

糖原病に関する研究：

1. 糖原病症例の移行期・成人期医療体制および糖原病診療実態とガイドライン 2015 公開後の診療動向の検証
2. 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および Fernandes 負荷テストの診断的意義の検討

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

3 年間の研究期間に以下の 3 研究課題について検討した。

1. 糖原病症例の移行期・成人期医療体制および糖原病診療実態とガイドライン 2015 公開後の診療動向の検証を Web アンケートで調査した。糖原病では IX 型、I 型、III 型が多く診療されていた。糖原病患者の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 2015 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と考えられた。
2. 今後新たな疾患に対してガイドラインを作成する場合には、どのような対象疾患を考慮すべきか、ガイドライン利用者としてどのような医療者を対象とするか、公開後のガイドラインの有効性の検証の 3 点を慎重に検討する必要がある。
3. 糖原病診断のスクリーニングに用いられている Fernandes 負荷テストの動向と有用性について再検証し、Fernandes 負荷テストによる糖原病病型診断と酵素診断の一致率は 73%であり、一定の診断的意義を持つと考えられた。

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

A. 研究目的

糖原病はグリコーゲン分解あるいは合成に関わる酵素の先天的な欠損により発症する。

3 年間の分担研究課題として 糖原病の成人期医療のあり方及びガイドライン 2015 公開後の診療動向の評価(初年度、2 年度)、ガイドライン策定に関する注意点(2 年度、最終年度)、Fernandes 負荷テストの有用性についての検証(最終年度)、の 3 点について検討を行った。

B. 研究方法

(1) 糖原病症例の移行期・成人期医療体制およ

び糖原病診療実態とガイドライン 2015 公開後の診療動向の検証(初年度、2 年度)

全糖原病病型の約 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 型は除く)。ガイドライン 2015 公開前後の診療動向調査としては「利用状況と評価」、「ガイドライン 2015 による診療動向変化・検査、特に遺伝子検査、Fernandes 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。

以下の設問について Google Form を利用した Web アンケートを行った。疾患の希少性からあえて悉皆性を除くための全数調査ではなく、中村班、深尾班の班員、研究協力者に対象を絞り調査を行った。以下が調査項目である。

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に行っている内容。

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：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」発行された以後：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)

(2) ガイドライン作成・改訂にあたって注意する点は何か? (2 年度、最終年度)

日本小児神経学会作成の「熱性けいれん診療ガイドライン 2015」、厚生省医療技術評価推進検討会「診療ガイドライン作成の優先疾患の選定方法 (1999)」を参考にガイドライン策定に関してどのような方針であるべきかについて考察した。

(3) 糖原病診断のスクリーニングに用いられている Fernandes 負荷テストの動向と有用性の検討 (最終年度)

血球を使用した酵素活性測定の依頼があった症例の中で、Fernandes 負荷テストが施行さ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 年間の負荷テストの施行状況と動向について検討した。本研究班及び深尾班の班員、研究協力者といった先天代謝異常疾患診療の専門性の高い医師群 (Expert) とそれ以外 (Non-Expert) の医師群に分けて集計した。また Fernandes 負荷テストによる病型診断と酵素診断の結果一致率も併せ

て検討した。

(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) 糖原病症例の移行期・成人期医療体制および糖原病診療実態とガイドライン 2015 公開後の診療動向の検証(初年度、2 年度)

1. 対象について : Web Form でのアンケート対象者は本研究班及び深尾班の班員、研究協力者の医師 32 名で、23 名から回答があった(回答率 72%)、男性 60%、女性 40%で、全体の 72%が医師となって 21 年以上であった。

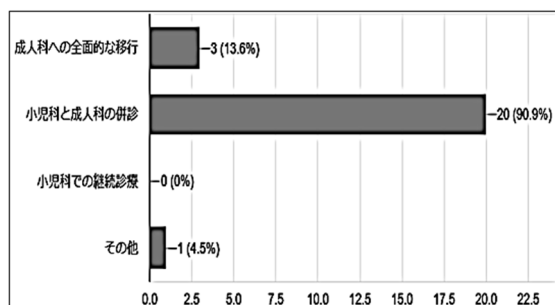
2. 糖原病の診療状況及び症例数について : 症例数 52 例のうち IX 型、I 型、III 型の診療件数で 73%を占めていた。

