

ミトコンドリア脳筋症の臨床的研究と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] 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 NPMDS と Gross Motor Function Measure (GMFM)を併用して、4名の寝たきり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。本年度はその結果を論文発表した。ピルビン酸治療の効果の評価する適切なバイオマーカーがない点が課題として残った。今回、4名のうち長期的にピルビン酸治療が有効であった1名で、新たなバイオマーカーである FGF-21 と GDF-15 の測定を行った。[方法] 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例の寝たきりのミトコンドリア病患者を、GMFM 評価の出来なかった1例を除き、全例 NPMDS と GMFM 両者で臨床効果の評価した。そのうち1例のピルビン酸治療が有効かつ持続しているリー脳症患者の血清中の FGF-21 と GDF-15 の測定を行った。[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。ピルビン酸治療を続行し、効果も持続しているリー脳症候群患者の血清 FGF-21 は 117.5 pg/ml (< 281.0), GDF-15 は 645.9 pg/ml (< 707.4)であった。[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の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が持続的に有効であった1例の FGF-21, GDF-15 は正常範囲であった。今後治療前後のデータの動きの解析も必要である。

A. 研究目的

ピルビン酸ナトリウム治療の臨床効果の評価するため昨年度の研究で、Gross Motor Function Measure (GMFM)とNewcastle Pediatric Mitochondrial Disease Scale (NPMDS)との併用で評価し、ピルビン酸治療の有用性を4例の寝たきりのミトコンドリア病患者で検討した。今回、この結果をさらに検討して論文化すると共に、ピルビン酸治療の有効性と持続性の高かった1例で新たなバイオマーカーである FGF-21 と GDF-15 の測定を行った。

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。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。ピルビン酸治療の長期効果があった例の血清 FGF-21 と GDF-15 を測定した。

[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、ピルビン酸ナトリウム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例の治療効果は前回報告書通りであるが下記に再掲する。

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ヶ月でピルビン酸ナトリウム治療を開始したが、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例に慢性的下痢があった以外，明確な副作用は認めなかった．

これら4例の患者でピルビン酸治療効果と血中乳酸値との間に明確な関連が示されず，乳酸以外のバイオマーカーの必要性が課題となった．そのため，preliminaryなデータとして，ピルビン酸治療に最も反応し，かつ持続の長かった症例1 (m.8993 T>G, Leigh症候群)の血清FGF-21とGDF-15を測定した．その結果，FGF-21は117.5 pg/ml (< 281.0)，GDF-15は645.9 pg/ml (< 707.4)といずれも低値であった．同時測定した血中乳酸，ピルビン酸はそれぞれ13.1 mg/dl, 0.92 mg/dlでいずれも正常であった．ピルビン酸治療中のこの患者に於いては，乳酸値と同様にFGF-21もGDF-15も正常であった．

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．昨年度の研究で，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．

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．この1例に於いて，乳酸より感度，特異度ともに高いとされるバイオマーカー，FGF-21とGDF-15を測定したところ，いずれも正常範囲であった．このことが，ピルビン酸治療効果をこれらのマーカーが示している可能性はあるが，この1例だけ，しかも治療中のデータだけでは結論づけることは不能である．今後，より多くの患者のピルビン酸治療の長期臨床効果を検討するとともに，治療前後の新たなバイオマーカーの動きを検討することにより，生化学的にも効果判定をすることは重要な課題である．

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．また，長期的効果があった症例と短期的に終わった症例で，バイオマーカーの動きにどのような違いがあるかの検討が今後の課題である．少なくとも長期的に有効であった1例ではFGF-21, GDF-15は両者とも正常であった．

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Fujii T., Nozaki F, Saito K et al. Efficacy of pyruvate therapy in patients with mitochondrial disease: A semi-quantitative clinical evaluation study. *Molec Genet Metabol* 2014;112:133-138.

G. 知的財産権の出願・登録状況 該当なし

FGF-21およびGDF-15は久留米大学小児科の八ッ賀秀一先生に測定を依頼した