

## 各論Ⅲ

## 3. 診断の進め方

## 3

## ミトコンドリア病の診断の進め方

## 診断

診断で最も大切なことは、まず本症を疑うことである。ミトコンドリア病できたしうる臓器症状はp.23, 図2に示した通りである。この図でわかることは、ミトコンドリア異常症では、あらゆる症状をきたしうることである。逆にいうと、既存の疾患概念に当てはまらない、単独もしくは複数の臓器症状が組み合わさった場合、ミトコンドリア病を疑う必要がある。表1に、頻度の比較的高いmtDNA異常症の亜型とそのおもな臨床症状を示す。新たに提唱されたmtDNA異常症の亜型は、p.143, 表1に示した。

診断のための検査は、①罹患臓器由来の検体のスクリーニング、②ミトコンドリアの機能異常の証明に分けられる。前者は、通常の病院検査部門で臨床的に精査可能であり、場合によっては、各臓器の専門医と協力して進めていく必要がある。後者は、ミトコンドリア病の確定診断に不可欠なものであり、以下に示す一般的なフローチャートに沿って進めると解りやすい(図1)。

### 乳酸・ピルビン酸, その他のバイオマーカー (FGF-21, GDF-15) の測定

従来, 乳酸・ピルビン酸がミトコンドリア病の

表1 比較的高い頻度のミトコンドリア病の鑑別表

Tissue	Symptom/Sign	D-mtDNA		tRNA		ATPase6	
		KSS	Pearson	MERRF	MELAS	NARP	MILS
CNS	Seizures	-	-	+	+	-	+
	Ataxia	+	-	+	+	+	+/-
	Myoclonus	-	-	+	+/-	-	-
	Psychomotor Retardation	-	-	-	-	-	+
	Psychomotor Regression	+	-	+/-	+	-	-
	Hemiparesis/hemianopia	-	-	-	+	-	-
	Cortical blindness	-	-	-	+	-	-
	Migraine-like headaches	-	-	-	+	-	-
	Dystonia	-	-	-	+	-	+
PNS	Peripheral Neuropathy	+/-	-	+/-	+/-	+	-
Muscle	Weakness	+	-	+	+	+	+
	Ophthalmoplegia	+	+/-	-	-	-	-
	Ptosis	+	-	-	-	-	-
Eye	Pigmentary retinopathy	+	-	-	-	+	+/-
	Optic Atrophy	-	-	-	-	+/-	+/-
	Cataracts	-	-	-	-	-	-
Blood	Sideroblastic Anemia	+/-	+	-	-	-	-
Endocrine	Diabetes Mellitus	+/-	-	-	+/-	-	-
	Short stature	+	-	+	+	+	+
	Hypoparathyroidism	+/-	-	-	-	-	-
Heart	Conduction block	+	-	-	+/-	-	-
	Cardiomyopathy	+/-	-	-	+/-	-	+/-
GI	Exocrine pancreas Dysfunction	+/-	+	-	-	-	-
	Intestinal pseudo-obstruction	-	-	-	-	-	-
ENT	Sensorineural hearing loss	-	-	+	+	+/-	-
Kidney	Fanconi's Syndrome	+/-	+/-	-	+/-	-	-
Lab	Lactic Acidosis	+	+	+	+	-	+/-
	Muscle bx: RRF	+	+/-	+	+	-	-
Inheritance	Maternal	-	+	+	+/-	+	+
	Sporadic	+	-	-	+/-	-	-

GI: gastrointestinal tract, ENT: ear-nose-throat, Lab: laboratory test.

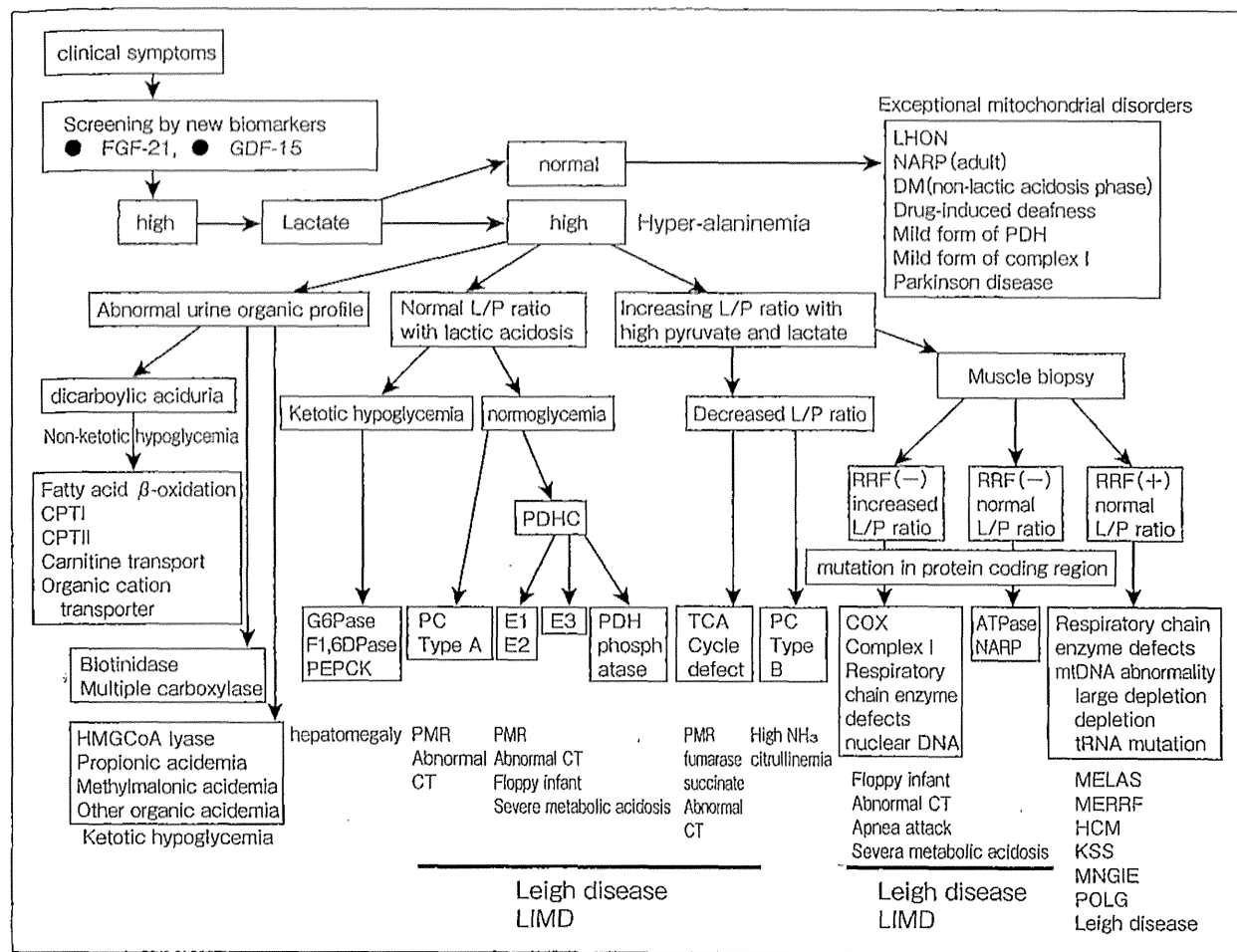


図1 生化学所見による診断フローチャート

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<sup>1)</sup>。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)<sup>2)</sup>。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-hydroxybutylate/acetoacetate: 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

