

＜シンポジウム 10—2＞ミトコンドリア病治療の現況と将来

MELAS に対する L-アルギニン療法

古賀 靖敏

要旨：MELAS は、小児期に始まる脳卒中様発作を特徴とするミトコンドリア脳筋症の三大病型の一つである。日本のコホート研究で、MELAS は初発年齢 18 歳未満で発症する小児型とそれ以後で発症する成人型の 2 病型が存在し、両者で病気の重症度が大きくことなることが判明した。小児型および成人型 MELAS では、平均発症年齢 9.0 歳と 32.2 歳、診断時年齢 11 歳と 33.6 歳、平均死亡年齢 15.0 歳と 40 歳であり、小児型で有意に重症であった。Kaplan-Meiyer の生存曲線では、50% 死亡は小児型で 24.5 年、成人型では症例が少なく算出できなかったが、小児型は成人型にくらべ 3.219 倍早く死亡する事がわかった。いままで特効薬的治療法は無く対症療法が主体であった MELAS に対し、血管内皮機能を改善する目的で、L-アルギニン療法が開発された。脳卒中様発作急性期に L-アルギニンを静脈し、脳卒中様発作に起因する種々の症状が劇的に改善した。また、発作寛解期に L-アルギニンを内服する事で、脳卒中様発作の重症度を軽減し発作頻度を減少させることがわかった。MELAS では、血管内皮機能が障害されており、進行例では、脳血管障害から重度の認知症をきたす事が知られている。L-アルギニン療法は、血管内皮機能を正常化し、脳内血流の不均衡分布を改善することで、MELAS の脳卒中様発作急性期治療のみでなく、発作予防薬としても有効な治療法と期待されており、日本医師会医師主導治験として開発中である。

(臨床神経, 48 : 1010—1012, 2008)

Key words：ミトコンドリア脳筋症, 脳卒中様発作, 血管内皮機能障害, 一酸化窒素, 脳SPECT

はじめに

小児期に脳卒中様症状をきたす MELAS は、日本のミトコンドリア病の中でもっとも頻度の高い病型であり、適切な治療法が開発されなければやがて死にいたる難治性進行性疾患である。しかしながら、世界的にみて本症の特効薬的治療法の開発は未だなされていない。日本における MELAS の自然歴を明確にする目的で、コホート研究をおこなった。また、世界初のミトコンドリア病の治療法開発を目指して、L-アルギニン療法の作用機序につき解説する。

1) MELAS のコホート研究

日本における MELAS の疫学調査を確立し、その自然歴、進行度、症状進行の順序を時系列に確認するために、日本におけるコホート研究をおこなった。回収率 40.2% であり、96 名、男女比 52 : 44 と有意差はみとめなかった。発症を 18 歳未満 58 例と 18 歳以上 38 例で比較検討した。18 歳未満群を小児型、18 歳以上群を成人型とし、層別解析をおこなった。その結果、小児型、成人型では、平均発症年齢 9.0 歳と 32.2 歳、診断時年齢 11 歳と 33.6 歳、平均死亡年齢 15.0 歳と 40 歳であり、小児型で有意に重症であった (Table 1)。発症時の症状は、小児型では、てんかん (62.1%)、低身長 (60.3%)、脳卒中様発作 (50.0%)、頭痛 (46.6%)、筋力低下 (44.8%)、倦怠感 (34.5%)、吐き気・嘔吐 (29.3%)、視野異常 (25.9%)、発達

Table 1 コホート研究における MELAS 患者

| 特徴 | 全体 | 小児型 | 成人型 |
|--------------|-------------|--------------|-------------|
| 患者数 | 96 | 58 | 38 |
| 性別 男/女 | 52/44 | 35/23 | 17/21 |
| 家族歴 あり/なし | 23/96 | 17/58 | 6/38 |
| 筋生検での異常所見 | 95/96 | 58/58 | 37/38 |
| A3243G 変異 | 85/96 | 46/58 | 29/38 |
| A3243G 変異率 | 68.6 ± 13.2 | 75.1 ± 11.2* | 53.2 ± 12.7 |
| 発症年齢 (年齢) | 18.2 | 9 | 32.2 |
| SD | 12.6 | 4.7 | 10.0 |
| range | 0 ~ 62.2 | 0 ~ 16.5 | 18 ~ 62.2 |
| 診断時年齢 (年齢) | 19.9 | 11 | 33.6 |
| 死亡症例数 | 20 | 17 | 3 |
| 死亡時年齢 (年齢) | 18.8 | 15 | 40 |
| 発症から診断まで (年) | 1.9 | 2.0 | 1.4 |
| 診断から死亡まで (年) | 7.3 | 6.4 | 10.2 |

