

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、長期経過を検討した。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。4 名が中止となった。理由は、効果不十分が 2 名、下痢の副作用と効果不十分が 1 例、本人が内服を嫌がる 1 例であった。それ以外の副作用として特別なものはなかった。MELAS の 1 例では、活動性は改善したが、心筋症の悪化が見れた。

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、すべてのミトコンドリア病が対象とはならない。また、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開始した。第 1 例の開始から 2 年が経過したので、長期経過について報告する。

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、最大 1g/kg まで増量可とした。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 1 2 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

治療継続期間は平均 17 か月である。現在 4 例が中止となった。中止例について記す。1 例目は Leigh 脳症の 6 歳女児である。明らかな副作用はなかったが、効果の実感が得られず、親の希望にて 1 年で中止となった。2 例目は MELAS の 17 歳男性である。本例では下痢の副作用を認め、明確な効果もみられなかったために、8 か月で中止となった。3 例目は PDHC 欠損症の 5 か月女児である。本例では内服開始後活動性が改善する印象をご家族がもたれたが、本人が内服を嫌がるようになり、10 か月で中止となった。4 例目は MELAS の 7 歳男児である。重症度スコア、MRI 病変ともに悪化があり、11 か月で中止となった。

4 例では現在も継続している。その中で、MELAS の 7 歳女児は活動性の改善により、ご家族が継続を希望されているが、心筋症による心機能は次第に悪化しており、心機能の改善効果はみられていない。

長期継続例では活動性の改善をご家族が評価する場合が多く、また、副作用はみられていない。

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。開始から2年経過した所で、8名中4名が中止を希望された。服薬中止の理由は明確な効果がみられなかったことである。副作用が問題となったのは下痢の1例のみであった。この例においても下痢の程度は強くなかったものの、明らかな効果がなかったこともあり、中止となった。また、PDHC欠損例では乳児が服薬を嫌がることで継続が困難になった。このように、少ないとはいえ、下痢の副作用と飲みづらさについては改善が求められる。しかし、それ以上に家族が服薬の継続を実感できるほどの効果が得られなかったことが主要な中止要因であった。

継続を続けている4例においては、ご家族は活動性の改善を評価して、服薬継続を希望されている。臨床スコアに反映されるような程度の改善はみられていないが、活動性の改善は多くのかたが述べられており、共通した効果である可能性がある。継続の1例では、しかし、活動性は改善したが、心機能は持続的に低下し、改善効果はみられていない。ピルビン酸の副作用とは考えづらいが、改善効果は認められなかった。

治療中止例の4例はいずれも治療開始前の血中乳酸値がそれ程たかくなかった。また、臨床的重症度は高めであった。明確な効果が得られなかった理由のひとつとして、血中乳酸値があまり高くなかったことが考えられる。乳酸値が高い例のほうが、乳酸低下が得られ、その結果としての臨床効果が実感されるのかもしれない。一方、多少の副作用はあったものの、著明な悪化や退行はみられず、長期投与においてもピルビン酸療法自体の安全性は高いと考えられた。

E. 結論

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、長期経過を検討した。この経験は、来るべき医師主導治験でのプロトコールに反映される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Goto M, Saito Y, Honda R, Saito T, Sugai K, Matsuda Y, Miyatake C, Takeshita E, Ishiyama A, Komaki H, Nakagawa E, Sasaki M, Uto C, Kikuchi K, Motoki T, Saitoh S. Episodic tremors representing cortical myoclonus are characteristic in Angelman syndrome due to UBE3A mutations. *Brain Dev* 37:216-222, 2015.
- 3) Negishi Y, Hattori A, Takeshita E, Sakai C, Ando N, Ito T, Goto Y-I, Saitoh S. Homoplasmy of a mitochondrial 3697G>A mutation causes Leigh syndrome. *J Hum Genet* 59: 405-407, 2014.
- 4) Okamoto N, Miya F, Tsunoda T, Yanagihara K,

Kato M, Saitoh S, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K. KIF1A mutation in a patient with progressive neurodegeneration. *J Hum Genet* 59:639-641, 2014.

- 5) Okamoto N, Miya F, Tsunoda T, Kato M, Saitoh S, Yamasaki M, Shimizu A, Torii C, Kanemura Y, Kosaki K. Targeted next-generation sequencing in the diagnosis of neurodevelopmental disorders. *Clin Genet* [Epub ahead of print]
- 6) Negishi Y, Miya F, Hattori A, Mizuno K, Hori I, Ando N, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Saitoh S. Truncating mutation in *NFIA* causes brain malformation and urinary tract defects. *Hum Genome Var* 2:15007, 2015.

2. 学会発表

- 1) Yutaka Negishi, Ayako Hattori, Ikumi Hori, Naoki Ando, Fuyuki Miya, Tsunoda Tatsuhiko, Nobuhiko Okamoto, Mitsuhiro Kato, Mami Yamasaki, Yonehiro Kanemura, Kenjiro Kozaki, Shinji Saitoh. Truncating mutation of *NFIA* causes a brain malformation and urinary tract defect. 64th Annual Meeting of American Society of Human Genetics, San Diego, USA, 10/18-21/20
- 2) 根岸豊、堀いくみ、服部文子、安藤直樹、齋藤伸治、水野健太郎、宮冬樹、角田達彦、岡本伸彦、加藤光広、山崎麻美、金村米博、小崎健次郎 *NFIA* 遺伝子変異は1p32-p31欠失症候群の中核症状を規定する 第59回日本人類遺伝学会 平成26年11月20-22日(東京)
- 3) 横井摂理、石原尚子、夏目淳、堤真紀子、大江瑞恵、加藤武馬、稲垣秀人、柳原格、齋藤伸治、倉橋浩樹 水無脳症を呈した *TUBA1A* 遺伝子異常の一例 第59回日本人類遺伝学会 平成26年11月20-22日(東京)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし