

#### D 考察

DCA は 3243A→G 変異を持つ MELAS 患者の治療薬として比較的長期間の使用にても安定した効果があり、大きな副作用もなく使用可能であると思われた。特に、急性発作性の症状である脳梗塞様発作、腹痛、頭痛などに対する効果がみられた。しかし、慢性的な経過と思われる知能、難聴では改善はみられず、病態の進行を完全には抑制できな思われた。DCA の副作用と思われるものとして肝機能障害、末梢神経障害、低カルシウム血症が認められたが、治療可能な副作用であると思われた。動物実験で認められている腫瘍発生はみられず、長期間でも比較的安全に使用できる薬剤と思われた。MELAS の病態に対する DCA の作用機序は不明であるが MELAS の急性進行性の臨床症状には明らかに有効であり、コントロールスタディが困難なこともあり、さらに長期的な効果、副作用を検討していく必要があると思われた。また、Leigh 脳症の患児では DCA 治療により急激な病態の悪化を招いた可能性があると思われた。患児のような循環動態の悪化している症例などでは慎重に治療適応を検討する必要かあると思われた。また、これまでの報告でも症例により治療効果には差があり、病因遺伝子変異、ヘテロプラスミーの状態などが関係していると思われた。治療不応例、死亡例などの大規模な検討を行い、DCA 治療の適応基準などを検討することか必要と思われた。

#### E 結論

MELAS 患者への DCA 治療では7年間の長期にわたり脳卒中様発作、頭痛、けいれん、易疲労といった症状は著明に改善し、患児らの QOL は改善していた。しかし、電気生理学的検査、難聴、知能といった慢性進行性の病変には効果は乏しいと思わ

れた。DCA 治療は、長期間でも比較的安全に使用できる薬剤と考えられた。一方、状態の悪化した Leigh 脳症の患児で死亡した例を経験し、DCA 治療を効果的に行うために治療不応例、死亡例などの大規模な検討か必要と思われた。

#### F 健康危険情報

特になし

#### G 研究発表

##### 1 論文発表

###### 【総説】

- 1) 桃井真里子。【小児疾患の診断治療基準】 神経疾患 ミトコンドリア異常症。小児内科 33 巻 688-690、2001
- 2) 山形崇倫、桃井真里子。【ミトコンドリアとミトコンドリア病】 ミトコンドリア病(狭義)診断学 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。日本臨床 60 suppl 4 229-232、2002
- 3) 小黒範子、桃井真里子。【ミトコンドリアとミトコンドリア病】 ミトコンドリア病(狭義)診断学 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。日本臨床 60 suppl 4 233-235、2002
- 4) 後藤珠子、桃井真里子。【ミトコンドリアとミトコンドリア病】 ミトコンドリア病(狭義)診断学 ミトコンドリア病を疑わせる臨床症状 検査成績 画像診断。日本臨床 60 suppl 4 236-239、2002
- 5) 諏訪清隆、桃井真里子。【ミトコンドリアとミトコンドリア病】 ミトコンドリア病(狭義) 診断学 ミトコンドリア病を疑わせる臨床症状 検査成績 その他(脳波など)。日本臨床 60 suppl 4 240-242、2002
- 6) 山形崇倫、桃井真里子。【ミトコンドリアとミトコンドリア病】 ミトコンドリア病(狭義) 各論的事項 NARP。日本臨床 60 suppl 4 298-301、2002
- 7) 森雅人、桃井真里子。【ミトコンドリアとミト

トリア病】トコトリア病(狭義) 各論的事項  
純粹型ミカチ。日本臨床 60 suppl 4  
302-305、2002

【原著】

英文

1) Yamagata T, Aradhya S, Mori M, Inoue K, Momoi MY, Nelson DL The human secretin gene fine structure in 11p15.5 and sequence variation in patients with autism Genomics 80(2) 185-94, 2002

2) Li H, Yamagata T, Mori M, Momoi MY Association of autism in two patients with hereditary multiple exostoses caused by novel deletion mutations of EXT1 J Hum Genet 47(5) 262-5, 2002

3) Suwa K, Mizuguchi M, Momoi MY, Nakamura M, Arima K, Komaki H, Nonaka I Co-existence of nemaline and cytoplasmic bodies in muscle of an infant with nemaline myopathy Neuropathology 2002 Dec, 22(4) 294-8

2 学会発表

【国内】

1) 森雅人、李虹、山形崇倫、水口雅、桃井真里子。全前脳胞症及び関連疾患と前腸奇形における Sonic hedgehog ノックアウト遺伝子群の検索。2002年 第44回日本小児神経学会 仙台

2) 山形崇倫、李虹、森雅人、桃井真里子。自閉性障害における遺伝子不活化関連遺伝子の変異解析。2002年 第44回日本小児神経学会 仙台

3) 李虹、山形崇倫、森雅人、桃井真里子。自閉性障害を伴う家族性多発性外骨腫2例における EXT1 遺伝子変異の同定。2002年 第44回日本小児神経学会 仙台

4) 後藤珠子、李虹、森雅人、齊藤茂子、

山形崇倫、桃井真里子。Leigh 症候群における臨床像ならびに mtDNA, SURF1 遺伝子の検討 2002年 第44回日本小児神経学会 仙台

【国外】

1 Mori M, Komiyama M, Kato S, Li H, Yamagata T, Mizuguchi M, Momoi MY A sibling of a patient with Smith-Lemli-Opitz syndrome was a heterozygote for DHCR7 mutation 52<sup>nd</sup> Annual meeting of the American Society of Human Genetics, Baltimore, U S A, October, 2002

2 Yamagata T, Li H, Mori M, Suwa K, Momoi MY Mutation analysis for candidate genes in Japanese autistic population 52<sup>nd</sup> Annual meeting of the American Society of Human Genetics, Baltimore, U S A, October, 2002

3 Mori M, Li H, Yamagata T, Momoi MY Mutation screening of Methyl-CpG binding protein family genes in Japanese Autism and Rett syndrome patients International Meeting for Autism Research, Orlando, U S A, November, 2002

4 Yamagata T, Li H, Mori M, Suwa K, Momoi MY Mutation analysis for candidate genes on 7q in Japanese autistic population International Meeting for Autism Research, Orlando, U S A, November, 2002

H 知的財産権の出願・登録状況  
なし

小児期発症のミトコントリア脳筋症の病態に関する研究

- (1) 8993T→G 変異を持つ Leigh 脳症の姉妹例  
—DCA 投与による症状増悪の経験を中心に—
- (2) ミトコントリア異常を持つ培養細胞における薬物の影響に関する検討  
—細胞内 Ca<sup>2+</sup> imaging を用いた試み—

分担研究者 杉江秀夫 浜松市発達医療総合センター所長  
研究協力者 平野浩一、宮本健、古橋協、福田冬季子、伊藤政孝  
浜松市発達医療総合センター小児神経科、浜松医科大学小児科

研究要旨

(1) シクロル酢酸 (DCA) の投与により症状の増悪を呈したと考えられる Leigh 脳症の 1 女児例を報告した。Leigh 脳症の原因、重症度は様々であり、早期発症例など症例によっては DCA の投与により病状の悪化を来す危険性が考えられ慎重な投与が必要と考えられる。

(2) *in vitro* での薬物効果についてミトコントリア障害を持つ細胞を用いて細胞内カルシウム濃度を指標にして検討した。この方法を応用する事で病的細胞と正常細胞の比較を行い、臨床応用への基礎データを提供できる可能性がある。

A 研究目的

ミトコントリア異常症は多彩な臨床症状を来す。高乳酸血症に対してはシクロル酢酸 (DCA) の投与が行われ、乳酸の低下、臨床症状の改善が認められている。しかし中には症状が増悪する例もあり、注意が必要である。今回 DCA により症状の増悪した例を報告し、その病像を分析するとともに、薬剤治療を行う際の効果を検討する方法のひとつとして、ミトコントリア異常をもつ細胞に対する薬物の影響を *in vitro* で検討した。

B 研究方法

(1) 症例は日齢 49 の女児で、姉が Leigh 脳症で 11 ヶ月時に死亡している。血中乳酸 27.6mg/dl、ピルヒン酸 1.36mg/dl (日齢 3)、髄液中乳酸 43.7mg/dl、ピルヒン 2.54mg/dl (日齢 32)。体重増加不良、低緊張を認め精査目的のため入院。本例ではミトコントリア DNA (mtDNA) 8993T→G 変異を認めた。

(2) L6 細胞に succinate dehydrogenase (SDH) inhibitor である 3-nitropropionic acid (3-NPA) を 0.875mM 添加し、ミトコントリア障害を作成した。その細胞を用いて Fura-2 による細胞内 Ca<sup>2+</sup>濃度の変化をイメージプロセッサ (Argus-50 浜松ホトニクス) によりデータ解析した。

C 研究結果

(1) 髄液中乳酸、ピルヒン酸値が高値で

持続するため、家族の同意を得て浜松医科大学倫理委員会の承認の元、DCA 療法を徳島大学の投与プロトコールに沿って開始した。日齢 70、DCA 50mg/Kg を 2 回目投与約 2 時間後突然呼吸障害、全身チアノーゼ出現、著明なアントーンズを認めた。頭部 CT 上両側被殻から淡蒼球の低吸収域の出現を認め、画像所見からも Leigh 脳症と診断した。DCA 投与により乳酸・ピルヒン酸値は、血中・髄液中とも低下していたが DCA は一旦中止した。DCA 濃度は投与 7 時間後血中 82.5μg/ml、10 時間後血中 70.8μg/ml (150 以下)、20 時間後髄液中 44.2μg/ml と有効濃度域であった。本例では DCA 投与によると思われる乳酸値の低下を認める事と、測定した DCA が治療域内であった事より、状態が回復したところで再び家族の同意を得て、DCA を少量 (10mg/Kg/d) より漸増する形で日齢 89 より再投与開始した。少量からの DCA 投与によっても血中乳酸・ピルヒン酸値は低下を示したか、髄液中乳酸値は高値で持続した。日齢 97 に投与量 35mg/Kg/d となった時に再び呼吸症状の増悪を来し、DCA は日齢 101 に中止した。頭部 CT 上の低吸収域は両側外包、大脳深部白質に拡大し、日齢 90 には前頭葉、側頭葉中心に脳溝拡大、前側脳室拡大などの脳萎縮所見を認めた。眼球運動異常、痙攣も出現し退行か進行している。

(2) L6 細胞に 3-NPA を添加することにより SDH の活性が特異的に低下した。従って本細胞ではミトコントリア呼吸鎖異常が惹起された事が判明した。この細胞では次

第に細胞内  $Ca^{2+}$  の濃度が上昇し最終的には細胞死となった。一方 ATP を培地に混合し前処置する事で 3-NPA を添加しても細胞内  $Ca^{2+}$  濃度の上昇は抑制できた。

#### D 考察

mtDNA 異常による Leigh 脳症に対する治療法はまた確立されていないが、DCA とビタミン B<sub>1</sub> (PDH の補酵素) の併用療法による臨床症状の改善が報告されている。本症例と同じ 8993T→G 変異例に対しても有効例の報告を認める。これは、正常 mtDNA を多く有する細胞内の PDHC が DCA により活性化されてピルヒン酸代謝が活性化

されたためと考えられている。一方、DCA に反応し難い症例も報告されている。mtDNA 異常による Leigh 脳症においては mtDNA の変異率が 90% 以上と高率である事や、特に 8993T→G 変異は 8993T→C 変異と比べても進行の早い重症群と考えられているため、本例のような症例に対しては、DCA 投与による乳酸・ピルヒン酸代謝への急激な影響が症状増悪の一因となる可能性が推定され、投与には慎重を要すると考えられる。薬剤の臨床試験を行うには、その薬剤の効果メカニズムを基礎的に検討しておく事は重要である。一つの細胞の生理的な働きを障害する指標として、細胞内カルシウム濃度の変化をモニターしたが、これに細胞内 pH の変化も加味して薬物の影響を判定できれば、より詳細に細胞レベルでの生理的指標の動態を明らかにできると考えられた。本法は簡便で、様々な薬剤に応用して臨床試験への基礎的なデータを提供することができると考えられる。さらに様々なミトコンドリア異常をもつ病的細胞と正常細胞を今後比較してゆく予定である。なお薬剤の効果を検討するためにはモデル動物の開発が最も重要で、モデル動物を用いた *in vivo* での効果を検討してゆくことが今後必要である。

#### E 結論

Leigh 脳症の原因、重症度は様々であり、早期発症例など症例によっては DCA 投与により病状の悪化を来す危険性が考えられ慎重な投与が必要と考えられる。今後どの症例に対して DCA が有効でどの症例に対しては無効であるかの基準の作成が望まれる。細胞内  $Ca^{2+}$ 、pH-imag1ng によりミトコンドリア異常を持つ病的細胞での薬物の影響を検索することが可能である。

#### F 研究発表

#### 1 論文発表

##### 【単行本】

1) 杉江秀夫。16 先天異常・遺伝疾患 「脆弱 X 症候群」白木和夫、前川喜平監修。新小児科学 (第 2 版) 東京 医学書院 2002 年 pp218-220

2) 杉江秀夫。33 神経疾患 B 神経・筋疾患 「代謝性ミオパチー」白木和夫、前川喜平監修。新小児科学 (第 2 版) 東京 医学書院 2002 年 pp1516-1522

3) 杉江秀夫、杉江陽子。6 先天代謝異常 「カルニチン代謝異常」 「今日の小児治療指針」13 版 医学書院 東京、2003 年 出版予定

4) 杉江秀夫、杉江陽子。19 神経・筋疾患 「重症筋無力症」 「今日の小児治療指針」13 版 医学書院 東京、2003 年 出版予定

##### 【総説】

1) 杉江秀夫、杉江陽子。筋疾患 「代謝性筋疾患」。臨床検査 2002, 46 479-486

2) 杉江秀夫。脆弱 X 症候群の臨床像。脳の科学 2002, 24 1099-1105

3) 杉江秀夫。糖代謝異常ミオパチー 診断と治療。医学の歩み 2003, 204 189-192

##### 【原著】

邦文

1) 福田冬季子、杉江秀夫、伊藤政孝、杉江陽子。自閉性障害児における fluvoxamine (選択的セロトニン再取り込み阻害剤) の臨床効果。脳と発達 2001, 33 314-8

2) 杉江陽子、杉江秀夫、福田冬季子、伊藤政孝、大関武彦。小児自閉性障害における fluvoxamine 投与時の臨床効果とセロトニン 2A 受容体遺伝子多型との関連について。脳と発達 2003, 35 23-28

英文

1) Kaj1 M, Kurokawa K, Hasegawa T, Oguro K, Saito A, Fukuda T, Ito M, Sugie H. A case of Costello syndrome and glycogen storage disease type III J Med Genet 2002 Feb, 39(2) E8

#### 2 学会発表

##### 【国内】

1) 杉江秀夫、福田冬季子、伊藤政孝、杉江陽子、大関武彦。筋痛、高 CK 血症などの筋症状を呈する症例に於ける各解糖系酵素活性比の不均衡の検討。2002 年 第 44 回日本小児神経学会 仙台

2) 杉江陽子、杉江秀夫、福田冬季子、伊藤政孝、大関武彦。自閉性障害におけるセロトニン 2A 受容体遺伝子多型と周生期異常との関係について。2002 年 第 44 回日本小児神経学会 仙台

