

分担研究課題名

「グルコーストランスポーター1 欠損症に関する調査研究」

診療ガイドラインを策定する上での「患者・家族会参加」の課題

分担研究者： 伊藤 康 （東京女子医科大学 講師）

研究要旨

グルコーストランスポーター1（glucose transporter type 1；GLUT1）欠損症の診療ガイドラインを策定する上での課題を検討した。本症の診療に主に携わっているのが小児神経科医であることに対しては、先天代謝異常症としての側面や、未診断の成人例の存在および成人期の管理について強調した。既存の診断基準との整合については、問題点を抽出し、研究協力者の意見を参考に新しい診断基準を作成した。安定供給が懸念されている特殊ミルク（ケトンフォーミュラ®）の使用に関する記述に関しても配慮が求められた。診療ガイドラインの策定過程において、患者・家族会が、どのタイミングで参加し、どのように関与するかの課題は未確定のように思われる。本症の診療ガイドラインの策定過程では、エキスパートである研究協力者による助言、批判的校閲を受けたガイドライン原案について、Glut1 異常症患者会に意見を求めた。役員9名が精読し、「成人期の課題」に関する3つの問題点が挙げられ、患者会で抽出した16歳以上の会員23名にEメールで意見を求め、13名から得られた回答が患者会により患者側の意見として集約された。今回の患者参加・関与の形式でも、患者視点の意見に医療者が傾聴することはでき、また、医療の現実を患者（社会）に伝える機会ともなり、双方向性のコミュニケーションが成立するという患者参加の目的は十分達成できた。医療者が原案を作成した後に、患者・家族会に意見を求めるのが適切なタイミングで、患者・家族の多様な意見を反映させることの難しさより、代表者・役員に意見を集約してもらうことが有用であった。

研究協力者氏名

青天目 信（大阪大学大学院医学系研究科小児科 講師）
小国 弘量（東京女子医科大学小児科 名誉教授）
高橋 悟（旭川医科大学小児科 准教授）
夏目 淳（名古屋大学大学院医学系研究科障害児(者)医療学 教授）
柳原 恵子（大阪母子医療センター小児神経科 部長）
下野 九理子（大阪大学大学院連合小児発達学研究科 准教授）
藤井 達哉（滋賀県立小児保健医療センター小児科・滋賀県病院事業庁技監）

中務 秀嗣（東京女子医科大学小児科 助教）

A. 研究目的

グルコーストランスポーター1（glucose transporter type 1；GLUT1）欠損症の診療ガイドラインを策定する上でいくつかの課題があり検討した。その中でも、患者・家族会が、どのタイミングで参加し、どのように関与するかの課題は未確定であったため、診療ガイドライン作成における今回の経験をもとに、現実的な参加・関与形式について、さらに検討した。

B. 研究方法

今回のGLUT1欠損症における診療ガイドライン策定過程での課題をあげた。特に、患者参加に関する課題は自験における参加・関与形式を紹介し、文献的考察を行った。

(倫理面の配慮)

本研究では個人情報扱っておらず、特に倫理的配慮を必要としない。

C. 研究結果

GLUT1欠損症の診療ガイドラインを策定する上での課題をあげた。

1) 「小児神経疾患としての疾患分類」

主に小児神経科医が診療に携わっている本症において、先天代謝異常症としての側面や、未診断の成人例の存在および成人期の管理について強調する必要があった。“代謝性脳症”という疾患概念の強調し、ミニコラムを用いることで、酵素欠損症とは異なった“トランスポート異常症”という代謝異常症のカテゴリーを概説した。“脳のエネルギー代謝経路図”を採用し、病態とケトン食療法の作用機序が容易に理解できるようにした。未診断の成人例を含めて早期診断に役立つように“早期診断のための手がかり”、“軽症例”や“成人例”の記述を行った。

