

Practical guideline for the management of  
Pompe disease 2017

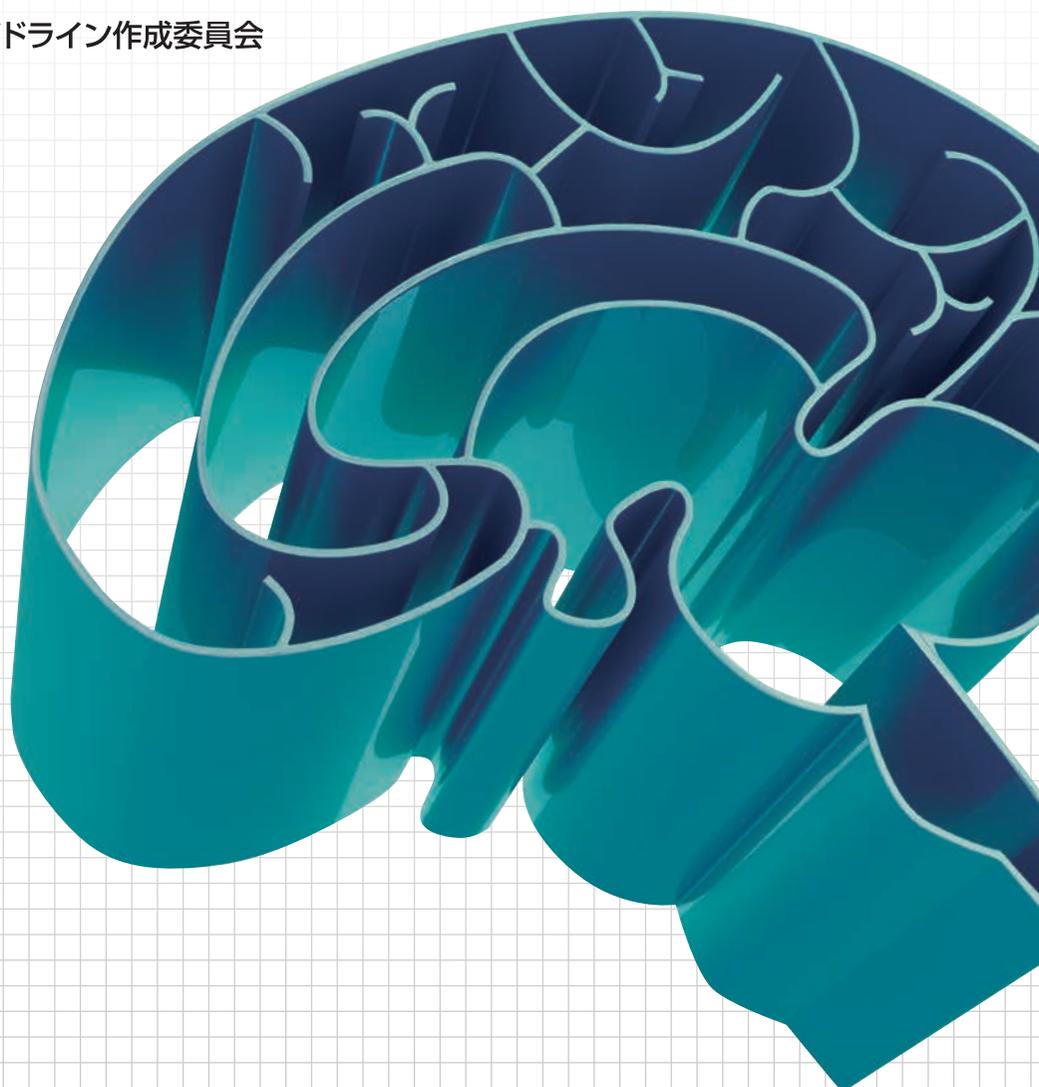
# ポンペ病 診療ガイドライン 2017

監修

厚生労働省難治性疾患等政策研究事業  
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

編集

ポンペ病診療ガイドライン作成委員会



診断と治療社

Practical guideline for the management of  
Pompe disease 2017

# ポンペ病 診療ガイドライン2017

監修

厚生労働省難治性疾患等政策研究事業  
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

編集

ポンペ病診療ガイドライン作成委員会



診断と治療社

Practical guideline for the management of  
Pompe disease 2017

# ポンペ病 診療ガイドライン 2017

監修

厚生労働省難治性疾患等政策研究事業  
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

編集

ポンペ病診療ガイドライン作成委員会



診断と治療社

## 診療ガイドラインの刊行にあたって

ポンペ病(Pompe disease)は、ライソゾーム酵素、酸性 $\alpha$ -グルコシダーゼ(acid  $\alpha$ -glucosidase : GAA)の遺伝子変異により発症する常染色体劣性遺伝形式の先天代謝異常症です。発症年齢は0～60代までと幅広く、発症すると筋力低下、肝腫大、心筋症などを呈します。

厚生労働省難治性疾患等政策研究事業「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」(研究代表者 衛藤義勝)では、ライソゾーム病31疾患、ALD、ペルオキシソーム病の診療ガイドライン作成事業の一貫として、平成27年度6月の班会議において大橋十也教授(東京慈恵会医科大学)をポンペ病診療ガイドライン作成委員会の委員長に指名し、本分野の専門家13名に執筆・編集委員、システマティックレビュー(SR)委員、担当委員として加わっていただき、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き2014」(以下、Minds)に示された手法に基づく、わが国初のポンペ病の診療ガイドラインを約1年の歳月をかけて作成しました。

本ガイドラインの刊行は、科学的根拠に基づき、系統的な手法により作成された推奨をもとに患者と医療者を支援し、臨床現場における意思決定の判断材料の1つとして利用されることを目的としています。ポンペ病という疾患の性質上、Mindsの手法に則って診療ガイドラインを作成することは、文献数、症例数の少なさから、評価、選定がむずかしいところもありましたが、可能なかぎりMindsの精神に沿うように努めました。

本ガイドラインが、難病診療に携わる難病指定医、さらには一般診療医の先生方、医療従事者の方々のお役に立つことを祈念いたします。また、大橋委員長、石垣景子先生(東京女子医科大学)をはじめ、本ガイドラインの作成に関わってくださった多くの先生方に深謝申し上げます。

平成29年3月吉日

厚生労働省難治性疾患等政策研究事業  
「ライソゾーム病(ファブリー病含む)に関する調査研究班」  
研究代表者 衛藤義勝(東京慈恵会医科大学)

## 診療ガイドラインの編集にあたって

ポンペ病(Pompe disease)は酸性 $\alpha$ -グルコシダーゼ(acid  $\alpha$ -glucosidase : GAA)の欠損により細胞のライソゾームにグリコーゲンが蓄積する疾患であり、常染色体劣性遺伝形式で遺伝する。厚生労働省の指定難病に認定されている。ライソゾーム病に分類されているが、糖原病II型としても知られている。本症は乳児期早期に発症する乳児型と、それ以降に発症する遅発型に分類される。乳児型は心肥大、肝腫大、筋力低下を呈し、無治療の場合は1歳前後で死亡する。遅発型は成人期までの発症があるなど幅が広いが、基本的に筋力の低下がおもな症状であり、予後は様々である。

2007年にわが国でも酵素補充療法(enzyme replacement therapy ; ERT)が導入され、特に乳児型では救命的な治療となっている。治療法が開発されたことにより、疾患の認知度も上がり、新規に診断される例が増えている。また、より早期に発見するために新生児マススクリーニングの対象疾患とすべきとの動きもある。今後は、発見される症例も加速度的に多くなることが予測される。

一方、本症を専門とする医師はそれほど多くなく、また地域的にも偏在している。今後は非専門医もポンペ病の診断、治療に関わるが多くなると予想される。

以上を踏まえ、全国の患者さんが等しく、レベルの確保された医療を受けられるために、ガイドラインの作成を行なった。本ガイドラインは科学的根拠に基づく医療(evidence-based medicine ; EBM)に則って作成した。

最後に、本ガイドラインは別添の作成組織の先生方のご尽力により完成した。深謝する次第である。また、論文収集、ガイドラインについてご指導いただいた阿部信一先生、森實敏夫先生、発刊にあたりご尽力いただいた診断と治療社の方々に感謝する。

本ガイドラインは、全国のこの難病に苦しむ患者さん、ご家族、主治医の先生をはじめ、多くの方々の思いとご協力により得られた知見を基軸に作成されており、あらためて感謝申し上げますとともに、このガイドラインが臨床現場を通じて、ポンペ病の患者さんやご家族のQOL改善につながることを心より願っている。

平成 29 年 3 月吉日

厚生労働省難治性疾患等政策研究事業  
「ライソゾーム病(ファブリー病含む)に関する調査研究班」  
ポンペ病診療ガイドライン作成委員会  
委員長 大橋十也(東京慈恵会医科大学)

# 診療ガイドラインの作成方法に関して

本ガイドラインは、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」を参考にして、作成を行った。最終的には 15 のクリニカルクエスチョン (clinical question ; CQ) に対して、システマティックレビュー (systematic review ; SR) を行い、推奨を決定している。CQ は、臨床の現場でのニーズに対応する重要臨床課題 (key clinical issues) をガイドライン作成委員会にて検討し、それをもとに設定した。本ガイドラインは、基本的には治療法に関して焦点を当てているが、ポンペ病 (Pompe disease) においては診断方法、診断時期などもトピックであるため、これらも重要臨床課題として取り上げた。推奨の作成にあたっては、CQ のアウトカム毎に SR を行い、その結果に基づいて推奨を作成した。最終的な推奨の強さに関しては、ガイドライン作成委員全員の議論により決定した。

## 1 クリニカルクエスチョン(CQ)の決定

CQ の構成要素として、PICO (P : patients, problem, population, I : interventions, C : comparisons, controls, comparators, O : outcomes) を用いてリストアップを行った。

それぞれのアウトカムに対して、「介入を受ける患者にとってどの程度重要と考えられるか」を評価した。点数は 1 ~ 9 点とし、得点が高いほどそのアウトカムは患者にとって重要性が高いとする方法を採用した。1 ~ 3 点は「重要ではない (not important)」, 4 ~ 6 点は「重要 (important)」, 7 ~ 9 点は「重大 (critical)」として分類して実際に SR を行うアウトカムは、「重要」なものとして「重大」なものに対して行った。

## 2 文献検索

各作成委員がキーワードを決定し、情報検索専門家 (東京慈恵医科大学学術情報センター) により検索式を作成した。MEDLINE (PubMed), 医学中央雑誌 (医中誌) を用いて検索した。ポンペ病は希少疾病であり、無作為化比較試験 (randomized controlled trial ; RCT) などはほとんど存在しないため、主体はコホート研究や症例対照研究となる。これとは別に Cochrane review や他の重要な症例報告も作成委員の判断により含むこととした。一次スクリーニングは作成委員と SR 委員が行い、不適切な文献を除外した。二次スクリーニングを SR 委員が行い、最終的に SR を行った。

## 3 エビデンスの質の評価

各エビデンスの質の評価に関しては、2 名の SR 委員が各々で評価を行い、終了後に統合した。メタアナリシスに関するデータの統合は、Minds でのセミナーを受講した SR 委員が統計分析ソフト “R” 上で “metaphor”, “Formula”, “Matrix” を使用して行う予定であったが、実際にはメタアナリシスを行うだけの RCT 論文は存在しなかった。ある CQ に対して収集しえたすべての研究報告を、介入 / 要因曝露の組み合わせ毎にアウトカム毎、研究デザイン毎に評価し、その結果をまとめたものをエビデンス総体として、最終的な強さを決定した。

その後、アウトカム毎にまとめられた文献集合の個々の論文について RCT、観察研究など研究デザイン毎にバイアスリスク、非直接性(indirectness)を評価した。研究デザイン毎にそれぞれの論文をまとめ直し、研究の限界について前述の5項目(1)バイアスリスク、(2)非直接性、(3)非一貫性、(4)不精確、(5)出版(報告)バイアスにおいては、エビデンス評価を引き下げたが、(1)介入による大きな効果、(2)用量-反応勾配、(3)可能性のある交絡因子による効果の減弱に関しては評価を引き上げる因子として評価を行った。

#### 4 エビデンスの決定(表1)

診療ガイドラインにおけるエビデンスの強さは、その治療効果などの推定値が推奨を支持するうえでどの程度十分かを示している。診療ガイドライン作成のためのSRのなかで、エビデンス総体のエビデンスの強さの決定は、RCTでは初期評価「A(強)」から評価を開始し、評価を下げる必要の有無や程度に応じてA、B、C、Dを決定した。観察研究では、初期評価「C(弱)」から開始し、同様に評価を下げる5項目について評価した。同時に評価を上げる3項目についても評価検討し、強さの決定を行った。このガイドラインでは、以下のエビデンスの強さとして定義づけしている。

表1 エビデンスの質

A (強)	効果の推定値に強く確信がある
B (中)	効果の推定値に中程度の確信がある
C (弱)	効果の推定値に対する確信は限定的である
D (とても弱い)	効果の推定値がほとんど確信できない

ポンペ病のガイドラインでは、前述した通り、多くがコホート研究であることから、初期評価「C(弱)」から始まり、その後の因子により増強させている。

#### 5 推奨の作成(表2)

推奨は、エビデンスの質と利益と害のバランスに加え、患者の価値観や作成委員会の価値観なども加味して最終的に決定した。利益がコストや資源に見合ったものであるのかも含めて検討した。推奨の強さの提示は、あらかじめスコープに記載してある方法で、ガイドライン作成グループが決定した。推奨の強さは「1：強く推奨する(提案する)」、「2：弱く推奨する(提案する)」の2通りで提示されることが多いが、本ガイドラインではどうしても推奨の強さを決められないときには「なし」とした。

表2 推奨の強さ

強い推奨	1	する/しないことを推奨する
弱い推奨	2	する/しないことを提案する
なし	なし	どちらともいえない

推奨文は、上記推奨の強さ(1, 2, なし)に、エビデンスの強さ(A, B, C, D)を併記し、以下のように記載する。

例)

- 1) 患者 X に対して治療 I を行うことを推奨する (1A) = (強い推奨, 強い根拠に基づく)
- 2) 患者 X に対して治療 C に比べ治療 I を行うことを提案する (2C) = (弱い推奨, 弱い根拠に基づく)
- 3) 患者 X に対して治療 I を行わないことを強く推奨する (1B) = (強い推奨, 中程度の根拠に基づく)

## 6 パネル会議

本ガイドラインの作成が当研究班の最終年度のプロジェクトであり, 十分な時間を割けなかったのは事実である。2017年1月15日の最終班会議において, 班会議のメンバーのうち, ポンペ病ガイドライン作成委員の統括委員長, 統括委員, 作成委員計10名が集合し, 推奨の決定を行った。欠席は作成委員1名, SR委員2名で, 出席のうち1名が途中参加となったため, 一部のCQは9名で協議を行った。パネリストには会議前にあらかじめ資料をメール送付し, パネル会議時に推奨文に対する意見交換をしたうえで投票を行った。CQ毎にアウトカムの重要性の評価を行い, 利益と害のバランスの評価, 価値観のばらつきの評価, 推奨の強さを検討し, 最終的に推奨を決定した。

## 7 診療ガイドラインの執筆

各自資料をまとめて, 診療ガイドラインを作成した。エビデンスが弱いため, 最終推奨はパネル会議で決定されたが, 解説文に関しては各委員のエキスパートオピニオンによるところも多い。

## 作成組織

### ◎監 修

厚生労働省難治性疾患等政策研究事業

「ライソゾーム病(ファブリー病含む)に関する調査研究班」(研究代表者 衛藤義勝)

本ガイドラインの作成は、上記研究班の2016年度のプロジェクトの一環として行われた。

### ◎編 集

ボンベ病診療ガイドライン作成委員会

**統括委員長** 大橋十也 東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター 遺伝子治療研究部  
教授

**統括委員** 石垣景子 東京女子医科大学小児科 講師(統括委員)  
(五十音順) 奥山虎之 国立成育医療研究センター  
ライソゾームセンター センター長(統括委員)  
福田冬季子 浜松医科大学小児科 准教授(統括委員)

**作成委員およびシステマティックレビュー(SR)委員**

(五十音順) 衛藤 薫 東京女子医科大学小児科 助教(作成委員, SR 委員)  
小須賀基通 国立成育医療研究センター 遺伝診療科 医長(作成委員)  
小林正久 東京慈恵会医科大学小児科 講師(作成委員)  
櫻井 謙 東京慈恵会医科大学小児科 助教(作成委員, SR 委員)  
高柳正樹 帝京平成大学健康医療スポーツ学部 教授(作成委員)  
森 まどか 国立精神・神経医療研究センター神経内科 医長(作成委員)  
横井貴之 東京慈恵会医科大学小児科 助教(SR 委員)  
若林太一 東京慈恵会医科大学小児科 助教(SR 委員)  
渡邊順子 久留米大学 GC/MS 医学応用研究施設小児科 准教授(作成委員)

**作成協力者** 阿部信一 東京慈恵会医科大学学術情報センター(情報検索専門家)  
(五十音順) 森實敏夫 公共財団法人日本医療機能評価機構  
(Minds 診療ガイドライン作成アドバイザー)

## 使用上の注意

本ガイドラインは臨床現場における医療者の診療のサポートとなるために、推奨を提供するものであり、本ガイドラインの推奨に必ず従うように強要するものではない。推奨文の多くが、エキスパートオピニオンによるものであり、実際の判断には、推奨の根拠となった価値観やコストなどの要因を確認したうえで、個々の患者、医療施設の状況に応じて決定していただきたい。

本ガイドラインの推奨は、これらに従って診療を行えば、患者が必ず改善することを保証するものではない。また、推奨を参考にして、臨床の現場において、医療行為を行った結果に対して、ガイドライン作成委員会は一切の責任を負わない。

加えて、本ガイドラインは、医療裁判の証拠として利用されることを想定しておらず、あくまでも一般的な診療についての推奨を提示している。実際の診療上の判断は、個々の医療施設、患者に適した決定をすべきである。したがって、医療事故が生じた場合に、本ガイドラインに示す推奨文を準拠しなかったという理由で「過失がある」と判断されることは不適切である。ガイドライン作成委員会は、本ガイドラインを裁判の証拠として利用することを認めない。

繰り返しになるが、本ガイドラインは臨床現場の一助となるべく作成されたものであり、個々の医療を必ずしも縛るものではない。

## 対象となる患者

酵素活性測定および、または遺伝子検査にてポンペ病と確定されたすべての患者が対象である。

---

## 利益相反

---

東京慈恵会医科大学の大橋十也教授がサノフィジェンザイム社，国立成育医療研究センターの奥山虎之ライソゾーム病センター長がアンジェス MG 社およびサノフィジェンザイム社，同センターの小須賀基通医長がサノフィジェンザイム社と，それぞれ利益相反状態にあるが，透明性と公平性の確保に努め，利益相反管理規定を順守し，各所属施設の利益相反管理委員会へ手続きを行った。

他，各作成委員，SR 委員に提示すべき利益相反はない。

---

## 作成資金

---

厚生労働省科学研究費補助金，厚生労働省難治性疾患等政策研究事業「ライソゾーム病（ファブリー病含む）に関する調査研究班」。

# ポンペ病診療ガイドライン 2017

## CONTENTS

診療ガイドラインの刊行にあたって	ii
診療ガイドラインの編集にあたって	iii
診療ガイドラインの作成方法に関して	iv
作成組織	vii
本ガイドラインの使用上の注意	viii
対象となる患者	viii
利益相反	ix
作成資金	ix

### I ポンペ病の概要

疾患概要	2
病態	2
病型・臨床症状	2
臨床検査と診断	3
治療と予後	3

### II クリニカルクエスチョン(CQ)

CQ 1	ポンペ病の診断において、病理学的検索は推奨できるか？	6
CQ 2	ポンペ病の診断において、濾紙血の GAA 活性測定は有用か？	9
CQ 3	ポンペ病に発症前治療は有効か？	12
CQ 4	酵素補充療法はポンペ病の生命予後を改善するか？	15
CQ 5	酵素補充療法はポンペ病の呼吸機能を改善するか？	18
CQ 6	酵素補充療法は運動機能を改善するか？	21
CQ 7	酵素補充療法はポンペ病の心筋症を改善するか？	25
CQ 8-1	酵素補充療法はポンペ病の神経合併症である脳血管障害を改善するか？	28
CQ 8-2	酵素補充療法はポンペ病の神経合併症である白質病変を改善するか？	31
CQ 8-3	酵素補充療法はポンペ病の神経合併症である難聴を改善するか？	33
CQ 9-1	酵素補充療法はポンペ病の合併症である難治性下痢を改善するか？	35
CQ 9-2	酵素補充療法はポンペ病の合併症である構音障害を改善するか？	37
CQ 10	ポンペ病において酵素補充療法の治療開始時期は治療の有効性に影響するか？	39
CQ 11	ポンペ病において、遺伝子型は酵素補充療法の有効性に影響するか？	42
CQ 12	食事療法はポンペ病に推奨できるか？	45

CQ 13	理学療法はポンペ病に推奨できるか？ .....	48
CQ 14	人工呼吸療法はポンペ病の生命予後を改善するか？ .....	52
CQ 15	ポンペ病の経過観察に骨格筋画像は有効か？ .....	55
索引	.....	58



# I

## ポンペ病の概要

# I

## ポンペ病の概要

### 疾患概要

ポンペ病はライソゾーム酵素、酸性 $\alpha$ -グルコシダーゼ(acid  $\alpha$ -glucosidase ; GAA)の遺伝子(GAA)変異により発症する常染色体劣性遺伝形式の先天代謝異常症である。GAAの基質であるグリコゲンが骨格筋、肝、心筋などのライソゾームに蓄積し、筋力低下、肝腫大、心筋症などを発症する。

### 病態

GAAはライソゾーム内でグリコゲンを分解する酵素であり、全身の組織のライソゾーム内にグリコゲンが蓄積し、ライソゾームが拡張し空胞化する<sup>1)</sup>。エネルギー産生障害に基づく病態は明らかではない。拡張したライソゾームが筋収縮に障害をもたらす、筋力低下が生じる。酸性環境である拡張したライソゾームが破裂し、ライソゾームの分解酵素が細胞質内に放出されることにより、骨格筋構造の破壊が進行すると考えられている。ライソゾームはタンパクやミトコンドリアなどの小器官を分解するためにライソゾームに運搬しリサイクルするオートファジー(autophagy)の機構の重要な役割を担っており、ポンペ病ではGAA欠損により生じる細胞内のオートファジーの破綻が骨格筋構造と機能の破壊に大きく関与していると考えられている<sup>2)</sup>。

### 病型・臨床症状

臨床症状の発現時期、主体となる臨床症状や臨床経過は残存酵素活性と関連する。発症時期から乳児型(古典型)と遅発型(小児型および成人型)に分類される<sup>3)</sup>。

乳児型は完全酵素欠損症で、おもに心筋と骨格筋が罹患する。全身の著明な筋緊張低下、心肥大、肥大型心筋症、肝腫大を認め、自然経過においては、呼吸不全、心不全により多くの症例は1歳未満に死亡する<sup>4)</sup>。

遅発型(小児型と成人型)は、残存酵素活性(正常の40%未満)を有する。緩徐進行性の近位筋優位のミオパチーを呈し、通常心筋は侵されない。遅発型は発症時期により分類され、小児型は、乳児期から青年期までの発症で、乳児期発症のなかでも進行性の心筋症を認めないものを指し、一般的に6か月以後の発症であ

る。成人型は、青年期から成人後期までに発症する患者を示す。遅発型の発症年齢や臨床症状のスペクトラムは広く、60～70代で発症する症例もある。呼吸筋症状の評価が重要であり、四肢筋の筋力低下に比べ、呼吸筋症状が優位に出現することが多い。鼻声、Gowers 徴候、翼状肩甲などを認める。

## 臨床検査と診断

一般検査において、乳児型では、AST、ALT、血清クレアチンキナーゼ(CK)の上昇、脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)の上昇がみられる。血清CK値は、多くの場合10,000 IU/L未満である。乳児型の胸部X線検査で心肥大、心電図ではP波の振幅の増大、PR間隔の短縮、QRSの高電位がみられる。心臓超音波検査で壁肥厚や駆出率の低下がみられる。

遅発型では血清CKの上昇がみられる。呼吸機能検査で肺活量と努力性肺活量(forced vital capacity ; FVC)の低下がみられ、坐位での測定値に比し仰臥位での測定値がより低下する。骨格筋CTでは病期によりCT値の変化や筋萎縮がみられる。筋電図では筋原性変化を認め、ミオトニー放電がみられることがある。

筋病理検査は、筋線維内に酸ホスファターゼ染色陽性の空胞がみられ、空胞内にはperiodic acid-Schiff(PAS)染色陽性物質(グリコーゲン)が蓄積している。遅発型のなかには空胞を認めないことがあるが、酸ホスファターゼ活性陽性細胞質内封入体の存在が診断の糸口となる。

確定診断はGAAの酵素活性の低下の証明または病因となるGAA遺伝子変異の同定によりなされる。酵素活性測定にはリンパ球や生検筋、線維芽細胞を用いて行う。リンパ球の酵素活性はアカルボースを添加し測定する。GAA遺伝子の好発変異はないため、まず酵素診断を行う。遅発型の診断において、偽欠損症(pseudodeficiency)について考慮する必要がある。筋病理所見などを総合して必要に応じ、偽欠損症アレル(p. G576S)の検索を行う。

乳児型の鑑別疾患としてWerdnig-Hoffmann(W-H)病、その他の糖原病、先天性ミオパチー、ミトコンドリア病などがある。W-H病では血清CK値は正常である。遅発型では肢帯型筋ジストロフィーやその他の筋疾患との鑑別が必要である。

## 治療と予後

欠損酵素の遺伝子組換え製剤(アルグルコシダーゼアルファ)による酵素補充療法(enzyme replacement therapy ; ERT)を行う。2週間に1回、20 mg/kgの点滴静注を行う。

骨格筋の破壊が進行する前に早期に治療を開始することが治療成績を向上させると考えられる<sup>5)</sup>。加えて、イムノプロットで抗GAA抗体と反応するタンパク質すなわち、交差反応性免疫物質(cross-reactive immunologic material ; CRIM)の有無がERTの効果に関与する。CRIM陰性の症例は乳児型の一部にみられるが、

酵素製剤に対する抗体を産生し、ERTの効果が阻害される。このような症例では免疫修飾療法が試みられることがある。

他の筋疾患と同様、呼吸機能に対する評価と管理を行う。呼吸リハビリテーションや喀痰排出補助装置の使用、非侵襲的陽圧換気療法(non-invasive positive pressure ventilation：NPPV)などを必要に応じて行う。心筋症に対し、薬物療法も行われる。

## 【文 献】

- 1) Hers HG : alpha-Glucosidase deficiency in generalized glycogenstorage disease (Pompe's disease). *Biochem J* 1963 ; **86** : 11-16.
- 2) 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.
- 3) ACMG Work Group on Management of Pompe Disease : Kishnani PS, *et al* : Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet in Med* 2006 ; **8** : 267-288.
- 4) Kishnani PS, Howell RR: Pompe disease in infants and children. *J Pediatr* 2004 ; **144** : S35-43.
- 5) 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.

