

分担研究報告書

患者ケア標準書作成と AMED 実用化研究班との連携

研究分担者 村山 圭 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希少疾患であり、疾患を克服するためには早期診断、早期治療、新しい治療法の開発に進んで行くことが必要である。令和4年度は患者ケア標準書として2017年に出版した「ミトコンドリア病診療マニュアル2017」の改定作業をAMED実用化研究班（村山班）と共同で進め、発刊に向けた最終調整を行った。

本研究班では MELAS、CPEO/KSS、MERRF、ミトコンドリア糖尿病、Leber 病に関して、また実用化研究班では Leigh 脳症、ミトコンドリア肝症、ミトコンドリア心筋症、新生児ミトコンドリア病、ミトコンドリア腎症、ミトコンドリア難聴、ミトコンドリアニューロパチーに関して担当として、両研究班で連携しつつ診療マニュアルの策定を進めた。さらに全般的な診断や治療を含む総論部分も連携しつつ改訂作業を進め、2023年5月発刊予定となっている。

A. 研究目的

ミトコンドリア病は希少難病であり、その克服のためには、疾患の早期診断、早期治療、新規治療法の開発等に進んで行くことが重要である。そのために患者標準ケア書としての診療ガイドラインの策定は重要であり、本邦では AMED 実用化研究班と連携して進めていく必要がある。本研究では AMED 実用化研究班である村山班と本研究班との連携によって「ミトコンドリア病診療マニュアル2017」の改訂作業を行うことを目的とした。

B. 研究方法および研究結果

2022年度も新型コロナウイルスの影響によりオンライン会議を中心として臨床病型ごとに小会議を行った。また3月に face to face での会議が可能になり、直接の議論を交わしつつ診療マニュアル2017の改訂作業を進めていった。

C. 研究結果

診療マニュアルの改訂作業の概要

・AMED 難治性疾患実用化研究事業（村山班）と難治性疾患政策研究事業（後藤班）の連携
・作成方法は CQ を設定、文献検索も初版に準ずる

対象

ミトコンドリア病の診断と治療に関わる医師（主に内科医、小児科医）

目的

・診断・治療の標準化
・実臨床に役立つ情報を提供する“best practice”を目指して構成総論と各論からなる。
総論：治療可能な疾患、代謝救急、症状・臓器別の対応法を追加（てんかん、糖尿病、眼合併症など病型横断的な症状）

各論

Leigh 脳症・ミトコンドリア肝症・ミトコンドリア心筋症・新生児ミトコンドリア病・MELAS・MERRF・CPEO/KSS・ミトコンドリア腎症・ミト

コンドリア難聴・ミトコンドリアニューロパチー(含 MNGIE)・ミトコンドリア糖尿病、Leber 病から構成される。

今年度は実際の執筆を行い、相互査読を終了し、パブリックコメントの募集まで行った。

(倫理面への配慮)

今回は患者情報を扱う場面はなかったものの、今後そうした情報が出る際には慎重にその是非を検討するようにした。

D. 考察

ミトコンドリア病診療マニュアル(診療ガイドライン)の策定は、診療基盤の構築を行う上で非常に重要な作業であり、ミトコンドリア病患者ケアの標準手順書として診療の質を担保していくことに寄与する。既に 2017 年に AMED 実用化研究班が主導して策定したが、その後の遺伝子型と表現型の相関など各病型において新しいエビデンスが蓄積されており、それらを改訂版に反映させていく必要がある。特にこの 3 年間で Leigh 脳症、新生児ミトコンドリア病、ミトコンドリア肝症、ミトコンドリア腎症、ミトコンドリア心筋症の分野では本邦の表現型、遺伝子型、予後などをまとめた論文発表が AMED 実用化研究班からなされており、これらを新しい診療マニュアルに反映させていくことは極めて重要である。

また、今回の診療マニュアル改訂には、Leigh 脳症、ミトコンドリア肝症、ミトコンドリア心筋症、新生児ミトコンドリア病、MELAS、MERRF、CPEO/KSS 等に加えて新たにミトコンドリア腎症、ミトコンドリア難聴、ミトコンドリアニューロパチー(含 MNGIE)、ミトコンドリア糖尿病、Leber 病も加える予定である。ミトコンドリア病の臨床病型には多様性があり、こうした多様性にも十分対応できるようなものにするのが重要である。さらに GDF15 や MELAS

に対するタウリン治療、アルギニン治療など新しいバイオマーカーや、保険収載された薬剤を記載していくことも重要である。

E. 結論

希少疾患であるミトコンドリア病の診療マニュアルの改訂作業を AMED 実用化研究班と連携して進めている。出版に向けて最終段階に来ており、間もなく発刊となる予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Harrer P, Schalk A, Shimura M, Baer S, Calmels N, Spitz MA, Marie-Thérèse Abi Warde, Schaefer E, Volker M Sc Kittke, Dincer Y, Wagner M, Dzinovic I, Berutti R, Sato T, Shirakawa T, Okazaki Y, Murayama K, Oexle K, Prokisch H, Mall V, Melčák I, Winkelmann J, Zech M. Recessive NUP54 Variants Underlie Early-Onset Dystonia with Striatal Lesions. *Ann Neurol.* 2023 Feb;93(2):330-335. doi: 10.1002/ana.26544.
2. Ebihara T, Nagatomo T, Sugiyama Y, Tsuruoka T, Osone Y, Shimura M, Tajika M, Matsushashi T, Ichimoto K, Matsunaga A, Akiyama N, Ogawa-Tominaga M, Yatsuka Y, Nitta KR, Kishita Y, Fushimi T, Imai-Okazaki A, Ohtake A, Okazaki Y, Murayama K. Neonatal-onset mitochondrial disease: clinical features, molecular diagnosis and prognosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* . 2022 May;107(3):329-334. doi: 10.1136/archdischild-2021-321633.
3. Yépez VA, Gusic M, Kopajtich R, Mertes C, Smith NH, Alston CL, Ban R, Beblo S, Berutti R, Blessing H, Ciara E,

- Distelmaier F, Freisinger P, Häberle J, Hayflick SJ, Hempel M, Itkis YS, Kishita Y, Klopstock T, Krylova TD, Lamperti C, Lenz D, Makowski C, Mosegaard S, Müller MF, Muñoz-Pujol G, Nadel A, Ohtake A, Okazaki Y, Procopio E, Schwarzmayer T, Smet J, Staufner C, Stenton SL, Strom TM, Terrile C, Tort F, Van Coster R, Vanlander A, Wagner M, Xu M, Fang F, Ghezzi D, Mayr JA, Piekutowska-Abramczuk D, Ribes A, Rötig A, Taylor RW, Wortmann SB, Murayama K, Meitinger T, Gagneur J, Prokisch H. Clinical implementation of RNA sequencing for Mendelian disease diagnostics. *Genome medicine*. 2022 Apr 5;14(1):38. doi: 10.1186/s13073-022-01019-9.
4. Burgin H, Sharpe AJ, Nie S, Ziemann M, Crameri JJ, Stojanovski D, Pitt J, Ohtake A, Murayama K, McKenzie M. Loss of mitochondrial fatty acid β -oxidation protein short-chain Enoyl-CoA hydratase disrupts oxidative phosphorylation protein complex stability and function. *FEBS J*. 2022 Aug 13. doi: 10.1111/febs.16595. Online ahead of print.
5. Vogel GF, Mozer-Glassberg Y, Landau YE, Schlieben LD, Prokisch H, Feichtinger RG, Mayr JA, Brennenstuhl H, Schröter J, Pechlaner A, Alkuraya FS, Baker JJ, Barcia G, Baric I, Braverman N, Burnyte B, Christodoulou J, Ciara E, Coman D, Das AM, Darin N, Marina AD, Distelmaier F, Eklund EA, Ersoy M, Fang W, Gaignard P, Ganetzky RD, Gonzales E, Howard C, Hughes J, Konstantopoulou V, Kose M, Kerr M, Khan A, Lenz D, McFarland R, Margolis MG, Morrison K, Müller T, Murayama K, Nicastro E, Pennisi A, Peters H, Piekutowska-Abramczuk D, Rötig A, Santer R, Scaglia F, Schiff M, Shagrani M, Sharrard M, Soler-Alfonso C, Staufner C, Storey I, Stormon M, Taylor RW, Thorburn DR, Teles EL, Jian-She Wang, Weghuber D, Wortmann S. Genotypic and phenotypic spectrum of infantile liver failure due to pathogenic TRMU variants. *Genet Med*. 2022 Oct 28;S1098-3600(22)00953-4. doi: 10.1016/j.gim.2022.09.015.
6. Imasawa T, Murayama K, Sawada T, Hirose M, Takayanagi M, Nakamura K. High-risk screening for Fabry disease in hemodialysis patients in Chiba Prefecture, Japan. *Clin Exp Nephrol*. 2023 Mar;27(3):288-294. doi: 10.1007/s10157-022-02295-w.
2. 学会発表
なし
- G. 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