

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（浜松医科大学医学部医学科浜松成育医療学・特任教授）

研究要旨 糖原病診療の均てん化を目的とし、エビデンスに基づいたガイドラインの改訂を行う。改訂に向け、クリニカルクエスチョン（CQ）を抽出した。肝腫瘍や腎機能障害などの長期合併症や、肝型糖原病に対する持続血糖モニタリングなど、現在の治療下で残されている課題や、新しい血糖モニタリングに関するCQを抽出した。また、現在の治療下では、多臓器にわたる長期的な合併症が高率に出現するため、食事療法が中心となる小児期の診療に加え、成人期の診療を均てん化することも重要な課題であると考え、成人期のガイドライン案を作成した。先天代謝異常症を専門とする医師と、多くの成人診療科との連携が重要である。他の疾患と同様、糖原病においても、遺伝子をターゲットにした治療薬の開発が期待されている。治療の進歩に伴い、ガイドラインを常にアップデートする必要がある。

研究協力者氏名

葵町こどもクリニック 医師 杉江 秀夫

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・治療薬の開発や、介入へのアウトカムに対する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、必然的に絶えず変化する。「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」の改訂に向け、改訂すべきクリニカルクエスチョン（CQ）を抽出する。また、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

1-1

改訂ガイドラインにおいて改訂、追加を考慮すべき糖原病診療における重要な課題についてのCQ案と、推奨決定の際に参照する文献から得られる主な情報を示す。

1) 肝型糖原病の現在の主要な治療方法である食事療法により、長期的な合併症

(肝腺腫、腎障害) 予防が可能か。

糖原病I型の長期予後では、肝細胞腺腫を高率 (37-53%) に合併し、肝細胞腺腫の数とサイズは進行性に増加、増大する。「代謝コントロールの改善により肝細胞腺腫が縮小する」という報告がある一方で、代謝コントロールのみでは、肝細胞腺腫の形成を阻止できない可能性があるとの報告がある。

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)

項目	目標値
食前血糖	>63-72mg/dl
尿中乳酸/Cre	<0.06 mmol/mmol
血清尿酸	正常上限
静脈血 BE	>5 mmol/l
静脈血 HCO ₃ ⁻	>20 mmol/l
血中中性脂肪	<500 mg/dl
Body mass index	0.0 ~ + 2.0 SDS

3) 肝型糖原病において、持続血糖モニタリング (CGM) は有用か。

スイスレジストリーの糖原病 1 型 CGM 研究では、非症候性の低血糖検出の CGM の有効性が示唆されている。

4) 肝腫瘍治療法の選択基準は何か (肝細胞腺腫の genotype/phenotype、腫瘍サイズ)

現在は、以下の基準が提唱されている。

5cm以上や出血を伴う腫瘍は切除。

肝細胞腺腫のサイズが急激に増大する場合には悪性転化をうたがい、外科的治療。

肝細胞がんへの悪性転化が疑われる腫瘍では、肝移植も考慮。

エタノール注入、経皮的ラジオ波焼灼療法、部分肝切除が行われる。

5) 肝型糖原病の肝腫瘍の悪性化のリスクは何か

CTNNB1 の genotype などによる細胞肝腺腫の genotype/phenotype 分類が用いられている。

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 Ib 型の好中球減少症、好中球機能障害に対し、SGLT2 阻害薬は有効か

SGLT2 阻害薬は血液中に存在 (~150 μM) する分解されないグルコースのアナログである 1,5AG を尿から排泄することにより好中球への 1,5AG6P の蓄積を防ぎ、好中球機能を改善する。また、炎症性腸疾患も改善するとの複数の報告がある。国外では、臨床治験が計画されている。

8) 糖原病 III 型と糖尿病の発症との関連はあるか。

糖原病 III 型では、糖尿病の発症率が高いという報告がある。

9) 糖原病 IV 型に対し肝移植は有効か

糖原病 IV 型に対する肝移植の適応は、肝予備能により判断されている。肝以外の臓器に対する有効性のエビデンスは乏しい。

9) 糖原病 IV 型に対し、食事療法は有効か。

食事療法の有効性へのエビデンスが認められる糖原病は I, III, VI, IX 型である。近年、異化とグリコーゲンの蓄積を予防する血糖を正常範囲に維持する高タンパク食の有効性を示す報告がある。

1-2 糖原病の診療体制の検討

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) が連携し診療を行う必要があり、また、中核病院と市中病院とが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に合わせて整備する必要がある。

2. 糖原病の成人期の診療と患者支援の在り方の検討

2-1 成人期の診療の課題と支援

- 1) 先天代謝異常症を専門とする成人診療科医の不足
- 2) 罹患臓器や診療内容の多様性
- 3) 病状が不安定な場合の医療提供者の変更困難
- 4) 患者自身のトランジションの準備状況。特に、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、意思決定の困難さ

先天代謝異常症を専門とする医師（多くは小児科医）の診療継続（併診）も考慮すべき症例も少なくないと考えられる。トランジションのためのコーディネーターの役割と、チームによる診療が重要である。

トランジション準備状況の評価と準備は、計画的に行われる必要がある。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、移行準備状況を評価し、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。

疾患の詳細や治療について

-糖原病の長期合併症の理解のための要確認事項

- ① 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。
- ② 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。
- ③ 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

2-2 「成人期の先天代謝異常」

文書（書籍）作成も成人期診療支援の一助であ

る。糖原病I型（案）を抜粋する。

糖原病I型の成人期の症状と治療

糖原病I型では、成人後も低血糖は改善されないため、少量頻回食と治療用フォーミュラ、非加熱コーンスターチまたは夜間持続注入による小児期からの食事療法を生涯継続する。

