

内容

リー(Leigh)脳症は、小児期に発症するミトコンドリア病^{*1}の代表的な病型の一つです。乳幼児期に発症し、精神運動の発達の遅れや退行（それまでできていたことができなくなることを示す難治性の慢性進行性の疾患です。予後は不良で、発症後に数年で死亡するとされています。

村山らのグループは、3年前に我が国のリー脳症 106 例の遺伝学的・生化学的な特徴を明らかにしました。その後、新たに診断された症例などを加え、今回、2007 年から 2017 年までに診断されたリー脳症 166 例の診断後の現況（2018 年 4 月現在）を調べることにより、我が国のリー脳症の予後に関する報告を取りまとめました。

166 例のうち、調査時点で生存していた例は 124 例であり、死亡例が 40 例、追跡不能が 2 例でした（表）。生存例 124 例を調査した時点における年齢は、中央値が 8 歳であり 1 歳から 39 歳まで分布していました。発症から調査時点または死亡時点までの罹病期間の中央値は、生存例で 91 か月、死亡例で 23.5 か月でした。死亡例 40 例の 9 割が 6 歳までに亡くなっていました。生後 6 か月未満で発症した場合、生後 6 か月以降に発症した症例と比較して有意に生存率が低く、特に新生児期に発症した例は、全例が死亡または寝たきりでした。原因遺伝子と予後について原因遺伝子の変異が分かっている 103 例について分析した結果、ミトコンドリア遺伝子^{*2}の *MT-ATP6* 遺伝子 (m. 8993T>G 変異) や *MT-ND5* 遺伝子の変異によるリー脳症は予後が不良である一方で、核遺伝子^{*3}の *ECHS1* 遺伝子や *SURF1* 遺伝子、*NDUFAF6* 遺伝子の変異によるリー脳症の予後は比較的良好ことが分かりました。発症時期が予後にもたらす影響は、原因遺伝子によっても異なることが分かりました。生存例の臨床症状は多くの場合に重篤でしたが、その中には自発呼吸を維持し、経口摂取が可能で、歩行できる例もあることが分かりました。

本報告は我が国で初めて取りまとめられたリー脳症の予後に関する大規模な報告であり、治療薬の開発や臨床試験に必要な基礎的エビデンスを提供するものです。本研究結果は、先天代謝異常分野で最も権威ある科学雑誌『Journal of Inherited Metabolic Disease』に掲載されました。

対象・方法

2007 年～2017 年に診断した 166 例のリー脳症を対象に、2018 年 4 月時点での現況を調べました。

結果

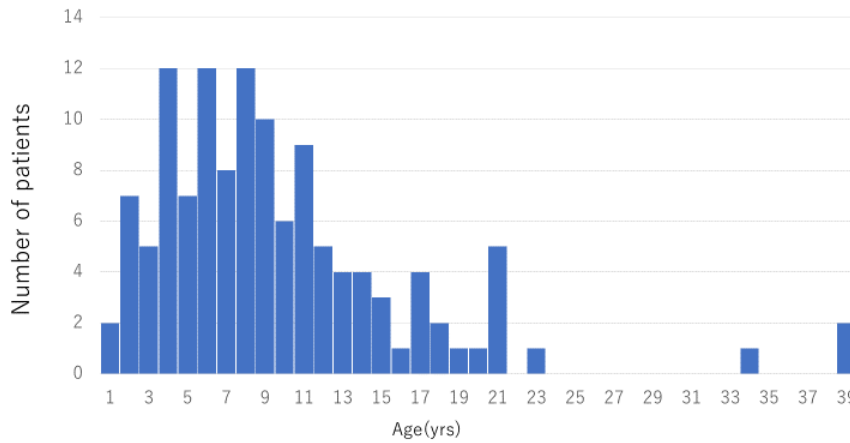
166 例のうち、生存が 124 例、死亡が 40 例、追跡不能が 2 例でした（表）。

(表) 対象症例の概要 (人)

全体	166
生存	124
死亡	40
追跡不能	2
遺伝子異常	103
核遺伝子異常	49
ミトコンドリア遺伝子異常	54
ミトコンドリア呼吸鎖複合体 ^{*4} の活性低下	98
Complex I	49
Complex IV	21
Compound complex	25

124 例の調査時点の年齢は、中央値が 8 歳であり、1 歳から 39 歳まで分布していました(図 1)。

図 1 生存例の年齢分布



死亡時の年齢は、中央値が 31.5 か月であり、最も多くの患者が 1 歳台に亡くなっており、9 割近くの患者が 6 歳までに亡くなっていました(図 2a)。発症から死亡までの期間(罹病期間)の中央値は 23.5 か月でした(図 2b)。

図 2a 死亡時の年齢の分布

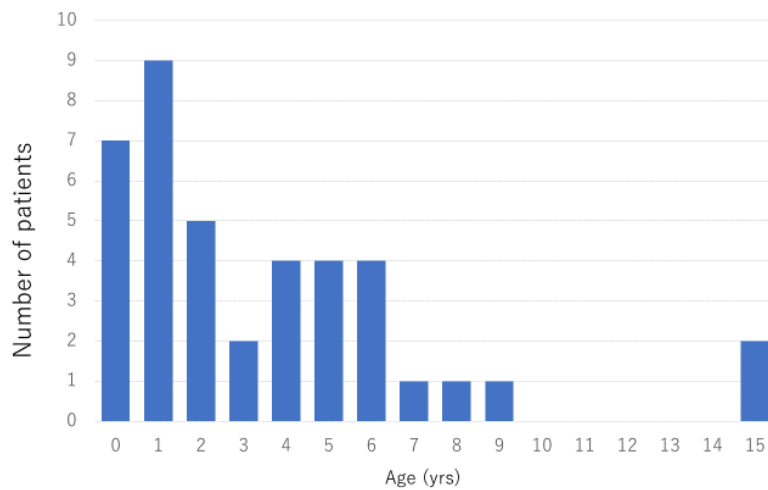
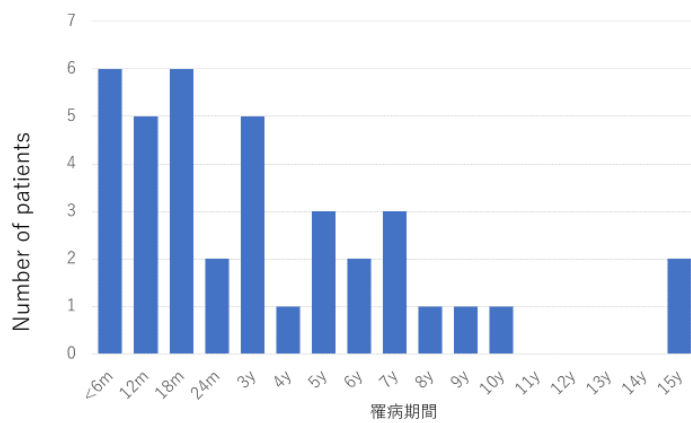
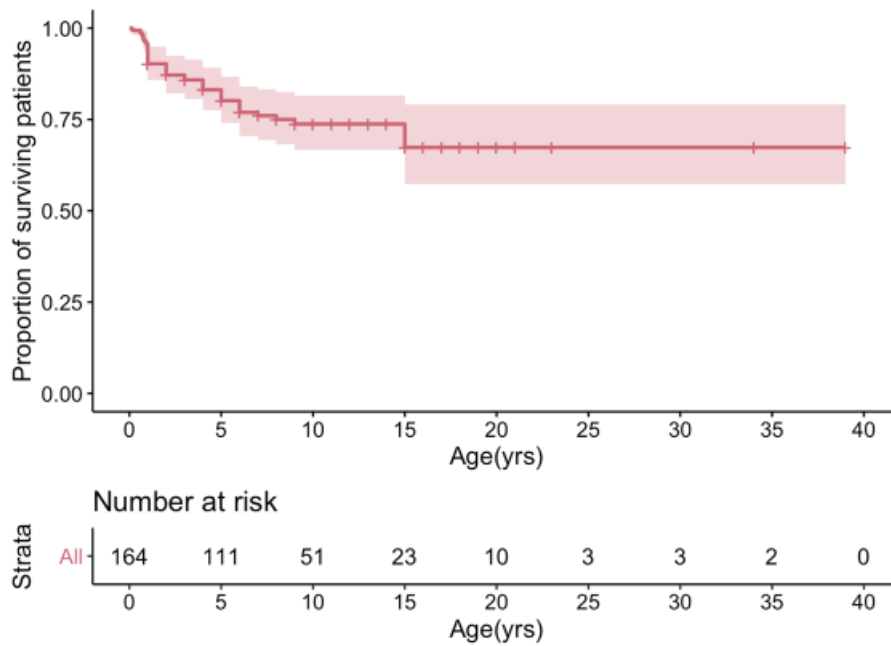


図 2b 死亡例の罹病期間の分布



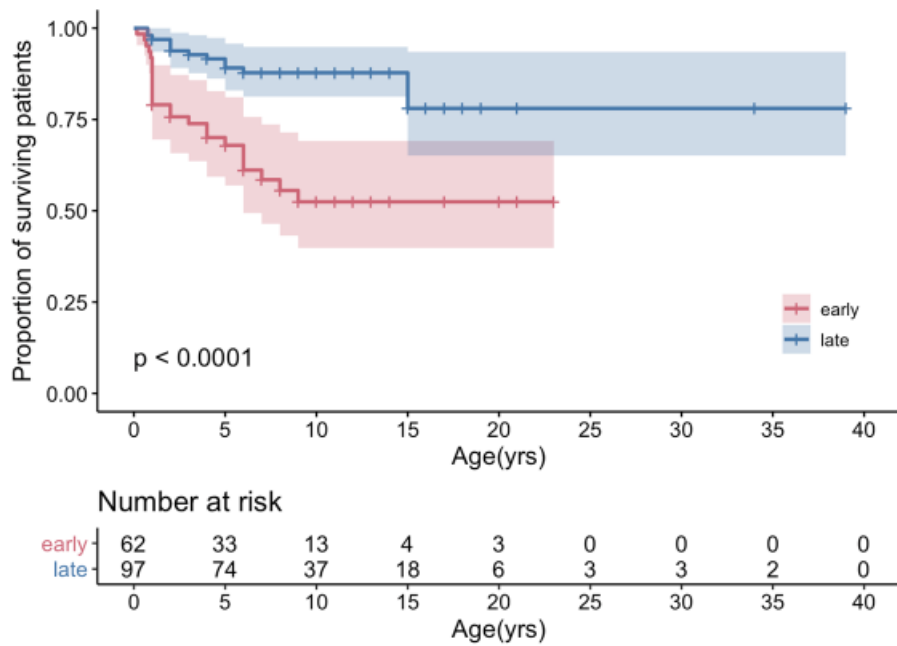
全体の生存曲線は図 3a に示すとおりであり、我が国のリー脳症患者の 15 歳時点の生存率は約 7 割と推計されました。

