

糖原病のアンメットニーズと診断・治療法の進歩

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学小児科学雑誌編集部 公開日: 2025-03-15 キーワード (Ja): 糖原病, 多発性肝腺腫, SGLT2阻害薬, Pompe病, 酵素補充療法 キーワード (En): 作成者: 福田, 冬季子 メールアドレス: 所属: 浜松医科大学
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000352

総説

糖原病のアンメットニーズと診断・治療法の進歩

Glycogen Storage Diseases : Unmet Need and Advances in Diagnosis and Treatment

浜松医科大学医学部医学科 浜松成育医療学講座
福田冬季子

Department of Hamamatsu Child Health and Development, Hamamatsu University School of Medicine
Tokiko FUKUDA

〈概要〉

糖原病は、グリコーゲン合成・分解、解糖経路の酵素欠損や輸送体異常により引き起こされる疾患群である。糖原病 I, VI, IX 型などに出現する低血糖や肝腫大や、少量頻回食やコーンスターチ療法などの食事療法はよく知られているが、糖原病には 15 疾患以上が存在するため、疾患により、また同一疾患であっても亜型や重症度により、症状（肝腫大、肝硬変、低血糖、筋力低下、心筋症、腎障害など）や治療法は様々である。糖原病 VI, IX 型は予後良好な症例が多いが、多くの糖原病では長期合併症が出現し、外科手術が必要な例も少なくない。本稿では、糖原病の多発性肝腺腫など長期合併症に対する多くの診療科による管理、糖原病 Ib 型の好中球機能障害に対するナトリウム/グルコース共輸送体 2 (SGLT2) 阻害薬の新たな推奨、Pompe 病の酵素補充療法後の新しい表現型、糖原病 III 型に対する高蛋白食やケトン食療法の有効性など、糖原病における進歩とアンメットニーズについて概説する。

キーワード: 糖原病, 多発性肝腺腫, SGLT2阻害薬, Pompe病, 酵素補充療法

〈緒言〉

糖原病は、グリコーゲン合成・分解、解糖の経路の酵素欠損や輸送体異常による 15 以上の疾患を含む疾患群である。いずれも希少疾患であるが、糖原病の代表的疾患である糖原病 I 型は、空腹時低血糖やグリコーゲン蓄積により肝腫大などの臓器腫大を引き起こすことはよく知られている。

糖原病の多くの疾患では、糖原病 I 型と同様に組織にグリコーゲンが蓄積するが、グリコーゲン合成が障害されるグリコーゲン合成酵素欠損症（糖原病 0 型）では、組織のグリコーゲンが枯渇するため臓器腫大はきたさない。蓄積するグリコーゲンの構造は、糖原病 III 型と IV 型では通常のグリコーゲンと異なり、III 型ではグリコーゲンホスホリラーゼがグリコーゲン鎖の分岐から 4 つのグルコシル基を残して α 1,4 結合を切断した側鎖の短いホスホリラ

ーゼ限界デキストリン (PLD) が蓄積し、IV 型では分岐が少なく、直鎖の長い組織障害性のグリコーゲン（ポリグルコサン）が蓄積する。糖原病の欠損酵素の多くは細胞質に存在するが、I 型糖原病の欠損酵素、グルコース-6-ホスファターゼ (G6Pase) は小胞体 (endoplasmic reticulum : ER) に存在し、Pompe 病 (II 型糖原病) の欠損酵素、酸性アルファグルコシダーゼはライソゾーム内のグリコーゲンを分解する酵素であり、Pompe 病は糖原病で唯一のライソゾーム病である。

糖原病の主な罹患臓器はグリコーゲンの代謝がさかんに行われる肝、骨格筋、心筋である。糖原病は肝型と筋型に大別され、肝が罹患する肝型糖原病の I, III (肝筋型を含む), VI, IX 型 (肝筋型を含み筋型の IXd 型を除く) ではグリコーゲン蓄積による肝腫大とグリコーゲン分解障害 (I 型では糖新生も障害される) による低血糖が生じる。肝腫大と低血糖は糖原病の hall mark であると認識されることが多いが、糖原病の疾患により、また同一疾患であってもサブタイプや重症度により、罹患臓器や症状 (肝腫大、低血糖、筋力低下、心筋症、腎障害など) は様々である。筋型糖原病の代表的疾患である糖原

2025年1月4日 受付, 2025年1月4日 受理
Corresponding Author: 福田 冬季子
〒431-3192 静岡県浜松市中央区半田山 1-20-1
TEL & FAX: 053-435-2312・053-435-2311
E-mail: toki-fkd@hama-med.ac.jp

表1 糖原病I型, II型, III型, IV型, PGM1-CDGの欠損酵素と疾患遺伝子

疾患名		欠損酵素		遺伝子	遺伝
糖原病I型 (von Gierke病)	Ia	グルコース-6-ホスファターゼ (G6Pase)		<i>G6PC1</i>	AR
	Ib	グルコース-6-リン酸トランスポーター (G6PT)		<i>SLC37A4</i>	AR
糖原病II型(Pompe病)		酸性 α グルコシダーゼ(GAA)		<i>GAA</i>	AR
糖原病III型	IIIa	グリコーゲン 脱分枝酵素 (GDE)	肝筋型(グルカントラ ンスフェラーゼ+トランス フェラーゼ欠損)	<i>AGL</i>	AR
	IIIb		肝型(グルカントラ ンスフェラーゼ+トランス フェラーゼ欠損)		
	IIIc		肝筋型(トランスフェ ラーゼ単独欠損)		
糖原病IV型 (Andersen病)		グリコーゲン分枝酵素(GBE)		<i>GBE1</i>	AR
PGM1-CDG		ホスホグルコムターゼ1		<i>PGM1</i>	AR

AR; 常染色体潜性, CDG; 先天性グリコシル化異常症.

