

## VI 先天代謝異常によるミオパチー

## 筋型糖原病

## 筋型糖原病：概論

Disorders of muscle glycogen metabolism: an overview

Key words : グリコーゲン代謝, 糖原病, 嫌気性解糖, 横紋筋融解症

杉江秀夫<sup>1</sup>  
杉江陽子<sup>2</sup>

先天代謝異常によるミオパチー

## 1. 概 念

筋型糖原病は先天的な解糖系(図1)の酵素欠損などにより, ①ATP産生機構が破綻し, ATPの供給不全をきたす, ②代謝されない物質の筋細胞内への蓄積などによって筋硬直, 筋痛, 横紋筋融解症, 筋力低下などの筋症状を示すものである。これらはprimary disorders of glycogen metabolismと呼べるが, 最近③解糖系の代謝異常によって二次的にほかの代謝系へ影響して多彩な症状(内分泌症状, 小奇形, 中枢神経症状など)を並存するsecondary disorders of glycogen metabolismと呼ぶべき症例も報告されつつある。①の場合は通常一過性/再発性で収束するが, ②などでは進行性あるいは固定性の筋力低下, 筋萎縮の病態をとる。

糖原病はその名のごとく糖原(グリコーゲン)が蓄積している場合を指していたが, 筋組織のグリコーゲンの蓄積がほぼ正常あるいは, 逆に枯渇している病型も報告され, ‘糖原病’という病名自体に疑義を示す研究者も多い。病態を正確に考慮するならば‘筋型グリコーゲン代謝異常症’と呼ぶのが妥当である。以下本稿では糖原病ではなく, グリコーゲン代謝異常症と記載してゆく。

現在グリコーゲン代謝異常症の報告病型は15病型があり, 筋型はその中で14病型を占める(表1)。

2. 病因・病態生理<sup>1)</sup>

## 1) ATP産生とグルコース供給

グリコーゲンはグルコース残基が $\alpha 1 \rightarrow 4$ 結合と $\alpha 1 \rightarrow 6$ 結合により樹枝状につながった形態をしている。グリコーゲンは主に筋肉と肝臓で盛んに合成, 代謝が行われ, 筋では湿重量の約1-2%, 肝では約5%含まれているが, 運動量, 食事摂取量, 飢餓状態などでそれぞれグリコーゲン含量は大きく変動する。グルコースは細胞へ取り込まれる際にはグルコーストランスポーター(GLUT)を必要とする。多くのGLUTファミリーが存在しているが, GLUT1は広く諸臓器に存在し, GLUT2は主に肝臓に, 筋肉にはGLUT4が発現している。グリコーゲンの分解と合成は生体内の必要性に応じて行われている。

筋肉と肝臓は生体内でグリコーゲンを貯蔵している主要臓器である。解糖過程の役割は筋肉ではATP供給, 肝臓ではグルコースの供給であり, 両者でその目的が異なっている。また解糖に関わる酵素の一部は肝, 筋以外の臓器にも発現しているため, 単一症状ではなく, 複数臓器の症状を呈する場合もある。

主要なグリコーゲン代謝異常症である肝型グリコーゲン代謝異常症では低血糖, 肝腫大が主症状であり, 筋型では筋症状が前景となる。肝・筋型では当然双方の症状を併せ持つこととなるが, 病型によっていずれかの症状が優位な場

<sup>1</sup>Hideo Sugie, <sup>2</sup>Yoko Sugie: <sup>1</sup>Faculty of Health and Medical Sciences, Tokoha University 常葉大学 保健医療学部  
<sup>2</sup>Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine 浜松医科大学 小児科

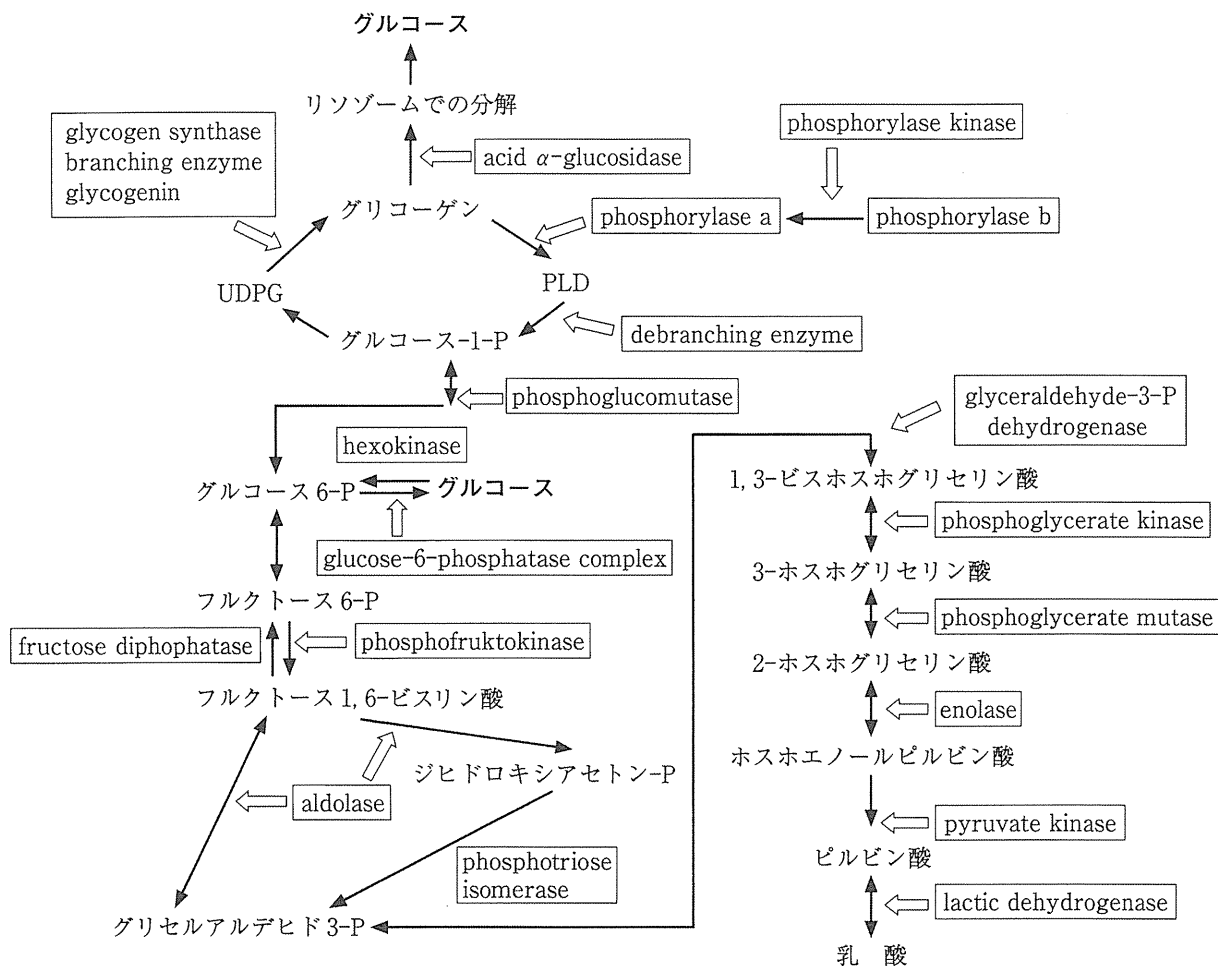


図1 解糖経路と関連する酵素

表1 筋型グリコーゲン代謝異常症の病型

病型	欠損酵素	遺伝子 gene symbol	酵素 ID	診断可能臓器	臨床症状
0b	グリコーゲン合成酵素	<i>GYS1</i>	2.4.1.11	筋	運動時失神, 運動不耐
II	酸性αグルコシダーゼ	<i>GAA</i>	3.2.1.20	リンパ球, 線維芽細胞, 筋	筋力低下
III	脱分枝酵素	<i>AGL</i>	2.4.1.25 3.2.1.33	筋, 肝臓, 白血球, 赤血球	筋力低下, 運動不耐? 心筋障害
IV	分枝酵素	<i>GBE1</i>	2.4.1.18	赤血球, 肝臓, 筋	筋力低下
V	筋ホスホリラーゼ	<i>PYGM</i>	2.4.1.1	筋	運動不耐
VII	ホスホフルクトキナーゼ	<i>PFKM</i>	2.7.1.11	筋, 赤血球	運動不耐
VIII	ホスホリラーゼキナーゼ	<i>PHKB</i>	2.7.1.38	筋	運動不耐
IX	ホスホグリセリン酸キナーゼ	<i>PGK1</i>	2.7.2.3	赤血球, 白血球, 筋	運動不耐
X	筋ホスホグリセリン酸ムターゼ	<i>PGAM2</i>	5.4.2.1	筋	運動不耐
XI	乳酸脱水素酵素	<i>LDHA</i>	1.1.1.27	筋, 血清(電気泳動)	運動不耐
XII	アルドラーゼA	<i>ALDOA</i>	4.1.2.13	赤血球, 筋	発熱時高CK
XIII	βエノラーゼ	<i>ENO3</i>	4.2.1.11	筋	運動不耐
XIV	ホスホグルコムターゼ	<i>PGM1</i>	5.4.2.2	筋	運動不耐, CDG
XV	グリコゲニン-1	<i>GYG1</i>	2.4.1.186	筋	筋力低下, 不整脈

CK: creatine kinase, CDG: congenital disorders of glycosylation.

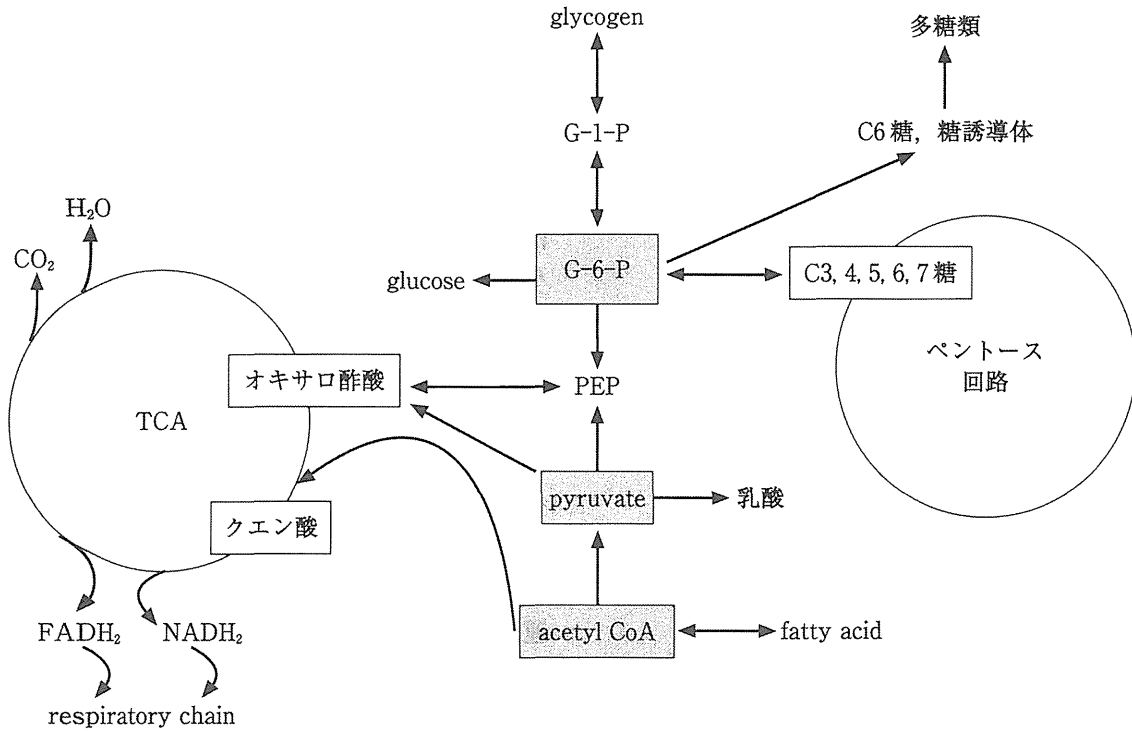


図2 解糖経路と周辺の代謝系との関連 metabolic Hubを示す。

合もある。

2) 嫌気解糖と好気解糖

酸素供給が十分な状態では好気解糖として解糖最終産物のピルビン酸からTCAサイクルへ入るため、ピルビン酸から acetyl-CoA が生成される。acetyl-CoA はTCAサイクル、脂肪酸代謝との中間点であり、いわゆる ‘metabolic hub’ として機能している。解糖系では glucose-6-phosphate がペントース回路とグルコース、ピルビン酸が乳酸およびTCAサイクルの基質であるオキサロ酢酸と関係している(図2)。

生体のATP合成は細胞質における解糖系以外にミトコンドリアにおける酸化リン酸化がある。グルコースが乳酸に至るまでの過程で11種類の解糖系酵素が関わっているが、この過程で1モルのグルコースから、3ホスホグリセリン酸キナーゼとピルビン酸キナーゼの段階で4モルのATPが生成されるが、グルコースをリン酸化するヘキソキナーゼおよびフルクトース6リン酸からフルクトース1,6-2リン酸への代謝を触媒するホスホフルクトキナーゼの段階で2モルのATPを消費するために、全体として

は+2モルのATPが解糖系で生成されることになる。解糖に関わる酵素でヘキソキナーゼ、ホスホフルクトキナーゼ、ピルビン酸キナーゼが触媒する反応は、非可逆的反応で、この経路を一方通行に進行させている。糖新生が活性化され逆向きにグルコース産生に向かうときはこれらの3種類の酵素は活性が抑制され、フルクトースビスホスファターゼ、グルコース6ホスファターゼが活性化され、糖新生の方向に解糖系が進行する<sup>2,3)</sup>。

筋型グリコーゲン代謝異常症の生検筋を用いてメタボロームを解析してみると、障害酵素以下の経路では解糖基質濃度がすべて低下し、また好気状態の環境で進行するTCAサイクルにおける基質の低下も二次的にみられることから、嫌気解糖の障害のみではなくさらに下流にあるTCAサイクルや、呼吸鎖の二次的な機能不全も推定され、筋細胞への供給エネルギーの低下に拍車をかけていると考えられる<sup>4)</sup>。

3) 解糖酵素の臓器特異性

解糖に関わる酵素は臓器特異性があり、それぞれの発現している臓器症状を示す。肝臓であ

表2 臨床症状の特徴からみた筋型グリコーゲン代謝異常症の鑑別

固定性の筋力低下型 (進行性/非進行性)	運動不耐型： 労作時筋痛・筋硬直 横紋筋融解症
II型	0型
III型	III型(まれ)
IV型	V型
XII型	VII型
XV型	VIII(IX)型 PGK欠損症 X型 XI型 XII型 XIII型 XIV型

れば肝症状(肝腫大, 低血糖など), 筋であれば筋症状, 脳であれば痙攣, 脳症, 精神遅滞, 不随意運動などの中枢神経症状を示し, それぞれが複数並存する症状を示す。臨床症状から分類すると主要な病型として, 肝型, 筋型, 肝筋型, 筋・心筋型, 脳筋型が考えられるが, 臨床では2種類以上の臓器障害を併存する場合は, 全身型と呼ぶ方がよいかもしれない。

### 3. 診断および臨床症状の特徴, 診断アルゴリズム

#### 1) 臨床症状の特徴

臨床的症状の特徴から DiMauro らは診断を進めるうえで2つの臨床病型に分類している。すなわち①運動不耐型(運動時の筋痛, 筋硬直, 横紋筋融解症など), ②固定的な筋力低下型(進行性, 非進行性)である。筋力低下型はしばしば筋症状のみならず全身症状(肝症状, 中枢神経症状, 内分泌異常, 心筋障害など)を伴う<sup>5,6)</sup>。臨床症状からみた筋型グリコーゲン代謝異常症の病型については表2に示す。なお従来グリコーゲン代謝異常症III型は筋力低下型を示すとされていたが, 最近横紋筋融解症を発症する例も報告されている。

#### 2) 臨床検査の特徴

筋細胞崩壊のマーカーである, 血清クレアチ

ンキナーゼ(CK)やミオグロビンの変動は本症を診断するうえで大変参考になる。一般的に筋型グリコーゲン代謝異常症では運動負荷で上昇し, 安静などにより正常値あるいはやや高値程度まで低下するのが特徴である。筋力低下型では運動誘発型に比較すると, 運動による変化は少ない。

臨床検査でしばしば行われている検査法として前腕運動負荷試験がある。本試験は患者に与えるリスクから, 嫌気性ではなく好気性で行われるのが望ましい<sup>7)</sup>。嫌気性解糖系に障害がある本症では, 前腕運動負荷試験(嫌気性または好気性)により, 血中の乳酸が上昇しないことで, 解糖経路の障害を推定できる。図3に前腕運動負荷試験を出発点とした場合と, 運動不耐を出発点とした場合の代謝性ミオパチー診断アルゴリズムを示した。個々の疾患についてはその特徴などは該当章で確認いただきたい。なおII型(Pompe病)は嫌気解糖の障害ではないため, 前腕運動負荷試験での乳酸上昇は正常にみられる。またV型(McArdle病)では708/709delTTCのsingle codon deletionが約50%の患者に日本人の好発変異として認められるので有用である<sup>8)</sup>。

#### 3) 治療

運動誘発型では横紋筋融解症のような大量の筋崩壊が起こらないように予防することが重要である。そのためには生活指導として急速な運動を避ける, 準備運動を行って徐々に運動を続けるなどの指導が必要である。II型(Pompe病)はアルグルコシダーゼアルファによる酵素補充療法が開発され, 生命予後は特に乳児型では改善している<sup>9)</sup>。III型では脂肪を有意に摂取させるアトキンス法による食事療法での改善が報告されている<sup>10)</sup>。またV型(McArdle病)ではビタミンB<sub>6</sub>療法が日本人の患者2例で有効性が報告され試みる価値がある<sup>11,12)</sup>。表3にビタミンB<sub>6</sub>療法について基準を示す。理論的にはグルコース6リン酸より上流における解糖障害では, 運動前のショ糖の摂取が運動機能の改善に寄与すると考えられるので試す価値がある。

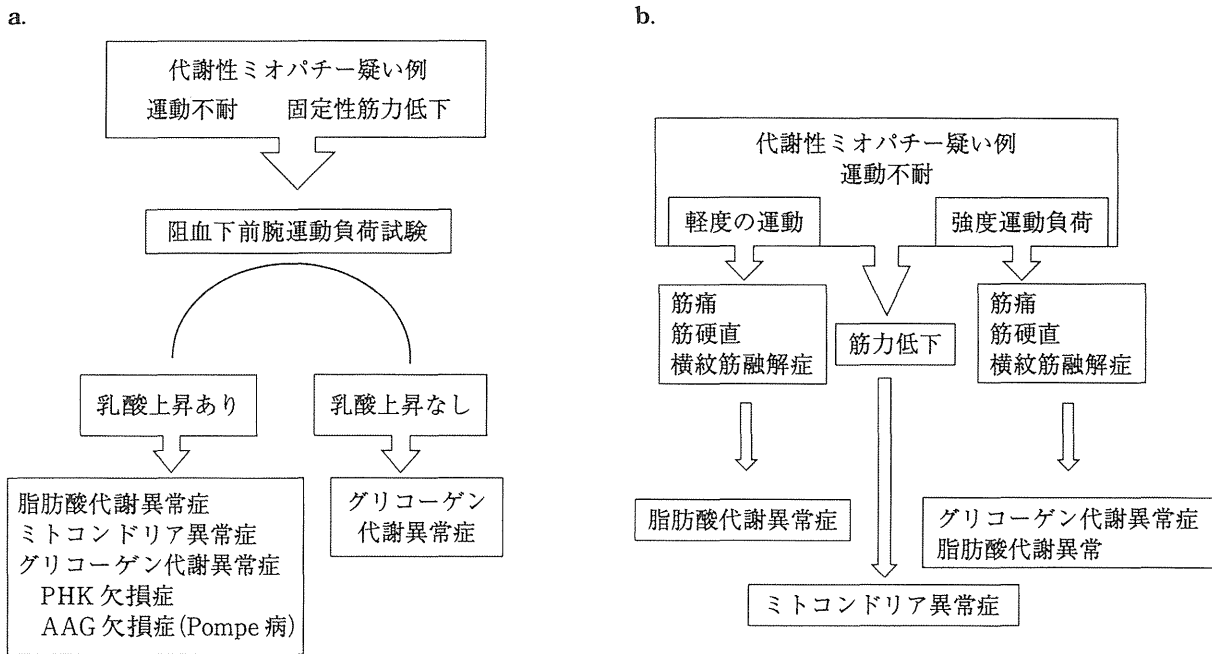


図3 運動負荷の程度および臨床症状(b)と阻血下前腕運動負荷試験(a)からみた代謝性ミオパチー診断アルゴリズム

PHK: phosphorylase kinase, AAG: acid  $\alpha$ -glucosidase.

表3 ビタミンB<sub>6</sub>を用いたV型(McArdle病)治療基準

1. Vit.B<sub>6</sub>は筋細胞の障害を軽減する可能性が示唆されるので、将来的な筋細胞の障害蓄積を緩和することを期待して1日25-50mgを服用する。ただし血中濃度の上昇には個人差があるため、PALで50-100ng/mLとなるように服用量を調節する。
2. cornstarchあるいは糖分は特に運動が予想される前に1-2g/kg摂取することで効果が期待できる。
3. 運動をするにあたっての心がけとして急激な運動は避け、準備運動を穏やかに行った後に、運動すること。
4. Vit.B<sub>6</sub>の長期服用については定期的な副作用チェックを行うこと。

## ■ 文 献

- 1) 杉江秀夫, 杉江陽子: グリコーゲン代謝について. 代謝性ミオパチー(杉江秀夫総編集), p36-41, 診断と治療社, 2014.
- 2) Bender DA, et al: Glycolysis and the oxidation of pyruvate. In: Harper's Illustrated Biochemistry, p170-177, McGraw Hill, 2012.
- 3) Bender DA, et al: Metabolism of glycogen. In: Harper's Illustrated Biochemistry, p178-186, McGraw Hill, 2012.
- 4) 杉江秀夫ほか: 代謝疾患のメタボローム解析. Clinical Neuroscience 30(12): 1428-1429, 2012.
- 5) DiMauro S, et al: Metabolic myopathies. Curr Rheumatol Rep 12: 386-393, 2010.
- 6) DiMauro S, Lamperti C: Muscle glycogenoses. Muscle Nerve 24: 984-999, 2001.
- 7) Kazemi-Esfarjani P, et al: A nonischemic forearm exercise test for McArdle disease. Ann Neurol 52: 153-159, 2002.
- 8) Sugie H, et al: Genetic analysis of Japanese patients with myophosphorylase deficiency (McArdle's disease): single-codon deletion in exon 17 is the predominant mutation. Clin Chim Acta 236: 81-86, 1995.
- 9) Parent JJ, Schamberger M: Resolution of severe cardiomyopathy in infantile Pompe disease.

- Cardiol Young **25**(1): 146–148, 2015.
- 10) Mayorandan S, et al: Glycogen storage disease type III: modified Atkins diet improves myopathy. *Orphanet J Rare Dis* **9**: 196–202, 2014.
  - 11) Sato S, et al: Confirmation of the efficacy of vitamin B6 supplementation for McArdle disease by follow-up muscle biopsy. *Muscle Nerve* **45**: 436–440, 2012.
  - 12) Izumi R, et al: A case of McArdle disease: efficacy of vitamin B6 on fatigability and impaired glycogenolysis. *Intern Med* **49**: 1623–1625, 2010.

## VI 先天代謝異常によるミオパチー

## 筋型糖原病

## ホスホグルコムターゼ欠損症(糖原病 XIV 型)

Phosphoglucomutase 1 deficiency (glycogen storage disease type XIV)

Key words : ホスホグルコムターゼ, 糖鎖修飾, グリコーゲン代謝異常症,  
グリコシル化異常症

杉江秀夫<sup>1</sup>  
杉江陽子<sup>2</sup>

VI  
先天代謝異常によるミオパチー

## 1. 概 念

常染色体劣性遺伝のグリコーゲン代謝異常症で、ホスホグルコムターゼ(phosphoglucomutase: PGM)の欠損による。多くのアイソザイムがあるが、PGM1の欠損によるものが多くを占めている。本欠損症はまれな代謝異常症で報告は少ない。症状は多彩であり、運動誘発型の筋症状から、肝機能障害、中枢神経障害、内分泌障害、小奇形などを示すものまである。多彩な症状を呈する理由は、一次的な解糖系の障害に起因するというより、二次的に惹起された代謝病態(特に糖鎖修飾)に起因するのではないかと考えられている。多くのアイソザイム(PGM1, PGM2, PGM3, PGM4, PGM5)がある性質を利用して、人類遺伝学上の重要な遺伝マーカーとしても利用されている<sup>1)</sup>。

## 2. 病因および病態

PGM欠損症の大部分をPGM1欠損症が占めるので、ここではPGM1欠損症について述べる。PGM1遺伝子にコードされるタンパクであるPGMはグルコース-1-リン酸とグルコース-6-リン酸の間で相互変換に関わる酵素(図1)で、グリコーゲンの第一段階の解糖(glycogenolysis)とグルコースのリン酸化されたものが様々な解糖酵素で分解されてゆく第二段階の解糖(glycolysis)、グリコーゲンの合成(glycogenesis)の中継点にあたる。本酵素欠損症の症例報告は極めて少なく、疾患頻度などは不明である。

PGMのアイソザイムはそれぞれ異なる染色体部位に遺伝子座位があり、PGM1は1p31、PGM2は4p14、PGM3は6q14.1-15、PGM5は9p21で、PGM4の遺伝子座位は不明である。ア

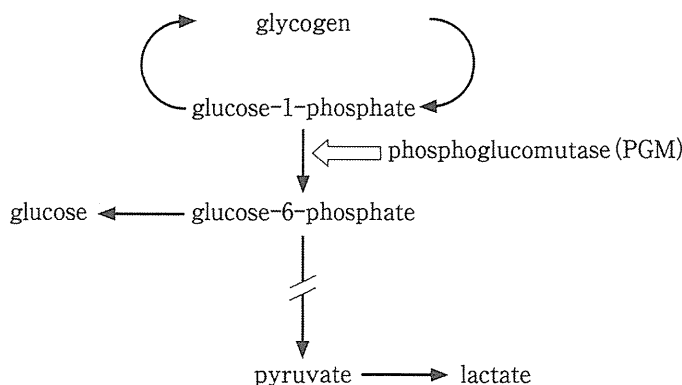


図1 Phosphoglucomutaseの生化学的作用部位

<sup>1</sup>Hideo Sugie, <sup>2</sup>Yoko Sugie: <sup>1</sup>Faculty of Health and Medical Sciences, Tokoha University 常葉大学保健医療学部  
<sup>2</sup>Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine 浜松医科大学 小児科

イソザイム PGM1, PGM2, PGM3 は生体内のほとんどすべての臓器に発現している。その中でも白血球, 肝臓, 腎臓, 筋肉の PGM 活性は PGM1 がほとんどを占め(約 80-95%), 残りは PGM2 活性と PGM3 活性であるが, PGM3 活性はごくわずかである。PGM4 は人乳中に存在し, PGM5 はいまだその本態は不明であるが, 広く臓器に分布していると考えられている<sup>1)</sup>。

筋型グリコーゲン代謝異常症としては Stojkovic ら<sup>2)</sup>により横紋筋融解症を呈する例が報告され, 運動不耐型の筋型グリコーゲン代謝異常症として XIV 型に分類された。しかしそれ以前に散発的に報告されていた PGM1 欠損症では多彩な症状を示している例もあり, その病態が不明であった。PGM1 はサイトゾールでグリコシル化に関与していることから, 最近, 先天性グリコシル化異常症 (congenital disorder of glycosylation: CDG) の一原因である PGM1 の欠損が報告され, PGM1-CDG と分類された<sup>3,4)</sup>。

### 3. 症状・診断と鑑別診断(表 1)

現在までの主な報告 9 例 (PGM1-CDG の 4 例を含む)を示す(表 1)<sup>2-9)</sup>。筋症状(高 CK, 筋力低下, 易疲労性, 横紋筋融解症など)以外に小奇形(特に口唇口蓋裂, bifid uvula), 内分泌症状(低身長, 思春期遅発, 甲状腺機能低下症など), 高脂血症, 低血糖, 知的障害など多彩な症状を示す。筋症状を示す 5 例の報告で 1 例目は 4 歳男児で歩行障害と腓腹筋の肥大を示した症例で, 筋にグリコーゲンの蓄積が認められた<sup>5)</sup>。2 例目は 17 カ月の男児で, 肝腫大を呈し, 生検肝, 生検筋で PGM 活性がそれぞれ正常の 15%, 30% と低下していた<sup>6)</sup>。3 例目は著者らが経験した 5 カ月の乳児で, 嘔吐, 意識障害に肝障害も伴った発作を再発していた例で, 臨床的 Reye 症候群と診断した。尿中の有機酸分析では非ケトン性ジカルボン酸尿症が見いだされた。筋生検では, 組織化学的にはグリコーゲンの蓄積, 生化学的には筋 PGM 活性が 11% と著明に低下していた。in vitro での嫌気性状況下

での乳酸生成は, PGM が触媒するグルコース-1-リン酸とグルコース-6-リン酸の間で障害が確認されている。また筋の二次性のカルニチン低下も伴っていた<sup>7)</sup>。4 例目は 38 歳の男性で筋脱力, 歩行障害が認められ, 前腕阻血運動負荷試験で乳酸の上昇を認めず, 筋組織化学ではグリコーゲンの蓄積を認め, 生化学的には PGM 活性が正常の 15% であった<sup>8)</sup>。5 例目は 35 歳の男性で, 再発性の横紋筋融解症が認められた症例で, 不思議なことに前腕阻血運動負荷試験では乳酸の上昇がみられ, またアンモニアの著明な上昇も伴っていた。PGM 活性は 1% と著減していた。遺伝子検索では複合ヘテロで Thr115Ala と splice donor site の変異が認められた<sup>2)</sup>。

PGM 欠損症はまれで, 症状も幅広いので臨床的に診断をすることは困難である。しかしながら筋症状があり, ほかに多彩な症状を示した場合にこの欠損症を疑うことが必要である。また運動不耐で発症する横紋筋融解症をきたす筋型糖原病も鑑別の一つとして考慮しておく必要がある。筋症状があり多彩な症状を合併している場合はグリコシル化異常症も考え, トランスフェリンの等電点電気泳動でスクリーニングすることで診断ができる<sup>10)</sup>。

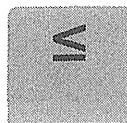
### 4. 治療と予後

対症療法が主体となるが, 表 1 の症例 3 ではカルニチンの経口投与が有効であった。また病態から考えると, グルコース-6-リン酸より下流は正常であるので, V 型 (McArdle 病) と同様に, 経口でグルコースの補充を行うことは不足している基質の補充という観点から効果がある可能性が示唆される。特に運動を始める際に一定量のグルコースを服用することがよいかもしれない。またグリコシル化の異常が確認された症例ではガラクトースあるいは乳糖の経口投与で症状の軽快する例が報告されている。このメカニズムは乳糖/ガラクトースの投与によってグリコシル化が改善することによると考えられる(図 2)。



表1 Phosphoglucomutase 1 欠損症の報告例の主要なもの

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
性別	男	男	男	男	男	男	女	男	男
年齢	4歳	17カ月	5カ月	38歳	35歳	8歳	16歳	13歳	10歳
症状	歩行障害	肝腫大	嘔吐 意識障害	筋脱力	横紋筋融解症	脳梗塞 心筋症	拡張型心筋症 易疲労性	易疲労性 低身長	ミオパチー
家族歴	-	-	-	-	-	?	-	-	-
筋力低下	+	-	+	+	+	?	+	+	+
肝腫大	-	+	+	-	?	?	?	-	+
その他	腓腹筋肥大	-	魚鱗癬様皮膚	魚鱗癬様皮膚 ばち状指 筋萎縮 末梢神経障害	-	-	Pierre Robin 症候群 口唇口蓋裂	第1鰓弓症候群	口蓋裂 胆管結石 凝固障害 高脂血症 高尿酸血症 甲状腺機能低下症 低身長 小頭症 知的障害
低血糖	?	?	+	+	?	?	?	-	+
筋グリコーゲン	増加	?	増加	増加	増加	?	?	正常	?
阻血下運動負荷	乳酸軽度上昇	?	?	乳酸上昇なし	乳酸上昇あり	?	?	乳酸上昇なし	?
PGM1 活性	低下?	15% (肝臓) 30% (筋肉)	11% (筋肉)	15% (筋肉)	1% (筋肉)	7% (線維芽細胞)	8% (線維芽細胞)	20% (線維芽細胞)	5% (線維芽細胞)
文献	5	6	7	8	2	3	3	4	9



