

A 子さんの診断に関する意見書

池田 正行

長崎大学 医歯薬学総合研究科 創薬科学 教授

米国内科学会(ACP)会員

日本内科学会総合内科専門医

日本神経学会神経内科専門医

(独)医薬品医療機器総合機構 専門委員

厚生労働省 未承認薬・適応外薬検討会議 ワーキンググループ委員

目次

全体の要約	2
第一部 誤診の原因について	
はじめに	3
マスクュラックスでは説明できない矛盾の数々	3
（1）複視はマスクュラックスでは説明不能、急性脳症なら可能	4
（2）構音障害もマスクュラックスでは説明不能、急性脳症なら可能	4
（3）手足の動き、けいれんもマスクュラックスでは説明不能、急性脳症なら可能	5
（4）徐脈、心停止もマスクュラックスでは説明不能、急性脳症なら説明可能	5
（5）一連の重要な検査結果の見落とし	6
第一部参考文献	7
第二部 MELAS について	
MELASを正しく診断することの難しさ	8
それでも担当医師達は急性脳症を疑っていましたし MELAS の診断も可能でした	8
ミトコンドリア病について	9
MELAS とはどんな病気でしょうか？	10
A 子さんの症状は全て MELAS で説明可能	10
第二部参考文献	13
履歴・業績	14

全体の要約

A 子さんがマスキュラックス中毒であるとの診断は誤りです。私が総合内科専門医及び神経内科専門医の立場から、診療録を詳細に検討した結果、A 子さんは、神経内科疾患であるミトコンドリア病の中でも、**MELAS**（メラス：ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様症候群）という急性脳症であることが判明しました。北陵クリニックと仙台市立病院の診療録には、**MELAS** の診断に十分な情報が揃っていません。事件性を疑う前に、**MELAS** と診断することが十分可能だったのです。北陵クリニック事件の本質は刑事事件ではなく、**MELAS** の見逃しという医療事故に他なりません。A 子さんが決してマスキュラックス中毒ではなく、**MELAS** であることは、英文の論文として発表され、広く海外の専門家も認めることとなりました。

私が診療録と検察側証人である橋本保彦氏の証言を比較検討した結果、誤診の原因は、橋本氏の証言の中にある数々の誤りにあったことがわかりました。麻酔科医であり、神経内科は全くの専門外であった橋本氏は、マスキュラックス中毒で起こりうる、ごく一部の症状だけに注目し、**MELAS** でなければ説明できない症状経過や検査結果を全て見落とししました。そのため、橋本氏の説明には、マスキュラックスでは説明できない数々の矛盾が生まれました。一方、**MELAS** には、マスキュラックス説が陥ったような矛盾点は皆無であり、A 子さんの症状経過と検査所見の全てを合理的に説明できることがわかりました。さらに、診療録を詳細に検討した結果、北陵クリニックでも、仙台市立病院でも、**MELAS** を含めて急性脳症を疑い、その原因検索が精力的に行われていたにもかかわらず、**MELAS** の診断に至らなかったことがわかりました。A 子さんは犯罪の犠牲者ではありません。診断材料が十分に揃っていたにもかかわらず、なぜ **MELAS** が診断できず、マスキュラックス中毒と誤診されたのか、専門家たる医師は、誤診の事実を謙虚に受け止め、その真相を究明し、A 子さんと御家族、そして社会に対しても、説明責任を果たしていかなければなりません。

第一部 誤診の原因について

はじめに

いわゆる仙台・筋弛緩剤点滴事件の犯人とされた守大助氏の弁護人であり代理人である阿部泰雄弁護士らより、A子さんの症状が、筋弛緩剤マスキュラックス（一般名ベクロニウム）投与によるものか否か、もし、マスキュラックスでないとしたら、如何なる原因によるものか、私は専門家としての判断を求められました。そこで、私は、北陵クリニックと仙台市立病院の診療録（カルテ）、及び検察側証人である橋本保彦氏並びに弁護側証人である小川龍氏の証言等を検討しました。その結果、A子さんの症状も検査結果も、マスキュラックスの作用で合理的に説明できるものは何一つないこと、及びMELAS（メラス：ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様症候群 Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, Stroke-like episodes）という急性脳症こそが、A子さんの症状経過と検査所見の全てを、何ら矛盾なく、合理的に説明できることが明らかになりました。さらに、A子さんの症状がマスキュラックス投与によるものではなく、MELASであることは、広く海外の専門家も認めるところとなり、インターネット上で誰もが閲覧できる症例報告として発表されました[第一部参考文献1]。以下にA子さんの症状がマスキュラックスによるものではなく、正しい診断がMELASである理由を説明します。