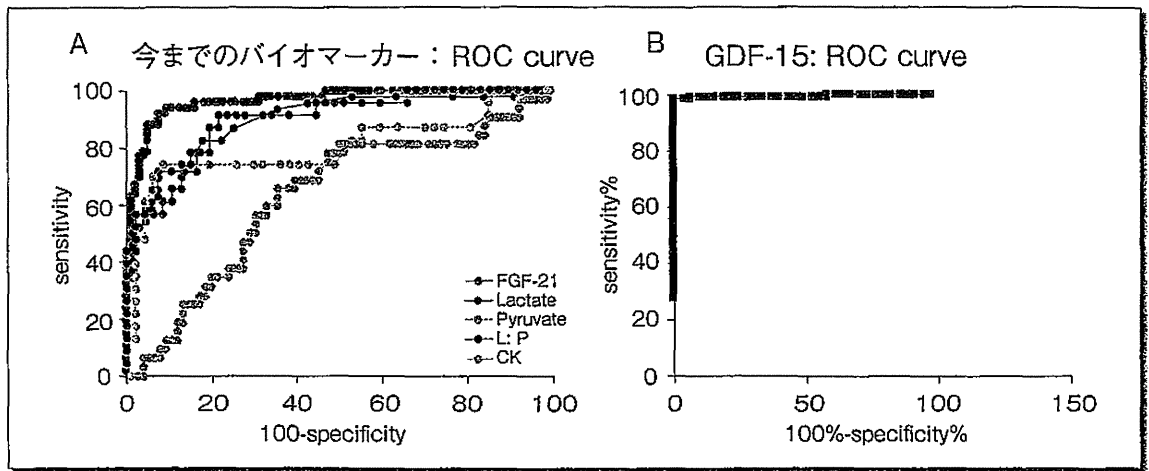


図2 ミトコンドリア病の新しいバイオマーカー, FGF-21 と GDF-15  
 FGF-21: fibroblast growth factor-21, GDF-15: growth differentiation factor-15.

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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。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

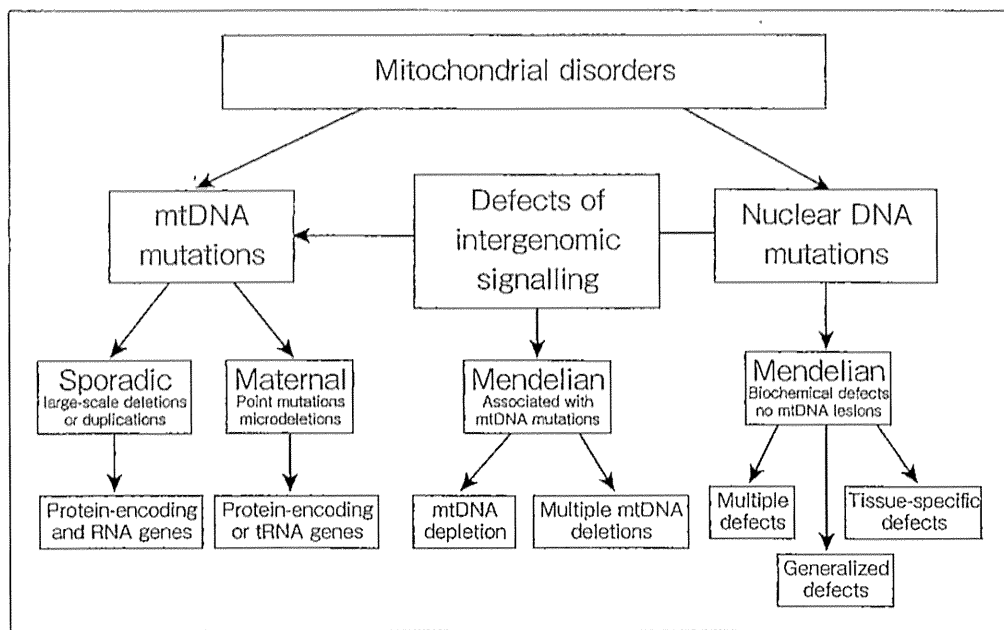


図3 成人神経内科領域での診断フローチャート

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、母系遺伝が孤発性となり、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、母系遺伝が孤発性となり、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)<sup>4)</sup>。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

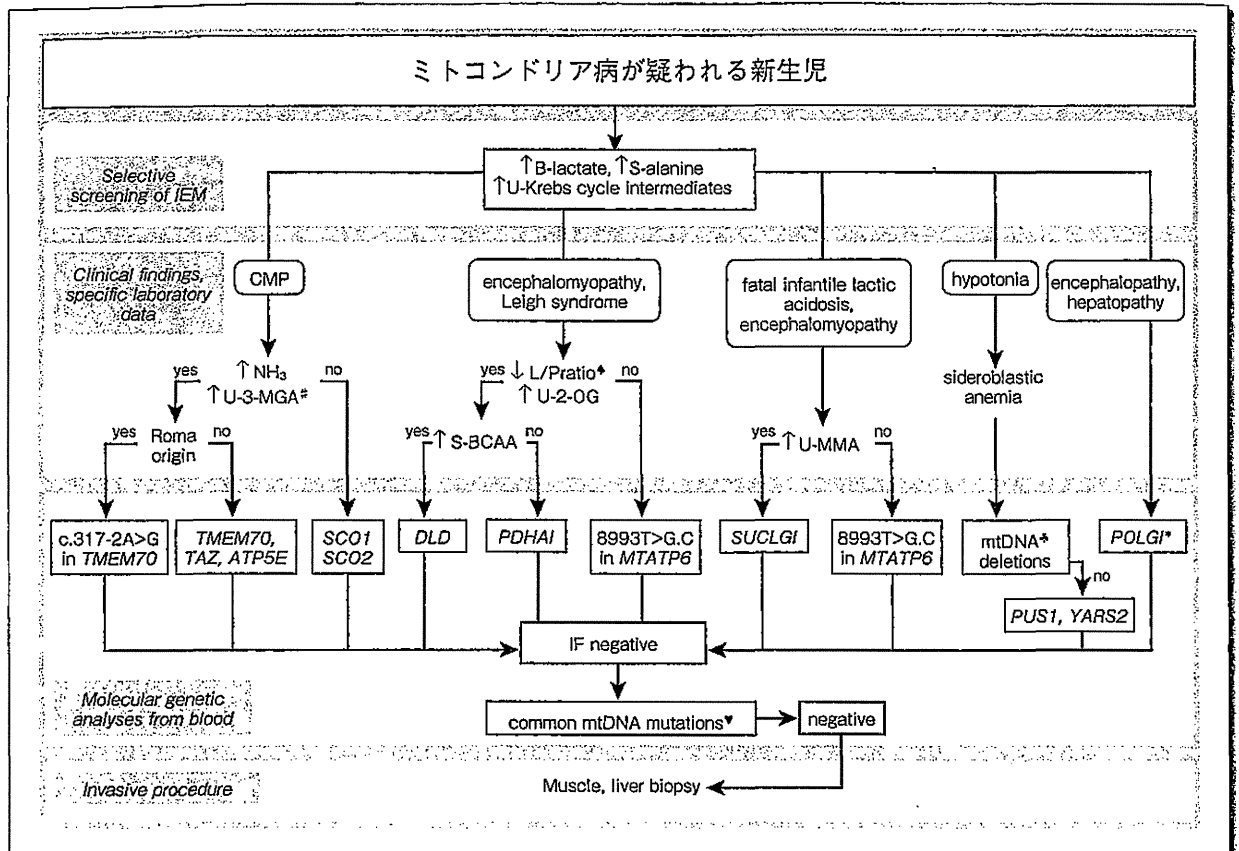


図4 新生児発症時の診断フローチャート

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<sup>5)</sup>。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<sup>6)</sup>。

### 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

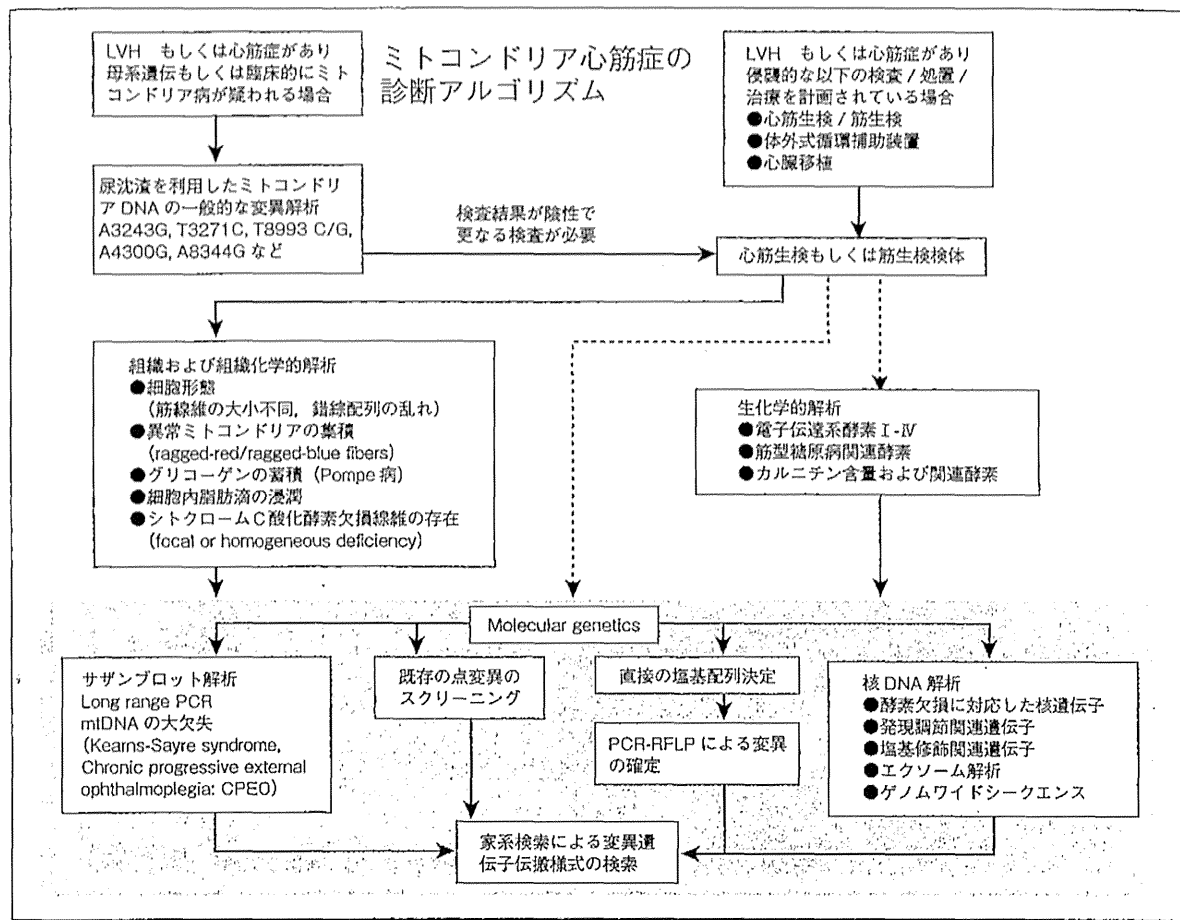


図5 ミトコンドリア心筋症の診断フローチャート

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<sup>7)</sup>。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

