

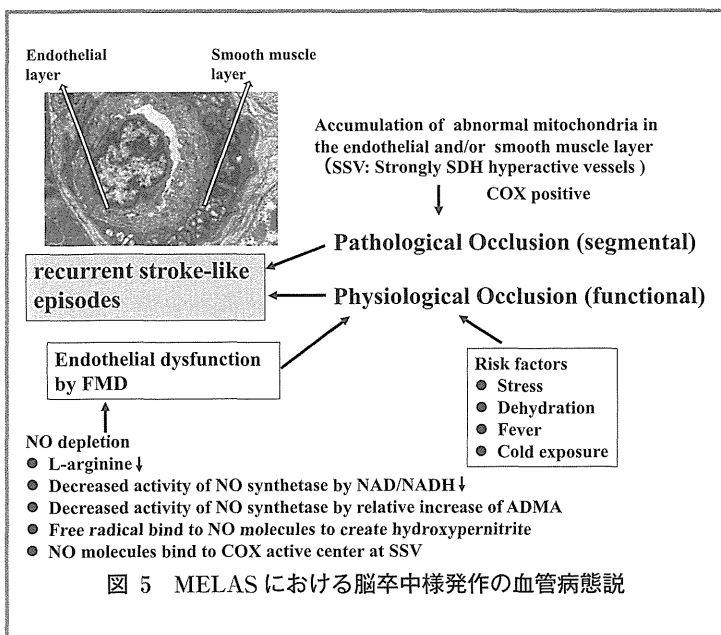
似た化学構造をしているがイソプレノイド残基が少なく、血液脳関門を通過する。細胞内ミトコンドリア内で抗酸化作用を有する。

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 α -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³⁾。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⁴⁾。



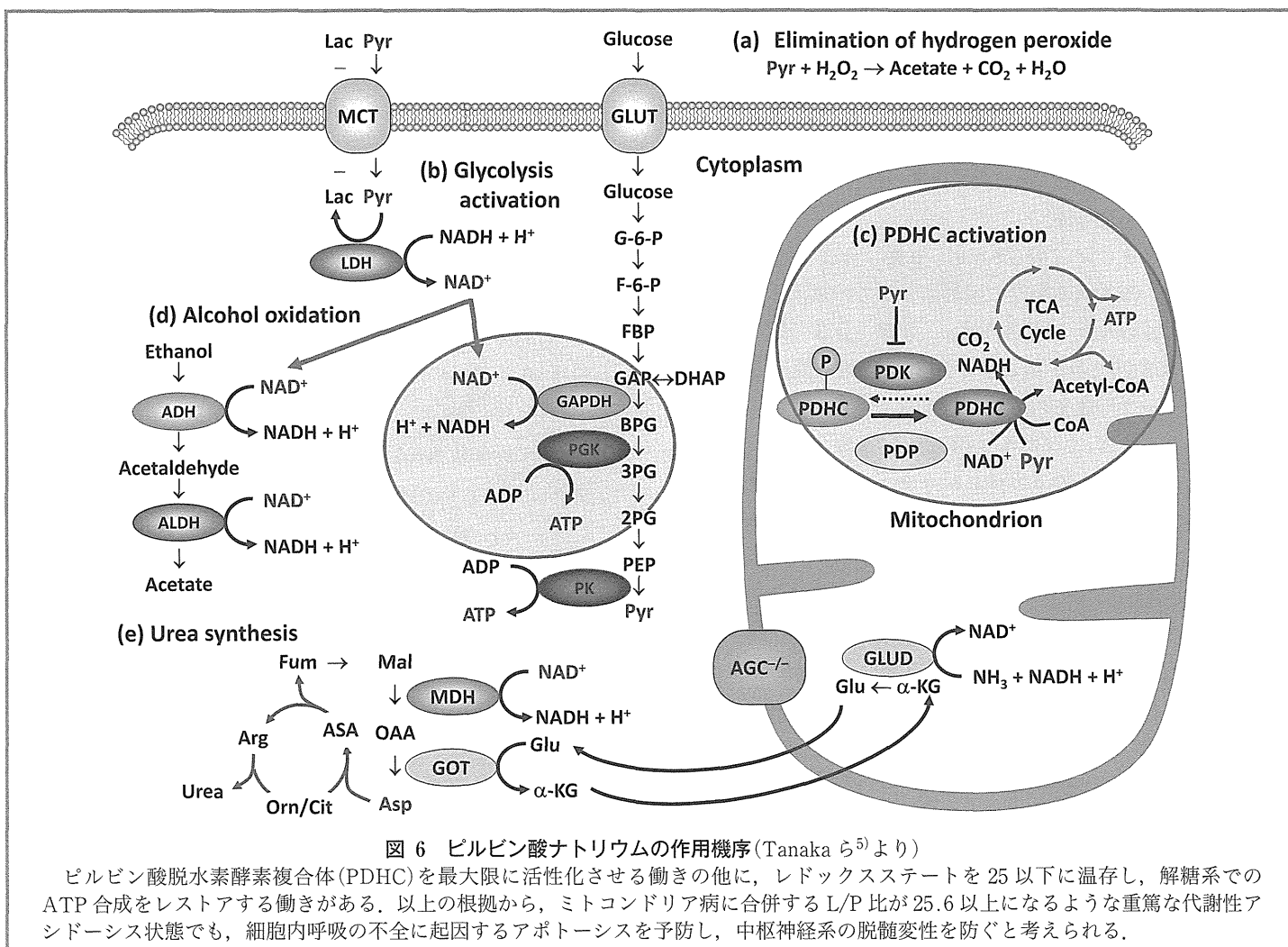
これに代わりピルビン酸ナトリウム治療が注目されている⁵⁾。

内服薬

A. アルギン U 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^{1,2,6)}。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する。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⁵⁾。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^{7~9)}。

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 α 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¹⁾。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²⁾(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³⁾(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、脳の中小動脈の急性虚血性障害を著明に改善する⁴⁾。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[®]) 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

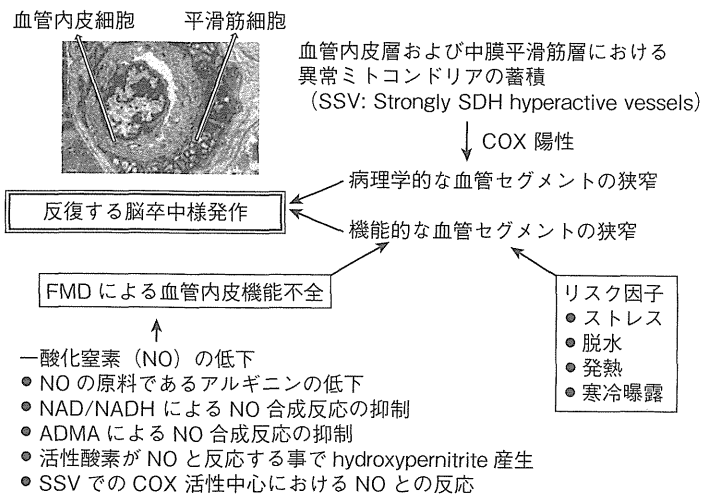


図 1 MELAS の脳卒中様発作の病態 (Koga ら⁴⁾, 2012)

MELAS では、血管内皮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。

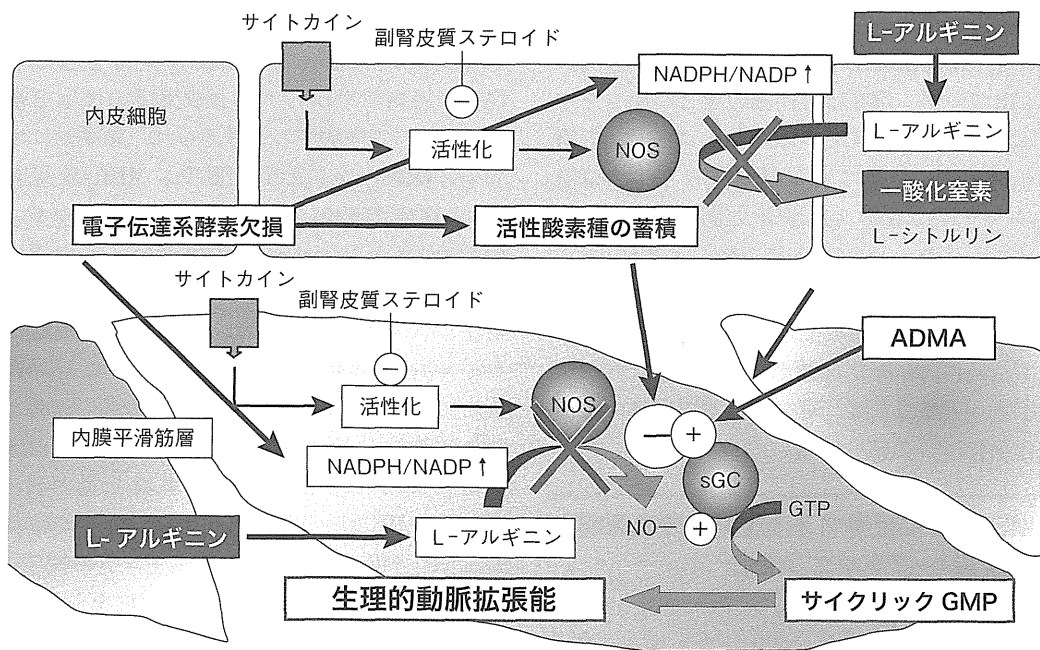


図 2 MELAS 脳卒中様発作に対するアルギニン治療
アルギニンの効果発現のスキームを示す。

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

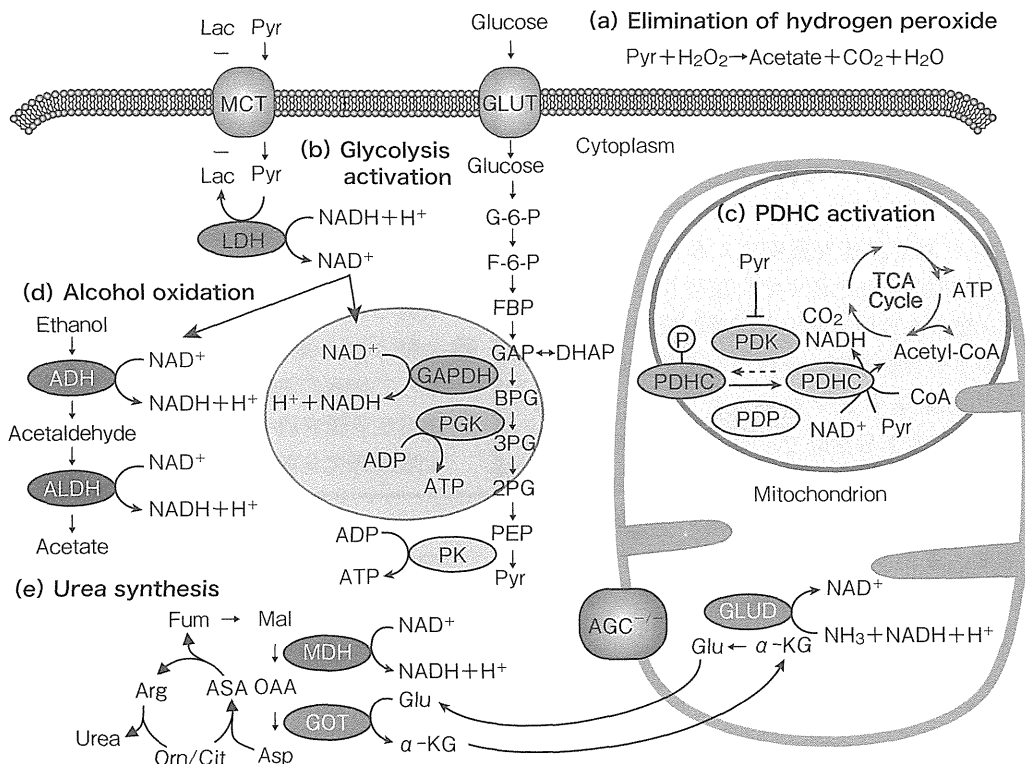


図 3 ピルビン酸ナトリウムの作用機序 (Tanaka ら⁶⁾, 2007)

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、中枢神経系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⁵⁾、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⁶⁾。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、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⁷⁾、ピルビン酸脱水素酵素 PDHE1 α 欠損症による Leigh 脳症に対する治療効果⁸⁾、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⁹⁾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) Pfeffer 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 α 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

* * *

㊦ 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。

㊦ 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。

㊦ 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。

㊦ 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)

㊦ 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。

㊦ 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。

㊦ 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) アデロキシン散(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 3 g 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的狭窄, 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

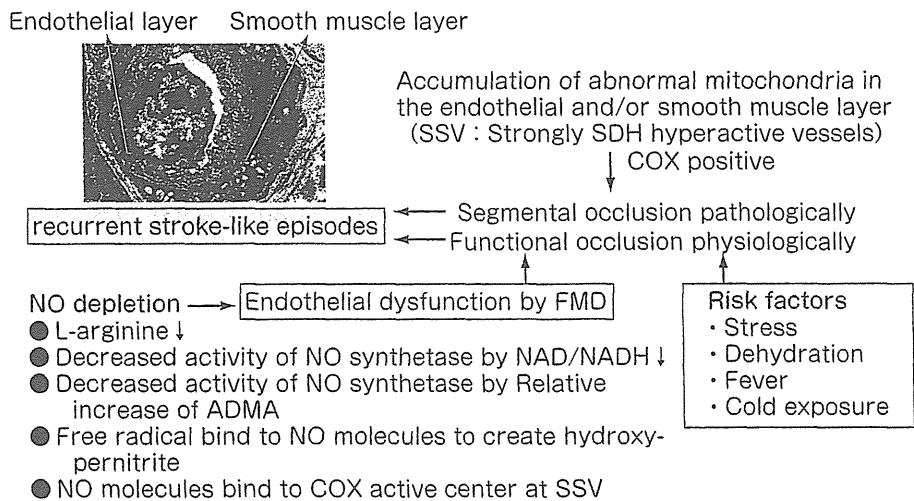


図 Pathogenic Mechanisms of Mitochondrial Angiopathy in MELAS

すい結果となった (Yatsuga S, et al : Biochim Biophys Acta 1820 (5) : 619-624, 2012)。

診断基準・検査所見：頭部単純 CT、頭部 MRI (T1, T2, Flair, DWI, ADC, MRA などのシーケンス)、SPECT, MRS, 血中・髄液の乳酸・ピルビン酸、アミノ酸、血中・尿中 GCMS, 血液ガス, L/P 比, ケトン体比, anion gap, 筋生検による筋病理, 尿沈渣によるミトコンドリア DNA の遺伝子解析, 血液による核 DNA 遺伝子解析, 培養皮膚線維芽細胞・生検筋を用いた電子伝達系酵素活性などが診断に役立つ。表 1 に診断基準を示す。

Leigh 脳症 (Leigh encephalomyelopathy)

疾患概念：幼少期 (多くは 2 歳未満) から気づかれる精神運動発達遅滞, 食事摂取障害, けいれん, 呼吸の異常, 眼運動異常, 体重増加不良などを特徴とし, 心, 筋, 腎, 肝など多臓器の症状を示す重症型である。

病態生理：病態の中心は, 重篤な電子伝達系酵素低下に起因する細胞障害 mitochondrial cytopathy であり, 細胞の脱落変性が主病変である。時に, 代謝性脳卒中様所見も呈し, 多くは 10 歳までに多臓器不全で死亡する。

臨床症状・経過・予後：乳幼児期早期に発症し, 神経細胞の脱落, グリア増生を含む壊死・軟化病変が大脳基底核, 視床, 脳幹, 小脳, 脊髄を中心に両側対称性に観察される。乳児期に, フロッピーインファントとして経過中, 感染を契機とした呼吸障害, 精神運動の退行で亜急性に進行する。一過性に回復しても, その後同様の発作を繰り返し, 症候性てんかん, 肥大型心筋症, 糖尿病などの多彩な症状を合併し, 退行性病変が進行する。原因遺伝子の異常は多彩であり, 常染色体劣性, X 連鎖性劣性, さらに母系遺伝の 3 種がある。ミトコンドリア DNA 異常では, T8993C/G 変異や, すでにほかの病型で報告された点変異でも, それが高度に蓄積した場合には本症を発症する。核 DNA の異常では, 電子伝達系酵素蛋白の核サブユニット, 分子集合に影響を与える assembly 遺伝子, さらに, ピルビン酸脱水素酵素遺伝子の報告がある。

診断基準・検査所見：上記臨床症状・経過と MRI で, 大脳基底核, 視床, 脳幹, 小脳, 脊髄に対称性の局在病変を認めたら診断が可能である。表 2 に診断基準を示す。

表 1 MELAS の診断基準

・疾病系統 神経系	
・主な症状	ミトコンドリア病の一病型である。頭痛と嘔吐に加え, けいれん, 片麻痺, 同名半盲や, 皮質盲などの脳卒中様発作を主徴とし, 難聴, 知的退行, 精神症状などの中枢神経系症状がみられる。中枢神経系以外の症状として, 筋力低下, 低身長, 心筋症などを起こすほか, 糖尿病, 腎不全などを併発することもある慢性進行性の疾患である。遺伝性, 家族性に現れるものがある。多くは 20 歳以前に発症する。
・認定基準/確実例	下記の A. 卒中様の臨床所見の 2 項目を満たし, かつ B. ミトコンドリア異常の根拠の 2 項目を満たすもの (計 4 項目以上必要)
・認定基準/疑い例	下記の A. 卒中様の臨床所見の 1 項目を満たし, かつ B. ミトコンドリア異常の根拠の 2 項目を満たすもの (計 3 項目以上必要)
A. 卒中様の臨床所見	1. 頭痛/嘔吐, 2. けいれん, 3. 片麻痺, 4. 同名半盲または皮質盲, 5. 脳画像上脳の急性局所異常所見 ^{*1}
B. ミトコンドリア異常の根拠	1. 血中又は髄液の乳酸値が繰り返し高いか, またはミトコンドリア関連酵素の欠損 ^{*2} 2. 筋生検でミトコンドリアの形態異常 ^{*3} 3. (MELAS 関連の) 既知の遺伝子変異 ^{*4}

^{*1}頭部 CT, MRI などの脳画像検査で, 脳の局所病変が存在する。

^{*2}安静臥床時の血中乳酸値, もしくは髄液の乳酸値が 2 mmol/L (18 mg/dL) 以上か, あるいは体細胞由来 (筋組織が望ましい) の酵素検索で, 電子伝達系, ピルビン酸代謝関連および TCA サイクル関連酵素, 脂質代謝系関連酵素などの酵素欠損がある場合。

^{*3}筋病理で, 赤色ばら線維 (ゴモリトリクローム変法染色における RRF : ragged-red fibers), コハク酸脱水素酵素染色における RRF や SSV (strongly SDH-reactive blood vessels), チトクローム c 酸化酵素欠損線維, 電子顕微鏡によるミトコンドリア形態異常の存在など。

^{*4}MELAS の原因遺伝子として報告されている既知の遺伝子異常が存在する (ミトコンドリア tRNA-Leu (UUR) 遺伝子の A3243G, G3244A, A3252G, A3260G, T3271C, T3291C, ミトコンドリア tRNA-Val 遺伝子の G1642A, ミトコンドリア tRNA-Cys 遺伝子の A5814G, ミトコンドリア COX 遺伝子の T9957C, ミトコンドリア ND5 遺伝子の G13513A 変異など)。
(厚生労働科学研究 : 古賀班, 2005 年 3 月作成)

MELAS・Leigh 脳症の治療方針・治療基準

1. 急性増悪期治療

1) 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, HCO₃⁻ 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 血症の補正と, 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ている。輸液スピードは, 体重あたり 100 mL 程度とし, 血清 Na および血液ガスを参考に 3~5 日連日投与する。

