

糖原病に関する調査研究：

1. 糖原病診療ガイドラインに準拠した医学的対応と重症度分類評価の在り方
2. 糖原病診断・治療ガイドライン公開後の対応、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
3. 糖原病診断ガイドラインを有効に活用するための新糖原病分類法の提案

分担研究者 杉江 秀夫 常葉大学保健医療学部 教授

研究要旨

- (1) 糖原病診療ガイドライン公開前後の先天代謝異常学会の対応と、準備について検討した。また糖原病の重症度の評価試案を Congenital Disorders of glycosylation (CDG) の症状評価に注目し、その評価基準に準拠しながら、糖原病用に改編した。
- (2) 糖原病の成人期の医療体制に関して、患者の状況、主治医の意識についてのアンケートを中村（熊本大学）と作成し調査を行った。
- (3) 糖原病には多くの病型、症状の多様性があり、他の先天代謝異常症と一律の症状評価は困難である。指定難病の重症度分類については筋型糖原病で附則を設けて対応した。実際の使用に伴って明らかになった問題点について改訂を行った。
- (4) 糖原病の分類について特に病態を基本とした新たな分類法を提案した。

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

本分担研究では、研究期間において糖原病の診療ガイドラインの策定への協力、成人期医療のあり方、重症度分類に役立つための臨床評価尺度の検討を行った。また最終年度では糖原病の病態に基づいた理解しやすい分類法について私案を検討した。

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。本症は希少疾患であり専門性が高いため、確定診断に至るにはタイムラグが生じる。本症は新生児マススクリーニング対象疾患ではないが、先天代謝異常学会で診療ガイドライン策定に含まれるべき疾患として位置づけられている。

B. 研究方法

1. 糖原病診療ガイドラインに準拠した医学的対応と重症度分類評価の在り方（初年度）

糖原病診療ガイドラインについて：

日本先天代謝異常学会ガイドライン作成委員会（深尾班）の事業として「糖原病」を研究協力者福田が担当し、文献検索、ガイドライン担当委員の推奨基準の検討など

に協力した。これは厚労省が予定している指定難病策定との関連もあり早急な作成が必要であった。糖原病は筋型糖原病と肝型糖原病に分けて作成した。糖原病を2種類に分けて作成した理由は難治疾患の研究班が筋型糖原病と肝型糖原病の2班があったためである。

糖原病患者のトランジションの現状および主治医の意向調査について：

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（アンケート内容については、中村らの報告書を参照）。

重症度分類作成のための臨床症状評価法：

糖原病患者の重症度を客観的に評価するには臨床症状評価が必要である。糖原病には多くの病型があり、臨床症状が多彩であることから、単一の評価法での臨床症状評価は困難であるため、他疾患で多彩な症状を示す疾患においてすでに確立されている評価法がないかを検索することにした。

## 2. 糖原病診断・治療ガイドライン公開後の対応、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（2年度）

診療ガイドラインの公開と公開後の対応：

日本先天代謝異常学会が公開した「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」について公開後すべきことを検討した。

指定難病に収載後の申請に関わる問題点について：

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。

## 3. 糖原病診断ガイドラインを有効に活用す

## るための新糖原病分類法の提案（最終年度）

新たに認知されつつある糖原病の病型について：

欧米の教科書においても従来の肝型、筋型の分類に続いて脳型を新たに加えている。今回脳機能障害を併せ持つ糖原病をレビューし、その病態について検討した。

病態に基づいた糖原病分類：

現在糖原病の病型は、原則的に発見順にローマ数字で分類がされている。近年糖原病は様々な症状が合併することが報告され、従来の分類法では臨床的な理解とややかい離している。そこで病態に基づいた分類を試みた。また解糖酵素障害によると考えられる一次的な症候と、代謝病態のために二次的に引き起こされた本来の症候を修飾するものに分類して評価した。

（倫理面への配慮）

疫学調査および検体を用いた酵素診断・遺伝子診断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. 糖原病診療ガイドラインに準拠した医学的対応と重症度分類評価の在り方（初年度）

糖原病の診断では糖原病Ⅰ型、Ⅱ型、Ⅲ型、Ⅳ型、Ⅴ型、Ⅵ型の5型が主要病型であり、約90%を占めることから、一般臨床家向けのガイドラインを作成するにはこの5病型についてまず作成するのが効率的であろうと考えられる。つまり現在15病型ある糖原病の診断・治療基準を網羅するには時間がかかると思われるからである。深尾班のガイドライン作成委員である研究協力者福田を中心に糖原病について診療ガイドラインを策定した。文献検索、推奨度の設定を行いガイドラインの作成を行った。なおMINDSには準拠していないため、狭義にはエキ

スパートオピニオンである。

厚労省の策定する指定難病に筋型糖原病、肝型糖原病が候補になり、そのための重症度分類について検討した。これは先天代謝異常症に共通のものを作成するということが前提で進められた。

異なる代謝異常症で共通のものを作成するのは困難であるが、congenital disorders of glycosylation(CDG)で使用されている NPCRS の評価法を参考にした。評価は3つの domain からなり、表1のような domain と項目で作成した。Section 1は現在の状況、Section 2は臓器特異的障害程度、Section 3は患者報告アウトカムとした。採点は0; normal、1; mild、2; moderate、3; severe impairment と分類しスコアをつけた(0~63)。

<b>Section 1: 現在の状態</b> コミュニケーション 発達 精神 運動 身体発育 身辺自立 学業 代謝病態コントロール 障害手帳 臨床全般印象	血液 神経筋 中枢神経
<b>Section 2: 臓器特異的障害程度</b> 消化器 内分泌 呼吸器 心血管系 腎 肝	<b>Section 3: 患者報告アウトカム</b> 社会適応(学校、仕事など) 通院 病気について 全体的な自分の状況の評価
	<b>Rating</b> 0: normal, 1: mild, 2: moderate, 3: severe impairment

表1 糖原病重症度を反映するための臨床症状評価(案)

本症状評価を用いることで軽症型のIX型では、幼児期から学童期へスコアの低下が見られ、Ia型では乳幼児期に比較すると、成人期で肝臓がんを合併するなど、臨床症状の悪化に伴って明らかにスコアも上昇した。深尾による重症度案との比較では、重症度を客観的に見るスコア化をはかることで、有用な評価法であることが判明した。

## 2. 糖原病診断・治療ガイドライン公開後の対応、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(2年度)

「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」が公開され、このガイドラインの指針に沿った診療が実践されつつある。

今後はこのガイドラインがどのように利用され、運用上問題点がないかどうかを検証、それを踏まえて改訂に進む必要がある。特に普及・導入が重要であり表2のような項目があげられる。

また診療動向がガイドラインによってどのように変化したかについて、ガイドライン策定委員会を主導とした調査を行うことが望ましい。

### 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 ガイドライン公開後の対応、特に広報について

さて指定難病に糖原病(肝型、筋型)が収載されたが、臨床場面で申請書を作成する医師から、特に筋型糖原病では却下事例が認められるとの意見が寄せられた。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、先天代謝異常症の共通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、筋型糖原病では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有な病像を拾うことができないため、附則の改訂の基礎資料として我々の診断した過去10年間の症例を調査した。

その結果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ことが判明した(図1)。

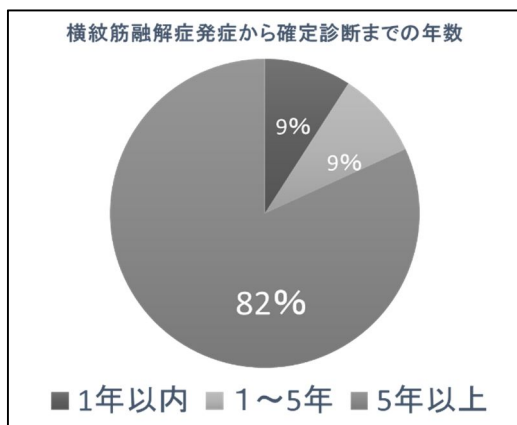


図1 横紋筋融解症発症から確定診断までのタイムラグ

そのため指定難病申請書の書式改訂を厚労省に申請し一部の変更が認められた。

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(アンケート内容については、中村らの報告書を参照)。トランジションについては現在各診療科の大きな注目点であり、今後その方策が提案されると思われる。

### 3. 糖原病診断ガイドラインを有効に活用するための新糖原病分類法の提案(最終年度)

当研究室で脳機能障害を合併している糖原病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(phosphoglucomutase1 欠損症)、グルコーストランスポーター1欠損症、などがあり、糖原病において中枢神経症状は一つの重要な症候であることが確認できた。また糖原病の病態に

