

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業

「ミトコンドリア病の調査研究」

AMED 難治性疾患政策研究事業

「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

平成 28 年度合同班会議

日 時：

平成 28 年 10 月 29 日 13:30～16:50

場 所：

東京国際フォーラム G610

出席者（敬称略）：

後藤雄一、村山圭、松永綾子、志村 優、大竹明、山崎太郎、原嶋宏子、
太田成男、岡崎康司、木下善仁、水野洋介、小坂仁、宮内彰彦、金田大太、
武田充人、阿部二郎、池田善彦、岡本裕嗣、中島葉子、小川えりか、和田敬仁、
今井敦子、福田晃也、野口篤子、伊藤玲子、濱田悠介、田中雅嗣、末岡浩、
三牧正和、内野俊平、西野一三、米田誠、竹下絵里、杉本立夏（記録）

井坂弘道（AMED）

欠席者（敬称略）：

木村円、小牧宏文

ミトコンドリア病政策班の活動概要（後藤雄一）

- 診断に関する検査（遺伝学的検査、病理検査、生化学検査）の標準化
- 日本全体をカバーするような検査体制整備
- 成人レジストリー構築からの治療研究への発展
- 生殖補助医療に関して、研究班としてのどのような働きを担うか
来年度以降の継続を目標に上記について 3 年間のまとめを行う。

ミトコンドリア病実用化班の活動概要（村山圭）

- 創薬に結びつける病態解明
- 各病型の診療マニュアル（12 月に発刊予定）、診断基準の作成

- 小児レジストリーの運営
⇒ 成育医療センターの患者登録制度 JaSMIn より移行したデータも合わせて 99 例が登録済みである。
- 特殊診断システムの確立
検査実施内容と実施施設一覧を日本ミトコンドリア学会および MO Bank ホームページ、診療マニュアルに掲載した。
今後は CPEO・KSS の診断基準作成、自然歴調査、ミトコンドリア病に関連する糖尿病・難聴・腎症などの診療マニュアル作成が課題となる。

1. 診断基準

i. 現行の診断基準について（指定難病）：後藤雄一

- 昨年 1 月に指定難病の対象となった際に作成したものを継続使用。
- なるべく多くの臓器を対象とし、症状のある患者を拾い上げるよう診断基準を作成した。
- 遺伝学的検査、病理検査、生化学検査を中心に確定診断を行う
- 単独検査では非特異的な可能性があるため、なるべく 2 種類以上の検査を行うよう推奨する。
- 資料 2 に村山班から青字の部分の改訂案が出されている。
新生児のミトコンドリア肝症を考慮して主要項目に腹部所見が追加され、検査所見に CT・MRI 検査が追加されている。次回改訂時に追加を検討したい。
- 平成 29 年度には 24 疾患が追加指定予定されており、その中で 5 疾患がミトコンドリアに関連している。
- 非ケトーシス型高グリシン血症、メチルグルタコン酸尿症について難病対策課より従来のミトコンドリア病の診断基準との整合性についての質問があり、いずれかの基準で患者が拾い上げられれば問題ないのではないかという趣旨の回答をした（別紙資料）。
- 今回のように複数の診断基準に当てはまる疾患が出てくるであろう。すでにレーベル病については指定難病として単独で存在しながらミトコンドリア病の現行の基準でも診断は可能となっているため、最終的に患者を拾い上げられれば問題ないと考えているが、当局は厳密な種分けを主張してくるかもしれない。
- カルニチン回路異常症、メチルグルタコン酸尿症は現行のミトコンドリア病の基準では抜けてしまう可能性はある。
- 小児慢性特定疾患から指定難病へスムーズに移行できる体制を整備したい ⇒ 今後の課題

ii. 現行の診断基準について（小児慢性特定疾患）：大竹明

- 小児慢性特定疾患については、病名は生化学的な診断名を用いた。
- 以前の後藤斑で作成した診断基準から作成されているため、小児慢性特定疾患も指定難病も診断基準を同等と考える。
- 指定難病の改訂案を小児慢性特定疾患にも取り入れていきたい。
- 指定難病の診断のカテゴリーとして、**Definite** を遺伝子診断+別の項目とすれば良いのではないかと考えており、遺伝子診断について厚労省に問い合わせたところ、診断基準で遺伝子診断が必須になっていないために保険収載していないという返答だった。

