

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寄附講座・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作業を実施した。改訂に向け抽出されたCQは、低血糖や長期合併症予防のための治療、治療効果のモニタリング、長期合併症（肝腫瘍、腎機能障害など）治療や治療の適応基準、糖原病Ib型の好中球減少症、好中球機能異常、炎症性腸疾患に対するSGLT2阻害薬の有効性や新規治療薬（遺伝子治療など）についてであった。生涯治療継続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。

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

糖原病の重要な臨床課題に対し、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（GL）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・成人期医療の課題の解決策を提案する。

## B. 研究方法

### 1. 糖原病の診療 GL の改訂

診療技術の進歩や治療薬の開発、介入へのアウトカムに対するエビデンスの集積などにより、診療 GL 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、臨床現場での課題や文献検索により、臨床的クエスチョン（CQ）を抽出する。

### 2. 糖原病の診療体制の検討

糖原病の診療体制の整備における課題を抽出し、試案を作成する。

### 3. 糖原病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モデルと成人期の診療 GL 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 GL の改訂

#### a. 診断の流れ

2022年4月に遺伝子パネルによる肝型糖原病・筋型糖原病の遺伝子解析が保険収載されたことにより確定診断の流れに若干の変更を加える。

診断の参考となる検査により糖原病が疑われた症例では遺伝子パネル（G6PC, SLC37A4, AGL, PYGL, PHKA2, PHKB, PHKG2, GBE1, GYS2, AGL, GBE1, PHKA1, GYS1, PYGM, PFKM, PGK1, PGAM2, LDHA, ALDOA, ENO3, PGM1）解析を実施する。解析結果について、American College of Medical Genetics（ACMG）のGLに則りバリエーションの病原性を評価し、Pathogenic, likely pathogenicでは診断が確定され、Uncertain significanceでは、診断確定のために更に検査が必要である。患者から採取した検体を用い酵素活性測定を行うことが一般的であり、酵素活性低下や欠損の証明により診断が確定する。又、mRNAの解析を行う場合もある。

#### b. 改訂 GL における糖原病の重要臨床課題と CQ 案

CQ 案には Background question (BQ) と Foreground question を含む。

- ① 肝型糖原病において食事療法により長期合併症（例：糖原病 I 型では肝腺腫や腎障害など）の予防が可能か。
- ② 糖原病 IV 型に高タンパク食は有効か
- ③ 肝型糖原病において持続血糖測定は有用か。
- ④ 肝型糖原病の長期合併症（肝腺腫、疾患により肝線維症、腎障害など）の予防のために目標とされる代謝を反映する検査における指標は何か。
- ⑤ 糖原病 III 型と糖尿病の発症との関連はあるか。
- 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、IV 型の肝線維症の指標は何か。
- ⑧ 肝型糖原病の肝腫瘍の悪性化リスクは何か。
- ⑨ 肝型糖原病の肝腫瘍治療法の選択基準は何か（肝腺腫 genotype/phenotype、腫瘍サイズ）。
- ⑩ 糖原病 IV 型の肝移植適応基準は何か。
- ⑪ 糖原病 Ib 型の好中球減少症・機能障害に対し、SGLT2 阻害薬は有効か。
- ⑫ 糖原病における新規治療法（遺伝子治療、核酸治療薬、mRNA 医薬）の開発について
- ⑬ 糖原病診断スクリーニング検査は有用か

### c. CQ 案についての補足事項

糖原病の診療の Unmet Needs に対する研究課題でもある CQ が多く存在する。現行の治療（例えば肝型糖原病に対する食事療法）下での臨床課題に関する研究に加え、Unmet Needs に対する新たな解決策の候補である新規治療法の研究が進行し、AAV8 を用いた遺伝子治療（糖原病 Ia 型）や mRNA 医薬（I, III 型）の臨床試験が登録されている。また、糖原病 Ib 型の好中球減少症/機能障害に対し、好中球への 1.5AG6P の蓄積を防ぐ SGLT2 阻害剤の有効性が報告されている。

持続血糖モニタリング（CGM）は、本邦で

は 2009 年に 1 型糖尿病に対し承認された。Real time の血糖値と、血糖値の変動を捉え、糖尿病診療に重要な役割を果たしているが、糖原病に対する保険適応はない。糖原病に対する CGM の有用性が示されている。

肝型糖原病では、糖原病 III 型と IV 型において肝線維化が進行する。糖原病 III 型では肝線維化が早期に発症しうること、肝線維化は潜在性に進行し重症化しうる事が報告されている。GL で取り上げる必要がある。III 型、IV 型の進行性肝硬変に対して肝移植が行われている。

米国では、新生児マススクリーニングを行う利益の多い疾患が Recommended Uniform Screening Panel（RUSP）に登録、実施される。本邦でもライソゾーム病などの先天代謝異常症を含めた新生児拡大マススクリーニングが、各地で実施されるようになってきている。RUSP のスコアリングには早期介入の利益、早期介入の死亡予防効果などを含む項目がある。今後の治療法の開発により糖原病スクリーニング検査の重要性が高まることが予測される。

