

2023年6月27日放送

## 新生児期発症のミトコンドリア病

千葉県こども病院 遺伝診療センター  
部長 村山 圭

### 1. はじめに

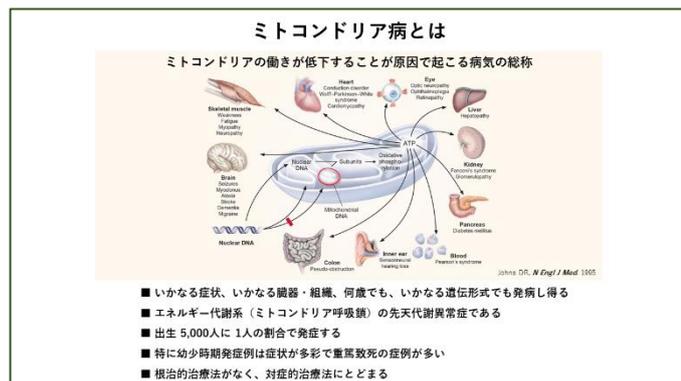
一般にミトコンドリア病はおよそ 5,000 人に 1 人の割合で発症するエネルギー代謝に関わる先天代謝異常症です。ミトコンドリアは細胞内の小器官であり、細胞、組織、臓器を維持するために必要なエネルギーを作っています。このエネルギーが作りにくくなった病気がミトコンドリア病です。これは遺伝子の病気であり、その原因となる遺伝子の数は現在判っているだけで約 400 種類にも及びます。ミトコンドリア病は遺伝子の果たす役割によって様々な病型が存在しますが、その一つが新生児ミトコンドリア病になります。この新生児期発症ミトコンドリア病は、出生後、赤ちゃんがすぐに具合が悪くなり乳酸という物質が体の中で増えてくる、先天性高乳酸血症といわれていました。その後病気の解明が進み、2000 年に入ってから原因となる遺伝子が多く同定されるようになり、新生児期発症のミトコンドリア病（以下新生児ミトコンドリア病）という病態がいろいろとわかるようになってきました。

我が国においても 2021 年に「日本の新生児ミトコンドリア病 281 例の臨床

的、分子遺伝学的特徴」をとりまとめた世界最大規模の論文が発表され、日本における新生児ミトコンドリア病の特徴もわかってきました。本日は、ミトコンドリア病の中の特に新生児ミトコンドリア病についてお話をしていこうと思います。

### 2. 新生児ミトコンドリア病とは

ミトコンドリア病は新生児を含むあらゆる年齢層で発症する病気で、多彩な臨床的特徴や病型



を示します。その歴史について簡単にお話しします。

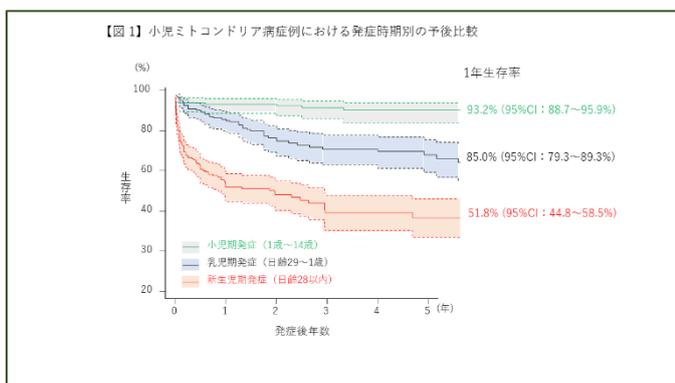
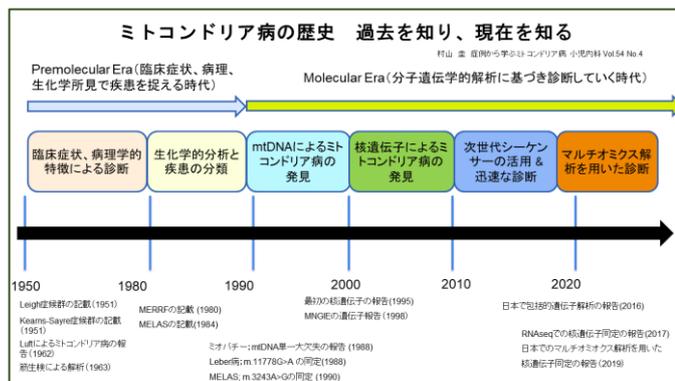
1950年代から80年代にかけて臨床症状および筋肉などの病理像・生化学的特徴によって Leigh 脳症や MELAS という脳卒中様の発作を特徴とするミトコンドリア病、特殊なてんかんを伴う MERRF、ゆっくり進行しだんだん目の周りの筋肉が低下する CPEO (Chronic progressive external ophthalmoplegia) /KSS (Kearns-Sayre syndrome) などの臨床病型が分類されました。

その病名は今もなお普通に使われています。その一方で遺伝子解析の技術が進み、こうした病型に当てはまらない病態が、特に核遺伝子を中心に見つかってきました。かつて先天性高乳酸血症とも呼ばれていた病気の多くは、核遺伝子の異常に起因してミトコンドリアの機能を低下させることが次第に判ってきました。そして新生児期に発症した症例は、小児期や成人期に発症した症例と異なる経過をたどり、その多くが重症化します。従って、ミトコンドリア病においては、新生児期発症と新生児期以降発症のミトコンドリア病を発症時期で区別することが重要になります。

新生児ミトコンドリア病は、正確には「生後 28 日以内に発症したミトコンドリア病」と定義されます。出生後著明な高乳酸血症を伴い、呼吸不全、心不全、腎不全など全身の症状を呈する場合も少なくありません。新生児特有のこうした病型は、多系統のミトコンドリア病 (Multisystem mitochondrial disease; MsMD) と呼ばれます。また一部ではありますが、新生児期に発症した Leigh 脳症、心筋症、肝症などの病型も新生児ミトコンドリア病に含まれてきます。さらにお母さんのおなかの中 (すなわち胎児期) から兆候を示したり、分娩に伴って発症したりする症例も多く、早産になることもあります。

## 2-1. 新生児ミトコンドリア病の症状

繰り返しになりますが、新生児ミトコンドリア病の病型は多系統のミトコンドリア病; MSMD、Leigh 脳症、心筋症、肝症の 4 つに大きく分かれてきます。特に症状として、神経系、筋肉、心臓、腎臓、消化器系、肝臓、内分泌、造血器、耳科、眼科、皮膚科、奇形症候群などの多臓器にまたがる症状がみられます。さらにお母さんのこれまでの妊娠歴を聞きますと、胎動が乏しく流産に至ったとか、死産があったということがあります。またおなかの中で、動きの乏しい赤ちゃんであったり、体重増加が著しく悪かったり、生まれた直後に筋緊張が低下してだらんとしていたり、逆に力が入りすぎていたりすることが挙げられます。これは遺伝子の病気ですのでご兄弟が同じ遺伝子で発症することもあります。日本の 281 例の初発症状をお話しします。初発症状とし

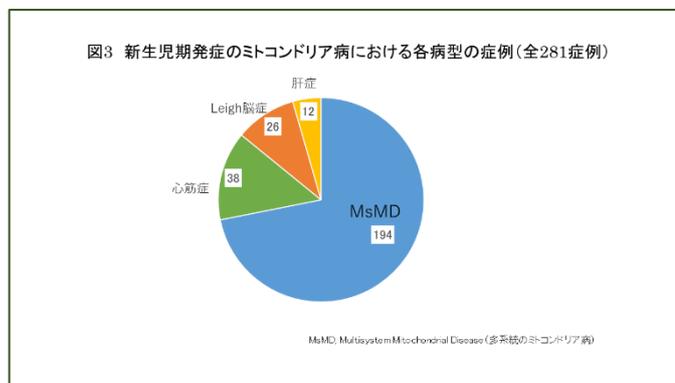


ては出生後早期では新生児仮死や呼吸障害が多く、赤ちゃんが少し経ってくると体重増加不良が特に多かったというデータがあります。また一部は先天奇形も認める症例もありました。ただこうした症状は基本的には臨床症状は非特異的であり、他の代謝性疾患、神経疾患なども考えながら診断を進めないといけません。



