

## 21 ミトコンドリア病

### ○ 概要

#### 1. 概要

ミトコンドリア病は、ミトコンドリア機能が障害され、臨床症状が出現する病態を総称している。ミトコンドリアはエネルギー産生に加えて、活性酸素産生、アポトーシス、カルシウムイオンの貯蔵、感染防御などにも関わっているため、ミトコンドリア病ではこれらの生物学的機能が変化している可能性がある。しかし、現在のところ、ミトコンドリア病における機能異常の主体はエネルギー産生低下と考えられており、そのエネルギー代謝障害による病態が基本である。

#### 2. 原因

ミトコンドリア病の病因は、核 DNA 上の遺伝子の変異の場合とミトコンドリア DNA (mtDNA) の異常の場合がある。核 DNA 上の遺伝子は、既に 200 近い遺伝子の変異が同定されている。

一方、環状の mtDNA 上には、欠失／重複、点変異(質的変化)とともに、通常一細胞内に数千個存在している mtDNA の量が減少しても(量的変化)病気の原因になる。既に mtDNA 上に 100 個を超える病的点変異が同定されている。

#### 3. 症状

代表的なミトコンドリア病の病型は、主に特徴的な中枢神経症状を基準に診断しているが、実際はこれらを合併して持つ症例や中枢神経症状がない症例も多数存在している。

代表的な臓器症状は、以下に示すようなものになるが、これらを組み合わせて持っている患者は、ミトコンドリア病が疑われ診断に至ることが多いが、単一の臓器症状しかみえない患者では、なかなか疑うことすら難しく、確定診断に至るまで時間を要することがまれでない。

中枢神経	痙攣、ミオクローヌス、失調、脳卒中様症状、知能低下、偏頭痛、精神症状、ジストニア、ミエロパチー
骨格筋	筋力低下、易疲労性、高 CK 血症、ミオパチー
心臓	伝導障害、ウォルフ・パーキンソン・ホワイト(WPW)症候群、心筋症、肺高血圧症
眼	視神経萎縮、外眼筋麻痺、網膜色素変性
肝	肝機能障害、肝不全
腎	ファンコーニ症候群、尿細管機能障害、糸球体病変、ミオグロビン尿
膵	糖尿病、外分泌不全
血液	鉄芽球性貧血、汎血球減少症
内耳	感音性難聴
大腸・小腸	下痢、便秘
皮膚	発汗低下、多毛
内分泌腺	低身長、低カルシウム血症

#### 4. 治療法

対症療法は、基本的に、各臓器症状に応じて適切に行われる必要があり、患者の全身状態を改善させるために極めて重要である。糖尿病を合併した場合には、血糖降下剤やインシュリンの投与が必要になる。てんかんを合併した場合には、抗てんかん剤の投与が必要になるであろう。また、心伝導障害に対するペースメーカー移植や難聴に対する補聴器や人工内耳の使用をはじめ、極度の下痢や便秘、貧血や汎血球減少症(Pearson 症候群)なども対症療法が重要である。

各臓器症状への対症療法は、それぞれの専門医へのコンサルトが必要になるであろう。

ミトコンドリア内の代謝経路では、各種のビタミンが補酵素として働いており、その補充は理にかなっている。実際は、水溶性ビタミン類(ナイアシン、B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、リポ酸など)が用いられる。コエンザイム Q10 の効果は明らかではないが、使用することが多い。また、MELAS の卒中様症状の軽減と予防を目的にL-アルギニンの臨床試験が行われたが、その結果は公表されていない。ミトコンドリア病患者の治療薬として薬効を科学的に証明する臨床試験に至った薬剤は、我が国ではアルギニンが最初であり、今後もこのような臨床試験を進めていくことが肝要である。

#### 5. 予後

ミトコンドリア病の臨床経過は症例によって差が大きい。中心的な臓器(脳、心臓、腎臓など)の症状の程度以外に、合併している他の臓器症状の多さや程度も大きく影響する。一般的な予後については、現状の様子と経過をみながら判定することになる。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)  
1,087 人
2. 発病の機構  
不明(遺伝子異常)
3. 効果的な治療方法  
なし(根治治療なし。)
4. 長期の療養  
必要(多彩な臓器症状などあり。)
5. 診断基準  
あり
6. 重症度分類  
中等症以上を対象とする。

