

分担研究課題名：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、臨床カルクエスチョン（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。
- 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

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。
- 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

- ⑤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。

- 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）

- ⑧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。

- ⑨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。5 cm 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。

⑩糖原病 IV 型に対し肝移植は有効か

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。

⑪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。

糖原病診療の 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) の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となり得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。

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ることが可能であり、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ということが報告されている。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大きい疾患が 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可能性がある。

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。

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。

「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。稀に一部悪性化するため、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

多くは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。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) 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.
- 2) 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.

- 3) 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
 - 4) 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
 - 5) 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.
 - 6) 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.
 - 7) 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.
 - 8) 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.
 - 9) 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
 - 10) 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-メチルグルタルル-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.
 - 2) 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.
 - 3) 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.
 - 4) 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.
 - 5) 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

- 6) 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 54Suppl. S200, 2022
- 7) 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, 青天目 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.
- 8) 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