

図5 MELAS 患者の生化学的マーカー

ginine) が相対的に増加している (報告中, 図5).

⑥ L-アルギニンは, 動脈の拡張機能の中核的役割を担う (図6). L-アルギニンは, 中小動脈における血管の拡張機能において必須となる一酸化窒素産生のもととなるアミノ酸である. このアミノ酸は, MELAS 患者の脳卒中急性期では, 有意に低下しており, NO 産生の総量を表す NOx も有意に低下していた. ADMA は, 虚血性心疾患のリスクファクターとして注目されている物質であり, 悪玉 L-アルギニンとして, NO 合成酵素に抑制的効果を示す. この事実から, MELAS 患者では, 動脈が拡張しにくい状態にあるといえる.

以上の生化学的基盤をもとに, MELAS の脳卒中の成因に, 血管障害(とくに内皮機能不全)

が大きく関与しており, 血中の L-アルギニン低値, ADMA の相対的高値がさらなる脳卒中様発作のリスクファクターになっていると考ええる.

IV. MELAS の急性期における L-アルギニン療法の投与効果

われわれは, 脳卒中様発作をきたす MELAS の急性期に L-アルギニンを投与し, 速やかに脳卒中様症状が改善したことを報告した⁹⁾. 主要内容として, 投与量: L-アルギニン 10% 溶液で 5 ml/kg/hr, 投与方法: 右上腕より点滴静注, 有効性: 脳卒中様症状に即効性がある. 安全性: 副作用としての頭痛が 1 例あったが, 肝障

表2 L-アルギニン投与による急性期臨床症状の改善

臨床症状	投与前の 発現例数	改善率* (改善例/発現例) の推移				
		15分	30分	24時間	3日	5日
頭痛	22	0/22 (0%)	14/22 (64%)	22/22 (100%)	22/22 (100%)	22/22 (100%)
臨床的障害	22	3/22 (14%)	3/22 (14%)	22/22 (100%)	22/22 (100%)	22/22 (100%)
嘔気	8	0/8 (0%)	6/8 (75%)	8/8 (100%)	8/8 (100%)	8/8 (100%)
嘔吐	10	0/10 (0%)	7/10 (70%)	10/10 (100%)	10/10 (100%)	10/10 (100%)
一過性失明	7	3/7 (43%)	2/7 (29%)	7/7 (100%)	7/7 (100%)	7/7 (100%)
半身けいれん	5	2/5 (46%)	3/5 (60%)	5/5 (100%)	5/5 (100%)	5/5 (100%)
意識障害	1	0/1 (0%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)
閃輝暗点	9	0/9 (0%)	6/9 (67%)	8/9 (89%)	9/9 (100%)	9/9 (100%)

*頭痛, 臨床的障害: 投与前スコア3または2が1または0になった場合に改善とした。

嘔気, 嘔吐, 一過性失明, 半身けいれん, 意識障害, 閃輝暗点: 投与前1が0になった場合に改善とした。

Institute Inc.). なお, 検定における有意水準は, 0.05 (両側) とした。

7. 結 果

a) L-アルギニン投与による脳卒中様臨床症状の改善

脳卒中様発作症状を発現している MELAS 患者 22 例に L-アルギニンを静脈内投与し, 投与終了後 15 分, 30 分, 24 時間, 3 日目, 5 日目の各急性期症状の改善率を表 2 に示した。頭痛は, L-アルギニン投与前に 22 例全例で高度であったが, 投与 30 分後には 14 例 (64%) が改善し, 投与後 24 時間には全例改善した。臨床的障害 (clinical disability) は, 投与前には中等度 15 例, 高度 7 例であったが, 投与終了 15 分後には 3 例 (14%) が改善し, 投与 24 時間後には全例改善した。嘔気は, 投与前 8 例にみられていたが, 投与終了 30 分後には 6 例 (75%) が消失し, 24 時間後には全例消失した。嘔吐は, 投与前 10 例にみられていたが, 投与終了 30 分

後には 7 例 (70%) が消失し, 24 時間後には全例消失した。一過性失明は, 投与前 7 例にみられたが, 投与終了 15 分後にはそのうち 3 例 (43%) が消失し, 投与終了 30 分後に 1 例再発して改善は 2 例 (29%) となったが, 24 時間後には全例消失した。半身けいれんは, 投与前 5 例みられたが, 投与終了 15 分後には 2 例 (40%), 投与終了 30 分後には 3 例 (60%) が消失し, 24 時間後には全例消失した。意識障害は, 投与前 1 例にみられたが, 投与 30 分後には消失した。閃輝暗点は, 投与前 9 例にみられたが, 投与終了 30 分後には 6 例 (67%) が, 24 時間後には 8 例 (89%) が消失し, 残りの 1 例は 3 日目には消失した。

b) L-アルギニン製剤投与後の血中 L-アルギニン, L-シトルリン, 乳酸, ビルビン酸, NOx, c-GMP 濃度の推移

MELAS 患者における L-アルギニン投与前, 投与終了後 15 分, 30 分, 24 時間の各血中

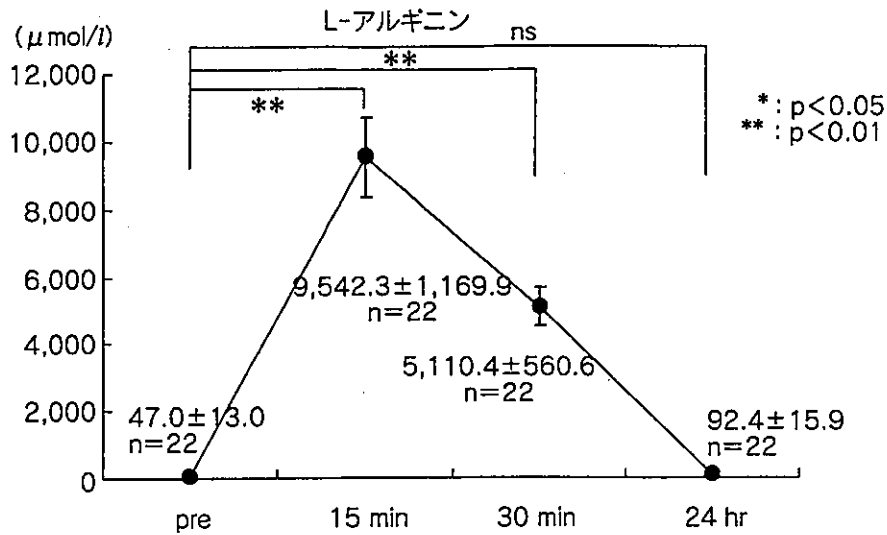


図7 L-アルギニン製剤投与後の血中L-アルギニン濃度

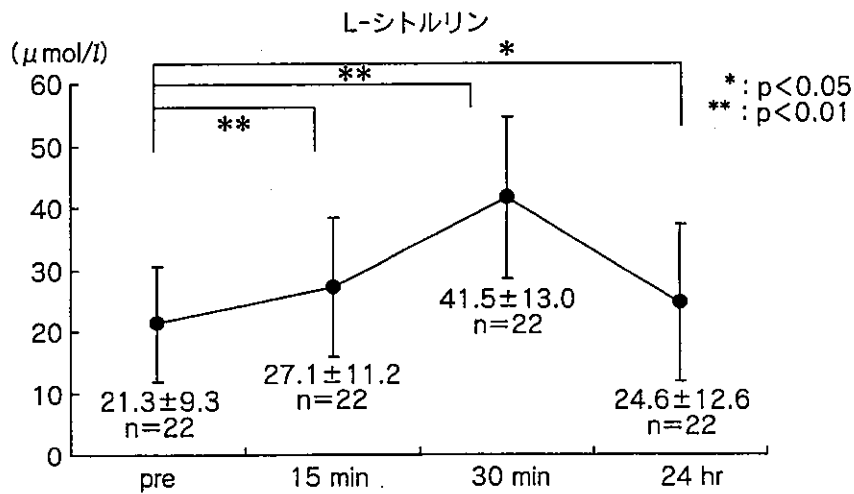


図8 L-アルギニン製剤投与後の血中L-シトルリン濃度

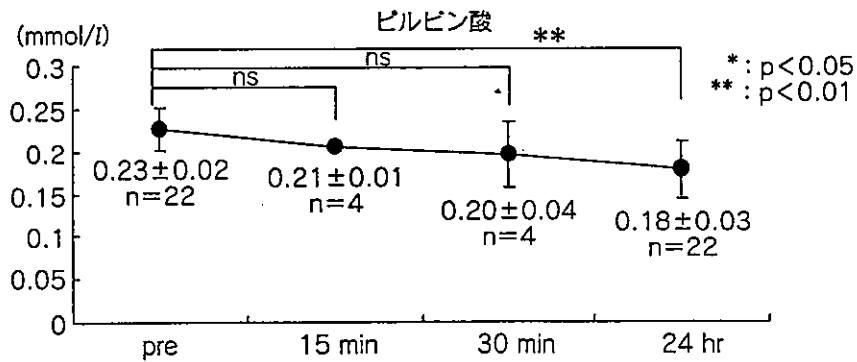


図9 L-アルギニン製剤投与後の血中ピルビン酸濃度

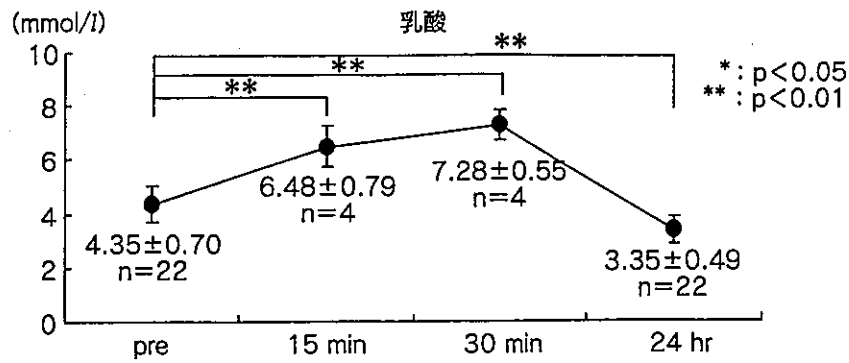


図10 L-アルギニン製剤投与後の血中乳酸濃度

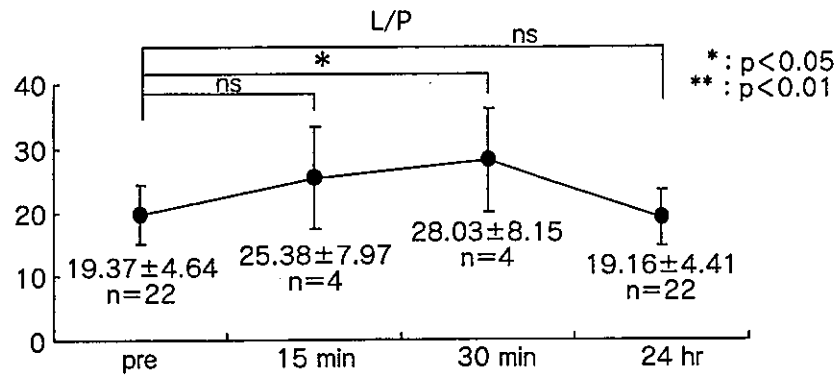


図11 L-アルギニン製剤投与後の血中L/P比の推移

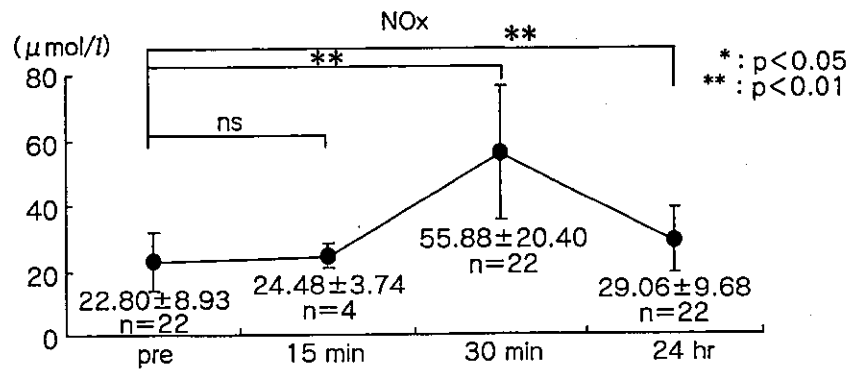


図12 L-アルギニン製剤投与後の血中NOxの推移

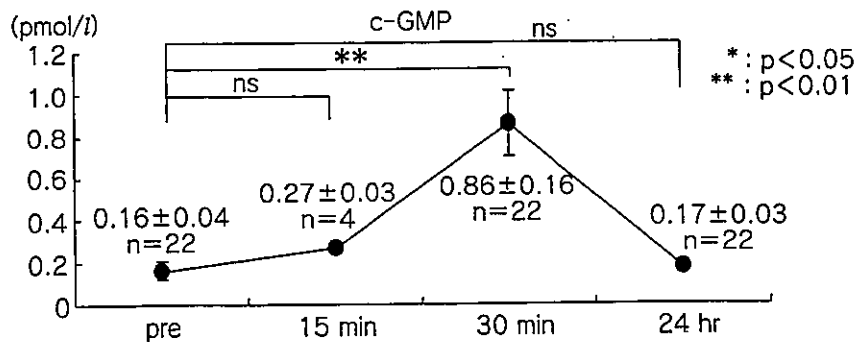


図13 L-アルギニン製剤投与後の血中c-GMPの推移

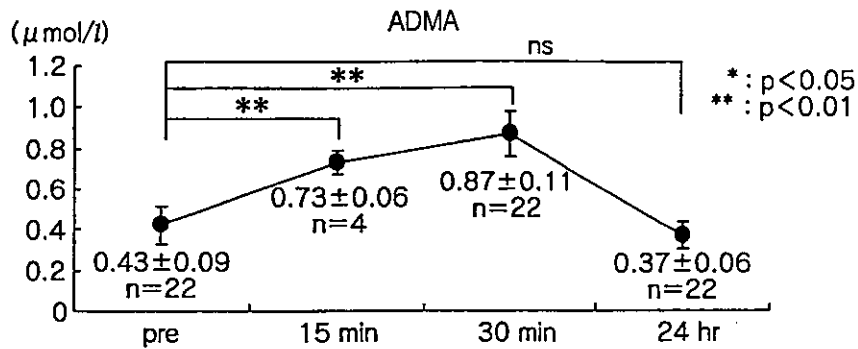


図14 L-アルギニン製剤投与後の血中ADMAの推移

濃度推移を図7~14に示した。なお、18例において、投与終了後15分および30分のピルビン酸、乳酸、L/P比および投与終了後15分のNOx, ADMA値を測定できなかった。

① 血中L-アルギニンおよびL-シトルリン濃度の推移：投与前の血中L-アルギニン濃度は、正常値 ($108.1 \pm 27.6 \mu\text{mol/l}$) に比べ約1/2 ($46.99 \pm 13.01 \mu\text{mol/l}$) に低下していたが、投与15分後には、最大血中濃度 ($9,542.27 \pm 1,169.91 \mu\text{mol/l}$) を示し、その後徐々に低下し24時間後には、ほぼ正常値 ($92.41 \pm 15.85 \mu\text{mol/l}$) となった。血中L-シトルリンにおいては、正常値 ($34.6 \pm 8.8 \mu\text{mol/l}$) とほぼ同じであった投与前値 ($21.27 \pm 9.27 \mu\text{mol/l}$) が、L-アルギニンの最大血中濃度より少し遅れて投与30分後に最大血中濃度 ($41.54 \pm 13.04 \mu\text{mol/l}$) を示した。

② 乳酸、ピルビン酸、L/P比の推移：ピルビン酸は、L-アルギニン投与後、徐々に低下し投与24時間後には有意に低下した ($0.18 \pm 0.03 \mu\text{mol/l}$)。乳酸は、L-アルギニン投与後に上昇し投与30分後には最大血中濃度 ($7.28 \pm 0.55 \text{mg/dl}$) を示したが、投与24時間後には、有意に低下した ($3.35 \pm 0.49 \text{mg/dl}$)。L/P比は、乳酸およびピルビン酸の変動に伴い、投与30分後に最大 (28.03 ± 8.15) を示し、投与24時間後には、ほぼ投与前の値 (19.16 ± 4.41) となった。

③ 血中NOx, c-GMP, ADMA濃度の推

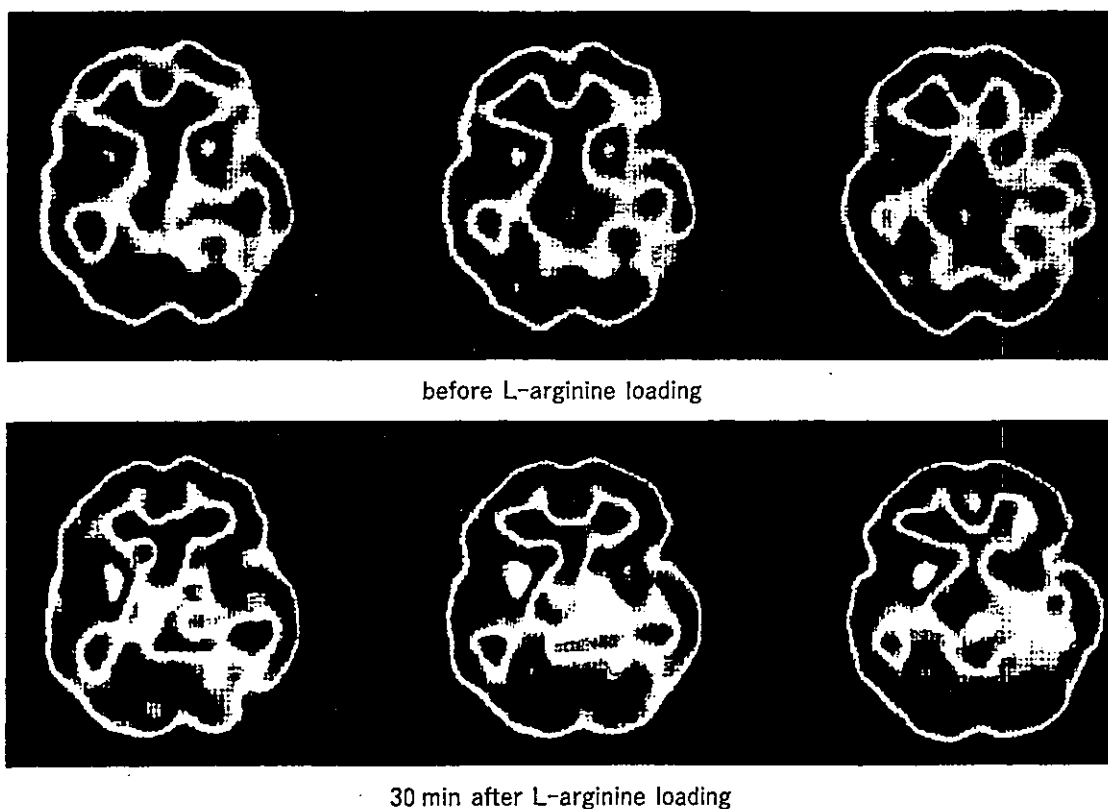
表3 $^{99\text{m}}\text{Tc-ECD-SPECT}$ による脳血流動態

正常対側に対する血流		
投与前	投与後1時間	改善率 (%)
42.5	55.5	13.0
56.7	68.8	12.1
48.1	59.2	11.1

移：NOxは、投与後30分に有意に上昇し ($55.88 \pm 20.40 \mu\text{mol/l}$)、24時間後も高い血中濃度 ($29.06 \pm 9.68 \mu\text{mol/l}$) を示した。c-GMPは、投与後30分に有意に上昇 ($0.86 \pm 0.16 \text{pmol/l}$) した。ADMAは、L-アルギニン投与後15分、30分と有意に上昇し、投与30分後に最大血中濃度 ($0.87 \pm 0.11 \mu\text{mol/l}$) を示したが、投与24時間後には投与前の値以下まで低下した。

④ L-アルギニン投与の脳血流動態に及ぼす影響：3例のMELAS患者に対して、脳卒中様発作時L-アルギニン投与を行い、その前後で頭部 $^{99\text{m}}\text{Tc-ECD-SPECT}$ を実施した。血流改善率を表3に、またSPECT画像を図15に示した。L-アルギニン投与1時間後には、臨床症状の改善とともに、虚血部位の局所的脳血流 (rCBF) の改善が認められた。ROIによる虚血部位の血流増加率は、健常側同部位の血流比で算出し、11~13%であった。

⑤ 副作用：L-アルギニン投与によるものと



before L-arginine loading
30 min after L-arginine loading
図15 L-アルギニン投与前後のSPECT画像

思われる軽度の嘔気が2例に認められたが、いずれの患者も経過観察により2~3時間で消失し、とくに問題となるものではなかった。

V. 考 察

MELASは、脳卒中様発作および高乳酸血症を特徴とする遺伝性小児難病である。6歳ころより始まる頭痛、嘔吐発作を初発症状とし、12歳ころより同名半盲、半身けいれん、半身麻痺などの大きな脳卒中様症状を繰り返すことで、次第に退行し死に至る難治性疾患である。本症の遺伝子改変を含めた根本的治療法は存在せず、現在ではその発作時の対症療法が主体となっている。個々の脳卒中様発作の後遺症をいかに回避できるかが治療するうえで重要であり、この治療法開発が、本症の病状進展の予防

につながり、ひいては患者の quality of life (QOL: 命の輝き) を長期にわたり保つことが可能になる⁹⁾。

MELAS患者における脳卒中様発作発現の機序については、代謝性ストローク説、血管説などいまだ議論の余地があるところであるが、一般的には脳の血流障害によると考えられている。その根拠として、大浜ら⁷⁾はMELAS患者の剖検脳において、中小動脈平滑筋細胞内に異常なミトコンドリアの増加と一部に壊死性変化を認めたと報告しており、また、近間ら⁸⁾は、MELAS患者の脳血管造影において、血流の遅延および低下を認めたと報告している。さらに、Satohらは、MELAS患者の頭部SPECTで脳の局所(後頭葉、側頭葉など)に血流低下が認められたと報告している¹⁰⁾。これらのことから、MELAS患者における脳卒中様発作発現は中小動脈の血流低下による虚血性変化により発現

するものと考えられる。

すでにわれわれは、MELASの脳卒中様発作は、限局的な脳血管の収縮に起因するという仮説に基づき、3例のMELAS患者の発作急性期に塩酸L-アルギニン0.5 g/kgを投与したところ臨床症状の著明な改善が認められたことを報告した⁹⁾。今回の研究では、さらに症例数を増やしその効果を確認すべく22例のMELAS患者に塩酸L-アルギニン製剤を脳卒中様発作発現後1時間以内に点滴静注し、投与後の臨床症状の改善率、血中濃度(L-アルギニン、L-シトルリン、乳酸、ピルビン酸、L/P比、NO_x、c-GMP、ADMA)の推移、脳血流動態の改善率を検討した。

L-アルギニン投与後、臨床症状においては、全症例において頭痛、臨床的障害 (clinical disability)、嘔気、嘔吐などの臨床症状が投与終了後30分から消失または改善がみられ、投与終了後24時間にはほぼ全症例において消失または改善した。L-アルギニン投与後の血中濃度は、投与前には正常値以下であった値が投与終了後15分には最大血中濃度を示し、それに伴いL-アルギニンから合成されるL-シトルリンの値は、投与30分後に最大血中濃度を示した。さらに、乳酸およびピルビン酸値が、投与後24時間において有意に低下し高乳酸血症が改善された。また、NOの産生にかかわるNO_x、血管弛緩作用を示すc-GMPの値は、L-アルギニン投与により上昇し30分でピークを示した。しかし、内因性のNO合成酵素阻害物質であるADMAの値もL-アルギニン投与後に上昇していることから、NOおよびc-GMPの作用に影響を与えていることが示唆されるが、詳細は不明である。

臨床的治療効果の発現は、L-アルギニン投与後30分でNO_xおよびc-GMPがピークとなることから、NOを介したL-アルギニンの作用によるものと結論付けられる。とくに、頭痛、嘔気、嘔吐に対する効果は著明であった。閃輝

暗点は、1例の患者において投与終了後24時間にもみられたが、3日目には消失した。閃輝暗点は、後大脳動脈支配領域である視放線の虚血症状を示すと考えられるが、なぜ閃輝暗点症状が遷延するのか現時点では不明である。視放線領域を栄養する中小動脈の血管内皮依存性の拡張能、もしくはNOに対する閾値が、他の脳内に分布する動脈と異なる可能性が考えられる。このことは、MELASにおける脳卒中様症状の一般的な初発症状が、一過性の失明ということを考えて興味深い知見であり、今後解明すべき問題である。

