

## 《ノート》

<sup>123</sup>I-N-isopropyl-p-iodo-amphetamine の興味深い集積を示した mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and strokelike episodes (MELAS) の一例

An Interesting Case of Mitochondrial Encephalomyopathy with Lactic Acidosis and Strokelike Episodes (MELAS) Showing Unusual Accumulating Pattern of <sup>123</sup>I-N-isopropyl-p-iodoamphetamine

小野志磨人\* 福永 仁夫\* 大塚 信昭\* 永井 清久\*  
光森 通英\* 村中 明\* 古川 高子\* 柳元 真一\*  
友光 達志\* 安田 雄\*\* 守本 研二\*\* 寺尾 章\*\*  
東 靖人\*\*\* 調 輝男\*\*\* 曾根 照喜\*\*\*\* 森田 陸司\*

Shimato ONO\*, Masao FUKUNAGA\*, Nobuaki OTSUKA\*, Kiyohisa NAGAI\*,  
Michihide MITSUMORI\*, Akira MURANAKA\*, Takako FURUKAWA\*,  
Shinichi YANAGIMOTO\*, Tatsushi TOMOMITSU\*, Takeshi YASUDA\*\*,  
Kenji MORIMOTO\*\*, Akira TERAOKA\*\*, Yasuto HIGASHI\*\*\*, Teruo SHIRABE\*\*\*,  
Teruki SONE\*\*\*\* and Rikushi MORITA\*

\*Department of Nuclear Medicine, \*\*Neurology, \*\*\*Neuropathology, Kawasaki Medical School  
\*\*\*\*Department of Radiology and Nuclear Medicine, Kyoto University

## I. はじめに

Winchel らによって開発された <sup>123</sup>I-N-isopropyl-p-iodoamphetamine (<sup>123</sup>I-IMP) は脳血流を反映し、神経細胞に集積するといわれている<sup>1-3)</sup>。今回ミトコンドリア異常が原因で筋障害を呈するミトコンドリアミオパチーのうち、中枢神経症状を伴う mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and strokelike episodes (MELAS)<sup>4)</sup>

に <sup>123</sup>I-IMP を用いて脳血流シンチを施行したところ、興味ある集積が観察されたので報告する。

## II. 方法と症例

脳血流シンチグラフィは <sup>123</sup>I-IMP (日本メジックソックス社) 3 mCi を静注投与後、30 分目より回転型ガンマ・カメラ (日立 Gamma View-T) にて撮影した。データは頭周囲の 360° から収集し 64 方向で一方向あたり 40 秒かけて収集した。なお、前処理フィルターには Wiener を、三次元画像再構成には Shepp & Logan を用いた。

症 例： 35 歳、男性

主 訴： 左空間が見えにくい。

既往歴： 十二指腸潰瘍 (16 歳時)

\* 川崎医科大学核医学科  
\*\* 同 神経内科  
\*\*\* 同 神経病理  
\*\*\*\* 京都大学医学部放射線核医学科  
受付：61年6月23日  
最終稿受付：61年8月1日  
別刷請求先：倉敷市松島 577 (☎ 701-01)  
川崎医科大学核医学科  
小 野 志磨人

**Key words:** Cerebral perfusion scintigraphy, <sup>123</sup>I-IMP, MELAS.

現病歴：昭和 54 年 1 月，左下肢より始まる痙攣が生じ入院した。その時の X 線 CT (X-CT) では軽度の脳萎縮が認められた。脳波では poly-spike and wave が認められるも明らかな焦点はなく，抗痙攣剤が投与された。以後外来にて経過観察中であったが，昭和 59 年 6 月 13 日左下肢より全身に拡がる痙攣発作が生じ，6 月 25 日には左同名半盲が出現したため 2 回目の入院となった。

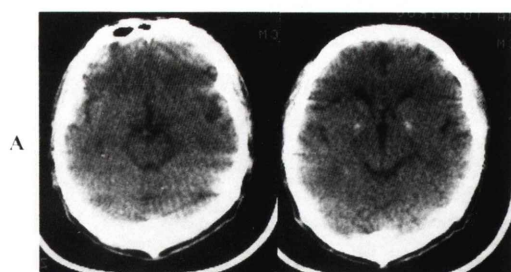
2 回目入院時現症：神経学的には知能レベルの低下 (IQ 60 未満) および左同名半盲が認められた。眼底および眼球運動は正常であった。運動系では軽度の筋力低下のみで麻痺は認められなかった。腱反射は全身で低下していたが，感覚は正常であった。