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 型で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について : 90%の診療医師が「小児科と成人科の併診」を選択していた(図 1)。小児科のみでの継続診療を望むものはなかった。

<図 1. 糖原病患者のトランジションに対する意見>



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 型を疑われた症例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 Fernandes 負荷テストを行わない傾向が見られた。

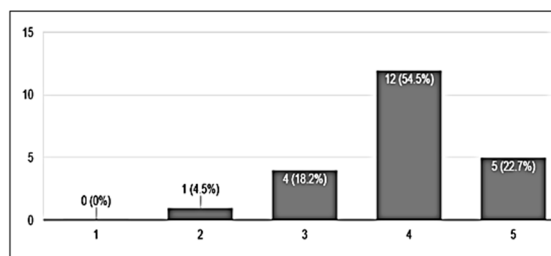
7. I 型の診断に用いる検査方法について :

ガイドライン公開後では I 型の診断で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(図 2)。

<図 2. ガイドライン 2015 に対する評価>



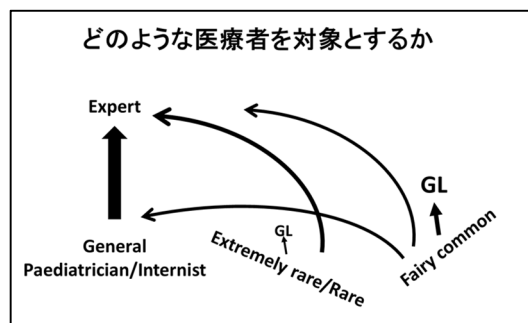
かなり不満

とても満足

(2) ガイドライン作成・改訂にあたって注意する点(2 年度、最終年度)

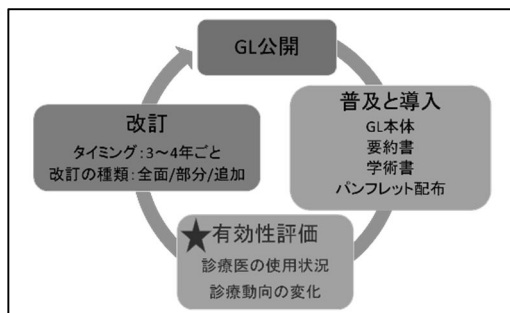
ガイドラインを作成するにあたっては どのような医療者を対象とするかを定義づけしておくこと、 どのような疾患を対象とするかを議論して選定する事(図 3)、 改訂、公開後のガイドラインの扱いについて図 4 のようなサイクルを

<図 3. ガイドライン利用の対象と疾患の選定>



6. ガイドライン 2015 公開前後での Fernandes

想定しておくことが重要である。



<図 4. ガイドライン公開後の改訂に受けた業務サイクル>

(3) 糖原病診断のスクリーニングに用いられている Fernandes 負荷テストの動向と有用性（最終年度）

ガイドライン 2015 公開前後 3 年間で Fernandes 負荷テスト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ガイドライン 2015 公開前、後ともに Non-expert のほうが高かった(表 1)。

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

<表 1. Fernandes 負荷テスト実施状況>

	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. ガイドライン 2015 公開前後の Fernandes 負荷テストの実施と診断率>

依頼検体の糖原病の臨床診断と酵素診断によ

る確定診断で何らかの糖原病で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(表 2)。

次に Fernandes 負荷テストの負荷内容を 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 型疑い例のみに施行されていて、診断率は 100% であった(表 3)。

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 負荷テストの負荷内容による診断>

依頼検体における Fernandes 負荷テストでの病型診断と酵素診断の一致率は全体では 61% であった。ただし血球で酵素診断ができない IXa2 について遺伝子診断で確定した例を加えると Fernandes 負荷テストの病型診断一致率は 73% であった(表 4)。

items	Diagnosis confirmed
Overall Reliability Status	61% 73%*
GSD I vs Fernandes	100%
Non-Diagnostic Results	58%
No test/only clinical diagnosis	56%

