

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. 患者登録を基盤とした糖原病の調査研究と移行期・成人期医療体制
2. ガイドライン公開後の診療動向の検証と糖原病の新知見

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

筋型、肝型、肝筋型糖原病に関する調査研究について旧松原班で構築しその後引き継がれている JaSMin のデータベースを利用して現在の本邦における本症のトランジションの実態を調査することを提案した。

診療ガイドラインが日本先天代謝異常学会より刊行され2年経過し、事後調査を行う時期になっている。Web アンケートを利用した診療動向の変化を中心とした調査を計画した。

糖原病の臨床症状の多彩さが明らかになり糖原病は glycogenoses spectrum と定義すべきであることを報告し、病態に応じた新分類を提案した。

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、葵町こどもクリニック |
| 平出 拓也  | 浜松医科大学 | 小児科 | 診療助教            |
| 林 泰壽   | 浜松医科大学 | 小児科 | 診療助教            |
| 漆畑 玲   | 浜松医科大学 | 小児科 | 診療助教            |

A. 研究目的

糖原病（筋型・肝型）の病態の解明により、従来の治療法が見直され、新規診断患者については新たな治療法が試みられているが、成人年齢に達した患者についてはその情報が説明されているかどうか、また現状の診療状況が十分把握されていない。

今回は成人期に達した本症の患者の状況調査の準備と、2015年に公開されて2年が経過した糖原病に関する診療ガイドラインの有効性の検証について検討した。

B. 研究方法

1. 患者登録を基盤とした糖原病調査について

現在日本先天代謝異常学会主導で JaSMin データベースがあり、このデータベースを用いて表1に示すような Research Question を調査する。調査対象については「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班」を参考に検討する。特に移行期医療と成人診療科との関連についてのアンケートを準備する。

患者登録を基盤とした糖原病の調査研究  
と移行期・成人期医療体制



JasminなどのDatabaseの活用



Research Question:

- ・我が国の糖原病の自然歴はどうか？
- ・糖原病の移行期・成人期医療に何が必要か？
- ・糖原病の患者は何を求めているか？
- ・糖原病のわかりやすい分類案はあるのか？
- ・糖原病の新たな合併症にはどのようなものがあるか？
- ・その他……？

表1 成人期の糖原病患者の調査と Research Question

## 2. ガイドライン公開後の事後調査について

先天代謝異常学会監修の診療ガイドライン（診断治療基準）が2005年に公開され2年が経過した。その後の診療動向の変化など、本ガイドラインの意義を検証する必要がある（MINDS）。今回はそのためのアンケートを作成し、班会議での意見を集約し決定する。

（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. 患者登録を基盤とした糖原病調査について

本調査を行うには悉皆性を担保するために「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第3版」に準拠することがAMEDで推奨されている。マニュアルでは対象とする施設として一定の基準が示されている。特に全病院を対象としてベッド数による抽出を設定しているが、本症は希少である上に、専門性の高さから患者が一部に集中していると考えられるため、特別階層病院を中心に調査をすることが合理的であると思われる。従って調査対象としては代謝異常研究班の班員、およびガイドラインワーキンググループの委員などが所属する大学病院、一般病院に絞って調査することとした。成人期の状況調査については表2に示すように、成人科の関与、トランジションに関する主治医の意見などを中心にまとめた。

## 2. ガイドライン公開後の事後調査について

糖原病に関してのガイドライン公開後の診療動向の変化については、特にFernandes 負荷テスト

|    |  |
|----|--|
| 1  | 医師になって何年になりますか   |
| 2  | 現在診療している糖原病の病型についてお答えください  |
| 3  | 診療中の糖原病の症例数を教えてください  |
| 4  | 15歳以上の患者の症例数を教えてください   |
| 5  | 現在診療中の症例で他科との併進がある成人診療科はどれですか  |
| 6  | トランジションについてどのような形が好ましいですか  |
| 7  | トランジションについて今までに他科への診療依頼をしたことがありますか                                       |
| 8  | トランジションがうまくいかなかった事例では何が問題でしたか  |
| 9  | 日本先天代謝異常学会編集の「診療ガイドライン2015」が発行される以前についてお聞きします。Fernandesの負荷テストについてお答えください |
| 10 | 日本先天代謝異常学会編集の「診療ガイドライン2015」が発行された以後についてお聞きします。Fernandesの負荷テストについてお答えください |
| 11 | 日本先天代謝異常学会編集の「診療ガイドライン2015」が発行される以前についてお聞きします。糖原病の診断として以下のどれで診断していますか    |
| 12 | 日本先天代謝異常学会編集の「診療ガイドライン2015」が発行された以後についてお聞きします。糖原病の診断として以下のどれで診断していますか    |
| 13 | あなたは日本先天代謝異常学会編集の「診療ガイドライン2015」を知っていますか                                  |
| 14 | あなたの施設では日本先天代謝異常学会編集の「診療ガイドライン2015」を参考にしていますか                            |
| 15 | 「診療ガイドライン2015」の内容についてどのようにお考えですか   |

表2 アンケート内容

におけるグルカゴン負荷の扱い、診断バッテリーとして何を用いているか、ガイドラインの有用性の3点についてアンケートを作成した。

この3点に絞ったのは、この点を分析すればこのガイドラインが実際利用されているかどうかのよい目安になると考えられるからである。表2に成人期医療の現状も含むアンケート調査を作成した。アンケートはWebで回答できるようにした。

