

糖原病に関する調査研究：糖原病診療実態及びガイドライン 2015 公開後調査およびガイドラインの pitfall

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

調査目的：

我が国における糖原病患者の特に診療状況の現状調査について、好発糖原病に関する診療の現状および トランジションの現況について調査を行った。またガイドライン 2015 公開前後の評価について、利用状況と評価、ガイドライン 2015 による診療動向変化：診断に与えた影響と推奨に基づいた診療がなされているかを調査した。

結果：

糖原病では IX 型、I 型、III 型が多く診療されていた。またトランジションの在り方では小児科と成人科の併診が好ましいという意見が多かった。ガイドライン 2015 は 90%の臨床医が参考にしていたが、満足度は約 77%にとどまった。ガイドライン 2015 公開後の診療動向ではガイドラインで I 型に対してグルカゴン負荷テストを推奨しないと指摘したところ、ガイドライン公開後には I 型に対してはグルカゴン負荷テストを施行する施設が明らかに減少し、ガイドラインの影響を受けた診療動向の変化が読み取れた。

研究協力者氏名

福田 冬季子 浜松医科大学 小児科 准教授
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院長
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）の治療は病態の解明が進むことで、特に新規診断患者については新たな治療法が試みられ成果を上げている。また日本先天代謝異常学会編集の「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」(以下ガイドライン 2015) が公開されてから約 3 年たち、ガイドライン 2015 がどのように診療医に影響を与えているか診療動向調査を合わせて行った。

B．研究方法

1. 調査方法について

Google Form を用いた Web アンケートを使用した。本調査法は現在幅広く使用されている調査アプリケーションで、内容は暗号化され基本的にはセキュリティは確保されている。なおアンケートの回答の前に暗証番号を設定し、Web 調査に入れるようにさらに設定を追加した。本疾患が希少疾患であり、診療医師は専門性の高い医師に限定されている場合が多い。従って調査対象は本研究班の班員及び深尾班の班員、研究協力者といった専門性の高い医師群とした。なお調査に当たり常葉大学倫理委員会で承認を得た（2018-002H）。

2．調査内容について

1．糖原病の診療状況調査：

全糖原病病型の 90%を占める好発糖原病（I 型、III 型、V 型、VI 型、IX 型）を調査対象とした。（II

型については今回の調査からは除外した。

2. ガイドライン 2015 公開前後の診療動向調査：
「利用状況と評価」、「ガイドライン 215 による診療動向変化・検査、特に遺伝子検査、フェルナデス負荷テストの位置づけがどのような変化をしているか」、「ガイドライン 2015 自体の評価」である。

各設問内容について以下のように示す。

- 1) 性別
- 2) 勤務地域
- 3) 経験年数
- 4) 現在診療している糖原病患者の病型
- 5) 診療中の糖原病患者の症例数
- 6) 診療中の糖原病患者のうち 15 歳以上の症例数
- 7) 現在診療中の 15 歳以上の糖原病患者で他科と併診している成人診療科
- 8) トランジションについてどのような診療形態が好ましいか
- 9) 8 でそのその他と答えた方は具体的に記入
- 10) トランジションについて今までに成人科への転科依頼をしたことがあるか
- 11) 10 で「はい」と答えた方で、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か
- 12) 日本先天代謝異常学会編集の「ガイドライン 2015」が発行される以前：Fernandes 負荷テストのうちルーチンに行っている内容
- 13) 日本先天代謝異常学会編集の「ガイドライン 2015」が公開後：Fernandes の負荷テストのうちルーチン行っている内容。
- 14) 日本先天代謝異常学会編集の「ガイドライン 2015」発行される以前：I 型糖原病の診断の順序
- 15) 日本先天代謝異常学会編集の「ガイドライン 2015」発行される以後：I 型糖原病の診断の順序
- 16) 日本先天代謝異常学会編集の「ガイドライン 2015」発行後：糖原病の確定診断として一つ選ぶとしたら以下のどれを選択
- 17) 糖原病の診断のための貴院における肝生検の頻度について「ガイドライン 2015」発行以前と発行後の比較
- 18) 日本先天代謝異常学会編集の「診療ガイドライン 2015」を参考にしているかどうか
- 19) 「診療ガイドライン 2015」の内容についての評価（5 段階評価）

C. 研究結果

1. 対象について

本調査対象は 32 名であった、23 名の回答であった（72%）。男性 60%、女性 40%で 72%が医師となつて 21 年以上であった。

2. 糖原病の診療状況/症例数について

症例数 52 例のうち IX 型、I 型、III 型の診療件数で 73%を占めていた。

3. 診療症例のうち 15 歳以上の症例について

25 名（48%）の症例が 15 歳以上で、そのうち I 型が最も多く（36%）、次に III 型、IX 型であった。

4. 15 歳以上で他科と併診している症例について

I 型、III 型の併診例が多く特に消化器、内分泌、循環器、腎臓内科、および移植外科などであった。

5. トランジションについて望ましい診療形態

90%の診療医師が「小児科と成人科の併診」を選択していた。

6. ガイドライン 2015 公開前後での Fernandes 負荷テストの動向について

I 型の診断目的ではグルカゴン負荷テストがほとんど施行されなくなり、グルコース負荷のみあるいは負荷テストを行わない傾向が見られた。

7. I 型の診断に用いる検査方法について

ガイドライン公開後では I 型の診断としてはまず好発遺伝子変異の検索を選択する医師が増加していた。

8. ガイドラインの評価について

ガイドライン 2015 は 90%の施設で利用されていたが、その 5 段階評価では「満足 + とても満足」（77%）とおおむね良好であるものの「どちらでもない + 不満」（23%）と一部内容に不満を持つ意見もあった。

D. 考察

今回の調査は悉皆性を考慮した厚生労働省の指針に基づく全数調査ではなく、本疾患が希少疾患であるという特質を考慮して、あえてエキスパート集団、特に班会議の班員・研究協力者を対象とした。

おそらく我が国における大部分の症例が限定された代謝異常症のエキスパートに診療を受けていることが予想されるため、調査対象を限定したものとした。

我が国における糖原病の診療状況、糖原病患者のトランジションの実情については明らかではないが、今回の調査では I 型、III 型、IX 型の診療数が多

かった。これは本研究室で30年間にわたる症例頻度で予想された実績を反映していた。しかし15歳以上の症例で現在経過を追跡できている症例ではI型、III型が多く、他臓器の合併症を有する病型である事が原因となっていると思われる。したがって他科併診の症例もI型、III型が多い。一方糖原病IX型は、特にIXa型が圧倒的に多く占め予後は良好であることから、症例数は多いものの年齢が進むにつれ診療の継続がなくなることを示している。したがって糖原病をフォローするうえで、IX型はbenign glycogen storage diseaseといえる。

トランジションについては、「小児科と成人科の併診」を希望する医師が90%を占めた。これは最も現実的と考えられ、この状況が今後も続くことが想像できる。

診療ガイドラインは公開された後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、ある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。特に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、薬事情報でI型の診断には用いないことが望ましいことが報告されたため「ガイドライン2015」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た。グルカゴン負荷テストは使用数が明らかに減少し、「ガイドライン2015」により診療動向に変化があったと考えられた。「ガイドライン2015」の評価についてはおおむね良好であり、90%以上の施設で利用されていることから、有用性は認められるが今後さらに改訂を継続し我が国における糖原病診療が均てん化したレベルで行われることが必要である。

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. Iijima H, Iwano R, Tanaka Y, Muroya K, Fukuda T, Sugie H, Kurosawa K, Adachi M.:
Analysis of GBE1 mutations via protein

expression studies in glycogen storage disease type IV: A report on a non-progressive form with a literature review.

Mol Genet Metab Rep. 2018 Sep 13;17:31-37 2.

2. Yokoi K, Nakajima Y, Ohye T, Inagaki H, Wada Y, Fukuda T, Sugie H, Yuasa I, Ito T, Kurahashi H. Disruption of the Responsible Gene in a Phosphoglucomutase 1 Deficiency Patient by Homozygous Chromosomal Inversion. JIMD Rep. 2018 May 12 3.

3. 漆畑 伶, 杉江 秀夫:【小児疾患の診断治療基準】(第2部)疾患 神経・筋疾患 遺伝性運動感覚ニューロパチー(解説/特集) 小児内科 50 巻増刊 Page782-783
4. 杉江 秀夫, 杉江 陽子:指定難病最前線 (Volume68) 肝型糖原病と筋型糖原病 新薬と臨牀 67 巻 9 号 1125-1131

2. 学会発表

1. 武中 優, 関谷 博顕, 立花 久嗣, 千原 典夫, 上田 健博, 関口 兼司, 西野 一三, 大野 欽司, 杉江 秀夫, 戸田 達史:反復刺激試験で神経筋接合部異常が示唆された Phosphoglucomutase 1 欠損症の一例(会議録)第60回日本神経学会学術集会 大阪、2019.22-25
2. 田中 雅大(名古屋大学 大学院医学系研究科小児科学), 夏目 淳, 伊予田 邦昭, 金村 英秋, 久保田 雅也, 小島原 典子, 田辺 卓也, 吉永 治美, 新島 新一, 浜野 晋一郎, 三牧 正和, 杉江 秀夫, 福田 冬季子, 前垣 義弘:熱性けいれん診療ガイドライン 2015 による小児科医の診療行動変化の全国調査 第60回日本小児神経学会学術集会 東京 2018.5.31-6.2

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