

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：

1. 糖原病スペクトラムと脳型糖原病について
2. 糖原病の病態を基礎とした分類試案について

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

糖原病は従来筋型、肝型が2大病型として扱われ、分類もそれに基づいてされていた。近年糖原病の症状、病態に多様性が認められるようになり、従来の疾患分類では疾患の理解が困難な場合もある、糖原病の臨床症状は病態に合わせたスペクトラムとして認識することが必要になってきた。疾患の分類として臨床上用いるには症状と関連した病態分類が理解しやすいことから新たな糖原病の分類試案を作成した。

研究協力者氏名

福田 冬季子 浜松医科大学 小児科 准教授
松林 朋子 浜松医科大学 小児科 助教
杉江 陽子 浜松医科大学 小児科 臨床教授、葵町子どもクリニック

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。糖原病は希少疾患であり、一般臨床医がその診断、治療を行うには熟練が必要である。ガイドラインの公開はこの点一般臨床医に対して有意義な指針であるが、一方疾患の理解にはその疾患のわかりやすい分類が求められる。

今回糖原病の病態を基盤とした分類法を検討するとともに、糖原病の脳機能への影響についても検討した。

B．研究方法

1. 脳型糖原病について

従来診断した脳機能障害を持つ糖原病をレビューし、その病態について検討した。

2．病態に基づいた糖原病分類

現在 15 種類ある糖原病の病型を、その病態に基づいて分類を試みる。また（倫理面への配慮）

診断および患者の扱いについては、常葉大学倫理研究委員会の承認を得て行った。

C．研究結果

1．脳型糖原病について

糖原病と診断した症例について脳機能障害を合併している症例について検討した。その結果何らかの中枢神経症状（てんかん、知的発達症など）を持つものは糖原病 II 型(acid alpha glucosidase 欠損症)、phosphoglycerate kinase(PGK)欠損症、XIV 型(phosphoglucomutase 欠損症)、グルコーストランスポーター 1 欠損症、などがあった。

2．病態に基づいた糖原病分類

酵素の臓器別発現、臨床症状、その病態を加味して分類を試みた。特に酵素障害による一次的な症状、代謝病態の結果に基づく二次的な症状についてその特徴を踏まえて考察した。特に近年糖原病 XIV 型に合併する糖鎖修飾異常の問題については新たな症状の広がりをもたらす重要な合併症と考えられた。特に今回注目した脳型については De Vivo が提唱した brain energy failure syndrome の概念を参考にした。（表 1）

その結果 1, 2、より新たに脳型糖原病を独立させる分類法が妥当と考えるに至った。今回の提案として表 2 のような分類法を提案した。

**Metabolic Encephalopathies:
Brain energy failure syndrome**

Classification

- glucose transporter 1 deficiency
- hypoglycemic syndromes
- hypoketonemic syndromes associated with fatty acid oxidation defects
- **glycolytic enzymopathies**
- mitochondrial defects

De Vivo DC *J Child Neurol* 2002

**Glycogen storage disease:
Rough Pathophysiological Classification (Sugie)**

Due to primary biochemical problem

- Liver form
- Muscle Form
- Cardiac Form
- Brain form
- Mixed form with above

Due to secondary biochemical problem

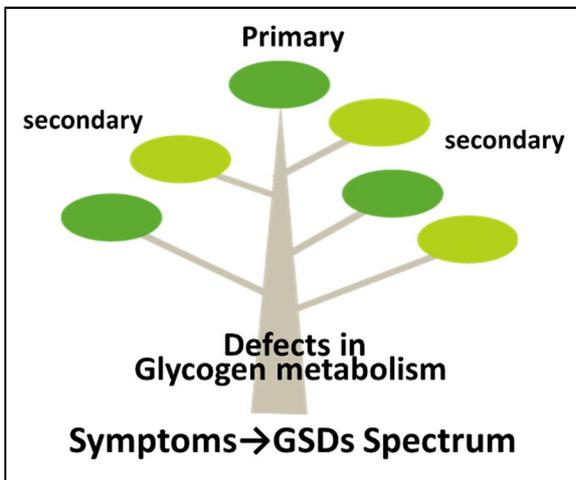
- with glycosylation defect
- with functional vulnerability

表1 中枢神経症状を示す代謝異常症

表2 病態に基づく新分類の提案

D. 考察

学会主導で策定した診療ガイドラインは一般小児科医にとって希少疾患の診断指針として有用である。しかしそれを診断した際に、いかにその疾患の病態を理解するかはその後の治療にとって重



要である。疾患の分類はその疾患について理解整理するうえで一種の指針となるためわかり

図1 糖原病スペクトラムの概念

やすい疾患の分類法は必須である。糖原病については従来単に酵素障害が発見された順番でローマ数字を冠した分類が一般的であった。病態から見た分類でその中に従来の分類がどこに当てはまるのかを今後入れてゆくことで糖原病に対する臨床像が病態と相まって理解しやすくなると期待される。図1に示すように糖原病は単一の症状を示すのではなく糖原病スペクトラムとした幅広い概念でとらえることが良いと思われる。

E. 結論

有用な疾患分類は診療に当たる医師の疾患への理解を容易にすると考えられ、特に病態を基にした分類の開発は重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 宮内 彰彦, 杉江 秀夫: 小児疾患診療のための病態生理 3 改訂第5版 神経疾患 遺伝性運動感覚性ニューロパチー. 小児内科 48 巻増刊:441-444、2016
2. 杉江 秀夫, 杉江 陽子: 代謝性ミオパチーの治療、現状と未来 筋型糖原病の治療戦略 病態からみた治療の進歩. 医学のあゆみ 259 (1):133-139、2016
3. 杉江 秀夫: 肝胆膵の指定難病を整理する・平成27年7月1日施行の指定難病肝型糖原病(肝型グリコーゲン代謝異常症). 肝・胆・膵 72 (4): 699-705、2016
4. 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
5. 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(1):2-9, 2017

2. 学会発表

1. 小貫 孝則, 田屋 光将, 佐藤 大祐, 川島 英志, 松井 亨, 阿部 裕樹, 上原 由美子, 渡辺 徹, 阿部 時也, 佐藤 誠一, 杉江 秀夫, 福田 冬季子: 「肝機能障害、腹部膨満を主訴に診断に至った糖原病 IX 型の 1 例」第 119 回日本小児科学会学術集会、2016 年 5 月 札幌

G. 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