

201442072A

厚生労働科学研究委託費

難治性疾患実用化研究事業

「ミトコンドリア病診療の質を高める、レジストリシステムの構築、  
診断基準・診療ガイドラインの策定 および  
診断システムの整備を行う臨床研究」に関する研究

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 村山 圭

平成27（2015）年 3月



## 目 次

I. 委託業務成果報告（総括） 「ミトコンドリア病診療の質を高める、レジストリシステムの構築、診断基準・診療 ガイドラインの策定および診断システムの整備を行う臨床研究」に関する研究	1
村山 圭	
参考資料1：JaSMIn 登録状況	
参考資料2：レジストリシステム イメージ図	
参考資料3：MO-Bank インフラ環境図	
参考資料4：レジストリシート	
II. 委託業務成果報告（業務項目）	
1. 小児期ミトコンドリア病診療ガイドライン作成に関する研究	17
小坂 仁・長友 太郎・三牧 正和・大竹 明	
2. ミトコンドリア病診療ガイドラインの策定に関する研究	22
米田 誠・中川 正法・高嶋 博・飯塚 高浩 金田 大太・古賀 晴敏	
参考資料1：CPEO/KSS診療ガイドライン策定にむけて 参考資料2：ミトコンドリア脳筋症 CQ	
3. ミトコンドリア病レジストリシステムの構築についての研究	29
大竹 明・奥山 虎之・長友 太郎・三牧 正和	
参考資料1：「第3回 患者会フォーラム」ポスター 参考資料2：「第4回 有機酸・脂肪酸 代謝異常症 医師と家族のシンポジウム」ポスター	
4. ミトコンドリア病診療システムの整備に関する研究	35
岡崎 康司・大竹 明・村山 圭	
5. ミトコンドリア病診断システムの整備・ミトコンドリア病診療ガイドライン 策定に関する研究	39
高嶋 博	
III. 学会等発表実績	41
IV. 研究成果の刊行物・別刷	53

# I. 総括研究報告書

ミトコンドリア病診療の質を高める、レジストリシステムの構築、診断基準・診療ガイドラインの策定  
および診断システムの整備を行う臨床研究（H26-委託（難）一般-072）

主任研究者： 村山 圭（千葉県がんセンター研究所 主任医長・千葉県こども病院代謝科 部長）

**研究要旨**

ミトコンドリア病は新生児から成人に至るまであらゆる年齢にも発症する稀少難病であり、神経・筋疾患だけでなく、心筋症、肝症、新生児高乳酸血症などその病態は多岐にわたる。本研究班は、日本ミトコンドリア学会の全面的支援のもと、新生児・小児・成人のミトコンドリア病に対する診療ガイドライン（あるいは診療マニュアル）の策定、レジストリシステムの構築、特殊診断システムの整備を行う研究を開始した。その目的を達成させるために、全国のミトコンドリア病診療のエキスパートを集め、着実に進めていくオールジャパン体制を築いた。

診療ガイドラインの策定に関して、小児領域・成人領域に分け疾患分類を行い、それぞれの分野に関わりの深い研究分担者を中心に、小委員会の構成メンバーを決定した。対象病型を MELAS, Leigh 脳症、肝症、心筋症、新生児ミトコンドリア病、CPEO/KSS, MERRF などを設定した。また作成方法を討議し、クリニカルクエスチョン（CQ）の抽出を行った。今後、論文検索、エビデンス評価を経て推奨文と推奨グレードの決定に進む予定であり、さらに関連学会との協力作成を進めていく予定である。

レジストリシステムに関しては、本研究班は小児領域のミトコンドリア病患者レジストリシステムの構築を目指し、サーバーの設置（インフラ整備）、レジストリシートの作成、レジストリ機能の検証等を行った。今年度は Leigh 脳症、ミトコンドリア心筋症、ミトコンドリア肝症・腸症、新生児・乳児ミトコンドリア病（先天性高乳酸血症）につきレジストリシートを作成した。さらに、「第3回先天代謝異常症患者会フォーラム」を共催し、国立成育医療研究センター内にある先天代謝異常症患者レジストリシステム（JaSMIn）に登録されているミトコンドリア病の患者 84 名の病名内訳、年齢分布等を提供しつつ、医学的情報に加えて実際の生活状況を収集できるものとして、最新の診断法、治療法開発の原資と成り得る患者データベースの必要性とその構築法を説明し、患者会の協力を仰いだ。

ミトコンドリア病の診断は臨床情報をもとに、生化学検査、病理検査、遺伝子検査などにより診断するが、それを行う施設は限られる。全国どこからでも迅速に診断するためには、これらを行う検査施設の連携や明示が必要になる。今年度は、分担者である岡崎が酵素解析から包括的遺伝子検査への一連のシステムを稼働させた。また既知の病因遺伝子を迅速に検索するために、本研究班で小児ミトコンドリア病遺伝子パネルを開発した。今年度は、新たに 66 例が酵素学的検査で確定診断され、これらに関して開発した遺伝子パネルを次年度に施行する予定である。包括的遺伝子解析により今年度に 3 種類の新規遺伝子を論文報告した。また、このシステムに基づいて医師主導型治験であるピルビン酸ナトリウムや 5-アミノレブリン酸治験へのエントリーや、出生前診断への応用も可能になった。



## 主任研究者

村山 圭

(千葉県がんセンター研究所 主任医長・  
千葉県こども病院代謝科 部長)

## 分担研究者

古賀 靖敏 (久留米大学医学部小児科 教授)

大竹 明 (埼玉医科大学小児科 教授)

岡崎 康司 (埼玉医科大学ゲノム医学研究センター  
所長)

中川 正法 (京都府立医科大学北部医療センター  
病院長)

米田 誠 (福井県立医科大学看護福祉学部 教授)

飯塚 高浩 (北里大学医学部診療 准教授)

金田 大太 (大阪赤十字病院神経内科 副部長)

小坂 仁 (自治医科大学小児科 教授)

奥山 虎之 (国立成育医療研究センター臨床検査部  
診療部長)

長友 太郎 (愛媛県立中央病院新生児科 部長)

三牧 正和 (帝京大学附属病院小児科 准教授)

## 研究協力者

後藤 雄一 (国立精神・神経医療研究センター  
神経研究部疾病研究第二部 部長)

西野 一三 (国立精神・神経医療研究センター  
神経研究部疾病研究第一部 部長)

小牧 宏文 (国立精神・神経医療研究センター病院  
小児神経診療部 医長)

伊藤 哲哉 (藤田保健衛生大学医学部小児科  
教授)

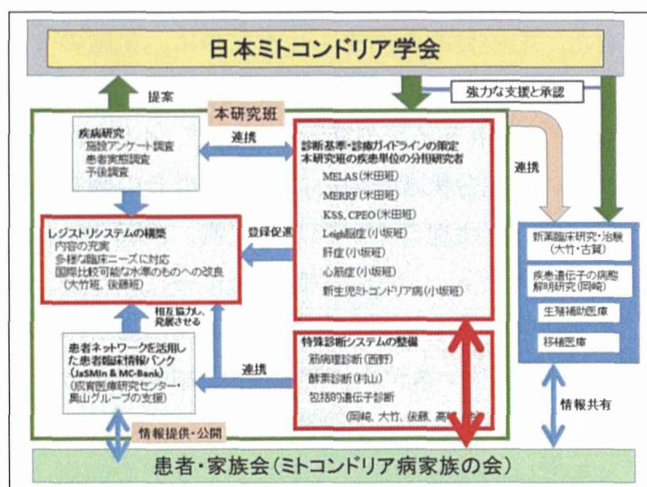
武田 充人 (北海道大学大学院医学研究科  
准教授)

梶 俊策 (津山中央病院小児科 部長)

## A. 研究目的

ミトコンドリア病は新生児から成人に至るまであらゆる年齢にも発症しうる稀少難病であり、その病態は多岐にわたる。このため、その診療には小児科、新生児科、神経内科、循環器科など多くの医師が関わってきている。これまで日本ミトコンドリア

学会、日本神経学会、日本小児神経学会、日本先天代謝異常学会、日本未熟児新生児学会など各学会で、症例報告や病態、治療が議論されてきたが、その一方で自然歴などの疫学調査が統一されて行われず、治療薬開発を進めていく上で大きな障害であった。そこで早急に本症の疾病研究を推進させるために、日本ミトコンドリア学会の全面的支援のもとオールジャパン体制で、①新生児・小児・成人のミトコンドリア病に対する診療ガイドラインの策定、②レジストリシステムの構築、③特殊診断システムの整備を早急に築き上げることが最大の目的である。さらにその先にある創薬研究や病態解明研究において、本研究班における上記3つの基盤整備は不可欠なものである。



本研究全体の流れ図

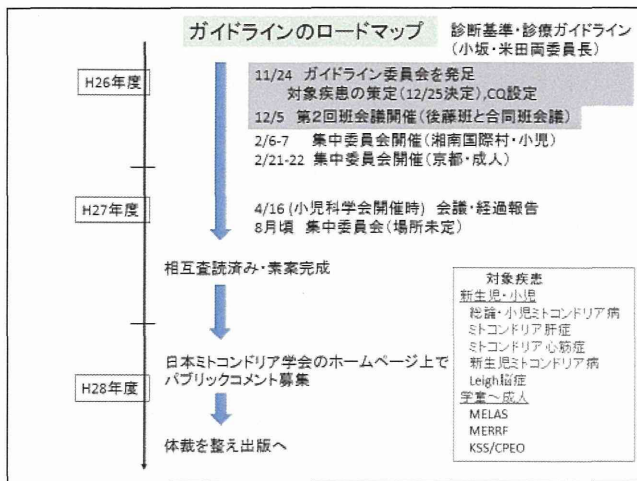
## B. 研究方法

上記目的を達成させるために、本研究では以下の3つの柱を設定し、着実に進めていく体制を築いた。政策研究の後藤雄一班長とも話し合い、両班の協力体制の役割を明確にした上で、相互に協力しオールジャパン体制を築きつつ行っていくことにした。平成26年度はその体制作りが中心であった。

### 1. 学会認定の診療ガイドライン (診療指針) の策定:

ミトコンドリア病は多臓器に渡る障害を引き起こすため、その臨床病型は小児・成人あわせると多岐にわたる。故に統一したガイドライン・診療指針

作りは、多くの研究分担者・協力者を要する。そこで新生児・小児領域と成人領域ともに小委員会を設置して、その中で行っていくことにした（委員長：小児；小坂仁、成人；米田誠）。Minds2014 に基づくガイドライン作りが可能か否か（場合によっては診療マニュアルにするか）も含めて、本研究班の小委員会での議論が必須である一方で、学会全体で作成する診療指針の作成は急務でもある。本研究班では新生児ミトコンドリア病、肝症、心筋症、Leigh脳症、MELAS、MERRF、KSS/CPEOなどを重点的に作成していくこと方針とした。既にガイドライン作成の手順に従い、クリニカルクエスト等の作成を行っている。

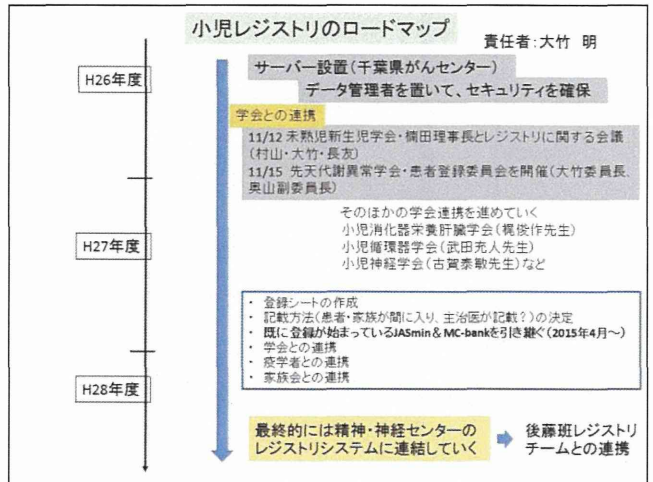


## 2. レジストリシステムの構築：

本研究班では大竹明を委員長とするレジストリ委員会を設置し、新生児～小児期のレジストリを中心に行うことになった。成人のレジストリは政策研究・後藤雄一班を中心に構築していく（8月に疾病対策課にて双方で話し合い、このような協力体制を築いていく事になった）。最終的には連結可能にしていく。本研究班のサーバーは千葉県がんセンター内に設置し、セキュリティを高く維持しながら登録を行う。平成26年度はガイドライン各論担当者ごとに、レジストリシートを作成する（例えばLeigh脳症を担当した分担者・協力者はLeigh脳症のレジストリシートを作成した）。平成27年度からは実際の登録作業を行い、軌道に乗せていく。既に成育医療研究センターのレジストリシステムである、JaSMIn & MC-Bankにおいて、ミトコンドリア病は名前等の登録が80例以上行われており、それを引

きつぐ形にしていく（参考資料1）。分担研究者である奥山虎之とその引き継ぎにつき調整する。

また、レジストリシステムを充実させるために、患者会との連携や各学会との連携が不可欠であるため、患者会フォーラムにおける啓蒙や、各学会を通じた広報などを可能な限り行う。



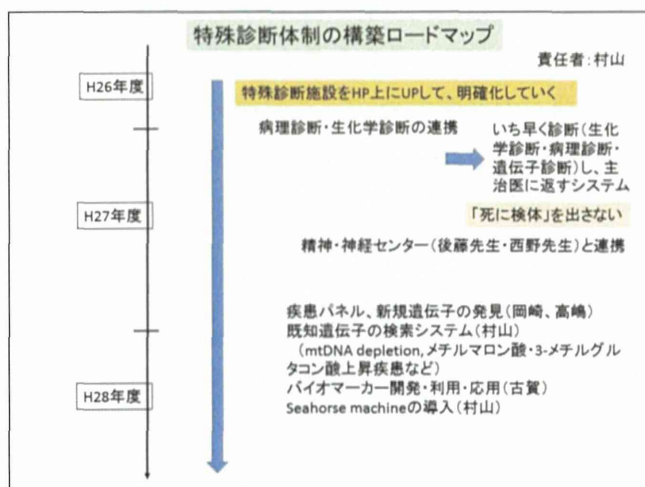
## 3. 診断システムの整備：

ミトコンドリア病の診断には、酵素解析、遺伝子解析、病理診断などの特殊診断の連携が必要である。これら特殊診断の連携システムを明示することにより、オールジャパン体制として確立し、効率よく維持・発展させる。

現在小児領域のミトコンドリア病診断は、岡崎・大竹・村山らが構築している臨床診断、生化学診断から包括的遺伝子診断までを行う全国規模のミトコンドリア病診断システムが存在する(Ohtake et al. BBA 2014)。これを明示化して発展させることにより、新規遺伝子の発見、病態解明、創薬までつながるような形にしていく。その一環として本研究班において、ミトコンドリア病遺伝子パネルの開発・稼働を行っていく。パネルの稼働により、迅速に遺伝子検査が進む事が期待される。さらに本研究班として、細胞外フラックスアナライザーの稼働も行い、従来の酵素活性とともに本症の生化学診断を充実させていく。

上記2つの新しい診断技術の取り込みに加えて、さらにレジストリシステムとも密接な繋がりを持たせることにより、各種治験への参加を後押しできるような体系作りを行っていく。





## C. 研究結果

### 1. 学会認定の診療ガイドライン(治療指針)の策定:

小児領域での策定:

小児領域では28名の研究分担者・協力者が策定に関わった。詳細については分担報告書(小坂 仁)を参照。大きく総論と各論に分け、総論には診断・評価、治療、医療管理・日常生活及び栄養に関するそれぞれのCQを、各論にはLeigh脳症、肝症、心筋症、新生児ミトコンドリア病、MELASに関するそれぞれのCQを策定した。

総論では、治療に関しては現在ピルビン酸ナトリウム、タウリン、5-アミノレブリン酸塩酸塩およびクエン酸第一鉄ナトリウム、EPI743の治験が行われており、既に終了したアルギニンも含めて日本発の治療として組み入れていく予定である。診断に関しては分担報告書(岡崎康司)にあるような診断スキームを具体的に盛り込むことで、実際の臨床現場で使いやすいものにしていく予定である。バイオマーカーに関しては藤田らが開発したGDF15(ref. Fujita et al. Mitochondrion 2015)やFGF21などが報告されており、これらの有用性・汎用性・簡便性等を見極めつつ現実に即して記載していくことになる。また、小児ミトコンドリア病の成人移行(トランジション)も近年大きな課題である。このあたりの現時点でのコンセンサスを本研究班でまとめていく。

各論はそれぞれの専門に分かれて対応した。特に

ミトコンドリア肝症は、厚生労働省補助金難治性疾患克服事業「Alagille 症候群など遺伝性胆汁うっ滞性疾患の診断ガイドライン作成、実態調査並びに生体試料バンク化に関する研究(須磨崎亮班長)において作成したHP、いわゆる「黄疸ネット」(<http://www.jspghan.org/icterus/>)を通じた診断依頼も多く、これまで本邦で把握されなかった疾患の実態が明らかになってきている(藤浪ら 日本小児栄養消化器栄養学会雑誌2012)。中でもミトコンドリア枯渇症候群は、病態解明が進んでいる数少ないミトコンドリア病であり、進行性の肝不全として肝移植医療にも密接に関わってくる。このため実際に同疾患の経験もある国立成育医療研究センター臓器移植センターの笠原群生センター長も研究協力者として加わり、作成していくことになった。MELASに関しては小児～成人と発症年齢が広いため、神経内科医とともに築き上げることになった。成人領域での策定:

成人領域では10名の研究分担者・協力者(主に神経内科医)が策定に関わっていた。主にミトコンドリア脳筋症であるMELAS、MERRF、CPEO/KSSを中心に策定していくことになり、それぞれのCQが出された。全体として、医療者向けのガイドライン(もしくは診療指針)を作成することで統一された。

### 2. レジストリシステムの構築(MO-Bank):

#### 1) 概観

本研究班内にレジストリ委員会を設置し、小児領域のレジストリシステムの構築を行った。厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)における「小児稀少難病の患者家族会ネットワークを活用した患者臨床情報バンクの構築とその創薬への活用研究」で、奥山班が構築したJaSMIn&MC-Bankシステムが既に稼働しているが、ミトコンドリア病は住所・氏名などの一次情報のみである。JaSMIn&MC-Bankの運営責任者であり、本研究班の分担研究者でもある奥山虎之とともにこのシステムを受け継ぎ発展させていく形で構築する(参考資料2)。本レジストリは患者さんが主体的に登録を行う患者レジストリを目指す。実際の記載に当たっては主治医と共同で行う形にする予定である。



## 2) 方策・登録シート

具体的方策として、サーバーを千葉県がんセンターに設置し、MO-Bank (Mitochondrial disease research Organization data Bank) を構築した (来年度に Web 公開)。3/18 に互換性に関しての点検を行う予定である。千葉県こども病院とは VAN でつなぎ入力作業を行うシステムである。既に連結テストは終了し予定通り、これにより 27 年度からの入力作業が可能になる。そのシステム図を別紙に示す (参考資料 3)。

レジストリシートは疾患ごとに作成した。Leigh 脳症のレジストリシートを下記に示す (参考資料 4)。患者会レビューも経て完成させる (現在レビュー中)。

## 3) 学会、患者会との連携

2014 年 11 月に未熟児新生児学会・楠田理事長とレジストリに関する会議を開催し、レジストリへの協力体制を築いた (同学会雑誌に、レジストリ案内を記載し、可能であればレジストリシート案内を同封)。同月、先天代謝異常学会・患者登録委員会 (大竹委員長・奥山副委員長) を開催し、学会として本システムへの一本化を確認した。

患者会への働きかけは、「第 3 回先天代謝異常症患者会フォーラム」(平成 26 年 11 月 9 日実施) を共催し、また「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」(平成 26 年 12 月 6 日実施) には大竹が参加した。そこで現在 JaSMIn に登録されているミトコンドリア病の患者さん 84 名の病名内訳 (Leigh 脳症 : 28 名、MELAS : 12 名、PDHC 欠損症 : 6 名、CPEO (1 名は KSS を併発) : 5 名、MERRF : 1 名、Pearson 病 : 1 名、Lerber 病 : 1 名、分類不明 : 30 名)、年齢分布等を提供すると共に、単なる医学的情報に加えて患者さんの実際の生活状況を収集できるものとして、最新の診断法、治療法開発の原資と成り得る患者データベースの必要性和その構築方を説明し、患者さん皆様方の協力を仰いだ。さらに 2 月の集中会議において、患者会の方を招待しレジストリシステムへの参画 (レジストリシート作成への介入) をお願いした。

## 4) 治験への介入

小児領域では現在、5-アミノレブリン酸塩酸塩およびクエン酸第一鉄ナトリウムと EPI743 の治験が行われている。今後はこれらの治験研究とのリンクも目指していく。

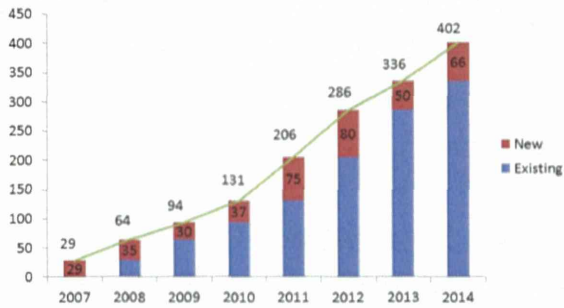
## 3. 診断システムの整備 :

現在体系的に診断システムが動いているのは、岡崎・大竹・村山らの小児ミトコンドリア病診断システムである。詳細は岡崎らの分担報告書を参照。生化学診断 (酵素学的診断) から包括的遺伝子診断 (mtDNA と核 DNA) まで体系的に行っている。その他 mtDNA 解析に関しては、精神神経センターや検査会社 (SRL, 三菱 BML, G&G サイエンスなど) で行っている。成人発症ミトコンドリア病であれば mtDNA 異常が多いが、小児期発症は逆に核 DNA 異常に基づくミトコンドリア病が多くなる。また、酵素診断や病理診断も確実に診断できるものではなく、包括的に検索する必要がある。本研究班ではその診断システムに確実に寄与するために、1) 酵素診断の充実、2) 遺伝子パネルの策定、3) 新しい生化学診断システムの導入、4) 新規遺伝子の発見、5) 診断システムからレジストリ・治験・出生前診断への橋渡しを行った。

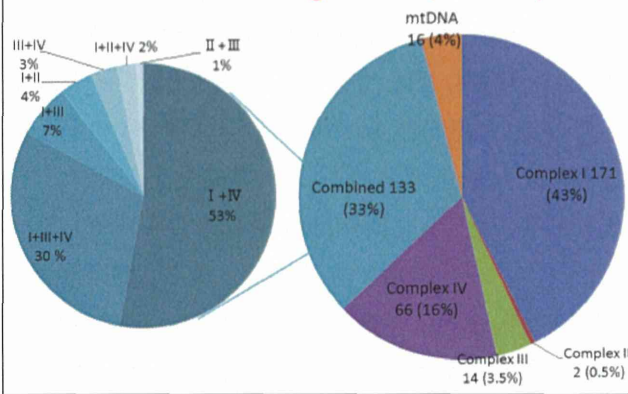
### 1) 酵素診断の充実

大竹・村山は 2007 年から酵素診断 (呼吸鎖酵素活性及び BN-PAGE 解析) を開始しこれまで 400 人を超える症例を確定診断してきた (ref. Ohtake et al. BBA)。診断された症例に関して、岡崎と連携して包括的遺伝子解析に繋げていった。今年度は 261 例の検査依頼を受け 66 例をミトコンドリア病と診断した。酵素診断の多くは Complex I 欠損症か複合型呼吸鎖欠損症である。酵素診断は遺伝子検査を進めていく上での重要な情報であるため、着実にこの体制を維持することが重要である。

## The number of MRCD patients



## Molecular diagnoses (n=402)



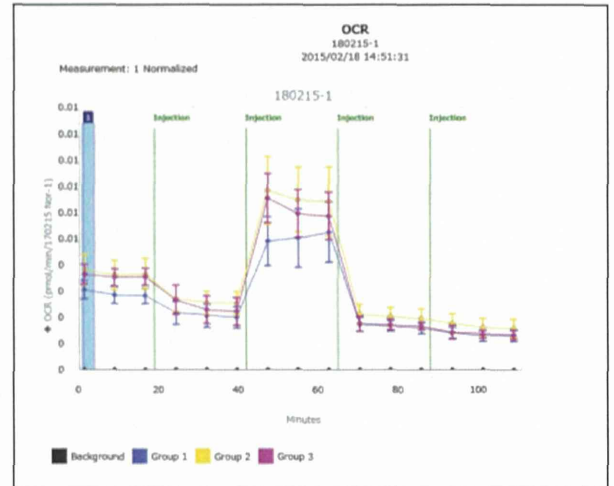
### 2) ミトコンドリア病遺伝子パネルの開発

臨床現場でいくつか特定の責任遺伝子が推定される場合に、より迅速に診断するために遺伝子パネルの開発が必要になってくる。この遺伝子パネルの推進に当たっては、臨床情報が十分あることに加え、代謝スクリーニング(特にアシルカルニチン分析や有機酸分析)が着実に行われていること、酵素診断がしっかりなされていることなどが必要になってくる。これまでの論文報告や岡崎・大竹・村山が構築してきた包括的遺伝子検索システムの経験を踏まえ、約 100 個の既知遺伝子を選定し診断パネルを開発中である(右図)。平成 27 年度には実際に稼働させる予定である。

### 3) 新しい生化学診断システムの導入 (microscale oxygraphy)

これまで行ってきた酵素活性に加えて、より感度の高い細胞外フラックスアナライザー (XFe96) を千葉県こども病院に導入した。これにより皮膚繊維芽細胞や採取したばかりの筋肉を用いて酸素消費

量 (OCR) を測定することにより、ミトコンドリア病のスクリーニングが可能になる。さらに遺伝子検査で挙げた候補遺伝子に対するレスキュー実験にも使用でき、その有用性は計り知れない。



### 4) 新規遺伝子の発見

今年度、岡崎・村山らは 3 つのミトコンドリア病新規遺伝子 (*GTPBP3*, *CoQ4*, *ECHS1*) の報告を行った。*GTPBP3* は mtDNA の tRNA 修飾に関わる因子であり、複数の呼吸鎖酵素活性の低下を引き起こした (Complex I+IV 欠損症) 新生児発症の Leigh 脳症であった。一方 *CoQ4* はコエンザイム Q10 合成経路に関与する因子の一つであり、複数の呼吸鎖酵素活性の低下を引き起こした (Complex I+III 欠損症) 致死型の新生児ミトコンドリア病であった。*ECHS1* は 2 例の報告であり、乳児期発症の Leigh 脳症及び致死型の新生児ミトコンドリア病であった。*ECHS1* は脂肪酸  $\beta$  酸化経路の酵素であり、脂肪酸代謝異常と呼吸鎖障害を結びつける症例である。本遺伝子は今年度に 3 つの論文報告があった。

#### ミトコンドリア病 既知遺伝子パネル 106

ABCB7	C10orf2	DARS2	GFM1	MFN2	NDUFA11	NUPPL	QRSL1	SERAC1	SURF1	TTG37
ACAD9	C12orf85	DGUK	GTPBP3	MPV17	NDUFA2	OPA1	RARS2	SLC22A5	TACO1	TUFM
ACADVL	COQ2	DNAJC19	HADHA	MRPS16	NDUFAF1	PC	RRM2B	SLC25A12	TAZ	TYMP
ADCK3	COQ4	EARS2	HCCS	MRPS22	NDUFAF2	PDHA1	SARS2	SLC25A19	TIMM8A	UQCRCB
AFG3L2	COQ9	ECHS1	HSD17B10	MRPS23	NDUFAF3	PDS51	SCO1	SLC25A20	TK2	UQCRCQ
AIFM1	COK10	ETHE1	IARS	MTO1	NDUFAF4	PDS52	SCO2	SLC25A26	TMEM70	YARS2
ATP5E	COK15	FASTKD2	IARS2	MTPAP	NDUFAF5 (C2orf77)	POLG	SDHA	SLC25A3	THN13	
ATP5F2	COK412	FAT4	KARS	MYH7	NDUFAF6 (C8orf38)	POLG2	SDHAF1	SPG7	TRMU	
BCS1L	COK6B1	FOXPRED1	LRPPRC	NDUFA1	NDUFB11	PRKAG2	SDHAF2	SUCLA2	TSFM	
BOLA3	CPT2	FRDA	MECP2	NDUFA10	NDUF54	PUS1	SDHB	SUCLG1	TTC19	

## 5) 診断システムからレジストリ・治験・出生前診断への橋渡し

診断システムを体系化して、情報を集めておくことによって、レジストリシステムに関して、直接主治医への働きかけが可能になり、治験に関して主治医への案内が可能になる。古賀らの進めているピルビン酸ナトリウムや大竹を責任者とする 5-アミノレブリン酸の治験は、本システムによって診断された症例が多く参加した。特に 5-アミノレブリン酸の治験は対象が「酵素診断または遺伝子診断されているミトコンドリア病」であり、診断システムから治験への橋渡しは必然である。

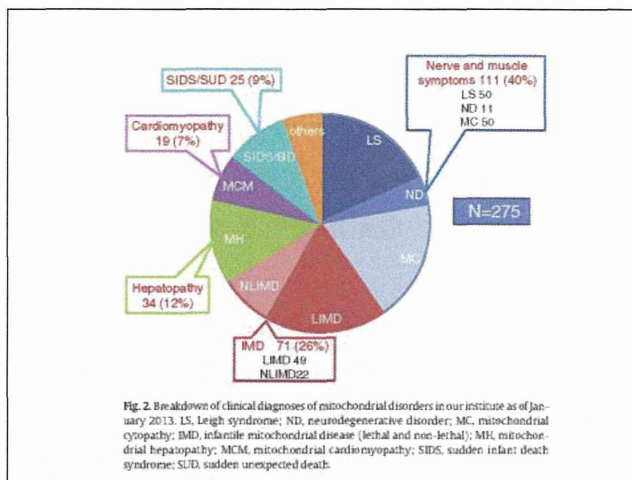
また治療法が乏しい致死型や重症のミトコンドリア病は、遺伝子が同定されたら出生前診断の適応になってくる。この場合も本システムとの連携が必須になってくる。実際に大竹らは本システムによって診断された新生児の致死型ミトコンドリア病や Leigh 脳症の出生前診断を行っており、大きな成果を上げている (ACIMD 2015)。

Pt番号	遺伝子	臨床診断	診断材料	検体到着	結果報告	胎児の結果	転帰
Pt314	BOLA3	致死型ミトコンドリア病				希望あり	
Pt268	BOLA3	致死型ミトコンドリア病	絨毛DNA	2014/9/12	2014/9/13	hetero	DOB 2014年9月41W BW 3200g (出生後確認)
Pt286	BOLA3 FCMD homo	致死型ミトコンドリア病	羊水DNA	2014/4/16	2014/4/17	BOLA3: wild homo FCMD: hetero	DOB 2014年9月39w2d BW 3730g BH 46.6cm アブガー 9/10 (出生後確認)
Pt25	ADAD9	致死型ミトコンドリア病				希望あり準備開始	自然流産
Pt512	NDUFA6	Leigh脳症	絨毛DNA	2014/9/18	2014/9/19	hetero (mother side)	DOB 2015年2月3104g 元気
Pt622	TUFM	致死型ミトコンドリア病				希望あり	
Pt860	Gene X (mtDNA processing disorder)	致死型ミトコンドリア病				希望あり	105

## D. 考察

ミトコンドリア病を克服していくためには、オールジャパン体制のガイドライン・診療指針づくり、レジストリ構築、診断システムの整備・明示化はその基礎となる重要な作業である。この3つの事業は同時に進めて行く必要がある。

### 診療ガイドライン・診療指針について



小児期ミトコンドリア病の臨床診断は上図のように多岐にわたる (Ohtake et al. BBA 2014)。ミトコンドリア肝症は乳児胆汁うっ滞症として発症することも多く、ミトコンドリア DNA 枯渇症候群が多く占める (藤浪ほか 小児栄養消化器肝臓学会雑誌 2011)。進行性の肝不全を呈したときには肝移植の適応となることも多く、その適応に関して移植専門医も含めたしっかりとした議論の蓄積が必要である。新生児ミトコンドリア病も小児全体の4分の1を占めており、臨床現場での混乱が生じることもあり、ガイドラインもしくは診療指針作りが急務である。しかし、疾患が多岐にわたるため、多くの協力者が必要になってくるため、作成に伴う環境作り (人材確保、学会連携、資金確保) も重要であり、研究費ガイドラインの形式にするかどうか議論中である。

### レジストリシステム構築について

レジストリシステムの充実、疾患・病態の把握、治療の発展に関して非常に重要な作業である。患者家族が主体的に登録をしていくことにより、倫理的な問題はある程度解決され、さらにその目的がはっきりとする。一方で、データの科学性を担保していく必要があり、患者さんから医師へ働きかけて共同して記載し、患者さんが MO-Bank へ登録する形を目指す。

大竹が分担報告書でも述べているように、患者主体のレジストリの意義は以下の点である。

①登録: 希少疾患を対象とする登録制度の実用性と現状について広く世間に周知し、主に患者さん自身による登録を促す。



②情報提供: 詳細な患者情報を医療従事者や薬剤会社等コメディカル、時には一般社会へも提供し、最新の診断法、治療法開発の原資とする。

③還元: 登録データを通じて得られた、治療を含む病気等についての最新情報を患者さん自身に還元する。

さらに登録を促すためには、体系的な診断システムの整備と、各学会との連携が必要になる。研究分担者・協力者による各所属学会への働きかけもまた大きな課題である。現時点で、日本未熟児新生児学会、小児栄養消化器肝臓学会、日本先天代謝異常学会に対してレジストリ作業やガイドライン・診療指針策定の協力を要請中である。

### 診断システムの整備について

ミトコンドリア病の診断は、非常に難しい。成人はミトコンドリア DNA 変異に伴うことが多い一方で、小児においては核 DNA の異常に基づく場合が多い。さらに核遺伝子は既に 200 種類を超える遺伝子異常が報告されており、異常を起こす pathway もまた豊富である。分担研究者である岡崎らは、小児ミトコンドリア病を中心に包括的遺伝子解析を行ってきたが、既知の核遺伝子変異に当たる割合は 17% 程度であり、その病因の多様性がうかがえる。また、包括的遺伝子解析において、候補遺伝子に対する検証実験が必要になることも多く、その前提として酵素診断がしっかりとされていることが重要になる。従って、臨床情報、生化学情報、病理情報、酵素解析情報、遺伝子情報を効率よくまとめるような体制が必要である。

ミトコンドリア病は臓器ごとの活性がことなるいわゆる「組織特異性」があり、診断を難しくしている。ミトコンドリア病でも皮膚繊維芽細胞に呼吸鎖酵素活性の低下を認めないことは多い。これを解決させるために、細胞外フラックスアナライザー (XFe96) を導入した。Helmholtz Zentrum München (Dr. Holger Prokisch) のサポートを得ながら、酵素診断と平行して生化学診断の充実化をはかることで、診断システム整備に大きく寄与すると思われる。

メチルマロン酸や 3-メチルグルタコン酸の上昇

を伴うミトコンドリア病 (*SUCLA2*, *SUCLG1*, *TAZ* など) や、ミトコンドリア DNA 枯渇症候群 (*MPV17*, *DGUOK*, *POLG*) や Complex IV 欠損症の Leigh 脳症 (*Surf1*) などのミトコンドリア病は、既知の特定の遺伝子異常が強く見込まれる。そこで遺伝子パネルを開発・稼働させることでより、迅速な診断が期待できる。本研究班では岡崎を中心に遺伝子パネルの策定・稼働を進めている。エクソーム解析を行った全体の 17% が既知の変異に当たるが、尿中有機酸分析やアシルカルニチン分析 (タンデムマス) などの代謝スクリーニングや、酵素診断を行うことで、より同定される確率の高い検体を優先的に施行し、効率よく診断を進めていくことが重要である。

また、日本人における本症を引き起こす新規遺伝子の発見も重要な課題である。病態の解明と治療開発、出生前診断を行う際にも、原因遺伝子をしっかりと同定する必要がある。今年度は岡崎らが 3 つの新規遺伝子を発見・報告した。さらに 6 種類の新規遺伝子や日本人に特有の遺伝子変異 (Founder mutation) も見つけており、本症の日本人における特徴が少しずつ明らかになってくる。

こうした診断システムの整備によって、主治医からの情報とその結果が集積される。これらを各施設の倫理規定の範囲内で、レジストリの推進や治験のリクルート、出生前診断に繋げていくことは本症の診療にとってはきわめて重要である。特にピルビン酸ナトリウムや 5-アミノレブリン酸治験において、治験デザインに応じた症例のエントリーは極めて重要なポイントであり、本システムと各治験とは連携をしっかりと行う必要がある。両方の治験責任者であり、本研究班の分担者である古賀靖敏、大竹明とともに、オールジャパン体制のもと本症の克服に寄与していきたい。

### E. 結論

本研究班で、ガイドライン・治療指針の策定、レジストリシステムの構築、診断システムの整備を進めていく事により、本邦のミトコンドリア診療の質は確実に上がってくる。そして、それらを治療に結びつけていくべく、オールジャパン体制をとることが重要である。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表・書籍等

1. Brea-Calvo G, Haack TB, 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.* 2015 Feb 5;96(2):309-17. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.12.023.
2. 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, Mousson de Camaret B, 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.* 2014 Dec 4;95(6):708-20. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.10.017. Epub 2014 Nov 26
3. Kunii M, Doi H, Higashiyama Y, Kugimoto C, Ueda N, Hirata J, Tomita-Katsumoto A, Kashikura-Kojima M, Kubota S, Taniguchi M, **Murayama K**, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Matsumoto N, Tanaka F. A Japanese case of cerebellar ataxia, spastic paraparesis and deep sensory impairment associated with a novel homozygous TTC19 mutation. *J Hum Genet.* 2015 Feb 5. doi: 10.1038/jhg.2015.7. [Epub ahead of print]
4. 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]
5. 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.* 2014 May;1(5):361-9. doi: 10.1002/acn3.59. Epub 2014 Apr 28.
6. 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.* 2014 Sep 18. doi: 10.1038/jhg.2014.79. [Epub ahead of print]
7. 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.* 2014 Jun;112(2):133-8. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.04.008. Epub 2014

8. Ohtake A, Murayama K, Mori M, Harashima H, Yamazaki T, Tamaru S, Yamashita I, Kishita Y, Kohda, 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*. 2014 Apr;1840(4):1355-9. doi:10.1016/j.bbagen.2014.

邦文

- 1) 村山 圭 テーマ:IV 消化器疾患 ミトコンドリア肝症 小児疾患診療のための病態生理1改訂第5版 「小児内科」「小児外科」編集委員会共編 東京医学社 692-696
- 2) 村山 圭 各論:肝胆道疾患、II胆汁うっ滞 ミトコンドリア肝疾患 小児栄養消化器肝臓病学 日本小児栄養消化器肝臓学会編集 診断と治療社 432-434, 2014
- 3) 村山 圭 各論 III ミトコンドリア代謝異常症・Mitochondrial Disease 4.各疾患について (2) ミトコンドリア呼吸鎖異常症 a) Complex I (ミトコンドリア呼吸鎖複合体 I) 欠損症 代謝性ミオパチー 診断と治療社 201-204, 2014
- 4) 村山 圭 各論 III ミトコンドリア代謝異常症・Mitochondrial Disease 4.各疾患について (2) ミトコンドリア呼吸鎖異常症 b) Complex II (ミトコンドリア呼吸鎖複合体 II) 欠損症 代謝性ミオパチー 診断と治療社 205-208, 2014
- 5) 村山 圭 各論 III ミトコンドリア代謝異常症・Mitochondrial Disease 4.各疾患について (2) ミトコンドリア呼吸鎖異常症 c) Complex III (ミトコンドリア呼吸鎖複合体 III) 欠損症 代謝性ミオパチー 診断と治療社 209-212, 2014
- 6) 村山 圭 各論 III ミトコンドリア代謝異常症・Mitochondrial Disease 4.各疾患について (2) ミトコンドリア呼吸鎖異常症 d) Complex IV (ミトコンドリア呼吸鎖複合体 IV) 欠損症 代謝

- 性ミオパチー 診断と治療社 213-216, 2014
- 7) 村山 圭 各論 III ミトコンドリア代謝異常症・Mitochondrial Disease 4.各疾患について (2) ミトコンドリア呼吸鎖異常症 e) Complex V (ミトコンドリア呼吸鎖複合体 V) 欠損症 代謝性ミオパチー 診断と治療社 217-220, 2014

2. 学会発表

Murayama K et al. Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders in Japan: Exome sequencing for disease genes identification 欧州先天代謝異常学会 2014.9.5 インスブルック

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし



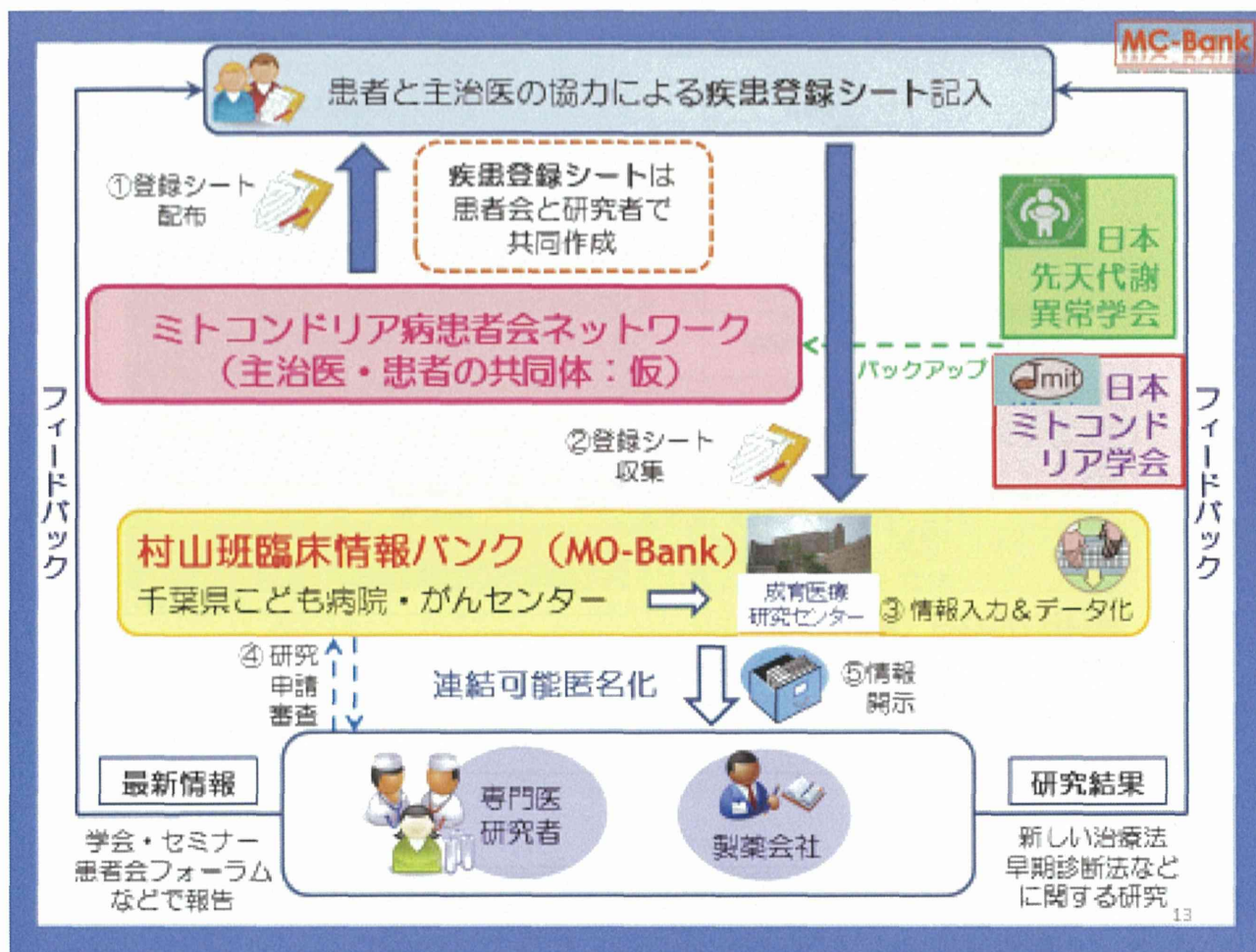
登録状況 (JaSMIn)			9		
疾患群	疾患名	登録数	疾患群	疾患名	登録数
尿素サイクル異常症	アルギニノコハク酸尿症	7	強迫酸代謝異常症	極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症 (VLCAD)	3
	オルニチントランスカルバミラーゼ (OTC) 欠損症	29		中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症 (MCAD)	2
	シトルリン血症	10		カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ (CPT) 欠損症	3
	シトルリン欠損症	51		ミトコンドリア三酸酵素 (TFP) 欠損症 / 長鎖3-ヒドロキシアシルCoA脱水素酵素 (LCHAD) 欠損症	1
	N-アセチルグルタミン酸合成酵素 (NAGS) 欠損症	1		ムコ多糖症	75
	カルバモイルリン酸合成酵素I (CPSI) 欠損症	3		ムコリビドーシス	4
アミノ酸代謝異常症	フェニルケトン尿症	89	Pompe病	27	
	BH4欠損症	2	Fabry病	37	
	ホモシチン血症	6	ライソゾーム病	8	
	メーブルシロップ尿症	6	ニーマンピック病C型	8	
	脳回転状神経線維萎縮症 (OAT欠損症)	2	Gaucher病	27	
ペルオキシゾーム病	副腎白質ジストロフィー	32	GM1, GM2カングリオシドーシス	9	
有機酸代謝異常症	グルタル酸血症	5	菌毒性白質ジストロフィー	12	
	メチルマロン酸血症	26	ガラクトシアリドーシス	1	
	プロピオン酸血症	11	glut-1欠損症	11	
	イソ吉草酸血症	2	糖原病 (Pompe病以外)	22	
	L-2-ヒドロキシグルタル酸尿症	1	Menkes病	5	
	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸血症	1	Wilson病	75	
	3-メチルクロトニル-CoAカルボキシラーゼ欠損症	4	ミトコンドリア病	Leigh脳症, MELAS, PDHC異常症 その他	82
			その他	診断名未確定	2
			合計	695	

**2014年7月22日 (集計)**  
 配布/回収期間：2013年1月～現在  
 登録数：9疾患群 (40疾患以上) 695件

\*登録情報 (病名) 確認中の9件を除く

### JaSMInまとめ-1

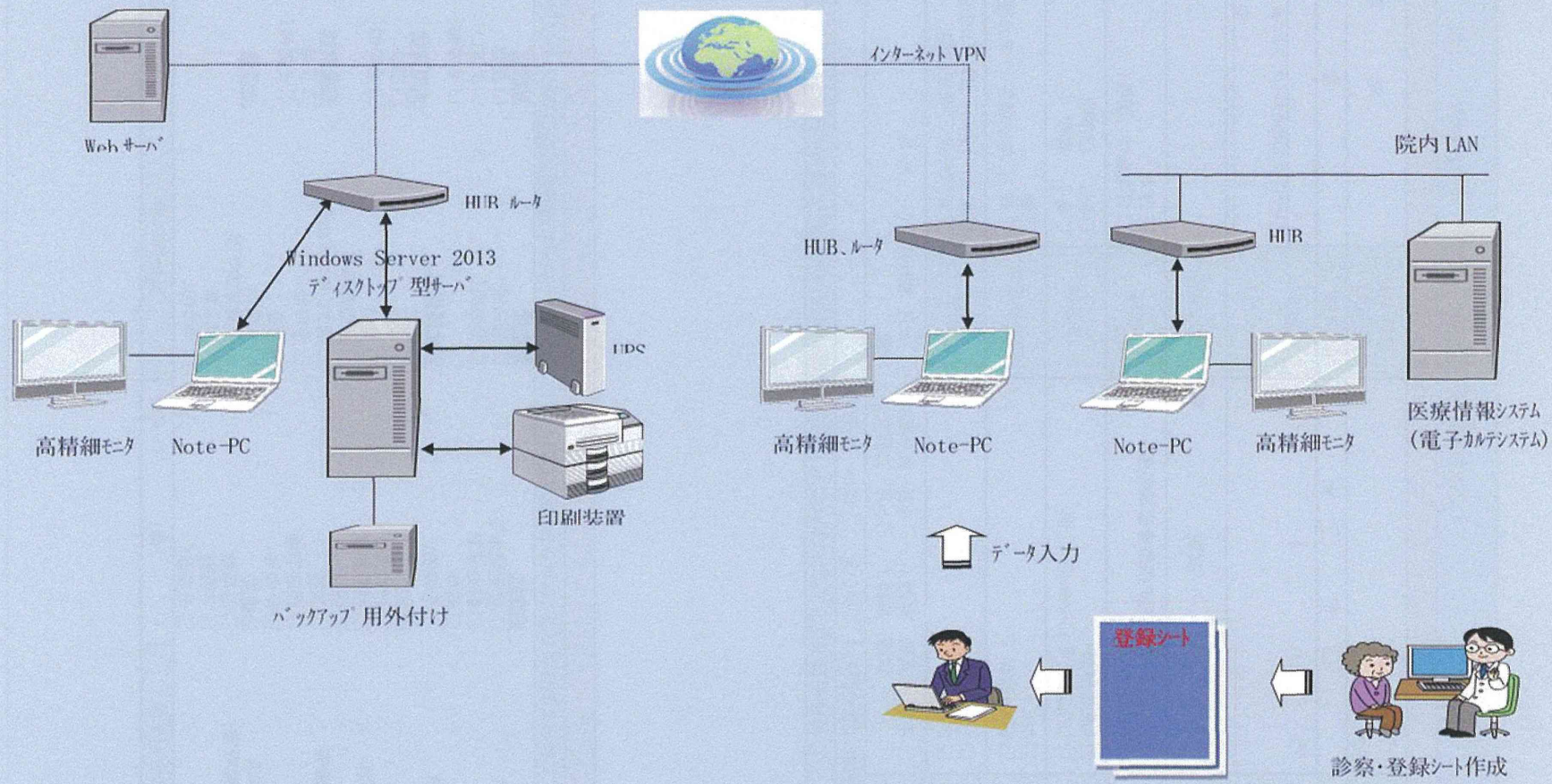
疾患名	人数 (名)
Leigh脳症	28
MELAS	12
PDHC欠損症	6
CPEO(1名はKSSを併発)	5
MERRF	1
Pearson病	1
レーベル病	1
分類不明	30
計	84





千葉県がんセンター様インフラ環境図

千葉県こども病院様インフラ環境図





2015年1月

Leigh脳症 登録シート			
		記載日:西暦( )年( )月( )日	
患者情報			
患者氏名	ふりがな 漢字	生年月日 (西暦)	年 月 日
性別	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	年齢	歳 ヶ月
自宅住所	〒( )-( )	電話番号	- -
		メールアドレス	□PCアドレス, □携帯アドレス, □その他 @
かかりつけ 病院	病院 科	主治医名	先生
患者会への 参加	<input type="checkbox"/> なし □ミトコンドリア病患者家族の会 <input type="checkbox"/> あり □他( )	国籍	<input type="checkbox"/> 日本 <input type="checkbox"/> 日本以外 国名( )
他のデータ ベースへ登録	<input type="checkbox"/> したことない <input type="checkbox"/> したことある □JASMIN □他( )	血族婚	<input type="checkbox"/> なし □不明 <input type="checkbox"/> あり 誰が( )
家族歴 (同様の症状)	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり 誰が( )	周産期異常	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有(□羊水過多 □羊水過少 □仮死)
流産歴	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	出生	在胎( )週( )日 出生体重( )g <input type="checkbox"/> 正常分娩 □帝王切開
発達歴	<input type="checkbox"/> 不明 運動 定額( )ヶ月 独り座り( )ヶ月 独り歩き( )ヶ月 言語 単語( )ヶ月 二語文( )歳		
現在治療に参加していますか? <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい (治療名: )			
治療や日常生活で困っていること、改善されてほしいことがあれば、ご自由にお書きください。			
病歴			
これまでの症状で当てはまるもの <u>全て</u> に☑をつけてください。その中で <u>初発症状</u> は○で囲んでください			
<b>神経症状</b> <input type="checkbox"/> 発達の遅れ <input type="checkbox"/> けいれん <input type="checkbox"/> 意識障害 <input type="checkbox"/> 不随意運動 <input type="checkbox"/> 頭痛 <input type="checkbox"/> 四肢麻痺 <input type="checkbox"/> 手足のしびれ <input type="checkbox"/> 失調 <input type="checkbox"/> 嚥下・摂食障害 <input type="checkbox"/> 失語 <input type="checkbox"/> 構音障害 <input type="checkbox"/> ミオクローヌス <input type="checkbox"/> 呼吸障害(無呼吸) <input type="checkbox"/> 易疲労 <input type="checkbox"/> その他( )	<b>筋症状</b> <input type="checkbox"/> 筋緊張低下 <input type="checkbox"/> 筋力低下 <input type="checkbox"/> 筋痛 <input type="checkbox"/> その他( ) <b>眼症状</b> <input type="checkbox"/> 視力低下 <input type="checkbox"/> 視野異常 <input type="checkbox"/> 眼振 <input type="checkbox"/> 斜視 <input type="checkbox"/> 眼瞼下垂 <input type="checkbox"/> その他( ) <b>心症状</b> <input type="checkbox"/> 心筋症 <input type="checkbox"/> 不整脈 <input type="checkbox"/> その他( )	<b>腎症状</b> <input type="checkbox"/> 蛋白尿 <input type="checkbox"/> その他( ) <b>消化器症状</b> <input type="checkbox"/> 嘔吐 <input type="checkbox"/> 下痢 <input type="checkbox"/> 黄疸 <input type="checkbox"/> 肝機能障害 <input type="checkbox"/> 高アンモニア血症 <input type="checkbox"/> その他( ) <b>内分泌</b> <input type="checkbox"/> 低身長 <input type="checkbox"/> 体重増加不良 <input type="checkbox"/> 糖尿病 <input type="checkbox"/> その他( )	<b>耳症状</b> <input type="checkbox"/> 難聴 <input type="checkbox"/> めまい <input type="checkbox"/> その他( ) <b>血液症状</b> <input type="checkbox"/> 貧血 <input type="checkbox"/> その他( ) <b>皮膚症状</b> <input type="checkbox"/> 多毛 <input type="checkbox"/> その他( ) <b>その他</b>
初発症状出現年齢	( )歳( )ヶ月頃	診断時年齢	( )歳( )ヶ月頃

身長体重	測定日年齢 ( )歳 ( )ヶ月		身長 ( )cm	体重 ( )kg
合併症	<input type="checkbox"/> てんかん <input type="checkbox"/> 網膜色素変性症 <input type="checkbox"/> 肥大型心筋症 <input type="checkbox"/> 拡張型心筋症 <input type="checkbox"/> 不整脈 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>			
	<input type="checkbox"/> 肺炎 <input type="checkbox"/> 成長ホルモン分泌不全 <input type="checkbox"/> 糖尿病 <input type="checkbox"/> 副甲状腺機能低下症 <input type="checkbox"/> 糸球体硬化症 <input type="checkbox"/> 尿管障害 <input type="checkbox"/>			
	<input type="checkbox"/> うつ病 <input type="checkbox"/> 自閉症 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> その他( )			
視力 眼底検査	<input type="checkbox"/> 実施 所見( ) <input type="checkbox"/> 未実施 測定日:西暦( )年( )月		聴力	<input type="checkbox"/> 実施 <input type="checkbox"/> 未実施
頭部MRI	<input type="checkbox"/> 実施 所見( ) <input type="checkbox"/> 未実施 検査日:西暦( )年( )月			
発達検査	<input type="checkbox"/> 実施 DQ( ) IQ( ) <input type="checkbox"/> 未実施 検査日:西暦( )年( )月		心エコー	<input type="checkbox"/> 実施 EF( )% FS( )% <input type="checkbox"/> 未実施 測定日:西暦( )年( )月
血液・髄液検査				
血液乳酸( )mg/dl	血液ガス	血中アミノ酸分析(mg/dl・ $\mu$ mol/L)	尿中有機酸分析所見	
ピルビン酸( )mg/dl	pH( )	アラニン( )	乳酸(+/-)	
髄液乳酸( )mg/dl	PCO2( )mmHg	リシン( )	コハク酸(+/-)	
ピルビン酸( )mg/dl	HCO3-( )mmol/L	グルタミン( )	フマル酸(+/-)	
ケトン体分画	BE( )mmol/L	グリシン( )	3-メチルグルタコン酸(+/-)	
総ケトン体( ) $\mu$ mol/L	AG( )mmol/L	タウリン( )	メチルマロン酸(+/-)	
3-ヒドロキシ酪酸( ) $\mu$ mol/L	NH3( ) $\mu$ g/dL		その他:	
アセト酢酸( ) $\mu$ mol/L				
生検	<input type="checkbox"/> 受けたことがない <input type="checkbox"/> 受けたことがある <input type="checkbox"/> 筋肉 <input type="checkbox"/> 心臓 <input type="checkbox"/> 肝臓 <input type="checkbox"/> 腎臓 <input type="checkbox"/> その他( )			
病理結果				
酵素診断	<input type="checkbox"/> 未実施 <input type="checkbox"/> 実施 <input type="checkbox"/> 酵素活性低下あり <input type="checkbox"/> 正常 低下していた臓器( ) <input type="checkbox"/> 呼吸鎖複合体( )欠損症 <input type="checkbox"/> ピルビン酸脱水素酵素欠損症 <input type="checkbox"/> その他( )		遺伝子診断	<input type="checkbox"/> 未実施 <input type="checkbox"/> 実施 ( <input type="checkbox"/> 変異あり <input type="checkbox"/> 変異なし ) 検査実施施設( ) 変異結果( )
治療				
薬	<input type="checkbox"/> ビタミン B1 <input type="checkbox"/> ビタミン C <input type="checkbox"/> ビタミン E <input type="checkbox"/> ビタミン K <input type="checkbox"/> ビオチン <input type="checkbox"/> コエンザイムQ10 <input type="checkbox"/> カルニチン <input type="checkbox"/> コハク酸			
	<input type="checkbox"/> ピルビン酸Na <input type="checkbox"/> タウリン <input type="checkbox"/> ジクロロ酢酸 <input type="checkbox"/> アルギニン <input type="checkbox"/> EPI743 <input type="checkbox"/> アミノレブリン酸 <input type="checkbox"/> クレアチン水和物 <input type="checkbox"/> アロプリノール			
	その他治療薬			
経管栄養	<input type="checkbox"/> あり ( <input type="checkbox"/> 胃瘻 ) <input type="checkbox"/> なし	栄養療法	<input type="checkbox"/> 高脂質栄養(P:F:C=10~15:50:35~40%) <input type="checkbox"/> なし	
呼吸器の使用	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 非侵襲的呼吸管理(BiPAP, CPAPなど) <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 気管切開下呼吸管理			
	開始年齢( )歳( )ヶ月			
生活状況				
生活状況	<input type="checkbox"/> 就学 <input type="checkbox"/> 就労 <input type="checkbox"/> 在宅療養 <input type="checkbox"/> 入院 病院名( ) <input type="checkbox"/> 入所		日常生活	<input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> やや不自由だが独力で可能 <input type="checkbox"/> 制限があり介助必要 <input type="checkbox"/> 全面介助

## II. 分担研究報告書

厚生労働科学研究委託（難治性疾患実用化研究事業）  
分担研究報告書

ミトコンドリア病診療の質を高める、レジストリシステムの構築、診断基準・診療ガイドラインの策定  
および診断システムの整備を行う臨床研究（H26-委託(難)一般-072）

分担研究課題： 小児期ミトコンドリア病診療ガイドラインの作成

研究分担者： 小坂 仁 （自治医科大学小児科 教授）  
長友 太郎 （愛媛県立中央病院新生児内科 部長）  
三牧 正和 （帝京大学病院小児科 准教授）  
大竹 明 （埼玉医科大学小児科 教授）

**研究要旨**

小児期ミトコンドリア病のガイドライン作成のために、分類を行い、それぞれの分野に関わりの深い分担協力者を依頼し、小委員会の構成メンバーを決定した。また作成方法を討議し、クリニカルクエスチョンの抽出を行った。今後、論文検索、エビデンス評価を経て推奨文と推奨グレードの決定に進む予定である、関連学会との協力を進める。

**A. 研究目的**

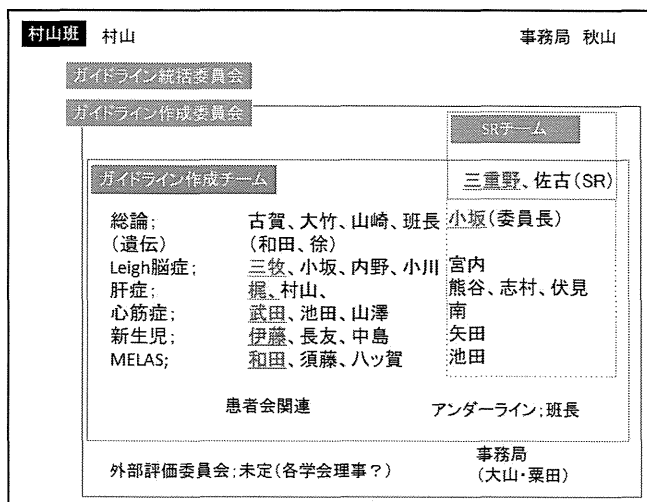
小児期ミトコンドリア病は、比較的低頻度の多数の疾患より構成され、ある病態から、それらの疾患の診断および、最適な診療の決定には、多大な困難があり、主治医および患者からもガイドラインが切望されている。いくつかの臨床治験も進んでおり、ガイドラインの作成により、早期診断、早期治療が可能になると思われる。

**B. 研究の方法**

第1回目の班会議（H26年11月24日）では、まず大まかなガイドライン作成の方向性について、基本的にはクリニカルクエスチョン（CQ）を設定しそれらについて、システムティックレビュー（SR）を行いエビデンス総体の評価と統合を行い、推奨に至るマインズ2014に準拠した作成方法を目指す方向性が示された。その後疾患の分類方法について、いくつかの分類案が、メール会議により検討され、総論、Leigh脳症、肝症、心筋症、

新生児ミトコンドリア病に加え成人班より依頼のあったMELASを取り上げることとした。その後、それぞれのガイドライン作成チームの責任者を決定し、また一つのCQについて、複数の担当者が関与できるように、分担研究者を中心に、研究協力者を依頼し、表のような分担暫定案を作成した。

表； 分担暫定案



また、エビデンスの少ない領域で、作成過程は困難であることが予想されたが、同様にエビデンス