3) 福田冬季子、杉江秀夫、杉江陽子、伊藤政孝、大関武彦。筋型糖原病の病型別頻度に関する考察 厚労省「全国調査」および浜松市発達医療総合センターにおける経験。2002年 第44回日本小児神経学会 仙台

4) 伊藤政孝、杉江秀夫、福田冬季子、杉江陽子、大関武彦。注意欠陥多動性障害における dopamine D4 receptor 遺伝子の48bp 繰り返し多型についての検討。2002年 第44回日本小児神経学会 仙台

【国外】

1 Fukuda T, Sugie H, Ito M, Sugie Y, Ohzeki T National survey of the frequency of muscle glycogen storage diseases in Japan 10<sup>th</sup>

International Congress on Neuromuscular Diseases, Vancouver, Canada, July, 2002

2 Ito M, Sugie H, Fukuda T, Sugie Y, Ohzeki T Siblings of neuromuscular form of glycogen storage disease type IV 7th International Congress of the World Muscle Society Rotterdam, Netherland October 2002

小児期発症のミトコントリア脳筋症に関する研究

Leigh 脳症 60 例におけるピルビン酸代謝障害

分担研究者 内藤悦雄 徳島大学医学部小児医学助教授

研究要旨

(1) シクロル酢酸 (DCA) の投与により症状の増悪を呈したと考えられる Leigh 脳症の 1 女児例を報告した。Leigh 脳症の原因、重症度は様々であり、早期発症例など症例によっては DCA の投与により病状の悪化を来す危険性が考えられ慎重な投与が必要と考えられる。

(2) *in vitro* での薬物効果についてミトコントリア障害を持つ細胞を用いて細胞内カルシウム濃度を指標にして検討した。この方法を応用する事で病的細胞と正常細胞の比較を行い、臨床応用への基礎データを提供できる可能性がある。

A 研究目的

Leigh 脳症は中枢神経の特徴的な病理疾患単位として見い出され、確定診断は中枢神経系の特徴的な剖検所見によって行われる。生前の臨床診断には精神運動発達遅延や退行などの中枢神経症状を有する小児の頭部 CT 像にて両側被殻の対称性の低吸収域、あるいは MRI の T2 強調画像での被殻や脳幹部における高信号域が認められれば有力な根拠となる。本症の病因としては血液中小および髄液中の乳酸・ピルビン酸が増加していることから、エネルギー代謝障害が考えられている。すなわち、脳にはエネルギー代謝障害に特に鋭敏な部位が分布しており、エネルギー代謝に支障を生じると共通した反応が出現すると推測される。これまでに培養皮膚線維芽細胞や生検筋を用いて、エネルギー産生に関するピルビン酸代謝経路の種々の生化学的異常が明らかにされている。本研究では患者への侵襲がより少ない末梢血から得られる培養リンパ球を用いて、日本人の Leigh 脳症患者の酵素学的異常およびミトコントリア DNA 変異の検討を行った。

B 研究方法

先天性高乳酸血症の鑑別診断を当科に依頼された 389 例の患者のうち、臨床症状および MRI/CT 所見により Leigh 脳症と診断された 60 例の培養リンパ球を用いた。リンパ球培養株の樹立は 5-10ml の末梢へパリン血から得られたリンパ球を EB ウイルスに感染させて株化した。研究には RPMI-1640, 12%FBS で継代培養した細胞を用いた。培養リンパ球のピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDHC) 活性は、活性型ヒタミン B1 であるチアミンピロリン酸 (TPP) 濃度を変化させて測定した。培養リンパ球からのミトコントリア分画の採取および酵素活

性の測定はロテノン感受性 NADH-cytochrome c reductase (複合体 I+III) 活性, succinate-cytochrome c reductase (複合体 II+III) 活性, cytochrome c oxidase (複合体 IV) 活性を測定した。

ミトコントリア DNA の塩基番号 8993 の T→G 変異と T→C 変異と tRNA-ロイニン UUR 領域の塩基番号 3243 の A→G 変異および tRNA-リシン領域の塩基番号 8344 の A→G 変異も検索した。

[結果] Leigh 脳症と診断された 60 例 (男児 37 例, 女児 23 例) の発症年齢は 2 歳以下であり、臨床症状は精神運動発達遅延、筋緊張低下、筋力低下、痙攣、眼球運動制限などであった。髄液中乳酸値が血中乳酸値より高い症例が多かった。PDHC 異常症 5 例 (ヒタミン B1 反応性 PDHC 異常症 3 例)、ミトコントリア電子伝達系酵素異常症 10 例 (複合体 I 欠損症 4 例, 複合体 IV 欠損症 6 例) を酵素診断した。ミトコントリア DNA 異常症は 15 例 (塩基番号 8993T→G 変異 12 例, 8993T→C 変異 2 例, 8344A→G 変異 1 例) であった。

C 研究結果

Leigh 脳症と診断された 60 例 (男児 37 例, 女児 23 例) の発症年齢は 2 歳以下であり、臨床症状は精神運動発達遅延、筋緊張低下、筋力低下、痙攣、眼球運動制限などであった。髄液中乳酸値が血中乳酸値より高い症例が多かった。PDHC 異常症 5 例 (ヒタミン B1 反応性 PDHC 異常症 3 例)、ミトコントリア電子伝達系酵素異常症 10 例 (複合体 I 欠損症 4 例, 複合体 IV 欠損症 6 例) を酵素診断した。ミトコントリア DNA 異常症は 15 例 (塩基番号 8993T→G 変異 12 例, 8993T→C 変異 2 例, 8344A→G 変異 1 例) であった。

## D 考察

Leigh 脳症のピルヒン酸代謝異常の酵素診断にはこれまで生検筋および培養皮膚線維芽細胞が用いられているが、末梢血から得られる培養細胞を用いて多数の Leigh 脳症例の検討は行われていない。そこで、Leigh 脳症の病因解明のために Leigh 脳症 60 例の培養リンパ球を用いた検討を行い、PDHC 異常症 (5 例) およびミトコントリア電子伝達系酵素異常症 (10 例) を酵素診断し得た。またミトコントリア DNA 変異の検索により、ミトコントリア DNA 異常症 15 例を見出した。結果として 60 例のうち 30 例 (50%) の症例の病因が判明した。このように生検筋および培養皮膚線維芽細胞に比して、容易に採取できる末梢血から得られる培養リンパ球を用いての病因検索は有用である。本研究でも病因が不明であった 30 例は今回検索した以外の代謝異常症もしくは代謝異常か脳内のみに限局していた可能性が考えられる。

現在 Leigh 脳症を呈する高乳酸血症患児に対する治療法としては症例毎に低炭水化物食、ヒタミン B1、シクロロ酢酸ナトリウム(DCA)、リポ酸、CoQ、コハク酸、ヒタミン K およびヒタミンC等の投与が行われているが、治療効果は症例により異なり、未だ確立された治療法はない。本研究ではヒタミン B1 反応性 PDHC 異常症か 3 例見いだされたことにより、本症患者にはまずヒタミン B1 大量投与を試みる価値がある。また複合体 I 欠損症の 2 症例では DCA の投与により臨床的効果が認められており、ヒタミン B1 投与が無効の Leigh 脳症児には DCA の早期投与を考慮すべきであろう。

## E 結論

Leigh 脳症 60 例の培養リンパ球を用いて、PDHC 活性およびミトコントリア電子伝達系酵素活性を測定した。その結果、PDHC 異常症 5 例およびミトコントリア電子伝達系酵素異常症 10 例 (複合体 I 欠損症 4 例、複合体 IV 欠損症 6 例) を酵素診断しえた。PDHC 異常症 5 例中 3 例はヒタミン B1 反応性 PDHC 異常症であった。またミトコントリア DNA 異常症 15 例 (塩基番号 8993T→G 変異 12 例, 8993T→C 変異 2 例, 8344A→G 変異 1 例) が見出された。本研究では Leigh 脳症 60 例中 30 例 (50%) において病因が判明した。Leigh 脳症患児のピルヒン酸代謝異常等の病因検索には、末梢血から樹立した培養リンパ球が有用である。