2) 「既存の診断基準との整合」

既存の診断基準として、日本小児神経学会共同研究支援 (No.11-05)、小児慢性特定疾病 (先天代謝異常 番号73)、指定難病 (番号248) があるが、これらの診断基準における問題点を抽出し、研究協力者の意見を参考に新しい診断基準を作成した。

<診断基準>

①疑診

- (1) 乳児期発症の初発症状
- (2) 認知機能障害、後天性小頭症
- (3) (複合的) 運動異常症
- (4) てんかん発作 (特に、早期発症全般てんかん)
- (5) 非てんかん性発作 (特に、発作性労作誘発性ジスキネジア)

(6) 症状が空腹、疲労、運動で増悪し、糖質摂取、休息で改善

(7) 慢性神経症状の程度が変動

(8) 脳波異常が食事やグルコース静注で改善

(9) KD療法による症状の改善

(10) (1)~(5)の症状や(6)~(9)の特徴的な所見を認める家族の存在

(1)~(5)の症状のうち1つ以上、および(6)~(9)の特徴的な所見や(10)の家族歴うち1つ以上があれば、疑診例とする。

②確定診断

(1) (低血糖の不在下で) 髄液糖値低下、および髄液乳酸値正常~低下

(2) 病因となる*SLC2A1*遺伝子変異の同

(3) 赤血球 3-O-メチル-D-グルコース取り込み能の低下 (現状、必須検査ではない)

疑診例に対し、(1)~(3)のうち1つ以上を認める時、確定診断とする。

疑診で、中核症状 (1) ~ (5) では初発症状、慢性神経症状、さらにてんかん発作と非てんかん性発作と分けたこと、GLUT1欠損症に特徴的な所見 (6) ~ (9) を一つのカテゴリーとしたこと、家族例 (10) にも対応していることがポイントである。また、確定診断法に赤血球 3-O-メチル-D-グルコース取り込み試験の記載があると髄液糖低値や遺伝子変異を認めない時に検査可能施設の問い合わせが多かったため、必須検査でなく、研究目的であれば行われることがあると記載した。

3) 「特殊ミルク問題」

安定供給が懸念されている特殊ミルク (ケトンフォーミュラ®) の使用に関する記述に関しても配慮が求められた。当初、生活の質の向上に結びつくケトンフォーミュラの応用 (乳児に対するケトン食療法以外の使用法) についても記述することを検討したが、高額かつ供給問題のこともあり、便利な使用法としての記述に関しては、今後の課題として保留した。

4) 「患者・家族会の参加・関与」

診療ガイドラインの策定過程において、患者・家族会が、どのタイミングで参加し、どのように関与するかは未確定のようである。

本症の診療ガイドラインの策定過程では、エキスパートである研究協力者による助言、批判的校閲を受けたガイドライン原案について、Glut1異常症患者会に意見を求めた。役員9名が精読し、「成人期の課題」に関する3つの問題点が挙げられ、患者会で抽出した16歳以上の会員23名にEメールで意見を求め、13名（16~38歳）から得られた回答が患者会により患者側の意見として集約された。その後、患者視点の意見を反映させた診療ガイドライン改定案を患者会に再度呈示し、異論なしの返答を得たことで、最終版として脱稿した。

家族会からは、役員のみでの共有、家族会でピックアップした方にのみ共有、会員全体で共有のいずれの対象にするべきかという質問があった。家族会より、会員全員になると60家族以上となるため、病気や治療に関する知識や経験、見方も様々で、主観的な意見も出てくるかもしれないという危惧や、一方で、年長の患者、長年治療をしてきている患者やその家族の疑問や意見は貴重という助言があり、会員全員に意見を求める方式はとらなかった。

D. 考察

米国医学研究所 (Institute of Medicine) の定義では、臨床ガイドラインは、「特定の臨床状況での適切な医療について、医療専門家と患者の意思決定を支援する (assist practitioner and patient decisions) ために系統的に作成された文書」とされている [1]。診療ガイドラインの利用者として“患者”が明記されたこと、目的は“支援 (assist)”であり、規制や指示 (regulate, order, direct) ではないこと、“医療専門家” (医師に限定しない専門職従事者) としたことによりチーム医療を想定していることが重要である。「病気と共に生き、対処していくこと」、「患者が重要と考えるアウトカム」、「治療の利益と害に関する認知」、「治療やケアの受容性」、「治療の選択肢に対する患者の嗜好」、「患者の情報や支援のニーズ」などの事柄に関して、患者は専門的知識を持っていることより、患者参加が必要と考えられた [2]。

AGREE 共同計画 (Appraisal of Guidelines Research and Evaluation) による評価項目の一つに「患者の意見や嗜好も取り入れられたか」がある [3]。方法としては、ガイドライン作成

の過程で、「患者の代表を含める」、「患者のインタビューから情報を得る」、「患者の経験に関する文献をレビューする」などがあげられており、こうして得られる患者の視点や疑問は“patient question (PQ)”と称されている [2]。診療ガイドライン作成過程への患者・支援者参画のためのガイドライン (Patient Involvement Guidelines; PIGL) 2016 では、診療ガイドライン作成主体となる学会等は、“患者・支援者委員”の要件をあらかじめ文書化しておくことが望ましいとした [4]。GLUT1 欠損症の診療ガイドラインの策定の過程では、質問紙調査、講演会質疑応答、意見交換会などを介して患者・家族から情報を得る形式が主であった。文献検索では情報を得られなかった。得られた PQ は、本研究班の診療ガイドラインの必須のフォーマットである、治療と管理、フォローアップ指針、軽症例に対する対応、成人期の課題における記述により対応できた。

ガイドラインは通常、医療提供者向けに作成されるが、現在、欧米では患者向けのガイドラインも作成することが多くなっている [5]。Fearnsideらは、患者と一般の人々が診療ガイドラインの目的と成果についてどのように理解しているか、また、彼らの医療上の意思決定を支援するために診療ガイドラインに何を求めているかを研究した [5]。フレームワーク分析の結果、「アクセスと認知度」(ガイドラインの認識/健康情報のソース/医療専門家と治療へのアクセス/医療専門家との交流)、「患者が知りたいこと」(自分の治療法の選択肢/有害性とライフスタイル/何が予想されるか・原因・症状・転帰/自己管理法/支援・治療先)、「ガイドラインの特性」(わかりやすい言語と語調/大きな価値や意義の強調/情報の信頼性/治療・介入へのアクセスが制限されることになる推奨事項への懸念)、「エビデンスの提示」(数値情報/図表使用/費用と費用対効果に関する提示への批判/エビデンスおよび推奨レベル提示への批判/事例証拠の希望/記号の否定)、「フォーマット (書式)」(階層化/文章/画像と色/複数のフォーマットの用意)という5つのテーマが得られた。一般の人々は、治療法を選択する際に、特に医療専門家との共同意思決定を助けるために、有害性に関する情報を含む、情報を求めている。この研

究で明らかになったテーマを重視しなければ、市民や患者の医療に関する意思決定をサポートできないガイドラインになってしまう可能性があるとした。

今回の患者・家族会との双方向性のコミュニケーションにより、患者視点の意見に医療者が傾聴することと、また、医療の現実を患者（社会）に伝えることができ、診療ガイドライン策定過程における患者参加の目的が達成できると考えた [2]。診療ガイドラインに記載された内容が、それに従う医師の治療・管理方針に影響を与えることを考えると、患者・家族の不安が増強することも理解できた。個々の主観的な意見を反映させることは困難であることは患者・家族会からも危惧されており、意見を会員全員に求めず、代表者・役員に集約してもらうことはトラブルを避けるためにも有用と考えた。また、ガイドライン策定過程の初期から患者・家族会が参加することで多様な意見を反映させることができる利点もあるが、一方でまとまりがなく、通覧しにくいガイドラインになる可能性もある。医療者が原案を作成した後に、患者・家族会に意見を求めるのが適切なタイミングと考えた。