## 3. 糖原病の新分類案について

糖原病のClinical Phenotypeが多様である事が近年報告されるに至り、従来の糖原病分類では不十分な面が出てきている。今回私案として病態を基盤にした表3に示すような新分類を作成した。

|  |
|--|
| <b>Glycogen storage disease:<br/>Pathophysiological Classification (Sugie)</b> |
| <b>Due to primary biochemical problem</b>                                      |
| • Liver form 0a, I, IV, VI, IX,  |
| • Muscle Form 0b, V, VII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV                        |
| • Cardiac Form IX,   |
| • Brain form phosphoglycerate kinase   |
| • Mixed form with above II, IIIa, IIIb   |
| <b>Due to secondary biochemical problem</b>                                    |
| • with glycosylation defect XIV  |
| • with functional vulnerability  |
| • with glucose intolerance I, III, IV, VI, IX                                  |
| • pancreatic $\beta$ -cell glycogenesis?                                       |

表3 糖原病の新分類（案）

## D. 考察

糖原病患者のトランジションの実情については十分わかっていない。今回のアンケート調査ではトランジションの現況を調査するとともに、主治医の考えについても併せて調査をするようにした。トランジションについては小児科学会の横谷らが考え方を報告している（表4）。実際どのようなトランジション形態が糖原病の患者では多いの

### 移行期医療の基本的考え方

1. 患者の権利
2. 身体の変化への対応
3. 人格の成熟への対応
4. 医療体制

### 小児慢性疾患のトランジションの3つの形態

1. 転科(トランスファー)
2. 分担して両方を見る
3. 今は小児科で継続する

表4 移行期医療の考え方と実際の状況

か、その理由は何かなどを今後検討し参考にしてゆく必要がある。

診療ガイドラインは公開されたのち一定期間を経てその有効性を検証することがMINDSでは推奨されている。今回は糖原病について代表的なガイドライン項目の診療動向をチェックすることで、全体の診療動向の変化を検証することとした。つまりFernandes負荷テストでは従来グルカゴン負荷テストをI型にも行っていたが、ガイドラインでは推奨しないとしている。この点の診療変化についてみることで、このガイドラインの検証を試みる。その他このガイドラインの使用状況なども併せてみることで、このガイドラインが日常診療に十分利用されているかどうかについてあわせて検証する。

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用いられているが、表3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考えると臨床病態を基盤とした新分類を開発してゆくことが糖原病の理解に重要であると考えられる。

## E. 結論

成人期の診療状況の実態把握は今後の診療を進めるうえで重要である。また診療ガイドライン2015の公開後の診療動向の検証は改訂の際に重要である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Yamazaki M, Sugie H, Oguma M, Yorifuji T, Tajima T, Yamagata T. : Sulfonyleurea treatment in an infant with transient neonatal diabetes mellitus caused by an adenosine triphosphate binding cassette subfamily C member 8 gene mutation. Clin Pediatr Endocrinol. 2017;26(3):165-169.
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, 2017 (再発刊)
3. 杉江秀夫, 杉江陽子: 【精神医学症候群(第2版)-発達障害・統合失調症・双極性障害・抑うつ

つ障害-】神経発達症群/神経発達障害群 遺伝的要因による神経発達障害 遺伝性代謝病 糖質代謝異常症(解説/特集) 日本臨床別冊精神医学症候群 I Page161-166, 2017

4. 杉江秀夫, 杉江陽子: (6) 糖原病(グリコーゲン代謝異常症)、(7) 先天性糖質代謝異常症 「内科学 11 版」矢崎義雄総編集 pp1773-1782 朝倉書店 東京 2017 年

### 2. 学会発表

1. 平出 拓也, 林 泰寿, 漆畑 伶, 朝比奈 美輝, 松林 朋子, 田口 智英, 鈴木 輝彦, 遠藤 雄策, 宮本 健, 平野 浩一, 杉江 陽子, 杉江 秀夫, 福田 冬季子: 当科における神経筋疾患症例の臨床経過について 第59回日本小児神経学会学術集会 大阪 2017.6.15-17
2. 福田 冬季子, 松林 朋子, 平出 拓也, 林 泰寿, 漆畑 伶, 杉江 秀夫: 糖原病 III 型の食事療法が筋に及ぼす影響についての検討: 高炭水化物頻回摂取療法とケトン食療法の比較 第59回日本小児神経学会学術集会 大阪 2017.6.15-17
3. 森田 篤志, 西上 奈緒子, 中原 智子, 岩淵 敦, 鴨田 知博, 福田 冬季子, 杉江 秀夫: 低身長の主訴から IX 型糖原病と診断した 1 例. 第120回日本小児科学会学術集会 東京 2017.4.14-16
4. 福田 冬季子, 松林 朋子, 杉江 秀夫: 筋型および肝型糖原病の診断支援の現状. 第120回日本小児科学会学術集会 東京 2017.4.14-16
5. 藤野 雄三, 中村 拓真, 田中 章浩, 笠井 高士, 千代延 友裕, 吉田 路子, 滋賀 健介, 杉江 秀夫, 平松 有, 岡本 裕嗣, 高嶋 博, 水野 敏樹: PYGM 遺伝子新規変異 c.865G>A を認めた McArdle 病の一例. 第58回日本神経学会学術集会 京都 2017.9.16-21

## 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