## II

## クリニカルクエスチョン(CQ)

**CQ 1** ポンペ病の診断において、病理学的検索は推奨できるか？**推奨**

- ①乳児型ポンペ病では筋病理において大半の筋線維に空胞がみられるが、確定診断には、酸性 $\alpha$ -グルコシダーゼ(GAA)活性の低下を証明することが必要である。迅速性、侵襲性を鑑み、末梢血を用いアカルボースを添加して行う酵素活性測定をまず行うことが推奨される(1C)
- ②遅発型ポンペ病では筋病理所見は偽陰性の可能性があることから、診断のための検査として病理学的検査を推奨しない(1C)

**【背景・目的】**

ポンペ病の発見は、病理学者の J. C. Pompe が 1932 年に、心肥大をきたして死亡した乳児の剖検組織において、著明な空胞を認めたことに端を発する。空胞にグリコーゲンが蓄積している病理組織像が、ポンペ病を象徴するが、臨床像や GAA 活性とともに、病理組織像においてもポンペ病は乳児型から遅発型までスペクトラムを形成しており、遅発型ポンペ病の中には、空胞を認めない場合がある。

乳児型ポンペ病の筋病理では多くの筋線維に空胞を認め、筋病理は診断のために有益であるが、ポンペ病の診断は、GAA 活性の低下を証明するか、ポンペ病を引き起こす既知の遺伝子変異を両アレルに同定することによって確定される。診断確定のための病理学的検査の位置づけを考慮する必要がある。

**【解説・エビデンス】**

ポンペ病の診断における病理学的検索の有効性に関する高いエビデンスを有した報告はない。乳児型ポンペ病では、著明に拡大した酸性ホスファターゼ染色陽性の空胞、すなわちライソゾームがみられ、空胞内には、ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色で紫色に染色される不定型な物質と、periodic acid-Schiff (PAS) 染色陽性物質であるグリコーゲンが蓄積する。一方、小児型ポンペ病では、それらの所見は、乳児型ほど顕著ではなく、成人型では典型的な空胞を認めないことが多い<sup>1,2)</sup>。筋生検を施行した遅発型ポンペ病 17 例のうち 30 % の症例で空胞を認めなかったという報告<sup>3,4)</sup>や遅発型ポンペ病 38 例のうち、組織学的な診断のために、

10例において2回目の筋生検が必要であったとの報告<sup>5)</sup>がある。また、遅発型ポンペ病では、Gomori-trichrome 変法による染色で赤染する細胞封入体が見出される<sup>6)</sup>。ポンペ病の電子顕微鏡検査では、グリコーゲン、電子密度の高い物質を含んだライソゾームやオートファゴソームがみられる<sup>7)</sup>。

以上のことから、遅発型ポンペ病では筋病理所見は偽陰性の可能性があるため、診断のための検査として病理学的検査を推奨しない。

乳児型ポンペ病では診断のために有益であるが、確定診断にはGAA活性の低下を証明することが必要であることから、迅速性、侵襲性を鑑み、末梢血を用いアカルボースを添加して行う酵素活性測定をまず行うことが推奨される。

心筋の病理学的検索は、より侵襲性が高いため、診断のためには、通常施行されない。

**【推奨を臨床に用いる際の注意点】**

診断のためには、非侵襲的な検査が有益であるが、光顕所見のみでなく、電顕所見が、ポンペ病の病態や進行の程度を評価するうえで重要である。

**【文 献】**

- 1) 埜中征哉：臨床のための筋病理. 第4版増補. 日本医事新報社, 2014：133-138.
- 2) 三橋里美, 西野一三：筋生検による病理診断. ポンペ病. 診断と治療社, 2009：87-91.
- 3) Laforêt P, Nicolino M, Eymard PB, et al：Juvenile and adult-onset acid maltase deficiency in France：genotype-phenotype correlation. *Neurology* 2000；**55**：1122-1128.
- 4) Vissing J, Lukacs Z：StraubDiagnosis of Pompe disease：muscle biopsy vs blood-based assays. *JAMA Neurol* 2013；**70**：923-927.
- 5) Muller-Felber W, Horvath R, Gempel K, et al：Late onset Pompe disease：clinical and neurophysiological spectrum of 38 patients including long-term follow-up in 18 patients. *Neuromuscul Disord* 2007；**17**：698-706.
- 6) Tsuburaya RS, Monma K, Oya Y, et al：Acid phosphatase-positive globular inclusions is a good diagnostic marker for two patients with adult-onset Pompe disease lacking disease specific pathology. *Neuromuscul Disord* 2012；**22**：389-393.
- 7) Schoser BG, Müller-Höcker J, Horvath R, et al：Adult-onset glycogen storage disease type 2：clinical-pathological phenotype revisited. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2007；**33**：544-559.

**【検索式・参考にした二次資料】**

1 PubMed(検索 2016年8月30日) 期間 1966～2016年

#01	"Glycogen Storage Disease Type II/diagnosis"[Mesh]
#02	#1 AND "Biopsy"[Mesh]
#03	#1 AND "Histocytochemistry"[Mesh]
#04	#1 AND "Muscle, Skeletal"[Mesh]
#05	#1 AND "Microscopy, Electron"[Mesh]
#06	#1 AND "Autophagy"[Mesh]
#07	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6

#08	Pompe Disease*[TIAB] OR Pompe's Disease*[TIAB] OR Pompes Disease*[TIAB] OR Acid Alpha Glucosidase Deficienc*[TIAB] OR Acid Maltase Deficienc*[TIAB] OR Alpha 1, 4 Glucosidase Deficienc*[TIAB] OR Alpha-Glucosidase Deficienc*[TIAB] OR Deficiency of Alpha Glucosidase*[TIAB] OR GAA Deficienc*[TIAB] OR Generalized Glycogenos*[TIAB] OR "Glycogen Storage Disease II"[TIAB] OR "Glycogen Storage Disease Type II"[TIAB] OR "Glycogen Storage Disease Type 2"[TIAB] OR "Glycogenosis 2"[TIAB] OR "Glycogenosis Type II"[TIAB] OR "GSD II"[TIAB] OR GSD2[TIAB]
#09	#8 AND muscle biops*[TIAB]
#10	#8 AND muscle histochemistr*[TIAB]
#11	#8 AND skeletal muscle patholog*[TIAB]
#12	#8 AND electron microscop*[TIAB]
#13	#8 AND autophagy*[TIAB]
#14	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13
#15	#7 OR #14

検索結果：339 件.

## 2 医中誌 Web(検索 2016 年 8 月 30 日) 期間 1977 ~ 2016 年

#01	糖尿病 II 型 / TH and (SH = 診断, 画像診断, X 線診断, 放射性核種診断, 超音波診断, 病理学)
#02	糖尿病 II 型 / TA or Pompe 病 / TA or ポンペ病 / TA or 糖原病 2 型 or 2 型糖原病 / TA
#03	#1 or #2
#04	#3 and (生検 / TH or 生検 / TA or バイオプシー / TA)
#05	#3 and (組織化学 / TH or 組織化学 / TA or 組織細胞化学 / TA)
#06	#3 and (骨格筋 / TH or 骨格筋 / TA)
#07	#3 and (電子顕微鏡検査法 / TH or 電子顕微鏡 / TA or 電顕 / TA)
#08	#3 and (自食作用 / TH or 自食作用 / TA or 自己貪食 / TA)
#09	#3 and (病理学的検索 / TA or 筋病理 / TA or 病理学的検査 / TA)
#10	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9

検索結果：126 件.

### [議決結果]

可 10    不可 0    要修正 0.

## CQ 2

## ポンペ病の診断において、濾紙血の GAA 活性測定は有用か？

## 推奨

ポンペ病の診断において濾紙血の GAA 活性測定は有用である (1A)

## 【背景・目的】

ポンペ病の診断には酸性  $\alpha$ -グルコシダーゼ(GAA)活性測定が行われる。従来は白血球、線維芽細胞、筋組織が酵素活性測定用の検体として用いられてきたが、近年では濾紙血検体を用いた GAA 活性測定が可能となった。濾紙血の GAA 活性測定がポンペ病の診断において有用であるか検討した。

## 【解説・エビデンス】

濾紙血検体を用いた GAA 活性測定は、ポンペ病の診断法として、その有用性が報告されている。濾紙血検体は、作製にあたって採血量が少なく侵襲が小さいこと、検体保存が容易で輸送が簡単なことから、特に新生児マススクリーニングやハイリスクスクリーニング検査に用いられている。台湾では、2005年から濾紙血検体を用いた GAA 活性測定によるおもに乳児型ポンペ病を対象とした新生児マススクリーニングを開始している。Chien ら<sup>1)</sup>の報告では、132,538名の新生児に対してスクリーニングを実施し、121名(0.091%)が一次スクリーニング陽性であり、4名がポンペ病と確定診断された。また、偽陰性例は認めなかった。また、Niu ら<sup>2)</sup>のグループは、濾紙血検体を用いて402,281名の新生児マススクリーニングを実施し、321名がスクリーニング陽性と判定され、リンパ球中 GAA 活性値、GAA 遺伝子解析、筋病理所見などから最終的に7名が乳児型ポンペ病、20名が遅発型ポンペ病、294名が偽欠損(酵素活性値が正常対照の10～20%程度であるが、ポンペ病の症状を呈さない集団)であったと報告している。遅発型ポンペ病のハイリスクスクリーニングはイタリアの多施設共同観察研究で報告されている<sup>3)</sup>。臨床症状のない高クレアチンキナーゼ(CK)血症、診断のつかない近位筋力低下のいずれかまたは両方を呈する1,051例について、濾紙血検体の GAA 活性測定によるスクリーニングを行い、21例が陽性と判断され、遺伝子解析により17例が遅発型ポンペ病と確定診断された。このように濾紙血検体を用いた GAA 活性測定はポンペ病の診断、特にスクリーニングにおいて、その有用性が示されている。一方、韓国、台湾、日本には、酵素活性値が低値であるがポンペ病の症状を呈さない「偽欠損(pseudodeficiency)」と呼ばれる集団が人口の約3～4%存在する。濾紙血検体を用いた GAA 活性測定では、これらの偽欠損とポンペ病患者との鑑別が困難な症例があり、スクリーニングにおいて偽陽性と判定されることがある。Shigeto ら<sup>4)</sup>は、濾紙血検体からヘモグロビンを除去して GAA 活性を測定することにより、18名のポンペ病患者群と70名の偽欠損群をすべて鑑別可能としたことを報告している。Oda ら<sup>5)</sup>は、496名の健常者(偽欠損15名)と29名のポンペ病患者の濾紙血検体を対象に GAA 活性測定を行い、酵素

活性値の正常対照率, 阻害率, pH比を組み合わせるにより, 偽陽性率は0.3%(2名)であったと報告している. 過去に報告されたスクリーニング検査では, 確定診断のために他の試料を用いたGAA活性測定, 筋病理もしくはGAA遺伝子解析を実施している.

**【推奨を臨床に用いる際の注意点】**

濾紙血検体によるGAA活性測定の際には, 阻害剤などを用いてGAAのアイソザイムの影響を除外して, GAAのみを測定する必要がある. 現行では濾紙血検体によるGAA活性測定はおもにスクリーニング検査として実施し, 確定診断にはリンパ球または筋組織, 線維芽細胞を用いたGAA活性測定もしくはGAA遺伝子解析を行う.

**【文 献】**

- 1) Chien YH, Chiang SC, Zhang XK, *et al* : Early detection of Pompe disease by newborn screening is feasible : results from the Taiwan screening program. *Pediatrics* 2008 ; **122** : e39-45.
- 2) Yang CF, Liu HC, Hsu TR, *et al* : A large-scale nationwide newborn screening program for Pompe disease in Taiwan : towards effective diagnosis and treatment. *Am J Med Genet A* 2014 ; **164A** : 54-61.
- 3) Musumeci O, la Marca G, Spada M : Italian GSD II group : LOPED study : looking for an early diagnosis in a late-onset Pompe disease high-risk population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016 ; **87** : 5-11.
- 4) Shigeto S, Katafuchi T, Okada Y, *et al* : Improved assay for differential diagnosis between Pompe disease and acid  $\alpha$ -glucosidase pseudodeficiency on dried blood spots. *Mol Genet Metab* 2011 ; **103** : 12-17.
- 5) Oda E, Tanaka T, Migita O, Kosuga M, *et al* : Newborn screening for Pompe disease in Japan. *Mol Genet Metab* 2011 ; **104** : 560-565.

**【検索式・参考にした二次資料】**

- 1 PubMed(検索 2016年8月31日) 期間 1966 ~ 2016年

#01	"Glycogen Storage Disease Type II/diagnosis" [Mesh]
#02	#1 AND "Dried Blood Spot Testing" [Mesh]
#03	#1 AND "alpha-Glucosidases" [Mesh]
#04	#1 AND "Enzyme Assays" [Mesh]
#05	#1 AND "Neonatal Screening" [Mesh]
#06	#2 OR #3 OR #4 OR #5
#07	(Pompe Disease*[TIAB] OR Pompe's Disease*[TIAB] OR Pompes Disease*[TIAB] OR Acid Alpha Glucosidase Deficienc*[TIAB] OR Acid Maltase Deficienc*[TIAB] OR Alpha 1, 4 Glucosidase Deficienc*[TIAB] OR Alpha-Glucosidase Deficienc*[TIAB] OR Deficiency of Alpha Glucosidase*[TIAB] OR GAA Deficienc*[TIAB] OR Generalized Glycogenos*[TIAB] OR "Glycogen Storage Disease II"[TIAB] OR "Glycogen Storage Disease Type II"[TIAB] OR "Glycogen Storage Disease Type 2"[TIAB] OR "Glycogenosis 2"[TIAB] OR "Glycogenosis Type II"[TIAB] OR "GSD II"[TIAB] OR GSD2[TIAB]) AND (diagnos*[TIAB] OR test[TIAB] OR tests[TIAB] OR testing*[TIAB] OR examin*[TIAB] OR screening*[TIAB])
#08	#7 AND dried blood spot*[TIAB]
#09	#7 AND (alpha glucosidase*[TIAB] OR maltase*[TIAB])
#10	#7 AND (enzyme assay*[TIAB] OR enzymatic assay*[TIAB])

#11	#7 AND (neonatal screening*[TIAB] OR newborn screening*[TIAB])
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11
#13	#6 OR #12

検索結果：562 件.