^{99m}Tc-ECD-SPECT測定可能であった3例のMELAS患者における脳血流動態は、L-アルギニン投与により11~13%の改善が認められた。これは、SPECT画像所見の変化から考えて、狭窄を起こしていた脳の発作に関連する部位の中小動脈の拡張により虚血状態が改善したことを示唆していると考えられる。MELASでの罹患動脈は、直径3 mm以下の小動脈と考えられ、臨床症状の改善は、SPECTでは描出できない微小脳循環の改善に起因するものと考えられた。また、L-アルギニンによる血管拡張作用は、陳旧性の梗塞部位には効果がないと考えられるが、繰り返し脳卒中様症状をきたすMELAS患者では、陳旧性の梗塞部位をすでに有するものが多く、この観点からも正確にはL-アルギニンによる血流改善の評価ができないと考えられた。陳旧性梗塞が存在すると仮定すれば、11~13%の改善は、有意な改善と考えることもできる。

MELAS患者における血流低下の機序として、機能低下を起こしたミトコンドリアでは酸化ストレスにより活性酸素が蓄積することが報告されている¹¹⁾。患者では、異常なミトコンドリアが集積している脳の中小動脈の血管平滑筋細胞および血管内皮細胞では、その機能障害が起こっている可能性がある。中小動脈の血管拡張機能は、血管内皮に存在するNO合成酵素の活

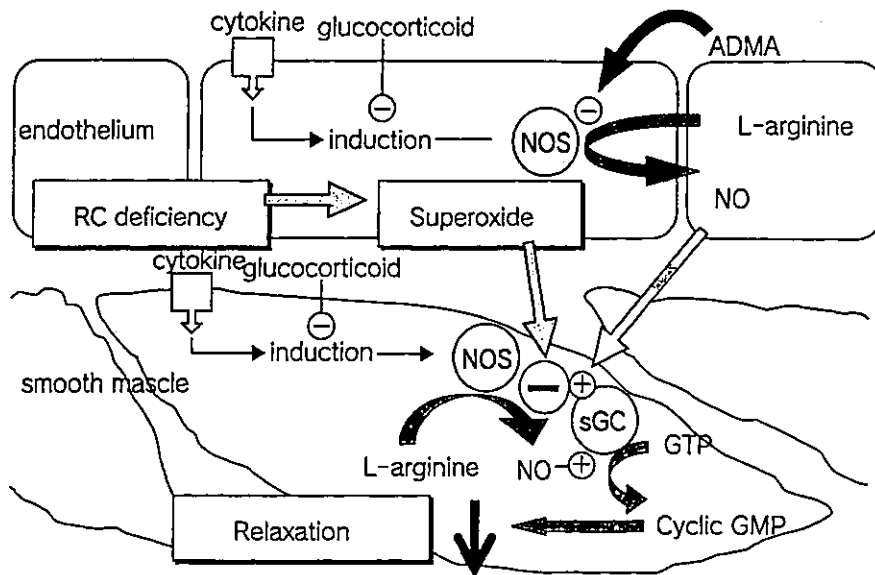


図 16 MELAS 患者における血管拡張機能障害

性に依存し、その基質は L-アルギニンである。L-アルギニンにより産生された NO は、電子伝達系機能不全を伴う MELAS 患者では、活性酸素の蓄積により NO が壊されて枯渇し、血管平滑筋が弛緩できずに血管の狭窄をきたし、血流が低下することが考えられる (図 16)。実際、MELAS 患者で血管内皮機能を計測し、有意な内皮機能の低下を確認報告中である¹²⁾。

以上のことから、MELAS 患者の脳卒中様発作症状に対する L-アルギニンの効果は、脳血管内皮細胞における eNOS の NO 産生量を増加させて c-GMP 濃度を上げることにより脳の中動脈の血管平滑筋を弛緩させ、虚血部位における血流を改善させることにより発現することが示唆された。

おわりに

今回の結果から、MELAS 患者の脳卒中様発作発現時における NO の供与体である L-アルギニンの投与は、低下している血中 L-アルギニン濃度を上昇させ、脳の中動脈の急性虚血性障害を著明に改善させることが多くの患者で確認され、その効果がより明確となった。よって、

MELAS 患者の脳卒中様発作発現時における L-アルギニン投与は、MELAS 患者の脳卒中様発作急性期のきわめて有効な治療法であると考えられる。わが国においても、本治療が一日も早く orphan drug として認可されるように働きかけていく予定である。

謝 辞

この研究は、厚生労働科学研究 効果的医療技術の確立推進臨床研究事業〔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 (H 14-小児-006)〕の補助を受けて行われた。

文 献

- 1) 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
- 2) Kobayashi Y et al : A point mutation in the mitochondrial tRNA^{LEU(UUR)} gene in MELAS (mitochondrial myopathy, encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes). J Clin Invest 100 : 1128-1135, 1997

- phalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes). *Biochem Biophys Res Commun* 173 : 816-822, 1990
- 3) Kobayashi Y et al : Respiration-deficient cells are caused by a single point mutation in the mitochondrial tRNA^{Leu(UUR)} gene in mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS). *Am J Hum Genet* 49 : 590-599, 1991
 - 4) Goto Y, Nonaka I, Horai S : A new mtRNA mutation associated with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS). *Biochem Biophys Acta* 1097 : 238-240, 1991
 - 5) Goto Y et al : A point mutation at nucleotide pair 3291 of the mitochondrial tRNA^{Leu(UUR)} gene in a patient with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS). *Biochem Biophys Res Commun* 202 : 1624-1630, 1994
 - 6) 埜中征哉 : ミトコンドリア病(脳筋症). *臨床のための筋病理*, 日本医事新報社, pp 119-140, 1993
 - 7) Ohama E et al : Mitochondrial angiopathy in cerebral blood vessels of mitochondrial encephalomyopathy. *Acta Neuropathol* 74 : 226-233, 1987
 - 8) 近間正典, 榎本祐介, 野中征哉 : 脳血管撮影で血流の遅延および低下を認めた MELAS の 1 例. *臨床神経学* 34 : 167-169, 1994
 - 9) Koga Y et al : Effect of L-arginine on the acute phase of strokes in three patients with MELAS. *Neurology* 58 : 827-828, 2002
 - 10) Satoh M et al : N-Isopropyl-p- [¹²³I] Iodoamphetamine SPECT in MELAS Syndrome ; Comparison with CT and MR Imaging. *J Comput Assist Tomogr* 15 : 77-82, 1991
 - 11) 康 東天 : ミトコンドリアにおける酸化ストレスの発生と防御機構. *ミトコンドリアとミトコンドリア病*, 日本臨床増刊号, pp 181-185, 2002
 - 12) Koga Y et al : Endothelial dysfunction associated with MELAS. *Circulation* (submitted)

片頭痛とミトコンドリア病

久留米大学小児科

助教授

古賀靖敏

◆キーワード

脳卒中様発作
難聴
筋力低下
腸閉塞
糖尿病
MELAS

【要旨】

頭痛(片頭痛)は小児科外来患者の主要な症状の一つである。日常診療で片頭痛を主訴に受診する患者の中に、エネルギー産生系酵素の遺伝的異常を有するミトコンドリア病が存在する。片頭痛を主訴に受診した患者で、ミトコンドリア病を見出す際のポイントおよびその治療法に関し報告する。

はじめに

片頭痛(頭痛)を主訴に一般外来を受診する患者は、一五歳以上の人口の約八%を占めると考えられる。語彙の少ない小児期(就学前)では、その症状を的確に表現できないために、そのまま適切な診断・治療がなされないまま放置されているケースも多い。この

軽症まで臨床的多様性に富む疾患であり、典型的な症状・所見に乏しい症例が多く存在することを念頭に置かなければならない。

本稿では、日常診療で片頭痛を主訴に受診した小児におけるミトコンドリア病を見出す上での診断のポイントおよび治療方法に関し紹介する。

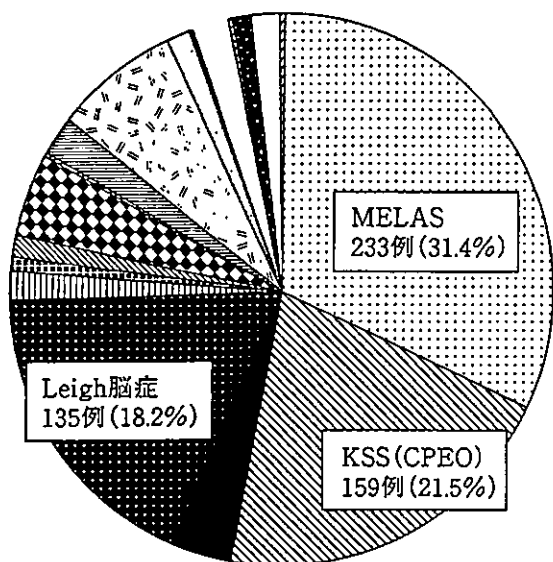
一、片頭痛で発見されるミトコンドリア病

平成一四年度に「小児期発症のミトコンドリア脳筋症に対するトー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」として、小児期発症のミトコンドリア脳筋症に対する厚生労働省の治療研究班が発足した。この研究班のミトコンドリア病全国調査によると、脳卒中様症状を主体とするミトコンドリア病の病型MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy lactic acidosis and stroke-like episodes) が全体の三一・四%(二二三名)を占めていることが判明した(図一)。

