

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

糖原病に関する研究

糖原病の診療ガイドラインの改訂と診療体制、成人期の診療と患者支援在り方の検討

分担研究者： 福田 冬季子（浜松医科大学小児科 准教授）

研究要旨 糖原病に対するエビデンスに基づいた診療の均てん化を目的とし、ガイドラインの改訂を行う。本年度は、改訂に向けたクリニカル クエスチョン（CQ）を抽出した。糖原病の長期合併症（肝腫瘍、腎機能障害など）に関するCQや、肝型糖原病の低血糖予防における、持続血糖測定についてのCQ他が抽出された。成人期の診療と患者支援に関しては、成人期のガイドライン作成、移行期準備ツールの作成、複数の診療科の連携体制の強化の重要性が示された。

A. 研究目的

希少疾患である糖原病の重要な課題に対し、医療利用者と提供者の意思決定を支援すること、また、エビデンスに基づいた、均てん化された診療を提供することを目的として、診療ガイドラインの改訂を行う。

また、糖原病の移行期や成人期の診療を、円滑に行うことを目的として、移行期医療、成人期医療の課題を解決する。

B. 研究方法

1. 糖原病の診療ガイドラインの改訂と診療体制の検討

診療技術・治療方法の進歩や、エビデンスの蓄積などにより、診療ガイドラインの推奨は必然的に変化するため、ガイドライン改訂に向けて、「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 2019」から改訂すべきクリニカルクエスチョン（CQ）を抽出する。

糖原病の診療体制の整備における課題を抽出する。

2. 糖原病の成人期の診療と患者支援の在り方の検討

糖原病の移行期・成人期の課題を抽出し、移行期・成人期医療における小児科と成人科、内科系診療科と外科系診療科の役割のモデルと成人期の診療ガイドラインを作成する。

（倫理面への配慮）

個人情報、臨床情報を扱わないため、倫理面の配慮を必要としない。

C. 研究結果

1. 糖原病の診療ガイドラインの改訂と診療体制の検討

今後改訂される予定のガイドラインにより、提示する必要があると考えられる糖原病診療における重要な課題について、CQ案を抽出した。

- 1) 肝型糖原病において、食事療法により、長期的な合併症（肝腺腫、腎障害）を防ぐことが可能か。
- 2) 肝型糖原病において、長期的な合併症（肝腺腫、腎障害）の予防のために、目標とされる検査指標は何か。（食前血糖、尿中乳酸、血清尿酸、血中中性脂肪）
- 3) 肝型糖原病において、持続血糖測定は有用か。
- 4) 肝腫瘍治療法の選択基準は何か（肝腺腫の genotype/phenotype、腫瘍サイズ）
- 5) 肝型糖原病の肝腫瘍の悪性化のリスクは何か
- 6) 糖原病 I 型の腎障害の指標は何か。（糸球体過剰濾過、高尿酸血症）
- 7) 糖原病 III 型と糖尿病の発症との関連

はあるか。

8) 糖原病 IV 型の肝移植の適応基準

9)

糖原病の診療は、小児科（先天代謝異常・神経・肝臓・循環器）、成人科（肝臓内科、肝臓外科、腎臓内科、腎臓外科、神経内科など）が協力して診療を行う必要があり、また、中核病院と地域内の病院と連携して診療を行う必要がある。各診療科、複数の医療機関との連携体制を実情似合わせて整える必要がある。

2. 糖原病の成人期の診療と患者支援の在り方の検討

先天代謝異常症を専門とする成人診療科医の不足、罹患臓器や診療内容の多様性（内科・外科系にわたる）により、多くの診療科に受診する必要性、患者自身のトランジションの準備状況、一部の糖原病において病状が不安定な場合の医療提供者の変更困難、身体障害や知的障害を伴う症例における、患者自身による医療的行動、意思決定困難などが課題としてあげられる。

小児科から内科系、外科系の複数の成人診療科へのトランジションを行う場合に、それぞれの診療科が担う診療内容について、チームにより決定することが有効である。その際、トランジションのコーディネーターが、重要な役割を果たすと考えられる。また、先天代謝異常学の視点に立った診療を継続するために、小児科（小児先天代謝異常症専門）診療（併診）の継続も考慮されるべきである。

患者自身の自立した医療的行動、意思決定が可能な場合（多くの糖原病が該当するのだが）、トランジション準備状況の評価と準備の推進を、計画的に行う必要がある。先天代謝異常症は、生涯にわたり診療が必要な疾患である。代諾者による診療の意思決定から、自立した診療行動への移行を支援することが、生涯にわたる食事療法・薬物療法などの診療に対するアドヒアランスの向上に役立つと考えられる。疾患や治療の詳細の理解、薬の管理、日常生活管理、自立して受診し、意思決定を行うなどの項目について、評価表などのツールを用いて、移行準備状況の評価し、準備を推進することが、移行期・成人期医療を円滑に行う上

で重要であると考えられる。

疾患の詳細や治療についての項目では、糖原病の自然歴を踏まえた下記の長期的な合併症を患者自身が理解しておく必要がある。

糖原病I型：肝腺腫と一部における肝細胞がんへの悪性転化、腎障害（タンパク尿、高尿酸尿、高尿酸血症、腎結石、腎尿細管アシドーシス）、骨粗鬆症、多嚢胞性卵胞、肺高血圧症。
糖原病III型：肥大型心筋症・肝疾患の進行、肝線維症、肝硬変、肝細胞腺腫、進行性ミオパチー、骨粗鬆症、多嚢胞性卵胞、ニューロパチーの進行。

糖原病IV型：進行性筋緊張低下、進行性肝障害、肝硬変、低アルブミン血症、肝不全、呼吸障害、拡張型心筋症、ミオパチー。

医療情報の要約や緊急時の対応について、書面に記録し、患者と家族、医療者が共有する必要がある。

D. 考察

肝型糖原病、筋型糖原病とも、現時点では根本的な治療法はないが、肝型糖原病においては、頻回の食事療法やコーンスターチ療法が確立され、代謝コントロールを良好に保つことが可能となっている。本邦では、本研究班とAMED研究班（深尾班）により作成、先天代謝異常学会により編集されたガイドライン「新生児マススクリーニング対象疾患など診療ガイドライン2019」が、治療の均てん化に貢献していると考えられる。

肝型糖原病では、頻回の食事摂取による食事療法や、コーンスターチ療法、夜間持続注入療法により低血糖を予防され、血糖のモニタリングが重要である。自己血糖測定のみでなく、持続血糖測定など詳細なモニタリングが多くの糖原病患者に適応されるよう、環境を整える必要がある。低血糖のコントロールのみでなく、脂質代謝のコントロールは、肝腺腫の発症と関連することが示唆されているため、脂質代謝コントロールの重要性について、引き続き、ガイドラインの改訂などにより啓発をする必要がある。

生涯にわたり治療が必要な先天代謝異常症の診療では、成人期から新たに必要になる治療もあるため、小児期から長期に継続される診療だけでなく、長期合併症、長期予後を見据

えての診療が必要である。ガイドライン作成においては、小児期のみでなく、移行期、成人期の診療にも重点を置いたガイドラインの作成が必要である。今後予定されているガイドラインの改訂や、成人期の診療ガイドラインの策定では、移行期、成人期の合併症や治療について、より詳細に記載する。

移行期にある患者自身が、自立して受診し、自立して診療における意思決定をするために、長期的な視点に立った患者支援が必要であるとともに、診療体制の整備や、関係機関の連携が必要である。成人期の診療ガイドラインを作成することは、移行期医療の支援の一助になると期待される。

診療ガイドラインは、新しい治療法や診療技術の開発、エビデンスの蓄積により、必然的に推奨が変化するため、適切な時期の改訂が必要である。

E. 結論

糖原病の診療ガイドラインの作成、改訂により、生涯にわたる診療の重要課題に対する意思決定のサポート、治療の均てん化の実現を目指す。長期合併症、成人期への移行、成人期の診療体制の整備など、糖原病の成人期の診療における課題に対し、取り組む必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hiraide T, Yamoto K, Masunaga Y, Asahina M, Endoh Y, Ohkubo Y, Matsubayashi T, Tsurui S, Yamada H, Yanagi K, Nakashima M, Hirano K, Sugimura H, Fukuda T, Ogata T, Saitsu H. Genetic and phenotypic analysis of 101 patients with intellectual disability using 3 whole-exome sequencing Clin Genet. doi: 10.1111/cge.13951 2021.
- 2) Mizuguchi M, Ichiyama T, Imataka G, Okumura A, Goto T, Sakuma H, Takanashi JI, Murayama K, Yamagata T, Yamanouchi H, Fukuda T, Maegaki Y. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute encephalopathy in

childhood. Brain Dev. 43:2-31, 2021.

- 3) Fuseya Y, Sakurai T, Miyahara JI, Sato K, Kaji S, Saito Y, Takahashi M, Nishino I, Fukuda T, Sugie H, Yamashita H. Adult-onset Repeat Rhabdomyolysis with a Very Long-chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency Due to Compound Heterozygous ACADVL Mutations. Intern Med. 59:2729-2732. 2020.
- 4) Ichimoto K, Fujisawa T, Shimura M, Fushimi T, Tajika M, Matsunaga A, Ogawa-Tominaga M, Akiyama N, Naruke Y, Horie H, Fukuda T, Sugie H, Inui A, Murayama K. Two cases of a non-progressive hepatic form of glycogen storage disease type IV with atypical liver pathology. Mol Genet Metab Rep. doi: 10.1016/j.ymgmr.2020.100601. 2020.

2. 学会発表

- 1) 齋藤 良彦, 中村 公俊, 福田 冬季子, 杉江 秀夫, 林 晋一郎, 野口 悟, 西野 一三 本邦における骨格筋切片を用いたポンペ病スクリーニング 第6回日本筋学会学術集会 名古屋 日本筋学会学術集会プログラム・抄録集 96, 2020.

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