#### ○ 情報提供元

「ミトコンドリア病の診断と治療に関する調査研究班」

研究代表者 国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第二部 部長 後藤雄一

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### 1. 主要項目

#### (1) 主症状

- ① 進行性の筋力低下、横紋筋融解症又は 外眼筋麻痺を認める。
- ② 知的退行、記憶力障害、痙攣、精神症状、一過性麻痺、半盲、皮質盲、ミオクローヌス、ジストニア、小脳失調などの中樞神経症状のうち、1つ以上を認める。または、手足のしびれなどの末梢神経障害を認める。
- ③ 心伝導障害、心筋症などの心症状、肺高血圧症などの呼吸器症状、糸球体硬化症、腎尿細管機能異常などの腎症状、強度の貧血などの血液症状又は中等度以上の肝機能低下、凝固能低下などの肝症状を認める。
- ④ 低身長、甲状腺機能低下症などの内分泌症状や糖尿病を認める。
- ⑤ 強度視力低下、網膜色素変性などの眼症状、感音性難聴などの耳症状を認める。

#### (2) 検査・画像所見

- ① 安静臥床時の血清又は髄液の乳酸値が繰り返して高い、又は MR スペクトロスコピーで病変部に明らかな乳酸ピークを認める。
- ② 脳 CT/MRI にて、大脳基底核、脳幹に両側対称性の病変等を認める。
- ③ 眼底検査にて、急性期においては蛍光漏出を伴わない視神経乳頭の発赤・腫脹、視神経乳頭近傍毛細血管蛇行、網膜神経線維腫大、視神経乳頭近傍の出血のうち1つ以上の所見を認めるか、慢性期（視力低下の発症から通常6か月以降）における視神経萎縮所見を両眼に認める。
- ④ 骨格筋生検や培養細胞又は症状のある臓器の細胞や組織でミトコンドリアの病理異常を認める。  
必要に応じて、以下の検査を行い、
- ⑤ ミトコンドリア関連酵素の活性低下又はコエンザイム Q10 などの中間代謝物の欠乏を認める。または、ミトコンドリア DNA の発現異常を認める。
- ⑥ ミトコンドリア DNA の質的、量的異常又はミトコンドリア関連分子をコードする核遺伝子変異を認める。

### 2. 参考事項

#### (ア) 病理検査

特異度が高い。骨格筋病理における、酵素活性低下又は赤色ぼろ線維(ゴモリ・トリクローム変法染色における ragged-red fiber: RRF)、高 SDH 活性血管(コハク酸脱水素酵素における strongly SDH-reactive blood vessel: SSV)、シトクロームc酸化酵素欠損線維、電子顕微鏡によるミトコンドリア病理学的異常を認める。または、骨格筋以外でも症状のある臓器野細胞・組織のミトコンドリア病理異常を認める。核の遺伝子変異の場合は、培養細胞などでミトファジーの変化や融合・分裂の異常を確認する。

#### (イ) 酵素活性・生化学検査

特異度が高い。罹患組織や培養細胞を用いた酵素活性測定で、電子伝達系、ピルビン酸代謝関連及び TCA サイクル関連酵素、脂質代謝系関連酵素などの活性低下(組織:正常の 20%以下、培養細胞:正常の 30%以下)を認める。または、ミトコンドリア DNA の転写、翻訳の低下を認める。

#### (ウ)DNA 検査

特異度が高い。病因的と報告されている、又は証明されたミトコンドリア DNA の質的異常である欠失・重複、点変異(MITOMAP:<http://www.mitomap.org/>などを参照)や量的異常である欠乏状態(正常の 20%以下)があること、又は、ミトコンドリア関連分子をコードする核遺伝子の病的変異を認める。

