

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
令和元年度 分担研究報告書
ペントサンポリ硫酸製剤によるムコ多糖症の治療に関する臨床研究

研究分担者 鈴木康之 岐阜大学医学教育開発研究センター

研究要旨

ムコ多糖症は病型別に酵素補充療法の開発が進んでいるが、未だ酵素製剤のない病型が存在し、また製剤があっても長時間の点滴、高額な薬価、骨関節症状や中枢神経症状への効果が限定的であるなど、多くの制約が存在する。一方、造血幹細胞移植は、ドナーの確保、安全性などの面で、全ての患者に適用することは難しい。ペントサンポリ硫酸は古くから臨床で安全に使用され、モデル動物実験で、病型に関係なく骨関節症状や中枢神経症状への効果が期待されている。今回、ムコ多糖症II型男性患者3名に対して安全性について臨床研究を行い、良好な結果を得た。

研究協力者

戸松俊治（デュポン小児病院）
折居建治、深尾敏幸（岐阜大学小児科）

A．研究目的

モデル動物実験で、病型に関係なく骨関節症状や中枢神経症状への効果が期待されているペントサンポリ硫酸PPSのヒトに対する安全性を検証する。

B．研究方法

ムコ多糖症 II 型男性成人患者 3 名（24 歳、34 歳、37 歳）に対して PPS0.5mg/kg および 1.0mg/kg を週 1 回、12 週間皮下注し、安全性、バイオマーカーの変化、臨床所見の変化を分析した。
（倫理面への配慮）岐阜大学大学院医学研究等倫理審査委員会の承認のもとに、参加者への書面による説明と同意を得て実施した。

C．研究結果

（安全性）PPSの皮下注射は3例とも問題なく重大な副反応も認められなかった。皮下注射部位の軽度の痛みと皮下出血が認められた。
（臨床所見）1例で関節痛の減少が認められ、関節可動域の改善の認められた症例もあった。6分間歩行や3分間昇段では改善は認められなかった。
（バイオマーカー）尿中・血中のGAGレベルは有意な変化は認められなかった。各種サイトカインでは、MIFが減少傾向が認められた。

D．考察

PPSは古くから抗凝固剤として臨床使用されている安全で安価な薬剤である。また獣医領域では関節症治療薬として使用されている。また作用機序はTLR4を介した炎症反応を抑制することが期待されていることから、ムコ多糖症の病型に依存せず、どの患者にも使用可能である事が期待される。今回の臨床研究で安全性が確認され、部分的にはあるが臨床効果も期待される結果であった。今後は、他の病型に広げ、また小児患者への投与についても検討する予定である。

E．結論

PPSはムコ多糖症に対する補助的治療薬として安全に使用できる可能性が示唆された。

G．研究発表

1. 論文発表
Orii KE, Lim A, Tomatsu S, Stapleton M, Suzuki Y, Simonaro CM, Schuchman EH, Fukao T, Matsumoto T. Safety Study of Sodium Pentosan Polysulfate for Adult Patients with Mucopolysaccharidosis Type II. *Diagnostics* 2019;9:226
doi:10.3390/diagnostics9040226

2. 学会発表 なし

H．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

表 ムコ多糖症 II 型 3 例の臨床所見 (Orii KE et al. Diagnostics 2019;9:226)

Table 1. Clinical Outcomes in Mucopolysaccharidoses II (MPS II) Patients before and after Pentosan Polysulfate (PPS) Treatment.

	Patient 1		Patient 2		Patient 3	
	Before	After	Before	After	Before	After
6-Minute Walk Test	495 m	480 m	425 m	410 m	N/A	N/A
3-Minute Stair Climb Test	173 steps	153 steps	188 steps	187 steps	N/A	N/A
Shoulder Range of Motion						
Flexion	R 134, L130	R 140, L 140	R 126, L124	R 132, L138	R 170, L170	R 170, L170
Extension	R 50, L 45	R 50, L 45	R 50, L 45	R 48, L 43	R 30, L 30	R 30, L 30
Abduction	R 90, L 130	R 120, L 130	R 80, L 80	R 128, L 148	N/A	N/A
Adduction	R 28, L 38	R 60, L 55	R 20, L 20	R 52, L 37	N/A	N/A
Outer rotation	R 70, L 90	R 65, L 80	R 5, L 5	R 5, L 6	N/A	N/A
Inner rotation	R 90, L 51	R 90, L 90	R 10, L 10	R 85, L 80	N/A	N/A

図 PPS 投与前後の MIF の変化 (Orii KE et al. Diagnostics 2019;9:226)

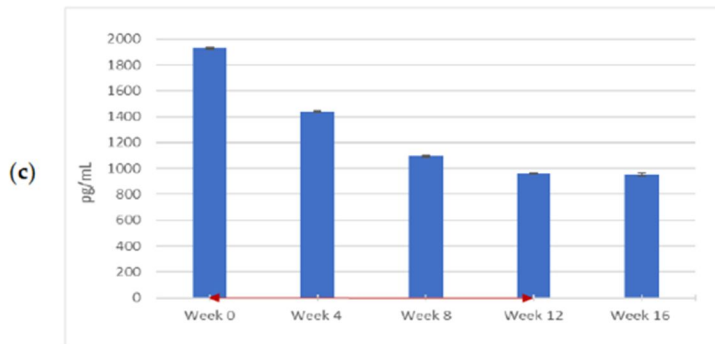


Figure 1. Blood serum migration inhibitory factor (MIF) levels throughout PPS treatment. Three adult males with attenuated MPS II were administered weekly PPS injections for 12 weeks at a dosage of 0.5 mg/kg for the first injection and 1.0 mg/kg for all subsequent injections. Patients 1, 2, and 3, are represented by (a), (b), and (c), respectively. Blood serum samples were measured for MIF levels using a human antibody enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (R and D Systems) at the start of the clinical trial, before weekly PPS injections, and were then taken every 4 weeks for 16 weeks in Patients 2 and 3 before the injection. For Patient 1, measurements were taken at weeks 4, 10, 14, and 17, as a seizure occurred between injections 7 and 8 and treatment was halted for two weeks. Bars represent standard error of the mean ($n = 3$). The red, double-headed arrows indicate the start and end of the PPS injection period.