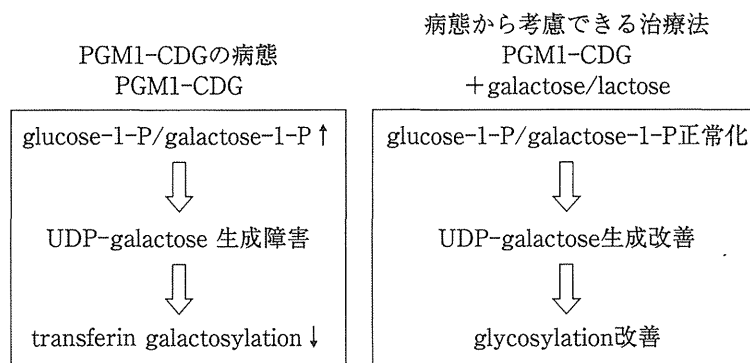


図2 PGM1-CDGの病態と治療

## ■ 文 献

- 1) 高橋規朗：ホスホグルコムターゼ(PGM). 日本臨牀 53(増刊号：広範囲血液・尿化学検査, 免疫学的検査(中)): 210-214, 1995.
- 2) Stojkovic T, et al: Muscle glycogenosis due to phosphoglucomutase 1 deficiency. N Engl J Med 361: 425-427, 2009.
- 3) Timal S, et al: Gene identification in the congenital disorders of glycosylation type I by whole-exome sequencing. Hum Mol Genet 21: 4151-4161, 2012.
- 4) Pérez B, et al: A novel congenital disorder of glycosylation type without central nervous system involvement caused by mutations in the phosphoglucomutase 1 gene. J Inherit Metab Dis 36: 535-542, 2013.
- 5) Thomson WHS, et al: Skeletal muscle glycogenosis: An investigation of two dissimilar cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 26: 60-68, 1963.
- 6) Illingworth B, et al: Glycogen storage diseases, type II, IV, and VI. In: Ciba Foundation Symposium: Control of glycogen metabolism(ed by Whelan WJ), p336-353, Churchill Livingstone, 1964.
- 7) Sugie H, et al: Infantile muscle glycogen storage disease: phosphoglucomutase deficiency with decreased muscle and serum carnitine levels. Neurology 38: 602-605, 1988.
- 8) 中島弘幸ほか：成人発症の phosphoglucomutase 欠損症の一例. 臨床神経 32: 42-47, 1992.
- 9) Ondruskova N, et al: Glycogen storage disease-like phenotype with central nervous system involvement in a PGM1-CDG patient. Neuro Endocrinol Lett 35: 137-141, 2014.
- 10) Tegtmeier LC, et al: Multiple phenotypes in phosphoglucomutase 1 deficiency. N Engl J Med 370: 533-542, 2014.

## VI 先天代謝異常によるミオパチー

## 筋型糖原病

## 糖原病 XV 型 (グリコゲニン-1 欠損症)

Glycogen storage disease type XV (glycogenin-1 deficiency)

杉江秀夫<sup>1</sup>  
杉江陽子<sup>2</sup>

Key words : グリコゲニン-1 欠損症, ポリグルコサン小体, 心筋障害, 筋力低下, 糖原病 XV 型

## 1. 概念・定義

グリコーゲン合成の原基であるプライマーを形成するためのグリコゲニン-1 (GYG1) の欠損により, グリコーゲン合成に障害をきたす。常染色体劣性遺伝の疾患で今までに2施設8例の報告がある。筋力低下, 不整脈, 心筋障害をきたし, 筋組織学的にはPAS陽性物質の低下がみられる場合と, 緩徐進行型の筋力低下を示し, 筋組織で特異的な封入体(アミラーゼ消化で不十分な消化結果を示す)を示す場合があり, 2つの報告症例では症状と組織像がやや異なっている。本症は今まで未診断のまま見過ごされている可能性があり, 今後の症例の蓄積により, 臨床症状予後, 疾患頻度などが明確になると考えられる。

## 2. 病因・病態

グリコーゲンの合成にはグリコゲニン, グリコーゲン合成酵素, グリコーゲン分枝酵素の3つが主要な酵素である。グリコゲニン (MW 37,000) は glycosyltransferase で, グリコーゲン合成の出発点となるタンパクである。最初に glucose-O-tyrosine 結合が生成され (apo-glycogenin-1), その後  $\alpha$ -1,4 結合のグルコース残基が8-13個ほど結合する (autoglycosylated glycogenin-1) (図1)。このグルコースが  $\alpha$ 1,4 結合でつながったマルトオリゴ糖がプライマーとなり, UDP-グルコースを用いてさら

にグルコース残基を延長, あるいは分枝し, グリコーゲンを生成する。この伸長, 分枝過程に関わる酵素はグリコーゲン合成酵素とグリコーゲン分枝酵素である。

グリコゲニンには2つのアイソフォームがありそれぞれグリコゲニン-1 (GYG1), グリコゲニン-2 (GYG2) によってコードされている。GYG1は骨格筋, 心筋に発現し, GYG2はMW 66,000で肝臓に発現している<sup>1,2)</sup>。GYG1欠損症ではグリコーゲン合成に必要なプライマーができないため, グリコーゲンの生成が障害される。また本症の骨格筋に認められるPAS陽性の物質はポリグルコサンであるとされている。

## 3. 臨床症状

現在のところ Moslemi ら<sup>3)</sup>, Malfatti ら<sup>4)</sup> の2施設から計8例の報告がある。表1に症例の特徴を示す。

Moslemi らの症例は27歳男性で運動直後の眩暈と頰脈が主訴である。心室細動を発症し蘇生を受けている。発達歴は正常であったが, 運動は苦手と特に上肢筋力は弱く腕立て伏せや懸垂はできなかったが, 腰帯筋, 大腿筋などの下肢近位筋の筋力は正常であった。知的発達は正常で, 筋痛, 筋硬直, ミオグロビン尿を思わせる既往はない。父親, 父方祖父などが Charcot-Marie-Tooth 病と診断されている。筋組織化学ではグリコーゲンの枯渇が認められたが, 心筋にはPAS陽性の空胞(アミラーゼで消化され

<sup>1</sup>Hideo Sugie, <sup>2</sup>Yoko Sugie: <sup>1</sup>Faculty of Health and Medical Sciences, Tokoha University 常葉大学保健医療学部  
<sup>2</sup>Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine 浜松医科大学 小児科

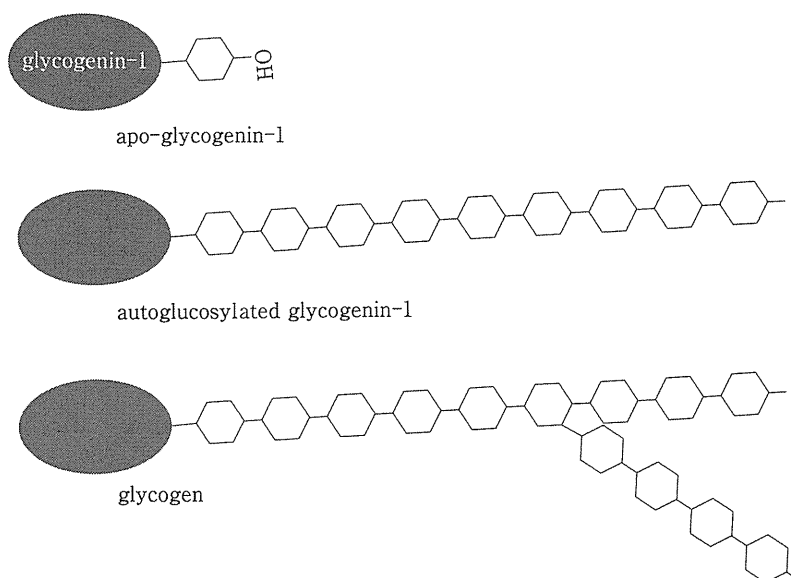


図1 グリコゲニン-1 とグリコーゲン合成の過程

る)が認められている。

一方 Malfatti らは筋組織にポリグルコサン小体がみられた症例の中から、本症7例を見い出して報告した。Moslemi らの報告とは臨床症状で心筋障害を伴っていない点、筋組織化学検査でポリグルコサン小体が認められる点などが異なっている。遺伝子変異はc.143+3G>Cが多く認められた。発症は比較的遅く成人期の例が多い。

本欠損症は比較的新しい病型であり、今後症例が蓄積されてゆくことで、病像が明らかにされてゆくと思われる。

#### 4. 診断と鑑別診断

血清CKは1例を除いて正常である。筋力低下を示す筋型グリコーゲン代謝異常症が鑑別となる。また心筋障害を伴う疾患では本症も鑑別にあげるべきであろう。筋組織化学ではPAS染色

でグリコーゲンが枯渇している場合は0b型(筋型グリコーゲン合成酵素欠損症)、あるいはPAS陽性の封入体ポリグルコサン小体が認められたときはIV型の分枝酵素欠損症、Lafora病が鑑別となる。Moslemi らの報告では1型筋線維(ミトコンドリア優位)の占める割合が有意であり、oxidative reactionでもミトコンドリアが増加していた。これはグリコーゲンが同様に枯渇する糖原病0型と類似の組織像を示している。最終的には遺伝子診断でGYGIの病的変異を確認する。c.143+3G>Cが比較的多い変異ではある。

#### 5. 治療と予後

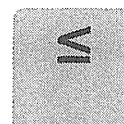
まだ症例数が少なく一定の治療法、予後、疾患頻度などは不明であるが、病態としては0b型と類似している部分が推定されるので、心筋障害、不整脈など心疾患のコントロールが必要である。

#### ■ 文 献

- 1) Hurley TD, et al: Direct detection of glycogenin reaction products during glycogen initiation. *Biochem Biophys Res Commun* **348**: 374–378, 2006.
- 2) Barbetti F, et al: The human skeletal muscle glycogenin gene: cDNA, tissue expression and chromosomal localization. *Biochem Biophys Res Commun* **220**: 72–77, 1996.
- 3) Moslemi AR, et al: Glycogenin-1 deficiency and inactivated priming of glycogen synthesis. *N Engl J Med* **362**: 1203–1210, 2010.
- 4) Malfatti E, et al: A new muscle glycogen storage disease associated with glycogenin-1 deficiency. *Ann Neurol* **76**: 891–898, 2014.

表1 グリコゲン-1欠損症の報告例

	1	2	3	4	5	6	7	8
性別	男	男	女	男	女	男	女	女
発症時期	27歳	17歳	小児期	39歳	65歳	62歳	61歳	49歳
症状	運動後のVF 息切れ 筋力低下	筋力低下 顔面筋・眼筋罹 患なし	筋力低下 顔面筋・眼筋罹 患なし	筋力低下 顔面筋・眼筋罹 患なし	筋力低下 顔面筋・眼筋罹 患なし	筋力低下 顔面筋・眼筋罹 患なし	筋力低下 顔面筋・眼筋罹 患なし	筋力低下 顔面筋・眼筋罹 患なし
CK	正常	977	正常	正常	正常	正常	正常	正常
心筋	心電図異常 心筋症	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常
筋組織化学	グリコーゲン減少 1型筋線維増加 ミトコンドリア 増加	PAS陽性でアミ ラーゼで部分的 に消化できない 封入体 (polyglucosan)	PAS陽性でアミ ラーゼで部分的 に消化できない 封入体 (polyglucosan)	PAS陽性でアミ ラーゼで部分的 に消化できない 封入体 (polyglucosan)	PAS陽性でアミ ラーゼで部分的 に消化できない 封入体 (polyglucosan)	PAS陽性でアミ ラーゼで部分的 に消化できない 封入体 (polyglucosan)	PAS陽性でアミ ラーゼで部分的 に消化できない 封入体 (polyglucosan)	PAS陽性でアミ ラーゼで部分的 に消化できない 封入体 (polyglucosan)
心筋組織化学	PAS陽性の封入 体(アミラーゼで 消化できる)	未検査	未検査	未検査	未検査	未検査	未検査	未検査
遺伝子変異	c.248C>T c.487delG	c.143+3G>C	c.143+3G>C	c.304G>C c.749G>A	c.46G>C	c.143+3G>C c.7G>C	c.484delG	c.143+3G>C c.970C>T
文献	3	4	4	4	4	4	4	4



## VI 先天代謝異常によるミオパチー

### 筋型糖原病

# ホスホグリセリン酸キナーゼ欠損症

Phosphoglycerate kinase deficiency

杉江秀夫<sup>1</sup>  
杉江陽子<sup>2</sup>

Key words : ホスホグリセリン酸キナーゼ欠損症, ミオグロビン尿症,  
横紋筋融解症, 筋型糖原病, 知的障害

## 1. 概 念

ホスホグリセリン酸キナーゼ(phosphoglycerate kinase: PGK)は1,3-ビスホスホグリセリン酸を3-ホスホグリセリン酸に転換し, この過程でアデノシン3リン酸(ATP)を産生する(図1). PGKには2つのアイソザイム(PGK1とPGK2)があり, PGK1は精巣を除くすべての臓器に発現している. 本欠損症の最初の報告は, 1968年 Kraus ら<sup>1)</sup>による溶血性貧血を示す症例で, 併存症状として中枢神経症状(精神遅滞, てんかんなど)を伴うことが知られていた. その後1981年に DiMauro ら<sup>2)</sup>が溶血性貧血を認めないPGK欠損症で再発性ミオグロビン尿症を呈した症例を初めて報告し, 本欠損症が筋型グリコーゲン代謝異常症の一つであることが明らかになった. PGK欠損症は臨床症状の特徴から溶血型, 筋型, 混合型(溶血+筋症状)の3型に分類されている.

## 2. 疫 学

本症における疫学的な調査はなく, 疾患頻度などは不明である. 現在までに33家系の症例報告があり, 表1に遺伝子変異が同定されている22家系29症例について, Chiarelli ら<sup>3)</sup>の報告に最近報告されたもの<sup>4)</sup>を加えて示す. 本邦からは8家系, 8例の報告がある<sup>5-12)</sup>.

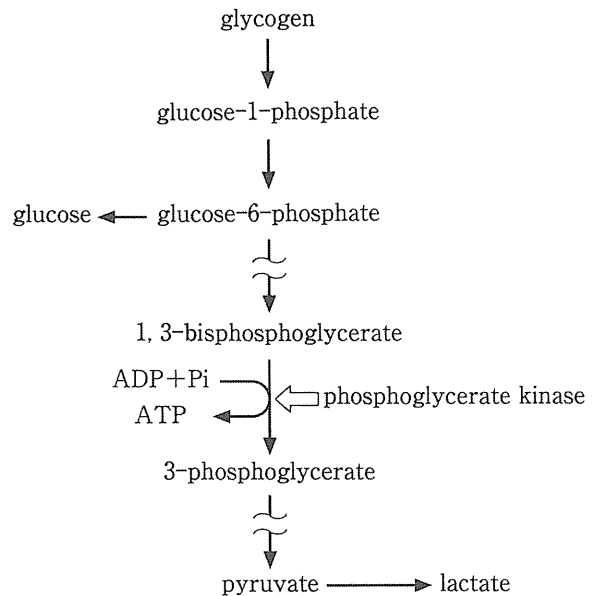


図1 解糖系と phosphoglycerate kinase (PGK)

## 3. 病 因

PGK1 遺伝子異常による PGK 酵素活性の低下で, 解糖経路の障害が起こることによる. PGK1 遺伝子は X 染色体 q13.3 にあり, 本症は X 連鎖性劣性遺伝形式をとる. PGK2 は染色体 6p12-21.1 に位置し, イントロンをもたない遺伝子である.

## 4. 病態と症状

PGK 欠損症は中枢神経症状(精神遅滞, てんかんなど)を伴う非球状赤血球性溶血性貧血の一つとして位置づけられていた. しかし Di-

<sup>1</sup>Hideo Sugie, <sup>2</sup>Yoko Sugie: <sup>1</sup>Faculty of Health and Medical Sciences, Tokoha University 常葉大学 保健医療学部  
<sup>2</sup>Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine 浜松医科大学 小児科

表1 遺伝子変異が判明している phosphoglycerate kinase 欠損症(文献<sup>3)</sup>より改変)