遅滞 (22.4%)、成長障害 (22.4%)、閃輝暗点 (20.7%)、意識障害 (17.2%) であった。一方、成人型では、脳卒中様発作 (63.2%)、頭痛 (55.3%)、けいれん (47.4%)、聴力障害 (39.5%)、視野異常 (28.9%)、低身長 (28.9%)、筋力低下 (26.3%)、倦怠感 (26.3%)、糖尿病 (26.3%)、意識障害 (23.7%)、閃輝暗点 (15.8%)、吐き気・嘔吐 (15.8%)、片麻痺 (13.2%) であった。死亡例は、小児型 17 例 (男 : 女 = 10 : 9) と成人型 3 例 (すべて女性) であった。Kaplan-Meiyer の生存曲線では、50% 死亡は小児型で 24.5 年、成人型では症例が少なく算出できなかったが、小児型は成人型にくらべ 3.219 倍早く死亡する事

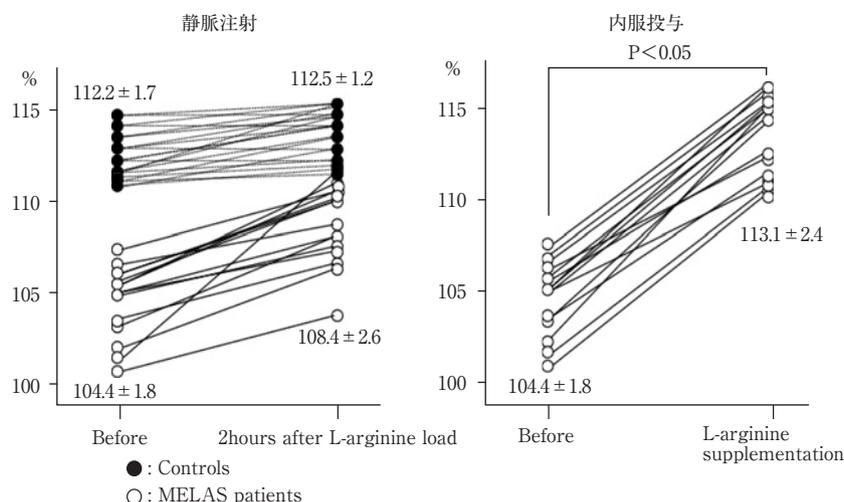


Fig. 1 アルギニンによる血管内皮機能の改善

がわかった。

2) 日本初の MELAS に対する L-アルギニン療法の開発

脳卒中様発作の成因には血管説 (angiopathy) と細胞機能不全説 (cytopathy) があるが、いまだ不明な点が多く成因が完全に解明されているわけではない。われわれは、以下に示す MELAS 患者の臨床病理学的、血管生理学的研究からのエビデンスを基に、血管説を支持し、L-アルギニン療法を開発した。以下にそのエビデンス述べる。

① 脳卒中様発作時の低アルギニン血症

臨床病理学的に MELAS と診断され、遺伝学的にミトコンドリア tRNA^{Leu} (UUR) 遺伝子の A3243G 変異を有する 24 名の患者で、L-アルギニン、L-シトルリン、NO_x 共に対象と比較して有意に減少していた。一方、近年虚血性心臓病としてリスクファクターと考えられる ADMA (asymmetrical dimethylarginine) が相対的に増加していた¹⁾。脳の中小動脈で拡張障害をきたせば、脳組織の虚血につながる。

② 血管内皮機能異常による動脈の拡張障害

上腕に存在する 2~5mm 径の小動脈を超音波探触子にて描出し、4 分間駆血後解放した前後の血管径を測定した。その増加分 (%FMD: flow-mediated dilatation) が血管内皮依存性の動脈拡張能である。MELAS 患者で血管内皮依存性の動脈拡張能を %FMD で測定したところ、患者群では 104.7 ± 1.8 、健常者群では 112.2 ± 1.7 と、患者群では有意に動脈拡張能が低下していた (Fig. 1)²⁾。

③ MELAS 患者の自然歴における脳血流の不均衡分布の増悪

SPM-SPECT 法をもちいて MELAS 患者の脳血流動態を評価した。その結果、患者では脳卒中様発作をくりかえすごとに脳内血流分布の不均衡が著明になり、明確な発作がみとめられない患者でも脳血流の低下する部位が経時的に広がっていく。ベッド臥床状態となる末期では、脳血流は脳動脈硬化性

認知症と区別できないほどの広汎な低下を示す事がわかった³⁾。

④ 脳卒中様発作急性期に対する静注剤の症状改善効果

MELAS 患者 24 名が合計 34 回の脳卒中様発作を発現した際に L-アルギニン 0.5g/kg/回またはプラセボ (5% ブドウ糖) を静注し、脳卒中様症状の改善を評価した。試験の結果、L-アルギニン静注時には 30 分後で頭痛 (18/22)、嘔吐 (18/22)、視野異常 (4/7) が改善し、12 時間後ではすべての患者で症状が改善した。一方、プラセボ静注時にはこれらの症状の改善割合は低かった¹⁾。