表1 北陵クリニックから仙台市立病院転送までの症状経過

平成 12 年 10 月 31 日	持久走の練習で朝に校庭を 10 周 給食後から腹痛 午後 4 時 50 分頃から 5 時 20 分頃までの間に嘔吐 3 回 軟便
18:50	採血検査 点滴開始、プリンペラン（制吐剤）投与（ベッド上）
18:55	顔の辺りに手を持ってきて両目を速い間隔でパチパチと瞬きし、「目 が変、物が二重に見えるっていうか・・・」と訴える
18:57	のど渴いたと 首大きく左右に振り始める 眼瞼下垂あり。しきりに頭 を左右に振り「のど渴いた」 呂律回らず 構音障害
18:58	母親の呼び掛けに無反応 仰向けから左下横向へ体位を変換 身体上 に伸ばした右腕の上下運動（2回）
19:00	点滴交換 意識レベル低下（Ⅲ-300） 自発呼吸低下し、心拍 50 台 /分 けいれん？ 全身性のピクツキ 左>右
19:05	酸素 5L 開始 血圧 180/100、橈骨動脈触知良 末梢チアノーゼ 冷感有
19:08	自発呼吸↓6～8回/分 酸素飽和度 84%、酸素 5L/分にて補助呼吸 開始 瞳孔散大 対光反射なし 瞳孔不同なし 瞳孔径 5.5mm
19:10	酸素飽和度 90-91% 痰の吸引
19:15	一時的心肺停止 心マッサージし心拍再開 ラリングアルマスク装 着
19:52	仙台市立病院へ収容 体温 36.4 度 脈拍 97/分 意識Ⅲ-300 血圧 130/58 自発呼吸なし 痛み刺激に反応ありか？ 両手自動運動あり 膝蓋腱反射アキレス腱反射とも亢進 3+

マスキュラックスでは説明できない矛盾の数々

上記の表1は北陵クリニックにおけるA子さんの症状経過です。この症状経過とマスキュラックス中毒との矛盾点について以下説明します。

(1) 複視はマスキュラックスでは説明不能、急性脳症なら可能

18:55に、A子さんは「物が二重に見える」と訴えています。複視（二重に見えること）を起こすのはマスキュラックスだけではありません。圧倒的に多いのは中枢神経（脳）の障害による中枢性複視です。橋本氏は、マスキュラックスのために眼球（目玉）を動かす筋肉が麻痺し複視（二重に見えること）が起こったと証言していますが、それは間違いです。なぜなら、物が二重に見えると訴えながら、眼をぱちぱちしているからです。マスキュラックスは、眼球を動かす筋肉も、瞬きの時に瞼を動かす筋肉も同じく麻痺させますから、複視が起こっているのに、目をぱちぱちすることなどできません。

一方中枢性複視では、複視を訴えながらも目をぱちぱちすることは、十分起こりうることです。なぜなら、脳の中では、眼球を動かす筋肉を司る部位と、瞼を動かす筋肉を司る部位とは離れていて、別々の血管によって支配され、しばしば別々に障害されるからです。ですから、A子さんの複視の原因は、マスキュラックスではなく、急性脳症によるものです。

(2) 構音障害もマスキュラックスでは説明不能、急性脳症なら可能

18:57に起こった構音障害（ろれつの回らない喋り方）でも複視と同様のことが言えます。構音障害を起こすのはマスキュラックスだけではありません。圧倒的に多いのは中枢神経（脳）の障害による中枢性構音障害です。

橋本氏は、マスキュラックスのために、首や喉にある、声を出すための筋肉が麻痺したので構音障害が起こったと証言していますが、それは間違いです。なぜなら、構音障害と同時に、首を振る、頭を左右に振るといった活発な首の筋肉の動きが起こっているからです。マスキュラックスは、声を出すための筋肉も、首を動かす筋肉も同じく麻痺させますから、構音障害が起こっているのに、首を活発に動かすことなどできません。

一方、中枢性構音障害では、構音障害がありながら、首を振る、頭を左右に振ることは、十分起こりうることです。その理由は、これも複視の時と同じように、脳の中では、声を出すための喉の筋肉を司る部位と、首や頭を動かす筋肉を司る部位とは離れていて、別々の血管によって支配され、しばしば別々に障害されるからです。ですから、構音障害の原因も急性脳症によるものです。