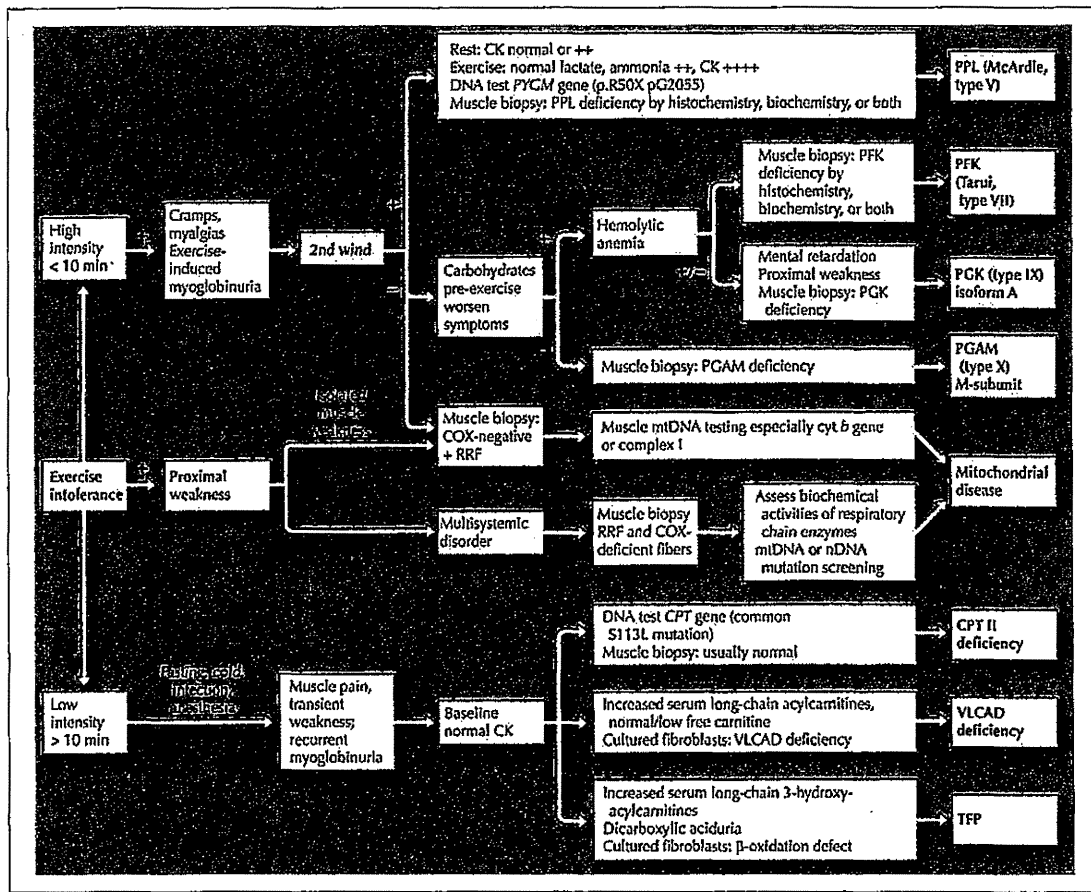


図6 ミトコンドリア筋症の診断フローチャート

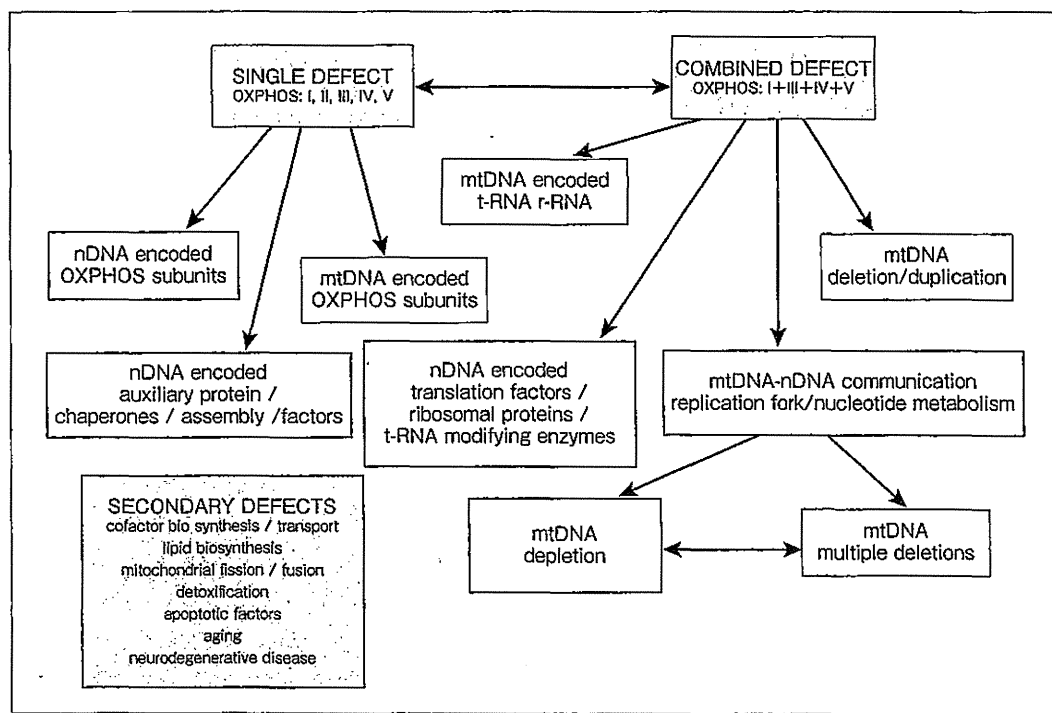


図7 ミトコンドリア病の遺伝子診断フローチャート

成書を参照して頂きたい<sup>8)</sup>。

#### 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



## 各論Ⅲ

## 4. 各疾患について

## 1

## ミトコンドリア代謝異常症の臨床的病型による分類

## 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分かりやすい
- ・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<sup>Leu</sup>(UUR) gene (590050), MTTQ: tRNA<sup>Gln</sup> gene (590030), MTTH: tRNA<sup>His</sup> gene (590040), MTTK: tRNA<sup>Lys</sup> gene (590060), MTTC: tRNA<sup>Cys</sup> gene (590020), MTTT1: tRNA<sup>Ser</sup>(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<sup>Ser</sup>(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<sup>1)</sup>、患者の80%でミトコンドリアDNAのA3243G変異を認める<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>: 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<sup>4)</sup>、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<sup>5)</sup>。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<sup>6)</sup>。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<sup>7)</sup>、2)NOの原料であるアルギニンの低下<sup>8)</sup>、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	Hsieh 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	NDI	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<sup>9)</sup>。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<sup>9)</sup>。

## 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

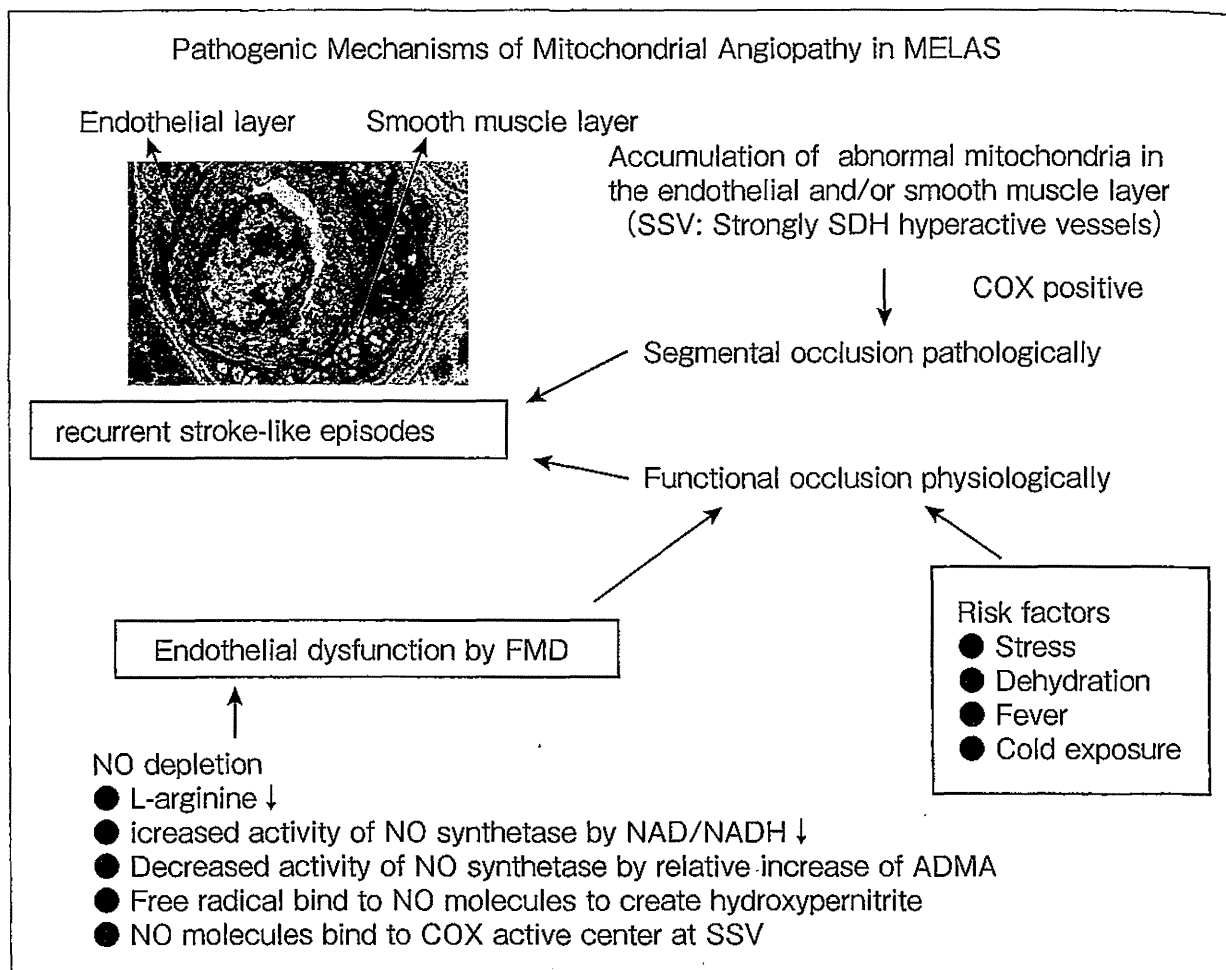


図1 MELASの脳卒中様発作に至る病態生理

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 hyperactive 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<sup>Leu</sup>(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 mL IA 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、精神症状などの中樞神経系症状がみられる。中樞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"> <li>1. 頭痛 / 嘔吐</li> <li>2. けいれん</li> <li>3. 片麻痺</li> <li>4. 同名半盲または皮質盲</li> <li>5. 脳画像上脳の急性局所異常所見<sup>注釈1</sup></li> </ol>
<p>B. ミトコンドリア異常の根拠</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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<sup>注釈2</sup></li> <li>2. 筋生検でミトコンドリアの形態異常<sup>注釈3</sup></li> <li>3. (MELAS 関連の) 既知の遺伝子変異<sup>注釈4</sup></li> </ol> <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。</p> <p>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、ビ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。</p> <p>注釈3: 筋病理で、赤色ほろ線維（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)、ネトクローム 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。</p> <p>注釈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) 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<sup>®</sup>は、Na135 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）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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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、脳細胞の酸化障害を抑制するといわれている。

4. ヒルトニン<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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。

## 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

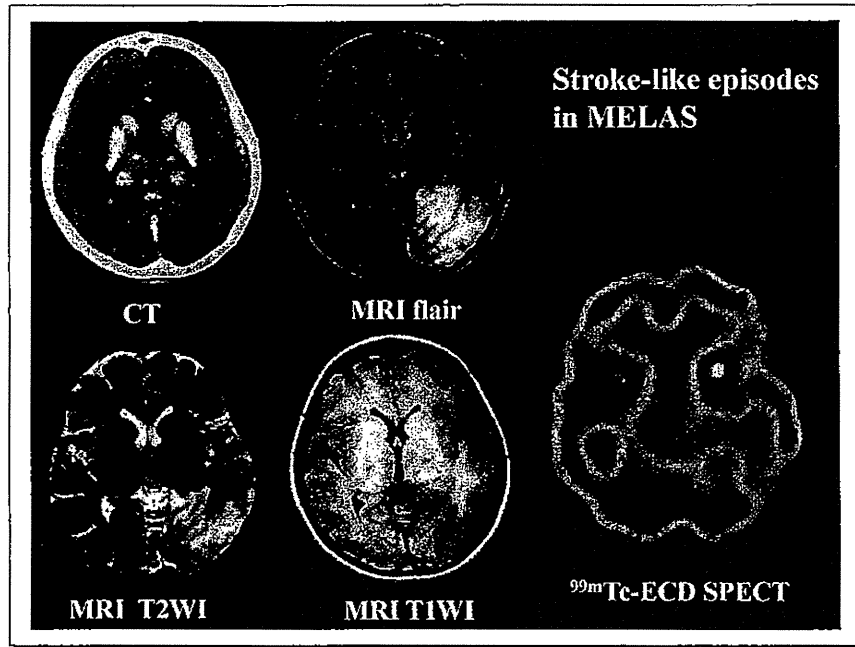


図2 MELASの頭部画像

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. アルギン<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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<sup>®</sup>顆粒(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。

5. ノイキノン<sup>®</sup>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。イデベノンは、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<sup>®</sup>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う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<sup>®</sup>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

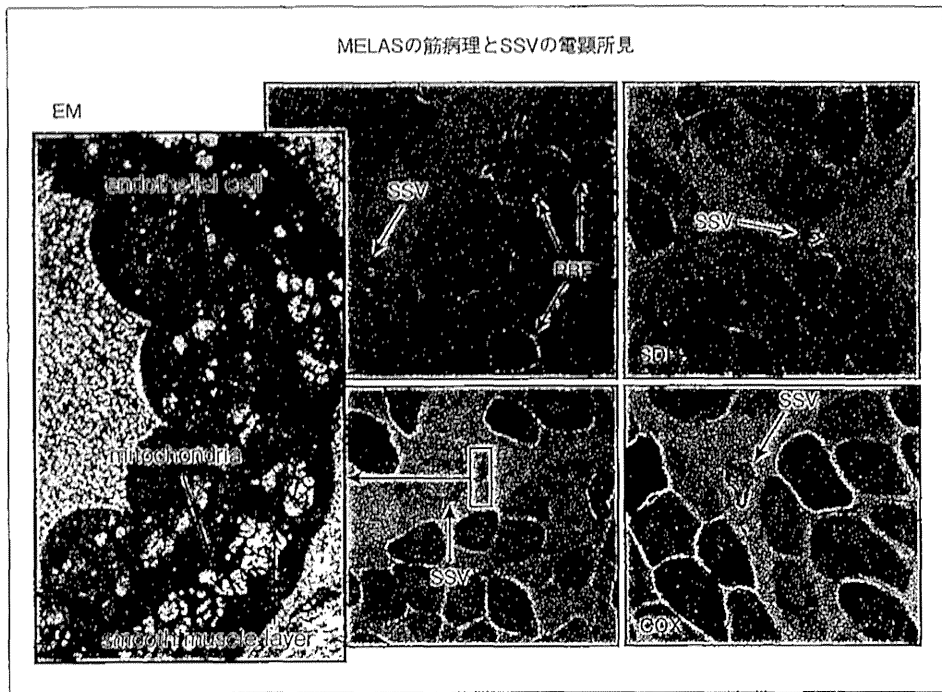


図3 MELASの筋病理

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 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キャベンジャー、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> 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<sup>10)</sup>。

**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ちる。

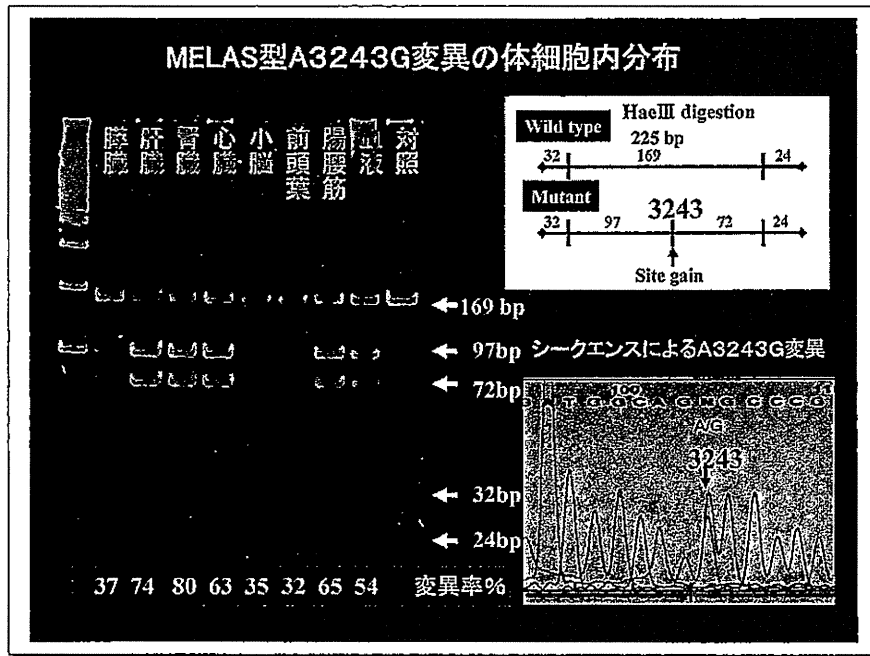


図4 MELASの遺伝子検査

患者の80%でミトコンドリア tRNA<sup>Leu</sup> (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)

#### 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

# ミトコンドリア病の新しいバイオマーカー FGF21

八ツ賀 秀一 久留米大学 小児科 古賀 靖敏 同 教授  
 やつが しゅういち こが やすとし

## ミトコンドリア病

近年、糖尿病やパーキンソン病、アルツハイマー病などは、一部の病態生理・重症度がミトコンドリアの品質管理の異常と関連していることがわかってきており、「ミトコンドリア病」と深い関連のある疾患群に分類されてきている。しかし本稿で扱うミトコンドリア病とは、MELAS (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes), Kearns-Sayer syndrome (KSS), MERRF (myoclonus epilepsy with ragged-red fibers) など神経・筋を主症状とする古典的な疾患とする。

## ミトコンドリア病診断の現況

ミトコンドリア病を診断するにあたって最も大切なことは、他の疾患と同様に臨床所見や家族歴をしっかりと確認することである。各疾患に特徴的な症状、例えば、乳酸高値で脳卒中様発作を呈する MELAS、眼瞼下垂に外眼筋麻痺を呈する KSS などでは、ミトコンドリア病を疑うことは比較的容易である。さらに、母系家族に糖尿病、難聴、低身長、心筋症などの罹患が多いこともミトコンドリア病を疑うきっかけとなる。しかし臨床所見や検査値のみではミトコンドリア病を疑うことが難しいことを経験することも多い。このミトコンドリア病の診断を困難にしている要因として、同じ遺伝子異常でも、① 臨床症状が多彩であること、② 発症年齢が様々であること、③ 重症度が異なること、などがあげられる。そのため多くの場合は、遺伝

子検査、筋生検という倫理面においても配慮を要する侵襲的検査が必要となる。遺伝子検査のうち、一部のミトコンドリア遺伝子異常に関しては、コマーシャルベースで検査をすることが可能であるが、他は特定の施設でのみ施行可能である。つまりミトコンドリア病とは、臨床スペクトラムが非常に広いにもかかわらず、日常的に簡易に施行可能な検査だけでスクリーニングすることが難しい疾患といえる。

