

2014/5088A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

ミトコンドリア病の調査研究

(H26-難治等（難）一般-053)

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 後 藤 雄 一

国立精神・神経医療研究センター

平成 27 (2015) 年 5 月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

ミトコンドリア病の調査研究

（H26-難治等（難）-一般-053）

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 後 藤 雄 一

国立精神・神経医療研究センター

平成 27（2015）年 5 月

目 次

I. 総括・分担研究報告	1
II. 診断基準に関する資料	15
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	31
IV. 主な刊行物・別刷	39
V. 研究班員名簿	149

総括・分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
総括・分担研究報告書

ミトコンドリア病の調査研究

研究代表者 後藤 雄一 国立精神・神経医療研究センター神経研究所

研究要旨 ミトコンドリア病の症状は多臓器に及び、心疾患、眼疾患、代謝性疾患としても重要な病気である。本研究班ではミトコンドリア病の正確な診断とそれに基づく適切な治療を目的として、グローバルな観点から診断基準・重症度スケールの策定、診療ガイドラインの策定、患者レジストリーを実施する。本年度は、指定難病のための診断基準、重症度分類を作成し、平成27年1月からの新規申請要項に組み込まれた。情報提供については、患者会でのセミナー、難病情報センターへの情報提供を行った。患者レジストリーについては、国立精神・神経医療研究センターにweb登録システムのプロトタイプを完成させ、平成27年度からの登録開始を目指している。診療ガイドラインの作成は、実用化研究班（村山班）と連携して行うこととした。

分担研究者

- (1) 小坂 仁 自治医科大学小児科
- (2) 大竹 明 埼玉医科大学小児科
- (3) 北風政史 国立循環器病研究センター・研究開発基盤センター
- (4) 古賀靖敏 久留米大学医学部小児科
- (5) 小牧宏文 国立精神・神経医療研究センター
- (6) 佐野 輝 鹿児島大学医学部精神神経科
- (7) 末岡 浩 慶應義塾大学産婦人科
- (8) 田中雅嗣 東京都健康長寿医療センター
- (9) 三牧正和 東京大学医学部小児科
- (10) 山唄達也 東京大学医学部耳鼻咽喉科
- (11) 米田 誠 福井県立大学看護福祉学部

- (10) 萩野谷和裕 東北大学小児科
- (11) 村山 圭 千葉県こども病院代謝科

A. 目的

ミトコンドリアはすべての細胞内において、エネルギーを産生する小器官である。ミトコンドリアに異常があると、大量のエネルギーを必要とする神経・筋、循環器、代謝系、腎泌尿器系、血液系、視覚系、内分泌系、消化器系などに障害が起こる。なかでも、中枢神経や筋の症状を主体とするミトコンドリア病が代表的な疾患である。

国内においてミトコンドリア病の患者数の厳密な実態調査は行われていない。その理由は患者が多くの診療科に分散していること、診断基準が明確ではなかったことなどが挙げられるが、そのもっとも大きな要因は確定診断に必要な病理、生化学、遺伝子検査の専門性が高いことにある。平成21年10月にミトコンドリア病が特定疾患に認定され認定基準が制定されたが、ミトコンドリア糖尿病やレーバー病の登録がされにくいという問題があった。

また英国では、ミトコンドリア病の一部の病型で、核移植を用いた生殖補助医療の適応が本格的に試みられようとしている（Nature 465: 82-85, 2010）。そのような世界的な研究や医療の流れに遅れないような本

研究協力者

- (1) 太田成男 日本医科大学大学院医学研究科
- (2) 岡崎康司 埼玉医科大学・ゲム医学研究センター
- (3) 金田大太 大阪赤十字病院神経内科
- (4) 小松有希子 国立精神・神経医療研究センター
- (5) 砂田芳秀 川崎医科大学神経内科
- (6) 須藤 章 北海道大学医学部小児科
- (7) 中野和俊 東京女子医科大学病院小児科
- (8) 西野一三 国立精神・神経医療研究センター
- (9) 中川正法 京都府立医科大学附属北部医療センター

邦での調査研究が必要である。

本研究班では、ミトコンドリア病の検査手段（病理検査、生化学検査、DNA 検査）の標準化と集約的診断体制の確立、本疾患に関する情報提供手段の整備等を行い、臨床病型、重症度、合併症、主な治療の内容などの全国調査を行う。患者レジストリーを進め、具体的な治療に関する臨床研究や治験を進めるコーディネーター役を行うこと、また主に小児のミトコンドリア病を対象としている難治性疾患実用化研究事業の村山班と連携し、本研究班では成人のミトコンドリア病と多臓器症状に関する診療ガイドラインを作成するとともに、患者会での勉強会、難病情報センター等を活用し、広報活動を行うことを目的とする。

B. 方法

1) 診断フローチャートの作成と検査標準化

先の研究班活動（平成 23 年度～平成 25 年度）において始めた、ミトコンドリア病の診断に必要な 3 種類の検査方法（病理検査、生化学検査、遺伝子検査）の標準化と集約的な診断体制の構築を継続する。特に遺伝子検査の重要性が一段と増しており、臨床検査としての遺伝子検査実施体制の構築が行われる中に、ミトコンドリア病の遺伝子検査を位置づける。

① 遺伝子検査の実施と標準化

実用化研究事業の村山班と協力して、国立精神・神経医療研究センター、埼玉医科大学などを中心として、mtDNA 検査と核 DNA 上の原因遺伝子について、医療の中にどのように組み込むかを明確にする。また、先端的遺伝子検査（出生前診断）や適切な遺伝カウンセリングの提供体制を整備する。〈後藤、大竹、田中、末岡、小松〉

② 病理検査の実施

ミトコンドリア異常を病理学的に捉えることは現在でも重要であり、国立精神・神経医療研究センターを中心に検査の実施と標準化を行う。骨格筋以外の罹患臓器（心、腎、肝など）の病理所見についても検討する。〈後藤、西野〉

③ 生化学検査の標準化

ミトコンドリア代謝系の異常を捉える生化学検査も確定診断に必要であり、特に小児期早期に発症する重症な代謝疾患を適切な診断できる体制を、国立精神・神経医療研究センター、埼玉医科大学等で拠点化して検査を実施し、標準化を行う。

〈後藤、大竹、村山〉

2) 認定基準の改定、重症度スケール、グローバルな診断基準作成に参加

新たな難病政策における指定難病として、診断基準と重症度分類を策定する。欧米で進んでいる新たな診断基準作成の動きに応じて、わが国の代表として参加する。この動きは、患者レジストリーにおける情報項目の共通化、将来の国際共同治験を推進するための基盤整備を行う。

〈後藤、古賀、大竹、小牧〉

3) 診療ガイドラインの作成

ミトコンドリア病では、多くの臨床病型が知られている。ミトコンドリア病に比較的良好に合併する臓器症状を診ている関連診療科（循環器科：北風、耳鼻科：山唄、精神神経科：佐野、など）の専門医も参加し、実用化研究事業の村山班と協力して、診療ガイドラインを作成する。〈全員〉

4) ミトコンドリア病に詳しい医師のネットワークと情報提供体制の整備

患者・家族や本疾患を診ている医療従事者に対して、本疾患の医療情報をホームページ等で提供する。また保健所等でのセミナーも積極的に行う。「ミトコンドリア病に詳しい医師のネットワーク」を構築する。〈小牧、三牧〉

5) 実態調査を兼ねた患者レジストリーの構築

全国の主要な総合病院に対して、小児科、神経内科ばかりでなく、耳鼻咽喉科、眼科、精神科、循環器内科、腎臓内科、糖尿病内科などにも、調査用紙を配布する実態調査を平成 27 年度に行う。実用化研究事業の村山班と協力して、連携しながら、日本におけるミトコンドリア病患者レジストリーを構築する。〈小牧、大竹、三牧〉

C. 結果と考察

1) 診断フローチャートの作成と検査標準化

ミトコンドリア病の確定診断には、病理検査、生化学検査、遺伝子検査を行い、総合的な評価が必要である。

① 病理検査

骨格筋の病理検査は国立精神・神経医療研究センター（以下NCNP）が中心となって実施しており、今後も継続する。

② 生化学検査

検体は線維芽細胞もしくは各臓器を用いている。NCNPと埼玉医科大学（千葉こども病院）で行われている。NCNPは神経症状を主体とする小児・成人例を、埼玉医科大学では主に代謝異常症状を中心とする乳児、小児例を中心に生化学検査を行っている。

<後藤、大竹、村山>

③ 遺伝子検査

（拠点形成、検査会社の関与、集約化について）

本疾患は、遺伝型と表現型が一对一に対応しない、一部の検査をして変異が同定されない場合には有用な情報が得られない、という特徴があるため、可能であれば集約すべきである。

ミトコンドリアDNAの全周シーケンスを行える施設としてNCNPなどのいくつかの施設、検査会社があるが、その役割分担を費用の面を含めて検討し、検査依頼に際しての基準、検査体制の整備、啓発が必要である。NCNPでは、次世代シーケンサーを用いたミトコンドリアDNA検査を試みているが、精度の面でサンガー法が優れており、直ちに測定法を変更できる状況ではない。

また、研究代表者の後藤は、すでに病因として

分担研究者の大竹らは、埼玉医科大学を中心に、千葉こども病院、自治医科大学、東京都健康長寿医療センターと協力して、特に乳児期発症の重症ミトコンドリア病に関して、酵素診断から網羅的な遺伝子検査にいたる系統的病因検索システムを構築した。次世代シーケンサーを用いたエキソーム解析を行い、多数の症例で病因となる遺伝子変異を同定し、核DNA遺伝子検査のフローチャートを提供した。<大竹>

2) 診断基準、重症度スケールの作成

診断基準

2009年に制定した「ミトコンドリア病の認定基準」には、何点か問題点があった。

①症状としての糖尿病の項目を入れていない。実は糖尿病を認定基準にそのまま入れると患者数が5万人を超える可能性があり、難病指定の要件に抵触するという危険性があったからである。しかし、糖尿病単独の患者が認定されないというのは問題であり、糖尿病を症状の1項目に入れることについては異論がない。ただその際、重症度で線引きをするという方法を採用する必要があった。

しかし、平成26年5月23日に成立し、平成27年1月1日施行された「難病の患者に対する医量等に関する法律」において、国や地方公共団体が医療費支援を行う「指定難病」の考え方に大きな変化があった。

即ち、対象患者数の定義が、「人口の0.1%程度以下であること」とされ、患者数による制限が緩和された。実際は、日本の人口は約1.27億人であり、その0.1%は約12.7万人となるが、当面の間は、0.15%未満を目安として、具体的には間ジャスが18万人（0.142%）未満であった場合には「0.1%以下に」に該当するものとするという見解が出された。これにより、ミトコンドリア機能異常による糖尿病患者は十分その範囲内にあることから、診断基準に糖尿病をいれることに障害がなくなった。

②これまでの診断基準では、確定診断のためには病理学的、生化学的、遺伝学的な有意な所見のうち、2つ以上の項目を必要とすることを条件にしていた。その理由は、単に変異遺伝子が血液で証明されたのみでは他臓器症状がミトコンドリア機能低下に由来するかが明確でなく、基本的には罹患臓器の検体を使ってミトコンドリア異常を確認することが一般的であるからである。しかし、眼症状を主体とするレーベル遺伝性視神経萎縮症（レーベル病）では、ほとんどが眼に限定した臨床症状をもつ患者であり、眼球について病理学的、生化学的検討を加えることは不可能であったために、これまでの認定基準ではレーベル病患者は診断基準を満たすことができないことが多かった。この点

は、以前から担当部署の疾病対策課からの問い合わせもあり、次回の改訂時に改善すべ問題として挙がっていた。

この点については、日本神経眼科学会でも憂慮すべき問題として認識しており、独自に診断基準を策定しており難病認定のための動きをしていた。平成26年9月になり、この点について研究班と学会がメールでやり取りし、レーベル病においては遺伝子変異と眼底所見をもって確定する改訂案をまとめ、新しい診断基準案にこの点を盛り込んだ。

重症度スケール

診断基準を広く患者を網羅することに主眼を置いて改訂したと平行して、医療費補助を受けられる患者を選定する目的で「重症度スケール」が必要である。すでに、2008年の厚生労働科学研究費(古賀靖敏班長)において作成されたものを基盤にして、昨年までの研究班で案を作成してあり、これを土台にして「重症度スケール」を本研究班で検討し確定した。

その他、診断基準、重症度スケールに関わること

一方で、国際治験などを施行するために難病研究のグローバル化が重要とされており、診断基準とレジストリーにおける登録項目のグローバル化が望まれる。そのために、この研究班で作成した日本案を諸外国に示して統一化を目指すことが望ましいため、この案で行った疫学的調査を行い、論文として公表することを予定している。

また、今回の新しい診断基準には、遺伝子検査が重要な診断項目として含まれているが、ミトコンドリア病に関係する遺伝子は複雑な検査を必要とするミトコンドリアDNA以外に、すでに200個近くの核DNA上の原因遺伝子が含まれており、これらの検査を医療の中にどのように組み込むかが大きな課題である。

3) 診療ガイドラインの作成

実用化研究班(村山班)と協力して、診療ガイドライン作成を行う予定であるが、本年度はその計画の役割分担を行うことに止まった。

4) ミトコンドリア病に詳しい医師のネットワークと情報提供体制の整備

患者・家族や本疾患を診ている医療従事者に対して、本疾患の医療情報を難病情報センター等の情報媒体で提供することを目指しており、本年度は新たな診断基準、重症度スケールの紹介を中心に、難病情報センターに情報を提供した。

平成24年度に医師が患者への説明を行う際に使用する「ミトコンドリア病ハンドブック」を作成した。引き続き、難病情報センターHPからダウンロードできるように配慮した。

(http://www.nanbyou.or.jp/upload_files/mt_handbook.pdf)

患者向けのセミナーとしては、「ミトコンドリア病患者の会」主催の勉強会を、平成26年6月22日(川崎)と平成26年10月11日(大阪)に開催した。また、平成26年11月9日(東京)で先天代謝異常症患者会フォーラムで講演を行った。

「ミトコンドリア病に詳しい医師のネットワーク」を構築する計画については、当初予定していた全国を7つの地域に分け、それぞれの地域毎にミトコンドリア病をよく知る小児科、神経内科の専門医が担当し、医療情報の提供や実態調査の援助をする計画である。日本ミトコンドリア学会と連携して行う事を想定しており、平成27年度に具体的な活動を行うこととしている。

5) 実態調査を兼ねた患者レジストリーの構築

実態調査については、平成25年度にミトコンドリア病の1病型であるMELASに関して、「ミトコンドリア脳筋症MELASの脳卒中用発作に対するタウリン療法の開発」研究班(研究代表者:砂田芳秀、川崎医科大学)で行った、日本小児神経学会及び日本神経学の会員に対するアンケート調査に協力した。しかし、他の臨床病型を含め、ミトコンドリア病全体の状況がつかめていないため、本年度に制定された新たな診断基準に基づく実態調査を平成27年度の最重要課題として位置づけている。

患者レジストリーについては、実用化研究班(村山班)と連携して行うこととし、村山班では主に先天代

謝異常症として小児（成人）患者レジストリーを、国立精神・神経医療研究センターでは、神経症状を中心とする成人（小児）患者レジストリーを行うこととした。この流れは、難病対策事業における小児慢性特定疾患事業の存在と密接に関係しており、別個の診断基準で事業を進めることになっていることに問題の本質がある。

国立精神・神経医療研究センターにおけるミトコンドリア病患者レジストリーは、トランスレーショナル・メディカルセンターが実施している筋ジストロフィーの登録事業（Remudy）を敷衍する形態で作業を進めた。このレジストリーは臨床試験を行う患者を確保する、病気の自然歴を明らかにするという目的で進めており、Remudy が平成 26 年秋からウェブ登録を開始したことに伴い、ミトコンドリア病の患者登録も同様な方式を採用し、平成 26 年度末にほぼ完成した。

一方、病気の原因や病態解析を進めて、新たな治療法、予防法を開発するには、患者の詳細は情報と患者由来の試料が不可欠である。こちらのレジストリーはバイオリソースとの連携で進めて行く必要があり、国立精神・神経医療研究センターにある NCNP バイオバンクでの活動を根拠として進めている。

D. 結論

今年度は、政策研究班としてミトコンドリア病班が設立された 1 年めであった。全国レベルの診断体制の整備、新たな診断基準や重症度スケールの作成などを終えた。疫学調査と患者レジストリーを確実に進める事が次年度以降の課題である。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

著書、総説

後藤雄一：ミトコンドリア病，831-833（小児の治療指針、小児科診療 2014 年増刊号、診断と治療社、東京）2014. 4. 2

後藤雄一：ミトコンドリア病，267-271（図説分子病態学 改訂第 5 版、中外医学社、東京）2014. 5. 10

後藤雄一：DNA ポリメラーゼ異常症，221-224（代謝性ミオパチー、診断と治療社、東京）2014. 5. 30

後藤雄一：ANT1 などの遺伝子異常症，225-227（代謝性ミオパチー、診断と治療社、東京）2014. 5. 30

後藤雄一：ミトコンドリア病，817-822（神経症候群（第 2 版）、日本臨床別冊、日本臨床社、大阪）2014. 6. 20

後藤雄一：ミトコンドリア病，251-252（2015-2017 神経疾患最新の治療、南江堂、東京）2015. 1. 30

後藤雄一：ミトコンドリア DNA の遺伝学，285-290（産婦人科医必読-臨床遺伝学の最新知識、産婦人科の実際増大号、金原出版、東京）2015. 3. 1

小坂 仁：大脳萎縮症 編集 水澤秀洋、新領域別症候群シリーズ No. 29「神経症候群（第 2 版）IV、日本臨床社、p. 319-324. 2014

小坂 仁：小脳萎縮症 編集 水澤秀洋、新領域別症候群シリーズ No. 29「神経症候群（第 2 版）IV、日本臨床社、p. 325-328. 2014（査読無）

竹下絵里、小牧宏文：ミトコンドリア病. 別冊日本臨床 神経症候群（第 2 版）. 日本臨床社、大阪、223-227, 2014

竹下絵里、小牧宏文：MNGIE. 代謝性ミオパチー. 診断と治療社、東京、185-187 頁、2014

三牧正和：ミトコンドリア異常症. 小児科臨床ピクシス 3 小児てんかんの最新医療改訂第 2 版. 中山書店、東京、50-51, 2014

山嵜達也、越智 篤：聴覚に関わる社会医学的諸問題

「加齢に伴う聴覚障害」. *Audiology Japan* 57(1): 52-62, 2014

山嵜達也. 耳鼻咽喉科のアンチエイジング. 老人性難聴の予防. *Therapeutic Research* 35:808-810, 2014

山嵜達也. 難聴の基礎と臨床, *Anti-aging medicine* 10:916-924, 2014

Arakawa K, Ikawa M, Tada H, Okazawa H, Yoneda M. Mitochondrial cardiomyopathy and usage of L-arginine. *Arginine in Clinical Nutrition*. Ed. Victor R. Preedy. Springer, NY, USA, 2015 (in press)

井川正道, 米田誠. MERRF, 代謝性ミオパチー, 総編集 杉江秀夫, 分担編集 福田冬季子, 西野一三, 古賀靖敏, 診断と治療社, 東京, 175-177, 2014

米田誠, 井川正道, 岡沢秀彦. パーキンソン病および関連神経変性疾患の PET 酸化ストレスイメージング. 「脳内環境-恒常性維持機構の破綻と病気」. 編集 高橋良輔, 渋谷真, 山中宏二, 樋口真人. MOOK 遺伝医学, メディカルドー社, 大坂, 212-215, 2014

H. Okazawa, M. Ikawa, T. Tsujikawa, Y. Kiyono, M. Yoneda. Brain imaging for oxidative stress and mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 58:387-397, 2014

井川正道, 米田誠. MERRF. 神経症候群IV, 日本臨床別冊, 345-348, 2014

荒川健一郎, 米田誠. ミトコンドリア心筋症に対する代謝治療. *細胞* 46, 21-24, 2014.

西野一三: ミトコンドリア脳筋症. 神経内科研修ノート. 診断と治療社, 東京, 522-526, 2015

西村洋昭, 西野一三: 組織化学染色(SDH と COX). 引い

て調べる先天代謝異常症. 診断と治療社, 東京, 114, 2014

原著論文

Mukai M, Sugaya K, Ozawa T, Goto Y, Yanagishita A, Matsubara S, Bokuda K, Miyakoshi A, Nakao I. Isolated mitochondrial stroke-like episodes in an elderly patient with *MT-ND3* gene mutation. *Neurol Cli Neurosci* (in press) DOI: 10.1111/ncn3.175

Sakai C, Yamaguchi S, Sasaki M, Miyamoto Y, Matsushima Y, Goto Y.

ECHS1 mutations cause combined respiratory chain deficiency resulting in Leigh syndrome. *Hum Mut* 36: 232-239, 2015

Ohnuki Y, Takahashi K, Iijima E, Takahashi W, Suzuki S, Ozaki Y, Kitao R, Mihara M, Ishihara T, Nakamura M, Sawano Y, Goto Y, Izumi S, Kulski J-K, Shiina T, Takizawa S. Multiple deletions in mitochondrial DNA in a patient with progressive external ophthalmoplegia, leukoencephalopathy and hypogonadism. *Inter Med* 53: 1365-1369, 2014

宮脇統子, 古東秀介, 石原広之, 後藤雄一, 西野一三, 荻田典生, 戸田達史. ミトコンドリア DNA8729G>A 変異を認めた neurogenic muscle weakness, ataxia, and retinitis pigmentosa (NARP) の 1 例. *臨床神経学* 22:91-95, 2015

Imagawa E, Osaka H, Yamashita A, Shiina M, Takahashi E, Sugie H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saito H, Ogata K, Matsumoto N, Miyake N. A hemizygous GYG2 mutation and Leigh syndrome: a possible link? *Hum Genet* 133 : 225-234, 2014

Akiyama T, Osaka H, Shimbo H, Nakajiri T, Kobayashi K, Oka M, Endoh F, Yoshinaga H. A Japanese Adult Case of Guanidinoacetate Methyltransferase Deficiency. *JIMD Rep.* 12 : 65-69, 2014

- van de Kamp J, Errami A, Howidi M, Anselm I, Winter S, Phalin-Roque J, Osaka H, van Dooren S, Mancini G, Steinberg S, Salomons G. Genotype-phenotype correlation of contiguous gene deletions of SLC6A8, BCAP31 and ABCD1. Clin Genet 2014 Mar 5. doi: 10.1111/cge.12355. [Epub ahead of print].
- Kondo H, Tanda K, Tabata C, Hayashi K, Kihara M, Kizaki Z, Taniguchi-Ikeda M, Mori M, Murayama K, Ohtake A: Leigh syndrome with Fukuyama congenital muscular dystrophy: A case report. Brain Dev 36(8): 730-3, 2014.
- Yamazaki T, Murayama K, Compton AG, Sugiana C, Harashima H, Amemiya S, Ajima M, Tsuruoka T, Fujinami A, Kawachi E, Kurashige Y, Matsushita K, Wakiguchi H, Mori M, Iwasa H, Okazaki Y, Thorburn DR, Ohtake A: Molecular diagnosis of mitochondrial respiratory chain disorders in Japan: Focusing on mitochondrial DNA depletion syndrome. Pediatr Int 56(2):180-187, 2014.
- Ohtake A, Murayama K, Mori M, Harashima H, Yamazaki T, Tamaru S, Yamashita Y, Kishita Y, Nakachi Y, Kohda M, Tokuzawa Y, Mizuno Y, Moriyama Y, Kato H, Okazaki Y: Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders: exome sequencing for disease gene identification. Biochim Biophys Acta 1840(4):1355-1359, 2014.
- Saito H, Tohyama J, Walsh T, Kato M, Kobayashi Y, Lee M, Tsurusaki Y, Miyake N, Goto Y, Nishino I, Ohtake A, King M-C, Matsumoto N: A girl with West syndrome and autistic features harboring a de novo TBL1XR1 mutation. J Hum Genet 59(10):581-3, 2014.
- Fukao T, Akiba K, Goto M, Kuwayama N, Morita M, Hori T, Aoyama Y, Venkatesan R, Wierenga R, Moriyama Y, Hashimoto T, Usuda N, Murayama K, Ohtake A, Hasegawa Y, Shigematsu Y, Hasegawa Y: The first case in Asia of 2-methyl-3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiency (HSD10 disease) with atypical presentation. J Hum Genet 59(11): 609-14, 2014.
- Uehara N, Mori M, Tokuzawa Y, Mizuno Y, Tamaru S, Kohda M, Moriyama Y, Nakachi Y, Matoba N, Sakai T, Yamazaki T, Harashima H, Murayama K, Hattori K, Hayashi J, Yamagata T, Fujita Y, Ito M, Tanaka M, Nibu K, Ohtake A, Okazaki Y: New *MT-ND6* and *NDUFA1* mutations in mitochondrial respiratory chain disorders. Ann Clin Transl Neurol 1(5):361-9, 2014.
- Kopajtich R, Nicholls TJ, Rorbach J, Metodiev MD, Freisinger P, Mandel H, Vanlander A, Ghezzi D, Carrozzo R, Taylor RW, Marquard K, Murayama K, Wieland T, Schwarzmayr T, Mayr JA, Pearce SF, Powell CA, Saada A, Ohtake A, Invernizzi F, Lamantea E, Sommerville EW, Pyle A, Chinnery PF, Crushell E, Okazaki Y, Kohda M, Kishita Y, Tokuzawa Y, Assouline Z, Rio M, Feillet F, de Camaret BM, Chretien D, Munnich A, Menten B, Sante T, Smet J, Régal L, Lorber A, Khoury A, Zeviani M, Strom TM, Meitinger T, Bertini ES, Van Coster R, Klopstock T, Rötig A, Haack TB, Minczuk M, Prokisch H: Mutations in *GTPBP3* cause a mitochondrial translation defect associated with hypertrophic cardiomyopathy, lactic acidosis and encephalopathy. Am J Hum Genet 95(6):708-20, 2014.
- Montassir H, Maegaki Y, Murayama K, Yamazaki T, Kohda M, Ohtake A, Iwasa H, Yatsuka Y, Okazaki Y, Sugiura C, Nagata I, Toyoshima M, Saito Y, Itoh M, Nishino I, Ohno K: Myocerebrohepatopathy spectrum disorder due to *POLG* mutations: A clinicopathological report. Brain Dev. doi: 10.1016/j.braindev.2014.10.013. [Epub ahead of print]
- Nozaki F, Kumada T, Kusunoki T, Fujii T, Murayama

K, Ohtake A: Fever of Unknown Origin as the Initial Manifestation of Valproate-Induced Fanconi Syndrome. *Pediatr Neurol* 51(6): 846-849, 2014.

Brea-Calvo G, Tobias B Haack, Karall D, Ohtake A, Invernizzi F, Carrozzo R, Kremer L, Dusi S, Fauth C, Scholl-Bürgi S, Graf E, Ahting U, Resta N, Laforgia N, Verrigni D, Okazaki Y, Kohda M, Martinelli D, Freisinger P, Strom TM, Meitinger T, Lamperti C, Lacson A, Navas P, Mayr JA, Bertini E, Murayama K, Zeviani M, Prokisch H, Ghezzi D: COQ4 mutations cause a broad spectrum of mitochondrial disorders associated with CoQ10 deficiency. *Am J Hum Genet* 96: 309-317, 2015.

Haack T, Jackson C, Murayama K, Kremer L, Schaller A, Kotzaeridou U, de Vries M, Schottmann G, Santra S, Büchner B, Wieland T, Graf E, Freisinger P, Eggimann S, Ohtake A, Okazaki Y, Kohda M, Kishita Y, Tokuzawa Y, Sauer S, Memari Y, Kolb-Kokocinski A, Durbin R, Hasselmann O, Cremer K, Albrecht B, Wieczorek D, Engels H, Hahn D, Zink A, Alston C, Taylor R, Rodenburg R, Trollmann R, Sperl W, Strom T, Hoffmann G, Mayr J, Meitinger T, Bolognini R, Schuelke M, Nuoffer J-M, Kölker S, Prokisch H, Klopstock T: Deficiency of ECHS1 causes mitochondrial encephalopathy with cardiac involvement. *Ann Clin Transl Neurol* (in press)

Hayashi T, Asano Y, Shintani Y, Kioka H, Tsukamoto O, Higo S, Kato H, Hikita M, Shinzawa-Ito K, Yamazaki S, Takafuji K, Asanuma H, Asakura M, Minamino T, Goto Y, Kitakaze M, Komuro I, Sakata Y, Ogura T, Aoyama H, Tsukihara T, Yoshikawa S, Takashima S. Higd1a is a positive regulator of cytochrome c oxidase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 112(5):1553-1558, 2015

Tanisawa K, Ito T, Sun X, Ise R, Oshima S, Cao Z-B,

Sakamoto S, Tanaka M, Higuchi M. High cardiorespiratory fitness can reduce glycosylated hemoglobin levels regardless of polygenic risk for type 2 diabetes mellitus in non-diabetic Japanese men. *Physiological Genomics* 46: 497-504, 2014

Kitazoe Y, Tanaka M. Evolution of mitochondrial power in vertebrate metazoans. *PloS one* 9(6): e98188, 2014

Fujii T, Nozaki F, Saito K, Hayashi A, Nishigaki Y, Murayama K, Tanaka M, Koga Y, Hiejima I, Kumada T. Efficacy of pyruvate therapy in patients with mitochondrial disease: A semi-quantitative clinical evaluation study. *Mol Genet Metab* 112(2): 133-138, 2014

Imasawa T, Tanaka M, Maruyama N, Kawaguchi T, Yamaguchi Y, Rossignol R, Kitamura H, Nishimura M. Pathological similarities between low birth weight-related nephropathy and nephropathy associated with mitochondrial cytopathy. *Diagnostic Pathology* 9:181, 2014

Imasawa T, Tanak M, Yamaguchi Y, Nakazato T, Kitamura H, Nishimura M. 7501 T > A mitochondrial DNA variant in a patient with glomerulosclerosis. *Renal Failure* 36(9): 1461-1465, 2014

Tanisawa K, Ito T, Sun X, Ise R, Oshima S, Cao Z-B, Sakamoto S, Tanaka M, Higuchi M. Strong influence of dietary intake and physical activity on body fatness in elderly Japanese men: age-associated loss of polygenic resistance against obesity. *Genes & Nutrition* 9: 5, 2014

Zhou H, Mori S, Tanaka M, Sawabe M, Arai T, Muramatsu M, Mieno M-K, Shinkai S, Yamada Y, Miyachi M, Murakami H, Sanada K, Ito H. A missense single

nucleotide polymorphism, V114I of the Werner syndrome gene, is associated with risk of osteoporosis and femoral fracture in the Japanese population. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* (in press).

Fujita Y, Ito M, Kojima T, Yatsuga S, Koga Y, Tanaka M. GDF15 is a novel biomarker to evaluate efficacy of pyruvate therapy for mitochondrial diseases. *Mitochondrion* 20: 34-42, 2015

Yamada M, Sato N, Ikeda N, Arai, T, Sawabe M, Mori S, Yamada Y, Muramatsu M, Tanaka M. Association of the chromodomain helicase DNA-binding protein 4 (CHD4) missense variation p.D140E with cancer: potential interaction with smoking. *Genes Chromosomes Cancer* 54:122-128, 2014

Suzuki M, Sakamoto T, Kashio A, Yamasoba T. Age-related morphological changes in the basement membrane in the stria vascularis of C57BL/6 mice. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* (in press)

Fujimoto C, Yamasoba T. Oxidative stresses and mitochondrial dysfunction in age-related hearing loss. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;582849.

Ikawa M, Okazawa H, Tsujikawa T, Matsunaga A, Yamamura O, Mori T, Hamano T, Kiyono Y, Nakamoto Y, Yoneda M. Increased oxidative stress is related to disease severity in the ALS motor cortex: A PET study. *Neurology* 2015 (in press)

Montassir H, Maegaki Y, Murayama K, Yamazaki T, Kohda M, Ohtake A, Iwasa H, Yatsuka Y, Okazaki Y, Sugiura C, Nagata I, Toyoshima M, Saito Y, Itoh M, Nishino I, Ohno K: Myocerebrohepatopathy spectrum disorder due to POLG mutations: A

clinicopathological report. *Brain Dev.* (in press)

2. 学会発表

国際学会

Sakai C, Matsushima Y, Sasaki M, Miyamoto Y, Goto Y: Targeted exome sequencing identified a novel genetic disorder in mitochondrial fatty acid β -oxidation. *Euromit 2014, Tampere, Finland*, 6.16, 2014

Matsushima Y, Hatakeyama H, Takeshita E, Kitamura T, Kobayashi K, Yoshinaga H, Goto Y. Leigh-like syndrome associated with calcification of the bilateral basal ganglia caused by compound heterozygous mutations in mitochondrial poly(A) polymerase. *Euromit 2014, Tampere, Finland*, 6.16, 2014

Goto Y: Mitochondrial Disease. *Asian & Oceanian Epilepsy Congress 2014*. Singapore, 8.7, 2014

Osaka H, Shimbo H, Murayama K, Ohtake A, Aida N. A rapid screening with direct sequencing from blood samples for the diagnosis of Leigh syndrome. *Mitochondrial Medicine 2014: Pittsburgh, PA* 6.4-6.7, 2014

Ohtake A, Murayama K, Yamazaki T, Harashima H, Tokuzawa Y, Kishita Y, Mizuno Y, Kohda M, Shimura M, Fushimi T, Taniguchi M, Ajima M, Takayanagi M, Yasushi Okazaki Y: 5-Aminolevulinic acid and Fe can bring a permanent cure for mitochondrial respiration chain disorders. *The 4th Asian Congress for Inherited Metabolic Disease, Taipei, Taiwan*, March 20, 2015

Kioka H, Kato H, Asano Y, Sakata Y, Kitakaze M, Takashima S. *In Vivo Visualization of ATP Dynamics*

under Hypoxia Reveals That G0/G1 switch gene 2 Provides Ischemic Tolerance through the Increase of ATP Production. AHA 2014 (2014/11/15-19, Chicago U. S. A.)

Tanaka M. GDF15 is a novel biomarker to evaluate efficacy of pyruvate therapy for mitochondrial diseases. 11th Conference of Asian Society of Mitochondrial Research and Medicine. November 14-15, 2014, Taiwan

Formosa LE, Mimaki M., Frazier AE, McKenzie M, Thorburn DR, Stroud DA, Ryan MT. Characterization of mitochondrial FOXRED1 in the assembly of respiratory chain complex I. AussieMit 2014, Perth, Australia, 12.1-3, 2014

Ikawa M, Okazawa H, Tsujikawa T, Muramatsu T, Kishitani T, Kamisawa T, Matsunaga A, Yamamura O, Mori T, Hamano T, Kiyono Y, Nakamoto Y, Yoneda M. Increased cerebral oxidative stress in amyotrophic lateral sclerosis: a 62Cu-ATSM PET study. 2014 AAN, Philadelphia, Apr 26 to May 3, 2014.

Arakawa K, Ikawa M, Tada H, Okazawa H, Yoneda M. The Impact of L-arginine administration on mitochondrial cardiomyopathy 5th World Congress on Targeting Mitochondria. Berlin, Germany, Oct. 29-31, 2014.

Yoneda M., Ikawa M, Tsujikawa T, Mori T, Hamano T, Nakamoto Y, Kiyono Y, Okazawa H. PET imaging of cerebral oxidative stress in neurodegenerative disorders. 5th World Congress on Targeting Mitochondria. Berlin, Germany, Oct. 29-31, 2014.

Miyazaki K, Ikawa M, Tsujikawa T, Mori T, Hamano T, Nakamoto Y, Kiyono Y, Okazawa H, Yoneda M. Increased cerebral oxidative stress in amyotrophic lateral

sclerosis: a 62Cu-ATSM PET study. The 11th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine, Taipei, Taiwan, Nov. 14-15, 2014.

国内学会

後藤雄一:ミトコンドリア病に関わる基礎研究の進展. 企画セミナー1 ミトコンドリア病:A reappraisal. 第56回日本小児神経学会学術集会, 浜松, 5.30, 2014

後藤雄一:ミトコンドリア脳筋症:MELASの脳卒中発作に対するタウリン療法の開発. 共同研究支援委員会主催セミナー. 第56回日本小児神経学会学術集会, 浜松, 5.30, 2014

水野葉子, 三牧正和, 太田さやか, 下田木の実, 高橋長久, 岩崎博之, 斉藤真木子, 岡明, 水口雅, 後藤雄二:ミトコンドリア呼吸鎖異常症の診断におけるBlue-Native電気泳動(BN-PAGE). 第56回日本小児神経学会学術集会, 浜松, 5.30, 2014

坂井千香, 松島雄一, 山口清次, 佐々木征行, 宮本雄策, 後藤雄一:ECHS1の変異は呼吸鎖の活性低下を伴うLeigh脳症を引き起こす. 第14回日本ミトコンドリア学会年会, 福岡, 12.5, 2014

金田大太, 新宅雅幸, 窪田-坂下美恵, 加藤忠史, 後藤雄一:MELAS脳卒中発作におけるAQP4の発現低下. 第14回日本ミトコンドリア学会年会, 福岡, 12.5, 2014

Osaka H, Tsuyusaka Y, Iai M, Yamashita S, Shimozawa N, Eto Y, Saito H. Whole exome sequencing reveals molecular basis of childhood cerebellar atrophy. 第56回日本小児神経学会 2014.5.28-2014.5.30. 浜松

池田尚広, 山崎雅世, 鈴木峻, 門田行史, 小坂仁, 杉江秀夫, 新保裕子, 山形崇倫. ミトコンドリア m.3243A>T 変異を認めた mitochondrial

encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes の 1 例. 第 56 回日本小児神経学会 2014. 5. 28-2014. 5. 30. 浜松

山嵜達也. 加齢に伴う聴覚障害. 第 59 回日本聴覚医学会 11. 27-28, 2014. 下関

宮崎一徳, 井川正道, 辻川哲也, 中本安成, 岡沢秀彦, 米田誠. 62Cu-ATSM PET を用いた筋萎縮性側索硬化症 (ALS) における脳内酸化ストレスの検討. 第 14 回日本ミトコンドリア学会年会. 平成 26 年 12 月 3-5 日, 福岡.

その他

後藤雄一: ミトコンドリア病患者家族の会—東京勉強会「ミトコンドリア病をとりまく医療と治療研究の現況」日本医科大学武蔵小杉病院、川崎、6. 22, 2014

後藤雄一: ミトコンドリア病患者家族の会—大阪勉強会「ミトコンドリア病をとりまく医療と治療研究の現況」大阪市中央公会堂、大阪、10. 11, 2014

大竹明: 第 3 回先天代謝異常症患者会フォーラム 2014. 11. 9 TKP ガーデンシティ品川

大竹明: 第 4 回有機酸・脂肪酸代謝異常症 医師と患者のシンポジウム 2014. 12. 6 TKP 品川カンファレンスルーム

山嵜達也. 老人性難聴の予防と治療. ラジオ日経「医学講座」 12. 18, 2014

米田誠. ミトコンドリア機能異常と人の疾患. 国立遺伝研セミナー「オルガネラ研究会」. 平成 26 年 11 月 7 日, 三島.

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

診断基準に関する資料

21 ミトコンドリア病

○ 概要

1. 概要

ミトコンドリア病はミトコンドリア機能が障害され、臨床症状が出現する病態を総称している。ミトコンドリアはエネルギー産生に加えて、活性酸素産生、アポトーシス、カルシウムイオンの貯蔵、感染防御などにも関わっているため、ミトコンドリア病ではこれらの生物学的機能が変化している可能性がある。しかし、現在のところミトコンドリア病における機能異常の主体はエネルギー産生低下と考えられており、そのエネルギー代謝障害による病態が基本である。

2. 原因

ミトコンドリア病の病因は、核 DNA 上の遺伝子の変異の場合とミトコンドリア DNA (mtDNA) の異常の場合がある。核 DNA 上の遺伝子は、すでに 200 近い遺伝子の変異が同定されている。

一方、環状の mtDNA 上には、欠失／重複、点変異(質的変化)とともに、通常一細胞内に数千個存在している mtDNA の量が減少しても(量的変化)病気の原因になる。すでに mtDNA 上に 100 個を超える病的点変異が同定されている。

3. 症状

代表的なミトコンドリア病の病型は、主に特徴的な中枢神経症状を基準に診断しているが、実際はこれらを合併してもつ症例や中枢神経症状がない症例も多数存在している。

代表的な臓器症状は、以下に示すようなものになるが、これらを組み合わせて持っている患者はミトコンドリア病が疑われ診断にいたることが多いが、単一の臓器症状しかみえない患者では、なかなか疑うことすら難しく、確定診断に至るまで時間を要することがまれでない。

中枢神経	けいれん、ミオクローヌス、失調、脳卒中様症状、知能低下、偏頭痛、精神症状、ジストニア、ミエロパチー
骨格筋	筋力低下、易疲労性、高 CK 血症、ミオパチー
心臓	伝導障害、WPW 症候群、心筋症、肺高血圧症
眼	視神経萎縮、外眼筋麻痺、網膜色素変性
肝	肝機能障害、肝不全
腎	ファンコニー症候群、尿細管機能障害、糸球体病変、ミオグロビン尿
膵	糖尿病、外分泌不全
血液	鉄芽球性貧血、汎血球減少症
内耳	感音性難聴
大腸・小腸	下痢、便秘
皮膚	発汗低下、多毛
内分泌腺	低身長、低カルシウム血症

4. 治療法

対症療法は基本的に各臓器症状に応じて適切に行われる必要があり、患者の全身状態を改善させるためにきわめて重要である。糖尿病を合併した場合には、血糖降下剤やインシュリンの投与が必要になる。てんかんを合併した場合には、抗てんかん剤の投与が必要になるであろう。また、心伝導障害に対するペースメーカー移植や難聴に対する補聴器や人工内耳の使用をはじめ、極度の下痢や便秘、貧血や汎血球減少症(Pearson 症候群)なども対症療法が重要である。

各臓器症状への対症療法は、それぞれの専門医へのコンサルトが必要になるであろう。

ミトコンドリア内の代謝経路では、各種のビタミンが補酵素としてはたらいており、その補充は理にかなっている。実際は、水溶性ビタミン類(ナイアシン、B1、B2、リボ酸など)が用いられる。コエンザイムQ10の効果は明らかではないが、使用することが多い。また MELAS の卒中様症状の軽減と予防を目的に L-アルギニンの臨床試験が行われたが、その結果は公表されていない。ミトコンドリア病患者の治療薬として薬効を科学的に証明する臨床試験に至った薬剤は我が国ではアルギニンが最初であり、今後もこのような臨床試験を進めてゆくことが肝要である

5. 予後

ミトコンドリア病の臨床経過は症例によって差が大きい。中心的な臓器(脳、心臓、腎臓など)の症状の程度以外に、合併している他の臓器症状の多さや程度も大きく影響する。一般的な予後については、現状の様子と経過をみながら判定することになる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)
1,087 人
2. 発病の機構
不明(遺伝子異常)
3. 効果的な治療方法
なし(根治治療なし)
4. 長期の療養
必要(多彩な臓器症状などあり)
5. 診断基準
あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準)
6. 重症度分類
中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「ミトコンドリア病の診断と治療に関する調査研究班」

研究代表者 国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第二部 部長 後藤 雄一

○ 付属資料

- 診断基準
- 重症度基準

<診断基準>

確実例、疑い例を対象とする。

1. 主要項目

(1) 主症状

- ① 進行性の筋力低下、横紋筋融解症、又は 外眼筋麻痺を認める。
- ② 知的退行、記憶力障害、痙攣、精神症状、一過性麻痺、半盲、皮質盲、ミオクローヌス、ジストニア、小脳失調などの中枢神経症状のうち、1つ以上を認める。又は手足のしびれなどの末梢神経障害を認める。
- ③ 心伝導障害、心筋症などの心症状、又は肺高血圧症などの呼吸器症状、又は糸球体硬化症、腎尿細管機能異常などの腎症状、又は強度の貧血などの血液症状、又は中等度以上の肝機能低下、凝固能低下などの肝症状を認める。
- ④ 低身長、甲状腺機能低下症などの内分泌症状や糖尿病を認める。
- ⑤ 強度視力低下、網膜色素変性などの眼症状、感音性難聴などの耳症状を認める。

(2) 検査・画像所見

- ① 安静臥床時の血清又は髄液の乳酸値が繰り返して高い、又は MR スペクトロスコピーで病変部に明らかな乳酸ピークを認める。
- ② 脳 CT/MRI にて、大脳基底核、脳幹に両側対称性の病変等を認める。
- ③ 眼底検査にて、急性期においては蛍光漏出を伴わない視神経乳頭の発赤・腫脹、視神経乳頭近傍毛細血管蛇行、網膜神経線維腫大、視神経乳頭近傍の出血のうち一つ以上の所見を認めるか、慢性期(視力低下の発症から通常6か月以降)における視神経萎縮所見を両眼に認める。
- ④ 骨格筋生検や培養細胞 又は 症状のある臓器の細胞や組織でミトコンドリアの病理異常を認める。

必要に応じて、以下の検査を行い、

- ⑤ ミトコンドリア関連酵素の活性低下 又は コエンザイム Q10 などの中間代謝物の欠乏を認める。または、ミトコンドリア DNA の発現異常を認める。
- ⑥ ミトコンドリア DNA の質的、量的異常 又は ミトコンドリア関連分子をコードする核遺伝子変異を認める。

2. 参考事項

(ア) 病理検査

特異度が高い。骨格筋病理における、酵素活性低下、又は 赤色ぼろ線維(ゴモリ・トリクローム変法染色における RRF: ragged-red fiber)、高 SDH 活性血管(コハク酸脱水素酵素における SSV: strongly SDH-reactive blood vessel)、シトクロームc酸化酵素欠損線維、電子顕微鏡によるミトコンドリア病理学的異常を認める。または、骨格筋以外でも症状のある臓器野細胞・組織のミトコンドリア病理異常を認める。核の遺伝子変異の場合は、培養細胞などでミトファジーの変化や融合・分裂

の異常を確認する。

(イ) 酵素活性・生化学検査

特異度が高い。罹患組織や培養細胞を用いた酵素活性測定で、電子伝達系、ピルビン酸代謝関連及び TCA サイクル関連酵素、脂質代謝系関連酵素などの活性低下(組織:正常の 20%以下、培養細胞:正常の 30%以下)を認める。または、ミトコンドリア DNA の転写、翻訳の低下を認める。

(ウ) DNA 検査

特異度が高い。病因的と報告されている、もしくは証明されたミトコンドリア DNA の質的異常である欠失・重複、点変異(MITOMAP: <http://www.mitomap.org/>などを参照)や量的異常である欠乏状態(正常の 20%以下)があること、もしくは、ミトコンドリア関連分子をコードする核遺伝子の病的変異を認める。

(エ) 心症状の参考所見

心電図で、房室ブロック、脚ブロック、WPW 症候群、心房細動、ST-T 異常、心房・心室負荷、左室側高電位、異常 Q 波、左軸偏位を認める。心エコー図で、拡張型心筋症様を呈する場合は左心室径拡大と駆出率低下を認める。肥大型心筋症様を呈する場合は左室肥大を認める。拘束型心筋症様を呈する場合は心房の拡大と心室拡張障害を認める。心筋シンチグラムで、MIBI 早期像での取り込み低下と洗い出しの亢進、BMIPP の取り込み亢進を認める。

(オ) 腎症状の参考所見

蛋白尿(試験紙法で 1+(30 mg/dl)以上)、血尿(尿沈査で赤血球 5 /HPF 以上)、汎アミノ酸尿(正常基準値以上)を認める。血中尿素窒素の上昇(20 mg/dl 以上)、クレアチニン値の上昇(2 mg/dl 以上)を認める。

(カ) 血液症状の参考所見

強度の貧血(Hb 6 g/dl 以下)、もしくは汎血球減少症(Hb 10 g/dl、白血球 4000/ μ l 以下、血小板 10 万/ μ l 以下)を認める。

(キ) 肝症状の参考所見

中等度以上の肝機能障害(AST,ALT が 200 U/L 以上)、血中アンモニア値上昇(正常基準値以上)を認める。

(ク) 糖尿病の参考所見

血糖値(空腹時 \geq 126mg/dl、OGTT2 時間 \geq 200mg/dl、随時 \geq 200mg/dl のいずれか)と HbA1c (国際標準値) \geq 6.5% (hA1c(JDS 値) \geq 6.1%)

(ケ) 乳酸値

安静臥床時の血中乳酸値、もしくは髄液乳酸値が繰り返して、2 mmol/L (18 mg/dl) 以上であること、又は MR スペクトロスコピーで病変部に明らかな乳酸ピークがある。

3. ミトコンドリア病の診断

確実例 (1)①~⑤のうち1項目以上あり、かつ(2)①~⑥のうち、2項目以上を満たすもの(全体で計3項目必要)