<表 4. Fernandes 負荷テストと酵素診断の病型診断一致率。

* ; 酵素診断できない IXa2 を遺伝子診断で確定した場合を加えた場合>

D . 考察

Web アンケートで回答対象とした医師は調査疾患(糖原病)が希少疾患であることを考慮し、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。厚生労働省は症例の臨床的な調査においては悉皆性を考慮した指針に基づく全数調査を推奨しているが、我が国における糖原病症例の大部分が代謝異常症のエキスパートの診療を受けているため、今回のように調査対象を限定したものとした。

糖原病の診療状況、糖原病患者のトランジションの実態について現在までに本邦での調査は行われていないが、今回の調査結果では外来診療における糖原病の病型としてはI型、III型、IX型の診療数が多かった。一方15歳以上の症例ではI型、III型が多く、IX型は激減していた。I型、III型は合併症があることから終生の医療機関への関わりが必要なためと思われる。それに反しIX型は予後の良いIXa1,2型が大部分を占めるため、思春期を過ぎると肝機能、臨床症状もほぼ軽快するため、年齢が進むにつれ診療の継続が少なくなることによると考えられる。

糖原病患者のトランジションに対する医師の意識は、成人年齢に達してからも「小児科と成人科の併診」を希望する医師が90%を占めた。これは代謝性疾患の特殊性から、家族も専門性のある医師に継続的に診療を受けたいという希望があり、成人年齢になっても小児科で通院している症例が多いためと考えられる。現状では最も現実的と考えられる。一方小児科のみでの継続診療を望む医師は0%であった。これは小児科領域では遭遇しない成人病などの診療には小児科医は不慣れなことから、小児科のみで患

者を全身管理することが困難と考えているからと思われる。

診療ガイドラインの目指すものは、ある疾患について国内のどこでも、その疾患の専門医でなくても、均てん化した医療が受けられるようにするための一指針である、従ってガイドラインを作成するにあたっては策定疾患を選定することと並行してガイドラインを利用する対象医師についても検討を進めてゆくことが必要である。厚労省の指針では疾患の選定にあたっては比較的症例数の多いものを取り上げることになっているが、先天代謝異常症自体は希少疾患であり、その点は一般的なガイドラインとは異なる面を持っている。ガイドラインは公開したのち、そのガイドラインによりどのように診療動向が変化したか(より良い診療につながったか?)を検証することが重要である(INDS)。そのためガイドライン公開後は一定のスケジュールを立てて対応の準備を整えておくことが必要である。今回は糖原病について、Fernandesの負荷テストの中のグルカゴン負荷テストの施行について検討した。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2015」ではI型ではこれを推奨しないとしている。この点を調査することで、ガイドラインの診療に対する影響を見た。グルカゴン負荷テストは施行数が明らかに減少し、「ガイドライン2015」により医師の診療動向に変化があったと考えられた。なお「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、医師に十分受け入れられている状況と思われた。

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。15 年前のデータと比較すると飛躍的に Fernandes 負荷テストにより病型診断率が向上しているが、これは臨床的に糖原病を疑う臨床家の診断能力の向上にもよるのではないかと考えられる。総合的に考えると、Fernandes の負荷試験は古典的な方法ではあるものの、一定の有用性が認められた。

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。またトランジションは医療者にとって大きな課題であるが疾患の特異性も考慮した上で、その疾患にふさわしいトランジションの形態を個別に検討することが必要である。糖原病の診療、診断について現状ではガイドライン公開後に一定の診療動向の変化が認められ、今後さらによりよく改訂してゆくことが望まれる。

F. 研究発表

1 . 論文発表

1. Yamazaki M, Sugie H, Oguma M, Yorifuji T, Tajima T, Yamagata T. : Sulfonylurea 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
5. 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
6. 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 .
7. 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
8. 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
9. Tanaka M, Natsume J, Hamano SI, Iyoda K, Kanemura H, Kubota M, Mimaki M, Nijima SI, Tanabe T, Yoshinaga H, Kojimahara N, Komaki , Sugai K, Fukuda T, Maegaki Y, Sugie H.: he 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 .
10. 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
 11. 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

2 . 学会発表

1. 平出 拓也, 林 泰寿, 漆畑 伶, 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
6. 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
7. 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
8. 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
なし
- 3 . その他
なし