

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

ミトコンドリア病に対するピルビン酸ナトリウム治療法の検討

研究分担者 齋藤 伸治 名古屋市立大学大学院医学研究科新生児・小児医学分野 教授

研究要旨

ミトコンドリア病に対するピルビン酸ナトリウム治療法の有効性と安全性を評価することを目的としてピルビン酸ナトリウム治療法を8名のミトコンドリア病患者に実施した。対象はMELAS症候群4例、Leigh症候群2例、複合体I, , 欠損症1例、PDHC欠損症1例である。年齢は1歳から21歳であり、性別は男2名、女6名である。高乳酸血症（20mg/dl以上）は5例であった。ピルビン酸療法は投与量0.5g/kgにて開始した。2名が中止となった。理由は、1名は1年の治療で効果がみられなかったことであり、もう1名は下痢の副作用と効果不十分であった。それ以外の副作用として特別なものはなかった。血中乳酸値は2例で低下した。臨床症状については明らかな改善は認めていないが、進行を抑制している可能性が示唆された。

A. 研究目的

ミトコンドリア病に対する保険収載された薬物は未だに存在しない。ピルビン酸ナトリウムはミトコンドリア病の細胞モデルにおいて細胞死を防ぐ効果があることが示され、先行する臨床研究において、乳酸の軽減効果と臨床的有效性が報告されている。現在、ピルビン酸ナトリウムを用いた医師主導治験が企画されているが、未だ実現していない。ミトコンドリア病は進行性の疾患であり、治験開始まで待てない患者様が存在する。そこで、今回私たちは、ミトコンドリア病8例を対象として、ピルビン酸ナトリウム治療法の有効性と安全性を評価する臨床研究を行うこととした。

B. 研究方法

対象とした患者は、MELAS 4名(m.3243A>G変異3例、不明1例)、Leigh症候群2名(m.3687G>A変異1名、不明1名)、複合体I, III, IV欠損症1例、ピルビン酸脱水素酵素（PDHC）欠損症である。年齢は1歳～21歳、男2名、女6名である。

ピルビン酸ナトリウムは一日量0.5g/kgを毎食後に内服とした。下痢の副作用を防ぐために、ピルビン酸ナトリウム3.3gに対して200ml程度の水で薄めて内服するように指導した。

評価については、ミトコンドリア病の重症度スコアおよびNPMDS (The Newcastle Pediatric Mitochondrial Disease Scale)を利用して判定した。開始前、投与開始1, 2, 3, 6, 12か月後に臨床症状と血液ガス、血中乳酸、ピルビン酸、血漿アミノ酸の評価を行う予定とした。副作用チェックとしてNa, K, Cl, Ca, ALT, AST, BUN, Cre, ALP, LDH, CK, TP, Glu, 血算ならびにアンモニアを測定する。

心臓エコー検査、心電図は開始前と3-6か月ごとに評価、脳MRI、脳波は開始前と開始後12か月に評価する予定とした。

（倫理面への配慮）

本研究は名古屋市立大学大学院医学研究科倫理審査委員会の承認を受け、解析にあたっては、ご家族から書面による同意を得た。

C. 研究結果

現在、6例が開始後1年を経過し、2例はそれぞれ10か月、7か月経過している。1年の評価で1例は効果を認めず、研究終了となった。残り5例は明らかな改善とは言えないが、落ち着いた状態であったために、ご家族は継続を希望された。服薬に関しては、経口での服薬は5名、経管による服薬を3名に行っているが、所定の服薬が持続できている。副作用としては、1例で下痢が出現し、効果をはっきりしなかったこともあり、ご家族が研究の中断を希望された。それ以外の患者では問題となる下痢は診られなかった。検査データについては、乳酸の値が低下したと考えられたのは2例であった。その他の検査上の副作用は認めていない。乳酸値の低下と症状との関連はなかった。

D. 考察

倫理審査委員会の審査と承認を受けて、平成24年9月からピルビン酸ナトリウム治療研究を開始した。これまでに6名に対して1年以上の服薬を行うことができた。1年の段階で、ご家族と服薬の継続を協議したところ、1例では期待された症状の改善がみられなかったために、服薬の中止を希望された。残り、5例では継続を希望された。今回の評価では、

明らかな症状の改善と考えられる例はみられなかったが、服薬を開始してから表情が良くなった、通院の回数が減ったなどの印象が述べられ、症状の進行を抑制している可能性が唆された。もともと、ミトコンドリア病は進行性疾患であり、症状の進行がみられないことが治療効果を示している可能性がある。しかし、この状態で改善と評価することは困難であり、長期にわたる経過観察が唯一の評価方法となると考えられた。

副作用に関しては、大きな問題はなかった。しかし、1例で服薬開始8か月の時点で下痢がめだつことを理由に服薬の中止を希望された。下痢の程度自体はあまり強いものではなかったが、服薬開始前よりは便性が悪化し、排便回数も増えた。体重減少などはみられなかった。中止を希望された理由は下痢に加えて、効果がみられなかったことが大きい。もし、明らかな効果がみられれば、継続されていた可能性が高いと考えられた。それ以外には採血上も明らかな副作用はなく、ピルビン酸ナトリウム治療の安全性については、これまでの報告と同じように、大きな問題がないと言えるが、やはり、下痢の合併には注意が必要である。

治療判定として分かりやすい指標である血中乳酸値については、2例で低下したと考えられる。しかし、乳酸の値は3か月ごとの評価でもかなり上下するために、本当に低下したかどうかには慎重な判断が求められる。乳酸値は患者の状態により変動が大きいこともあり、評価が難しい。髄液の乳酸の方が、状態をより良く反映している可能性があるものの、現実的には定期的な測定は困難である。

臨床症状の評価は、更に困難である。これまでの経過では、NPMDsに変化が現れるような大きな変化は認めていない。また、本来進行性の疾患であることを考えると、現状維持自体に意味がある可能性がある。MELASでは梗塞様発作の回数により評価ができるかもしれないが、そのためにはより長期の観察が必要になると思われる。

E. 結論

8名のミトコンドリア病患者に対して、ピルビン酸ナトリウム治療を実施した。安全性には大きな問題はないと言えるが、下痢の合併には配慮が望まれる。臨床的に改善した例はなかったが、症状の安定が得られた可能性が考えられた。効果判定には長期的な検討が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ueda H, et al. Combination of Miller-Dieker syndrome and VACTERL association causes extremely severe clinical presentation. *Eur J Pediatr* (in press)

- 2) Suzumori N, et al. Prenatal diagnosis of X-linked recessive Lenz microphthalmia syndrome. *J Obstet Gynaecol Res* 2013;39:1545-7.
- 3) Hamajima N, et al. Increased protein stability of CDKN1C causes a gain-of-function phenotype in patients with IMAGE syndrome. *PLoS One* 2013;8:e75137.
- 4) Yoneda Y, et al. Phenotypic spectrum of COL4A1 mutations: porencephaly to schizencephaly. *Ann Neurol* 2013;73:48-57.

2. 学会発表

- 1) Togawa T, et al. Comprehensive mutation analysis by next generation sequencing in patients with neonatal intrahepatic cholestasis. 63rd Annual Meeting of American Society of Human Genetics, Boston, USA, 10/22-26/2013
- 2) Hosoki K, Saitoh S. Molecular and clinical study of 30 Angelman syndrome patients with UBE3A mutations. 63rd Annual Meeting of American Society of Human Genetics, Boston, USA, 10/22-26/2013
- 3) Negishi Y, et al. Homoplasmy of a mitochondrial 3697G>A mutation causes Leigh syndrome. 63rd Annual Meeting of American Society of Human Genetics, Boston, USA, 10/22-26/2013
- 4) 青山幸平ら. Greig cephalopolysyndactyly 症候群と MODY2 を伴う隣接遺伝子症候群の1例. 第36回日本小児遺伝学会学術集会 平成25年4月18日
- 5) 根岸豊ら. ミトコンドリア DNA 3697G>A ホモプラスミー変異は Leigh 脳症の原因となる. 第58回日本人類遺伝学会 平成25年11月20-23日 (仙台)

G. 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

