

表2 E1 α サブユニット遺伝子変異を有していない高乳酸血症患児の臨床像と遺伝子検索

症例	発症年齢	性別	臨床症状	血中乳酸/ ピルビン酸値	L/P比	E1 α サブ ユニット	E1 β サブ ユニット	プロテイン X
1	日齢6	M	呼吸障害、代謝性アシドーシス	107/8.5	12.6	変異なし	変異なし	del 1bp
2	日齢36	M	呼吸障害、代謝性アシドーシス	81.3/8.5	9.6	変異なし	変異なし	変異なし
3	5ヶ月	F	精神運動発達遅滞、けいれん	89.6/8.8	10.2	変異なし	変異なし	変異なし
4	9ヶ月	F	精神運動発達遅滞	85.7/7.4	11.6	変異なし	変異なし	変異なし
5	日齢45	F	脳室拡大	41.2/3.6	11.4	変異なし	変異なし	変異なし

10. 難治性ミトコンドリア病患者2例へのピルビン酸ナトリウムによる治療経験と
ミトコンドリア病に対する系統的病因探索システムについての研究

研究分担者 大竹 明 埼玉医科大学小児科 教授

研究要旨：難治性ミトコンドリア病2症例にピルビン酸ナトリウムを投与した。筋力を中心に病像改善の印象は強く、症状・検査結果に副作用と考えられるものはない。今後 NPMDS など種々の臨床評価スケールによる評価を継続し、バイオマーカー等を含めた客観的評価も行って行きたい。呼吸鎖酵素診断により全国からの依頼患者 798 名中 284 名をミトコンドリア呼吸鎖異常症 (MRCD) と診断した (診断率 284/798=35.6%)。臨床診断としては Leigh 症候群と乳児ミトコンドリア病が最も多かったが、肝症、心筋症などの単一臓器障害もかなりを占め、極めて多様であった。酵素診断では Complex I 欠損症が最も多く 123 例、次いで複数の呼吸鎖複合体欠損症が 96 例、Complex IV 欠損症が 49 例、Complex III 欠損症が 10 例であった。ミトコンドリア遺伝子について従来法と Ion PGM 法を用いた解析で合計 156 例について解析を行い病因と考えられる遺伝子変異を 45 例に同定し、ミトコンドリア遺伝子異常が病因となる率：29% (45/156) を同定した。104 症例について核遺伝子についてのエキソーム解析が終了し、うち 27 症例について、既知の原因遺伝子として報告がなくミトコンドリア局在タンパク質をコードしている遺伝子に劣性遺伝形式での変異が、別の 18 症例で既知の原因遺伝子における新規変異が同定された。

共同協力者（本研究費分担研究者）
村山 圭（千葉県こども病院代謝科）

A. 研究目的

前段ではピルビン酸ナトリウムを投与した難治性ミトコンドリア病2症例の経過を報告する。次いで後半ではミトコンドリア病に対する酵素診断に始まる系統的病因探索システムの構築について報告する。

B. 研究方法

【対象】ピルビン酸ナトリウムは以下の2症例に投与した。①易感染性と発達遅滞を主訴に1歳前に発病した、3243A>G 変異を持つ MELAS/Leigh オーバーラップ症候群男児、②1歳前に退行で発病し、G14439A (ND6:P to S) 変異を持つ Leigh 脳症の女児。

病因解析システムは、全国から送られた 775 家系 798 症例から得た 1265 検体（皮膚線維芽細胞 614 検体、肝臓 264 検体、筋肉 250 検体、心臓 93 検体、腎臓 27 検体、脳 7 検体など）を対象とした。

【方法】ピルビン酸ナトリウムは病院倫理委員会の承認の下、保護者より文書での同意をいただき、0.5mg/kg/日で経口投与する。

系統的病因解析システムは以下の項目から成る。

1) Blue Native 電気泳動を用いた Western Blot と in gel enzyme stain、および in vitro 酵素ア

ッセイを用いた呼吸鎖酵素複合体蛋白レベルの解析。2) サンガーシーケンス法やライフテクノロジーズ社 Ion PGM シーケンサーによるミトコンドリア DNA 全周塩基配列の解析。3) ミトコンドリア DNA 枯渇症候群 (mitochondrial DNA depletion syndrome: MTDPS) 疑い例については、定量的 PCR (qPCR) による診断確定後、サンガーシーケンス法による頻度の高い 11 種類の原因遺伝子解析。4) 以上で病因が判明しない症例に対する次世代シーケンス法を用いた全エキソーム解析。

（倫理面への配慮）

本研究は申請番号 482（現在更新されて 482-V）で埼玉医科大学倫理委員会における審査を受け承認を得て行った。遺伝子解析研究についてはヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成 16 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号）および、医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン（日本医学会 2011 年 2 月）に基づいて行い、さらにこれとは別に各研究機関の倫理審査委員会において承認を得て行った。

C. 研究結果

ピルビン酸ナトリウム投与により筋力を中心に病像改善の印象は強く、症状・検査結果に副作用と考えられるものはない。今後 NPMDS など種々の臨床評価スケールによる評価を継続し、バイオマーカー等を含めた客観的評価も行って行きたい。

系統的病因解析システムの結果は以下の通りである。1) 酵素診断の結果：現在までのところ、279家系284名をMRCDと診断した（診断率284/798=35.6%）。臨床診断では乳児ミトコンドリア病が最も多く71例（致死的乳児ミトコンドリア病が49例、非致死的乳児ミトコンドリア病が22例）、次いでLeigh症候群が50例、ミトコンドリア脳筋症が50例、ミトコンドリア肝症が34名、ミトコンドリア心筋症が19例、原因不明の神経変性疾患が11例、乳幼児突然死が25例、その他が24例であった。酵素診断ではComplex I欠損症が最も多く123例、次いで複数の呼吸鎖複合体欠損症が96例、Complex IV欠損症が49例、Complex III欠損症が10例であった。2) ミトコンドリア遺伝子解析：156例について解析を行い、既知・未知を合わせて病因と考えられる遺伝子変異を45例（29%）に同定した。つまり70%以上のMRCDは核遺伝子異常と考えられた。3) 23家系25症例をMTDPSと確定し、このうち4家系6症例で既知11遺伝子（4遺伝子、重複ありMPV17, POLG, DGUOK, SUCLG1）における変異を特定した。4) 104症例についてエキソーム解析が終了した。うち27症例について新規の原因遺伝子となる候補を、別の18症例で既知の原因遺伝子における新規変異が同定された。

D. 考察

私達の開発した「酵素診断から遺伝子解析に至る系統的探索システム」は充分機能した。今後iPS細胞樹立を含めた機能解析方法を完成し、最終的にはこのシステムを応用して創薬に向けた検討を行いたい。

E. 結論

ピルビン酸ナトリウムは有望な治療法と成り得る。ミトコンドリア病はいかなる症状、所見、発症年齢、遺伝形式でも発症しうる疾患群であるが、呼吸鎖異常症(MRCD)としてとらえることにより、次世代シーケンシング法を用いた解析の良い対象となることが確認された。（遺伝子解析部分は、主に文部科学省「革新的細胞解析研究プログラム（セルイノベーション）補助金を用いて行われた。）

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

著書

1) 大竹 明：XIII ミトコンドリア病 1. ミトコンドリア病：概論. 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No. 20 先天代謝異常症候群（第2版）下一病因・病態研究、診断・治療の進歩— 日本臨

床社 大阪 pp623-630, 2012

2) 大竹 明：XIII ミトコンドリア病 2. ミトコンドリア呼吸鎖酵素複合体I欠損症. 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No. 20 先天代謝異常症候群（第2版）下一病因・病態研究、診断・治療の進歩— 日本臨床社 大阪 pp631-637, 2012

原著

1) Arakawa C, Endo A, Kohira R, Fujita Y, Fuchigami T, Mugishima H, Ohtake A, Murayama K, Mori M, Miyata R, Hatai Y: Liver-specific mitochondrial respiratory chain complex I deficiency in fatal influenza encephalopathy. *Brain Dev* 34(2): 115-7, 2012.

2) Akamizu T, Sakura N, Shigematsu Y, Tajima G, Ohtake A, Hosoda H, Iwakura H, Ariyasu H, Kangawa K: Analysis of plasma ghrelin in patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency and glutaric aciduria type II. *Eur J Endocrinol* 166(2): 235-240, 2012.

3) Tanigawa J, Kaneko K, Honda M, Harashima H, Murayama K, Wada T, Takano K, Iai M, Yamashita S, Shimbo H, Aida N, Ohtake A, Osaka H: Two Japanese patients with Leigh syndrome caused by novel SURF1 mutations. *Brain Dev* 34(10): 861-5, 2012.

4) Yamamoto T, Emoto Y, Murayama K, Tanaka H, Kuriu Y, Ohtake A, Matoba R: Metabolic autopsy with postmortem cultured fibroblasts in sudden unexpected death in infancy: Diagnosis of mitochondrial respiratory chain disorders. *Mol Genet Metab* 106(4): 474-7, 2012.

5) 荒尾正人、武者育麻、日笠山絢香、赤塚淳弥、山崎太郎、雨宮 伸、阪本靖介、笠原群生、大竹明：門脈欠損症II型（門脈低形成症）に対してシャント血管離断術が奏功したVACTERL連合の1例. *日本マス・スクリーニング学会誌* 22(1): 45-8, 2012.

6) Muto A, Takei H, Unno A, Murai T, Kurosawa T, Ogawa S, Iida T, Ikegawa S, Mori J, Ohtake A, Hoshina T, Mizuochi T, Kimura A, Hofmann AF, Hagey LR, Nittono H: Detection of $\Delta(4)-3$ -oxo-steroid 5β -reductase deficiency by LC-ESI-MS/MS measurement of urinary bile acids. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 900(1): 24-31, 2012.

7) Nagasaka H, Yorifuji T, Bandsma RH, Takatani T, Asano H, Mochizuki H, Takuwa M, Tsukahara H, Inui A, Tsunoda T, Komatsu H, Hiejima E, Fujisawa T, Hirano KI, Miida T, Ohtake A, Taguchi T, Miwa I: Sustained high plasma mannose less sensitive to fluctuating blood glucose in glycogen storage

disease type Ia children. *J Inherit Metab Dis* 36(1): 75-81, 2013

8) Seki Y, Mizuochi T, Kimura A, Takahashi T, Ohtake A, Hayashi S, Morimura T, Ohno Y, Hoshina T, Ihara K, Takei H, Nittono H, Kurosawa T, Homma K, Hasegawa T, Matsuishi T: Two neonatal cholestasis patients with mutations in the SRD5B1 (AKR1D1) gene: diagnosis and bile acid profiles during chenodeoxycholic acid treatment. *J Inherit Metab Dis*. 2012 Nov 16. [Epub ahead of print]

9) Nagasaka H, Okano Y, Kimura A, Mizuochi T, Sanayama Y, Takatani T, Nakagawa S, Hasegawa E, Hirano K, Mochizuki H, Ohura T, Ishige-Wada M, Usui H, Yorifuji T, Tsukahara H, Hirayama S, Ohtake A, Yamato S, Miida T: Oxysterol changes along with cholesterol and vitamin D changes in adult phenylketonuric patients diagnosed by newborn mass-screening. *Clin Chim Acta* 416 (1): 54-9, 2013

10) 加藤いづみ、村山 圭、鈴木康浩、岩松利至、今井郁子、大塚晴美、大竹 明: 新生児期発症ミトコンドリア呼吸鎖異常症の兄妹例. *日本小児科学会雑誌* 116(11): 1717-1723, 2012

11) 荒尾正人、武者育麻、日笠山絢香、赤塚淳弥、山崎太郎、雨宮 伸、阪本靖介、笠原群生、大竹明: 門脈欠損症 II 型 (門脈低形成症) に対してシャント血管離断術が奏功した VACTERL 連合の 1 例. *埼玉県医学会雑誌* 47(1): 224-227, 2012

2. 学会発表

(患者会講演、全国レベルの招待・教育講演と国際学会のみ)

1) 大竹 明: ミトコンドリア呼吸鎖ってなあに?: 包括的診断と治療へ向けての取り組み. ミトコンドリア病患者・家族の会 (MCM 家族の会) 講演 6月3日 日本医科大学武蔵小杉キャンパス (川崎市), 2012

2) Murayama K, Kawachi E, Tsuruoka T, Mori M, Yamazaki T, Okazaki Y, Takayanagi M, Ohtake A: Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders in Japan: the experiment of systematic analysis for causative gene. The 2nd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases & The 12th Asian-European Workshop on Inborn Errors of Metabolism & The 12th Korean Congress of Inherited Metabolic Disease. April 1 - 4, Lotte Hotel Seoul (Seoul, Korea), 2012.

3) Takahashi T, Hattori M, Furui M, Yamada K, Mushimoto Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukuda S, Ohtake A, Wanders RJA, Yamaguchi S: Chemical

Diagnosis of Methylmalonate Semialdehyde Dehydrogenase (MMSDH) Deficiency:

A First Case Report in East Asia. The 2nd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases & The 12th Asian-European Workshop on Inborn Errors of Metabolism & The 12th Korean Congress of Inherited Metabolic Disease. April 1 - 4, Lotte Hotel Seoul (Seoul, Korea), 2012.

4) Fukuoka S, Murayama K, Fushimi T, Muta K, Kawachi E, Ajima M, Mori M, Okazaki Y, Takayanagi M, Ohtake A: Clinical manifestation and molecular, biochemical, and histological findings of mitochondrial cardiomyopathies. SSIEM (Society for the Study Group of Inborn Errors of Metabolism) Annual Symposium 2012, September 4-7, ICC (Birmingham, UK), 2012

5) 大竹 明: S3-4 迷った時にはミトコンドリア病. 第54回日本先天代謝異常学会総会 シンポジウム3: 日常診療と先天代謝異常症 11月15-17日 じゅうろくプラザ (岐阜市), 2012

6) Ohtake A, Yamazaki T, Murayama K, Mori M, Kohda M, Tokuzawa Y, Mizuno Y, Moriyama Y, Kato H, Okazaki Y: Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders in Japan: exome sequencing for the disease gene identification. AussieMit2012. 10-12 December, Monash University Caylfield Campus (Melbourne, Australia), 2012

7) Arao M, Sakai T, Musha I, Yamazaki T, Abe Y, Amemiya S, Uehara N, Tokuzawa Y, Okazaki Y, Murayama K, Mori M, Ohtake A: Pyruvate therapy for two infantile mitochondrial diseases due to mitochondrial DNA mutations. AussieMit2012. 10-12 December, Monash University Caylfield Campus (Melbourne, Australia), 2012

8) Yamazaki T, Murayama K, Mori M, Iwasa H, Kohda M, Tokuzawa Y, Mizuno Y, Moriyama Y, Kato H, Mimaki M, Okazaki Y, Thorburn DR, Ohtake A: Mitochondrial respiratory chain disorders in Japan and the West, focusing principally on the mitochondrial DNA depletion syndrom. AussieMit2012. 10-12 December, Monash University Caylfield Campus (Melbourne, Australia), 2012

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

特になし。

1 1. 有機酸およびTCAサイクルの中間代謝産物解析、バイオマーカーによる治療効果判定
呼吸鎖周辺（β酸化系、TCA回路）の代謝機能解析

研究分担者 山口清次（島根大学医学部教授）

研究要旨：ミトコンドリアの呼吸鎖では複合体 I で NADH_2 から NAD へ、複合体 II では FADH_2 から FAD への変化によって電子を伝達している。この NADH_2 や FADH_2 は β酸化系や解糖系・TCA回路から供給される。つまり β酸化能の評価や解糖系・TCA回路と周辺の代謝産物はミトコンドリア呼吸鎖機能のバイオマーカーとなりうる。この機能解析を試みた。

まず β酸化能については *In vitro Probe Assay* を用いてアシルカルニチン分析による機能評価を行った。脂肪酸代謝異常症のうち、特に FADH_2 供給に関わる **ETF/ETFDH** が欠損するグルタル酸血症 2 型では様々な炭素鎖のアシルカルニチンが増加した。しかし複合体 I 欠損症、および複合体 II 欠損症では、アシルカルニチンプロファイルはコントロールとは明らかな異常はみられなかったが、コントロール細胞に **Valinomycin** を作用させた場合には、長鎖のアシルカルニチンが有意に増加し、**C2** アシルカルニチンの産生の低下が認められた。

一方 TCA 回路に関連した代謝産物については、尿中有機酸分析で測定を行った。Leigh 脳症患者では TCA 回路関連成分のうちクエン酸と αケトグルタル酸がピルビン酸ナトリウム (Na) 内服後に上昇したが、ミトコンドリア枯渇症候群ではピルビン酸 Na 内服による TCA 回路関連成分の変化は認められず、疾患ごとに異なるプロファイルを示した。バイオマーカーとしてグリセロール 3 リン酸 (G3P) が有用との報告もあり、今後も様々な疾患の代謝プロファイルを解析し、何がバイオマーカーとして有用かを明らかにしていきたい。

研究協力者

山口清次（島根大学小児科教授）
長谷川(小村)有紀（島根大学小児科助教）
プレブスレンジャミヤン（島根大学小児科）
南 憲明（島根大学小児科助教）

A. 研究目的

ミトコンドリアの呼吸鎖では複合体 I で NADH_2 から NAD へ、複合体 II では FADH_2 から FAD への変化によって電子を伝達している。この NADH_2 や FADH_2 は β酸化系や解糖系・TCA回路から供給される。β酸化能の評価や TCA 回路関連代謝産物は、ミトコンドリア呼吸鎖機能のバイオマーカーとなり得る可能性がある。今回、*In vitro Probe Assay* を用いたアシルカルニチン分析と、尿中有機酸分析の 2 つの質量分析を用いて、これらの機能解を評価した。