2) アルギ U[®] 注 (200 mL : 10% アルギニン塩酸塩), 1

表2 Leigh 脳症の診断基準

・疾病系統
神経系
・主な症状
ミトコンドリア病の一病型である。中枢神経系のエネルギー産生障害により、新生児もしくは幼児期より精神・運動発達遅滞、筋緊張低下、摂食障害、眼球運動異常、呼吸障害、不随意運動、視神経萎縮、けいれん、小脳症状など多岐にわたる症状を呈する。中枢神経系以外の症状として、筋力低下、低身長、心筋症などを起こす。症状は、常に進行性で知的退行が進み、主に小児期に死亡する難治性慢性進行性疾患である。遺伝性、家族性に現れるものがある。頭部画像上、もしくは神経病理学的に脳幹、大脳基底核の両側対称性病変が認められる。
・認定基準/確実例
・下記のA. 臨床所見の3項目すべてを満たし、かつ、B. ミトコンドリア異常の根拠の1項目を満たすもの(計4項目以上必要)。
・下記のA. 臨床所見のうち3を含む2項目を満たし、かつ、B. ミトコンドリア異常の根拠の2項目を満たすもの(計4項目以上必要)。
・剖検、脳神経病理所見で特徴的な壊死性病変を認めたもの。
・認定基準/疑い例
下記のA. 臨床所見の2項目を満たし、かつ、B. ミトコンドリア異常の根拠の1項目を満たすもの(計3項目以上必要)。
A. 臨床所見
1. 幼児期以前に発症する進行性の知的または運動発達の障害。
2. 不随意運動、哺乳嚥下障害、呼吸障害、眼球運動障害、失調などの大脳基底核、脳幹の障害に起因する中枢神経症状を認める。
3. 大脳基底核、脳幹に頭部CTで低吸収域・MRIのT2およびFlair画像検査で高信号域を両側対称性に認める。
B. ミトコンドリア異常の根拠
1. 血中または髄液の乳酸値が繰り返し高いか、またはミトコンドリア関連酵素の欠損*1
2. 筋生検でミトコンドリアの形態異常*2
3. (Leigh 脳症関連)の既知の遺伝子変異*3

*1, 2, 3 表1に同じ。

(厚生労働科学研究：古賀班, 2005年3月作成)

回 5 mL/kg 静注：MELAS の脳卒中様発作であれば、脳卒中様発作発現から 12 時間以内に、アルギ U 5 mL/kg/one shoot の急性期治療が有効と思われる。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。

3) ラジカット® 注(30 mg/A), 1 回 1 A, 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。

4) ヒルトニン® 注(0.5 mg/A), 1 回 1 A, 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。

5) 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。

2. 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。

内服薬：

1) アルギ U® 細粒(L-アルギニン塩酸塩), 0.3~0.5 g/日 分3 食後 適応外使用：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。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)。

2) ザイロリック® 錠(100 mg), 3 錠 分3 食後：高尿酸血症(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。

3) 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。

4) 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。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。

5) ノイキノン® 錠(10 mg), 3 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 は、CoQ10 と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。

6) 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 α-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。

7) 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。

8) 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。

9) バイアスピリン[®], 100 mg/Tab 分 1 食後: 血小板に作用して抗凝固作用を期待する。

10) 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。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。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 合成もストップするため, このアポトーシスが急速に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ことが考えられる。

Key Words: MELAS, Leigh 脳症, 電子伝達系酵素障害, アルギニン, 遺伝子異常

*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

* * *

ミトコンドリア病の治療

古賀靖敏

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¹⁾。現在、世界で開発中のミトコンドリア病の治療薬は数薬剤が存在するが、いまだ十分評価できるような結果は出ていない。ミトコンドリア病に対する専門家のオピニオンを基にした使用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。本稿では、現在、日本で開発中の治療薬2剤について紹介する。

●MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes) 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一酸化窒素(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。活性酸素の蓄積によりNOが壊され、また、もともと存在する電子伝達系酵素欠損により redox potential に異常を来し、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、結果的に電子伝達系機能不全を伴う MELAS 患者は

血管内皮機能不全に陥る²⁾。

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³⁾。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、脳の中小動脈の急性虚血性障害を著明に改善する⁴⁾。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極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[®])で5ml/kg/hr(0.5g/kg)を1時間かけて静注投与する。発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0.3-0.5g/kg/day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100μmol/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、トラフ値が100μmol/L以下にならないように用法用量を調節する。

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

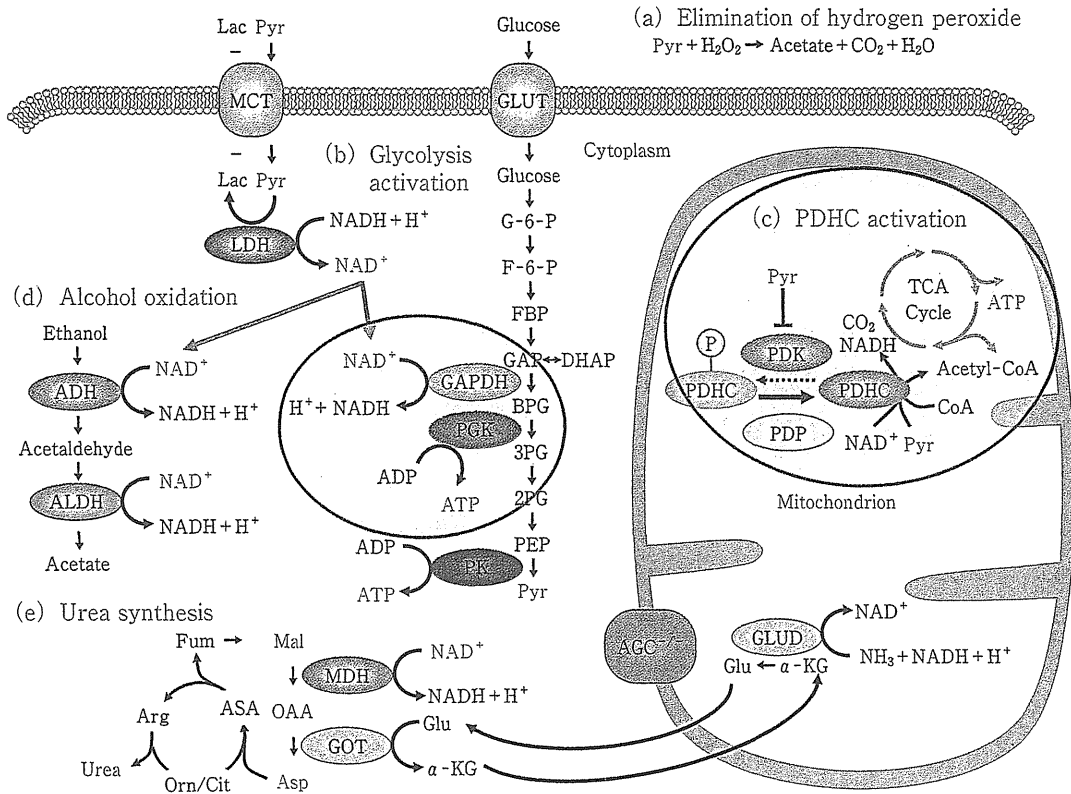


図 ピルビン酸ナトリウムの作用機序⁵⁾

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。

踏まえ、2012年秋には承認申請提出予定である。

●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来す。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。図にピルビン酸ナトリウムの作用機序を示す⁵⁾。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、解糖系のATP合成をレストアし、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、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。

文献

- 1) Pfeffer G et al : *Cochrane Database Syst Rev* 4 : CD004426, 2012 Apr 18
- 2) Koga Y et al : *Neurology* 66 : 1766-1769, 2006
- 3) Koga Y et al : *Neurology* 64 : 710-712, 2005
- 4) Koga Y et al : *Biochem Biophys Acta General* 1820 : 608-614, 2012
- 5) Tanaka M et al : *Mitochondrion* 7 : 399-403, 2007

難病と在宅ケア

「世界に先駆けたミトコンドリア脳筋症の効果的な治療法の開発」

久留米大学医学部小児科教授

古賀 靖敏

はじめに：ヒトの身体の中には、父親と母親からもらった核DNA以外に、第三の遺伝子と言われるミトコンドリアDNAがあることが知られています。ミトコンドリアは、細胞が生きていく上で必要なエネルギー(ATP)を生産しています。このエネルギー産生に必須の電子伝達系酵素群は、核DNAとミトコンドリアDNAの両方の影響を受けるのです。そして、何らかの異常によりミトコンドリア機能が正常に働かなくなり、エネルギー不全状態が起こると、ミトコンドリア病もしくはミトコンドリア脳筋症が発症するのです。

電子顕微鏡で見ると、ミトコンドリアは約 $1\mu\text{m}$ の大きさですが、その中のマトリックスに2-10個存在するミトコンドリアDNAは、環状二本鎖の形状で、核DNAに比べ非常に小さく、わずか16569bp(塩基対)しかありません。しかしこの小さなミトコンドリアDNAには、2つのrRNAと20種のアミノ酸に対応する22種類のtRNA、さらに13種類の電子伝達系ポリペプチドをコードするmRNAがあり、エネルギーを生産するための非常に重要なタンパク質合成に関与しています。ところが電子伝達系の酵素は、ミトコンドリアだけでなく、核のDNAからもコードされています。ですからミトコンドリア病の病態を大別すると、ミトコンドリアのDNA異常から起こってくる病態と、核のDNA異常から起こってくる病態の2種類が存在することになります。そしてこの遺伝子支配の複雑な機構が、ミトコンドリア病の分子病態の解明や診断技術の開発を遅らせるゆえんにもなっているのです。特にミトコンドリアDNAは、複製過程で γ DNA合成酵素を使うために非常に変異率が高く、遺伝様式は母から子孫へ伝わる母系遺伝の特徴を持っています。これらの特徴より、ミトコンドリアDNAの塩基解析は、中国残留孤児の肉親探しでの母子関係の証明、人種、民族の起源の解明など、医学分のみでなく、社会・自然科学のさまざまな場面で利用されています。

ミトコンドリア脳筋症は、その臨床的特徴よりいくつかの病型に分類されます。MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes)は、小児期に脳卒中様発作を起こすミトコンドリア脳筋症のサブタイプで、ミトコンドリア病の30%を占める最も頻度の高い病型です。我々は、MELASの脳卒中発作の成因に血管の機能異常が大きく関与しているという仮説のもと、血管拡張作用を有するL-アルギニンを投与し、脳卒中に起因する種々の症状が劇的に改善する事を発見報告しました。L-アルギニンのMELASに対する特効薬的治療法の開発は、現在、日本医師会の治験促進センター医師主導治験として採択され、全国治験(第Ⅲ相試験)として平成19年夏には開始予定であり、この試みは世界に先駆けての開発となります。

I. 脳卒中様発作を来すミトコンドリア脳筋症 MELAS について

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って引き起こされる疾患です。ミトコンドリア病には種々の病型があり、小児期に発作性の頭痛、嘔吐、半身けいれんを起こして発症する病型を MELAS と呼びます。MELAS の特徴は 20 歳前に一過性脳卒中様症状(頭痛、嘔気・嘔吐、視野・視力障害、半身痙攣、意識障害)を起こすことで、血液検査では乳酸及びピルビン酸の高値、代謝性アシドーシス、高アラニン血症が認められます。発作は連続で起こることもあれば、数ヶ月寛解期をみることもあり、適切な治療がなされないかぎり、症状は遷延し、末梢脳組織の後遺障害をきたす重篤な進行性疾患です。MELAS 患者の自然歴を図 1 に示します。この図は、横軸に発症後の経過、縦軸に患者の quality of life をとり、脳卒中様発作の出現によって患者の quality of life が低下していく様子を概念的に描いたものです。多くの患者は脳卒中様発作を繰り返すことで後遺障害が徐々に蓄積し、寝たきりもしくは死に至ります。1 回の脳卒中様発作のみで死に至った患者も少なからず報告されています。平均死亡年齢は 15 歳で、死に至らない場合でも 20 歳代で寝たきり又は脳血管性認知症となることが知られております。認知症となった場合には、呼吸器管理など長期的かつ高度の入院管理が必要となります。

脳卒中様発作の成因には血管説と細胞機能不全説とがあり、成因が完全に解明されていないわけではないものの、以下に示す理由から、血管拡張機能障害が原因で脳卒中様発作を起こす可能性が高いと考えられます。①ミトコンドリアの機能異常の指標として、筋生検でミトコンドリアの異常集積像 (ragged-red fiber) が認められ、その部分の電子顕微鏡的検索ではミトコンドリアの形態異常がみられる。②異常ミトコンドリアが中膜平滑筋層及び血管内皮細胞に存在し、これが異常染色性 (strongly SDH positive blood vessels, SSV) として観察される。③患者の剖検組織では脳血管の閉塞性病変が報告されている。④同性同年齢の正常児と比較し、患者では中小動脈の血管内皮依存性血管拡張機能が低下している。⑤患者では血漿中 L-アルギニン濃度が低下するとともに、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 (NOx) が低下しており、かつ asymmetrical dimethylarginine (ADMA) が相対的に増加している。ADMA は、近年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 の合成酵素に抑制的に働くとされています。

II. MELAS における今までの治療方法

MELAS の最大の治療目標は、後遺障害を残すことなく脳卒中様発作急性期を乗り切ることです。MELAS 急性期に対しては、これまで様々な治療が試みられてきましたが、有効な治療方法は確立しておらず、対症療法が中心となっています。これまでに試みられた治療方法は、いずれも有効性を検証した臨床試験成績は存在せず、どの程度の治療効果を有するかは不明でした。このうちの

ジクロロ酢酸については、米国で MELAS を対象とした臨床試験の成績が公表されており、有効性は認められていません。この臨床試験はクロスオーバーデザインを採用していましたが、末梢神経系の有害事象が多数発現したため、ほとんどの患者で試験治療を交差することができず、試験が中止となっています。

III. L-アルギニン製剤

L-アルギニンは2塩基性アミノ酸の一つで、味の素株式会社が静注製剤(アルギU[®]注)及び経口製剤(アルギ U[®]顆粒)を製造販売しています。日本で初めてオーファン薬として、尿素サイクル異常症の治療薬として使用されており、かつ、成長ホルモン分泌不全による低身長の患者での成長ホルモン分泌刺激薬としても使用されております。治療実績は少ないものの、すでに日本での適応症を持つ薬剤です。

IV. L-アルギニンが MELAS に有効であるエビデンス

L-アルギニンは一酸化窒素 (NO) 産生の基質となるアミノ酸で、NO が血管を拡張する際の中核的役割を担うことが知られています。先に記載したように、MELAS 患者は動脈が拡張しにくい状態にあることから、MELAS の急性期及び発作寛解期に対する L-アルギニンの有効性を評価する目的でいくつかの臨床研究がなされました。

①脳卒中様発作急性期に対する静注剤の投与による症状の劇的改善

MELAS 患者 24 名が合計 34 回の脳卒中様発作を発現した際に L-アルギニン 0.5 g/kg/回又はプラセボ (5%ブドウ糖) を静注し、脳卒中様症状の改善を評価しました。この試験では、投与前の重症度を、頭痛は 4 段階 (0 : なし, 1 : 軽度, 2 : 中等度, 3 : 高度), 嘔吐及び視野異常は 2 段階 (0 : なし, 1 : あり) でスコア化し、投与前のスコアが「2 又は 3」から投与後「0 又は 1」に低下した場合に「改善」としました。試験の結果、L-アルギニン静注時には 30 分後で頭痛 (18/22), 嘔吐 (18/22), 視野異常 (4/7) が改善し、6 時間後ではすべての患者で症状が改善しました。一方、プラセボ静注時にはこれらの症状の改善はありませんでした (表 1)。

②脳卒中発作寛解期に対する経口剤の発作予防効果

脳卒中様発作を頻回に繰り返す MELAS 患者 6 名を対象として、L-アルギニン経口剤 (内服量として 0.04~0.44 g/kg/day) を 2 年間投与し、脳卒中様発作の発症を低下するかどうかを評価しました。この試験では、経口剤服薬前 2 年間と服薬後 2 年間とで脳卒中様発作の頻度及び重症度を比較しました。発作頻度の評価には、1 年間あたりの脳卒中様発作回数を算出した。重症度の評価には、脳卒中様発作の発現ごとに、主要症状 (頭痛, 嘔吐, 閃輝

暗点・視野異常，けいれん，四肢の不全麻痺）がいくつ認められたかを記録し，1回の発作あたりの症状数を算出しました。その結果，発作頻度は投与前 9.36 ± 5.04 回/年に対して投与後 1.08 ± 1.08 回/年，重症度は投与前 4.16 ± 1.28 に対して投与後 2.53 ± 0.79 と，L-アルギニン経口剤の投与によって脳卒中様発作の頻度及び重症度が低下しました（図2）。

③脳卒中急性発作時の脳内乳酸の軽減効果

脳卒中様発作時の MELAS 患者 1 名に L-アルギニン 0.5 g/kg/回を静注し，magnetic resonance spectroscopy (MRS) を記録した結果，脳内の乳酸は正常値の 0.7 mM 以下まで低下しました（図3）。脳内での乳酸の蓄積は，中枢神経系での好気性解糖系の障害を意味し，脳卒中様発作の重症度と相関することが知られています。L-アルギニン静注によって脳内での乳酸蓄積を回避したことは，脳内での電子伝達系障害の改善を示唆する結果でした。

④血管内皮依存性の動脈拡張能の改善

MELAS 患者 15 名の血管内皮依存性の動脈拡張能を高解像度エコー法で測定したところ，患者群では 104.7 ± 1.8 ，健常者群では 112.2 ± 1.7 と，患者群では動脈拡張能が低下していた。しかし，L-アルギニン 0.5 g/kg を単回点滴静注し，静注後 2 時間に動脈拡張能を測定した結果，動脈拡張能は 108.1 ± 2.6 と改善した。次に，発作寛解期の患者に L-アルギニン経口剤（0.04～0.44 g/kg/day）を投与し，投与前と投与開始後 2 ヶ月から 1 年半で血管内皮依存性の動脈拡張能を測定した結果，動脈拡張能は投薬前の 104.7 ± 1.8 ，投与後 113.1 ± 2.4 と改善した。以上から，L-アルギニンは MELAS 患者の動脈の拡張障害を改善すると考えられた（図4）。

⑤脳血流動態の改善

Statistical parametric mapping single photon emission computed tomography (SPM-SPECT) 法を用いて MELAS 患者の脳血流動態を評価したところ，MELAS 患者の自然経過では，脳卒中様発作を繰り返すごとに脳内血流分布の不均衡が著明になり，明確な発作が認められない患者でも脳血流の低下する部位が経時的に広がっていく事が判明しました。ベッド臥床状態となる末期では，脳血流は脳動脈硬化性認知症と区別できないほどの広汎な低下を示します。脳卒中様発作急性期に L-アルギニンを静注投与した結果，脳内血流の不均衡分布は改善しました。不均衡の改善は，血流が増加した部分及び低下した部分の双方で確認され，いずれの領域でも血流分布が正常化しました。同様の効果は，前頭葉の血流が低下して知的退行が確認された MELAS 患者でも確認され，L-アルギニンを長期間経口投与した結果，前頭葉の血流が増加し，臨床的には知的改善が確認されました（図5）。

以上から，L-アルギニンの静注製剤及び経口製剤は急性期及び発作寛解期の MELAS 患者の治療薬として有望と考えられます。すなわち既存データから，L-アルギニンは急性期の

脳卒中様発作を改善するとともに、発作寛解期の脳卒中様発作の発現を防止し、病状の進行を軽減することが期待できます。こうした効果は、L-アルギニンの動脈拡張機能の改善作用によって脳血流動態が改善する結果もたらされると考えられ、L-アルギニンがNO産生の基質となるアミノ酸であることを考慮に入れると、これは妥当な作用機序と思われます。

IV. 結語

MELAS の治療において、L-アルギニン療法は、発作時のみならず、発作予防に効果があり、現在、日本から世界に発信できる治療法として期待される治療法です。