## FGF21

FGF (fibroblast growth factor) 21 は、22 ある FGF ファミリーに属するホルモン様サイトカインである<sup>1)</sup>。肝臓、筋肉、脂肪細胞、膵臓など多くの臓器で産生される<sup>1,2)</sup>。インスリン抵抗性の改善、血中グルコース・インスリン・脂質の低下、肝臓でのトリグリセリド低下などに貢献し、最近ではメタボリック症候群改善薬として期待されている<sup>3-5)</sup>。現在のところ、ヒトでは性差・年齢・日内リズムに左右されず一定であり<sup>6)</sup>、2日間の絶食では変化なく、1週間という長期飢餓状態でようやく血漿 FGF21 の上昇が全例みられるという、非常に安定したホルモン様サイトカインであることがわかっている<sup>7)</sup>。

## FGF21 とミトコンドリア病

FGF21 がミトコンドリア病と関連することを初めて報告したのは 2010 年、Finland の Tynismaa と Carroll らで、Deletor マウス (ミトコンドリア病の一つである進行性外眼筋麻痺症のモデルマウス) の血漿 FGF21 上昇と筋における FGF21 の mRNA の上昇を報告した<sup>8)</sup>。また、翌 2011 年、Finland の Suomalainen らは、白色人種において筋症状を伴うミトコンドリア病患者の血漿 FGF21 が特異的に上昇することを報告した<sup>9)</sup>。筋症状を伴うミトコンドリア病でなぜ血漿 FGF21 が特異的に上昇するかはいまだ不明であるが、図 1 のような仮説が考えられている<sup>10)</sup>。2013 年、Australia の Davis らも同様に白色人種でのミトコンドリア病において血漿 FGF21 が上昇することを報告している<sup>11)</sup>。ただし、二次性にミトコンドリアが障害される Freidreich ataxia のような疾患では血漿 FGF21 の上昇は認められず<sup>12)</sup>、この研究結果からさらなる解明が期待される。

## 自験例

われわれは 2012 年の 1 年間で、当科受診中の筋症状を伴うミトコンドリア病である MELAS 患者と、ミトコンドリア筋症の患者、合わせて 20 名の日本人の血漿 FGF21 を測定した。また、健常対照群として年齢・性別をマッチさせた 20 名の血漿 FGF21 も測定した。患者、健常対照群の詳細は表の通りである。筋症状を伴うミトコンドリア病と健常対照群では、血漿

0289-0585/14/¥500/論文/JCOPY

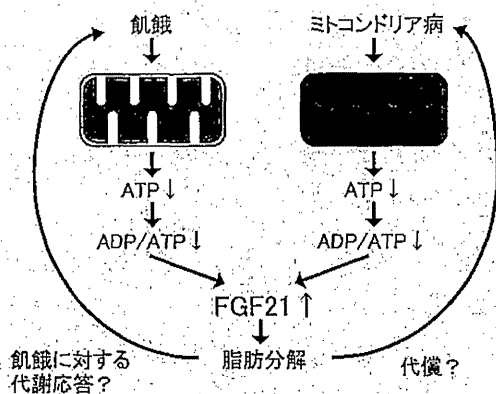


図 1 ミトコンドリア病において血漿 FGF21 が上昇するメカニズム (仮説)

ミトコンドリア病では ATP 産生低下が起こるが、飢餓時にみられる ATP 産生低下と同様の経路で血漿 FGF21 が上昇すると推測される。



	ミトコンドリア病	健常対照群
人数(男/女)	20(10/10)	20(10/10)
年齢(中央値)	33歳 (5-50歳)	33歳 (6-50歳)
平均年齢	28.8歳	29.2歳
血漿 FGF21 (pg/mL) (中央値)	695.7 (208.7-2712.5)	109.1 (7.0-488.5)
その他	MELAS 14名 ミオパチー 6名	

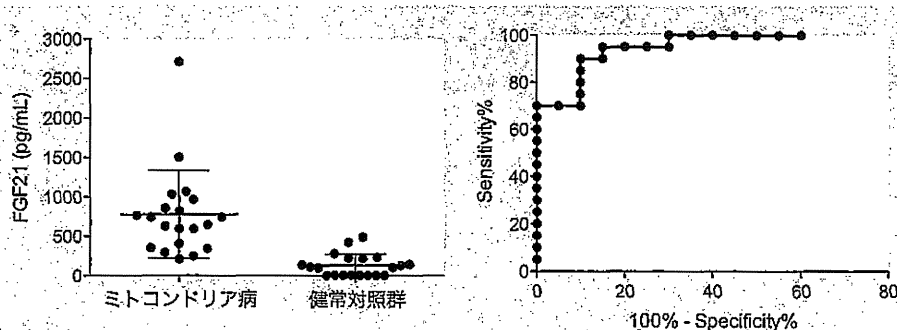


図2 左) ミトコンドリア病(n=20)と健常対照群(n=20)における血漿 FGF21 の比較。ミトコンドリア病では血漿 FGF21 が健常対照群に比べて有意差をもって上昇している(p<0.0001, Mann-Whitney test)。右) ROC 曲線。血漿 FGF21 が 286.8 pg/mL 以上で感度・特異度ともに 90%である。

FGF21 は有意差をもって高値を示す症例が多く、過去の報告と同様の結果を得ることができた(p<0.0001, Mann-Whitney test)。さらに ROC 解析では、血漿 FGF21 が 286.8 pg/mL 以上で、感度・特異度ともに 90%の高値で筋症状を伴うミトコンドリア病を判別できることが証明された(図2)。われわれの施設では血漿 FGF21 が 300 pg/mL 以上をミトコンドリア病のスクリーニング基準にしているが、Davis ら<sup>11)</sup>は 350 pg/mL とすることで特異度をさらに上げている。

#### 現在の課題

ミトコンドリア病の新規バイオマーカーとして血漿 FGF21 は有用であるが、課題もまだ残されている。今回のわれわれのデータでは、感度・特異度はともに 90%としているが、サンプル数が少ないためやや高めにした結果と考えている。現在サンプル数を増やして解析を進めており、現在のところ感度・特異度はともに既報の数値に近い 80~85%程度を示している(data not shown)。より精度の高いバイオマーカーの開発が望まれる。

#### 今後の展望

Liang らは<sup>12)</sup>、既存のミトコンドリア病の診断方法では 20~30%の診断率であったが、図3のように血漿 FGF21 をスクリーニング検査とすることで 70~80%の診断率にすることができると報告している。ミトコンドリア病を疑った際、簡便かつ侵襲性の低い血漿 FGF21 をスクリーニングとして使

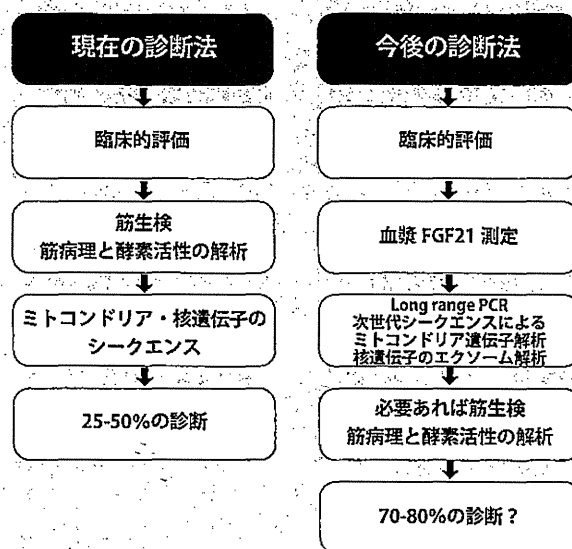


図3 今後のミトコンドリア病の診断法(Liang ら<sup>12)</sup>より改変)

用することが、今後は一般的になると推測される。さらに、重症度や薬剤の効果判定などにも使用可能であるか研究を重ねることで、難治といわれるミトコンドリア病の治療に血漿 FGF21 が貢献することを期待したい。

#### 文献

- 1) Nishimura T, Nakatake Y, et al. Identification of a novel FGF, FGF-21, preferentially expressed in the liver. *Biochim Biophys Acta*. 2009; 1492: 203-6.
- 2) Muise ES, Azzolina B, Kuo DW, et al. Adipose fibroblast growth factor 21 is up-regulated by peroxisome proliferator-activated receptor gamma and altered metabolic states. *Mol Pharmacol*. 2008; 74: 403-12.
- 3) Kharitonov A, Shiyanova TL, Koester A, et al. FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J Clin Invest*. 2005; 115: 1627-35.
- 4) Coskun T, Bina HA, Schneider MA, et al. Fibroblast growth factor 21 corrects obesity in mice. *Endocrinology*. 2008; 149: 6018-27.
- 5) Xu J, Lloyd DJ, Hale C, et al. Fibroblast growth factor 21 reverses hepatic steatosis, increases energy expenditure, and improves insulin sensitivity in diet-induced obese mice. *Diabetes*. 2009; 58: 250-9.
- 6) Ryden M. Fibroblast growth factor 21: an overview from a clinical perspective. *Cell Mol Life Sci*. 2009; 66: 2067-73.
- 7) Galman C, Lundasen T, Kharitonov A, et al. The circulating metabolic regulator FGF21 is induced by prolonged fasting and PPARalpha activation in man. *Cell Metab*. 2008; 8: 169-74.
- 8) Tyynismaa H, Carroll CJ, Raimundo N, et al. Mitochondrial myopathy induces a starvation-like response. *Hum Mol Genet*. 2010; 19: 3948-58.
- 9) Suomalainen A, Elo JM, Pietilainen KH, et al. FGF-21 as a biomarker for muscle-manifesting mitochondrial respiratory chain deficiencies: a diagnostic study. *Lancet Neurol*. 2011; 10: 806-18.
- 10) Nunnari J, Suomalainen A. Mitochondria: in sickness and in health. *Cell*. 2012; 148: 1145-59.
- 11) Davis RL, Liang C, Edema-Hildebrand F, et al. Fibroblast growth factor 21 is a sensitive biomarker of mitochondrial disease. *Neurology*. 2013; 81: 1819-26.
- 12) Liang C, Ahmad K, Sue CM. The broadening spectrum of mitochondrial disease: shifts in the diagnostic paradigm. *Biochim Biophys Acta*. 2014; 1840: 1360-7.

## 小児科におけるミトコンドリア病

古賀 靖敏

久留米大学 医学部小児科

## Mitochondrial Disorders in Childhood

Yasutoshi Koga

Department of Pediatrics and Child Health, Kurume University School of Medicine

## 要約

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り引き起こされる難治性進行性疾患である。エネルギー産生障害を伴うことから、エネルギー依存度の高い中枢神経系、骨格筋、心筋などの臓器障害を来す事が多い。意識障害、けいれんを主訴に来院する場合も多く、それらの原因となる他の疾患を除外する必要がある。小児期におけるミトコンドリア病は、成人発症と比較し、発症様式、臨床症状、経過、予後などで大きく異なり、一見全く異なる病気のようにも映る。この特集では、小児期発症のミトコンドリア病の特徴について代表的疾患である、Pearson病、乳児致死型ミトコンドリア病、フロッピーインファント、低身長、小児型MELAS、Leigh脳症について紹介する。

(神眼31 : 457~463, 2014)

## Abstract

Mitochondrial disorders are genetic disorders characterized by a deficiency of mitochondrial energy production, which manifests as various symptoms in the central nervous system, skeletal muscle, and cardiac system in an energy-dependent manner. Because patients are transferred to hospital in a state of unconsciousness or with epileptic seizures, we need to make differential diagnoses among disorders that exhibit similar symptoms. Mitochondrial disorders in children are quite different from those in adults in terms of symptoms at onset, clinical spectra, disease progression, and prognosis, as if they appear to be quite different genetic disorders. Here, we summarize the clinical characteristics of the major subtypes of mitochondrial disorders in children, including Pearson syndrome, lethal infantile forms of mitochondrial diseases, floppy infant, short stature, juvenile form of mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS), and Leigh's disease. Pearson syndrome shows refractory sideroblastic anemia and exocrine pancreatic dysfunction during the neonatal period, which are caused by a large deletion of mtDNA. Most survivors develop Kearns-Sayre syndrome during adulthood. Lethal infantile forms of mitochondrial diseases show severe metabolic acidosis with high lactate levels and patients usually die within the first year of life. Residual respiratory chain activity is less than 5% of normal controls. The genetic abnormality has been identified as a point mutation in the protein coding region, a protein assembly gene or a gene abnormality in the mtDNA replication system or BOLA3 gene. Floppy infant is one of the important conditions associated with

別刷請求宛先：古賀靖敏 〒830-0011 福岡県久留米市旭町67 久留米大学医学部 小児科

Reprint Requests to: Yasutoshi Koga, Department of Pediatrics and Child Health, Kurume University School of Medicine, 67 Asahimachi, Kurume, Fukuoka 830-0011, Japan

mitochondrial disorders in neonates and infants. Short stature with/without maternal inherited diabetes mellitus or sensory hearing loss is also suggestive of a mitochondrial disorder. The juvenile form of MELAS shows different clinical spectra from those seen in adults in terms of its complication with short stature, diabetes mellitus, developmental delay, and deafness. Leigh's encephalomyelopathy is one of the most severe subtypes of mitochondrial disorders and is characterized by severe psycho-motor developmental delay and epileptic seizures with cardiac and/or renal failure. The most characteristic finding in neuroimaging is bilateral striatal necrosis, which always develops in patients aged older than 6 months. Most patients become bed-ridden stage within the first year of life and die before 10 years of age. The mitochondrial diseases seen during the pediatric period are more severe than those seen during adulthood and such patients die much earlier. We have to keep in mind that mitochondrial disorders can show any symptom in any organ at any age.

(*Neuro-ophthalmol Jpn 31: 457-463, 2014*)

**Key Words:** Pearson syndrome, lethal infantile forms of mitochondrial diseases, floppy infant, short stature, juvenile form of MELAS

## I. 緒言

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り引き起こされる難治性進行性疾患である。エネルギー産生障害を伴うことから、エネルギー依存度の高い中枢神経系、骨格筋、心筋などの臓器障害を来す事が多い。意識障害、けいれんを主訴に来院する場合も多く、それらの原因となる他の疾患を除外する必要がある。小児期におけるミトコンドリア病は、成人発症と比較し、発症様式、臨床症状、経過、予後などで大きく異なり、一見全く異なる病気のようにも映る。この特集では、小児期発症のミトコンドリア病の特徴について紹介する。

## II. Pearson病 (Pearson's marrow-pancreas syndrome; PMPS) (McKusick No.26056)

本症は、新生児期に発症する骨髄の空胞状細胞変性を伴う鉄芽球性貧血及び膵外分泌機能不全を特徴とする原因不明の致死性疾患として、1979年エール大学小児科医Dr. Pearsonにより初めて報告された<sup>1)</sup>。報告症例は血縁関係のない独立した4症例4家系であり、どれも新生児期(生後1カ月以内)より網状赤血球、顆粒球、血小板などの低下、血清鉄高値を伴う著明な大球性貧血を呈し、膵外分泌機能不全に起因する消化吸収不良を合併していた。その骨髄所見は、細胞数およびヘモジデリンは正常ないし増加し、空胞形成円環状鉄芽球を認めることから、好中球数低下と骨髄低形成を示すShwachman-Bodian症候群とは鑑別さ

れる。セクレチン、パンクレオザイミンに対する膵外分泌機能は、検索された3症例でどれも低下しており、一方インスリン分泌異常などの膵内分泌機能不全を示唆する耐糖能の異常等は見られなかった。4例中2例が3歳以前に死亡したが、他の2例は徐々に貧血も改善している。膵の剖検所見では、膵実質組織の著明な線維化、脂肪変性が見られた。その後同様の報告がなされ、一つの独立した臨床病理学的概念として提唱された。

原因遺伝子の異常：現在までに15例の遺伝子異常の報告があり、そのまとめを図1に示す<sup>2)</sup>。殆どの症例ではmtDNAの大欠失を示し、その多くはmtDNA内の反復配列を介在したもの(クラスI変異5))であり、遺伝子異常という点では慢性進行性外眼筋麻痺(CPEO: chronic progressive external ophthalmoplegia)あるいはKearns-Sayre症候群(KSS)と区別ができない(図1)。

病態：本症の殆どの症例で造血臓器におけるmtDNA大欠失とそれに伴う電子伝達系酵素活性の低下が存在する。本症では遺伝子異常は判明したが、病態を考える上で多くの解決すべき問題点がある。1) 進行性に多臓器不全を来す機序、2) 罹患臓器によりなぜ症状が異なるのか、3) mtDNAの再編成はどのような機序で行われるのか、4) mtDNAの異常にも関わらずなぜ孤発例が多いのか、5) 同じ遺伝子異常がどのような機序でPMPS, KSSという2つの病型と結びつくのか。可能性として、1) PMPSでは病期の進行とともに多臓器が障害されていくが、それは欠失の存

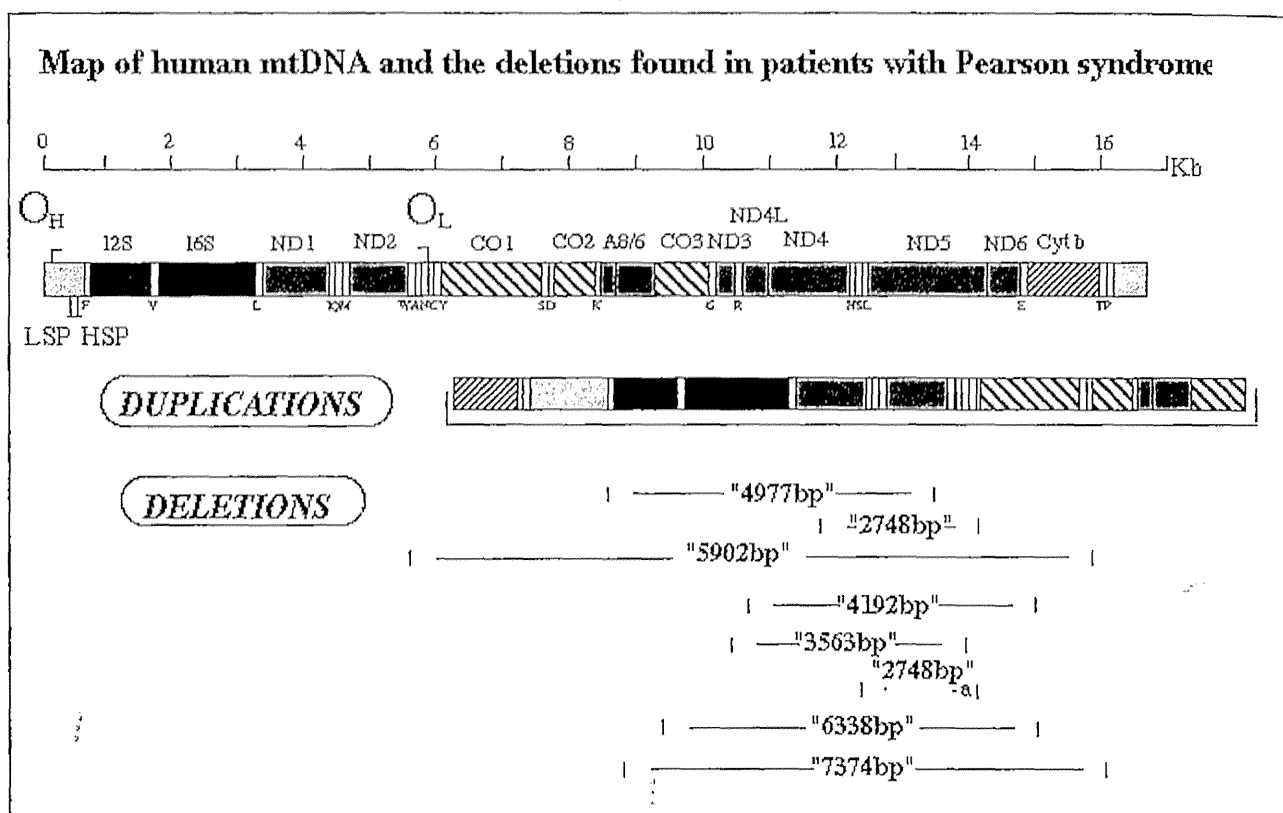


図1

在する mtDNA は DNA 複製時に短いために選択的に有利な状況にある為と考えられる。この現象は、臨床症例の研究でもまた患者由来のクローン化細胞系でも証明されている。2) 患者細胞における正常と異常 mtDNA の分布は、細胞の分裂および分化する時に、選択的にもしくはランダムに変化する (mitotic segregation)。本症では、最も障害の強い造血臓器と腸管での変異 mtDNA の比率が高く、一方、骨格筋ではその比率は低く臨床的にも無症状である。従って、PMPS では、変異 mtDNA の最小閾値が存在すると考えられる。3) 大欠失 mtDNA の成因機序は不明であるが、多くの場合反復配列を介在することから、KSS のモデルで提唱されている mtDNA の複製段階における breakdown-reunion もしくは replication-slippage の機構が推測されている。4) mtDNA は母性遺伝様式をとるが、すべての PMPS は孤発例である。このことは、個体発生段階 (恐らくは卵細胞もしくは受精卵の早期の段階) での突然変異 (de novo mutation) が最も考えられる。5) 同じ遺伝子異常がどのような機序で異なる病型を取るのか。現在までの報告例では、15 症例中 10 例は新生児期発症の急速進行型で、症状は造血組織に限局しており 3 カ月から 3 歳で死亡している。一方、5 例は 4 歳以降に多臓器の症状を合併し

KSS と診断されている。このメカニズムとして、第一に異常 mtDNA の病期経過における臓器分布の問題が考えられる。KSS では全身臓器に変異 mtDNA が広く証明されるが、造血臓器での検出率は他臓器に比較して低い。一方、PMPS では、高率に造血臓器でも変異 mtDNA が検出される。一般に、欠失 mtDNA は一生を通じて細胞のターンオーバーのない筋、神経細胞では進行性に蓄積していくが、造血細胞では細胞淘汰により減少していくと考えられる。皮膚線維芽細胞を利用した培養システムでは、変異 mtDNA は存在比率に比例し細胞機能を障害し、継代する毎に消失していった。一方、リンパ球では変異 mtDNA の比率と細胞機能に明確な関係は見られず、臓器により変異 mtDNA の淘汰状態に明らかな差が見られたという。その後の多くの症例の蓄積から、2 つの病型の違いは、単に変異 mtDNA の臓器分布、もしくはヘテロプラスミーだけでは説明出来ないことが指摘された。第二に異常 mtDNA、もしくはミトコンドリア機能不全とその発現を調節する核因子の存在が推測されておりその発現する時期が病型決定に重要であると考えられる。

診断法：患者由来の DNA を mtDNA を一回切断する制限酵素 (PvuII もしくは BamHI で切断し、0.8% アガロース電気泳動後サザンブロットを行う。プロ-