

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業  
「ミトコンドリア病の調査研究」H29-難治等(難)-一般-053

## 平成 29 年度班会議

## プログラム

日時：平成 30 年 1 月 14 日（日）13：30～16：30

場所：東京国際フォーラム G605

〒100-0005 東京都千代田区丸の内3丁目5番1号

電話：03-5221-9000

13 : 30 ~ 13 : 35 開会のことば（研究代表者） 後藤雄一

13 : 35 ~ 13 : 45 AMED実用化班の活動概要 村山 圭

13 : 45 ~ 14 : 15 診断基準 と 重症度分類

診断基準の改訂について（指定難病） 後藤雄一

現行の診断基準について（小児慢性特定疾患） 村山 圭

【ディスカッション】（問題点の抽出と対策）

- ① 包括的診断名か個別的診断名か？
- ② 指定難病と小漫の摺り合わせについて
- ③ 遺伝学的検査以外の検査について
- ④ その他の論点

14:15 ~ 14:30 遺伝学的検査

【ディスカッション】（問題点の抽出と対策）

- ① 保険適用について
- ② IRUDとの関係について
- ③ その他の論点

14:30 ~ 14:45 Minds準拠診療ガイドライン作成に向けて

診療マニュアル発刊、その後 小坂 仁（指定発言）

難病情報センター情報の更新 後藤雄一

【ディスカッション】（問題点の抽出と対策）

- ① エビデンスをどう得るか（特に、治療に関して）
- ② 医師、医師以外の医療関係者、行政、患者に対する  
広報について
- ③ 今後の方針
- ④ その他の論点

14:45 ~ 15:00 コーヒーブレーク

15:00 ~ 15:30 レジストリー

レジストリー事業の進捗状況  
小児レジストリーの進捗状況

後藤雄一  
大竹 明

【ディスカッション】(問題点の抽出と対策)

- ① ミトコンドリア学会との連携
- ② 難病プラットフォームの件
- ③ 国際協力の可能性
- ④ その他の論点

15:30 ~ 15:45 疫学調査研究

後藤雄一

「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究」班  
(中村好一研究代表者)との連携について

15:45 ~ 16:00 生殖補助医療

ミトコンドリア病を取り巻く生殖補助医療の現況

末岡 浩 (指定発言)

【ディスカッション】(問題点の抽出と対策)

- ① 世界の動き
- ② 研究班としての対応をどうするか?
- ③ その他の論点

16:00 ~ 16:15  
まとめと今後の活動計画  
特にアウトリーチ活動

後藤雄一

16:15 ~ 16:20 総評

厚労省、国立医療科学院

16:25 ~ 16:30 閉会のことば

後藤雄一

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」

平成 29 年度班会議議事録

日 時：平成 30 年 1 月 14 日 13:30～16:30

場 所：東京国際フォーラム G605

出席者（敬称略）：

小坂仁、大竹明、古賀靖敏、小牧宏文、末岡浩、田中雅嗣、三牧正和、山嵜達也、岡崎康司、木村円、竹下絵里、中野和俊、西野一三、松永達雄、村山圭、中村雅之、笠毛溪、井川正道、松永綾子、後藤雄一、杉本立夏（記録）

オブザーバー参加（敬称略）：

福井亮（厚労省医政局難病対策課）、武村真治（国立医療科学院）

欠席者（敬称略）：

北風政史、佐野輝、米田誠、太田成男、砂田芳秀、須藤章、中川正法、中村誠、萩野谷和裕

**AMED 実用化班の活動概要（村山圭）**

- 診療マニュアルを作成し 2016 年 12 月発刊した。2020 年頃を目安に改訂予定である。
- 小児のレジストリーとして MO Bank を稼働している。
- 診断体制を充実させ、MA-5 等の新たな創薬に向けた活動を行う予定である。
- 東北メディカルメガバンクと線維芽細胞の保存・利用に関する契約を調整中。
- 患者公開フォーラムを 2 月に東京で予定している。

**診断基準と重症度分類（後藤雄一）**

**現行の診断基準について（村山圭）**

**① 包括的診断名か個別的診断名か？**

（フロアからのコメント／質疑応答）

- ✓ 学会間で診断名を取りまとめてもらうのは難しい。細分化した病名をつけていった方がいいか。研究班としてどう関わるか。
- ✓ NIH では症候性の診断名、生化学的な診断名が併記されているので、このままどちらも使われるかと考えていた。  
→今はそれしかないが、一定の方向性は示していく必要がある。
- ✓ （厚労省福井さん）来年度からは患者起点でも指定難病を策定でき

るように動く予定。研究班に含まれない疾患が対象となる。概要に含まれるが指定難病として病名が含まれないものの一覧を出している。今回の資料 2-1 の病名は概要になかったなのでその一覧に入っていない。これらを挙げてもらえば、これらの疾患は対象に含まれなくなる。

## ② 指定難病と小慢のすり合わせについて(後藤雄一)

- 酵素名での診断もあると、指定難病と小慢のすり合わせがうまくいかない可能性がある。先を見据えて検討する必要がある。
- (資料 2-2) 赤字部分は村山班から出ていた意見を参考に心臓、肝臓などの項目記載を充実させ改定した箇所である。
- レーベル病はレーベル病、あるいはミトコンドリア病、それぞれの診断基準で診断される患者がいることになるため、レーベル病研究班とも診断基準等に関して調整が必要かもしれない。
- (参考資料 4 の裏) 当研究班で作成した診断基準であればミトコンドリア難聴患者は診断されるが、難聴のみで、かつミトコンドリア DNA 変異をもつ患者は診断基準から漏れてしまう可能性があるため、遺伝性難聴の研究班との調整が必要かもしれない。

(フロアからのコメント/質疑応答)

- ✓ (厚労省福井さん) 指定難病と小慢はまったく異なる。20 歳で小慢から指定難病に切り替える時に大変なことになるのは現時点で分かっている。  
→指定難病は重症度を判定しないとイケない。小慢でも同じような基準を作れば移行もスムーズになるのではないかな。
- ✓ (後藤) 現行の重症度基準はややこしいため、現場の医師からもクレームがきている状況で、改定が必要と考えている。他の研究班ではもっと単純化されている。ニューキャッスルのスケールを模倣して作成したが、重症度認定にスケールを反映する必要があるのか。
- ✓ (古賀) 日本で使われていない評価項目はクエスチョンとしてニューキャッスルに戻し、それを踏まえて逆翻訳して、来年夏には日本語訳を公開予定。このニューキャッスルのスケールには問題点がたくさんあるとは認識している。視力検査はニューキャッスルのスケールではパーセントイル表示であり、また知能評価も日本とは異なる。
- ✓ (大竹) 小慢については小児のミトコンドリア病患者は重症なので一人でも多く認定できるように基準を作成した。
- ✓ 日本語に訳したニューキャッスルのスケールについては、研究班、あるいは学会として公開すべきでは？

→治験に関わる事項なので現時点では公開できないが、作成した日本語訳は可能になりしだい公開したい。

- ✓ (古賀)精神障害と肢体不自由障害認定など合わせ技でより重症と認定される患者もいるが、ミトコンドリア病は多臓器疾患なので、そのような形での認定は出来ない患者もいるかもしれない。
- ✓ (厚労省福井さん) 軽症でも高額特例がある。臓器によって共通で簡便な重症度基準を用いて欲しいと難病対策課からはお願いしている。日常生活に支障のある方を救うために基準を策定して欲しい。疾患ごとに公平に認定したいというところもある。今医療費助成を受けている方が受けられなくなる、あるいは簡単に受けられるようになる、というのも色々と議論にはなる。客観性のない部分があれば直して欲しいが、見直すタイミングは考えて欲しい。経費がかかるので、改定の頻度やタイミングによっては都道府県から了承を得られないかもしれない。基準自体は国際的な基準に準拠して欲しいが、そのような条件は指定していない。
- ✓ 肢体不自由児の重症度を定める際、各臓器の重症度分類をインターネット上で確認している。そういった基準を参考にしてはどうか。→各臓器の専門家と協力しながら、臓器ごとに一般的に使われるような重症度基準を流用していくことを検討したい。

### ③ 遺伝学的検査以外の検査について

#### ④ その他の情報

- (後藤)厚労省からの指示で NCNP 神経研究所疾病研究第二部の伊藤雅之室長が研究代表を務める 1. Rett 症候群と MECP2 重複症候群に関する研究班と 2. ジュベール関連疾患の研究班、が本研究班と来年度から合併予定となっている。

## 遺伝学的検査

### ① 保険適用について

- (後藤)研究費で遺伝学的検査を実施している状況。医療の中にミトコンドリア病の検査をどのように組み込むか。頻度が高い遺伝子はパネル検査として行い、それで見つからない場合に研究的な解析に進む形になると思うが、エクソーム解析がどの程度国から援助をもらえるかは分からない。

(フロアからのコメント/質疑応答)

- ✓ ウェットの部分はお金をかければ技術的には出来ると思うが、キュレーションする人材が足りないし、時間もかかる。既報告変異を機

械的に見ることは短時間でできるが、その先となるとかなり負担が大きいので医療としては厳しい。医療として行うなら、限定的に実施しないと成立しないと考える。

- ✓ 変異が確定した患者には早く結果を返せるような仕組みを作り、保険点数をとれるようにした方がいいと思う。
- ✓ がんゲノム検査がこれから始まる。その次は難病の検査となる。情勢を見ながら考えていかないといけない。費用を負担してもらえぬ形で検査を組み込んでいきたい。結果の解釈は医療費に反映されていないので、読影料のような形で組み込まれればどうか。
- ✓ (厚労省福井さん) オミックス解析拠点にエクソーム解析を依頼できるようになっている。拠点一覧を活用して欲しい。個々の研究班で実施するよりは、オミックス解析拠点に集約して欲しいと考えている。
- ✓ 筋疾患のオミックス解析拠点ではポストクが研究の一部として実施しているが、診断確定する症例は限られる。3880点で実施できるかという点で難しい。保険点数が一つの壁になっている。  
→遺伝学的検査は2回以上実施できる。ミトコンドリア病という項目があれば、複数回検査を実施すればいいのではないかと。
- ✓ 小慢の新規対象疾患については、遺伝学的検査を診断基準になるべく入れないでほしいと厚労省から話があった。ミトコンドリア病患者は遺伝学的検査を行わないと診断がつかない場合がほとんどであり、3880点でカバーするのは難しい。
- ✓ 遺伝学的検査を受けたくないという患者もいると考えられるので、検査を受けなくても診断される余地を残すという意味ではないか。医療費助成を受けるために遺伝学的検査は必須にはなっていない。すべての疾患を保険収載するのは難しい。  
→ミトコンドリア病は原因となる遺伝子も多く、かつ症状も似ているので検査の対象を絞ることは難しい。
- ✓ 先天代謝異常症の場合は特殊検査が保険収載されている。生化学検査はそこに含まれる。有機酸、タンデム、ムコ多糖症が対象。
- ✓ 先天性難聴の遺伝学的検査は保険収載されており、その中には3243変異といったミトコンドリアDNAの点変異も複数含まれている。  
→3243変異が出ても難聴の原因が3243変異にあるとは言い切れないのではないかと。おそらく、多臓器の症状を合併していたらミトコンドリア病として診断しているのだろう。  
→ミトコンドリア難聴の患者は多くが糖尿病を合併しており、また

両側感音難聴があるので、臨床的に診断できる。1555 変異は聴力低下は軽症になるので、診断はつくが助成の対象にはならない。

## ② IRUD との関係について

- IRUD の予算は大きいので、可能な症例は IRUD に依頼した方が良いかもしれない。(この点については確定的になっていない：後藤追記)

## ③ その他の論点

### Minds 準拠診療ガイドライン作成に向けて

診療マニュアル発刊、その後 (小坂仁)

難病情報センター情報の更新 (後藤雄一)

#### ① エビデンスをどう得るか (特に、治療に関して)

- 発刊可能にするため、Minds に準拠はしないものの近い形で作るという結論に至ったが、小児肝症の項目については学会選定の委員によって作成し“ガイドライン”として認定されている。

(フロアからのコメント/質疑応答)

- ✓ システムティックレビューの負担が非常に大きい。
- ✓ 学会からの予算以外に企業からの支援等を得て、システムティックレビューを外注することもあるかもしれない。
- ✓ 学問的にミトコンドリア病の場合には論文数が少ないため、エビデンスレベルを書けない。  
→治験も実施され新たなエビデンスが蓄積されつつあるが、今後の3年間で Minds に準拠したもの出来るかどうか、どこかで判断する必要がある。
- ✓ ガイドライン作成にあたっては、メインとなる学会と最初にしっかりタグを組まないと最後のレビューで突き返される可能性がある。エビデンスが無いなら無いと明らかにしておくことが大切。ガイドラインを作ることでリサーチクエスチョンが出てくる作業にもなる。

#### ② 医師、医師以外の医療関係者、行政、患者に対する広報について

#### ③ 今後の方針

#### ④ その他の論点

レジストリー

レジストリー事業の進捗状況 (後藤雄一)

小児レジストリーの進捗状況 (大竹明)