病V型 (McArdle病; 筋ホスホリラーゼ欠損症) では、骨格筋の解糖系の障害により ATP 産生が障害され、典型的には重量挙げなどの無酸素運動時に運動時筋痛が生じる。

糖原病の治療法については、糖原病I型, VI型, IX型に対する少量頻回の食事療法¹⁾は広く認知されているが、糖原病の疾患により治療法は異なる。糖原病III型ではPLD蓄積のために進行するミオパチーや心筋症に対し、高タンパク食やケトン食に有効性が報告されている。糖原病IV型では食事療法の有効性に対するコンセンサスは不十分で、肝硬変が進行する症例に対し肝移植が行われる。Pompe病 (糖原病II型) では第2世代の酵素補充療法 (enzyme replacement therapy: ERT) が行われる。

糖原病VI, IX型 (PHKG2異常; IXc型を除く) では予後良好な症例が多いが、多くの糖原病では長期合併症が出現する。糖原病I型では数やサイズが増多・増大する多発性肝細胞腺腫 (hepatocellular adenoma: HCA) が出現し、一部は肝細胞がん (hepatocellular carcinoma: HCC) となるため、外科治療が行われる。糖原病Ib型では好中球機能障害が出現し、好中球機能障害に起因する炎症性腸疾患の合併率が高いが、近年、ナトリウム/グルコース共輸送体2 (SGLT2) 阻害薬の有効性が示され、新たな推奨が示されるようになった。Pompe病 (糖原病II型) では、ERT後に生存期間の延長などにより、自然歴では明らかではなかった中枢神経症状などの新たな表現型が確立され、新たなアンメットニーズが生じている。

本稿では、糖原病の進歩と課題についてレビューを行う。

1. 糖原病I型

1.1. 糖原病I型の疾患概念 (表1)

糖原病I型は、グルコース-6-ホスファターゼ (G6Pase) 機構 (ERでグルコース-6-リン酸 (G6P) を脱リン酸化し、生成されたグルコースをER外へ輸送する機構) の障害である。Ia型 (G6Pase損症: 疾患遺伝子 *G6PC1*) と、Ib型 (G6PをER内に取り込み、無機リンを細胞質内に輸送する酵素 グルコース-6-リン酸トランスポーター (G6PT) 欠損症: *SCL37A4*) がある。

糖原病I型ではグリコーゲン分解に加えグルコース新生も障害されるため、肝型糖原病の中で最も著しい低血糖が食後3-4時間で出現する。肝、腎、腸管にグリコーゲンが多量に蓄積することに加え、分解されない基質であるG6Pが上昇することにより高脂血症をきたし、臓器に脂肪も蓄積し、脂肪肝などをきたす。低血糖時の乳酸アシドーシス、高尿酸血症、成長障害、鼻出血などが生じる。Ib型では上述のIa型とIb型に共通する症状や所見に加え、好中球機能障害、好中球減少症、易感染性、炎症性腸疾患を伴う。

1.2. 糖原病I型のアンメットニーズ (表2)

糖原病I型では、生涯食事療法 (少量頻回食やコーンスターチ療法とショ糖、果糖、乳糖、ガラクトースの摂取制限) が必要である。長期合併症として臓器障害 (肝腫瘍、腎機能障害など) が出現し、重大なアンメットニーズである。

HCAが10歳頃から出現する。Rakeらは、25歳以上の糖原病I型の70-80%にHCAが出現し、その50%ではHCAの数とサイズは増加・増大し、多発

表2 糖原病のアンメットニーズ

糖原病I型	<ul style="list-style-type: none"> 肝疾患の進行 (肝細胞腺腫、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、尿細管性アシドーシス) 肺高血圧症、骨粗鬆症、多嚢胞性卵胞 好中球機能障害、好中球減少症、炎症性腸疾患(Ib型)
糖原病II型	酵素補充療法導入後のアンメットニーズ <ul style="list-style-type: none"> 中枢神経: 白質病変、認知機能障害 ・末梢神経: (小径線維ニューロパチー) 不整脈・難聴・血管障害(動脈瘤、ラクナ梗塞)
糖原病III型	<ul style="list-style-type: none"> 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 骨粗鬆症・多嚢胞性卵胞
糖原病IV型	<ul style="list-style-type: none"> 肝型: 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 先天性神経筋型: 筋緊張低下、呼吸障害、拡張型心筋症、早期死亡 小児神経筋型: ミオパチー、拡張型心筋症

性 HCA となり、HCC は 10–24% に出現すると報告した²⁾。本邦の 12 歳以上の糖原病 Ia 型では HCA の出現率は 65% であった³⁾。限局性脂肪化巣、限局性結節性過形成も認められる。血中トリグリセリド高値と HCA 形成の関連が示されるが、代謝コントロールのみでは HCA の形成を阻止できない可能性が示唆されている。

腎機能障害(近位・遠位尿細管障害、糸球体障害)が 15 歳頃から出現する。腎尿細管アシドーシス、高尿酸尿、腎結石、血尿、蛋白尿、高血圧などをきたし、糸球体過剰濾過から慢性腎不全に進行する。巣状分節性糸球体硬化症や間質線維化の病理所見を認める。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されている。

骨粗鬆症、多嚢胞性卵胞、肺高血圧症が出現することがあり、アンメットニーズとなっている。

糖原病 Ib 型では、好中球機能障害、好中球減少症もアンメットニーズである。ガンマグロブリン静脈内反復投与が行われてきた。好中球機能障害によると考えられている炎症性腸疾患が糖原病 Ib 型の 77% に出現したと報告されている⁴⁾。

1.3. 糖原病 I 型の HCA の発生機序

糖原病 I 型の肝細胞では、糖新生、グリコーゲン分解、脂質代謝異常のため、オートファジーやアポトーシスの障害が引き起こされると報告されている。糖原病 I 型の HCA は、炎症性腺腫であることが明らかにされている。カテニン活性は様々であるが、カテニン活性が高く CTNNB1 の exon3 に変異がある場合、悪性の頻度が高く、カテニン活性が低く exon 7/8 の変異がある場合、悪性の可能性は低いと報告されている⁵⁾。

1.4. 糖原病 I 型の長期合併症に対する治療 (表 3)

糖原病 I 型では、長期合併症として HCA, HCC, 腎機能障害などの臓器合併症が高頻度に出現するため、外科を含む多くの診療科で治療を受ける必要が生じる。長期合併症の治療の詳細についてはガイドライン¹⁾を参照されたい。

糖原病 I 型の HCA に対する治療は、5 cm 以上や出血を伴う腺腫は切除することが推奨される。エタノール注入、経皮的ラジオ波焼灼療法、部分肝切除などが選択される⁶⁾。悪性の指標として、腫瘍組織の CTNNB1 遺伝子の解析などが用いられ、HCA が急激に増大する場合には悪性が疑われる。悪性が疑われる場合や、HCA の数や大きさにより肝移植が考慮される。

腎機能障害に対する治療は、糸球体過剰濾過 (GFR 140 ml/min/1.73 m² 以上) や尿中アルブミン/クレアチニン比高値 (>30 µg/mg・Cre)、蛋白尿 (>0.2 mg/mg・Cre) に対し、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬 やアンジオテンシン II 受容体拮抗剤 (ARB) を投与する。進行した慢性腎不全に対し、腎代替療法 (透析・腎移植) を行う。

1.5. 糖原病 Ib 型の好中球機能障害・好中球減少症の病態と SGLT2 阻害薬の作用機序

血中に存在する非分解性のグルコースのアナログである 1,5-anhydroglucitol (1,5-アンヒドログルシトール; 1,5AG) は、好中球内でヘキソキナーゼや 5'-2 リン酸依存性グルコキナーゼによりリン酸化され 1,5-anhydroglucitol-6-phosphate (1,5-アンヒドログルシトール 6-リン酸; 1,5-AG6P) となる。1,5-AG6P の蓄積を防ぐために、1,5AG6P は G6PT によって ER に輸送され、グルコース-6-ホスファターゼ

表3 糖原病I型の多臓器障害と診療科

症状	診療科
低血糖、包括的代謝コントロール 栄養療法・薬物療法	小児科、成人代謝科
肝細胞腺腫・肝細胞がん	肝臓内科、肝臓外科、移植外科
腎障害	腎臓内科、泌尿器科
肺高血圧症	循環器科
好中球機能障害(Ib型) 好中球減少症減少(Ib型)	血液内科、免疫内科 小児科、成人代謝科
炎症性腸疾患(Ib型)	消化器内科、免疫内科
甲状腺自己免疫疾患(Ib型)	内分泌科、免疫科
骨粗鬆症	整形外科
多嚢胞性卵巣	婦人科
合併症妊娠	産科
麻酔・周術期管理	麻酔科
栄養指導	栄養士

3 (G6PC3) によって1,5AGに脱リン酸化される。糖原病Ib型ではG6PTが障害されるため、顆粒球に1,5-AG6Pが蓄積することにより、ヘキソキナーゼの本来の活性であるグルコースのリン酸化が抑制されるため、好中球内のG6Pが枯渇し、好中球内の解糖系などの代謝を阻害、好中球機能障害が生じることが報告された。

糖尿病治療薬であるSGLT2阻害薬は、腎のグルコース再吸収を阻害し、グルコースの尿中排泄を増加する。糖原病Ib型では、SGLT2阻害薬によるグルコース尿中排泄増加により腎の1,5AG再吸収が低下し、血中1,5AG濃度、好中球1,5AG6Pが低下する。好中球でのヘキソキナーゼ活性阻害が改善し、G6Pの生成と解糖などの代謝が改善し、好中球機能が回復することが明らかにされた⁷⁾。

1.6. 糖原病Ib型の好中球機能障害・好中球減少症に対するSGLT2阻害薬の有効性と推奨

糖原病Ib型の好中球機能障害・好中球減少症による感染症重篤化予防と炎症性腸疾患の治療・予防のため、G-CSF投与が行われているが、糖原病Ib型の好中球減少、炎症性腸疾患に対するSGLT2阻害薬の有効性が報告されるようになった。

エンパグリフロジンの糖原病Ib型の好中球機能障害・好中球減少症に対する効果と安全性に関する国際的な後方視的調査研究⁸⁾では、24か国112症例(治療開始年齢中央値10.5歳(0-38歳))のデータが解析され、好中球機能障害に関連する好中球減少、反復感染症、口腔や泌尿生殖器の粘膜感染、炎症性腸疾患に対し良好な効果を示した。好中球減少は治療前重症29%、中等症41%、軽症13%、なし17%に対し、治療後重症10%、中等症22%、軽症

