

## 症例報告

## ピルビン酸ナトリウム療法が有効であった m.3271T>C 点変異を有するミトコンドリア病の 1 例

黒羽 泰子<sup>1)\*</sup> 他田 真理<sup>2)</sup> 河内 泉<sup>3)</sup>  
西澤 正豊<sup>3)</sup> 松原 奈絵<sup>1)</sup> 小池 亮子<sup>1)</sup>

要旨：症例は 19 歳女性である。既往、家族歴に特記事項はない。15 歳時に易疲労性、18 歳時に、両下肢筋力低下、筋痛を発症した。筋原性酵素、血清、髄液中の乳酸値が上昇し、筋組織上、Gomori trichrome 染色で赤色ぼろ線維をみとめ、ミトコンドリア m.3271T>C 点変異が検出された。ビタミン B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、コエンザイム Q<sub>10</sub>、L-カルニチンを内服し、筋原性酵素は低下したが、易疲労性と筋痛、高乳酸血症が残存したため、ピルビン酸ナトリウム療法を開始した。血清乳酸値はすみやかに改善し、筋痛、易疲労性、筋力低下も軽快した。成人のミトコンドリア病における同療法の有効性について、症例の蓄積が必要である。

(臨床神経 2015;55:412-416)

Key words：ミトコンドリア病、筋痛、高乳酸血症、筋 MRI、ピルビン酸ナトリウム

### はじめに

ミトコンドリア病は、核やミトコンドリア遺伝子の異常により、ミトコンドリアにおけるエネルギー代謝が障害されることにより発症する疾患群である。これまでにビタミン B<sub>1</sub> および B<sub>2</sub> 製剤<sup>1)</sup>、チトクロム C 製剤<sup>1)</sup>、コエンザイム Q<sub>10</sub><sup>2)</sup>、コハク酸<sup>3)</sup>、L-カルニチン<sup>4)</sup>、ジクロロ酢酸<sup>5)</sup>、L-アルギニン<sup>6)</sup> などによる治療が試みられているが、エネルギー産生障害による高乳酸血症や運動不耐性に対する治療法は確立していないのが現状である。近年 Tanaka らにより、ミトコンドリア病に対するピルビン酸ナトリウム療法が提唱された<sup>7)</sup>。主に Leigh 脳症での高乳酸血症や易疲労性に対して有用であったとの報告があり<sup>7)-9)</sup>、ミトコンドリア呼吸鎖異常症における運動不耐性、筋症状、高乳酸血症に対する新たな治療法として注目されている。

今回われわれは、m.3271T>C 点変異を有し、著明な易疲労性と高乳酸血症を発症したミトコンドリア病の 19 歳女性例を経験し、ピルビン酸ナトリウム療法の効果のみとめたため、報告する。

### 症 例

症例：19 歳、女性

主訴：両側下肢筋痛、筋力低下、易疲労性

既往歴：特記事項なし。出生発達歴に問題はなく、小中学校では長距離走も完走していた。

家族歴：近親者に神経筋疾患の既往なし。

現病歴：2008 年春（15 歳）、高校入学後、疲れやすくなり、体育は見学するようになった。2011 年春（18 歳）、大学入学後、易疲労性が悪化し、学校の階段を昇ることができなくなった。同年 9 月下旬、筋痛のため歩行困難となり、当院を受診し、入院した。

入院時所見：身長 150.9 cm、体重 40 kg、BMI は 17.6 とやせをみとめた。神経学的所見では、意識清明で、MMSE は 30/30 点であった。脳神経領域に異常所見はみとめなかった。運動系では、徒手筋力テスト MMT で、頸部屈曲 4、三角筋 4<sup>+</sup>/4<sup>+</sup>、腸腰筋 4<sup>+</sup>/4<sup>+</sup>、大臀筋 4<sup>+</sup>/4<sup>+</sup>、大腿四頭筋 4<sup>+</sup>/4<sup>+</sup> と頸部、四肢近位筋に筋力低下をみとめ、両側大腿、下腿に筋痛をみとめた。筋萎縮はみとめられなかった。両下肢の腱反射は低下していた。歩行障害はなく、Gowers 徴候は陽性であった。四肢、体幹の運動失調や感覚障害はみとめられなかった。排尿障害、便秘や起立性低血圧など、自律神経系の障害を示唆する所見はみとめられなかった。

検査所見：Hb 11.5 g/dl、Hct 34.2% と軽度貧血をみとめ、CK 1,172 IU/l、LDH 1,154 IU/l、アルドラーゼ 8.5 U/l と筋原性酵素が上昇していた。血清乳酸値は 54 mg/dl、ピルビン酸値は 1.8 mg/dl、髄液中の乳酸値は 45 mg/dl、ピルビン酸値は 1.6 mg/dl といずれも上昇していた。血液ガス分析で異常所見

\*Corresponding author: 国立病院機構西新潟中央病院神経内科 [〒950-2085 新潟県新潟市西区真砂 1 丁目 14-1]

<sup>1)</sup> 国立病院機構西新潟中央病院神経内科

<sup>2)</sup> 新潟大学脳研究所病理学分野

<sup>3)</sup> 新潟大学脳研究所神経内科分野

(受付日：2014 年 8 月 29 日)

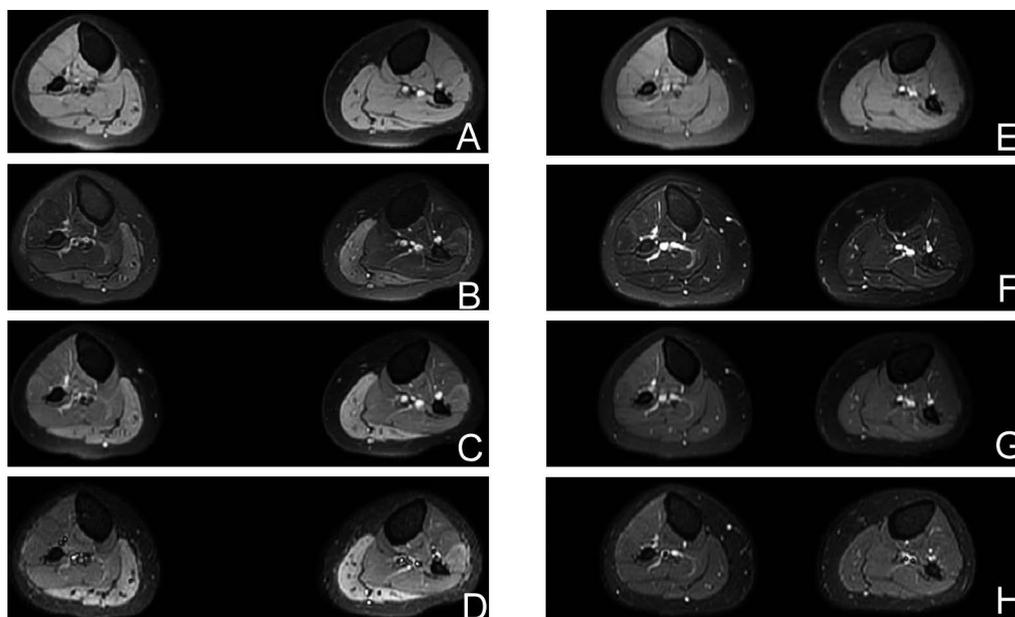


Fig. 1 Muscle magnetic resonance imaging before and after sodium pyruvate therapy.

Muscle MRI of bilateral lower limbs on admission (A–D), and after 9 months of sodium pyruvate therapy (E–H). A, E) Fat-saturated T<sub>1</sub>-weighted imaging (axial, 1.5 T; repetition time (TR), 660 ms; echo time (TE), 12.7 ms). B, F) Gadolinium-enhanced fat-saturated T<sub>1</sub>-weighted imaging (axial, 1.5 T; TR, 660 ms; TE, 12.7 ms). C, G) Fat-saturated T<sub>2</sub>-weighted imaging (axial, 1.5 T; TR, 4,000 ms; TE, 40.5 ms). D, H) STIR imaging (axial, 1.5 T; TR, 3,800 ms; TE, 34.1 ms). Hyperintensity is seen on T<sub>2</sub>-weighted and STIR imaging, with enhancing regions shown on bilateral gastrocnemius muscles before therapy, while improvements are evident after starting sodium pyruvate therapy.

はなく、呼吸機能では%VC 60.7%と低下していた。心電図、心エコー、心筋シンチグラム (BMIPP) で心合併症は指摘されず、脳波検査、<sup>1</sup>H-MRS をふくむ頭部 MRI、<sup>123</sup>I-IMP 脳血流 SPECT でも異常所見はみとめられなかった。神経心理検査では、Word Fluency test は動物名 12/分 (評価点 7) と語想起は流暢で、三宅式記銘力検査は有関係対語 8-9-10/10、無関係対語 3-8-10/10 と記銘力障害はみとめられなかった。一方、下腿 MRI T<sub>2</sub> 強調画像、STIR 法で、筋痛のある両側腓腹筋が高信号を呈しており、同部は造影効果も陽性であった (Fig. 1A~D)。左上腕二頭筋からの筋生検所見では、Gomori trichrome 染色で赤色ぼろ線維がみとめられ (Fig. 2A)、一部に CCO 欠損線維がみとめられた (Fig. 2B)。SDH 陽性線維はみとめられず、strongly SDH-reactive blood vessels が陽性であった (Fig. 2C)。電子顕微鏡上、筋鞘膜下、筋線維間のミトコンドリアに類結晶状封入体のみとめた (Fig. 2D)。遺伝子検査の結果、ミトコンドリア遺伝子 m.3271T>C 点変異が検出され、ミトコンドリアミオパチーと診断した。

経過:入院後も疲労が強く、チアミン塩化物塩酸塩 150 mg/日、ピリドキシン塩酸塩 150 mg/日、シアノコバラミン 1,500 μg/日、リボフラビン 120 mg/日、コエンザイム Q<sub>10</sub> 30 mg/日、L-カルニチン 1,800 mg/日 を内服し、蛋白:脂質:炭水化物比を 10~15%:50%:35~40%、脂質量 40~80 g/日となるよう食事療法をおこなった。血清 CK は正常化した。筋痛、易

疲労性は残存し、日常動作も介助が必要であった。血清 CK が正常となった後も高乳酸血症は持続したため、当院倫理審査委員会の承認をえて、ピルビン酸ナトリウム療法を導入した。ピルビン酸ナトリウム 4 g/日の内服を開始したところ、早朝覚醒時の血清乳酸値は、治療前 58.0 mg/dl から治療後 22.0 mg/dl と著明に改善した。また 8:00、11:00、12:00、14:00 に血清乳酸値を測定し、治療前後で比較したところ、歩数計で計測した 1 日の歩数が治療前 1,311 歩/日、治療後 1,353 歩/日と、活動量に差はみとめられなかったにもかかわらず、治療前と比較し、治療後の血清乳酸値はおおむね低下していた (Fig. 3)。同療法は本例に有効と考え、内服を継続したが、副作用の下痢があり、内服は 3 g/日に減量し、退院した。その後治療開始 6 ヶ月後には、易疲労性はさらに改善し、三角筋、腸腰筋、大臀筋、大腿四頭筋の筋力も 5 レベルまで回復し、階段昇降や外出も可能となった。治療開始 7 ヶ月後、梅酒のソーダ割り 350 ml (純アルコール換算 11.2 g) を摂取したところ、頭痛、嘔吐のため食事摂取、内服ができなくなり、入院した。血中乳酸値は 28.2 mg/dl、血清 CK は 677 IU/l と上昇していた。安静の上、補液し、内服を再開したところ、症状は軽快し、血清乳酸値は 19.2 mg/dl、血清 CK は 91 IU/l まで改善した。治療開始 9 ヶ月後に撮影した両下肢の MRI では、筋内にみとめた異常所見も改善していた (Fig. 1E~H)。

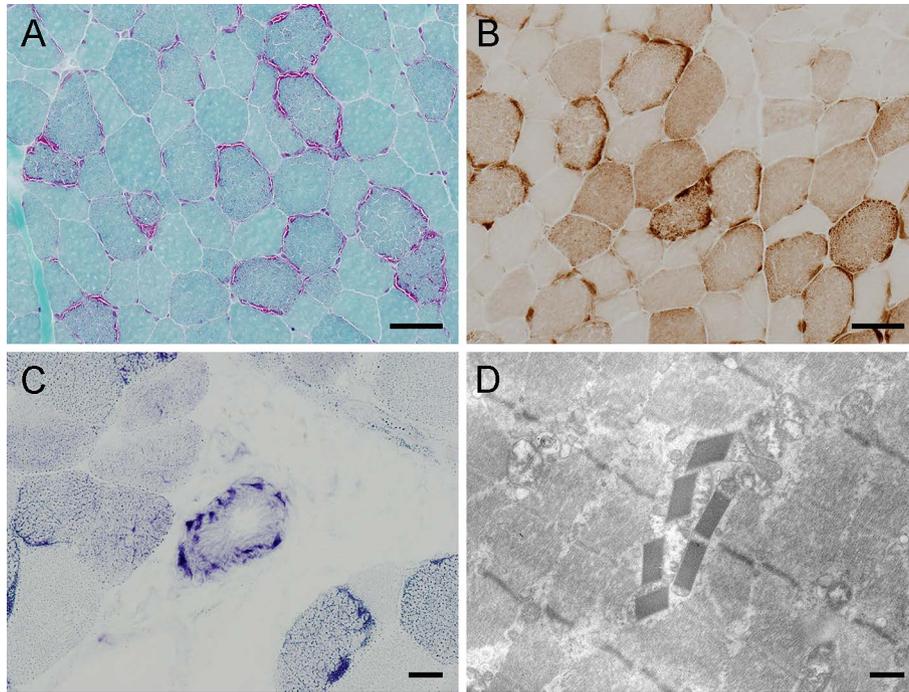


Fig. 2 Histopathology of biopsied left biceps brachii muscle.

A) Scattered ragged red fibers. Modified Gomori trichrome staining. B) Some fibers show defects in cytochrome C oxidase (COX) activity. COX staining. C) Strong succinate dehydrogenase (SDH)-reactive blood vessel (SSV). SDH staining. D) Paracrystalline inclusions in mitochondria. Electron microscopy. Bar = 50 μm (A, B), 20 μm (C), 500 nm (D).

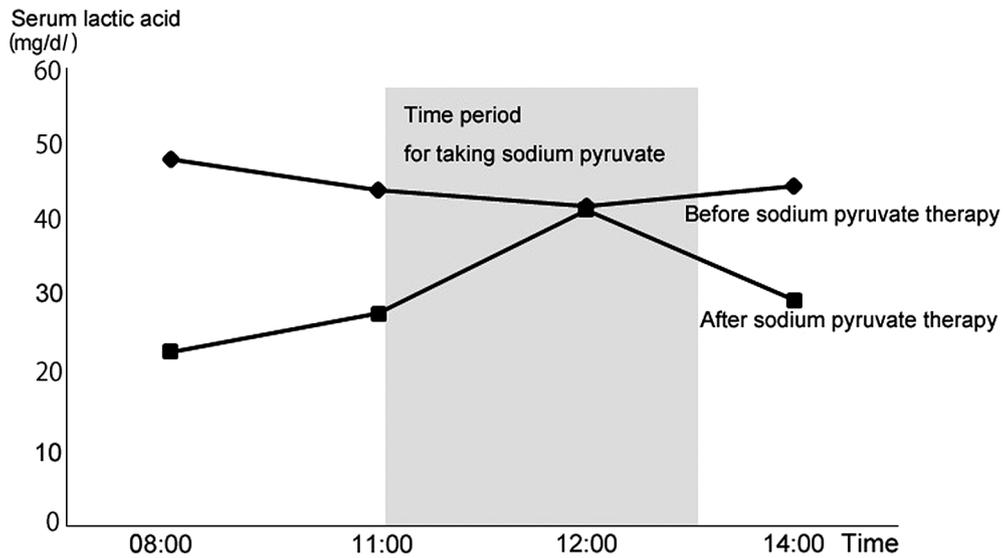


Fig. 3 Daily fluctuations in serum lactic acid levels before and after sodium pyruvate therapy.

Rhombuses (◆) show serum lactic acid levels at 08:00, 11:00, 12:00, and 14:00 before sodium pyruvate therapy. Rectangles (■) show levels after 2 weeks of taking sodium pyruvate 4 g/day. Two hours, from 11:00 to 13:00, were allocated to finish drinking aqueous sodium pyruvate. Elevation of serum lactic acid levels was improved after sodium pyruvate therapy.

## 考 察

高乳酸血症をきたす疾患のうち、臓器特異性の有無に差があるものの、MELAS と Leigh 脳症はいずれも、ミトコンドリア遺伝子変異による呼吸鎖異常が本態と考えられている<sup>8)</sup>。呼吸鎖異常により生じる高乳酸血症に対し、効果が期待されているピルビン酸ナトリウム療法には、ピルビン酸脱水素酵素を活性化することにより NADH を酸化し、高い NADH/NAD<sup>+</sup> 比を改善することで、glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase 反応と phosphoglycerate kinase 反応系における代謝回転を改善し、解糖系からの ATP 産生を促進する機序があるとされ、これらの機序により高乳酸血症を改善する効果が期待されている<sup>9)</sup>。これまで、主に小児科領域の Leigh 脳症患者中心に、ミトコンドリア病の呼吸鎖異常による高乳酸血症に、同療法が有用であったという報告が散見されている<sup>7)~9)</sup>。

本例は、MELAS で報告されている m.3271T>C 点変異を有しており、運動不耐性と筋力低下が顕著であったが、ピルビン酸ナトリウム療法により、Leigh 脳症での報告と同様に、筋力低下、筋痛、易疲労性、高乳酸血症の改善がえられた。同療法が Leigh 脳症のみならず、MELAS における高乳酸血症、易疲労性に対しても有効であることを示唆するものと思われる。

また本例においては、ピルビン酸ナトリウム療法開始後に、筋 MRI T<sub>2</sub> 強調画像の高信号域、造影効果が消失した点、飲酒後 CK が再上昇した点も、興味深いと思われた。

ミトコンドリア病のうち、脂肪酸代謝異常症の筋 MRI 所見として、T<sub>1</sub> 強調画像と STIR 法での筋組織の信号変化についての既報告があり<sup>10)</sup>、T<sub>1</sub> 強調画像と STIR 法において筋組織が高信号を呈しているばあいは、筋組織の脂肪酸代謝の影響による信号変化がうたがわれ、STIR 法の高信号化の程度は、血清 CK 値と相関すると述べられている。横紋筋融解症の症例で、筋 MRI において T<sub>2</sub> 強調画像上高信号を呈し、同部に造影効果がみとめられたという既報告があり、この所見は組織障害、血管の炎症や血管透過性亢進による組織の浮腫に関与していると考察されている<sup>11)</sup>。さらに McArdle 病における筋 MRI 所見の既報告<sup>12)</sup> では、McArdle 病と健常者で、無酸素運動前後の T<sub>2</sub> 強調画像を比較したばあいは、健常者は運動負荷後に T<sub>2</sub> 強調画像において筋内の信号強度が上昇するが、McArdle 病患者では変化がみとめられなかったとされ、T<sub>2</sub> 強調画像における筋の高信号化は、運動負荷により筋組織に生じる変化を示すものと考察されている。本例において、下腿 MRI における筋内異常信号が、ピルビン酸ナトリウム療法により消失したことについては、同療法がエネルギー代謝の改善に有効であったこと、細胞障害や血管浮腫の改善に効果があったことなどの機序を考えた。

また飲酒後に症状が再発した原因は、エタノールの代謝にピルビン酸が消費されたためと考えられる。エタノールの代謝経路では、NADH dehydrogenase, ubiquinone-cytochrome c reductase, cytochrome c oxidase から構成される電子伝達系によって、NADH が酸化される過程が律速段階となるが、この過程でピルビン酸には、NADH をミトコンドリアに代わって

酸化する作用が確認されている<sup>7)</sup>。本例では、嘔吐のため、ピルビン酸ナトリウムを中止したことで、症状が悪化したものと推察される。Ohno らにより、飲酒で横紋筋融解を発症したミトコンドリア病の症例が報告されており<sup>13)</sup>、発症者はアルコール摂取を制限することが望ましいと思われる。

ピルビン酸ナトリウム療法は、本例に有効と考えられた。今後、ミトコンドリア病に対する同療法の蓄積が必要である。

謝辞：診療に際し、御指導下さいました国立病院機構 西新潟中央病院 神経内科 長谷川有香先生、谷卓先生、ピルビン酸ナトリウムを御提供下さり、同療法につき御指導下さいました東京都健康長寿医療センター研究所 田中雅嗣先生に深謝申し上げます

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

## 文 献

- 1) Tanaka J, Nagai T, Arai H, et al. Treatment of mitochondrial encephalomyopathy with a combination of cytochrome C and vitamins B1 and B2. *Brain Dev* 1997;19:262-267.
- 2) Nishikawa Y, Takahashi M, Yorifuji S, et al. Long-term coenzyme Q10 therapy for a mitochondrial encephalomyopathy with cytochrome c oxidase deficiency: a 31P NMR study. *Neurology* 1989;39:399-403.
- 3) 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* 1999;40:1055-1060.
- 4) Campos Y, Huertas R, Lorenzo G, et al. Plasma carnitine insufficiency and effectiveness of L-carnitine therapy in patients with mitochondrial myopathy. *Muscle Nerve* 1993;16:150-153.
- 5) 大西健一, 吉岡雅之, 小澤律子ら. 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* 2003;43:154-161.
- 6) Koga Y, Akita Y, Nishioka J, et al. L-arginine improves the symptoms of stroke-like episodes in MELAS. *Neurology* 2005; 64:710-712.
- 7) Tanaka M, Nishigaki Y, Fuku N, et al. Therapeutic potential of pyruvate therapy for mitochondrial diseases. *Mitochondrion* 2007;7:399-401.
- 8) Koga Y, Povalko N, Katayama K, et al. Beneficial effect of pyruvate therapy on Leigh syndrome due to a novel mutation in PDH E1 $\alpha$  gene. *Brain Dev* 2012;34:87-91.
- 9) Saito K, Kimura N, Oda N, et al. Pyruvate therapy for mitochondrial DNA depletion syndrome. *Biochim Biophys Acta* 2012;1820:632-636.
- 10) Diekman EF, van der Pol WL, Nievelstein RA, et al. Muscle MRI in patients with long-chain fatty acid oxidation disorders. *J Inher Metab Dis* 2014;37:405-413.
- 11) Kakuda W, Naritomi H, Miyashita K, et al. Rhabdomyolysis lesions showing magnetic resonance contrast enhancement. *J Neuroimaging* 1999;9:182-184.
- 12) Fleckenstein JL, Haller RG, Lewis SF, et al. Absence of exercise-induced MRI enhancement of skeletal muscle in McArdle's disease. *J Appl Phys* 1991;71:961-969.
- 13) Ohno K, Tanaka M, Sahashi K, et al. Mitochondrial DNA deletions in inherited recurrent myoglobinuria. *Ann Neurol* 1991;29:364-369.

**Abstract****Effect of sodium pyruvate on exercise intolerance and muscle weakness due to mitochondrial myopathy: a case report**

Yasuko Kuroha, M.D.<sup>1)</sup>, Mari Tada, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup>, Izumi Kawachi, M.D., Ph.D.<sup>3)</sup>,  
Masatoyo Nishizawa, M.D., Ph.D.<sup>3)</sup>, Nae Matsubara, M.D.<sup>1)</sup> and Ryoko Koike, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Nishi-Niigata Chuo National Hospital

<sup>2)</sup>Department of Pathology, Brain Research Institute, Niigata University

<sup>3)</sup>Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University

We report the case of a 19-year-old woman who had been suffering from general fatigue and exercise intolerance since 15 years old. At 18 years old, she experienced muscle weakness and myalgia of the calves. Six months later, she was admitted to our hospital. She showed muscle weakness of the neck and proximal limbs, and myalgia of the calves was prominent. Serum levels of creatine kinase (CK) and lactic acid were elevated, as was the level of lactic acid in cerebrospinal fluid. T<sub>2</sub>-weighted and short-inversion-time inversion recovery (STIR) imaging of the lower limbs showed hyperintensity on bilateral gastrocnemius muscles, and the region revealed Gd enhancement. Based on histopathological findings from muscle and identification of a m.3271T>C point mutation, mitochondrial myopathy was diagnosed. Rest and administration of vitamins B<sub>1</sub> and B<sub>2</sub>, coenzyme Q<sub>10</sub>, and L-carnitine improved serum CK levels; however, exercise intolerance, myalgia, and lactic acidemia remained. Sodium pyruvate was then administered, and lactic acid levels, exercise intolerance, and findings on magnetic resonance imaging improved. Sodium pyruvate could prove effective in addressing both elevated serum lactic acid levels and exercise intolerance in mitochondrial disease.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2015;55:412-416)

**Key words:** mitochondrial disease, myalgia, lactic acidosis, magnetic resonance imaging, pyruvate

---