- レジストリーに関してはバイオバンクとの連携もできると考えている。CIN との兼ね合いも見ながら進めている。成人のレジストリーでは登録用紙を

NCNP に送付してもらい（医師のサインあり）、それを入力する形。

（フロアからのコメント）

- ✓ Remudy における筋ジストロフィー患者の登録数は現在 3,500 人程度。小脳失調症や多系統萎縮症にもこのシステムは応用されている。
  - ✓ 継続性を考えて Remudy を改変していくところ。難病プラットフォームや CIN を意識した仕組みに変えていく。
- Leigh 脳症患者登録については死亡例も含め、まずは JaSMIn 登録者へシートを送付し、返送してもらった。
- 小児レジストリーは成人レジストリーと連携し、今後は一体化する予定。

（フロアからのコメント／質疑応答）

- ✓ 死亡された患者へのアクセスはなかなか難しい。どのような議論がなされて、どれくらい返送があったか？  
→現時点で死亡された患者の家族からは一例も返送はないが、小児期死亡例も非常に重要な情報となるので登録を依頼した。
- ✓ 登録により患者にはどのようなメリットがあると説明しているのか？  
→患者公開フォーラムや治験に関する情報を周知すると伝えている。
- ✓ Remudy では治験の情報だけではなく診療の均平化を図る情報も伝えている。医療者にとっても重要な情報となると考えている。
- ✓ 小児と成人でレジストリーを分けるのではなく疾病単位で動いた方がよい。AMED の予算はいつまで続くか分からないので、出来れば難病班の方に統一をして欲しい。

#### ① ミトコンドリア学会との連携

- 後藤班、村山班、ミトコンドリア学会から委員を出してレジストリーを推進させる WG を発足させることにした。

#### ② 難病プラットフォームの件

- AMED が主体となって、世界的なレジストリーである RD-コネクトとの連携を行うためにプラットフォームを作成することになっている。我々の目指す方向性と同じなので連携していきたい。

（フロアからのコメント／質疑応答）

- ✓ 全研究班が持っているデータを一括で管理するのが難病プラットフォーム。レジストリー構築支援も難病プラットフォームの活動であり、今後レジストリーを作るなら活用すると安くなるかもしれない。
- ✓ （厚労省福井さん）難病申請の臨床個人調査票データを各研究班に返すことになっている。それでデータは十分という班もあれば、違う項目を集めたいという班もある。また、Remudy は費用がかかり過ぎたので、本研究班のレジストリーとして相乗りするかどうかは

検討して欲しい。

→個人情報を守るという意味では Remudy は優れた仕組みになっているので活用したい。

### ③ 国際協力の可能性

- EUROMIT2017 で欧州のレジストリーを担う Porkisch 博士と連携を協議する予定だったが話せなかった。

### ④ その他の論点

## 疫学調査研究（後藤雄一）

「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究」班（中村好一研究代表者）との連携について

- 来年度から疫学調査研究を行う予定。各病院からあがってくるミトコンドリア病患者のレセプトを調査することで、各病院で実施されている検査などを調べられるのではないかと考えている。その調査により現場でどういった病名がよく使われているのかも調べられるかもしれない。
- 大規模な医療施設を中心にデータを収集しているので、DPC の視点から患者の頻度などを調べるのが可能であり、また筋生検の有無などでデータを切り分けることも可能と聞いている。
- 来年度から疫学専門の研究者に本研究班に加入してもらい、研究実施に向けた倫理申請手続きを進めていく。
- 新しいタイプの疫学調査として協力して進めていきたい。
- 本調査には 100 万円程度がかかると聞いている。

（フロアからのコメント／質疑応答）

- ✓ 主病名以外でミトコンドリア病を絞り込む場合、乳酸・ピルビン酸を測定するためにミトコンドリア病とつけている場合もあるので注意が必要ではないか。  
→例えばミトコンドリア病に筋生検をキーワードとしてプラスすることである程度は絞り込むことが可能。小児の医療費が無料の自治体では小慢の申請をしない場合もあり、これまでの小慢や指定難病では把握できない本来の患者数を推定することが可能かもしれない。
- ✓ 一般的な疫学調査（医療機関へのアンケート）を行わない理由は？  
→アンケート調査は回答する時間的余裕がないと返送されない場合もある。そのため、今回の手法を試してみることにした。
- ✓ （厚労省福井さん）手間も予算もかかるが、一般的なアンケートによる疫学調査も並行して、結果の違いなどを比較してはどうか？  
DPC 調査研究ではミトコンドリア病を把握できるくらいのデータ

を得られるのか。

→細かく見定めることは難しそうだが、ある程度は目をつぶって取り組んでみたいと考えている。

- ✓ (厚労省福井さん) 臨床個人調査票のデータは全例入力しているので、そちらのデータも活用して欲しい。

→DPC 調査研究では詳しく絞り込むことが可能。確定診断された患者すべてを拾うことにはならないが、回答率が上がらないアンケート調査よりは網羅的に調べることが出来るのではないか。3 つの方法を並行して調査することで補完し合えるかもしれない。

## 生殖補助医療

### ミトコンドリア病を取り巻く生殖補助医療の現況 (末岡浩)

#### 1. 着床前診断

- 副腎白質ジストロフィーの場合、小児大脳型患者のいる家系のみが承認されている。
- 筋強直性ジストロフィーの場合はほとんど承認されるが、男性由来の家系で申請した際に倫理審査に1年半待たされて、承認されなかったこともある。
- 脊髄小脳変性症は4例申請したが承認されず、家族は外国へ行ったりしている。
- 障害の重篤性を学会が線引き出来るものなのか、という議論もある。

#### 2. ミトコンドリア病の着床前診断

- 着床前診断では胚盤胞から胎盤になる組織を採取しているが、ミトコンドリア病の場合にはその検体で良いのかという議論もある。
- 技術的な限界で診断できない場合もある。
- 自施設では8993変異を3例、それ以外を1例実施した。
- どの程度の変異率であれば胚を戻しても問題ないかという判断が極めて難しいが、胚を戻すかどうかは医療者ではなく、クライアントが決めべきではないかというのが自施設の倫理委員会から出た意見だった。

#### 3. ミトコンドリア病の核移植

- イギリスでは卵子提供者に対して750ポンドが支払われる。
- メキシコのケースは国際共同グループによって実施された。

(フロアからのコメント/質疑応答)

- ✓ 昨年からの違いは？ウクライナで2例目が生まれたと聞いた。

→日産婦ではこの議論をするのが難しくなっていると感じる。着床前スクリーニングについては学会を除名されて裁判で復帰し、また

除名された医師がいるが、“クライアントの不利益になった”という点で係争に発展する可能性がある。このスクリーニングについてもメリットが少ないのではないかと、という意見も出てきている状態。そこへミトコンドリアの核移植の議論となると…。

- ✓ 研究班としてどうしたらよいか？  
→例えばイギリスと共同研究をするなら、イギリスのルールに則ることになる。別の国と共同研究するなら、それもおかしいことではない。いずれにしても、この技術を待っている患者家族には“待てない”という事情がある。共同研究をしないとしても、クライアントが海外へ行ってしまうと、日本の医療者がクライアントを守れなくなる。それはクライアントにとっても決して良いことではない。
- ✓ 外来診療では 3243 変異を持つ女性たちから、“いつイギリスのように対応してもらえるのか”と言われる。議論を進めていかないといけないと感じる。  
→ゲノム編集がいつ認められるかは分からないが、すでに生殖細胞に対するゲノム編集を行ったという文献が出ている。それがいいかどうかはさておき、ミトコンドリア病の場合にはゲノム編集と異なる部分はあるが改変する部分については共通するところもある。議論の中の一つとして扱っていくということもある。
- ✓ 日本では非配偶者間での精子提供はあるが卵子にはない。こういった技術を希望する方は海外で行う。卵子提供者は日本から一緒に行く場合が多い。日本では卵子提供に関する議論は法もなく、棚上げになってしまっているのが現状。それは技術を使いたいと思っているクライアントへの不利益になり、またそういった声に対応する医療者にとっても負担が大きい。
- ✓ 海外とのコネクションや情報収集も必要。海外での申請プロセスを知り、それが日本で難しい間だけはクライアントには海外へ行ってもらうということもあるかもしれない。日本は技術が充実しているので技術的には実施可能とは考えている。
- ✓ 研究班としては、議論だけではなく患者家族のニーズ調査などを行うべきではないか。議論も重要だが成果を出さないといけない。  
→核移植はゲノム編集と同等でデザイナーズベビーと同じと主張をする研究者もいるようだ。患者や受精卵を扱う研究者の意見などを調べる必要がある。
- ✓ この技術に関して大枠はミトコンドリア病に限ったことではないので、ミトコンドリア病に特有の部分についての議論を進めるべき。

## まとめと今後の活動計画

### 特にアウトリーチ活動（後藤雄一）

- 国民プラス医療者への周知を進めていきたい。まずは引き続き難病情報センターに情報を掲示することと、市民公開講座を継続していきたい。

以上