

スの少ない中で作成された、カルニチン回路異常症の診療ガイドライン、シトリン欠損症ガイドライン、全身性カルニチン欠乏症、小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン等を参考にし、また現在進行中である熱性けいれん診療ガイドライン（日本小児神経学会）、や小児胆道閉鎖症診療ガイドライン等の進行状況を参考にし、作成を進めることとし、2014.12月よりCQの募集を行った。また診療ガイドライン作成について共通の理解を深めることも目的として、作成委員の合宿を行い、そこでCQについて策定を行った。合宿の内容は、

第一回 村山班ミトコンドリア病診断・診療ガイドライン作成委員合宿2015年2月6日、7日(土、日曜日) 場所；湘南国際村センター

2月6日金曜日

13：30—13：45 「村山班の目指すものと診療ガイドラインについて」；村山 圭班長

13：45—14：00 「診療ガイドラインの方針とタイムテーブル」；小坂 仁；各小委員会の班長の提案と承認

14：00—15：00 「エビデンスに基づく診療ガイドラインの作成手順について

～小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2013作成の経験から～」 佐古まゆみ

15：00—15：15 「推奨の作成方法の決定」
司会；小坂 副司会；佐古

15：15—15：40 休憩

15：40—16：15 「ハングアウトによるPCテレビ会議」；伏見 拓矢

16：15—18：00 (含休憩)「①ガイドラインのアウトラインの決定 ②QCの選定；総論」

司会；小坂 副司会；佐古

18：00—19：00 「こいのぼり：ミトコンドリア病の有効な治療法の確立のために」；こいのぼり 菅沼 正司（一般社団法人の視点から）

19：00—夕食・懇親会 2015年2月7日土曜日

8：30—9：15 「患者・家族の視点から」；ミトコンドリア病患者の親の立場より

；篠原智昭さん（患者会からのご意見）

9：15—10：15 「村山班のもう一つの柱；患者レジストリーについて」 大竹 明委員長

10：15—11：15 「各小委員会によるQCの選定」
司会；各小委員会班長

（休憩は各班で設定）

11：15—各小委員会からの報告（班長）と今後の日程についてアナウンス

11：30 解散

この合宿で、エビデンスの少ない疾患におけるガイドライン作成方法を確認し、マインズでも推奨されているように、患者会からの要望を伝えていただき、海外の患者会に詳しい方からもその情報を伝えていただくよう配慮した。またCQになじまない疫学や臨床症状、自然経過等は概説として、フローチャートと合わせてそれぞれの章の冒頭で扱うこととした。

C. 結果

現時点までに次のようなCQを決定した

総論

診断・評価

1. ミトコンドリア病の早期診断は予後を改善するか？
2. ミトコンドリア病のスクリーニングとして何が推奨されるか？
3. 筋生検は有用か
4. 呼吸鎖酵素活性測定は診断に有用か？
5. MRSは有用か？
6. 遺伝子検査は有効か？

治療

1. 注意すべき薬剤や禁忌がありますか？
2. 治療薬効果の判定基準（臨床症状も含め）はどのように行いますか？
3. 疾患特異的治療薬はありますか
4. コエンザイムQ10は有効か
5. ジクロロ酢酸は有効か
6. ビタミン（ビタミンE、B1、B2、B3、ビオチン、C）は有効か
7. カルニチンは有効か
8. Succinateは有効か

医療管理、日常生活及び栄養

1. 発熱、ストレス時の対応はどうしたらいいですか？
2. 適切な輸液はなんですか？（乳酸リンゲル液は使用していいですか？重炭酸リンゲルがよい？）
3. どのようなリハビリテーションが推奨されるか？
4. 全身麻酔や鎮静を行ううえで注意すべき点はなにか
5. ワクチンは通常通り接種してよいか？
6. どのような栄養が推奨されるか、特に PFC バランスはどのように摂取するか
7. 患者の妊娠出産は推奨されるか？

カウンセリング

1. 遺伝カウンセリングはどのように行うか
2. 発症前診断は可能ですか？
3. 出生前診断は出来ますか？

トランジション

1. ミトコンドリア病のトランジションはどのように行うのがよいか

Leigh 脳症

1. 高乳酸血症がなければ否定できますか？
2. 診断のための呼吸鎖酵素活性測定は有用か？
3. 診断のための筋生検は必要か？
4. 特異的な治療はありますか？

肝症

1. どんな患者さんでミトコンドリア肝症を
2. 肝生検は必要ですか？ 皮膚生検で代用できますか？
3. ミトコンドリア肝症における推奨される栄養管理は？
4. 肝移植は有効ですか？

心筋症

1. どのような時にミトコンドリア心筋症を疑いますか？

2. ミトコンドリア心筋症と鑑別すべき疾患は何ですか。
3. ミトコンドリア心筋症の診断はどのようにしますか？
4. 確定診断
5. ミトコンドリア病と診断された場合、心筋生検は必要でしょうか？
6. ミトコンドリア心筋症の生命予後は？
7. ミトコンドリア心筋症の治療・心臓移植

新生児ミトコンドリア病

1. ミトコンドリア病を疑う産科歴にはどのようなものがありますか？
2. どのような家族歴があるときにミトコンドリア病を疑いますか？
3. 新生児期に実施できる検査で診断に有用なものはありますか？
4. 新生児ミトコンドリア病は致死率が高いですか？
5. 死亡時に診断のためにできることは何ですか？
6. ミトコンドリア病は SIDS の原因のひとつと考えられますか？

MELAS

1. 腎生検は必要ですか？
2. 低身長に成長ホルモンは有効ですか？
3. 頭痛（卒中様）発作に対して、どう対応したらいいですか？
4. 難聴に対する治療方法（人工内耳の効果？）や効果、検査の頻度を教えて下さい
5. 糖尿病に対してどう対応したらいいですか？
6. MELAS 特有てんかん発作（部分発作、特に *epilepsia partialis continua*）の対応を教えてください。

D. 考察

今後の予定は、それぞれの CQ について 2 名の担当者が、データベース ; PubMed, 医学中央雑誌 web

について

期間；～2015. 12. 31 まで

検索式、検索した日時を残す

②一次スクリーニング；タイトルアブストラクトからCQにあっていないものを除外

③二次スクリーニング；2名が独立してフルテキストを読む。研究の妥当性・適応の可能性を評価してください。（信頼できる結論か？研究デザインや研究方法は適切か、バイアス許容範囲内か、ガイドラインの対象患者としてふさわしいか；2名の意見が異なる場合は、班内の第三者により決定）

④アブストラクトフォーム、アブストラクトテーブルに記載

⑤論文のエビデンスレベルを分類

⑥推奨文と推奨グレードを決定

へと進む予定であり、次年度4月のグループ会議では、除外論文の決定や、推奨文と推奨グレードの討議を行い、年度後半から最終化作業として、診療アルゴリズムや用語の整理を平行して進める。

E. 結論

小児期ミトコンドリア病の分類を行いそれぞれの小委員会のメンバーを決定し、CQを設定した。

更に複数の研究協力者が必要となる可能性がある。今後は、日本ミトコンドリア病学会に加え、小児神経学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、小児循環器学会、日本新生児学会、日本未熟児新生児学会、日本小児循環器学会、日本先天代謝異常学会等関連学会との連携が課題となる。また十分なエビデンスが少なく、診療ガイドラインよりは診療マニュアルにすべきという意見も検討する。

G. 研究発表

1. 論文発表・書籍

(小坂)

- 1) Imagawa E, Osaka H, Yamashita A, Shiina M, Takahashi E, Sugie H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Ogata K, Matsumoto

N, Miyake N. A hemizygous GYG2 mutation and Leigh syndrome: a possible link? Hum Genet 2014 ; 133 : 225-34

- 2) 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. 2014 ; 12 : 65-9
- 3) Shimbo H, Takagi M, Okuda M, Tsuyusaki Y, Takano K, Iai M, Yamashita S, Murayama K, Ohtake A, Goto Y, Aida N, Osaka H. A rapid screening with direct sequencing from blood samples for the diagnosis of Leigh syndrome. Mol Genet Metab Report, 2014; 1:133-138.
- 4) Miyatake S, Osaka H, Shiina M, Sasaki M, Takanashi J, Haginoya K, Wada T, Morimoto M, Ando N, Ikuta Y, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Ogata K, Matsumoto N, Saitsu H. Expanding the phenotypic spectrum of TUBB4A-associated hypomyelinating leukoencephalopathies. Neurology. 2014 Jun 17;82(24):2230-7.
- 5) 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]
- 6) Nakamura K, Osaka H, Murakami Y, Anzai R, Nishiyama K, Kodera H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Kinoshita T, Matsumoto N, Saitsu H. PIGO mutations in intractable epilepsy and severe developmental delay with mild elevation of alkaline phosphatase levels. Epilepsia. 2014 Feb;55(2):e13-7.
- 7) Takano K, Tsuyusaki Y, Sato M, Takagi M,

Anzai R, Okuda M, Iai M, Yamashita S, Okabe T, Aida N, Tsurusaki Y, Saitsu H, Matsumoto N, Osaka H. A Japanese girl with an early-infantile onset vanishing white matter disease resembling Creeleukoencephalopathy. *Brain Dev.* 2014 Oct 27. pii: S0387-7604(14)00250-2. doi:10.1016/j.braindev.2014.10.002. [Epub ahead of print]

- 8) 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、日本臨牀社 p.319-324. 2014
- 9) 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、日本臨牀社 p.325-328. 2014 (査読無)

(三牧)

- 1) 三牧正和 ミトコンドリア異常症 五十嵐隆 総編集, 岡明専門編集 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 pp50-51 2014

2. 学会発表

(小坂)

- 1) Hitoshi Osaka, Hiroko Shimbo, Kei Murayama, Akira Ohtake, Noriko Aida: A rapid screening with direct sequencing from blood samples for the diagnosis of Leigh syndrome., *Mitochondrial Medicine* 2014: Pittsburgh, PA June 4-7, 2014.
- 2) Hitoshi Osaka, Yu Tsuyusaka, Mizue Iai, Sumimasa Yamashita, Nobuyuki Shimozawa, Yoshikatsu Eto, Hiroto Saitsu: Whole exome sequencing reveals molecular basis of childhood cerebellar atrophy, 第56回日本小児神経学会 2014.5.29-2014.5.31. 浜松
- 3) 池田尚広, 山崎雅世, 鈴木峻, 門田, 小坂仁, 杉江秀夫, 新保裕子, 山形崇倫: ミトコンドリア DNA 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 2014.5.29-2014.5.31. 浜松

- 4) 山本亜矢子, 和田敬仁, 新保裕子, 松本直通, 小坂仁: Infantile Neuroaxonal Dystrophy 様の脳MRI所見を示した SLC9A6 変異を有する一例, 56回日本小児神経学会 2014.5.28-2014.5.30. 浜松

(三牧)

- 1) 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, 後藤雄一: 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, 2014年5月29日~5月31日

H. 知的所有権の取得状況

1. エリスロポエチン発現増強剤。国際出願 国際公開番号: WO2014/080640A1 (ミトコンドリア病治療薬)
2. 生体試料中のアミンの測定方法およびその方法を用いる患者のスクリーニング方法 特願 2011-019561 特許第 5662182 号

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： ミトコンドリア病診療ガイドラインの策定

研究分担者： 米田 誠 （福井県立大学看護福祉学部 教授）
中川 正法 （京都府立医科大学北部医療センター・神経内科 教授）
高嶋 博 （鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経内科 教授）
飯塚 高浩 （北里大学医学部神経内科 准教授）
金田 大太 （大阪赤十字病院神経内科 副部長）
古賀 靖敏 （久留米大学大学院医学研究科小児科 教授）

研究要旨

診療ガイドライン設定を担当し、特に思春期から成人領域に発症するミトコンドリア脳筋症（MELAS, MERRF, CPEO/KSS）などを中心に、スコープ設定と役割分担、CQ 概要の抽出、ロードマップの策定を行った。

研究協力者

岡本浩嗣

（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経内科）

北村英二（北里大学神経内科）

村上隆亮（大阪赤十字病院内分泌・代謝内科）

八ツ賀秀一（久留米大学大学院医学研究科小児科）

A. 研究目的

ミトコンドリア病の新規遺伝子の発見、病態解明、創薬といった研究や自然歴調査を行う上で重要な診療ガイドライン設定・レジストリシステムの構築・診断システムの整備の三つの柱を設定し実行する。特に、分担者の役割としては、診療ガイドライン設定を担当し、特に思春期から成人領域に発症するミトコンドリア脳筋症（MELAS, MERRF, CPEO/KSS）などを中心に、それぞれの疾患概念・病因/病態、診断、治療、ケアなどを取り上げて、CQ形式で評価記載する。

B. 研究方法

スコープの設定、クリニカルクエッション（CQ）の抽出と設定、システムティックレビューによるエビデンス収集と評価・統合、推奨レベルの評価、小児領域との内容・形式の調整・統合、診療ガイドラインの草案作成、パブリックコメントの募集の手順で進めていく。

C. 研究結果

1) 成人領域のガイドラインの作成のため、神経内科医師を中心に、関連する小児科専門医、内分泌専門医、遺伝専門医を含めて、分科会を開催し討議した。その結果、以下を決定した。

a) 作成の目的（テーマ）、対象・利用者の明確化
-主に成人領域に発症するミトコンドリア脳筋症（MELAS, MERRF, CPEO/KSS など）を対象として、神経内科領域の分担班員を中心に作成する。

-対象・利用者としては、医師を念頭に置く。
-作成の担当者を分担し、ロードマップを設定した。
-当該テーマの現状の把握として、現在ある国内外の診断基準（後藤班作成）などを参考にすることとした。

b) クリニカルクエッションの抽出と設定
-疾患の概念・病因/病態・診断・治療・ケアを中心にCQの概要を抽出・設定した。この際、患者家族会などの意見も積極的に取り入れることとした。また、「PICO形式」すなわち、P(patient, population, problem)、I(E) (intervention, indicator, exposure)、C(comparison, control)、O (outcome)を用いることとした。(参考資料1, 2)

D. 考察

成人ライドライン作成のためのスコープ設定と役割分担、CQ概要の抽出、ロードマップの策定を行った。次の段階としては、次年度に、CQのエビデンス収集と評価・統合、推奨レベルの評価、小児領域との内容・形式の調整・統合、診療ガイドラインの草案作成を進めてゆく。

G. 研究発表

1. 論文発表・書籍等 (米田)

- 1) 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;387-97. 2014
- 2) 井川正道, 米田誠: MERRF. *日本臨床別冊VI*. 345-348, 2014
- 3) 井川正道, 米田誠: MERRF. 代謝性ミオパチー. 杉江秀夫, 福田冬季子, 西野一三, 古賀靖敏 編集. 診断と治療社 (東京). 2014
- 4) 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*. Pp212-215. 2014
- 5) 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 (飯塚)
- 1) 飯塚高浩: 頭痛とミトコンドリア病. *神経眼科* 31(4);433-445. 2014 (古賀)
- 1) 古賀靖敏: L-アルギニン (MELAS). 引いて調べる先天代謝異常. 136-137. 2014
- 2) 古賀靖敏: ミトコンドリア機能の臨床生化学的評価. *代謝性ミオパチー*. 22-27. 2014
- 3) 古賀靖敏: ミトコンドリア代謝異常症のトピックス. *代謝性ミオパチー*, 142-152, 2014
- 4) 古賀靖敏: ミトコンドリアにおける代謝. *代謝性ミオパチー*. 診断と治療社. 152-159. 2014
- 5) 古賀靖敏: ミトコンドリア病の診断の進め方. *代謝性ミオパチー*. 160-167. 2014
- 6) 古賀靖敏: ミトコンドリア代謝異常症の臨床的病型による分類 MELAS. *代謝性ミオパチー*. 168-174. 2014
- 7) ハツ賀秀一, 古賀靖敏: ミトコンドリア病の新しいバイオマーカーFGF21. *Clinical Neuroscience 偏桃体 — up to date*. 32;704-705. 2014
- 8) 古賀靖敏: 小児科におけるミトコンドリア病. *神経眼科*. 31(4);457-363. 2014
- 9) Fujita Y, Ito M, Kojima T, Yatsuga S, Koga Y, Tanaka M: GDF-15 is a novel biomarker to evaluate efficacy of pyruvate therapy for mitochondrial diseases. *Mitochondrion*. 20;34-42, 2014
- 10) 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
- 11) Katayama K, Povalko N, Yatsuga S, Nishioka J, Kakuma T, Matsuishi T, Koga Y: New TRPM6 mutation and management of hypomagnesaemia with secondary hypocalcaemia. *Brain*

Dev. 37;292-298. 2014

12) Wei Fan-Yan, Zhou Bo, Suzuki Takeo, Miyata Keishi, Ujihara Yoshihiro, Horiguchi Haruki, Takahashi Nozomu, Xie Peiyu, Michiue Hiroyuki, Fujimura Atsushi, Kaitsuka Taku, Matsui Hideki, Koga Yasutoshi, Mohri Satoshi, Suzuki Tsutomu, Oike Yuichi, Tomizawa Kazuhito.: Cdk5rap1-Mediated 2-Methylthio Modification of Mitochondrial tRNAs Governs Protein Translation and Contributes to Myopathy in Mice and Humans. Cell Metabolism. 21;1-15. 2015

2. 学会発表

(飯塚)

- 1) Iizuka T, Tominaga N, Ishima D, Kaneko J, Nishiyama K: Pathophysiology of stroke-like episodes in MELAS: a 23-year observational study. The 55th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology. International Workshop and Oral Presentation 15: Stroke 2. 第 55 回日本神経学会学術大会, 平成 26 年 5 月 23 日, 福岡
- 2) Iizuka T, Tominaga N, Ishima D, Kaneko J, Nishiyama K: Pathophysiology of stroke-like episodes in MELAS: Early development of headache suggests early involvement of pain-sensitive surface cerebral blood vessels. 第 14 回日本ミトコンドリア学会年会, 平成 26 年 12 月 3 日~5 日, 福岡

(金田)

- 1) Daita Kaneda, Masayuki Shintaku, Mie Kubota-Sakashita, Tadafumi Kato, Yu-ichi Goto: Neuropathology of MELAS in the acute stage of stroke-like episode. 国際神経病理学会: 2014. 9. 14-18 ブラジル・リオデジャネイロ
- 2) 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, 2014. 12. 5, 日本ミトコンドリア学会

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

4. 特許取得 なし
5. 実用新案登録 なし
6. その他 なし

CPEO/KSS診療ガイドライン策定にむけて

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神経内科・老年病学
研究分担者
高嶋 博
○ 岡本裕嗣

CQ方式のガイドライン作りにもむけて (CIDPガイドラインより)

Clinical Question 1-1

CIDPとはどのような疾患か

○ CIDP 治療薬 免疫抑制薬 免疫増進薬 ○ 免疫抑制薬 (Corticosteroids, Immunosuppressants, Immunosuppressants) の効果 免疫抑制薬 (Corticosteroids, Immunosuppressants, Immunosuppressants) の効果 免疫抑制薬 (Corticosteroids, Immunosuppressants, Immunosuppressants) の効果

証拠・エビデンス

○ 証拠・エビデンス 証拠・エビデンス 証拠・エビデンス 証拠・エビデンス 証拠・エビデンス 証拠・エビデンス 証拠・エビデンス 証拠・エビデンス 証拠・エビデンス 証拠・エビデンス

文庫

○ 文庫 文庫 文庫 文庫 文庫 文庫 文庫 文庫 文庫 文庫

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 12 月 1 日)
CIDP[MeSH] OR MADSAM[MeSH] OR Lewis-Sommer[MeSH] OR DAD[MeSH] AND (Homare[MeSH] AND
Review[PT] OR Historical Article[PT] OR Journal Article[PT] OR overalls[PT]) AND (English[LA] OR Japane
ese[LA])
検索結果 209 件

英中誌 (検索 2011 年 12 月 20 日)
CIDP/MLA and (PT=会議録録) and (PT=原書論文) and (CK=セット)
検索結果 312 件

漏れ無く検索することは時間がかかる。
検索式のkey wordの選定も必要
すべての文献がオンラインでみれるわけではない。

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 12 月 1 日)
CIDP[MeSH] OR MADSAM[MeSH] OR Lewis-Sommer[MeSH] OR DAD[MeSH] AND (Homare[MeSH] AND
Review[PT] OR Historical Article[PT] OR Journal Article[PT] OR overalls[PT]) AND (English[LA] OR Japane
ese[LA])
検索結果 209 件

英中誌 (検索 2011 年 12 月 20 日)
CIDP/MLA and (PT=会議録録) and (PT=原書論文) and (CK=セット)
検索結果 312 件

文献検索受託する会社については

- ①医学図書館協会(PD、MS、てんかんなどのガイドラインを受託)
- ②国際医学情報センター(デュンエンス型筋ジストロフィーのガイドラインを受託。こちらは文献の取り寄せまでしてくれるようです)の二つが使われていました

DMDのガイドライン(希少疾患のガイドライン)

臨床疑問 (clinical question: CQ) は、編集委員だけでなく研究班ホームページ、日本神経学会、日本小児神経学会のメーリングリストなどを通じて公募した。その結果、委員以外からの応募を含め 1,000 弱の CQ が集積された。これを分類・整理し委員全員の協議により 56 の CQ を選定し、ガイドラインの構成を、①総論、②診断・告知・遺伝、③検査・機能評価、④リハビリテーション、⑤ステロイド治療、⑥呼吸ケア、⑦心臓病治療、⑧整形外科的治療、⑨麻酔・鎮痛、⑩食にかかわるケア、⑪心理社会的ケア、の 11 章とした。

システムティックレビュー過程の客観性と網羅性を担保するため、網羅的文献検索や、一次文献選択フォーム作成、フルテキスト手配および管理、構造化抄録フォーム作成などの作業は、研究班事務局と一般財団法人国際医学情報センター (International medical information center: IMIC) が共同で行い、これらの作業に対しては報酬を支払った。

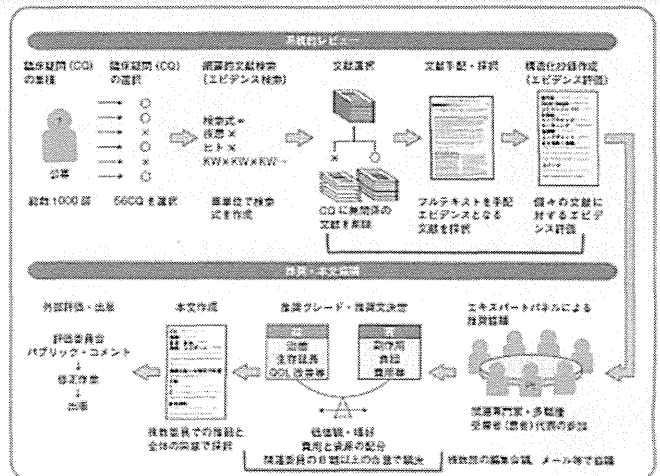
網羅的検索は、担当委員がキーワードを準備し IMIC との共同作業で実施した。検索データベースは MEDLINE と Cochrane データベース、医中誌 Web を用い、原則として 1950 年 1 月以降 2012 年 4 月までの期間を対象とした。検索式は章を基本に、①自然語、②診断・告知・遺伝カウンセリング、③出生前診断、④保因者・検査・機能評価、⑤リハビリ、⑥ステロイド、

DMDのガイドライン(希少疾患のガイドライン)

推奨協議過程ではいくつかの工夫を試みた。これまでのガイドラインはエビデンスレベルにより推奨グレードが決定されるものが多かったが、希少疾患においては大規模臨床研究やランダム化比較試験が物理的・倫理的に困難な場合が多く、高いエビデンスレベルを有する CQ は乏しい。このことは、希少疾患に対するガイドライン作成の障害と懸念された。この問題への対応として、①一般的知見や他疾患のエビデンスであっても DMD について応用可能なものは参考資料として積極的に利用する。②エキスパート間でコンセンサスが得られており患者側も支持するものは、エビデンスがない場合でもエキスパートパネルの同意として推奨する。③重要な臨床課題であってエビデンスやコンセンサスが未形成なものは臨床課題として提示する、などを考慮した。

文献的なデータ収集だけでなく、これまでの班会議でのデータや MITOMAP、NCBIをはじめとするweb siteの情報も入れていく?

ガイドライン策定のプロセス



CPEO/KSSのCQ案

1	(C)PEO/KSSとはどういう病気か？
2	本邦におけるPEO/KSSの有病率は
3	PEO/KSSの発症年齢、男女差はあるか？
4	PEO/KSSに特徴的な検査所見は？
5	成人/小児において鑑別されるべき疾患は何か
6	PEO/KSSの治療にはどのようなものが有効か？
7	KSSの心伝導障害、心合併症にはどのようなものがあるか？
8	PEO/KSSの心疾患以外に合併する症状は？
9	KSSとPEOはどのような遺伝形式をとるか。
10	原因遺伝子はどのようなものがあるか。

CPEO/KSSとは

疾病概念の構築は、1958年KearnsとSayreによって進行性外眼筋麻痺、網膜色素変性、心伝導障害を呈した2症例が報告されたことに始まる。

①Kearns-Sayre症候群 (KSS, MIM530000) 古典的な三要素として進行性外眼筋麻痺、網膜色素変性、20歳以下の発症を有し、1) 房室ブロック 2) 小脳失調 3) 髄液蛋白の上昇 (>100mg/dl) のいずれか一つを伴うものとされている。

②心伝導障害をよく合併することから進行性外眼筋麻痺、網膜色素変性、心伝導障害を三徴候とする報告もある。

1,2の使用が混在する。本邦からの報告やreviewに2の使用がみられる。

慢性進行性外眼筋麻痺(chronic progressive external ophthalmoplegia:CPEO)または、単に進行性外眼筋麻痺(progressive external ophthalmoplegia: PEO)ともいわれている。眼瞼下垂、外眼筋麻痺と様々な程度の近位筋力低下を有す。KSSの3徴を満たさない症例は“KSS minus”や“PEO plus”とも呼ばれる。

本邦におけるPEO/KSSの発症頻度は？

本邦における平成14年に行われた全国規模でのミトコンドリア病の疫学調査(患者数の把握、病型、診断方法、現在の治療法に関するアンケート調査)において、本邦の741症例のミトコンドリア脳筋症患者のうち、PEO/KSSは159例(21.5%)であった。このため本邦における有病率は、少なくとも10万人あたり0.12と考えられる。ただ調査の性質上、これ以上の患者が存在すると思われる。

CPEO/KSSの疫学調査は行われておらず不明である。

PEO/KSSの疫学

本邦においては精神神経センターの報告があり、ミトコンドリアDNA欠失例全136例中 CPEO 94例 (69%) KSS 33例 (24%)に認められた。

イギリスの検討ではミトコンドリアDNA欠失例226例中 CPEO 152例 (69%) KSS 50例 (23%)とほぼ同じ分布であった。

男女比はCPEOでは55%で女性、KSS は60%で女性であったとされている。

メイヨークリニックの検討ではKSS 35例の検討では男:女 2.2:1であったとされている。

CPEO/KSSに特徴的な検査所見は？

髄液中の蛋白が増加し、100 mg/dlを超えることも多い。血液中、もしくは髄液中の乳酸値及びビリルビン酸値は高値となる。また髄液中のセレン(Se)の上昇、ホモバニリン酸の上昇、5-メチルテトラヒドロ葉酸(5-MTHF)の低下が本症の診断に有用であるとされており、5-MTHF値は大脳白質病変の重症度と関連している。心臓MRIのlate gadolinium enhance法にて下側壁心筋に造影効果を認めることが本症に特徴的との報告がある。その他、KSSでは眼底検査で両側対称性の網脈絡膜変性がみられ(salt and pepper retinopathy)、聴覚を合併している場合は聴覚検査で感音性難聴がみられる。

CPEO/KSSの鑑別されるべき疾患は何か

眼瞼下垂と眼球運動障害を呈する疾患が鑑別にあがる。

最初に鑑別にあがる疾患として、重症筋無力症があげられる。神経筋接合部の疾患としてランバート・イートン症候群もあげられる。炎症疾患として甲状腺眼症、特発性眼窩筋炎、感染性の筋炎、原発性・転移性腫瘍

他にサルコイドーシス、アミロイドーシス

眼咽頭型筋ジストロフィー、眼咽頭遠位型ミオパチーなどが鑑別にあがる。

CPEO/KSSでみられる心電図変化は？

房室ブロック、脚ブロック、WPW症候群などを認める。
メイヨ-クリニックでの35例のKSSの検討では房室ブロックは11例(31%)に心伝導障害は23例(66%)にみられたとされている。

BerenbergのKSS35例の検討ではAdams-Stokes発作が29%、心停止が6%、うっ血性心不全が11%にみられ、合計46%に心疾患がみられたとしている。

近年では心合併症の存在が知られており、早期に治療介入が行われている。

PEO/KSSの心疾患以外に合併する症状は？

筋力低下の割合が高く、その他、網膜色素変性、難聴、嚥下障害、小脳性運動失調、低身長、糖尿病、末梢神経障害、腎機能障害、発達遅滞、知的退行、白内障、抑うつ、認知症、副甲状腺機能低下症、視神経萎縮などの報告がある。

POLG遺伝子の変異では錐体外路症状と早期閉経を呈した家系も報告されている。

また外眼筋麻痺に加え重篤な心筋症を伴うautosomal recessive cardiomyopathy and ophthalmoplegia(ARCO)や白質脳症、末梢神経障害、慢性下痢を伴うmitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy(MINGIE)、感覚失調性末梢神経障害に構音障害を合併したsensory ataxic neuropathy, dysarthria, and ophthalmoplegia(SANDO)などの報告がある。

PEO/KSSの遺伝形式

CPEO/KSSは突然変異、母系遺伝、常染色体優性遺伝、常染色体劣性遺伝のいずれの遺伝形式もとり、単一大欠失、重複、多重欠失、点、変異のいずれかのmtDNA異常が認められる。

CPEO/KSSの大半の症例はミトコンドリアDNAの単一大欠失が原因となっている。欠失部位は様々だが、最も多いのはcommon deletionと呼ばれる8483~1359の4977 bpの欠失である。単一大欠失は突然変異によると考えられ、ほとんどが孤発性である。KSSでは重複による症例も多く認められ、孤発性の場合と母系遺伝を示す場合がある。

多重欠失が認められる場合があるが、ほとんどが常染色体優性遺伝または常染色体劣性遺伝であり、mtDNA合成に関わる酵素をコードする核遺伝子の変異が原因である。

原因遺伝子ほどのようなものがあるか？

PEO/KSSでは70-80%の症例に骨格筋ミトコンドリアDNAの単一大欠失が報告されている。この多くは孤発例である。ミトコンドリア遺伝子の単一大欠失は1~10 kbと症例により様々であるが、common deletionと呼ばれる8,469~13,447の4977 bpの欠失を含むものが最も多い。その他、ミトコンドリアDNAの点変異の報告もみられる。点変異の多くは母系遺伝でG3243Aが最も多いが、稀に孤発例(4366A, T5628C, T3273C, T5885del)もみられる。

ミトコンドリアDNAの多重欠失がみられる場合は、核遺伝子の変異が疑われ、常染色体優性遺伝もしくは常染色体劣性遺伝の他、孤発例もみられる。

常染色体優性遺伝の進行性外眼筋麻痺をきたす核遺伝子変異は現在までに以下のものが同定され番号化されている他、optic atrophy 1 gene(OPA1)の変異で視神経萎縮などに合併して進行性外眼筋麻痺をきたした報告もある。またspastic paraplegia 7(SPG7)の遺伝子変異による進行性外眼筋麻痺の報告では常染色体優性遺伝が推定されているが、家系の検証がまだ不十分とされている。

PEOA1 polymerase gamma(POLG)

PEOA2 solute carrier family 25 member 4(SLC25A4)

PEOA3 chromosome 10 open reading frame 2(C10orf2)

PEOA4 polymerase gamma(POLG2)

PEOA5 ribonucleotide reductase M2 B(RRM2B)

PEOA6 DNA replication helicase/nuclease 2 (DNA2)

常染色体劣性遺伝の進行性外眼筋麻痺をきたす核遺伝子としてはPOLG、RRM2Bの他、

deoxyguanosine kinase(DGUOX)、Thymidine kinase 2(TK2)、Mitochondrial genome maintenance exonuclease 1(MGM1)の遺伝子変異による進行性外眼筋麻痺の報告がある。

またMINGIEはthymidine phosphorylase(TYM)やRRM2B、SANDOはPOLGの遺伝子変異によりそれぞれ常染色体劣性遺伝を示す。

PEO/KSS ガイドラインにいれるべきか？

また外眼筋麻痺に加え重篤な心筋症を伴うautosomal recessive cardiomyopathy and ophthalmoplegia(ARCO)や白質脳症、末梢神経障害、慢性下痢を伴うmitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy(MINGIE)、

感覚失調性末梢神経障害に構音障害を合併したsensory ataxic neuropathy, dysarthria, and ophthalmoplegia(SANDO)などの報告がある。

これらをCPEO/KSSの分類の中で検討するか？
その他のミトコンドリア病としてまとめるか？

ミトコンドリア脳筋症（視神経障害、聴覚は除く）の総論

H27. 2. 21 第1回分科会

飯塚高浩

1. ミトコンドリアとは何か
2. ミトコンドリア病とは何か（臨床スペクトラムの多様性、発症年齢と表現型、罹患臓器とどのような症状がでるか）
3. ミトコンドリア病はどのように分類されているか
4. ミトコンドリア病と遺伝：（Mt DNA と n DNA の違い、遺伝子変異があると発症するか、告知の問題など）
5. ミトコンドリア病患者は日本にどのくらい存在するか：
6. ミトコンドリア病はどのように診断するか
（難病認定基準（後藤班）：H21. 10. 1）、診断基準（後藤班）：H26. 10：
海外：North American Consortium：
各疾患病型の診断基準も必要・overlap する際の臨床型は
ミトコンドリア DNA は、どの臓器を採取すべきか（骨格筋（肝臓）など）
7. ミトコンドリア病の Biomarker はあるか
8. ミトコンドリア病の合併症（糖尿病、心筋症、腎症、てんかんなど）
9. 治療法（核移植を含め）
10. ミトコンドリア病と栄養、禁忌薬剤、妊娠・分娩・周術期の留意点、麻酔、発熱時、日常生活上の注意点、リハビリ関連
11. 長期予後（合併症、死因）

MELAS 各論

1. MELAS とは：定義：診断基準：
2. MELAS 患者がどのくらいいるのか：有病率：一般人口、疾患に基づいたものか？
disease-based は少ない：H14 年の全国調査：
3. 遺伝子異常・遺伝子診断
4. 臨床症状の特徴：脳卒中様発作、脳梗塞と何が違うか、脳卒中様発作の画像所見の特徴は、脳卒中以外の症状は？
5. 治療：L-アルギニン療法、タウリン療法、ピルビン酸療法など、CQ10、ビタミンカクテル療法、L-カルニチン、EPI、その他の治療（運動療法、Ketogenic diet、緩和ケア）
6. 長期予後

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： 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

研究分担者： 大竹 明（埼玉医科大学小児科 教授）
奥山 虎之（国立成育医療研究センター臨床検査部 部長）
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）

研究要旨

1) 概観、2) 登録内容と機能、3) 具体的方策（組織・人材・運営・維持）、そして4) 海外のレジストリシステムとの連携、の4つの点について充分考察しつつ、新生児・小児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）のレジストリシートを完成し、新生児・小児ミトコンドリア病患者レジストリの構築に着手した。ミトコンドリア脳筋症の各疾患（MELAS、MERRF、Kearns-Sayer 症候群/慢性進行性外眼筋麻痺（CPEO））は今後内科との摺り合わせも必要であり、もう少し熟考の予定である。さらに、「第3回先天代謝異常症患者会フォーラム」等の複数の患者会フォーラムにも出席し、現在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さん84名の病名内訳、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とその構築方を説明し、患者さん皆様方の協力を仰いだ。今後ミトコンドリア病に対する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の有効性及び安全性に関する研究（CCT-B-2602）を中心とする治験研究ともリンクさせつつ、データベースへの登録疾患数および各疾患の登録患者数の増加を目指したい。

研究協力者

山崎太郎（埼玉医科大学小児科）
徐朱玟（国立成育医療研究センター臨床検査部）
武田充人（北海道大学大学院医学研究科）
志村優（千葉県こども病院代謝科）
和田 敬仁
（京都大学医学部医療倫理学・遺伝医療学分野）

組織・人材・運営・維持)、そして4) 海外のレジストリシステムとの連携、の4つの点について充分考察しつつ仕事を進める必要がある。この4点に十分な考慮を払いつつ、新生児・小児ミトコンドリア病患者レジストリの構築を目指すことが究極の目標となる。今年度は病気毎に役割分担を決め、患者会とも協力しつつ、まずは各疾病毎にレジストリシートの完成を目指す。

A. 研究目的

患者レジストリシステムの構築に当たっては、

1) 概観、2) 登録内容と機能、3) 具体的方策（組

B. 研究方法

1) については、すでに先天代謝異常症患者レジ

ストリシステム (JaSMIn&MC-Bank) を作成・運営している成育医療研究センターの奥山虎之と大竹が共同で当たる。2) については、医学的情報に加えて患者の実際の生活状況を収集できるものとし、最新の診断法、治療法開発の原資と成り得るデータベースの構築を目指す。3) については、千葉県がんセンターに MO-Bank (Mitochondrial disease research Organization data Bank) を作り、JaSMIn&MC-Bank と連携・協力しつつ、精神神経研究センターにできる成人レジストリとの合体を目指す。4) については帝京大学三牧正和を中心として対応する計画である。

これらと平行して、「第3回先天代謝異常症患者会フォーラム」、および「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」に、現在すでに JaSMIn に登録されているミトコンドリア病の患者さんのデータを提供しつつ、患者会との連携を図っていく。

C. 研究結果

今年度中に患者会のレビューも経て各疾患のレジストリフォームを完成させ、すでに JaSMIn に登録いただいている 84 名の患者さんから実際の患者登録を開始する。今のところ鑄型として患者会のレビューを待っている疾病が、1) Leigh 脳症 (担当班長: 三牧正和)、2) ミトコンドリア心筋症 (担当班長: 武田充人)、3) ミトコンドリア肝症・腸症 (担当班長: 志村 優)、4) 新生児・乳児ミトコンドリア病 (先天性高乳酸血症) (担当班長: 長友太郎) らの小児期特有の疾患群であり、ミトコンドリア脳筋症の各疾患 (MELAS、MERRF、Kearns-Sayer 症候群/慢性進行性外眼筋麻痺 (CPEO)) は今後内科との摺り合わせも必要であり、もう少し熟考の予定である。

「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)、および「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) に出席し、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とその構築方を説明し、患者さん皆様方の協力を仰いだ。

D. 考察

患者レジストリの意義は以下の 3 つと考える。

- 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。

現在私どもの走らせているミトコンドリア病に対する 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の有効性及び安全性に関する研究 (CCT-B-2602) を中心とする治験研究ともリンクさせつつ、データベースへの登録疾患数および登録患者数の増加を目指したい。

E. 結論

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) を手始めとして、新生児・小児ミトコンドリア病患者レジストリの構築に着手した。

G. 研究発表

1. 論文発表 (大竹)

- 1) 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.

- doi: 10.1016/j.braindev.2013.09.005. Epub 2013 Oct 7.
- 2) 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. doi: 10.1111/ped.12249. Epub 2014 Mar 6.
- 3) **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. doi: 10.1016/j.bbagen.2014.01.025. Epub 2014 Jan 24.
- 4) 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. doi: 10.1038/jhg.2014.71. Epub 2014 Aug 7.
- 5) 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. doi: 10.1038/jhg.2014.79. Epub 2014 Sep 18.
- 6) 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. doi: 10.1002/acn3.59. Epub 2014 Apr 28. PMID: 25356405 [PubMed]
- 7) 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. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.10.017. Epub 2014 Nov 26.
- 8) 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.* 2014 Nov 18. pii: S0387-7604(14)00261-7. doi: 10.1016/j.braindev.2014.10.013. [Epub ahead of print]
- 9) 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. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.09.007. Epub

2014 Sep 21.

- 10) 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. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.12.023. Epub 2014 Dec.
- 11) Shimbo H, Takagi, M, Okuda M, Tsuyusaki Y, Takano K, Iai M, Yamashita S, Murayama K, **Ohtake A**, Goto Y, Aida N, Osaka H: A rapid screening with direct sequencing from blood samples for the diagnosis of Leigh syndrome. *Mol Genet Metab* in press, 2015.

2. 学会発表

以下の患者会フォーラムの実施（参考資料 1, 2）

- 1) 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
- 2) 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

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

第3回 先天代謝異常症 患者会フォーラム

お互いの状況を知り合い、より良い未来に向けて手をつなぎましょう

2014.11.9 (日)
10:00~16:00



【第1~2部】10:10~12:10

- 先天代謝異常症患者登録制度『JaSMIn』
- 登録情報の利用 (ムコ多糖症/Wilson病/尿素サイクル異常症/Fabry病/脳脂質ジストロフィー)
- 海外での新薬開発における患者登録情報の利用と患者会の役割

【意見交換会】12:20~13:50

- ラウンドテーブルディスカッション
昼食をいただきながら、テーブルごとに決められたテーマについて、参加者同士で意見を交換します。

【第3部】14:00~14:50

- ポスターセッション
先天代謝異常症臨床情報バンク『(旧)MC-Bank』解析結果を各担当者がポスターの場で報告します。
報告対象疾患: 計17疾患 (ムコ多糖症/Pompe病/Fabry病/脳脂質ジストロフィー 尿素サイクル異常症/有機酸代謝異常症/Krabbe病/異染性白質ジストロフィー ニーマンピック病C型/glut-1欠損症/Wilson病/Gaucher病/GM1,GM2-ガングリオシドシス フェニルケトン尿症/小児神経伝達物質病/シトリン欠損症/脂肪酸代謝異常症)

【第4部】15:00~15:50

- 総合討論 & みんなでリラクゼーション *本プログラムは当日の都合により変更される可能性がございます。ご了承ください。

会場参加
要事前申し込み

先着200名/参加費1000円



日本先天代謝異常学会ホームページ http://jsimd.net/JaSMIn_MC-Bank.html

事前参加
申し込み
方法

- ①【参加申込書】に必要事項を記入し、先天代謝異常症患者会フォーラム事務局にお送りください。(メール/FAX/郵送、どちらでも可能)
- ②会場参加/インターネット参加、どちらも【参加申込書】による事前登録が必要です。
- ③【参加申込書】は、先天代謝異常症患者会フォーラム事務局または日本先天代謝異常学会ホームページ(上記)から入手可能です。
- ④参加登録の締め切りは10月末日までです。

先天代謝異常症患者会フォーラム事務局

担当: 徐 朱珠(そじゅゆん)
二階堂 麻莉(にかいどう まり)
(独)国立成育医療研究センター 臨床検査部
〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1
TEL: 03-3416-0161 (内線 7736)
FAX: 03-6734-1946
E-mail: jasmin-mobank@nochd.go.jp

主催: 患者会フォーラム実行委員会

共催: 成育医療研究開発局「成育障害の重症化と遺伝学的影響に関する研究」(研究代表者: 深見真紀)

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等研究事業「新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の影響ガイドラインの改訂、診療の質を高めるための研究」(研究代表者: 深澤敏幸)
厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等研究事業「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レジストリシステムの整備を行う臨床研究」(研究代表者: 村山圭)
成育代謝異常症研究会 (代表世話人: 奥山虎之)

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**

病名を超えて、
 地域で安心して生活するための
 連携について考えよう

日時 2014年12月6日(土)
 開会13:00～17:30(受付開始:12:30)

場所 TKP品川カンファレンスセンター
 バンケットルーム 4C
 東京都港区高輪3-26-33 京急第10ビル

◆参加者募集 先着70名

有機酸・脂肪酸代謝異常症のご家族、
 その他の病気をもちながら地域でがんばる皆さん、
 家族をサポートする立場にある医療・教育・福祉従事者、
 議員・行政関係者等の方々を歓迎いたします!

◆参加費 1,000円

司会/窪田 満 (埼玉小児医療センター総合診療科 副部長)
 柏木明子 (ひだまりたんぼほ)

**お申込
 お問い合わせ**
申込期限・11月末日
[http://pa-mma.
 web5.jp/form.html](http://pa-mma.web5.jp/form.html)



保育士・看護師による
**保育
 スペースあり**
 見守りの必要なお子様や
 そのご兄弟姉妹も
 一緒に
 どうぞ!



【第1部】 13:00～16:00

◆講演

笠原群生先生 (国立成育医療研究センター臓器移植センター長)

「私たちが取り組んでいること」

1. 有機酸代謝異常症に対する肝移植
2. スタンフォード大学との共同研究
 ～メチルマロン酸血症のお子様への生活の質を
 より高めていくための治療の在り方について～
3. 肝細胞移植
4. 疾患IPSを用いた病態研究 5. 海外協力

◆リラックス&リフレッシュワーク

ファインブレス!! 呼吸で代謝をUPしてイキイキとした毎日に

ボイスビルダー/阿部あかね
 パーソナルストレッチトレーナー/KEN

呼吸の筋肉を活性化して身体と心を整えてゆきます
 今日から生活に取り入れて、キレイかつながろう

◆ワークショップ

大竹明先生 (埼玉医科大学小児科学教室教授)

「先天代謝異常症の患者自己登録システムJaSMInとは?
 どのように活用できるかみんなで考えよう」

窪田満先生 (埼玉小児医療センター総合診療科 副部長)

「小児科から成人診療科への移行、地域クリニックとの
 連携について、その可能性と方法について考えよう」

【第2部】 16:00～17:30

◆地域の輪をつくろう

参加者で地域毎の輪を作り、課題や悩みを語りあいましょう

◆グループ・ディスカッション

皆様が特に大きな課題として捉えられているテーマについて、
 家族とアドバイザーとでお話しましょう

主催：PA-MMA 患者の会ひだまりたんぼ

協賛：厚生労働科学研究(難治性疾患実用化研究事業)新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改訂、診療の質を高めるための研究班(研究代表者:深尾敏幸/分担研究者:窪田満)
 VOICELABO / 成育医療研究センター肝移植家族会 ドレミファクラブ

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： ミトコンドリア病診療システムの整備

研究分担者： 岡崎 康司（埼玉医科大学ゲノムセンター 所長）
 大竹 明（埼玉医科大学小児科 教授）
 村山 圭（千葉県こども病院代謝科 部長）

研究要旨

主に小児科領域のミトコンドリア病の診断システム整備を行うために、主治医（臨床診断）—千葉県こども病院（生化学検査：酵素解析）—埼玉医科大学ゲノムセンター（包括的遺伝子検査）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、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 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。

全国の小児科医から依頼のあったミトコンドリア

A. 研究目的

ミトコンドリア呼吸鎖異常症(MRCD)は、小児にみられる難病の一つで、種々の神経・筋症状を呈する。MRCD の原因は、ミトコンドリアゲノムにコードされた遺伝子異常と核にコードされた遺伝子の異常が報告されているが原因である。これまで埼玉医科大学ゲノム医学研究センターでは同大学小児科の大竹明、千葉県こども病院の村山圭らと、この難病の新規原因遺伝子の解明プロジェクトを行ってきている。村山班においては、これまで構築してきた酵素学的解析・遺伝子解析の体制を十分に生かしつつ、ミトコンドリア病の遺伝子診断と新規原因遺伝子の発見や病態解明を推進することにより、治療へと結びつけていく事を目的とする。

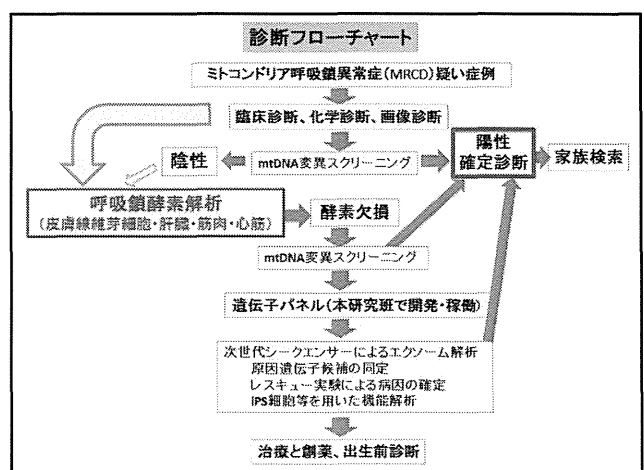
B. 研究方法

1. 診断の流れ

ア病疑い症例に対して、最初にミトコンドリア病呼吸鎖酵素診断を施行した。酵素診断にて欠損が認められた場合には、埼玉医科大学ゲノムセンター岡崎グループの包括的遺伝子解析 (mtDNA および核 DNA) を施行した。

2. 検体収集

これまで全国のミトコンドリア病診断のリクル



ートは、先天代謝異常学会ホームページや厚労科研（須磨崎班）で作成した乳児黄疸ネットなどを通じて行ってきた。今年度も同様である（診断フローチャートを本研究班で作成する予定）。

3. 酵素学的検査

全国の臨床家から寄せられる MRCD 候補患者の検体を対象として、MRCD を確定診断する。確定診断には、酵素活性測定（Isolated enzyme assay）と Blue Native 電気泳動（BN-PAGE）解析を組み合わせを行った。

4. microscale oxygraphy による解析

酵素学的解析では診断できない症例に対して、microscale oxygraphy（細胞外フラックスアナライザー；XFe96）を用いた解析が有用である。千葉県こども病院にて 2 月に導入され、従来の酵素活性とともに生化学診断の一端を担う。

5. 診断パネルの開発

これまでの報告や我々が構築してきた包括的遺伝子検索システムの結果を踏まえ、1. 日本人に多いと思われる遺伝子（論文投稿中）、2. 臨床型である程度限定できる遺伝子（例えばミトコンドリア DNA 枯渇症候群など）、3. 検査結果から限定できる遺伝子（尿中 3-メチルグルタコン酸やメチルマロン酸高値などが指標）など効率的に診断できるような症例を中心に、約 100 個の既知遺伝子を選定し診断パネルを作成中である。

6. 全エクソーム解析を含む包括的遺伝子診断システム

これまでに、酵素学的解析により MRCD が確定診断された患者の DNA を用いて、次世代シーケンサーを用いた全周ミトコンドリア DNA 解析、SNP マイクロアレイによる染色体構造異常・同祖領域解析、全エクソーム解析を平行して行う包括的ゲノム解析を行ってきた。これらの経験と、臨床現場でのニーズから、今後は先ず mtDNA 枯渇症候群などの一部の既知核病遺伝子を対象とした 100 個程度の遺伝子を搭載する診断パネルを開発する予定で

ある。これまでの我々の経験では、約 7%の症例が mtDNA 変異を有し、約 18%が既知遺伝子の変異を有していた。また染色体構造異常は約 4%に見られた。これらの経験より、臨床上 MRCD と診断された患者のうち約 25%が mtDNA 変異または、既知の核遺伝子変異によることがわかった。今後は、臨床上の現場で要求される迅速な遺伝子診断を目的として、先ず mtDNA を含む既知の核遺伝子を搭載した診断パネルを作成する予定である。この診断パネルにより診断ができなかった症例については、積極的に全エクソーム解析を行って新規の原因遺伝子探索を進める。

7. 診断システムの明示

他の分担研究者、協力研究者と連携し、学会 HP やレジストリ HP などに明示する予定である。

C. 研究経過・結果

検査結果

診断数

今年度は全国の小児科医から 261 例の検査依頼を受け付けた（断った症例は一例もない）。受け付けた検体は、皮膚線維芽細胞 197 例、筋肉 73 例、肝臓 106 例、心筋 73 例であった。そのうち MRCD と診断した症例は 66 例であった。診断された 66 例のうち、神経筋疾患及び突然死症例がそれぞれ 21 例、乳児ミトコンドリア病が 7 例、肝症 11 例、心筋症が 6 例、突然死症例が 21 例であった。酵素診断では Complex I 欠損症 36 例、Complex II 欠損症 2 例、Complex IV 欠損症 6 例、複合型酵素欠損症 19 例であり、mtDNA 解析のみで診断に至ったものは 3 例であった。

これらは次年度に開発中の遺伝子パネル等の解析を行っていく予定である。

また、2 月に千葉県こども病院に microscale oxygraphy (XFe96) を導入し、現在ミトコンドリア病スクリーニングとして酵素解析と併用すべく、現在調整中である。

今年度は包括的遺伝子解析によって、3 つの新規遺伝子を発見し論文報告を行った。GTPBP3、CoQ4、ECHS1 であり、乳児ミトコンドリア病や Leigh 脳症

の症例であった。また、その他 6 種類の新規遺伝子を見つけており、今後投稿していく予定である。

5-アミノレブリン酸治験との連携

酵素診断された、2 歳未満の神経症状を有するミトコンドリア病（主に Leigh 脳症）に関して、12 月から本研究班分担研究者の大竹明を責任者とする、「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の有効性及び安全性に関する研究（CCT-B-2602）」の治験が始まった。この診断システムからの治験へのエントリーに関して積極的に連携をとる。

出生前診断への応用

核遺伝子が同定された症例で、早期死亡あるいは重篤な神経後遺症を残された症例（致死型乳児ミトコンドリア病、Leigh 脳症）に関しては、主治医に遺伝子検査結果を報告し、ご両親の同意と各施設の承認に基づき、埼玉医科大学で遺伝カウンセリングを施行し、絨毛診断・羊水診断にて出生前診断を行えるようにした。本システムで遺伝子診断された重症ミトコンドリア病（6 例が致死型乳児ミトコンドリア病、1 例が Leigh 脳症）のうち 7 家族に出生前診断の希望がありカウンセリングを施行。そのうち 3 例に出生前診断を施行し、3 例とも健常児を出産されている。

D. 考察

小児ミトコンドリア病は核遺伝子異常に基づくものが 4 分の 3 を占めており、いずれも重症のものが多。これらを診断するには、臨床医が本症を疑い、酵素学的解析、遺伝子解析などへ迅速に進んでいく事が重要である。

埼玉医科大学ゲノム医学研究センターには高速シーケンサーの設備が整っており、2015 年 1 月の時点でイルミナ社の HiSeq2500, NextSeq, MiSeq が稼働状態にあり、疾患遺伝子の高速シーケンスおよび、解析についての十分な体制が構築できている。これまで千葉県こども病院で生化学的に酵素活性低下などの確定診断がついた 150 名を超える患者に対して、ゲノム医学研究センターにおい

て全エクソーム解析を行い、既知の原因遺伝子における新規変異や新規の原因遺伝子を同定してきた[ref: Uehara, Ohtake, Yamazaki, GTPBP3]。

これまでに構築してきたシステムは、本研究班で作成中のレジストリシステムともリンクさせることにより、臨床治験における患者の適切な選択へと展開することが可能になる。分担研究者である大竹明を責任者とする「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の有効性及び安全性に関する研究（CCT-B-2602）」を中心とする治験研究は、全てこれまでの診断システムにより診断された症例であり、この診断システムを盤石にすることで創薬・治療への展開が期待される。また、臨床の現場においては、出生前診断もミトコンドリア病克服のための重要な手段である。特に致死型の経過をたどる症例（致死型新生児・乳児ミトコンドリア病）や、重篤な神経後遺症を残す症例（Leigh 脳症）、進行性肝不全を呈する症例（mtDNA 枯渇症候群）などが対象疾患になると思われる。各施設での倫理的問題を解決した後、十分な遺伝カウンセリングを行った上で検査が行える体制作りも急務である。

全国規模のミトコンドリア病診断は、こうした体系的な診断体制を維持・発展させていくことが非常に重要である。

これからの展望（H27 年度～）

我々が全エクソーム解析を行ってきた症例のうち、核の既知遺伝子が原因と考えられるもの（17%）は、既知遺伝子約 100 個のエクソン領域を選択的にシーケンスすることで診断できると考えられる。これらの既知遺伝子を迅速にスクリーニングするために、遺伝子診断プロトコルの標準化を行い、全国レベルでの遺伝子診断体制を構築するための先鞭とする。一方、既知の遺伝子に異常がみつからない症例に対しては、新規原因遺伝子の探索を目的として全エクソーム解析を行い、新たな遺伝子を同定し、その機能解析を行なうことにより病態に迫り、診断治療に向けた臨床研究として展開していく。