基いた糖原病の新分類を考えるために、酵素の臓器別発現、臨床症状、二次的な代謝異常による症状の修飾などを考慮した。その結果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分類するのが理論的であり、わかりやすいと考えられた。表3にその案を示す。また従来の肝型、筋型に加え脳機能の異常を持つ脳型も独立した病型として考慮する考え方が必要であると考えられた、

Glycogen storage disease: Rough Pathophysiological Classification (Sugie)	
<b>Due to primary biochemical problem</b>	
•	Liver form
•	Muscle Form
•	Cardiac Form
•	Brain form
•	Mixed form with above
<b>Due to secondary biochemical problem</b>	
•	with glycosylation defect
•	with functional vulnerability

表3 病態に基づく糖原病の新分類(案)

### D. 考察

先天代謝異常症は診断、検査法、治療法など進歩が著しい疾患分野であり、また希少疾患であることから、一般小児科医に役立つ診断・治療ガイドライン作成は重要である。学会主導で策定した診療ガイドラインは狭義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。今後の課題はこのガイドラインを定期的(3~4年程度)に改訂してゆくための準備をしておくことである。

これは学会主導で継続的な事業として立ち上げてゆくことも必要である。そして本ガイドラインを普及・導入・広報し臨床医に活用してもらう必要がある。またガイドライン公開後の医

療者の診療動向の変化、患者のアウトカムの変化も評価する必要がある。

糖原病は他の先天代謝異常症と同様に乳幼児・学童期の対応は小児科で行われるものの、成人科へのトランジションについては、まだ十分な連携はできていない。今後のトランジションは成人科と小児科(専門外来)の併用が最も現実的と考えられる。その際患者自体の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、患者自身がそれを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。今回中村らは肝型糖原病についての現状調査を行い、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思われる。

厚労省の指定難病に収載された肝型・筋型糖原病は重症度分類に先天代謝異常学会共通のものが採用されている。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。特に筋型では一般の先天代謝異常症とは異なり、発作がないときはほぼ正常な生活が送れ、投薬なども必要のない症例が多く、重症度の評価では指定難病に採択されることが困難な場合が多い。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。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。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。今回は一部

のみが改訂されたが、運用の状況を見ながらより良いものにしてゆく必要がある。

糖原病は古典的な肝型をプロトタイプとして診療、治療、分類がされているが、近年多彩な症状を併せ持つ症例も蓄積され、疾患の理解という意味では分類法も見直しが必要となっている。

#### 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も必要である。トランジションは医療者にとって大きな課題であり、できるところから少しずつ進めてゆく必要がある。

#### 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, Nijima 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
- 6) 杉江秀夫:筋型糖原病 神経内科研修ノート pp402 4、診断と治療社 2015年1月
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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 electrontransfer flavoprotein dehydrogenase (ETFDH) gene. *J Neurol Sci.* 2014 ;15;346(1-2):350-2
- 15) Miyauchi A, Monden Y, Watanabe M, **Sugie H**, Morita M, Kezuka T, Momoi M, Yamagata T. Persistent presence of the anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein autoantibody in a pediatric case of acute disseminated encephalomyelitis followed by optic neuritis. *Neuropediatrics.* 2014;45(3):196-9
- 16) Imagawa E, Osaka H, Yamashita A, Shiina M, Takahashi E, **Sugie H**, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saito H, Ogata K, Matsumoto N, Miyake N A hemizygous GYG2

mutation and Leigh syndrome: a possible link? Hum Genet. 2014;133(2):225-34  
17) 杉江秀夫:筋型糖原病 「代謝性ミオパチー」杉江秀夫総編集 診断と治療社 2014年5月

## 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 杉江秀夫. 「グリコーゲン代謝 筋肉から脳へ」第 5 6 回日本小児神経学会学術集會 会長講演、2014.5.30 浜松市
- 6) 杉江秀夫. 「発達障害の医療教育連携」 第 2 6 回栃木県小児保健会総会 2014.7.19 宇都宮市
- 7) 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 第 5 6 回日本小児神経学会学術集会、2014.5. 浜松

8) 池田尚広, 山崎雅世, 鈴木峻, 門田行史, 小坂仁, 杉江秀夫, 新保裕子, 山形崇倫: ミトコンドリア DNA m.3243A>T 変異を認められた mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes の 1 例 第 5 6 回日本小児神経学会学術集会、2014.5. 浜松

## G 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし