

図 1 生化学所見による診断フローチャート

バイオマーカーとして用いられてきた。しかし、これらは常に高値とは限らず、血液では正常でも、髄液では高値をとる場合も多い。また、Leber 遺伝性視神経萎縮症や NARP (neurogenic atrophy with retinitis pigmentosa)、薬剤感受性難聴などの病型では、乳酸、ピルビン酸は正常である。さらに、乳幼児期の採血では、採血時の駆血操作で二次的に高乳酸値を呈することもあり(採血条件に由来する高乳酸血症)、その場合は、高アラニン血症の有無で高乳酸血症の存在を鑑別しなければならない。そこで、最近見出されたバイオマーカーが FGF-21 と GDF-15 である。FGF-21 は、fibroblast growth factor receptor 19 の遺伝子ファミリーに属し、筋症状のあるミトコンドリア病では、95% の確率で診断可能である¹⁾。それまでのマーカーである乳酸、ピルビン酸、L/P 比の診断に関する特異度は、それぞれ 83%、83%、72% であることから、FGF-21 の診断時の優位性が報告された(図 2-A)。われわれは、サイブリド細胞のメタ

ボローム解析より、新たに GDF-15 を見出した(図 2-B)²⁾。このマーカーは、感度、特異度ともに 98% とあらゆるミトコンドリア脳筋症の診断に現在最も有用と考えられる(現在、特許申請中)。これら 2 種のバイオマーカーは現在 Elisa 法でしか検出できず、研究室レベルでの診断となる。

その他の生化学検査

代謝性アシドーシスも本症でよく診られる所見であり、アニオンギャップが 20 以上開大すれば、アシドーシスの存在を疑う。乳酸とピルビン酸のモル比(L/P 比)が 15 以上(正常では 10)、ケトン体比(3-β-hydroxybutyrate/acetate: 正常 3)が正常より増加していれば、一次的な欠損が、ミトコンドリアマトリックスの酸化還元電位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、一次的な欠損は、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

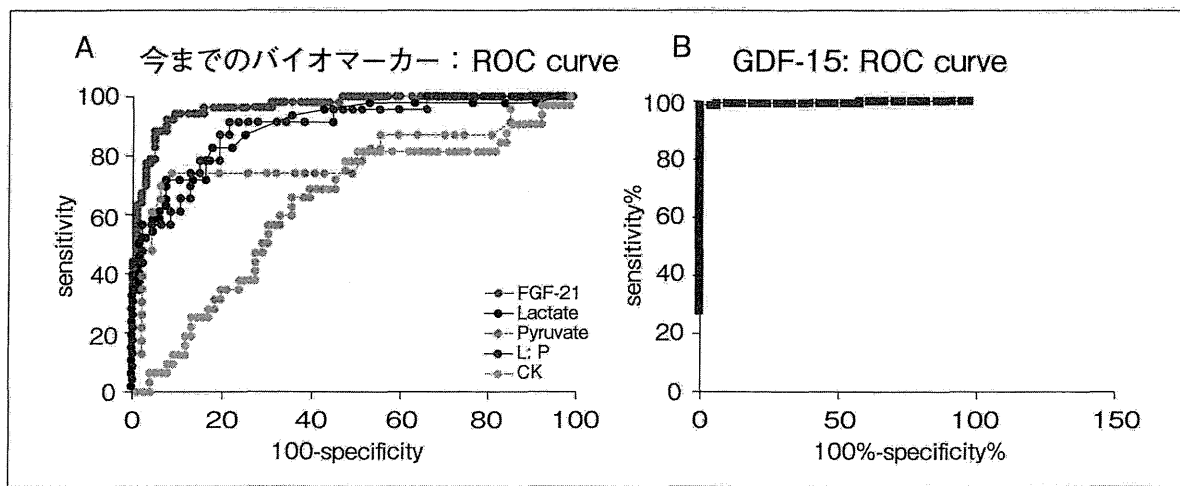


図2 ミトコンドリア病の新しいバイオマーカー, FGF-21 と GDF-15
 FGF-21: fibroblast growth factor-21, GDF-15: growth differentiation factor-15.

酵素欠損などを疑う。尿検査で、汎アミノ酸尿、尿糖の陽性化、代謝性アシドーシスの割に尿PH高値であれば、腎尿細管性アシドーシスの存在を疑う。タイプ2型(近位)・タイプ1型(遠位)いずれの病型も取りえるが115 mEq/L以上の高CL血症は、遠位型腎尿細管性アシドーシスを疑う。尿中有機酸分析, GC/MSによるアシルカルニチン分析も、ミトコンドリア脳筋症の鑑別に必要であり、ケトン体、ケトン対比も提出する。採血時の駆血操作での二次性高乳酸血症の鑑別に、アミノ酸分析も有用である。

筋生検

最も診断に有用な特殊検査は筋生検である。筋生検では、病理学的、生化学的、分子遺伝学的解析が可能となる。筋病理では、Gomori Trichrome 変法染色で、増生した異常ミトコンドリアが赤色ぼろ線維(RRF:ragged-red fiber)として確認でき、ミトコンドリアを特異的に染色するコハク酸脱水素酵素(SDH)の活性染色でも濃染する²⁾。RRFがなくても、チトクロームc酸化酵素(COX)染色で染色性を欠く線維やコハク酸脱水素酵素(SDH)の活性染色で動脈壁の濃染(SSV:SDH reactive vessels)を認めた場合、本症を疑う根拠となる。mtDNA異常の遺伝の原則は、ミトコンドリアtRNA遺伝子の点変異やmtDNAの大欠失ではRRFが陽性に出る。一方、点変異がmtDNAの電子伝達系酵素のタンパクコード領域に存在す

る場合、RRFは陰性になり、筋線維の大小不同やCOX部分欠損を認めるのみであり、筋病理所見は一般に乏しい。典型的には、tRNAの変異を伴うMELASでは、RRFとSSVの両者がみられることが多く、RRFのほとんどがCOX陽性である。一方、CPEO/KSSでは、ミトコンドリアDNAの大欠失が報告され、そのRRFのほとんどはCOX陰性である。一方、小児の難治性進行性疾患であるLeigh脳症では、COX欠損、ピルビン酸脱水素酵素欠損(PDHCD)、核遺伝子のSURF1変異、ミトコンドリア遺伝子のATPase6のT8993GもしくはND5のG13513Aの点変異の報告が多く、いずれもRRFはみられない。例外的には、ミトコンドリア核酸プールの異常をきたす核の遺伝子異常では、二次的にミトコンドリアDNAの多重大欠失もしくは点変異をきたし、RRFも出現しそのほとんどはCOX陰性となる。この多くが常染色体優性遺伝を示すPEOもしくはKSS様の病型をとるのも興味深い。

神経内科領域での診断フローチャート

図3にヨーロッパ神経学会が提唱したミトコンドリア脳筋症の診断手順を示す³⁾。このフローチャートは、筋病理的所見を踏まえた神経筋疾患領域の症状を主訴に来院した成人神経内科の場合に有用である。ミトコンドリア病では、遺伝子異常と筋病理学的所見の関係で以下の原則がある。ミトコンドリアtRNA遺伝子の点変異やミト

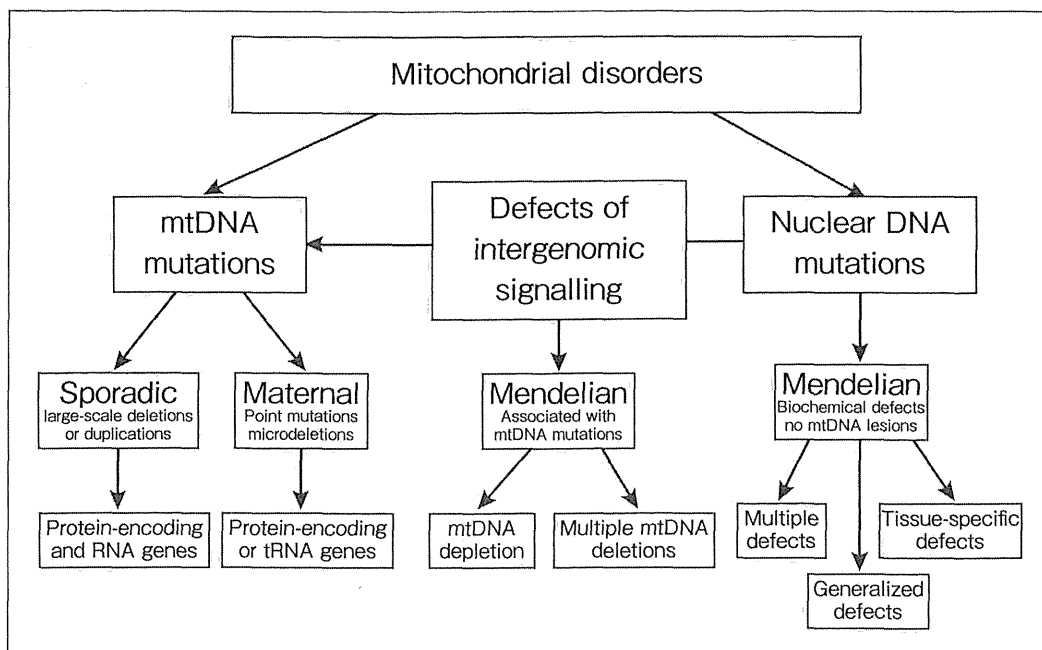


図3 成人神経内科領域での診断フローチャート

ミトコンドリア病では、遺伝子異常と筋病理学的所見の関係で以下の原則がある。ミトコンドリア tRNA 遺伝子の点変異やミトコンドリア DNA の大欠失では RRF が陽性になる。一方、点変異がミトコンドリア DNA の電子伝達系酵素のタンパクコード領域に存在する場合、RRF は陰性になり、筋線維の大小不同や COX 部分欠損を認めるのみであり、筋病理所見は一般に乏しい。核の電子伝達系酵素サブユニットのタンパクコード領域の異常では、RRF は陰性になり、筋線維の大小不同や COX 部分欠損を認めるのみであるが、核酸プールの異常をきたす遺伝子異常では、RRF が陽性化し COX 部分欠損も多数認める。一方、遺伝様式では、ミトコンドリア DNA の異常のうち、ミトコンドリア tRNA 遺伝子の点変異では、母系遺伝か孤発性となり、大欠失もしくは増幅異常では、孤発性になりやすい。一方、核酸プールの異常をきたす遺伝子異常では、常染色体性優性遺伝で外眼筋麻痺を示すものも多く、中には常染色体性劣性遺伝を示すものもある。

ミトコンドリア DNA の大欠失では RRF が陽性になる。一方、点変異がミトコンドリア DNA の電子伝達系酵素のタンパクコード領域に存在する場合、RRF は陰性になり、筋線維の大小不同や COX 部分欠損を認めるのみであり、筋病理所見は一般に乏しい。核の電子伝達系酵素サブユニットのタンパクコード領域の異常では、RRF は陰性になり、筋線維の大小不同や COX 部分欠損を認めるのみであるが、核酸プールの異常をきたす遺伝子異常では、RRF が陽性化し COX 部分欠損も多数認める。一方、遺伝様式では、mtDNA の異常のうち、ミトコンドリア tRNA 遺伝子の点変異では、母系遺伝か孤発性となり、大欠失もしくは増幅異常では、孤発性になりやすい。一方、核酸プールの異常をきたす遺伝子異常では、常染色体性優性遺伝で外眼筋麻痺を示すものも多く、中には常染色体性劣性遺伝を示すものもある。

新生児致死型発症の場合

患者が新生児期もしくは乳児期早期に発症した場合、状態は非常に重篤であり、検索できる検体にも限界がある一方で、迅速に診断する必要がある。(図4)⁴⁾。臨床的および生化学的な検査可能な項目も限られてくる。この時期に発症する場合、ほとんどが新生児致死型の病型を取ることが多い。重度のハイポトニアで、人工呼吸管理が必要であり、場合によっては、重篤な代謝性アシドーシスのために透析も必要である。脳症や心筋症、鉄芽球性貧血など多彩な病像を呈し、多臓器不全に陥ることも多い。この場合、まず、血中乳酸、血漿アラニンの高値を確認し、GG/MS 分析にて、TCA サイクル中間代謝産物の蓄積について確認する。尿中メチルマロン酸、3-メチルグルタコン酸、アンモニア上昇する場合もある。レドックスステートの高度の異常により、あらゆる代謝系がストップする可能性があり、非特異的な代謝ブロックが

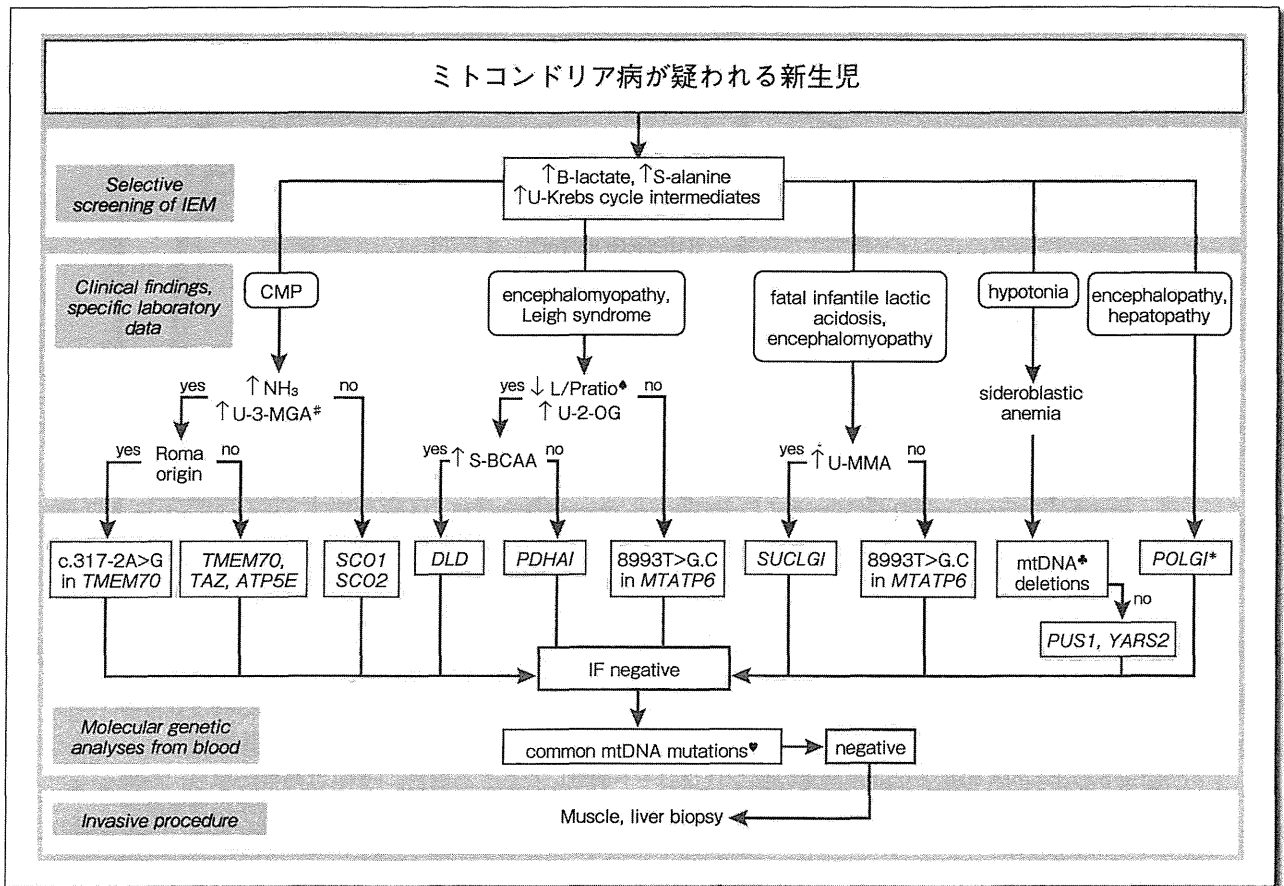


図4 新生児発症時の診断フローチャート

新生児期もしくは乳児期早期に発症した場合、状態は非常に重篤であり、レドックス状態の高度の異常により、あらゆる代謝系がストップする可能性があり、非特異的な代謝ブロックが起こりうる。GC/MS分析にて、TCAサイクル中間代謝産物の蓄積について確認する。尿中メチルマロン酸、3-メチルグルタコン酸、アンモニア上昇する場合もある。

起こりうるが、この図4に示す指標は非常に重要である。新生児致死型発症の場合、他のミトコンドリアフローチャートと別に考慮する必要がある。

ドリア心筋症が全身病の部分症状で発見されることもある。

心筋症が唯一の症状の場合

特発性の心筋症など心臓の臓器所見が唯一の症状の場合のフローチャートを図5に示す⁵⁾。mtDNAあるいは核DNA変異に基づくミトコンドリアの機能障害により、肥大型、拘束型もしくは拡張型的心筋症をきたした場合、ミトコンドリア心筋症と称する。中でもmtDNAの変異により起こるものが最も頻度が高い。病気の本態は、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、心不全をきたす事である。発端者には心症状しなくても、家系検索で、母系家族に神経難聴、糖尿病、低身長、原因不明の精神運動発達遅滞、片頭痛があった場合、mtDNAの異常症を疑う。また、ミトコン

筋症が唯一の症状である場合

易疲労性が唯一の症状で受診された場合、図6に示す手順でCKの推移、筋生検の所見をあわせて、臨床生化学的に鑑別できる⁶⁾。

ミトコンドリア機能の生化学的検査

生検筋、生検肝、もしくは培養皮膚線維芽細胞からミトコンドリアを分離して、酸素消費速度や呼吸鎖活性、blue-native gelによる呼吸鎖酵素タンパクの質および量の推定を行い、生化学的に呼吸鎖異常を検証する。場合によっては、組織内のカルニチン、コエンザイムQ10や脂肪酸の組成分析の必要性も出てくる。大切なことは、ミトコンドリア機能のどの部分の質的、もしくは量的異常

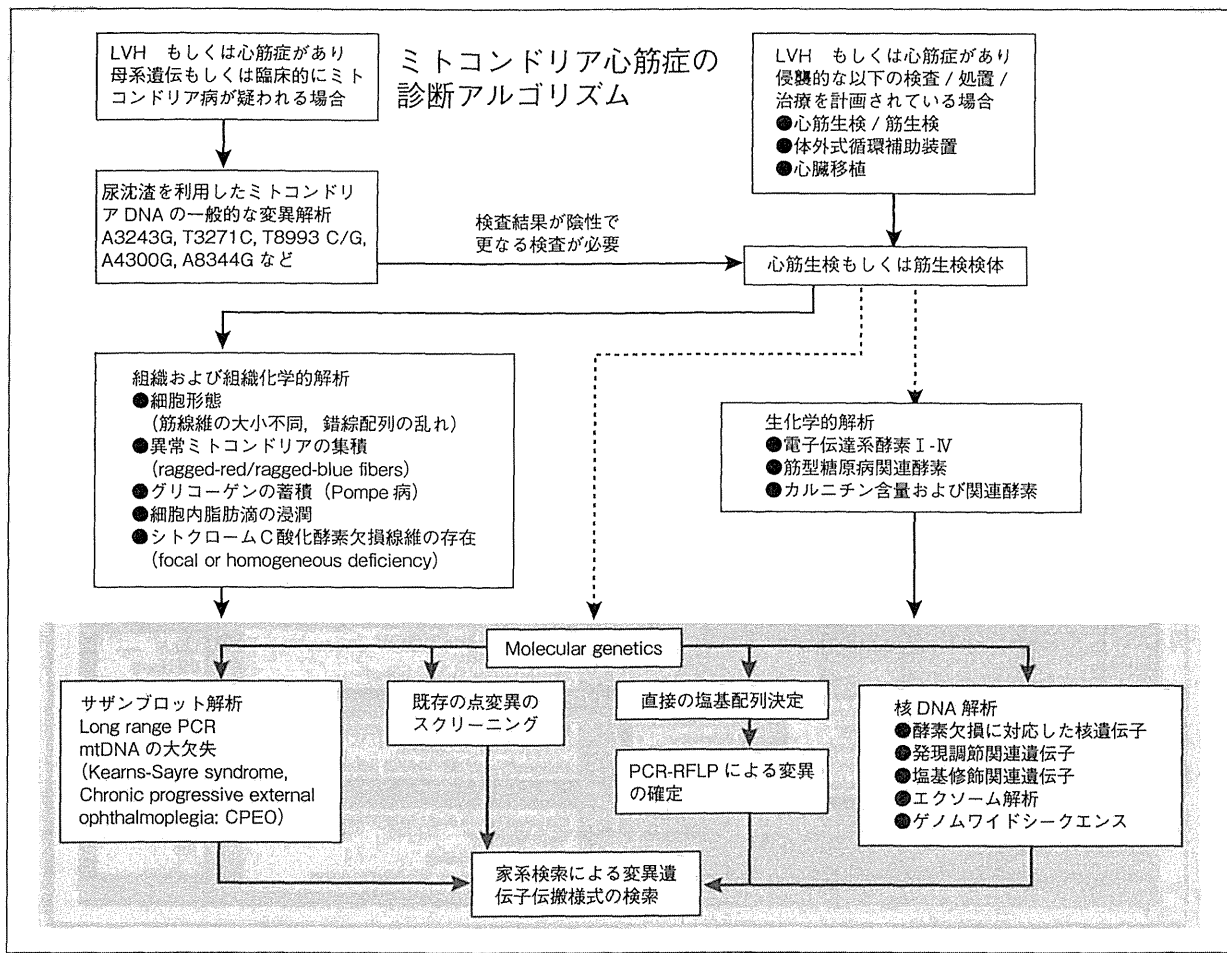


図5 ミトコンドリア心筋症の診断フローチャート

かを同定することである。この作業の精度により、その後の遺伝子解析手法への最短の道筋が立てられる。詳細は、本章の各論 p168 ～を参照して頂きたい。

遺伝子解析の進め方

ミトコンドリア病の遺伝子検索は、mtDNA の検索に加えて新たに判明した核 DNA の検索も行われている。呼吸鎖酵素活性については、生化学的に単一の複合体欠損か、複合した欠損かを確認する。核の臓器特異性サブユニットの異常もしくは特定の複合体のアセンブリー遺伝子異常では、特定臓器もしくはすべての臓器での単一複合体のみの欠損が起こりえる。また、ミトコンドリア DNA のタンパクをコードした点変異による異常であれば、その閾値効果(ヘテロプラスミー)により臓器ごとに単一複合体の酵素活性結果に違いが起こる。mtDNA の欠失もしくは複製異常(mtD-

NA のもともとの異常と、核酸プールの異常により二次的に起こった mtDNA の欠失を含む)、mtDNA の tRNA もしくは rRNA の異常、核 DNA の転写因子、核のリボゾームタンパク、tRNA の修飾因子の異常などは、複数の複合体欠損症となる。さらには、呼吸鎖酵素活性の二次的低下も報告されており、ミトコンドリアの分裂・融合因子の異常や加齢、神経変性疾患による廃用性萎縮があげられる。これらの考え方を図7に示す⁷⁾。検索すべき遺伝子群には、1)mtDNA の異常、2)核 DNA の異常として、①電子伝達系の核遺伝子、②分子集合に影響を与える遺伝子、③ mtDNA の維持・複製にかかわる遺伝子、④ミトコンドリアへの転送にかかわる遺伝子、⑤ミトコンドリア形態形成に影響する遺伝子、⑥補酵素の合成関連遺伝子、⑦鉄硫黄クラスターに影響する遺伝子、⑧ tRNA の修飾を司る遺伝子などが存在する。これら遺伝子変異を確定するために次世代シーケンサーを用いた解析が行われており、その実際は

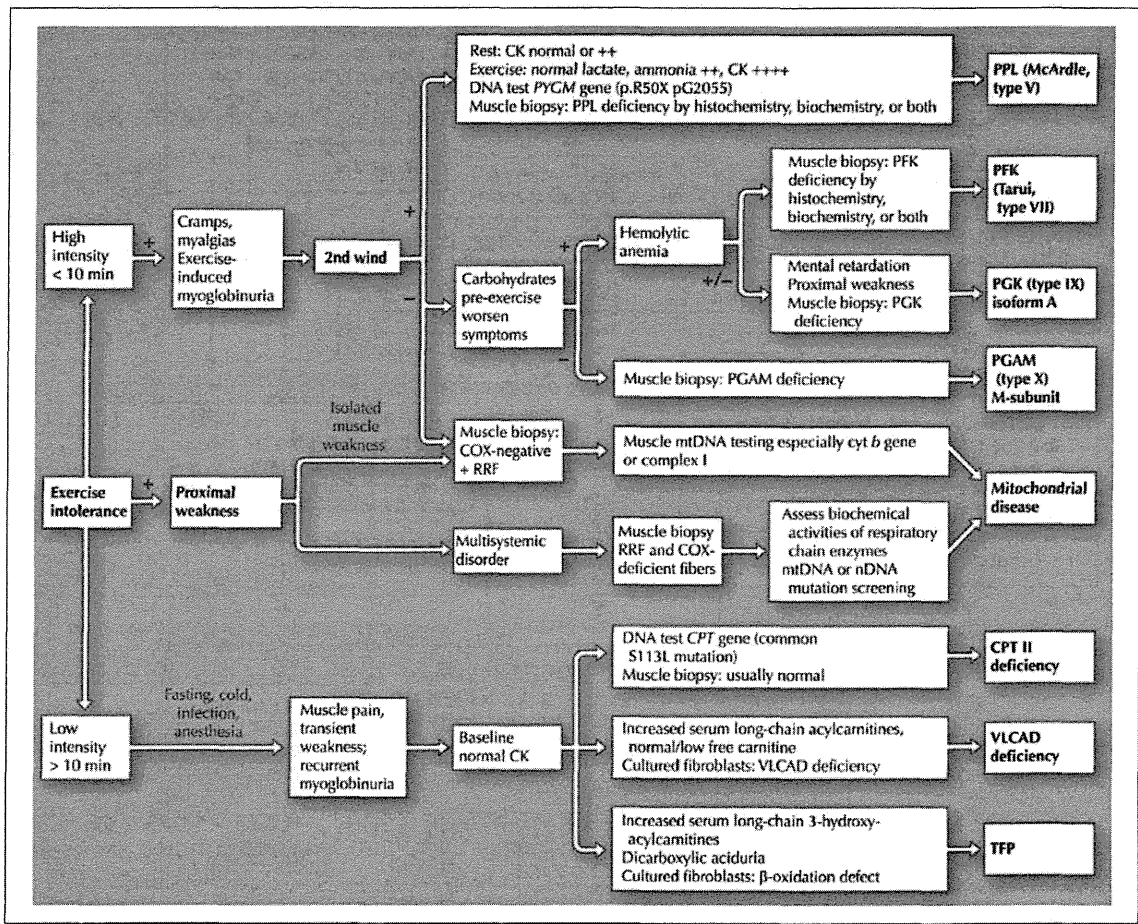


図 6 ミトコンドリア筋症の診断フローチャート

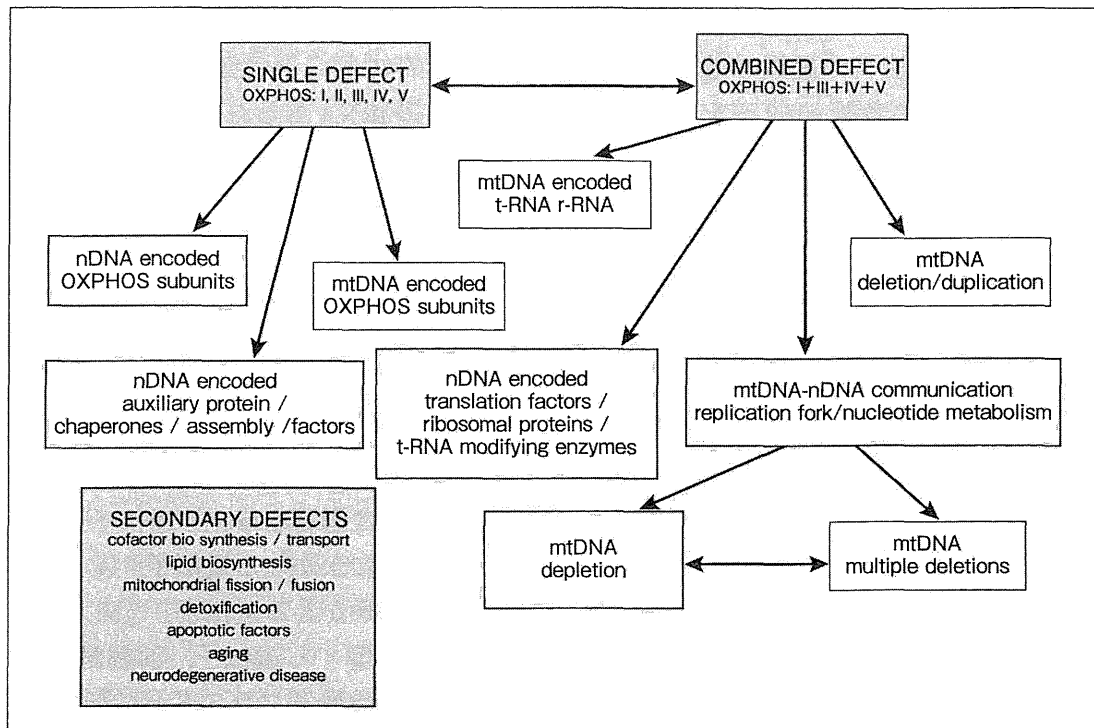


図 7 ミトコンドリア病の遺伝子診断フローチャート

成書を参照して頂きたい⁸⁾.

 文献

- 1) Suomalinen A, *et al.*: FGF-21 as a biomarker for muscle-manifesting mitochondrial respiratory chain deficiencies: a diagnostic study. *Lancet Neurol* **10**: 806-818, 2011
- 2) Yatsuga S *et al.*: Biomarker X as a new biomarker for muscle-manifesting mitochondrial respiratory chain deficiencies. (in preparation.)
- 3) Finsterer J, *et al.*: EFNS guidelines on the molecular diagnosis of mitochondrial disorders. *Europ J Neurol* **16**: 1255-1264, 2009
- 4) Honzik T, *et al.*: Neonatal onset of mitochondrial disorders in 129 patients: clinical and laboratory characteristics and a new approach to diagnosis. *J*

Inherit Metab Dis **35**: 749-759, 2012

- 5) 古賀靖敏: ミトコンドリア心筋症・心合併症, 心エコーハンドブック. 2014 印刷中
- 6) Berard A, *et al.*: A Diagnostic Algorithm for Metabolic Myopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep* **10**: 118-126, 2010
- 7) Saada A: The use of individual patient's fibroblasts in the search for personalized treatment of nuclear encoded OXPHOS diseases. *Mol Genet Metab* **104**: 39-47, 2011
- 8) 大竹 明: ミトコンドリア病: 概論. 先天代謝異常症候群, 第2版下巻, 日本臨床別冊 新領域別症候群シリーズNo.20: 623-637, 2012

古賀靖敏

久留米大学医学部小児科

a) MELAS

Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes

▼ 疾患の要点

- ・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(頭部MRI)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
- ・筋病理では、RRF(赤色ぼろ線維; ragged-red fiber)やSSV(strongly succinate dehydrogenase-reactive blood vessels)が見られ、COX染色は正常のことが多い
- ・母系家系では、低身長、糖尿病、感音性難聴などが見られ、病歴を詳細に聴取することで見つけやすい
- ・症状の進行予防、および脳卒中様発作急性期治療薬にアルギニン療法が開発された

■欠損酵素：complex IIを除くすべての電子伝達系酵素欠損

■遺伝情報：MTTL1: tRNA^{Leu}(UUR)gene (590050), MTTQ: tRNA^{Gln} gene (590030), MTTT: tRNA^{His} gene (590040), MTTK: tRNA^{Lys} gene (590060), MTTT: tRNA^{Cys} gene (590020), MTTT1: tRNA^{Ser}(UCN) gene (590080), MTND1: NADH-Ubiquinone oxidoreductase subunit 1 (516000), MTND5: NADH-Ubiquinone oxidoreductase subunit 5 (516005), MTND6: NADH-Ubiquinone oxidoreductase subunit 6 (516006), MTTT2: tRNA^{Ser}(AGY) gene (590085).

■遺伝形式：ミトコンドリア遺伝(母系遺伝)

■OMIM # 540000

病態生理

MELAS(mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes)は、米国の神経内科医 Pavlakis により初めて提唱された疾患であり¹⁾、患者の80%でミトコンドリアDNAのA3243G変異を認める²⁾。今までに同定されている遺伝子変異を表1に示す。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 の機能異常によるタンパク合成での異常³⁾：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(complex)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⁴⁾、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⁵⁾。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⁶⁾。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⁷⁾、2)NOの原料であるアルギニンの低下⁸⁾、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1)。

表 1 MELAS で報告された遺伝子変異

変異部位	遺伝子	病型	文献
583 G to A	tRNA (Phe)	MELAS	Hanna, MG, et al. 1998
1642 G to A	tRNA (Val)	MELAS	Taylor, RW, et al. 1996
1644 G to A	tRNA (Val)	MELAS	Menotti F, et al. 2004
3093 C to G	16S rRNA	MELAS	Hseieh RH, et al. 2001
3243 A to T	tRNA (Leu) UUR	MELAS	Shaag A, et al. 1997
3243 A to G	tRNA (Leu) UUR	MELAS	Goto Y, et al. 1990
3244 G to A	tRNA (Leu) UUR	MELAS	Kirino Y, et al. 2005
3252 T to C	tRNA (Leu) UUR	MELAS	Morten KJ, et al. 1993
3256 C to T	tRNA (Leu) UUR	MELAS	Sato W, et al. 1994
3258 T to C	tRNA (Leu) UUR	MELAS	Sternberg D, et al. 2001
3260 A to G	tRNA (Leu) UUR	MELAS	Nishino I, et al. 1996
3271 T to C	tRNA (Leu) UUR	MELAS	Goto Y, et al. 1991
3291 T to C	tRNA (Leu) UUR	MELAS	Goto Y, et al. 1994
3308 T to C	ND1	MELAS	Campos Y, et al. 1997
4269 A to G	tRNA (Ile)	MELAS	Hayashi J, et al. 1994
4317 A to G	tRNA (Ile)	MELAS	Ito T, et al. 1992
4332 G to A	tRNA (Gln)	MELAS	Bataillard M, et al. 2001
7512 T to C	tRNA (Ser) UCN	MELAS / MERRF overlap	Nakamura M, et al. 1995
8296 A to G	tRNA (Lys)	MELAS	Sakuta R, et al. 2002
8316 T to C	tRNA (Lys)	MELAS	Campos Y, et al. 2000
8356 T to C	tRNA (Lys)	MELAS / MERRF overlap	Zeviani ML, et al. 1993
9957 T to C	COX III	MELAS	Manfredi G, et al. 1995
12147 G to A	tRNA (His)	MELAS / MERRF overlap	Melone MA, et al. 2004
12770 A to G	ND5	MELAS	Liolitsa D, et al. 2003
13045 A to C	ND5	LHON / MELAS overlap	Liolitsa D, et al. 2003
13084 A to T	ND5	Leigh / MELAS overlap	Crimi M, et al. 2003
13513 G to A	ND5	MELAS	Santorelli FM, et al. 1997
13514 A to G	ND5	MELAS	Corona P, et al. 2001
14453 G to A	ND6	MELAS	Ravn K, et al. 2001

疫学・臨床症状

2002年に行われた病名を基本とした日本人のミトコンドリア病疫学調査では、MELASの頻度は日本人10万人当たり0.18名であった⁹⁾。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(wolff-Parkinson-white)症候群などの心伝導異常、DeToni Fanconi 症候群、糖尿病、低身長、甲状腺機能低下症、副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 倍死亡しやすい結果となった⁹⁾。

診断基準・検査所見

2005年に作成した MELAS の診断基準を表 2 に示す。頭部単純 CT、頭部 MRI(T1, T2, Flair, DWI, ADC, MRA などのシークエンス)、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。典型的な MELAS 患者では、頭部単純 CT では、小児期から大脳基底核の両側対称性石灰化を認める。また、典型的な脳卒中様発作では、頭部 MRI では、T1 で low intensity area, T2 および FLAIR で high intensity area を認める(図 2)。脳

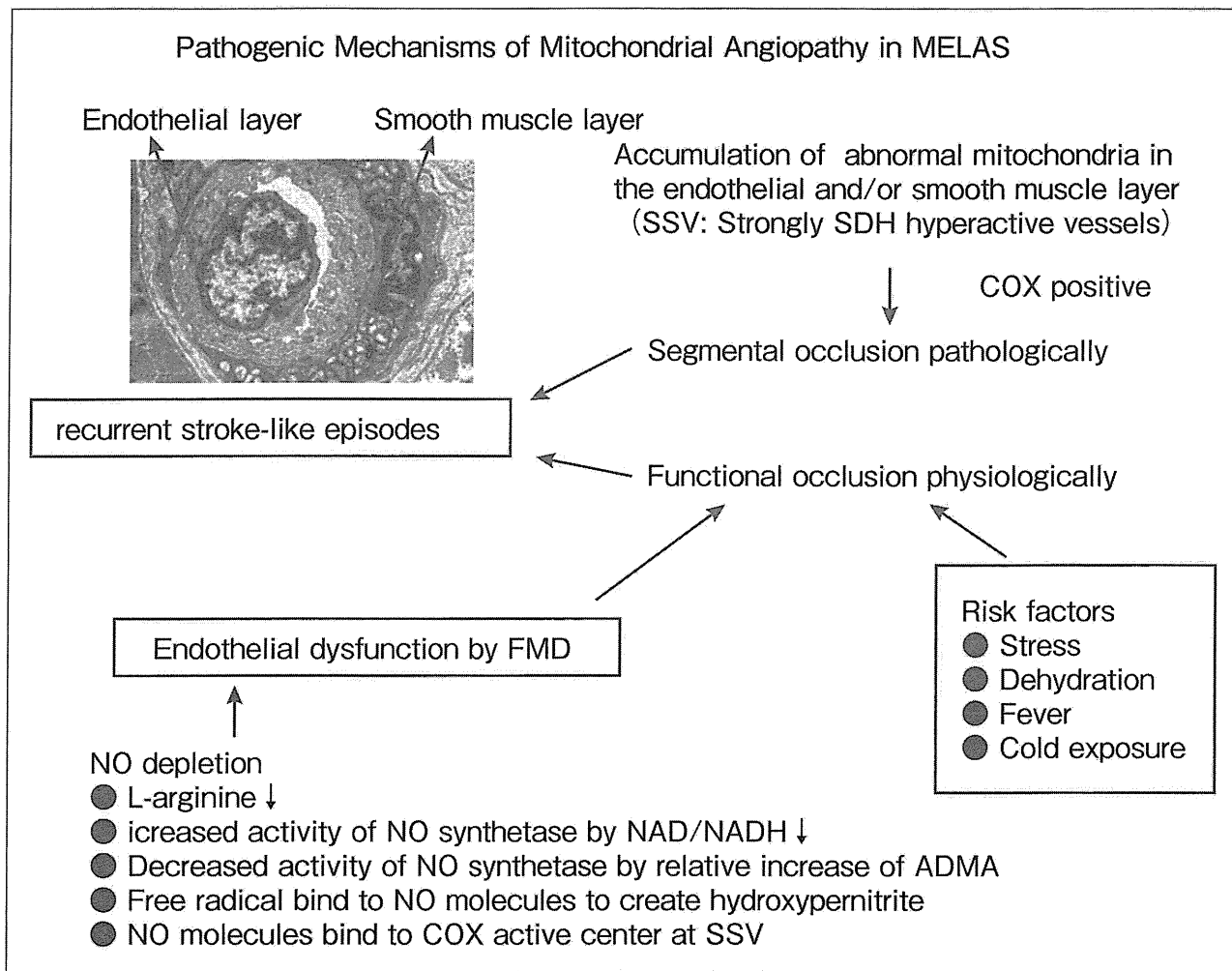


図 1 MELAS の脳卒中様発作に至る病態生理

MELAS の脳卒中様発作の成因には、血管説および細胞機能不全説などが提唱されている。血管説を示す所見として、筋生検でミトコンドリアの異常集積像 (ragged-red fibers) と中小動脈壁の異常染色性 (SSV:strongly SDH hyperreactive blood vessels) が観察される。この SSV は、筋内の中小動脈のみでなく、中枢神経の動脈でも観察される。L-アルギニン治療は、MELAS に合併したミトコンドリア血管障害である血管内皮機能不全を改善することで治療効果を発現する。MELAS 患者急性発作時には、生体内での動脈拡張機能に中心的役割を果たす血漿中の L-アルギニンや NO の代謝産物 (NOx) が有意に低下しており、かつ ADMA (asymmetrical dimethylarginine) が相対的に増加している。アルギニンは、血管内皮細胞および中膜平滑筋細胞に存在する NO 合成酵素の基質であり、この反応により NO とシトルリンが合成される。MELAS 患者では、例外なく血管内皮機能が有意に低下しており、本来持っているはずの動脈の拡張機能が障害されている事が判明した。

血流は、発作直後の超急性期には血流低下を、その後 2 時間以後から数か月間は、血流増加が続く (luxury perfusion)。筋病理では、Modified Gomori Trichrome 変法染色で、増生した異常ミトコンドリアが赤色ぼろ線維 (RRF: ragged-red fiber) として確認でき、ミトコンドリアを特異的に染色するコハク酸脱水素酵素 (SDH) の活性染色でも濃染する青色ぼろ線維 (RBF: ragged-blue fiber) がみられる (図 3)。RRF がなくても、シトクローム c 酸化酵素 (COX) 染色で染色性を欠く線維やコハク酸脱水素酵素 (SDH) の活性染色で動脈壁の濃染 (SSV: strongly succinate dehydrogenase-reactive blood ves-

sels) を認める。患者の 80% でミトコンドリア tRNA^{Leu}(UUR) 遺伝子の A3243G 変異がみられ、遺伝子解析により各臓器の変異分布 (heteroplasmy) を確認する (図 4)。

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) 一回 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 mL1A を混ぜ点滴静注す

表2 MELAS の診断基準

<p>▼おもな症状</p> <p>ミトコンドリア病の病型である。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、家族性にあらわれるものがある。多くは20歳以前に発症する。</p> <p>▼認定基準/確実例</p> <p>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)</p> <p>認定基準/疑い例</p> <p>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)</p> <p>A. 卒中様の臨床所見</p> <ol style="list-style-type: none"> 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^{注釈1} <p>B. ミトコンドリア異常の根拠</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 血中または髄液の乳酸値がくり返し高いか、またはミトコンドリア関連酵素の欠損^{注釈2} 2. 筋生検でミトコンドリアの形態異常^{注釈3} 3. (MELAS 関連の) 既知の遺伝子変異^{注釈4} <p>注釈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。 注釈2: 安静臥床時の血中乳酸値、もしくは髄液の乳酸値が2mmol/L (18mg/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。 注釈3: 筋病理で、赤色ぼろ線維(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。 注釈4: MERAS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) 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)</p>
--

2005年に厚生労働科学研究班(古賀班)で作成した基準を示す。

る。ビカーボン[®]は、Na135 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)一回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である。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(医薬品医療機器総合機構)に治療適応の申請中である。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)一回1A, 一日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)一回1A, 一日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)一回30 mg/kg/day, 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。

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

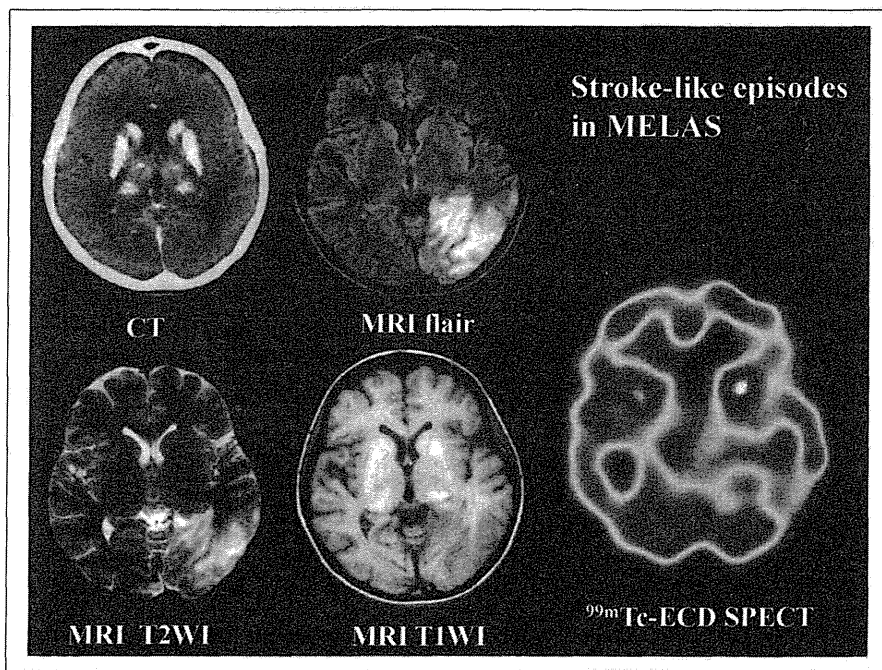


図2 MELASの頭部画像

頭部単純CTでは、小児期から大脳基底核の両側対称性石灰化を認める。また、脳卒中様発作では、頭部MRIではT1でlow intensity area, T2およびFlairでhigh intensity areaを認める。

(口絵14, p.xiv参照)

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。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。

2. 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。

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[®] 顆粒(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、外因性コエンザイムQ10は脳の血液脳関門を通過しないので、外因性コエンザイムQ10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、コエンザイムQ10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

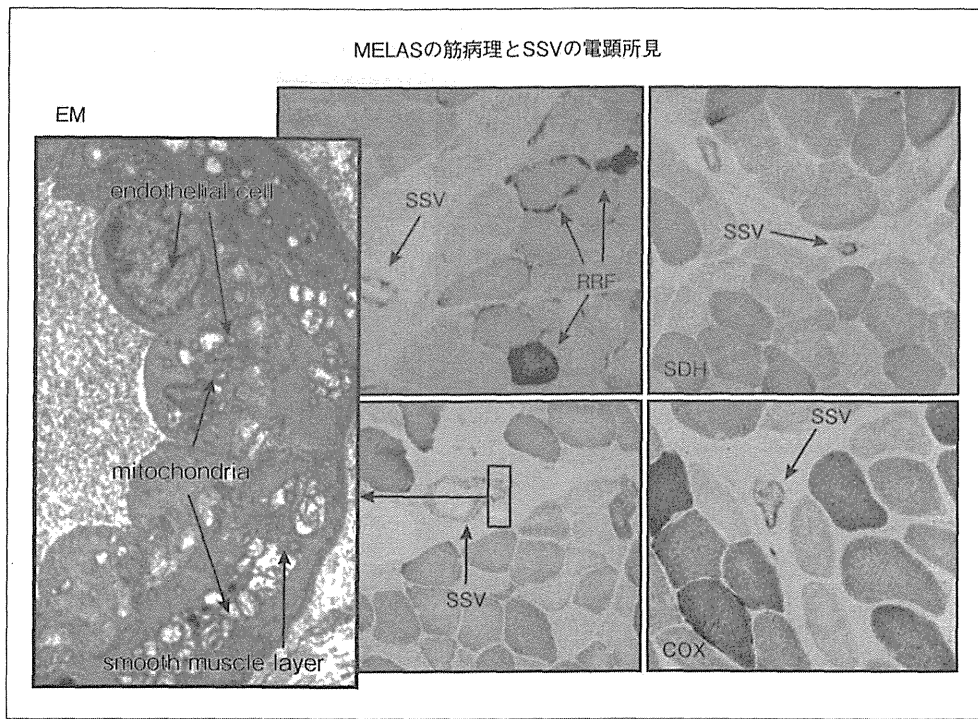


図3 MELASの筋病理

Modified Gomori Trichrome 変法染色で、増生した異常ミトコンドリアが赤色ぼろ線維（RRF: ragged-red fiber）として確認でき、ミトコンドリアを特異的に染色するコハク酸脱水素酵素（SDH）の活性染色でも濃染する青色ぼろ線維（RBF: ragged-blue fiber）がみられる。RRFがなくても、シトクロームc酸化酵素（COX）染色で染色性を欠く線維やコハク酸脱水素酵素（SDH）の活性染色で動脈壁の濃染（SSV: strongly succinate dehydrogenase-reactive blood vessels）を認める。

（口絵 15, p.xv 参照）

8. ユベラ[®]（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[®]錠 100 mg/錠 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ことが考えられる。現在、厚生労働科学研究重点研究として医薬品として開発中である¹⁰⁾。

Pitfall

MELAS に合併する片頭痛の治療に注意

MELAS には片頭痛症状がよく合併する。MELAS では、血管内皮機能不全が証明されており、血管が収縮しやすい状態が基本的に存在し、脳卒中様発作のリスク因子と考えられている。脳卒中様発作の急性期治療で、血管収縮剤（片頭痛の特効薬であるトリプタン系薬剤、痔疾患で使用されるステロイド系坐剤、血管収縮作用のある静注性ステロイド剤）を使用することで、脳梗塞様発作の再梗塞誘発や心筋梗塞を発症した例も存在するので要注意である。

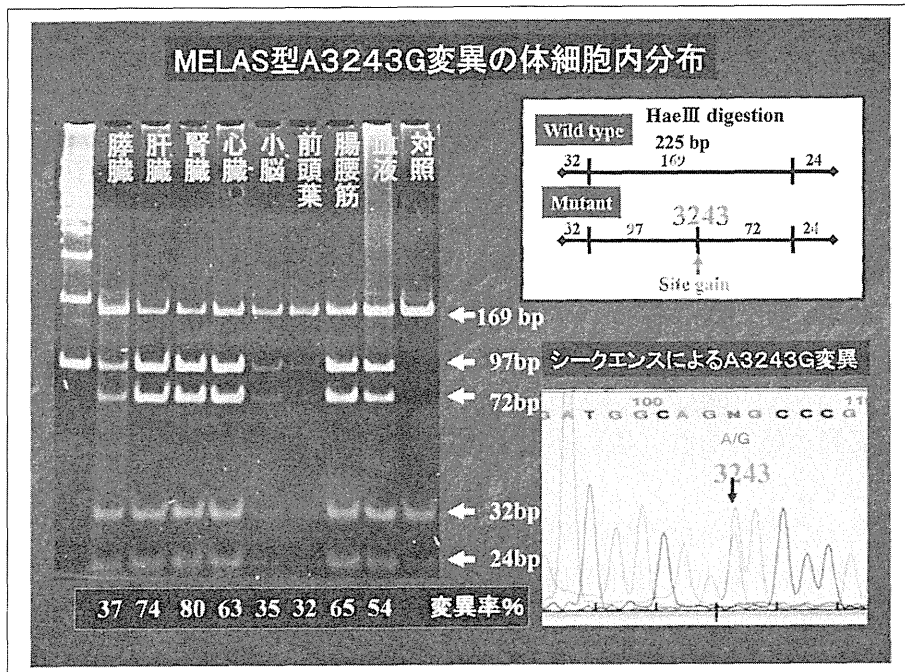


図4 MELAS の遺伝子検査

患者の80%でミトコンドリア tRNA^{Leu} (UUR) 遺伝子の A3243G 変異がみられ、遺伝子解析により各臓器の変異分布 (heteroplasmy) を確認する。
(口絵 16, p.xv 参照)

Topics

MELAS に対する L-アルギニン治療は承認申請中

MELAS の急性期発作に対する L-アルギニン療法および発作寛解期における発作の予防及び重症度の軽減効果は、2年間の医師主導治験を経て有効性が確認され、世界初のミトコンドリア病治療承認薬として承認申請中である。また、高乳酸血症の世界初の病態治療薬として、ピルビン酸ナトリウム療法が開発中である。いずれも、日本から世界に発信できる治療薬として期待されている。

文献

- 1) Pavlakis SG, et al.: Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: a distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol* **16**: 481-488, 1984
- 2) Goto Y, et al.: A mutation in the tRNA-leu (UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* **348**: 651-653, 1990
- 3) Chomyn A, et al.: MELAS mutation in mtDNA binding site for transcription termination factor causes defects in protein synthesis and in respiration but no change in levels of upstream and downstream mature transcripts. *Proc Natl Acad Sci U S A* **89**: 4221-4225, 1992
- 4) Koga Y, et al.: MELAS exhibits dominant negative effects on mitochondrial RNA processing. *Ann Neurol* **43**: 835-836, 1998
- 5) Suzuki T, et al.: Taurine as a constituent of mitochondrial tRNAs: new insights into the functions of taurine and human mitochondrial diseases. *EMBO J* **21**: 6581-6589, 2002
- 6) Koga Y, et al.: Molecular pathology of MELAS and L-arginine effects. *Biochim Biophys Acta* **1820**: 608-614, 2012
- 7) Koga Y, et al.: Endothelial dysfunction in MELAS improved by l-arginine supplementation. *Neurology* **66**: 1766-1769, 2006
- 8) Koga Y, et al.: L-arginine improves the symptoms of stroke-like episodes in MELAS. *Neurology* **64**: 710-712, 2005
- 9) Yatsuga S, et al.: MELAS: a nationwide prospective cohort study of 96 patients in Japan. *Biochim Biophys Acta* **1820**: 619-24, 2012
- 10) 難病情報センター 難治疾患等克服研究事業重点研究分野: 希少難治性疾患に対する新たな医薬品等医療技術の実用化に関する研究, 課題名: 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治療法の開発研究—試薬からの希少疾病治療薬開発の試み—. (<http://www.nanbyou.or.jp/entry/3404>)

古賀靖敏
久留米大学医学部小児科

d) Leber 病

Leber's Hereditary Optic Neuropathy: LHON

疾患の要点

- ・若年者、特に20歳前後の男性に、急性もしくは亜急性に片眼の視力低下で発症し、数週から数カ月後に僚眼にも発症する視神経症である
- ・母系遺伝様式を示し、男性は女性の9倍発症しやすい
- ・基本的には、他の神経症状・身体症状は発症しないが、視力低下は高度で、1年以内に両眼視神経萎縮となる
- ・ミトコンドリアDNAの複合体1のサブユニット(ND1, ND4, ND6)に属する3つ点変異が一次的となる変異と考えられ、これら変異は患者・家系検索ではヘテロプラスミーで存在する
- ・その他、シナジー効果となって病気の重症度を規定していると考えられる二次的変異が報告されている。11個が複数の患者家系で見出され、さらに18個の変異が単一家系で病因として報告されているが、中にはホモプラスミーで存在する変異も多い
- ・ミトコンドリアDNAの遺伝子多型によるハプログループと重症度が相関する
- ・乳酸、ピルビン酸などの生化学的検査、および筋病理では、明らかな異常は診られない

■欠損酵素：視神経以外の全身臓器では酵素欠損はみつからない

■遺伝情報：

Primary mutations: the complex I, subunit ND6 gene (MTND6 14484C; 516006), the complex I, subunit ND4 gene (MTND4 11778A; 516003), the complex I, subunit ND1 gene (MTND1 3460A; 516000)

Secondary mutations: MTND1 3635A, MTND1 3700A, MTND1 3733A, MTND1 4171A, MTND4L 10663C, MTND6LDYT 14459A, MTND6 14482A, MTND6 14482G, MTND6 14495G, MTND6 14502C, MTND6 14568T

Rare mutations: MTND1 4025T, MTND2 5244A, MTND2 4640A, MTND3 10237C, MTND4 11253C, MTND4LDYT 11696G/, MTND6LDYT 14596A, MTND5 12811C, MTND5 12848T, MTND5 13051A, MTND5 13637G, MTND5 13730A, MTND6 14279A, MTND6 14325C, MTND6 14498T, MTATP6 9101C, MTCO3 9804A, MT-CYB 14831A

■遺伝形式：ミトコンドリア遺伝(母系遺伝)

■OMIM # 535000

病態生理

LHON (Leber's Hereditary Optic Neuropathy) は、ドイツの眼科医 Theodor Leber が 1871 年に初めて報告した病気である¹⁾。LHON の遺伝の詳細については永らく不明であったが、1988 年に Wallace ら²⁾により LHON におけるミトコンドリア DNA (mtDNA) の 11778/ND4 の点変異が明らかにされた。2013 年までに集計された変異を表 1 に示す。日本でも 11778/ND4 以外にも 3460/ND1, 4160/ND6 など 10 以上の変異が明らかにされている

が、11778/ND4 がもっとも多く全体の 90% を占めている³⁾。

ミトコンドリア DNA の 3 つ点変異 11778/ND4, 3460/ND1, 4160/ND6 は、いずれも複合体 1 をコードするサブユニット内に存在し、LHON の発症に直接関連する一次的変異(primary mutation)と考えられ、健常者にはみられない。血液を含む体内のミトコンドリアを含む組織では、患者・家族では PCR 法にてこれら変異を検出することができる。一方、発症に二次的とされる変異群(secondary もしくは rare)は、正常人にも存在するが、LHON 患

表 1 LHON で報告されたミトコンドリア DNA の遺伝子変異

Mutation	Nucleotide change	Amino acid change	conservative amino acid	% Patients	% Controls	Heteroplasmy	Penetrance % relative	Penetrance % male	% Recovery
MTND4*LHON 11778A	G-A	R340H	H	69	0	+ / -	33 ~ 60	82	4
MTND1*LHON 3460A	G-A	A52T	M	13	0	+ / -	14 ~ 75	40 ~ 80	22
MTND6*LHON 14484C	T-C	M64V	L	14	0	+ / -	27 ~ 80	68	37-65
MTND1*LHON 3635A	G-A	S110N	H	Rare	0	+ / -	29 (range 11~64)	54 (range 25~100)	Low
MTND1*LHON 3700A	G-A	A112T	H	Rare	0	-	NA	NA	UN
MTND1*LHON 3733A	G-A	E143K	H	Rare	0	+ / -	24 ~ 30	36 ~ 44	Yes
MTND1*LHON 4171A	C-A	L289M	H	Rare	0	+ / -	46	47	Yes
MTND4L*LHON 10663C	T-C	V65A	L	Rare	0	-	56	60	UN
MTND6*LDYT 14459A	G-A	A72V	M	Rare	0	+	NA	NA	Low
MTND6*LHON 14482A	C-A	M64I	L	Rare	0	+ / -	NA	89	Yes
MTND6*LHON 14482G	C-G	M64I	L	Rare	0	-	NA	NA	UN
MTND6*LHON 14495G	A-G	L60S	H	Rare	0	+	NA	NA	Low
MTND6*LHON 14502C	T-C	I58V	H	Rare	0	-	14502:10% 14502 + 11778: 37%	14502:11% 14502 + 11778: 47%	UN
MTND6*LHON 14568T	C-T	G36S	M	Rare	0	-	NA	NA	UN

Mutation	Nucleotide change	Amino acid change	conservative amino acid	% Patients	% Controls	Heteroplasmy	Penetrance % relative
MTND1*LHON 4025T	C-T	T240M	M	1 family; 3 cases	0	-	UN
MTND2*LHON 5244A	G-A	G259S	H	1 case	0	+	UN
MTND2*LHON 4640A	C-A	I57M	L	1 family; 4 cases	0	-	UN
MTND3*LHON 10237C	T-C	I60T	H	1 family; 2 cases	0	-	UN
MTND4*LHON 11253C	T-C	I165T	H	1 case	0	-	Yes
MTND4*LDYT 11696G/ MTND6*LDYT 14596A	A-G G-A	V312I I26M	L M	1 family; 11 cases	0	+ -	UN
MTND5*LHON 12811C	T-C	Y159H	M	1 family; 2 cases	0	-	UN
MTND5*LHON 12848T	C-T	A171V	H	1 case	0	+	UN
MTND5*LHON 13051A	G-A	G239S	H	1 family; 3 cases	0	-	UN
MTND5*LHON 13637G	A-G	Q434R	L	1 family; 3 cases	0	-	UN
MTND5*LHON 13730A	G-A	G465E	M	1 case	0	+	Yes
MTND6*LHON 14279A	G-A	S132L	M	1 family; 2 cases	0	-	UN
MTND6*LHON 14325C	T-C	N117D	L	1 case	0	-	UN
MTND6*LHON 14498T	C-T	Y59C	M	1 case	0	+ / -	UN
MTATP6*LHON 9101C	T-C	I192T	L	1 case	0	-	UN
MTCO3*LHON 9804A	G-A	A200T	H	Multiple unrelated singleton cases	0	-	UN
MTCYB*LHON 14831A	G-A	A29T	M	1 case	0	-	UN

太字の3つは、一次的変異 (primary mutation) であり、単独の存在でも発症し得る。これらは、患者およびその母系家族の体細胞では、正常型と変異型のヘテロプラスミーで存在しており、変異率と臨床症状にある程度の相関がある。その他の変異は、単独で病気を引き起こすというより、複数の組み合わせが生じた場合に LHON をきたすと考えられ、シナジー効果が関与していると思われる。さらには、LHON の発症要因にこれら遺伝子変異に加えて、種々の環境因子 (図 1) が関与すると思われる。

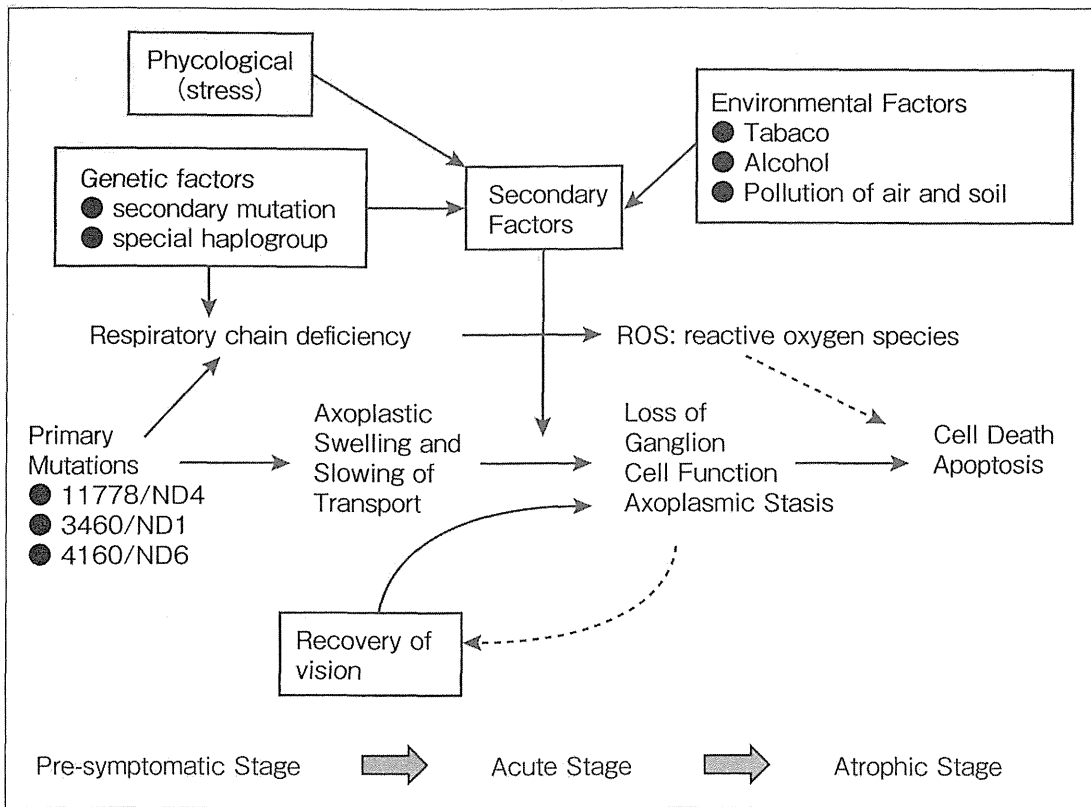


図1 LHONにおける視神経障害の発症仮説

者で有意に多くみられる変異であり、単独では発症には至らないとされている。つまり、二次的とされる変異群は、集積することでシナジー効果を発揮して視神経でのミトコンドリア機能障害を起こすと考えられている。家族内での浸透率は、11778/ND4で33～60%⁴⁾、3460/ND1で14～40%、4160/ND6で27～80%と考えられている。重症度に関与する遺伝的因子の解釈としては、①一次変異(primary mutation)がある場合は、軽症のLHON患者や他の神経学的異常を伴う重症のLHON患者がいるなど、家系内での臨床スペクトルが明らかである、②一次変異(primary mutation)の変異率(heteroplasmy)により正常な個体と病気の個体が明らかに判別できる、③ミトコンドリアの樹系図解析で、対象の患者が人類遺伝学的にどのハプログループに属するのか、④影響度の高い二次変異群(secondary mutation)がどれほど同じ個体に集積し存在するのか、⑤二次変異群(secondary mutation)によって置換されるアミノ酸が系統発生上保存されている部位にどの程度存在するのか、⑥浸透率の高い変異か、⑦自然回復効果が家系内でみられるのかなどが影響すると考えられている。しかし、これらの遺伝学的研究

のみでは、発症のメカニズムは説明できない。

疫学・臨床症状

LHONに関連する遺伝子異常は、10万人当たり11.82人にみられるが、LHON患者は10万人当たり3.22人程度である。すなわち、保因者すべてが発症するわけではなく、男性の発症率は20～60%、女性は4～32%である。40%には家族歴はみられない。男性に多くみられ、欧米・わが国とも男女比は9:1程度である。15～35歳で発症することが多いが、発症年齢は幅広く2～80歳にみられる。発症した保因者の95%は50歳以前の発症である⁵⁾。視力低下は急性もしくは亜急性で、数カ月にわたって視力は低下する。疼痛は伴わず、片眼発症に場合は、数週から数カ月後に僚眼に発症することがほとんどであり、一年以内に97%発症する。両眼同時に発症する例もある。最終視力は0.1以下となることがほとんどである。色覚も早期に低下し、瞳孔の対光反射は他の視神経症に比較し保たれるのが特徴である。眼底所見では、視神経乳頭周囲の毛細血管拡張や乳頭浮腫を認めるが、フルオレセイン蛍光眼底造影で蛍

光色素の漏出を認めないことが特徴的である。最終的には、乳頭黄斑線維束に対応して視神経萎縮が明瞭となる。原因不明の両眼視神経症では、発症年齢、性別、家族歴、眼底所見に関わらず LHON を念頭におかなければならない。

LHON ミトコンドリアの樹系図解析で、対象の患者が人類遺伝学的にどのハプログループに属するのも重要である。ヨーロッパにおける LHON 患者 87 名の解析研究では、11778/ND4 を持つ LHON はハプログループ J1c と J2b, 14484/ND6 はハプログループ J1 と連鎖がみられた⁶⁾。また、別のヨーロッパでの大規模研究では、11778/ND4 もしくは 14484/ND6 の primary mutation を有する患者では、それぞれハプログループ J2 および

ハプログループ J1 の遺伝背景を持つ場合により重症化することが報告された。一方、3460/ND1 では、ハプログループ K の遺伝子背景を持つ場合に重症化すると報告された⁷⁾。しかしながら、LHON における発症のメカニズムは、遺伝子異常のみでは説明できない。多くの疫学研究では、本症の発症に関与する因子として、タバコ、アルコール、精神的ストレス、環境汚染などが考えられている⁸⁾。ミトコンドリアの変異がある上で、何らかの環境因子が加わり、反応性酸素分子種(reactive oxygen species: ROS)が過剰に産生されて、網膜神経節細胞のアポトーシスを引き起こし、発症に至ると考えられている⁹⁾(図 1)。

診断基準・検査所見

本症における診断基準はない。LHON と鑑別を要するのは、視神経炎と心因性視覚障害である。LHON が視神経炎ともっとも異なる点は、瞳孔対光反応が良いこと、中心フリッカー値低下が軽度なこと、MRI・STIR 法で視神経内に高信号がないことで、視神経炎に特徴的な所見がことごとくみられない点である。また視神経炎を疑っているのに瞳孔対話反応、中心フリッカー値、MRI に異

常所見がないために、誤って心因性視覚障害と診断される例もある。LHON の発症 1 か月後の眼底所見は、乳頭の発赤浮腫から視神経萎縮への過渡期でちょうど異常なしの乳頭に見える時期にあたり、球後視神経炎や心因性と誤る危険な眼所見として留意すべきである。

治療方針・治療基準

イデベノン、ビタミン B₁₂、ビタミン C などが用いられるが、治療適応を獲得した薬剤は存在しない。

文献

- 1) Leber TH: Uber hereditäre und congenital angelegte Schnervenleiden. *Graefes Arch Ophthalmol* **17**: 249-291, 1971
- 2) Wallace DC, et al: Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science* **242**: 1427-1430, 1988
- 3) Hiida Y, et al: Mitochondrial DNA analysis of Leber's hereditary optic neuropathy. *Jpn J Ophthalmol* **35**: 102-106, 1991
- 4) Newman NJ, et al: The clinical characteristics of pedigrees of Leber's hereditary optic neuropathy with the 11778 mutation. *Am J Ophthalmol* **111**: 750-762, 1991
- 5) Yu-Wai-Man P, et al: Inherited mitochondrial optic neuropathies. *J Med Genet* **46**: 145-148, 2009
- 6) Carelli V, et al: Haplogroup effects and recombination of mitochondrial DNA: novel clues from the analysis of Leber hereditary optic neuropathy pedigrees. *Am J Hum Genet* **78**: 564-574, 2006
- 7) Hudson G, et al: Clinical expression of Leber hereditary optic neuropathy is affected by the mitochondrial DNA-haplogroup background. *Am J Hum Genet* **81**: 228-233, 2007
- 8) Kirkman MA, et al: Gene-environment interactions in Leber hereditary optic neuropathy. *Brain* **132**: 2317-2326, 2009
- 9) 小口芳久: レーベル遺伝性視神経症の過去、現在、未来. *日眼会誌* **105**: 809-827, 2001

古賀靖敏

久留米大学医学部小児科

神経細胞(それぞれe-NOS, i-NOS, n-NOS)に発現している。

アルギニンはNOSによってシトルリンに変換される(その際にNOが産生される)。シトルリンはASSの作用でアルギニノコハク酸に変換され、次にALによって再びアルギニンに戻る。シトルリン-NOサイクルでは、ASS, AL, NOSが複合体を構成しており、特にALはNOSの構造維持(二量体化)に関わっている。ALの異常でNOSの二量体化が阻害されて²⁾、NOが産生されなくなり、代わりにフリーラジカルが産生される。このフリーラジカルが、前述の①②に、NO欠乏が③に関係している可能性がある³⁾。ASS欠損症(シトルリン血症)では前述の①~④の症状はみられない⁴⁾。

アルギニン投与を受けているAL欠損症患者の高血圧症に対して、塩分制限、降圧利尿薬、ACE阻害薬、βブロッカー、Ca拮抗薬が奏効せず、NO供与体(硝酸イソソルビド)が有効であったこと⁵⁾はこうしたことを裏付ける知見の一つと思われる。

文献 >>>>

- 1) Brunetti-Pierri N, et al. : Systemic hypertension in two patients with ASL deficiency : A result of nitric oxide deficiency?. *Mol Genet Metab* ; 98 : 195-197, 2009.
- 2) Erez A, et al. : Requirement of argininosuccinate lyase for systemic nitric oxide production. *Nat Med* ; 17 : 1619-1626, 2011.
- 3) Nagamani SC, et al. : Optimizing therapy for argininosuccinic aciduria. *Mol Genet Metab* ; 107 : 10-14, 2012.
- 4) Scaglia F, et al. : Clinical consequences of urea cycle enzyme deficiencies and potential links to arginine and nitric oxide metabolism. *J Nutr* ; 134 : 2796S-2797S, 2004.
- 5) Sandesh, et al. : Nitric-Oxide Supplementation for Treatment of Long-Term Complications in Argininosuccinic Aciduria. *Am J Hum Genet* ; 90 : 836-846, 2012.

(松葉佐 正)

▶ N-カルバミルグルタミン酸 ⇨一覧表3

N-カルバミルグルタミン酸(カルグルミン酸)はN-アセチルグルタミン酸(NAG)合成酵素欠損症による高アンモニア血症の治療に用いられる希

少疾病用医薬品(オーファンドラッグ)である(商品名:カルバグル, Carbaglu[®] 国内未承認薬)。

尿素サイクルの第一ステップはアンモニア、重炭酸などからカルバミルリン酸が生成される。これを司る酵素がカルバミルリン酸合成酵素(CPS)である。CPSはNAGにより活性化されるため、NAG合成酵素の活性低下は、NAGの欠乏による二次性のCPS活性低下をきたし、高アンモニア血症を引き起こす。NAGの誘導体であるN-カルバミルグルタミン酸はCPSを活性化することで、高アンモニア血症を改善する。

またプロピオン酸血症、メチルマロン酸血症においても高アンモニア血症をきたすことがある。これはNAG合成酵素の二次的な阻害によるものであり、これに対してもN-カルバミルグルタミン酸の効果が報告されている。(坂本 修)

▶ NTBC

⇨一覧表2

NTBC(2-(2-nitro-4-fluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione, nitisinone)は高チロシン血症I型の治療に用いられる希少疾病用医薬品(オーファンドラッグ)である(国内未承認薬)。

高チロシン血症I型はフマリルアセト酢酸ヒドラーゼ(fumarylacetoacetate hydrolase : FAH)の障害により、その基質であるフマリルアセト酢酸の蓄積が起こり、種々の病態を生じる。肝臓では肝硬変や肝臓癌を発症し、腎臓では尿細管機能が障害され低リン血症くる病などに至る。

NTBCはチロシンの代謝経路(図42)において、FAHのより上流にある4-ヒドロキシフェニルピルビン酸酸化酵素(HPD)の活性を阻害し、フマリルアセト酢酸を減じる目的で使用される。早期に治療を開始すると約90%の症例がNTBCに反応するといわれている。(坂本 修)

▶ L-アルギニン(MELAS) ⇨一覧表11

ミトコンドリア病の種々の病型の中で、小児期に発作性の頭痛、嘔吐、半身けいれんで発症する病型がMELAS(mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes)であり、ミトコンドリア病のすべての病型で一番頻度が多い疾患である。本症の80%の患者でミトコンドリアDNAのtRNA^{Leu}(UUR)遺伝子のA3243G変異が、また10%の患者で同じ遺伝子

の T3271C 遺伝子の変異が報告されている。通常の脳卒中と異なる点は、脳梗塞様の異常還流領域が脳の血管支配領域に一致せず、かつその異常領域は、時間的・空間的に進展・変化する点であり、しばしば数週間から数カ月の経過で消失する。MELAS の脳卒中様発作の成因には、血管説および細胞機能不全説などが提唱されている。血管説を示す所見として、筋生検でミトコンドリアの異常集積像(ragged-red fibers)と中小動脈壁の異常染色性(strongly SDH hyperreactive blood vessels: SSV)が観察される。この SSV は、筋内の中小動脈のみでなく、中枢神経の動脈でも観察される。L-アルギニン治療は、MELAS に合併したミトコンドリア血管障害である血管内皮機能不全を改善することで治療効果を発現する。MELAS 患者急性発作時には、生体内での動脈拡張機能に中心的役割を果たす血漿中の L-アルギニンや NO の代謝産物(NOx)が有意に低下しており、かつ ADMA (asymmetrical dimethylarginine) が相対的に増加している¹⁾。アルギニンは、血管内皮細胞および中膜平滑筋細胞に存在する NO 合成酵素の基質であり、この反応により NO とシトルリンが合成される。MELAS 患者では、例外なく血管内皮機能が有意に低下しており、本来持っているはずの動脈の拡張機能が障害されている事が判明した²⁾。L-アルギニン療法は、

MELAS 患者急性発作時の脳卒中様発作による後遺症を軽減できる有効な治療法であり、脳卒中様発作の急性期に 10% アルギニン・HCl 溶液(アルギ[®]U)を 5 mL/kg/one shoot を一時間かけて静脈注射することで、脳卒中様発作に起因する種々の症状を改善できることが、医師主導治験で検証された。また、発作寛解期には、アルギニン顆粒(アルギ[®]U)を 0.5 g/kg/day/TID で内服することで、新たな脳卒中様発作の予防および発作時の重症度を軽減できることが、2年間の医師主導治験を通して検証された。この治療法は、ミトコンドリア脳筋症初の治療薬として世界に発信できる治療法である。

文献 >>>>

- 1) Koga Y, et al. : L-arginine improves the symptoms of strokelike episodes in MELAS. *Neurology* ; 64 : 710-712, 2005.
- 2) Koga Y, et al. : Endothelial dysfunction in MELAS improved by l-arginine supplementation. *Neurology* ; 66 : 1766-1769, 2006.

(古賀靖敏)

▶▶ L-アルギニン塩酸塩(L-Arginine Hydrochloride) ▶一覧表 2, 3

(1) 概略：アミノ酸製剤。わが国で尿素サイクル異常症治療薬として最初に保険適応を得た薬剤(二番目はフェニル酪酸ナトリウム(ブフェニール[®])。その他、安息香酸ナトリウム, carbaglu, ammonul は未承認薬, 各項目参照)。各疾患で不足する基質(アルギニン)を補充することで血液中のアンモニアを減少させる目的で使用される。

(2) 対象と薬理機序：保険適応で認められている対象疾患は、アルギナーゼ欠損症を除く、先天性尿素サイクル異常症およびリジン尿性タンパク不耐症である。アルギニンは尿素サイクルの中間基質の一つである。尿素サイクルの重要な機能は、有害なアンモニアを尿素窒素として代謝し、排泄することである。対象となる尿素サイクル異常症では各種酵素異常により引き起こされるアルギニン、オルニチン、シトルリン等の不足が共通して認められる。また、リジン尿性タンパク不耐症では、二塩基性アミノ酸(リジン, アルギニン, オルニチン)トラスポータ異常のためアルギニン不足となり、アルギニン欠乏による二次性尿

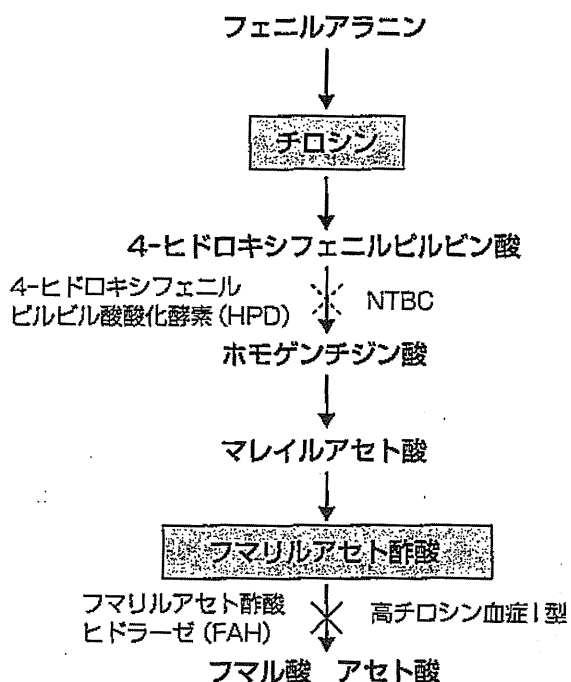


図 42 | チロシン代謝経路