## 2-2 本邦における新生児ミトコンドリア病の要点

2021年に報告した我が国の新生児ミトコンドリア病 281 例についてももう少し述べます。臨床病型に関して、Leigh 脳症、ミトコンドリア心筋症、ミトコンドリア肝症が 10%前後なのに対して、多系統のミトコンドリア病 (MsMD) が約 70%を占めていました。新生児ミトコンドリア病全体の 3/4 が生後 2 日以内に発症していました。生まれてくるときに週数に対して赤ちゃんの体重が少ない、いわゆる SGA (Small-for-gestational-age) とよばれる赤ちゃんが約 3 割いました。すなわち約 3 割が胎児期からの兆候を示していることになります。それに付随して、早産児は同じく約 3 割でした。高乳酸血症



は 90%近くに認めました。ミトコンドリア病は遺伝子の病気と言いましたが、その遺伝子は 2 種類あります。両親から来る核遺伝子と、お母さんからのみ伝わるミトコンドリア遺伝子になります。遺伝子診断が確定した (84) 症例のうち、8 割以上が核遺伝子由来、残りがミトコンドリア遺伝子由来でした。つまり核遺伝子によるミトコンドリア病が赤ちゃんの時は多いわけです。

新生児ミトコンドリア病 281 例における生存期間の中央値は 1.86 年でした。また、1 年後の生存率中央値は 51.8%、約半数は 1 年で亡くなられてしまう結果でした。

## 3. ミトコンドリア病におけるゲノム解析の実際

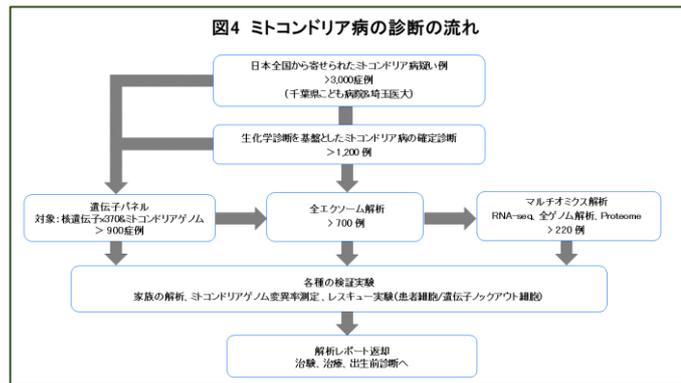
ミトコンドリア病で重要なことは、遺伝子診断することです。逆に言えば遺伝子診断されないと、本当にその子がミトコンドリア病なのか、はっきりしません。近年の遺伝子解析技術が進み、以前より簡単に検査を出せるようになってきています。以前ミトコンドリア病の診断は、筋肉の生検といって、手術室に入って筋肉を採取したりしていましたが、現在は筋生検を行わなくても

診断できるようになってきています。特に新生児ミトコンドリア病の場合は、急激に容体に変化することも多く、生検検体の採取も困難であることが多いことから、遺伝子検査を先に行うことも多いです。

2022 年度からミトコンドリア病の遺伝学的検査は保険収載されました。つまり

研究ではなく、一般診療の中で検査ができるようになりました。つまり日本のどこであってもしっかり検査が受けられる、ということになります。現在これらを順天堂大学が中心となって、検査体制の構築を行っているところです。特に遺伝子パネルという、約 400 種類の既にミトコンドリア病を起こすとわかっている遺伝子をすべて調べる検査があります。これが保険収載で行える検査となります。核遺伝子とミトコンドリア遺伝子の両方が含まれます。

最後になりますが、このミトコンドリア病の治療法開発が、実は日本で活発に行われています。まだまだ重篤で治療法も乏しい疾患ですが、確実に診断することによって、その病態がはっきりとわかり、治療法の開発が進むようになります。今回、新生児ミトコンドリア病について述べましたが、そう遠くないうちにこの疾患が克服されてくることを強く期待しつつ終わりにしたいと思います。



「小児科診療 UP-to-DATE」

<https://www.radionikkei.jp/uptodate/>