(3) 手足の動き、けいれんもマスキュラックスでは説明不能、急性脳症なら可能

18:58に急に始まった不随意運動（意図しない手足や体の動き）やけいれんは、急激な脳の障害によって起きますが、マスキュラックスは脳に作用しないので、マスキュラックスではけいれんは起きません。それどころか、マスキュラックスは、その筋弛緩作用を利用して、逆にけいれんを抑えるのにも使われるぐらいです。橋本氏はこの矛盾点を説明するために、マスキュラックスにより呼吸が抑制され、血液中の酸素濃度が低下し、そのために起きた低酸素脳症により、けいれんや手足の動きが起きたと説明しています。しかし、たとえ低酸素脳症が起こっていたとし

ても、マスキュラックスの筋弛緩作用によって、けいれんは起きません。実際、アメリカ合衆国の全ての中毒センターが採用している POISINDEX という中毒データベースを検索しても、マスキュラックスを含めて、筋弛緩剤中毒で、けいれんや不随意運動を伴う低酸素脳症が起こったという報告は一例もありませんでした。そもそも、呼吸回数と酸素飽和度が低下したのは 19:08 以降です。つまり、低酸素脳症は 19:08 以前はありえません。にもかかわらず、18:58 にはすでに呼びかけには無反応の状態です。手足が動く不随意運動が起こり、19:00 にはけいれん様の全身のびくつきにまで進展しています。この時間経過は、マスキュラックスによる呼吸不全・低酸素血症に引き続き低酸素脳症が起きたという仮説と明らかに矛盾します。しかし、このような矛盾点も、急性脳症で合理的に説明できます。

(4) 徐脈、心停止もマスキュラックスでは説明不能、急性脳症なら説明可能

19:00 に脈拍が 50 台と、11 歳女兒にしては明らかに遅く（徐脈に）なったのも、間もなく心停止になったことも、マスキュラックスの作用と矛盾します。呼吸管理下では、たとえ大量に投与してもマスキュラックスそのものは脈拍数にも血圧にも直接影響を及ぼさないことがわかっています[第一部参考文献 2]。さらに呼吸管理のない時では、マスキュラックスによる低酸素血症を補うために、心臓が打ち出す血液量を多くしようとして、徐脈とは逆に脈拍は早く（頻脈に）なります。このように、マスキュラックスでは徐脈から心停止に陥る経過は決して説明できません。

たとえ大量のマスキュラックスを投与して呼吸が完全に止まっても心臓は動き続けます。なぜならば、米国の死刑執行に関する文書では、マスキュラックスを大量に投与して呼吸が止まっても、心臓は動き続けるので、呼吸が止まった後に、わざわざ塩化カリウムを注射して心臓を止めなければならないと定めているほどです[第一部参考文献 3]。ですから、19:10 に酸素飽和度が 90-91% であり、呼吸がまだ止まっていなかったのに、19:15 に心臓と呼吸がいっぺんに止まること（心肺停止）もマスキュラックスの作用とは決定的に矛盾します。ところが、心臓に合併症を伴う急性脳症であれば、非常に早期の心停止も説明できます。

A 子さんに現れた徐脈と 180/100 という高度の高血圧は、急性脳症で説明できることは、すでに 10 年前、2002 年に私が世界でもトップクラスの医学雑誌である *British Medical Journal* 誌上に発表しています[第一部参考文献 4]。私の論文はすでに海外の標準的な教科書にも採用されており、徐脈と高血圧が急性脳症の診断の有力な手がかりになることは、我が国でも救急に携わる多くの医師が熟知していることです。血圧と脈拍はバイタルサインと呼ばれ、救急場面を含め、あらゆる診療場面で極めて重要な基本情報です。しかし、橋本氏は私の論文を知らずに、A 子さんのバイタルサインの重要な変化も見落とししてしまい、これも誤診の原因となりました。

(5) 一連の重要な検査結果の見落とし

仙台市立病院における A 子さんの診療録には、高乳酸血症、左側の難聴、肥大型心筋症といった、診断の鍵になる極めて重大な検査結果が記載されていました。しかし、担当医も橋本氏もこれらの検査結果を全て見落とし、あるいは検査結果の意義の考察を怠りました。これらの検査結果はマスキュラックスの作用では決して説明できないので、もし、これらの検査結果を把握し、適切に考察していれば、マスキュラックス中毒という誤診は避けられたことはもちろん、A 子さんがどんなタイプの急性脳症かも判明していたはずで

以上の他にも、橋本氏の説明には数々の矛盾点があります。それを表 2 にまとめました。

表 2 マスキュラックス説の矛盾点

症状・検査所見	マスキュラックスだけで説明	橋本氏の説明	急性脳症だけで説明
腹痛と嘔吐	できない	見落とし	できる
複視と瞬き	できない	瞬きを見落とし	できる
構音障害と首の動き	できない	首の動きを見落とし	できる
けいれん・手足の動き(不随意運動)	できない	低酸素脳症が原因	できる
徐脈→心停止	できない	低酸素脳症が原因	できる
呼吸数低下	できない	低酸素脳症が原因	できる
対光反射障害	できない	低酸素脳症が原因	できる
腱反射亢進	できない	低酸素脳症が原因	できる
咳嗽反射・嘔吐反射の消失	できない	低酸素脳症が原因	できる
高乳酸血症	できない	見落とし	できる
難聴(左側)	できない	見落とし	できる
肥大型心筋症	できない	見落とし	できる

以上のようにマスキュラックス中毒の診断は、橋本氏の数々の見落としが生んだ誤診であり、真の診断は、ミトコンドリア病の一種である MELAS という急性脳症です。続いて第二部では MELAS について説明します。

第一部 参考文献

1. Ikeda M. Fulminant form of mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: A diagnostic challenge. *Journal of Medical Cases* 2011;2:87-90
2. Tullock WC, Diana P, Cook DR, Wilks DH, Brandom BW, Stiller RL, Beach CA: Neuromuscular and cardiovascular effects of high-dose vecuronium. *Anesth Analg* 1990;70:86-90,
3. オクラホマ州公式文書 死刑執行法 Oklahoma DOC. Death Row.
<http://www.doc.state.ok.us/offenders/deathrow.htm>
4. Ikeda M, Matsunaga T, Irabu N, Yoshida S: Using vital signs to diagnose impaired consciousness: cross sectional observational study. *BMJ* 2002;325:800,

第二部 MELAS について

MELASを正しく診断することの難しさ

A子さんの診断は、私が専門とする神経疾患、ミトコンドリア病の一種であるMELAS（メラス Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes）です。マスキュラックスでは決して説明できない上述の所見は、すべてMELASで説明できます。実は北陵クリニックと仙台市立病院の診療録を見れば、A子さんがMELASであることは明らかでした。ではなぜMELASと診断できなかったのでしょうか。

実はミトコンドリア病患者さんの多くが、正しく診断されていません。日本におけるミトコンドリア病の頻度を、諸外国と同様、人口1万人あたり1.5人とすると、ミトコンドリア病患者総数は2万人近くとなります。しかし、実際には、その4%弱の741名がミトコンドリア病と診断されているに過ぎないのです[第二部参考文献23]。ミトコンドリア病患者さんの多くが、正しく診断されていない原因として、全身病であって、ある決まった臓器だけに異常が出てくるわけではないことや、血液検査や画像検査で異常を捉えにくいことが挙げられます。A子さんの場合も、急変するまでは、小柄な体格ということだけで、健康な子どもとして生活しており、MELASと疑われることはありませんでした。以上のような理由で、MELASと診断できなかったことはやむを得ない面もあるのです。

それまで一見健康だった子が、初回の脳卒中発作で、短時間のうちに極めて重症の脳の障害に至ってしまったことも、MELASの診断を難しくしました。MELASのことをある程度知っている医師でも、MELASは脳卒中様発作を何度も繰り返して、数年以上かかって思春期以降に重症化する病気であるという印象を持っています。しかし、実際には、A子さんと同じように、思春期あるいはそれ以前に重症化、時には死亡する例も報告されています[第二部参考文献 19, 23]。

それでも担当医師達は急性脳症を疑っていましたし、MELASの診断も可能でした

私は、A子さんの診療には携わっていませんが、北陵クリニックと仙台市立病院の診療録を検証しただけで、MELASと診断できました。また、当時の担当医師達も、MELASとは気づかないまでも、急性脳症を疑っていたことは、診療録から明らかです。

まず、北陵クリニックでの急変時の診療録には、“*神経症状と考えられ、市立病院連絡。救急搬送とする*”との記載があります。ここで言う「神経症状」とは、明らかに中枢神経、すなわち脳の病気による症状を意味しており、担当医師が、急性脳症を疑っていたことが明らかです。もちろんマスキュラックス中毒を疑っていた記載は全くありません。

仙台市立病院でも、入院当日から、頭部CT、脳波、髄液検査、MRIと、急性脳症の原因を探るために懸命の診療が行われていたことが明らかです。その過程で、実は、MELASの診断につながる数々の重要な所見が得られていました。

中でも、最も重要なのは、頻回に観察されていた高乳酸血症です。乳酸は、動脈血の中の酸素濃度や酸性アルカリ性のバランスを見る検査項目と一緒に測っていました。その結果、11月2日から、15日まで、12回の測定全てで、血中乳酸値が基準値上限の16mg/dlを上回っているばかりでなく、基準上限の1.5倍の24mg/dlを上回った場合に限っても、11月2日から11月15日の間、計10回にもわたって乳酸値が異常に高かったことが診療録に記録されています。もし、担当

医が高乳酸血症[第二部参考文献 7, 18]に気づいていれば、その原因を考え、必ず MELAS を診断できていました。これほどまでに頻回に繰り返されていた高乳酸血症を見逃した理由は明らかではありませんが、他の検査と一緒に漫然と測定していたことと、血中乳酸値の基準値を全く意識しておらず、異常値に気づかなかった可能性があります。なお、診療録を詳細に検討しても、MELAS 以外に高乳酸血症をきたす原因は全く見当たりませんでした。

さらに、難聴や肥大型心筋症といった所見も MELAS の診断につながる大切な手がかりでした。難聴については、仙台市立病院入院中の 2000 年 11 月 7 日に行われた聴性脳幹反応検査（音に対する脳の反応を見る）で、左耳の難聴が判明しています。難聴も MELAS でしばしば見られる症状ですから[第二部参考文献 2, 22]、難聴の原因検索をしていれば MELAS の診断に辿り着いた可能性があります。

また、入院中に起こった脈の乱れ（不整脈）の原因を突き止めるために行った心臓の超音波検査で、肥大型心筋症が見つかりました。不整脈も肥大型心筋症も MELAS の重要な手がかりになります[第二部参考文献 8, 12, 13, 19]。通常は、なぜ肥大型心筋症が起こったのか、その原因となる病気を見つけようと、いろいろ考えて、それまでに行った検査をチェックします。そうすればここでも MELAS の診断に辿り着けた可能性があります。しかし、残念なことに心筋症の原因疾患の検索は行われていませんし、急性脳症との関連の考察も行われませんでした。

ミトコンドリア病について

体は無数の細胞からできています。細胞の中にはミトコンドリアという、顕微鏡でしか見えない微小器官が存在しており、細胞が生きるために必要なエネルギーを生み出すマイクロエンジンの役割を果たしています[第二部参考文献 1]。

一方、細胞の中には、核と呼ばれる、ミトコンドリアとは別の小器官があって、この核の中には遺伝子の本体である DNA が詰まっています。ところが、それまで核の中にしかないと思われていた DNA がミトコンドリアの中にもあることが 1963 年にわかりました。しかし、その後 25 年間、ミトコンドリア DNA の異常が人の病気と関係があるとは誰も気づきませんでした。世界の研究者が、それまで原因不明とされ、ときには死に至る多くの病気に、ミトコンドリア DNA の異常が関わっていることに気づくようになったのは、ようやく 1990 年ころからです。ですから、ミトコンドリア病は、まだ一般に知られておらず、しばしば原因不明として見逃されてしまったり、A 子さんのように誤診してしまったりする可能性が高いのです[第二部参考文献 5]。

ミトコンドリアに異常が起こると、細胞のエネルギーが不足する結果、様々な症状が現われます。なかでも大量のエネルギーを必要とする臓器である脳（神経細胞）や体の筋肉（骨格筋細胞）、心臓の筋肉（心筋細胞）に異常が起こりやすいのです。ミトコンドリア病で、脳、心臓、筋肉といった重要な臓器の症状が出やすいのはこのためです[第二部参考文献 6]。

ミトコンドリア病の 60～70% はミトコンドリア DNA に異常をもつ 3 大病型、すなわち慢性進行性外眼筋麻痺症候群（CPEO）、MELAS、MERRF（マーフ）が占めます[第二部参考文献 3, 5, 6, 10]。CPEO を除き、ミトコンドリア DNA 異常は、母から子どもへ伝わる母系遺伝の形をとりますが、母親は症状が軽く、異常に気づかれないことが多いのです。ミトコンドリア病患者さん本人でさえも、ミトコンドリア DNA に異常があっても、急変前の A さんのように、症状が明

