

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究年度終了報告書

Pompe 病の診断ガイドライン作成と調査研究

分担研究者：福田 冬季子（浜松医科大学小児科 准教授）

研究要旨

Pompe 病は酸性 グルコシダーゼ欠損症であり、組織のライソゾームにグリコーゲンが蓄積し、筋力低下、肝腫大、心筋症などを発症する。酵素補充療法の導入により Pompe 病は治療可能な疾患となり、確実な診断のために新しい診断基準の作成が急務であった。研究班にて診断基準の作成を行ったので報告する。我が国における酵素補充療法導入後の Pompe 病の診療実態の調査、解析はこれまで行われていないが、Pompe 病の診療における課題を明らかにし、治療効果の改善を図る上で、調査、解析が必要である。全国調査に先立ち、文献を収集し、酵素補充療法を受けた Pompe 病の新たな臨床像と、治療効果を左右する因子について分析した。全国調査において明らかにすべき点として、生命予後が改善した乳児型 Pompe 病の運動機能障害や中枢神経の異常などが抽出された。

研究協力者

杉江秀夫（常葉大学保健医療学部 教授）

ては浜松医科大学遺伝子解析研究倫理委員会の承認を得て行っており、倫理的に十分な配慮をして研究を行っている。

A．研究目的

酵素補充療法の導入により治療可能な疾患となったPompe病に対し、確実な診断を行うために、新しい診断基準の作成が急務である。また、Pompe病の診療実態をとらえ、診療における課題を明らかにするために、患者実数、酵素補充療法の治療効果、酵素補充療法導入により生じた問題点についての調査を行う。

B．研究方法

1. Pompe病の診断基準の作成

自験例および国内外の報告を収集し、解析した。本研究班の研究分担者と連携協力し、診断基準を作成した。

2. Pompe病の調査研究

Pompe病の実際調査に先立ち、国内外の症例報告、文献を収集し、酵素補充療法を受けたPompe病の臨床像、治療効果を左右する因子について分析した。

（倫理面への配慮）

Pompe 病の酵素診断、遺伝子解析につい

C．研究結果

1．前述の手続きにより、診断基準を以下のように策定した。

I．疾患概要

Pompe 病はライソゾーム酵素、酸性 - グルコシダーゼ（G A A）の遺伝子(GAA)変異により発症する常染色体劣性遺伝形式の先天代謝異常症である。G A Aの基質であるグリコーゲンが骨格筋、肝、心筋などのライソゾームに蓄積し、筋力低下、肝腫大、心筋症などを発症する。

II．臨床病型

乳児型（古典型）：生後2か月頃～数か月に全身の著明な筋緊張低下（フロッピーインファント）、筋力低下、心拡大、肥大型心筋症、肝腫大などを発症し、呼吸困難、哺乳障害、発育不全をきたす。自然歴では、多くは呼吸不全、心不全や呼吸器感染症により1歳未満に死亡する。

遅発型：乳児期以降に緩徐進行性の近位筋優位の筋力低下、運動発達遅滞、歩行障害

や易疲労を発症する。一般に心肥大を認めないが、2歳未満に発症する例では心肥大を認めることがある。

III. 診断基準

A. 主要臨床所見

乳児型:

a 数か月以内に出現する全身の著明な筋緊張低下(フロッピーインファント)、全身の筋力低下、運動発達遅滞

b 数か月以内に出現する心拡大、肥大型心筋症

c 呼吸困難、哺乳障害、発育不全

d 肝腫大、巨舌

e 同胞が本疾患と診断されている

遅発型:

a 乳児期以降に出現する近位筋優位の緩徐進行性の筋力低下、運動発達遅滞、歩行障害、易疲労性

b 乳児期以降に発症する呼吸筋筋力低下による呼吸障害、早朝の頭痛

c 同胞が本疾患と診断されている

B 診断の参考となる検査所見

乳児型:

a 高CK血症

b 血中BNP高値

c 胸部X線:心拡大

d 心エコー:心室壁や心室中隔の肥厚、左室流出路狭窄、駆出率低下

e 心電図:高いP波、PR時間短縮、QT時間延長、QT dispersionの増加、左室肥大、QRS波増高、T波逆転、ST低下

f 腹部エコー、腹部CT:肝腫大、肝CT値上昇

遅発型:

a 高CK血症

b 呼吸機能検査:肺活量低下、努力肺活量低下

C. 診断の根拠となる検査

a リンパ球、線維芽細胞、または筋組織中のGAA酵素活性の低下(乳児型;正常の1%未満、遅発型;40%未満)

b GAA遺伝子解析で病原性のある遺伝子変異を認める

c. 生検骨格筋病理:乳児型ではヘマトキシリンエオジン染色で筋線維内に大きな空胞が見られ、空胞は、酸ホスファターゼ強陽性でPAS染色陽性。電子顕微鏡所見で、ライソゾームのグリコーゲン蓄積および自己貪食空胞 (autophagic vacuoles with sarcolemmal features:AVSF)の存在。

D. 確定診断

乳児型:

発症後の診断では、A、B項目のいずれか1つ以上の陽性所見を認め、かつC項目の1または2を認めた場合。

発症前の診断では、C項目1または2で乳児型を引き起こす変異を認めた場合、または、家系内遺伝子検索で、家系内の乳児型と同型変異を認めた場合。

遅発型:

A、B項目においていずれか1つ以上の陽性所見を認め、かつ、C項目の2を認める場合または下記のいずれか一つを認める場合。

a C項目の1を認め、pseudodeficiencyが存在しない

b C項目の1を認め、C項目の3で酸性ホスファターゼ活性の上昇またはAVSFが存在

IV. 鑑別診断

乳児型:脊髄筋萎縮症I型など

遅発型:肢帯型筋ジストロフィーなど

V. 補足説明

A 主要臨床所見

筋症状:乳児型では顔面筋が罹患する。遅発型では肢帯筋の筋力低下に比べて、呼吸筋症状が有意に出現することがある。鼻声、Gowers'徴候、翼状肩甲などが出現する。

心病変:乳児型および一部の小児型では、グリコーゲンが心筋や刺激伝導系に蓄積することにより、心肥大、心筋症、うっ血性心不全、不整脈(Wolff-Parkinson-White症候群など)が出現する。心不全が出現すると、呼吸数や心拍数の増加、哺乳不良がみられるようになる。心肥大のない小児型では、時に非特異的な再分極所見を認める。

血管病変:平滑筋にもグリコーゲンが蓄積する。脳血管病変障害をきたした症例の報

告がある。

骨病変：筋力低下による二次的な変化として、脊柱側弯症をきたす。

難聴：難聴を認める症例がある。

B 診断の参考となる検査所見

乳児型および遅発型の血清 CK 値は、多くの場合 10,000IU/L 未満である。

遅発型の呼吸機能検査は 座位での測定値に比して仰臥位での測定値がより低下する。

遅発型では筋電図で筋原性変化、ミオトニー放電を認めることがある。

遅発型の筋 CT では筋 CT 値の上昇や低吸収、筋萎縮をみとめることがある。

C 診断の根拠となる検査

GAA 酵素活性の測定

スクリーニングとして乾燥濾紙血の GAA 活性を測定する方法が普及している。リンパ球、線維芽細胞、骨格筋の GAA 活性を測定し、酵素活性の低下を証明することにより、診断が確定する。

注意：Pompe 病では、GAA 活性を正常の 10～15% に低下させる pseudodeficiency (p.G576S, p.E689K) が存在するので、遅発型の診断においては、酵素活性の解釈は、骨格筋病理と酵素活性検査を組み合わせる必要がある。

遺伝子解析

我が国では、GAA 遺伝子好発変異は認めない。新規の遺伝子変異の場合には、病原性を確認する必要がある。

生検骨格筋病理：成人型では前述の空胞がほとんど見られないこともある。

VI 鑑別診断

乳児型：脊髄筋萎縮症 I 型、甲状腺機能低下症、心内膜線維弾性症、心筋炎、先天性筋ジストロフィー、先天性ミオパチー、糖原病 III 型・IV 型、ミトコンドリア病、脂質蓄積ミオパチー、ペルオキシゾーム病など

遅発型：肢帯型筋ジストロフィーなど、Becker 型筋ジストロフィー、脊柱硬直症候群、重症筋無力症、脊髄筋萎縮症、多発筋炎、皮膚筋炎、糖原病 III 型、糖原病 IV

型、Danon 病、ミトコンドリア病、先天性筋強直性ジストロフィーなど

2. Pompe 病の調査研究

全国調査に先立ち、文献を収集し、酵素補充療法を受けた Pompe 病の新たな臨床像と、治療効果を左右する因子について分析した。

酵素補充療法を受け、生命予後が改善した乳児型 Pompe 病の新たな臨床像として、循環器症状では WPW 症候群などの不整脈、持続または進行する運動機能障害、白質の異常や前頭葉機能障害などの中枢神経の異常、難聴や開鼻声が出現している。

D 考察

今回の作成した診断基準により Pompe 病が疑われる場合には、上述の鑑別診断を迅速に行い、確定診断の根拠となる特殊検査を行う必要がある。診断ガイドラインが広く普及することが必要である。

Pompe 病の診療における課題を明らかにし、治療効果の改善を図る上で、調査、解析を行う必要があるが、全国調査において明らかにすべき点として、生命予後が改善した乳児型 Pompe 病の運動機能障害や中枢神経の異常などが抽出された。

E 結論

本研究では早期の確実な確定診断が不可欠である Pompe 病の診断基準を作成した。

F 研究発表

1. 論文発表

- 1) 福田 冬季子 Pompe 病の治療と autophagy 脳と発達 46、2015 (in press)
- 2) Shioya A, Takuma H, Yamaguchi S, Ishii A, Hiroki M, Fukuda T, Sugie H, Shigematsu Y, Tamaoka A. Amelioration of acylcarnitine profile using bezafibrate and riboflavin in a case of adult-onset glutaric acidemia

- type 2 with novel mutations of the electron transfer flavoprotein dehydrogenase (ETFDH) gene. J Neurol Sci. 15; 350-2. 2014
- 3) 福田 冬季子 神経症候群 先天代謝異常 糖質代謝異常症 日本臨床別冊神経症候群 III 587-591,2014.
 - 4) 福田 冬季子 てんかん症候群 先天代謝異常 糖質代謝異常症 日本臨床別冊神経症候群 VI 190-194,2014.
 - 5) 福田 冬季子【小児の治療指針】代謝ライソゾーム病 Pompe病(糖原病II型) 小児科診療 77 巻増刊 543-544,2014.
 - 6) 河野 香, 安達 昌功, 朝倉 由美, 室谷 浩二, 鹿間 芳明, 赤城 邦彦, 田中 祐吉, 福田 冬季子, 杉江 秀夫 非進行性肝型と考えられる糖原病 IV 型の 1 例 日本小児科学会雑誌 11 ; 12 ; 1883-1887,2013.
 - 7) 福田冬季子 各論 1 筋型グリコゲン代謝異常症 診断の進め方 42-45、代謝性ミオパチー(杉江秀夫編集) 診断と治療社 2014
 - 8) 福田冬季子 各論 1 筋型グリコゲン代謝異常症 糖原病 II 型(Pompe 病) 48-49、代謝性ミオパチー(杉江秀夫編集) 診断と治療社 2014
 - 9) 福田冬季子 各論 1 筋型グリコゲン代謝異常症 糖原病 III 型(Cori 病) 50-51、代謝性ミオパチー(杉江秀夫編集) 診断と治療社 2014
 - 10) 福田冬季子 各論 1 筋型グリコゲン代謝異常症 Second wind 現象 代謝性ミオパチー(杉江秀夫編集) 診断と治療社 58, 2014
 - 11) 福田冬季子 各論 1 筋型グリコゲン代謝異常症 糖原病 XII 型 代謝性ミオパチー(杉江秀夫編集) 診断と治療社 77-78、2014
 - 12) 福田冬季子 総論 筋型グリコゲン代謝異常症 代謝性ミオパチー基本的事項 検査 筋生化学検査 型 代謝性ミオパチー(杉江秀夫編集) 診断と治療社 13-16,2014
- 13) 福田冬季子、杉江秀夫 糖質代謝異常症 引いて調べる先天代謝異常症 (日本先天代謝異常学会編集)診断と治療社 2-7, 2014
2. 学会発表
 - 1) 福田 冬季子 見逃してはならない治療法のある、あるいは今後期待できる小児神経疾患 診断と治療の最前線 Pompe 病の治療と autophagy 脳と発達 46 S137、2014
 - 2) 杉江 秀夫, 杉江 陽子, 福田 冬季子, 武関 美香簡易血糖検査器を用いたベッドサイドでの Pompe 病スクリーニング 脳と発達 46 S409,2014.
 - 3) 田鹿 牧子, 三輪 善之, 藤巻 孝一郎, 松岡 孝, 曾我 恭司, 梅田 陽, 上村 茂, 奥山 虎之, 福田 冬季子, 杉江 秀夫 治療開始時期により異なる経過を辿った乳児型ポンペ病の姉妹例 日本小児科学会雑誌 118 404, 2014.
 - 4) 大園 秀一, 渡邊 順子, 西村 美穂, 中川 慎一郎, 上田 耕一郎, 稲田 浩子, 福田 冬季子, 杉江 秀夫, 松石 豊次郎 横紋筋融解症・溶血性貧血を認めた Phosphoglycerate kinase 欠損症の一例 日本小児科学会雑誌 118 403, 2014.
- G . 知的財産権の出願・登録状況
特記なし