B. 研究方法

1) *In vitro Probe Assay* を用いたアシルカルニチン分析による β酸化能評価

脂肪酸代謝異常症や呼吸鎖複合体欠損症などの患者細胞を培養し、ブドウ糖フリー、遊離脂肪酸フリー、カルニチン豊富な特殊な培養液に、脂肪酸であるパルミチン酸を添加する。これによって細胞内で β酸化がすすみ、アシルカルニチンが産生される。タンデムマスを用いて疾患ごとのアシルカルニチンプロファイルを検討し β酸化の機能を評価した。

また、脂肪酸代謝障害を引き起こすことが知られている。今回セレウリドに似た環状ペプチドである **Valinomycin** を添加した細胞を用いて、同様に β酸化の機能を評価した。

2) 尿中有機酸分析による TCA 回路関連成分の評価

高乳酸血症を引き起こす疾患のうち、ピルビン酸 Na 内服前後の尿検体が得られた Leigh 脳症とミトコンドリア枯渇症候群患者について、GC/MS を用いた尿中有機酸分析によって TCA 回路関連成分の排泄の変化を検討した。

（倫理面への配慮）

島根大学は分析施設であり、分析依頼はすべて

家族の同意の下に行われていると判断している。当施設で疾患を集計する際には、年齢や初発症状の検討を行う際に個人が特定できないよう、個人情報保護に十分に配慮した。

C. 研究結果

1) In vitro Probe Assay を用いたアシルカルニチン分析による β 酸化能評価 (図 1, 図 2)

In vitro Probe Assay によって、健常コントロールでは β 酸化が速やかに進行するため、 β 酸化で産生されるアセチル-CoA を反映した炭素鎖 2 (C2) アシルカルニチンのピークのみが優位なピークとして見られる。中鎖アシル CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症では C4-C8 の中鎖アシルカルニチンが、長鎖脂肪酸代謝異常である極長鎖アシル CoA 脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症では C12-C16 の長鎖アシルカルニチンが増加する。また、呼吸鎖複合体 II への FADH₂ 輸送に関連する電子伝達フラビン蛋白質 (ETF) および ETFDH の障害 (グルタル酸血症 2 型、GA2) では、中鎖から長鎖に至る様々なアシルカルニチンの上昇がみられた。

一方、呼吸鎖の複合体 I 欠損症患者と複合体 II 欠損症の細胞を用いた IVP assay では、脂肪酸代謝異常症のような特徴的な異常は認められなかった。

なお Valinomycin を作用させた細胞では、C16 アシルカルニチンが著明に上昇したのに対し C2 アシルカルニチンは低下しており、添加したパルミチン酸自体が β 酸化を受けることができなかった step が障害されていることが明らかになると推測された。

2) 尿中有機酸分析による TCA 回路関連成分の評価

TCA 回路関連成分としては乳酸、ピルビン酸、コハク酸、フマル酸、リンゴ酸、 α ケトグルタル酸、アコネット酸、クエン酸、イソクエン酸などが尿中有機酸分析で同定できる。

Leigh 脳症の患者に対してピルビン酸 Na 内服を投与したとき、投与後に、クエン酸と α ケトグルタル酸の排泄が上昇する一方、フマル酸やコハク酸は変化がみられなかった。ミトコンドリア枯渇症候群では、クエン酸の排泄がコントロール群や Leigh 脳症と比べて高値であったが、内服による TCA 回路関連代謝産物の変化は認められなかった。

D. 考察

ピルビン酸 Na によるミトコンドリア脳筋症の治療効果を判定する上で、効果的なバイオマーカーがあると望ましいが、これまで明確なマーカーが特定されてない。

ミトコンドリア機能を考える上で呼吸鎖における電子伝達は重要である。この電子伝達に関わる NADH₂ や FADH₂ は β 酸化回路や解糖系・TCA 回

路から供給されるため、これらの回路の代謝プロファイルにバイオマーカーとなり得るかどうか検討した。

β 酸化能評価としてのアシルカルニチン分析では、脂肪酸代謝異常症では疾患特異的なアシルカルニチンの上昇を認めたが、呼吸鎖複合体の欠損症では明らかな異常がなかった。これは NADH₂ や FADH₂ の供給が β 酸化のみでないため、アシルカルニチン分析で把握することが難しいことを示す。

一方、尿中有機酸分析による TCA 回路関連成分の評価では、疾患やピルビン酸 Na 内服によって関連成分の排泄量が増加することが示唆された。ただし今回は患者 2 名の分析のみであり、明確なバイオマーカーとなりうるのか、疾患ごとに違いがあるのかなど、今後症例を重ねて検討する必要がある。

今回、解糖系の代謝産物は検討しなかったが、グリセロール 3 リン酸 (G3P) がバイオマーカーの候補となり得るという報告があった。これらも含めた代謝機能解析をすすめ、検索システムを確立したい。

E. 結論

β 酸化系や TCA 回路関連成分の代謝プロファイルは、バイオマーカーの候補を検索する方法となり得る。さらに他の代謝成分も含め、疾患やピルビン酸 Na の治療効果判定に適したバイオマーカー探索を継続する。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamaguchi S, Li H, Purevsuren J, Yamada K, Furui M, Takahashi T, Mushimoto Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Taketani T, Fukao T, Fukuda S: Bezafibrate can be a new treatment option for mitochondrial fatty acid oxidation disorders: Evaluation by in vitro probe acylcarnitine assay. *Molecular Genetics and Metabolism* 107: 87-91, 2012 (September)
- 2) Purevsuren J, Hasegawa Y, Fukuda S, Kobayashi H, Mushimoto Y, Yamada K, Takahashi T, Fukao T, Yamaguchi S: Clinical and molecular aspects of Japanese children with medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism* 107: 237-240, 2012 (September)
- 3) Purevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamada K, Takahashi T, Takayanagi M, Fukao T, Fukuda S, Yamaguchi S: Intracellular in vitro probe acylcarnitine assay for identifying deficiencies of carnitine transporter and carnitine palmitoyltransferase-1. *Anal Bioanal Chem* 10: Online, 2012 (November)

- 4) 山口清次: 新しい新生児マススクリーニング: タンデムマス法について. 臨床検査 56(7): 770-776, 2012 (7月)
 - 5) 山口清次: タンデムマス法を導入した新生児マススクリーニングの現状. 小児科 53: 1101-1110, 2012 (7月)
 - 6) 山口清次: 新生児マススクリーニングの新たな展開 タンデムマス法の導入. 公衆衛生 76(11): 853-857, 2012 (11月)
 - 7) 山口清次: メチルマロン酸血症. 小児内科 44(増刊号): 164-165, 2012 (11月)
2. 学会発表
- 1) Yamaguchi S: Current topics in diagnosis and treatment of mitochondrial fatty acid oxidation disorders. The 2nd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases & The 12th Asian-European Workshop on Inborn Errors of Metabolism & The 12th Korean Congress of Inherited Metabolic Disease Symposium. Seoul, Korea, April 2012
 - 2) Prevsuren J, Mushimoto Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamada K, Takahashi T, Yamaguchi S: Clinical and molecular aspects of Japanese children with medium chain acyl-CoA dehydroge (MCAD) deficiency. The 2nd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases & The 12th Asian-European Workshop on Inborn Errors of Metabolism & The 12th Korean Congress of Inherited Metabolic Disease. Seoul, Korea, April 2012
 - 3) Prevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamada K, Takahashi T, Yamaguchi S: Application of in-vitro probe acylcarnitine assay using tandem mass spectrometry for the evaluation of mitochondrial fatty acid oxidation. 19th International Mass Spectrometry Conference. Kyoto, September 2012
 - 4) Yamaguchi S, Purevsuren J, Yamada K, Takahashi T, Mushimoto Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Takayanagi M, Fukuda S: Intracellular acylcarnitine profiling using in vitro probe assay at various C0 concentrations selectively identifies CPT-1 deficiency and primary carnitine deficiency. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium 2012. Birmingham, UK, September 2012
 - 5) Hasegawa-Omura Y, Kobayashi H, Takahashi T, Yamada K, Purevsuren J, Yamaguchi S: Thiamine deficiency (beriberi) in the modern life style of Japanese children: detection by urinary organic acids analysis. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium 2012. Birmingham, UK, 9 2012
 - 6) Purevsuren J, Hasegawa Y, Kobayashi H, Yamada K, Takahashi T, Ichiyama T, Yamaguchi S: Effect of proinflammatory cytokines on mitochondrial fatty acid oxidation in development of acute encephalopathy. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium 2012. Birmingham, UK, September 2012
 - 7) Yamaguchi S: Clinical pictures, diagnosis, treatment and prognosis of mitochondrial Fatty acid oxidation disorders. 12th Meeting of Paediatric Endocrinology and Inherited Metabolic Disease (The Subsoecialty Group of Endocrinologic Hereditary and Metabolic Diseases, The Society of Pediatrics, Chinese Medical Association)., October 2012
 - 8) 高橋知男, 虫本雄一, 小林弘典, 長谷川有紀, Jamiyan Purevsuren, 古居みどり, 大竹明, Wanders RJA, 山口清次: 学校検診を契機に発見されたメチルマロン酸セミアルデヒド脱水素酵素欠損症の本邦初例. 第 115 回日本小児科学会学術集会. 福岡, 2012 年 4 月
 - 9) 山田健治, 虫本雄一, 高橋知男, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次: グルタル酸血症 2 型に対するベザフィブラートの有効性: in vitro probe assay の応用. 第 115 回日本小児科学会学術集会. 福岡, 2012 年 4 月
 - 10) 山口清次, Prevsuren J, 小林弘典, 長谷川有紀: セレウス菌食中毒による急性脳症はミトコンドリア β 酸化障害を介して起こる. 第 54 回日本小児神経学会. 札幌, 2012 年 5 月
 - 11) 山口清次: タンデムマス法を導入した新生児マススクリーニングの新時代. 第 48 回日本周産期・新生児医学会 講演. 埼玉, 2012 年 7 月
 - 12) 長谷川有紀, 山口清次: 最近増加している小児の脚気 (ビタミン B1 欠乏症). 第 59 回日本小児保健協会学術集会. 岡山, 2012 年 9 月
 - 13) 小林弘典, 高橋知男, 山田健治, 長谷川有紀, 山口清次: ピボキシル基を含む抗菌薬によりカルニチン欠乏症をきたした 24 例の臨床像. 第 64 回中国四国小児科学会. 徳島, 2012 年 11 月
 - 14) 山口清次: 質量分析を応用した有機酸・脂肪酸代謝異常の診断と病態解析に関する研究. 第 37 回日本医用マスペクトル学会年会. 名古屋, 2012 年 10 月
 - 15) 山口清次: 新生児発症型グルタル酸血症 2 型に対するベザフィブラートの有効性の検討: In vitro probe acylcarnitine assasy の結果との関連性. 第 37 回日本医用マスペクトル学会年会. 名古屋, 2012 年 10 月
 - 16) 長谷川有紀, Jamiyan Purevsuren, 山田健治, 高橋知男, 小林弘典, 山口清次: GC/MS による有機酸分析の実際. 第 37 回日本医用マスペクトル学会年会. 名古屋, 2012 年 10 月
 - 17) 川名修一, 中川勝博, 宮川治彦, 長谷川有紀, 山口清次: 生体代謝物の分析における GC/MS の有効性の検討. 第 37 回日本医用マスペクトル学会年会. 名古屋, 2012 年 10 月

- 18) 山口清次: 脂肪酸 β 酸化異常に対する新しい治療とカルニチンプロフィール. 第54回日本先天代謝異常学会 セミナー. 岐阜, 2012年11月
- 19) 高橋知男, 山田健治, プレブスレンジャミヤン, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次: アスピリンと β 酸化機能の関連性の検討: *in vitro* probe assay による評価. 第54回日本先天代謝異常学会. 岐阜, 2012年11月
- 20) 長谷川有紀, 小林弘典, 高橋知男, 山田健治, プレブスレンジャミヤン, 山口清次: 小児のビタミンB1欠乏症の臨床的検討: 尿中有機酸分析の診断的有用性. 第54回日本先天代謝異常学会. 岐阜, 2012年11月
- 21) 山口清次: 小児科領域におけるタンデムマスとGC/MSの臨床応用: 最近の進歩. 第59回日本臨床検査医学会学術集会 シンポジウム. 京都, 2012年11月

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

図 1：脂肪酸代謝異常症のアシルカルニチンプロファイル

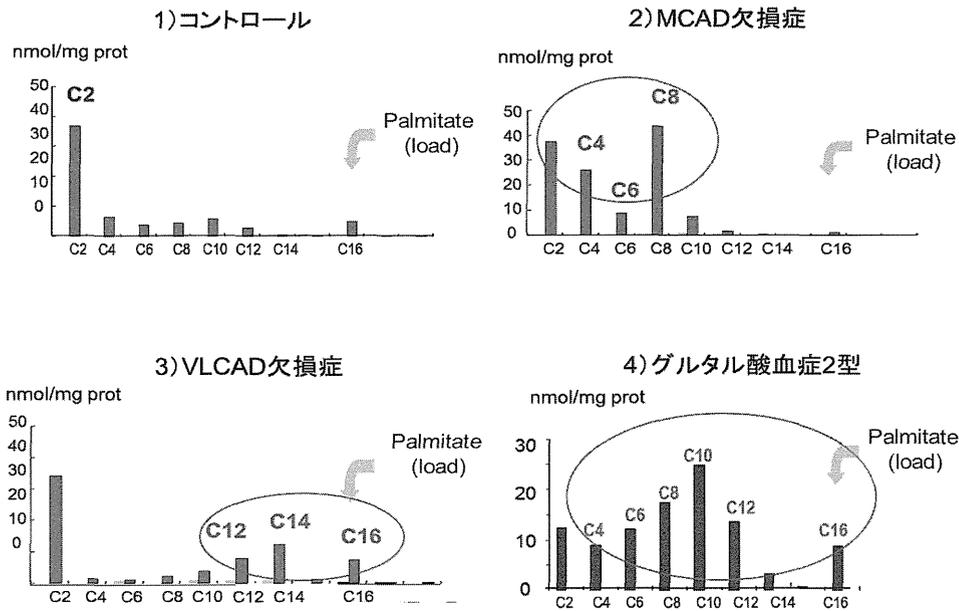


図 2：ミトコンドリア呼吸鎖複合体欠損症のアシルカルニチンプロファイル

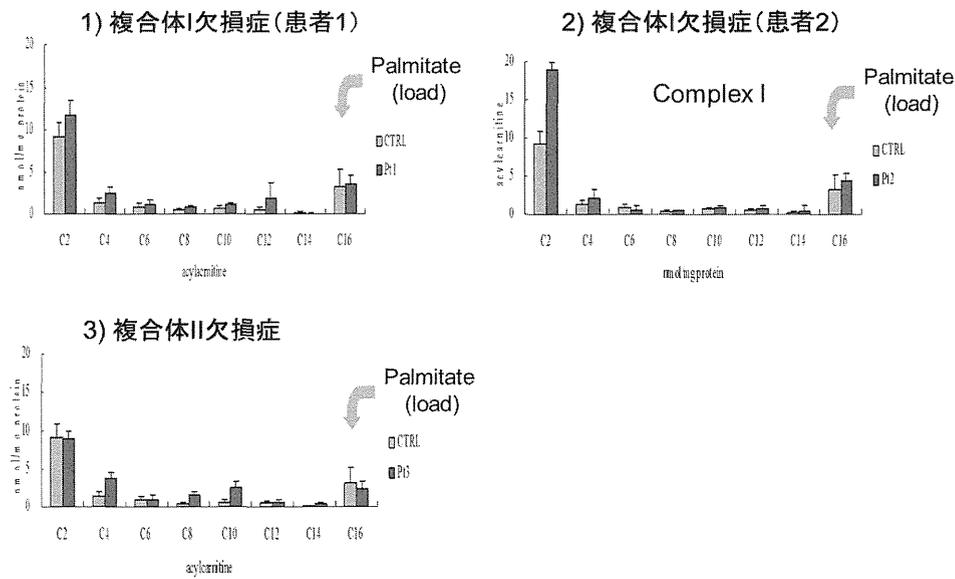
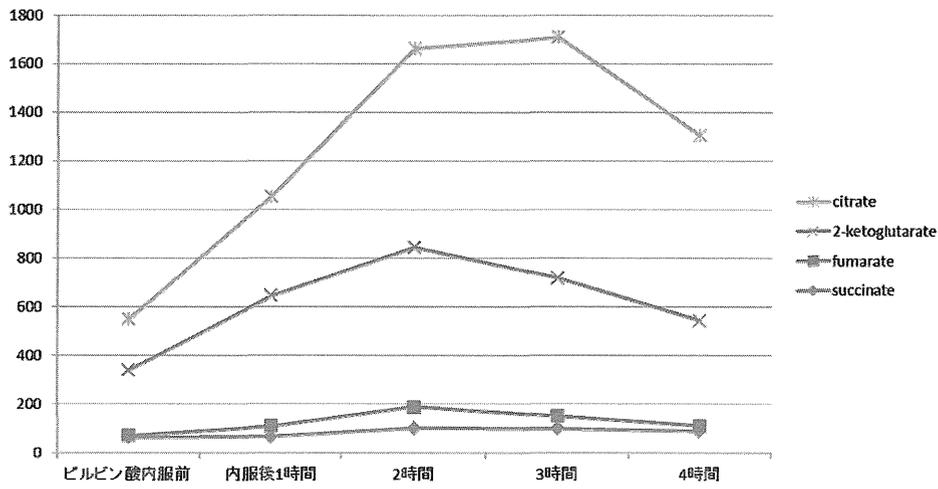
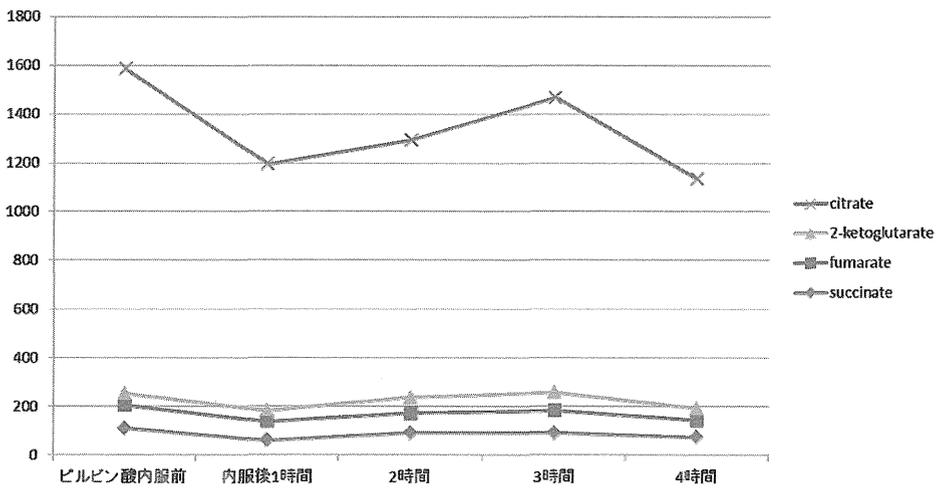


図 2：ピルビン酸 Na 内服前後の TCA 回路成分の変化

1) Leigh 脳症



2) ミトコンドリア枯渇症候群



難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
（分担）研究報告書

12. シトリン欠損症モデル、Citrin/mGPD double-KO マウスにおける尿中グリセロール排泄増加—

研究分担者 佐伯武頼 熊本大学生命資源研究・支援センター 特任教授

共同研究者 藤本侑希*、古家澄江*、山村研一*

*熊本大学生命資源研究・支援センター疾患モデル分野

研究要旨：ミトコンドリア膜輸送体、肝型 Aspartate glutamate carrier（シトリン）の欠損によって生じる疾患、シトリン欠損症のモデル、citrin/mitochondrial glycerol-3-phosphate dehydrogenase double-knockout（Citrn/mGPD double-KO）マウスを用いた研究から尿中グリセロールが新たな疾患マーカーとなりえる可能性を見出した。Citrn/mGPD double-KO マウスの病態解析から肝中 glycerol 3-phosphate 濃度の上昇がシトリン欠損症の特徴ある疾患マーカーになると報告してきたが、体液中の濃度を測定できれば、診断、ならびに治療薬の効果判定にはより簡便で有用と考えられる。今回、モデルマウス尿中の glycerol 3-phosphate とともにグリセロールを定量した結果、尿グリセロール濃度がより簡便・的確な診断マーカーとなる可能性を見出したので、報告する。

A. 研究目的

本研究の目的は、ミトコンドリア膜輸送体である肝型 aspartate glutamate carrier（シトリン citrin）の欠損によって生じる、成人発症 II 型シトルリン血症（CTLN2）、新生児肝内胆汁うっ滞症（NICCD）、およびその他のシトリン欠損による多様な病態を明らかにし、新たな診断法を開発し、ピルビン酸ナトリウムなどの治療薬の効果を簡便に判断できるようにすることである。以上の目的を持ってシトリン欠損症モデルマウスの病態解析から、われわれはすでに肝内 glycerol 3-phosphate（G3P）が顕著に増加することを見出し、疾患マーカーになりえることを報告してきた

(1). G3P は従来から尿中で検出されていることから、今回マウス尿中の G3P およびその代謝物であるグリセロールを定量した。その結果、シトリン欠損症モデルマウスである citrin/mGPD double-KO マウスにおいて摂食および絶食時ともに尿中グリセロール濃度が増加していることを見出した。

B. 研究方法

シトリン欠損症モデルマウスに関わる 4 種のマウス、野生型（wt）、Slc25a13 遺伝子欠損 Citrin-KO（Citrn-KO）、mGPD-KO、および Citrn/mGPD double-KO マウスを用い、固形食 CE-2（CLEA Japan）摂食時と餌を除いた絶食時、17:00 から翌朝 9:00 まで、マウスを代謝ケージに入れ、尿を採取した。尿中 G3P とグリセロール濃度は、glycerol 3-phosphate dehydrogenase と glycerol kinase、および NAD⁺を用いる酵素法 (2) で定量した。尿中のアミノ酸は、LC/MS/MS を用いる EZ:faast Amino Acid Analysis キット（Phenomenex Ltd., Los Angeles, CA, USA）を用いて定量した。尿代謝物濃度は、クレアチニン mg あたりで表した。尿クレアチニンはラボアッセイ™クレアチニン（和光純薬工業）を用いて定量した。

（倫理面への配慮）

本研究は熊本大学に動物実験計画書を提出し、承認されている（承認番号 D 24-277）。

C. 研究結果

すでに報告したように (1)、シトリン欠損症モデル、Ctrn/mGPD double-K0マウス肝臓内のG3P濃度は他のgenotypeマウスに比し有意に高く、ショ糖投与によって著しく増加し、疾患マーカーとなる可能性がある。しかしながら、肝中のG3P濃度の上昇は、NMRなどを用いなければ、容易には検出できない。一方、尿中にはG3Pが検出されると報告されていることから本モデルマウスの尿中でのG3Pの検出を試みた。

図1に摂食マウスの尿中のG3Pレベルを示す。Double-K0マウスのレベルは他の3種のgenotypeマウスよりも有意に高かった。また、mGPD-K0マウスのレベルもCtrn-K0およびwtマウスのレベルより高かった。しかし、図2に示すように4種の絶食マウス間には尿中G3Pレベルに差異はなかった。一方、同時に測定したグリセロールレベルは、図3、および図4に示すように、摂食、および絶食条件下いずれにおいてもdouble-K0マウスにおいて他のgenotypeマウスより有意に高い値を示した。

なお、4種の摂食マウスの尿中グリセロールとG3Pの間には図5に示すように、有意な相関 ($n=36$; $R^2=0.367$; $p<0.0001$) が観察された。しかし、double-K0マウスのみでは、 $R^2=0.115$; $p=0.212$ ($n=12$) となり、相関性はなかった。また、摂食mGPD-K0とdouble-K0マウスの尿グリセロールと尿シトルリン濃度の間にも図6に示すように有意の相関 ($n=24$; $R^2=0.344$; $p<0.005$) が認められたが、double-K0マウスのみでは、 $R=0.205$; $p=0.140$ ($n=12$) となり、相関性は失われた。

D. 考察

シトリン欠損症である、NICCD および CTLN2 の診断は、種々の困難を伴う。NICCD では、多彩な症状が観察され、検査所見も多彩であり、他疾患との鑑別が困難である。CTLN2 の症状は、精神・神経学的症状が多く、しばしば初期診断として、癲癇、うつ病、統合失調症などの精神神経学的診断名がつけられる。血中アンモニアの高値が見出され、血漿シトルリン濃度上昇が検出され、CTLN2 が始めて疑われる。いずれも、現在、最終診断は遺伝子診断に依存している。しかし、遺伝子診断でも約 5-10% は変異が見出されない。故に、シトリン欠損症の病態解析を深め、より容易にシトリン欠損症の診断を可能にすること、およびピルビン酸ナトリウムなどの治療薬の効果を簡便に

判定することは重要である。われわれは、シトリン欠損症モデル、Ctrn/mGPD double-K0 マウスの解析を進め、肝中の G3P がショ糖などの細胞質 NADH の上昇をもたらすような物質の投与で著しく上昇することを見出した。しかし肝中の G3P の検出は容易ではない。そこで、尿中の G3P 濃度を測定し、診断的価値があるかどうかを検討した。その結果、double-K0 マウスの尿中の G3P 濃度は必ずしも他の genotype マウスに比し、有意には高くなかった。しかしながら、同時に測定したグリセロール濃度は、摂食条件下、絶食条件下共に double-K0 マウスにおいて他の genotype マウスより有意に高かった。以上から尿中グリセロール濃度の測定によってシトリン欠損症を診断できる可能性が生じた。また、血中のグリセロールレベルが double-K0 マウスにおいて高値を示す可能性、およびピルビン酸ナトリウム投与効果の判定に有用かどうか簡便に判定できるかどうかを現在、追求している。なお、摂食条件下で4種のマウスの尿グリセロールとG3P間に相関性が認められたが、double-K0 マウスのみでは相関性は失われた。同様に、4種のマウス尿中グリセロールと尿中シトルリンの間には有意の相関が得られたが、double-K0 マウスのみでは相関性はなく、グリセロールとG3P、およびグリセロールとシトルリンはそれぞれ独立の因子であり、グリセロールはシトルリンとは別の診断的価値を持つ可能性がある。以上のことから今後は、CTLN2 および NICCD などのシトリン欠損症患者の尿中、および血中のグリセロール濃度測定を行い、診断的価値、治療効果判定に有用かどうか、ピルビン酸ナトリウム効果判定に有用かどうか、追及していきたい。

E. 結論

シトリン欠損症モデル、citrin/mGPD double-K0 マウスの尿中のグリセロール濃度は摂食、絶食条件下で、他の genotype (wt, Ctrn-K0 および mGPD-K0) マウスに比し、有意に増加していた。また、G3P 濃度およびシトルリン濃度との有意の相関性は認められたが、double-K0 マウスのみでの解析では相関性は認められなかった。以上の結果から尿グリセロールはシトリン欠損症の新規の病態マーカーとなる可能性が示された。

文献

- (1) Saheki T, Inoue K, Ono H, Tushima A, Katsura N, Yokogawa M, Yoshidumi Y, Kuhara T, Ohse M, Eto K, Kadowaki T, Sinasac DS, Kobayashi K: Metabolomic analysis reveals hepatic metabolite perturbations in citrin/mitochondrial glycerol 3-phosphate dehydrogenase double-knockout mice, a model of human citrin deficiency. *Mol Genet Metab.* 104:492-500, 2011.
- (2) Wieland OH: 3.1 Glycerol 3.1.1 UV-method, In *Methods in Enzymatic Analysis*, Third Edition, Verlag Chemie GmbH, Weinheim, Vol. 6:pp. 504-510, 1984.
- F. 健康危険情報
なし。
- G. 研究発表
1. 論文発表
- 1) Saheki T, Inoue K, Ono H, Katsura N, Yokogawa M, Yoshidumi Y, Furuie S, Kuroda E, Ushikai M, Asakawa A, Inui A, Eto K, Kadowaki T, Sinasac DS, Yamamura K, Kobayashi K: Effects of supplementation on food intake, body weight and hepatic metabolites in the citrin/mitochondrial glycerol-3-phosphate dehydrogenase double-knockout mouse model of human citrin deficiency. *Mol Genet Metab.* 107:322-9, 2012.
- 2) Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, Sakamoto O, Matsubara Y, Saheki T, Kobayashi K, Ohura T, Kure S: Simple and rapid genetic testing for citrin deficiency by screening 11 prevalent mutations in SLC25A13. *Mol Genet Metab.* 105:553-8, 2012.
- 3) Gómez-Galán M, Makarova J, Llorente-Folch I, Saheki T, Pardo B, Satrustegui J, Herreras O: Altered postnatal development of cortico-hippocampal neuronal electric activity in mice deficient for the mitochondrial aspartate-glutamate transporter. *J Cereb Blood Flow Metab.* 32:306-17, 2012.
- 4) Wang JS, Wang XH, Zheng YJ, Fu HY, Chen R, Lu Y, Fang LJ, Saheki T, Kobayashi K: Biochemical characteristics of neonatal cholestasis induced by citrin deficiency. *World J Gastroenterol.* 18:5601-7, 2012.
- 5) Llorente-Folch I, Sahún I, Contreras L, Casarejos MJ, Grau JM, Saheki T, Mena MA, Satrustegui J, Dierssen M, Pardo B: AGC1-malate aspartate shuttle activity is critical for dopamine handling in the nigrostriatal pathway. *J Neurochem.* 124:347-62, 2012.
- 6) Kobayashi K, Saheki T, Song YZ. Citrin Deficiency. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP, editors. *GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. 2005 Sep 16 [updated 2012 Jan 05].
- 7) 佐伯武頼: アミノ酸代謝異常症—シトリン欠損症—ここまで治せるようになった先天代謝異常症、小児内科 44: 1623-1627, 2012.
- 8) 佐伯武頼: IV. 先天代謝異常症 63. シトリン欠損症、小児疾患の診断治療基準 第4版 pp148-149 (小児内科増刊号 2012; vol 44)、2012.
- 9) Yazaki M, Kinoshita M, Ogawa S, Fujimi S, Matsushima A, Hineno A, Tazawa KI, Fukushima K, Kimura R, Yanagida M, Matsunaga H, Saheki T, Ikeda S: A 73-year-old patient with adult-onset type II citrullinemia successfully treated by sodium pyruvate and arginine. 2013 in press
2. 学会発表
- 1) Saheki T. Treatment of Citrin Deficiency: Assessment by using an Animal Model. The 2nd Asian Congress on Inherited Metabolic Disease (ACIMD) & the 12th Asia Europe Workshop on Inborn Error of Metabolism (AEWIEM), Seoul, Korea, April 1-4, 2012.
- 2) Saheki T. Citrin Deficiency -one of the most prevalent inherited metabolic diseases in East Asia- Vietnamese

Association of Diabetes and Endocrinology,
Hue, Vietnam, May 11-12, 2012.

- 3) 佐伯武頼：シトリン欠損症の病態解析と治療法の開発ーピルビン酸ナトリウムの効果ー、ビタミンB研究協議会 湘南国際村センター、9月1日、2012年
- 4) Saheki T, Citrin deficiency past, present and future -What is citrin deficiency and what should we do now? Education Program of IEM and Pediatric Endocrinology, Guangzhou, China. October 7-8. 2012.
- 5) Saheki T, Citrin deficiency past, present and future -What is citrin deficiency and what should we do now?-, 12th Chinese Society of Pediatric Endocrinology and Metabolism Conference (Tongli) , Tongli, China, October 11-12, 2012.
- 6) 佐伯武頼、古家澄江、山村研一、牛飼美晴、浅川明弘、乾明夫、矢崎正英、池田修一、小林圭子：鹿児島大学医歯学総合研究科分子病態生化学において解析した尿素サイクル関連異常症例。第54回日本先天代謝異常学会総会、岐阜市、11月16日、2012年
- 7) 佐伯武頼、古家澄江、山村研一、井ノ上逸朗、牛飼美晴、浅川明弘、乾明夫、矢崎正英、池田修一、小林圭子：CTLN2 発症に関わる遺伝要因の検索：ミトコンドリア glycerol -3-phosphate dehydrogenase。第54回日本先天代謝異常学会総会、岐阜市、11月16日、2012年
- 8) Saheki T, Citrin Deficiency: Then and Now; A tribute to Dr. Keiko Kobayashi, Special Symposium on Citrin Deficiency in Memory of Dr. Keiko Kobayashi, 10th Asia-Pacific Conference on Human Genetics (APCHG), Kuala Lumpur, Malaysia, December 6-8, 2012.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

2. 実用新案登録
3. その他

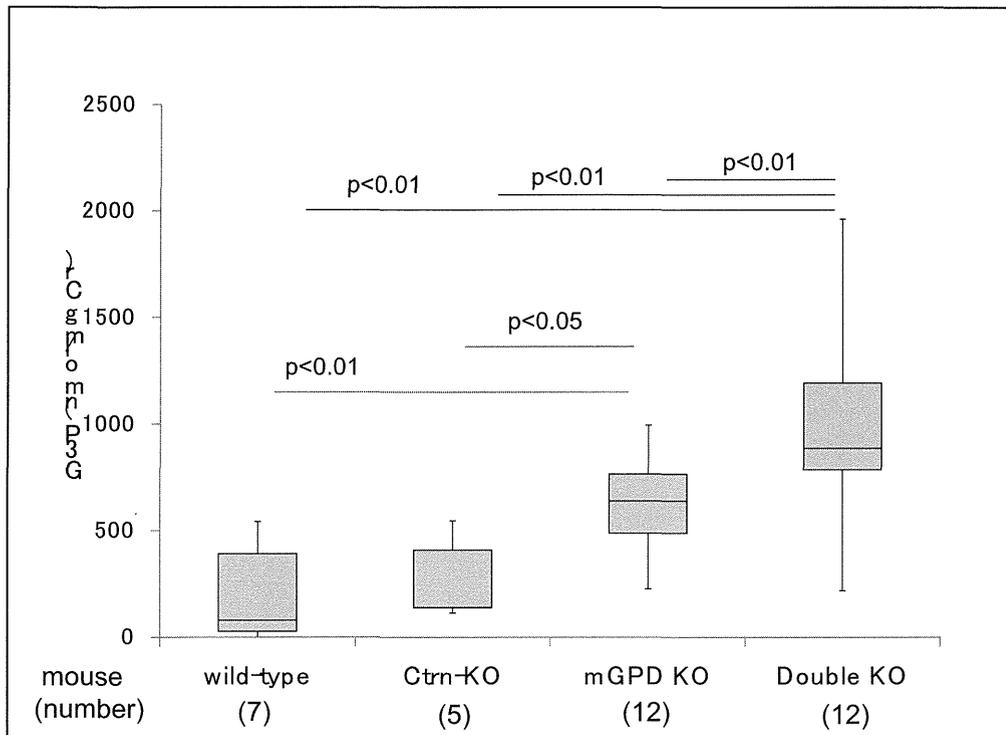


図1 摂食マウス尿中の G3P 濃度の比較
 カッコ内の数字はマウスの数を示す。有意差検定は Wilcoxon の検定による。
 Cr、クレアチニン

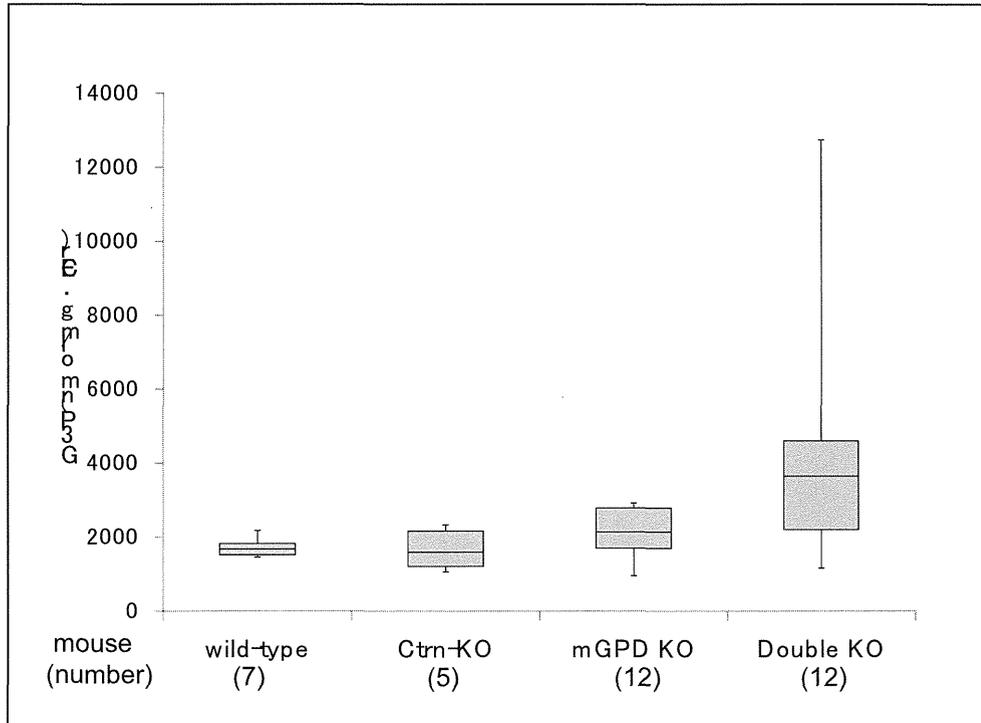


図2 絶食マウス尿中の G3P 濃度の比較
 カッコ内の数字はマウスの数を示す。有意差検定は Wilcoxon の検定による。
 Cr、クレアチニン

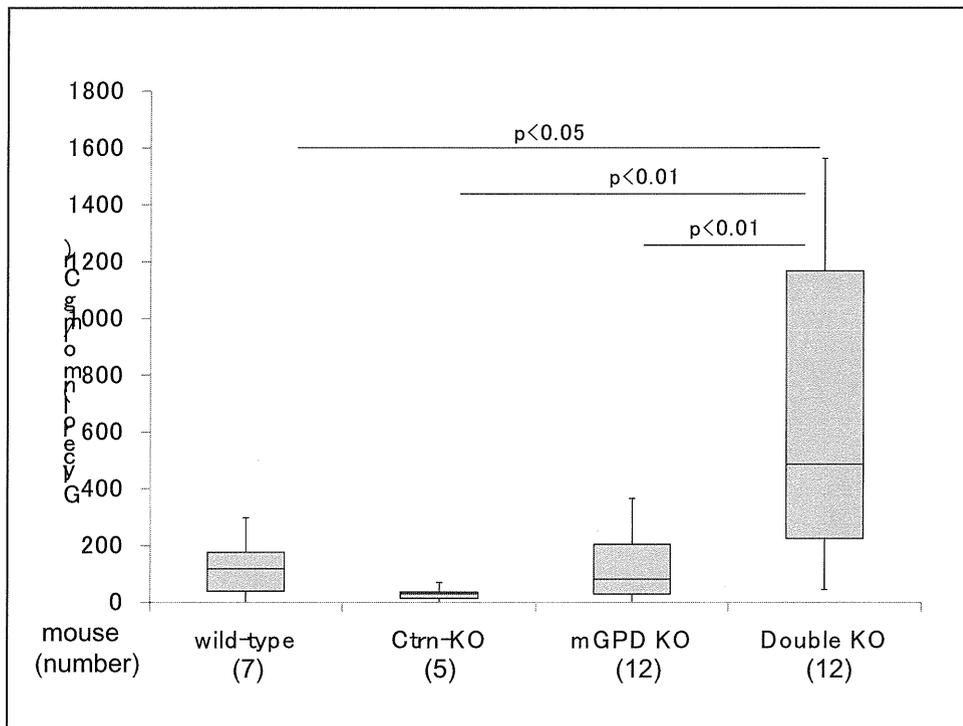


図3 摂食マウス尿中グリセロール濃度の比較
 カッコ内の数字はマウスの数を示す。有意差検定は Wilcoxon の検定による。
 Cr、クレアチニン

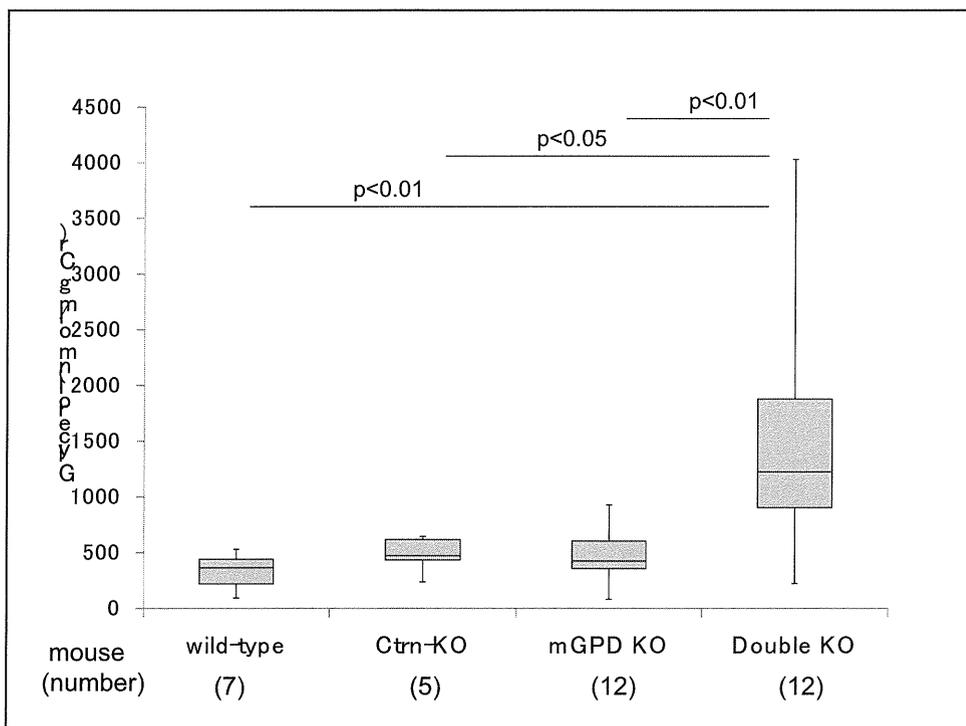


図4 絶食マウス尿中グリセロール濃度の比較
 カッコ内の数字はマウスの数を示す。有意差検定は Wilcoxon の検定による。
 Cr、クレアチニン

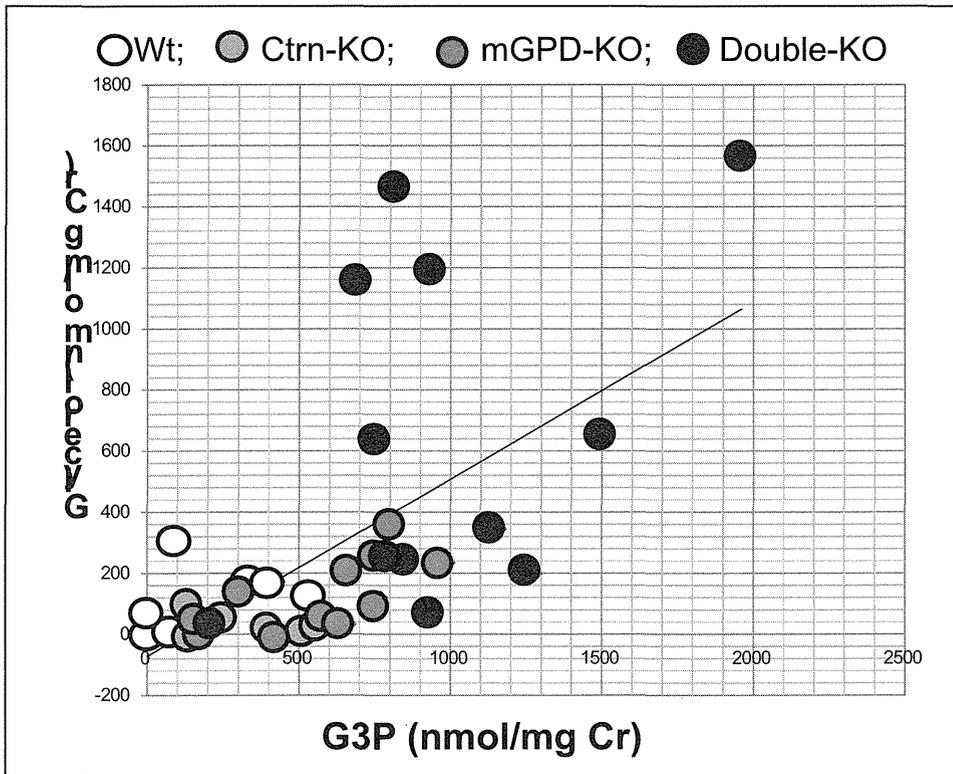


図5 摂食マウス尿中のG3P濃度とグリセロール濃度の関係
4種 (wt、Ctrn-KO、mGPD-KO および double-KO) マウスのデータをプロットした。

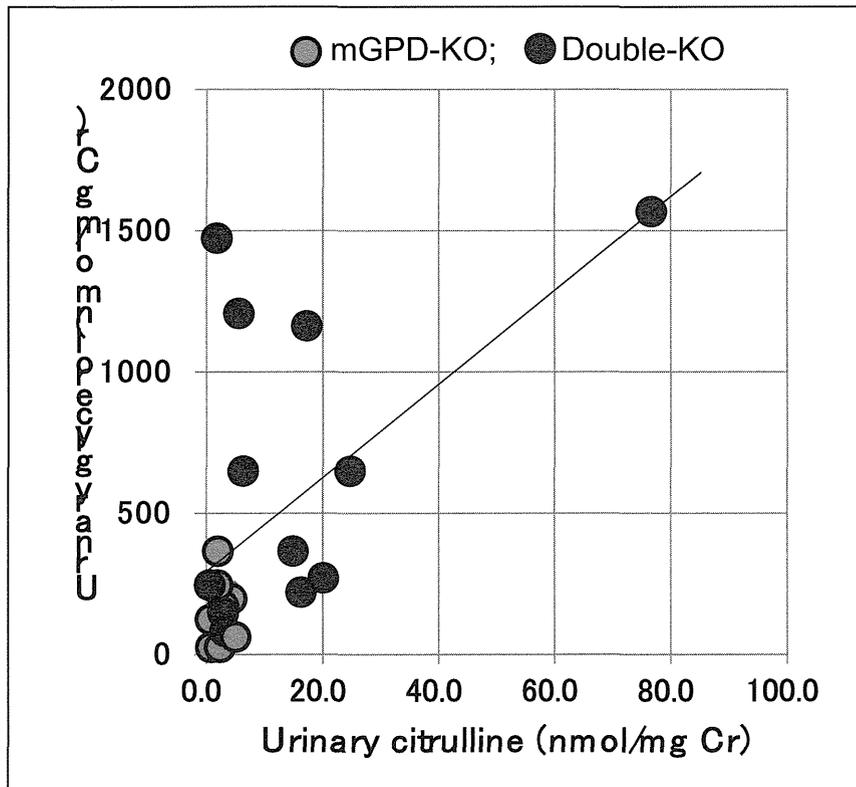


図6 摂食マウス尿中シトルリン濃度とグリセロール濃度の関係
2種 (mGPD-KO および double-KO) マウスのデータをプロットした。

1 3. Leigh 脳症におけるピルビン酸ナトリウムの効果に関する研究

研究分担者 石崎義人 九州大学病院小児科助教

研究要旨

Leigh 脳症におけるピルビン酸ナトリウムの効果は症例報告が散見されるが、まとまった報告はなく、臨床効果の確認のためには症例の蓄積が必要である。今回当院でピルビン酸ナトリウム治療中に West 症候群を発症した Leigh 脳症について臨床経過を報告する。

A. 研究目的

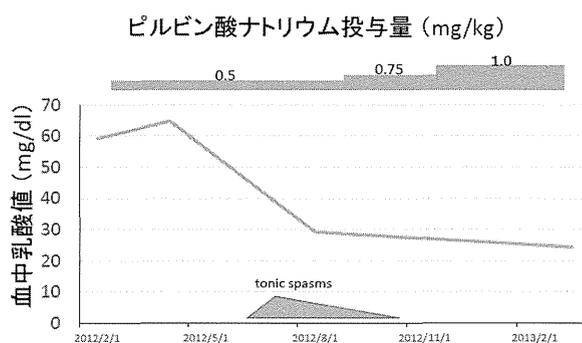
症候性 West 症候群を合併した重度の障害がある Leigh 脳症におけるピルビン酸ナトリウムの効果について検討する。

B. 研究方法

当院でピルビン酸ナトリウム治療を行った Leigh 脳症の経過について、診療録を元に臨床症状および検査データ後方視的に検討した。

C. 研究結果

症例は 1 歳女児。家族歴に特記事項なし。近親婚のない両親の第 1 子として自然妊娠で妊娠成立。妊娠経過異常なく 40 周 0 日、3266g で仮死なく出生。あやし笑い 2 ヶ月、定頸 4 ヶ月であったが 6 ヶ月頃から退行が出現。7 ヶ月児に精査目的に入院。頭部 MRI で脳幹部に T2 強調画像で高信号域を認め、髄液検査で乳酸 77mg/dl, ピルビン酸 2.3mg/dl で、末梢血リンパ球を用いたミトコンドリア DNA 遺伝子解析で T8993G 変異を認め、Leigh 脳症と診断。インフォームド・コンセントの後、ピルビン酸ナトリウム 0.5g/kg の投与を開始した。ミトコンドリア治療ガイドラインにある各種ビタミン剤（ビタミン B1、ビタミン C、ビタミン E、ピオチン、コエンザイム Q10、カルニチン）ならび



炭酸水素ナトリウムを併用した。11 ヶ月頃からシリーズ形成を伴う tonic spasms の出現を認め、脳波検査で hypsarrythmia の所見を認め、症候性 West 症候群と診断。ゾニサミドとクロナゼパムの併用で発作コントロールできた。経過中血中乳酸値の上昇があり、経過図のようにピルビン酸ナトリウムを増量した。現在 2 歳になるが定頸はなく弛緩性四肢麻痺を認める最重度の重複障害で経管栄養が必要であるが、発作再発はなく経過している。

D. 考察

一般的に器質的異常を認め、重度の発達の遅れを持つ症候性 West 症候群では内服治療だけで発作コントロールが得られる可能性は低い。本症例では抗てんかん薬 2 剤併用で発作コントロールが得られており、ピルビン酸ナトリウムが発作にも有効であった可能性がある。同様の報告は文献例にもあり、発達の改善も認めているが、本症例では発達への影響は評価不能であった。本症例では血

中乳酸値を参考にピルビン酸ナトリウムを漸増し、血中乳酸値は 23mg/dl と正常域近くまで低下した。1mg/kg でも特に副作用は認めず、安全に使用できた。しかしながら臨床症状、とくに運動機能、知的機能の改善に関しては、保護者は「少し動きが出てきた」「声が出るようになった」と効果があった印象を持っているが、重症度スコアでの改善までには至らず、本症例のような重度の障害が存在する例では、ピルビン酸ナトリウムの臨床効果を数値化することは困難であると思われ

た。

- E. 結論
- F. 健康危険情報
なし
- G. 研究発表
なし
- H. 知的所有権の出願・登録状況
なし

研究成果の刊行に関する一覧表