

# ミトコンドリア病に対する医療体制の現状と課題

Current status of medical care system for mitochondrial diseases

Key Word

ミトコンドリア病, 指定難病, 診断システム



後藤 雄一

Yu-ichi Goto

国立精神・神経医療研究センター メディカル・ゲノムセンター センター長

ミトコンドリア病の医療は正確な診断に基づいた特異的な治療を行うことが理想である。しかし、ミトコンドリア病は“多様性”という特徴があるがゆえに、正確な診断のためには疾患(検査)専門家の関与が必須であり、集約的な診断システムを構築して対応している。また、臨床症状が多臓器に及ぶため、担当医師団がチームとして活動することが多く、そのコーディネーター役として小児科医と神経内科医の役割が重要である。最近新しい薬剤の臨床試験がはじまっており、日頃患者をみる難病基幹病院とともに、疾患専門家のいる難病専門診断治療センターや臨床試験実施にかかわる病院ネットワークが重要になる。

ミトコンドリア病の特徴はミトコンドリア自体がもつ多機能が反映したものであり、それはDNA、ミトコンドリア、細胞、組織・臓器などの各解剖学的レベルの特徴と相まって、複雑な“多様性”を形づくっている。臨床的には、いかなる臨床症状、いかなる発症年齢、いかなる臨床経過、いかなる遺伝形式としても認められ、患者はどの診療科にもかかる可能性がある。中枢神経症状を呈することが多いので、子どもでは小児科、成人では神経内科を受診することが普通である。しかし、糖尿病、難聴、視力低下など、小児科・神経内科以外の診療科を訪れる患者もいる。ミトコンドリア病を担当医が認識していないために、長い間診断が定まらない患者がいることも事実であり、“隠れミトコンドリア病”患者が数多く存在している可能性がある。確定診断に至らない場合は原因不明の疾患として経過をみられており、対応可能な症状に対する加療(対症療法)がなされているのみと推測される。

適切な医療の出発点は正確に診断することである。その意味でミトコンドリア病を診断することはきわめて重要なことでありながら、その診断には専門的な検査技術と経験・知識を必要とする。

その点を最初に論じたい。

ついで、確定診断がついた患者に対してどのように対応するかであるが、これには対症療法と根治治療があり、実はDNA、ミトコンドリア、細胞、組織・臓器などの各解剖学的レベルに応じた対応策の候補が出てきている。本特集の他稿で、ミトコンドリアターゲティング、薬物治療(臨床試験)、生殖補助医療などの解説がされている。本稿では、ミトコンドリア病に対する医療を実践するために、社会資源や難病政策全体の方向性との関係について述べる。

## ❖ミトコンドリア病の診断とその体制

ミトコンドリア病の診断にはミトコンドリアの変化を多次元でとらえる必要があり、遺伝子検査、病理検査、生化学検査の3つが必要である。それらはそれぞれ、①DNAレベル、②ミトコンドリア・細胞レベル、③細胞・組織レベルのミトコンドリア変化をとらえる手段であるからである(図1)。

遺伝子検査は病因を決定するにはもっとも決定的な所見を提供する。その遺伝子変異が実際に病気を発症させているかどうかを確かめることが確

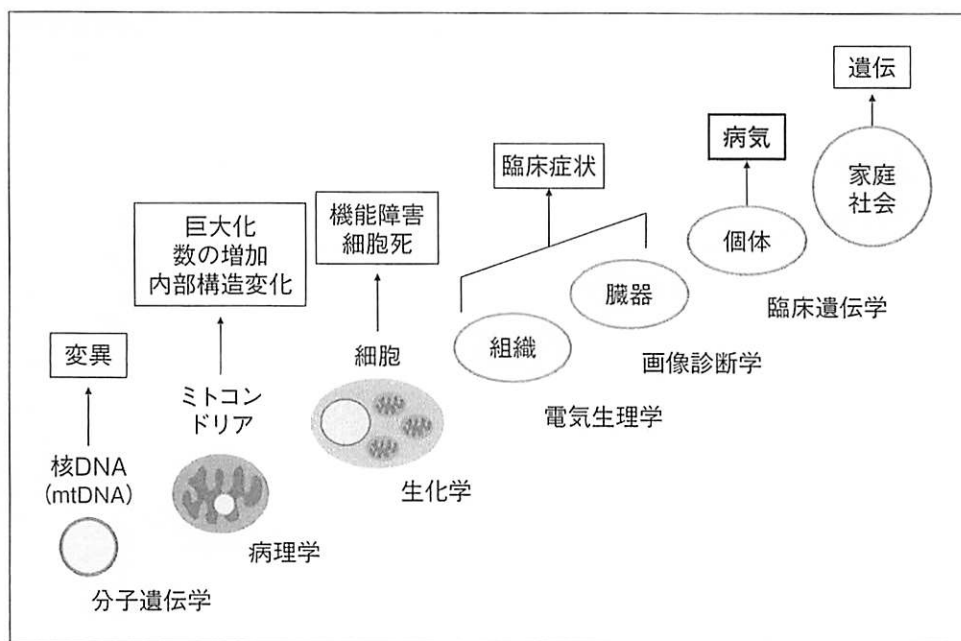


図 1 ミトコンドリア変化のレベルとアプローチ方法

ミトコンドリア変化は DNA、ミトコンドリア、細胞、組織、臓器、個体レベルで認められる。それぞれの解剖学的レベルに応じて、変化をとらえることができるが、そのためには種々のアプローチの方法を駆使することが必要になる。とくに細胞以下のレベルは確定診断に必須であり、分子遺伝学、病理学、生化学は検査の基本になる。

定診断であり、病理や生化学でのミトコンドリア変化の確認が診断の精度を高めることになる。

なぜ単独の検査で確定診断することを避けるべきかという点を解説しておきたい。たとえば、遺伝子検査で病因の候補となる変異が同定された場合、すでに病因として報告されていれば文献的にエビデンスがあるということになるが、その報告の内容が問題であり、当該遺伝子変異の機能解析がきちんとされていなければよいが、曖昧な報告の場合はエビデンスとなりえないこともある。この点を考慮して、OMIM(Online Mendelian Inheritance in Man) や ClinGen(Clinical Genome Resource), MITOMAP などの数多くの遺伝子変異データベースが公開されており、HGMD (Human Genome Mutation Database) のように市販されているものもある。ただし、それを参照したとしても病因と確定できないことは多々あり、その際には個々の遺伝子変異に対応した機能解析が必要になる。その機能解析は研究者の視点での取組みが必要であり、データベースを調べれば問題が解決することにはならないことを十分理解してデータベースを使用することが肝要である。不十分な証拠でミトコンドリア病と診断して不要な

ビタミン剤などを投与することは医療的に問題になる。

本特集・著者らの「ミトコンドリア病の病因研究の現状」の稿でも述べたように、ミトコンドリア DNA 検査の特徴として、血液では変異を見出せずに、罹患している箇所(とくに骨格筋)で変異が同定できる場合や、別の要因で骨格筋病変が生じた結果、多種類のミトコンドリア DNA 欠失が認められる場合(封入体筋炎など)がある。そもそも NGSを用いた遺伝子検査をしても、ミトコンドリア DNA や核 DNA 上に変異がきちんと同定できないことも多い。すなわち、遺伝子検査でも得られた結果が一次的か二次的かを判断する必要がある。

同様に、病理検査においてミトコンドリア変化の代表とされる赤色ぼろ線維(ragged-red fiber: RRF)やシトクローム酸化酵素欠損線維も小児皮膚筋炎や高齢者の筋では非特異的に出現することがある。さらに生化学検査では、もっとも頻度の高いシトクローム酸化酵素活性低下は寝たきりの患者や麻痺のある患者(不動症)でも認めることがある。すなわち、どのような状態で採取した試料でどのように検査したか、検査値に影響する要因

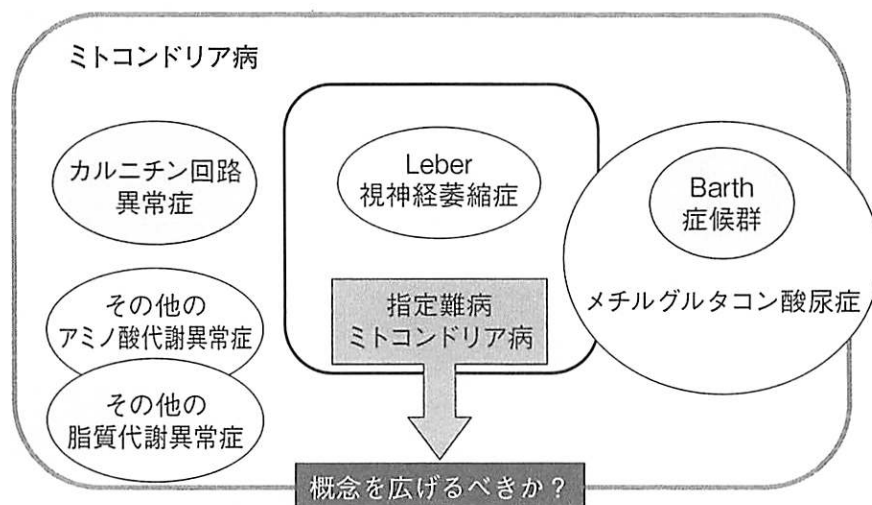


図 2 指定難病ミトコンドリア病の概念

中央に現行の指定難病ミトコンドリア病があるが、その中に別の指定難病である Leber 病が含まれている。また、平成 29 年度(2017)にカルニチン回路異常症やほかの謝酵素異常症があらたに指定難病に指定されようとしている。臨床病名と生化学的病名の合理的な共存が必要であるが、ただちにすっきりしたものになることは難しいであろう。

がないかを把握して、その結果の解釈を行うことが必要である。

したがって、遺伝子検査、病理検査、生化学検査のそれぞれに専門的な知識や経験が必須であり、さらに、得られた結果を検証できる(研究的)体制も必要である。その意味で希少疾患であればあるほど、検査を行う施設や人(専門家)を確保して集約化した診断体制を敷くべきである。ミトコンドリア病についてはミトコンドリア学会HPにそれらの検査を引き受ける施設が一覧表で示されている(<http://j-mit.org/160330kensaihiran.pdf>)。

#### ◆指定難病としてのミトコンドリア病の診断

平成 27 年(2015)に制定された、通称“難病法”によって、それまで54疾患に絞られていた特定疾患が110疾患に拡大され、“指定難病”と名称が変わった。ミトコンドリア病はすでに特定疾患として認められていたが、指定難病になる時点でその診断基準を改定した(表 1)。また、指定難病では重症度判定が必須であり、中等度以上の重症度の患者には医療費援助が行われることから、その分類表を作成した。

難病や指定難病の規定が明確化され、数千といわれる難病に対して指定難病にすべき疾患を慎重に検討しながら、厚労省は対象疾患を増加させて

いる。平成 28 年(2016)現在は 306 疾患であるが、平成 29 年度(2017)からはさらに 24 疾患が追加される予定である。さきに述べたように、これら 330 疾患のひとつがミトコンドリア病であるが、ミトコンドリア病の一病型と考えられるレーベル遺伝性視神経症(Leber hereditary optic atrophy: LHON)が別の疾患として含まれたり、ミトコンドリア内の酵素欠損症であってミトコンドリア機能障害が本態である病気が今後含まれる予定であり、かならずしもすっきりした分類にはなっていない(図 2)。

とはいうものの、患者やその家族のために正確な診断を得て医療費援助が受けられるように制度設計することがもっとも重要であり、日本ミトコンドリア学会などの研究者コミュニティはその事業に積極的にかかわっている。また、小児慢性特定疾患事業と指定難病事業が連動し、小児患者が成人に達した際にシームレスに移行できる体制も必要になる。

#### ◆ミトコンドリア病の治療体制と今後の方向性

ミトコンドリア病の特徴は臨床的多様性であり、患者はいろいろな診療科を初診するばかりでなく、多臓器の症状を有することから、同時に多くの診療科で診てもらったことが多い。その場合は

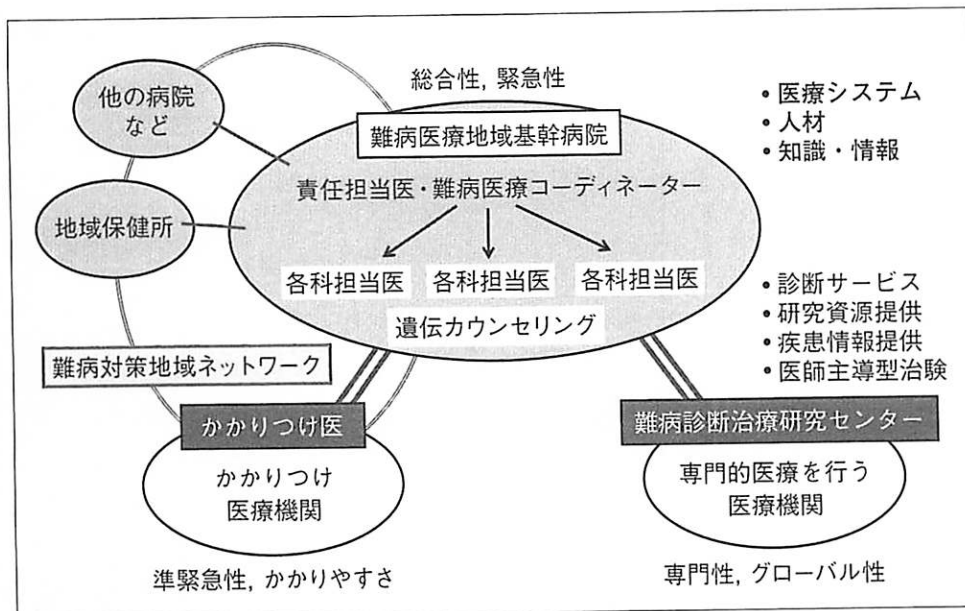


図3 ミトコンドリア医療の全体像と将来

ミトコンドリア病は希少疾患であり、難病である。患者を診てゆくには、難病医療に共通する医療システムと人材、知識・情報共有が必要である。中央には、ミトコンドリア病患者を日頃診る難病医療地域基幹病院(総合病院)があり、多臓器に及ぶミトコンドリア病に対応する必要がある。同時に、家の近くのかかりつけ医や医療機関、一方であらたな治療法の開発に関係する専門性の高い難病診断治療研究センターが必要である。

多科が併設されている総合病院での診療が適している。また、臓器別診療の弊害がでないように全人的に診るコーディネーター機能が必要になる。その役割を担うのは多くの場合、小児患者ならば小児科医、成人患者ならば神経内科であろうと推察できるが、中枢神経症状のない成人ミトコンドリア病患者の場合は主要な症状を診ている担当医がその任にあたるのが望ましい。

また、感冒などの軽症の合併症は家の近くで診てもらうこともあり、保健所機能を最大限活かす難病対策地域ネットワークが動くとう用であろう。また、最新の疾患情報を得たり、臨床試験を考慮したり、また通常の診療経過について定期的に疾患専門家からアドバイスを受ける機会を得る

ために、ミトコンドリア病の難病診断治療研究センター施設にかかることも必要である(図3)。

とくに、疾患情報の取得や臨床試験をどのように進めていくかを考えると、専門性の高い病院群を用意する、あるいはネットワークを形成することが今後は必須であり、ミトコンドリア病研究班の大きな課題のひとつである。

URL

- 1) 難病情報センター：ミトコンドリア病。(http://www.nanbyou.or.jp/entry/194)
- 2) OMIM：http://www.omim.org
- 3) ClinGen：https://www.clinicalgenome.org
- 4) MITOMAP：http://www.mitomap.org/MITOMAP

\* \* \*