検査所見および入院後経過：入院直後の 2 度にわたる X-CT 検査では造影 CT (CE) を含め大脳萎縮と基底核の石灰化のみの所見であり，低吸収域 (LDA) はみられなかった (Fig. 1A)。脳波では右前頭部に  $\theta$  波の限局性出現を認めた。その後も左同名半盲は持続したが，X-CT で病巣が明らかでないため 7 月 18 日  $^{123}\text{I}$ -IMP による脳血流シンチが施行された (Fig. 1B)。その結果，右前頭葉から側頭葉の 1 部にかけて集積の増加が認められたが，他方右後頭葉には集積の低下が観察された。そのため，7 月 24 日に第 3 回目の X-CT を施行したところ， $^{123}\text{I}$ -IMP の集積の増加した部位に一致して広範な LDA がみられ，CE にても軽度の増強が認められた。しかし， $^{123}\text{I}$ -IMP で集積が低下していた右後頭葉には異常はみられなかった (Fig. 1c)。さらに，7 月 31 日に右頸動脈造影 (CAG) が施行された。動脈相では動脈の狭窄や閉塞像の所見はなかったが，静脈相にて右前頭葉の皮質静脈の増生が認められた (Fig. 1D)。X-CT における LDA が血管支配に一致しないこと，CAG にて動脈の変化がなく，静脈相にて不整な皮質静脈の増生があることなどより，腫瘍性病変が疑われ，8 月 29 日診断確定のため病巣部の一部が摘出された。組織学的には大脳は軟化巣が散在しており，一部には層状皮質壊死を認め脳梗塞の所見であった (Fig. 1E)。術後の症状は不変で

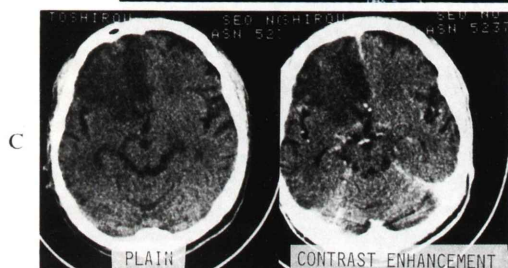
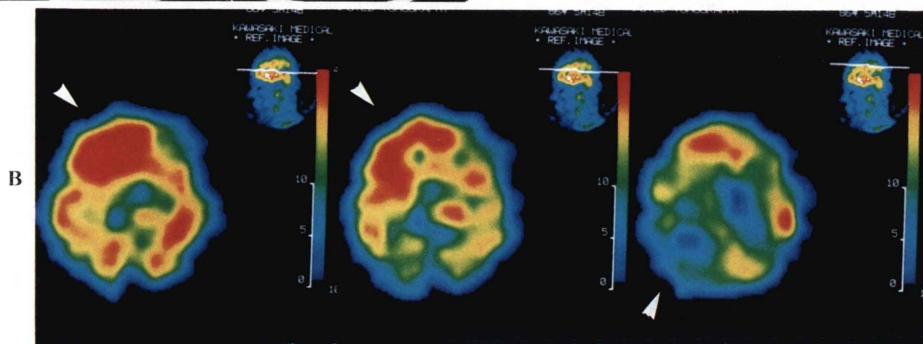
あり，左同名半盲は持続していた。術後 3 週間目の X-CT では右前頭葉の部分切除による欠損のほかに，右後頭葉に LDA が初めて出現した (Fig. 2A)。術後 4 週間目に  $^{123}\text{I}$ -IMP による 2 回目の脳血流シンチグラフィが行われた。手術による右前頭葉の欠損のほか，右後頭葉，側頭葉および頭頂葉，左後頭葉の 1 部にかけての集積の低下が観察された (Fig. 2B)。症状が不変のため，退院となり外来通院していたが，昭和 59 年 12 月 11 日全身痙攣の後，全盲となり 3 回目の入院となった。入院後数日で全盲は左同名半盲に回復した。その時の X-CT では脳萎縮と脳室拡大の進行がみられたほか，右後頭葉の LDA は依然として観察された (Fig. 3)。その後，外来通院となり経過観察中であったが，筋萎縮が進行すること，若年にもかかわらず，卒中様発作を繰り返すことより MELAS が疑われ，昭和 60 年 12 月精査のために 4 回目の入院となった。入院時失算，失書等の Gerstmann 様症状もみられた。筋生検が施行され，Gomori 三重染色で赤色に染まる顆粒を含む ragged-red fiber が観察された (Fig. 4)。さらに，血中，髄液中の乳酸，ピルビン酸の上昇も確認されたため，MELAS と診断された。4 回目入院時の X-CT では皮質の萎縮や脳室拡大の進行のほかに，右後頭葉の LDA は依然としてみられた (Fig. 5A)。 $^{123}\text{I}$ -IMP による 3 回目の脳血流シンチでは 2 回目のそれと比較して，両側後頭葉，頭頂葉や側頭葉にかけて広範な集積の低下が認められた (Fig. 5B)。

### III. 考 察

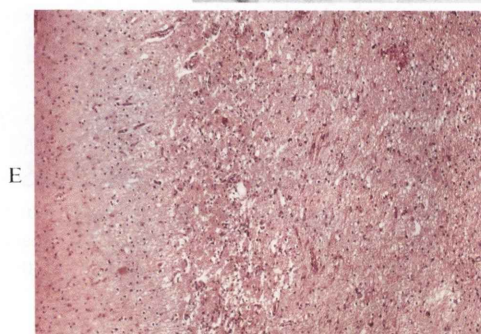
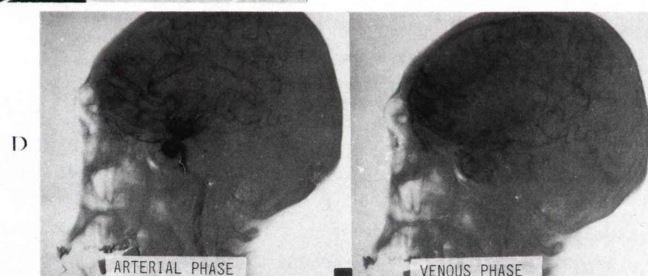
筋肉内のミトコンドリアに異常がみられるミトコンドリアミオパチーのうち中枢神経症状を合併する疾患群があり mitochondrial encephalomyopathy と呼ばれている<sup>5)</sup>。そのうち mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and strokelike episodes (MELAS)<sup>4)</sup> は，繰り返す脳卒中様発作を特徴とする疾患であり，最近注目を集めている。しかし，脳卒中様発作の病因は未だ明らかでない。Kobayashi<sup>6)</sup> らは筋肉，腸粘膜での血管内皮細胞の異常を指摘しており，脳内にお



- A: X-CT on June 30, 1984. Calcifications in bilateral basal ganglia and mild cortical atrophy were recognized. No low density area was shown.
- B: CPS using  $^{123}\text{I}$ -IMP (1st study). Increased accumulations of radionuclide were noted in right frontal and temporal lobes. On the other hand, decreased accumulation was observed in the right occipital lobe.



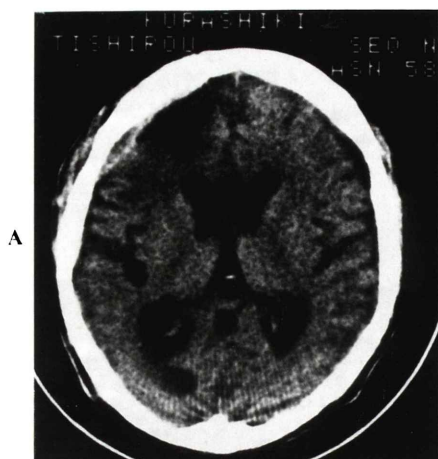
- C: X-CT on July 24, 1984. Low density areas were shown in the right frontal and temporal lobe. Furthermore, these areas were slightly enhanced with contrast media.
- D: Right carotid angiogram. At the arterial phase, neither stenosis nor occlusion was recognized. At the venous phase, however, the proliferation of cortical veins was demonstrated.



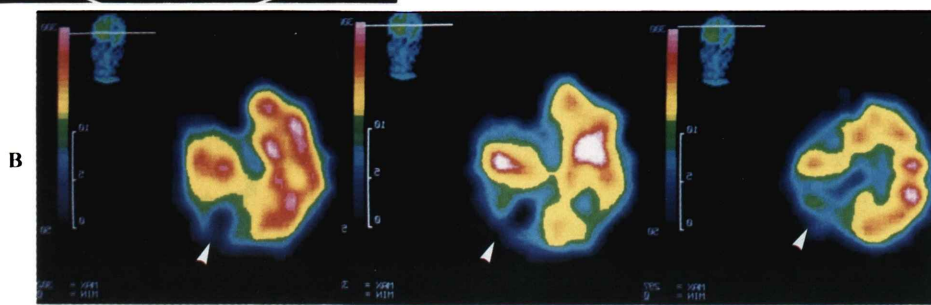
- E: Microscopic feature of the brain obtained by operation. Softened pseudolaminar lesion and diffuse astrocytic proliferation are observed. (hematoxylin-eosin stain,  $\times 80$ )

**Fig. 1** X-ray computed tomogram (X-CT), cerebral perfusion scintigram (CPS) and right carotid angiogram on the first admission, in a patient complaining of left homonymous hemianopsia.

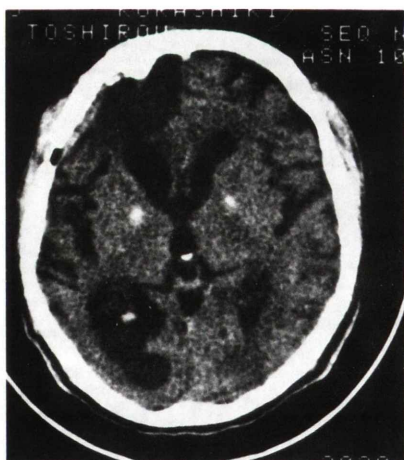




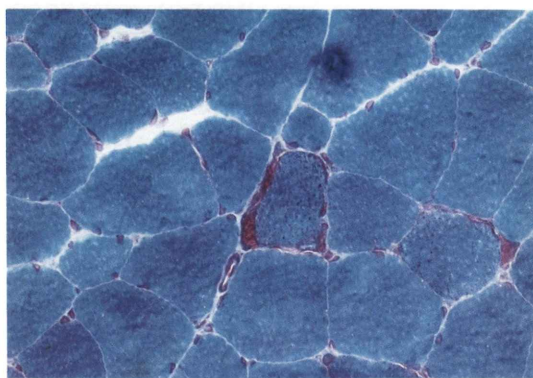
- A: X-CT. In addition to the finding of defect due to the partially resected right frontal lobe, low density area was also observed in the right occipital lobe.
- B: CPS (2nd study). In addition to the defect of the right frontal lobe, decreased accumulation of radionuclide was observed in right occipital lobe.



**Fig. 2** X-CT and CPS 3 to 4 weeks after operation. The left homonymous hemianopsia still existed.



**Fig. 3** X-CT 4 months after operation. X-CT showed low density area at the right occipital lobe, and also progressive cortical atrophy and ventricular dilatation. Bilateral complete blindness appeared.



**Fig. 4** On the biopsied specimen from the left quadriceps femoris muscle, ragged-red fibers are observed. (Gomori-trichrome stain,  $\times 400$ )

