

長期間酵素補充療法を施行された Pompe 病患者の表現型について

研究要旨 分担研究者： 福田 冬季子（浜松医科大学 准教授）

Pompe 病では、酵素補充療法による生命予後や、心肥大、心機能、6 分間歩行、呼吸器装着に対する長期的なアウトカムが明らかになっている。その一方で、酵素補充療法が導入される以前には、見逃されたり、顕性化していなかった症状を再評価する必要が生じている。本研究では、国内外の報告を検索し、再評価すべき症状について分析した。乳児型 Pompe 病では難聴が高率に出現すること、遅発型 Pompe 病では、脳血管病変が高率に見られ、脳血管障害の出現に注意が必要であることを判明した。これらの症状をも改善する新たな治療法の開発が今後の課題である。

研究協力者氏名

杉江秀夫 常葉大学保健医療学部 教授

（倫理面への配慮）

個人情報、臨床情報を扱わないため、倫理面の配慮を必要としない。

A．研究目的

Pompe病に対する酵素補充療法が導入され10年が経過した。酵素補充療法により、乳児型Pompe病では心肥大や心機能の改善とともに、生命予後が改善している。運動機能の改善の有無は様々であるが、走行が可能となる症例もある。遅発型Pompe病では運動機能や呼吸機能が維持される効果が得られている。

長期生存が可能となった結果、酵素補充療法導入以前には、見逃されたり、顕性化していなかった症状が、Pompe病のQOLに影響を及ぼしたり、生命を脅かす一因になる可能性が報告されるようになり、それらの症状への対応が必要になってきている。

本研究では、長期間にわたり酵素補充療法を施行された患者の表現型について、国内外の文献的な検索を行い、対応すべき症状を検出する。

B．研究方法

Pompe病、酵素補充療法、長期予後、表現型をkey wordにPubmedおよび医中誌により文献を検索し、長期間酵素補充療法を施行された患者の表現型について評価した。

C．研究結果

1) 乳児型Pompe病

乳児型Pompe病の長期間酵素補充療法を施行された患者の表現型について、Prater SN、(Genet Med14, 2012) Kishnani PS, (Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2012) などの症例蓄積報告から、以下の点が明らかである。心筋においては、左室肥大が改善するがWPWなどの不整脈が見られる。ほとんどの症例で筋力が低下し、特徴的な肢位をとる。二次的な整形外科的問題が生じる。鼻声と聴力障害が高頻度に見られる。誤嚥が見られる。

2年以上治療を実施された本邦の乳児型Pompe病 8症例(報告時2歳～9歳、治療期間24～112か月)について、症例報告や抄録のreviewを行った。独歩可能症例は4例、ABRの異常や聴力障害 5例、頭部MRIの白質病変を有する症例は4例であった。早期に治療を開始し、独歩が可能となった症例においても重度難聴が発症していた(Matsuoka Tら。Mol Genet Metab Rep. 2016)。聴力障害が長期生存が可能となった乳児型Pompe病症例のQOLに影響を与えている現状が明らかになった。

2) 遅発型Pompe病

遅発型Pompe病の長期間酵素補充療法の効果に関しては、2/3の症例で症状の悪化を阻止または改善し、その多くで、治療開始後1~2年間は改善。その後安定するが、治療開始後2~3年で悪化する症例が約10%に存在すると報告されている(Regnery C; J Inherit Metab Dis 35,35:2013, Toscano A; J Neurol, 260: 2013)。Schoser Bらによるメタアナリシス(J Neurol. 2016)では、酵素補充療法は生命予後の改善と運動機能の維持や呼吸機能の悪化を防ぐ効果があると結論づけている。

遅発型Pompe病の長期間酵素補充療法を施行された患者では、特徴的な歩容異常を認めることや眼瞼下垂が見られることが報告されている。さらに、注目すべきことに、遅発型Pompe病の拡張性のarteriopathyの報告が増加している。Pompe病に血管性病変が存在することは、以前から知られていたが、酵素補充療法施行中の症例において、動脈瘤の破裂や虚血発作を発症した症候性拡張性arteriopathyの報告相が次いでいる。

遅発型Pompe病では動脈瘤や脳底動脈の異常拡張やDolichoectasiaなどの脳内血管の異常が60%以上に見いだされ、その60%でラクナ梗塞を認める(Montagnese F, 2016)。酵素補充療法施行中の症例における症候性arteriopathyの報告の頻度は不明であるが、多くの報告が蓄積され、本邦においても数例報告されている。

