



ピアソン症候群と新たに診断されたら

以下はピアソン症候群と新たに診断された患者さんの家族に向けた推奨事項です。これらの事項は、チャンプ財団 (The Champ Foundation) が2018年2月5日に初めて開催したピアソン症候群カンファレンスでの推奨に基づくもので、その後2020年5月30日に開催されたピアソン症候群カンファレンスで更新されました。カンファレンスには、Suneet Agarwal 医学博士 (ボストン小児病院)、Peter Aziz 医学博士 (クリーブランドクリニック)、Rebecca Ganetzky 医学博士 (CHOP)、Amy Goldstein 医学博士 (CHOP)、Elad Jacoby 医学博士 (シバメディカルセンター)、Sumit Parikh 医学博士 (クリーブランドクリニック) をはじめとする医師が参加しました。推奨内容は、チャンプ財団のサイエンスアドバイザーボードのメンバーにより、2023年2月に見直され、更新されました。

これらのガイドラインは、医師のアドバイスに代わるものではなく、すべての介入はお子様の担当医師が承認・決定する必要があります。

1. ピアソン症候群を理解しましょう

ピアソン症候群は、ミトコンドリア DNA 欠失を原因とする非常に稀な原発性のミトコンドリア病です。各症例によって異なりますが、患者さんはしばしば、貧血、視覚障害、聴覚障害、心リズム異常、内分泌機能異常、脾機能不全、栄養摂取困難、発育不全、腎障害などのリスクを抱えます。

2. チャンプ財団レジストリ (CFR) への登録を検討してください

CFR は、ピアソン症候群、カーンズ・セイヤー症候群、CPEO など、単一大規模ミトコンドリア DNA 欠失 (SLSMD) 疾患を調べる研究調査です。SLSMD 疾患の患者さん、またはその介護者であれば、登録することができます。CFR の目的は、(1) ピアソン症候群、カーンズ・セイヤー症候群、CPEO など、単一大規模ミトコンドリア欠失疾患の患者さんを特定すること、(2) 自発的登録、自己報告調査質問票、患者さんを通じた医療記録の収集、任意の生検検体の共有を通じて SLSMD 患者さんに関する過去と未来の情報を集めること、(3) 疾患原因、可能な治療法、その他のトピックを含む、疾患に関する疑問を解決するために、SLSMD 疾患を研究している研究者および医師が CFR を通じて収集されたデータを利用できるようにすること、(4) SLSMD 疾患患者さんを対象とした臨床試験参加者募集の主要ハブであることを目標としています。CFR の共同治験責任医師は、Elizabeth Reynolds と Dr. Sumit Parikh (クリーブランドクリニック、チャンプ財団サイエンスアドバイザー) です。

3. Pearson Syndrome Natural History Study (ピアソン症候群自然史研究) への参加を検討してください

この研究の目的は、疾患の自然な経過について理解を深めることです。これは、将来の研究調査のサポートにつながり、ピアソン症候群や他の単一大規模ミトコンドリア DNA 欠失疾患の治療法や治療薬の発見に役立つ可能性があります。Natural History 研究に参加するには、まず CFR に登録し、参加適格性に関するスクリーニングプロセスを完了する必要があります。参加に関心をお持ちの場合または詳細情報を必要とされる場合は、contact@thechampfoundation.org までお問い合わせください。

4. 医師のチームを確立しましょう

ピアソン症候群は、身体の複数臓器に影響を及ぼす可能性があります。お子様の医療チームに参加しうる医師としては、皮膚専門医、内分泌専門医、心臓専門医、眼科医、神経学専門医、消化器専門医、遺伝学者、腎臓専門医などが挙げられます。現在症状が見られない状態であっても、各科の医師を見つけておくことに価値があるでしょう。そうすることで医師との信頼関係を築き、ベースライン値を測定し、変化をモニタリングすることが可能になります。