ミトコンドリア病で最も多い病型であるMELASの初発症状として、頭痛、特に片頭痛が知られている。MELAS患者の八割で、ミトコンドリアtRNA^{Leu}(MTR)遺伝子の点変異(A3243G)が発見された。その後、心筋症、刺激伝導系の異常、1型および2型糖尿病、母系遺伝を示す難聴、成長ホルモン分泌不全性低身長、奇形症候群(VACTERL; the association of vertebral, anal, cardiovascular, tracheoesophageal, renal, and limb defects)、易疲労性、進行性外眼筋麻痺、成人領域の片頭痛など、一見ミトコンドリア病と

図1 日本におけるミトコンドリア病 (741 症例)



- MELAS
- ▨ Kearns-Sayre症候群 (CPEO)
- MERRF
- ▨ Leigh脳症 (MILS) またはNARP
- ▨ Pearson症候群
- ▨ MNGIE症候群
- ▨ LHON
- ▨ DM/deafness
- ▨ 精神異常を伴う他の病型
- 精神運動発達遅滞を伴う他の病型
- ▨ 分類不能の病型
- ▨ complex I
- ▨ complex II
- complex III
- ▨ complex IV
- ▨ complex V
- ▨ 複合欠損症
- ▨ 核の遺伝子異常
- ▨ 染色体異常

は関係ないと思われる多くのヒトの疾患・病態においてこの点変異が報告された。さらに、この MELAS タイプの点変異 (A3243G) は、フィンランドの人口一〇万人当たり一六・三人でみつかるといふ。

現在、ヒトの病氣と関連づけて報告されているミトコンドリア DNA の点変異は一五四種以上存在する(図2)。⁵⁾ それらを含めると、ミトコンドリア病はヒトの遺伝病としては非常に大きな疾患概念を形成しており、日常診療においても遭遇する可能性の高い common な疾患と考えられる。

以下に、MELAS の概念および関連病

態としての片頭痛を含めたミトコンドリア tRNA^{Leu} (UUR) 遺伝子の A3243G 変異の臨床スペクトルについて簡単に紹介する。

(一) MELAS の概念(狭義のミトコンドリア病としての MELAS)

ミトコンドリア病は、ミトコンドリアのエネルギー産生系酵素の遺伝的異常により引き起こされる難治性進行性疾患である。ミトコンドリア病の種々の病型の中で、小児期に発作性の頭痛(片頭痛)、嘔吐、半身けいれんで発症する病型が MELAS であり、一九八四年にコロンビア大学の神経内科医 Pavlakisら⁶⁾ によって初めて臨床的に報告された。

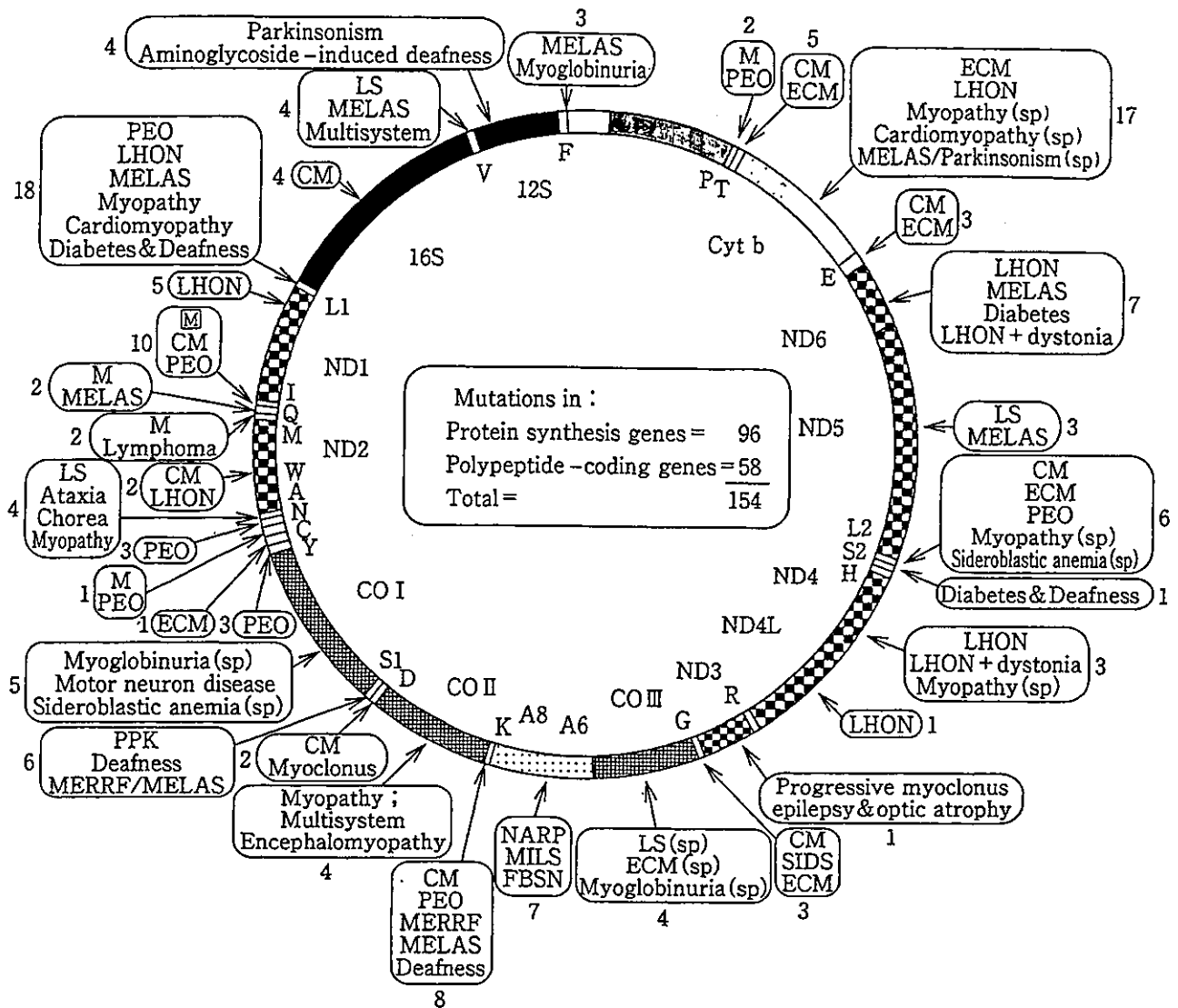
本症の八〇%の患者でミトコンドリア DNA の tRNA^{Leu} (UUR) 遺伝子の A3243G 変異が報告され⁶⁾、その後同じ遺伝子の T3271C、A3252G、C3256T、T3291C などの変異が見出された。いずれの点変異もロイシン転移 RNA 遺伝子に存在することから、生物学的に特別の意味が考えられるが、現在のところ不明である。

点変異を人工的に組み込んだ細胞モデルの解析では、この変異が九五%以上に蓄積した場合、細胞の酸素消費を劇的に低下させ、ミトコンドリア内で合成される蛋白の産生障害を来すことが判明した⁷⁾。また、この点変異が存在する場合、tRNA^{Leu} (UUR) 遺伝子のプロセッシングに異常を来し、異常 RNA (RNA I9) が患者由来の細胞および臓器に蓄積したり⁸⁾、塩基修飾が著しく障害されることが報告され⁹⁾、これらが蛋白合成障害の直接的原因であると推測される。

症状は、二〇歳前の一過性脳卒中様症状(頭痛、嘔吐、半身けいれん、視野異常、閃輝暗点、視力障害、麻痺など)を特徴とし、同時に筋力低下、感音性難聴、心刺激伝導障害、心筋症を合併するものもある。

血液検査では、乳酸ピルビン酸の高値、代謝性アシドーシス、高アラニン血症がみられ、筋生検でミトコンドリアの異常集積像 (ragged-red fibers; RRF) と中小動脈壁の異常染色性 (strongly

図2 ミトコンドリアDNAの遺伝子変異地図



SDH hyperreactive blood vessels; SSV)が観察される¹⁰⁾。このSSVは、筋内の中小動脈のみでなく中枢神経の動脈でも観察され、本症が血管障害を有することを示している¹¹⁾。

頭部CTにて、大脳基底核の両側対称性石灰化、脳実質の低吸収域などがみられる。急性期の頭部MRIでは、T2強調画像で大脳皮質および深部白質の高信号域、腫脹などがみられる。

発作は連続で起こる時もあるが、数カ月寛解期をみることもある。発作時みられる症状は一過性の場合もあるが、適切な治療がなされなければ症状は遷延し、血流が障害された末梢脳組織の後遺障害として、半身麻痺、視野障害(同名半盲)、失明を来す重篤な難治性進行性疾患である。一回の発作で死に至る場合もあり、発作時の適切な治療が重要である。

治療としては、代謝性アシドーシスに対するアルカリ療法、各種ビタミン療法、ジクロロ酢酸ナトリウム、カルジオクローム、ノイキノン、ラジカット、抗血栓療法

表1 ミトコンドリア病の症候学

1. 神経系：ストローク，小脳失調，精神発達遅滞，片頭痛，皮質盲，痙攣(てんかん)，ミオクローヌス，末梢神経障害，痴呆
2. 骨格筋：外眼筋麻痺，筋力低下，眼瞼下垂，易疲労性
3. 内分泌：糖尿病，低身長，二次性徴の遅れ，副甲状腺機能低下症
4. 心血管系：肥厚性心筋症，拡張型心筋症，心伝導ブロック
5. 腎尿細管障害：腎尿細管性アシドーシス，de Toni-Fanconi症候群
6. 血液：鉄芽球性貧血(Pearson症候群)
7. 肝胆道系：高トランスアミナーゼ，肝不全，膵外分泌機能不全
8. 消化器：腸閉塞，慢性下痢，反復性嘔吐
9. 視覚器：網膜色素変性，視神経萎縮
10. 聴覚器：感音性難聴
11. 精神科的：統合失調症，行動異常，自閉症

このような点変異含量が低い症例では、MELASで有効であったはずの診断法はまったく役に立たない。高乳酸、ピルビン酸血症、代謝性アシドーシス、高アラニン血症など存在しない。後方視的に家系検索した結果、このような点変異を有する「遺伝的体質」があ

る家系では、唯一みつかる家族歴として、母系の片頭痛がみられる。このように、頭痛(片頭痛)を主訴に外来受診する患者で、家系的に表1にみられる症候がある場合、ミトコンドリア病がみつかることが多い。しかしながら、家系的に変異ミトコンドリアDNAの割合

が少ない場合、MELASの症候がなくてもミトコンドリア異常症を否定はできない。変異ミトコンドリアDNAは四世代を通して受け継がれ、子孫の代で顕性化する可能性がある。ミトコンドリア病は、あらゆる臨床症候を取りうる疾患であることとを知っておく必要がある。

以下に、その根拠と治療結果を報告する。

(1)小児期発症 MELASにみられる脳卒中様発作が血管内皮機能不全による

と考える根拠

①ミトコンドリアの機能異常の指標として筋肉でのPCrが有り、その部分の電子顕微鏡的検査ではミトコンドリアの形態異常がみられる。

②筋内中小動脈にSSVが観察され、電子顕微鏡的観察で異常ミトコンドリアが中膜平滑筋層および血管内皮細胞に存在し、これがSSVとして観察される¹⁰⁾。

③血管の閉塞性病変が存在する¹¹⁾。

④血管内皮の機能異常が存在する。この解析は、前腕動脈の三

MELASにおける脳卒中様発作の成因は、血管

II、MELASにおける脳卒中様発作の治療法開発

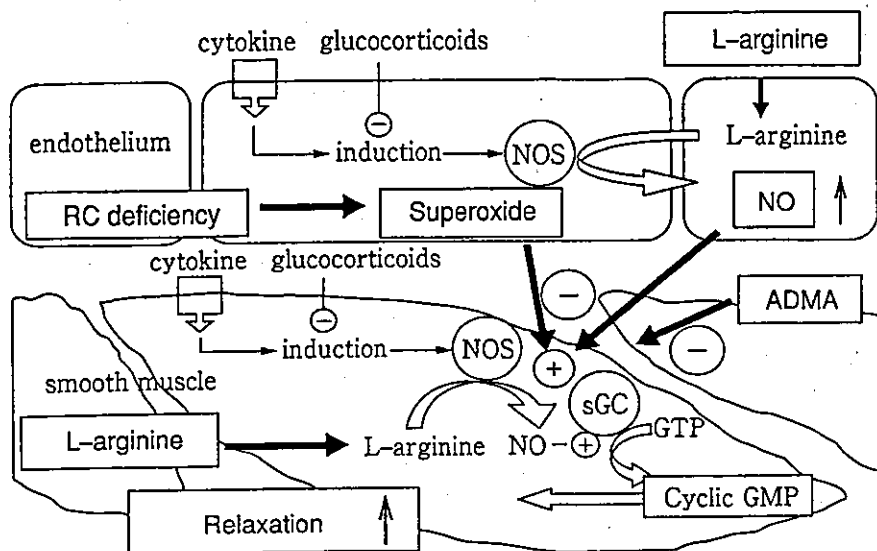
五mm径の動脈を超音波探触子にて描出し、上腕を四分間駆血し開放前後の血管径を測定する方法で行った。その増加分%FMDが血管内皮依存性の血管拡張である。この手法は、血管内皮機能の評価方法として世界的に認められた手法である。この方法で、MELAS患者の内皮機能を測定したところ、患者では、同性同年齢のコントロールと比較し、中小動脈の血管内皮依存性血管拡張機能が有意に低下していることが判明した。脳動脈で同様の機能障害があれば、MELAS患者にみられる脳卒中様の病態が容易に説明できると考えられる。

⑤MELAS患者では、血漿中のL-アロギニンや生体内での動脈拡張機能に中心的役割を果たすNOの代謝産物(NO₂)が有意に低下しており、かつADMA(asymmetrical dimethylarginine)が相対的に増加している¹²⁾。

⑥L-アロギニンは、動脈の拡張機能に中核的役割を果たしている(図5)。

⑦小児期発症 MELASでは、

図5 MELASにおけるL-アルギニン療法



脳卒中様発作急性期ではSPECTで脳血流の低下が常にみられる。L-アルギニンは、中小動脈における血管の拡張機能において必須となる一酸化窒素産生のもととなるアミノ酸である。このアミノ

酸は、MELAS患者の脳卒中急性期では有意に低下しており、したがって、NO産生の総量を表すADMAは、虚血性心疾患のリスクファクターとして注目されている物質であり、悪玉L-アルギニンとして、NO合成酵素に抑制的効果を示す。このような事実から、MELAS患者では動脈が拡張しにくい状態にあるといえる。

MELAS患者は遺伝子異常の比率が高く、より重症で典型的症候を呈すると考えられ、また小児と成人で血管反応性が異なることなども考えられるが、現在のところ不明である。われわれは、小児期MELASの脳卒中様発作の成因に、血管障害(特に内皮機能不全)が大きく関与しており、血中のL-アルギニン低値、ADMAの相対的高値がさらなる脳卒中のリスクファクターになっていると考えている。

今回の結果から、MELAS患者の脳卒中様発作発現時におけるNOの供与体であるL-アルギニンの投与は、低下している血中L-アルギニン濃度を上昇させ、脳の中動脈の急性虚血性障害を著明に改善させることが多くの患者で確認され、その効果がより明確となった。したがって、小児期発症MELAS患者の脳卒中様発作発現時におけるL-アルギニン投与は、MELAS患者の脳卒中様発作急性期のきわめて有効な治療法であると同時に、内服でも発作の予防薬として有用であると考えられた。

一方、成人のMELASでは、脳卒中様症状を示す時期の脳血流は、小児期でみられる血流低下とは逆に脳血流増加の報告が多くなされている¹⁵⁾。このことは、小児と成人でのMELASの病態が異なる可能性を示している。この原因として、小児期発症する

一方、成人のMELASでは、脳卒中

(2) MELASの急性期および寛解期におけるL-アルギニン投与の効果

われわれは、脳卒中を来すミトコンドリア病の急性期にL-アルギニンを投与し、速やかに脳卒中様症状が改善したことを報告した。L-アルギニン10%溶液で5ml/kg/時を右上腕より点滴静注したところ、閃輝暗点を除く脳卒中様症状が著明に改善した。副作用としての頭痛が一例あったが、肝障害、発疹などの重篤な副作用はみられず、頭痛を訴えた症例も投与速度を落としたところ頭

