

神経筋疾患

ミトコンドリア病

1. 概要

ミトコンドリア病はオルガネラ病の一つで、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. 疫学

本邦ではまとまった統計が出されていないが、欧米では10万人に9人～15人という数字が出されている。多種多様な症状をもつミトコンドリア病において何をもって発症とするかを定めることは困難で、軽微な症状しかない方々を含めるとさらにその数字は跳ね上がるものと推定されている。

一方で、代表的なミトコンドリア DNA 上の遺伝子変異である 3243 変異の頻度が調べられており、5.7 人／10 万人という報告がある(検出感度 2%)

3. 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 上の遺伝子には、酵素タンパクをコードする遺伝子、酵素複合体を正しく構成する際に必要な集合因子をコードする遺伝子、ミトコンドリアへの輸送に関わるタンパクをコードする遺伝子、mtDNA の複製、転写、翻訳に関わる遺伝子などがある。すでに 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、電子伝達系酵素サブユニット遺伝子が 6 個、転移 RNA が 22 個、リボソーム RNA が 2 個コードされている。mtDNA 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。

すでに mtDNA 上に 200 個近く病的点変異が同定されている。変異 mtDNA が細胞内で正常 mtDNA と共存している状態(ヘテロプラスミー)とほぼすべてが変異

mtDNA(あるいは正常 mtDNA)でる状態(ホモプラスミー)があり、一般的に転移 RNA 涼気の点変異はヘテロプラスミー、タンパクをコードしている領域はホモプラスミーの場合が多い。

点変異がヘテロプラスミーで同定される代表的な疾患に、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(MELAS)と赤色ぼろ線維・ミオクローヌスてんかん症候群(MERRF)がある。また欠失／重複もヘテロプラスミーで同定され、慢性進行性外眼筋麻痺症候群(CPEO)となることが多い。

一方、点変異がホモプラスミーで認められる事が多い疾患に Leigh 脳症やレーバー遺伝性視神経萎縮症がある。ただし、Leigh 脳症の大部分(8割)は、核 DNA 上の遺伝子の変異で起きることが知られている。

4. 症状

代表的なミトコンドリア病の病型を表1に示す。これら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も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、表2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いたることが多いが、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。

予後は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。ある臓器症状の程度以外に、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。

5. 合併症

合併症という概念はミトコンドリア病にはなく、すべての症状がミトコンドリア病の本来的な症状として出現してくる可能性がある。一方で、ミトコンドリア病で起きた症状か別の病気が合併したための症状かを区別することが難しい場合もある。

6. 治療法

対症療法

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きわめて重要である。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) などに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。

原因療法

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はたらいっており、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、B1、B2、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。また、厚生労働省の援助を受けてピルビン酸ナトリウム、タウリン、5-アミノレブリン酸が医師主導型治験として始まっている。このような臨床試験を患者登録制度と連動させて確実に行うことを目指している。

経過観察の注意点

ミトコンドリア病では多彩な症状を呈する可能性があるため、定期的な全身状態の検査を行うべきである。その際、眼科、耳鼻科などのミトコンドリア病で比較的症状が出やすい臓器を専門で診ている医師の診察や検査も合わせて行うことが望ましい。その際、他科へのコンサルト結果などを踏まえて、患者の全体象を把握して医療を行う「主治医」の存在がきわめて重要である。

食事・栄養

ミトコンドリア病の本態はエネルギー代謝障害であることから、食事と栄養は重要である。生化学的検査で酵素欠損の部位が明らかになった場合には、それに応じた栄養の摂り方を行う事が可能になる場合がある。ピルビン酸からコエンザイム A を経て、TCA 回路、電子伝達系に入る経路に障害がある場合には、高脂肪食 (ケトン食) を試してみたり、カルニチンを使用してみたり、乳児の場合には MCT ミルクを使ってみることが可能である。しかし、それで劇的に改善するかどうかは定まったものはない。基本的に栄養素のバランスを考慮した、ビタミンの多い食事を心がけるように指導することは重要である。

7. 研究班

厚生労働省難治性疾患等政策研究事業「ミトコンドリア病の調査研究班」

(研究代表者)

後藤雄一（国立精神・神経医療研究センター）

（分担研究者）

小坂 仁 自治医科大学小児科

大竹 明 埼玉医科大学小児科

北風政史 国立循環器病研究センター病院・研究開発基盤センター

古賀靖敏 久留米大学医学部小児科

小牧宏文 国立精神・神経医療研究センター病院臨床研究推進部
／小児神経診療部

佐野 輝 鹿児島大学学術研究院医歯学域医学系精神機能病学

末岡 浩 慶應義塾大学医学部産婦人科

田中雅嗣 東京都健康長寿医療センター臨床検査科

三牧正和 帝京大学医学部附属病院小児科

山嵜達也 東京大学医学部耳鼻咽喉科

米田 誠 福井県立大学看護福祉学部

8. その他

医師が患者に病気について説明するための資料として、「ミトコンドリア病ハンドブック」を作成し、難病情報センターHPからのダウンロードを可能にした。

http://www.nanbyou.or.jp/upload_files/mt_handbook.pdf

表1 代表的なミトコンドリア病

表2 ミトコンドリア病の症状

中枢神経	けいれん、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、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	ファンコニー症候群、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