## 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る。また、中核病院と連携して診療を行う必要がある。

診療態勢を構成する専門職種

- 1) 糖原病（先天代謝異常症）に関する専門知識を有する医師
- 2) 各臓器疾患に関する専門知識を有する医師（肝臓内科、肝臓外科、移植外科、循環器内科、血液内科、婦人科他）
- 3) 遺伝カウンセラー
- 4) 先天代謝異常症に関する知識を有する
- 5) 栄養士
- 6) 医療ソーシャルワーカー
- 7) コーディネーター

## 3. 糖原病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医師（多くは

小児科医)の診療継続(併診)を考慮すべき症例も少なくない。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を、計画的に行う。先天代謝異常症では、生涯にわたり診療が必要であり、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、生涯にわたる治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。

又、移行期や成人期に臓器障害が進行する糖原病では、予後を推測し、適切な治療法を選択する必要がある。

糖原病III型では肥大型心筋症、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、ニューロパチーの進行が見られることがある。心筋症や筋症の進行はよく知られているが、肝線維化・肝硬変も生命予後を左右する病態で、早期に発症することがあり、潜在性に進行し、重篤化する。青年期にかけての肝逸脱酵素の低下は肝線維化の進行による可能性がある。肝生検をしないと、病勢の評価は困難である。非侵襲性モニタリングは確立されていないが、Fibroscan, vibration-controlled transient elastography (VCTE)が有用である可能性があり、バイオマーカーとしてFGF21, biotinidaseの有用性が報告されている。

#### 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GLの改訂作業を実施している。改訂に向け抽出されたCQは、低血糖や長期合併症予防のための治療、治療効果のモニタリング、長期合併症(肝腫瘍、腎機能障害など)の治療や治療の適応基準、糖原病Ib型の好中球減少症、好中球機能異常、炎症性腸疾患に対し、症例が集積されているSGLT2阻害薬の有効性や新規治療薬(遺伝子治療など)についてであった。

生涯治療継続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

GL改訂に向けCQを抽出し、小児から成人期の病態を踏まえた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、GL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) Mori-Yoshimura M, Aizawa K, Oya Y, Saito Y, Fukuda T, Sugie H, Nishino I, Takahashi Y. A 78-year-old Japanese male with late-onset PHKA1-associated distal myopathy: Case report and literature review. *Neuromuscul Disord.* 2022 32:769-773.

2) Baba K, Fukuda T, Furuta M, Tada S, Imai A, Asano Y, Sugie H, P Takahashi M, Mochizuki H. A Mild Clinical Phenotype with Myopathic and Hemolytic Forms of Phosphoglycerate Kinase Deficiency (PGK Osaka): A Case Report and Literature Intern Med. 2022;61:3589-3594.

3) Saito Y, Nakamura K, Fukuda T, Sugie H, Hayashi S, Noguchi S, Nishino I. Muscle biochemical and pathological diagnosis in Pompe disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2022 25: -2022-329085.

4) 伊藤あかね, 平出 拓也, 古澤有花子, 松本由里香, 河崎 知子, 鶴井 聡, 才津 浩智, 緒方 勤, 福田冬季子c.116G>A, p.(Arg39His)ホモ接合性バリエントが同定された一過性眼振を伴う遊離シアル酸蓄積症の姉弟例, 浜松医科大学小児科学雑誌336-44, 2023

5) 村井 雄紀, 原 周平, 安本 倫寿, 近藤 立樹, 佐久間 美佳, 寺尾 紗世, 三神 美子,

塩田 勉, 上野 大蔵, 太田 達樹, 佐藤 恵, 森下 雄大, 大久保 由美子, 福岡 哲哉, 福田 冬季子 繰り返す低血糖発作を契機にミトコンドリア3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoA合成酵素欠損症と診断した乳児の一例 浜松医科大学小児科学雑誌2 ; 27-42, 2022.

2. 学会発表

1) 斎藤良彦, 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Pompe病スクリーニング第40回日本神経治療学会 神経治療学39巻6号 S248, 2022

2) 福田 冬季子 ムコ多糖症2型 脳室内治療薬の治療経験 第64回日本小児神経学会学術集会 脳と発達 54巻Suppl. S200, 2022

3) 中村 公俊, 石毛 美夏, 伊藤 哲哉, 大石 公彦, 小須賀 基通, 高橋 勉, 但馬 剛, 長尾 雅悦, 濱崎 考史, 村山 圭, 伊藤 康, 児玉 浩子, 小林 弘典, 笹井 英雄, 清水 教一, 青田 目 信, 羽田 明, 福田 冬季子, 村上 良子, 和田 陽一 新生児スクリーニング対象疾患等の診療体制の整備に関する研究(中村班報告) 第63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38 : 235, 2022.

4) 高田 ちひろ, 武藤 武志, 市橋 洋輔, 中野 さつき, 宗永 健志, 福田 冬季子, 杉江 秀夫, 石井 智弘, 長谷川 奉延 PHKA2遺伝子に2.4kbの新規欠失を認めた糖原病IXa型の男児例 第63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:38:215,2022.

**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