15%、なし53%と改善し、反復感染症出現の割合は治療前54%、治療後8%と改善、G-CSF投与症例は治療前84%、治療後に55%の症例で中止、17%で減量した。炎症性腸疾患は治療前重症10%、中等症27%、軽症23%、なし40%に対し、治療後には重症例はおらず、中等症5%、軽症17%、なし77%に改善した。有害事象は低血糖が最も多かった(18%)。

糖原病Ib型乳児21例(開始時年齢中央値8か月、投与量中央値0.3mg/kg/日)に対するエンパグリフロジンの国際的な後方視的研究⁹⁾では、エンパグリフロジン投与前に好中球機能不全の症候を有した12例中6例で症状が消失、G-CSF投与されていた10例中4例で投与中止、4例で減量し、4例で治療導入時に血糖コントロールが悪化したと報告されている。

エンパグリフロジンの報告が多いが、他のSGLT2阻害薬投与の報告も見られている。

国際的ワークショップにより「10歳以上の好中球機能障害/好中球減少症に関連する臨床症状または検査所見を示す全ての糖原病Ib患者に、エンパグリフロジン0.3-0.4mg/kg/日1日1回(朝)を開始する」推奨が提唱された¹⁰⁾。治療は外来で開始可能。投与量の体重や治療反応性による変更、脱水や長時間の手術でのエンパグリフロジンの一時中止、エンパグリフロジン治療後G-CSF中止を試みが推奨されている¹⁰⁾。

本邦でもSGLT2阻害薬の使用経験が蓄積しつつある。2024年12月現在、SGLT2阻害薬は適応外使用であるため、各医療機関の倫理委員会の承認を得て投与する、または自費診療を行うなどの対応が必要である。低血糖のモニタリングを十分に行う必要がある。

1.7. 糖原病 I 型のアンメットニーズへの挑戦

多発性肝腺腫の増大や悪性化, 慢性腎不全といった糖原病 I 型の長期合併症に対し, 肝移植, 腎移植が行われることがあり, 肝移植後には代謝異常が改善する効果も得られるが, 移植後免疫抑制療法を行うことなど考慮すべき点が多い. 糖原病 Ia 型に対し遺伝子治療の臨床試験の実施¹¹⁾ など, 新規治療法の開発が行われている.

2. 糖原病 II 型 (Pompe 病)

2.1. Pompe 病の疾患概念 (表 1)

Pompe 病は糖原病の中で唯一のライソゾーム病である. Pompe 病は, グリコーゲンを分解するライソゾーム酵素 酸性 α グルコシダーゼ (acid alpha-glucosidase : GAA) の欠損/低下により発症する疾患であり, GAA 遺伝子の両アレル性の病的バリエーションによる常染色体潜性 (劣性) 遺伝疾患である. Pompe 病ではライソゾーム内にグリコーゲンが蓄積し, 主に骨格筋や呼吸筋の進行性筋力低下や肥大型心筋症を発症する. オートファジーはライソゾームと融合することにより機能するのだが, Pompe 病ではオートファジーの二次的な障害が生じ, 骨格筋の進行性の破壊を引き起こしている¹²⁾.

Pompe 病は乳児型と遅発型 (1 歳以降に発症) に分類される. 乳児型 Pompe 病は GAA 酵素の完全欠損症で, 乳児期早期にフロッピーインファント, 肥大型心筋症, 呼吸不全を発症し, 自然歴では多くのは 1 歳までに死亡する. 遅発型 Pompe 病は GAA 酵素の部分欠損症で, 通常心筋は侵されず, 肢帯筋を主体とした骨格筋や呼吸筋の筋力低下きたし, 歩行障害や呼吸不全に陥る.

2.2. Pompe 病のアンメットニーズ (表 2)

本邦では 2007 年に, 組換え酵素製剤アルグルコシダーゼアルファによる ERT が開始された. 乳児型 Pompe 病に対する ERT の有効性に関する研究では, 乳児型 Pompe 病 (18 例 観察期間 52 週) では 72% の症例で運動機能が改善した. ERT を行い 5 歳以上に達した乳児型 Pompe 病では, 左室重量係数 (left ventricular mass index : LVMI) の正常化が維持され, 39% の症例で歩行が可能になったことが示された¹³⁾. 乳児型 Pompe 病 (観察期間最長 3 年間) では自然歴に比し, 死亡リスクを 97% 減少させ, 侵襲的人工呼吸管理のリスクを 87% 減少させた¹⁴⁾. ERT により, 乳児型 Pompe 病では生命予後, 心筋症, 呼吸器フリー期間が改善し, 歩行を獲得する効果を示す一方, 生命予後の改善に伴い, 自然経過では心不全などの重篤な症状に隠れていた症状が再認識され, 新しい表現型が形成されている.

ERT を受けた乳児型 Pompe 病では, Wolff-Parkinson-White (WPW) 症候群などの不整脈が約

半数 (5/11 人) 例に, 感音性難聴が高頻度 (9/11 人) に出現することが報告された¹⁵⁾. 2 年以上 ERT を実施した本邦の乳児型 Pompe 病においても, 聴性脳幹反応 (auditory brainstem response : ABR) の異常や聴力障害が高率に出現した. Pompe 病の聴力障害は蝸牛機能不全, 口蓋帆張筋筋力低下, 中枢性の異常による可能性があり, アルグルコシダーゼアルファによる ERT では難聴は改善しない¹⁶⁾. ERT を受けた乳児型 Pompe 病の中枢病変は, 髄鞘化の低下や U-fiber を含まない大脳白質病変が進行する症例が存在することが明らかになった¹⁷⁾. 白質病変の出現時期には 18 か月~10 歳以上と幅がある. 中枢神経では, グリコーゲンが大脳皮質ニューロン, 脳幹, 脊髄前角細胞, 大脳皮質のグリア細胞, 小脳プルキンエ細胞だけでなく, 血管内皮細胞や血管周囲細胞にも蓄積するため, 血液脳関門 (blood-brain barrier : BBB) の機能障害が生じるという説がある. 認知機能に対する影響は, 様々な程度の実行機能と視空間能力の低下が出現すると報告されている¹⁸⁾.

遅発型 Pompe 病のアルグルコシダーゼアルファによる ERT の長期予後に関するシステマティックレビューとメタアナリシスでは, 治療群と無治療群の %FVC 値の差は 12 か月で 4.5% に, 6 年で 6% に拡大し, 6 分間歩行は 12 か月間の治療で無治療群に比し 59 m 改善したと報告されている¹⁹⁾. 遅発型 Pompe 病に対し ERT は, 遅発型 Pompe 病では呼吸機能, 歩行距離を改善し, 少なくとも進行を遅らせる効果が示された. しかしながら実臨床での長期予後は, 初期の 6 分間歩行距離の有意な増加が 2, 3 年後に再び緩徐低下に転じる傾向があることが報告された²⁰⁾.

遅発型 Pompe 病も, 長期予後の集積から多系統の症状を示すことが明らかにされている. 3-16% の症例が rigid spine syndrome を呈し, 頸筋や体幹の屈曲が制限される. 上室性頻拍, 房室ブロック, WPW 症候群などの不整脈が生じる. 脳底動脈延長拡張症などの脳内血管異常の合併が高頻度である²¹⁾. 動脈瘤や脳底動脈の異常拡張 (Dolichoectasia), ラクナ梗塞が高率に出現する. 大動脈瘤の解離や破裂の報告も蓄積されている. 末梢神経では小径線維ニューロパチーを合併することがある. シュワン細胞にグリコーゲンが蓄積し, 温痛覚障害や自律神経異常 (起立性低血圧, 胃腸症状, ドライアイ, 性機能低下) が生じる.

Pompe 病が骨格筋, 心筋, 呼吸筋, 肝のみを侵す疾患ではなく, 中枢神経, 末梢神経, 血管を含む広範な臓器を侵襲する全身疾患であることが再認識されるとともに, ERT は脳血管障害, 大脳白質病変, 難聴への有効性は認めないため¹⁶⁾, これらの所見はアンメットニーズとなっている.

2.3. Pompe 病の新規治療法

酵素製剤は陽イオン非依存性マンノース 6 リン酸 (CI-M6P) 受容体に結合し、細胞内に取り込まれライソゾームまで運搬される機構を利用してライソゾームに到達するため、細胞表面に CI-M6P 受容体の発現が少ない骨格筋への酵素製剤の取り込みに限界があること²²⁾ が判明していた。細胞内への酵素製剤の取り込みの改善に必要があることや、アルグルコシダーゼアルファによる治療効果が再び悪化に転じる傾向があることから、さらなる治療効果を目指し、新しい治療法としてアバルグルコシダーゼアルファと「シパグルコシダーゼ+ミグルスタット (基質合成抑制療法; SRT)」が開発された。

本邦では 2021 年、アバルグルコシダーゼアルファが承認された。アバルグルコシダーゼアルファにはアルグルコシダーゼアルファに比較し、糖鎖修飾により M6P が約 15 倍付加されているため、細胞内へより効率的に酵素が取り込まれる。乳児型 Pompe 病に対するアバルグルコシダーゼアルファの第 2 相臨床試験 (観察期間 25 週) では、40 mg/kg/回 は 20 mg/kg/回 に比較し、運動機能の改善が良好な傾向を示し²³⁾、遅発型 Pompe 病に対するアルファグルコシダーゼとアバルグルコシダーゼと比較する無作為化二重盲検第 3 相試験で、直立強制換気量予測値 (FVC%) の変化は非劣性であり、アバルグルコシダーゼにより 6 分間歩行試験 (6MWT) で歩行距離 (差 30.01 m [95% CI: 1.33 to 58.69]) の改善がみられた²⁴⁾。新規酵素製剤は、臨床試験ではアルグルコシダーゼに非劣性であるが、実臨床では新世代酵素製剤への切り替えにより良好な効果を示す例も報告されている。

2.4. Pompe 病の新生児スクリーニング (NBS)

2005 年台湾で開始された Pompe 病の NBS は、乳児型 Pompe 病では早期治療開始により治療効果が高いことを示した。2015 年、Pompe 病は米国で推奨 NBS パネル (RUSP) に加えられ、米国では多くの州で Pompe 病の NBS が行われている。諸外国でも本邦においても、Pompe 病の NBS が広がり、早期診断・治療開始を目指している。本邦では、タンデムマス法または 4MU を用いた GAA 酵素活性測定による NBS を実施後、GAA の偽欠損 (NM_000152.5(GAA):c.1726G>A (p.Gly576Ser)) や遺伝子型による乳児型と遅発型の判別を目的に GAA 遺伝子解析を実施している。NBS で診断された乳児型 Pompe 病は直ちに治療開始されるが、遅発型 Pompe 病の治療開始時期は症候が出現した時点とされている²⁵⁾。症候性と無症候性の判断は簡単ではなく、遅発型 Pompe 病では、以前に考えられていたより早期に初期症状が出現すると報告されている。NBS で遅発型 Pompe 病と診断した場合

には、症状や所見の定期的な評価を適切に行うことが重要である。

2.5. Pompe 病のアンメットニーズへの挑戦

より早期治療開始を目指し、米国では、乳児型 Pompe 病の同胞胎児に胎内 ERT が行われた。新規 ERT 製剤が開始され更なる効果が期待されている。中枢神経などの標的臓器に到達する酵素製剤、遺伝子治療の開発が行われている。

3. 糖原病 III 型

3.1. 糖原病 III 型の疾患概念 (表 1)

糖原病 III 型は、グリコーゲンがホスホリラーゼで分解された側鎖の短い構造体のホスホリラーゼ限界デキストリン (PLD) を分解するグリコーゲン脱分枝酵素 (GDE) の欠損症である。GDE はトランスフェラーゼ活性 (4- α -グルカントランスフェラーゼ) とグルコシダーゼ活性 (アミロ- α -1,6-グルコシダーゼ) を有する。糖原病 III 型では組織に PLD が多量に蓄積する。IIIa, IIIb, IIId 型 (トランスフェラーゼのみの欠損症) に分類され、IIIa, IIId 型は筋筋型、IIIb 型は筋型である。筋型では心筋も罹患する (表 1)。いずれの病型も疾患遺伝子は AGL 遺伝子であり、遺伝形式は常染色体潜性 (劣性) である。

グリコーゲン分解によるグルコース産生が障害されるため、小児期には食後 3-4 時間で低血糖が出現し、肝に多量の PLD が蓄積する。最も頻度の高い IIIa 型 (表 1) では骨格筋と心筋にも PLD が蓄積し、肝腫大と低血糖とともに筋症状および心症状が出現する。

3.2. 糖原病 III 型のアンメットニーズ (表 2)

糖原病 III 型では肝疾患の進行、ミオパチーの進行、肥大型心筋症など、進行性の多臓器障害がアンメットニーズである。

肝疾患は、HCA, HCC, 肝線維症、肝硬変へと進行性することが知られている。Hijazi G らは、糖原病 III 型の 21 人の成人患者において肝腫大と肝硬変が高頻度に認められ、肝硬変が 44% で見られ、28% の患者で非代償性肝硬変や門脈圧亢進を認め、HCC は 14% の症例に出現した²⁶⁾。糖原病 III 型の肝硬変が非代償性肝硬変に進行する症例の頻度は、以前に考えられていたよりも高いため、定期的な画像や門脈圧の評価が重要であり、MELD スコアによっては肝移植の適応も考慮する。

ミオパチーは IIIa 型、IIId 型で出現し、多くの症例で進行する。小児期に軽度の運動発達遅滞がみられ、成人期には筋力低下が進行し (進行性ミオパチー)、高率に歩行不能となる。

肥大型心筋症の進行や心不全の症状が出現することがある。不整脈にも注意が必要である。

2型糖尿病が約25%に合併する²⁷⁾と報告される。骨粗鬆症、多嚢胞性卵胞、ニューロパチーも糖原病III型のアンメットニーズである。

3.3. 糖原病III型の食事療法

糖原病III型でも低血糖予防のために少量頻回の食事療法は有効であるが、炭水化物摂取量が増加し、食後血糖が高値になると組織へのPLD蓄積が増加し、肝筋型であるIIIaとIIId型のミオパチーや心筋症を悪化させる可能性がある。

ミオパチーや心筋症に対し、ケトン食や高タンパク(全カロリーの25%)低炭水化物(50%未満)食の有効性が報告され、糖原病III型に対し修正アトキンス食を含むケトン食療法²⁸⁾や高タンパク質療法²⁷⁾が推奨されている。ケトン食には、ケトンフォーミュラ(明治817-B)やMCTオイルなどを使用する。低血糖を防止するため、非加熱のコーンスターチや明治GSD-Nを併用し、食事療法を行う。脂質異常症、微量元素の不足などに注意して行う。

3.4. 糖原病III型のアンメットニーズへの挑戦

遺伝子治療の開発においては、ヒトAGLの大きなcDNAサイズ(4.6kb)が遺伝子導入を妨げている。前臨床研究では、マウスモデルへの枯れ草菌由来の小さなGDE酵素のcDNAを導入などが試みられている。

4. 糖原病IV型

4.1. 糖原病IV型の疾患概念(表1)

糖原病IV型はグリコーゲン分枝鎖酵素欠損症であり、GBE1遺伝子の両アレルの病的バリエーションにより生じる。 α -1,6部位に α -1,4結合のグリコシルユニットを転移するグリコーゲン合成過程における酵素が欠損するため、組織に分枝鎖の少ない難溶性のアミロペクチン様グリコーゲン(ポリグルコサン)が蓄積し、肝脾腫、筋力低下などをきたす。空腹時低血糖は認めない。遺伝形式は常染色体潜性(劣性)である。①致死性周産期神経筋型 ②先天性・新生児神経筋型 ③古典(進行性)肝型(重症肝硬変型) ④非進行性肝型 ⑤小児・若年性神経筋型 ⑥成人ポリグルコサン小体病に分類される。古典肝型では、急速進行性に肝腫、脾腫、肝機能障害、筋緊張低下、心筋症、進行性肝硬変が見られ、肝移植をしないと3-5歳までに死亡する。先天性神経筋型では、筋緊張低下、呼吸障害、拡張型心筋症が出現し、早期死亡する。

4.2. 糖原病IV型のアンメットニーズ(表2)

糖原病IV型では食事療法の有効性に対するコンセンサスはなく、肝移植は有効な治療法であるが、肝障害、ミオパチー、心筋障害が進行する可能性が

あり、アンメットニーズである。

4.3. 糖原病IV型の臨床像のスペクトラムと管理

糖原病IV型は従来から上記の6型に分類され、重症肝硬変型が糖原病IV型としてよく知られている。重症肝硬変型では肝移植をしないと3-5歳までに死亡するため、海外においても糖原病IV型と診断されると先制的に肝移植が行われることが多かったが、近年、肝、心、神経・筋の罹患の重症度や進行性の有無は連続したスペクトラムを形成することが示され、重症肝硬変型と非進行性肝型の間型に相当する臨床経過をとる症例が少なくないことが示され²⁹⁾、本邦でも非進行性肝型や中間型の経過を辿る症例が報告されていることから、先制的な肝移植は推奨しないことが提案されている。

糖原病IV型では、肝病変が2-3年で末期肝不全に進行することもあるが、軽症のまま進行しない症例や、肝病変が改善する症例も少なくないため、非代償性肝硬変がない場合に先制的な肝移植は推奨されない²⁹⁾。非代償性肝硬変(黄疸、腹水、肝性脳症を呈する肝硬変)の存在から非可逆性肝機能障害と判断されるときには肝移植が必要であり、肝移植のための評価の遅れを防ぐため、門脈圧亢進が生じる前に肝移植の専門医に受診することが推奨される。

5. PGM1-CDG: 糖原病の新しい疾患概念(表1)

Phosphoglucomutase (PGM) 欠損症は、筋型糖原病の1つである糖原病XIV型として知られてきたが、現在では解糖系酵素欠損症とグルコシル化異常症としての2つの病態を持つことが明らかにされた。PGM欠損症では、グルコース-6-リン酸とグルコース-1-リン酸の間の代謝が障害され、ERでの糖鎖生合成に必要なUDP-glucoseとゴルジ体に必要なUDP-galactoseが欠乏するため、糖タンパク質の糖鎖欠損をきたし、グルコシル化異常症としての多臓器症状をきたす。横紋筋融解症、肝障害、低血糖症、血液凝固異常、口蓋裂、知的発達症、拡張型心筋症などを引き起こす³⁰⁾。診断にはトランスフェリンの等電点電気泳動や質量分析法での糖鎖解析が有用である。

病態解明により治療法が確立された。PGM1-CDGではガラクトース経口負荷が推奨される。ガラクトース経口負荷によりUDP-galactoseとUDP-glucoseの欠乏が改善し、糖タンパクのグリコシル化が改善し、トランスフェリン糖鎖付加、肝トランスアミナーゼ、凝固因子が改善し、臨床症状も改善するが、治療効果は症例により様々であると報告されている。

〈まとめ〉

本稿では糖原病 I 型, II 型, III 型, IV 型, PGM1-CDG を取り上げ, 糖原病のアンメットニーズと治療法の進歩について総説した. 糖原病では疾患修飾療法のない疾患が多く, 生涯食事療法の持続を必要とする疾患や, 進行性の多臓器障害のために外科を含み多診療科の治療を必要とする疾患も多い. 糖原病 Ib 型の好中球機能障害に対する SGLT2 阻害薬の有効性の確立は朗報であり, 糖原病 II 型での酵素補充療法により出現した新たな表現型に対する治療や, 生涯で 1 回のみの安全性と有効性の高い遺伝子治療など, 各臓器をターゲットにした治療法の開発が期待されている.

〈開示事項〉

本論文に関して, 開示すべき利益相反関連事項はない.

本検討は, 厚生科学研究事業 (23FC1033) の一環として行った.

〈著者役割〉

福田冬季子は, 論文の構想, デザイン, データの収集・分析および解釈, 論文執筆を行った.

〈引用文献〉

- 1) 日本代謝異常学会編集. 糖原病と糖新生異常症 新生児スクリーニング対象疾患などガイドライン 2019. 東京: 診断と治療社, 2019: 286–312.
- 2) Rake JP, Visser G, Labrune P, et al. Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *Eur J Pediatr*. 2002; 161: S20–S34.
- 3) Fukuda T, Ito T, Hamazaki T, et al. Blood glucose trends in glycogen storage disease type Ia: A cross-sectional study. *J Inherit Metab Dis*. 2023; 46: 618–633.
- 4) Visser G, Rake JP, Labrune P, et al. Consensus guidelines for management of glycogen storage disease type 1b – European Study on Glycogen Storage Disease Type 1. *Eur J Pediatr*. 2002; 161 Suppl 1: S120–123.
- 5) Nault JC, Paradis V, Cherqui D, et al. Molecular classification of hepatocellular adenoma in clinical practice. *J Hepatol*. 2017; 67: 1074–1083.
- 6) Kishnani PS, Austin SL, Abdenur JE, A et al. American College of Medical Genetics and Genomics. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med*. 2014; 16: e1.
- 7) Wortmann SB, Van Hove JLK, Derks TGJ, et al. Treating neutropenia and neutrophil dysfunction in glycogen storage disease type Ib with an SGLT2 inhibitor. *Blood*. 2020; 136: 1033–1043.
- 8) Grünert SC, Derks TGJ, Adrian K, et al. Efficacy and safety of empagliflozin in glycogen storage disease type Ib: Data from an international questionnaire. *Genet Med*. 2022; 24: 1781–1788.
- 9) Grünert SC, Gautschi M, Baker J, et al. Empagliflozin for treating neutropenia and neutrophil dysfunction in 21 infants with glycogen storage disease Ib. *Mol Genet Metab*. 2024; 142: 108486.
- 10) Grünert SC, Derks TGJ, Mundy H, et al. Treatment recommendations for glycogen storage disease type IB- associated neutropenia and neutrophil dysfunction with empagliflozin: Consensus from an international workshop. *Mol Genet Metab*. 2024; 141: 108144.
- 11) Koeberl DD, Koch RL, Lim JA, et al. Gene therapy for glycogen storage diseases. *J Inherit Metab Dis*. 2024; 47: 93–118.
- 12) Fukuda T, Ahearn M, Roberts A, et al. Autophagy and mistargeting of therapeutic enzyme in skeletal muscle in Pompe disease. *Mol Ther*. 2006; 14: 831–839.
- 13) Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, et al. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology*. 2007; 68: 99–109.
- 14) Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND, et al. Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. *Pediatr Res*. 2009; 66: 329–335.
- 15) Prater SN, Banugaria SG, DeArme SM, et al. The emerging phenotype of long-term survivors with infantile Pompe disease. *Genet Med*. 2012; 14: 800–810.
- 16) 日本代謝異常学会編集. 診断と治療社 ポンペ病診療ガイドライン 2018. 東京: 診断と治療社, 2018: 15–37.
- 17) Pfrimmer C, Smitka M, Muschol N, et al. Long-Term Outcome of Infantile Onset Pompe Disease Patients Treated with Enzyme Replacement Therapy - Data from a German-Austrian Cohort. *J Neuromuscul Dis*. 2024; 11: 167–177.
- 18) Spiridigliozzi GA, Keeling LA, Stefanescu M, et al. Cognitive and academic outcomes in long-term survivors of infantile-onset Pompe disease: A longitudinal follow-up. *Mol Genet Metab*. 2017; 121: 127–137.
- 19) Schoser B, Stewart A, Kanters S, et al. Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2017; 264: 621–630.
- 20) Semplicini C, De Antonio M, Taouagh N, et al. Long-term benefit of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in adults with Pompe disease: Prospective analysis from the French

- Pompe Registry. *J Inherit Metab Dis.* 2020; 43: 1219–1231.
- 21) Zhao Y, Yu X, Li D, et al. Intracranial vasculopathy: an important organ damage in young adult patients with late-onset Pompe disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2024; 19: 267.
- 22) Fukuda T, Ewan L, Bauer M, et al. Dysfunction of endocytic and autophagic pathways in a lysosomal storage disease. *Ann Neurol.* 2006; 59: 700–708.
- 23) Kishnani PS, Kronn D, Brassier A, et al. Mini-COMET Investigators. Safety and efficacy of avalglucosidase alfa in individuals with infantile-onset Pompe disease enrolled in the phase 2, open-label Mini-COMET study: The 6-month primary analysis report. *Genet Med.* 2023; 25: 100328.
- 24) Diaz-Manera J, Kishnani PS, Kushlaf H, et al. COMET Investigator Group. Safety and efficacy of avalglucosidase alfa versus alglucosidase alfa in patients with late-onset Pompe disease (COMET): a phase 3, randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol.* 2021; 20: 1012–1026.
- 25) Kronn DF, Day-Salvatore D, Hwu WL, et al. Pompe Disease Newborn Screening Working Group. Management of Confirmed Newborn-Screened Patients With Pompe Disease Across the Disease Spectrum. *Pediatrics.* 2017; 140(Suppl 1): S24–S45.
- 26) Hijazi G, Paschall A, Young SP, et al. A retrospective longitudinal study and comprehensive review of adult patients with glycogen storage disease type III. *Mol Genet Metab Rep.* 2021 11; 29: 100821.
- 27) Wicker C, Cano A, Decostre V, et al. French recommendations for the management of glycogen storage disease type III. *Eur J Med Res.* 2023; 28: 253.
- 28) Olgac A, İnci A, Okur İ, et al. Beneficial Effects of Modified Atkins Diet in Glycogen Storage Disease Type IIIa. *Ann Nutr Metab.* 2020; 76: 233–241.
- 29) Kiely BT, Koch RL, Flores L, et al. A novel approach to characterize phenotypic variation in GSD IV: Reconceptualizing the clinical continuum. *Front Genet.* 2022; 13: 992406.
- 30) Altassan R, Radenkovic S, Edmondson AC, et al. International consensus guidelines for phosphoglucomutase 1 deficiency (PGM1-CDG): Diagnosis, follow-up, and management. *J Inherit Metab Dis.* 2021; 44: 148–163.

Review article

Glycogen Storage Diseases : Unmet Need and Advances in Diagnosis and Treatment

Department of Hamamatsu Child Health and Development, Hamamatsu University School of Medicine
Tokiko FUKUDA

Glycogen storage diseases (GSDs) are a group of disorders caused by enzyme deficiencies or transporter abnormalities in glycogen synthesis, glycogenolysis, and glycolytic pathways. Although the hypoglycemia and hepatomegaly that occur in GSD type I, VI, and IX and the dietary treatments such as frequent small meals and cornstarch therapy for these diseases are well known, there are more than 15 GSDs, so the symptoms (hepatomegaly, cirrhosis, hypoglycemia, muscle weakness, cardiomyopathy, renal failure, etc.) and treatments vary depending on the disease or subtype and severity of the disease even within the same disease. GSD type VI and IX have a good prognosis in many cases, but many other types of GSDs have long-term complications and require surgical intervention in many cases. This article reviews the unmet needs and challenges in GSDs including the management of long-term complications such as multiple hepatic adenomas in GSDs, new recommendations for sodium/glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors for neutrophil dysfunction in GSD type Ib, new phenotypes of Pompe disease after enzyme replacement therapy, and the efficacy of high protein diet and ketone diet in GSD type III.