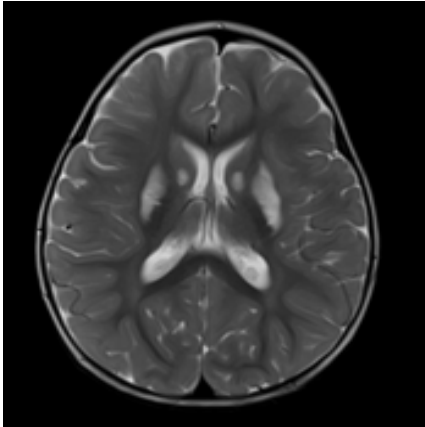


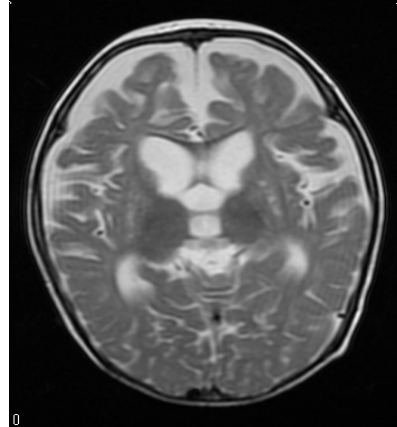
Leigh脳症の症例：臨床症状は類似するも病因は様々

性別: 女児
発症: 8ヶ月→1歳生存(寝たきり)
主訴: 退行
合併症: 顆粒球減少症
臨床診断: Leigh 脳症
酵素診断: 呼吸鎖 I 欠損症



埼玉医科大学総合医療センター 高田 栄子先生

性別: 女児
発症: 2日→1歳生存(寝たきり)
主訴: けいれん、哺乳障害
合併症: 點頭てんかん
視力・聴力障害
臨床診断: Leigh 脳症
酵素診断: 呼吸鎖 I V欠損症



浜松医科大学小児科 松林 朋子先生

ミトコンドリア肝症 (ミトコンドリアDNA枯渇症候群; MTDPS)

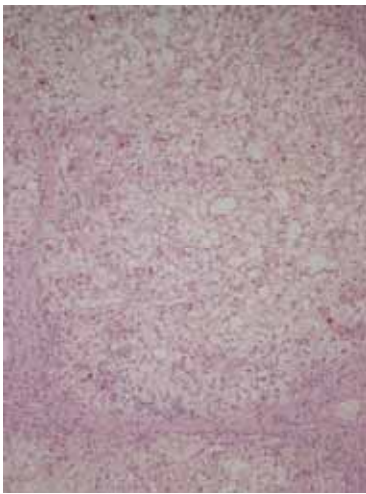
- ・ 生後6ヶ月以内に発症することが多い
- ・ しばしば発症後1年ほどで死亡に至る
- ・ 肝障害(多くは胆汁鬱滞を伴う)、凝固能低下、体重増加不良、発達障害、低血糖、進行性の神経症状(筋緊張低下、眼振、ニューロパチー、難聴など)を伴う。

(Nogueira et al. : 2014.)

