam CW, Lau CH, Williams JC, et al: Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) triggered by valproate therapy. *Eur J Pediatr* 156: 562–564, 1997
- 10) 鈴木 進: ミトコンドリア DNA 異常による糖尿病. *プラクティス* 35: 371–377, 2018
- 11) American Diabetes Association: 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 41: S73–S85, 2018
- 12) 大西俊一郎: ビグアナイド薬. *薬事* 62: 921–925, 2020
- 13) Ouyang J, Parakhia RA, Ochs RS: Metformin activates AMP kinase through inhibition of AMP deaminase. *J Biol Chem* 286: 1–11, 2011
- 14) Kim NH, Siddiqui M, Vogel J: MELAS syndrome and MIDD unmasked by metformin use: a case report. *Ann Intern Med* 174: 124–125, 2021

- 15) El-Hattab AW, Almannai M, Scaglia F, et al: MELAS.GeneReviews, 2018 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1233/> (アクセス日 : 2020 年 11 月 9 日)
- 16) Sproule DM, Kaufmann P: Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: basic concepts, clinical phenotype, and therapeutic management of MELAS syndrome. *Ann NY Acad Sci* 1142: 133–158, 2008

Abstract

Metformin induces stroke-like episodes in a patient with mitochondrial disease

Wataru Shiraishi, M.D.^{1, 2)}

¹⁾Department of Neurology, Kokura Memorial Hospital

²⁾Shiraishi Internal Medicine Clinic

A 48-year-old woman was admitted to our hospital with motor aphasia, right homonymous hemianopia, and right-sided hemispatial neglect. Her mother and maternal grandmother had a history of deafness and diabetes mellitus. Five years earlier, she was diagnosed with diabetes mellitus. Metformin treatment was started at 6 months before admission, and the metformin dose was increased. From this period, she became aware of hearing difficulties. On day X, she was admitted to another hospital due to motor aphasia, and she was treated for a diagnosis of herpes encephalitis and then discharged on day X + 15. The next day, she was admitted to our department. Brain magnetic resonance imaging showed lesions in the left temporal, occipital, and parietal lobes. Magnetic resonance spectroscopy showed a lactate peak in the lesions. Serum and cerebrospinal fluid showed elevated lactic acid and pyruvic acid levels; the lactate/pyruvate ratio was also elevated. She was diagnosed with MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes). In this case, hearing difficulty and stroke-like episodes occurred after metformin use, which worsened mitochondrial disease by elevating lactate levels. In patients with maternal inheritance of antibody-negative type 1 diabetes mellitus, hearing loss, short stature, and so forth, lactate or pyruvic acid levels should be measured to assess the possibility of mitochondrial disease.

Key words: diabetes mellitus, MELAS, metformin, mitochondrial disease, stroke-like episodes

(Jpn J Stroke 43: 452–456, 2021)