らかでなかったり軽かったりすることがまれではありません。ミトコンドリア病の症状は、単に疲れ易いという軽症型から、死に至るような重症なものまで大きな幅があります[第二部参考文献 5, 23]。ミトコンドリアDNAに異常があっても症状は様々であり、どのような症状がどのくらいの早さで進むのかが予測できません[第二部参考文献 2, 5]。A 子さんのようにそれまで元気だった子供が学童期に急に重症化することもあるので、診断がつかなかったり、誤診されたりすることもあります[第二部参考文献 5]。

MELAS とはどんな病気なのでしょうか？

MELAS は脳卒中様症状と高乳酸血症を特徴とするタイプのミトコンドリア病で、小児のミトコンドリア病の中では一番多いものです。MELAS は、ほとんどの場合、A 子さんのように、子どものうちに発症し、脳卒中のような発作を繰り返して重症化していきます[第二部参考文献 3, 23]。

MELAS ではそれまで低身長、低体重[第二部参考文献 17]のような、軽度の異常の他にはとくに問題なく見えた子供が、ミトコンドリアによるエネルギー産生を大量に必要とする身体活動がきっかけとなって、いきなり重い脳卒中様症状で発症するので、専門医でなければ診断が困難です[第二部参考文献 3, 5, 23]。

MELAS での脳の症状としては、意識障害、視野・視力障害、けいれんが多く、脳以外の症状としては、心臓の症状（心臓の筋肉の動きの障害、心臓のリズムの障害など）、筋肉の症状（筋力低下、筋肉が壊れる時に出てくる血清クレアチンキナーゼ（CK）値の上昇）、内分泌症状（低身長、糖尿病など）がよく認められます。中でも心臓の症状[第二部参考文献 4, 8, 12, 21]は、MELAS 患者の死亡原因として重要です[第二部参考文献 19]。

検査所見としては血中の乳酸値が上昇する高乳酸血症が特徴的です[第二部参考文献 7, 18]。なお、診療録を詳細に検討しても、MELAS 以外に高乳酸血症をきたす原因は全く見当たりませんでしたし、マスキュラックス中毒では A 子さんの高乳酸血症は決して説明できません。

A 子さんの症状は全て MELAS で説明可能

マスキュラックスでは決して説明できない症状経過や検査所見の数々も、MELAS なら説明可能です。以下、当時の A 子さんの状態と症状を時系列で並べて、MELAS との関連を説明します。

（１）脳卒中様発作の誘因としての激しい運動 [第二部参考文献 7, 15]

ミトコンドリア病では、細胞のエネルギーの予備能力が低下しているので、普段の日常生活程度の運動では、症状がほとんどなくても、激しい運動により、特にエネルギーをより多く必要とする神経細胞に強い障害が起こり、脳卒中様発作が誘発されることがあります。おかあさんによると、当日朝、持久走大会の練習をしていて、校庭のグラウンドを10周程走ったとのこと。このような激しい運動によって脳がエネルギー不足に陥り、脳卒中様発作を起こした可能性があります。脳卒中様発作は突然のことが大半で、症状の種類・重症度には個人差が大きいのが特徴です。MELAS 患者では、脳や心臓といった重要な臓器に重い負担をかけないため、過激な運動や長時間の運動を避けることが必要とされています。

（２）腹痛 [第二部参考文献 9, 16]

A 子さんは当日午後から腹痛を訴えています。腹痛もミトコンドリア病に多い訴えです。胃腸の筋肉である平滑筋と胃腸の管の表面にある粘膜上皮細胞は、ミトコンドリアが活発に働いてい

る細胞です。ミトコンドリア病である MELAS では、これら胃腸の細胞の障害により、腹痛を起こすと考えられています。

(3) 嘔吐 [第二部参考文献 15]

A 子さんは、診察を受けるまでに3度にわたって嘔吐しています。嘔吐は MELAS の消化器症状として非常に頻度が高く（79 パーセントに出現）見られる症状です。MELAS の場合には、脳が原因で起る中枢神経性の嘔吐と考えられており、脳卒中様症状に含まれるという考えの人が多いようです。

(4) 複視と視野・視力障害 [第二部参考文献 3, 6]

A 子さんの急変症状は、眼の異常の訴えから始まっています。おかあさんによると、「目をしきりにパチパチし『目が変、物が二重に見えるっていうか・・・』と訴え、まぶしそうにしていた」とのことです。さらに、A 子さんは「物が二つに見える」と訴えました。これは第一部で説明したように、中枢性複視か、あるいは MELAS の脳卒中様症状としてしばしば起こる視野・視力障害（62 パーセントに出現）のいずれかと考えられます。