5. ミトコンドリア病ガイドラインを確認しましょう

患者家族の方や担当医師は、ミトコンドリア病の一般的な診療ガイドラインに関心をお持ちだと思います。ミトコンドリアケアネットワーク (Mitochondrial Care Network) は、ミトコンドリア病と新たに診断された患者さん向けのガイドラインを作成しています。こちら (bit.ly/mitoguide22) からご覧ください。ミトコンドリア学会 (Mitochondrial Medicine Society) は、原発性ミトコンドリア病患者の標準治療を開発しています。こちら (bit.ly/mitocare) からご覧ください。

6. 適切な医師に緊急時用レターを作成してもらいましょう

ピアソン症候群の患者さんは、生理学的ストレス要因に影響を受けやすくなります。つまり、軽症疾患、脱水症状、発熱、高温や低温、手術、麻酔、絶食が特に危険になる可能性があります。このような状況を避けることが非常に重要ではありますが、お子様の具合が悪い場合は、救急科の医師が患者ケアについて最新の推奨を理解していることが極めて重要です。これらの推奨には、(1) 採取してモニタリングすべき臨床検査項目、(2) 脱水症状時に投与すべき輸液、(3) 乳酸アシドーシスに対する対応、(4) 避けるべき具体的な薬剤、(5) 麻酔および手術中の注意事項、(6) 栄養補助剤や抗酸化物質の投与に対するガイドラインを含める必要があります。緊急時用レターの例を添付しています。

7. 医薬品と「ミトカクテル (Mito Cocktail) 」

現在、ピアソン症候群を対象に承認されている治療薬または治療法はありません。しかしながら、多くの医師は補酵素 Q10 の治験参加への提案に加え、クレアチン、アルギニン、Lカルニチン、チアミン、ビタミン C および E、アルファリポ酸、葉酸などの追加栄養素の併用摂取を提案します。お子様に最適な治療薬やビタミン、その用量を決定するために、必ず担当医師と直接話し合うようにしてください。

8. 他の患者家族とつながりましょう

ピアソン症候群の診断を受けた患者さんを抱える他の家族とつながることで、感情面でのサポートや有用な情報が豊富に提供されます。関心をお持ちの場合は、フェイスブックで「Pearson Syndrome Family」グループへの参加をリクエストしてください。

9. 治療法の発見に向けて私たちの活動に参加してください

ピアソン症候群の治療法に関する理解を深めるために必要であると同時に、この消耗性疾患に苦しむ子供たちの唯一の希望となるのが研究です。チャンプ財団と協力して、この疾患を治療するための新たな治療法の発見を手助けすることに関心をお持ちの場合は、contact@thechampfoundation.org までご連絡ください。

ピアソン症候群の緊急時用レターの例

以下は、ピアソン症候群の患者さんのために Dr. Sumit Parikh が作成した緊急時用レターです。

代謝性疾患やミトコンドリア病患者さんの中には、軽い病気、脱水、発熱、高温・低温、手術、麻酔、長期間の絶食/空腹など生理学的なストレス要因の影響を受けやすい患者さんがいます。このようなストレスがかかっている間、全身性代償不全が急に発症することがあります。予防策の目的は、このような代償不全を避けること、または少なくとも増悪させないようにすることです。

ミトコンドリア病や代謝性疾患における急性代償不全の発症中または発症前の主な治療法として、患者に十分な水分を補給すること、十分な同化作用を持つ基質を与えること（典型的にはブドウ糖静注による）、二次的に起こる代謝異常を補正すること、医薬品によるミトコンドリア毒性を避けること、補助因子および/またはサルベージ療法を提供することが含まれます。

このトピックに関する一般的なガイドライン並びに患者に対するケアに関するその他の側面は、オンラインで入手できます (bit.ly/mitocare)。

臨床検査パラメータ

- 基本的な生化学、全血算値 (CBC)、肝機能 (合成能および細胞機能)、アンモニア、グルコース、ケトーシス、乳酸アシドーシスをモニタリングし、異常値の場合は補正する必要があります
- pH値が7.22を超えるか、または重炭酸値が14 mMを超える急性アシドーシスの場合、重炭酸ナトリウムをボラス投与 (1 mEq/kg) した後、持続投与することによって、代謝性アシドーシスをコントロールすることができます。
- 高アンモニア血症は、尿素サイクルの二次的障害により発症する可能性があります。代謝性代償不全の治療を始めればアンモニア値は低下するはずですが、200 μ Mを超える場合はサルベージ療法または透析が必要になる場合があります
- 潜在する感染および発熱は、積極的に治療する必要があります
- 甲状腺機能低下および/またはコルチゾール欠乏は、致命的な状態の際に発症する可能性があります。これらは必要に応じて対処し、治療する必要があります。

輸液と栄養

- ブドウ糖/電解質の輸液療法は、発熱、疾患、嘔吐などの異化作用を促進するストレス要因のために患者が水分の経口摂取を維持できない場合に検討する必要があります
- 入院は、脱水症に対してだけでなく、ブドウ糖の形で同化作用を持つ食品を提供することにより異化作用を防ぐために検討する必要があります
- 積極的な輸液療法の前に、患者の心臓と腎臓の状態を臨床的に評価し、臨床検査を実施する必要があります
- 水分補給および基質療法には、5%または10%のブドウ糖を含有する輸液製剤を維持量の1.25~1.5倍投与することを要します。特に、5%のブドウ糖輸液でアシドーシスまたは代謝異常が補正されていない場合は、D10またはD20による高濃度のブドウ糖輸液の投与が必要になる場合があります。高濃度のブドウ糖液を投与する際は、インスリンも必要になる場合があります。インスリンは、高血糖をコントロールだけでなく、強力な同化作用ホルモンとしても作用し、タンパク質と脂質の合成を促進します。集中治療室では通常、インスリンを初回用量0.05~0.1 U/kg/時の範囲で投与を開始し、その後は適切に滴定されます
- 乳酸リンゲル液含有の輸液製剤は使用できません
- 輸液は臨床検査パラメータ、経口摂取、原因となる代謝ストレス要因の解決状況に基づいて離脱させます
- 最初の危機状態を脱したら、医学的に実現可能になり次第速やかに（一般的には24~48時間以内に）、経腸栄養または非経口栄養を開始する必要があります。高アンモニア血症が改善し、タンパク質代謝性疾患の併存がない場合は、タンパク質の追加が可能です。原発性または二次性の脂肪酸酸化障害がない場合、脂質も追加することができます。
- 患者の臨床検査結果が正常になり始めたら、家庭での食事を再開することが勧められます

医薬品の禁忌

- ミトコンドリア病患者の疾患罹患の際に一般的に避けるべき医薬品として、バルプロ酸、スタチン、メトホルミン、高用量のアセトアミノフェン、アミノグリコシド系抗生物質、リネズリド、エリスロマイシンがあります
- 絶対的な禁忌はなく、上記の医薬品は代替医薬品が利用不可の場合、あるいはそれまでにその医薬品に対する有害反応を起こしていない場合には投与可能です
- バルプロ酸ナトリウムなどの医薬品を急性期に初めて使用する場合は、肝酵素、アンモニア、肝合成能を緊密にモニタリングする必要があります
- 上記の医薬品に加えて、一部の抗HIV治療薬、従来の抗精神病薬、一部の化学療法薬の長期使用は、患者によってはミトコンドリア機能の悪化を招く恐れがあります

抗酸化療法

- 急性期のレボカルニチン療法からは、恩恵が得られる場合があります。少なくとも100 mg/kg/日の用量で静注投与する必要があります。これより高用量が患者に経口投与されている場合、静注投与にその用量を使用する必要があります
- その他すべての家庭で摂取している栄養補助食品や抗酸化剤は、可能であれば経口投与での継続が勧められます

麻酔

- ミトコンドリア病患者における麻酔薬への感受性に関する疑問は解決されていませんが、麻酔に関連する合併症のリスクは高くなっています
- ミトコンドリアの代謝異常症患者では揮発性麻酔薬への感受性が高い場合があります、60未満の二波長（BIS）指数に達するには遥かに低い用量にすることが必要です。この影響は、複合体Iの機能が低下した患者で多く確認されています。セボフルランは、イソフルランやハロタンより忍容性が優れている場合があります
- 血行動態の変化を最小限度に抑えるために、揮発性・非経口麻酔薬の緩徐な滴定と調整を考慮する必要があります
- 基礎疾患に筋疾患や神経障害、または呼吸ドライブの低下を持つミトコンドリア病患者では、筋弛緩剤の使用には必ず注意する必要があります
- ミトコンドリア病患者におけるプロポフォール投与の潜在的リスクについては、いまだ議論の余地があります。ただしプロポフォールは、ミトコンドリア病患者において顕著な臨床上的問題を引き起こすことなく短時間の鎮静（30～60分未満）に頻繁に使用されています。現時点では、プロポフォールの使用は短時間の処置や鎮静に限定することが望ましいとされています
- 局所麻酔は一般に、ミトコンドリア異常症患者において良好な忍容性があります
- 悪性熱とミトコンドリア病の関連性は明確に確立されていません

絶食および手術

- 手術前後の絶食中、ブドウ糖含有輸液を使用することにより異化作用を防ぐ必要があります。輸液は、異化作用を防止することが目的であり、脱水症状を治療するだけではないため、退院時まで継続します
- 絶食期間中のブドウ糖静注を開始するために手術前の入院が推奨されます
- 乳酸リンゲル液含有の輸液製剤は使用できません。患者がブドウ糖含有輸液を認容できない場合を除き、生理食塩水単独を使用してはいけません。
- ルーチンの生化学、全血算値、肝機能（合成能および細胞機能）、アンモニア、グルコース、ケトーシス、乳酸アシドーシスをモニタリングし、異常値の場合は補正する必要があります

脳卒中管理

- 原発性ミトコンドリア病における脳卒中様エピソードは典型的に、磁気共鳴画像で視認可能な異常との相関関係があります。
- 0.5グラム/kgの用量の静注用アルギニン塩酸液は、MELASのMTTL1遺伝子のm.3243 A>G変異に関連する脳卒中様エピソードの急性期では緊急投与し、他の病因为除外されている原発性ミトコンドリア細胞症と関連する脳卒中様エピソードの場合は検討する必要があります。
- 患者は輸液療法の3日間継続後に、再評価される必要があります。



- MELAS症候群においては、脳卒中予防目的でアルギニンサプリメントを毎日経口摂取することを検討する必要があります。

表：医薬品に関する注意事項

医薬品	一般的な使用	ミトコンドリア病に関する懸念
アセトアミノフェン	鎮痛、解熱、頭痛	慢性的又は頻繁な使用はグルタチオンを枯渇させ、肝障害を生じさせる恐れがある
アミノグリコシド	抗菌薬	聴覚障害
抗レトロウイルス薬	HIV治療薬	mtDNA複製障害。末しょう神経障害、肝機能障害、筋疾患の増悪
ボツリヌス毒素	ジストニア、痙縮	脱力感の悪化
フキ/バターバー	頭痛	ピロリジジナルカロイド（酸化剤）を含有し、肝障害を引き起こす恐れがある
メトホルミン	糖尿病	乳酸アシドーシス
トピラマート	てんかん、頭痛、頭蓋内圧亢進	乳酸アシドーシス
スタチン	高コレステロール血症	筋疾患の増悪およびクレアチンキナーゼ（CK）上昇
バルプロ酸	てんかん、頭痛、気分障害、運動障害、筋緊張異常	不可逆性の肝不全および肝性脳症の発症（特にPOLG関連疾患の場合）、てんかん発作の増悪
ビガバトリン	てんかん	ミトコンドリアヌクレオシドのサルベージ経路の阻害およびmtDNA欠失症の増悪

POLG関連疾患の場合のバルプロ酸を除き、これらの医薬品は**禁忌**ではなく、**慎重に使用することができる**