



● 神経疾患

ミトコンドリア異常症

後藤雄一*

I. 疾患または病態の定義

ミトコンドリア異常症という用語は学術的には何を意味するかわかりにくい。ミトコンドリアにはエネルギー産生以外に、アポトーシス、活性酸素発生、細胞内カルシウムイオン濃度調節、感染防御などさまざまな機能を有している。したがって、ミトコンドリアの機能異常を本態とする病気全体をミトコンドリア異常症とするとその範囲が広すぎてしまう。そこで、本稿ではミトコンドリアの機能のなかでもエネルギー産生低下関連の病態で起きる病気であるいわゆる「ミトコンドリア病」を対象として解説する。

ミトコンドリア病は、原因が核 DNA 上にある遺伝子変異である場合とミトコンドリア DNA の質的・量的変化による場合がある。臨床症状は神経症状に限定されず、全身の臓器症状が起きる可能性がある。また、同じ遺伝子変異でありながら、小児期に発症する場合も成人になって発症する場合もある。さらに、臨床経過も進行性の場合も、自然に軽快するものもある。

このようにミトコンドリア病には臨床的多様性があるため、本稿では比較的頻度の高い三大病型の小児期発症例と Leigh 脳症に絞って解説することにしたい。

GOTO yuichi

* 国立精神・神経医療研究センター

メディカル・ゲノムセンター

〒187-8551 東京都小平市小川東町4-1-1)

TEL 042-346-3524 FAX 042-346-3557

E-mail: goto@ncnp.go.jp

1. 中枢神経症状を主体とする三大病型

三大病型とは、脳卒中様病変を特徴とする MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes)、ミオクローヌスと小脳症状を特徴とする MERRF (myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers)、外眼筋麻痺を特徴とする CPEO (chronic progressive external ophthalmoplegia) である (表)。これらは、中枢神経症状を中核にした病型分類であり、それぞれに特異的なミトコンドリア DNA (mtDNA) 変異が存在することで知られている。しかし、注意すべきことはこれらの病型は固定されたものではなく、MELAS と MERRF がオーバーラップする場合、MELAS に外眼筋麻痺が合併する場合など、その臨床症状の組み合わせは多彩であることである。

2. Leigh 脳症

Leigh 脳症は、主に乳幼児期に発症するミトコンドリア病の一病型であり、症状としては精神運動発達遅延・退行、けいれん、ジストニアなどを呈し、検査所見として、両側性の大脳基底核や脳幹病変、高乳酸血症を特徴とする。その原因は約 20% が mtDNA 変異であるが、残り 80% は核 DNA 上の遺伝子変異と推定されている。核 DNA 上の原因遺伝子はさまざまであり、電子伝達系酵素複合体の構成分子やアッセムブリーにかかわる分子、mtDNA の転写や翻訳にかかわる分子、ピルビン酸脱水素酵素や TCA 回路関連分子、β酸化などにかかわる分子などが報告されている。今のところ、核 DNA 上の変異と考えられる症例の約 50% は原因が同定できておらず、全体として 40% 程度は原因未確定である。

II. 小児期における状態

小児期発症の三大病型と Leigh 脳症において、まずは確定診断を行うことが重要である。診断方法の詳細は他書に譲るとしても、遺伝学的検査とともに病理学的検査、生化学検査の重要性を強調しておきたい。遺伝学的検査は、核 DNA 上の遺伝子変異か mtDNA の変化かで病態が大きく異なることになる。一般的に、mtDNA 変化で起きる

