

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：

糖原病診断・治療基準公開後の対応、難病指定の重症度表及び成人期医療へのトランジションについて

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・治療基準が公開されたが、公開後の対応にどのような観点から留意すべきかについて検討した。特に普及と有効性の検証、さらに定期的な改訂が必要である。普及については刊行物のみならず、モバイルデバイスで閲覧できる Kindle 版や、学会 Web での公開などが重要である。また難病指定の重症度分類について考察を行った。
- (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。

研究協力者

福田 冬季子 浜松医科大学 小児科 准教授  
杉江 陽子 浜松医科大学 小児科

A. 研究目的

分担研究者が担当する糖原病はグリコーゲンの分解あるいは合成に関わる酵素欠損に起因する代謝異常症である。本症自体が希少疾患であることもあり、確定診断に至るにはある程度の時間がかかる。

一方確定診断後にどのように医療的フォローを行うかについて有用な指針が各代謝異常症について公開されたが、今後はその運用について考えていく必要がある。今回はその対応について考察するとともに、糖原病患者の成人科へのトランジションについて私見を含め検討した。

また本ガイドラインは厚労省指定難病と連携しており、特に申請に当たっての問題点などを検討してその問題点を明らかにする。

B. 研究方法

**1. 診断・治療基準の公開と公開後の対応および指定難病との関連について**

日本先天代謝異常学会ガイドライン作成委員会は「新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイ

ドライン 2015」を公開した。そこで今後検討すべき課題として(1)(2)をあげた。

- (1) 糖原病について今後の対応について小児神経学会の作成した「熱性けいれん診療ガイドライン 2015」を参考に何が必要なのかを項目を挙げた。
- (2) 指定難病に収載された肝型糖原病、筋型糖原病の申請書類作成における問題点、特に重症度分類について現状を分析し検討した。

**2. 糖原病患者のトランジションについて**

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（アンケート内容と結果については村らの報告書を参照）。それを元にどのような問題点があるかを検討した。

（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。

C. 研究結果

**1. 診断・治療基準の公開と公開後の対応および指定難病との関連について**

(1) 診断治療基準(ガイドライン)が公開され、医療機関で本ガイドラインを参考にした治療が始まっていると推測される。現在は公開後間もない事からどのような利用の仕方、あるいは利用上の問題点については今後の評価が必要である。そのために必要な学会(ガイドライン策定委員会)の対応として、(1)普及・導入、(2)評価、(3)改訂がありそれは順番にサークル状にその対応は存在している(図1)。

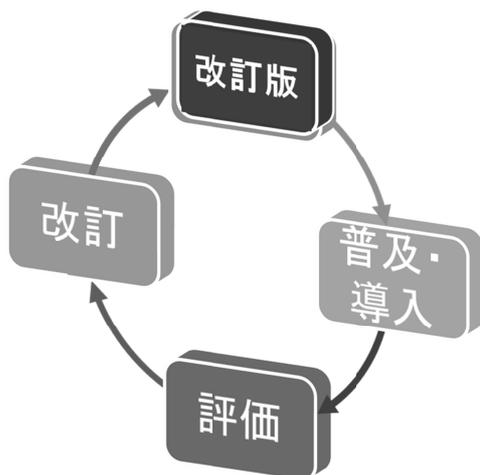


図1 ガイドラインサークル

これらの項目に対して組織的(ガイドライン策定委員)な準備と対応を予定する必要がある。

(2) 指定難病に糖原病(肝型、筋型)が収載され、本学会策定のガイドラインと密接な関係を有している。実際の運用では指定難病の申請書を作成するうえで、特に筋型について小児神経科医、神経内科医の若干名の意見を聴取したところ、却下事例があることが判明した。特に重症度の評価で中等症以上を対象にするという規定がありそれに適応しないという判定によるものであろうと思われる。肝型糖原病は食事療法、対症療法(薬物を含む)などの治療が一般的であり、この重症度分類を用いることで大きな問題はないようであるが、筋型糖原病に肝型糖原病と共通の重症度分類を共有することが困難な点もあり、収載に当たって附則を用いてその特徴に合わせるように工夫した。しかしながら実際運用してみると現在の附則の条件では筋型糖原病の特徴的な症状を拾うことができないことが判明した。

我々の過去10年間の調査では、横紋筋融解症発症から診断に至るまでのタイムラグは約10年間であり、附則にある「1年以内の」という基準では9%の症例が拾えるのみで、5年以内としても18%であり、大部分の症例で横紋筋融解症に関する附則が

適応できない(表1、図2)。

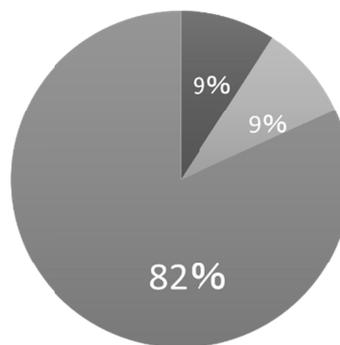
筋型糖原病(平成20年~27年度):  
好発のものについて n=21

	III型*	V型	VII型
発症時年齢(筋症状あるいは高CKに気づかれた時点)	42.3±5.6歳 (35-48)	10.3±5.5歳 (4-14)	6.2±3.1歳 (13-4)
横紋筋融解症初発年齢	—	16.5±14.2歳 (3-45)	10.2±4.7歳 (3-18)
診断時年齢	51.0±4.2歳 (47-56)	30.4±18.2歳 (10-57)	22.0±15.1歳 (10-41)
横紋筋融解症発症から確定診断までの平均年数	—	13.7年	12.8年

\*III型は横紋筋融解症を起こすことは稀で、筋力低下、心筋障害が見られる。低血糖・肝腫大は乳幼児期に発見されている。

表1 発症時期と確定診断までの経緯

横紋筋融解症発症から確定診断までの年数



■ 1年以内 ■ 1~5年 ■ 5年以上

図2 横紋筋融解症発症から確定診断まで

## 2. 糖原病患者のトランジションについて

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(アンケート結果については、中村らの報告書を参照)。

### D. 考察

学会主導で策定した診療ガイドラインは実際上ではエキスパートオピニオンではあるが、臨床医にとっては普段遭遇しない希少疾患の診断と治療に極めて有効であろうと考えられる。しかしながら一旦公開したことから事後の責任としてそのガイドラインをさらに良いものに改訂してゆく義務が自然に生ずる。従ってそのための手順として導入・普及、評価、改訂というガイドラインサークルとして早くから計画的に対応してゆく必要がある。

まず普及・導入に関しては利用者がガイドラインを知ることが必要である。つまり広報によりこのガイドラインを臨床医が活用する環境を整えなけれ

ばいけない。表2にその主なものを記す。その後ガイドラインが公開後の**医療者の診療動向の変化、患者のアウトカムの変化**を評価する必要がある。以上を踏まえ新たな知見、治療法の改訂などをリアルタイムにモニターして3～4年後に改訂版を発行するという手順となる(表3)。

#### 利用者への広報

1. 詳細版
2. 実用版
3. 簡易版(臨床現場で携行する)
4. Kindle版 iPad、iPodなどで閲覧
5. Web公開(MINDS、学会HPなど)
6. 英語版(簡略)
7. 学会でのワークショップ、セミナー
8. 学会HPにQ&Aの窓口を設ける  
評価との関連で利用者の疑問に答えてゆく

### 表2 普及・導入への手順

- ・ガイドライン策定委員会→ガイドライン改訂委員会  
(メンバーは基本同じ)
- ・3～4年で改訂(MINDS)
  - ・改訂の形態
    - 全面改訂
    - 部分改訂
    - 追加
    - 取り下げ
  - ・新しいエビデンスの収集
  - ・ガイドライン利用における重大な問題の発生
  - ・評価で得た利用者の意見、モニタリング

### 表3 改訂への手順

このような繰り返しにより、きわめて信頼性の高いガイドラインが完成してゆくと思われる。

さて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。糖原病は肝型糖原病と筋型糖原病の2つのカテゴリーに分けて難病指定を受けた。しかし肝型と筋型を同一の重症度分類で行うことには当初より危惧があった。糖原病では症状が多様なことから、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。その方策として筋型糖原病では附則を設けて筋型糖原病の特徴を拾い上げるようにした。しかし我々の調査では筋型糖原病の特に横紋筋融解症を呈する病型では大部分を拾えないことが判明した。そこで改正点として「1年以内」を「過去に」と改訂することで横紋筋融解症を発症した症例の拾いあげが可能であると判断した(表4)。

また臓器障害についても本来骨格筋の疾患であるので、項目Vに「筋肉」という臓器の追加も提案した。

#### 附則

「発作性ミオグロビン尿症/横紋筋融解症」発症例の扱い:

過去1年間における頻度および症状により、または過去の発作性ミオグロビン尿症/横紋筋融解症頻度および症状により下記のように分類し、IからVIまでに加え、当該附則の各評価及び当該附則の点数も加えた総合点をもとに最終評価を決定する。

a	発症はない	0
b	発症は1回	2
c	2回以上再発、又は腎透析を要する発作を1回以上	4

表4 附則の改訂案(下線部)

小児期発症の難治性あるいは慢性の心臓、腎臓、神経、内分泌、先天代謝異常、消化器疾患などが医療の進歩により生命予後が改善したことから患者の成人期に向かったの診療について移行期医療(トランジション: transition)が注目されている。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。今回中村らは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と思われる(中村らを参照)。今後のトランジションの形には成人科と小児科(専門外来)の併用が最も現実的と考えられるが、もう一つの要素として患者自体のADL、つまり知的能力、移動能力などの自立度が大きな要素となってくる。患者自身で受診でき、医師の説明を十分理解できる能力がある場合は比較的トランジションもスムーズな場合が予想されるが、患者自身ができない場合はトランジションの妨げとなっている。またトランジションについて急に告知するのではなくある一定の時期に家族を含めあらかじめ導入を図ってゆくことも重要と思われる。

トランジションは小児期から成人期医療へ移行するプロセスであり、適切な時期にトランジションを進めることで成人としての役割や機能の受け入れが促進されると考えられている。

一方心理的な問題として小児期からかかわっていると、医療側も家族側も強い信頼感系で結び付いてしまい、離れがたくなってしまいうという側面もある。この点も含めトランジションに関する患者・家族への意識導入は早期に行ってゆく必要があると思われる。

## E. 結論

診療ガイドラインの公開により、今後の対応についてシームレスに検討が必要である。また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改訂が必要である。トランジションは医療者にとって大きな課題であり、できることから少しずつ進めてゆく必要がある。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 福田 冬季子, 杉江 秀夫: 【酵素補充療法】 ポンペ病の酵素補充療法 長期的な治療効果と課題. BRAIN and NERVE 67 : 9 ; 1091-1098, 2015
2. 杉江 秀夫, 杉江 陽子. 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 日本臨床別冊骨格筋症候群(下) Pp.9-14, 2015
3. 杉江 秀夫, 杉江 陽子: 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. 日本臨床 別冊骨格筋症候群(下) Pp.62-65, 2015
4. 杉江 秀夫, 杉江 陽子. 先天代謝異常によるミオパチー 筋型糖原病 糖原病 XV 型(グリコゲン-1 欠損症) 日本臨床別冊骨格筋症候群(下) Pp.59-61, 2015
5. 杉江 秀夫, 杉江 陽子: 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). 日本臨床別冊骨格筋症候群(下) Pp.55-58, 2015
6. 杉江 秀夫: グリコーゲン代謝 筋肉から脳へ. 脳と発達 47:2;94-98, 2015
7. Yamada K, Kobayashi H, Bo R, Takahashi T, Purevsuren J, Hasegawa Y, Taketani T, Fukuda S, Ohkubo T, Yokota T, Watanabe M, Tsunemi T, Mizusawa H, Takuma H, Shioya A, Ishii A, Tamaoka A, Shigematsu Y, Sugie H, Yamaguchi S.: Clinical, biochemical and molecular investigation of adult-onset glutaric acidemia type II: Characteristics in comparison with pediatric cases. Brain Dev. 38 : 3 ; 293-301, 2016

### 2. 学会発表

1. 石垣 景子, 小林 博司, 杉江 秀夫, 福田 冬季子, 成田 綾, 衛藤 薫, 永田 智, 大澤 真木子, 衛藤 義勝, 埜中 征哉. 「本邦の Pompe 病患者における骨格筋画像の特徴」代 5 7 回日本小児神経学会学術集会. 2015.5 月 大阪
2. 杉江秀夫.: グリコーゲン代謝異常症(糖原病)の New Phenotype とその病態 山形先天代謝研究会 2015.6.26 山形市
3. 杉江秀夫: 精神発達分野におけるバイオマーカーの最近の知見と今後の展望について. 成育医療センターエコチル研究会 2015.7.9 東京

## 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