

**Fig. 1.** Brain FLAIR MRI (A and B) and clinical course of the patient (C). (A) October 2010; (B) March 2011 (4 months after starting sodium pyruvate therapy). An area of high signal intensity was seen along the bilateral insular cortex as indicated by arrows (A). However, the high signal intensity almost vanished 4 months after commencement of sodium pyruvate therapy (B). (C) After starting sodium pyruvate therapy, plasma ammonia level was gradually normalized. BCAA: branched amino acid fluid.

She was placed on a respirator after tracheal intubation. Laboratory data revealed elevation of plasma ammonia (104 µmol/L, normal < 42 µmol/L) and brain MRI indicated a region of high signal intensity in the insular cortex on fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) views (Fig. 1A). A diagnosis of hepatic encephalopathy was made and intravenous infusion of branched amino acids was started. However, her condition did not ameliorate and her plasma ammonia level increased further to 147 µmol/L. There were no findings of liver cirrhosis or portocaval shunts on abdominal CT. After commencement of hemodiafiltration, her plasma ammonia level gradually decreased to 60 µmol/L and she could open her eyes and move her limbs in late October. She was brought off the respirator. Raised plasma citrulline was detected (129.6 nmol/mL, normal < 40 nmol/mL), and therefore she was suggested to have CTLN2. A diagnosis of CTLN2 was made based on DNA analysis of the *SLC25A13* gene showing that she was compound heterozygous for 851del4 and IVS11+1G>A [1]. She was started on nasal tube feeding and transferred to Shinshu University Hospital for further treatment in November 2010. There were no other patients with suggested CTLN2 in her family. According to her daughter's information, the characteristic food preference as usually observed in

citrin-deficient patients [2] was not significant and she could drink alcohol previously although she did not care much for drinking alcohol.

On admission, she was bedridden and markedly emaciated (body height 149 cm; weight 29 kg). She could move her limbs spontaneously but could not obey instructions. Laboratory data showed severe hypoalbuminemia, but serum levels of bilirubin and transaminase were within the respective normal ranges (Table 1). Urinary protein was not detected. Serum pancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI), which is a diagnostic marker of CTLN2 [2], was also elevated. To ameliorate her poor nutritional condition, intravenous administration of albumin and fat emulsion was begun. Due to low plasma Fischer ratio (0.9, normal 2.4–4.4, Table 1), infusion of branched amino acid fluid was also added. However, plasma ammonia level increased to 119 µmol/L and she sometimes showed consciousness disturbance (Fig. 1C). In December, nasogastric tube feeding was started with administration of lactulose (30 mL/day), arginine granules (12 g/day), and kanamycin (750 mg/day) (Fig. 1C). Liver transplantation was not indicated because of her poor physical condition and her advanced age. Instead, sodium pyruvate [4] was given through the nasogastric tube from 3.0 g/day after

**Table 1**  
Laboratory data on admission and 4 months after starting of sodium pyruvate therapy.

|  | O/A <sup>b</sup> | After Pyr <sup>c</sup> | Normal value |
|--|------------------|------------------------|--------------|
| White blood cell (/μl)                       | 5280             | 3730                   | 3000–9000    |
| Red blood cell (10 <sup>4</sup> /μl)         | 319              | 412                    | 380–480      |
| Hemoglobin (g/dL)                            | 9.7              | 13.3                   | 12.0–16.0    |
| Platelet (10 <sup>4</sup> /μl)               | 16.3             | 15.8                   | 12–41        |
| Total protein (g/dL)                         | 4.7              | 6.8                    | 6.8–8.3      |
| Albumin (g/dL)                               | 1.7              | 3.4                    | 4.2–5.1      |
| Blood urea nitrogen (mg/dL)                  | 16               | 28                     | 9.0–22       |
| Creatinine (mg/dL)                           | 0.21             | 0.23                   | 0.4–0.8      |
| Total cholesterol (mg/dL)                    | 102              | 178                    | 120–220      |
| Triglyceride (mg/dL)                         | 52               | 62                     | 30–150       |
| Aspartate aminotransferase (IU/L)            | 34               | 41                     | 12–37        |
| Alanine aminotransferase (IU/L)              | 24               | 45                     | 7–45         |
| Alkaline phosphatase (IU/L)                  | 550              | 242                    | 124–367      |
| Lactic dehydrogenase (IU/L)                  | 239              | 246                    | 114–220      |
| γ-Glutamyl transpeptidase (IU/L)             | 39               | 28                     | 6.0–30       |
| Total bilirubin (mg/dL)                      | 0.32             | 0.66                   | 0.3–1.2      |
| Amylase (IU/L)                               | 39               | 89                     | 44–127       |
| Prothrombin time (%)                         | 73               | 95                     | 70–130       |
| Activated partial prothromboplasmin time (s) | 36.8             | 28.4                   | 23–38        |
| PSTI <sup>a</sup> (ng/mL)                    | 52               | 16                     | 4.0–20       |
| Plasma ammonia (μmol/L)                      | 9.4              | 38                     | <42          |
| Plasma citrulline (nmol/mL)                  | 72.3             | 164.3                  | <40          |
| Plasma arginine (nmol/mL)                    | 181.8            | 134.9                  | <130         |
| Fischer ratio                                | 0.9              | 2.2                    | 2.4–4.4      |

<sup>a</sup> Pancreatic secretory trypsin inhibitor.<sup>b</sup> O/A: data on admission.<sup>c</sup> After Pyr: data at 4 months after starting of sodium pyruvate therapy.

obtaining informed consent from her daughter (Fig. 1C). The patient's physical condition gradually improved and she became capable of having simple conversation although she was disoriented with a great deal of confabulation. In addition, she could stand with assistance. Plasma ammonia level was almost normalized and serum PSTI decreased to 16 ng/mL (Table 1 and Fig. 1C). In April, however, generalized seizure occurred once despite normal plasma ammonia level (39 μmol/L), oral administration of zonisamide (200 mg/day) was added. Brain MRI showed disappearance of the high signal region previously demonstrated on FLAIR views (Fig. 1B). Serum albumin was increased to 3.4 g/dL and she gained weight up to 31 kg. In June 2011, she returned to Osaka General Medical Center for further rehabilitation.

Subsequently, she became able to walk using a walker and to take meals without assistance. Although confused speech was still observed in December 2011, no serious neurological events have occurred since she was discharged from our hospital.

### 3. Discussion

A previous study on the genetic analysis of 102 CTLN2 patients reported that the age of onset of encephalopathy in CTLN2 patients was highly varied (range: 11–79 years) [3]. However, most CTLN2 patients exhibited encephalopathic symptoms before 50 years old, and patients with onset over 60 years were very rare; only 2 of the 102 patients developed CTLN2 at age > 70 years (one 71-year-old woman and a 79-year-old man) [3]. The underlying pathomechanism causing the variation in onset age in CTLN2 patients is not fully understood. The *SLC25A13* gene mutations in our patient were the most common variants in Japanese patients [3]. In the previous study, no obvious correlations were observed between the severity or onset age of the disease and types of mutations [3]. However, the incidence of CTLN2 showed a clear male preponderance (approximately 2:1), and the onset age was higher in women than in men [3]. These findings suggest the existence of some factors that prevent development of CTLN2 in female patients.

Of particular interest in our patient was that the characteristic food preference was not so remarkable and she could drink alcohol.

Imamura et al. [5] reported a case of symptomatic and asymptomatic CTLN2 siblings with the same homozygous *SLC25A13* mutation (851del4). The asymptomatic elder brother at age 47 years did not exhibit the characteristic food preference or alcohol intolerance, while the younger brother who developed CTLN2 at age 37 years showed the characteristic food preference and alcohol intolerance [5]. These food preferences and alcohol aversions are assumed to be directly linked to hepatic mitochondrial AGC (citrin) deficiency [2]. However, several shuttles or enzymes, such as glycerol 3-phosphate dehydrogenase or malate-citrate shuttle, have been suggested to work as compensation systems for citrin [2]. Hence, the diversity in activity of the compensation mechanisms may have some impact on onset age and severity of the disease. In patients with citrin deficiency, the onset of CTLN2 may be caused by impairment of these compensation systems. However, possible factors inducing disruption of the compensation mechanism, such as infection, too much alcohol drinking, change of diet and some medical drugs, were not found in our patient.

The prognosis of patients with CTLN2 was poor after onset of encephalopathy until liver transplantation for this disorder. Over 50 CTLN2 patients have been cured by liver transplantation, and at present, liver transplantation is the most promising form of therapy. However, due to a shortage of donors in Japan, not all CTLN2 patients can receive liver transplantation, and it is therefore important to establish effective therapeutic alternatives. Recently, oral administration of sodium pyruvate in addition to arginine was reported to be efficacious in a 13-year-old citrin-deficient patient showing mild symptoms, including postprandial lethargy, fatigue, and anorexia [4]. However, it is not known whether sodium pyruvate is also efficient for CTLN2 patients with severe encephalopathic symptoms. Our patient showed a decrease in plasma ammonia and a reduction in encephalopathy attacks (Fig. 1C). Thus, our observations indicated that administration of sodium pyruvate is effective even in patients with severe encephalopathic symptoms. The precise mechanism by which pyruvate ameliorates the metabolic abnormalities in citrin deficiency is not fully understood, but recent studies indicated that pyruvate can reduce the cytosolic NADH/NAD ratio in the liver, which activates ureagenesis [2,4].

#### 4. Conclusions

While a definitive conclusion cannot be reached based on a single case, the lack of typical food preference may be included in the clinical features of aged CTLN2 patients. Hence, the possibility of CTLN2 should be considered even in patients suffering from hepatic encephalopathy who do not show the characteristic food preference, particularly in the elderly. This is the first case report showing the therapeutic efficacy of sodium pyruvate in CTLN2 patients with severe encephalopathy. Administration of sodium pyruvate in combination with arginine granule may a good therapeutic choice for patients who cannot receive liver transplantation.

#### Acknowledgments

This study was supported in part by “Research on Measures for Intractable Diseases” Project: matching fund subsidy from Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan, and grant-in-aid for Promotion Project of Education, Research, and Medical Care from Shinshu University Hospital.

#### References

- [1] Kobayashi K, Sinasac DS, Iijima M, Boright AP, Begum L, Lee JR, et al. The gene mutated in adult-onset type II citrullinemia encodes a putative mitochondrial carrier protein. *Nature Genetics* 1999;22:159–63.
- [2] Saheki T, Inoue K, Tushima A, Mutoh K, Kobayashi K. Citrin deficiency and current treatment concepts. *Molecular Genetics and Metabolism* 2010;100(Suppl. 1):S59–64.
- [3] Yasuda T, Yamaguchi N, Kobayashi K, Nishi I, Horiuchi H, Jalil MA, et al. Identification of two novel mutations in the SLC25A13 gene and detection of seven mutations in 102 patients with adult-onset type II citrullinemia. *Human Genetics* 2000;107:537–45.
- [4] Mutoh K, Kurokawa K, Kobayashi K, Saheki T. Treatment of a citrin-deficient patient at the early stage of adult-onset type II citrullinaemia with arginine and sodium pyruvate. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2008;31(Suppl. 2):S343–7.
- [5] Imamura Y, Kobayashi K, Shibata T, Aburada S, Tahara K, Kubozono O, et al. Effectiveness of carbohydrate-restricted diet and arginine granules therapy for adult-onset type II citrullinemia: a case report of siblings showing homozygous SLC25A13 mutation with and without the disease. *Hepatology Research* 2003;26:68–72.

Case report

## Alexander disease with mild dorsal brainstem atrophy and infantile spasms

Hiroyuki Torisu<sup>a,\*</sup>, Yoko Yoshikawa<sup>a</sup>, Yui Yamaguchi-Takada<sup>a</sup>, Tamami Yano<sup>b</sup>,  
Masafumi Sanefuji<sup>a</sup>, Yoshito Ishizaki<sup>a</sup>, Yukio Sawaishi<sup>c</sup>, Toshiro Hara<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Pediatrics, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

<sup>b</sup> Department of Pediatrics, Akita University School of Medicine, Akita, Japan

<sup>c</sup> Department of Pediatrics, Akita Prefectural Center on Development and Disability, Akita, Japan

Received 27 February 2012; received in revised form 5 June 2012; accepted 26 June 2012

### Abstract

We present the case of a Japanese male infant with Alexander disease who developed infantile spasms at 8 months of age. The patient had a cluster of partial seizures at 4 months of age. He presented with mild general hypotonia and developmental delay. Macrocephaly was not observed. Brain magnetic resonance imaging (MRI) findings fulfilled all MRI-based criteria for the diagnosis of Alexander disease and revealed mild atrophy of the dorsal pons and medulla oblongata with abnormal intensities. DNA analysis disclosed a novel heterozygous missense mutation (c.1154 C > T, p.S385F) in the glial fibrillary acidic protein gene. At 8 months of age, tonic spasms occurred, and electroencephalography (EEG) revealed hypsarrhythmia. Lamotrigine effectively controlled the infantile spasms and improved the abnormal EEG findings. Although most patients with infantile Alexander disease have epilepsy, infantile spasms are rare. This comorbid condition may be associated with the distribution of the brain lesions and the age at onset of Alexander disease.

© 2012 The Japanese Society of Child Neurology. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

**Keywords:** Alexander disease; Glial fibrillary acidic protein gene; Infantile spasms; Brainstem; Hypsarrhythmia; Novel mutation

### 1. Introduction

Alexander disease (AxD) (OMIM #203450) is a hereditary neurodegenerative disease pathologically characterized by Rosenthal fibers in astrocytes, and it is caused by mutations in the gene encoding glial fibrillary acidic protein (*GFAP*). AxD is classified into three clinical subtypes by age of onset: infantile, juvenile, and adult. Most patients with infantile AxD present with seizures, megalencephaly, developmental delay, and spasticity. For patients with AxD, especially the infantile

form, brain magnetic resonance imaging (MRI) findings are distinctive, and Van der Knaap et al. proposed the following MRI-based criteria for the diagnosis of AxD: extensive cerebral white-matter changes with frontal predominance, periventricular rims, abnormalities in the basal ganglia and thalamus, brainstem abnormalities, and contrast enhancement of particular gray- and white-matter structures [1]. Tadpole-like brainstem atrophy is characteristic of the adult form, but not common in the infantile form [2,3].

Most infants with AxD experience seizures, but infantile spasms are rare, with only 1 reported case to date [4]. The pathogenesis of infantile spasms is predicted to include dysregulation between the cortex and deep gray matter involving the brainstem during a critical period of development [5]. In this study, we present

\* Corresponding author. Address: Department of Pediatrics, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka 812-8582, Japan. Tel.: +81 92 642 5421; fax: +81 92 642 5435.  
E-mail address: htorys@pediatr.med.kyushu-u.ac.jp (H. Torisu).

a case wherein an infant with AxD carrying a novel missense mutation in *GFAP* and involving the dorsal pons and medulla oblongata developed infantile spasms at 8 months of age.

## 2. Case report

The boy was the first child of healthy, non-consanguineous Japanese parents. He was spontaneously delivered at 41 weeks of gestation. At birth, he weighed 3564 g, and his head circumference was 35.5 cm. He had seizure clusters at 4 months of age, when his height, weight, and head circumference were 65.2 cm (−1.1 SD), 8.1 kg (+0.3 SD), and 44.0 cm (+0.1 SD), respectively. He did not follow objects visually. Neurological examination revealed mild general hypotonia, but feeding problems were not apparent. He exhibited asymmetric tonic seizures following eye deviation and rightward head rotation with cyanosis. These seizures occurred more than 10 times a day. Electroencephalography (EEG) revealed multifocal spikes

on mildly slow background activity (Fig. 1A). 1.5-T brain MRI results fulfilled all MRI-based criteria for the diagnosis of AxD [1] (Supplementary Fig. 1). The MRI scans also revealed a thin corpus callosum, mild atrophy of the dorsal pons and medulla oblongata, and T2 hyperintensity in the pons, cerebellar peduncles, and medulla oblongata (Fig. 2). After obtaining informed consent from the patient's parents, the entire coding regions of *GFAP* were sequenced using DNA extracted from the patient's peripheral blood, and a single heterozygous missense mutation was detected in exon 7 (c.1154 C>T), causing the replacement of serine at amino acid position 385, which is conserved in several mammalian species, with phenylalanine (p.S385F; Fig. 3). The seizure frequency of the patient was gradually reduced by treatment with carbamazepine, zonisamide, and clobazam. Two months later, his seizures became more subtle, and occurred a few times a week.

At 8 months of age, his seizures changed into tonic spasms with a series formation. EEG revealed

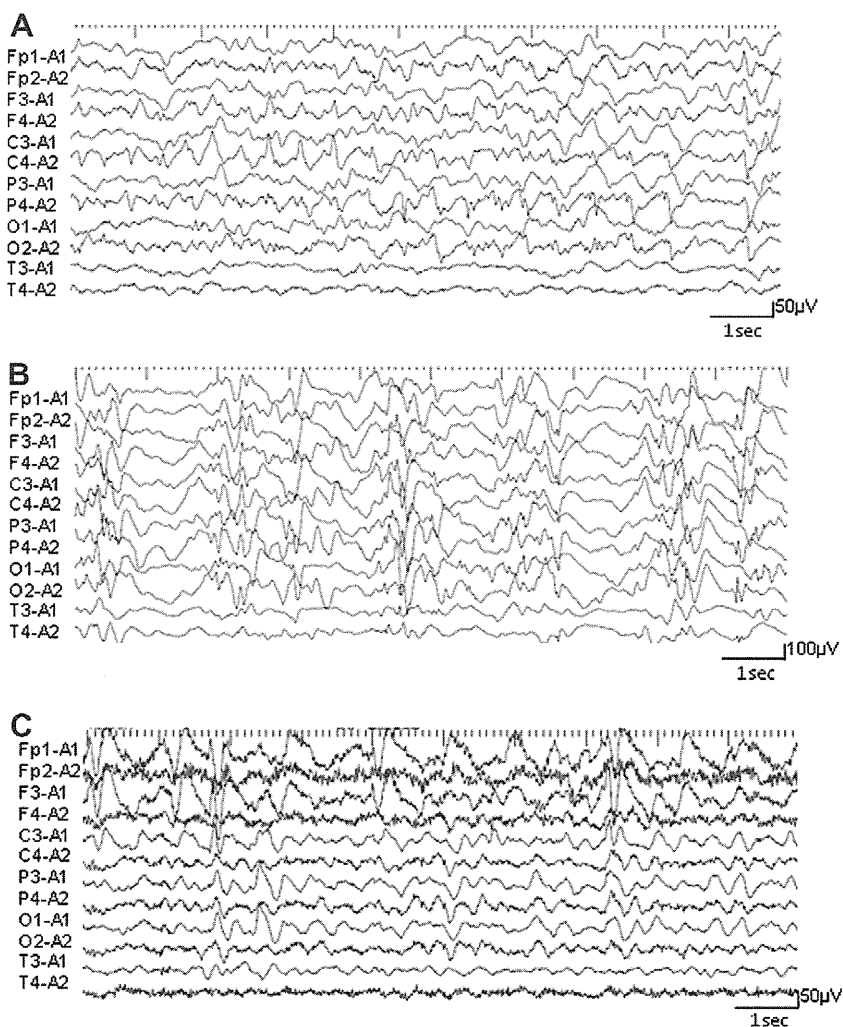


Fig. 1. Interictal sleep EEG. The EEG data revealed multifocal spikes on slow background activity at 4 months of age (A), hypersarhythmia with some periodicity at 8 months (B), and frequent high-amplitude spikes at F3 on slow background activity at 11 months of age (C).

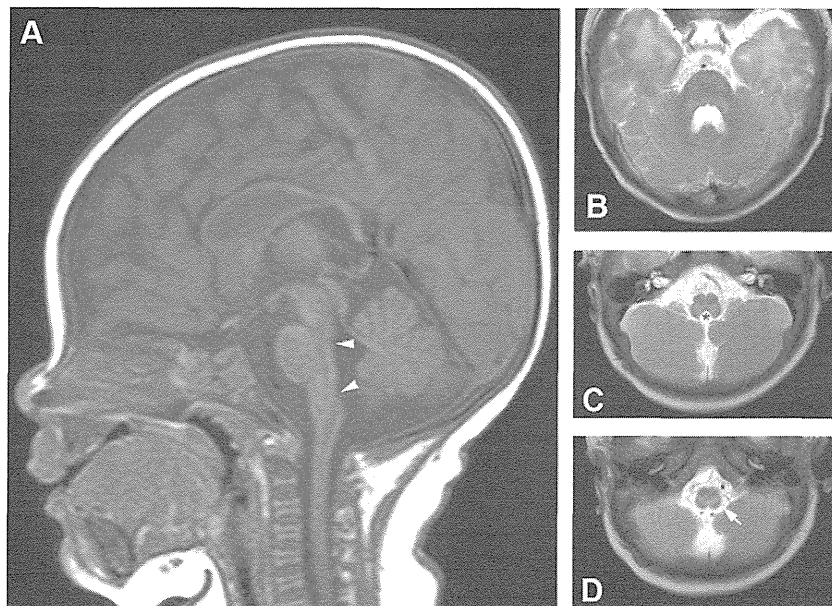


Fig. 2. Brain MRI scans at 8 months of age. (A) A sagittal T1-weighted image revealed a thin corpus callosum and mild atrophy of the dorsal pons and medulla oblongata (white arrowheads). (B) An axial T2-weighted image revealed hyperintensity in the cerebral white matter, dorsal pons, and cerebellar peduncles. (C) An axial T2-weighted image revealed mild atrophy of the dorsal area of the medulla oblongata (\*). (D) An axial T2-weighted image shows hyperintensity at the cervicomedullary junction (white arrow).

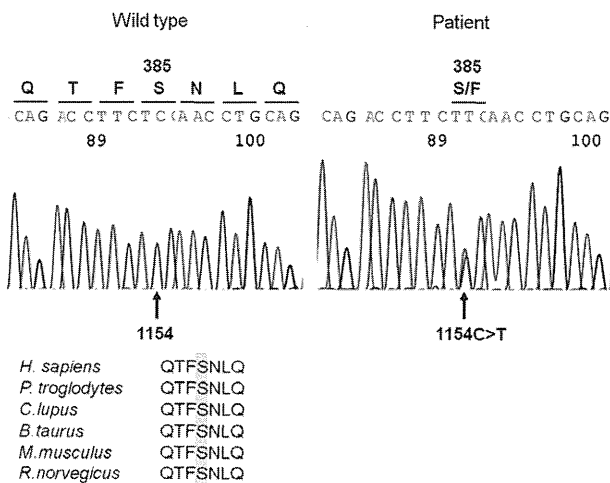


Fig. 3. Direct sequencing analysis of the patient revealed a heterozygous missense mutation S385F due to a C-to-T transition (c.1154 C>T) of *GFAP*. The amino acid sequence within the region around position 385 is conserved in several mammalian species.

hypsarrhythmia (Fig. 1B). His activity declined thereafter, but he did not present with apparent bulbar palsy or spasticity. His head circumference reached 47.0 cm (+1.7 SD). Valproate, administered after discontinuing carbamazepine, reduced the frequency of spasms, but EEG abnormality remained. Lamotrigine administration eliminated the seizures and improved the EEG abnormalities. His mood improved, and he was able to move actively. EEG then revealed multifocal spikes on slow background activity (Fig. 1C).

### 3. Discussion

Most infants with AxD frequently experience seizures, although this disease is primarily caused by dysfunctional astrocytes with abnormal GFAP. Recent research has revealed that astrocytes play a notable role in synaptic signal transduction; astrocytes in synaptic terminals are supposed to absorb glutamine, which is neurotoxic. AxD could cause intractable seizures via synaptic dysfunction [6]. However, infantile spasms are extremely rare in AxD. To our knowledge, only 1 case of AxD, involving an 11-month-old Korean infant, was accompanied by infantile spasms and hypsarrhythmia [4].

The genetic background appears to have little association with the comorbidity of AxD and infantile spasms. This present patient had a novel S385F mutation within the tail domain of *GFAP*, in which mutations affect the assembly and network formation of GFAP *in vitro* [7]. Two point missense mutations (N386I and R416W) and small deletions have been reported in the same domain in patients with infantile AxD, but tonic spasms were not described. Furthermore, the Korean patient had an R239L mutation within the rod domain. R239 is known as a hot spot for *GFAP* mutations, but specific seizure characteristics have not been reported [8].

Understandably, the age at AxD onset is an essential risk factor for the comorbidity, but the distribution of the brain lesions affected by AxD also could be involved. Several studies revealed that the brainstem is partly involved in the pathogenesis of infantile spasms. Simultaneous EEG-functional MRI recordings revealed that

high-amplitude slow wave activity in hypsarrhythmia is associated with cortical and subcortical structures such as the brainstem, thalamus, and putamen [9]. Autopsies of patients with infantile spasms revealed common brainstem findings such as a small tegmentum and a spongy state and/or gliosis in the central tegmental tract [5]. Although whether the Korean patient had brainstem lesions was not described, there was an interesting case wherein an infant with AxD experienced multifocal seizures with hypsarrhythmia; enhancement of her MRI scan revealed lesions in the periventricular region of the fourth ventricle and tectum of the brainstem [10]. The present patient also had dorsal brainstem lesions and mild atrophy, although most infants with AxD do not have brainstem atrophy [2,3]. The characteristic lesions of the brain in this present case may be involved in the rare comorbidity of AxD and infantile spasms.

### Acknowledgments

This work was supported in part by a Health and Labour Sciences Research Grant from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan and a Grant-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology of Japan.

The authors have no conflicts of interest to declare with respect to the present manuscript.

### Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2012.06.009>.

### References

- [1] Van Der Knaap MS, Naidu S, Breiter SN, Blaser S, Stroink H, Springer S, et al. Alexander disease: diagnosis with MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:541–52.
- [2] Prust M, Wang J, Morizono H, Messing A, Brenner M, Gordon E, et al. GFAP mutations, age at onset, and clinical subtypes in Alexander disease. *Neurology* 2011;77:1287–94.
- [3] Sawaishi Y. Review of Alexander disease: beyond the classical concept of leukodystrophy. *Brain Dev* 2009;31:493–8.
- [4] Lee JM, Kim AS, Lee SJ, Cho SM, Lee DS, Choi SM, et al. A case of infantile Alexander disease accompanied by infantile spasms diagnosed by DNA analysis. *J Korean Med Sci* 2006;21:954–7.
- [5] Hayashi M. Neuropathology of the limbic system and brainstem in West syndrome. *Brain Dev* 2001;23:516–22.
- [6] Tian R, Wu X, Hagemann TL, Sosunov AA, Messing A, McKhann GM, et al. Alexander disease mutant glial fibrillary acidic protein compromises glutamate transport in astrocytes. *J Neuropathol Exp Neurol* 2010;69:335–45.
- [7] Chen YS, Lim SC, Chen MH, Quinlan RA, Perng MD. Alexander disease causing mutations in the C-terminal domain of GFAP are deleterious both to assembly and network formation with the potential to both activate caspase 3 and decrease cell viability. *Exp Cell Res* 2011;317:2252–66.
- [8] Rodriguez D, Gauthier F, Bertini E, Bugiani M, Brenner M, N'guyen S, et al. Infantile Alexander disease: spectrum of GFAP mutations and genotype–phenotype correlation. *Am J Hum Genet* 2001;69:1134–40.
- [9] Siniatchkin M, van Baalen A, Jacobs J, Moeller F, Moehring J, Boor R, et al. Different neuronal networks are associated with spikes and slow activity in hypsarrhythmia. *Epilepsia* 2007;48:2312–2321.
- [10] Gingold MK, Bodensteiner JB, Schochet SS, Jaynes M. Alexander's disease: unique presentation. *J Child Neurol* 1999;14:325–9.

# 薬物治療

古賀 靖敏

## はじめに

ミトコンドリアミオパチーの根本治療は、ミトコンドリア機能障害を正常化することである。しかし、医学研究が進んだ今日においても、本症の特効薬的な治療法は残念ながら存在しない。本稿では、ミトコンドリアミオパチーの治療として現在行われている薬物治療に関し解説し、日本での治療薬開発の現状についても紹介する。

細胞内小器官であるミトコンドリアに存在する代謝経路と使用されている薬剤の関係を図1に示す。本稿では、主に電子伝達系機能障害に起因する種々の症状に対する処方例について以下に解説する(久留米大学医学部小児科ホームページのミトコンドリア病パンフレット：<http://www.ped-kurume.com/pdf/mitochondria.pdf>)。

## 急性増悪期治療

常時、高乳酸、ピルビン酸血症が存在するが、感染や嘔吐・下痢などの発熱性炎症性疾患、脱水症を契機として、急性期には重症な代謝性アシドーシスを来す。そのため、それらに対する救急対応が必要になる。同時に合併する腎尿細管性アシドーシス(I型およびII型)が存在する場合、腹膜透析、血液透析を併用する場合もある。ミトコンドリア異常症の急性期にしばしば合併するNa 130 mEq/L以下の低Na血症は、腎尿管におけるエネルギー不全のためのNa再吸収障害や、SIADHの合併のいずれの可能性も考えられる。前者であれば、ADH分泌が高値でないにもかかわらず、尿中Na排泄は100 mEq/L以上になることが多い。後者の場合、水分制限を中心に治療するが、両者の鑑別が難しいことも経験する。急性期治療のフロー

こが やすとし 久留米大学教授/小児科

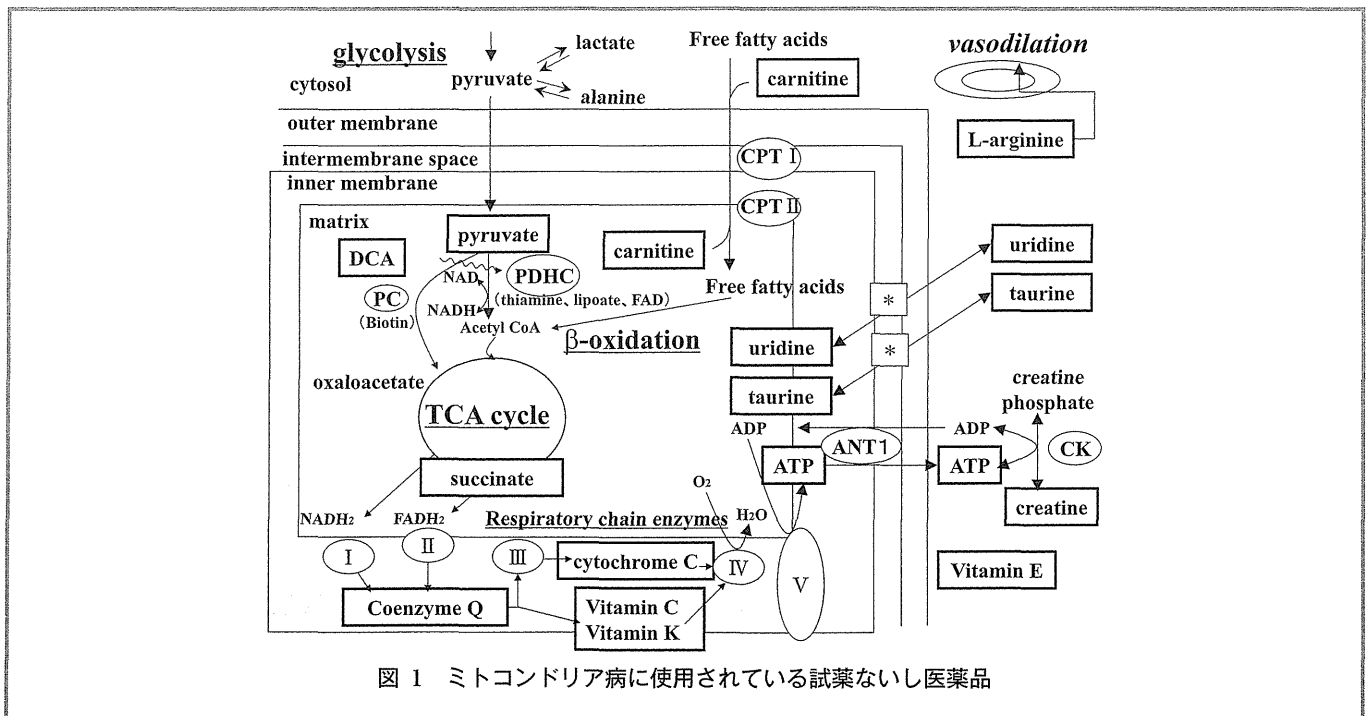


図1 ミトコンドリア病に使用されている試薬ないし医薬品



チャートを図2に示す。

### 1. 注射剤

A. ビカーボン注(500 mL) 1回 500~1,000 mL 静注  
 心不全, 腎不全がない場合, ビカーボン 500 mL に 50%ブドウ糖 20 mL 1 A を混ぜ点滴静注する。ビカーボンは Na 135 mEq/L, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 25 mEq/L と細胞外液の組成に近く, 代謝性アシドーシス発作時に合併しやすい低 Na 血症と代謝性アシドーシスの補正に, ミトコンドリア異常症の救急治療でもっとも有用な輸液製剤と考えられる。輸液スピードは脱水の重症度に応じて増減する。初期輸液としては体重あたり 20 mL/kg/hour 程度とし, 1時間の経過のちに血清 Na および血液ガスを参考にしながら輸液量を調整し, 緩速輸液, 維持輸液とする。腎不全, 心不全がある場合, ナトリウム負荷は避けなければならない, 他の基剤を

選択する。また, 脳浮腫が予測される場合, 水分の過剰投与を避け, マンニトールなどの脳圧降下剤や利尿剤を選択する。

B. アルギ U 注(200 mL : 10%アルギニン塩酸塩)  
 1回 5 mL/kg/hour 静注

MELASの脳卒中様発作であれば, 脳卒中様発作発現から6時間以内にアルギ U 5 mL/kg/one shoot の急性期治療が有効である<sup>1)</sup>。図3にアルギニン投与後の血漿中のパラメーターを示す。アルギニンのピークは投与後15分で9.5 mM 程度まで上昇する。一方, シトルリン, cGMP, NO<sub>x</sub> のピークは30分となる。脳卒中様発作発現後2時間でアルギニンを投与し, その後継時的に観察したMRI画像を図4に示す。発作後12時間でのMRI画像は, DWI 高信号, ADC 低信号, T2WI で変化なく, 超急性期画像を示している。しかし, 7日後, 1ヵ月後および42日後のMRI

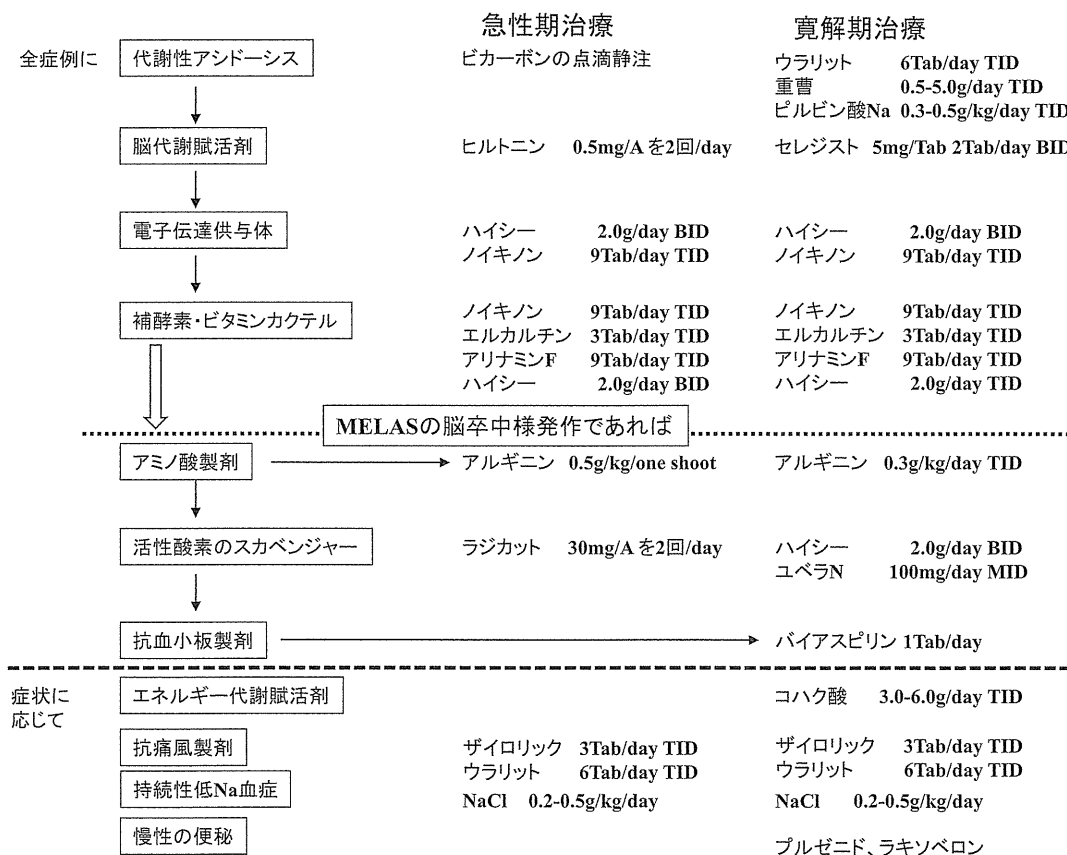


図2 ミトコンドリア異常症に対する治療法選択のフローチャート

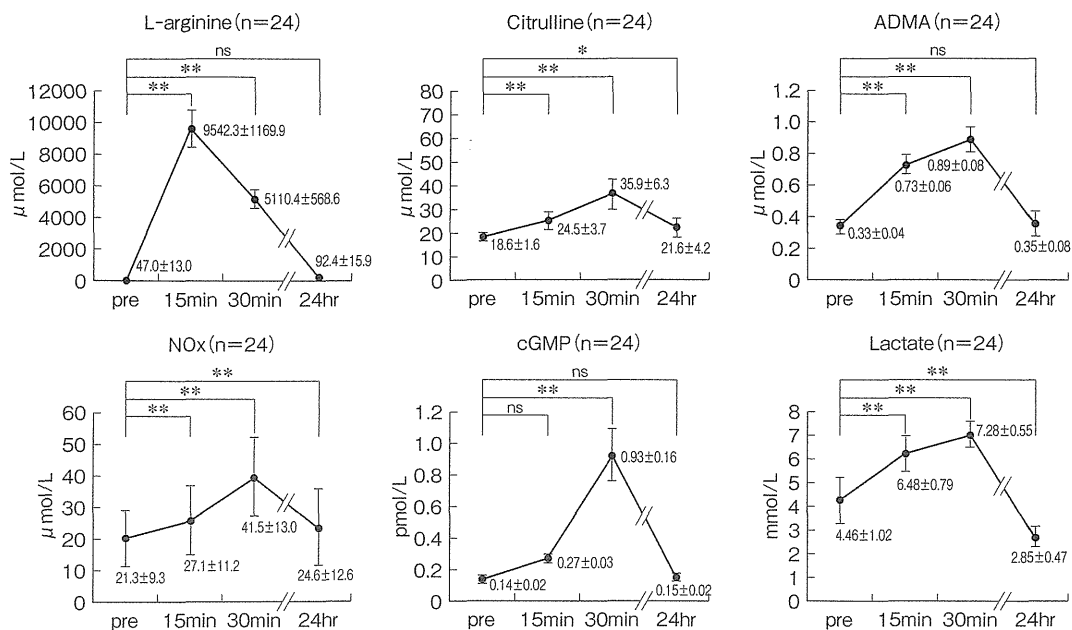


図3 アルギニン静注後の各種パラメーター

アルギ U 5 mL/kg/one shoot の急性期治療後、アルギニンのピークは投与後15分で9.5 mM程度まで上昇する。一方、シトルリン、cGMP、NOxのピークは30分となる。したがって、アルギニンの血管拡張能は投与後30分でピークとなると考えられる。

画像では、全く異常像は消失した。このように、発作後超早期(2時間以内)にアルギニンを静注することで、臨床症状のみならずMRI画像上も異常が全く消失した。この治療は、日本医師会治験促進センターの医師主導治験として2年間の治験が終了し、現在PMDAに申請準備中である。アルギUの急性期効果は、MELASに合併する血管内皮機能不全に対する効果と考えられているが、投与開始時期が早ければ早いほどその効果がよいと考えられる<sup>2)</sup>。

#### C. ラジカット注(30 mg/A)

1回1A, 1日2回 静注

脳梗塞急性期治療薬であり、フリーラジカルを消去し過酸化脂質産生を抑制し、脳細胞の酸化的障害を抑制するといわれている。発作開始後24時間以内に開始し、最大2週間使用する。

#### D. ヒルトニン注(0.5 mg/A)

1回1A, 1日2回 静注

遷延性の意識障害が続く場合は脳代謝賦活剤として使用する。

#### E. ソルメドロール注(500 mg/A)

1回30 mg/kg/日, 3日連続 静注

種々の治療に効果がみられない場合、ステロイドパルス

療法を行うが、効果に関しては不明である。回復期には急速な脳萎縮がおこなることが多い。

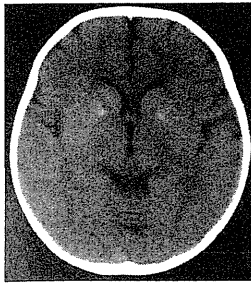
## 2. 内服薬

A. ザイロリック錠(100 mg) 3錠 分3 食後  
高乳酸血症(血漿中乳酸値が40 mg/dL以上の場合)では、腎尿細管での尿酸排泄が競合阻害を受けるため、高尿酸血症を生じる。

B. ウラリット錠(100 mg) 6錠 分3 食後  
尿をアルカリ化し尿酸排泄を促す。

C. ハイシー細粒(250 mg/包) 2,000 mg 分2  
フリーラジカルのスキャベンジャー。

D. ノイキノン錠(10 mg) 9錠 分3 食後  
電子伝達系供与体。リンパ管を経て吸収され、細胞内ミトコンドリアに取り込まれる。抗酸化作用を有し、酸素利用効率を改善する。日常生活動作の改善、血中乳酸・ピルビン酸値の低下を認める報告がある。中枢神経系の乳酸・ピルビン酸も低下させるが、外因性CoQ10は脳の血液脳関門を通過しないので、外因性CoQ10は中枢神経系に対して間接的に関与していると考えられている。副作用に発疹、胃部不快感、食欲減退などがある。イデベノンとCoQ10と



6 years-old girl  
L-arginine therapy at 2 hours after the onset of  
stroke-like episodes

DWI

ADC

T2WI

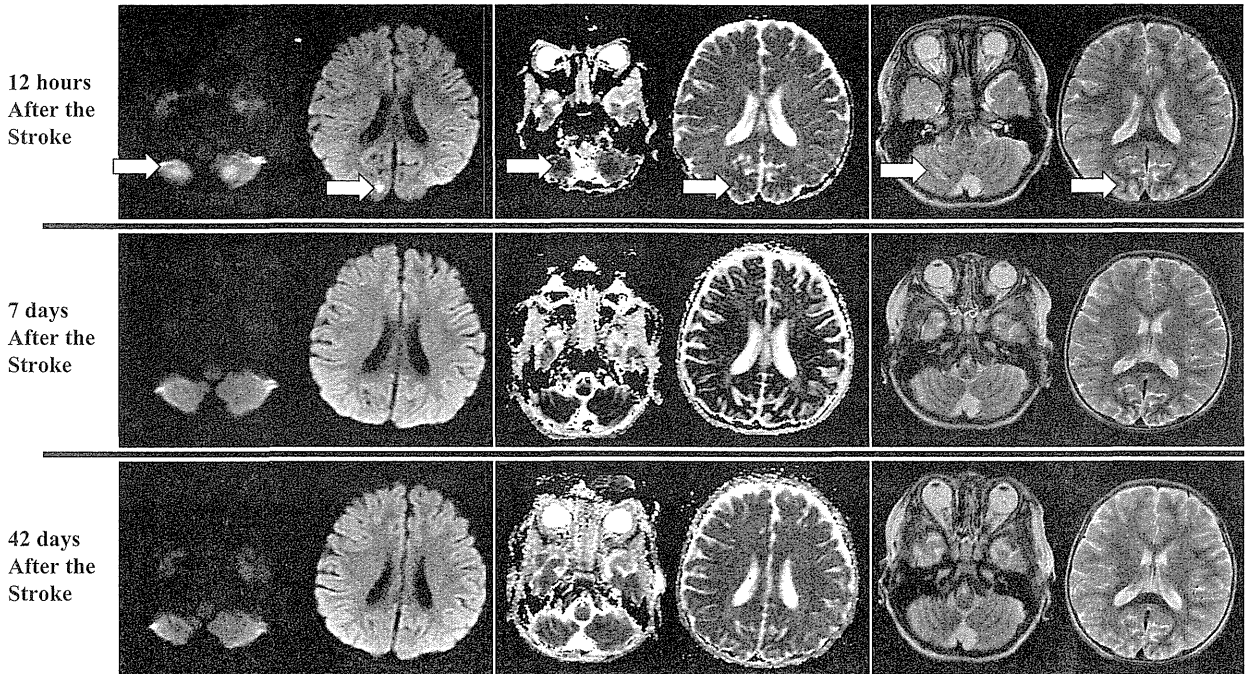


図 4 超急性期にアルギニンを使用した場合の継続的な脳 MRI 変化

MELAS/Leigh 脳症オーバーラップで外来フォロー中の患者で、けいれん、視野の異常、意識障害などの脳卒中様発作を来した。発現後 2 時間でアルギニンを投与し、その後継続的に観察した脳 MRI 画像を示す。発作後 12 時間での MRI 画像は、DWI で両側小脳半球および右後頭葉視放線領域に高信号を示し、同部位は ADC にて低信号、一方 T2WI で変化はなく、超急性期画像を示している。しかし、同部位は、7 日後、1 ヶ月後および 42 日後の MRI 画像では、全く異常像は消失した。

似た化学構造をしているがイソプレノイド残基が少なく、血液脳関門を通過する。細胞内ミトコンドリア内で抗酸化作用を有する。

E. アリナミン F 錠 (25 mg) 9 錠 分 3 食後

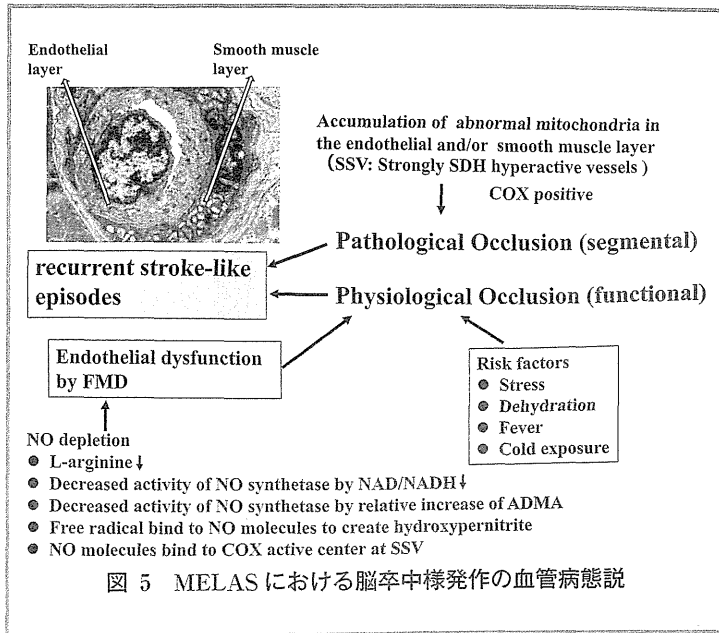
ピルビン酸脱水素酵素の補酵素としての賦活作用。生体内で ATP からピロリン酸の転移を受けコカルボキシラーゼとなって、ピルビン酸、あるいは  $\alpha$ -ケトグルタル酸などの脱炭酸反応の補酵素として作用する。

F. エルカルチン錠 (300 mg) 3 錠 分 3 食後

炭素数 8 以上の中鎖および長鎖脂肪酸の膜透過を助長し、エネルギー産生系を活性化する。

### 寛解期の維持療法

現在行われているミトコンドリア異常症に対する治療法は、少数の症例報告を参考にした治療法であり、治験研究を経た十分なエビデンスに基づいた治療法はない<sup>3)</sup>。ミトコンドリア異常症に対し実際に使用されている薬剤が、患者の病状経過および生命予後にどれだけ効果があるかは不明である。根本的なミトコンドリアの機能障害を取り除くことができればよいが、現状では極めて難しい。工業用化合物であるジクロロ酢酸が高乳酸血症治療薬として使用されていたが、当初から指摘されている、肝、腎毒性に加えて末梢神経障害が報告され、現在では使用されていない<sup>4)</sup>。



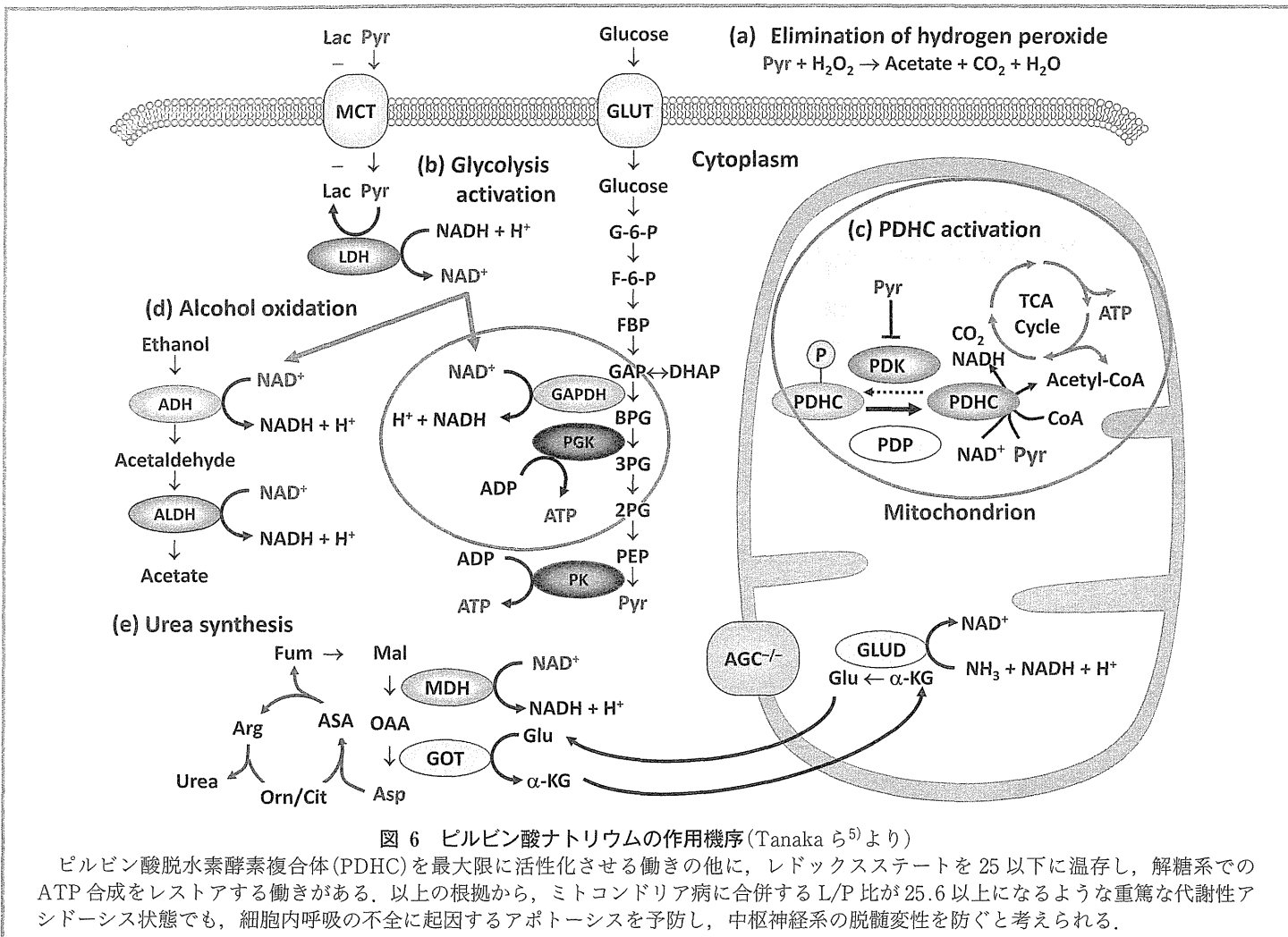
これに代わりピルビン酸ナトリウム治療が注目されている<sup>5)</sup>。

内服薬

A. アルギニ細粒(L-アルギニン塩酸塩)

0.3~0.5 g/kg/日 分3 食後 適用外使用

MELAS での脳卒中様発作の予防目的で血管内皮機能改善薬として使用する<sup>1,2,6)</sup>。MELAS 患者の脳卒中様発作寛解期に L-アルギニンを投与することで、発作の予防および重症度の軽減にも有効であり、医師主導治験を経て承認申請準備中である(平成 23 年 6 月治験終了)。発作予防するにはトラフレベルが重要と考えられ、頻回発作を来す場合、血漿中のアルギニン濃度をモニターし、トラフレベル



ピルビン酸脱水素酵素複合体(PDHC)を最大限に活性化させる働きの他に、レドックスステートを 25 以下に温存し、解糖系での ATP 合成をレストアする働きがある。以上の根拠から、ミトコンドリア病に合併する L/P 比が 25.6 以上になるような重篤な代謝性アシドーシス状態でも、細胞内呼吸の不全に起因するアポトーシスを予防し、中枢神経系の脱髄変性を防ぐと考えられる。

が100  $\mu\text{mol/L}$  以下になる場合、内服量を増加するか、1日分4にして服薬してもらうなどの工夫が必要である。また、感染などの高サイトカイン血症状態、脱水、精神的ストレス、寒冷暴露などの神経反射が脳卒中様発作の誘因となることから、このような環境とならないように最大限の注意を払うことが、コンプライアンスを高める以上に発作予防に重要と考えられる(図5)。

B. ザイロリック錠(100 mg) 3錠 分3 食後

高乳酸血症(血漿中乳酸値が40 mg/dL 以上の場合)では、腎尿細管での尿酸排泄が競合阻害を受けるため高尿酸血症の合併が多い。

C. ウラリット錠(100 mg) 6錠 分3 食後

尿をアルカリ化し尿酸排泄を促す。

D. ハイシー細粒(250 mg/包) 2,000 mg 分2

フリーラジカルのスカベンジャー。生体内で酸化還元反応に関与し他酵素を活性化。ストレスに対する抵抗力を増加させる。血管内皮機能の改善としての効果あり。副作用に悪心、嘔吐などがある。

E. ノイキノン錠(10 mg) 9錠 分3 食後

電子伝達系供与体。

F. アリナミンF錠(25 mg) 9錠 分3 食後

ピルビン酸脱水素酵素の補酵素としての賦活作用。

G. エルカルチン錠(300 mg) 3錠 分3 食後

炭素数8以上の中鎖および長鎖脂肪酸の膜透過を助長し、エネルギー産生系を活性化する。

H. ユベラN(カプセル)(100 mg) 1錠 分1 朝食後

フリーラジカルのスカベンジャー。ミトコンドリアなどの生体膜を安定化させ、血管壁の透過性や抵抗性を改善する。また末梢血行を促すとともに、血小板粘着・凝集能を抑制して微小循環系の動態を改善する。体内で強力な抗酸化作用を示し、過酸化脂質の精製を抑制する。

I. バイアスピリン(100 mg) 1錠 分1 食後

血小板に作用して抗凝固作用を期待する。

J. ピルビン酸ナトリウム 工業用試薬

ミトコンドリア異常症の cytopathy を予防する唯一の化合物と考えられる。図6にピルビン酸ナトリウムの作用

機序を示す<sup>5)</sup>。ミトコンドリア異常症では、ATP産生不足により細胞のアポトーシスが進行し、最終的には Leigh 脳症に代表される重要細胞の脱落変性が生じる。特に、高乳酸血症が重度でL/P比が25.6以上になる患者では、解糖系のATP合成も完全にストップする。このため、このアポトーシスが急速に進行し、中枢神経系細胞の脱落変性も進行すると考えられる。この化合物は、ジクロロ酢酸同様、ピルビン酸脱水素酵素複合体(PDHC)を最大限に活性化させる働きの他に、レドックスステートを25以下に温存し、解糖系のATP合成をレストアする働きがあり、アポトーシスを予防すると考えられる。ピルビン酸ナトリウムという工業用特級試薬を、ミトコンドリア脳筋症に合併する高乳酸血症の治療薬として開発するプロジェクトは、平成24年4月1日付けで厚生労働省難治疾患等克服研究事業の重点領域研究(主任研究者:古賀靖敏)として採択された。試薬からの医薬品開発として、また、アルギニンの MELAS に対する治療法と同様、日本から世界に発信できる新しい治療法として世界から注目されている<sup>7~9)</sup>。

## 文 献

- 1) Koga Y, Akita Y, Nishioka J, et al. L-arginine improves the symptoms of stroke-like episodes in MELAS. *Neurology*. 2005 ; 64 : 710-2.
- 2) Koga Y, Akita Y, Nishioka J, et al. Endothelial dysfunction in MELAS was improved by L-arginine supplementation. *Neurology*. 2006 ; 66 : 1766-9.
- 3) Pfeffer G, Majamaa K, Turnbull DM, et al. Treatment for mitochondrial disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 ; 4 : CD004426.
- 4) Kaufmann P, Engelstad K, Wei Y, et al. Dichloroacetate causes toxic neuropathy in MELAS: a randomized, controlled clinical trial. *Neurology*. 2006 ; 66 : 324-30.
- 5) Tanaka M, Nishigaki Y, Fuku N, et al. Therapeutic potential of pyruvate therapy for mitochondrial diseases. *Mitochondrion*. 2007 ; 7 : 399-403.
- 6) Koga Y, Povalko N, Katayama K, et al. Molecular pathology of MELAS and l-arginine effects. *Biochim Biophys Acta*. 2012 ; 1820 : 608-14.
- 7) Saito K, Kimura N, Oda N, et al. Pyruvate therapy for mitochondrial DNA depletion syndrome. *Biochim Biophys Acta*. 2012 ; 1820 : 632-6.
- 8) Koga Y, Povalko N, Katayama K, et al. Beneficial effect of pyruvate therapy on Leigh syndrome due to a novel mutation in PDH E1 $\alpha$  gene. *Brain Dev*. 2012 ; 34 : 87-91.
- 9) Komaki H, Nishigaki Y, Fuku N, et al. Pyruvate therapy for Leigh syndrome due to cytochrome c oxidase deficiency. *Biochim Biophys Acta*. 2010 ; 1800 : 313-5.

## ミトコンドリア病

### —アルギニン療法, ピルビン酸ナトリウム療法など—

古賀靖敏\*

#### はじめに

ミトコンドリア病の根本治療は、ミトコンドリア機能障害を正常化することである。しかし、医学研究が進んだ今日においても、本症を治療適応として承認された薬剤は存在しない<sup>1)</sup>。世界で開発中のミトコンドリア病の治療介入治験は、数薬剤が存在するが、いまだにランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験などエビデンスレベルの高い結果は出ていず、現在は専門家のオピニオンを中心とした治療が行われている。ミトコンドリア病に対し現在使用されている薬剤もしくは試薬をホームページに示す(久留米大学医学部小児科ホームページのミトコンドリア病パンフレット:<http://www.ped-kurume.com/pdf/mitochondria.pdf>)。しかし、そのエビデンスレベルはいずれもレベル4 (expert opinion) と低く、治験を経たものは1剤もない。ここでは、現在、日本で開発中の治療薬2剤について紹介する。

#### I. MELAS に合併する血管内皮機能障害に対する L-アルギニン療法

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物質が蓄積する。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、その血管内皮機能の機能異常が起こっていると考えられる。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 が減衰し、また、もともと存在する電子伝達系酵素欠損により、redox potential に異常をきたし、NADH 過剰状態から NO 合成酵素の反応を補酵素のレベルで抑制すると考えられ、結果的には血管内皮機能不全に陥る<sup>2)</sup>(図 1)。MELAS 患者の脳卒中様発作時は、NO の基質であるアルギニンの低値があることから、患者ではさらに血管の拡張能が低下する。脳卒中様発作急性期症状に対する 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 cGMP 濃度を上げることにより、脳の中小動脈の正常な血管生理機能を回復させ、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と思われる<sup>3)</sup>(図 2)。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、脳の小中動脈の急性虚血性障害を著明に改善する<sup>4)</sup>。MELAS 患者に対する L-アルギニン投与は、MELAS 患者の卒中様急性期だけでなく、発作間歇期の予防にもきわめて有効な治療法であると考えられる。脳卒中様発作急性期には、L-アルギニン・HCl 10%溶液(アルギ U 注<sup>®</sup>)で 5 mL/kg/時 (0.5 g/kg) を 1 時間かけて静注投与する。発

Koga Yasutoshi

\* 久留米大学医学部小児科

(〒830-0011 久留米市旭町 67)

TEL 0942-31-7565 FAX 0942-38-1792

E-mail : yasukoga@med.kurume-u.ac.jp

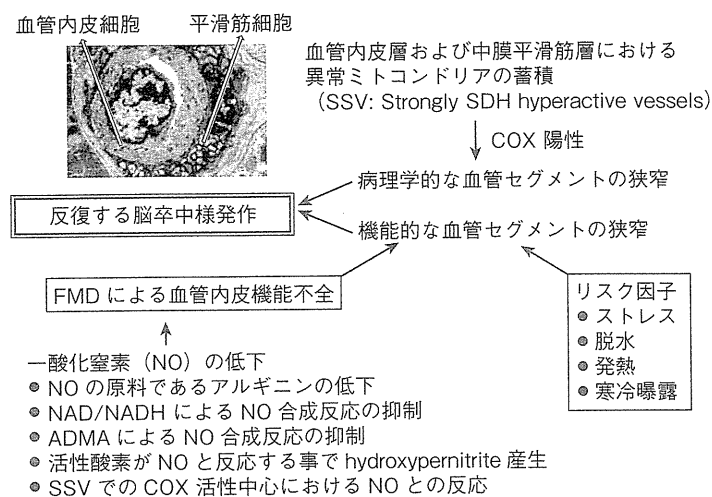


図 1 MELAS の脳卒中様発作の病態 (Koga ら<sup>4)</sup>, 2012)

MELAS では、血管内皮層および中膜平滑筋層における異常ミトコンドリアの蓄積が SSV として報告され、病理学的な血管セグメントの狭窄が存在する。また、脳卒中様発作時には NO の基質であるアルギニンの低下、レドックス状態が酸化型に傾くことでの NAD/NADH による NO 合成反応の抑制、活性酸素蓄積による NO の減衰などが相まって、血管内皮依存性動脈拡張力の低下として働く。

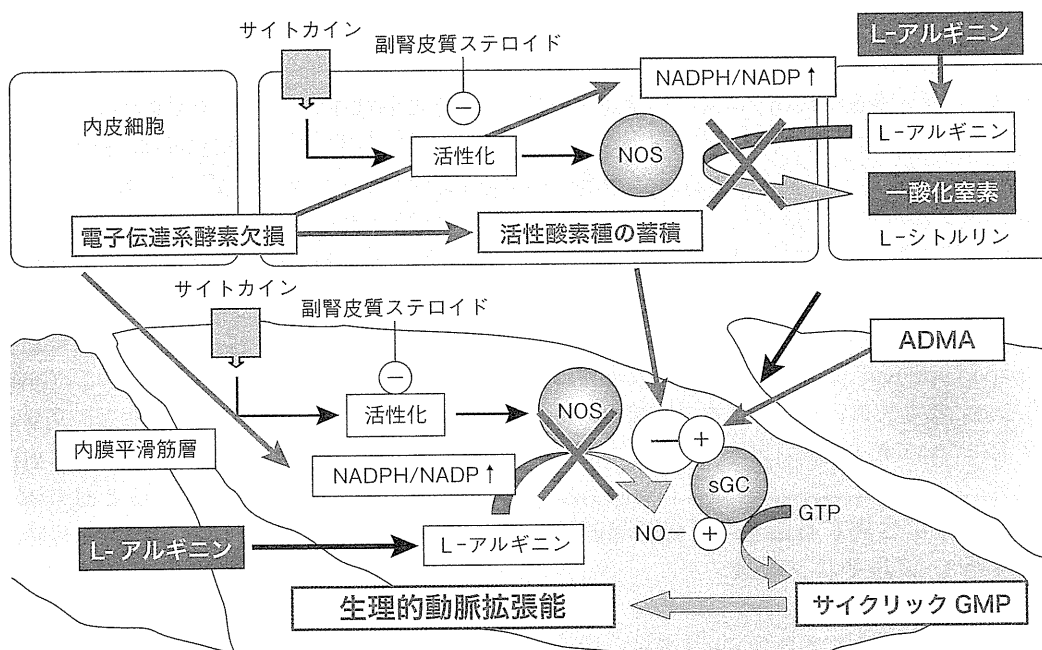


図 2 MELAS 脳卒中様発作に対するアルギニン治療  
アルギニンの効果発現のスキームを示す。

作寛解期には、発作の予防および重症度の軽減目的に内服療法を行う。用法用量は、0.3~0.5 g/kg/日を分3で内服投与し、血漿中の L-アルギ

ニンのトラフ値を 100  $\mu\text{mol/L}$  以上に維持する。頻回の脳卒中様発作を起こしている患者では、上記投与量を 1 日 4~6 回に分けて服薬し、トラフ

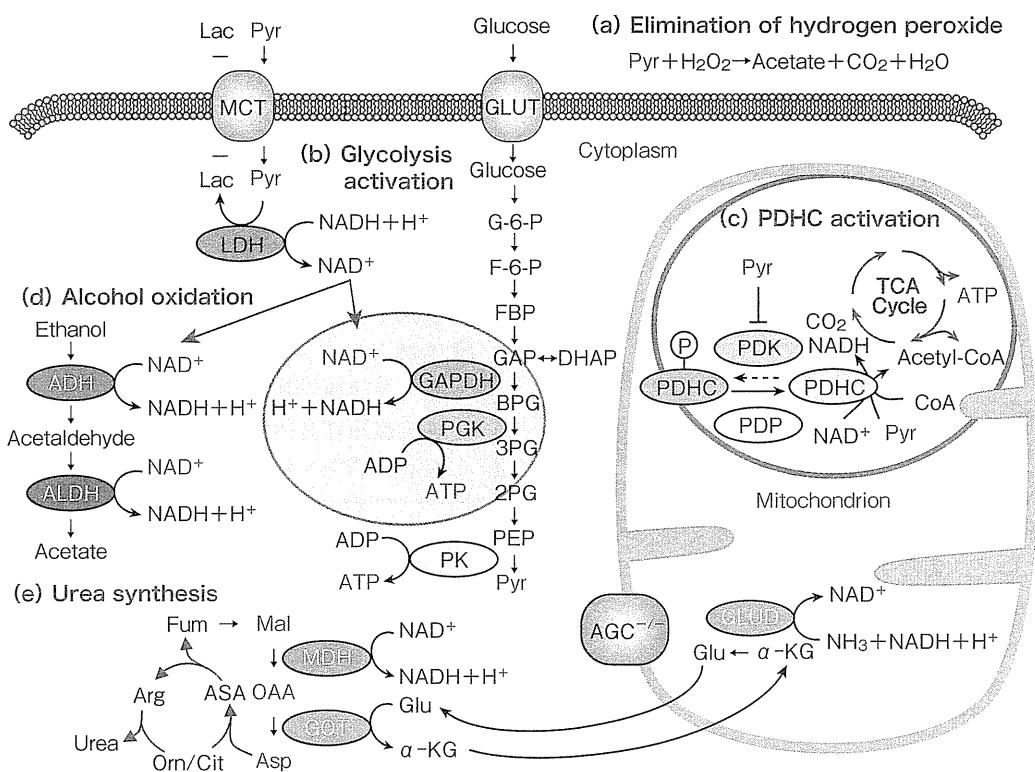


図3 ピルビン酸ナトリウムの作用機序 (Tanaka ら<sup>6)</sup>, 2007)

ピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDHC) を最大限に活性化させる働きのほかに、レドックスステートを 25 以下に温存し、解糖系での ATP 合成をレストアする働きがある。以上の根拠から、ミトコンドリア病に合併する L/P 比が 25.6 以上になるような重篤な代謝性アシドーシス状態でも、細胞内呼吸の不全に起因するアポトーシスを予防し、中枢神経細胞の脱落変性を防ぐと考えられる。

値が 100  $\mu\text{mol/L}$  以下にならないように用法用量を調節する必要がある。日本人 MELAS 患者 96 名の 5 年間のコホート研究結果が明らかになり<sup>5)</sup>、アルギニンが自然予後をどれだけ改善できるか検証するのが今後の課題となる。平成 23 (2011) 年 2 月には日本医師会治験促進センター採択の 2 年間の医師主導治験が終了し (治験調整医師: 古賀靖敏), 現在, 承認申請へ向けての準備中である。この治験では, 脳卒中様発作急性期治療の関しては, 有意な効果が確認できた。この成果をふまえ, 平成 24 (2012) 年秋には承認申請提出予定である。

## II. ミトコンドリア病に合併する高乳酸血症に対するピルビン酸ナトリウム療法

ミトコンドリア病は電子伝達系酵素障害を伴

い, その ATP 合成不全により起こる種々の細胞障害を mitochondrial cytopathy と総称する。臨床的には重要臓器における細胞障害が細胞死を惹起し, さらなる機能不全をきたす。この ATP 合成不全による細胞死を予防する唯一の化合物と考えられるのが, ピルビン酸ナトリウムである。図 3 にピルビン酸ナトリウムの作用機序を示す<sup>6)</sup>。ミトコンドリア異常症では, ATP 産生不足により細胞のアポトーシスが進行し, 最終的には Leigh 脳症に代表される重要細胞の脱落変性が生じる。とくに, 高乳酸血症が重度で, L/P 比が 25.6 以上になる患者では, 解糖系の ATP 合成も完全にストップする。このため, このアポトーシスが急速に進行し, 中枢神経細胞の脱落変性も進行すると考えられる。この化合物は, DCA 同様, ピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDHC) を最大限に活性化させる働きのほかに,



レドックスステートを 25 以下に温存し、解糖系の ATP 合成をレストアする働きがあり、アポトーシスを予防すると考えられる。実際、ミトコンドリア DNA 欠乏症による Leigh 脳症に対する治療効果<sup>7)</sup>、ピルビン酸脱水素酵素 PDH E1 $\alpha$  欠損症による Leigh 脳症に対する治療効果<sup>8)</sup>、チトクローム C 酸化酵素欠損症による Leigh 脳症に対する治療効果<sup>9)</sup>などがすでに報告されている。ピルビン酸ナトリウムという工業用特級試薬を、ミトコンドリア脳筋症に合併する高乳酸血症の治療薬として開発するプロジェクトは、平成 24 (2012) 年 4 月 1 日付けで、厚生労働省難治疾患等克服研究事業の重点領域研究（主任研究者：古賀靖敏）として採択された。試薬からの医薬品開発として、またアルギニンの MELAS に対する治療法と同様、日本から世界に発信できる新しい治療法として世界から注目されている。

## おわりに

希少疾病であるミトコンドリア病の治療薬開発は、疾患の疫学調査、自然歴、適切な臨床的評価指標がなく、インフラ整備が整っていないこと、また慢性進行性の重篤な経過をとるために二重盲検プラセボ対照比較試験が行い難いなどの理由で、世界的にその開発は遅れている。今後の臨床治験研究の進歩が期待される。

## 文 献

- 1) Pfeiffer G, Majamaa K, Turnbull DM, et al : Treatment for mitochondrial disorders. Cochrane Database Syst Rev, 2012 Apr 18 ; 4 : CD004426
- 2) Koga Y, Akita Y, Nishioka J, et al : Endothelial dysfunction in MELAS was improved by L-arginine supplementation. Neurology **66** : 1766-

## Key Points

- ① 希少難治疾病とは、日本では患者数 5 万人以下の疾病を指し、難治性進行性疾患が多く、治療法開発が遅れやすい。
- ② 治験のためのインフラ整備のなかでも、疫学調査、病態生理、自然歴、適切な臨床的評価指標の項目が必須であるが、希少難治疾病では整備が遅れる。
- ③ 治験とは、臨床研究のなかで、薬事法に従って諸種の法規制を遵守し、将来、薬の適応症承認を得るために行うハイスペックな臨床研究を指す。

1769, 2006

- 3) Koga Y, Akita Y, Nishioka J, et al : L-arginine improves the symptoms of stroke-like episodes in MELAS. Neurology **64** : 710-712, 2005
- 4) Koga Y, Povalko N, Katayama K, et al : Molecular pathology of MELAS and L-arginine effects. Biochem Biophys Acta **1820** : 608-614, 2012
- 5) Yatsuga S, Povalko N, Katayama K, et al : MELAS : A nationwide prospective cohort study of 96 patients in Japan Biochem Biophys Acta **1820** : 619-624, 2012
- 6) Tanaka M, Nishigaki Y, Fuku N, et al : Therapeutic potential of pyruvate therapy for mitochondrial diseases. Mitochondrion **7** : 399-403, 2007
- 7) Saito K, Kimura N, Oda N, et al : Pyruvate therapy for mitochondrial DNA depletion syndrome. Biochim Biophys Acta **1820** : 623-626, 2012
- 8) Koga Y, Povalko N, Katayama K, et al : Beneficial effect of pyruvate therapy on Leigh syndrome due to a novel mutation in PDH E1 $\alpha$  gene. Brain Dev **34** : 87-91, 2012
- 9) Komaki H, Nishigaki Y, Fuku N, et al : Pyruvate therapy for Leigh syndrome due to cytochrome c oxidase deficiency. Biochim Biophys Acta **1800** : 313-315, 2010

\* \* \*

### ㉑ 関節拘縮や脊柱変形

リハビリテーションと、整形外科医の指導のもとで、理学療法による運動機能訓練やADLとQOLの向上を目指した生活指導や整形外科的治療を行う。

### ㉒ 医療費助成制度

脊髄小脳変性症は、特定疾患研究事業の対象疾患になっているため、医療費助成の制度があり、「特定疾患医療受給者証」の交付を受けると治療にかかった費用の一部が助成される。

## ミトコンドリア脳筋症

mitochondrial encephalo myopathy

古賀靖敏 久留米大学大学院教授・小児科学

### ● 病態

ミトコンドリア脳筋症は、ヒトのエネルギー代謝の中核として働く細胞内小器官ミトコンドリアの機能不全により、全身臓器の種々の症状を呈する症候群である。電子伝達系酵素、ピルビン酸代謝、TCAサイクル関連代謝など多岐にわたる原因が存在するため、実に多彩な症状を呈する。

### ● 治療方針

ミトコンドリア機能障害を最小限に抑えるための原因療法について、急性期と寛解期維持療法につき記載する。

### ㉑ 急性期

代謝性アシドーシスとMELAS(ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作症候群)の脳卒中様発作急性期治療の場合以下の治療を行う。

㉑ 処方例 下記の薬剤を症状に応じて適宜用いる。

1) アルギン酸ナトリウム注(10%) 1回5mL/kg 1時間かけて点滴静注。適用外使用。

1)は脳卒中様発作発症後6時間以内のMELAS患者の治療薬。血管外に漏れると壊死を起こす。2011年6月医師主導治験が終了し、適応申請予定。

2) ラジカット注(30mg/A) 1回30mg 1日2回 点滴静注

3) メイロン注 必要量(mEq) = base deficit(mEq/L) × 0.2 × 体重を5%ブドウ糖で当量希釈し、ゆっくり静注。しかし、アシドーシスが持続する場合、状況により適宜増加

4) ドルミカム注(10mg/2mL) 0.1~0.3mg/kg/時 持続点滴静注

5) マンニトール注(20%) 1回0.5~2g/kg 1日4回 点滴静注。脳圧亢進に対して用いる

6) ヒルトニン注 1回1mg/mL 1日1回 静注 10日間(意識障害がある場合)

### ㉒ 寛解期維持療法

1. 残存する酵素活性を最大限に賦活化するための治療

a. ピルビン酸脱水素酵素複合体の賦活化 TCAサイクルの入口であるピルビン酸脱水素酵素複合体を最大限に活性化させ、エネルギー産生を改善させる。

#### ㉑ 処方例

1) ピルビン酸ナトリウム(試薬) 1日0.3~0.5/kg. 副作用として下痢

2) ジクロロ酢酸ナトリウム(試薬) 1回50mg/kg 1日2~3回 静注。その後25mg/kg/12時で維持。

または、20~50mg/kg 分2 朝・夕。投与2時間後の血中濃度を100~120μg/mLに維持。重篤な副作用として末梢神経障害、肝・腎障害

b. 補酵素・ビタミン剤の補充療法 代謝系酵素反応の多くのステップで重要な補酵素となる各種ビタミンの補充を行う。

㉑ 処方例 下記の薬剤を症状に応じて適宜用いる。

1) アリナミンF錠(5・25・50mg) 50~100mg 分2 朝・夕、またはアリナミンF注(50mg/20mL/管) 50~100mg 2回に分けて静注

- 2) リボフラビン細粒(0.2・1%) 50~200 mg 分2 朝・夕
- 3) アデロキシシシ散(10%) 50~100 mg 分2 朝・夕
- 4) ハイシー顆粒(25%) 1~4 g(製剤量として) 分2 朝・夕
- 5) ユベラ N 細粒(40%) 10~50 mg 分2 朝・夕
- 6) エルカルチン錠(100・300 mg) 30~60 mg/kg 分3 朝・昼・夕
- 7) ビオチン散(0.2%) 0.5~2 mg 分2 朝・夕
- 8) コハク酸ナトリウム(試薬) 0.2~0.3 g/kg 分3 朝・昼・夕

2. その他

**処方例** 下記の薬剤を症状に応じて適宜用いる。

- 1) ノイキノン錠(10 mg) 3~5 mg/kg または150 mg/日 分2 朝・夕
- 2) アルギU 配合顆粒 0.3~0.5 g/kg(製剤量として) 分3 朝・昼・夕(脳卒中様発作の予防)
- 3) ウラリット-U 配合散もしくはウラリット錠 3g 分3 朝・昼・夕
- 4) バイアスピリン錠 100 mg 分1 朝

## ジストニー

dystonia

熊田聡子 東京都立神経病院・神経小児科医長

### ●病態

ジストニーとは持続の長い異常な筋収縮により捻転性の異常姿勢や不随意運動をきたす病態である。

原因が明らかでなくジストニーを唯一の症状とする一次性と、周産期障害・脳炎・代謝変性疾患などの原疾患に伴う二次性に大別される。また、ジストニーの出現部位により全身性と局所性に分類される。小児では全身性が多い。

### ●治療方針

症候的治療として、薬物療法・ボツリヌス毒素療法・脳深部刺激療法がある。

#### 薬物療法

1. L-ドパ 瀬川病ではL-ドパが少量で著効する。一側下肢の内反で発症するとされるが非典型的な症候を示す例もあるので、原因不明のジストニー患者においては必ず投与を試みる。

#### 処方例

1) ドパストン散(98.5%) 10~20 mg/kg (成分量として) 分2~3

10代以降は脱炭酸化酵素阻害薬との合剤2)にする。

2) メネシット錠(L-ドパとして100 mg) L-ドパとして4~5 mg/kg 分2~3

2. 抗コリン薬 全身性・局所性ジストニーの一部で有効。線条体のコリン作動性介在ニューロンに対する作用が推定される。しばしば大量投与が必要。効果は数週から数か月かけて現れるので、少量から開始し数日ごとに漸増。中止の際も漸減。副作用は、口渴・霧視・排尿障害・便秘・眼圧上昇・行動異常・記憶障害。

#### 処方例

アーテン散(1%)0.1 mg/kg(成分量として) 以下から開始 分3 効果と副作用を見ながら3~4か月かけて漸増。最大投与量1 mg/kg 程度

3. その他 緊張時に症状の増悪する患者ではベンゾジアゼピン系薬剤の効果が期待される。またGABA誘導体(バクロフェン)の大量投与が有効との報告があるが、眠気・脱力などの副作用に十分注意する。

#### ボツリヌス毒素療法

神経筋接合部におけるアセチルコリンの放出を阻害するボツリヌス毒素を筋注することで筋の過緊張を改善させる。局所性のジストニーおよび痙縮に対する治療法で、日本では眼瞼痙攣・片側顔面痙攣・痙性斜頸・小児脳性麻痺患者の下肢痙縮に保険適用がある。近

# ミトコンドリア病

Mitochondrial disorders

古賀靖敏\* *Koga Yasutoshi*

概念：ミトコンドリア病はヒトのエネルギー代謝の中核として働く細胞内小器官ミトコンドリアの機能不全により、神経、筋、心臓、腎臓など全身臓器に種々の症状を呈する遺伝性進行性変性疾患である。原因は、エネルギー産生に関与する種々の遺伝子の異常であり、ミトコンドリア DNA もしくは核 DNA が関与する。小児でもっとも多い病型である MELAS および Leigh 脳症について述べる。

MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes)

疾患概念：40 歳以前に、頭痛、嘔吐、けいれん、視野異常、四肢の運動麻痺、意識障害などで発症する脳卒中様発作を特徴とする病型である。急性期の頭画像では、脳卒中と類似した異常所見を呈するが、主な脳動脈の血管支配領域に一致しない。このような臨床症状および画像上の異常領域が、時間的、空間的に改善・増悪を繰り返し、慢性進行性の経過をたどり、最終的には、脳血管性認知症、多臓器不全で死亡する。

病態生理：患者の 80% でミトコンドリア DNA の A3243G 変異を認める。その結果、mitochondrial cytopathy, mitochondrial angiopathy が起こると考えら

れる。mitochondrial cytopathy の分子病態は電子伝達系酵素活性の低下であり、その機序として ① tRNA の機能異常による蛋白合成での異常：ミトコンドリア DNA で合成される電子伝達系酵素サブユニットの機能障害による複合体 I, IV の活性低下, ② ミトコンドリア RNA のプロセッシング異常：RNA19 の存在, ③ tRNA の正常機能に必要なタウリン修飾の異常が考えられる。mitochondrial angiopathy は、中小動脈の動脈拡張機能を司る血管内皮機能の不全である。これには、① 血管の微細構造の変化による異常ミトコンドリア増生による解剖学的なセグメントの狭窄, ② NO の原料であるアルギニンの低下, ③ 電子伝達系酵素活性の低下に起因する NAD/NADH 比の低下による NO 合成反応の二次的障害, ④ NO のフリーラジカルとの縮合による消費などが関与している (図) [Koga Y, et al : Biochim Biophys Acta 1820 (5) : 608-614, 2012]。

臨床症状・経過・予後：多くの患者では、10 歳ごろから典型的な脳卒中様発作に気づかれるが、病初期は脳卒中様発作に伴う症状も可逆的である。しかし、発作を繰り返すうちに、明らかな後遺症として残り、最終的には梗塞様領域の脳は萎縮する。合併症に、片頭痛、易疲労性、筋力低下、るい瘦、感音性難聴、外斜視、眼瞼下垂、神経症、肥大型心筋症、WPW 症候群などの心伝導異常、Fanconi 症候群、糖尿病、低身長、甲状腺機能低下症などの多内分泌疾患を伴うことも多い。時間的、空間的にこのような脳卒中様発作を繰り返し、最終的には脳血管性認知症類似の経過で寝たきりもしくは多臓器不全で死亡する。日本人 MELAS の 96 例の 5 年間の追跡調査(コホート研究)では、小児型が成人型より 3.2 倍死亡しや

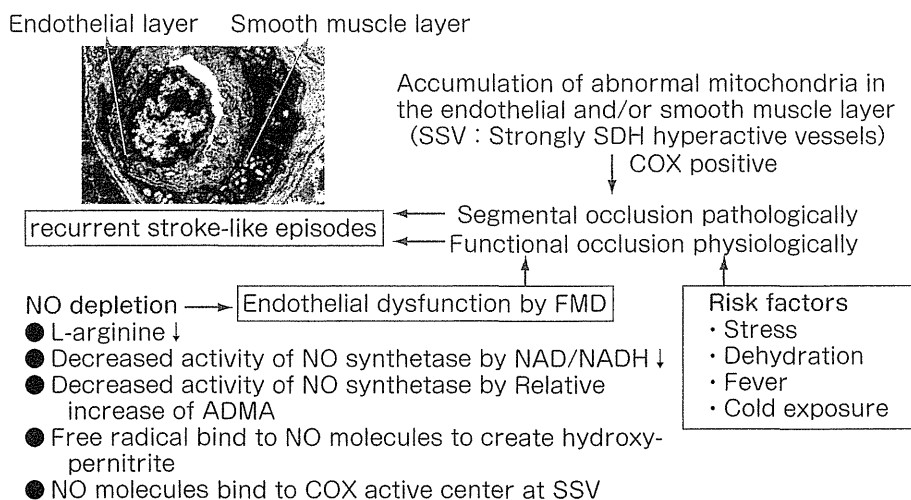


図 Pathogenic Mechanisms of Mitochondrial Angiopathy in MELAS