表 代表的な小児発症ミトコンドリア病の病型と特徴

病型	慢性進行性外眼筋麻痺症候群	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	赤色ぼろ線維・ミオクローヌス・てんかん症候群	Leigh 脳症
英文略語	CPEO	MELAS	MERRF	
英文名	chronic progressive external ophthalmoplegia	mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes	myoclonic epilepsy associated with ragged-red fibers	Leigh encephalopathy
mtDNA 変異	単一欠失, 多重欠失 3243 変異など	3243, 3271, 13513 変異など	8344 変異など	8993, 9176, 13513 変異など
核 DNA 変異	ANT1, POLG, TP など	—	—	SURF1, PDHA1 など
遺伝形式	単一欠失: 突然変異など 多重欠失: 突然変異, 常染色体優性/劣性遺伝 mtDNA 点変異: 母系遺伝	主に母系遺伝	主に母系遺伝	mtDNA 点変異: 母系遺伝 核 DNA 変異: 主に常染色体劣性遺伝
発症年齢	小児～成人	小児～成人	小児～成人	乳児～小児
主な症状	眼瞼下垂, 全方向性眼球運動障害, 嚥下障害, 白質脳症など (CPEO に網膜色素変性, 心伝動障害を伴ったものを Kearns-Sayre 症候群という)	脳卒中様症状(けいれん, 意識障害, 半盲・視野狭窄, 運動麻痺など), くり返す頭痛・嘔吐発作, 精神症状	ミオクローヌス, てんかん, 小脳症状	精神運動発達遅滞, けいれん, 嚥下困難など
その他の症状	糖尿病, 難聴, 低身長, 副甲状腺機能低下症など	低身長, 筋力低下, 糖尿病・難聴, 心筋症, 糸球体病変, 多毛など	筋力低下, 心筋症など	典型的な症例では早期に呼吸不全にいたる
血中乳酸値	軽度上昇	中等度～高度に上昇	中等度～高度に上昇	高度に上昇
筋病理所見	特徴的变化あり	特徴的变化あり	特徴的变化あり	特徴的变化なし

病気は臨床症状が多彩であり、症状の組み合わせも個々の症状の重症度もさまざまである。とくに、細胞内に野生型と変異型 mtDNA が混在するヘテロプラスミーの状態で症状が出る三大病型の場合がその典型である。

ヘテロプラスミーの細胞では、その変異率が高くないと細胞障害が起きないことがわかっている。つまり、変異率が高度である細胞は機能障害や細胞死を起こし、変異率がそれほど高くない細胞はなら機能低下を起こさないと考えられる。通常、三大病型の患者においては変異率が高度に高い細胞が集中的に存在している臓器に症状が発現しており、ほかのほとんどの臓器は mtDNA 変異があっても症状が発現していないと推定される。ただ現在のところ、どの臓器（細胞）に変異 mtDNA が多く存在しているかを非侵襲的に調べ

る方法はない。新たな臓器症状の出現の予想も困難である。

三大病型の臨床経過も一定していない。たとえば、MELAS の場合に、脳卒中様症状の回数や重症度が予後に大きくかわるものの、どのような機序でそのイベントが発現するかが明らかになっていない。何度か脳卒中様発作をくり返したかと思うと、数年発作が出ないということもある。また、MELAS や MERRF では、定期的に心エコー検査を含む心機能を診ていながらも心原性と思われる突然死の症例もあり、その予後を予想することはなかなか難しい。しかしながら、三大病型の症例の医療では、もっとも重症の臓器症状に対する治療を中心としながら、神経・筋症状以外の、心、腎などの重要臓器の状態を見ながら経過を観察することが肝要である。

Leigh 脳症においては、mtDNA 変異の場合もホモプラスミーであり全身の細胞に多様性がないことが知られている。これは核 DNA 上の遺伝子変異の場合も同様で、ヘテロプラスミーの場合にみられる細胞ごとの違いが少ないと予想される。症状の出現は、原因遺伝子の特性や細胞・臓器のエネルギー依存度に左右されると考えられる。実際の臨床経過は急速に進行する症例は存在するものの、必ずしも進行性ではなく精神運動発達がみられる症例などがあり、一定していない。この点も患者を診ていく際には重要な点であり、経過をしっかりと診ていくことが肝要である。

なお、三大病型において、MELAS においては脳卒中様発作を予防する目的でアルギニンやタウリンが臨床試験としてその効果と副反応の有無が調べられており、結論はまだ得られていない。また、一般的に用いられているビタミン剤についても、効果はまだ明らかでないことを銘記しておく

べきである。食事内容を含めた生活指導がもっとも重要である。

Ⅲ. 成人期における状態と課題

小児期を比較的進行せずに過ごせた患者でも、成人期に入りそれぞれの症状が重症化することはまれではない。また、成人期の新たな臓器症状の出現にも注意が必要である。このような場合、対症療法は患者にとって重要であり、できるだけ当該臓器の治療に詳しい診療科における最新治療が受けられるようにすることが必要である。小児科医からそれぞれの臓器の診療科にコンサルトしてチームで患者を診ることを勧めたい。また、必要に応じて、その小児科医の役割を内科医や神経内科医に移行していくことも重要である。

一方で、ミトコンドリア病の原因療法（根本治療）の開発が望まれる。しかし現在のところ、そのような治療法で確たるものはない。

* * *