## F 研究発表

### 1 論文発表

#### 【総説】

- 1) 内藤悦雄 アコニターゼ ミトコントリアとミトコントリア病、日本臨床 (増刊) 60 133-134, 2002
- 2) 内藤悦雄 Leigh 脳症 母系遺伝性 Leigh 脳症 ミトコントリアとミトコントリア病、日本臨床 (増刊) 60 437-440, 2002
- 3) 内藤悦雄、小川由紀子 Leigh 脳症 複合体 IV 欠損症—SURF1 遺伝子変異 ミトコントリアとミトコントリア病 日本臨床 (増刊) 60 446-449, 2002
- 4) 内藤悦雄 ピルヒン酸デヒドロゲナーゼ複合体欠損症 ミトコントリアとミトコントリア病、日本臨床 (増刊) 60 751-754, 2002
- 5) 内藤悦雄 ピルヒン酸カルボキシルラーゼ欠損症 ミトコントリアとミトコントリア病、日本臨床 (増刊) 60 755-758, 2002

#### 【原著】

- 1) Naito E, Ito M, Matsuura S, Yokota, Saijo T, Ogawa Y, Kitamura S, Kobayashi K, Saheki T, Nishimura Y, Sakura N, Kuroda Y Type II citrullinaemia (citrin deficiency) in a neonate with hypergalactosaemia detected by mass screening J Inher Metab Dis 25(1) 71-6, 2002
- 2) Naito E, Ito M, Yokota I, Saijo T, Ogawa Y, Kuroda Y Diagnosis and molecular analysis of three male patients with thiamine-responsive pyruvate dehydrogenase complex deficiency J Neurol Sci 15, 201(1-2) 33-37, 2002
- 3) Naito E, Ito M, Yokota I, Saijo T, Matsuda J, Ogawa Y, Kitamura S, Takada E, Horii Y, Kuroda Y Thiamine-responsive pyruvate dehydrogenase deficiency in two patients caused by a point mutation (F205L and L216F) within the thiamine pyrophosphate binding region Biochem Biophys Acta 9, 1588(1) 79-84, 2002
- 4) Ogawa Y, Naito E, Ito M, Yokota I, Saijo T, Shinahara K, Kuroda Y Three novel SURF-1 mutations in Japanese patients with Leigh syndrome Pediatr Neurol 26(3) 196-200, 2002
- 5) Yokota I, Satomura S, Kitamura S, Takai Y, Naito E, Ito M, Nishio K, Kuroda Y Association between vitamin d receptor genotype and age of onset in juvenile Japanese patients with type 1 diabetes Diabetes Care 25(7) 1244, 2002

学会発表

【国内】

1)第 44 回日本小児神経学会総会 (平成 14 年 6 月 27 から 29 日、仙台)

内藤悦雄, 伊藤道徳, 横田一郎, 黒田泰弘  
複合体 IV 欠損を伴う Leigh 脳症患児における SURF1 遺伝子解析

2)第 45 回日本先天代謝異常学会 (平成 14 年 11 月 7 から 9 日、神戸)

内藤悦雄, 伊藤道徳, 横田一郎, 西條隆彦, 松田純子, 小川由紀子, 北村聖子, 小谷裕美子, 堀井由博, 高田栄子, 黒田泰弘  
チアミンピロリン酸結合部位にアミノ酸変異 (F205L, L216F) を有したヒタミン B1 反応性ピルヒン酸脱水素酵素異常症の 2 例

3) 髄鞘化遅延を伴ったメチオニンアデノシルトランスフェラーゼ欠損症と考えられる 1 例

小谷裕美子, 伊藤道徳, 松田純子, 横田一郎, 東田好広, 森健治, 内藤悦雄, 黒田泰弘,

4) 富永久美子, 松田純子, 樋田一徳, 鈴木邦彦, 木戸真希子, 伊藤道徳, 内藤悦雄, 横田一郎, 石村和敬, 黒田泰弘  
新たな Krabbe 病モデルマウスにおける海馬体 CA3 領域特異的神経細胞死のメカニズムの解析

5)第 30 回日本マス・スクリーニング学会 (平成 14 年 9 月 27 から 28 日、東京)

髄鞘化遅延を伴ったメチオニンアデノン

ルトランスフェラーゼ欠損症と考えられる 1 例

小谷裕美子, 伊藤道徳, 松田純子, 横田一郎, 東田好広, 森健治, 内藤悦雄, 黒田泰弘,

6)第 54 回中国四小児科学会 (平成 14 年 11 月 30 から 12 月 1 日、島根)

内藤悦雄, 伊藤道徳, 松浦里, 横田一郎, 松田純子, 小谷裕美子, 北村聖子, 小林圭子, 佐伯武頼, 黒田泰弘  
新生児マススクリーニングで高ガラクトース血症として発見された SLC25A13 遺伝子異常症の 1 乳児例

【国外】

1) 52st The American Society of Human Genetics (Oct 15-19, 2002, Baltimore, USA)

Naito E, Ito M, Yokota I, Saijo T, Matsuda J, Ogawa Y, Shinahara K, Kitamura S, Takada E, Horu Y, Kuroda Y  
Thiamine-responsive pyruvate dehydrogenase deficiency in two patients caused by a point mutation (F205L and L216F) within the thiamine pyrophosphate binding region

2) 9th International Child Neurology Congress (Sep 20-25, 2002, Beijing, China)

Three novel SURF1 mutations in Japanese patients with Leigh syndrome associated with cytochrome c oxidase deficiency  
Naito E, Ogawa Y, Ito M, Yokota I, Saijo T, Matsuda J, Kitamura S, Kuroda Y



小児期発症のミトコントリア脳筋症に関する研究

近赤外分光法によるミトコントリアミオパチー患者の筋血流、  
分担研究者 萩野谷 和裕 東北大学小児科助教授  
研究協力者 孫桂蓮 飯沼一宇 東北大学小児科  
大村清 国立療養所西多賀病院小児科  
宮林重明 国立仙台病院小児科

研究要旨 近赤外分光法 (NIRS) を利用し、非侵襲的に骨格筋の血流および酸素摂取率をモニターし、ミトコントリアミオパチー患者と正常対照か区別できるかの検討をした。この手法は、何らかの治療的試みの評価の手段として利用可能と考えられる。正常対照との比較では、前腕筋血流量は患者群の方が有意に高値を示したが、前腕酸素摂取率は対照と差がなかった。今後ミトコントリア病と筋ストロフィーなど他の疾患と比較し、本検査法の臨床的意義を明らかにする。

A 研究目的

ミトコントリアミオパチーにおける生化学的マーカーは血中乳酸・ピルヒン酸の上昇であり、好氣的運動時の著明な変化が本症の診断時に臨床的に用いられることが成人では多いが、幼小児や歩行が困難な患者では運動負荷はできない。

近赤外分光法 (NIRS) は非侵襲的に骨格筋の血流および酸素摂取率をモニターすることか可能な方法であり、近年各種の臨床応用が検討されている。我々は、本法によりミトコントリアミオパチー患者と正常対照か区別できるかの検討をしている。さらに本症に対する何らかの治療的試みの評価の手段として NIRS が利用できないかを今後の検討の目的としている。

B 研究方法

対象 正常対照として10歳から35歳のボランティア8名、およびミトコントリア病患者2人について検討した。

患者1 28歳、男性、Leigh脳症、全身性 cytochrome c oxidase 欠損症

5歳より眼振 運動失調、外眼筋麻痺あり、

8歳時に当科受診し髄液中乳酸 (26mg/dl) ・ピルヒン酸の軽度増加あり。筋・皮膚生検にて cytochrome c oxidase 活性の低下 (30%) あり。遺伝子異常未判明。MRIにて両側線状体の T<sub>2</sub> 高信号あり、Leigh 脳症の診断。12歳時には知能障害、外眼筋麻痺、歩行困難、失調性呼吸、睡眠時無呼吸、高炭酸ガス血症あり。イテヘノン 90mg/d 後、呼吸状態の改善 (睡眠時無呼吸の減少、PaCO<sub>2</sub> の低下) を見た。その後気管切開し、状態は比較的安定。握力 (左) 20kg

患者2 18歳、女性、MELAS (A3243G変異あり)

9歳頃から意識消失発作あり。12歳時にけいれんあり。病院にてCTにて基底核の石灰化、高乳酸血症 (54mg/dl) あり当科紹介。ノイキノノ、イテヘノン、Vit B1 200mg、ノクロロ酢酸Na 900mg、コハク酸Na 4gにてフォロー。その後拡張性心筋症、筋力低下、吐気・嘔吐・視力障害の発作あり。MRI 両側前頭葉から側頭頭頂葉白質に T<sub>2</sub> 高信号域、両側レンズ核に T<sub>1</sub> 高信号域あり。握力 (左) 16 kg

## 方法

1) Van Beekveltらの方法に準拠した。安静臥床後に非利き手(左)の上腕に血圧測定用のマンノエトと巻き、前腕の浅指屈筋筋腹に近赤外分光光度計(NIRO300, 浜松ホトニクス)の入光部と受光部を4cmの間隔で長軸方向に貼り付ける。Pathlength factor は40を採用。0.1秒毎に筋組織中の酸素化ヘモグロビン(HbO<sub>2</sub>)、還元ヘモグロビン(RHb)、総ヘモグロビンの濃度変化をモニターする。

2) モニター開始後、静脈駆血(50mmHg)を20秒間行う。その後圧を緩め5分後もう1回繰り返す。5分の休息後、動脈駆血(200mmHg)を40秒間行う。これを5分後に再度施行する。

3) 次に、握力計にて最大握力の10%の力で握力計を握ってもらい、1分後にそのままを保ちながら静脈駆血を20秒間施行する。これを5分の休息後もう1回繰り返す。次に、握力計にて最大握力の10%の力で握力計を握ってもらい、1分後にそのままを保ちながら動脈駆血を40秒間行う。これを5分の休息後もう1回繰り返す。

4) 前腕筋血流量および前腕酸素摂取率は以下の方法により算出された。今回はミトコントリア病患者の結果については2回ずつの施行について検討した。

前腕筋血流量 静脈駆血時のHbO<sub>2</sub>とRHbの濃度変化率( $\mu\text{M}/\text{sec}$ )を計測し、その結果を $\text{ml}/\text{min}/100\text{ml tissue}$ に換算する。今回はHbを13.5g/dl、Hbの分子量は

64000として計算した。

前腕酸素摂取率 動脈駆血時のHbO<sub>2</sub>の減少率( $\mu\text{M}/\text{sec}$ )を計測し、その結果を $\mu\text{moleO}_2/\text{min}/100\text{g tissue}$ に換算する。筋の比重は1.04とし、ヘモグロビンと酸素のモル比は1:4として計算した。

## C 研究結果

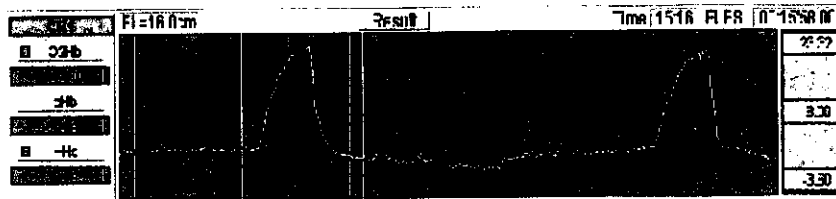
(図1, 2, 3)

図1のような負荷時の変化がほぼ再現性を持って認められた。

正常対照との比較では、前腕筋血流量は患者群の方が有意に高値を示したか、前腕酸素摂取率は対照と差がなかった。これは、安静時、軽度運動負荷時にも同様に認められた。

図 1. 前腕筋血流量および前腕酸素摂取率

静脈血



動脈血

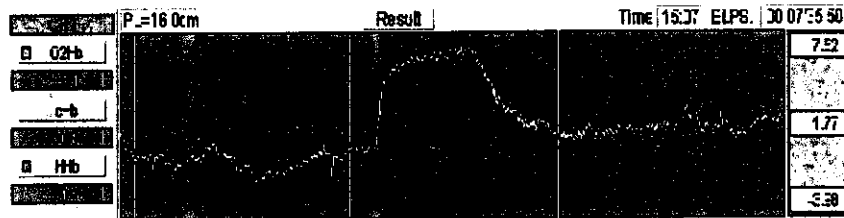
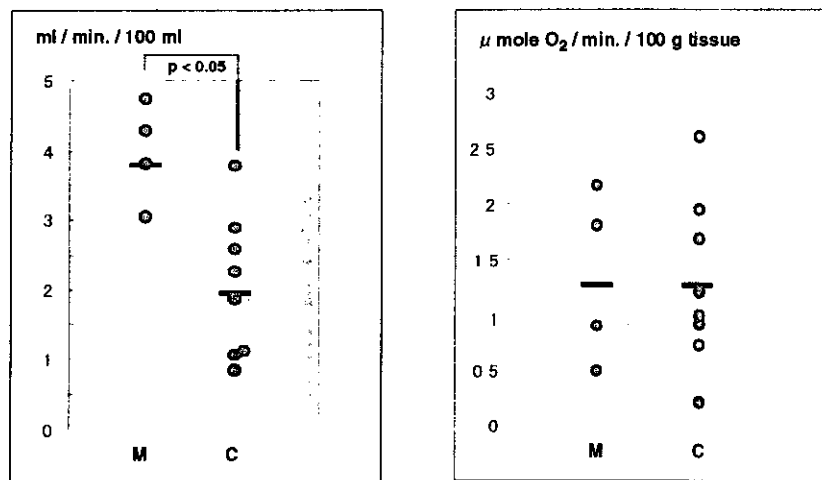


図 2.

### 運動負荷時の左前腕筋血流量・酸素摂取量の比



## 安静時の左前腕筋血流量・酸素摂取量の比較

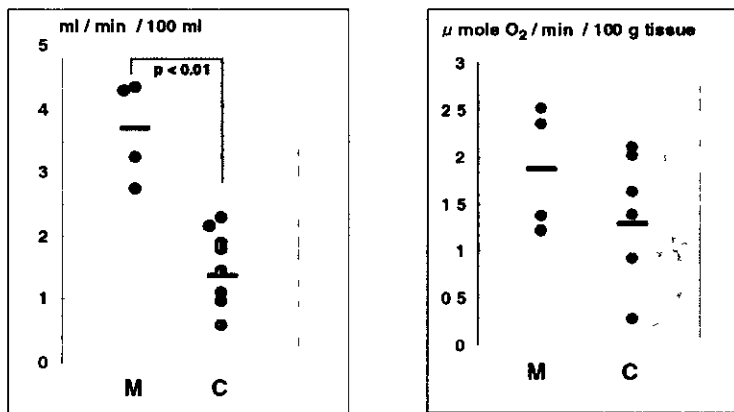


図3

### D 考察

今回は検査の方法論的な検討が主となった。未だ症例数が少なく今後症例数を増やして検討したい。最近では皮下脂肪の厚さが測定結果に影響を与えるとの報告があり、今後検査後に超音波エコーにて皮下脂肪を計測して標準化した値での比較検討が必要になるだろう。これまでのミトコントリア病患者の NIRS による検討は数例の症例についての報告が多く、それらの結果では安静時、負荷時ともに筋酸素摂取率が有意に低下しており、筋血流量は増加しているとの報告であった。我々の検討では筋血流量は増加傾向を示したが、筋酸素摂取率は変化無かった。これか、各種の薬剤を摂取しているためなのかは今後の検討を要する。今後、薬剤を投与前の患者についてその投与前後での検討を予定している。また、ミトコントリア病以外の筋疾患での検討

もほとんどされていないため、これらの測定値が本病に特異的なものかの検討もなされていないことから、今後ミトコントリア病と筋ノストロフィーなど他の疾患との比較なども考えたい。

### E 健康危険情報 特になし

### F 研究発表

#### 1 論文発表

- 1) Zhao Y, **Haginoya K**, Sun G, Dai H, Onuma A, Inuma K Platelet-derived growth factor and its receptors are related to disease progression in human muscular dystrophy, J Pathology, in press
- 2) Munakata M, **Haginoya K**, Soga T, Yokoyama H, Kato R, Nagasaka T, Murata T, Higano S, Takahashi S, Inuma K The metabolic properties of band heterotopia differ from those of other cortical dysplasias a proton magnetic resonance spectrophotometry analysis

- Epilepsia, in press
- 3) **Haginoya K**, Ohura T, Kon K, Sawaishi Y, Ishii K, Funato T, Higano S, Takahashi S, Iinuma K, Abnormal white matter lesions with sensorineural hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection retrospective diagnosis by PCR using Guthrie cards, Brain Dev 2002, 24 710-714
  - 4) **Haginoya K**, Munakata M, Kato R, Yokoyama H, Ishizuka M, and Iinuma K Ictal cerebral hemodynamics of childhood epilepsy measured with near-infrared spectrophotometry Brain 2002, 125 1960-71
  - 5) Takayanagi M, Yamamoto K, Nakagawa H, Munakata M, Kato R, Yokoyama H, **Haginoya K**, Iinuma K Two successful cases of bromide therapy for refractory symptomatic localization-related epilepsy Brain Dev, 2002, 24 194-196
  - 6) Katayama M, Aoki A, Nishino I, Hayashi YK, Sekiguchi S, Shiga Y, Takahashi T, Onodera Y, **Haginoya K**, Kobayashi K, Iinuma K, Nonaka I, Arahata K, Itoyama Y Mutation in the caveolin-3 gene causes a peculiar form of distal myopathy Neurology 2002, 58 323-325
- G 知的財産権の出願・登録状況  
なし

小児期発症のミトコントリア脳筋症に関する研究

- 1 MELAS(Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke like episodes syndrome)における卒中様発作の臨床的分析
- 2 Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS)における低ナトリウム血症

分担研究者 田辺雄三 千葉県こども病院神経科 主任医長

研究協力者 久保田博昭・小林一彦 千葉県こども病院神経科

研究要旨

- (1) MELAS における卒中様発作あるいは合併症に対する治療法を確立する目的で、MELAS の卒中様発作の特徴を明らかにするとともに、発作前における臨床的特徴を明らかにする。
- (2) MELAS 患者における低ナトリウム血症の意義について、出現頻度、原因につき検討したので報告する。

A 研究目的

①ミトコントリア病はミトコントリアの形態的、生化学的、遺伝子変異より生じるミトコントリア機能異常に起因する疾患群の総称である。元来きわめて希少な疾患であると考えられてきたが、近年、その病因病態解明の発展とともにミトコントリア病の概念が普及したため、その頻度が増加しつつあると考えられる。加えて、いまだその根本的な治療法が確立されていない難治性疾患に含まれることから小児科領域において臨床的に重要な位置を占める疾患となってきた。本研究では、MELAS における卒中様発作あるいは合併症に対する治療法を確立する目的で、MELAS の卒中様発作の特徴を明らかにするとともに、発作前における臨床的特徴を明らかにする。

②MELAS は様々な臓器障害を合併し、内分泌異常も出現しうるミトコントリア病である。低ナトリウム血症は腎臓、腎臓外からのナトリウム喪失、ナトリウム摂取の低下、内分泌疾患、心不全、腎不全など様々な病態で出現する。これらの病態はいずれも MELAS 患者に合併しうるものであるか これまで MELAS 患者における低ナトリウム血症の意義についての報告

はない。我々は MELAS 患者 7 名の血清ナトリウム濃度を検討し、出現頻度、原因につき検討したので報告する。

B 研究方法

<対象>

ミトコントリアという細胞内小器官が全身臓器に分布し、複雑な営みが行われるヒトのエネルギー代謝の根幹に関わるという側面からも、ミトコントリア病の臨床病型は多岐にわたって報告されてきた。表 1 は 1988-2002 年において当院で 15 歳以下で診断されたミトコントリア病 32 症例の病型分類である。

これを見ると、従来より三大病型とされている MELAS, MERRF, ophthalmoplegia plus にかわり、当院での集積例に臨床的 bias が加わっていないとすれば ミトコントリア病小児例においては MELAS と Leigh 脳症が主なものであり二大病型と考えることかてきる。本研究では、stroke-like episodes の実態を明らかにする目的で MELAS 症例における stroke-like episodes の経年的変化ならびに神経画像の特徴を分析し、さらに、我々が経験した乳幼児期早期より知的障害合併例の臨床的特徴を解析した。

表1 ミトコンドリア病の病型分類  
(1988~2002・千葉県こども病院)

<b>MELAS</b>	<b>11(5)</b>
3243	8
3291	1
不明	2
<b>KSS・CPEO</b>	<b>2(1)</b>
<b>MERRF</b>	<b>1(1)</b>
<b>Leigh 脳症</b>	<b>12(7)</b>
COX ( )	2
8993	1
3243	1
その他	8
<b>DM/deafness</b>	<b>2</b>
3243	1
mtDNA 部分欠失	1
<b>その他</b>	<b>4</b>
Fatal infantile/COX( )	1(1)
Striatal degeneration/9176	1
Fanconi/deafness/MR	1
MR/callosal agenesis	1
<b>計</b>	<b>32(15)</b>

( ) は死亡数

<方法>

①当院で診断された MELAS10 例における病歴、発達検査（新版K式発達検査）、脳 MRI 画像を後方視的にレビューし在胎週数、出生時体重、乳幼児期の精神運動発達、stroke-like episodes 発症前における MRI 画像、stroke-like episode の経年的頻度 発作間隔について調査した。

②対象は千葉県こども病院に通院中ないし通院歴のある MELAS 患者 7 名。全例で高乳酸血症、卒中様症状、頭部 CT ないし MRI で局所性病変、筋生検で ragged-red fibers、ミトコンドリア tRNA<sup>Leu(UUR)</sup>遺伝子の A3243G 変異

を認めた。血清ナトリウム濃度の観察期間は 5 年 7 か月から 12 年 7 か月（平均 7 年 5 か月）、本研究では低ナトリウム血症を 130mmol/l 未満とした。観察期間中の各月の最初の血清ナトリウム値を平均し、平均血清ナトリウム濃度とした。また低ナトリウム血症が確認され、130mmol/l 以上に回復するまでを低ナトリウムエピソードと定義した。さらに低ナトリウム血症出現時の血清および尿浸透圧、尿中ナトリウム濃度、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、尿一般検査、尿細管機能、内分泌学的検査を検討した。

表 2 乳幼児期の発達から見た MELAS 症例

症例	性	年齢	DNA 変異	発達遅滞	頸定独歩	在胎週 出生体重	先行する 小脳萎縮	初回 SLE	転帰
1	男	(25)	3243	+	6ヶ月 2歳	36週 2010g	+	16	死亡 心不全
2	男	(17)	3243	+	5ヶ月 1歳6月	36週 1750g	+	16	死亡 誤嚥
3	男	22	3243	+	6ヶ月 1歳9月	36週 2160g	+	12	四肢麻痺 痴呆・歩行
4	男	19	3243	+	5ヶ月 1歳4月	40週 4000g	+	10	四肢麻痺 痴呆・歩行
5	女	(12)	?	+	5ヶ月 1歳6月	40週 2900g	不明	5	死亡 呼吸不全
6	男	25	?	-	3ヶ月 1歳	42週 3430g	-	14	四肢麻痺 痴呆・歩行
7	女	(23)	3243	-	3ヶ月 1歳	41週 3450g	不明	14	死亡 心不全
8	女	24	3243	-	3ヶ月 1歳	40週 3400g	-	10	四肢麻痺 痴呆・寝たきり
9	男	(17)	3291	-	3ヶ月 1歳	38週 2600g	-	7	死亡 誤嚥
10	男	14	3243	-	3ヶ月 1歳2月	40週 3130g	-	8	四肢麻痺 痴呆・寝たきり

### C 研究結果

①表 2 に 乳幼児期の発達から見た MELAS 症例を示した。( )内は死亡時年齢を示す。症例 1-5 は乳児期よりすでに粗大運動発達、知的発達に遅滞が認められたが初回 stroke-like episode 出現年齢、生命予後、機能予後に明らかな差異を認めなかった。脳 CT または MRI 画像で初回 stroke-like episode 前に 5 例中 4 例で小脳萎縮を認めたか、一方乳児期発達に異常を認めなかった症例 6-10 では小脳萎縮を認めなかった。症例 1-3 は small for date 児であった。

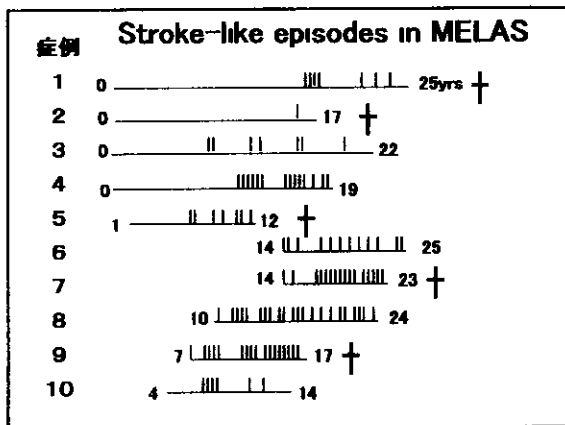
図 1 では MELAS 10 例における stroke-like episode の発現年齢と発作間隔を示した。前述したように症例 1-5 と 6-10 の間では stroke-like episode の発現年齢には差異を認めなかったが、乳児期発達遅滞を認めた症例 1-5 において stroke-like episode は少ない傾向を認めた。

乳児期早期より神経学的フォローアップが可能であった症例 3 においては 4 歳から 12 歳まで定期的に新版 K 式発達検査を行い発達指数の推移の観察が可能であり、

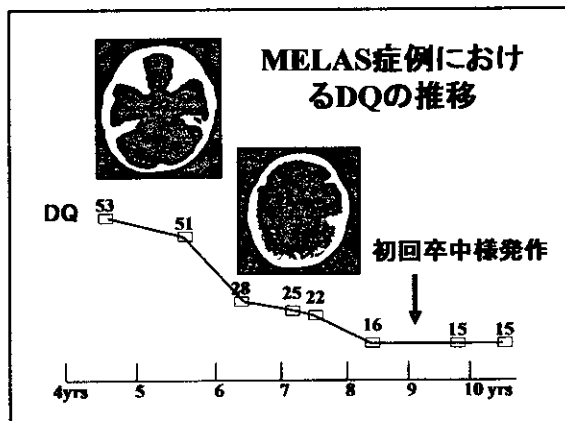
その結果を図 2 に示した。この例では、初回 stroke-like episode を 12 歳で認めたか、発達指数は 4 歳過ぎにはすでに 53 であり、さらに 5 歳から 8 歳過ぎにかけて急激に低下した。さらに脳 CT で 5 歳時では明らかでなかった第四脳室拡大、小脳虫部前方部萎縮が 7 歳時には認められた。

次に、図 1 で示した stroke-like episode の内、脳 MRI で確認し得た梗塞様病変の分布について検討した。その結果、全例とも大脳皮質病変であり、延べ総計 120 病変を認めた。内訳は、前頭葉病変は 10 例中 4 例 10 病変 (83%)、側頭葉病変は 10 例中 9 例 45 病変 (37.5%)、頭頂葉病変は 10 例中 8 例 24 病変 (20%)、そして後頭葉病変は 10 例中 9 例 41 病変 (34.2%) であり後頭葉と側頭葉病変で全体の三分の二を占めた。後頭葉では視覚領野を中心とする広範な皮質病変、側頭葉では下面の下側頭回、後頭側頭回、弁蓋部、頭頂葉では中心溝周辺が特徴的病変部位 (図 3) として考えられた。



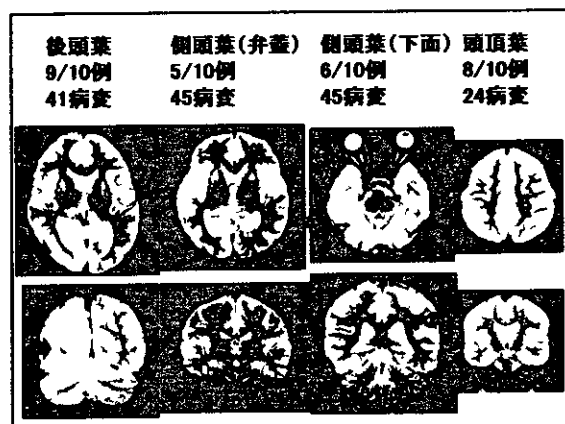


②低ナトリウム血症は MELAS 患者 7 名中 4 名で確認され、多くが入院時および入院中であり、低ナトリウムエピソードは 4 回から 19 回認められた。低ナトリウム血症はすべて MELAS 発症から 3 年以内に出現していた。3 名で 120mmol/l 未満の高度の低ナトリウム血症が確認された。ほとんどの低ナトリウムエピソード時の尿中ナトリウム濃度は 20mmol/l 以上で、尿中ナトリウム排泄亢進が認められた (表 3)。低ナトリウムエピソード時の臨床症状は卒中様症状が主体であった (表 4)。低ナトリウム血症の認められた 4 名は利尿剤治療を受けていたが、全例で低ナトリウム血症は利尿剤開始以前に出現していた。2 名の低ナトリウム血症の認められた患者を含む 4 名でカルハマゼピンが使用されていた。



内分泌学的精査の行われた 3 名の各 1 低ナトリウムエピソードのうち、1 名で相対的副腎機能不全が原因と診断された。抗利尿ホルモン分泌異常症 (SIADH) 的な病態を呈した患者では、慎重にナトリウム補正を行ったにもかかわらず、痙性四肢麻痺と知的退行を残した。もう 1 名では中枢性ナトリウム喪失 (cerebral salt wasting) ないし SIADH が原因と考えられたが診断に至らなかった (表 5)。内分泌学的精査が行われなかったもう 1 名は急性腎不全と重篤な麻痺性イレウスが原因と考えられた。

一方低ナトリウム血症出現時にケトン尿、糖尿、尿酸、尿素窒素の明らかな上昇は認められなかった。病状安定時の尿中  $\beta 2$  ミクログロブリンは正常、アミノ酸尿なし、尿細管性アンダーリスの所見も認められなかった。さらに甲状腺ホルモン、ACTH、コルチゾール、アルドステロン、レニン活性、抗利尿ホルモン濃度は病状安定時に検査され、全例正常であった。



#### D 考察

①MELAS の臨床上最大の特徴は、無論卒中様発作であるか、今回我々は発作前の乳幼児期の臨床経過に着目し分析を行った。その結果、卒中様発作が出現する数年前の乳幼児期にすでに明らかに精神運動発達遅滞を呈する症例が明らかとなった。このことは、これまでいくつかの論文上記載されているが詳細は不明であった。これらの症例では、発作前乳児期早期から精神運動発達遅滞が認められ、さらに発作前先行して小脳萎縮を認めること、卒中様発作発症時期が乳幼児期発達正常例と差異を認めないことから、発達障害の原因は、脳血管障害によるものではない可能性があり、乳児期早期の発達遅滞を認めるリー脳症あるいは乳児致死型  $\beta$ -okadaic acid 酸化酵素欠損

症でみられる早期からの代謝障害あるいは胎生期の脳形成障害が関与しているかもしれない。small for date 児を認めたことは出生前要因を示唆しているのかもしれない。1 例で克明に発達指数の推移を追跡できたか、発作発症数年前すでに重篤な発達退行を呈していたことは、MELAS の一部では卒中様発作のみに対する治療では不十分であり、発作前からの対応が必要であり、さらに MELAS の早期発見対策の必要性を示している。の結果、卒中様発作が出現する数年前の乳幼児期にすでに明らかに精神運動発達遅滞を呈する症例が明らかとなった。このことは、これまでいくつかの論文上記載されているが詳細は不明であった。これらの症例では、発作前乳児期早期から精神運動発達遅滞が認められ、さらに発作前先行して小脳萎縮を認めること、卒中様発作発症時期が乳幼児期発達正常例と差異を認めないことから、発達障害の原因は、脳血管障害によるものではない可能性があり、乳児期早期の発達遅滞を認めるリー脳症あるいは乳児致死型トクム c 酸化酵素欠損症でみられる早期からの代謝障害あるいは胎生期の脳形成障害が関与しているかもしれない。small for date 児を認めたことは出生前要因を示唆しているのかもしれない。1 例で克明に発達指数の推移を追跡できたが、発作発症数年前すでに重篤な発達退行を呈していたことは、MELAS の一部では卒中様発作のみに対する治療では不十分であり、発作前からの対応が必要であり、さらに MELAS の早期発見対策の必要性を示している。

②MELAS 患者の中には低ナトリウム血症が認められるものもあり、その場合繰り返し、ときに高度となる。ほとんどの低ナトリウム血症時に尿中ナトリウム排泄が亢進しているが、その原因について精査を行っても特定できない場合があり、多臓器に起因する複合的な要因が考えられる。またミトコントリア tRNA 遺伝子の異常のある線維芽細胞を用いた研究で、ATP 需要が高まった時はじめて ATP 産性低下が顕在化することか示されており、MELAS 患者にけいれん、発熱、嘔吐など様々なストレスが加わり、一過性に腎臓での ATP 産性低下ひいてはナトリウム能動的吸収が低下する機序も推察される。高度な低ナトリウム血症では重篤な後遺症を残す可能性があり、MELAS における低ナトリウム血症の存在の認識と血清ナトリウム濃度のモニタリングは MELAS 患者を診て行く上で重要と考えられる。

## E 研究発表

### 1 論文発表

#### 【単行本】

1) 田辺雄三 33 神経疾患 B 神経・筋疾患「筋強直症候群」白木和彦、前川喜平監修。新小児科学 (第二版) 東京 医学書院 2002 年 pp1503-9

#### 【原著】

邦文

1) 下痢が先行する溶血性尿毒症症候群における初期救急管理の要点

高橋和浩, 秋岡祐子, 長雄一, 田辺雄三, 中村明, 羽鳥文麿

小児科臨床 2002,55 833-843

英文

1) Kubota H, Kanbayashi T, Tanabe Y, Takanashi J, Kohno Y A case of acute disseminated encephalomyelitis presenting hypersomnia with decreased hypocretin level in cerebrospinal fluid J Child Neurol 2002 Jul,17(7) 537-9

2) Arii J, Tanabe Y, Makino M, Sato H, Kohno Y Children with irreversible brain damage associated with hypothyroidism and multiple intracranial calcifications J Child Neurol 2002 Apr,17(4) 309-13

3) Arii J, Tanabe Y, Miyake M, Mukai T, Matsuzaki M, Nunomi N, Watanabe H, Yokota Y, Kohno Y, Noda M Clinical and pathologic characteristics of nontyphoidal salmonella encephalopathy Neurology 2002 Jun 11,58(11) 1641-54

4) Suzuki Y, Iai M, Kamei A, Tanabe Y, Chida S, Yamaguchi S, Zhang Z, Takemoto Y, Shimozawa N, Kondo N Peroxisomal acyl CoA oxidase deficiency J Pediatr 2002 Jan,140(1) 128-30

### 2 学会発表

#### 【国内】

1) 横山暁子, 黒田紀子, 磯辺真理子, 田辺雄三, 小林一彦, 小児期発症の多発性硬化症例、日本神経眼科学会、2002 年

2) 田辺雄三, 久保田博昭, 後藤雄一、ノストニアと難聴を呈しミトコントリア DNA9176T→C 変異を認めた一家系、第 44 回日本小児神経学会 仙台、2002 年

3) 久保田博昭, 田辺雄三, 神林崇, 過眠を主訴とし髄液中のハイボクレチンが低値であった急性散在性脳脊髄炎の一例、第 44 回日本小児神経学会 仙台、2002 年

4) 永沢佳純, 藤井克則, 仙田昌義, 前本達男, 田辺雄三, 河野陽一、2 歳未満で発症し

た Guillain-Barre 症候群(GBS)の臨床及び電気生理学的検討、第 44 回日本小児神経学会 仙台、2002 年

5) 有井潤子, 田辺雄三, 牧野道子, 河野陽一、乳幼児期に発症した甲状腺機能低下を伴う非可逆的脳障害と多発性脳内石灰化、第 44 回日本小児神経学会 仙台、2002 年

6) 藤井克則, 高梨潤一, 小林一彦, 田辺雄三, 南成祐, 埜中征哉, 河野陽一、両 X 染色体アレルに同一遺伝子変異を有する Becker 型筋ノストロフィーの女性、第 44 回日本小児神経学会 仙台、2002 年

【国外】

Autonomic function in spinal muscular atrophy

Arai H, Tanabe Y, Kohno Y

2002, The joint congress of ICNA and AOCNA, Beijing, China

表 3. MELAS (A3243G)患者 7 名の血清 Na profile と臨床症状

患者	1	2	3	4	5	6	7
性	男	女	女	男	男	男	男
観察期間	4 8-12 11	11 0-23 7	14 6-23 3	13 9-24 1	12 2-19 2	9 4-20 7	5 10-10 5
発症年齢	4 8	11 0	14 4	13 9	10 3	9 3	5 10
最初のNa<130	5 7	12 4	16 7	16 6	-	-	-
血清Na (mmol/l)	106-143	119-139	119-146	125-145	133-142	133-144	137-144
Na<130のエピソード	4	19	12	4	0	0	0
入院時/入院中	4	13	12	4	0	0	0
外来	0	6	0	0	0	0	0
平均血清Na	136.9	132.8	136.9	138.4	139.6	138.3	140.0
低Na 時の尿Na	81-209	25-158	54-213	12-158	-	-	-
低Na 時のFENa (%)	1.8-2.9	0.7-2.0	0.5-2.2	0.6-5.6	-	-	-
合併症	軽度	軽度	軽度	軽度	-	-	中等度
心不全	-	-	-	重度	-	-	-
腎不全	-	-	-	22.6	-	-	-
ネフローゼ症候群	-	-	-	-	-	-	-
副甲状腺機能低下症	-	-	-	-	+	-	-
麻痺性イレウス	+	-	-	+	-	-	-
利尿剤の使用	12.5-12.8	23.6-	20.4-	22.4-	-	-	5.10-
カルバマセピンの使用	-	11.0-	14.6-	-	10.3-	9.4-	-