#### (エ)心症状の参考所見

心電図で、房室ブロック、脚ブロック、WPW 症候群、心房細動、ST-T 異常、心房・心室負荷、左室側高電位、異常 Q 波、左軸偏位を認める。心エコー図で、拡張型心筋症様を呈する場合は左心室径拡大と駆出率低下を認める。肥大型心筋症様を呈する場合は左室肥大を認める。拘束型心筋症様を呈する場合は、心房の拡大と心室拡張障害を認める。心筋シンチグラムで、MIBI 早期像での取り込み低下と洗い出しの亢進、BMIPP の取り込み亢進を認める。

#### (オ)腎症状の参考所見

蛋白尿(試験紙法で1+(30mg/dL)以上)、血尿(尿沈査で赤血球5/HPF以上)、汎アミノ酸尿(正常基準値以上)を認める。血中尿素窒素の上昇(20mg/dL以上)、クレアチニン値の上昇(2mg/dL以上)を認める。

#### (カ)血液症状の参考所見

強度の貧血(Hb 6g/dL以下)もしくは汎血球減少症(Hb 10g/dL、白血球 4000/ $\mu$ L以下、血小板 10万/ $\mu$ L以下)を認める。

#### (キ)肝症状の参考所見

中等度以上の肝機能障害(AST、ALTが200U/L以上)、血中アンモニア値上昇(正常基準値以上)を認める。

#### (ク)糖尿病の参考所見

血糖値(空腹時 $\geq$ 126mg/dL、OGTT2時間 $\geq$ 200mg/dL、随時 $\geq$ 200mg/dLのいずれか)と HbA1c(国際標準値) $\geq$ 6.5%(hA1c(JDS値) $\geq$ 6.1%)

#### (ケ)乳酸値

安静臥床時の血中乳酸値もしくは髄液乳酸値が繰り返して、2mmol/L(18mg/dL)以上であること、又は MR スペクトロスコピーで病変部に明らかな乳酸ピークがある。

### 3. ミトコンドリア病の診断のカテゴリー

Definite (1)①~⑤のうち1項目あり、かつ(2)①~⑥のうち、2項目を満たすもの(全体で計3項目必要)

Probable (1)①~⑤のうち1項目あり、かつ(2)①~⑥のうち、1項目を満たすもの(計2項目必要)

### <重症度分類>

中等症以上を対象とする。

### 評価法

#### 1) セクション1～3について

点数の平均をとり、

軽症：平均が2未満

中等症：平均2以上

重症：平均3以上

なお、小児(6歳以上)で評価が困難な場合は、評価できた項目の平均点を用いる。

#### 2) セクション4～9について

点数3以上のセクションが2つ以上又は点数4以上のセクションが1つ以上ある場合は、重症とする。また、点数2以上のセクションが2つ以上又は点数3以上のセクションが1つ以上ある場合は中等症とする。それ以外の場合で、何らかのセクションに点数がある場合を軽症とする。全てのセクションに点数がない場合を正常とする。

#### 3) 総合評価

セクション1～3とセクション4～9の評価のうち、重症度が高い方を総合的な重症度とする。ただし、共に中等度の場合は、少なくとも2つ以上の臓器に中等度障害があると判定できるので、総合的な評価を重症とする。

### セクション1: 日常生活動作(ADL)

#### A. 会話

- 0 正常
- 1 軽度障害 会話は理解できる。
- 2 中等度障害 聴きなおされることがある。
- 3 重度障害 しばしば聴きなおされる。
- 4 最重度障害 ほとんど内容が聞き取れない。