（参加者の発言）

- ✓ ミトコンドリア病でも遺伝子診断の保険収載は困難ではないか、どの疾患でも診断基準で必須とすれば保険収載されるわけではないのではないか。
- ✓ 遺伝子診断を進めていくという姿勢をアピールするという意味では、遺伝子変異がある場合に **Definite** にするのは良いと思うし分かりやすいとも思うが、一方で臨床的に診断している現場では混乱も生じると思う。
- ✓ 現行の指定難病の診断基準には除外診断が書かれていないが、原因遺伝子が確定しているものはそれを基準に分類されている方がシンプルだと考えられるので、今後は除外項目の作成も検討すべきかもしれない。
- ✓ 遺伝子診断の重みを重視するのは良いが、除外しないといけないものも出てくるので難しい。
- ✓ 遺伝子診断を必須とする流れは理解出来るが、罹患臓器でしか変異を検出できない場合に、罹患臓器から検体を得られないために遺伝子診断が実施出来ない場合もあるので、必須というよりは多少緩めた方がいいのではないか。
- ✓ 二次的にミトコンドリア機能が障害される疾患は診断基準においてはミトコンドリア病と分けて考えるべきだろう。
- ✓ ミトコンドリア肝症については多くの患者が成長障害を伴い消化器症状がメインになるため、改訂案の内容を追記した。
- ✓ 改訂案について、主要項目-(1)⑥は症状ではなく検査所見に含まれるのではないかと←先天性高乳酸血症という診断名が昔から使用されており、苦肉の策でこのような記載となったが、『新生時期または乳児期の哺乳不良、発達遅滞』だけを残すと幅広くなり過ぎる
- ✓ 改訂案について、主要項目-(1)③の『凝固低下』は症状ではなく検査所見に含まれるのではないかと。

- ✓ 新生児期、幼児期発症の場合には小児慢性特定疾患での対応となるため、成人で指定難病に移行することを想定すると、指定難病の基準にどこまで組み込むのかという問題もある。
- ✓ 乳酸値が繰り返し高い、ということが『具体的に何回なのか』と聞かれることもあるが、Nature review に包括的な内容が書かれているので、それとの整合性をつけてはどうか ⇒ 回数は書いていない。
- ✓ 今後新たな病気が出てくると診断基準が広がってくるのは仕方ないことであり、状況に合わせて改訂していくことになるだろう。

2. 遺伝学的検査

i. 遺伝子検査システム・遺伝子パネルについて：岡崎康司

(参加者の発言)

- ✓ 臨床現場に実装する場合の費用、診断率の問題はどうか？40%くらいでVUSが検出されるとなると、臨床検査として認められるのか、保険収載は可能か？パネルであれば実装可能か？
⇒ 費用の問題がクリア出来れば可能と考える。
- ✓ 実施施設が1カ所の場合、そこに検体が集中することになるが、それに対応可能か？
⇒ 保険収載は難しいかもしれないが、技術的には診断は可能と考えるし、サンガーシークエンスで確認するので質も問題ないが、CLIA化するのか、基準化するのか、東大ではCLIA化ラボを作る動きもあるが保険点数化するかどうかはまた難しい問題と考える。
- ✓ 保険収載されると、よく分かっていない医師も検査を依頼可能になるので、検査施設・検査依頼方法・検体受付については、臨床検査としての区分けを考えていかないといけない。
- ✓ 臨床検査として費用は患者負担で実施すべきだろう
⇒ 他疾患の研究班とも横断的に連携して、各疾患の遺伝学的検査を保険収載していけるかどうか、具体的な提言を出していないといけない状況と考える。
- ✓ 検査会社が現在の遺伝学的検査の保険点数3,880点で実施するのは無理と考える
⇒ 1疾患ではなく1遺伝子で点数をとればパネルでもある程度の金額を設定出来るし、検査会社としても利益を出すことが出来るかもしれない。

⇒ 疑い病名で解析を依頼されるものの、実際には該当しないと考えられる症例も多いので、何とか工夫して研究費の範囲内で解析を引き受けてはいるが、そういった症例も含めてとなると検査会社が実施するには保険点数を上げていくしかないだろう。

- ✓ ミトコンドリア DNA の解析のみであれば検査会社も実施可能かもしれないが、核 DNA となると検査会社には困難ではないか。
- ✓ 全ゲノムシーケンスを 19 万 8 千円で東芝に依頼しているが、出てきたデータを読むのは非常に大変ではあるものの、色んな種類のパネルを重ねるより全ゲノムで見ってしまうという方法もある。
- ✓ 解析したデータに対して有料でフィルターをかけることも可能。
- ✓ ミトコンドリア病を理解していない医師から IRUD へ解析の依頼が入る可能性もあるが、整合性がついていない状況。
- ✓ 指定難病の臨床調査個人票には遺伝子診断の項目があるが、患者によって実施されている検査は多様であるため、記載法は来年度以降の検討事項に加えて欲しい、『どこまでの検査を実施した』ということを書けるように改訂してはどうか。

3. 診療マニュアルについて

i. 村山班作成マニュアルについて：小坂仁・米田誠

- Minds 診療ガイドライン 2014 に準拠した形での作成を目指したが、診療ガイドラインとせず、診療マニュアルに変更した。
- 将来的には診療ガイドライン作成に備えたい。
- すでに 12 月刊行予定であり、著作権は日本ミトコンドリア学会におき、PDF 版はホームページで公開することになった(閲覧のみ)。
- 肝症については日本小児栄養消化器肝臓学会より推薦された 8 名で作成しており、診療ガイドラインに準じた内容となっている。
- 学校や日常生活指導についても触れているのが特徴である。

(参加者の発言)

- ✓ インターネットで公開するのであれば継続的な問い合わせ先を掲示し実際の臨床現場で使用する医師からの意見を受け付けて改訂に繋げていけば良いのではないか。

⇒ 数年で新しいエビデンスはまた出てくるので、改訂に向けて意見は取り入れていきたい。

頻度の高い難聴、糖尿病、眼症を含めて欲しいというパブリックコメントもあったので、次版での検討課題にしたい。

- ✓ 臨床医は治験に関する情報を知りたいと考えるだろうから、臨床試験情報は公開していきたい。

4. レジストリー

i. レジストリー事業の進捗状況：後藤雄一

- NCNP の倫理申請を行っている段階であるが、金銭的な問題から独立した事務局の設置は困難である。Remudy 登録システムに加わることを考えている。
- 個人情報保護法の施行に伴って各種指針等が変更される可能性があり、特に病歴は要配慮情報とされる可能性が懸念されているため、倫理申請後の承認過程で中断している状況である。

ii. 小児レジストリー事業の進捗状況：村山圭

- 患者自身が自身の意思にて実名で登録する以上、個人情報の問題は乗り切れると考えている。
- 小児と成人のレジストリーはいずれ統合予定。
- 関連研究、治療薬に関わる研究に患者レジストリーが貢献出来るようリンクしていきたい。

5. 生殖補助医療

i. ミトコンドリア病を取り巻く生殖医療の新たな状況：末岡浩

- ミトコンドリア病の生殖補助医療としては、核移植など様々な技術が開発されており、実際に諸外国では新たな技術を用いた生児獲得が報告されているため、国内でも医療機関や患者から実施を希望する声が出てくる可能性がある。
- 日本国内ではルールがあってないようなものというのが現状である。我々医療者が進めることというよりは、希望する患者家族が前に出て、我々医療者がそれをサポートする立場となるべきである。
- 最新の技術を求めて希望者が海外へ渡航する可能性もある。

ii. ディスカッション

- 卵子核移植の承認が得られたイギリスでの生児獲得のニュースかと考えていたら、アメリカからのニュースで大変驚いた。
- 技術自体は難しくないとは聞いているので、日本国内のクリニックでも実施可能だろう

⇒ 国内の指針に照らし合わせると、研究として実施するとしても侵襲を伴う軽微な介入研究になるため、実施施設はモニタリン

グもしっかりやる、コンプライアンスもみるという組織作りが必要。やろうと思えばやれるかもしれないが、倫理委員会がゴーサインを出すかどうか。デメリットはあるけど進めようという人が倫理委員にいるかどうか、ただ「自分達にはこれが必要だ」と言ってくれる人達、つまり希望する患者家族が前に出ていければ、進めていくことは出来るかもしれない（末岡）。

- 日本としてどう対応すべきなのか、研究として実施し、研究成果の公表や長期の追跡調査も実施すべきではないか。
⇒ 日本ではやっと着床前スクリーニング検査（染色体）を研究として実施開始するところ。
- 研究班としてまとまった声明を出せば良いのではないか。
- ミトコンドリア病を防ぐという名目で始まって、いずれは不妊治療に使用されていく可能性はあるだろう
⇒ イギリスでは病気に限って実施すべきとルールを定めているが、アメリカのクリニックでは今回のケースを突破口にしようとしている可能性はあるし、アメリカが容認していない研究を他国（UAE など）で実施しているケースも知られているし、費用が高額でも希望するという患者家族は日本国内にもいるだろう（末岡）。
- 卵子の老化、ということを NHK のクローズアップ現代で取り上げられるまで日本人が知らなかったという知識の無さに驚いた
⇒ 日本では卵子提供実施可能な施設は限られている（末岡）。
- 卵子提供などについてブログで記事を作成すると関心が高いことが分かるが、知りたいけど情報や技術にアクセスする術がないということもあるだろう。
- 保守的な倫理委員からは「養子縁組みでもしたらいいんじゃないか」なんて言われることもあるが、自分の子どもを生みたいという気持ちを持つことは自然なことであり、それに対して「他からもらえば良い」などと言うことは、無責任な責任回避と考える。
- ミトコンドリアと核との不整合もあるのかもしれないという意見もあるが、男児を選んでおけば少なくとも子孫への影響はないと言えるだろう。
- ゲノム編集の議論の一番のポイントは、エビデンスを動物実験で求めるというところで、ミトコンドリア病の場合には動物実験で病気をみることは難しい。
- 自分達（研究者／医療者）が実施したいのではなく、他に方法のない、患者家族が希望しているんだ、というメッセージが重要ではないか。

- ミトコンドリアだけを提供する女性は“母”として“親”にカウントされるのか、ミトコンドリアの情報が親子で繋がっていてもいいと割り切れるかどうか。
- 非難されることを気にしなければ、日産婦から除名されても良いと考える人は実施することは可能か？→技術があれば可能ではないか。法律的には罰則はない。
- 今回のケースをきっかけに、科学的な視点から声を上げる必要があると考える。

6. まとめと今後の活動計画

i. 特にアウトリーチ活動：後藤雄一

- 後藤班では11月19日に札幌にて市民講座を実施予定
- 村山班も来年のどこかで市民公開講座を実施予定

以上