脳内血管のみでなく大動脈瘤の解離や破裂をきたす報告も蓄積されている。遅発型Pompe病の脳動脈や大動脈の血管病変について、特に注意を払うべきである。

D . 考察

長期間酵素補充療法を施行されたPompe病患者の表現型について、従来から知られていたが、進行をきたす自然経過においては注意を払われなかった所見の重要性を増している。なかでも、頻度の高い難聴と、頻度は明らかではないが、出血や梗塞により生命をおびやかす脳動脈および大動脈の血管病変の評価や血管障害の予防が重要である。

難聴の病態は明らかではないが、蝸牛の機能不全や口蓋帆張筋の筋力低下や中枢性の異常などが考えられている。

拡張性arteriopathyは血管内皮細胞にグリ

コーゲンが蓄積し、血管内腔の狭小化したり、小血管が蛇行がみられること、さらに血流の制御に影響を及ぼし、また、血管壁の脆弱性がもたらされることにより、大血管および小血管の出血、梗塞、解離を生じると考えられている。

E . 結論

長期生存が可能となった、酵素補充療法を施行されているPompe病の患者において、難聴に対する対応や、脳血管異常に対する検査、外科的な手技を考慮する必要がある。酵素補充療法下に認められるこれらの症状をも改善する新たな治療法の開発が今後の課題である。

F . 研究発表

1. 論文発表

1) Matsuoka T, Miwa Y, Tajika M, Sawada M, Fujimaki K, Soga T, Tomita H, Uemura S, Nishino I, Fukuda T, Sugie H, Kosuga M, Okuyama T, Umeda Y. Divergent clinical outcomes of alpha-glucosidase enzyme replacement therapy in two siblings with infantile-onset Pompe disease treated in the symptomatic or pre-symptomatic state. Mol Genet Metab Rep. 18;9:98-105, 2016

2) Natsume J, Hamano SI, Iyoda K, Kanemura H, Kubota M, Mimaki M, Niijima S, Tanabe T, Yoshinaga H, Kojimahara N, Komaki H, Sugai K, Fukuda T, Maegaki Y, Sugie H. New guidelines for management of febrile seizures in Japan. Brain Dev. 39:2-9, 2017

3) Ishigaki H, Hiraide T, Miyagi Y, Hayashi T, Matsubayashi T, Shimoda A, Kusunoki S, Fukuda T. Childhood-Onset Multifocal Motor Neuropathy With Immunoglobulin M Antibodies to Gangliosides GM1 and GM2: A Case Report and Review of the Literature. Pediatr Neurol. 62:51-7, 2016

4) Asahina M, Endoh Y, Matsubayashi T, Fukuda T, Ogata T. Novel RAB3GAP1 compound heterozygous mutations in Japanese siblings with Warburg Micro syndrome. Brain Dev. 38:337-40, 2016;

5) 平野 恵子, 福田 冬季子 頭部MRI arterial spin labeling(ASL)画像で脳血流分布の異常を認めた有熱時けいれん重積の3例 脳と発達 48:

213-217,2016.

6) 福田 冬季子 慢性疾患児の一生を診る 先天代謝異常症 糖原病 小児内科 48:1415-1419,2016.

7) 福田 冬季子 知っておきたい遺伝性疾患 糖原病 小児内科 48:893-896,2016.

8) 福田 冬季子 糖原病 肝型糖原病を中心に 小児疾患診療のための病態生理 3 改訂第5版 小児内科 48 増刊号、2016

9) 福田 冬季子 内分泌性ミオパチー 小児疾患診療のための病態生理 3 改訂第5版 小児内科 48 増刊号、2016

10) 福田 冬季子 小児の筋疾患 update 非福山型先天性筋ジストロフィー 小児内科 48 巻12号

2. 学会発表

1) 福田冬季子, 大竹 明, 荻原康子, 中富明子, 濱田悠介, 熊田知浩, 藤井達哉, 酒井規夫, 深尾敏幸, 杉江秀夫 糖原病 III 型の心筋および骨格筋症状に対する治療法の検討第 58 回日本先天代謝異常学会 日本先天代謝異常学会雑誌 32,147、2016.

2) 志村 優, 前田朋子, 税所純也, 鈴木慎二, 西亦繁雄, 笹井英雄, 福田冬季子, 杉江秀夫, 深尾敏幸, 河島尚志 ケトン性低血糖症における PHKA2 G991A の意義 2 ~ 新生児期より繰り返すケトン性低血糖症の 2 男児例 ~ 第 58 回日本先天代謝異常学会 日本先天代謝異常学会雑誌 32,1927、2016.

3) 笹井英雄, 大塚博樹, 志村 優, 小林弘典, 坂本 修, 但馬 剛, 沼倉周彦, 福田冬季子, 杉江秀夫, 深尾敏幸 ケトン性低血糖症における PHKA2 G991A の意義 1 ~ Overview ~ 第 58 回日本先天代謝異常学会 日本先天代謝異常学会雑誌 32,147、2016.

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし