

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）

ミトコンドリア病の実態調査

分担研究者 古賀 靖敏 久留米大学医学部小児科 教授

研究要旨：ピルビン酸ナトリウム（PA）治療（Mitochondrion 2007;7:399 - 403）は、ミトコンドリア脳筋症の細胞モデルで細胞死を防ぐ効果があり、臨床研究でもジクロロ酢酸に勝る乳酸の軽減効果と臨床的有効性がある事を報告した。現在は、工業用試薬であるが、医薬品として上市するのに必要な非臨床試験、GMP 原薬製造、および第 1、第 2/3 相試験を行い、世界初の高乳酸血症治療薬を開発する必要がある。PA の有効性を検証するために、現在有効な治療法のない Leigh 脳症を中心に使用し、臨床的に評価した。対象患者は、臨床、病理学的、生化学的に診断の確定した Leigh 脳症及び MELAS、MELA の 54 症例であり、遺伝子異常では、ピルビン酸脱水素酵素欠損症、ミトコンドリア A3243G 変異、ATPase 6/8 変異、チトクローム C 酸化酵素欠損症、ミトコンドリア DNA 枯渇症などであった。臨床的には、活動性、乳酸、ピルビン酸、アラニン、L/P 比、その他のバイオマーカーを用いた。安全性の評価項目は有害事象、臨床検査値、血圧、駆出分画、eGFR とした。治療効果は、ほとんどの症例で有効と報告された。有効の内容としては、臨床的な改善、生活がしやすくなった、けいれんが止まったなどの報告が多かった。また、乳酸の低下、アラニン値の改善がみられたが、治療効果のない症例も報告された。副作用としては、用量が多くなるに従い、浮腫や下痢の有害事象が診られたが、医療的治療対象となる投薬は必要なかった。この全国調査のデータは、Phase2/3 試験プロトコルに反映する予定である。

A．研究目的

高乳酸血症の病態を踏まえた治療薬は今だ世界に存在しない。ミトコンドリア病では、高乳酸血症の程度が高度であるほど臨床的に重症で死亡率も高くなる事が示され（Neurology 2011;77:1965-1971）、高乳酸血症を治療することがミトコンドリア病の重症度を軽減できると考えられるようになった。しかし、従来、ジクロロ酢酸（DCA）が高乳酸血症に使用されていたが、その肝・腎・神経毒性が明らかになり、DCA にかわる薬剤の開発が急務となった。我々は、ミトコンドリア病での臨床研究から、PA が高乳酸血症を軽減するのみでなく、臨床的にもその重症度を軽くするという知見を得た。今回、確定した Leigh 脳症に対して、PA を使用し、その有効性につき検

討した。

B．研究方法

（1）当該研究計画に関して現在までに行った研究等 高乳酸血症に対するPA 治療（Mitochondrion 2007;7:399- 403）は、ミトコンドリア病の細胞モデルでも細胞死を防ぐ効果がある事が最近のメタボローム解析で証明された（Mitochondrion 2012;12:644-665）。また、臨床研究では、DCA に勝る高乳酸の軽減効果と臨床的有効性が示された（BBA 2010;1800(3): 313-5、Brain & Dev 2012;34(2)87-91、BBA 2012;1820:632-636）。

（2）対象としたLeigh脳症

臨床、病理学的、生化学的に診断の確定したLeigh 脳症54症例であり、遺伝子異常では、ピルビン酸脱

水素酵素欠損症、ミトコンドリアA3243G変異、ATPase 6/8変異、チトクロームC酸化酵素欠損症、ミトコンドリアDNA枯渇症などであった。

(3) 投与量

投与量は0.25g/kg/dayTIDから2.0g/kg/dayTIDまで幅広いが、ほとんどの症例で0.5g/kg/dayTIDの投与量を使用していた。

(4) 評価方法

これまでの臨床研究で認められたPAの主な有害事象は下痢、嘔気・嘔吐といった消化器症状である。また、水溶液に溶解する量によっては、浸透圧性の下痢が生じる可能性も考えられる。したがって、こうした消化器症状の有無を問診することによって、ピルビン酸Naの安全性を評価する。さらに、高用量を投与するとナトリウム負荷が大きくなり、血圧や腎機能、心機能に影響を及ぼす可能性が考えられる。このため、血圧・駆出分画・eGFRを測定し、有害事象の有無とこれらの測定値の変化を総合的に考慮し、次ステップに移行するかどうかを決定する。