10歳頃から良性の肝細胞腺腫が出現し、多発することが多い。ごく稀に一部は悪性化するため、定期的な画像検査が必要である。

15歳頃から蛋白尿、血尿、高血圧など腎障害が出現する。血糖コントロールが不良の症例では、慢性腎障害を合併しやすい。

ときに、肺高血圧症、思春期遅発症、膵炎や胆石症を発症することがある。

糖原病Ib型では炎症性腸疾患を合併することがある。糖原病Ib型の77%の患者に炎症性腸疾患がみられたとの報告がある。Ib型では甲状腺自己免疫疾患や甲状腺機能低下症の頻度が上昇する。

成人期診療科受診の契機

成人科への小児科からの移行。

ごく稀に成人期に診断される症例がある。

成人期診療科受診の目的

低血糖、関連する代謝（高脂血症、高尿酸血症）のコントロールと治療

肝細胞腺腫に対する治療

腎障害に対する治療

肺高血圧症に対する治療

糖原病Ib型：炎症性腸疾患、甲状腺自己免疫疾患などの治療

D. 考察

糖原病の診療の均てん化を目的とし、エビデンスに基づいたガイドラインの改訂作業を実施している。

改訂に向け抽出されたクリニカル ケスチョン（CQ）は、長期合併症（肝腫瘍、腎機能障害など）や肝型糖原病の持続血糖測定による低血糖の予防についてなどのCQであり、これらのCQは、現行の治療下での残された課題や、比較的新しい機器を使用したモニタリングに関連するものであった。

上述の長期合併症は、現在の治療下で依然

として存在する課題であり、実臨床において、治療方針の決定に難渋することも少なくない。

ガイドラインの推奨は治療や診療技術の進歩に深く関連する。今後、他の疾患と同様、糖原病においても、核酸医薬や遺伝子治療の開発が期待されている。また、糖原病I b型の好中球減少症、好中球機能異常、炎症性腸疾患に対し、SGLT2阻害薬の有効性が報告されている。エビデンスの評価を実施し、ガイドラインは常にUPDATE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、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。診療の意思決定が、患者自身に移行することにより、治療のコンプライアンスが低下することがないように、移行期支援や関係機関の連携が重要である。

E. 結論

ガイドラインの改訂に向け抽出したクリニCQは、肝腫瘍や腎機能障害などの長期合併症や、新規治療の可能性、肝型糖原病に対する持続血糖モニタリングなど、現在の治療下で残されている課題や、新しい血糖モニタリングに関連している。また、現在の治療下では、多臓器にわたる長期的な合併症が高率に出現するため、食事療法が中心となる小児期の診療に加え、成人期の診療を均てん化することも重要な課題であると考えられる。治療の進歩に伴い、ガイドラインを常にアップデートする必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Sugihara K, Yuasa M, Isozaki Y, Hata I, Ohshima Y, Hamazaki T, Kakiuchi T, Arao M, Igarashi N, Kotani Y, Fukuda T, Kagawa R, Tajima G, Shigematsu Y. Severity estimation of very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency via ¹³C-fatty acid loading test. *Pediatr Res.* 2022 Online ahead of print. PMID: 35136200
2. Hiraide T, Masunaga Y, Honda A, Kato F, Fukuda T, Fukami M, Nakashima M, Saitsu H,

Ogata T. Retrotransposition disrupting EBP in a girl and her mother with X-linked dominant chondrodysplasia punctata. *J Hum Genet.* 2022. Online ahead of print. PMID: 34999728

3. Mori T, Ishikawa A, Shigetomi H, Fukuda T, Sugie H. A novel PHKA2 variant in a Japanese boy with glycogen storage diseases type IXa. *Pediatr Int.* 2022;64(1):e14839. Epub 2021 PMID: 34837663
4. Munekane A, Ohsawa Y, Fukuda T, Nishimura H, Nishimatsu SI, Sugie H, Saito Y, Nishino I, Sunada Y. Maximal Multistage Shuttle Run Test-induced Myalgia in a Patient with Muscle Phosphorylase B Kinase Deficiency. *Intern Med.* 2021. Online ahead of print. PMID: 34615823.
5. Hiraide T, Tanaka T, Masunaga Y, Ohkubo Y, Nakashima M, Fukuda T, Ogata T, Saitsu H. Global developmental delay, systemic dysmorphism and epilepsy in a patient with a de novo U2AF2 variant. *J Hum Genet.* 2021;66:1185-1187.
6. 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.* 2021;100:40-50.
7. Saida K, Fukuda T, Scott DA, Sengoku T, Ogata Nicosia A, K, Hernandez-Garcia A, Lalani S A, Azamian M S, Streff H, Liu P, Dai H, Mizuguchi T, Miyatake S, Sengoku T, Ogata T, Mizuguchi S, Miyatake S, Asahina M, Ogata T, Miyake N, Matsumoto N * OTUD5 variants associated with X-linked intellectual disability and congenital malformation. *Front. Cell Dev. Biol. - Developmental Epigenetics* doi: 10.3389/fcell.2021.631428 . 2021.

2. 学会発表

1. 福田 冬季子、CLN2に対する酵素補充療法製剤を用いた治療経験 第63回日本小児神経学会学術集会 脳と発達 53巻Suppl. S194, 2021.
2. 福田冬季子、ムコ多糖症II型 脳室内治療薬の治療経験 第62回日本先天代謝異常学会学術集会 日本先天代謝異常学会雑誌 Suppl. S121, 2021.
3. 福田冬季子、セロイドリポフスチン症2型に対する脳室内注射薬セルリポナーゼ α による酵素補充療法の経験 第62回日本先天代謝異常学会学術集会 日本先天代謝異常学会雑誌 Suppl. S120, 2021.

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし