

糖原病に関する研究：

糖原病診療（ガイドライン 2015 を含む）に関するいくつかの課題

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：

糖原病患者の診療および「ガイドライン 2015」について、いくつかの課題を抽出し、抽出した項目（～）について分析検討した。

ガイドラインの今後、病型診断における Fernandes 負荷の位置づけ、血球における酵素診断

結果：

ガイドライン公開後の診療動向調査では特に Fernandes 負荷テストの施行状況に変化がみられた。これはガイドラインでグルカゴン負荷テストを推奨しないと記載してあることが反映されていると考えられ、ガイドライン 2015 が診療動向に影響を与えたと考えられた。

Fernandes 負荷テストは次第に施行されない傾向にあったが、グルコース負荷テストについては最も多くスクリーニングとして行われていた。Fernandes 負荷テストはスクリーニングとして一定の意義があると考えられた。

血球で確定診断できる糖原病は II、III、IV、IXa1、IXb、IXc 型である。

結論：

Fernandes 負荷テストは一定の意義があるが、酵素診断、遺伝子診断が進歩した現在、その役割は少なくなった。恐らくスクリーニングとしてグルコース負荷を施行し、その後血球での酵素診断、遺伝子検査という形で今後ガイドラインの変更が予想される。

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

A．研究目的

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 4 年が経過し、どのような診療動向の変化を起しているのかは重要な課題である。今回は糖原病の診療状況、診断スクリーニング法、ガイドライン 2015 の課題を検討し、ガイドライン改訂に対する問題点を明らかに

する。

B．研究方法

1. Fernandes 負荷テストの分析

我々の研究室に酵素活性測定の依頼のあった症例の中で、Fernandes 負荷が行われている症例について後方視的に集計し、ガイドライン 2015 公開前後それぞれ 3 年間の動向について検討した。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（Expert）とそれ以外（Non-Expert）に分けて集計した。

2. 調査内容について

1. ガイドライン 2015 公開前後の診療動向調査：

昨年度施行した Web アンケート調査について、Expert, Non-expert の対比を全糖原病病型の 90% を占める好発糖尿病 (I 型、III 型、V 型、VI 型、IX 型) で行った。

2. Fernandes 負荷テストの動向と酵素診断との対比:

Fernandes 負荷テストによる病型診断と実際の酵素診断の結果について比較した。

C. 研究結果

1. 対象と Fernandes 負荷テストについて

ガイドライン公開前後 3 年間で Fernandes 負荷が施行してあった症例はガイドライン公開前 Expert 9 例、non-Expert 41 例、ガイドライン公開後 Expert 15 例、non-Expert 27 例であった。Fernandes 負荷テストを施行する頻度は公開前、後ともに Non-expert のほうが高かった。

		cases	Fernandes 施行	Glucagon (Fasting)	Glucagon (P-Prandial)	Glucose
GL公開前	Expert	9	4 (44%)	2 (22%)	1 (11%)	4 (44%)
	Non-Exp	41	31 (76%)	22 (54%)	17 (41%)	30 (73%)
GL公開後	Expert	15	7 (47%)	4 (27%)	4 (26%)	8 (53%)
	Non-Exp	27	21 (78%)	14 (52%)	10 (37%)	17 (63%)

<表 1. Expert, Non-expert における Fernandes 負荷の施行>

2. 依頼検体の診断率

依頼検体の糖原病の臨床診断と酵素診断で欠損があった症例の比較では、特にガイドライン公開後では Expert の診断率が Non-expert を上回っていた。

	試料数	酵素診断で欠損あり	診断率
総数 (GL前)	50	31	62%
総数 (GL後)	40	29	73%
GL前			
Expert	9	6	67%
Non Expert	41	25	61%
GL後			
Expert	13	11	85%
Non Expert	27	18	67%

<表 2. Expert, Non-expert における糖原病の診断率>

3. Fernandes 負荷テストと酵素診断との比較について

群	Fernandes 負荷内容	Fernandes 診断	酵素診断 (%)	一致率
A 28例	グルコース	III 4例	III 1例 25%	55%
	グルカゴン (Fasting/postprandial)	VI 5例 IX 13例	VI 2例 40% IX 9例 69%	
B 9例	グルコース	III,VI 2例	III,VI 2例 100%	63%
	グルカゴン (Fasting)	IX 6例	IX 3例 50%	
C 14例	グルコース	I 3例	I 3例 100%	100%
D 27例	未施行 (臨床診断)		III 6例	
			VI 2例 IX 7例	

<表 3. Fernandes 負荷テスト内容と酵素診断の関係>

A: グルコース負荷、グルカゴン負荷 (空腹時、食後 2 時間) 施行した症例、B: グルコース負荷、グルカゴン負荷 (空腹時) 施行した症例、C: グルコース負荷のみ施行した症例、D: Fernandes 負荷テスト未施行の症例とに分けて検討した。グルコースのみの負荷 (C) はすべて I 型疑い例の身に施行されていて、診断率は % であった。全体的な Fernandes 負荷テストでの病型診断と酵素診断の一致率は 61% であった。ただし IXa2 と遺伝子診断で確定した例を加えると診断一致率は 73% であった。

D. 考察

Fernandes 負荷テストによる病型診断と酵素診断の一致率は 35.4% (杉江ら 2005 年) であったが今回の検討では 73% であった。Fernandes の負荷試験は古典的な方法であり、酵素活性測定や遺伝子解析が進歩した現在、必ずしも糖原病の型を明確に区別できるわけではないこともわかっている。しかし網羅的な酵素診断や遺伝子診断は避けるべきであり、Fernandes 負荷テストは大まかなスクリーニングや型の鑑別診断に一定の有用性がある。また Fernandes の負荷テストの施行動向はガイドライン 2015 公開前後でグルカゴン負荷の頻度が減少し、I 型ではグルコース負荷のみの症例が多くなった。これはガイドライン 2015 公開による、診療動向の変化ではないかと思われる。

E. 結論

Fernandes の負荷テストは古典的ではあるが有効なスクリーニング法である。またガイドライン 2015 公開により、グルカゴン負荷テストの頻度が減っていることが判明し、ガイドライン 2015 が診療動向に影響を及ぼしていると思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Tanaka M, Natsume J, Hamano SI, Iyoda K, Kanemura H, Kubota M, Mimaki M, Niijima SI, Tanabe T, Yoshinaga H, Kojimahara N, Komaki , Sugai K, Fukuda T, Maegaki Y, Sugie H.: The effect of the guidelines for management of febrile seizures 2015 on clinical practices: Nationwide survey in Japan. Brain Dev. 2020 Jan;42(1):28-34. doi: 10.1016/j.braindev.2019.08.009. 2 .
2. Ago Y, Sugie H, Fukuda T, Otsuka H, Sasai H, Nakama M, Abdelkreem E, Fukao T.: A rare PHKA2 variant (p.G991A) identified in a patient with ketotic hypoglycemia. JIMD Rep. 2019 May 28;48(1):15-18. doi: 10.1002/jmd2.12041
3. 武中優, 関口兼司, 関谷博顕, 大野欽司, 杉江秀夫, 松本理器: 神経筋接合部異常が示唆された phosphoglucomutase 1 欠損症の 1 例 臨床神経学 2020 27;60(2):152-156

なし

3 . その他

なし

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 第 60 回日本神経学会学術集会 大阪、2019 年
2. 田中 雅大, 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 53 回日本てんかん学会学術集会 神戸 2019 年
3. 福田 冬季子(浜松医科大学 小児科), 漆畑 伶, 林 泰壽, 石垣 英俊, 平出 拓也, 高橋 正紀, 鈴木 ゆめ, 石毛 美夏, 杉江 秀夫: 進行性筋力低下を示す糖原病 3 型の予後についての調査研究 成人症例の解析 . 第 61 回日本小児神経学会 名古屋 2019 年

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