(倫理面への配慮)

研究に先立ち、患者には研究の目的および、主旨、不利益・危険性の排除や説明と同意(インフォームド・コンセント)を十分に説明し、同意が得られた場合のみ研究を実施する。疫学調査に関しては、国が定めた「疫学研究に関する倫理指針」(平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号)、遺伝子治療臨床研究に関する指針(平成16年文部科学省・厚生労働省告示第2号)、臨床研究に関する倫理指針(平成20年厚生労働省告示第415号)に準拠して行う。また、本研究の計画調書は、すべての協力研究施設の倫理審査会に提出し、承認を得た。

C. 研究結果

共同研究の一環で、同じIRB資料を提供し、日本国内30施設でもPAの自主臨床研究を行った。対象患者は、臨床的にほとんどの患者がLeigh脳症の病型であったが、中にはMELAS、MELAの症例もあった。投与量は0.25g/kg/dayTIDから2.0g/kg/dayTIDまで幅広いが、ほとんどの症例で0.5g/kg/dayTIDの投与量を使用していた。治療効果は、ほとんどの症例で有効であり、臨床的な改善、生活がしやすくなった、

けいれんが止まったなどの報告が多かった。また、主治医の判断では、ほとんどの症例で有効であった。また、乳酸の低下、アラニン値の改善がみられたが、治療効果のない症例も報告された。副作用としては、用量が多くなるに従い、浮腫や下痢の有害事象が診られたが、医療的治療対象となる投薬は必要なかった。全国の自主臨床研究データを別添資料1に示す。

D. 考察

世界初の高乳酸血症治療薬を開発する目的で、試薬特級品であるPAを使用して、自主臨床研究による有効性を評価した。全国の実態調査を行ったが、主な対象疾患がLeigh脳症であったが、主治医の印象はほとんどが有効という判断であった。用法用量のまとめと有害事象については、今後のPhase2/3の試験に反映する必要があり、治験実施計画書(プロトコール)作成時に有用な情報となる。

F. 健康危険情報

PA使用実態確認のために、全国のPA使用実態調査を行った。投与量は0.25g/kg/dayTIDから2.0g/kg/dayTIDまで幅広いが、ほとんどの症例で0.5g/kg/dayTIDの投与量を使用していた。用量が1.0g/kg/dayTIDの高用量になると、服薬時の嘔吐や浮腫、下痢などが頻度が高く確認されるようになった。これらの有害事象は、用量を0.5g/kg/dayTIDに落とすと速やかに消失した。また、医療的治療の対象となる重篤な有害事象は無かった。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

ピルビン酸ナトリウム アンケート集計

施設	患者	イニシャル	誕生日	臨床診断	酵素診断	pyruvate			有害事象	効果	使用前				使用后			
						用量	用法	経路			乳酸	PA	L/P	Ala	乳酸	PA	L/P	Ala
施設A	1			Leigh	PDHC E1a	0.25~1.0g/kg/day	3回/day	経口	下痢	乳酸値が低下するとともに安定化した。アラニンも減少した。乳酸値が正常後も、アラニンは低下を続した。現在も経口でき、自分で座れる。	8.6	0.61	21.2	1100	5.3	0.42	20.1	770
	2			Cardiomyopathy	A3243G (74%)	0.25~1.0g/kg/day	3回/day	経口	下痢、むくみ	乳酸値が低下するとともに安定化した。アラニンも減少した。	8.5	0.3	28.3	681.4	3.6	0.16	22.5	516
	3			MELAS/cardiomyopathy	A3243G (80%)	0.25~1.0g/kg/day	3回/day	経口	下痢、むくみ	乳酸値が低下するとともに安定化した。アラニンも減少した。	5.3	0.25	21.2	524.6	3.8	0.18	21.1	482
	4			myopathy	A3243G (35%)	0.25~1.0g/kg/day	3回/day	経口	軟便	乳酸値が低下するとともに安定化した。アラニンも減少した。	3.4	0.2	17	551.4	2.6	0.16	16.3	516
	5			myopathy	A3243G (32%)	0.25~1.0g/kg/day	3回/day	経口	軟便	乳酸値が低下するとともに安定化した。アラニンも減少した。	4.3	0.25	17.2	564.6	3.8	0.18	21.1	482
	6			MELAS/terminal	A3243G (65%)	0.25~1.0g/kg/day	3回/day	経口	吐き気	明らかな効果は不明。	5.2	0.27	19.3	651.4	5.2	0.24	21.7	586
	7			MELAS/terminal	A3243G (54%)	0.25~1.0g/kg/day	3回/day	経口	吐き気	乳酸値がやや低下するとともに安定化した。アラニンも減少した。	6.3	0.25	25.2	687.6	5.8	0.22	26.4	582
	8			MELAS/Leigh	G13513A (85%)	0.25~1.0g/kg/day	3回/day	経口	吐き気	乳酸値が低下するとともに安定化した。アラニンは不変。	3.4	0.15	22.7	536.2	2.1	0.15	14	544
施設B	9			Leigh?	PDHC	0.5g/kg/day	TID	経腸栄養	特になし	乳酸値が低下するとともに安定化した。アラニンも減少した。乳酸値が正常後も、アラニンは低下を続した。	43.8 mg/dl	5.0 mg/dl	8.76	1348.8 (2012.3.19)	18.2	2.4	7.6	610

施設	患者	イニシャル	誕生日	臨床診断	酵素診断	pyruvate			有害事象	効果	使用前				使用后			
						用量	用法	経路			乳酸	PA	L/P	Ala	乳酸	PA	L/P	Ala
施設C	10			ミトコンドリア肝症(ミトコンドリアDNA枯渇症候群)	複合体I+3+4欠損	0.5g/kg/day	3回/day	経腸栄養	吐き気	胆汁うっ滞が徐々に改善したが、10月下旬より急速に肝不全が悪化したため11月10日肝移植となった。	15.2mM	0.44 mM	34.5	587.4	5.02 mM	0.22 mM	22.8	
施設D	11			MELAS	A3243G	0.5g/kg/day	3回/day	経口	下痢	効果については判定不能、主治医の印象では効果はないか？	30.1mg/dl	1.35 mg/dl	22.3		23.9	0.99	24.1	
施設E	12				PDHC	0.45g/kg/d		3経口	下痢	下痢の様子をみながら増量している	20.5	2.38	8.6	660.2	24	2.65	9	550
	13				PDHC	0.52g/kg/d		3経口	下痢	下痢の様子をみながら増量している	23.5	2.75	8.5	561.3	27.4	3.13	8.75	607
	14				呼吸鎖複合体IV欠損	0.78g/kg/d		3経口	下痢	下痢なく順調に増量でき安定	30.5	1.63	18.7		32.8	1.17	28	
施設F	15			MRCO	複合体I+3+4欠損	0.67g/kg/day	3回/日	経管注入	吐き気	0.5g/kg/dayでは、乳酸が下がらなかつたので増量した。乳酸値ならびに乳酸/ピルビン酸比、肝機能異常値が低下した。身がしまり、体重増加を僅かに得ている。	87.2	3	29.2		38.8	1.8	21.5	
施設G	16			Leigh	?	0.5g/kg/d	TID	経口	下痢	2013年10月18日～開始にて効果不明	11.1	1.1	10	426	9.5	0.9	10	410
	17			MELAS	A3243G	0.5g/kg/day	TID	経口	下痢	2013年9月13日～開始したが苦いため拒薬。9月26日卒中様発作あり、ピルビン酸ナトリウムに戻す。	47.6	1.8	26.4	466	79.7	2.5	31.8	911

施設	患者	イニシャル	誕生日	臨床診断	酵素診断	pyruvate			有害事象	効果	使用前				使用后			
						用量	用法	経路			乳酸	PA	L/P	Ala	乳酸	PA	L/P	Ala
施設H	18			Leigh脳症		0.8g/kg/day	TID	経腸栄養	下痢	体重も増加し、状態が悪化し乳酸値が増加したため増量。乳酸値は低下した。内服開始後より痙攣が出現したが、ビルビンの影響か自然歴かは不明。ビルビン酸内服にて生きなが	53.3mg/dl	1.62mg/dl	32.9	343.8nmol/ml	44.8mg/dl	2.26mg/dl	19.8	
施設I	19			Leigh脳症	T893G	0.5g/kg/day	1日4回	胃ろう		投与前から血中乳酸値は低下している。また気管切開、在宅呼吸器の超重症児であり、有効性の評価は困難。	8.6mg/dl	0.41mg/dl			10.6mg/dl	0.65mg/dl		
施設J	20			Leigh脳症	T9185C	0.5g/kg/day	TID	経口	下痢	乳酸、ビルビン酸低下した。持久走大会で今までで一番早く走れた。	49.6	2.13	23.3	487.5	36.6	1.67	22	474
	21			Leigh脳症	mtDNA totalシーケンズ異常なし	0.5g/kg/day	TID	経口	下痢		34.8	2.02	17.2	546.4	25.1	1.65	15.2	
	22			Leigh脳症	複合体V欠損、T8993G	0.5g/kg/day	TID	経口	下痢									
施設K	23			MELAS	A3243G	0.5g/kg/day	分3	経口	下痢	頭痛の回数が少なくなり、また、日常の疲れも軽くなった。	4.38mM	0.16mM	27.3	520.9nmol/ml	5.39mM	0.17mM	31.7	445
	24				複合体1+3+4欠損症	0.5g/kg/day	分3	経口	下痢		2.63mM	0.11mM	23.9	339.4nmol/ml	3.74mM	0.11	34	399
	25			MELAS		0.5g/kg/day	分3	経口		朝起きる時間が早くなった。	2.93mM	0.16mM	18.3	346	1.58mM	0.09mM	17.5	363

施設	患者	イニシャル	誕生日	臨床診断	酵素診断	pyruvate			有害事象	効果	使用前				使用后			
						用量	用法	経路			乳酸	PA	L/P	Ala	乳酸	PA	L/P	Ala
施設L	26			Leigh脳症		0.4g/kg/day (6.0g)	1日3回	経管		0.5g/kg/dを目標に増量した(現在は15kgとなり、0.4g/kg/dayになっている)乳酸値の低下を認めた。心不全が改善した印象。見た目の呼吸状態も多少は改善した印象。	47.2mg/dL	2.12mg/dL	22.3	867.5nmol/mL	9.8mg/dL	0.6mg/dL	16.3	787.5nmol/mL
	27			MELAS		0.45g/kg/day (25g)	1日3回	胃瘻		特に明らかな効果は確認していない。	18.5	0.52	35.5	235.1	14	0.42	33.3	
	28			Leigh脳症		0.6g/kg/day (8g)	1日3回	経口で初めて今は胃瘻		0.5g/kg/dを目標に増量した。明らかな効果は確認していない。	21.4	1.14	18.8		34.8	1.42	24.5	
施設M	29			Leigh脳症	複合体I、IV欠損	1g/kg/day	TID	胃管	高Na血症、死亡	乳酸値は上昇したが、L/P比改善を期待し増量した。病状は進行し、現在は1名は敗血症で死亡	21.5	1.38	15.6	414.6	71.2	3.64	19.5	569
	30			Leigh脳症	複合体I、IV欠損	1g/kg/day	TID	胃管	高Na血症	乳酸値も高いままだが酸血症には至らず重症心身障害児として在宅管理中	24.3	1.51	16	371.3	51.4	2.64	19.4	475
施設N	31			ミトコンドリア脳筋症	G3946A (MTND1)	0.4g/kg/day	TID	経口		乳酸値は変化なし。								
施設O	32			PDHC欠損症	E1α p.R263G変異	0.5g/kg/day		経口	軟便	発語は増えてきた印象あり、夕方に足がつる？こと増えた。	51.8	4.15	12.5	6.8	27.2	2.19	12.4	2.92

施設	患者	イニシャル	誕生日	臨床診断	酵素診断	pyruvate				有害事象	効果	使用前				使用后			
						用量	用法	経路				乳酸	PA	L/P	Ala	乳酸	PA	L/P	Ala
施設P	33			PDHCD	PDHA1	0.5g/kg/day	TID	腸瘻	下痢	家族の人を区別できるようになった。	30	3.1	10	872.8	16	1.1	1.4	323	
	34			PDHCD	PDHA1	1.8g/kg/day	TID	胃瘻	下痢	四肢の動き、笑顔などの表情が表出	79	8.7	9	1634	25	3.2	8	343	
	35			PDHCD	PDHA1	1g/kg/day	TID	経口	下痢	自閉傾向で動きもあまりなかったが、一緒に遊べるようになり、動き回れるようになった	20	2.3	9	405	18	1.9	9	540	
	36			PDHCD	PDHA1	1g/kg/day	TID	経口	下痢	乳児のため、不明	39	4.6	9	724	20	2.4	8	426	
	37			NICCD		0.25g/kg/day	TID	経口	下痢	不明	10	0.4	25	254	12	0.5	24	203	
	38			Leigh	9176T>C	0.5g/kg/day	TID	経口 or 経管	下痢	感冒時の一過性の退行がやや改善傾向	13	0.8	16.2	211.3	24	1.3	18.4	619	
施設Q	39			Leigh	NDUFAF6 (確定作業中)	0.5g/kg/day		胃瘻		体重が増えてきた	20.5	1.3	15.8	3.76	24.7	1.5	16.5	3.7	
	40			PDHC欠損症	E1 α p. A160V	0.5g/kg/day		ED		いまのところ変化なし	22.8	3.5	6.51	5.21	20.4	2.6	7.85	5.6	
	41			MELAS	Complex	0.5g/kg/day		経口		痙攣頻度が減って、はじめて無事に元気で山形まで帰省できた。	18.5	1.2	15.4	3.32	11.9	0.6	19.8	4.24	
	42			Leigh	Complex I+IV	0.5g/kg/day		胃瘻		体重が16-7kgが20kgになった。	24	1.7	14.1		46.7	3.1	15.1		

施設	患者	イニシャル	誕生日	臨床診断	酵素診断	pyruvate				有害事象	効果	使用前				使用后			
						用量	用法	経路				乳酸	PA	L/P	Ala	乳酸	PA	L/P	Ala
施設R	43			CPEO	ミトコンドリアDNA欠失	0.5g/kg/day	TID	経口	吐き気・嘔吐、腹痛		3.0(mm ol/l)	0.13(mmo l)	23						
	44			KSS	ミトコンドリアDNA欠失	0.5g/kg/day	TID	経口	下痢、四肢のむくみ、心不全	心不全のために中止	32.7	0.96	34		36.6	0.99	40		
	45			MERRF	A8344G	0.5g/kg/day	TID	経口	下痢、四肢のむくみ、心不全	心不全のために中止	55.6	1.68	33		67.5	1.44	46.9		
	46			MELAS	A3243G	0.5g/kg/day	TID	経口	吐き気・嘔吐、下痢	内服が負担になり本人希望で中止	25.1	1.05	23.9		32.4	1.35	24		
施設S	47			Leigh	ATPase6	0.5g/kg/day	分2	胃瘻	なし	投与開始数週間以内に四肢の動きが活発となり寝返りが可能となり、覚醒レベルの上があった。									
	48			Leigh	ATPase6	0.5g/kg/day	分2	経鼻	なし	投与開始前にCoQ投与で軽度ADL改善。その後ピルビン酸開始したが変化なし。	15.1	0.65	23.1		9.4	0.35	26.8		
	49			非特異的脳筋症	複合体 I+IV	0.5g/kg/day	分2	経口	なし	眼振の改善、寝返り能力の向上、四肢動作の俊敏性が見られた。	42.3	1.17	36.5		33.3	1.84	18.1		
	50			ミトコンドリアDNA枯渇	複合体 I,III,IV	0.5g/kg/day	分2	経鼻	なし	軽度の筋力改善									

施設	患者	イニシャル	誕生日	臨床診断	酵素診断	pyruvate			有害事象	効果	使用前				使用后			
						用量	用法	経路			乳酸	PA	L/P	Ala	乳酸	PA	L/P	Ala
施設T	51			MELAS	tRNA3243変異+(皮膚・筋)	0.5g/kg/day	TID	胃瘻	なし		26.9	0.61	44.1		23.7	0.74	32	
	52			Leigh脳症	G14439A	0.5g/kg/day	TID	内服	なし		35.4	1.45	24.4		36.8	1.94	19	
	53			PDHC欠損症	E1 α (I8塩基挿入)	0.5g/kg/day	DID	内服	なし		26.1	2.19	11.9	4209	26.8	3.79	7.1	
施設U	54			Leigh脳症	?	0.5g/kg/day	TID	経口 or 経管		活気良好になり、乳酸値も低下したが、経過中に気管喉頭分離術を行っている為、その影響の可能性もあろう	59.8	1.42	42.1	350.1	35.8	0.98	36.5	463
	55			Leigh脳症	複合体1欠損、G3697A	0.5g/kg/day	TID	胃瘻		副作用はなかったが、効果も認めず、開始後1年で中止	12.4	0.67	18.5	336.2	10.5	0.52	20.1	281
	56			MELAS	A3243G (血液で85%)	0.5g/kg/day	TID	経口		乳酸値低下し、母親の話では見違えるように元気になったと。走ることも可能になった。心機能改善は認めていない。	93.4	2.69	34.7		57.9	1.63	35.5	
	57			ミトコンドリア呼吸鎖異常	複合体1,3,4欠損	0.5g/kg/day	TID	経口	嘔気	吐き気は自然に改善 効果に関して、母親は良い印象を持たれている	38.1	1.64	23.2	252.6	14.4	0.56	25.7	253
	58			MELAS	A3243G (詳細不明)	0.5g/kg/day	TID	経口	下痢	下痢の副作用強く、開始後8か月で中止	23.2	1	23.2	406	28	1.19	23.5	
	59			MELAS	複合体1欠損	0.5g/kg/day	TID	経口	腹痛	腹痛は自然に改善 明らかな効果はいまのところ認めていない	15.6	0.84	18.6	354.2	13.4	0.6	22.3	
	60			MELAS	A3243G (詳細不明)	0.5g/kg/day	TID	経口		開始したばかりであり、効果判定不能	24	1.35	17.8		22.4	1.12	20	
	61			PDHC欠損症	E1 α exon10 c.936_939del TAAG	0.5g/kg/day	TID	経口		開始したばかりであるが、母親の話では活動量が増えたよう	18.8	1.78	10.6	442.8	24	2.18	11	630