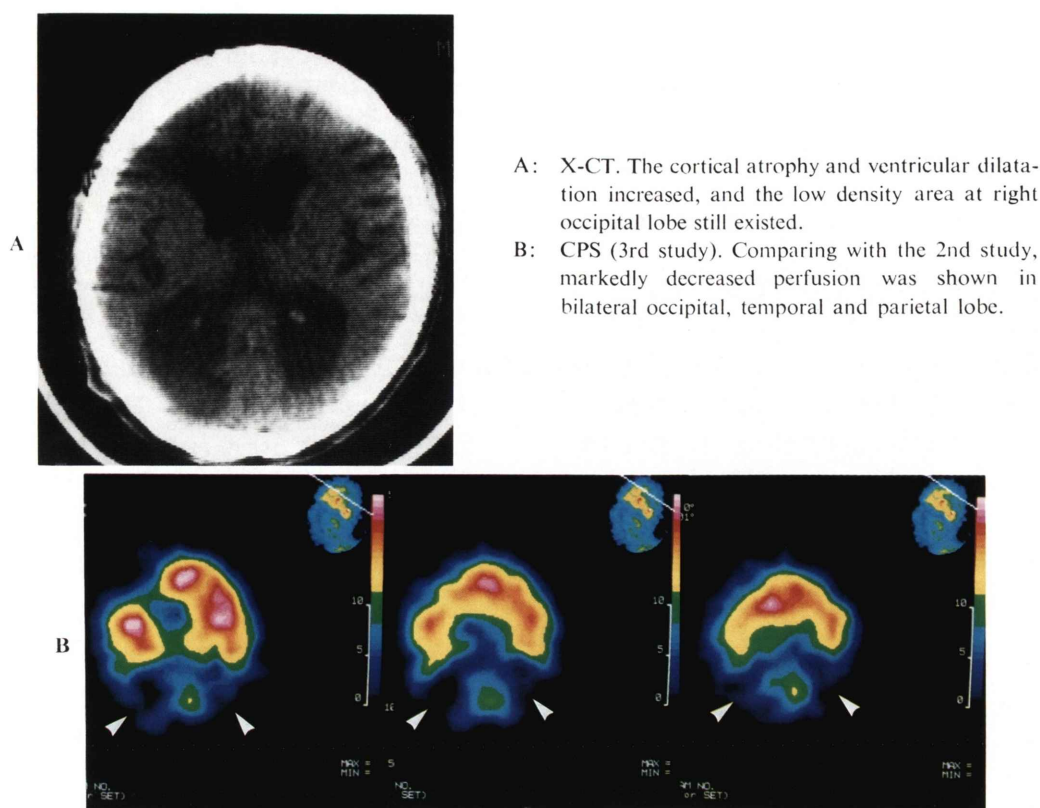


Fig. 5 X-CT and CPS on the 4th admission. The bilateral complete blindness changed to left homonymous hemianopsia.

いても同様な変化が生じている可能性を述べている。Bogouslavsky<sup>7)</sup>らは合併した心筋障害により心原性の脳塞栓が生じたのであろうと推測している。Kuriyama<sup>8)</sup>らは脳や筋肉におけるミトコンドリアの呼吸能低下などの生化学的異常を認めており、その細胞内呼吸の異常が原因となり脳軟化が生じると報告している。

本疾患の中樞神経における画像診断の所見としては、X-CT 上血管支配領域に一致しない LDA として捉えられ、その LDA は消失したり異なる部位にあたかも移動したかのように再出現する特徴を有する<sup>6,9,10)</sup>。CAG 上では動脈の狭窄などは存在せず<sup>4,8,10)</sup>、 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$  の脳シンチでも正常イメージを示すと報告されている<sup>10)</sup>。

MELAS における血流動態の解明は興味深い

現在のところその報告は  $^{133}\text{Xe}$  吸入法における 1 例のみである<sup>10)</sup>。本例については昭和 59 年 7 月、 $^{123}\text{I}$ -IMP の集積増加の部位に一致して X-CT 上、LDA が出現してきた。同時に左同名半盲の原因病巣と考えられる右後頭葉には集積が低下していた。また 3 回目の脳血流シンチでは両側後頭葉は共に集積が低下していた。本例は経過中に全盲となったにもかかわらず、再度左同名半盲へと変化している点などから考えると、各時点での脳細胞の状態により  $^{123}\text{I}$ -IMP の集積が大きく変化を示す可能性が示唆された。

$^{123}\text{I}$ -IMP は血流を反映し脳組織に集積することが知られている<sup>1-3,11)</sup>。その集積機序としてはアミン受容体への非特異的結合や動脈血 PH の変化に伴い  $^{123}\text{I}$ -IMP の脳内移行率に影響する可能性

などが報告されている<sup>1-3)</sup>。そのほか N, N, N-trimethyl-N'-[2-hydroxyl-3-methyl-5-iodobenzyl]-1, 3-propanediamine (HIPDM) との比較検討成績では、動脈血と脳細胞の pH シフトが集積機序に関与しているともいわれるが未だ確立されてはいない<sup>12)</sup>。一方 Lin らは pH シフトは集積機序を説明するものではないと反論している<sup>13)</sup>。

今回の MELAS 症例で <sup>123</sup>I-IMP の異常集積を示した理由としては、1) てんかん焦点の存在、2) 局所の代謝性アシドーシス、3) アミン受容体の異常などの可能性が考えられる。1) に関しては発作時ではその焦点部位で血流、糖代謝ともに増加しているとの報告があるが、本例では脳血流シンチ実施時の脳波でも発作波は存在せず、臨床的にも痙攣等は見られなかったことより否定できる<sup>14)</sup>。2) に関してはラットの虚血脳モデルの実験で虚血脳の乳酸量の増加が報告されている<sup>15,16)</sup>。本症ではミトコンドリア異常のために代謝性アシドーシスが通常より強くなっていた可能性が考えられる。3) に関しては今まで虚血脳組織における受容体異常の報告は見られないが、脳内ニューロトランスミッターの量が虚血により急激に変化することが知られているので可能性は残る<sup>17)</sup>。

<sup>123</sup>I-IMP が MELAS の病変部位に集積増加を示したり、逆に減少したりする原因は明らかではないが、通常の脳血管障害やてんかんとは異なった集積分布を示すことは、本症の診断や病態解明に <sup>123</sup>I-IMP 脳血流シンチが有用であると思われる。今後、多数例による詳細な検討が望まれる。

<sup>123</sup>I-IMP をご提供戴いた日本メジフィジックス社に深謝いたします。

## 文 献

- Winchell HS, Baldwin RM, Lin TH: Development of I-123-labeled amines for brain studies: Location of I-123 iodophenylalkyl amines in rat brain. *J Nucl Med* **21**: 940-946, 1980
- Hill TC, Holam BL, Daniel RL, et al: Initial experience with SPECT of the brain using N-isopropyl-I 123-p-iodoamphetamine. *J Nucl Med* **23**: 191-195, 1982
- Kuhl DE, Barrio JR, Huang SC, et al: Quantifying local cerebral blood flow by N-isopropyl-p-(<sup>123</sup>I)-iodoamphetamine (IMP) tomography. *J Nucl Med* **23**: 196-203, 1982
- Pavakis SG, Phillips PC, Dimauro S, et al: Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and strokelike episodes. A distinctive clinical syndrome associated with ragged-red fibers. *Ann Neurol* **16**: 481-488, 1984
- Shapira Y, Harel S, Russell A: Mitochondrial encephalomyopathies. A group of neuromuscular disorders with defects in oxidative metabolism. *Israel J Med Sci* **13**: 161-164, 1977
- Kobayashi Y, Miyabayashi S, Takada G, et al: Ultrastructural study of the childhood mitochondrial myopathic syndrome associated with lactic acidosis. *Eur J Pediatr* **139**: 25-30, 1982
- Bogousslavsky J, Perentes E, Deruay JP, et al: Mitochondrial myopathy and cardiomyopathy with neurodegenerative features and multiple brain infarcts. *J Neurol Sci* **55**: 351-357, 1982
- Kuriyama M, Umezaki H, Fukuda Y, et al: Mitochondrial encephalomyopathy with lactate-pyruvate elevation and brain infarctions. *Neurology (Cleveland)* **34**: 72-77, 1984
- Yamamoto T, Beppu H and Tubaki T: Mitochondrial encephalomyopathy: Fluctuating symptoms and CT. *Neurology (Cleveland)* **34**: 1456-1460, 1984
- 合田周一郎, 石本進士, 大西晃生, 他: Mitochondrial encephalomyopathy: MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and strokelike episodes) の 1 例. *臨床神経* **25**: 216-226, 1985
- 犬上 篤, 相沢康夫, 三浦修一, 他: 脳血管障害の診断における N-isopropyl-p-(<sup>123</sup>I)-iodoamphetamine の有用性の評価——とくに脳血流量の定量的測定——. *医学のあゆみ* **134**: 53-57, 1985
- Kung H, Tranposch K, Wicks R, et al: Synthesis and biodistribution of I-123 HIPDM: A new brain perfusion imaging agent. *J Nucl Med* **23**: p. 22, 1982
- Lin TH: Unpublished data
- Kuhl DE, Engel J Jr, Phelps ME, et al: Epileptic patterns of local cerebral metabolism and perfusion in human determined by emission computed tomography of <sup>18</sup>FDG and <sup>13</sup>NH<sub>3</sub>. *Ann Neurol* **8**: 348-360, 1970
- Nordström CH, Rehncrona S, Siesjö BK: Reconstitution of the cerebral energy state, as well as of glycolytic metabolites, citric acid cycle intermediates and associated amino acids after 30 minutes of complete ischemia in rats anesthetized with nitrous oxide or phenobarbital. *J Neurochem* **30**: 479-486, 1978

- 16) Norwood WI, Ingwall JS, Norwood CR, et al: Developmental changes of creatine kinase metabolism in rat brain. *Am J Physiol* **244**: C205-C210, 1983
- 17) 中村重信: Neurotransmitter と脳梗塞. *臨床科学* **22**: 472-483, 1986