

Glycogen Storage Disease Type II
(Pompe Disease)
Diagnosis and Management
Guideline for Japanese

糖原病Ⅱ型（ポンペ病）診断治療ガイドライン

糖原病Ⅱ型（ポンペ病）ガイドライン作成にあたり

このガイドラインは、糖原病Ⅱ型（ポンペ病）の患者さんにかかわる日本の医療提供者が本疾患を迅速かつ正確に診断し、治療を提供することができるよう作成したものである。

2006年、ACMG (American College of Medical Genetics) は糖原病Ⅱ型（ポンペ病）の診断・管理ガイドラインを作成したが¹⁾、必ずしも日本の医療状況に沿った内容とはいえなかった。

そのため、日本の医療状況にあわせて、より使い易いガイドラインを作成することとした。

本ガイドラインでは糖原病Ⅱ型（ポンペ病）の患者さんをサポートするすべての医療関係者、患者家族、看護者などケアマネージメントにかかわる関係者が良好な治療管理をできるよう構成に配慮した。糖原病Ⅱ型（ポンペ病）の治療は診療科も多岐にわたり、協力医療機関、行政、また介護ケアなどの支援も重要だからである。糖原病Ⅱ型（ポンペ病）に対する酵素補充療法が日本で可能になったため、本ガイドラインを作成するよい機会であると考えた。本疾患の診断、治療には多方面の協力が不可欠である。本ガイドラインがそうした医療提供者の一助になることを切に願うところである。

なお、本ガイドラインは、現時点で適切と思われる糖原病Ⅱ型（ポンペ病）の診断と治療の基本を示すものであり、必ずしも個々の治療法の詳細を示すものではないが、糖原病Ⅱ型（ポンペ病）のガイドラインとして広く使用されることを希望する。

編集委員代表
衛藤 義勝

糖原病Ⅱ型（ポンペ病）ガイドライン編集委員

東京慈恵会医科大学 小児科 主任教授	衛藤 義勝
東京女子医科大学医学部 小児科 主任教授	大澤 真木子
東京女子医科大学医学部 小児科 助教	石垣 景子
鳥取大学医学部 脳神経小児科 教授	大野 耕策
国立成育医療センター 臨床検査部 部長	奥山 虎之
独立行政法人国立病院機構 東埼玉病院 副院長	川井 充
東京慈恵会医科大学 小児科 講師	小林 博司
大阪市立大学医学部 発達小児医学 准教授	田中 あけみ
東京大学医学部附属病院 神経内科 教授	辻 省次
大阪府立急性期・総合医療センター リハビリテーション科 副部長	辻野 精一
財団法人 脳神経疾患研究所附属 総合南東北病院 小児・生涯心臓疾患研究所 所長	中澤 誠

目次

糖原病Ⅱ型（ポンペ病）の総論	3
糖原病Ⅱ型（ポンペ病）の診断・治療チャート	5
診断 乳児型	7
診断 小児型・成人型	9
治療 酵素補充療法 (ERT)	11
個別治療に関するアドバイス (1)	13
心臓、肺呼吸器	
個別治療に関するアドバイス (2)	15
筋骨格／機能／リハビリテーション、消化器／栄養	
個別治療に関するアドバイス (3)	17
神経、脳の画像評価、外科手術／麻酔	
個別治療に関するアドバイス (4)	19
一般医療ケア、遺伝カウンセリング／出生前診断／スクリーニング、 医療提供者／看護支援	
関連協力施設	21
参考文献	22

Glycogen Storage Disease Type II
(Pompe Disease)
Diagnosis and Management
Guideline for Japanese

糖原病Ⅱ型(ポンペ病)の総論¹⁾

糖原病Ⅱ型(ポンペ病)は、筋力低下および筋緊張低下を呈するため、主として神経筋疾患または代謝性ミオパチーに分類される。

臨床型が多様であることから、発症年齢および臓器の障害の程度に基づいて分類されている。

糖原病Ⅱ型(ポンペ病)とは

疾患の重症度は幅がある。重症度は、発症年齢、筋肉の障害(心筋、骨格筋、呼吸筋)の程度、その他臓器障害の程度および進行速度によって様々である。

糖原病Ⅱ型(ポンペ病)は酸性マルターゼ欠損症(AMD^{注1)})とも呼ばれ、ライソゾーム酵素である酸性 α -グルコシダーゼ(GAA^{注2)})の欠損または活性低下を原因とする常染色体劣性遺伝疾患である²⁾。

糖原病Ⅱ型(ポンペ病)はライソゾーム蓄積症であると認識された最初の疾患であり、かつ糖原病の中では唯一のライソゾーム蓄積疾患である。

糖原病Ⅱ型(ポンペ病)に罹患すると多くの組織のライソゾームにグリコーゲンが蓄積する。なかでも骨格筋、心筋および平滑筋が主に障害される^{3,4)}。

糖原病Ⅱ型(ポンペ病)患者はいずれも、標的組織にグリコーゲンが蓄積した結果、心筋、骨格筋、呼吸筋が障害され、末期には臓器不全を来し死に至る経過をとる。

糖原病Ⅱ型(ポンペ病)の分類⁵⁻⁷⁾

糖原病Ⅱ型(ポンペ病)は発症年齢、臓器の罹患およびミオパチーの程度によって幅のある連続的な疾患スペクトラムを示すと考え、用語の統一を図るため、糖原病Ⅱ型(ポンペ病)を大きく2つに分類する(注意:ただし、発症年齢によりサブタイプを明確に分類することは難しく、症例を分類する際には、発症年齢と合わせて臨床型を考えなければならない)。

乳児型

●オランダの病理学者JC Pompeが1932年に初めて報告した⁸⁾。著明な心肥大、肝腫大、筋力低下および筋緊張低下を特徴とし、心肺不全により生後12ヵ月以内に死亡する急速進行性の経過をとる^{9,10)}。本疾患臨床型の中でも最も重症なものであり、古典型ポンペ病といわれることが多い。

小児型・成人型

●小児型:通常は発症が乳児期(6~12ヵ月)以降である。進行は緩徐で、病変は骨格筋に限られる。重度の心筋症は来たさないが、2歳以前に発症した症例では心肥大が認められる場合もある。
●成人型:骨格筋が主に罹患する緩徐進行性のミオパチーを特徴とし、10歳代から60歳代で幅広く発症する。初発症状としては筋力低下、歩行障害などである。