## 2 医中誌 Web(検索 2016 年 8 月 31 日) 期間 1977 ~ 2016 年

#01	糖原病 II 型 / TH and (SH = 診断, 画像診断, X 線診断, 放射性核種診断, 超音波診断, 病理学)
#02	(糖原病 II 型 / TA or Pompe 病 / TA or ポンペ病 / TA or 糖原病 2 型 or 2 型糖原病 / TA) and (診断 / TA or 検査 / TA or テスト / TA or スクリーニング / TA)
#03	#1 or #2
#04	#3 and (乾燥血液濾紙検査 / TH or 乾燥血液濾紙検査 / TA or 濾紙血 / TA or ろ紙血 / TA or 乾燥血液スポット検査 / TA)
#05	#3 and (Alpha-Glucosidases / TH or Alpha-Glucosidase / TA or アルファ - グルコシダーゼ / TA or Maltase / TA or マルターゼ / TA)
#06	#3 and (酵素測定 / TH or 酵素測定 / TA or 酵素活性 / TA or 酵素検査 / TA or 酵素アッセイ / TA)
#07	#3 and (新生児スクリーニング / TH or 新生児スクリーニング / TA or 新生児マススクリーニング / TA or 新生児マス・スクリーニング / TA)
#08	#4 or #5 or #6 or #7

検索結果：134 件.

### [議決結果]

可 8    不可 0    要修正 0.

## CQ 3 ポンペ病に発症前治療は有効か？

## 推奨

- ①乳児型に対する発症前治療[酵素補充療法(ERT)]により，生存率，QOLの改善が認められる(1B)
- ②遅発型に対する発症前治療による有効性を示したエビデンスはない(なしD)

## 【背景・目的】

一般に代謝疾患においては，病変による組織障害が不可逆的な状態まで進行する前に治療を開始することにより，有効な治療効果が得られる。乳児型ポンペ病は，症状の進行が急激であり，早期診断・早期治療が予後改善に重要と考えられる。発症前治療のために新生児マススクリーニングが実施されており，発症前治療(ERT)の有効性が報告されている。

## 【解説・エビデンス】

ポンペ病に対する発症前治療については，新生児マススクリーニングにより未発症の新生児期にポンペ病と診断され，直ちにERTを開始することにより，生存率，QOLなどの改善を認めた報告がある。台湾のChienら<sup>1)</sup>は，新生児マススクリーニングにより生後7日から40日に発症前診断され，経過観察中に心肥大などポンペ病関連症状の出現が疑われたら，直ちにERTを開始した乳児型ポンペ病患者6例(14～32か月の治療期間)と，未治療群ポンペ病患者11例の自然歴および臨床症状の出現後に診断された乳児型ポンペ病患者10例について，生存率，自立歩行率，呼吸器非装着率などの予後について比較している。それによると，発症前診断群では，自立歩行可能年齢，人工呼吸器非装着の生存率において，他の2群と比較して有意な改善が認められた。同じくChienらは<sup>2)</sup>，新生児マススクリーニングにより発症前診断され，より早期に臨床症状を認めない生後6日から34日(中央値16日)にERTを開始した乳児型ポンペ病患者10例の臨床症状，検査値を同様に比較している。28～90か月(中央値63か月)の治療期間で未発症時治療開始群において，左室心筋重量係数(left ventricular mass index；LVMI)，生存率，自立歩行率，呼吸器非装着率，運動機能発達のマイルストーン，独歩可能年齢などが改善，正常化することを報告している。台湾の別のグループ<sup>3)</sup>は，新生児マススクリーニングにより生後11.56日±3.4日で診断，生後11.92日(生後6～23日)にERTを開始したところ，前述のグループの治療群よりクレアチンキナーゼ(CK)，乳酸脱水素酵素(LDH)，AST値，発達スケール，独歩可能年齢，酵素製剤に対する抗体産生などがさらに改善したと報告しており，発症前治療はより早期に開始すると，より予後の改善が得られることを示唆している。遅発型ポンペ病患者に対する発症前治療による生存率の改善や症状進行の抑制などの有効性を示した報告はない。また，海外のガイドラインでは，遅発型ポンペ病患者に対する発症前のERTは勧めないと記載されているものがある<sup>4,6)</sup>。

**[推奨を臨床に用いる際の注意点]**

Chien ら<sup>2)</sup>は、発症前治療群の多くの症例で2歳以降に筋力低下が徐々に認められ、眼瞼下垂、発語の障害や難聴がみられると報告している。そのため、乳児型ポンペ病に対する発症前治療の長期的予後は不明である。

**[文 献]**

- 1) Chien YH, Lee NC, Thurberg BL, et al : Pompe disease in infants : improving the prognosis by newborn screening and early treatment. *Pediatrics* 2009 ; **124** : e1116-1125.
- 2) Chien YH, Lee NC, Chen CA, et al : Long-term prognosis of patients. with infantile-onset Pompe disease diagnosed by newborn screening. and treated since birth. *J Pediatr* 2015 ; **166** : 985-991.
- 3) Yang CF, Yang CC, Liao HC, et al : Very early treatment for infantile-onset Pompe disease contributes to better outcomes. *J Pediatr* 2016 ; **169** : 174-180.
- 4) Cupler EJ, Berger KI, Leshner RT, et al : Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe disease. AANEM Consensus Committee on Late-onset Pompe Disease. *Muscle Nerve* 2012 ; **45** : 319-333.
- 5) Barba-Romero MA, Barrot E, Bautista-Lorite J, et al : Clinical guidelines for late-onset Pompe disease Clinical guidelines for late-onset Pompe disease. *Rev Neurol* 2012 ; **54** : 497-507.
- 6) The MENA Pompe Working Group : Al Jasmi F, Al Jumah M, Alqarni F, et al : Diagnosis and treatment of late-onset Pompe disease in the Middle East and North Africa region : consensus recommendations from an expert group. *BMC Neurology* 2015 ; **15** : 205.

**[検索式・参考にした二次資料]**

**1 PubMed(検索 2016年8月31日) 期間 1966～2016年**

#01	"Glycogen Storage Disease Type II / therapy" [Mesh]
#02	(Pompe Disease*[TIAB] OR Pompe's Disease*[TIAB] OR Pompes Disease*[TIAB] OR Acid Alpha Glucosidase Deficienc*[TIAB] OR Acid Maltase Deficienc*[TIAB] OR Alpha 1, 4 Glucosidase Deficienc*[TIAB] OR Alpha-Glucosidase Deficienc*[TIAB] OR Deficiency of Alpha Glucosidase*[TIAB] OR GAA Deficienc*[TIAB] OR Generalized Glycogenos*[TIAB] OR "Glycogen Storage Disease II"[TIAB] OR "Glycogen Storage Disease Type II"[TIAB] OR "Glycogen Storage Disease Type 2"[TIAB] OR "Glycogenosis 2"[TIAB] OR "Glycogenosis Type II"[TIAB] OR "GSD II"[TIAB] OR GSD2[TIAB]) AND (therap*[TIAB] OR treatment*[TIAB] OR intervention*[TIAB] OR chemotherap*[TIAB])
#03	#1 OR #2
#04	#3 AND ("Neonatal Screening" [Mesh] OR neonatal screening*[TIAB] OR newborn screening*[TIAB])
#05	#3 AND ("Early Medical Intervention" [Mesh] OR early*[TIAB])
#06	#4 OR #5

検索結果：172件。

**2 医中誌Web(検索 2016年8月31日) 期間 1977～2016年**

#01	糖原病 II型 / TH and (SH=治療, 薬物療法, 外科的療法, 食事療法, 放射線療法)
#02	(糖原病 II型 / TA or Pompe病 / TA or ポンペ病 / TA or 糖原病 2型 or 2型糖原病 / TA) and (治療 / TA or 療法 / TA or 介入 / TA)
#03	#1 or #2
#04	#3 and (新生児スクリーニング / TH or 新生児スクリーニング / TA or 新生児マススクリーニング / TA or 新生児マス・スクリーニング / TA)
#05	#3 and (早期医療介入 / TH or 早期 / TA or 発症前 / TA)

## II クリニカルクエスチョン(CQ)

#06	#4 or #5
-----	----------

検索結果：30件.

### 【議決結果】

可 8 不可 0 要修正 0.

## CQ 4

## 酵素補充療法はポンペ病の生命予後を改善するか？

## 推奨

- ①乳児型に対する酵素補充療法(ERT)は、生命予後を改善させ、1歳以上の生存率を向上させるため、第一選択の治療法として推奨される(1B)
- ②遅発型に対するERTは、生命予後を改善させる可能性があり、治療法として推奨される(1B)

## [背景・目的]

ポンペ病の生命予後に対するERTの報告は、乳児型のコホート研究や観察研究が主であり、エビデンスレベルの高い報告は少ない。しかしながら、複数の報告で、乳児型の生命予後が改善している。遅発型(小児型・成人型)の研究では、観察研究、症例集積、1つのメタアナリシスが存在するが、生命予後に関して小児型と成人型で分類して解析をしている報告は非常に少ない。

## [解説・エビデンス]

ポンペ病に対するERTの生命予後に関する研究は、エビデンスレベルの高い研究は非常に少ないが、乳児型における複数のコホート研究や観察研究のほとんどすべての報告で1歳以降まで生存する割合が高いと結論づけている。2003年のvan den Houtら<sup>1)</sup>の自然歴の研究では、無治療の乳児型ポンペ病の1歳以上まで生存する割合は5～8%と報告されている。それに対して、Klingeら<sup>2)</sup>は2005年の症例集積報告で、ERTを行い1歳以降まで生存した2例を報告し、2007年のKishnaniら<sup>3)</sup>のコホート研究では、乳児型ポンペ病でERTを行った18例すべてが1歳以降まで生存し、15例は18か月以降まで生存し、Cox解析では死亡リスクを99%減少させたと報告している。ポンペ病を含む多くのライソゾーム病は病状が進行してしまうと治療効果が乏しくなることがあり、ポンペ病においても早期治療を目的として、新生児マススクリーニングを行い、生後早期のERTの研究が行われている。2009年のChienら<sup>4)</sup>の新生児マススクリーニングで診断した乳児型5例の治療効果研究では、全例で40か月以上生存していると報告している。また、Chenら<sup>5)</sup>は、ERT導入前の乳児型26例のうち1歳以降の生存率が30.1%であったこと、生後5か月までに治療介入した群とそれ以降に治療介入した群に分けて解析したところ、いずれの群も14例全例が1歳以降まで生存したが、その後、生後5か月以降で治療を開始した群の5例中2例で死亡を認めたことから、生後5か月以降でのERTでは十分な治療効果を望めない可能性を指摘している。また、ポンペ病では、交差反応性免疫物質(cross-reactive immunologic material; CRIM)の有無により治療酵素に対する抗体の生じやすさが異なることが知られており、Kishnaniら<sup>6)</sup>の2010年の報告では、CRIM陽性21例とCRIM陰性11例で解析したところ、全32例のうち31例(96.9%)が1歳以降まで生存し、1歳未満での死亡はCRIM陰性の1例であった。ポンペ病の重症例で

は人工呼吸器を使用するが、CRIM 陽性群では全例が1歳以上まで生存し、1例を除く20例(95.2%)が人工呼吸器未使用であった。一方のCRIM 陰性群では11例中5例で1歳以上で、かつ人工呼吸器使用となった。

遅発型(小児型と成人型)ポンペ病のERTと生命予後に関する報告は、小児型と成人型で分類されているものはほとんど存在しないが、Gungorら<sup>7)</sup>の2013年の成人型ポンペ病に対するコホート研究によると、ERTは生存に関して危険リスクを59%低下させる(ハザード比0.41)と報告しており、Schoserら<sup>8)</sup>のメタアナリシスでは、成人型での危険リスクを79%低下させる(ハザード比0.21)と報告している。

以上のように、ERTはポンペ病の生命予後を改善させる可能性があるが、ERTの開始年齢、病状の進行度(特に人工呼吸器の有無や心筋症の程度)、CRIMの有無などが複雑に影響すると考えられる。

### 【推奨を臨床に用いる際の注意点】

ERT開始後にも不整脈を認めたり、筋力や運動機能の改善により心臓への負担増加から心機能障害の増悪する可能性があり、注意を要する。

### 【文 献】

- 1) van den Haut HMP, Hop W, van Diggelen OP, *et al* : The Natural Course of Infantile Pompe's Disease : 20 Original Cases Compared With 133 Cases From the Literature. *Pediatrics* 2003 ; **112** : 332-340.
- 2) Klinge L, Straub V, Neudorf U, *et al* : Enzyme Replacement Therapy in Classical Infantile Pompe Disease : Results of a Ten-Month Follow-Up Study. *Neuropediatrics* 2005 ; **36** : 6-11.
- 3) 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.
- 4) Chien YH, Lee NC, Thurberg BL, *et al* : Pompe Disease in Infants : Improving the Prognosis by Newborn Screening and Early Treatment. *Pediatrics* 2009 ; **124** : 1116-1125.
- 5) Chen LR, Chen CA, Chiu SN, *et al* : Reversal of Cardiac Dysfunction after Enzyme Replacement in Patients with Infantile-Onset Pompe Disease. *J Pediatr* 2009 ; **155** : 271-275.
- 6) Kishnani PS, Goldenberg PC, DeArme SL, *et al* : Cross-reactive immunologic material status affects treatment outcomes in Pompe disease infants. *Mol Genet Metab* 2010 ; **99** : 26-33.
- 7) Gungor D, Kruijshaar ME, Plug I, *et al* : Impact of enzyme replacement therapy on survival in adults with Pompe disease : results from a prospective international observational study. *Orphanet J Rare Dis* 2013 ; **8** : 49.
- 8) Schoser B, Stewart A, Kanters S, *et al* : Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following  $\alpha$ -glucosidase treatment : a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2016. [Epub ahead of print]

[検索式・参考にした二次資料]

1 PubMed(検索 2016年8月31日) 期間 1966～2016年

#01	"Glycogen Storage Disease Type II / therapy" [Mesh]
#02	(Pompe Disease*[TIAB] OR Pompe's Disease*[TIAB] OR Pompes Disease*[TIAB] OR Acid Alpha Glucosidase Deficienc*[TIAB] OR Acid Maltase Deficienc*[TIAB] OR Alpha 1, 4 Glucosidase Deficienc*[TIAB] OR Alpha-Glucosidase Deficienc*[TIAB] OR Deficiency of Alpha Glucosidase*[TIAB] OR GAA Deficienc*[TIAB] OR Generalized Glycogenos*[TIAB] OR "Glycogen Storage Disease II"[TIAB] OR "Glycogen Storage Disease Type II"[TIAB] OR "Glycogen Storage Disease Type 2"[TIAB] OR "Glycogenosis 2"[TIAB] OR "Glycogenosis Type II"[TIAB] OR "GSD II"[TIAB] OR GSD2[TIAB]) AND (therap*[TIAB] OR treatment*[TIAB] OR intervention*[TIAB])
#03	#1 OR #2
#04	#3 AND ("Enzyme Replacement Therapy" [Mesh] OR enzyme replacement therap*[TIAB])
#05	#4 AND ("Mortality" [Mesh] OR "Morbidity" [Mesh] OR mortalit*[TIAB] OR surviv*[TIAB] OR morbidit*[TIAB] OR lethalit*[TIAB])

検索結果：99件.

2 医中誌 Web(検索 2016年8月31日) 期間 1977～2016年

#01	糖原病 II型 / TH and (SH=治療, 薬物療法, 外科的療法, 食事療法, 放射線療法)
#02	(糖原病 II型 / TA or Pompe病 / TA or ポンペ病 / TA or 糖原病 2型 or 2型糖原病 / TA) and (治療 / TA or 療法 / TA or 介入 / TA)
#03	#1 or #2
#04	#3 and (酵素補充療法 / TH or 酵素補充療法 / TA)
#05	#4 and (死亡率 / TH or 罹病率 / TH or 死亡率 / TA or 生存率 / TA or 罹病率 / TA or 罹患率 / TA or 罹病率 / TA or 生存曲線 / TA or 生存分析 / TA or 致死率 / TA or 生命予後 / TA)

検索結果：17件.

[議決結果]

可 8 不可 0 要修正 1.

**CQ 5** 酵素補充療法はポンペ病の呼吸機能を改善するか？**推奨**

- ①乳児型の呼吸機能に対する酵素補充療法(ERT)は、呼吸器フリー期間の解析において無治療群より良好な結果を示している(1C)
- ②遅発型の呼吸機能に対するERTは、努力性肺活量(FVC)、呼吸器フリー期間などの解析において、無治療群より呼吸機能を良好に保存する(1B)

**[背景・目的]**

筋疾患における治療効果の判定の客観的な指標として、呼吸機能[努力性肺活量(forced vital capacity ; FVC)]の測定や人工呼吸器の必要性の評価が報告されている。ポンペ病は希少疾病ではあるが、ERTが開発されてからある程度経過しており、複数の呼吸機能に関する報告がなされ、一部には無治療の対象を置いた研究もなされている。これらメタアナリシスを検討する。

**[解説・エビデンス]**

乳児型に関しては、未だ症例数も少なく、台湾のコホート研究の報告のみである。2015年のChienら<sup>1)</sup>、2016年のYangら<sup>2)</sup>の論文によれば、ventilator free survivalは無治療群、臨床症状から診断されERTを受けた群に比して、新生児マスキリーニングにて発見され早期にERTを開始した群のほうが明らかに優れた成績である。しかしながら、報告症例数も少なく、観察期間も限定されているため、この問題に関してはさらなる研究が必要と考えられる。

遅発型に対してのシステマティックレビューでは、検討されている文献には一部で無作為化比較試験(randomized controlled trial ; RCT)なども行われており、症例数も有意判定に足るだけの数が集まっている。2013年のToscanoら<sup>3)</sup>はERTに関する124のコホート研究を検討して、FVCは全体の症例の51.6%で改善し、13.7%で不変、34.7%で悪化したと報告している。人工呼吸器の必要性は全体の症例の59.1%で改善し、36.4%で不変、4.5%で悪化したと報告している。2016年のSchoserら<sup>4)</sup>は、治療群は2か月後に%FVCが1.4%改善するが3年後には治療前の値に戻る。無治療群では12か月後には2.3%、48か月後には6.2%低下すると報告している。治療群と無治療群の%FVC値の差は12か月では4.5%で、6年では6%に拡大したとのことである。人工呼吸器の必要性は無治療群で増多し、治療群で不変であった。治療群においても長期にみるとFVCは低下するが、無治療群のほうがその低下の幅が大きいことが確認された。

この解析の結果によれば、呼吸器機能の保全にERTは有効であると考えられる。

**[推奨を臨床に用いる際の注意点]**

遅発型、乳児型に限らず、ポンペ病と診断がついたならば、ERTは必ず試み

られるべき治療法と考えられ、強く推奨する。しかし、抗体の問題など、よりよい治療法にするためには、さらなる研究が必要であると考えられる。できるだけ早期に ERT を開始することが、呼吸機能に関してもよりよい結果をもたらすことは、注目すべき点であると考えられる。

## [文 献]

- 1) Chien YH, Lee NC, Chen CA, *et al* : Long-term prognosis of patients with infantile-onset Pompe disease diagnosed by newborn screening and treated since birth. *J Pediatr* 2015 ; **166** : 985-991.
- 2) Yang CF, Yang CC, Liao HC, *et al* : Very early treatment for infantile-onset Pompe disease contributes to better outcomes. *J Pediatrics* 2016 ; **169** : 174-180.
- 3) Toscano A, Schoser B. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe Disease – a systematic literature review. *J Neurology* 2013 ; **260** : 951-959.
- 4) 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* 2016 ; Jul 2. [Epub ahead of print] Review

## [検索式・参考にした二次資料]

### 1 PubMed(検索 2016年 8月 31日) 期間 1966～2016年

#01	"Glycogen Storage Disease Type II / therapy" [Mesh]
#02	(Pompe Disease*[TIAB] OR Pompe's Disease*[TIAB] OR Pompes Disease*[TIAB] OR Acid Alpha Glucosidase Deficienc*[TIAB] OR Acid Maltase Deficienc*[TIAB] OR Alpha 1, 4 Glucosidase Deficienc*[TIAB] OR Alpha-Glucosidase Deficienc*[TIAB] OR Deficiency of Alpha Glucosidase*[TIAB] OR GAA Deficienc*[TIAB] OR Generalized Glycogenos*[TIAB] OR "Glycogen Storage Disease II"[TIAB] OR "Glycogen Storage Disease Type II"[TIAB] OR "Glycogen Storage Disease Type 2"[TIAB] OR "Glycogenosis 2"[TIAB] OR "Glycogenosis Type II"[TIAB] OR "GSD II"[TIAB] OR GSD2[TIAB]) AND (therap*[TIAB] OR treatment*[TIAB] OR intervention*[TIAB])
#03	#1 OR #2
#04	#3 AND ("Enzyme Replacement Therapy" [Mesh] OR enzyme replacement therap*[TIAB])
#05	#4 AND ("Respiration, Artificial" [Mesh] OR artificial respiration*[TIAB] OR mechanical ventilation*[TIAB])
#06	#4 AND ("Positive-Pressure Respiration" [Mesh] OR invasive positive pressure ventilation*[TIAB] OR NPPV*[TIAB] OR IPPV*[TIAB])
#07	#4 AND ("Dyspnea" [Mesh] OR dyspnea*[TIAB] OR respiratory distress*[TIAB])
#08	#4 AND ("Respiratory Function Tests" [Mesh] OR respiratory function*[TIAB])
#09	#4 AND (oxygen concentration*[TIAB] OR carbon dioxide concentration*[TIAB] OR oxygen level*[TIAB] OR carbon dioxide level*[TIAB])
#10	#4 AND ("Respiratory Tract Infections" [Mesh] OR respiratory tract infection*[TIAB] OR respiratory infection*[TIAB] OR pneumonia*[TIAB])
#11	#4 AND ("Oximetry" [Mesh] OR pulse oximeter*[TIAB] OR oximet*[TIAB])
#12	#4 AND (home oxygen therap*[TIAB] OR (HOT[TIAB] AND "Oxygen Inhalation Therapy" [Mesh]))
#13	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #10

検索結果 : 65 件.

2 医中誌 Web(検索 2016 年 8 月 31 日) 期間 1977 ~ 2016 年

#01	糖原病 II型 / TH and (SH=治療, 薬物療法, 外科的療法, 食事療法, 放射線療法)
#02	(糖原病 II型 / TA or Pompe病 / TA or ポンペ病 / TA or 糖原病 2型 or 2型糖原病 / TA) and (治療 / TA or 療法 / TA or 介入 / TA)
#03	#1 or #2
#04	#3 and (酵素補充療法 / TH or 酵素補充療法 / TA)
#05	#4 and (人工呼吸 / TH or 人工呼吸器 / TH or 人工呼吸 / TA)
#06	#4 and (陽圧呼吸 / TH or 陽圧呼吸 / TA or 陽圧換気 / TA or 陽圧人工呼吸 / TA or 陽圧人工換気 / TA or 気道陽圧 / TA or 呼気陽圧 / TA or NPPV / TA or IPPV / TA)
#07	#4 and (呼吸困難 / TH or 呼吸困難 / TA or 呼吸窮迫 / TA or 息切れ / TA or 陥没呼吸 / TA or 息苦しさ / TA)
#08	#4 and (酸素飽和度測定 / TH or 酸素飽和度 / TA or パルスオキシメトリー / TA or 血中酸素 / TA or 酸素濃度 / TA or 酸素測定 / TA or 二酸化炭素飽和度 / TA or 二酸化炭素濃度 / TA or 血中二酸化炭素 / TA or 二酸化炭素測定 / TA or サチュレーションモニター / TA or CO <sub>2</sub> 濃度 / TA or CO <sub>2</sub> 測定 / TA or 血中 CO <sub>2</sub> / TA)
#09	#4 and (呼吸機能検査 / TH or 呼吸機能 / TA or 肺機能 / TA or 肺臓機能 / TA)
#10	#4 and (気道感染 / TH or 気道感染 / TA or 肺炎 / TA or 呼吸器感染 / TA or 上気道炎 / TA)
#11	#4 and (在宅酸素療法 / TH or 在宅酸素療法 / TA or 家庭内酸素療法 / TA or 家庭酸素療法 / TA or "home oxygen therapy" / TA or HOT / TA)
#12	#4 and (呼吸 / TH or 呼吸 / TA)
#13	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #12

検索結果 : 31 件.

**【議決結果】**

可 9    不可 0    要修正 1.

## CQ 6

## 酵素補充療法は運動機能を改善するか？

## 推奨

- ①乳児型において、酵素補充療法(ERT)は運動発達遅滞を改善する可能性がある(1B)
- ②遅発型において、ERTは6分間歩行での歩行距離を改善する(1A)
- ③遅発型において、ERTは運動能力を改善する(1B)

## 【背景・目的】

アルグルコシダーゼアルファ(組換えグリコーゲン切断ライソゾーム酵素)によるERTはポンペ病に適応がある唯一の治療薬である。運動機能には一定の有効性が示されているが、効果発現は症例毎、評価項目、および研究毎に差がある。

## 【解説・エビデンス】

ポンペ病に対するERTの有効性はまず乳児型で示され、無作為化オープンラベル対照のヒストリカル試験(AGLU 1602)では18例中13例が歩行、寝返りなどを獲得した<sup>1)</sup>。歩行可能になった13例のうち7例(40%)が長期追跡時に歩行可能だった<sup>2)</sup>。英国での追跡調査では、1歳以上の患者10例中4例が歩行可能であった<sup>3)</sup>。治療効果のばらつきについては、筋肉の変性と交差反応性免疫物質(cross-reactive immunologic material; CRIM)との関係が指摘されている。治療前後の生検筋の検討では、筋組織のダメージが少なくグリコーゲン蓄積の解消していることと、臨床症状の改善がよく相関し、グリコーゲンの蓄積が軽度な段階のほうが治療反応性が高いとしている<sup>4)</sup>。また、CRIM陰性患者では、外来タンパクである組換えアルグルコシダーゼアルファに対する抗体産生が惹起され、治療反応性が極端に下がる<sup>5)</sup>。CRIM陰性患者の治療反応性を上げるため、免疫調節プロトコールが提唱されている<sup>6)</sup>。

治療後の患者の表現型は、長期治療後には典型例とは異なってくる。6か月未満で治療を開始され、5歳以上で生存している11例の観察では、全員がCRIM陽性、7人が独歩可能、10人が下肢装具を、4人が歩行器を使用していた。これらの長期治療例では、頸部屈筋や足関節背屈、股関節伸展が特に弱いなど、典型例と異なる筋力分布をとる<sup>7)</sup>。

遅発型では、運動機能の改善についてシステマティックレビュー<sup>8)</sup>で6分間歩行距離の改善が示されている。171名(観察期間は3～75か月)、12か月後の解析で、ベースラインに比較し43m、治療を受けなかった場合と比べ59mの改善がみられた。最大効果は20か月後に現れ、その後も改善効果が続くことから<sup>8)</sup>、より病初期からの治療が望ましい。遅発型に対する唯一の無作為化プラセボ対照試験(Late-Onset Treatment Study: LOTS試験)でも6分間歩行では有意な変化を示した<sup>9)</sup>。LOTS試験の継続研究では、ERTの効果は104週まで観察された<sup>10)</sup>。

6分間歩行以外の運動機能については評価法が様々で、結果も一様でない。LOTS試験では定量的筋力の有意な変化は観察されなかった<sup>9)</sup>。主要なアウトカ

ム研究では、徒手筋力テスト<sup>11)</sup>、筋力計による筋力測定<sup>11,12)</sup>、GSGC(Gait, Stairs, Gower, Chair)<sup>13)</sup>、modified Gowers' test<sup>14)</sup>などで治療前後の有意差が示されている一方、同一の指標で効果が示されなかった研究<sup>14,16)</sup>も存在しており、対象患者の状態や観察期間等などが影響する可能性がある。

乳児型と異なり、遅発型では抗体産生は治療に影響を及ぼす可能性は少なく、抗体価は経時的に減少する事が示されている<sup>17)</sup>。

### 【推奨を臨床に用いる際の注意点】

筋変性の少ない病初期ほど運動機能に対する効果がよく、早期診断が非常に重要である。一方、運動機能に対する治療効果は必ずしも明らかにならない可能性があり、背景となる患者の病型や重症度、症状変化などを考慮した評価項目を使用する必要がある。酵素補充療法は運動機能のみならず生命予後、心肺機能を改善するため(本ガイドライン「II-CQ 3～5」参照)、運動機能の改善がないことをもって治療の中断を決めるべきではない。

### 【文 献】

- 1) 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. [Erratum in : *Neurology* 2008 ; **71** : 1748.]
- 2) 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.
- 3) Chakrapani A, Vellodi A, Robinson P, *et al* : Treatment of infantile Pompe disease with alglucosidase alpha : the UK experience. *J Inherit Metab Dis* 2010 ; **33** : 747-750.
- 4) Thurberg BL, Lynch Maloney C, Vaccaro C, *et al* : Characterization of pre- and post-treatment pathology after enzyme replacement therapy for Pompe disease. *Lab Invest* 2006 ; **86** : 1208-1220.
- 5) Kishnani PS, Goldenberg PC, DeArme SL, *et al* : Cross-reactive immunologic material status affects treatment outcomes in Pompe disease infants. *Mol Genet Metab* 2010 ; **99** : 26-33.
- 6) Berrier KL, Kazi ZB, Prater SN, *et al* : CRIM-negative infantile Pompe disease : characterization of immune responses in patients treated with ERT monotherapy. *Genet Med* 2015 ; **17** : 912-918.
- 7) 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.
- 8) 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* 2016 Jul 2. [Epub ahead of print]
- 9) van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, *et al* : A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med* 2010 ; **362** : 1396-406.
- 10) van der Ploeg AT, Barohn R, Carlson L, *et al* : Open-label extension study following the Late-Onset Treatment Study (LOTS) of alglucosidase alfa. *Mol Genet Metab* 2012 ; **107** : 456-461.
- 11) de Vries JM, van der Beek NA, Hop WC, *et al* : Effect of enzyme therapy and prognostic factors in 69 adults with Pompe disease : an open-label single-center study. *Orphanet J Rare Dis* 2012 ; **7** : 73.
- 12) Wyatt K, Henley W, Anderson L, *et al* : The effectiveness and cost-effectiveness of enzyme and substrate replacement therapies : a longitudinal cohort study of people with lysosomal storage disorders. *Health Technol Assess* 2012 ; **16** : 1-543.
- 13) Angelini C, Semplicini C, Ravaglia S, *et al* : Observational clinical study in juvenile-adult glycogenosis type 2 patients undergoing enzyme replacement therapy for up to 4 years. *J Neurol* 2012 ; **259** : 952-958.
- 14) Strothotte S, Strigl-Pill N, Grunert B, *et al* : Enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in 44 patients with late-onset glycogen storage disease type 2 : 12-month results of an observational

- clinical trial. *J Neurol* 2010 ; **257** : 91-97.
- 15) Regnery C, Kornblum C, Hanisch F, *et al* : 36 months observational clinical study of 38 adult Pompe disease patients under alglucosidase alfa enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis* 2012 ; **35** : 837-845.
- 16) Angelini C, Semplicini C, Ravaglia S, *et al* : New motor outcome function measures in evaluation of late-onset Pompe disease before and after enzyme replacement therapy. *Muscle Nerve* 2012 ; **45** : 831-834.
- 17) Masat E, Laforêt P, De Antonio M, *et al* : Long-term exposure to Myozyme results in a decrease of anti-drug antibodies in late-onset Pompe disease patients. *Sci Rep* 2016 ; **6** : 36182.

[検索式・参考にした二次資料]

1 PubMed(検索 2016年9月2日) 期間 1966～2016年

#01	"Glycogen Storage Disease Type II / therapy" [Mesh]
#02	(Pompe Disease*[TIAB] OR Pompe's Disease*[TIAB] OR Pompes Disease*[TIAB] OR Acid Alpha Glucosidase Deficienc*[TIAB] OR Acid Maltase Deficienc*[TIAB] OR Alpha 1, 4 Glucosidase Deficienc*[TIAB] OR Alpha-Glucosidase Deficienc*[TIAB] OR Deficiency of Alpha Glucosidase*[TIAB] OR GAA Deficienc*[TIAB] OR Generalized Glycogenos*[TIAB] OR "Glycogen Storage Disease II"[TIAB] OR "Glycogen Storage Disease Type II"[TIAB] OR "Glycogen Storage Disease Type 2"[TIAB] OR "Glycogenosis 2"[TIAB] OR "Glycogenosis Type II"[TIAB] OR "GSD II"[TIAB] OR GSD2[TIAB]) AND (therap*[TIAB] OR treatment*[TIAB] OR intervention*[TIAB])
#03	#1 OR #2
#04	#3 AND ("Enzyme Replacement Therapy" [Mesh] OR enzyme replacement therap*[TIAB])
#05	#4 AND ("Muscle Strength" [Mesh] OR "Muscle Strength Dynamometer" [Mesh] OR muscle strength*[TIAB] OR hand held grip dynamometr*[TIAB] OR hand held dynamometr*[TIAB] OR HHD[TIAB] OR manual muscle test*[TIAB] OR MMT[TIAB] OR quantitative muscle test*[TIAB] OR QMT[TIAB])
#06	#4 AND ("Exercise Test" [Mesh] OR exercise test*[TIAB] OR "Motor Activity" [Mesh] OR motor activit*[TIAB] OR motor function*[TIAB] OR six minute walk*[TIAB] OR 6 minute walk*[TIAB] OR six minute step*[TIAB] OR 6 minute step*[TIAB] OR QMFT[TIAB] OR leg function*[TIAB] OR MFM[TIAB] OR exercise tolerance function*[TIAB])
#07	#4 AND ("Motor Skills" [Mesh] OR motor skill*[TIAB] OR motor development*[TIAB])
#08	#4 AND (Medical Research Council*[TIAB] OR MRC*[TIAB]) AND (scale*[TIAB] OR score*[TIAB] OR criteria*[TIAB])
#09	#4 AND (Gardner Medwin scale*[TIAB] OR Gardner Medwin score*[TIAB] OR WGMS[TIAB])
#10	#4 AND (Brooke scale*[TIAB] OR Vignos scale*[TIAB] OR Brooke score*[TIAB] OR "Vignos score" [TIAB] OR "Brooke test" [TIAB] OR "Vignos test" [TIAB] OR Brooke grade*[TIAB] OR "Vignos grade" [TIAB])
#11	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9

検索結果 : 65 件.

2 医中誌 Web(検索 2016年9月2日) 期間 1977～2016年

#01	糖原病 II型 / TH and (SH=治療, 薬物療法, 外科的療法, 食事療法, 放射線療法)
#02	(糖原病 II型 / TA or Pompe病 / TA or ポンペ病 / TA or 糖原病 2型 or 2型糖原病 / TA) and (治療 / TA or 療法 / TA or 介入 / TA)
#03	#1 or #2
#04	#3 and (酵素補充療法 / TH or 酵素補充療法 / TA)
#05	#4 and (筋力 / TH or 筋力計 / TH or 筋力 / TA or 握力 / TA or 徒手筋力テスト / TH or 徒手筋力テスト / TA or 徒手筋力検査 / TA or ハンドヘルドダイナモメーター / TA or "Hand Held Dynamometer" / TA)

## II クリニカルクエスチョン(CQ)

#06	#4 and (運動負荷試験 / TH or 運動負荷試験 / TA or 運動機能 / TA or エルゴメーター負荷試験 / TA or ステップテスト / TA or トレッドミルテスト / TA or 6MWT / TA or 6分間歩行テスト / TA or 6分間歩行試験 / TA or 6分間歩行負荷試験 / TA or エルゴメータ負荷 / TA or トレッドミル運動負荷テスト / TA or 運動試験 / TA or 運動耐性試験 / TA or 運動耐容器 / TA or 運動負荷 / TA or 応力テスト / TA or 自転車エルゴメトリ / TA or 自転車運動負荷試験 / TA or 上腕エルゴメトリテスト / TA or 二輪車作業計量テスト / TA or 負荷心電図法 / TA or 運動活性 / TH or 運動活性 / TA)
#07	#4 and (運動技能 / TH or 運動技能 / TA or 運動発達 / TA)
#08	#4 and ("Medical Research Council" / TA or MRC / TA) and (scale / TA or score / TA or スケール / TA or スコア / TA or 尺度 / TA)
#09	#4 and (Vignos / TA or Walton / TA or Gardner / TA or Medwin / TA or Brooke / TA) and (分類 / TA or 試験 / TA or テスト / TA or スケール / TA or スコア / TA or 尺度 / TA)
#10	#4 and (疲労 / TH or 疲労 / TA)
#11	#5 or #6 or #7 or #10

検索結果：24 件.

### 【議決結果】

可 9    不可 0    要修正 0.

## CQ 7 酵素補充療法はポンペ病の心筋症を改善するか？

### 推奨

ポンペ病に対する酵素補充療法(ERT)は、心肥大を改善し、心筋症の治療に有用である(1C)

### 【背景・目的】

乳児型ポンペ病は、生後早期から心肥大を伴うことが多い。ERTが適応になってはいるものの、一症状である心筋症に対する治療効果に関してエビデンスの高い論文は存在しない。しかし、諸外国から報告されている複数の観察研究の報告によると、ERTは心筋症に有用であるとされている。

### 【解説・エビデンス】

ポンペ病は、発症時期と臨床症状の相違により乳児型と遅発型に分類される。乳児型のほとんどすべて、また遅発型の一部の症例に心筋症を認める。乳児型ポンペ病の心筋症は新生児早期から発症するものもあれば、新生児期以降に発症するものもある。Klingeら<sup>1)</sup>の2005年の報告で、乳児型2例にERTを10か月行ったところ、左室心筋重量係数(left ventricular mass index; LVMI)の改善傾向を認めた。同様の報告は、Kishnani<sup>2)</sup>(2007年、米国、欧州、台湾、イスラエル)、Levine<sup>3)</sup>(2008年、米国、欧州、独)、Hamdan(2008年、UAE)、But(2009年、香港)、Del Rizzo<sup>4)</sup>(2010年、イタリア)からも報告されている。2009年のChen<sup>5)</sup>らの乳児型40例の観察研究の報告によれば、心収縮力低下[左室駆出率(left ventricular ejection fraction; LVEF) < 40%]を認めたものは生後5か月以降であり、生後5か月をカットオフとして、ERTの開始時期で分類し、生後5か月以降で治療開始した5例、生後5か月未満で治療開始した4例、新生児マススクリーニング診断5例の計14例で治療効果を検討したところ、全例で脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)の低下を早期に認め、死亡2例を除く全例でLVMIの改善(178.05 g/m<sup>2</sup> → 72.1 g/m<sup>2</sup>)を認めた。しかし、ERT開始後に全群14例のうち6例(43%)で不整脈を認めた。そのうち3例は致死的不整脈を認めた。また、Banugariaら<sup>6)</sup>は、2011年に、乳児型34例に対し交差反応性免疫物質(cross-reactive immunologic material; CRIM)の有無と抗体価の高低で分類し、低抗体価かつCRIM陽性群で、正常に近いところまで有意にLVMIが低下した。遅発型でも心筋症を呈する例が散見されており、Ishigakiら<sup>7)</sup>は、ERTにより健常者と同レベルまで心筋壁の肥厚が改善したと報告している。

全体として、ERTが、特に乳児型ポンペ病の心筋症を改善させるという報告が多く存在する。

### 【推奨を臨床に用いる際の注意点】

ERTが、ポンペ病、特に乳児型ポンペ病の心筋症を改善させると考えてよいが、

新生児マススクリーニング例を含めた最適な治療開始時期のエビデンスの集積が必要なこと、CRIMの有無や抗体の影響、乳児型治療例での不整脈の問題など、ERTを行う際には十分に注意する必要がある。

【文 献】

- 1) Klinge L, Straub V, Neudorf U, et al : Enzyme Replacement Therapy in Classical Infantile Pompe Disease : Results of a Ten-month Follow-Up Study. *Neuropediatrics* 2005 ; **36** : 6-11.
- 2) 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.
- 3) Levine JC, Kishnani PS, Chen YT, et al : Cardiac Remodeling After Enzyme Replacement Therapy with Acid  $\alpha$ -Glucosidase for Infants with Pompe Disease. *Pediatr Cardiol* 2008 ; **29** : 1033-1042.
- 4) Del Rizzo M, Fanin M, Cerutti A, et al : Long-term follow-up results in enzyme replacement therapy for Pompe disease : a case report. *J Inherit Metab Dis* 2010 ; **33** (suppl 3) : S389-S393.
- 5) Chen LR, Chen CA, Chiu SN, et al : Reversal of Cardiac Dysfunction after Enzyme Replacement in Patients with Infantile-Onset Pompe Disease. *J Pediatr* 2009 ; **155** : 271-275.
- 6) Banugaria SG, Prater SN, Ng YK, et al : The impact of antibodies on clinical outcomes in diseases treated with therapeutic protein : Lessons learned from infantile Pompe disease. *Genet Med* 2011 ; **13** : 729-736.
- 7) Ishigaki K, Murakami T, Nakanishi T, et al : Close monitoring of initial enzyme replacement therapy in a patient with childhood-onset Pompe disease. *Brain Dev* 2012 ; **34** : 98-102.

【検索式・参考にした二次資料】

1 PubMed(検索 2016年9月2日) 期間 1966～2016年

#01	"Glycogen Storage Disease Type II / therapy"[Mesh]
#02	(Pompe Disease*[TIAB] OR Pompe's Disease*[TIAB] OR Pompes Disease*[TIAB] OR Acid Alpha Glucosidase Deficienc*[TIAB] OR Acid Maltase Deficienc*[TIAB] OR Alpha 1, 4 Glucosidase Deficienc*[TIAB] OR Alpha-Glucosidase Deficienc*[TIAB] OR Deficiency of Alpha Glucosidase*[TIAB] OR GAA Deficienc*[TIAB] OR Generalized Glycogenos*[TIAB] OR "Glycogen Storage Disease II"[TIAB] OR "Glycogen Storage Disease Type II"[TIAB] OR "Glycogen Storage Disease Type 2"[TIAB] OR "Glycogenosis 2"[TIAB] OR "Glycogenosis Type II"[TIAB] OR "GSD II"[TIAB] OR GSD2[TIAB]) AND (therap*[TIAB] OR treatment*[TIAB] OR intervention*[TIAB])
#03	#1 OR #2
#04	#3 AND ("Enzyme Replacement Therapy"[Mesh] OR enzyme replacement therap*[TIAB])
#05	#4 AND ("Cardiomyopathies"[Mesh] OR cardiomyopath*[TIAB] OR myocardial disease*[TIAB] OR myocardiopath*[TIAB])
#06	#4 AND ("Cardiomegaly"[Mesh] OR cardiomegaly*[TIAB] OR heart enlargement*[TIAB] OR enlarged heart*[TIAB] OR cardiac hypertroph*[TIAB] OR heart hypertroph*[TIAB])
#07	#4 AND ("Electrocardiography"[Mesh] OR electrocardiograph*[TIAB] OR electrocardiogram*[TIAB] OR ECG[TIAB] OR EKG[TIAB])
#08	#4 AND ("Echocardiography"[Mesh] OR echocardiograph*[TIAB])
#09	#4 AND ("Natriuretic Peptide, Brain"[Mesh] OR brain natriuretic peptide*[TIAB] OR BNP[TIAB])
#10	#4 AND ("Creatine Kinase"[Mesh] OR creatine kinase*[TIAB] OR creatinine kinase*[TIAB])
#11	#4 AND ("Radiography, Thoracic"[Mesh] OR thoracic radiograph*[TIAB] OR chest X-ray*[TIAB])
#12	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11

検索結果：115件。

## 2 医中誌 Web(検索 2016 年 9 月 2 日) 期間 1977 ~ 2016 年

#01	糖原病 II 型 / TH and (SH = 治療, 薬物療法, 外科的療法, 食事療法, 放射線療法)
#02	(糖原病 II 型 / TA or Pompe 病 / TA or ポンペ病 / TA or 糖原病 2 型 or 2 型糖原病 / TA) and (治療 / TA or 療法 / TA or 介入 / TA)
#03	#1 or #2
#04	#3 and (酵素補充療法 / TH or 酵素補充療法 / TA)
#05	#4 and (心筋疾患 / TH or 心筋疾患 / TA or 心筋症 / TA or 心筋壊死 / TA or 心筋細胞障害 / TA or 心筋傷害 / TA or 心筋障害 / TA or 心筋病変 / TA)
#06	#4 and (心拡大 / TH or 心拡大 / TA or 心臓肥大 / TA or 心肥大 / TA or 拡大心 / TA or 心室肥大 / TA or 心臓拡大 / TA or 大心症 / TA or 大心臓症 / TA or 肥大心 / TA)
#07	#4 and (心電図 / TH or 心電図 / TA or 心電計 / TA or ECG / TA or EKG / TA)
#08	#4 and (心エコー図 / TH or 心エコー / TA or 心臓超音波 / TA or 心臓エコー / TA or 超音波心 / TA or エコー心 / TA)
#09	#4 and ("Brain Natriuretic Peptide" / TH or "Brain Natriuretic Peptide" / TA or 脳性ナトリウム利尿ペプチド / TA or B 型ナトリウム利尿ペプチド / TA or 脳ナトリウム利尿ペプチド / TA or 脳性ナトリウム利尿ペプチド / TA or 脳性利尿ペプチド / TA or 脳内ナトリウム利尿ペプチド / TA or BNP / TA)
#10	#4 and ("Creatine Kinase" / TH or "Creatine Kinase" / TA or クレアチンキナーゼ / TA or 血清 CK 値 / TA)
#11	#4 and (胸部 X 線診断 / TH or 胸部 X 線 / TA or 胸レ線 / TA or 胸部エックス線 / TA or 胸部レントゲン / TA or 胸部レ線 / TA)
#12	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11

検索結果：30 件.

## [議決結果]

可 10 不可 0 要修正 0.

## CQ 8-1

## 酵素補充療法はポンペ病の神経合併症である脳血管障害を改善するか？

## 推奨

酵素補充療法(ERT)がポンペ病の脳血管障害に有効なエビデンスはない(なしD)

## 【背景・目的】

遅発型ポンペ病患者では、頭蓋内動脈瘤や動脈疾患に由来する脳卒中発作が報告されているが、脳血管障害は稀な合併症として考えられてきた。しかしながら、これらの合併症は重篤な転帰をたどる可能性が高く、ERTを行うことにより脳血管障害の進行抑制または改善効果が得られるのかを検討する。

## 【解説・エビデンス】

遅発型ポンペ病患者における脳血管障害は稀な合併症として考えられてきたが、コホート研究の報告では大動脈病変と脳血管病変の合計で2012年までに33例が報告されている<sup>1)</sup>。その内訳は、脳底動脈や内頸動脈の異常拡張症や中大脳動脈動脈瘤、前大脳動脈の一過性脳虚血発作などである<sup>1,2)</sup>。グリコーゲンの血管平滑筋への蓄積が脳底動脈、内頸動脈や中大脳動脈などの脳動脈瘤や異常な血管拡張症、動脈瘤破裂の原因と考えられる<sup>3,4)</sup>。

3例の遅発型ポンペ病に合併した動脈疾患として、脳底動脈の巨大動脈瘤、脳底動脈拡張症、内頸動脈解離を伴う内頸動脈拡張症を報告されているが、動脈拡張症の2例はいずれも生存しERTを受けており、うち1例については血管病変が進行していないことが確認された<sup>2)</sup>。また、6例の遅発型ポンペ病のうち4例に脳底動脈や内頸動脈に異常な拡張を認めたが、これらの患者ではERTを1年施行したあとで血管径に変化は認めなかった<sup>5)</sup>。これらの結果はERTの前後での評価でありエビデンスに乏しく、血管病変に対するERTの効果については少なくとも増悪はさせていないものの、有効性については不明である。

## 【推奨を臨床に用いる際の注意点】

ポンペ病では動脈瘤や血管の異常拡張症を形成しやすい傾向があることに注意し、脳血管病変を定期的にフォローしていく必要がある。進行する症例については、ステントやコイルなど外科的な処置をも検討し、出血や梗塞などの合併症の予防に努める。

## 【文 献】

- 1) Schüller A, Wenninger S, Strigl-Pill N, *et al* : Toward deconstructing the phenotype of late-onset Pompe disease. *Am J Med Genet* 2012 ; **160C** : 80-88.
- 2) Lafore P, Petiot P, Nicolino M : Dilative arteriopathy and basilar artery dolichoectasia complicating late-onset Pompe disease. *Neurology* 2008 ; **70** : 2063-2066.
- 3) Rocco MD, Buzzi, D, Taro M, *et al* : Glycogen storage disease type II : clinical overview. *Acta*

- Myologica* 2007 ; 26 : 42-44.
- 4) Hobson-Webb LD, Proia AD, Thurberg BL, *et al* : Autopsy findings in late-onset Pompe disease : A case report and systematic review of the literature. *Mol Genet and Metabolism* 2012 ; 106 : 462-469.
- 5) Sacconi S, Bocquet JD, Chanalet S, *et al* : Abnormalities of cerebral arteries are frequent in patients with late-onset Pompe disease. *J Neurol* 2010 ; 257 : 1730-1733.

[検索式・参考にした二次資料]

1 PubMed(検索 2016年9月17日) 期間 1966～2016年

#01	"Glycogen Storage Disease Type II / therapy" [Mesh]
#02	(Pompe Disease*[TIAB] OR Pompe's Disease*[TIAB] OR Pompes Disease*[TIAB] OR Acid Alpha Glucosidase Deficienc*[TIAB] OR Acid Maltase Deficienc*[TIAB] OR Alpha 1, 4 Glucosidase Deficienc*[TIAB] OR Alpha-Glucosidase Deficienc*[TIAB] OR Deficiency of Alpha Glucosidase*[TIAB] OR GAA Deficienc*[TIAB] OR Generalized Glycogenos*[TIAB] OR "Glycogen Storage Disease II"[TIAB] OR "Glycogen Storage Disease Type II"[TIAB] OR "Glycogen Storage Disease Type 2"[TIAB] OR "Glycogenosis 2"[TIAB] OR "Glycogenosis Type II"[TIAB] OR "GSD II"[TIAB] OR GSD2[TIAB]) AND (therap*[TIAB] OR treatment*[TIAB] OR intervention*[TIAB])
#03	#1 OR #2
#04	#3 AND ("Enzyme Replacement Therapy" [Mesh] OR enzyme replacement therap*[TIAB])
#05	#4 AND ("Cerebrovascular Disorders" [Mesh] OR cerebrovascular disorder*[TIAB] OR intracranial arterial abnormalit*[TIAB] OR intracranial vascular disease*[TIAB] OR intracranial vascular disorder*[TIAB] OR cerebrovascular disease*[TIAB] OR brain vascular disorder*[TIAB] OR cerebrovascular occlusion*[TIAB] OR cerebrovascular insufficienc*[TIAB] OR cerebral arterial disease*[TIAB] OR cerebral angiopath*[TIAB] OR intracranial arterial disease*[TIAB] OR intracranial arterial disorder*[TIAB] OR aneurysm*[TIAB] OR brain infarction*[TIAB] OR lacunar encephalopath*[TIAB] OR lacunar stroke*[TIAB] OR lacunar syndrome*[TIAB] OR lacunar infarct*[TIAB] OR basilar artery fenestration*[TIAB] OR dilative arteriopath*[TIAB] OR vertebrobasilar insufficienc*[TIAB] OR dolichoectasia*[TIAB] OR VBD[TIAB])
#06	#4 AND ("Hydrocephalus" [Mesh] OR hydrocephal*[TIAB] OR cerebral ventriculomegal*[TIAB])
#07	#4 AND ("Cerebrovascular Circulation" [Mesh] OR cerebrovascular circulation*[TIAB] OR cerebrovascular reactivit*[TIAB] OR cerebral blood flow*[TIAB])
#08	#4 AND ("Magnetic Resonance Imaging" [Mesh] OR "Cerebral Angiography" [Mesh] OR Magnetic Resonance Imaging*[TIAB] OR cerebral CT*[TIAB] OR cerebral MRI*[TIAB] OR CT angiograph*[TIAB] OR CTA[TIAB] OR MR angiograph*[TIAB] OR MRA[TIAB] OR IQ[TIAB])
#09	#4 AND ("Intellectual Disability" [Mesh] OR intellectual disabilit*[TIAB] OR mental retardation*[TIAB] OR "Developmental Disabilities" [Mesh] OR developmental disabilit*[TIAB] OR developmental delay*[TIAB] OR development deviation*[TIAB] OR development disorder*[TIAB])
#09	#5 OR #8

検索結果 : 40 件.

2 医中誌 Web(検索 2016年9月16日) 期間 1977～2016年

#01	糖原病 II 型 / TH and (SH = 治療, 薬物療法, 外科的療法, 食事療法, 放射線療法)
#02	(糖原病 II 型 / TA or Pompe 病 / TA or ポンペ病 / TA or 糖原病 2 型 or 2 型糖原病 / TA) and (治療 / TA or 療法 / TA or 介入 / TA)
#03	#1 or #2
#04	#3 and (酵素補充療法 / TH or 酵素補充療法 / TA)
#05	#4 and (脳血管障害 / TH or 脳血管障害 / TA or 中央脳動脈結紮 / TA or 中央脳動脈閉塞症 / TA or 頭蓋内血管閉塞性疾患 / TA or 脳血管疾患 / TA or 脳血管病変 / TA or 脳循環障害 / TA or 脳循環不全 / TA or 脳静脈還流障害 / TA)
#06	#4 and (水頭症 / TH or 水頭 / TA or 脳室拡大 / TA or 内頸動脈拡大 / TA or 内頸動脈拡大 / TA or 脳底動脈拡大 / TA)

#07	#4 and (脳梗塞 / TA or 線条体梗塞 / TA or 天幕下梗塞 / TA or 脳血管梗塞 / TA or 皮質梗塞 / TA or 尾状核梗塞 / TA or 放線冠梗塞 / TA or ラクナ梗塞 / TH or ラクナ梗塞 / TA or ラクナ卒中 / TA or ラクナ脳梗塞 / TA or ラクナ脳卒中 / TA or 陰窩性梗塞 / TA or 舟窩性梗塞 / TA or 小空洞性梗塞 / TA or 小窩性梗塞 / TA or 小窩性卒中 / TA or 腺窩性梗塞 / TA or 動脈瘤 / TA or 脳出血 / TA or 脳内出血 / TA or 頭蓋内出血 / TA or 硬膜下血腫 / TA or 硬膜下出血 / TA)
#08	#4 and (頭部 CT / TH or 頭部 CT / TA or 脳 CT / TA or MRI / TH or 頭部 MRI / TA or 頭部 MRA / TA or 脳血管造影 / TH or 脳血管造影 / TA OR IQ / TA)
#09	#4 and (“退行(心理学)” / TH or 退行 / TA or 知的障害 / TH or 精神遅滞 / AL or 行動症状 / TH or 行動異常 / AL or 発達障害 / TH or 発達障害 / TA or 発達地帯 / TA)
#10	#6 or #8 or #9

検索結果：39 件.