⑤ 脳卒中発作寛解期に対する経口剤の発作予防効果

脳卒中様発作を頻回にくりかえす MELAS 患者 6 名を対象として、L-アルギニン経口剤 (内服量として 0.04~0.44g/kg/day) を 2 年間投与し、脳卒中様発作の発症を低下するかどうかを評価した。この試験では、経口剤服薬前 2 年間と服薬後 2 年間とで脳卒中様発作の頻度および重症度を比較した。発作頻度の評価には、1 年間あたりの脳卒中様発作回数を算出した。重症度の評価には、脳卒中様発作の発現ごとに、主要症状 (頭痛、嘔吐、閃輝暗点・視野異常、けいれん、四肢の不全麻痺) がいくつみとめられたかを記録し、1 回の発作あたりの症状数を算出した。その結果、発作頻度は投与前 9.36 ± 5.04 回/年に対して投与後 1.08 ± 1.08 回/年、重症度は投与前 4.16 ± 1.28 に対して投与後 2.53 ± 0.79 と、L-アルギニン経口剤の投与によって脳卒中様発作の頻度および重症度が低下した¹⁾。

⑥ 脳卒中急性発作時の脳内乳酸の軽減効果

脳卒中様発作時の MELAS 患者 1 名に L-アルギニン 0.5g/kg/回を静注し、magnetic resonance spectroscopy (MRS) を記録した結果、脳内の乳酸は正常値の 0.7mM 以下まで低下した⁴⁾。L-アルギニン静注によって脳内での乳酸蓄積を回避したことは、脳内での電子伝達系障害の改善を示唆するものであった。

⑦血管内皮依存性の動脈拡張能の改善

MELAS 患者では、血管内皮依存性動脈拡張能(%FMD)が障害されている事をしめした。L-アルギニンを投与することで、動脈拡張能が改善すると同時に、脳卒中様発作も消失した²⁾。

⑧脳血流動態の改善²⁾

脳卒中様発作急性期にL-アルギニンを静注投与した結果、脳内血流の不均衡分布は改善した。不均衡の改善は、血流が増加した部分および低下した部分の双方で確認され、いずれの領域でも血流分布が正常化した。同様の効果は、前頭葉の血流が低下して知的退行が確認された MELAS 患者でも確認され、L-アルギニンを長期間経口投与した結果、前頭葉の血流が増加し、臨床的には知的改善が確認された。

むすび

MELAS に対する L-アルギニン療法は、脳卒中様発作急性期および発作予防薬としても期待される治療法であり、その効果の主体は、血管内皮機能の改善である事を示した。この治

療法は、ミトコンドリア脳筋症に対するはじめての治療薬として、日本で開発されたものであり、現在、日本医師会治験促進センターの医師主導治験として採択され、平成 20 年 8 月全国治験開始を目指して、インフラ整備中である。

文 献

- 1) Koga Y, Akita Y, Nishioka J, et al: L-arginine improves the symptoms of stroke-like episodes in MELAS. *Neurology* 2005; 64: 710—712
- 2) Koga Y, Akita Y, Nishioka J, et al: Endothelial dysfunction in MELAS improved by L-arginine supplementation. *Neurology* 2006; 66: 1766—1769
- 3) Nishioka J, Ishibashi M, Akita Y, et al: Inappropriate intracranial hemodynamics in the natural course of MELAS. *Brain Dev* 2008; 30: 100—105
- 4) Kubota M, Sakakihara Y, Mori M, et al: Beneficial effect of L-arginine for stroke-like episode in MELAS. *Brain Dev* 2004; 26: 481—483

Abstract

L-arginine therapy on MELAS

Yasutoshi Koga

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

MELAS is the most dominant clinical features among mitochondrial disorders. However the natural course of MELAS has not been clarified yet. In order to elucidate the natural course of MELAS, we have done the Japanese Cohort study on MELAS. By the age of onset, we divided MELAS into two subgroups, a juvenile form (onset is less than 18 years of age) and an adult form (onset is more than 18 years of age). Juvenile form is significantly different from adult form not only in the mean age of onset, but the mean age of death and survival rate (juvenile has 3.2 times higher chance of death than adult). Our data indicate that juvenile form of MELAS is more severe and poor prognosis than those seen in adult form. Based on the hypothesis that MELAS is caused by impaired vasodilation in an intracerebral artery, we evaluated the effects of administering L-arginine, a nitric oxide precursor. Patients were administered L-arginine intravenously at acute phase, or per orally at interictal phase. L-arginine infusions significantly improved all stroke-like symptoms suggesting stroke within 30 min, and oral administration significantly decreased frequency and severity of stroke-like episodes. L-arginine therapy showed promise in treating stroke-like episodes in MELAS.

(*Clin Neurol*, 48: 1010—1012, 2008)

Key words: mitochondrial myopathy, stroke-like episodes, endothelial dysfunction, NO, SPECT