図 3a 生存率（全体）



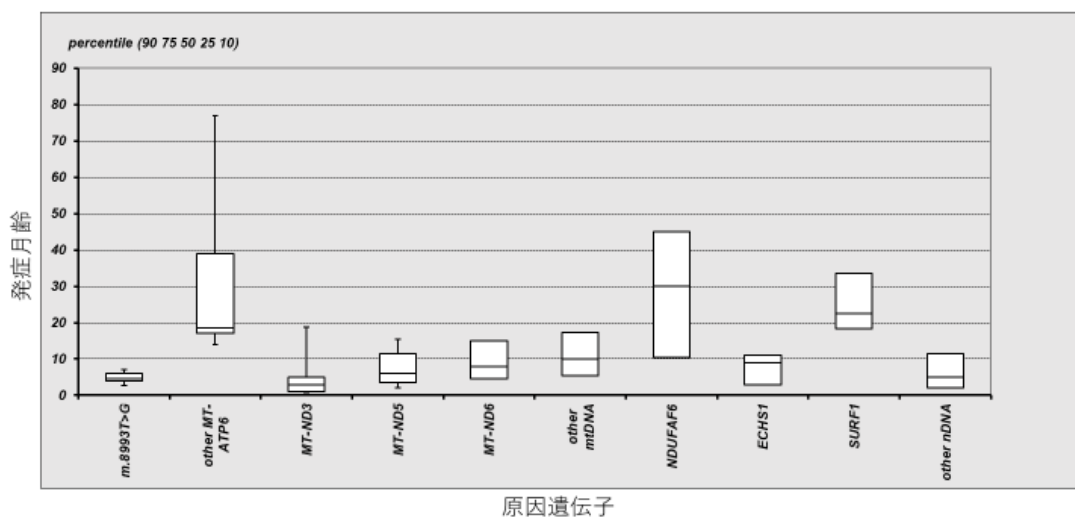
生存率は発症時期により異なり、生後 6 か月未満で発症した症例 (early) は、生後 6 か月以降に発症した症例 (late) に比較し、有意に生存率が低いことが確かめられました ($p < 0.0001$) (図 3b)。

図 3b 生存率の比較



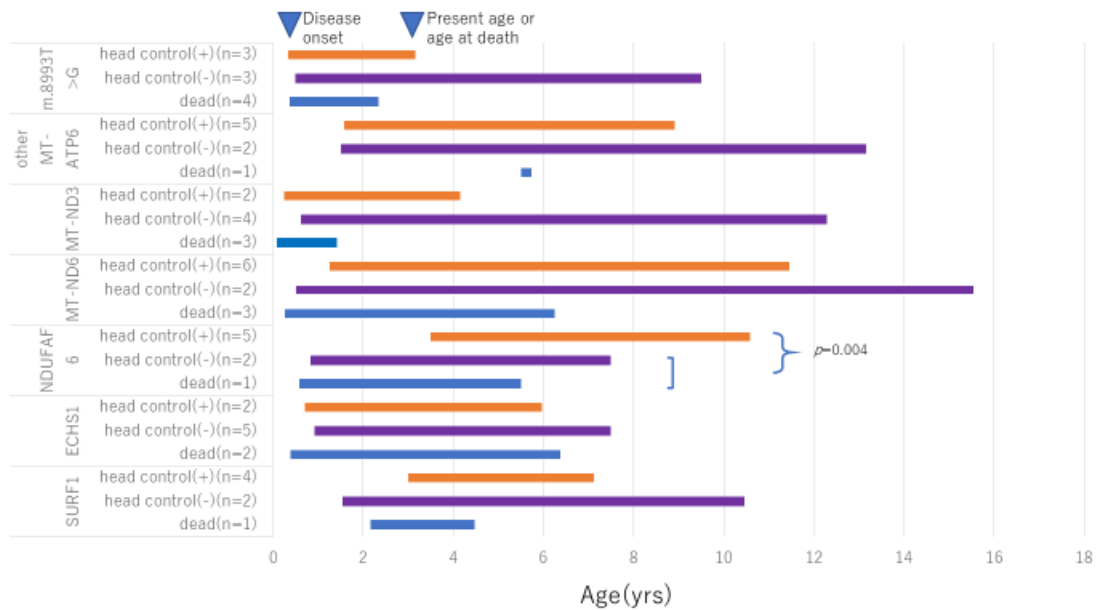
リー脳症は、乳幼児期に発症するとされていますが、発症時期を遺伝子別にみると、図 4 に示すとおり、ほとんどの症例が乳児期の早期に発症する遺伝子変異もあれば、時期にある程度の幅をもって発症する遺伝子変異もあることが分かりました (図 4)。

図 4 遺伝子別の発症時期



更に、発症時期が予後に与える影響は、遺伝子ごとに異なり、発症時期のばらつきが小さい原因遺伝子の場合は、発症時期によりその予後予測することは困難でしたが、発症時期のばらつきが大きい *NDUFAF6* 遺伝子変異の場合は、発症時期が遅いほど予後が良いことが分かりました。

図5 遺伝子別・重症度別の罹病期間の比較



head control (+) : 生存しており、定頸を喪失していない
 head control (-) : 生存しているが、定頸を喪失しているか定頸未獲得
 dead : 死亡

生存例の臨床症状は、多くの場合が重篤でしたが、その中には自発呼吸を維持し、経口摂取が可能で、歩行できる例もあることが分かりました。

まとめ

今回、我が国のリー脳症の予後について、初めて大規模な取りまとめを行いました。リー脳症は非常に重篤な疾患ですが、今回、原因遺伝子や発症時期によりその予後が異なることが示されたことから、個々の患者の診療にあたり、できるだけ速やかに遺伝子レベルまで診断を確定することが、より重要になってくると思われます。また、今回得られた知見は、今後の新たな治療薬の開発や既に行われている臨床試験に必要な基礎的エビデンスを提供するものであり、国内のみならず国際的にも広く共有されていくものであると考えます。

《本研究に係わる学会発表》

・ E Ogawa, Y Okazaki, I Morioka, A Ohtake, K Murayama, et al. Mortality of Japanese patients with Leigh syndrome: A follow-up survey. ASMRM, 2019, Oct 3-5, Fukuoka, Japan.

《用語解説》

※1 ミトコンドリア病

ミトコンドリア病とは、ミトコンドリアの働きが低下することが原因で起こる病気の総称。エネルギー代謝系の先天代謝異常症です。出生 5,000 人に 1 人の割合で発症し、あらゆる臓器・組においてさまざまな症状を呈し、何歳でも発症します。常染色体劣性遺伝、伴性劣性遺伝、ミトコンドリア遺伝（母系遺伝）など、いかなる遺伝形式でも発病します。特に幼少時期に発症する症例は、症状が多様で重篤致死となる症例も多いとされています。また、現在は根治的治療法がなく、対症療法による治療が行われます。

※2 ミトコンドリア遺伝子

ミトコンドリアは、ミトコンドリア内にあるDNA（ミトコンドリアDNA）と細胞核にある核DNAによる二重支配を受けています。ミトコンドリアDNAがコードする遺伝子をミトコンドリア遺伝子といいます。ミトコンドリアDNAは16,569塩基対を有し、13個の呼吸鎖のサブユニットを含む37個の遺伝子をコードします。各ミトコンドリアには2~10コピーのミトコンドリアDNAがあります。

※3 核遺伝子

ミトコンドリアは、ミトコンドリアDNAと細胞核にある核DNAによる二重支配を受けているため、ミトコンドリア病は、核遺伝子の異常によっても発症します。現在ミトコンドリア病の原因として約300の核遺伝子異常が知られており、新たな原因核遺伝子が次々に報告されています。

※4 ミトコンドリア呼吸鎖複合体

ミトコンドリアではエネルギー源であるATP を合成しており、ミトコンドリア呼吸鎖複合体（Complex）のI~V までがその合成に関わっています。Complex I~IV は、酸化還元反応を利用し、ミトコンドリア内膜を介してプロトン(H⁺)を輸送します。Complex Vは逆向きのプロトンの流れを利用して、ATPを作り出します。