

自閉スペクトラム症児童を対象とする 5-ALA リン酸塩経口投与効果の検証

松崎秀夫

福井大学 子どものこころの発達研究センター

【研究の背景】

自閉スペクトラム症(以下、ASD)は社会性障害・常同行動を主徴とする神経発達症である。原因不明で生物学的に根拠のある治療法が存在しない。近年、ASD 児童に酸化ストレス異常の合併を指摘する報告(Giulivi et al 2010; Goh et al 2014; Pei & Wallace 2018; Wang et al 2022)が相次ぐなか、我々は末梢血中フリーラジカル 3 種の消去活性測定が ASD 児童の判別に役立つことを発見し、特許権利化した(特許 6830578 号; Hirayama et al 2020)。

この経験から、我々は「脳内酸化ストレス異常が ASD の診療標的になる可能性」を考え、ポルフィリンの前駆体である 5-アミノレブリン酸(5-ALA)がヘムの活性化を介してシクロムの合成を促し、ミトコンドリア機能を向上させる点に着目して、特定臨床研究「自閉スペクトラム症に対する 5-アミノレブリン酸サプリメントの有効性を検討する二重盲検ランダム化比較試験」(jRCTs051190017)を実施し、5-アミノレブリン酸(5-ALA)リン酸塩 25 mg の 12 週間服用が ASD 成人の常同行動の軽減に有用であることを見出した。しかし、18 歳未満の ASD 児童に対する 5-ALA の効果は不明である。

【目 的】

自閉スペクトラム症(以下、ASD)には生物学的根拠のある治療法がない。申請者は、ASD 成人を対象に 5-ALA リン酸塩の投与効果を検証する特定臨床研究を行い、常同行動の有意な軽減を確認した。本研究では 18 歳未満の ASD 児童に対する 5-ALA リン酸塩の特定臨床研究を実施する。この試みが成功すれば自閉スペクトラム症の児童・成人を対象とする 5-ALA 塩酸塩による医師主導治験の実現が視野に入る。

【方 法】

ASD 児童を対象に、5-ALA リン酸塩サプリメントの効果を確認する目的で、福井大学医学部附属病院においてプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施する。試験物用量は 1C/日にしぼる。エントリー時の臨床診断(Visit 0)で選ばれた被験者は、試験物(以下、ALA)1Cもしくはプラセボ 1C を無作為に割り付けられ、1 日 1 回 12 週間の内服を継続して、各 Visit で ADOS-2、SRS-2、ABC-J 等による心理検査を含む臨床評価と採血を受ける。全観察終了後に Key Open を行い、心理検査の解析結果により 5-ALA の有効性を評価する。また、採血により得た新鮮な末梢血単核細胞のミトコンドリア呼吸能や血漿中還元型グルタチオンなどミトコンドリア機能を表象するマーカーの測定を行い、投与効果との相関を探る。

【結 果】

本計画は福井大学臨床研究審査委員会において承認(認定番号:CRB5180014)され、2025 年 3 月末に試験を終了した。最終的に FAS(Full Analysis Set): 43 名(プラセボ群 23 名、ALA 群 20 名)、PPS(Per Protocol Set): 42 名(プラセボ群 22 名、ALA 群 20 名)、SS(Safety Set): 44 名(プラセボ群 23 名、ALA 群 21 名)のデータを Key Open 後に解析した。

主要評価項目として ABC-J の常同行動スコアにおける Visit 3 - Visit 1 の変化量を設定したが、FAS 解析(N=43)ではプラセボ群(-0.70 ± 2.49 点)と ALA 群(-0.35 ± 3.56 点)の群間(-0.35 点【95%CI: -2.22 to 1.53】)に有意差はなかった

($p: 0.71$)。これは PPS 解析 ($N=42$: プラセボ群: -0.73 ± 2.55 点; ALA 群: -0.35 ± 3.56 点、群間差: -0.38 点【95%CI: -2.29 to 1.54 】、 $p: 0.69$)でも同様だった。混合効果モデル解析も行ったが、FAS・PPS のいずれも有意差はなかった ($p>0.05$)。副次的評価項目として、ABC-J 常同行動スコア以外のスコアにおける Visit 3 - Visit 1 の変化量を設定したが、これらにも有意差はなかった ($p>0.05$)。

さらに安全性評価 (SS, $N=44$)として有害事象(嘔気、嘔吐、発熱、アレルギー、その他)を検証したが、両群とも「なし」が100%で、5-ALA 投与による明らかな有害事象の報告は全く認められず、安全性には問題がなかった。

【考 察】

今回の研究では、主要評価項目/副次評価項目のいずれにおいても有意な効果、有害事象ともに認められなかった。このため ASD 児童対象の 5-ALA 投与は安全ではあるが、プラセボに比して有意な症候の改善を示さないと結論した。ただし、副次評価項目のうち ADOS-2 評価の常同行動 (RRB) スコアにおいては、より大きな改善傾向が認められた (FAS 解析: ADOS-RRB スコアで ALA 群により大きな改善傾向【 $p=0.08$ 】、PPS 解析: ADOS-RRB スコアで ALA 群により大きな改善傾向【 $p=0.10$ 】)。今回は各群 20 例前後が限界だったが、例数が上がれば有意な結果が得られる可能性はある。また、各群のスコアにばらつきが大きかった印象があり、Responder/Non-Responder を選り分ける層別化解析も有用かと考えられる。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

5-ALA は、塩酸塩が脳腫瘍および膀胱癌の術中診断薬として上市され、5-ALA 製剤の医薬品としての品質や安全性・薬物動態はすでに確認されている。このため、本研究で 5-ALA リン酸塩の効果が確認できれば、ドラッグ・リポジショニングによって比較的スピーディかつ円滑に ASD を対象とする医師主導治験に移行できる利点があった。また、ASD の常同行動には、一般に強迫性障害に準じた処置がとられる。強迫性障害治療は選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) の使用が健康保険で認められている。しかし児童への SSRI 処方には自殺企図を有意に高めるリスクがあり、2003 年に厚生労働省が 18 歳未満のうつ病患者にパロキセチン使用禁忌の勧告を出している。「SSRI が自殺関連行動を有意に増加させる」とのメタ解析報告もある (Posner et al, 2007; Cipriani et al, 2016)。このため当事者が SSRI 内服を敬遠する傾向が強い。薬物療法以外の治療手段には応用行動分析による早期療育があるが、常同行動の改善は得られにくい。この点、5-ALA 製剤は ASD の「常同行動」を安全に治療できる可能性があり、かつ、療育と比べて圧倒的に速やかな効果の発現が期待できた。

残念ながら本研究では小児における ALA の有効性は主要評価項目では証明されなかったが、安全性は確認された。ADOS-RRB スコアでの改善傾向は FAS・PPS 解析で一貫して認められ、今後の研究で検討すべき所見である。例数を上げれば ASD 児童の常同行動に対する有効性に関して有意な効果が認められる可能性はあり、今後も研究の進展に努めたい。

【参考・引用文献】

1. Giulivi C, Zhang YF, Omanska-Klusek A, Ross-Inta C, Wong S, Hertz-Picciotto I, Tassone F, Pessah IN. Mitochondrial dysfunction in autism. JAMA. 2010 Dec 1;304(21):2389-96.)
2. Goh S, Dong Z, Zhang Y, DiMauro S, Peterson BS. Mitochondrial dysfunction as a neurobiological subtype of autism spectrum disorder: evidence from brain imaging. JAMA Psychiatry. 2014 Jun;71(6):665-71.
3. Pei L, Wallace DC. Mitochondrial Etiology of Neuropsychiatric Disorders. Biol Psychiatry. 2018 May 1;83(9):722-730.
4. Wang J, Fröhlich H, Torres FB, Silva RL, Poschet G, Agarwal A, Rappold GA. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress contribute to cognitive and motor impairment in FOXP1 syndrome. Proc Natl Acad Sci U S A. 2022 Feb 22;119(8):e2112852119.
5. Hirayama A, Wakusawa K, Fujioka T, Iwata K, Usui N, Kurita D, Kamenoy Y, Wakuda T, Takagai S, Hirai T, Nara T, Ito H, Nagano Y, Oowada S, Tsujii M, Tsuchiya KJ, Matsuzaki H. Simultaneous evaluation of antioxidative serum profiles facilitates the diagnostic screening of autism spectrum disorder in under-6-year-old children. Sci Rep. 2020 Nov 26;10(1):20602.