

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<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<sup>7)</sup>、ピルビン酸脱水素酵素 PDHE1 $\alpha$  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。今後の臨床試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 $\alpha$  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

\* \* \*

## F 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。

## G 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。

#### A 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。脳圧亢進状態に対して用いる

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)

#### B 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。

抗

●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**

- 1) 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

326 **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心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。急性期の頭部画像では、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

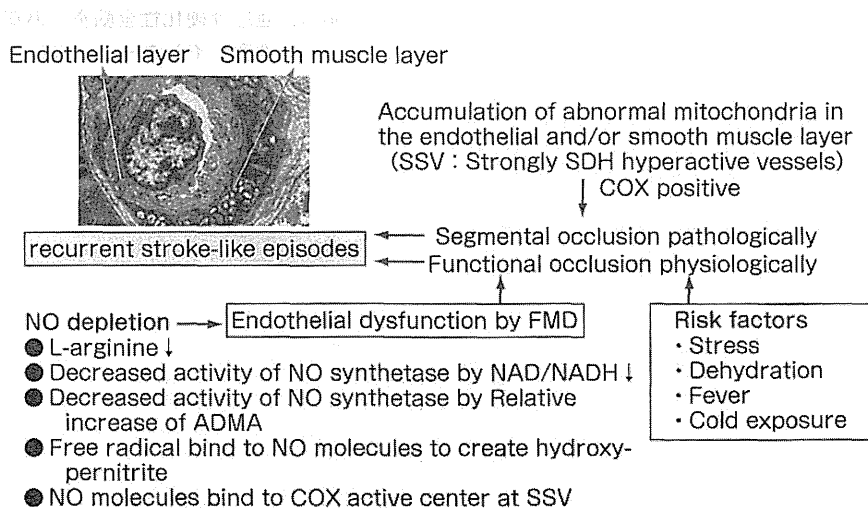


図 Pathogenic Mechanisms of Mitochondrial Angiopathy in MELAS

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 <sup>*1</sup>	
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 <sup>*2</sup>	
2. 筋生検でミトコンドリアの形態異常 <sup>*3</sup>	
3. (MELAS 関連の)既知の遺伝子変異 <sup>*4</sup>	

<sup>\*1</sup>頭部 CT, MRI などの脳画像検査で, 脳の局所病変が存在する。

<sup>\*2</sup>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。

<sup>\*3</sup>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。

<sup>\*4</sup>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, 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<sup>®</sup> 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。

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。

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(血漿中尿酸値が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。

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<sup>®</sup>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つてピルビン酸、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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup>, 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

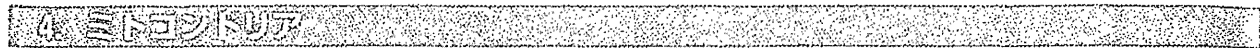
〔〒 830-0011 久留米市旭町 67〕

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<sup>1)</sup>。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 strokelike 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<sup>2)</sup>。

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>。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<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極めて有効な治療法であると考ええる。

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

Yasutoshi Koga : 久留米大学 医学部 小児科

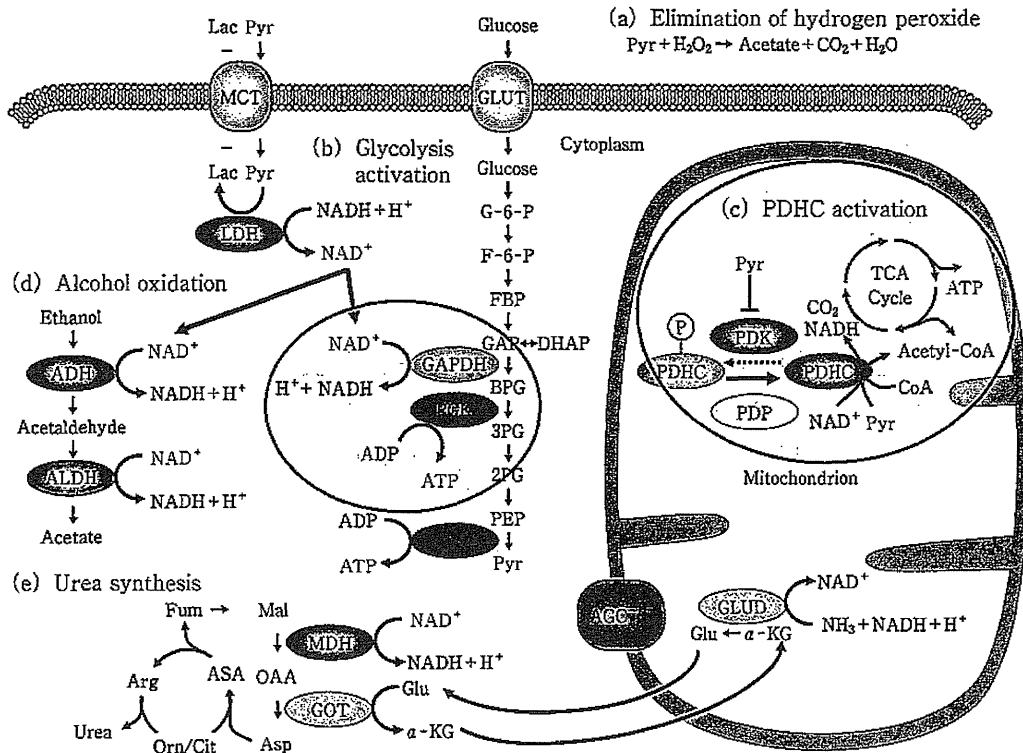


図 ビルビン酸ナトリウムの作用機序<sup>5)</sup>

ビ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  
対するビ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ビルビン酸ナトリウムである。図にビ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 DCA 同様、ビルビン酸脱水素

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。ビ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

## ミトコンドリア脳筋症

mitochondrial encephalomyopathy

古賀靖敏 久留米大学教授・小児科

### 疾患概念

#### A 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、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。

#### B 経過・予後

エネルギー産生系の残存活性が低いほど、低齢かつ重症型(多臓器不全)で発症し、軽症であれば成人期に臓器障害で発症すると考えられるが、加齢とともに多臓器症状は進行し、慢性進行性変性疾患の経過をとる。

15

#### 症候

2002年の厚生労働科学研究班の疫学調査により明らかにされた疾患頻度による3大病型を示す。

#### A メラス(mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes ; MELAS)

40歳以前に、頭痛、嘔吐、痙攣、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。急性期の頭部画像では、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せず、また、異常領域が経過とともに拡大したり消失したりする。病初期は、脳卒中様発作に伴う上記症状も可逆的であるが、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、デ=トーニ・ドゥブレ・ファンコニ

症候群 deToni-Debré-Fanconi syndrome、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。患者の80%でミトコンドリア DNA の A3243G 変異を認める。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。日本の MELAS コホート研究では、平均死亡年齢は、小児型で15歳2か月、成人型で40歳である。

#### B カーンズ・セイヤー症候群(Kearns-Sayre syndrome ; KSS)/慢性進行性外眼筋麻痺(chronic progressive external ophthalmoplegia ; PEO)

20歳以前の発症、網膜色素変性症、外眼筋麻痺の3徴に加えて、心伝導ブロックや100 mg/dL以上の高蛋白髄液症、小脳失調のうち少なくとも1つが診られればカーンズ・セイヤー症候群と診断できる。慢性進行性外眼筋麻痺(PEO)とは、臨床スペクトルが重複する。常染色体性優性もしくは劣性遺伝を示す、ミトコンドリア内核酸プールの異常をきたす核遺伝子異常が報告されている。一方、ミトコンドリア DNA の異常では、ミトコンドリア DNA の単一大欠失、多重欠失、重複、枯渇や A3243G 点変異が報告されている。慢性進行性退行性経過を示す。

#### C リー脳症(Leigh encephalomyelopathy)

幼少期(多くは2歳未満)から発症する精神運動発達遅滞、退行、食事摂取障害、痙攣、呼吸の異常、眼運動異常などを特徴とし、心、筋、腎、肝などの多臓器の症状を示す重症型である。神経細胞の脱落、グリア増生を含む壊死・軟化病変があり、大脳基底核を中心に両側対称性に観察する。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 遺伝子の異常などの報告がある。リー脳症の多くは小児期に死亡する重症な疾患である。

### ■検査

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・脳脊髄液の乳酸・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, アニオンギャップ, 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。

### ■診断

診断のために図 1 に示すフローチャートに沿って進める。血液の乳酸, ピルビン酸は常に高値とは限らず, 血液では正常でも, 脳脊髄液では高値をとる場合も多い。高アラニン血症は高乳酸血症の存在を推測できる。アニオンギャップで 20 以上の開大があれば, 代謝性アシドーシスの存在を疑う。L/P(比)が 15 以上(正常では 10), ケトン体比(3-β-ヒドロキシ酪酸/アセト酢酸: 正常 3)が増加していれば, 1 次的な欠損が, 電子伝達系酵素の異常と推測できる。高乳酸血症は存在するが, L/P 比が正常であれば, 1 次異常は, ミトコンドリアマトリックス外と推測でき, ピルビン酸脱水素酵素欠損などを疑う。MELAS の急性期では, 頭部 MRI で T1 低信号, T2 および FLAIR で高信号が後頭葉視放線領域もしくは側頭葉・頭頂葉の白質領域に島状に観察され, 血管支配領域とは一致しない。SPECT は, 多くの報告で異常部位に高灌流領域を認め, MRS では乳酸の蓄積と N-アセチルアスパラギン酸の低下が観察される。KSS では, 頭部 MRI で脳の全般的萎縮が進む。リー脳症では, 頭部 MRI で T1 低信号, T2 および FLAIR で高信号領域が大脳基底核および小脳, 橋, 延髄に両側対称性に出現する。両大脳半球も皮質・灰白質と

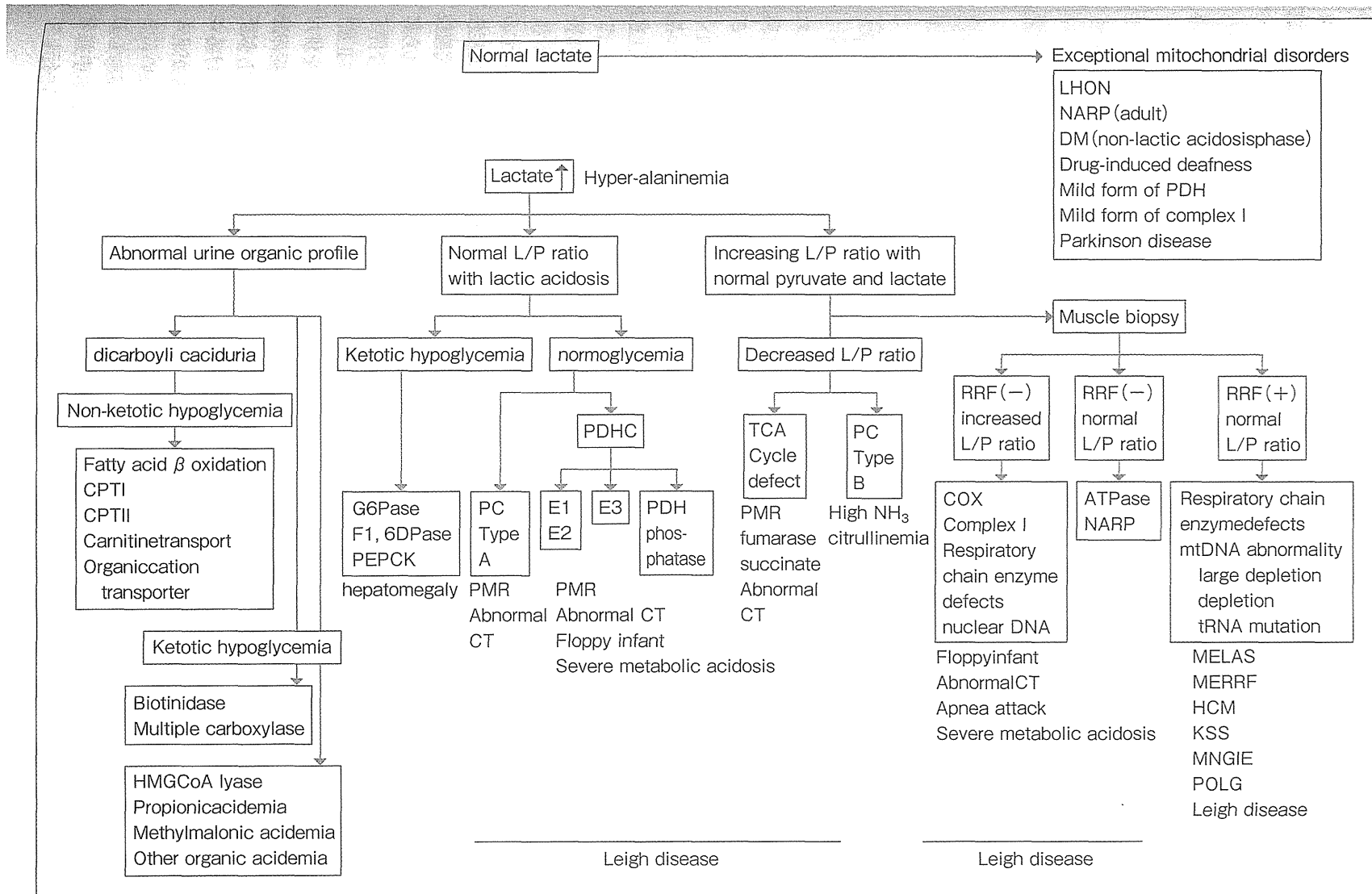


図1 ミトコンドリア病診断のアルゴリズム

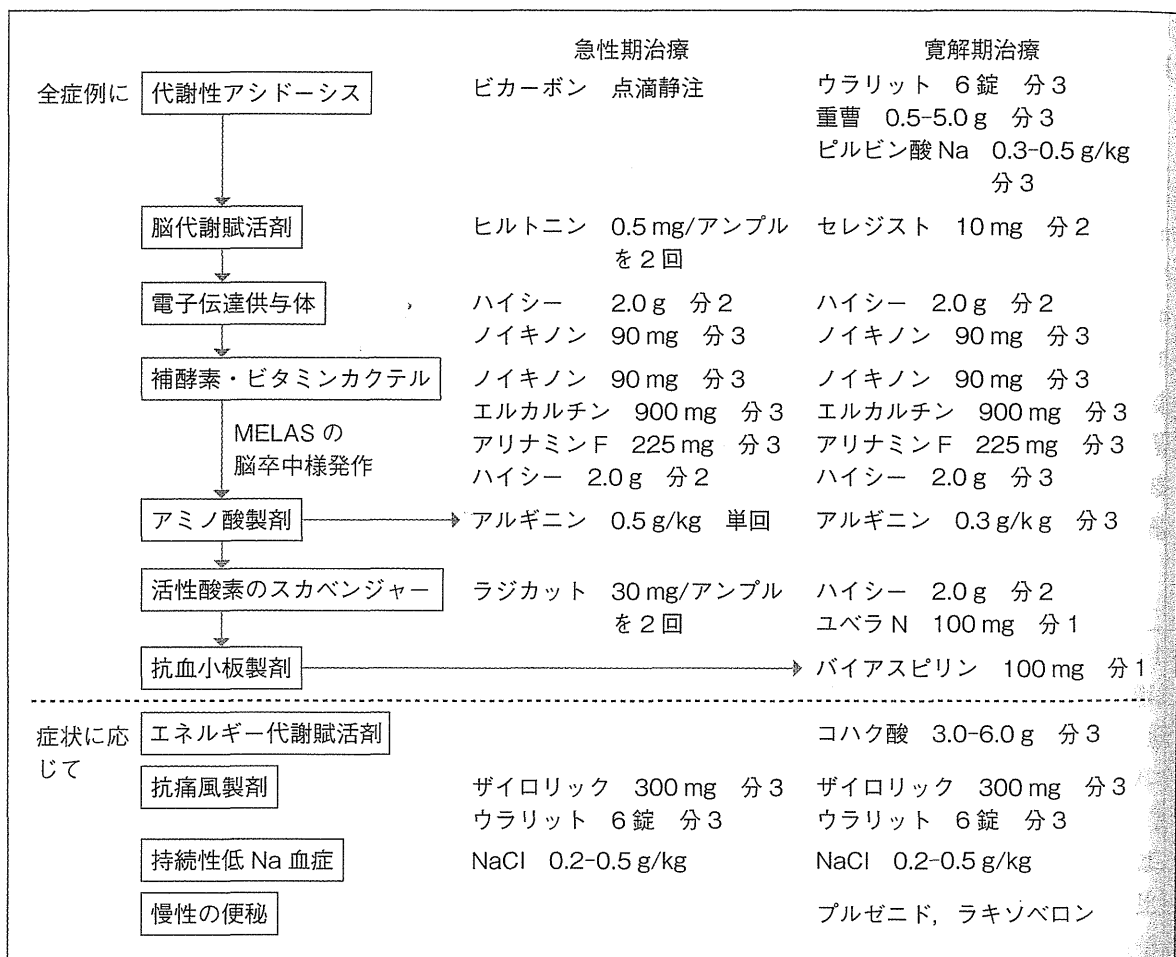


図2 ミトコンドリア異常症に対する治療法選択のフローチャート

もに進行性に萎縮し、時に代謝性ストローク様の画像所見を呈する。筋生検では、病理学的、生化学的、分子遺伝学的解析が可能であり、多くの病因の遺伝子解析方針を決めるうえで非常に有用な情報が得られる。

## 治療方針

### A 対症療法

基本的には原因を補う治療がない病気なので、各臓器症状に応じて適切に行われる対症療法が患者の全身状態を改善させるためにきわめて重要である。症状に応じて担当専門医への相談が必要になる。

### B 原因療法

この項では、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図2を中心に以下に解説する。

### 1. 急性増悪期治療

常時、高乳酸、ピルビン酸血症が存在するため、感染や嘔吐・下痢などの発熱性炎症性疾患を契機として、急性期には重症な代謝性アシドーシスをきたす。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以下の低ナトリウム血症は、腎尿細管におけるエネルギー不全のためのNa再吸収障害がメインと考えられ、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。MELASの脳卒中様発作の場合、脳圧亢進に対する治療も並行して

行われる。

#### a. 内服薬

**処方例** 下記の薬剤を症状に応じて適宜用いる。

1) ザイロリック錠(100 mg) 300 mg 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。

2) ウラリット配合錠 6錠 分3 食後

尿をアルカリ化し尿酸排泄を促す。

3) ハイシー顆粒(25%・250 mg/包) 2,000 mg 分2

フリーラジカルのスカベンジャー。

4) ノイキノン錠(10 mg) 90 mg 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 CoQ<sub>10</sub> は脳の血液脳関門を通過しないので、外因性 CoQ<sub>10</sub> 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、CoQ<sub>10</sub> 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。

5) アリナミンF錠(25 mg) 225 mg 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。

6) エルカルチン錠(300 mg) 900 mg 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。

#### b. 注射剤

**処方例** 下記の薬剤を症状に応じて適宜用いる。

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、重炭酸リンゲル液500 mLに50%ブドウ糖液20 mL1アンプルを混ぜ点滴静注する。重炭酸リンゲル液は、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ナトリウム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最も有用な輸液製剤と考えている。輸液スピードは、10 mL/kg/時以下とし、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) 1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、L-アルギニン1回5 mL/kg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。L-アルギニンの急性期効果は、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) 1回1アンプル 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、脳細胞の酸化障害を抑制するといわれている。

4) ヒルトニン注(0.5 mg) 1回1アンプル 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) 1回30 mg/kg 1日1回 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。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、現状ではきわめて難しい。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。これに代わり、ピルビン酸ナトリウム治療が注目されており、2011年8月1日付けで、難治疾患研究事業としてピルビン酸ナトリウムによる治療法開発の研究班が組織された(班長：古賀靖敏)。

### a. 内服薬

**処方例** 下記の薬剤を症状に応じて適宜用いる。

- 1) アルギン配合顆粒 0.3-0.5 g/kg 分3  
食後 **保外**

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(2011年6月治験終了)。

- 2) サイロリック錠(100 mg) 300 mg 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。

- 3) ウラリット配合錠 6錠 分3 食後

尿をアルカリ化し尿酸排泄を促す。

- 4) ハイシー顆粒(25%, 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。

- 5) ノイキノン錠(10 mg) 90 mg 分3 食後  
**保外** 用量

電子伝達系供与体。

- 6) アリナミンF錠(25 mg) 225 mg 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。

- 7) エルカルチン錠(300 mg) 900 mg 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) 100 mg 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同時に、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) バイアスピリン錠(100 mg) 100 mg 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 0.5-1.0 g/kg 分3

ミトコンドリア異常症の細胞障害(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、最終的にはリー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ことが考えられる。

### 患者・家族への説明

- ・ミトコンドリア脳筋症は、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。あらゆる年齢層に発症し、発症すれば症状の寛解増悪を繰り返しながら、加齢に伴い進行性退行性病変をきたす疾患であり、ミトコンドリアもしくは核 DNA の異常を伴う遺伝病である。
- ・遺伝子異常が判明した場合、病名告知と疾患の説明は時間をかけて継続的に行い、病気について十分な知識と経験をもつ医師のもとで遺伝カウンセリングを行うことが好ましい。
- ・患者は、感染、ストレス、高温・多湿環境、脱水、嘔吐・下痢、寒冷曝露、過度の運動などで、症状の悪化をきたすことがあり、環境整備が重要である。また、学校や職場環境の理解・整備が必要であり、関連する行政機関との連携も含めて、総合的な対応が必要になる。
- ・医療支援については、低年齢では乳幼児医療費助成制度を活用し、その後、20歳未満では、小児慢性特定疾患医療給付制度、その後は、成人特定疾患医療助成制度に申請を行う。また、状況に応じて身体障害者手帳(肢体不自由、心疾患、聴力障害、視力障害)の申請も行う。
- ・ミトコンドリア病のフォローアップを行ううえでは、本症があらゆる臓器の障害をきたしうることから、それぞれの専門医と密接な連携を取りながら全人的医療を行うことが基本であり、主治医をキーパーソンとしながらも、グループ診療が望ましい。
- ・社会的コミュニティとして、ミトコンドリア病患者・家族の会(<http://www.mito->

[chon.org/pc/](http://www.mito-))、日本ミトコンドリア学会が行っているドクター相談室(<http://j-mit.org/sub7-soudan.html>)も紹介する。

### 参考文献

- 1) Yatsuga S, Povalko N, Nishioka J, et al: MELAS: A nationwide prospective cohort study of 96 patients in Japan *Biochim Biophys Acta*. 2012; 1820: 619-624.
- 2) Koga Y, Akita Y, Nishioka J, et al: L-arginine improves the symptoms of strokelike episodes in MELAS. *Neurology*. 2005; 64: 710-712.
- 3) Koga Y, Akita Y, Nishioka J, et al: Endothelial dysfunction in MELAS improved by L-arginine supplementation. *Neurology*. 2006; 66: 1766-1769.

# Topics

## 希少難病：ミトコンドリア病の治療が可能となる時代に巡り合っ (アルギニン療法、ピルビン酸ナトリウム療法の開発)

久留米大学医学部・小児科・教授  
古賀 靖敏

### トピックス

“ミトコンドリア病など治るはずがない”。私が医師になった時代、大学病院の小児病棟には、常時2-3名のミトコンドリア病の患者が入院していた。腹膜透析、血液透析、人工呼吸器などを用いて、どんなに頑張っても、脳梗塞、心不全、腎不全、肝不全などから多臓器不全となり、ついには敗血症を合併して多くの患者が亡くなっていった。当時のミトコンドリア病は、まさしく不治の病であり“ミトコンドリア病など治るはずがない”という印象であった。その頃から考えると、治療効果がある薬物療法を世界に先駆けて開発、2年間の治験を経てその有効性を検証、新たな治療法として世界に発信できた事は、生まれてきてこの時に巡り合えた事、このような仕事に携われた事にただ感謝である。今まで指導して頂いた多くの諸先輩、国内および海外留学中にお世話になった指導教授・同僚、現在の治験体制を共に支えて頂いているメンバーにこの場を借りて心から感謝したい。

希少難病であり遺伝病である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事である。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世界に存在しない。私がこのミトコンドリア病の分子病態解明、治療法開発をライフワークとして取り上げ、早くも30年が経過した。このトピックスでは、私が今まで行ってきた研究につき、日本で開発中の治療薬2剤を中心に紹介する。

#### 1. 希少難病に対する治療薬開発の難しさ

日本には、1) 希少性(患者数5万人未満)、2) 原因不明、3) 治療方法未確立、4) 生活面への長期の支障の4要素を満たす疾患から選定された原因究明を主とする研究班が130疾患、また、これら4要素の臨床調査研究分野に含まれず疾患の実態すら明らかでない疾患が214疾患存在する。これら難病の克服研究事業に、平成24年度は162もの難治疾患研究事業が班研究として採択され実施している。しかしながら、治療薬開発に至るチャンスは、今なお稀である。希少疾病の治療薬開発

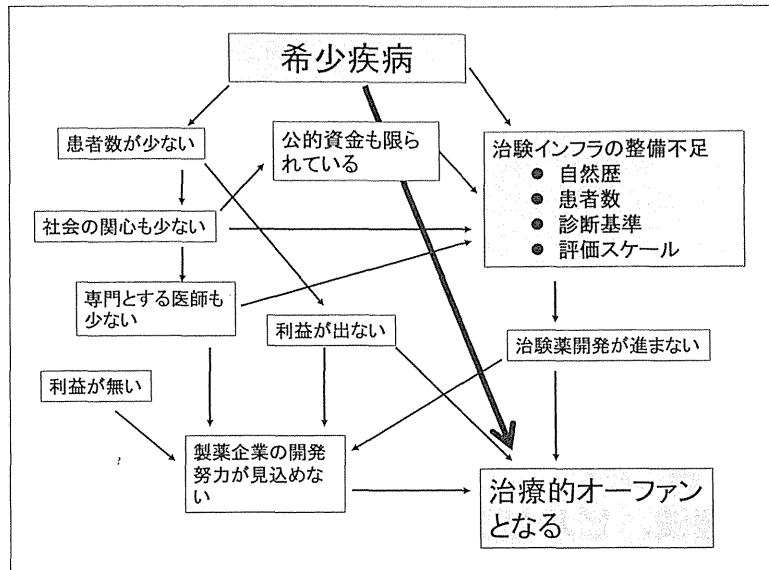


図1 希少難病治療薬開発における諸問題

希少疾病（オーファン病）は、日本で患者数5万人未満の疾患と定義され、その多くは治療法の開発が進んでいない希少難病でもある。この治療法開発には、製薬企業の参入も見込めず、その開発の多くは大学機関の限られた研究者に委ねられており、平成24年から新たに始まった医療イノベーション5か年計画の重点領域にもなっている。

に関わる諸問題を図1に示す。

## 2. MELASに合併する血管内皮機能障害に対するL-アルギニン療法の開発研究

希少難病であるミトコンドリア脳筋症でも頻度の多い病型が、40歳以前に脳卒中様発作を来すMELAS(mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes)である。本症の80%にミトコンドリアDNAの点変異(tRNA<sup>Leu</sup>(UUR)のA3243G変異)があり、その結果、電子伝達系酵素の低下<sup>1)</sup>、RNA19の蓄積<sup>2)</sup>、タウリン修飾の異常などのメカニズムによる細胞障害の機序が見出された。MELASによる脳卒中様発作の特徴は、血管支配に一致しない梗塞領域で、梗塞部位は時間的・空間的に進展もしくは消失する。最終的には梗塞部位は萎縮し、脳血管性認知症となる。小児型MELASは、平均発症9歳、平均死亡15歳と非常

に重篤な疾患である事が我々の5年間のコホート研究で明らかになった<sup>3)</sup>。従来、MELASの生検筋では、典型的な赤ボロ線維(ragged-red fiber)がみられ、その部位には電子顕微鏡で異常形態を示すミトコンドリアの集積が診られる。一方、筋内の微小動脈血管壁や剖検脳の動脈においても、血管内皮細胞層および中膜平滑筋層にも同様の所見が確認され、ミトコンドリア血管障害mitochondrial angiopathyとして報告された。しかしながら、どうして脳卒中様発作が起こるのか、その分子病態は長い間解らなかつた。私は、ミトコンドリア血管障害の分子病態を明らかにし、治療法を開発する目的で以下の研究を行った。

まず、患者における血管内皮機能に関わる種々の因子を検討した。一酸化窒素依存性の動脈拡張のメカニズムを図2に示す。血管拡張の生理機能でNO産生に影響するアルギニン、シトルリン、NO<sub>x</sub>、およびcGMPについて、MELAS患者の脳

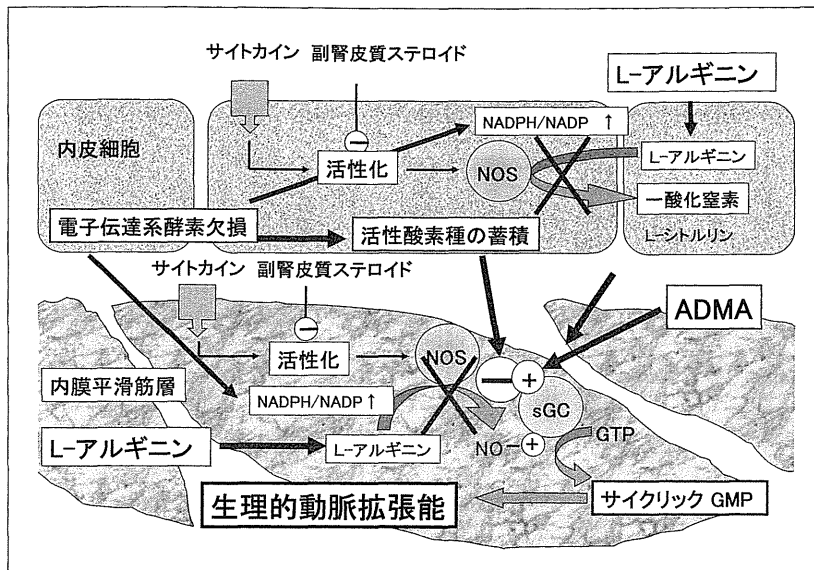


図2 一酸化窒素依存性の動脈拡張のメカニズム  
アルギニンの効果発現のスキームを示す。

卒中様発作急性期と寛解期、および年齢性別を一致させた対照群の3群で比較検討した。その結果、患者では、脳卒中様発作急性期は、アルギニンおよびその生成物であるNOxおよびシトルリン、cGMPの有意な低下がある事を見出した<sup>4)</sup>。そこで、脳卒中様発作急性期にアルギニンを静注すると、脳卒中様発作による急性期症状が速やかに改善することを報告した<sup>4-5)</sup>。また、MELAS患者でNO依存性動脈拡張能の低下を直接検証するために、FMD(flow-mediated dilatation)検査を行った。その結果、MELAS患者では、例外なく血管内皮機能が著しく低下している事を証明した<sup>6)</sup>。この有効な治療法を全国どこでも使える様にするためには、薬事法に基づく治験を行わなければならない。しかしながら、この治療の有効性を初めて論文化した2002年当時、ミトコンドリア病に対する治験インフラは全く整っていなかった。治療薬を開発するには、1)患者数(疫学統計データ)、2)診断基準、3)自然歴、4)重症度の指標、5)概念実証(proof of concept)、6)研究資金などのインフラ整備が必要であったが、

そのすべてが存在しなかった。そこで、厚生労働省の難治疾患研究事業として2002年に班会議を立ち上げた(図3)。3年間の班研究で、MELASに対するL-アルギニンの有効性を検証するための治験インフラの整備を完了した。その後、2005年に日本医師会治験促進センターの研究採択を受けて、2年間の医師主導治験を実施した。医薬品医療機器総合機構(PMDA)の治験前相談では、レスキュープロトコルを含めた二重盲検プラセボ対照比較試験を提出した。しかし、実際、治験を実施する段階になって、「これだけ効果があると報告されているのであれば、プラセボ対照比較試験は認められない」と、各治験実施施設のIRB承認が得られず、やむなくプロトコルを改訂しオープン試験とせざるを得なかった。選択基準は、先に班会議で策定したMELASの診断基準を満たすものとした。また、脳卒中様発作発現の必須症状とした頭痛・嘔吐症状がない成人例の存在も報告され、それまで想定していなかった発作形態がある事も治験研究を通して明らかになった。脳卒中様発作の急性期を対象とした試験は過去に例が