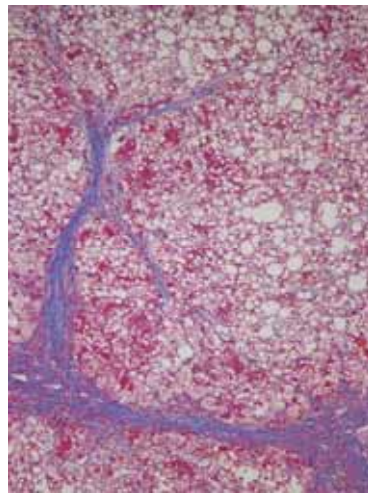
症例は国立成育医療研究センターに集まりやすい

【 Liver Pathology of Pt50YS : *DGUOK* 】

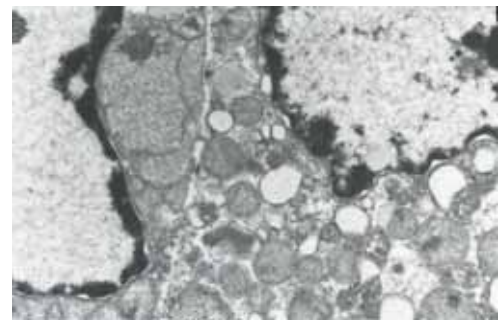
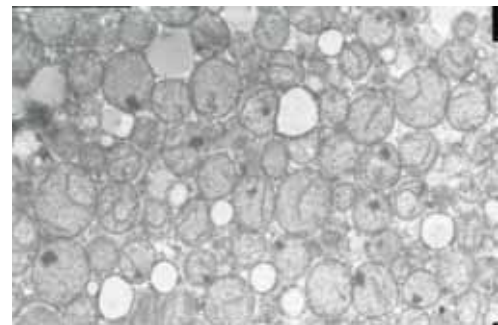
HE



Azan



EM



肝臓の脂肪変性、門脈周囲の線維化、
ミトコンドリアの形態異常、数の増加等を認める

【 MTDPSの臨床・予後 】

: planned but not done n.d. : not determined

Gene	<i>MPV17</i>						<i>DGUOK</i>			<i>POLG</i>		unknown							
Pt	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
mtDNA (%)	8	7	10	8	1	20	3	6	2	3	32	18	12	24	5	26	6	3	
胆汁鬱滞	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	
肝不全	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	
高乳酸血症	n.d.	+	+	+	-	+	n.d.	+	+	-	+	-	+	+	n.d.	+	+	+	
高アンモニア血症	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	
低血糖	+	+	+	+	-	+	-	+	-	-	+	-	-	+	-	+	+	-	
発症年齢	3 m	8 m	1 m	1 m	1m	8 m	3 m	1 d	8 D	4m	14 d	1m	3m	2 m	4 m	1 d	0 d	1 m	
肝移植の有無	+ 1y 5m	+ 6y	-	+ 4 m	+ 11 m	-	+ 1y 6m	-	+ 8m	-	-	-	-	6 m	+ 9m	-	-	-	-
予後	D 1y 9m	D 6y	D 1y	D 1y 9m	A 1y 6m	A 3y	D 2y	D 8m	D 1y	D 7m	D 1m	D 7m	D 8m	A 9y	D 4m	D 27d	D 6m	A 8m	

ミトコンドリア病の治療

適切なエネルギー源、水分、電解質の摂取

糖質制限と**脂質優先摂取**

P:F:C = 10-15% : **50%** : 35-40% 脂質1-2g/kg/day

消費エネルギー抑制：発熱、けいれんの処置

L-カルニチン 50-100mg/kg/day

ビタミンカクテル 体重10kgの小児への経口投与量

- ・アリナミンF (Vit B1) 100mg
- ・シナール (Vit C) 1g
- ・ピオチン (Vit H) 5mg
- ・ユベラ (Vit E) 100mg
- ・ノイキノン (CoQ) 50mg

ミトコンドリア毒を避ける

i) バルプロ酸, ii) テトラサイクリン, iii) クロラムフェニコール など

いずれも対症療法のみで根治療法には成り得ない

21

本邦でのミトコンドリア病治療薬開発状況

アルギニン： MELASに投与することによって、**血管内皮機能の改善**による脳卒中様発作の軽減を図る。**神経細胞の直接障害による症状には無効。**
医師主導治験が終了(MELAS)

ピルビン酸Na：乳酸/ピルビン酸比(L/P比)が高い状態において、ピルビン酸Naを補充することによって、**細胞内のNADHからNADを再生し、解糖系によるATP産生を回復。**
医師主導治験準備中(MELAS)

タウリン： タウリン修飾を行うことによってミトコンドリアtRNAの修飾を促す。
医師主導治験が終了(m.3243A>G変異を持つMELAS)

EPI743 (alpha-trocotrienol quinone) : NQO1 cofactor 1 ; **抗酸化作用**
Edison Pharmaceuticalsが欧米で治験中(リー脳症)、
日本で企業主導の治験進行中(DSP)

5-アミノレブリン酸 + 鉄剤： ヘム前駆体
呼吸鎖酵素強化療法 (Complex II, III, IV)

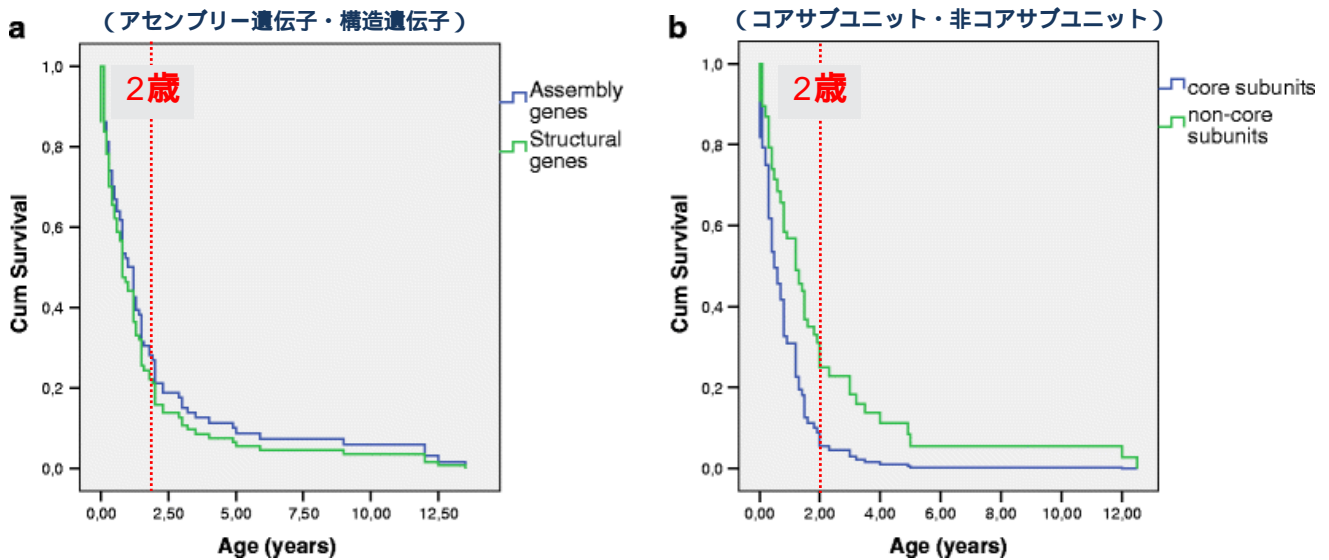
現時点でエビデンスのある有効な治療法はない

22

核DNA変異による呼吸鎖複合体I欠損症（Leigh脳症）の予後は極めて悪く半数以上が2歳未満で死亡

- 呼吸鎖複合体I欠損の殆どの症例は、リー脳症、白質脳症に移行する
- ミトコンドリアDNA変異による呼吸鎖複合体I欠損症の半数は3歳未満で死亡

呼吸鎖複合体I欠損症患者の生存率（変異位置別）



J Inherit Metab Dis. (2012) 35: 737-47 改

23

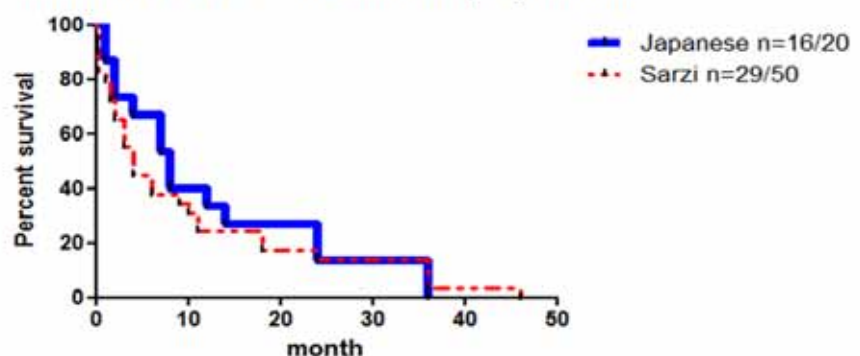
出生前診断について

特に予後の悪い核遺伝子によるミトコンドリア病は対象となりうる

- ミトコンドリア肝症 (mtDNA枯渇症候群)
- 新生児・乳児ミトコンドリア病
- 心筋症
- Leigh脳症

が対象となる。

Survival of MDS death: Survival proportions



出生前診断について

特に予後の悪い核遺伝子によるミトコンドリア病は対象となりうる

- ・ミトコンドリア肝症 (mtDNA枯渇症候群)
- ・新生児・乳児ミトコンドリア病
- ・心筋症
- ・Leigh脳症

Survival of MDS death: Survival proportions



かミトコンドリア遺伝子異常によるミトコンドリア病は対象になっていない
↓
将来、核(ミトコンドリア)移植？

核遺伝子に起因するミトコンドリア病の出生前診断 (埼玉医大)

