

る。また、これらの過程で判断に迷うときには一人で判断せず、少なくともその時間わりのある複数の医療職を交えて緊急ケース会議を開催し、判断過程を検証しながら決定していくべきである<sup>2)</sup>。「終末期医療の決定プロセスに関するガイドライン」<sup>3)</sup>を熟読することをすすめる。

#### 4. 呼吸器離脱について

医師はその時点での呼吸筋障害の程度を見極め、安全に人工呼吸器離脱ができるかどうかを判断しなければならない。感染症などによる急性増悪であれば可能性は残されているが、呼吸筋麻痺そのものによる呼吸不全の場合は、数日でも完全に従量式人工呼吸管理にすると離脱できなくなることが多い。状況が許せばせめて従圧式人工呼吸管理とし、自発呼吸を拾うように心がける。

NPPVであっても24時間装着となり短時間でも呼吸補助をやめると死に至る場合には、侵襲的人工呼吸器に準じた扱いになる。

離脱してもすぐには死に至らないと予想できる場合には離脱を試みるが、再度増悪した場合にどのように対処するかの方針を必ず決めてから試みる。特に気管内挿管の抜管時には直後の窒息の可能性もあるため、患者本人、家族はもとより複数の医療スタッフの協議による方針の共有が必要となる。

人工呼吸療法を離脱するとすぐに危険な状況となることが予測される場合には、前述の本人の判断能力に問題なく、恒常的な固い決意があり、家族の同意がある場合には医療機関による外部委員を含めた倫理委員会を開催し検討する。倫理委員会では、完全なる自由意志としての希望であるかどうか、判断能力の判断を検証し、なぜそのような判断に至ったか、介護状況の改善など他に努力する方法はないのかを再度検証する。倫理委員会は通常院長の諮問機関であるので、合意に達したときには院長に答申し判断を仰ぐ。ただし日本においては、これまでこのような手続きをきちんと行って呼吸器を離脱したALS症例は存在せず、法的に免責になる保障はない(2009年5月現在)ため、社会問題となるのは必至で、実行する場合にも異常死の届出をどうするかなど事前に確認が必要である。尚、日本救急医学会による「救急医療における終末期医療に関する提言(ガイドライン)」<sup>4)</sup>にも同様な状況での治療中止についての記

載があるが、ALSのように人工呼吸器さえ装着すれば社会的な生活も営める可能性のある疾患を、救急現場で遭遇する疾患の終末期と同等に捉うべきかどうか評価は定まっていないといわざるをえない。

### 呼吸不全に関する方針が 固まっている場合の対処

#### 1. 救命を希望する場合

病気に対しての十分な説明のもと、将来的には気管切開による人工呼吸器装着を希望している場合には、積極的に救命を試みる。必要なときには気管内挿管や人工呼吸管理もためらうことなくすすめることができるが、言語機能がある程度保たれているときには、早期の気管切開はQOLの低下をきたしかねず、慎重に対処する。

主治医は通常の診療のなかで、急変したときの対処方法と方針につき言及しておくべきである。とくに球麻痺があるときには窒息による急変がありうること、また、NPPVでは痰がらみによる苦しみを取り除くことは困難なので、早めに気管切開をおくこともあることなどにつき説明しておく。NPPVを導入することで、TVの導入時期を遅らせることもできるので、それらの医療処置の手順を前もって打ち合わせておき、できるだけ事前の意志確認にそった形で医療処置を進める。

#### 2. 救命を希望しない場合

予後について正確に説明されており、本人が十分に理解した上で何があっても延命を望まないという意志表示があったとしたら、救命処置を行うことは困難である。しかし、かなり進行してからでないと、疾患の予後についての理解が十分になるとは思えず、安易な想像から延命処置を拒否しているのではないか事前に十分な検証が必要である。

また、家族も気が動転していることが多く、いくらそれまで方針が決まっているとしても、決定を撤回すると言い出すこともある。そのように言い出したくなる家族の気持ちにも配慮し、あくまで本人の意志が優先されることではあるが、あとあと後悔しないように十分に話し合い、場合によっては緊急倫理委員会を開催して検討する。ちなみに筆者は診断時に本人の意志と家族の意志が異なる場合は、

本人の意志を優先する医療を行うことを明言している。もし、家族が説得を試みるのであれば主治医に対してではなく、本人を説得するようにお話している。

その上で救命をしないとしたら、最後を苦痛なく迎えられるように最大の努力を払うべきである。大量の酸素投与やマイナートランキナイザー、モルヒネ、鎮静剤の使用などの方法がある。

### 人工呼吸器装着後の急変

筆者らは侵襲的人工呼吸器を長期間導入している患者には有意に胆石・胆嚢炎が多いことを報告している<sup>5)</sup>。在宅で人工呼吸療法を行っていた症例が胆石・胆嚢炎からDICとなりショックで搬送されてきたこともあった。このように感染症に伴う急変がありうる。

また、長期に気管カニューレを挿入していると気管動脈瘻をきたして大量出血したり、気管軟骨の循環不全から気管軟化症をきたし、気道閉塞となり、死に至ることがあるため、注意が必要である。

### むすび

以上 ALS における救急について概説したが、まず救命を優先させて考えることは重要であるが、安易に救命処置をすすめるのではなく、人工呼吸器につなぐ前にアンビューバッグを押しながら、主治医に連絡を取るなど、それまでの本人の意志確認のもとに処置を進める配慮があつてほしい。患者が自身の望む人生を歩むために、本人の望

む医療は何なのか、急変になる前に普段から確認しておく必要がある。

これまでも、長時間かけて急変時の方針について検討していたにもかかわらず、実際に急変したときに三次救急に搬送されてしまい、連絡を受けたときには無酸素脳症で人工呼吸器が装着され、離脱できない状況になっていた症例を経験している。現在では、方針がはっきり決まっており、かつ希望する患者には急変時の事前指示書である「緊急時の対処方法カード」を携帯してもらい、万が一のときに呈示するようにしている。このカードを導入してからは前述のようなことはなくなった。

事前指示書は急変した時点での意志を本当に反映しているのか疑問であるという議論があり、完璧な方法はないが、延命治療中止の権利が事実上認められていない以上、延命処置を始める前に差し控えるべきかどうかの判断が非常に重要となるのは致し方がない。本人の意志にかかわらず、とりあえず救命するほうが医師にとっては容易であるが、医師にはより本人の希望に近い医療的判断を下す責務があると考えられる。

### 文 献

- 1) 荻野美恵子. 神経難病(特に ALS)の緩和ケア, 呼吸困難への対処. ターミナルケア. 2004; 14: 106-12.
- 2) 荻野美恵子. ALS における倫理的・社会的問題. 神経治療学. 2005; 22: 741-5.
- 3) 厚生労働省. 終末期医療の決定プロセスに関するガイドライン. (<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/05/dl/s0521-11a.pdf>)
- 4) 日本救急医学会. 救急医療における終末期医療に関する提言(ガイドライン). (<http://www.jaam.jp/html/info/info-20071116.pdf>)
- 5) 北村英二, 荻野美恵子, 坂井文彦. 長期人工呼吸器装着患者の胆石・胆嚢炎の発症について. 神経治療学. 2008; 25: 291.

## 1) 神経難病疾患の医療費構造解析の問題点

北里大学医学部神経内科学講師 荻野美恵子

key words intractable disease, nanbyo, medical cost, social security budget

### 要旨

日本は難治性疾患に対し世界に類をみない誇るべき制度を制定し、難治性疾患に罹患している患者を援助してきた。しかし、国家財政難により社会保障費が潤沢でないなかで、特定疾患治療研究事業の公費負担制度のあり方に関して研究が必要となっている。医療費助成が行われている45対象疾患以外の85難病についてはどの程度の医療費が掛かっているのかさえ不明である。医療費の内容を含め各特定疾患にどの程度の医療費助成が必要なのか、有用性、妥当性、公平性の詳細なデータは得られていない。そのため2008(平成20)年度より厚生労働省治療研究事業「難治性疾患の医療費構造に関する研究」にて解析を進めているところである。現在までパイロットスタディを通して主に分析の方法論につき検討してきた。最終的には難病になったがためにどの程度の経済的負担が掛かっているのかを分析し、最善の助成方法を模索するデータを提供できればと考えている。

### 動向

現在、特定疾患治療研究事業では指定した45特定疾患(2009(平成21)年9月現在)に対して医療費の助成が行われているが、制定された当時と医療状況が変化してきており、対象疾患や制

度そのものの妥当性を検討する必要性が指摘されている。そのため厚生労働省治療研究事業「難治性疾患の医療費構造に関する研究」が公募され、2008年度より主任研究者として、難治性疾患にどのように医療費が使われているかを解析し、どのような補助が必要であるかを考える基礎となる資料を作成するべく研究を進めている。

これまでは現状把握および具体的な分析方法の検討に重きをおき、医療機関、調査期間、対象疾患などを限定してパイロットスタディを行った。調査していくなかでわかったことは日本においては医療費を網羅的に解析するための蓄積データ、ツールがないということであった。そのため、様々な方向から独自にデータを収集検討する必要がある。本稿ではデータ収集の方法論と今後の展望について報告する。

### A. 難治性疾患の医療費構造を研究する目的、意義、社会的影響に関する検討

今回の対象疾患が難治性疾患であるため、多くの疾患が進行性の身体障害を伴うなど患者本人の経済的生産性が低いことが予想される。そのため医療経済分野でよく用いられる費用対経済効果の考え方で医療費の適正配分を論ずることは不適

切である。調査対象としてどの程度の治療効果があったかという視点は重要ではあるが、その取り扱いについては注意が必要であり、疾患特異性を勘案してなされるべきである。

基本的には実際の医療費の使われ方の現状把握について優先的に研究を行う方針とし、実際の患者負担は医療費のみならず介護・福祉にわたるため、どこまで調査・分析対象を拡大するかについても討論した。

レセプトデータでは現在保険診療の対象となっている医療費については解析できるが、保険診療対象外の医療費および介護保険や自立支援法による費用などはレセプトデータのみでは把握することができない。

また、短期間で安定が見込まれる疾患と長期間におよび治療が必要となる疾患もあり、横断的調査では生涯医療費を論じることはできない。限られた調査期間で生涯医療費を前向き調査することには限界があるため、横断的調査を利用する場合にも、病期別、重症度別などの解析を加え、疾患ごとの典型的な経過を想定して生涯医療費の推計を行うなど工夫が必要と考えられた。

## B. 研究班発足以前の特定疾患医療費に関するデータ

これまでに明らかとなっている公的なデータとしては、特定疾患治療研究事業対象45疾患に関して、実施主体である都道府県から国に対して特定疾患番号別総医療費が報告されているものがある。これは医療保険や高額医療費制度適用後の自己負担分について、所得に応じて国と都道府県が折半して軽減を行っているために報告されるものであり、実際に掛かった医療費および入院中の食費を元に計算された金額となっている。

この各都道府県からの報告を合算することにより国全体の特定疾患番号別総医療費が積算でき

る。また、患者総数も報告されているため、各特定疾患番号別の患者一人当たりの平均医療費は算出できる。しかし、個人によるばらつきや薬剤費や手術・処置費などの医療費構造などについては情報が無い。

そのほか公的データではないが、研究者や患者会等が調査した医療費の報告も散見されるが、いずれも一定の基準をもって収集されたものではないため、比較検討は困難である。

## C. 特定疾患の医療費調査の方法論の検討および現状把握

### 1. 特定疾患推定患者数

特定疾患治療研究事業として医療費補助の受給者対象45疾患の患者数については申請状況から把握することが可能であるが、疾患によっては重症にならないと認定されていないため、軽症者の把握はできない可能性がある。

また、難治性疾患克服研究事業の調査研究対象130疾患のうち医療費補助の対象ではない疾患については個々の調査研究の疫学調査から導き出された推計値がある疾患とない疾患があった。主に「特定疾患の疫学に関する研究」班の研究報告書である患者調査に基づく難病の受療状況データブックを参考に過去の報告についてまとめた。また、個々の調査研究班による疫学研究について難病情報センター<sup>1)</sup>に公開されている情報および「難病30年の研究成果」報告書(平成16年)<sup>2)</sup>をもとに検索した。さらにそれらを医療受給者証所有者数と対比させることにより、推計値とのずれを把握できるようにした。

「患者調査による難病の受療状況データブック」<sup>3)</sup>にも記載されているように、このデータは患者調査日当日に受診した受療者から推計したものであり、一般に難病患者は患者数が比較的少ないため一日のみの調査ではばらつきが大きくなることが

予想される。この方法による推計値が必ずしも現状を把握できていない場合がある。

## 2. 特定疾患患者の受診医療機関分布

一人の患者に注目したときに、受療している医療機関は多岐にわたることが予想される。医療機関だけでも数カ所平行して受療している可能性や院外薬局を利用している場合、医療保険による訪問看護を利用している場合もあり、一時点の医療費だけでも多岐にわたる。また、時間軸でみたときにも急性期病院、亜急性期病院、慢性期病院、在宅医療など患者の病像によって様々な医療機関にて受療している可能性があり、一部の医療機関のデータで推測することに無理がある。調査に当たっては医療形態別にも検索し、どのような点が異なるのかも分析する必要がある。

過去の受療データとしては前述の「患者調査による難病の受療状況データブック」に外来状況と入院状況について診療費等支払い方法の調査結果があり参考になると思われた。

## 3. 特定疾患を抽出するための病名検索方法

主にレセプトデータを用いるときに、検索方法によっては結果が大きく異なることになるため、病名検索方法を統一する必要がある。現在使用されている病名は各医療機関で異なる可能性があり、できるだけ共通の検索病名を指定するために、現在広く用いられているいくつかの病名コードと特定疾患との対応表の作成を試みた。

具体的にはDPCでも用いられている国際分類であるICD10、および多くの病院で用いていると思われる標準病名マスター Ver2.64の対応表を作成した。

また、医療機関に受療している患者レセプトデータと病歴データは必ずしも連動しているわけではないこともわかった。たとえば患者レセプトデータで特定疾患受給者証を用いて医療会計が発

生している患者の絞り込みは比較的容易にできるものの、何番の特定疾患であるかというコードまでレセプトデータのなかで管理している医療機関は少ない。そのため、一人一人レセプトで確認しなければならない医療機関もでてくる。各医療機関で病歴およびレセプト管理の仕方が、使用している電子レセプトソフトによっても異なり、統一したフォーマットで行うのは困難が予想された。

## 4. レセプトデータおよびDPCデータを用いた医療費の検索方法

現在DPC対応病院であれば少なくとも入院データはEFファイル形式で検索可能であるが、外来レセプトに関しては電子レセプト対応になっている医療機関が多いものの、DPCデータと直接比較は困難である。また、病院形態による調査を考えたとき、DPC対応病院以外の病院の解析も重要なため、電子レセプトベースの解析が不可避である。

電子レセプトファイルは個々の患者の個票データベースであり統計解析するためには集計用データに変換する専用の変換ソフトが必要であることが考えられた。どのような項目を取り上げて解析するかを検討し、電子レセプト情報からEFファイルと対応させるための変換ソフトを開発した。検討項目としては現在の診療報酬体系にのっとったものとし、A. 基本診療料、B. 医学管理料、C. 在宅医療、D. 検査、E. 画像診断、F. 投薬、G. 注射、H. リハビリテーション、I. 精神科専門療法、J. 処置、K. 手術、L. 麻酔、M. 放射線治療、N. 病理診断を反映するものとした。

病院や医院からのレセプトデータの場合、院外薬局での投薬が多いと薬剤費が網羅できない。EFファイルの場合は出された薬剤から推計することは可能であるが、膨大な労力を要する。また、電子レセプトデータの場合は前向き調査でないことと薬剤費の推計は困難であり、調査依頼医療機関事



務部門への負担が大きい。保険者番号等をデータにとれば他の医療機関からのレセプトデータも連結可能とすることはできるものの、個人情報となるおそれがあり、保険者番号を用いての解析は困難と考え、今回は連結不可能な解析にせざるを得ないと結論した。連結不可能匿名化された全DPCデータをそのまま収集して、委託機関で疾患抽出をする方法をとらざるを得ない。

全体にレセプト病名で患者検索を行い、集計していくときに、いわゆるレセプト病名（診療報酬の適用を受けるための診断名をつけること）が含まれる可能性を考えておかねばならない。診断確実例に絞って検索するためには、専門家により、診断確実例を抽出し、分析する必要がある。連結不可能匿名化した保険者データなどではこのような解析は不可能であるので、研究協力いただく個々の医療機関で診断確実例につき連結可能匿名化した分析が必要となる。重症度など臨床データと対比させて分析を行う場合も同様である。その際、分担研究者の各病院からのデータだけでは希少疾患ゆえに患者数に偏りが出る可能性や治療方針の違いが医療費に影響を与える可能性もあることを考慮して評価すべきである。

国全体のデータを調べるためには現在行われている受療調査のデータを使用できないか検討する必要がある。その一つとして社会医療診療行為別調査のデータアクセスの申請を行うこととした。ただし、限定された患者数の調査のため希少疾患がどの程度反映されるかについては検討が必要である。

##### 5. 現在の保険診療に含まれない医療費、介護福祉にかかわる費用

特定疾患患者が病気になったがゆえに増加する支出は診療報酬でカバーされている医療費のみならず、自己負担で行っている医療費、民間療法に投じる医療費、介護福祉にかかわる費用など様々

な形態が予想される。このような費用は単純にレセプトデータの解析では把握できず、患者ベースの調査が必要である。分担研究者の研究にも患者費用負担に着目した報告があり、その実態が明らかになっている。

#### D. 限定した特定疾患を用いたパイロットスタディ

特に数の多い疾患について医療費項目ごとの費用分布の解析を行った。厚生労働省より提供された2007（平成19）年11月の社会保険診療報酬支払基金のデータおよび今回協力を得られた3大学病院（A病院・B病院・C病院）の2008（平成20）年7～10月のDPC抽出データを基に解析した。

入手できた2007年度の支払基金データは医科、歯科、訪問などのおおまかな医療行為別に入院・外来別に集計されたもので、おのおのの医療行為について同一人で連結させることはできず、個人ベースの医療費としては把握できない。そのため疾患ごとの総医療費として解析した。また、1カ月分みのデータのため、希少疾患によっては十分に把握できていない可能性がある。そのため、2008年度のデータとしてさらに3カ月分のデータを入手することとした。本データに関しては2009年度に解析し、月ごとでどの程度異なるかも検証する。

また、入院も在院日数の記載がないためその月にかかった入院医療費として集計されており、一日当たりや一入院当たりの医療費としては把握できない。

大学病院からのデータは患者ごとに医療費区別に点数がでており、個人ベースで医療費を把握できる。しかし、3病院の検討では、大学ごとに患者数・診療内容が異なる疾患があるためばらつ

きを生じていた。病院からのデータは個人ベースで考えても他の受療機関と連結できず、網羅的にはならないためと保険者からのデータを突き合わせて妥当性を検討する予定である。

## E. 保険者情報の検討

各医療機関の調査では一人の患者の受療をすべて網羅することはできないため、むしろ保険者が把握しているデータを用いるほうが取りこぼしがないと考えられる。そのため、社会保険診療報酬支払基金および国民健康保険中央会より完全匿名化した特定疾患受給者証を保持しているほうの疾患番号別レセプトデータの一部を入手し、分析した。

## F. 各分担研究者による研究

一部医療機関において患者調査に基づくフィールド調査を施行分析したところ、今後の調査研究の進め方に示唆に富む内容であった。また、DPCデータを用いた解析の報告も一施設ごとでも様々な実態がわかり、今後の調査、分析の礎となる。医療保険で特定疾患を用いるときと、障害者自立支援法の施設として入院するときの特定疾患の扱いが異なることも注目すべき点である。詳細は平成20年度研究班報告書に記載されているので参照にされたい。

### むすび

これまで特定疾患の医療費において、特定疾患ごとの総医療費は明らかであったものの、医療費構造に注目して研究したものはない。既存の入手可能なデータからでは患者別の医療費を求めることは困難で、総医療費はわかってもばらつきや内容に踏み込んだ分析を行うことはできず、新たに調査解析する必要があることがあらためてわかっ

た。

調査していくなかでわかったことは日本においては医療費を網羅的に解析するための蓄積データ、ツールがないということである。そのなかでDPCデータについては網羅的に把握できる重要なツールであることを再認識したが、あくまで急性期病院での分析であり、今回解析しようとしている難治性疾患が必ずしも急性期病院にて受療しているとは限らないこと、たとえ受診していたとしても希少疾患ゆえにDPC分類では対応できない疾患が多く存在することは認識する必要がある。DPC以外には同じフォーマットで解析できるデータはないといつてよい。保険者データにしても各保険者で独自にデータ管理しているため、各保険者に個別にデータ提供の交渉をせねばならず、大変な労力を要する。電子レセプトも大規模病院では行っているが、2009年2月現在全医療機関の40%の医療機関しか対応しておらず、全レセプト数に対するカバー率も60%と発表されているので、たとえすべての電子レセプトデータを入手できたとしても6割程度の把握にしかならないということになる。加えて電子レセプトデータを統計処理する際にもそのままでは使用できず、変換ソフトを開発しなければならないことも確認できた。また、特定疾患症例の絞り込みについて病名コードが必要となるが、保険上の病名の使用状況も必ずしも全国で統一されておらず、多施設での検索においてはさらに困難を極めることもわかった。

また、全国一律で行われる患者調査も重要なデータソースではあるが、難治性疾患に関しては希少疾患ゆえに一日で網羅できるとは限らない。

以上のように今回の難治性疾患に限らず、残念ながら日本において医療費構造を分析するだけのデータベースが存在せず、医療費分析のための基礎データ蓄積が非常に希薄な状態であるということは、今後の医療政策を検討するうえでも大きな

問題と考える。

データ収集は困難ではあるが、本研究は具体的に今後の特定疾患治療研究事業の進め方と公費負担制度を判断する際の基礎的資料になるだけでなく、難治性疾患の医療・福祉の医療費研究を通して、さらに、広く公共の福祉を考えたとき、現代社会において社会保障のあるべき姿を考える際の縮図となり得る。国民のだれもが難治性疾患に罹患する可能性はあるが、ひとたび難治性疾患患者となると社会的弱者となりやすい。介護保険、障害者自立支援法など他の社会福祉施策との関連も

踏まえつつ、医療費の視点で、特定疾患治療事業のあるべき姿を研究することにより、国民の保健・医療・福祉の向上に役立てることができると考えている。

## 文献

- 1) 難病情報センター <http://www.nanbyou.or.jp>
- 2) 「難病30年の研究結果」報告書。平成16年3月特定疾患の疫学に関する研究班。難病の研究成果に関する調査報告書。
- 3) 土井由利子, 他. 患者調査による難病の免疫状況データブック. 国立保健医療科学院. 2008年3月.



# 難病と向き合う医療

## 筋萎縮性側索硬化症(ALS)



北里大学医学部 神経内科学 講師 荻野美恵子先生

ALS(筋萎縮性側索硬化症)は、「神経学の父」とされるJ-M Charcot(1825-1893) シャルコーによって報告されてから140年が経過する典型的な神経難病の1つであり、「難病中の難病」といわれる疾患です。初めての治療薬であるリルゾールが実用化されるなど、ここ十数年間で研究・治療は進みましたが、予後を著明に改善しうる手段はまだありません。今回は神経内科専門医であり、現在70人ものALS患者を診療されている荻野美恵子先生に難病と向き合う医療についてお話を伺いました。

### ALS治療へと導かれて

北里大学東病院は神奈川難病治療研究センターとして、在宅人工呼吸療法を開院当初から行ってきただことから多くのALS患者を診療してきました。私は卒業研修修了後、神経内科の医局に戻り、1人のALS男性患者を担当しました。当時は告知をしないのが一般的でしたが、非常に進行した病態で、患者さん自身も予後を察知しているようでした。患者さんの奥さんはたとえ人工呼吸器をつけることになっても、娘さんのために1日でも長く生きてほしいと望んでいましたが、患者さん本人は病気そのものの苦しさから奥さんに辛くあたるとい日々でした。娘さんも徐々に食べられなくなる父親をみているストレスのためか

食思不振症になり、それが進行して入院してしまいました。奥さんが夫と娘の2人の入院患者を看病するという過酷な状況のなか、患者さんは亡くなりました。当時独身だった私は、残された奥さんから「先生は結婚しないでこの病気を研究してください。」と真剣に頼まれたことを思い出します。私自身はその後、結婚しましたし、子供も3人産みましたが、今でもその方とは文通を続けています。こうした強烈な体験がALS治療へと導いたのかもしれませんが。現在は70~80人のALS患者の診療にあたっています。

神経内科医は多かれ少なかれ、ALSについて“何でこんな病気になってしまうのか”、“どうして治してあげられないのか”とフラストレーションの溜まる経験をしていると思います。最近、私は日本神経学会に

### COLUMN

#### ● ALSとは?

筋萎縮性側索硬化症(Amyotrophic Lateral Sclerosis; ALS)は国の特定疾患(難病)に指定されている進行性の神経変性疾患で、患者数は約8,000名(2007年度特定疾患医療受給者証交付数より)と推定されています。日本における発症年齢は50~74歳の年齢層に集中しており、男女とも発症のピークが65~69歳で、男性に多く発症するといわれています。

臨床症状として、四肢筋力の低下、筋萎縮、嚥下困難などの症状があり、発症から平均3~4年で呼吸筋麻痺に陥るとされています。治療薬としてはグルタミン酸拮抗剤リルゾール(商品名:リルテック)が1999年に本邦でも認可されました。

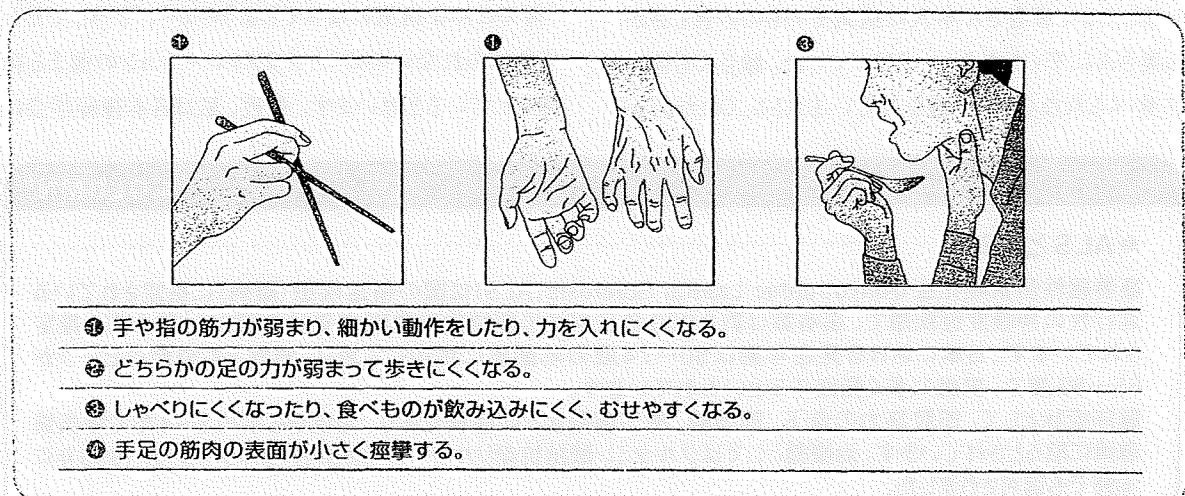
所属する4,500人の専門医にALS診療についてのアンケート調査を依頼したのですが、わずか10日あまりで1,300通を超える返信があり、神経内科医のALSへの関心の高さに驚いています。

### 初発症状は様々だが早期確定診断が重要

ALSの初期症状や臨床経過は患者さんによって異なり、それが特徴とも言えます(図1)。手の症状から発症する方が最も多いとはいえ3~4割にすぎず、実際の臨床の間では色々なパターンがあります。片手で始まった初発症状が、もう一方の手にも始まる、もしくは下肢に症状が進展するというのが一番多いパターンです。下肢症状から発症した場合のほうが比較的ゆっくりと進行する傾向があるようです。構音障害や嚥下障害から発症した場合、たとえば“呂律がまわらない”という症状ですと、なかなか診断が見つからないケースがあります。まれに呼吸症状か

ら発症する患者さんもありますが、こうした場合には心臓や肺を検査しても原因は不明で、診断が見つからないまま経過して、非常に進行した状態になってから救急車で搬送されるというケースもあります。このように初発症状が様々であるため、受診する診療科も様々であり、初発症状を自覚してからALSの確定診断を受けるまでに平均して1年強を要しているというデータもあります<sup>1,2)</sup>。神経内科医が診察すれば、比較的確定診断はつけやすいのですが、まれな疾患であるため、非専門医にとっては想起しにくいのかもかもしれません。早期に確定診断することは、薬物療法や理学療法等のリハビリを早く開始できるだけでなく、将来に備えて新たな生活や環境を整備する時間が多く確保でき、公的支援を早く受けることができるなど、患者さんは大きなメリットが得られます。ALSが疑われた場合には、なるべく早く神経内科専門医に紹介していただければと思います。

図1 ALSの主な初期症状



Adams and Victor's Principles of Neurology, Sixth Edition, The McGraw-Hill Companies, 2000

## 生活をよくできるように考えるのが治療の基本

少しでも患者さんが困らないようにしていく、というのが治療の基本です。身体障害が非常に速いスピードで進みますので、どのような手段で遅らせることができるかが大事になります。そのためには1ヵ月後、2ヵ月後の状態を推測しなければならず、経験が大きな力となります。制度を利用して、リハビリを積極的に指導し、呼吸や食事の補助などについてケアしていくことも必要ですし、また症状緩和も非常に大事です。日本神経学会が作成した『ALS治療ガイドライン2002』にまとめて記載してありますので、参考になるとと思います(COLUMN参照)。

長期の延命効果は期待できませんが、進行を遅らせる薬剤(リルゾール)もあります。こうした薬剤を使用するかしないかは患者さん自身が決めるべきだと思います。患者さんはできるだけ自分のことは自分でやりたい、他人の世話にはなりたくないと思い、わずか数ヵ月であっても自分で動ける時間が長くなるのなら薬剤を使ってみたいと思われる方が多いのではないのでしょうか。また、このような難病でも国に承認された薬があること、治験薬があることなど、何かしら積極的に治療する手段があるということは、精神的な面からも大きな支えになると思います。

ただし、こうした薬剤について患者さんに話す場合のアプローチも重要です。「こういう薬があるけれど、数ヵ月しか進行を延ばさないからね。」と話すのと、「本当に治すような薬ではないし、どんどんよくなるわけではないけれど、少しでも進行を遅らせる薬があります。」と話すのでは、受け取り方もかなり違います。

特に診断された初期は非常に不安を感じているので、少しでも希望を持てるような具体的な手立てを示すことが重要です。

## 告知にはタイミングとフォローが重要

ALSのような難病であっても患者さん本人に告知するのが原則だとは思いますが、“医者者の責任としてとりあえず言った”というようなことではいけません。一概に告知したほうがよいとも限らない場合がありますし、患者さん自身がどこまで知りたがっているのかを知った上で告知の仕方を決めるのが基本です。悪いニュースでも知りたいか、できれば前もって確認し、悪いニュースかもしれないと匂わせて、ある程度覚悟していただきます(表)。もし悪いニュースなら自分で聞きたくない、という場合には、誰に話すべきかをあらかじめ聞いておきます。ALSの場合は神経内科医でしたら診察した段階で7~8割程度は予測がつかますので、検査前にこうした手順を踏んでおきます。告知する場合は、同意が得られれば、コメディカル(看護師、臨床心理士、ソーシャルワーカーなど)も同席させ、フォローアップできる体制の中で話すようにしています。医師とは話ができなくても看護師などコメディカルに自分の気持ちを話す場合もありますから。入院中に告知した場合には、当日夜や翌日は様子に注意を払い、外来で告知した場合には、あまり時間をおかずに来院していただき、どのように受け止めているかを聞くようにしています。

ただし、患者さんの口から出た言葉は必ずしも本心ではない、ということも肝に銘じておくべきです。例えば、「私なんかもういい。死にたい。」と言ったとして

も、本心ではなく、「振り向いて。私の話を聞いて。」というサインであることが多いのです。特に厳しい状況に追い込まれた場合には、こうした本心とは裏腹の言葉が出てきます。そのまま鵜呑みにする前に、なぜこんな言葉を口にするのかと考えることが必要です。何か引っかかるものがあるなら、きちんとその意図を突き止めておかないと、後でとても大きな誤解につながる可能性があります。

### たとえ治せなくても先生に診て欲しいと言われることが医者冥利に尽きる

ALSだけでなく現代の医療でも治せない病気は少なくありません。感染症を主に治療していた1960年代以前くらいまでなら、抗生物質でさまざまな疾患が完治しましたが、現代はほとんどが治せないという慢性疾患を相手にしているのです。本誌の読者の方がALS患者さんに遭遇されることはあまりないかもしれませんが、治せない病気と医師としてどのように向き合っていくのか、という命題はどの診療科にも必ずあります。相手にとって嫌なことを伝えな

ければならない場面にも必ず遭遇します。それを乗り越えるために是非、患者さんだけでなく、コメディカルも含め「今、この人はどう感じておられるのだろうか」と興味を持って欲しいと思います。治らない病気であっても医師だからこそできることは必ずあります。根本的に治せなくても、きちっと関わってあげるかどうかで、その方の生活が大きく変わることを実感してほしいと思います。患者さんから見れば、たとえ治してくれなくても、自分のことを気にかけて、どうすればよりよく生活できるだろうと絶えず考えてくれる、というのが医者の像なのではないでしょうか。薬を使って治療する、手術をするという医学教育だけでなく、治らなくて困っている患者さんに対してどうやって医療が支えていくのかということを読者の方にぜひ学んでほしいと思います。治せないのに先生に診て欲しいと言われたら、これほど医者冥利に尽きることはありません。

#### ■文献

- 1) Iwasaki Y, et al. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 2(3):123-126, 2001.
- 2) Pongratz D. J Neurol Sci 165(Suppl 1):S10-3, 1999

#### ■表 ALSの告知の具体的な進め方

① 精査を始める時にたとえ悪い知らせでも知りたいか、誰に結果を話すかを確認する
② 良い疾患と悪い疾患の可能性があるとふれておく
③ 結果を説明したいが、一緒に聞きたい人がいたら呼ぶように伝える。できれば家族も一緒に言い添える。
④ 臨床症状・神経解剖・鑑別診断・各検査結果と解釈・ALSの診断に至った理由のまとめ
⑤ ALSについて：疫学・遺伝・進行様式・予後・治療
⑥ 今後の予想される問題点と対処方法 四肢麻痺・球麻痺(PC・挿管・気管切開・PEG)・呼吸筋麻痺(人工呼吸器)
⑦ 社会福祉的側面：介護保険・特定疾患・身体障害・傷病手当金・障害年金・患者会
⑧ 私たちがしてあげられること：予測を立てた対応
⑨ どうしてこのような告知の仕方を選択したかを説明する

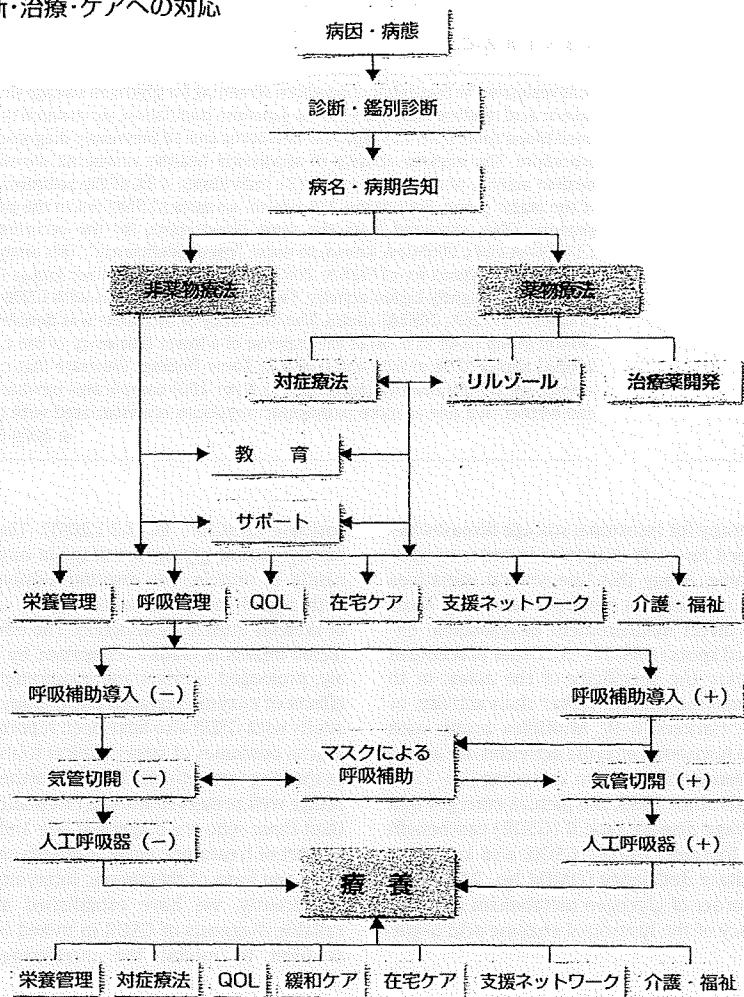
荻野, 第49回日本神経学会総会, 2008より

COLUMN

● ALS 治療ガイドライン2002(日本神経学会)

日本神経学会により2002年に策定されたガイドラインでは、病因・病態、診断、治療、在宅ケアなどALSのトータルケアについて述べられています。治療法や治療薬が確立されている疾患とは異なり、ALSではEBMに基づいた文献検索のみではガイドラインの作成は難しいため、本ガイドラインは日本の医療事情にあった日本人のためのALS治療、ケアに関する現時点での適切なガイドライン構築を目指して作成されました。ALS患者の療養へのアプローチについては下図のようにまとめられています。

■図 ALS 診断・治療・ケアへの対応



ガイドラインは次のウェブページからダウンロード可能です。 [http://www.neurology-jp.org/guidelinem/neuro/als/als\\_index.html](http://www.neurology-jp.org/guidelinem/neuro/als/als_index.html)

ALSに関する情報は、次のウェブサイトでご覧になれます。

ALS/LIVE TODAY FOR TOMORROW

<http://www.als.gr.jp/>



## High frequency of acid $\alpha$ -glucosidase pseudodeficiency complicates newborn screening for glycogen storage disease type II in the Japanese population

Shingo Kumamoto <sup>a</sup>, Tatsuya Katafuchi <sup>a</sup>, Kimitoshi Nakamura <sup>b</sup>, Fumio Endo <sup>b</sup>, Eri Oda <sup>c</sup>, Torayuki Okuyama <sup>c</sup>, Marian A. Kroos <sup>d</sup>, Arnold J.J. Reuser <sup>d</sup>, Toshika Okumiya <sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Analytical Biochemistry, School of Health Sciences, Kumamoto University, 4-24-1, Kuhonji, Kumamoto 862-0976, Japan

<sup>b</sup> Department of Pediatrics, School of Medicine, Kumamoto University, Kumamoto, Japan

<sup>c</sup> Department of Laboratory Medicine, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

<sup>d</sup> Department of Clinical Genetics, Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 9 March 2009

Accepted 11 March 2009

Available online xxxx

#### Keywords:

Glycogen storage disease type II

Pompe disease

Acid maltase

Acid  $\alpha$ -glucosidase

Dried blood spot

Newborn screening

Genetic polymorphism

### ABSTRACT

To investigate the feasibility of newborn screening for glycogen storage disease type II (GSDII; Pompe disease or acid maltase deficiency) in the Japanese population, we assayed the acid  $\alpha$ -glucosidase activity in dried blood spots from 715 Japanese newborns and 18 previously diagnosed patients using a fluorometric procedure. The enzyme activity of apparently healthy newborns showed a bimodal distribution. The median activity of the minor group (31 individuals, 4.3% of the samples) was 6.5 times lower than that of the major group. Four of the 715 control samples (0.56%) fell in the patient range. We then analyzed genomic DNA, extracted from the same blood spots, for the occurrence of two sequence variants, c.1726G>A and c.2065G>A, known to cause "pseudodeficiency". This analysis revealed that 27 of 28 individuals homozygous for c.[1726A; 2065A] belonged to the minor group. One c.[1726A; 2065A] homozygote had just slightly higher activity. Twelve of the 18 patients with GSDII either had one (9 cases) or two (3 cases) c.[1726A; 2065A] alleles. The frequency of this allele was double in the patient compared to the control group (0.42 vs 0.19) at the expense of a lower frequency of the c.[1726G; 2065G] and c.[1726G; 2065A] alleles (0.58 vs 0.71 and 0 vs 0.1). These findings illustrate that c.[1726A; 2065A] homozygosity among apparently healthy individuals (3.9 per 100) complicates newborn screening for GSDII in Japan, and further that one or more pathogenic mutations are associated with the c.[1726A; 2065A] allele.

© 2009 Elsevier Inc. All rights reserved.

Enzyme replacement therapy for lysosomal storage diseases has focused attention on the need for early diagnosis in order to optimize the therapeutic outcome. Along this line several initiatives have been taken to develop methods for newborn screening. Most methods are based on the direct measurement of lysosomal enzyme activities in dried blood spots (DBSs) [1–5]. Other procedures include antibodies to increase the specificity of the assay, or to determine the amount of enzyme protein rather than activity, or to probe lysosomal disease markers [6–9]. Multiplex assays with the measurement of several lysosomal enzyme activities are aimed to improve the cost effectiveness of newborn screening [10–13].

From several clinical trials since 1999, the picture emerges that patients with glycogen storage disease type II (GSDII) can benefit from enzyme replacement therapy [14–18]. GSDII, also known as Pompe disease or acid maltase deficiency (OMIM No. 232300) is an autosomal recessive disorder of glycogen metabolism resulting from a generalized deficiency of the lysosomal enzyme acid  $\alpha$ -glu-

cosidase (A $\alpha$ Glu<sup>1</sup>; EC 3.2.1.20/3). The enzyme deficiency causes intralysosomal glycogen storage in numerous tissues, but predominantly in muscle. The disorder exhibits a broad clinical spectrum with regard to age of onset, cardiac involvement and progression of skeletal muscle dysfunction. The effect of therapy in severely affected infants is readily recognized by regression of the cardiomegaly, prolonged survival and acquirement of motor skills. Beneficial effects of enzyme replacement therapy in children, adolescents and adults with GSDII also have been reported and are promising, but the crucial outcomes of larger clinical trials is still to be awaited as well as the long term effects [17–20]. Further, it appears that infants with rather well preserved muscle morphology respond better to therapy than those who are diagnosed late and have severe muscle damage at start of treatment. Early diagnosis seems a must in GSDII to optimize any form of therapeutic intervention [21].

Recently, we have established an assay procedure for the reliable diagnosis of GSDII in mixed leukocytes whereby acarbose is used to inhibit the interfering  $\alpha$ -glucosidase activity of

\* Corresponding author. Fax: +81 96 373 5492.

E-mail address: [okumiya@kumamoto-u.ac.jp](mailto:okumiya@kumamoto-u.ac.jp) (T. Okumiya).

<sup>1</sup> Abbreviations used: A $\alpha$ Glu, acid  $\alpha$ -glucosidase; GSDII, glycogen storage disease type II; 4MU- $\alpha$ Glc, 4-methylumbelliferyl  $\alpha$ -D-glucopyranoside; DBS, dried blood spot.



maltase–glucoamylase [22]. Of note, acarbose was introduced earlier to eliminate the interfering maltase–glucoamylase activity in DBS assays [10] and is more suitable for that purpose than maltose [3]. Given the recent interest in newborn screening and the awareness that the diagnosis of GSDII in Japan and in other Asian populations might be complicated by the existence of a “pseudodeficiency” allele [23,24], we performed a pilot experiment investigating the feasibility of newborn screening in Japan. “Pseudodeficiency” of  $\alpha$ Glu is associated with two SNPs, c.1726G>A (p.G576S) and c.2065G>A (p.E689K) that have a different distribution in Asian compared with Caucasian populations [23–25]. Substitution p.E689K caused by c.2065G>A characterizes the “GAA4” allozyme, which is found in Chinese and Japanese populations with frequencies of 0.27–0.28 and 0.27–0.31, respectively, and reduces the  $\alpha$ Glu activity by 50% at most [26–28; JSNP, [http://snp.ims.u-tokyo.ac.jp/map/cgi-bin/aa\\_XM.cgi?NM\\_000152.2](http://snp.ims.u-tokyo.ac.jp/map/cgi-bin/aa_XM.cgi?NM_000152.2)]. On the contrary, substitution p.G576S caused by c.1726G>A reduces the activity to such extent that it falls into the patient range [24]. Recently, it was shown that the structural changes brought about by each of the two substitutions are small and do not affect the active site of  $\alpha$ Glu [23].

Here, we present the results of the experiment in which we measured the  $\alpha$ Glu activity in DBSs with a fluorometric procedure while we performed in parallel haplotype analysis on DNA extracted from the same spot. Based on our findings we conclude that the high frequency of the “pseudodeficiency” allele in the Japanese population complicates the finding of an enzymatic screening procedure that is both sensitive and specific.

## Subjects, materials and methods

### Subjects and DBS collection

Seven hundred and fifteen Japanese newborns (second to fifth day postpartum) and 18 Japanese patients with GSDII were enrolled in this study. The patient group included one patient with classic infantile form, 6 with juvenile form, 10 with adult form and one with unknown phenotype. The DBSs on filter paper were obtained with the standard heel-stick for collecting newborn screening samples, or prepared by drop-wise addition of EDTA-blood samples on the filter paper (filter paper #510AD01, Advantec, Tokyo, Japan) that is routinely used for newborn screening in Japan. DBSs were dried at room temperature for at least 3 h but no more than 16 h, and were subsequently stored at  $-20^{\circ}\text{C}$  in sealed plastic bags until use. Written informed consent was obtained from all subjects, and all samples from these subjects were prepared and analyzed in accordance with the protocols approved by the institutional responsible committee.

### Chemicals and reagents

4-Methylumbelliferyl  $\alpha$ -D-glucopyranoside (4MU- $\alpha$ Glc) was purchased from Sigma-Aldrich (St. Louis, MO). Acarbose, 4-methylumbelliferone and Proteinase K were from Toronto Research Chemicals (North York, Canada), Nacalai Tesque (Osaka, Japan) and Roche (Basel, Switzerland), respectively. Ampdirect™ Plus with NovaTaq™ Hot Start DNA polymerase was obtained from Simadzu (Kyoto, Japan). Other chemicals were of reagent grade and from Sigma-Aldrich or Nacalai Tesque.

### Enzymatic assay

A 3.2-mm diameter disk was punched out from the DBS on the filter paper and incubated in a well of a 96-well clear microwell-plate (Corning, New York, NY) with 100  $\mu\text{L}$  distilled water by mix-

ing gently for 1 h at room temperature. The water extract was used for the enzymatic assay. The disk was recovered for DNA extraction and genotype analysis. The  $\alpha$ Glu activity was measured fluorometrically with 4MU- $\alpha$ Glc as substrate according to our previous report with minor changes [22]. Briefly, 20  $\mu\text{L}$  of the extract was added to 40  $\mu\text{L}$  of the substrate solution containing 2.0 mmol/L 4MU- $\alpha$ Glc in 0.2 mol/L citrate/0.4 mol/L sodium-phosphate buffer, at pH 4.0 with 4.5  $\mu\text{mol/L}$  acarbose (3.0  $\mu\text{mol/L}$  in final concentration), in a 96-well black microwell-plate (PerkinElmer, Boston, MA). The reaction mixture was incubated at  $37^{\circ}\text{C}$  for 24 h, and the reaction was stopped by addition of 190  $\mu\text{L}$  of 0.2 mol/L glycine-NaOH buffer at pH 10.7 containing 0.1% Triton X100. The fluorescence intensity was measured with the CORONA spectrofluorometer (MTP-600F, Colona Electric, Hitachinaka, Japan) at excitation and emission wave-lengths of 360 nm and 450 nm, respectively, and corrected for substrate blank. We used a stock solution of 100  $\mu\text{mol/L}$  4-methylumbelliferone in 20 mmol/L sodium-phosphate buffer (pH 7.0) to calibrate the measurement of liberated 4-methylumbelliferone. The enzyme activity was expressed as pico moles 4-methylumbelliferone released per hour per 3.2 mm diameter disk (pmol/h/disk). Each assay was performed in duplicate. The measured values per group are expressed as means  $\pm$  SD unless otherwise indicated.

### Disk clean-up and genotype analysis

After extraction with distilled water for assay of enzyme activity, the disk was recovered, washed with a 100  $\mu\text{L}$  solution of 0.1% Triton X100 in water and incubated in 100  $\mu\text{L}$  digestion buffer containing 0.2 mg/ml Proteinase K, 0.5% sodium dodecyl sulfate, 5 mM EDTA, 400 mM NaCl and 20 mM Tris-HCl (pH 8.0), in a 1.5 ml reaction tube, at  $55^{\circ}\text{C}$  for 1 h. The reaction was terminated by heating for 10 min on a heat block at  $95^{\circ}\text{C}$ . The disk was rinsed twice with 500  $\mu\text{L}$  of 10 mM Tris-HCl containing 1 mM EDTA (pH 8.0), once with 400  $\mu\text{L}$  isopropanol, and then dried on a heat block at  $70^{\circ}\text{C}$  for 60 min. The cleaned-up disk was stored at  $4^{\circ}\text{C}$  until use for genotype analysis. Genotype analysis was performed by PCR-based detection (amplification refractory mutation system; ARMS). Each cleaned-up disk was cut into 4 pieces with scissors or with a scalpel, and the pieces were placed into 4 PCR tubes each containing 10  $\mu\text{L}$  Ampdirect™ Plus (including PCR buffer and dNTPs), 0.5 units NovaTaq™ Hot Start DNA polymerase, and a set of specific primers (each 0.5  $\mu\text{mol/L}$ ), in a total volume of 20  $\mu\text{L}$  reaction mixture. We designed 4 different oligonucleotide primers for 4 PCR sets including either, 5'-TACAACCTGCACAACCTCAACG-3' (F1) or 5'-TACAACTGCACAACCTCAACA-3' (F2) as forward primer and either, 5'-GGCCTGCTGGGCCGACTC-3' (R1) or 5'-GGCCTGCTGGGCCGACTT-3' (R2) as reverse primer for the amplification of 4 different GAA alleles characterized by different SNPs: the combination F1 + R1 for c.[1726G; 2065G], F1 + R2 for c.[1726G; 2065A], F2 + R1 for c.[1726A; 2065G], and F2 + R2 for c.[1726A; 2065A]. Each oligonucleotide primer was designed to have a one-base mismatch nucleotide at the  $-4$  base position from the 3' terminal end to improve the selectivity for allele detection. PCR was performed under the following conditions; an initial denaturation at  $96^{\circ}\text{C}$  for 10 min; 40 cycles amplification with denaturation at  $96^{\circ}\text{C}$  for 20 s, annealing at  $64^{\circ}\text{C}$  for 20 s and extension at  $72^{\circ}\text{C}$  for 90 s; and extra extension at  $72^{\circ}\text{C}$  for 7 min. The PCR products (1209 bp fragments) were separated by 2% agarose gel electrophoresis and visualized with ethidium bromide staining. This method allows determining 10 different diplotypes, which were constructed from the combination of the 4 haplotypes (Tables 1 and 2). To confirm the reliability of the present method, DNA sequencing analysis was performed according to the procedure described elsewhere [24] for all diplotypes from 18 individuals.

Please cite this article in press as: S. Kumamoto et al., High frequency of acid  $\alpha$ -glucosidase pseudodeficiency complicates newborn screening for glycogen storage disease type II in the Japanese population, Mol. Genet. Metab. (2009), doi:10.1016/j.ymgme.2009.03.004

**Table 1**  
Frequency of the *GAA* haplotype in the controls and the patients.

Haplotype <sup>a</sup>	Controls		Patients	
	Number	Frequency	Number	Frequency
GG	1017	0.71	21	0.58
AA	274	0.19	15	0.42
GA	139	0.10	0	0.00
AG	0	0.00	0	0.00
Total	1430	1.00	36	1.00

Statistically significant differences between controls and patients in each haplotype; GG,  $p = 0.145$ ; AA,  $p = 0.004$ ; GA,  $p = 0.053$ .

<sup>a</sup> Abbreviations for haplotype are depicted as follows; GG, c.[1726G; 2065G]; AA, c.[1726A; 2065A]; GA, c.[1726G; 2065A]; AG, c.[1726A; 2065G].

### Statistical analysis

The measured values are expressed as means  $\pm$  SD unless otherwise indicated. Two-sample independent-groups *t*-test was used for data comparison between the two groups. Data comparison among three or more groups was based on analysis of variance (ANOVA) with respective all pair-wise multiple comparison post-hoc analysis utilizing the Bonferroni's method. Categorical variables were compared with chi-square analysis. Results were considered to be significant at  $p < 0.05$ .

### Results

#### Validation of the measurement of *A $\alpha$ Glu* activity in DBSs

The within-imprecision of the present method was estimated by repeated analysis of some DBSs with different activities. The within-run CVs ( $n = 12$ ) were 1.9–5.6%. To estimate between-day imprecision, the DBSs in sealed plastic bags were stored at  $-20^\circ\text{C}$  and then assayed with the present method over 12 days. The between-day CVs ( $n = 12$ ) were 3.4–6.8%. The stability of the enzyme activity in DBSs was assessed by determining the average activity of 5 different DBSs stored at room temperature, at  $4^\circ\text{C}$  and at  $-20^\circ\text{C}$  for 2, 4, 8 and 16 weeks. The activity change was less than 10% for 16 weeks at either  $4$  or  $-20^\circ\text{C}$ .

#### *A $\alpha$ Glu* activity in DBSs from healthy newborns and patients with GSDII

The *A $\alpha$ Glu* activity in DBSs from 715 healthy Japanese newborns (controls) and 18 patients with GSDII was measured with

4MU- $\alpha$ Glc in the presence of acarbose. As shown in Fig. 1 there was no normal Gaussian distribution of activities in the control group, instead there appeared to be a bimodal distribution: a minor group with less than 9.0 pmol/h/disk of enzyme activity and a major group with activities of more than 9.0 pmol/h/disk. Four individuals in the minor control group fell into the range of activities measured in the patient group (0–2.8 pmol/h/disk). The poor separation between the minor control group and the patient group was not improved by taking the ratio of acarbose-inhibited over uninhibited activity into account (data not shown).

#### Genotyping with DBSs from healthy newborns and patients with GSDII

We then examined the allele frequencies of 4 *GAA* haplotypes and 10 diplotypes as determined by two SNPs (c.1726G>A and c.2065G>A) using DNA extracted from the same blood spots that were used to measure the *A $\alpha$ Glu* activity (Tables 1 and 2). Significant correlation was observed between the enzyme activity in the DBS and the diplotype of the DNA from the same spot. Twenty-seven of the 28 individuals homozygous for c.[1726A; 2065A] (3.9% of the total number of controls) belonged to the minor group with low enzyme activity, whereas individuals heterozygous for c.[1726G; 2065G] and c.[1726A; 2065A] formed together a broad range of activities overlapping with those from c.[1726A; 2065A] or c.[1726G; 2065G] homozygotes (Table 2). The mean activity of c.[1726G; 2065A] homozygotes was only slightly lower (82%) than that of c.[1726G; 2065G] homozygotes, but c.[1726A; 2065A] homozygotes had markedly lower activity (12%).

The c.[1726A; 2065A] allele had a significantly higher frequency (42%) in the patient group than in the control group (19%). Twelve of the 18 patients had either one (9 cases) or two (3 cases) c.[1726A; 2065A] allele(s) indicating linkage disequilibrium of the two SNPs between controls and patients. None of the controls nor patients had a c.[1726A; 2065G] allele.

#### Validation of genotyping with DBSs

Six of the diplotypes that we identified with the present method were confirmed by sequence analysis of genomic DNA from 18 DBS samples (six diplotypes,  $n = 3$  each). There was no discrepancy between the results obtained by either method (data not shown).

**Table 2**  
Frequency of the *GAA* diplotype and *A $\alpha$ Glu* activity in the controls and the patients.

Diplotype <sup>a</sup>	Controls				Patients			
	Number	Frequency	Enzyme activity <sup>b</sup>		Number	Frequency	Enzyme activity <sup>b</sup>	
			Mean $\pm$ SD	Range			Mean $\pm$ SD	Range
GG/GG	360	0.503	36.4 $\pm$ 11.2	12.4–102.1	6	0.333	0.5 $\pm$ 0.5	0–1.1
GG/AA	194	0.271	19.5 $\pm$ 6.9	7.7–47.4	9	0.500	1.0 $\pm$ 0.9	0–2.8
AA/AA	28	0.039	4.4 $\pm$ 1.7	1.4–10.1	3	0.167	0.5 $\pm$ 0.3	0.2–0.8
GG/GA	103	0.144	32.8 $\pm$ 9.6	6.7–58.0	0	0	–	–
GA/GA	6	0.008	29.8 $\pm$ 9.3	16.0–41.2	0	0	–	–
GA/AA	24	0.034	17.4 $\pm$ 4.1	11.3–28.6	0	0	–	–
AG/AG	0	0	–	–	0	0	–	–
GG/AG	0	0	–	–	0	0	–	–
GA/AG	0	0	–	–	0	0	–	–
AG/AA	0	0	–	–	0	0	–	–
Total	715	1.000	29.4 $\pm$ 13.2	1.4–102.1	18	1.000	0.8 $\pm$ 0.8	0–2.8

<sup>a</sup> Abbreviations for diplotype are depicted as the combination of the haplotypes described in Table 1.

<sup>b</sup> *A $\alpha$ Glu* activity in a 3.2-mm diameter disk from DBSs of Japanese newborns (controls) and Japanese patients with GSDII was measured in duplicate with 4-methylumbelliferyl  $\alpha$ -D-glucopyranoside as substrate in the presence of 3  $\mu\text{mol/L}$  acarbose. The activity was expressed as pmol methylumbelliferone/h/disk. Statistically significant differences between GG/GG and other diplotypes; GG/AA,  $p < 0.001$ ; AA/AA,  $p < 0.001$ ; GG/GA,  $p = 0.052$ ; GA/GA,  $p = 0.057$ ; GA/AA,  $p < 0.001$ .

Please cite this article in press as: S. Kumamoto et al., High frequency of acid  $\alpha$ -glucosidase pseudodeficiency complicates newborn screening for glycogen storage disease type II in the Japanese population, Mol. Genet. Metab. (2009), doi:10.1016/j.ymgme.2009.03.004

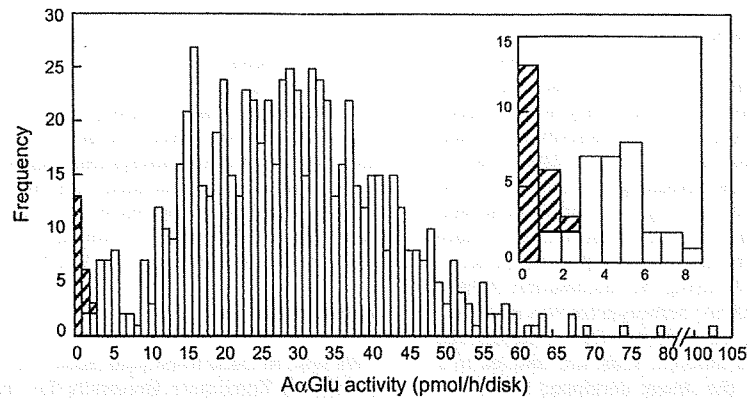


Fig. 1. Distribution of A $\alpha$ Glu activity in DBSs from controls and patients. The A $\alpha$ Glu activity was measured with 4MU- $\alpha$ Glu as substrate in the presence of acarbose using DBSs from 715 Japanese healthy newborns (controls) and 18 Japanese patients with GSDII. Open and hatched bars represent the controls and the patients, respectively. The enzyme activities (mean  $\pm$  SD, pmol/h/disk) were  $29.4 \pm 13.2$  for the controls and  $0.8 \pm 0.8$  for the patients, and the range of the activities were 1.4–102.1 for the controls and 0–2.8 for the patients. The measurement was performed as described in Subject, materials and methods, and the data were expressed as an average of duplicate determinations. Inset indicates the area of low activities enlarged.

## Discussion

In this study, we measured the A $\alpha$ Glu activity in 715 randomly collected DBSs from Japanese newborns, and obtained a bimodal distribution of the activities (a major group with 684 individuals and a minor group with 31 individuals). We could then demonstrate by ARMS that 27 of 31 control individuals (minor group) with an activity of less than 9.0 pmol/h/disk (30.6% of total mean) were c.[1726A; 2065A] homozygotes. Three other individuals with very low activity (7.7, 7.9 and 8.8 pmol/h/disk) were c.[1726G; 2065G]/c.[1726A; 2065A] heterozygotes and one individual (6.7 pmol/h/disk) was c.[1726G; 2065G]/c.[1726G; 2065A] heterozygote. One c.[1726A; 2065A] homozygote had slightly higher activity (10.1 pmol/h/disk) (Table 2). The 28 homozygotes with c.[1726A; 2065A] representing 3.9% of the study group (Table 2) had on average a markedly lower A $\alpha$ Glu activity (12%) than the homozygotes with c.[1726G; 2065G] forming approximately 50% of the study group. Thus, we observed a close correlation between the enzyme activities and the genotypes of the donors. The actual diplotype frequency of c.[1726A; 2065A]/c.[1726A; 2065A] in our sample collection (3.9%) comes close to what we could calculate from the published c.[1726A; 2065A] allele frequency in the Japa-

nese population based on the allele frequencies in the NCBI and in our own sample set [24]. Four of the 28 (14%) homozygotes with c.[1726A; 2065A] had an A $\alpha$ Glu activity that fell in the patient range (0–2.8 pmol/h/disk). This poses a serious problem for newborn screening in Japan. If 3.9% of the population is homozygote with c.[1726A; 2065A] and 14% of them has very low activity it means that newborn screening potentially results in 0.56% false positive cases, which is too many to handle. Heterozygotes with genotype c.[1726G; 2065G]/c.[1726A; 2065A] had about half the activity (54%) of c.[1726G; 2065G] homozygotes. None of the DBSs from these heterozygotes or those from individuals with other diplotypes overlapped with the patient range.

The A $\alpha$ Glu activity distribution curves depicted in Fig. 2 are based on the frequencies of the three GAA genotypes, c.1726G/G, c.1726G/A and c.1726A/A, in the Japanese population and illustrate the problem encountered in newborn screening. Obviously, the high number of false positives is caused by the high frequency of the c.1726A/A allele in the Japanese population. The same problem will be encountered in other Asian countries [24]. Especially, in Taiwan higher frequency of c.1726A/A (14% of normal individuals) was reported as compared to that in Japan (3.9%) [29]. In practice, the very first large scale newborn screening for GSDII in Taiwan

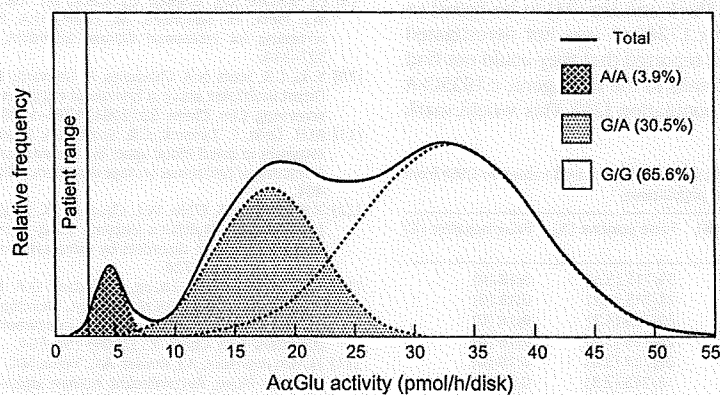


Fig. 2. Estimated distribution of A $\alpha$ Glu activity in DBS in Japan based on the frequency of the three genotypes, c.1726G/G, c.1726G/A and c.1726A/A. Gaussian curves illustrating the distribution of A $\alpha$ Glu activities in DBS were drawn for the Japanese populations based on the frequencies of the three relevant GAA genotypes, and their mean and SD of the enzyme activity; c.1726G/G,  $33.0 \pm 10.0$  ( $n = 469$ ); c.1726G/A,  $18.5 \pm 5.5$  ( $n = 218$ ); and c.1726A/A,  $4.4 \pm 1.7$  pmol/h/disk ( $n = 28$ ).

Please cite this article in press as: S. Kumamoto et al., High frequency of acid  $\alpha$ -glucosidase pseudodeficiency complicates newborn screening for glycogen storage disease type II in the Japanese population, Mol. Genet. Metab. (2009), doi:10.1016/j.ymgme.2009.03.004

encompassing 132,538 newborns required a second DBS from 1093 newborns (0.82% of total) when the cut-off value was set at 25% of normal mean A $\alpha$ Glu activity [4]. Most of these recalls might have been c.[1726A; 2065A] homozygotes. After publication of the Taiwanese study, we tried to improve the feasibility of the screening procedure by adopting the assay conditions described by Chien et al. [4]. Forty DBSs from 12 patients and 28 c.[1726A; 2065A] homozygotes were subjected to the screening procedure with the following cut-off values; the A $\alpha$ Glu activity, less than 8% of normal mean; the ratio of neutral over acid  $\alpha$ -glucosidase activities, more than 60; and the percentage inhibition of total  $\alpha$ -glucosidase activity by acarbose, more than 80% [4]. Using the combination of these criteria, none of the c.[1726A; 2065A] homozygotes was identified as false positive, but 2 of the 12 patients were misdiagnosed (unpublished data). The use of a different substrate coupled to a different assay procedure (e.g., the newly developed substrates for tandem mass spectrometry) might solve the problem [10–13]. Tandem mass spectrometry worked remarkably well in a pilot study in 10,279 Austrian newborns. The calculated recall rate would have been only 0.039% [5]. But, it must be emphasized that the great majority of Austrians is Caucasian, and that the frequency of c.[1726A; 2065A] homozygotes in that population is probably very low.

As it stands, our method based on the measurement of A $\alpha$ Glu activity in DBSs using 4MU- $\alpha$ Glc in the presence of 3.0  $\mu$ mol/L acarbose detects 1.5% of Japanese newborns as potential patients at a cut-off value of 4.0 pmol/h/disk without false negative outcomes. But, at lower cut-off value some patients will be missed (Tables 2 and 3). We have demonstrated the feasibility of obtaining GAA genetic information from the DNA that remains on the DBSs, but the application is not sufficient as second tier test. If an activity of less than 3 pmol/h/disk is found in an individual with any diplotype other than c.[1726A; 2065A] homozygote, this individual is very likely to have GSDII. However, a c.[1726A; 2065A] homozygote with low activity remains to be diagnosed.

Notably, there were three c.[1726A; 2065A] homozygotes among the 18 proven patients. Although the sample size is small, it seems that the frequency of the c.[1726A; 2065A] allele is higher in the patient (42%) than in the control population (19%), which is suggestive for a founder effect. This hypothesis can be investigated by GAA sequence analysis of the 12 patients that are either homozygote or heterozygote for c.[1726A; 2065A]. They are then expected to share a common pathogenic mutation besides the linked c.1726G>A and c.2065G>A SNPs. Gene sequencing is in progress to clarify this possibility. Interestingly, c.1935C>A leading to amino acid substitution D645E is the most common pathogenic mutation in the Southeastern part of China and in Taiwan. This mutation was first reported by Shieh and Lin [28] to be linked to c.2065G>A, whereas linkage to c.1726G>A was not investigated at that time. Recently, Wan et al. reported that they could not find any specific polymorphism that links to the pathogenic c.1935C>A mutation in the same Chinese population [29]. This would mark

position c.1935 as a mutational hotspot, although c.1935C>A is not very common in Japan among patients with GSDII (6.8% of the mutant alleles) [30,31].

In conclusion, our findings illustrate that homozygosity for the c.[1726A; 2065A] allele, resulting in “pseudodeficiency” of A $\alpha$ Glu, complicates newborn screening for GSDII in the Japanese and other Asian populations. Our findings also suggest that one or more pathogenic mutations are associated with this allele. Further investigations are required to optimize the selectivity of the newborn screening procedure and to minimize the number of cases that have to be recalled for second or third tier testing.

#### Acknowledgments

We wish to thank Mitsuyasu Ikeda, Sho-hei Shigeto and Yasushi Ueyanagi of Kumamoto University for their excellent technical supports. This work was supported by grants from The Japan Society for the Promotion of Science (Grant-in-Aid for Scientific Research C, T.O.), and connected to the Dutch TI Pharma initiative to commence a project on Sustainable Orphan Drug Development through Registries and Monitoring (T6-208).

#### References

- N.A. Chamoles, G. Niizawa, M. Blanco, D. Gaggioli, C. Casentini, Glycogen storage disease type II: enzymatic screening in dried blood spots on filter paper, *Clin. Chim. Acta* 347 (2004) 97–102.
- M. Spada, S. Pagliardini, M. Yasuda, T. Tukel, G. Thiagarajan, H. Sakuraba, A. Ponzone, R.J. Desnick, High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening, *Am. J. Hum. Genet.* 79 (2006) 31–40.
- H. Zhang, H. Kallwass, S.P. Young, C. Carr, J. Dai, P.S. Kishnani, D.S. Millington, J. Keutzer, Y.T. Chen, D. Bali, Comparison of maltose and acarbose as inhibitors of maltase-glucoamylase activity in assaying acid alpha-glucosidase activity in dried blood spots for the diagnosis of infantile Pompe disease, *Genet. Med.* 8 (2006) 302–306.
- Y.H. Chien, S.C. Chiang, X.K. Zhang, J. Keutzer, N.C. Lee, A.C. Huang, C.A. Chen, M.H. Wu, P.H. Huang, F.J. Tsai, Y.T. Chen, W.L. Hwu, Early detection of Pompe disease by newborn screening is feasible: results from the Taiwan screening program, *Pediatrics* 122 (2008) e39–45.
- A. Dajinoki, A. Muhl, G. Fekete, J. Keutzer, J. Orsini, V. DeJesus, X.K. Zhang, O.A. Bodamer, Newborn screening for Pompe disease by measuring acid alpha-glucosidase activity using tandem mass spectrometry, *Clin. Chem.* 54 (2008) 1624–1629.
- K. Umapathysivam, A.M. Whittle, E. Ranieri, C. Bindloss, E.M. Ravenscroft, O.P. van Diggelen, J.J. Hopwood, P.J. Meikle, Determination of acid alpha-glucosidase protein: evaluation as a screening marker for Pompe disease and other lysosomal storage disorders, *Clin. Chem.* 46 (2000) 1318–1325.
- K. Umapathysivam, J.J. Hopwood, P.J. Meikle, Determination of acid alpha-glucosidase activity in blood spots as a diagnostic test for Pompe disease, *Clin. Chem.* 47 (2001) 1378–1383.
- P.J. Meikle, E. Ranieri, H. Simonsen, T. Rozaklis, S.L. Ramsay, P.D. Whitfield, M. Fuller, E. Christensen, F. Skovby, J.J. Hopwood, Newborn screening for lysosomal storage disorders: clinical evaluation of a two-tier strategy, *Pediatrics* 114 (2004) 909–916.
- P.J. Meikle, D.J. Grasby, C.J. Dean, D.L. Lang, M. Bockmann, A.M. Whittle, M.J. Fietz, H. Simonsen, M. Fuller, D.A. Brooks, J.J. Hopwood, Newborn screening for lysosomal storage disorders, *Mol. Genet. Metab.* 88 (2006) 307–314.
- Y. Li, C.R. Scott, N.A. Chamoles, A. Ghavami, B.M. Pinto, F. Turecek, M.H. Gelb, Direct multiplex assay of lysosomal enzymes in dried blood spots for newborn screening, *Clin. Chem.* 50 (2004) 1785–1796.
- M.H. Gelb, F. Turecek, C.R. Scott, N.A. Chamoles, Direct multiplex assay of enzymes in dried blood spots by tandem mass spectrometry for the newborn screening of lysosomal storage disorders, *J. Inher. Metab. Dis.* 29 (2006) 397–404.
- X.K. Zhang, C.S. Elbin, W.L. Chuang, S.K. Cooper, C.A. Marashio, C. Beauregard, J.M. Keutzer, Multiplex enzyme assay screening of dried blood spots for lysosomal storage disorders by using tandem mass spectrometry, *Clin. Chem.* 54 (2008) 1725–1728.
- V.R. De Jesus, X.K. Zhang, J. Keutzer, O.A. Bodamer, A. Muhl, J.J. Orsini, M. Caggana, R.F. Vogt, W.H. Hannon, Development and evaluation of quality control dried blood spot materials in newborn screening for lysosomal storage disorders, *Clin. Chem.* 55 (2009) 158–164.
- H. Van den Hout, A.J. Reuser, A.G. Vulto, M.C. Loonen, A. Cromme-Dijkhuis, A.T. Van der Ploeg, Recombinant human alpha-glucosidase from rabbit milk in Pompe patients, *Lancet* 356 (2000) 397–398.
- L. Klinge, V. Straub, U. Neudorf, T. Voit, Enzyme replacement therapy in classical infantile Pompe disease: results of a ten-month follow-up study, *Neuropediatrics* 36 (2005) 6–11.

**Table 3**  
Diagnostic property of newborn screening with different cut-off values on DBSs from 715 controls and 18 patients in Japanese populations.

Cut-off value (pmol/h/disk)	Normal mean activity (%)	False positive (%)	False negative (%)
10.0	34.0	39/715 (5.5)	0/18 (0)
9.0	30.6	31/715 (4.3)	0/18 (0)
8.0	27.2	30/715 (4.2)	0/18 (0)
7.0	23.8	28/715 (3.9)	0/18 (0)
6.0	20.4	26/715 (3.6)	0/18 (0)
5.0	17.0	18/715 (2.5)	0/18 (0)
4.0	13.6	11/715 (1.5)	0/18 (0)
3.0	10.2	4/715 (0.6)	0/18 (0)
2.0	6.8	2/715 (0.3)	1/18 (5.5)

Please cite this article in press as: S. Kumamoto et al., High frequency of acid  $\alpha$ -glucosidase pseudodeficiency complicates newborn screening for glycogen storage disease type II in the Japanese population, *Mol. Genet. Metab.* (2009), doi:10.1016/j.ymgme.2009.03.004



- [16] P.S. Kishnani, D. Corzo, M. Nicolino, B. Byrne, H. Mandel, W.L. Hwu, N. Leslie, J. Levine, C. Spencer, M. McDonald, J. Li, J. Dumontier, M. Halberthal, Y.H. Chien, R. Hopkin, S. Vijayaraghavan, D. Gruskin, D. Bartholomew, A. van der Ploeg, J.P. Clancy, R. Parini, G. Morin, M. Beck, C.S. De la Gastine, M. Jokic, B. Thurberg, S. Richards, D. Bali, M. Davison, M.A. Worden, Y.T. Chen, J.E. Wraith, Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease, *Neurology* 68 (2007) 99–109.
- [17] M. Rossi, G. Parenti, R. Della Casa, A. Romano, G. Mansi, T. Agovino, F. Rosapepe, C. Vosa, E. Del Giudice, G. Andria, Long-term enzyme replacement therapy for Pompe disease with recombinant human alpha-glucosidase derived from Chinese hamster ovary cells, *J. Child Neurol.* 22 (2007) 565–573.
- [18] C.I. van Capelle, L.P. Winkel, M.L. Hagemans, S.K. Shapira, W.F. Arts, P.A. van Doorn, W.C. Hop, A.J. Reuser, A.T. van der Ploeg, Eight years experience with enzyme replacement therapy in two children and one adult with Pompe disease, *Neuromuscul. Disord.* 18 (2008) 447–452.
- [19] L.P. Winkel, J.M. Van den Hout, J.H. Kamphoven, J.A. Disseldorp, M. Remmerswaal, W.F. Arts, M.C. Loonen, A.G. Vulto, P.A. Van Doorn, G. De Jong, W. Hop, G.P. Smit, S.K. Shapira, M.A. Boer, O.P. van Diggelen, A.J. Reuser, A.T. Van der Ploeg, Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe's disease: a three-year follow-up, *Ann. Neurol.* 55 (2004) 495–502.
- [20] T. Merk, T. Wibmer, C. Schumann, S. Kruger, Glycogen storage disease type II (Pompe disease)—influence of enzyme replacement therapy in adults, *Eur. J. Neurol.* 16 (2009) 274–277.
- [21] A.T. van der Ploeg, A.J. Reuser, Pompe's disease, *Lancet* 372 (2008) 1342–1353.
- [22] T. Okumiya, J.L. Keulemans, M.A. Kroos, N.M. Van der Beek, M.A. Boer, H. Takeuchi, O.P. Van Diggelen, A.J. Reuser, A new diagnostic assay for glycogen storage disease type II in mixed leukocytes, *Mol. Genet. Metab.* 88 (2006) 22–28.
- [23] Y. Tajima, F. Matsuzawa, S. Aikawa, T. Okumiya, M. Yoshimizu, T. Tsukimura, M. Ikekita, S. Tsujino, A. Tsuji, T. Edmunds, H. Sakuraba, Structural, biochemical studies on Pompe disease and a "pseudodeficiency of acid alpha-glucosidase", *J. Hum. Genet.* 52 (2007) 898–906.
- [24] M.A. Kroos, R.A. Mullaart, L. Van Vliet, R.J. Pomponio, H. Amartino, E.H. Kolodny, G.M. Pastores, R.A. Wevers, A.T. Van der Ploeg, D.J. Halley, A.J. Reuser, p.[G576S; E689K]: pathogenic combination or polymorphism in Pompe disease?, *Eur. J. Hum. Genet.* 16 (2008) 875–879.
- [25] Y. Suzuki, A. Tsuji, K. Omura, G. Nakamura, S. Awa, M. Kroos, A.J. Reuser, Km mutant of acid alpha-glucosidase in a case of cardiomyopathy without signs of skeletal muscle involvement, *Clin. Genet.* 33 (1988) 376–385.
- [26] B.E. Nickel, P.J. McAlpine, Extension of human acid alpha-glucosidase polymorphism by isoelectric focusing in polyacrylamide gel, *Ann. Hum. Genet.* 46 (1982) 97–103.
- [27] M.L. Huie, M. Menaker, P.J. McAlpine, R. Hirschhorn, Identification of an E689K substitution as the molecular basis of the human acid alpha-glucosidase type 4 allozyme (GAA 4), *Ann. Hum. Genet.* 60 (1996) 365–368.
- [28] J.J. Shieh, C.Y. Lin, Frequent mutation in Chinese patients with infantile type of GSD II in Taiwan: evidence for a founder effect, *Hum. Mutat.* 11 (1998) 306–312.
- [29] L. Wan, C.C. Lee, C.M. Hsu, W.L. Hwu, C.C. Yang, C.H. Tsai, F.J. Tsai, Identification of eight novel mutations of the acid  $\alpha$ -glucosidase gene causing the infantile or juvenile form of glycogen storage disease type II, *J. Neurol.* 255 (2008) 831–838.
- [30] S. Tsujino, M. Huie, N. Kanazawa, H. Sugie, Y. Goto, M. Kawai, I. Nonaka, R. Hirschhorn, N. Sakuragawa, Frequent mutations in Japanese patients with acid maltase deficiency, *Neuromuscul. Disord.* 10 (2000) 599–603.
- [31] J.R. Pipo, J.H. Feng, T. Yamamoto, Y. Ohsaki, E. Nanba, S. Tsujino, N. Sakuragawa, F. Martiniuk, H. Ninomiya, A. Oka, K. Ohno, New GAA mutations in Japanese patients with GSDII (Pompe disease), *Pediatr. Neurol.* 29 (2003) 284–287.

Please cite this article in press as: S. Kumamoto et al., High frequency of acid  $\alpha$ -glucosidase pseudodeficiency complicates newborn screening for glycogen storage disease type II in the Japanese population, *Mol. Genet. Metab.* (2009), doi:10.1016/j.ymgme.2009.03.004

## 2 在宅で：ネットワークの持ち方

### ■ ▶はじめに

全国の難病医療ネットワークでは、筋萎縮性側索硬化症（以下、ALS）をはじめとする神経難病患者や家族の多岐にわたる相談を受けてきた。相談される方の中には人工呼吸器を装着した患者や家族も多い。

筆者は、住み慣れた地域で生活をしていくためには、医療・保健・福祉が連携して支援するネットワークと、医療機関を中心とした医療ネットワークの両輪がうまく機能していくことが必要であると考える。特に在宅療養の場に欠かせないのは、緊急時搬送や家族の介護疲労を軽減するためのレスパイト入院ができる医療機関の後方支援である。

ここでは、福岡県重症神経難病ネットワークに従事する難病医療専門員の立場から、重症難病患者入院施設確保等事業の概説を行い、全国の難病医療ネットワークの状況について述べる。さらに、入院施設紹介を行うにあたってのネットワークの持ち方についても考えてみたい。

### 重症難病患者入院施設確保等事業（難病医療ネットワーク）の設立と現状

#### ■ ▶重症難病患者入院施設確保等事業（難病医療ネットワーク）の設立経緯

わが国の難病対策は、1972（昭和47）年の『難病対策要綱』に基づいて行われている。難病対策要綱において、難病は「原因不明、治療方針未確定であり、かつ、後遺症を残す恐れが少なくない疾病」「経過が慢性にわたり、単に経済的な問題のみならず介護等に著しく人手を要するために家族の負担が重く、また精神的にも負担の大きい疾病」と定義された。

しかし、月日を重ね、時代の医療水準や社会事情によって療養生活や疾病傾向は変化してきた。ALS等の重症難病患者の中には、人工呼吸器を装着する方も増えてきたが、一方で長期