#### B. 嚥下

- 0 正常
- 1 まれにむせる。
- 2 時にむせる。
- 3 刻み食あるいはペースト食
- 4 経管栄養または胃瘻

#### C. 書字

- 0 正常
- 1 軽度障害 わずかに小字あるいはゆっくり書字
- 2 中等度障害 小さいが判読可能

3 重度障害 全てではないが大半が判読不能

4 最重度障害 ほとんど判読不能

#### D. 食事

0 正常

1 やや緩慢で不器用だが介助不要

2 自分で一口サイズにすることができるが、一部介助は必要

3 一口サイズにすると、自分で食べることはできる。

4 全介助

#### E. 更衣

0 正常

1 やや緩慢で不器用だが介助不要

2 時にボタンや着衣に介助が必要

3 多くの介助を要するが自分でできることもある。

4 全介助

#### F. 洗面・入浴

0 正常

1 やや緩慢で不器用だが介助不要

2 入浴介助が必要あるいは非常に緩慢で時間を要す。

3 洗顔、歯磨き、風呂場に行くのに介助を要す。

4 全介助

#### G. 発作症状(片頭痛、痙攣など)

0 なし

1 1回/月未満

2 1回/月～1回/週

3 1回/週～1回/日

4 1回/日以上、痙攣重積

### セクション2: 高次脳機能

#### A. 記銘力、見当識

0 正常

1 軽度障害 (日常的に問題にならない程度だが、一部に健忘がある。)

2 中等度障害(見当識障害はあるが、簡単な対応はできる。)

3 重度障害 (時間や場所の見当識障害があり、日常生活が著しく困難。)

4 最重度障害(人に対する見当識はあるが、日常生活上の対応能力は皆無。)

#### B. 動機付けと意欲

0 正常

1 何となく気力がない。

2 気力がなく、限定した興味。

- 3 気力がなく、日常生活が制限される。
- 4 どんな作業でも遂行することができない。

### セクション3: 運動

#### A. 近位筋の筋力(修正 MRC: modified Medical Research Council scale)

- 0 正常
- 1 軽度筋力低下(MRC4)
- 2 中等度筋力低下、抗重力運動可能(MRC3)
- 3 重度筋力低下、抗重力運動不能(MRC2)
- 4 最重度筋力低下(MRC0~1)

#### B. 上肢の協調運動(修正 ICARS: International Cooperative Ataxia Scale)

- 0 正常
- 1 軽度協調障害
- 2 中等度協調障害、書字に影響はあるものの日常生活動作に問題なし。
- 3 重度協調障害、書字不能
- 4 最重度協調障害、食事摂取不能

#### C. 歩行

- 0 全く問題なし
- 1 軽度障害、1~2km 歩行で疲労
- 2 中等度障害、健常人について歩くのが困難
- 3 重度障害、100~400m で休息が必要
- 4 最重度障害、10m 以上歩けない

#### D. 中等度の運動・活動(階段昇降、トイレに行くなど)

- 0 制限なし。
- 1 わずかに制限あり。
- 2 中等度に制限あり。
- 3 高度に制限あり。
- 4 不可能

### セクション4: 視覚

- 0 正常
- 1 普通の大きさの活字が読めない。
- 2 標準拡大の活字が読めない(眼鏡が必要)。
- 3 TV をみることができない。
- 4 ADL に著しく影響し、視力がほとんどない。

### セクション5: 聴覚

- 0 25dBHL 以下(正常)
- 1 25~40dBHL(軽度難聴)

- 2 40～70dBHL(中等度難聴)
- 3 70～90dBHL(高度難聴)
- 4 90dBHL 以上(重度難聴)

※500、1000、2000Hz の平均値で、聞こえが良い耳(良聴耳)の値で判断

#### セクション6:心合併症

- 0 正常心電図、心エコー
- 1 不整脈、軽度左室機能低下(EF>60%)、無症候性心肥大所見
- 2 心エコーで心筋症所見があつてEF<60%又はペースメーカー装着
- 3 中等度心筋症(EF<40～60%)
- 4 重度心筋症

#### セクション7:腎機能

- 0 正常
- 1 クレアチンクリアランス <50～90 mL/min
- 2 クレアチンクリアランス 30～50 mL/min
- 3 クレアチンクリアランス 10～30 mL/min
- 4 クレアチンクリアランス <10 mL/min 又は透析が必要

#### セクション8:血液機能

- 0 正常
- 1 軽度の貧血
- 2 中等度の貧血
- 3 高度な貧血又は汎血球減少症
- 4 交換輸血、頻回の輸血が必要な貧血

#### セクション9:肝機能

- 0 正常
- 1 AST、ALT の軽度上昇
- 2 AST、ALT の中等度上昇
- 3 AST、ALT の高度上昇、高アンモニア血症又は黄疸

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項



1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。