Pt番号	遺伝子	臨床診断	診断材料	検体到着	結果報告	胎児の結果	転帰
Pt314	<i>BOLA3</i> ホモ	致死型乳児ミトコンドリア病	なお希望あり				自然流産 (2015年1月)
Pt268	<i>BOLA3</i> ホモ	致死型乳児ミトコンドリア病	絨毛DNA	2014/3/12	2014/3/13	ヘテロ	健常児出生(2014年9月) 41W BW 3206g (出産後確認済)
Pt286	<i>BOLA3</i> ホモ <i>Fuktin</i> ホモ	致死型乳児ミトコンドリア病	羊水DNA	2014/4/16	2014/4/17	<i>BOLA3</i> 正常ホモ <i>Fuktin</i> ヘテロ	健常児出生(2014年9月) 39w2d BW 3730g
Pt25	<i>ACAD9</i> 複合ヘテロ	致死型乳児ミトコンドリア病	絨毛DNA	2014/4/13	2015/4/30	複合ヘテロ (発端者と同様)	自然流産 (2014年2月) 人工流産
Pt512	<i>NDUFAF6</i> 複合ヘテロ	Leigh脳症	絨毛DNA	2014/8/18	2014/8/19	ヘテロ (母方)	健常児出生(2015年2月) 41w 3104g
Pt622	<i>TUFM</i> 複合ヘテロ	致死型乳児ミトコンドリア病	絨毛DNA	2015/6/3	2015/6/10	ヘテロ (父方)	健常児出生(2015年10月) 37w6d 2372g
Pt860	<i>QRLS1</i> 複合ヘテロ	致死型乳児ミトコンドリア病	希望あり				
Pt1401	<i>TAZ</i> ヘミ	ミトコンドリア心筋症	羊水DNA	2016/2/16	2016/2/23	ヘミ (発端者と同様)	人工流産

まとめ

- ミトコンドリア病はエネルギー産生系の異常。
- 遺伝性疾患(核の異常、またはMtDNAの異常)である。
- 約5000人に1人の発症(本邦の正確な患者数は不明)。
- 有効な治療法はない。
- 病因遺伝子が同定されないことも多い。
- 重篤なミトコンドリア病は出生前診断の適応となるが、核遺伝子が見つかった場合のみ行っている。

27

第98回生命倫理専門調査会

ミトコンドリア肝症の10例

- 1) 国立成育医療研究センター 総合診療部
- 2) 千葉県こども病院代謝科・千葉県がんセンター研究
伊藤玲子¹⁾ 村山圭²⁾

ミトコンドリア肝症10症例の詳細

症例	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
性別	男	男	女	男	男	女	男	女	女	女
呼吸鎖										
発症年齢	1か月	9か月	1日	2か月	1か月	5か月	1か月	1か月	2歳2か月	1か月
肝不全	なし	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり
肝移植		10か月	1か月	4か月	4か月	6か月	11か月	1歳	2歳2か月	2か月
予後	9歳11か月	7歳11か月	5歳2か月	<u>(1歳9か月)</u>	1歳10か月	<u>(6か月)</u>	2歳2か月	1歳3か月	2歳9か月	6か月
合併症	QT延長、FNH		ミルクアレルギー・てんかん・発達遅滞				発達遅滞・下痢	体重増加不良・発達遅滞・腎結石		胃食道逆流・摂食障害



図5 ミトコンドリア肝症の6か月男児例の肝臓の外観（肝移植のため摘出術中）胆汁うっ滞による色調変化と肝硬変による表面の結節状変化

MPV-17遺伝子関連MDSの報告例(n=31)

肝移植	転機		
あり 10例(32%)	生存	5例(16%)	
	死亡	5例(16%)	
なし 21例(68%)	生存	4例(13%)	
	死亡	10歳未満	14例(45%)
		10歳以上	3例(10%)

El-Hattab et al. Gene Reviews 2012