

ミトコンドリア病に対するピルビン酸ナトリウムの治療効果に関する研究

研究分担者 酒井 規夫 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 准教授

研究要旨

ミトコンドリア病は多くの原因があり、それぞれ異なる病態があり、根本的な治療法が存在しない。我々はPDHC(pyruvate dehydrogenase complex deficiency)を中心として、様々なミトコンドリア病に対して、ピルビン酸ナトリウムを投与し、その臨床的效果について解析したので報告する。

A. 研究目的

ミトコンドリア病はその根本的な治療法がなく、予後不良な疾患であるため、症例レベルで有効性の報告のあるピルビン酸ナトリウムの投与例における有効性を解析し、その対象疾患や投与量に関するデータを収集する。

B. 研究方法

臨床的、生化学的、そして可能なら遺伝学的に診断のついたミトコンドリア病患者に対し、ピルビン酸ナトリウムを投与し、その副作用、有効性について解析する。

症例は6例でPDHC；4例、NICCD；1例、Leigh脳症；1例である。これら症例はすべて遺伝子診断によって確定診断されている。

投与量；ピルビン酸ナトリウムは0.25g/kg/dで開始し、3ヶ月ごとに0.25g/kg/dずつ増量し、最大1.8g/kg/dまで増量した症例あり。

投与期間；6ヶ月から4年間（平均19ヶ月）

評価方法；血中乳酸、ピルビン酸、アミノ酸分析、MRI/MRS、神経学的評価、EEGなど

副作用チェック

	1	2	3	4	5	6
診断	PDHA	PDHA	PDHA	PDHA	NICCD	Leigh ATP6
性別	男児	女児	女児	女児	男児	女児
現年齢	4	15	5	5	14	5
発症時期	新生児期	乳児期	乳児期	新生児期	乳児期	乳児期
診断時年齢	1ヶ月	1	3	2ヶ月	2	2
神経学的症状	重度	重度	重度	重度	なし	重度
投与開始時年齢	8ヶ月	11	4	6ヶ月	14	4
投与量(g/kg/day)	1.5	0.5~0.8	1	1	0.25	0.5
投与期間	4年	4年	8ヶ月	10ヶ月	10ヶ月	6ヶ月

（倫理面への配慮）

本研究は、大阪大学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

PDHC 4例は2例が新生児期発症、2例が乳児期発症の比較的重症例であったが、嚥下機能の改善、活動性の上昇、けいれん頻度の低下などがみられ、家族の満足度もまあまあであった。

NICCDの1例は14歳男児で、それまで安定していたが、交通事故後に肺炎を合併し肝性脳症をきたすが、食事療法、ピルビン酸療法を開始し、徐々に回復している。

Leigh脳症の2歳女児は、発熱により失調の出現、退行を認めていたが、診断後ピルビン酸を開始し、活動性が上がり不随意運動がやや軽減している。

副作用に関しては、開始時、および増量時に軽度の下痢を伴う症例があったが、いずれも整腸剤の使用などで対応可能なレベルであった。

D. 考察

ミトコンドリア病に対するピルビン酸ナトリウムはさまざまな効果があるとされているが、実際の臨床応用はまだまだ十分ではない。しかしながら今回投与を行ったPDHC 4例においては、程度の差はあるが有効性が認められ、大きな副作用を認めなかった。また、Leigh脳症、NICCDの症例においても症状の安定が認められた。今後、有効な評価項目を用いた長期成績法を用いた成績調査が望ましいと考える。

E. 結論

ミトコンドリア病にたいする治療法の一つとして、ピルビン酸ナトリウムは有効性が認められた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Hossain MA, Otomo T, Saito S, Ohno K, Sakuraba H, Hamada Y, Ozono K, Sakai N., Late-onset Krabbe disease is predominant in Japan and its mutant precursor protein undergoes more effective processing than the infantile-onset form., Gene. 534(2):144-54, 2014
- Kimura Y, Mihara M, Kawarai T, Kishima H, Sakai N, Takahashi M and Mochizuki H, Efficacy of deep brain stimulation in an adolescent patient with DYT11 myoclonus-dystonia, Neurology and Clinical

cal Neuroscience, 2:57-59, 2014

- 3) Narita A, Shirai K, Kubota N, Takayama N, Takahashi Y, Onuki T, Numakura C, Kato, M, Hamada Y, Sakai N, Ohno A, Asami M, Matsushita S, Hayashi A, Kumada T, Fujii T, Horino A, Inoue T, Kuki I, Asakawa K, Ishikawa H, Ohno K, Nishimura Y, Tamasaki A, Maegaki Y and Ohno K, A normal pupillary light reflex with chromatic pupillometry in Gaucher disease, *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 1(2): 135-140, 2014

2. 学会発表

- 1) Norio Sakai, Risk benefit analysis for newborn screening for Krabbe disease in Japan, The 2nd Asian Congress for Lysosomal Storage Disease Screening, 6.9.2014
- 2) Norio Sakai. Molecular analysis and treatment for lysosomal diseases., III Scientific and practical conference with international participation, 6.10-11, 2014
- 3) 濱田悠介、和田芳朗、近藤秀仁、山崎早苗、中野さやか、苛原 香、富永康仁、青天目信、下野九里子、酒井規夫、住田裕、大園恵一、異なる臨床経過を辿っているプロピオン酸血症兄弟例の検討、第十回 近畿先天代謝異常症研究会、7.13.2014
- 4) 尾形侑香、村西加奈子、近藤秀仁、山崎早苗、中野さやか、濱田悠介、苛原 香、富永康仁、青天目信、下野九里子、酒井規夫、大園恵一、当科における小児型ポンペ病4症例への酵素補充療法の経過、第十回 近畿先天代謝異常症研究会、7.13.2014
- 5) M A Hossain, K Higaki, M Shinpo, E Nanba, Y Suzuki, M Alfadhel, K Ozono, N Sakai, Chemical chaperone treatment for galactosialidosis: chaperone effect of NOE Von -galactosidase activities in galactosialidosis fibroblasts, SSIEM2014, 9.3.2014
- 6) 苛原香、ゴーシェ病2型、第2回ゴーシェ病フォーラム、9.20.2014
- 7) 酒井規夫、異染性白質ジストロフィーの診断と治療戦略、米子セミナー、10.12.2014
- 8) 近藤秀仁、新實理子、濱田悠介、苛原香、酒井規夫、大園恵一、異なる臨床経過を呈したゴーシェ病の兄弟例、第19回日本ライソゾーム病研究会、10.3.2014
- 9) 衛藤義勝、岩本武雄、藤崎美和、高村歩美、梅田稔子、辻嘉代子、大橋十也、井田博幸、衛藤薫、濱田悠介、新實理子、近藤秀仁、苛原香、酒井規夫、Niemann Pick C(NPC)患者での血清オキシステロール測定の診断への有用性に関して、第56回日本先天代謝異常学会、11.13-15.2014
- 10) 田中あけみ、濱崎考史、門野千穂、工藤聡志、奥山虎之、酒井規夫、小須賀基道、加藤剛二、小林良二、加藤俊一、ムコ多糖症II型重症型の造血幹細胞移植の脳に対する効果とIDS遺伝子変異について、第56回日本先天代謝異常学会、11.13-15.2014
- 11) Hideto Kondo, Michiko Shimpo, Yusuke Hamada, Kaori Irahara, Koji Tominaga, Shin Nabatame, Norio Sakai, Keiichi Ozono, The investing of pyruvate therapy for patients with mitochondrial disorders, 第56回日本先天代謝異常学会、11.13-15.2014
- 12) Kaori Irahara, Yusuke Hamada, Sanae Yamazaki, Sayaka Nakano, Hideto Kondo, Michiko Shimpo,

Norio Sakai, Keiichi Ozono, The study of developmental profile in patients with mucopolysaccharidosis type 2, 第56回日本先天代謝異常学会、11.13-15.2014

- 13) Yoichi Wada, Norio Sakai, Kunihiko Aya, Shinsuke Ninomiya, Kenji Waki, Yoshio Arakaki, The late infantile form of metachromatic leukodystrophy with intrathecal enzyme replacement therapy, 第56回日本先天代謝異常学会、11.13-15.2014
- 14) Michiko Simpo, Hideto Kondo, Yusuke Hamada, Kaori Irahara, Norio Sakai, Keiichi Ozono, Six cases of metachromatic leukodystrophy, 第56回日本先天代謝異常学会、11.13-15.2014
- 15) 酒井規夫、ホセイン モハマッド・A、クラッペ病に対するケミカルシャペロン、シンポジウム遺伝疾患に対する低分子シャペロン療法、第59回日本人類遺伝学会、11.19-22.2014、舟掘
- 16) 田中あけみ、濱崎考史、門野千穂、工藤聡志、奥山虎之、酒井規夫、小須賀基道、新實理子、加藤剛二、小林良二、澤田智、鈴木康之、石毛美香、麦島秀雄、矢部晋正、加藤俊一、ムコ多糖症II型重症型の造血幹細胞移植の脳に対する効果とIDS遺伝子変異について、第59回日本人類遺伝学会、11.19-22.2014、舟掘
- 17) Norio Sakai, Lysosomal diseases; Basic pathology and treatment strategy、リエゾンラボ研究会、12.17.2014、熊本
- 18) 酒井規夫、先天型、古典型筋強直性ジストロフィーの小児期における診療のポイント 第6回遺伝カウンセリングアドバンスセミナー、1.10.2015、大阪

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