

Title	Kearns－Sayre症候群に対する coenzyme Q10 の治療効果
Author(s)	西川, 嘉郎
Citation	大阪大学, 1989, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/36528">https://hdl.handle.net/11094/36528</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a>〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	にし 西	かわ 川	よし 嘉	ろう 郎
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	8499	号	
学位授与の日付	平成元年3月10日			
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当			
学位論文題目	Kearns-Sayre 症候群に対する coenzyme Q <sub>10</sub> の治療効果			
論文審査委員	(主査)			
	教授	垂井清一郎		
	(副査)			
	教授	田川 邦夫	教授	西村 健

## 論文内容の要旨

### 〔目的〕

Kearns-Sayre 症候群 (KSS) は、進行性外眼筋麻痺、網膜変性症、心伝導ブロックを3主徴とし、小脳失調、髄液蛋白増加などを伴い、骨格筋ミトコンドリアの形態学的異常 (“ragged-red” fibers) の存在により特徴づけられるミトコンドリア脳筋症の一病型である。血中、髄液中乳酸濃度及び乳酸/ピルビン酸濃度比は上昇しておりミトコンドリア内膜電子伝達系機能の障害が認められる。しかしその原因は不明で治療法も確立されていない。そこでミトコンドリア内膜電子伝達系において電子の媒体として重要な役割を果たしている coenzyme Q<sub>10</sub> (CoQ) に着目し、KSS骨格筋ミトコンドリア蛋白当りのCoQ含量を測定したところ有意に低下していることを見いだした。CoQはまた外来性の投与によって補うことのできる唯一のミトコンドリア電子伝達系の要素である。本研究ではKSS例に対するCoQ投与の臨床効果について詳細に検討した。

### 〔方法〕

対象はKSS患者7例(男性6例女性1例)で年齢は20歳より53歳、罹病期間は10年から24年である。3主徴を伴う完全型3例心伝導障害を欠く不全型4例である。小脳失調を1例に、ragged-red fibersを全例に認めた。

生検骨格筋組織中のCoQ含量はミトコンドリア分画についてn-hexane抽出後高速液体クロマトグラフィーにて測定した。生検骨格筋組織中の過酸化脂質量はTBA (thiobarbituric acid) 法にて測定した。

CoQ療法は1日60-150mgを6カ月-3年3カ月間経口投与した。CoQ療法の評価は投与前後

の臨床症状、心電図、エルゴメーター運動負荷テスト、髄液検査、体性感覚誘発電位、 $^{31}\text{P}$  nuclear magnetic resonance ( $^{31}\text{P}$  NMR) spectroscopy の経時的観察により行った。エルゴメーター運動負荷テストは、空腹時に15 watts 15分間の自転車運動負荷を行い、運動開始前、開始後5分、10分、15分、20分、30分後に各々採血し乳酸モル濃度(L)及びピルビン酸モル濃度(P)を測定し、L/P比及びL+Pを算出した。 $^{31}\text{P}$  NMR spectroscopy は超電導MR装置(磁場強度1.5 tesla)を使用し、患者右大腿四頭筋上に直径8 cmの表面コイルを装着し測定した。自転車エルゴメーター25 watts、15分間の運動負荷を行い、スペクトルは運動前4分間、運動終了後2分間ずつ12分間集められた。各スペクトルにおいてクレアチン磷酸(PCr)と磷酸(Pi)のピーク高を測定し、その比(PCr/Pi)を計算した。

〔成績〕

〈CoQ投与前のKSS患者生検骨格筋の分析〉

- 1) 生検骨格筋ミトコンドリア蛋白量当りのCoQ含量は $1.31 \pm 0.92 \mu\text{g}/\text{mg}$  mitochondrial protein (対照 $3.13 \pm 0.87$ ) (mean  $\pm$  SD)と有意に低下していた( $p < 0.01$ )。
- 2) 生検骨格筋組織中過酸化脂質量は、malondialdehyde量として $82 \pm 21 \text{ n moles}/\text{g wet weight}$  (mean  $\pm$  SD)で、対照( $120 \pm 55$ ) (mean  $\pm$  SD)との間に有意差を認めなかった。

〈KSS患者に対するCoQ長期投与の効果〉

- 1) 臨床症状については、易疲労感及び眼瞼下垂が自覚的に軽度改善したが、外眼筋麻痺については明瞭な他覚的改善を認めなかった。小脳失調を伴った症例ではCoQ投与により書字、構音障害が改善した。
- 2) 心電図異常については、第1度房室ブロックと完全右脚ブロックを認めた症例にてQRS間隔の延長が一時的に改善しPQ間隔の延長も3年以上継続して改善していた。
- 3) エルゴメーター運動負荷後の血中L/P比、L+Pの異常上昇はCoQ投与後有意に下降し、また、CoQの一時的中止により悪化を示した。
- 4) 髄液検査では上昇していた蛋白量及びL/P比がCoQ投与にて有意に低下改善した。
- 5) 体性感覚誘発電位については、身長補正したP37潜時(P37潜時/身長)の延長がCoQ投与後有意に改善した。N13-N18頂点間潜時の延長はCoQ投与後改善傾向が認められた。
- 6)  $^{31}\text{P}$  NMR spectroscopyによる運動負荷テストの検討では運動後の骨格筋中のPCr/Pi比の回復がCoQ投与により促進された。回復速度はCoQ非投与時の3.4倍であった。なおCoQ投与にて特に副作用を認めなかった。

〔総括〕

1. KSSにおいて骨格筋ミトコンドリア蛋白量当りのCoQ含量は有意に低下していた。
2. CoQの長期投与により心伝導ブロック、髄液蛋白量増加、体性感覚誘発電位異常の改善が認められた。
3. また、CoQ投与により運動負荷時の血中L/P比・L+Pの異常上昇、髄液L/P比上昇が改善されること、及び骨格筋中のPCr/Pi比の運動後の回復が促進されることが示された。これらは障害されたミトコンドリア酸化能がCoQ投与により改善されたことを示すものと考えられる。

4. KSS の骨格筋組織中過酸化脂質量は増加しておらず、CoQ 療法の有効性は CoQ の組織過酸化脂質除去作用とは異なる効果であると考えられた。

### 論文の審査結果の要旨

本研究は、ミトコンドリア脳筋症の一病型である Kearns-Sayre 症候群において、ミトコンドリア内膜電子伝達系の構成要素である coenzyme Q<sub>10</sub> の大量経口投与を試み、臨床効果を分析したものである。その結果、coenzyme Q<sub>10</sub> 投与が髄液中乳酸/ピルビン酸比の高値及び好氣的運動後の血中乳酸/ピルビン酸比高値を改善し、運動後の骨格筋中のクレアチンリン酸/リン酸比の回復を促進すると共に、眼瞼下垂、心伝導ブロック、体性感覚誘発電位異常をも改善することを明らかにした。本研究は従来より治療が困難とされてきた Kearns-Sayre 症候群に対し新しい治療法の有効性を明らかにしたものであり、学位に値する業績と認められる。