糖原病Ⅱ型(ポンペ病)の疫学データ

患者発生頻度は、民族および国によって異なる。

日本では「ライソゾーム病の病態の解明及び治療法の開発に関する研究班」による一次調査で、29例の患者が報告されている¹¹⁾。

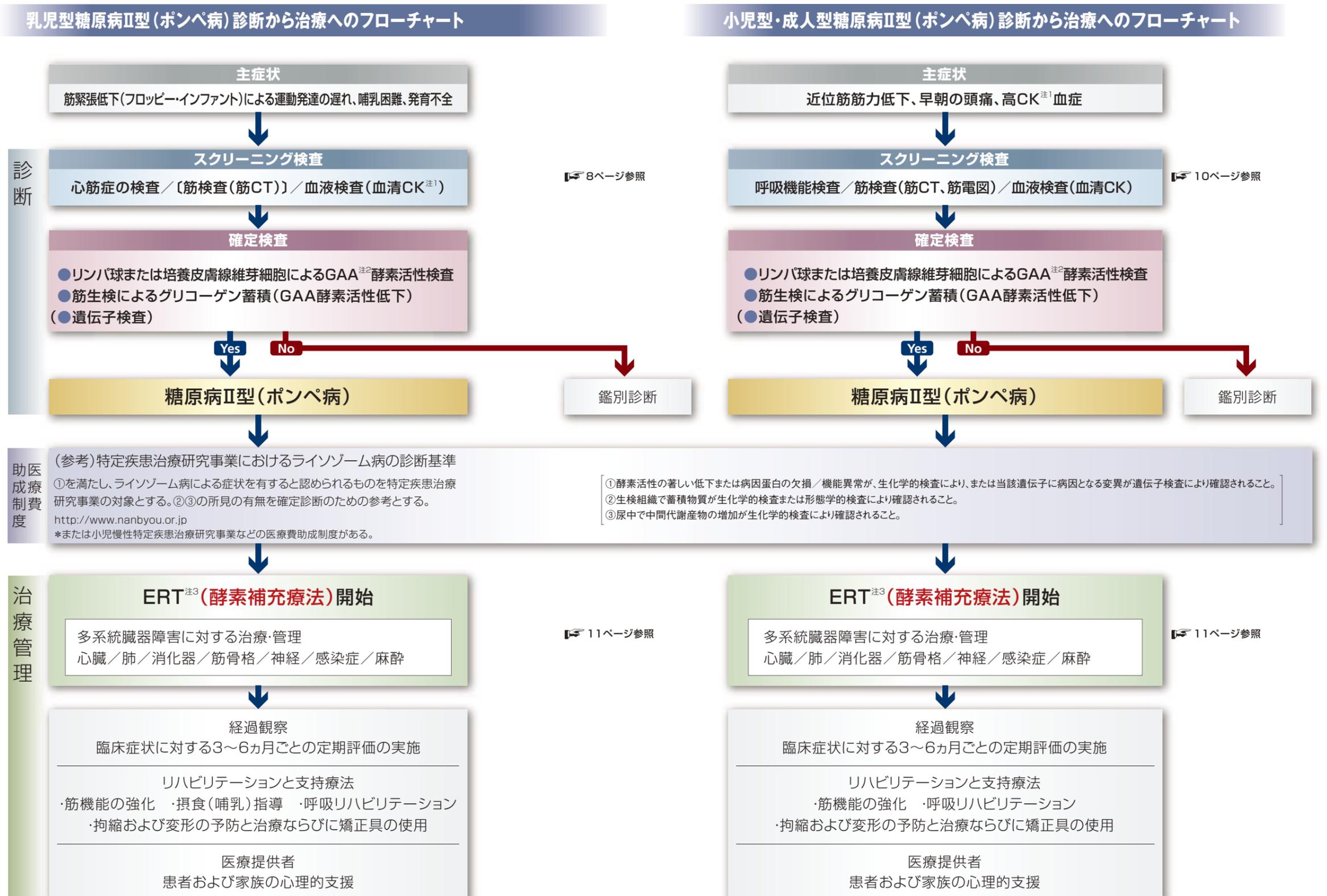
また他国においては、乳児型は、アフリカ系アメリカ人および中国人の発生頻度が高く³⁾、成人型はオランダ人に多いことが報告されている¹⁰⁾。オランダでは、乳児型の発生頻度は1/138,000である¹²⁾。糖原病Ⅱ型(ポンペ病)全体の発生頻度は1/40,000であると推定されている(14,000人~300,000人に1人)^{9,12,13)}。

注1 AMD: Acid Maltase Deficiency ;
酸性マルターゼ欠損症

注2 GAA : acid alpha-glucosidase ;
酸性 α -グルコシダーゼ

糖原病Ⅱ型(ポンペ病)の診断・治療チャート

糖原病Ⅱ型(ポンペ病)についてまず診断および治療の全体像をまとめて掲載した。
治療分野、診療科が多岐にわたるためである。
それぞれの個別の詳細は各項目をさらに参照して欲しい。



診断 乳児型

糖原病Ⅱ型(ポンペ病)は、稀な病態である上に非特異的な症状も呈するため、他の疾患との鑑別が重要となる。実地臨床、乳児型のフローチャートを作成した。

症状
筋緊張低下(フロッピー・インファント)による運動発達の遅れ、哺乳困難、発育不全を呈する。

心筋症の検査
心拡大、心エコー図からは壁肥厚、心電図では高いP波、QRS高電位差などが見られる。うっ血性心不全状態であり血清BNP^{注1}も高値である。

リンパ球または培養皮膚線維芽細胞における酵素活性測定
リンパ球(および乾燥血液スポット)における酵素活性測定は侵襲が少なくスクリーニングとして有用であるが、確定診断には生検筋あるいは培養皮膚線維芽細胞における酵素活性測定が望ましい。
またリンパ球によるGAA^{注2}酵素活性値は、リンパ球に顆粒球の中性グルコシダーゼが混入するため、中性グルコシダーゼが混入しない生検筋や培養皮膚線維芽細胞由来の活性と異なる。そのため、リンパ球を用いてGAA酵素活性を測定するには、混入する中性グルコシダーゼに対する阻害剤を添加して、酵素活性を測定することが必要である。

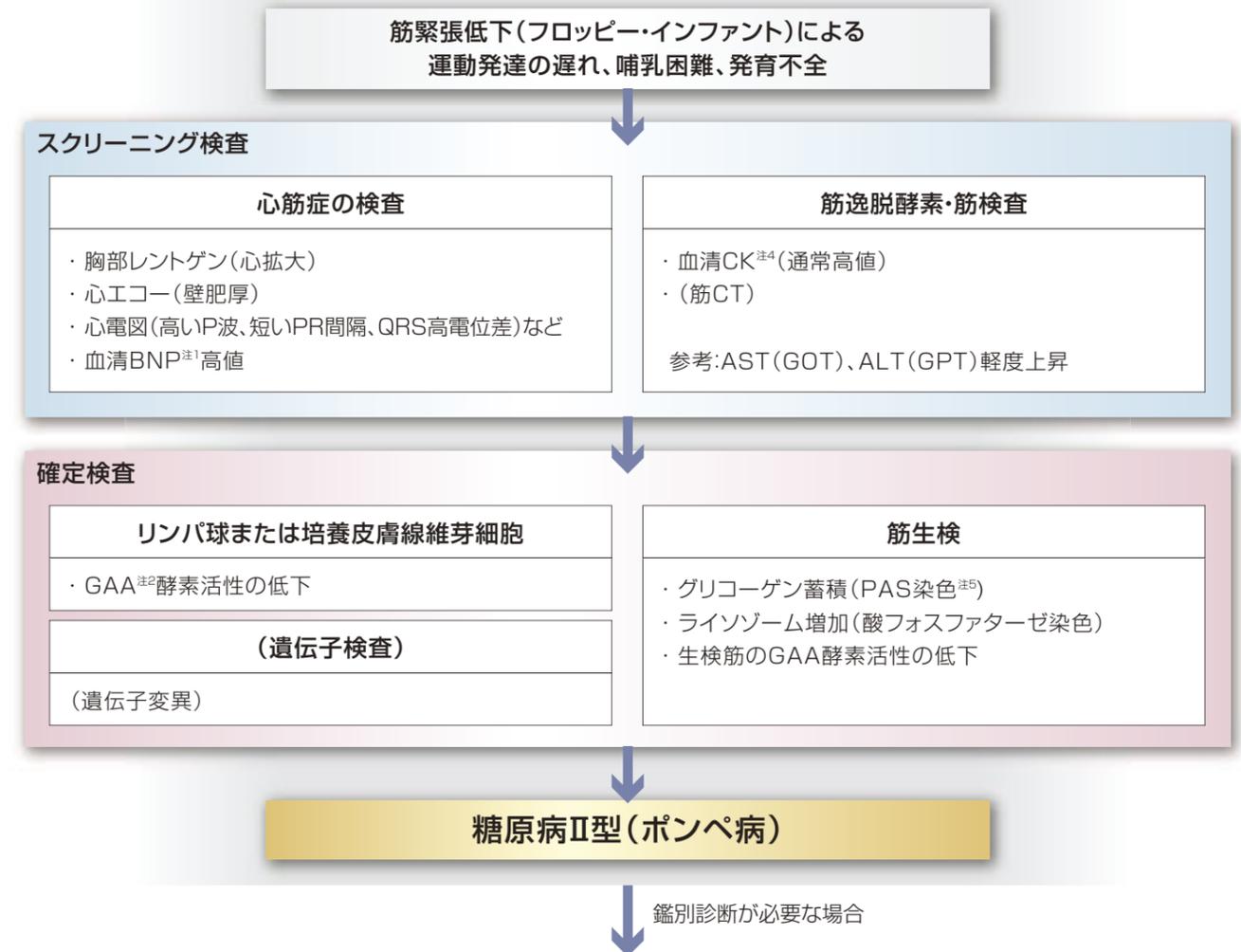
筋生検
GAAの酵素活性が低下し、かつグリコーゲンの蓄積など特徴的所見が得られた場合はそれだけで確定診断と言ってもよい。グリコーゲンの蓄積とライソゾームの増加を確認するには凍結標本を用いることが必要である。(実際上は、特徴的な所見が得られても酵素活性測定で診断を確認することが多いが、酵素活性測定は保険適応となっていない。日本で保険適応となるのは筋生検だけである。)

遺伝子検査
すでに診断されている同胞と同じ変異、あるいは病因であることが分かっている既知の変異が見つかったときは、確定診断に至る。しかし、他の診断的方法を省略して診断を目的として遺伝子診断を行うことは一般的でなく、また、他の方法で診断が確定されている場合は、遺伝子検査は必須ではない(遺伝子検査は、現在のところ保険適応となっておらず、実施される場合は研究者の協力のもとに行われているのが現状である。また、遺伝子変異には、点変異、欠失、重複などさまざまな変異があり、全ての遺伝子変異を確実に検出することは技術的にも困難な場合があることから、診断にあたっては、まず、酵素欠損の証明、蓄積物の証明が行われるべきである)。

特定疾患治療研究事業への申請
糖原病Ⅱ型(ポンペ病)はライソゾーム病として特定疾患治療研究事業の対象疾患に定められている。
患者・家族の経済的負担を軽減するため、ERT^{注3}の開始にあたって医療費公費負担受給の申請を行い、対象患者の認定を受けることが望ましい。申請先は申請者の住所を管轄する保健所である。主治医は臨床調査個人票に記入することが求められる。
その他にも小児慢性特定疾患治療研究事業などの医療費助成制度がある。

注1 BNP : brain natriuretic peptide ; 脳性ナトリウム利尿ペプチド
注2 GAA : acid alpha-glucosidase ; 酸性α-グルコシダーゼ
注3 ERT : Enzyme Replacement Therapy ; 酵素補充療法
注4 CK : creatine kinase ; クレアチンキナーゼ
注5 PAS染色 : Periodic acid Schiff stain ; 過ヨウ素酸シッフ染色

乳児型糖原病Ⅱ型(ポンペ病)診断のフローチャート



乳児型糖原病Ⅱ型(ポンペ病)の鑑別診断

鑑別診断	類似する特徴と鑑別点
Werdnig-Hoffmann病(脊髄性筋萎縮症Ⅰ型)	筋緊張低下、筋力低下、腱反射消失、CK正常
甲状腺機能低下症	筋緊張低下、巨舌症、CK軽度上昇
心内膜線維硬性症	息切れ、哺乳困難、心肥大、心不全
心筋炎	心肥大、CK上昇
先天性筋ジストロフィー	重度の筋緊張低下および筋力低下、CK上昇
その他の糖原病 ¹⁴⁾	心肥大、ミオパチー、CK上昇、有痛性筋痙攣
ミトコンドリア病	肝腫大、筋力低下、心肥大、CK上昇、運動発熱による症状増悪
特発性肥大型心筋症	両室肥大
ペルオキシソーム病	筋緊張低下、肝腫大、知的障害

診断 小児型・成人型

糖原病Ⅱ型(ポンペ病)の小児型・成人型は、心筋症の症状は稀であり、乳児型とは異なった病態を示す。そのため、実地臨床で、小児型・成人型のフローチャートを作成した。

症状
近位筋筋力の低下、運動能力の低下、呼吸機能の低下が重要である。ただし、発症時呼吸器症状が全く無いこともあれば、四肢筋力低下は目立たず強い呼吸器症状で発症することもある。早朝の頭痛、高CK^[注1]血症もみられる。

呼吸機能検査
肺活量と努力性肺活量の低下がみられる。運動機能低下症状に比し、呼吸機能低下が目立つ。また、小児発症の場合、心筋症が現れる事もあるが、成人型ではきわめて稀である。

筋検査(筋CT)
小児型・成人型では筋内部の高吸収域が特徴的。進行すると筋全体に低吸収が認められる^[15]。

リンパ球または培養皮膚線維芽細胞における酵素活性測定
リンパ球(および乾燥血液スポット)における酵素活性測定は侵襲が少なくスクリーニングとして有用であるが、確定診断には生検筋あるいは培養皮膚線維芽細胞における酵素活性測定が望ましい。
またリンパ球によるGAA^[注2]酵素活性値は、リンパ球に顆粒球の中性グルコシダーゼが混入するため、中性グルコシダーゼが混入しない生検筋や培養皮膚線維芽細胞由来の活性と異なる。そのため、リンパ球を用いてGAA酵素活性を測定するには、混入する中性グルコシダーゼに対する阻害剤を添加して、酵素活性を測定することが必要である。

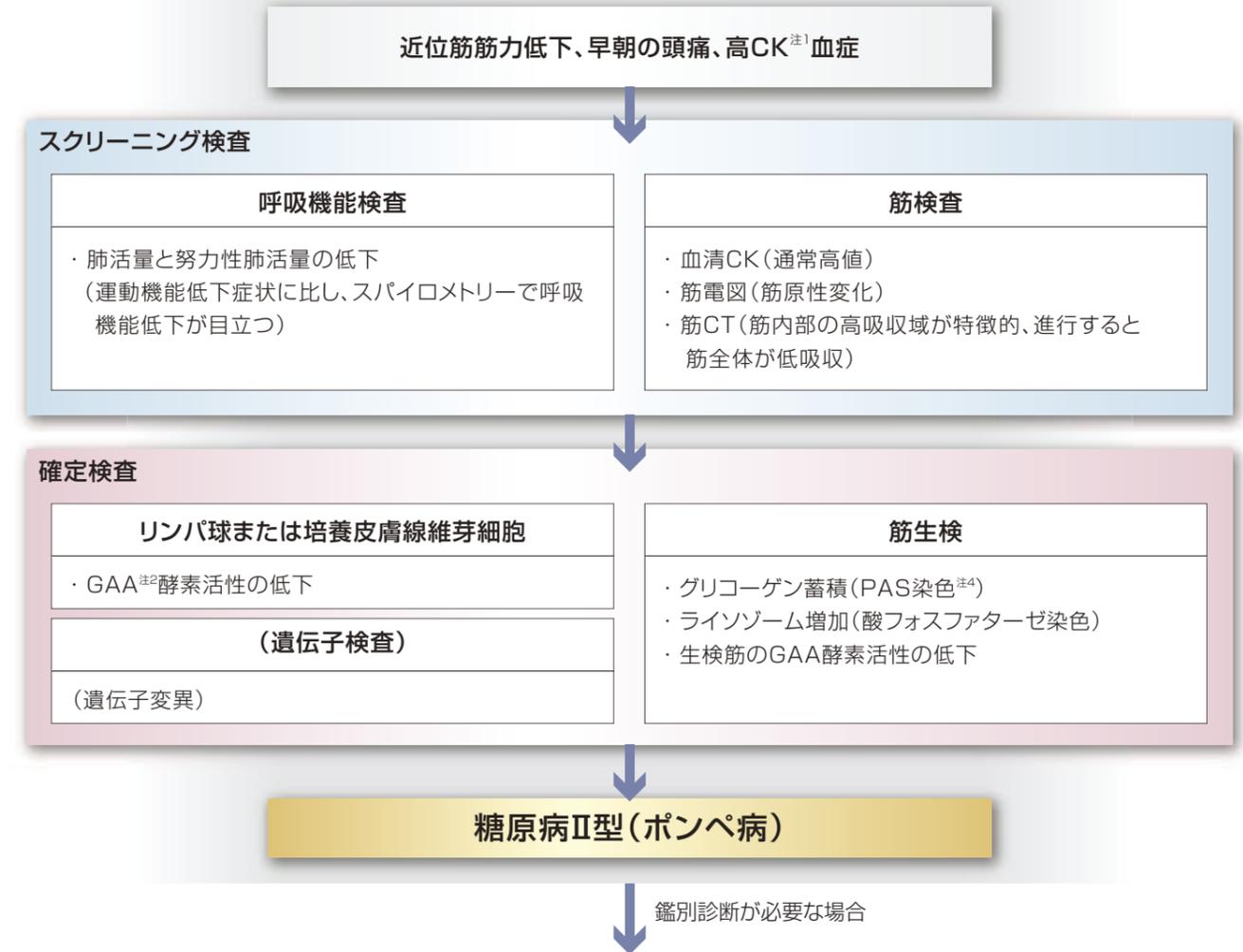
筋生検
GAAの酵素活性が低下し、かつグリコーゲンの蓄積など特徴的所見が得られた場合はそれだけで確定診断と言ってもよい。グリコーゲンの蓄積とライソゾームの増加を確認するには凍結標本を用いることが必要である。(実際上は、特徴的な所見が得られても酵素活性測定で診断を確認することが多いが、酵素活性測定は保険適応とはなっていない。日本で保険適応となるのは筋生検だけである。)

遺伝子検査
すでに診断されている同胞と同じ変異、あるいは病因であることが分かっている既知の変異が見つかったときは、確定診断に至る。しかし、他の診断的方法を省略して診断を目的として遺伝子診断を行うことは一般的でなく、また、他の方法で診断が確定されている場合は、遺伝子検査は必須ではない(遺伝子検査は、現在のところ保険適応となっておらず、実施される場合は研究者の協力のもとに行われているのが現状である。また、遺伝子変異には、点変異、欠失、重複などさまざまな変異があり、全ての遺伝子変異を確実に検出することは技術的にも困難な場合があることから、診断にあたっては、まず、酵素欠損の証明、蓄積物の証明が行われるべきである)。

特定疾患治療研究事業への申請
糖原病Ⅱ型(ポンペ病)はライソゾーム病として特定疾患治療研究事業の対象疾患に定められている。
患者・家族の経済的負担を軽減するため、ERT^[注3]の開始にあたって医療費公費負担受給の申請を行い、対象患者の認定を受けることが望ましい。申請先は申請者の住所を管轄する保健所である。主治医は臨床調査個人票に記入することが求められる。
その他にも小児慢性特定疾患治療研究事業などの医療費助成制度がある。

注1 CK : creatine kinase ; クレアチンキナーゼ
注2 GAA : acid alpha-glucosidase ; 酸性α-グルコシダーゼ
注3 ERT : Enzyme Replacement Therapy ; 酵素補充療法
注4 PAS染色: Periodic acid Schiff stain ; 過ヨウ素酸シッフ染色
注5 LGMD : Limb-Girdle type Muscular Dystrophy ; 肢帯型筋ジストロフィー
注6 BMD : Becker type Muscular Dystrophy ; ベッカー型筋ジストロフィー

小児型・成人型糖原病Ⅱ型(ポンペ病)診断のフローチャート



小児型・成人型糖原病Ⅱ型(ポンペ病)の鑑別診断

鑑別診断	類似する特徴と鑑別点	鑑別診断	類似する特徴と鑑別点
肢帯型筋ジストロフィー(LGMD ^[注5])	腰帯、肩甲帯の進行性筋力低下	多発筋炎 / 皮膚筋炎	筋力低下(筋痛を伴うこともある)、皮膚筋炎は皮膚所見(ヘリオトロープ等)を伴う
ベッカー型筋ジストロフィー(BMD ^[注6])	腰帯、下肢優位の進行性近位筋力低下、呼吸障害、歩行困難、CK著明上昇、小児期には下肢の痛み	その他の糖原病 ^[4]	筋緊張低下、筋力低下、CK上昇、有痛性筋痙攣
肩甲胛骨型筋症候群	下腿および肩甲骨周囲および肋骨部筋の進行性筋力低下	Danon病	心筋症(肥大型→拡張型)、骨格筋のミオパチー、筋細胞空胞変性
脊椎硬直症候群	脊椎硬直、腰痛、足・肘関節拘縮	関節リウマチ	労作時や朝のこわばり/疼痛、炎症反応
重症筋無力症	筋の易疲労性、眼筋罹患、球症状	ミトコンドリアミオパチー	筋力低下、筋緊張低下、反射低下、心筋症、房室ブロック、CK上昇、運動・発熱による症状増悪
脊髄性筋萎縮症	筋力低下、線維束収縮、神経原性筋萎縮		

治療 酵素補充療法 (ERT^{注1})

糖原病II型 (ポンペ病) に対する酵素補充療法 (ERT) の導入により、長期間の生存が今では現実のものとなり、治療患者の自然歴に多くの関心を払うことが最重要課題となった。

ERT開始に際し、特定疾患治療研究事業、小児慢性特定疾患治療研究事業などの認定を受けることを患者家族に依頼する(5, 7, 9ページ参照)。

乳児型糖原病II型 (ポンペ病) 患者を対象とした無作為化オープン試験により、ERTが生存率を大幅に改善し、心肥大の出現率を減少させ、心筋や骨格筋の機能を改善することが明らかにされている¹⁶⁾。

ERT開始時の進行度に関わらず、大部分の症例で心肥大、心筋障害に対して良い効果を示した¹⁾。

乳児型糖原病II型 (ポンペ病) 患者でERTを受けて現在歩くことのできる患者が報告されている。これはERTによる治療効果として画期的な成果と考えられる¹⁾。

効果 | 治療効果は治療開始時の疾患の進行度、遺伝子型、合併症の程度、免疫反応などにより異なる。

経過 | 治療の経過観察については、臨床症状に対する3~6ヵ月ごとの定期的な治療効果の評価を実施する。

注意事項 | ERTの効果が良好な場合、運動機能の改善に伴い心臓の負荷が増加し、心機能が悪化することがあるので注意を要する。

筋機能の強化、摂食 (哺乳) 指導、呼吸リハビリテーション、拘縮および変形の予防と治療ならびに矯正具を用いてリハビリテーションを実施する。

ERTに使用される薬剤について

アルグルコシダーゼ アルファ (遺伝子組換え) (ジェンザイム・ジャパン(株)HP: <http://www.genzyme.co.jp/>)

【効能・効果】

糖原病II型

■効能・効果に関連する使用上の注意

成人型糖原病II型患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない

【用法・用量】

通常、アルグルコシダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として、1回体重1kgあたり20mgを隔週点滴静脈内投与する。

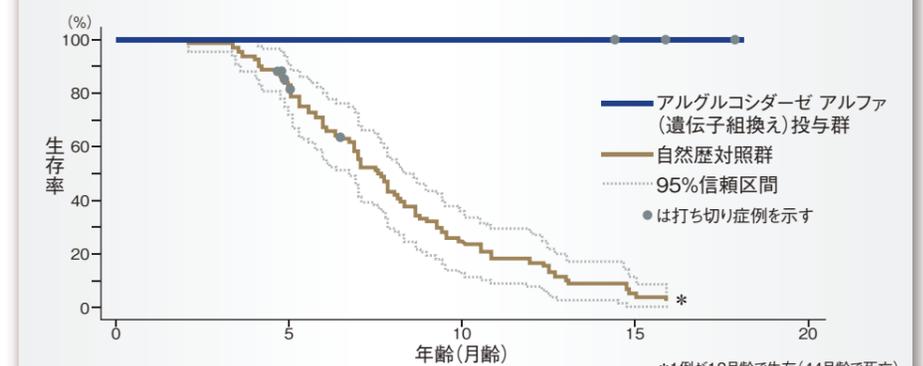
アルグルコシダーゼ アルファ (遺伝子組換え) による生存期間の延長 (Kaplan-Meier曲線)

対象: 乳児型糖原病II型患者18例

方法: アルグルコシダーゼ アルファ (遺伝子組換え) 20mg/kgまたは40mg/kgを隔週、52週間点滴静脈内投与

Kaplan-Meierによる生後18ヵ月の生存率は100%であった。アルグルコシダーゼ アルファ (遺伝子組換え) は死亡に対する危険度を自然歴対照群 (61例) に比べ99%低下した ($p < 0.001$)。

Kaplan-Meierによる生存率の推移



Kishnani PS et al., : Neurology 68 (2) 99-109, 2007

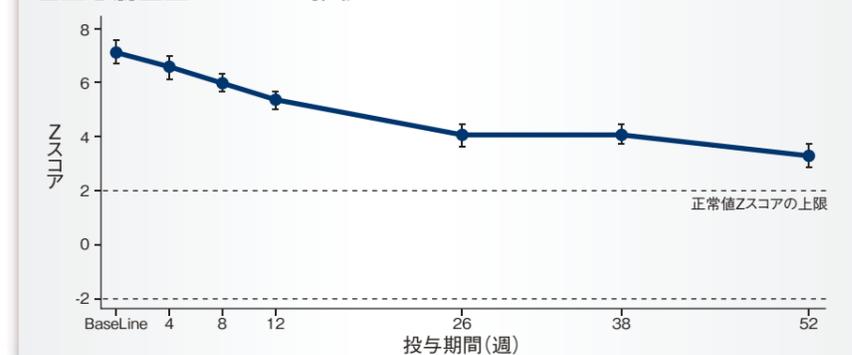
アルグルコシダーゼ アルファ (遺伝子組換え) による左室肥大に対する改善効果

対象: 乳児型糖原病II型患者18例

方法: アルグルコシダーゼ アルファ (遺伝子組換え) 20mg/kgまたは40mg/kgを隔週、52週間点滴静脈内投与

左室心筋重量Zスコアは、投与前値7.1から3.3に低下。左室心筋重量係数は、193.4g/m²から86.8g/m²に低下した。

左室心筋重量Zスコアの推移



Kishnani PS et al., : Neurology 68 (2) 99-109, 2007

注1 ERT : Enzyme Replacement Therapy : 酵素補充療法

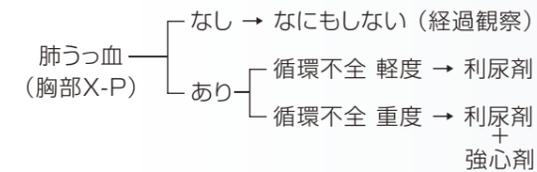
個別治療に関するアドバイス(1)

糖原病Ⅱ型(ポンペ病)に対する個別治療に関して幾つかのアドバイスを示す¹⁾。



心臓に関する領域

- 胸部X線写真を定期的に撮影する(「肺呼吸器に関する領域」を参照)。
- 初期の心エコー図で心筋肥厚の程度・範囲を評価する。
- 定期的に、心機能、心内腔径、心室壁肥厚の変化を評価する。
- 心筋症の段階に基づいた医療管理を考慮する。



- 脱水または体液過剰による体液状態の急激な変化が循環不全をもたらすリスクがある。
- 不整脈を疑わせる兆候があれば、24時間心電図でモニターする。
- ERT²⁾の効果が良好な場合、運動機能の改善に伴い心臓の負荷が増加し、心機能が悪化することがあるので注意を要する。

(中澤 誠)



肺呼吸器に関する領域

- 診察ごとに睡眠時および覚醒時における呼吸状態の臨床評価を実施する。その他、①患者が日中の眠気や原因不明の疲労を訴えたり、睡眠時の無呼吸が観察される場合、②肺活量*(臥位)が予測値の40~50%以下にまで低下した場合、③睡眠ポリグラフ検査等により酸素飽和度の低下が認められた場合にはNIV²⁾の導入を考慮する(*肺活量は測定時の姿勢によって変化する)。なお、早朝頭痛が認められる場合は、慢性低換気がすでに長期に及んでいる可能性があるため臨床評価を急ぐ必要がある。
- 胸部X線検査、呼吸機能および血液ガス分析を診断時および臨床的に必要がある場合に実施する。
- 気道分泌物の最大限の排除を日常的に行う。去痰剤、気管支拡張剤等の日常的投与および排痰補助装置等の使用を考慮する。強制呼出検査におけるピークフローで、5L/secを切った場合には、排痰訓練を開始する。具体的には、蘇生バッグを用いて肺に空気を送り、声帯を閉じることによってこれを数秒保持する訓練(エアースタッキング)と胸押しを組み合わせる。
- 肺の細菌感染が疑われる場合には、積極的な管理を行う。なお、その予防対策として気道分泌物の排除(上記項目を参照)とともにST合剤、マクロライド等抗生剤の長期投与も考慮する。

(小林 博司)

注1 ERT : Enzyme Replacement Therapy ;
酵素補充療法

注2 NIV : noninvasive ventilation ; 非侵襲的換気療法

個別治療に関するアドバイス(2)

糖原病Ⅱ型(ポンペ病)に対する個別治療に関して幾つかのアドバイスを示す¹⁾。



筋骨格／機能／リハビリテーションに関する領域

- 定期的に変形・拘縮、筋骨格の機能障害、その程度について評価し、必要に応じて脊柱側弯症、股関節の脱臼の有無などをレントゲン検査にて評価する。
- 初回投与時およびその後は、症状または活動の変化に応じて、心肺の状態および姿勢別および活動状況毎の反応をパルスオキシメータで評価する。
- DEXA²⁾および必要に応じて、特に姿勢の変化があった場合、長期臥床を強いられているケースではDEXAを行い、骨減少症／骨粗鬆症の評価を行う。
- 筋機能の強化
 - ◆ 生理学的に安定する範囲内で訓練、運動を行うが、この際急激で強すぎる強化療法は避ける。
 - ◆ 過剰訓練を回避するために必要に応じて休息をとる。
- ◆ 他の進行性筋疾患の強化ガイドラインと同様に、
 - ・ 適度な機能的有酸素運動が推奨される。
 - ・ 過剰な等尺性運動は避ける。
 - ・ 廃用性萎縮は避ける。
- ◆ 機能のために必要な代償性運動、姿勢は許容されるが、それにより拘縮・変形を来たさないようにする。
- 拘縮・変形は予防を第一とし、最小限に抑えるように理学療法を行う。
 - ◆ ストレッチ、正しい姿勢の保持指導
 - ◆ 矯正具による補助
 - ◆ 坐位、立位保持装置
- 必要に応じて、日常生活動作への支援技術を導入し、機能を最適化する。
- 自然経過について患者および家族を教育し、適切なアドバイス、支援を導入するための環境を整える。

筋骨格におけるCTの評価について^{15, 17)}

- X線CTは筋の蓄積病変や脂肪化を鋭敏に捉え、経時的变化の把握に適している。
- CTの撮影は大腿、下腿、傍脊柱筋、肩甲帯の4つは必須である。
- 大腿部でのCTでは、ミオパチーは一般的に筋肉が脂肪に置き換わるため低吸収域(low density area)が出るが、初期の糖原病Ⅱ型(ポンペ病)では逆に高吸収域(high density area)となる。ERTによって、それが変化する可能性がある。

(大澤 真木子、石垣 景子)



消化器／栄養に関する領域

- 胃食道逆流および嚥下機能の評価を定期的に行う。
- 身長、体重を定期的に測定し、栄養状態の評価を行う。
- 高タンパク質食を基本とし、ビタミン類およびミネラル類が不足しないよう配慮する。
- 適度な運動に関する指導を行う。

(奥山 虎之)

注1 DEXA: Dual Energy X-ray Absorptiometry ;
二重エネルギーX線吸収測定法

注2 ERT : Enzyme Replacement Therapy ;
酵素補充療法

個別治療に関するアドバイス(3)

糖原病Ⅱ型(ポンペ病)に対する個別治療に関して幾つかのアドバイスを示す¹⁾。



神経に関する領域

- 運動機能の評価は、5歳未満の小児では3～6カ月間隔で検査を繰り返し、5歳以上の小児および成人では年1回の検査を行う。
- ERT^{注1)}により前角細胞の障害が顕在化してくる可能性があり、初回評価で針筋電図(Needle EMG)を実施しておくことも考慮する。
- 初回評価において神経伝導速度の検査を行うことが望ましい。
- 聴力検査として、聴性行動反応検査、耳音響放射(OAE^{注2)}、ティンパノメトリー、聴性脳幹誘発反応(ABR^{注3)}／BAER^{注4)}などを行う。その後、音への反応に問題がありそうな場合には、年齢に適した聴覚検査を実施する。

(大野 耕策)



脳の画像評価に関する領域

- ERT^{注1)}を受けている乳児型症例で、脳白質の髄鞘化の遅延、脳室拡大が認められる場合があるとの報告があり、乳児型の酵素補充療法の過程においてはMRIの評価を加えることが望ましい¹⁸⁾。

(辻 省次)



外科手術／麻酔に関する領域

- 麻酔は不可欠な場合にのみ限定する。
- 麻酔剤へ繰り返し曝露されることのリスクを軽減するために、麻酔を必要とする手技をまとめて実施する。
- 心筋症が存在するため麻酔剤は注意して使用する。
- 抜管困難に注意する。
- 麻酔中の水分管理に注意する。

(田中 あけみ)

注1 ERT : Enzyme Replacement Therapy ;
酵素補充療法

注2 OAE : Otoacoustic Emission ; 耳音響反射

注3 ABR : Auditory Brainstem Response ;
聴性脳幹誘発反応

注4 BAER: Brainstem Auditory Evoked Response ;
聴性脳幹誘発反応

個別治療に関するアドバイス(4)

糖原病Ⅱ型(ポンペ病)に対する個別治療に関して幾つかのアドバイスを示す¹⁾。



一般医療ケアに関する領域

- 手指消毒を徹底し、また、感染症に対しては積極的な処置を行う。
- 患者および他の家庭内接触者に対してはインフルエンザ予防接種を行う。さらに、必要に応じてパリーブスマブ投与を行う。
- 市販薬および併用薬の使用は慎重に行うこと。

(田中 あけみ)



遺伝カウンセリング／出生前診断／スクリーニングに関する領域

- 糖原病Ⅱ型(ポンペ病)は常染色体劣性遺伝のため、糖原病Ⅱ型(ポンペ病)の子どもが生まれた両親の次の子どもは25%の確率で糖原病Ⅱ型(ポンペ病)となる。糖原病Ⅱ型(ポンペ病)患者およびその家族には、遺伝カウンセリングの機会を提供することが必要である。
- 遺伝子検査は、診断に必ずしも必要ではない。しかし、出生前診断には絨毛細胞または羊水細胞中の酸性 α -グルコシダーゼ活性を測定すると同時に、遺伝子検査を行うと診断の信頼性が増す。
- 糖原病Ⅱ型(ポンペ病)はできる限り早期に発見し、酵素補充療法を開始することが重要である。

(補足)他の診断的方法を省略して診断を目的として遺伝子診断を行うことは一般的でなく、また、他の方法で診断が確定されている場合は、遺伝子検査は必須ではない(遺伝子検査は、現在のところ保険適応となっていない。実施される場合は、研究者の協力のもとに行われているのが現状である。また、遺伝子変異には、点変異、欠失、重複などさまざまな変異があり、全ての遺伝子変異を確実に検出することは技術的にも困難な場合がある)。遺伝子検査の実施施設を21ページに掲載しておく。

(奥山 虎之)



医療提供者／看護支援について

- ERT^{注1)}の治療効果を運動機能の評価などから追跡することが大切である。
- 成人型ではADL^{注2)}を評価することが大切である。
- 糖原病Ⅱ型(ポンペ病)患者のケアマネジメントは、患者およびその家族の治療・支援において欠かすことはできない。
- 医療提供者は、患者／家族が利用可能な医療支援について承知していること、また患者の生活から「家族」を切り離すことができないことを理解し、患者支援にあたること。

(田中 あけみ)

注1 ERT : Enzyme Replacement Therapy ;
酵素補充療法

注2 ADL : Activities of Daily Living ; 日常生活動作

関連協力施設

糖原病Ⅱ型(ポンペ病)に対する専門病院との連携も欠かせない。また酵素活性測定施設、遺伝子解析実施施設も重要である。行政による介護支援についての機関も列記した。

関連医療施設*			
	住 所	TEL	HP
東京慈恵会医科大学 小児科	〒105-8461 東京都港区西新橋3-25-8	03-3433-1111	http://www1.neweb.ne.jp/wa/jikei-ped/
東京女子医科大学医学部 小児科	〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1	03-3353-8111	http://www.twmu.ac.jp/TWMU/Medicine/RinshoKouza/041/
鳥取大学医学部 脳神経小児科	〒683-8503 鳥取県米子市西町86	0859-33-1111	http://www.med.tottori-u.ac.jp/p/igaku/gakka/noukan/syouni/
国立成育医療センター 臨床検査部/遺伝診療科	〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1	03-3416-0181	http://www.ncchd.go.jp/
独立行政法人国立病院機構 東埼玉病院	〒349-0196 埼玉県蓮田市黒浜4147	048-768-1161	http://www.hosp.go.jp/~esaitama/
大阪市立大学医学部 発達小児医学	〒545-8585 大阪府大阪市阿倍野区旭町1-5-7	06-6645-3816	http://www.med.osaka-cu.ac.jp/pediat/
東京大学医学部附属病院 神経内科	〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1	03-3815-5411	http://www.h.u-tokyo.ac.jp/index.php
大阪府立急性期・総合医療センター リハビリテーション科	〒558-8558 大阪府大阪市住吉区万代東3-1-56	06-6692-1201	http://www.gh.pref.osaka.jp/
財団法人 脳神経疾患研究所 附属総合南東北病院 小児・生涯心臓疾患研究所	〒963-8563 福島県郡山市八山田7丁目115	024-934-5322	http://www.minamitohoku.or.jp/
国立精神・神経センター 武蔵病院	〒187-8551 東京都小平市小川東町4-1-1	042-341-2711	http://www.ncnp.go.jp/hospital/

*編集委員所属医療施設ならびに主要な施設を掲載した。今後、掲載施設の追加を予定している。

代表的な酵素活性測定施設または遺伝子解析実施施設

	住 所	TEL	FAX
(酵素活性測定のみ) 東京慈恵会医科大学 DNA医学研究所遺伝子治療研究部/小児科講座 教授 大橋 十也	〒105-8461 東京都港区西新橋3-25-8	03-3433-1111	03-3433-1230 (依頼用紙を送付いたしますので、FAXにて事前にご連絡ください。)
(酵素活性測定のみ) 大阪市立大学医学部 発達小児医学 准教授 田中 あけみ	〒545-8585 大阪府大阪市阿倍野区旭町1-5-7	06-6645-3816	06-6636-8737
(酵素活性測定のみ) 自治医科大学小児科 とちぎ子ども医療センター 教授 杉江 秀夫 講師 福田 冬季子	〒329-0498 栃木県下野市薬師寺3311番地の1	0285-58-7366	0285-44-6123
(酵素活性測定ならびに遺伝子解析) 鳥取大学生命機能研究支援センター 遺伝子探索分野 教授 難波 栄二	〒683-8503 鳥取県米子市西町86	0859-38-6472	0859-38-6470
(遺伝子解析のみ) 国立成育医療センター 臨床検査部 部長 奥山 虎之	〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1	03-3416-0181	03-3416-2222

治療補助介護関係/行政機関

厚生労働省	http://www.mhlw.go.jp/
難病情報センター	http://www.nanbyou.or.jp/
ライソゾーム病(ファブリー病を含む)に関する調査研究班	http://www.japan-lysd-mhlw.jp/
筋ジストロフィー治療のエビデンス構築に関する臨床研究班	http://www.pmdrinsho.jp/
Pompe House (ポンペ病患者の会)	http://www5b.biglobe.ne.jp/~pompe/

製品情報

ジェンザイム・ジャパン(株) <http://www.genzyme.co.jp/>

参考文献

- 1) ACMG Work Group on Management of Pompe Disease: Kishnani PS et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. Genetics IN Medicine 2006; 8 (5): 267-288.
- 2) Hers HG. alpha-Glucosidase deficiency in generalized glycogen-storage disease (Pompe's disease). Biochem J 1963; 86: 11-16.
- 3) Hirschhorn R, Reuser AJJ. Glycogen storage disease type II: acid alpha-glucosidase (acid maltase) deficiency. In: Scriver CR, et al. eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001: 3389-3420.
- 4) Kishnani PS, Howell RR. Pompe disease in infants and children. J Pediatr 2004; 144: S35-S43.
- 5) Engel AG, et al. The spectrum and diagnosis of acid maltase deficiency. Neurology 1973; 23(1): 95-106.
- 6) 辻野 精一 「糖原病Ⅱ型(酸性マルターゼ欠損症)」小児内科 2003; 35: 398-400.
- 7) 小林 博司、衛藤 義勝 「Pompe病—その効果と問題点—」小児科診療 2006; 69(11): 1743-1747.
- 8) Pompe JC. Over idiopatische hypertrophie van het hart. Ned Tijdschr Geneesk 1932; 76: 304-311.
- 9) van den Hout HM, et al. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. Pediatrics 2003; 112(2): 332-340.
- 10) Kishnani PS, et al. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. J Pediatr 2006; 148(5): 671-676.
- 11) 衛藤 義勝、大橋 十也、井田 博幸 「ライソゾーム病の実態調査」ライソゾーム病の病態の解明及び治療法の開発に関する研究 平成13年度 厚生科学研究費補助金(特定疾患対策研究事業)研究報告書 平成14年3月:10-11.
- 12) Ausems MG, et al. Frequency of glycogen storage disease type II in The Netherlands: implications for diagnosis and genetic counseling. Eur J Hum Genet 1999; 7(6): 713-716.
- 13) Martiniuk F, et al. Carrier frequency for glycogen storage disease type II in New York and estimates of affected individuals born with the disease. Am J Med Genet 1998; 79(1): 69-72.
- 14) 福田 冬季子、他 「筋型糖原病の全国調査および浜松市発達医療総合センターにおける筋型糖原病診断症例の比較検討」臨床神経学 2003; 43(5): 243-248.
- 15) Arai Y, Osawa M, et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging of affected muscle in childhood acid alpha-glucosidase deficiency: a case report. Brain Dev 1993; 15(2): 147-152.
- 16) Kishnani PS, et al. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. Neurology 2007; 68(2): 99-109.
- 17) 川井 充 「筋疾患の画像診断」病理と臨床 1993; 11(11): 1311-1319.
- 18) Chien YH, et al. Brain development in infantile-onset Pompe disease treated by enzyme replacement therapy. Pediatric Res 2006; 60(3): 349-352.

糖原病Ⅱ型(ポンペ病)診断治療ガイドライン

2007年12月19日 第1版 第1刷発行
著 者 糖原病Ⅱ型(ポンペ病)ガイドライン編集委員会
代表 衛藤義勝 ©2007 Yoshikatsu Eto
制作発行 株式会社イーエヌメディックス
〒102-0076 東京都千代田区五番町12ビル五番町2057
TEL03-5210-3379 FAX03-5210-3389
印刷製本 有限会社 イーテック

本書の内容の一部または全部を無断で複製複製(コピー)することは、法律で認められた場合を除き、「日本ポンペ病研究会」の著作権および出版者の権利の侵害となりますので、あらかじめ株式会社イーエヌメディックス(enmedix@ny.airnet.ne.jp)に許諾を求めてください。
ISBN978-4-9903927-0-3
PRINTED IN JAPAN