

Pompe 病の調査研究

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平成 26 年度に診断基準の作成を行い、平成 28 年度には診療ガイドラインの作成を行った。

また、酵素補充療法を受けた Pompe 病患者に診られる新たな表現型果を文献的に解析し、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。難聴や脳血管病変が QOL や生命予後を左右する可能性があり、注意が必要である。

研究協力者氏名

杉江秀夫 常葉大学保健医療学部 教授

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、診療におけるCQに対するエビデンスに基づく診療ガイドラインを作成する。

酵素補充療法を受けたPompe病の表現型を分析し、診療において行うべき介入を明らかにするために、文献的な解析を行う。

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。

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 (G A A) 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

G A A 酵素活性の測定

スクリーニングとして乾燥濾紙血のG A A 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G A A 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、G A A 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。

V I 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

文献を収集し、酵素補充療法を受けた Pompe 病の新たな表現型について分析した。

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。

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 Dis35,35:2013, 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) 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 47、2015.

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 (ETFHDH) 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

14) 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 神経研究の進歩 67、1091-1098, 2015.

15) 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

16) Natsume J, Hamano SI, Iyoda K, Kanemura H, Kubota M, Mimaki M, Niiijima 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

17) 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

18) 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;

19) 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.

20) 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.

21) 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.

22) 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

23) 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

24) 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) 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 脳と発達 47 S S237, 2015.

2) 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

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 脳と発達 46 S409, 2014.

4) 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.

5) 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.

6) 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 5 8 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.

7) 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 5 8 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.

8) 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 5 8 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