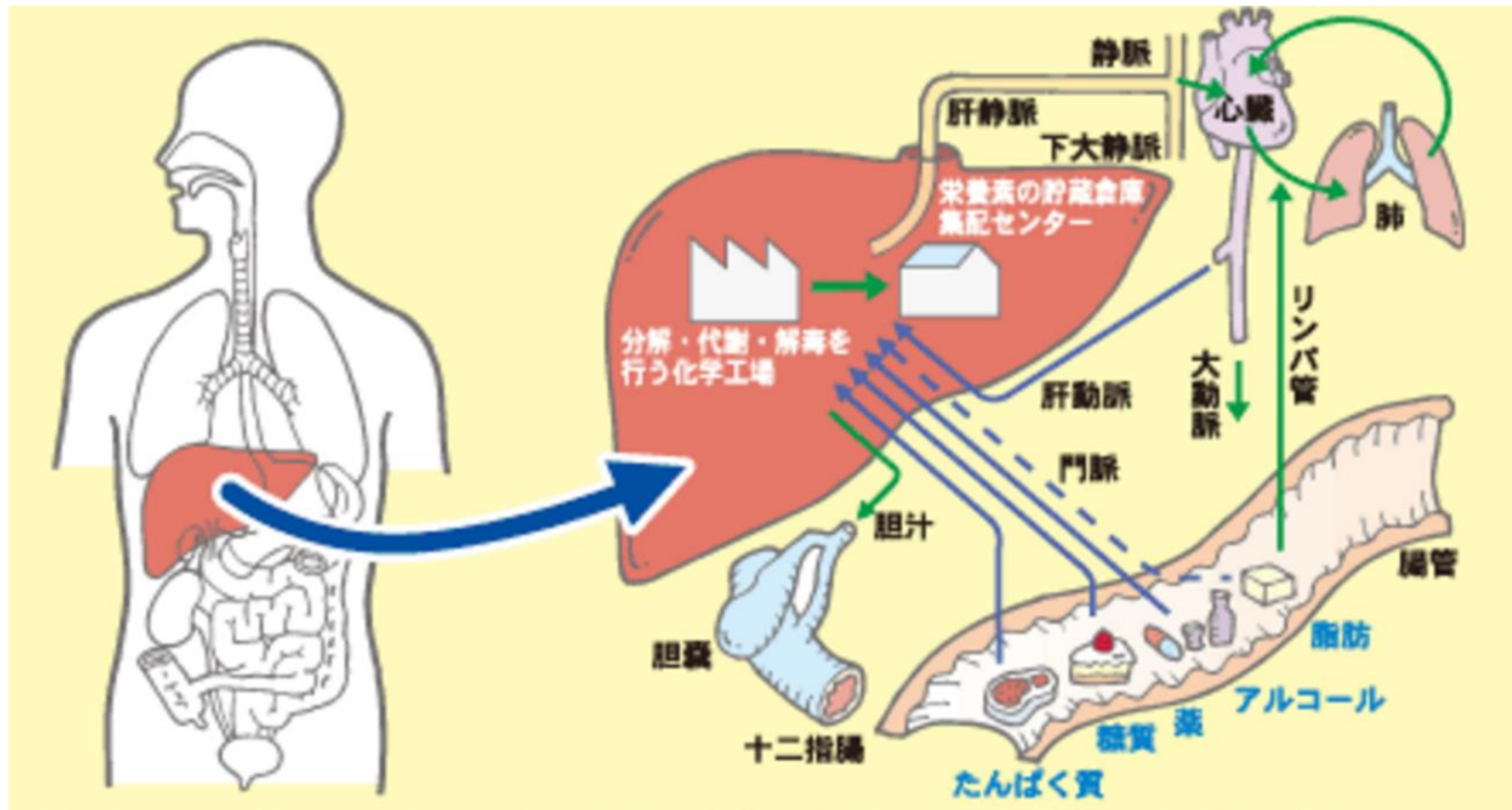
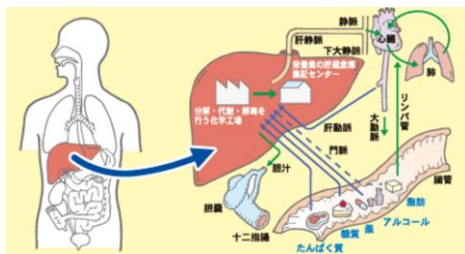


# ミトコンドリア肝症とは

ミトコンドリア病の中でも肝臓の機能障害が主の病気

肝臓は 多くの物質の代謝を行っている





## 肝臓が行っている仕事

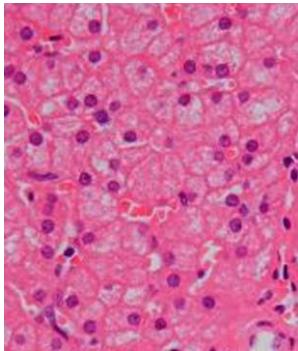
## → その障害による症状

- \* 蛋白質・ホルモンなどの合成 → 成長障害、凝固障害
- \* ブドウ糖の新生 → 低血糖
- \* アンモニアや黄疸色素の解毒 → 高アンモニア血症、黄疸
- \* 胆汁酸の合成、腸への排泄 → 脂質吸収障害、  
脂溶性ビタミン(A,D,E,K)吸収障害  
→ くる病、凝固障害、夜盲症
- \* など . . .

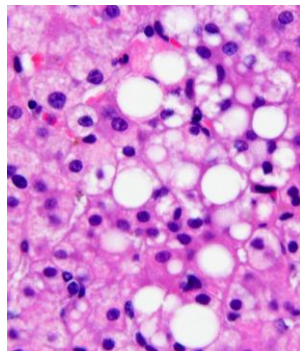
# 病気の進行と肝臓の変化

- 肝細胞の変性
- 脂肪肝①、肝細胞の膨化変性②
  - 肝細胞障害、肝不全
  - 壊れた肝細胞は線維で埋めらる③
  - 肝硬変

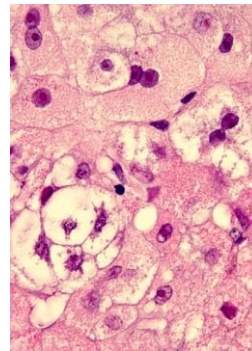
## 軽い肝炎の児の肝臓



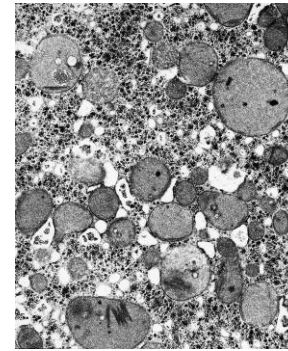
## ミトコンドリア肝症の児の肝臓



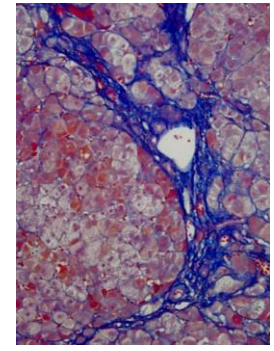
①大小の脂肪滴



②肝細胞の膨化が進行し肝不全に



肝臓の膨化したミトコンドリア像 (電子顕微鏡)



③肝臓の線維化  
線維化が進行すると肝硬変に

# ミトコンドリア肝症の三つの病型

- 1) 新生児肝不全
- 2) 遅発性(アルパース症候群など)
- 3) 多様な発症時期のもの



## 1) 新生児肝不全

- 生後1週間以内～1か月以内に発症  
新生児期のミトコンドリア細胞症の22－25%
- 軽度の肝障害で始まり肝不全に進行する。  
低血糖嘔吐、哺乳低下、筋緊張低下、痙攣、昏睡・嗜眠状態

## 2) 遅発性

- アルパース (Alpers) 症候群は 常染色体劣勢遺伝形式  
発症が3か月から8歳の間
- 発達の退行が見られ始めた後、難治性てんかんと肝不全を生ずる。 痙攣が初発症状の児もある。
- 発症から3年の間に死亡する場合が多いが10代や成人する例もある。
- 遺伝子の不均一性、薬剤を含む環境因子により経過に多様性
- 呼吸鎖複合体 I の欠損
- POLGの二つの病的な遺伝子変異による

### 3) 多様な発症時期のもの

- 体重増加不良、肝障害、乳酸アシドーシス、肝の脂肪変性、門脈圧亢進、肝硬変、急性・あるいは反復性の肝不全
- いかなる年齢からでも生じうる。腸管の偽閉塞症もみられる。
- 神経、筋肉、腎臓、脾、心臓 聴覚、視覚、その他の器官の組み合わせで発症することも少なくない。

### ③ミトコンドリア肝症の頻度

- ミトコンドリア病の中の12～16%程度（8～6人に一人）
- 新生児ミトコンドリア病のうちの20%程度
- 12か月未満の急性肝不全のうちの20%程度



## ④診断

- 呼吸鎖の酵素活性やミトコンドリアDNA量は臓器特異性があり 皮膚や筋で正常を示す例が多い。  
このため 肝組織の検査が必要である。
- 今後酸素消費量の検査など新たな検査法によって皮膚などの臓器でも診断できることが示されてきている。
- ミトコンドリア肝症の主な遺伝子異常を検査する方法なら末梢血を用いて検査できる。  
日本ではMPV17とDGUOKの頻度が高い。

## ⑤治療： 一般的な治療のほかに

- 新生児肝不全では 低血糖を防ぐことやアシドーシスや高アンモニア血症の補正といった支持療法を。
- 慢性肝障害のある小児では脂質がカロリーの50%以上になるように中鎖脂肪酸を多く含んだ食事をし
- 低血糖を防いで、適正な脂溶性ビタミンの補給を行うなどの管理が大切。
- 肝移植は 生存率50%以下との報告が多い。  
移植後成人した例もあるが、神経症状などの他臓器の症状は回避できない

# 推奨される呼吸鎖異常症への薬物療法

(Sokol RJ Mitochondrial Hepatopathies. In Liver Disease in Children 3<sup>rd</sup> Ed. Cambridge Univ Press, 2007)

薬物	作用	成人量	小児量
<b>■電子受容体と補因子</b>			
•Coenzyme Q <sub>10</sub>	複合体 I の酸化還元副行路 ;フリーラジカルの捕捉剤 (抗酸化物質)	60-300 mg/day	3-5 mg/kg/day
•Idebenone	複合体 I の酸化還元副行路 ;そして抗酸化物質	90-270mg/day	5 mg/kg/day
•Thiamine (vitamin B <sub>1</sub> )	ピルビン酸脱水素酵素の補因子	150-300 mg/day	
•Riboflavin (vitamin B <sub>2</sub> )	flavinの前駆体として複合体 I と II に作用	50-200 mg/day	
•Menadione (vitamin K <sub>3</sub> )	複合体 III の副行路(vitamin Cの存在下で)	40-160 mg/day	
<b>■抗酸化物質</b>			
•Vitamin E	抗酸化物質 (D- $\alpha$ -tocopheryl polyethylene glycol-1000 succinateとして)	400-800 IU/day	25 IU/kg/d
•Ascorbic acid (vitamin C)	抗酸化物質	2-4g/day	
<b>■その他の作用機序</b>			
•Succinate (コハク酸)	電子を複合体 II へ直接供与する	6-16g/day	
•Carnitine (Lカルニチン)	二次性carnitine欠乏症への補充		50-100mg/kg/day
•Creatine monohydrate	筋のphosphocreatine と強化する	10g/day (上限)	0.1-0.2g/kg/day

