

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

糖原病に関する調査研究：

糖原病の重症度分類に向けた臨床症状評価法について

研究分担者 杉江 秀夫 常葉大学保健医療学部 教授

研究要旨

- (1) 糖原病診断・治療基準の設定に向けてパブリックコメント、外部評価による意見収集に学会として進む予定であるが、進歩の早い代謝性疾患については3～4年に1回の頻度で改訂に向けての取り組みも重要である。
- (2) 糖原病の成人期の医療体制について患者の状況、主治医の意識についてアンケートを中村（熊本大学）と作成し調査を行った。
- (3) 糖原病患者の臨床症状を評価する事は、自然歴、重症度評価を科学的に評価するうえで重要である。そのためには糖原病患者に応用できる臨床症状評価尺度の開発が必要である。しかし糖原病は多くの病型、症状の多様性があり、一律の症状評価は困難である。そのため他の多様性を持つ疾患で既に症状評価が行われ、validationもできている Congenital Disorders of glycosylation (CDG)の症状評価に注目し、その評価基準に準拠しながら、糖原病用に改編した。今後その validation が必要でありさらに重症度分類への応用などについて検討が必要である。

研究協力者

福田 冬季子 浜松医科大学 小児科 准教授

日本先天代謝異常学会ガイドライン作成委員会において糖原病を研究協力者福田と担当し、委員間での議論を深め最終版への準備を行った。

A．研究目的

グリコーゲン代謝異常症は酵素欠損に起因する primary type と、異なるメカニズムでグリコーゲン代謝の異常を来たす secondary type のものとに大別できる。しかし本症自体が希少疾患であることもあり、診断に至らない症例も多いのではないかと推測される。本症は新生児マススクリーニング対象疾患ではないが、今回診断基準策定に含まれるべき疾患として位置づけられている。本分担研究では、糖原病の診断・治療基準の策定、成人期医療のあり方、重症度分類に役立つための臨床評価尺度の策定について検討した。

2．糖原病患者のトランジションの現状および主治医の意向調査について

熊本大学中村と共同で「肝型糖原病患者のトランジション（移行期医療）に関する調査」のアンケート用紙を作成した（アンケート内容については、中村らの報告書を参照）。

（倫理面への配慮）

疫学調査については常葉大学研究倫理委員会の承認を得ている。

B．研究方法

1．診断・治療基準（案）について

3．臨床症状評価法（案）の提案

糖原病患者の重症度を評価するうえで、患者の状況を客観的に把握する臨床症状評価が必要である。重症度はその評価に基づいて行うことで客観的で科学的な評価が可能である。一方糖原病は多くの病型があり、臨床症状が多彩であることから、単一の

評価法では臨床症状評価が困難であることが予想される。そこで、同様な多彩な症状を示す疾患ですでに validation されている評価法がないかどうかを検索した。その結果同様に多彩な症状を呈することで知られている Congenital Disorders of glycosylation (CDG) を対象としたもので、オランダで作成された NPCRS (Nijmegen Pediatric CDG Rating Scale) を応用することで、臨床評価が作成できないかを検討した。NPCRS を参考に作成した糖原病用の臨床評価(案)(表1)を用いて糖原病 IX 型(2歳、13歳)、phosphoglycerate kinase (PGK) 欠損症(7歳、26歳)、糖原病 Ia 型(4歳、40歳)の3病型を対象に、年齢別(小児と成人)にこの評価法を用いてその臨床症状の変化について評価した。また日本先天代謝異常学会で作成した重症度評価である深尾案と一部比較した。

C. 研究結果

1. 診断・治療基準(案)について

糖原病は好発病型がある。特に糖原病 I 型、II 型、III 型、V 型、IX 型の 5 型で全体の 95% を占めることから、この 5 病型を中心として糖原病の診断・治療基準をまず整えてゆくの、合理的であろう。

糖原病は一つの疾患単位ではあるが、臨床像は多様性があることから、すべての病型の診断・治療基準を網羅するより好発病型を検討する方が実際の臨床現場では有益である。外部の評価を得てその対応を検討して最終版の作成を行ってゆく。

2. 糖原病患者のトランジションの現状および主治医の意向調査について

熊本大学中村と共同で「肝型糖原病患者のトランジション(移行期医療)に関する調査」のアンケート用紙を作成した(アンケート内容については、中村らの報告書を参照)。トランジションについては現在各診療科の大きな注目点であり、今後その方策が提案されると思われる。

3. 臨床症状評価法(案)表1

NPCRS を参考にした評価法では、評価を 3 つの domain から構成している。また近年の症状評価では患者の訴え (patient reported clinical/social

severity) を評価の一つに加えることが推奨されている。そこで糖原病の臨床症状評価として表1のような domain と項目で作成した。Section 1 は現在の状況、Section 2 は臓器特異的障害程度、Section 3 は患者報告アウトカムとした。採点は 0; normal、1; mild、2; moderate、3; severe impairment と分類しスコアをつけた(0~63)。

Section 1: 現在の状態

コミュニケーション
発達
精神
運動
身体発育
身辺自立
学業
代謝病態コントロール
障害手帳
臨床全般印象

血液
神経筋
中枢神経
Section 3: 患者報告アウトカム
社会適応(学校、仕事など)
通院
病気について
全体的な自分の状況の評価

Section 2: 臓器特異的障害程度

消化器
内分泌
呼吸器
心血管系
腎
肝

Rating

0: normal,
1: mild,
2: moderate,
3: severe impairment

表1 糖原病臨床症状評価(案)

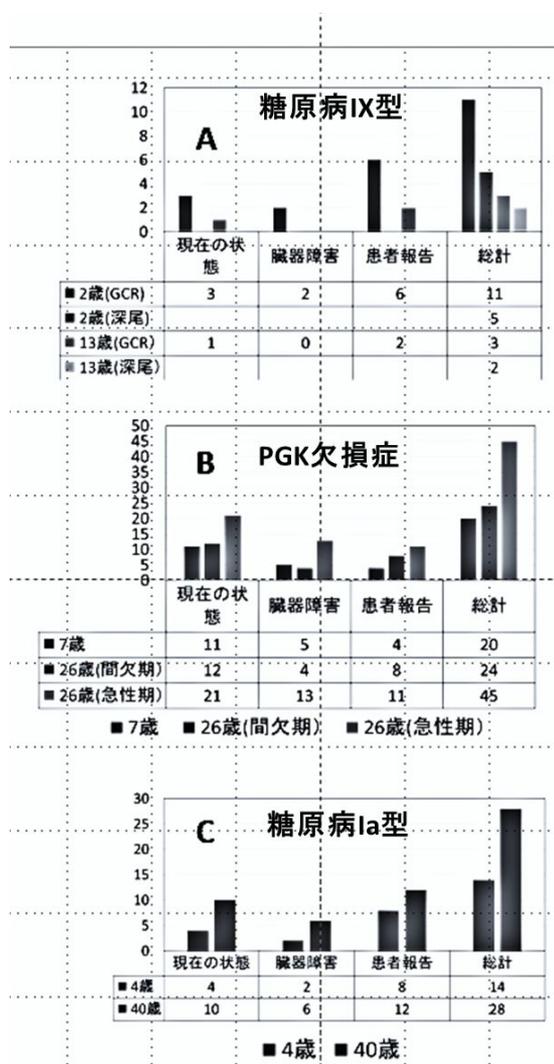


図1 糖原病各病型による臨床症状評価

図1 A~Cに各糖原病病型におけるスコアを示す。

糖原病でも軽症の経過を示すIX型では、幼児期から学童期へ明らかにスコアの低下が見られ、症状が軽症化していた。PGK欠損症では、筋型糖原病に中枢神経症状が伴うことが特徴であるが、中枢神経症状の増悪に従い学童期に比較すると、成人期でスコアが著明に上昇していた。糖原病Ia型では乳幼児期に比較すると、成人期で肝臓がんを合併するなど、臨床症状の悪化に伴って明らかにスコアも上昇した。深尾による重症度案との比較では、重症度を客観的に見るスコア化をはかることで、有用な評価法であることが判明した。なおこのスコアをつけるには10~15分程度で可能であった。

D. 考察

先天代謝異常症は診断、治療など進歩が著しい疾患分野であり、学会員のみならず一般小児科医に役立つ診断・治療基準の作成は重要である。現在多くの学会で、ガイドライン作成が進行している。基本的にはMINDSに準拠して作成されている。すなわちclinical questionについてシステマチックレビューを行い、EBMに基いたエビデンスレベルと推奨度を決定する。しかしMINDSに準拠したガイドラインづくりはすべての疾患について策定することはすぐには困難である。今回学会主導で策定した診断・治療基準はエキスパートオピニオンではあるが、一般臨床場面では有用である。今後医学の進歩に合わせて3~4年程度での改訂が望まれる。

改訂に当たっては策定担当者を中心として改訂委員会を発足させ、持続的な診断・治療基準の維持管理が望ましい。また本診断基準が有用かどうかの検証が重要で、出版後に実際にこの診断・治療基準を利用した臨床医からのフィードバックを調査する必要がある。

小児科から成人診療科へのトランジションについては、近年各学会で認識が高まり、その対応が議論されている。しかしながら、日本における現状、あるいはトランジションに対する医師の意識については十分な調査がなされていない。今回肝型糖原病について調査を行い、そこで得られた結果は今後

のトランジションのあり方の参考となると思われる。

疾患の重症度を科学的に評価するには、その疾患の臨床症状の客観的評価を行うことが必須である。糖原病では症状が多岐なことから、本疾患を一つの評価法で評価するのは困難であり、一定の工夫が必要である。その方策として同様に多彩な症状を持つ疾患であるCDGを参考にした。これはオランダで作成されているが、一定のvalidationもされていることと、多彩な症状に適応するように症状評価が工夫されている点が参考になった。今回作成した糖原病臨床症状評価法は簡便でかつどの病型にも適応可能であり、かつ患者からの意見も取り入れているという特色がある。今後はこの評価法について多施設共同でvalidationを行い、さらにその評価を用いて重症度を分類できるかどうか検証が必要である。

E. 結論

本年度の診断基準作成により、広く標準化された診断と治療介入がなされる症例の増加が期待される。重症度判定の基準となる臨床症状評価について検討し今後この評価法の検証が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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 electrontransfer flavoprotein dehydrogenase (ETFDH) gene. *J Neurol Sci.* 2014 ;15;346(1-2):350-2
2. Miyauchi A, Monden Y, Watanabe M, **Sugie H**, Morita M, Kezuka T, Momoi M, Yamagata T. Persistent presence of the anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein

autoantibody in a pediatric case of acute disseminated encephalomyelitis followed by optic neuritis. *Neuropediatrics*. 2014;45(3):196-9

3. Imagawa E, Osaka H, Yamashita A, Shiina M, Takahashi E, **Sugie H**, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Ogata K, Matsumoto N, Miyake N A hemizygous GYG2 mutation and Leigh syndrome: a possible link? *Hum Genet*. 2014;133(2):225-34
4. 杉江秀夫:筋型糖原病 「代謝性ミオパチー」 杉江秀夫総編集 診断と治療社 2014年5月
5. 杉江秀夫:筋型糖原病 神経内科研修ノート pp402-4、 診断と治療社 2015年1月

2. 学会発表

1. 杉江秀夫.「グリコーゲン代謝—筋肉から脳へ」 第56回日本小児神経学会学術集会会長講演、2014.5.30 浜松市
2. 杉江秀夫.「発達障害の医療教育連携」 第26回栃木県小児保健会総会 2014.7.19 宇都宮市
3. 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 第56回日本小児神経学会学術集会、2014.5.浜松
4. 池田尚広, 山崎雅世, 鈴木峻, 門田行史, 小坂仁, 杉江秀夫, 新保裕子, 山形崇倫: ミトコンドリア DNA m.3243A>T 変異を認めた mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes の1例 第56回日本小児神経学会学術集会、2014.5.浜松

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

1. 実用新案登録

なし

2. その他

なし