遺伝子変異	変異名	患者数	診断年齢	PGK 活性 (溶血液) (%control)	PGK 活性 (筋肉) (%control)	症状		
						溶血	筋症状	神経症状
c.140T>A	Barcelona	1	3	8	-	+	-	+
c.266T>C	Matsue	1	9	5	-	+	-	+
c.473 G>T	Shizuoka	1	27	1	-	-	+	-
c.491 A>T	Amiens/ New York	7	2-19	5	-	+	-	+
c.571>573delAAG	Alabama	1	36	4	-	-	-	-
c.617 G>C	Uppsala	1	26	10	-	+/-	-	+
c.639 C>T	-	2	16, 21	5	3	-	+	-
c.755 A>C	Antwerp	1	25	6	8	-	+	-
c.758 T>C	Hamamatsu	1	11	8	4	-	+	+
c.796 G>A: c.798C>G	Tokyo	1	6	10	-	+	-	+
c.802 G>A	Munchen	-	-	21	-	-	-	-
c.854 A>T	Herlev	1	68	49	-	-	-	-
c.943 G>A	Creteil	1	31	3	5	-	+	-
c.946 T>C	Michigan	1	9	10	-	+/-	-	+
c.959 G>A	Murcia	1	6	36	-	+	-	+
c.1060 G>C	Kyoto	1	3	6	-	+	+	+
c.1112T>A	-	1	4	12	-	+	+	+
c.1132 A>C	Afula	2	18, 25	2	1	-	+	-
c.1180A>G	Aoto	1	11m	12	-	+	-	-
IVS4+1G>T	North Carolina	1	12	3	2	-	+	+
c.637>640delGGCG	Fukui	1	36	6	3	-	+	-
IVS7+5G>A	Fukuroi	1	33	14	10	-	+	+

Mauro らにより溶血を伴わず、再発性ミオグロビン尿症を呈する例が報告され、臨床病型として筋型、溶血型、混合型の3つが確立された。PGK1は精巣を除いてすべての臓器に発現しているため本酵素の欠損による臨床症状は、理論的には筋型、溶血型、混合型のように多様性があることは意外である。臓器別の残存酵素活性値の違いから臨床症状の病型を説明する考え方もあるが、必ずしもそうではないようである。3病型が存在することについての病態は不明である。

3病型のうち遺伝子変異が同定されている症例を表1に示すが、好発遺伝子変異はなく、遺伝子型と臨床症状の間には一定の関連も認めない。本欠損症は高い確率で精神遅滞、痙攣などの中枢神経症状を合併している。脳においても

PGKは欠損しているため脳内のエネルギー産生が低下して、中枢神経系の機能障害を起こすのではないかと考えられているが、PGK欠損例の中には全く中枢神経症状を示さない例もありこの点も病態は不明である。また最近筋型を呈する本症にパーキンソン症候群が合併した報告<sup>13)</sup>もあり、新たな中枢神経合併症状の一つとして今後予後をみるうえで注意する必要がある。

## 5. 診断と鑑別診断

X連鎖性劣性遺伝であり男性に発症する。溶血型では溶血性貧血をきたす赤血球酵素異常症が鑑別になる。筋型は運動誘発型の筋症状(労作時の筋痛、筋硬直、重症であれば横紋筋融解症)をきたすので、筋型グリコーゲン代謝異常症の運動誘発型(“筋型糖原病：概論”の稿参照)、

筋症状を示す脂肪酸代謝異常症などが鑑別となる。

前腕運動負荷試験では乳酸の上昇がなく、解糖系の障害を検索するのに有用であるが、阻血負荷は解糖障害をもつ例では筋硬直、筋痛をきたし危険な場合もあるので好気性の条件で運動負荷テストを行うのが望ましい。

確定診断は酵素診断であるが、PGKはどの臓器にも存在しているため、簡便な生体試料として赤血球溶血液を用いた酵素診断が適している。生検筋の組織化学検査ではPAS染色でもグリコーゲンの蓄積は目立たない。したがって筋組織化学だけで本症を否定してはいけない。

中枢神経症状の合併は過半数の症例で認められ、著者らが経験した筋型3例、混合型1例では3例で精神遅滞を認めた。また我々の経験した筋型の1例では、脳波は覚醒時に全般性に徐波化し、あたかも代謝性脳症様であった。

## 6. 治療と予後

特異的な治療法はないが、合併症の横紋筋融解症、それに引き続く腎機能障害を予防することが重要である。過度の運動を避ける、運動を始めるときは十分な準備運動を行う、てんかん発作をもつ場合はてんかんのコントロールなどが重要である。

V型(McArdle病)では運動前の糖分の補充が効果があるが、本症のようにグルコース-6リン酸以降の解糖系障害では効果がない。知的障害についてはそれぞれの程度に応じた知的障害の評価を含め適切な指導が必要である。PGK欠損症では脳におけるグルコースの利用が障害されているので、グルコース以外の脳のエネルギー源の一つである、ケトン体を用いるケトン食療法も治療法の一つとして考えられる。PGK活性の低下は肝臓、心臓、腎臓などの主要臓器でも存在するはずであるが、これらの臓器障害は認められていない。

## ■ 文 献

- 1) Kraus AP, et al: Red cell phosphoglycerate kinase deficiency; a new case of non-spherocytic hemolytic anemia. *Biochem Biophys Res Commun* 30: 173-177, 1968.
- 2) DiMauro S, et al: Phosphoglycerate kinase deficiency: a new cause of recurrent myoglobinuria. *Trans Am Neurol Assoc* 106: 202-205, 1981.
- 3) Chiarelli LR, et al: Molecular insights on pathogenic effects of mutations causing phosphoglycerate kinase deficiency. *PLoS One* 7: 1-12, 2012.
- 4) Tamai M, et al: Phosphoglycerate kinase deficiency due to a novel mutation (c.1180A>G) manifesting as chronic hemolytic anemia in a Japanese boy. *Int J Hematol* 100(4): 393-397, 2014.
- 5) Sugie H, et al: A novel missense mutation (837T→C) in the phosphoglycerate kinase gene of a patient with a myopathic form of phosphoglycerate kinase deficiency. *J Child Neurol* 12: 95-97, 1998.
- 6) Sugie H, et al: Phosphoglycerate kinase deficiency (correspondence). *Neurology* 44: 1364-1365, 1994.
- 7) Maeda M, Yoshida A: Molecular defect of a phosphoglycerate kinase variant (PGK-Matsue) associated with hemolytic anemia: Leu---Pro substitution caused by T/A---C/C transition in exon 3. *Blood* 77: 1348-1352, 1991.
- 8) Fujii H, et al: A single amino acid substitution (157 Gly---Val) in a phosphoglycerate kinase variant (PGK Shizuoka) associated with chronic hemolysis and myoglobinuria. *Blood* 79: 1582-1585, 1992.
- 9) Fujii H, et al: Use of cultured lymphoblastoid cells for the study of abnormal enzymes: molecular abnormality of a phosphoglycerate kinase variant associated with hemolytic anemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 78: 2587-2590, 1981.
- 10) Morimoto A, et al: A novel missense mutation (1060G→C) in the phosphoglycerate kinase gene in a Japanese boy with chronic hemolytic anemia, developmental delay and rhabdomyolysis. *Br J Haematol* 122: 1009-1013, 2003.



- 11) Hamano T, et al: Phosphoglycerate kinase deficiency: an adult myopathic form with a novel mutation. *Neurology* **54**: 1188–1190, 2000.
- 12) Shirakawa K, et al: Intronic mutation in the PGK1 gene may cause recurrent myoglobinuria by aberrant splicing. *Neurology* **66**: 925–927, 2006.
- 13) Sotiriou E, et al: Myopathy and parkinsonism in phosphoglycerate kinase deficiency. *Muscle Nerve* **41**: 707–710, 2010.

VI

先天代謝異常によるミオパチー

# 慢性疾患をもって成人に至る子どもや青年に提供される医療環境—現状と課題

窪田 満

キーワード●トランジション, 連携, 自己管理能力, 社会的支援体制

## ■はじめに

小児期発症の慢性疾患を抱えたまま成人になる患者が増加している。かつては治療が困難であった疾患が、医学の進歩で克服されてきたからであるが、この問題がクローズアップされてきたのは実数が増えたからというよりも、その中で行き場を失った患者が増えてきたためと考えることもできる。昔から小児期発症の慢性疾患を抱えて成人する患者は存在していた。筆者の大先輩の医師たちは、そういった患者が何歳になっても診療を続けていた。免疫疾患、神経疾患、内分泌疾患、先天代謝異常など、分野に関係なくである。かつて、その先輩医師たちに「何歳まで小児科で診るのですか」と尋ねたとき、「何歳まででも診るしかないだろう」と一喝されたのを覚えている。

ところが、今は洋の東西を問わず、「トランジション」問題が盛んに議論されている。長年診療を受けていた小児科の名医の退職をきっかけに、患者が今後どうすればいいのか悩んでしまう事例が多発している。そのいちばんの理由は、われわれが大先輩たちほどの全人的医療レベルを兼ね備えられなくなったからであると断言できる。それほど医療は良い意味でも悪い意味でも専門分化され、高度化している。総合診療医や家庭医に注目が集まっているのも自明の理で