(5) 構音障害 [第二部参考文献 11]

「呂律が回らない、口が利きにくい」という症状も典型的でしばしばある脳卒中様症状の一つです。

(6) 意識障害 [第二部参考文献 2, 6, 11]

A 子さんは急激に重症の意識障害である昏睡に陥りました。意識障害は MELAS の脳卒中様症状として最も頻度の高い（88 パーセントに出現）ものです。

(7) けいれん [第二部参考文献 20]

けいれんは、MELAS における脳の異常に基づく症状として非常に頻度の高いものです（87 パーセントに出現）[第二部参考文献 3]。午後7時ころ、A 子さんの左の手足にけいれんのような動きがありました。MELAS の発作ではよく半身けいれんが見られます。また、仙台市立病院に運ばれた後に数時間に及んだ全身のけいれん（肩をひねりながら曲げていた腕を伸ばし、体をふるわせる）がありました。MELAS では、全身けいれんもよく起こります。けいれんの際には筋肉が異常に強く収縮しています。筋弛緩剤であるマスキュラックスの中毒ではありえないことです。けいれんの存在だけでも、マスキュラックス中毒は否定できます。

(8) 呼吸の低下 [第二部参考文献 14]

19:08 に、A 子さんの呼吸回数は極端に少なくなりました（6～8回/分）。ミトコンドリア病では、脳の呼吸中枢とりわけ血液の中の二酸化炭素濃度を制御する延髄や橋といった脳の部分に障害が生じ、呼吸が異常となると考えられています。

(9) 心拍数の減少と心停止 [第二部参考文献 4, 8, 12, 19, 21]

心筋（心臓の筋肉）は、脳、手足の筋肉とともに多くのエネルギーを必要とするので、ミトコンドリア病では障害が出やすい臓器です。午後7時ころの心拍数50台への低下、7時15分ころに確認された心停止状態は、MELAS の不整脈や心伝導障害（心臓のリズムの乱れ）[第二部参考文献 4, 17, 23]（17パーセントで出現）[第二部参考文献 3]による可能性があります。MELAS 患者さんの心臓の異常では、肥大型心筋症が多いのですが、心伝導障害を認めることもあります。ミトコンドリア病による心伝導障害は、急に進行して重症の不整脈である完全房室ブロックとなり、突然死の原因となりうるという点で重要です。一方、マスキュラックスで呼吸が弱くなり、

血液中の酸素の濃度が低くなると、血流を増やすことによって酸素不足を補おうとして、脈が速くなります。ですから、A子さんの心拍数の減少もマスキュラックスの作用とは決定的に矛盾するのです。

(10) 肥大型心筋症 [第二部参考文献 4, 8, 12]

平成12年12月18日の仙台市立病院の診療録には「心エコーの心機能の評価で心筋は有意に厚い、現段階では肥大型心筋症様と考えていいと思う」と記され、同12月22日欄には「心室壁の肥大あり、以前から存在した可能性もある」と記されている。この事実は、MELASの肥大型心筋症(22パーセントで出現)[第二部参考文献3]とよく整合しますが[第二部参考文献 4, 6, 10, 16, 26]、マスキュラックス中毒では決して説明できません。

(11) 高乳酸血症 [第二部参考文献 7, 18]

A子さんの血清乳酸値は繰り返し27mg/dlを超えており、41mg/dlや60mg/dlといった非常に高い値も示しています。正常値の上限は16mg/dlで、正常値の1.5倍、つまり24mg/dlを超えるとミトコンドリア病の診断基準に当てはまります。ましてや正常上限の2倍となる32mg/dlを超えることは、通常人の運動直後でもみられない高い数値です。ましてや、このような高い乳酸値はマスキュラックス中毒では決して説明できません。ところが、仙台市立病院の診療録には、高乳酸血症に関する記載も考察も一切ありません。この見落としが、MELASを見落とす直接の原因になったと考えられます。

(12) 難聴 [第二部参考文献 3, 22]

難聴はMELASの44パーセントに見られます[第二部参考文献3]。入院中の2000年11月7日に行われた聴性脳幹反応検査(音に対する脳の反応を見る)で、左耳の難聴が判明しています。難聴もMELASでしばしば見られる症状ですから[第二部参考文献3]、難聴の原因検索をしていればMELASの診断に辿り着いた可能性があったのに、結果的に見逃されてしまいました。

第二部参考文献

月刊 臨床神経科学 CLINICAL NEUROSCIENCE
2006 Vol. 24 No. 6 ミトコンドリア病
2006年6月1日発行 株式会社 中外医学社

- | | | |
|-------|--------------------|------|
| 参考文献1 | ミトコンドリアの形態学 | 埜中征哉 |
| 参考文献2 | ミトコンドリア病を疑う臨床症候 | 埜中征哉 |
| 参考文献3 | 主なミトコンドリア脳筋症 MELAS | 後藤雄一 |
| 参考文献4 | 心筋症 | 大林利博 |

日本臨牀 増刊号 ミトコンドリアとミトコンドリア病
平成14年4月28日発行 株式会社 日本臨牀社

- | | | |
|--------|---|-------|
| 参考文献5 | 総論：診断確定へのアプローチ | 埜中征哉 |
| 参考文献6 | ミトコンドリア病を疑わせる
臨床症状・検査成績 臨床症状概論 | 山形崇倫 |
| 参考文献7 | ミトコンドリア病を疑わせる臨床症状・
検査成績 血液、尿、髄液生化学検査 | 小黒節子 |
| 参考文献8 | ミトコンドリア心筋症 | 田中雅嗣 |
| 参考文献9 | 胃腸運動失調 | 大越教夫 |
| 参考文献10 | ミトコンドリア病（狭義）の臨床的表現型
による分類 | 後藤雄一 |
| 参考文献11 | 脳卒中様発作 | 米田 誠 |
| 参考文献12 | 心筋症 | 大林利博 |
| 参考文献13 | 刺激伝導異常 | 大林利博 |
| 参考文献14 | 低換気 | 小松 茂 |
| 参考文献15 | 発作性吐気と嘔吐 | 中尾直樹 |
| 参考文献16 | 腸管運動障害 | 中尾直樹 |
| 参考文献17 | 下垂体機能低下症 | 三宅育代 |
| 参考文献18 | 乳酸アシドーシス | 平井完史 |
| 参考文献19 | MELAS不整脈による突然死 | 谷口 彰 |
| 参考文献20 | 複雑部分発作重積 | 荒木武尚 |
| 参考文献21 | 心ブロック | 中野和俊 |
| 参考文献22 | 糖尿病・難聴・心伝導障害・肥大型心筋症 | 松岡瑠美子 |

- 参考文献23 ミトコンドリア病パンフレット。厚生労働科学研究費 小児疾患臨床研究事業
小児期発症のミトコンドリア脳筋症に対するL-アルギニンおよびジクロロ酢酸
療法の効果判定と分子病態を踏まえた新しい治療法開発に関する臨床研究
(H14-小児-006) (主任研究者 久留米大学医学部小児科 古賀靖敏)

履歴・業績

学歴

昭和 57 年 東京医科歯科大学医学部卒

昭和 63 年 東京医科歯科大学大学院医学研究科 博士課程修了（神経内科学）

職歴

昭和 57 年 東京医科歯科大学医学部附属病院にて内科研修

昭和 59 年 関東通信病院神経内科

昭和 61 年 国立精神神経センター神経研究所

昭和 63 年 旭中央病院神経内科 医長

平成 2 年 英国 Glasgow 大学 Wellcome 研究所 Research Fellow

平成 4 年 東京医科歯科大学大学院細胞機能制御学講座助手

平成 5 年 重症心身障害児施設埼玉県立コロニー嵐山郷 医長

平成 11 年 国立犀潟病院臨床研究部生化学室長

平成 15 年 国立医薬品食品衛生研究所 医薬品医療機器審査センター主任審査官

平成 16 年 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 審査役

平成 19 年 知的障害児施設 国立秩父学園 医長

平成 20 年 長崎大学 医歯薬学総合研究科 教授

専門分野 臨床薬理学 神経内科学 医薬品評価学

専門医 アメリカ内科学会認定医 Member of American College of Physicians

日本内科学会認定 総合内科専門医、日本神経学会認定 神経内科専門医

賞 罰 平成 14 年 5 月 第 26 回 国際内科学会 優秀演題

著書

「認定医・専門医のための内科学レビュー」（総合医学社）

「神経系の診察」（金芳堂）

「食のリスクを問いなおす」（筑摩書房）

所属学会 アメリカ内科学会 American College of Physicians, 英国薬理学会 British Pharmacological Society, 日本内科学会, 日本神経学会、日本臨床薬理学会、日本家庭医療学会

審議会委員等

平成 20 年～独立行政法人医薬品医療機器総合機構 専門委員

平成 22 年～厚生労働省 未承認薬・適応外薬検討会議 ワーキンググループ委員