

糖原病に関する研究  
糖原病と糖新生異常症の診療ガイドラインの改訂と成人期の治療

分担研究者：福田 冬季子（浜松医科大学 寄附講座 浜松成育医療学・特任教授）

研究要旨 「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」の改訂では、糖原病診断のフローの update を行い、重要臨床課題から新規収載や update を要する課題を選択し改訂する。特に糖原病 Ib 型の好中球減少症・機能障害に対する SGLT2 阻害薬の効果について新規に記述載する。糖原病の疾患修飾療法は糖原病 I 型や III 型において開発が進行中である。糖原病の成人期の診療について、特に糖原病 I 型、III 型、IV 型の長期合併症を踏まえ、体制整備が必要である。また、糖新生異常症であるフルクトース 1, 6 ビスホスファターゼ欠損症では、成人においても低血糖予防が重要である。

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

「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」の改訂を行う。長期合併症をきたす糖原病として課題が多い糖原病糖原病I型、III型、IV型について、臨床症状、疾患亜型について検討し、成人期医療の課題を分析、解決案を提案する。

## B. 研究方法

### 1. 糖原病の診療 GL の改訂

診断技術の進歩、治療薬の開発、介入効果に関するエビデンスの蓄積を解析し、改訂するガイドラインに、推奨を掲載する。

臨床現場での課題や文献検索により、クニカルクエスション (CQ) を抽出し、エビデンスを評価する。

### 2. 糖原病の成人期にいたる診療体制の検討：長期合併症の観点から

糖原病 I 型、III 型、IV 型は長期合併症をきたす疾患であることから、これらの疾患の長期合併症の予防と治療を検討する。

### 3. 成人期にいたる糖原病診療と患者支援の在り方の検討

全国の大学病院、こども病院に調査票を送付し、長期合併症を引き起こす糖原病 III 型、IV 型の症例数を調査し、診療する診療科（小

児診療科、成人診療科（脳神経内科、肝臓内科、移植外科）について解析した。

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）

ヒトを対象とした研究に当たっては、ヘルシンキ宣言の倫理的原則、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則り、浜松医科大学の倫理委員会の承認を得て実施した。個人情報には取り扱わない。

## C. 研究結果

### 1. 糖原病の診療 GL の改訂

#### 1) 糖原病の診断の流れ

糖原病の診断において、長年の間、一部の疾患（日本人高頻度病的バリエーションが存在する糖原病I型、V型）や症例を除いては、多くの場合、欠損する酵素の活性解析が診断のファーストラインとして実施されてきた。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、確定診断のためのファーストラインの検査として位置づけられることとなった。診断の流れを以下に示す。

① ガイドラインに記載された疾患における症状や、診断の参考となる検査により糖原病を疑う。

- ② 肝型と筋型に分類された糖原病遺伝子パネルにより遺伝子解析を実施する。
- 肝型糖原病パネル（糖原病 I 型、III 型、VI 型、IXa 型、IXb 型、IXc 型、IV 型）（解析遺伝子：*G6PC*, *SLC37A4*, *AGL*, *PYGL*, *PHKA2*, *PHKB*, *PHKG2*, *GBE1*, *GYS2*）
- 筋型糖原病パネル（糖原病 III 型、IV 型、IXd 型）（解析遺伝子：*AGL*, *GBE1*, *PHKA1*, *GYS1*, *PYGM*, *PFKM*, *PGK1*, *PGAM2*, *LDHA*, *ALDOA*, *ENO3*, *PGMI*）

American College of Medical Genetics (ACMG) ガイドラインに従いバリエーションの病原性を評価し、常染色体潜性遺伝疾患では両アレルに、X染色体潜性では通常男性のX染色体にPathogenicまたはlikely pathogenicのバリエーションがある場合、診断が確定する。

- ③ 上記遺伝子解析により診断が確定しない場合には、全エクソーム解析やmRNA解析、あるいは、疾患の原因となる酵素欠損を酵素活性低下や欠損により証明する。
- ④ 糖新生系の異常、シトリン欠損症、ミトコンドリア病を鑑別する。

## 2) 糖原病ガイドラインの新規臨床課題

「糖原病Ib型の好中球減少症・機能障害へのsodium/glucose cotransporter (SGLT)2阻害薬の効果」

糖原病Ib型はglucose-6-phosphate transporter (G6PT)の異常症であるが、糖原病Ib型の好中球減少症・機能障害は、G6PTの異常が好中球の1,5-anhydroglucitol-6-phosphate (1,5-AG6P)の代謝を障害し、好中球の1,5-AG6Pが増加することにより引き起こされることが、2019年に初めて解明され、同時にSGLT2阻害薬がglucoseと同時に1,5-AGの再吸収を抑制し、尿中排泄をも増加することが明らかにされ、SGLT2阻害薬を用いた糖原病Ib型の好中球減少症・機能障害に対する動物を用いた研究が行われた。

ヒト糖原病Ib型に対するSGLT2阻害薬の使用経験は限定的であるため、エビデンスに基づいた推奨を示すことはできないが、

専門家による国際ワークショップにより2024年、SGLT2阻害薬のうちEmpagliflozinのGSD1bに対する推奨の同意が報告された (Sarah C. et al, Molecular Genetics and Metabolism, 141(3), 108144, 2024)。110例の治療成績のreviewが行われ、すべての糖原病Ib型患者に対しEmpagliflozinの使用が推奨された (推奨Grade D:エクスパートオピニオン、症例報告)。初期投与量の推奨や胃腸炎や発熱感染とには中止すること、投与時の頻回血糖測定やCGMによるモニタリングが推奨されている (推奨Grade D)。

国際的にはSGLT2阻害薬のうちEmpagliflozinの使用報告が多いが、他のSGLT2阻害薬の効果についても症例報告がなされている。本邦でも糖原病Ib型に対するSGLT2阻害薬の使用の症例報告がなされている。

現時点では、SGLT2阻害薬の使用はPMDAの承認を得ていないため、本邦では介入研究としての使用に限定される。

### 3) 糖原病ガイドラインの臨床課題のupdate

「糖原病 IV 型の肝移植適応基準は何か。」

糖原病 IV 型はグリコーゲン分枝酵素欠損症であり、難溶性、組織障害性の分枝の少ないアミロペクチン様グリコーゲンが全身 (肝、心、筋、皮膚、腸、脳、脊髄、末梢神経) に蓄積し、肝硬変、神経症状などを引き起こす。

糖原病 IV 型の臨床亜型は、従来、診療ガイドライン 2019 に示した通り、致死性周産期神経筋型、古典 (進行性) 肝型、非進行性肝型、小児/若年性神経筋型、成人ポリグルコサン小体病の 5 つに分類されていた。

Bridget らは糖原病 IV 型 114 例を解析し、神経筋、心、肝 それぞれの臓器罹患の有無と重症度や進行性の有無から分類を再検討したところ、5 つの臨床亜型に分類されない症例が少なくないことを報告した (Front. Genet., Genetics of Common and Rare Diseases 13, 2022)。

そこで、我々 (杉江・福田) が糖原病 IV 型の酵素解析を実施した本邦の糖原病 IV 型 5 症例について Bridget らの方法で臨床亜型を分類した。

結果、肝罹患が非進行性であり、神経筋、心

罹患なしの症例が 3 例、肝罹患は非進行性と急速進行する古典型との中間型の症例が 2 例、そのうち神経筋罹患が小児型 1 例、致死性周産期型と小児型との中間型が 1 例であった。

本邦の症例においても、Bridget らと同様、従来の糖原病 IV 型の臨床亜型分類では分類不能の中間型が存在することや、罹患する臓器の多様性が示された。

従来、糖原病 IV 型の肝罹患は非進行型あるいは急速進行型に 2 分されると考えられていたため、各国で、肝型の糖原病 IV 型と診断されると、肝機能障害や門脈圧亢進の進行をモニタリングせずに、診断のみに基づいて、先制的に門脈圧亢進や非代償性の肝硬変がなくても行われてきた可能性があるが、上記の結果は、糖原病 IV 型の肝病変は 2-3 年の経過で end-stage まで達することもあるが、何年かの経過で肝移植なしで、軽症のまま経過する又は肝病変の改善をみることも少なくないことから、非代償性肝硬変のない先制的な肝移植は避けるという方針を支持する結果であった。

よって、糖原病 IV 型では、非代償性肝硬変（黄疸、腹水、肝性脳症を伴う肝硬変）が、非可逆性肝機能障害の徴候であり、生命維持のために肝移植が必要となる。推奨として「門脈圧亢進が生じる前に肝移植ができる施設に紹介し、移植のための評価の遅れを防ぐこと」が重要である。

## 2. 糖原病の成人期にいたる診療体制の検討：長期合併症の観点から

長期合併症が引き起こされる糖原病として、糖原病 1 型、III 型、IV 型が代表的であり、以下の合併症の定期診療が必要である。筋型糖原病では進行性ミオパチーが見られる。

- ・糖原病 I 型：肝細胞腺腫と肝細胞がん、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、肝線維症、肝硬変、肝細胞腺腫、肝細胞がん、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、糖尿病

- ・糖原病 IV 型：進行性筋力低下、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

糖原病 1 型、III 型、IV 型に限らず、一般的に予後良好とされる糖原病 VI 型、IX 型の一部の症例でも肝線維症などを長期合併症としてきた症例もあるため、小児期の診療から成人科への移行や複数科（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）の診療の連携を行う必要がある。

糖原病の診療は以下の専門職種が連携することが望まれる。

- 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. 成人期にいたる糖原病診療と患者支援の在り方の検討

全国の糖原病 III 型および糖原病 IV 型の診療科は、15 歳以上の 15 症例の解析で、小児診療科で診療されている症例は 8 例、成人科のうち消化器内科 5 例、脳神経内科 1 例の結果であり、消化器内科への移行や小児科との併診が実施されていると考えられた。

移行期や成人期に臓器障害が進行する糖原病では、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が、臓器別の成人専門家との連携が重要である。

先天代謝異常症では、生涯にわたり診療が必要であり、自立した診療行動への移行を支援し、生涯にわたる治療に対するアドヒアランスの維持のため、移行準備を推進することが重要である。

## D. 考察

「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」の改訂では、遺伝子診断が保険適応になったことから、糖原病診断のフローのupdateを行う。酵素活性など、蛋白レベルの解析の検査態勢の整備に

については、今後の課題である。

重要臨床課題から新規掲載やupdateを要する課題を選択し改訂する。特に糖原病Ib型の好中球減少症・機能障害に対するSGLT2阻害薬の効果について、国際的に多くの症例での使用経験がある。専門家による推奨が報告されているが、国際的にもPMDAでの適応はまだない。さらなる安全性の担保やエビデンスの構築が必要である。

また、糖新生異常症であるフルクトース1,6ビスホスファターゼ欠損症では、成人においても低血糖予防が重要である点も強調する必要がある。

糖原病の疾患修飾療法は糖原病I型やIII型において開発が進行中である。

糖原病の成人期の診療について、特に糖原病I型、III型、IV型の長期合併症を踏まえ、体制整備が必要である。医療者の立場からの成人科への移行や併診の体制整備の重要性とともに、患者の医療を受ける意思決定における自立を促すという観点からの移行準備の両面が重要である。

## E. 結論

糖原病の15歳以上の症例では、消化器内科への移行や小児科との併診が実施されていると考えられたが、糖原病の成人期にいたる診療体制をさらに整備する必要がある。又、糖原病疾患は希少疾患であるため、治療のエビデンスを得ることが困難な場合があるが、診療ガイドラインのアップデートする必要がある。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Fukuda T, Ito T, Hamazaki T, Inui A, Ishige M, Kagawa R, Sakai N, Watanabe Y, Kobayashi H, Wasaki Y, Taura J, Imamura Y, Tsukiuda T, Nakamura K. Blood glucose trends in glycogen storage disease type Ia: A cross-sectional study. *J Inherit Metab Dis.* 46:618-633, 2023
- 2) 福田 冬季子 Pompe病とその他の代謝性ミオパチー *小児内科* 55(12):1946-1952, 2023.

- 3) 福田 冬季子【小児の治療方針】代謝 肝型糖原病・筋型糖原病(Pompe病を除く) *小児科診療* 86 卷春増刊 532-534, 2023.
- 4) 福田 冬季子【日常診療で見落としたくない神経疾患】新たな診断・治療が可能となった疾患 Pompe病 *小児科* 64(10):1025-1030, 2023.

## 2. 学会発表

- 1) 福田 冬季子 治療可能なライソゾーム病 セロイドリポフスチン症2型の診断と治療戦略) てんかん学会学術集会 てんかん研究 41(2) 313-314, 2023.
- 2) 渡邊 健一郎, 河合 朋樹, 目黒 敬章, 安岡 竜平, 坂口 公祥, 池ヶ谷 やす代, 松林 正, 福田 冬季子 静岡県における拡大新生児マススクリーニング導入の取り組み 静岡小児科学会地方会日本小児科学会雑誌 127(5)771, 2023.
- 3) 吉野 彰兼, 森下 雄大, 福岡 哲哉, 杉江 秀夫, 乾 あやの, 福田 冬季子 筋緊張低下と肝腫大を契機に診断した古典型肝型糖原病 IV型の1例 日本小児科学会学術集会 日本小児科学会雑誌 127(2) 330, 2023

## 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