ある。

では小児科医は総合内科医に紹介状を書いてお願いすればいいのかというと、そうではない。今、大先輩ほどの全人的医療能力を持たないわれわれは何をすればいいのか。現状を分析し、今後の課題を探りたいと思う。

## ① トランジションとは

小児期発症の慢性疾患を抱えた成人期の患者を小児科医が診療し続ける場合の問題点として、成人期特有の疾患（高血圧、がんなど）への対応が小児科医には困難であることがまず挙げられる。また小児科に身を置くことで、患者自身が自立し、自己管理能力を身に付けることが阻まれるとしたら、それは大きな問題である。

これらの問題に対して、日本小児科学会「移行期の患者に関するワーキンググループ」は提言を公表した<sup>1)</sup>。そこでは、「移行期と呼ぶのは小児期医療から成人期医療へと移行変わりが行われる（と期待される）段階であって、何歳から何歳までという年齢より、患者ごとに機能的に定義される段階を指している」とされている。

また、2002年に出された米国の小児科学会、家庭医療学会、内科学会・内科専門医学会の合同声明は、トランジションとは、「a family-centered, continuous, comprehensive, coordinated, compassionate, and culturally compe-

Japanese medical condition provided to adolescents with pediatric onset chronic disease : Current status and issues

Mitsuru Kubota : Division of General Pediatrics, Saitama Children's Medical Center

埼玉県立小児医療センター総合診療科副部長

tent health care system」と述べている<sup>2)</sup>。特別なヘルスケアを必要とする小児患者が、成人に達する時期にも途絶えることなく高品質で適切なケアを受け続け、それによって人生を精一杯全うするというのが目標であるとされた<sup>2)</sup>。しかし、その声明から10年以上経過し、米国の高度小児医療を行っている基幹病院で移行プログラムが作成されたが、その米国でもまだ満足できる状況ではない。

この米国の声明に続く Reiss らの論文によれば<sup>3)</sup>、トランジションのタイプには以下の4つがあるとされており、先に述べた日本小児科学会の提言にも採用されている。

- ①完全に成人科に移行する。
- ②小児科と成人科の両方にかかる。
- ③小児科に継続して受診する。
- ④どこにも定期的に受診しない。

しかし、Reiss 自身が個々の患者の状況（医療機関や金銭的問題など）でばらつきが大きくなると述べており、どのタイプで移行するのかというよりも、それを検討すること、本人や家族とこの問題を話し合うことこそ、「トランジション」そのものであるような気がする。

ただし現状では、「③小児科に継続して受診する」が中心であり、それによる問題が生じているのも事実である。今後、知的障害のある患者に関しては、「②小児科と成人科の両方にかかる」という形に、日常生活を問題なく送ることができる患者は、「①完全に成人科に移行する」プラス年1~2回の小児科受診程度にしていくのが現実的であり、1つの方向性と考えられる。

## II トランジションを阻む要因

### 1. 患者要因

まず、小児科主治医と患者家族との信頼関係が強く、成人科への転科を家族が不安に思うということが挙げられる。

また、家族は小児患者の代弁者であり、法律上の代諾者であり、治療方針の最終決断者であ

り、各種費用の支払人であり、これは疑いようのない事実である。しかし、知的障害のない患者の場合でも、移行期になっても家族は患者と共に来院し、診察に同席し、患者の代わりに症状を訴え、医師の説明に対して質問し、治療の選択にかかわろうとする。このことが患者の自立を妨げていることは明らかであろう。

ただし、知的障害や発達障害を有している例では患者要因では片付けられない問題が大きい。後述する社会的支援体制の整備が不可欠であり、その中で安心して家族がトランジションを考えられる状況が必要である。

### 2. 小児科医側の要因

成人科では受け入れてもらえないという思いが強い。実際、紹介状を書いただけでは成人科に断られているのも事実である。また、重症患者に関しては、寿命が短い（長く生きられない）ため、このまま自分が診ていきたいという思いが強いということもある。これは、医療に対する自信の裏返しでもあるが、自分が診断、治療した患者を目の前にして、この子を診られるのは自分しかいない、成人科では十分な治療はできないだろうというおごりが存在しているのも否定できないように思う。

現実的な問題として、保険診療で行えない検査や、試薬として処方している薬、適応外使用の薬などがあり、紹介しにくいということもある。

そして何よりも大きな問題は、患者自身への教育、心理的ケアが何もなされていないことである。かつて、フェニルケトン尿症の女性が18歳になって、親の同伴なしで外来に来るようになったときに言われたことがある。「昔は先生の外来に来るのがとても嫌だった」と。「どうして?」と聞くと、「私の前で、先生とお母さんがずっと私の病気について話しているのが嫌だった」と告白された。自分の医療の欠陥を突き付けられた瞬間であった。確かに彼女が中学生になっても症状を自分で説明させたことがなかつ

たし、主要な検査結果は母親に見せていたのである。特殊ミルクの説明もせず、強制的に彼女に飲んでもらっていた。患者要因で述べた家族の介入とも関係しているが、いちばん大事なことを忘れていたのである。治療しているのは母親ではなく、彼女であるということ。

### 3. 成人科側の要因

これは小児科医側の要因の裏返しで、急に紹介されても、経験の少ない疾患を責任を持って診ることなどできないということである。薬剤が成人量ではない(体が小さい)こと、栄養療法が存在することなど、一般の成人とは異なる診療に戸惑うこともある。点滴手技などが難しい患者も多い。寝たきりや障害者であることがあり、対応できないという場合もあろう。そして何よりも問題なのは、介入してくる家族や、自分の意見を持たず、疾患に関しての知識もなく、自分が内服している薬のこともよく分からない若い患者へのいら立ちである。ここで性急に家族を排除しようとしたり、患者に冷たく対応したりすると、問題が生じてしまう。

## ▣ 今後の課題と提言

### 1. 移行支援プログラムの確立<sup>4)</sup>

他稿で詳細に述べられると思うが、まずは、患者本人や家族向けの自立支援体制・プログラムの確立(心理面、経済面も含む)が重要である。移行期以前、遅くとも10歳程度から、食事療法・薬物療法・定期受診の必要性、成人期の合併症や予後を患者本人(知的障害やADLに問題がある場合は保護者)に教育していく。最近、Webやソーシャルネットワークサービスを用いた患者教育のツールで効果があったという報告がある<sup>5)</sup>。われわれも、積極的にそういった手段を活用すべきであろう。

患者自身の自己管理能力(self-esteem)を育成していき、最終的なゴールは患者自身が自分の健康管理に責任を持って成人科に受診することであるが、そこに至るには時間を要する。依

存から自立へのプログラムはすべての患者とその家族に必要であり、移行期に診療コンプライアンスを下げないためにも重要である。自己管理能力の低下は、その後に引き続き生じる就学や就職の問題とも直結している。

そして、そのプログラムを実行する場として、移行期外来の設置が望まれるところである。すでに設置されている医療施設が増えてきており、その成果に期待したい。

### 2. 小児科医の意識改革

われわれ小児科医自身が自ら努力することが必要であろう。まず、患者を子どもと思わず、その能力、理解力を知るところから始まる。そのためさまざまなチェックリストが開発されているが、科学的、統計学的な裏付けが乏しいという批判もある<sup>6)</sup>。ただ、1つのきっかけにはなるし、有意義なツールであるのは間違いない。実際は、小児科医の経験の中で、「この子にならきちんと話しても大丈夫」という印象は必ずある。そのことを親に話すと、「私も、いつ、この子に病気のことを話そうかと思っていたところですよ」と言われることが多い。

患者の能力を把握できたら、その発達段階に応じて、医療者や家族が担っていた健康管理の責任の一部を患者に預け、診断・治療の意思決定に参加してもらい、徐々に患者自身に診療への主体的参加を促すようにする。前述した筆者の失敗例を踏まえれば、症状を家族ではなく患者自身に説明させる、主要な検査結果を見せる、内服薬の名前や作用を覚えてもらうことなどから始めなければならない。

こういった変化は家族に不安を与えるかもしれないので、小児科医は時期を見て、親を含む家族に「子離れ、親離れ」のアドバイスをするなどの対応が必要である。それこそが移行期医療の始まりなのかもしれない。

### 3. 成人科と小児科の連携

成人科の医師への教育、カンファレンス、知識の共有を行う。小児科医から一方的に伝える