参考文献

- [1] Institute of Medicine (US) Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines. Clinical Practice Guidelines: Directions for a New Program. Field MJ, Lohr KN, eds. Washington (DC): National Academies Press (US); 1990.
- [2] 中山健夫. 診療ガイドライン：現状と今後の展望. *Gout and Nucleic Acid Metabolism* 2009; 33: 137-147.
- [3] Appraisal of Guidelines, Research, and Evaluation in Europe (AGREE) Collaborative Group : Guideline development in Europe : An international comparison. *Int J Technol Assess Health Care* 2000; 16: 1039-1049.
- [4] 栗山真理子, 他. 診療ガイドライン作成に患者・支援者が参画するための提案-PIGL2016 の骨子について. *日本医事新報* 2016; 4818: 13-15.
- [5] Fearn N, et al. What do patients and the public know about clinical practice guidelines and what do they want from them? A qualitative study. *BMC Health Serv Res.* 2016; 16: 74.

E. 結論

GLUT1欠損症における診療ガイドライン策定過程で直面した課題の中でも、患者・家族会の参加・関与に関する課題が未確定であったため、自験と文献的考察で検討したが、医療者が原案を作成した後に、患者・家族会に意見を求めるのが適切なタイミングで、患者・家族の多様な意見を反映させることの難しさを勘案して、家族会代表者・役員に意見を集約してもらうことが有用と考えた。

F. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) Klepper J, Akman C, Armeno M, Auvin S, Cervenka M, Cross HJ, De Giorgis V, Della Marina A, Engelstad K, Heussinger N, Kossoff EH, Leen WG, Leiendecker B, Monani UR, Oguni H, Neal E, Pascual JM, Pearson TS, Pons R, Scheffer IE, Veggiotti P, Willemsen M, Zuberi SM, De Vivo DC. Glut1 Deficiency Syndrome (Glut1DS): State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group. *Epilepsia Open* 2020; 5: 354-365.
 - 2) Takahashi S, Tanaka R, Takeguchi R, Kuroda M, Akaba Y, Ito Y. The role of molecular analysis of SLC2A1 in the diagnostic workup of glucose transporter 1 deficiency syndrome. *J Neurol Sci* 2020; 416: 117041.
 - 3) 伊藤康. 【診断・治療可能な遺伝性疾患を見逃さないために】 グルコーストランスポーター1 (GLUT1) 欠損症. *小児科臨床* 2020; 73: 649-653.

2. 学会発表

- 1) 中務秀嗣, 伊藤康, 小國弘量, 衛藤薫, 平澤恭子, 中村幸恵, 小坂仁, 永田智. グルコーストランスポーター1 (GLUT1) 欠損症の遺伝子治療に対する意識調査. 第 62 回日本小児神経学会学術集会, 幕張 (Web), 2020.08.19 (脳と発達 52・S324・2020)

3. その他発表

- 1) 伊藤康. グルコーストランスポーター1 欠損症. 代謝異常症が原因で発症する脳症 ～代謝性脳症～. JaSMIn 通信特別記事 No.42 (2020.06)
- 2) 伊藤康. 遺伝子治療に対する意識調査からみた治験対象者の検討. 2020 年度 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 シーズB 橋渡し研究戦略的推進プログラム 「グルコーストランスポーター1 欠損症に対する遺伝子治療開発」小坂班 第 1 回班会議, 栃木(Web), 2020.12.06.
- 3) 小坂仁, 中村幸恵, 神保恵理子, 山形崇倫, 村松慎一, 久米晃啓, 中嶋剛, 伊藤康. 2020 年度 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 シーズB 橋渡し研究戦略的推進プログラム 「グルコーストランスポーター1 欠損症に対する遺伝子治療開発」小坂班 第 1 回班会議, 栃木(Web), 2020.12.06.

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

H. その他

教育・啓発事業にかかる実績

- GLUT1 欠損症の医療情報交流会 in 東日本 2021 (中止)
- 東京女子医科大学ケトン食療法セミナー (中止)