

ミトコンドリア病治療における評価尺度の開発に関する研究

研究分担者 藤井 達哉 滋賀県立小児保健医療センター 病院長

研究要旨

[目的] ミトコンドリア病の臨床評価スケールである Newcastle Pediatric Mitochondrial Disease Scale (NPMDS)では評価が困難な、寝たきりのミトコンドリア病患者の客観的臨床評価を行う目的で、昨年度は種々の評価バッテリーの有用性を検討し、Gross Motor Function Measure (GMFM)の精度が高いことを報告した。今回、NPMDSとGMFMを併用して、4名の寝たきりのミトコンドリア病患者に対するピルビン酸ナトリウム治療の効果判定を行った。[方法] GMFM 評価の出来なかった1例を除き、全例NPMDSとGMFM両方で臨床効果を評価した。12ヶ月以上0.5 - 1.0 g/kg/dayのピルビン酸ナトリウムを内服した4例を評価した。[結果] 4例中3例で治療開始1 - 3ヶ月以内に運動機能の改善を認め、そのうち1名は2年以上改善を維持できた。しかし、改善した3例中2例は治療開始3 - 6ヶ月後から退行が始まった。[結論] NPMDSとGMFMの併用によって、寝たきり患者に於いても客観的に治療効果を評価することが可能であった。ピルビン酸ナトリウム治療は、寝たきりの患者でも、少なくとも短期的には運動機能改善に関して有効であることが客観的に示された。

A. 研究目的

ピルビン酸ナトリウム治療の臨床効果を評価するためには、客観的な評価スケールが必要である。ミトコンドリア病の臨床評価スケールとして国際的に認知されているスケールはNewcastle Pediatric Mitochondrial Disease Scale (NPMDS)である。しかしこの評価スケールでは、運動機能の詳細な変化を捉えることができない。そのため、治療のアウトカムとして大きな変化が期待しがたい寝たきりのミトコンドリア病患者では、NPMDSのみでは臨床効果の客観的評価が困難である。昨年度の研究で、Gross Motor Function Measure (GMFM)がこのような症例に於いても運動機能の改善を検出可能なバッテリーであることが示された。そこで、今回の研究では、4例の寝たきりのミトコンドリア病患者にピルビン酸治療を行い、その臨床効果を、NPMDSとGMFMの併用で評価し、ピルビン酸治療の有用性を検討した。

B. 研究方法

酸化リン酸化異常によるミトコンドリア病の寝たきり患者のうち、12ヶ月以上ピルビン酸治療を継続できた4例を評価した(表1)。ピルビン酸ナトリウムは0.5 - 1.0 g/kg/dayを経口ないし経管投与した。GMFM評価の機会がなかった1例を除き、全例でNPMDSとGMFM両者を同時評価した。GMFMは88の評価項目のあるGMFM-88を使用した。NPMDSは評価スケールの数値が高いほど重症、GMFMでは逆に高いほど運動機能は良好である。治療開始月齢は8 - 100ヶ月(中央値20ヶ月)で、治療継続期間は17 - 66ヶ月(中央値34ヶ月)であった。

[倫理面への配慮]

本研究は、滋賀県立小児保健医療センター倫理委員会に於いて審査され、承認を受けた。全例、ピルビン酸治療についての文書での説明と承諾を得た。

C. 研究結果

4例の治療効果を表2にまとめた。

1 症例1 (m.8993T>G Leigh脳症)

治療開始年齢は8歳4ヶ月であるが、治療開始前は寝返りが不能で、仰臥位で両下肢を45度以上挙上できなかったが、治療開始1ヶ月で寝返り可能となり、両下肢を90度挙上、四肢の動きも素早くなった。NPMDSは全体で3.7ポイント減少(改善)した。NPMDSの評価sectionのうち保護者の主観の影響を受けないSection I - IIIの合計は2ポイント改善していた。GMFMでは総合点(%表記)が3.1増加(改善)した。10歳7ヶ月での再評価でもGMFMの総合点は変化がなく、改善した運動機能が保たれていた。

2 症例2 (m.9176T>C Leigh症候群)

生後8ヶ月でピルビン酸治療を開始したが、数ヶ月の観察では変化なかったが、12ヶ月投与後の1歳8ヶ月で寝返り可能となった。しかし、これが治療効果が自然な発達によるものか区別が困難であった。3歳で急性脳症となって退行。5歳3ヶ月でピルビン酸治療の再評価のため、4週間のwashout期間を設けてから再治療をした。Washoutでも悪化はなく、治療再開2ヶ月でのNPMDS、GMFMは変化がなかった。治療再開11ヶ月では、NPMDSは19.5ポイント増加し、GMFMは0.4減少し、むしろ悪化した。

3 症例3 (複合体I + IV欠損症)

非特異的な脳筋症。治療開始は1歳8ヶ月で、この時点では寝返りは1方向のみ可能で、軽度の嚥下障害があった。治療開始2ヶ月で寝返りが両方向可能となり、嚥下障害が消失した。NPMDS Section I - IIIは3ポイント減少。NPMDS Section IVは9.4ポイント減少。GMFMは2.4増加した。しかし、その後ゆっくり運動機能の退行が始まり、治療開始から12ヶ月でGMFMは3.2ポイント減少した。しかしGMFMで示される運動機能は悪化したのに、痙攣、消化器症状などの改善のため、NPMDSではSection IIが4ポイント減少した。NPMDSの他のSectionは変化なかった。

4 症例4 (mtDNA枯渇症候群)

治療開始は1歳7ヶ月。この症例はGMFM評価を受ける機会がなく、NPMDSのみ。治療2ヶ月後でNPMDSが4ポイント低下したが、低下はSection IVのみであった。NPMDSで検出困難な改善として、腕の動き、顔面筋の動きの改善があったが、これらの変化は叙述的に記載するしかなかった。治療開始3ヶ月に痙攣重積。筋型から脳筋型に進展した。治療41ヶ月の時点ではNPMDSは29.8ポイント増加していた。

副作用は、1例に慢性の下痢があった以外、明確な副作用は認めなかった。

D. 考察

寝たきり患者では、治療による大きな改善が期待しがたく、従って客観的に治療効果を判定するのが困難である。今回、NPMDSに加えて、GMFM-88による評価をすることにより、客観的にピルビン酸治療による運動機能改善が少なくとも短期的には4例中3例にあることが示された。1例は、NPMDSのみでしか評価出来なかったが、治療2ヶ月での有効性は、叙述的にしか評価できない運動機能改善に加えて、NPMDSでも改善が確認できた。しかしこの例ではNPMDSのSection IVでしか改善が見られておらず、保護者の主観的評価も考慮されるSection IVの改善だけでは客観性にやや欠ける問題があった。その後の病状の悪化はNPMDSの全てのSectionで悪化が検知できていた。

寝たきりミトコンドリア病患者へのピルビン酸治療は、短期的には有効性が確認できたが、長期的にも有効であったのは1例のみであった。今後、より多くの患者に長期治療を行うことにより、長期効果の評価を行うことが課題である。

12ヶ月以上の投与に於いても、1例に下痢があった以外に副作用がなく、ピルビン酸ナトリウム治療は安全な治療法と考えられた。

E. 結論

NPMDSに加えて、GMFM-88も同時評価することにより、寝たきり患者に於いても、客観的に治療効果を評価することが可能であった。ピルビン酸ナトリウム治療は、安全で、寝たきり患者に於いても有効性が認められたが、効果は短期的であった。長期効果についてはより多くの治療成績の集積が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Saito K, Kimura N, Oda N, Shimomura H, Kumada T, Miyajima T, Murayama K, Tanaka M, Fujii, T. Pyruvate therapy for mitochondrial DNA depletion syndrome. *Biochim Biophys Acta* 2012;1820:632-636

2. 学会発表

1. Fujii T, Nozaki F, Hayashi A, Kumada T, Hiejima I, Mori M, Miyajima M, Kusunoki T. Efficacy of pyruvate therapy for mitochondrial diseases. *International Symposium on Mitochondria* 2013. Tokyo

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

