

原 著

ミトコンドリア脳筋症における少量ジクロロ酢酸療法の臨床的評価 ジクロロ酢酸少量内服療法が卒中様発作抑制に 有効であった5症例について

波木井 靖 人, 児矢野 繁,
鈴木 ゆ め, 黒 岩 義 之

横浜市立大学医学部神経内科学

要 旨: 筋生検・ミトコンドリア DNA 遺伝子診断などにより MELAS と診断され, 脳卒中様発作を繰り返し, 頭部 MRI で病変が確認された成人 MELAS 5 症例に, 少量のジクロロ酢酸を含む Liverall® を投与し, 脳卒中様発作を抑制できるか臨床経過を検討した. 内服開始後は, 全例で頭部 MRI 画像上病変を認める脳卒中様発作は生じなかった. 従来小児科領域で報告されていた必要量よりも少量で発作を抑制できる可能性があると考えられた. しかし, 血清中の乳酸・ピルビン酸は異常値を示す場合もあり, 痙攣発作やイレウスなどの合併症状を呈する症例も 2 例あり, 今後の検討が必要と考えられた.

本論文の要旨は, 第44回日本神経学会総会 (横浜, 2003年 5 月) において発表した.

Key words: MELAS, DCA, Liverall®, stroke like episode

はじめに

ミトコンドリア脳筋症の一型である mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) は, 高乳酸血症と脳卒中様発作を特徴とし, ミトコンドリア遺伝子 (mtDNA) の tRNA^{Leu(UUR)} 領域の点突然変異が遺伝的病因と指摘されている¹⁾²⁾.

20歳前後での発症が多く, 意識障害, 発作性頭痛, 嘔吐, 痙攣を呈し, 繰り返す脳卒中様発作に伴い一過性の麻痺や視野障害などを呈し, 数日で寛解し可逆的であることが多い³⁾. 脳卒中様発作では, 頭部画像で脳の病変が血管支配に一致しないことや閉塞血管が確認されないことから, 一般的な脳梗塞とは異なる病態が根底にあることが示唆されてきた. 病理学的検討でも, Kuriyamaらの報告では, 病巣が脳血管支配に一致しておらず, MRI 画像上も虚血性脳梗塞とは異なる病態が指摘されている⁴⁾⁵⁾. 治療法として種々のラジカルスカベンジャーが試され, いずれも決定的な効果がなかったが, 近年小児

科領域では, ジクロロ酢酸 (dichloroacetate, 以下 DCA) の有効性を示す報告が散見され, 治療薬として有望視されている. DCA はピルビン酸脱水素酵素 (pyruvate dehydrogenase) を活性化する作用を有し, ピルビン酸と乳酸の酸化を促進, その結果, 血液中と髄液中の乳酸を低下させることが示されている⁶⁾⁷⁾. しかしながら, 大量・長期服用ではビタミン B₁ 欠乏を生じ⁶⁾⁷⁾⁸⁾, 末梢神経障害・腎不全・アシドーシス・低カルシウム血症などの副作用が生じるとの報告もある⁹⁾. また, 成人症例では, 現在提唱されている小児服用量では過多である可能性も指摘されている⁹⁾. 今回, DCA 少量を含有する肝機能改善剤の Liverall® (diisopropylamine) を内服することにより, 少量の DCA による MELAS の脳卒中様発作抑制が可能か検討した.

対象と方法

横浜市立大学神経内科に通院中で, 脳卒中様発作を起こして頭部 MRI で病変が確認され, 筋生検又はミトコ

ンドリア DNA 遺伝子診断により MELAS と診断された成人 5 症例を対象とした。

新たな症状出現あるいは既存症状増悪時に、頭部 MRI 拡散強調画像 (diffusion-weighted images, DWI) を施行し、病変が確認できた場合に脳卒中様発作再発と判断した。

推奨されている DCA 内服プロトコールでは、投与開始時に 25~50mg/kg, その後は血中濃度を測定しながら (目標血中濃度 100~120 μ g/ml) 維持量を決定するとされている^{7) 10) 11) 12)}。Liverall[®]は一錠当たり DCA20mg 相当を含有しており、最初の投与症例では、肝障害時の通常内服量にあたる一日当たり 3 錠から内服を開始した。その後、再発作を生じる毎に内服量を増量したところ、一日当たり 12 錠内服後から脳卒中様発作を繰り返さなくなった。同様に他の症例も内服量を増量していき、最終的には脳卒中様発作を繰り返さなくなったと考えられる一日当たり 12~15 錠 (5~8 mg/kg/日) まで増量し維持量とした。9 錠内服時に、髄液中の DCA 濃度を測定したが、低値のため評価困難であり本研究では測定中止とした。また、髄液中に移行する DCA を評価する目的であったため、血清中の DCA 濃度は測定しなかった。その他、Liverall[®]開始以前から内服していた抗痙攣薬は内服を継続した。また、DCA 内服に伴い、ビタミン B₁ 欠乏が生じることが確認されているため^{6) 8)}、全症例とも一日当たりビタミン B₁ 100mg 内服を併用した。

患者には治療内容と薬剤に関する説明をした上、書面で同意を得た。

結 果

対症症例は Table. 1 に示した 5 症例である。

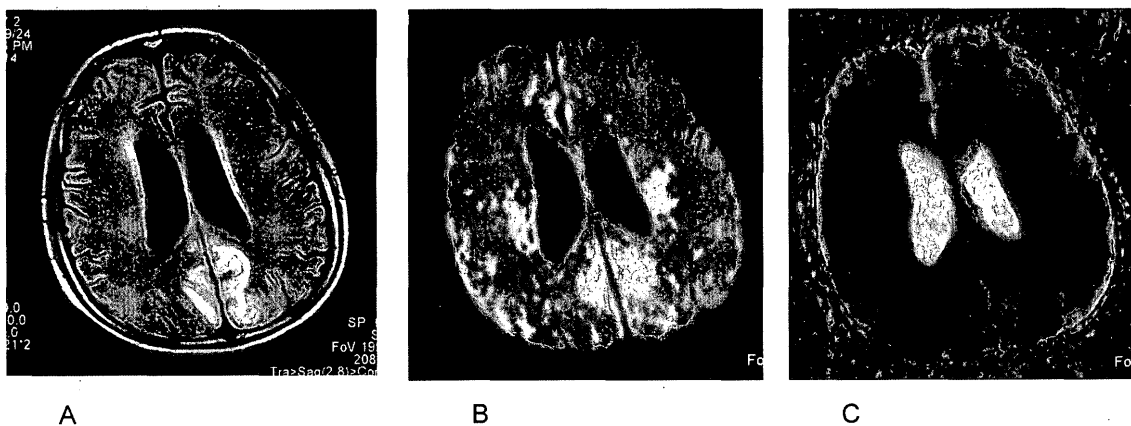
症例 1 につき経過を述べる。20歳の女性で、妊娠・分娩・幼少児発育は正常であった。家族歴には特記すべき所見はなく、類症も認めない。既往歴として、9歳時に両側白内障を手術した。12歳時、両側感音性難聴を指摘された。同時期から反復する嘔気・腹痛が出現し始めた。15歳時に他院に精査目的で入院し、ミトコンドリア脳筋症の疑いで筋生検を施行、Gomori トリクローム染色で ragged red fiber (RRF) が確認され、MELAS と診断された。2002年 9 月、20歳時に急性に左側視野障害が出現、当科に精査目的で入院した。入院時生化学的検査では、血清中乳酸が 178mg/dl, ビルビン酸が 4.14mg/dl と高値を呈し、動脈血ガス上は pH7.003 とアシドーシスを認めた。DWI で右後頭葉に高信号領域を認めた。一週間後に全身痙攣が出現、頭部 MRI を施行、DWI と fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) 画像 (Fig. 1) で両側後頭葉に高信号領域を認め、痙攣を生じた経過から脳卒中様発作と考えられた。経口内服が可能となった第 9 病日から一日当たり Liverall[®]12 錠の内服を開始した後は、2004年 11 月現在まで脳卒中様発作は生じていない。症例 1 の血清中の乳酸・ビルビン酸測定値の推移を Fig. 2 に示す。Liverall[®]内服開始後は、脳卒中様発作は生じていないが、血清中の乳酸・ビルビン酸値は変動しており、正常上限より高値を呈することも多いことが分かる。頭部 MRI 画像上病変が消失した発作一ヶ月半後の

case number(age/sex)	1(20/F)	2(29/M)	3(25/M)	4(26/F)	5(51/F)
time when last attack occurred	2002.10.	2002.4.	2001.11.	2002.2.	2000.3.
symptoms	impaired consciousness	impaired consciousness rt.hemiparesis	headache tinnitus	cortical blindness	hemianopsia
seizure frequencies before beginning Liverall (time/month)	3/2 months	2/5months	6/18months	4/24months	3/12months
locations of MRI lesions	bil. occipital	lt. temporal, , occipital	rt. temporal	bil. occipital	lt. temporal , occipital
time when Liverall was started	2002.11	2002.4	2002.4	2002.5	2002.8
duration of clinical course without attack (months)	24	31	31	30	27

rt.=right lt.=left bil.=bilateral

Table. 1 対象とした 5 症例の臨床背景

症例 1 では、Liverall[®]開始直前の 2 ヶ月間で 3 回の脳卒中様発作を生じていたが、Liverall[®]開始後は約 24 ヶ月間発作を生じていない。症例 2 では、Liverall[®]開始直前の 5 ヶ月間で 2 回の脳卒中様発作を生じていたが、Liverall[®]開始後は約 31 ヶ月間発作を生じていない。症例 3 では、Liverall[®]開始直前の 18 ヶ月間で 6 回の脳卒中様発作を生じていたが、Liverall[®]開始後は約 31 ヶ月間発作を生じていない。症例 4 では、Liverall[®]開始直前の 24 ヶ月間で 4 回の脳卒中様発作を生じていたが、Liverall[®]開始後は約 30 ヶ月間発作を生じていない。症例 5 では、Liverall[®]開始直前の 12 ヶ月間で 3 回の脳卒中様発作を生じていたが、Liverall[®]開始後は約 27 ヶ月間発作を生じていない。



A: FLAIR B: DWI C: ADC (axial section)

Fig. 1 症例1の頭部MRI

- A: FLAIR 画像, 両側後頭葉に高信号領域を認める.
- B: 拡散強調画像 (DWI), 同様に両側後頭葉に高信号領域を認める.
- C: ADC map: B, C と同部位に軽度の高信号領域を認める.

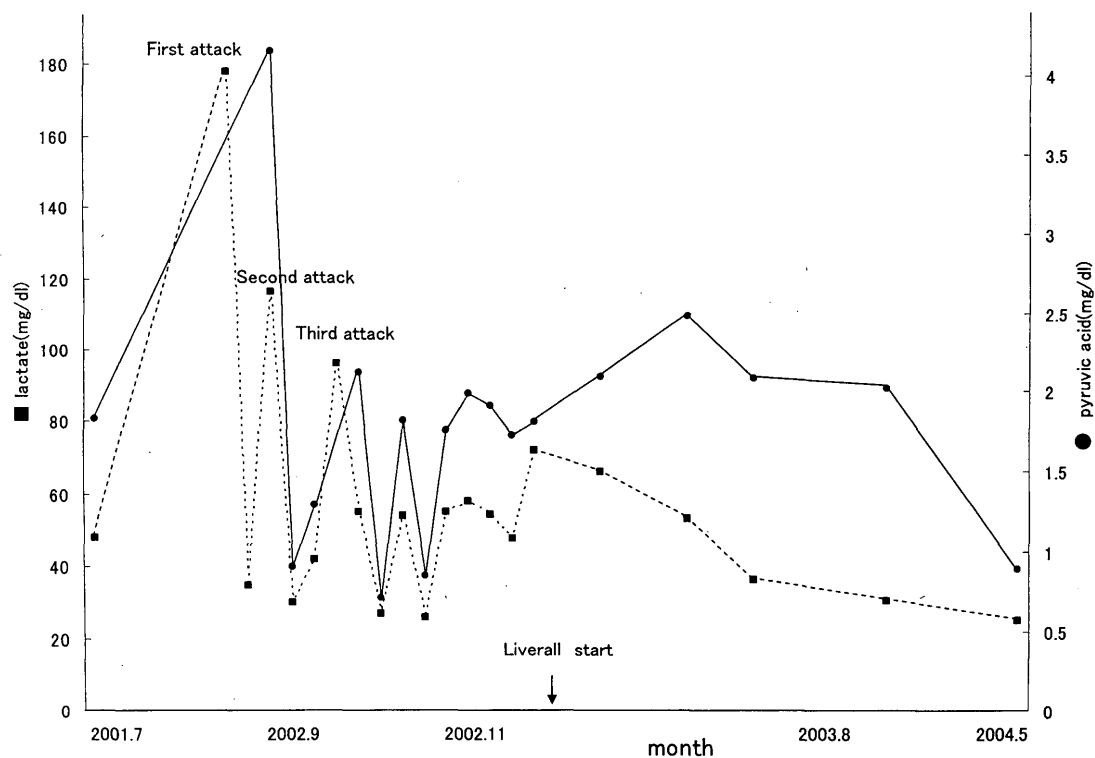
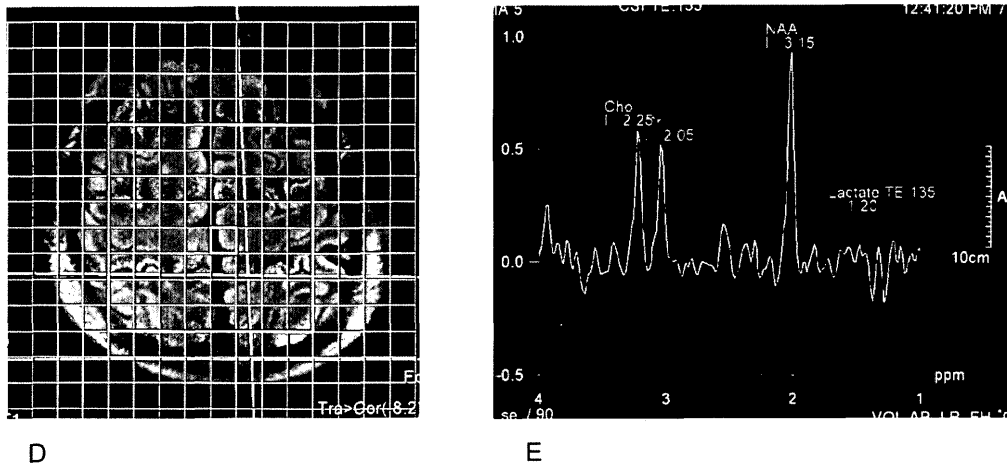


Fig. 2 症例1に関する血清中の乳酸とピルビン酸の推移と脳卒中様発作の経過

2002年9月から10月にかけての2ヶ月間に、頭部MRIで新たな病変を認める脳卒中様発作を3回生じている。血清中の乳酸とピルビン酸は高値を呈する場合も認めるが、Liverall®を開始して以来、脳卒中様発作を生じていない。



D: FLAIR E: MR spectroscopy

Fig. 3 症例1のMR spectroscopy

脳卒中様発作一月半後のFLAIR画像で、高信号領域はほぼ消退した。MRSでは、乳酸のピークが依然認められ、嫌気性解糖が持続している可能性が疑われる。

MR spectroscopy (MRS) (Fig. 3) では、病変部での乳酸ピークが残存しており、嫌気性解糖が持続している可能性が疑われた。

同様に、各症例がLiverall®開始後も脳卒中様発作を呈したか否か、2004年11月の時期まで経過追跡した。(Table. 1)

症例2では、Liverall®開始直前の5ヶ月間で2回の脳卒中様発作を生じていたが、2002年4月にLiverall®開始後は2002年4月の最終発作以来、約31ヶ月間発作を生じていない。

症例3では、Liverall®開始直前の18ヶ月間で6回の脳卒中様発作を生じていたが、2002年4月にLiverall®開始後は2001年11月の最終発作以来、約31ヶ月間発作を生じていない。

症例4では、Liverall®開始直前の24ヶ月間で4回の脳卒中様発作を生じていたが、2002年5月にLiverall®開始後は2002年2月の最終発作以来、約30ヶ月間発作を生じていない。

症例5では、Liverall®開始直前の12ヶ月間で3回の脳卒中様発作を生じていたが、2002年8月にLiverall®開始後は2000年3月の最終発作以来、約27ヶ月間発作を生じていない。

以上のように、Liverall®内服開始以降、血清中の乳酸・ピルビン酸の異常値を呈した症例も認められるが、2004年11月現在まで全症例ともMRIで病変が確認される脳卒中様発作の再発は生じていない。

また、神経学的診察上や血液検査では、DCA内服に伴う末梢神経障害、腎不全、アシドーシス、低カルシウム血症などの合併症は、全症例とも認めなかった。

考 察

これまでに、cytochrome C¹³⁾、coenzyme Q10¹⁴⁾、idebenone¹⁵⁾、saccinate¹⁶⁾など多くの薬剤がMELASの治療に試されてきた。しかし、有効であったとの報告の多くはcase reportで、必ずしも全症例に有効とは限らない。また、現段階での位置づけとしては、単独投与ではなく多剤併用療法の一つとして有用と考えられている。

今回使用したジクロロ酢酸含有製剤のLiverall®は肝機能改善・解毒・抗脂肪肝作用を効能として記載されている薬剤である。組織酸素利用率促進、特に脳代謝に対しては組織呼吸の増加、好気性解糖の促進作用などが認められるとされている¹⁷⁾。臨床試験での副作用は、口渇が77例中1例に認められたのみで、副作用はほとんどないことが確認されている。Liverall®をモルモット大脳皮質切片に添加し、脳組織酸素消費量および乳酸生成量に及ぼす影響を検討した報告によると、低濃度では著明な変化を与えないが、高濃度では脳酸素消費量および好気的解糖を著しく増加させることが認められている¹³⁾。Liverall®に含有されるDCAはpyruvate dehydrogenase (PDH)を活性化し、解糖を促進して乳酸を低下させる作用があると報告されている⁶⁾⁸⁾⁹⁾。その際、PDHの補酵素であるビタミンB₁の欠乏を生じるので、ビタミンB₁併用が必要とされている⁷⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾。DCAは、MELASの治療薬として有望視されているが、これまで有効とされてきた報告の多くが小児科領域の報告である。今回、成人でも同様の効果が見られたことは注目値する。また、小児科領域で提唱されているプロトコールでは、投与開始時に25~50mg/kgを内服し、その後はDCAの血中濃度を測定しながら(目標血中濃度100~120μg/ml)、

維持量を決定するとされている^{7) 10) 11) 12)}。DCA自体は試薬であり、大量・長期服用により、ビタミンB₁欠乏^{6) 7) 8) 10) 11) 12)}からの末梢神経障害を生じる例も報告されており、腎不全・ケトアシドーシス・低カルシウム血症などの副作用が生じるとの報告もある⁹⁾。今回我々が経過を追跡し得た成人 MELAS 5症例の臨床経過から、従来小児科領域で報告されてきた DCA 経口投与量に比し、少量の DCA 内服で、MELAS の脳卒中様発作を抑制しうることが示唆された。多剤との併用療法での有効性も期待される。

今後検討すべき点として、以下のようなことがある。血清中の乳酸・ピルビン酸値は、Liverall®内服開始後発作を生じなくなった以降も、正常値より高値を呈する場合があった。症例1では、頭部 MRI 画像上病変が消失した発作一ヶ月半後の MRS (Fig. 3) でも病変部での乳酸ピークは残存しており、嫌気性解糖が持続している可能性も疑われ、少量の DCA 内服により細胞内障害までも抑制しうるか否かは再検討が必要と考えられた。血清中・髄液中の DCA 濃度を測定し、これまで報告されてきた小児科領域の DCA 治療に比し、成人では低い DCA 濃度で MELAS の臨床症状を抑制できるとの報告もあるが⁹⁾、われわれの施設では髄液中の DCA 濃度が低く、測定不可能だった。今回、仮に血清中の DCA 濃度を検査し測定値が得られていた場合を想定すると、血清中濃度が投与量の指標として活用し得た可能性があり、悔やまれる点である。Liverall®内服開始後、脳卒中様発作以外の臨床経過としては、症例4では麻痺性イレウス、症例5では痙攣発作を数回起こしている。このほかにも腹痛・嘔気などの MELAS の随伴症状を呈する患者が認められたため、脳卒中様発作は抑制したものの、従来報告よりも低容量である今回の内服量が、脳以外の臓器にとって適正であったか否かさらなる検討が必要と考えられた。

文 献

- 1) Goto Y, Nonaka I, Horai S: A mutation in the tRNA^{Leu} (UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature*, **348**: 651-653, 1990.
- 2) 三森康世, 渡辺千種, 瓦井俊孝, 中野葉子, 山口慎也: ミトコンドリア異常症. *神経内科*, **46**: 8-16, 1997.
- 3) 米田 誠: ミトコンドリア病 (狭義) 症候論的考察, *脳卒中様発作*. *日本臨牀*, **60**: 507-510, 2002.
- 4) Kuriyama M, Umezaki H, Fukuda Y, Osame M, Koike K, Tateishi J, Igata A: Mitochondrial encephalomyopathy with lactate-pyruvate elevation and brain infarctions. *Neurology*, **34**: 72-77, 1984.
- 5) Yoneda M, Maeda M, Kimura H, Fujii A, Katayama K, Kuriyama M: Vasogenic edema on MELAS: A serial study with diffusion-weighted MR imaging. *Neurology*, **53**: 2182-2184, 1999.
- 6) Stacpoole PW: The pharmacology of dichloroacetate. *Metabolism*, **38**: 1124-1144, 1989.
- 7) 内藤悦雄, 黒田泰弘: ミトコンドリア異常症に対する薬物治療法とその効果. *小児科*, **40**: 1055-1060, 1999.
- 8) Stacpoole PW, Harwood HJ Jr, Cameron DF, et al: Chronic toxicity of dichloroacetate: Possible relation to thiamine deficiency in rats. *Fundam Appl Toxicol*, **14**: 327-337, 1990.
- 9) 大石健一, 吉岡雅之, 小澤律子, 他: ミトコンドリア病成人患者に対するジクロロ酢酸治療. *臨床神経*, **43**: 154-161, 2003.
- 10) 内藤悦雄, 黒田泰弘: ジクロロ酢酸ナトリウム療法. *医学のあゆみ* **199**: 273-274, 2001.
- 11) 黒田泰弘, 内藤悦雄, 伊藤道徳: MELAS におけるジクロロ酢酸治療. *小児内科*, **30**: 1548-1551, 1998.
- 12) 黒田泰弘, 内藤悦雄, 東田好広: ミトコンドリア病 (狭義) 治療法, 薬物療法. *日本臨牀*, **60**: 670-673, 2002.
- 13) Tanaka J, Nagai T, Arai H et al.: Treatment of mitochondrial encephalomyopathy with a combination of cytochrome c and vitamin B1 and B2. *Brain Dev*, **19**: 262-267, 1997.
- 14) Abe K, Fujimura H, Nishikawa Y et al.: Marked reduction in CSF lactate and pyruvate levels after CoQ therapy in a patient with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS). *Acta Neurol Scand*, **83**: 356-359, 1991.
- 15) A.Napolitano, S.Salvetti, M.Vista, V.Lombardi, G.Siciliano, C.Giraldi: Long-term treatment with idebenone and riboflavin in a patient with MELAS. *Neurol Sci*, **21**: S981-S982, 2000.
- 16) Oguro H, Iijima H, Takahashi H, et al.: Successful treatment with succinate in a patient with MELAS. *Internal Medicine*, **43**: 427-431, 2004.
- 17) 相沢豊三, 五島雄一郎, 村松文雄, 他: Diisopropylamine Dichloroacetate (DADA) の脳循環並びに代謝に及ぼす影響. *臨床内科小児科*, **16**: 36-42, 1961.

Abstract

CLINICAL ASSESSMENT FOR THERAPEUTIC EFFICACY OF A SMALL DOSE
OF DICHLOROACETATE IN MITOCHONDRIAL MYOPATHY, ENCEPHALOPATHY,
LACTIC ACIDOSIS, AND STROKE-LIKE EPISODES (MELAS)

Yasuhito HAKII, Shigeru KOYANO, Yume SUZUKI, Yoshiyuki KUROIWA
Department of Neurology, Yokohama City University School of Medicine

In five adult patients with MELAS, we evaluated clinical symptoms, FLAIR and DWI brain MRI, and serum level of lactate and pyruvic acid, to assess whether stroke-like episodes in MELAS are suppressed by small dose of dichloroacetate.

After beginning oral therapy of Liverall® for MELAS, none of the five cases showed any occurrence of the stroke-like episodes associated with brain MRI lesions. We noticed that the stroke-like episodes were suppressed by using a smaller dose of dichloroacetate, compared with the dose required for therapy of pediatric patients with MELAS.

In spite of favorable effect of Liverall® for MELAS in symptomatic and MRI evaluations, the serum level of lactate and pyruvic acid continued to show abnormal values and convulsive seizures or ileus occurred in a few cases. Further investigations are required to know whether Liverall® is a useful therapeutic drug.