痛の症状は消失した。血圧に対しては、投与前に比較し最高血圧の10mmHg以下の血圧低下が投与開始後30分でみられたが、血圧低下による副作用の症状はなかった。その後、さらに二名のMELAS急性期の患者に投与し、著明な有効性を認めた¹⁶⁾。次に、発作寛解期に脳卒中様発作の予防としてL-アルギニンを内服させたところ、二年間の経過では内服後の発作の頻度および重症度を著明に改善させることがわかった。

今回の結果から、MELAS患者の脳卒中様発作発現時におけるNOの供与体であるL-アルギニンの投与は、低下している血中L-アルギニン濃度を上昇させ、脳の中動脈の急性虚血性障害を著明に改善させることが多くの患者で確認され、その効果がより明確となった。したがって、小児期発症MELAS患者の脳卒中様発作発現時におけるL-アルギニン投与は、MELAS患者の脳卒中様発作急性期のきわめて有効な治療法であると同時に、内服でも発作の予防薬として有用であると考えられた。

しかし、アレルギーニンは血管を拡張させる効果があることから、一般の古典型ならびに群発型片頭痛を有する成人患者に使用した場合には、逆に発作を誘発させる可能性があり、使用方法に関しては十分に注意する必要がある。成人と小児のMELASの症状発現機構の違いに関しては、今後の検討が重要であると考えられる。

おわりに

片頭痛を主訴に受診した患者で、ミトコンドリア病を見出す際のポイントおよびその治療法に関する報告した。片頭痛の中には、MELASタイプの遺伝的体質を持つサブタイプが存在すると考えられる。小児期発症MELASの急性発作期および寛解期の発作予防にアレルギーニン療法が有効と考えられる。

この研究は、厚生労働科学研究「小児期発症のミトコンドリア脳筋症に対するアレルギーニンおよびシク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」研究班、上原記念生

命科学財団、森永幸仕会などの研究助成により行われた。

【文 献】

1) 頭痛専科ホームページ http://www.aki-net.co.jp/senka/zutsu-index.htm 2) 厚生労働科学研究「小児期発症のミトコンドリア脳筋症に対するアレルギーニンおよびシク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」平成14年度総括・分担研究報告書(主任研究者:古賀靖敏), 平成15(2003)年4月. 3) Goto Y, et al: Nature 348: 651, 1990. 4) Majamaa K, et al: Am J Hum Genet 63: 447, 1998. 5) DiMauro S, et al: N Engl J Med 348: 2656, 2003. 6) Pavlakis SG, et al: Ann Neurol 16: 481, 1984. 7) Chomyn A, et al: Proc Natl Acad Sci USA 89: 4221, 1992. 8) Koga Y, et al: Ann Neurol 43: 835, 1998. 9) Suzuki T, et al: EMBO J 21: 6581, 2002. 10) 養中征哉: 臨床のための筋病理, 日本医事新報社, 東京, 1993, p119. 11) Ohama E, et al: Acta Neuropathol 74: 226, 1987. 12) Koga Y, et al: Arch Dis Child 82: 407, 2000. 13) Koga Y, et al: Acta Neuropathol (Berl) 99: 186, 2000. 14) Koga Y, et al: Lancet 投稿中. 15) Groppen TI, et al: Stroke 25: 1873, 1994. 16) Koga Y, et al: Neurology 58: 827, 2002.

● コレステロール低下食の効果と炎症

高コレステロール血症の食事療法で最も重要なポイントには、コレステロール摂取制限で、卵、内臓などの摂取に注意すべきであり、次いで飽和脂肪制限である。

しかし、その効果は個人によりかなり異なり、その差がどこにあるのか注目されている。アポ蛋白B、Eの高低、あるいは表現型なども一部の差を説明する因子であると考えられているが、最近、炎症の存在も効果を修飾する因子であることが指摘されるようになった。

日常診療メモ

三越厚生事業団 中村 治 雄

間継続摂取させた。その結果、対照食とDASH食との効果の差を中央値のCRP値二・三七mg/lで分けてみると、CRPが中央値以下では、総コレステロールは九・八%、LDLコレステロールは一一・八%、HDLコレステロールも八・八%減少し、有意の変化であった。これに対しCRPが中央値より高い例では、総コレステロールで三・〇%、LDLコレステロールで三・〇%の減少で有意差はみられなかった。しかもトリグリセライドは一九・八%増加し、HDLコレステロールは八・八%の減少で、それぞれ有意であった。以上、炎症マーカーが高値である場合にコレステロール低下食の効果は減弱している。その理由については明らかではないが、動脈硬化の存在はCRP値を上昇させやすいためから、実際の臨床の場でも高感度CRP値の測定が普及しつつあり、その結果を踏まえて食事指導をすべきではないかと考えられる(Erlinger TP, et al: Circulation 108: 150, 2003)。

DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) 試験の環境で、一〇〇例の平均五三歳の男女に、総カロリーの三七%脂肪、一六%飽和脂肪、三〇〇mgコレステロールの対照食を二週間摂取させ、その後、二群に分けてDASH食(総カロリーの二七%脂肪、六%飽和脂肪、一五〇mgコレステロール)と対照食をそれぞれ五〇例ずつに二週間

綜 説

小児の悪性高熱症，悪性症候群， 横紋筋融解症の臨床像と 病態および治療

西岡 淳子* 古賀 靖敏*

要 旨

悪性高熱症は，素因患者が全身麻酔を受けた際に起こる重篤な合併症であり，高熱，不整脈，酸血症，筋拘縮を特徴とする症候群である。本態は骨格筋細胞内のカルシウム平衡の異常である。ダントロレン投与が可能になってから，致死率は急激に減少してきたが，早期発見・早期治療が鍵となる。一方，横紋筋融解症は，物理機械的あるいは薬剤や感染症といった外的ストレスに誘発され，骨格筋が崩壊し，筋細胞内から血中・尿中に種々の筋細胞成分が放出することで起こる病態をいう。無症状のものから急性腎不全をきたす劇症型まで重症度は多彩である。いずれも，原因はさまざまであるが，先天性筋疾患の初発として発見される可能性もあり，小児科医として重要な疾患である。

I. 悪性高熱症 (malignant hyperthermia : MH)

1. 概 念

MH はまれな疾患であるが，小児および青少年期に比較的発生頻度が高く，生後2カ月の乳児での発症も報告されている。多くは全身麻酔時の揮発性吸入麻酔薬や脱分極性筋弛緩薬投与の際の副作用として生じてくる。臨床的に高熱，筋硬直，頻脈，不整脈，呼吸性・代謝性アシドーシス，高CK血症，ミオグロビン尿など急激な発症を呈する。適切な処置を行わなければ急性腎不全，多臓器不全へと進行し，致死率の非常に高い救急疾患である。

歴史的には1915年から1925年にかけて一家

系で3人の麻酔事故死を経験したことに始まり，1929年にOmbredanneが術後の麻酔誘発高熱症として記載した。最初の正式な報告は，1960年に同一家系内に10名の麻酔事故が集積したことでDenboroughとLovellが最初にLancetに報告している¹⁾。

MHの頻度は，小児麻酔では1/15,000，成人麻酔では1/50,000といわれている。以後，MHは遺伝子素因を有する患者にみられる分子病としての可能性を考えられ，ヒト骨格筋小胞体のリアノジン受容体(RYR1)の遺伝子である第19番染色体との関連が報告された²⁾。現在までに連鎖解析により8つの責任遺伝子が報告されている(表1)。しかしながら，本症をきたしやすい関連疾患も知られており，あくまで症候群としてとらえるべきであろう(表2)。

* Junko NISHIOKA, Yasutoshi KOGA 久留米大学医学部小児科
[連絡先] ☎ 830-0011 福岡県久留米市旭町 67 久留米大学医学部小児科

表1 MHの責任遺伝子

分類	責任遺伝子	遺伝様式	遺伝子座	臨床診断名
1) MHS 1	ryanodine receptor gene (RYR 1)	AD	19 q 13.1	King-Denborough syndrome with MH King syndrome with MH
2) MHS 2	sodium channel α -subunit	AD	17 q 11.2-q 24	Central core disease hyperkalemic periodic paralysis with MH paramyotonia congenita acetazolamide-responsive atypical myotonia congenita myotonia fluctuans paramyotonia congenita without cold paralysis myotonia congenita atypical hypokalemic periodic paralysis
3) MHS 3	L-type voltage-dependent calcium channel α -1 S subunit (CACNA 2 D 1)	AD	7 q 21-q 22	
4) MHS 4	linkageのみ	AD?	3 q 13.1	
5) MHS 5	L-type voltage-dependent calcium channel α -1 S subunit (CACNA 1 S) or calcium channel, I type, α -1 polypeptide, isoform 3, skeletal muscle (CACNL 1 A 3) or (CHL 1 A 3)		1 q 32	hypokalemic periodic paralysis with MH
6) MHS 6	linkageのみ		5 q	
7) MHS 7	voltage-dependent calcium channel γ -1 (CNCNG 1) or calcium channel neuronal dihydropyridine-sensitive, γ subunit (CACNLG)		17 q 24	
8) MHS 8	L-type voltage-dependent calcium channel α -1 C subunit (CACNA 1 C) or calcium channel, cardiac dihydropyridine-sensitive, α -1 subunit (CCHL 1 A 1)		12 p 13.3	

2. 病態生理

MHの本態は骨格筋細胞内のカルシウム平衡の異常であり、素因患者が引き金となる薬剤にさらされたときに生じる代謝亢進症候群である。神経筋接合部におけるCaを中心とした筋興奮収縮連関におけるシグナル伝達の模式図を

図に示す。①運動中枢に発生した神経衝撃は、運動神経により骨格筋の終盤部に到達し、そこに終盤電位を発生させる。②終盤電位はNaチャンネルを活性化させることで筋鞘に脱分極を起こさせ、活動電位が発生する。③活動電位は、横行小管 (transverse tubules) を経て

表2 MHと関連のある神経筋疾患

(A) 強い関連が示されたもの	(B) 関連性が示唆されたもの
リアノジン 1 (RYR 1) の遺伝子異常 セントラルコア病 King 症候群 King-Denborough 症候群 周期性四肢麻痺をきたす疾患 高カリウム血症周期性四肢麻痺 (SCN 4 A と関連) 低カリウム血症周期性四肢麻痺 ミオトニアをきたす疾患 paramyotonia congenita (SCN 4 A と関連) cetazolamide-responsive atypical miotonia congenita (SCN 4 A と関連) myotonia fluctuans (SCN 4 A と関連) paramyotonia congenita without cold paralysis (SCN 4 A と関連) myotonia congenita (SCN 4 A と関連)	進行性筋ジストロフィー 先天性筋ジストロフィー 特発性高 CK 血症 筋緊張性ジストロフィー ミトコンドリアミオパチー ミトコンドリア ATPase 欠損症 lethal multiple pterygium syndrome (AD, X-linked) carnitine palmitoyltransferase II deficiency congenital multicore disease with external ophthalmoplegia 特発性高 CK 血症 muscle adenylate kinase deficiency 乳児突然死症候群 (SIDS) Schwartz-Jampel 症候群 proximal myotonic myopathy acute recurrent rhabdomyolysis Williams-Beuren syndrome α -1- β -glycoprotein deficiency

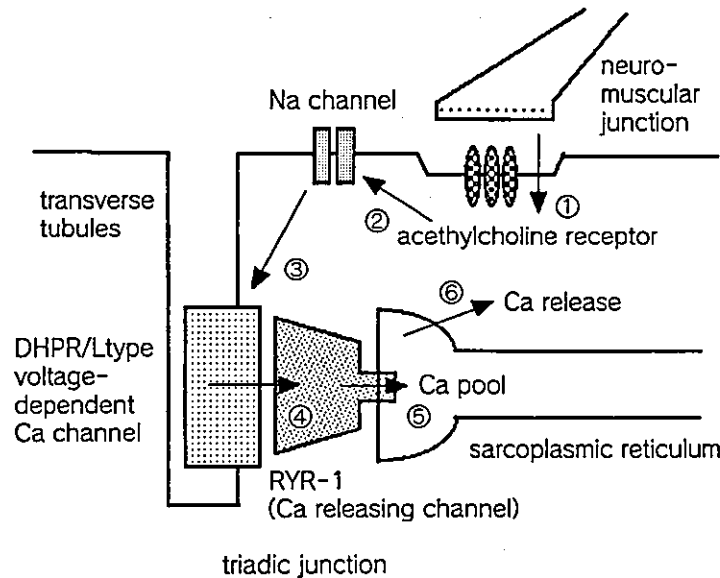


図 興奮収縮連関におけるシグナル伝達

triadic junction に達し、細胞膜脱分極の電位センサーとして働く横行小管に存在する電位依存性 Ca チャンネル (ジヒドロピリジン受容体) を活性化する。④ その電荷移動は、筋小胞体の終末槽部分に存在する Ca 遊離チャンネル (リアノジン受容体) に伝えられる。⑤ Ca が筋小胞体内から細胞質内に流入することにより、⑥ 筋収縮が

開始される。

以前より caffeine や halothene は筋小胞体に作用して Ca 誘発性 Ca 遊離 (Ca-induced Ca release : CICR) を促進することが知られている。遠藤らは本症の典型例では CICR が対照より低濃度の Ca イオンにより活性化することを明らかにした³⁾。MH の骨格筋では CICR の速

表3 悪性高熱症臨床診断基準

<p>1. 劇症型 MH</p> <p>a. 40°C以上の体温でMHの症状や所見がある</p> <p>b. 体温上昇率が15分間に0.5°C以上でかつ最高体温が38°C以上</p> <p>麻酔中にaあるいはbに加え、1)から8)のいくつかの症状を認める</p> <p>1) 筋強直：身体の一部あるいは全身の筋強直（咬筋強直を含む）</p> <p>2) 原因不明の頻脈，血圧変動，不整脈</p> <p>3) 低酸素血症（PaO₂低下，SpO₂低下，PvO₂低下）</p> <p>4) 重篤な呼吸性・代謝性アシドーシス（EtCO₂上昇，PaCO₂上昇，PvCO₂上昇，Base Excess 低下）</p> <p>5) ミオグロビン尿：ポートワイン様の赤褐色尿</p> <p>6) LDH，GOT，GPT，CK，血清カリウムの上昇</p> <p>7) 異常な発汗</p> <p>8) 既往のない出血傾向</p> <p>2. 亜型 MH</p> <p>麻酔中に1)から8)のいくつかのMH症状を認めるが，体温基準aもbも満たさない</p> <p>3. 術後 MH</p> <p>手術終了後に1. または2. の基準を満たす</p>

度はもともと約2倍に増加しており，halothaneによりCICRはさらに増加し，Ca遊離がCaの取り込みを上回る。相対的な筋細胞質内Ca濃度の上昇が生じると，その結果として筋収縮は維持され，それに続く乳酸蓄積に伴い代謝性アシドーシス，ミトコンドリアにおける酸化的リン酸化の脱共役，嫌気性解糖系の異常亢進によるエネルギー代謝機構の崩壊へと発展し，筋壊死すなわち横紋筋融解が起こると考えられる。

3. 臨床症候と検査所見

a) 非特異的初期症状

麻酔剤投与直後の下顎強直（masseter spasms），原因不明の頻脈，不整脈，頻呼吸（または人工呼吸器とのファイティング），呼気終末CO₂濃度（ETCO₂）の上昇で気づかれることが多い。全身性の筋硬直はこれに遅れて起こってくる。以後血圧の不安定があり，末梢循環不全により次第にチアノーゼを呈してくる。1°C以上の体温の急速上昇は好発徴候である。もし発熱が出現する前に症状が認識されれば予後はもっとよくなる。

b) 検査所見

MHであることの確認として，①生化学的変

化：重篤な代謝性アシドーシス（BE-5以下），重篤な呼吸性アシドーシス（PaCO₂ 60 mmHg以上），血清カリウムの上昇。②全身性の筋硬直，心室性不整脈，チアノーゼ，体温上昇，ミオグロビン尿はMHの確率の高い徴候である。

4. 診断

a) 臨床診断

MHは特異的な症状に乏しく，症候とその経過，検査所見などの総合診断が重要である。本邦では1974年に盛生らにより提唱され，1988年に一部改定された臨床診断基準が広く使用されている（表3）⁴⁾。しかし，欧米ではこの診断基準は使用されていない。1994年にMHの確からしさを臨床症状や所見から求めようとして，clinical grading scale（CGS）がLarachらによって提案され使用されている⁵⁾。しかし，心停止症例などで高熱が生じなくてもMHの可能性があると判定されるといったような問題点が指摘されており，いまだ世界共通の臨床診断基準はない⁶⁾。

b) 筋生検

現在，MHの比較的確実な診断方法は，筋生検から得られた標本を*in vitro*で調べる方法で