**[議決結果]**

可 9    不可 0    要修正 1.

## CQ 8-2

## 酵素補充療法はポンペ病の神経合併症である白質病変を改善するか？

## 推奨

酵素補充療法(ERT)はポンペ病の白質病変を改善しない。髄鞘化の遅れは改善する可能性がある(2C)

## 【背景・目的】

ERTにより乳児型のポンペ病の生命予後が改善し、長期生存例が出てくるにつれて、髄鞘化の遅れや白質病変を有する症例が高率に報告されるようになった<sup>1-3)</sup>。ERT開発以前には生後1年以内に死亡していた症例がほとんどであり、これらの中枢神経症状は合併症として認識されてこなかったと考えられる。ERTを行うことにより乳児型ポンペ病の白質病変が改善するかどうかを検討する。

## 【解説・エビデンス】

ERTを受けたポンペ病の白質病変に関連する無作為化比較試験(randomized controlled trial ; RCT)は存在しない。治療の前後で比較した文献があるのみである。ERT開始前(平均月齢6か月)でのMRIでは対象となった5例すべてで髄鞘化の遅延を認めたが、ERT後の評価では5例中4例で髄鞘化は良好に改善した。一方、ERTにより筋症状の改善を認めなかった1例では髄鞘化は緩徐であった<sup>2)</sup>。また、交差反応性免疫物質(cross-reactive immunologic material ; CRIM)陰性の乳児型ポンペ病の1例報告では、診断時、20か月、30か月とMRIで脳室周囲の白質病変は進行しており、髄鞘化の遅延も認め、同時に認知、言語発達の遅れ、難聴、行動障害も伴っていた。ERTは骨格筋、心筋へは著効していたものの、白質病変に対しては有効とは認められなかった<sup>3)</sup>。

髄鞘化の遅延は、乳児型ポンペ病では生後早期から認めており、胎生期に既に存在している可能性がある。ERTは直接的に中枢神経に対して治療効果を与えるかどうかは不明ではあるが、髄鞘化の改善に対しては一定の効果はあると考えられる。

## 【推奨を臨床に用いる際の注意点】

ERTにより乳児型ポンペ病の生命予後、QOLが改善するなかで、精神遅滞や発達の遅れなど中枢神経症状の出現に注意が必要である。ERTの効果は限定的である可能性があり、定期的な頭部画像検査を行い、必要であれば療育、訓練などを行う。

## 【文 献】

- 1) Ebbink BJ, Aarsen FK, van Gelder CM, *et al* : Cognitive outcome of patients with classic infantile Pompe disease receiving enzyme therapy. *Neurology* 2012 ; **78** : 1512-1518.

- 2) Chien YH, Lee NC, Peng SF, *et al* : Brain Development in Infantile-Onset Pompe Disease Treated by Enzyme Replacement Therapy. *Pediatric Research* 2006 ; **60** : 349-352.
- 3) Rohrbach M, Klein A, Kohli-Wiesner A, *et al* : CRIM-negative infantile Pompe disease : 42-month treatment outcome. *J Inherit Metab Dis* 2010 ; **33** : 751-757.

**【検索式・参考にした二次資料】**

1 PubMed(検索 2016 年 9 月 16 日) 期間 1966 ~ 2016 年

#01	"Glycogen Storage Disease Type II/therapy"[Mesh]
#02	(Pompe Disease*[TIAB] OR Pompe's Disease*[TIAB] OR Pompes Disease*[TIAB] OR Acid Alpha Glucosidase Deficienc*[TIAB] OR Acid Maltase Deficienc*[TIAB] OR Alpha 1, 4 Glucosidase Deficienc*[TIAB] OR Alpha-Glucosidase Deficienc*[TIAB] OR Deficiency of Alpha Glucosidase*[TIAB] OR GAA Deficienc*[TIAB] OR Generalized Glycogenos*[TIAB] OR "Glycogen Storage Disease II"[TIAB] OR "Glycogen Storage Disease Type II"[TIAB] OR "Glycogen Storage Disease Type 2"[TIAB] OR "Glycogenosis 2"[TIAB] OR "Glycogenosis Type II"[TIAB] OR "GSD II"[TIAB] OR GSD2[TIAB]) AND (therap*[TIAB] OR treatment*[TIAB] OR intervention*[TIAB])
#03	#1 OR #2
#04	#3 AND ("Enzyme Replacement Therapy"[Mesh] OR enzyme replacement therap*[TIAB])
#05	#4 AND ("Magnetic Resonance Spectroscopy"[Mesh] OR magnetic resonance spectroscop*[TIAB] OR MRS[TIAB])
#06	#4 AND ("White Matter"[Mesh] OR white matter*[TIAB] OR "Myelin Sheath"[Mesh] OR Myelin Sheath*[TIAB] OR "Myelin Proteins"[Mesh] OR Myelin Protein*[TIAB] OR myelination*[TIAB])
#07	#5 OR #6

検索結果 : 8 件.

2 医中誌 Web(検索 2016 年 9 月 16 日) 期間 1977 ~ 2016 年

#01	糖原病 II 型 / TH and (SH = 治療, 薬物療法, 外科的療法, 食事療法, 放射線療法)
#02	(糖原病 II 型 / TA or Pompe 病 / TA or ポンペ病 / TA or 糖原病 2 型 or 2 型糖原病 / TA) and (治療 / TA or 療法 / TA or 介入 / TA)
#03	#1 or #2
#04	#3 and (酵素補充療法 / TH or 酵素補充療法 / TA)
#05	#4 and (白質 / TH or 白質 / TA or 髓鞘 / TH or 髓鞘形成 / TH or 髓鞘 / TA)

検索結果 : 1 件.

**【議決結果】**

可 10    不可 0    要修正 0.

## CQ 8-3

## 酵素補充療法はポンペ病の神経合併症である難聴を改善するか？

## 推奨

酵素補充療法(ERT)はポンペ病の難聴を改善しない(なしC)

## 【背景・目的】

若年型や成人型ポンペ病では難聴を認めることは比較的稀で散発的な報告に留まるが、乳児型ポンペ病のほぼ全例で早い時期から難聴を認める。ERTを行うことにより乳児型ポンペ病の難聴が改善するかどうかを検討する。

## 【解説・エビデンス】

ERTを受けたポンペ病の難聴に関連する無作為化比較試験(randomized controlled trial；RCT)は存在しない。治療の前後で症状を比較した文献があるのみである。乳児型ポンペ病では生後早期から高率に難聴を合併する。特に内耳機能障害による感音性難聴が主体であるが、多くの症例で中耳炎等の合併による伝音性難聴も併存する。ERTを開始後も難聴は継続しており改善しなかった<sup>1,2)</sup>。ポンペ病の難聴の原因は不明であるが、ポンペ病ノックアウトマウスでは内耳の内有毛細胞、外有毛細胞、蝸牛神経節や血管条へのグリコーゲンの蓄積を認めており、内耳の機能障害がおもな原因と考えられる<sup>1)</sup>。一方で、若年型や成人型では難聴の合併は散発的に認めるものの、頻度は一般集団をやや上回る程度であり難聴の程度も軽いことから難聴合併は残存酵素活性の差による可能性がある<sup>3,4)</sup>。難聴に対するERTの効果は長期的には不明であるが、少なくとも1年以内の治療期間では無効であった。

## 【推奨を臨床に用いる際の注意点】

乳児型ポンペ病患者のQOLの向上のためには、診断後早期から定期的に聴力の検査を行い、補聴器や言語療法の導入など積極的介入を行っていくことが勧められる。

## 【文 献】

- 1) Kamphoven JH, de Ruiter MM, Winkel LP, *et al* : Hearing loss in infantile Pompe's disease and determination of underlying pathology in the knockout mouse. *Neurology of Disease* 2004 ; **16** : 14-20.
- 2) van Capelle CI, Goedegebure A, Homans NC, *et al* : Hearing loss in Pompe disease revisited : results from a study of 24 children. *J Inherit Metab Dis* 2010 ; **33** : 597-602.
- 3) Hanisch F, Rahne T, Plontke SK : Prevalence of hearing loss in patients with late-onset Pompe disease : Audiological and otological consequences : *Int J Audiol* 2013 ; **52** : 816-823.
- 4) Van der Beek NAME, Verschuure H, Reuser AJJ, *et al* : Hearing in adults with Pompe disease. *J Inherit Metab Dis* 2012 ; **35** : 335-341.

【検索式・参考にした二次資料】

1 PubMed(検索 2016 年 9 月 16 日) 期間 1966 ~ 2016 年

#01	"Glycogen Storage Disease Type II / therapy" [Mesh]
#02	(Pompe Disease* [TIAB] OR Pompe's Disease* [TIAB] OR Pompes Disease* [TIAB] OR Acid Alpha Glucosidase Deficienc* [TIAB] OR Acid Maltase Deficienc* [TIAB] OR Alpha 1, 4 Glucosidase Deficienc* [TIAB] OR Alpha-Glucosidase Deficienc* [TIAB] OR Deficiency of Alpha Glucosidase* [TIAB] OR GAA Deficienc* [TIAB] OR Generalized Glycogenos* [TIAB] OR "Glycogen Storage Disease II" [TIAB] OR "Glycogen Storage Disease Type II" [TIAB] OR "Glycogen Storage Disease Type 2" [TIAB] OR "Glycogenosis 2" [TIAB] OR "Glycogenosis Type II" [TIAB] OR "GSD II" [TIAB] OR GSD2 [TIAB]) AND (therap* [TIAB] OR treatment* [TIAB] OR intervention* [TIAB])
#03	#1 OR #2
#04	#3 AND ("Enzyme Replacement Therapy" [Mesh] OR enzyme replacement therap* [TIAB])
#05	#4 AND ("Hearing Loss" [Mesh] OR hearing loss* [TIAB] OR hypoacus* [TIAB] OR hearing impairment* [TIAB])
#06	#4 AND ("Hearing Aids" [Mesh] OR hearing aid* [TIAB] OR ear mold* [TIAB])
#07	#4 AND ("Evoked Potentials, Auditory, Brain Stem" [Mesh] OR Auditory Brain Stem Evoked Response* [TIAB] OR auditory brain stem response* [TIAB] OR Auditory Brain Stem Response* [TIAB] OR Auditory Brainstem Evoked Response* [TIAB] OR ABR [TIAB] OR Brain Stem Auditory Evoked Potential* [TIAB] OR Brainstem Auditory Evoked Potential* [TIAB] OR BAER [TIAB] OR brainstem evoked response* [TIAB] OR BERA [TIAB])
#08	#4 AND ("Hearing Tests" [Mesh] OR hearing test* [TIAB] OR audiogram* [TIAB])
#09	#5 OR #6 OR #7 OR #8

検索結果：13 件.

2 医中誌 Web(検索 2016 年 9 月 16 日) 期間 1977 ~ 2016 年

#01	糖原病 II 型 / TH and (SH = 治療, 薬物療法, 外科的療法, 食事療法, 放射線療法)
#02	(糖原病 II 型 / TA or Pompe 病 / TA or ポンペ病 / TA or 糖原病 2 型 or 2 型糖原病 / TA) and (治療 / TA or 療法 / TA or 介入 / TA)
#03	#1 or #2
#04	#3 and (酵素補充療法 / TH or 酵素補充療法 / TA)
#05	#4 and (難聴 / TH or 難聴 / TA or 聴力損失 / TA)
#06	#4 and (補聴器 / TH or 補聴器 / TA)
#07	#4 and (脳幹聴覚誘発電位 / TA or 脳幹聴覚誘発電位 / TA or 聴性脳幹反応 / TA or 聴覚脳幹誘発反応 / TA or 聴覚誘発脳幹電位 / TA or 聴覚誘発脳幹反応 / TA or 聴性脳幹反応 / TA or 脳幹聴性誘発電位 / TA or 聴性脳幹誘発 / TA or ABR / TA or BAER / TA or BERA / TA)
#08	#4 and (聴力検査 / TH or 聴力検査 / TA or 聴力測定 / TA or 聴力計 / TA or 聴力評価 / TH or 脳血管造影 / TA OR IQ / TA)
#09	#4 and (オーゾグラム / TH or オーゾグラム / TA or 聴力図 / TA)
#10	#5 or #7

検索結果：5 件.

【議決結果】

可 10 不可 0 要修正 0.

## CQ 9-1

## 酵素補充療法はポンペ病の合併症である難治性下痢を改善するか？

## 推奨

酵素補充療法(ERT)はポンペ病の難治性下痢を改善するか、エビデンスが不十分であり不明である(なしD)

## 【背景・目的】

ポンペ病患者では難治性下痢や便失禁を合併することがある。ERTを行うことによりポンペ病の難治性下痢が改善するかどうかを検討する。

## 【解説・エビデンス】

Karabul らの報告では、遅発型ポンペ病症例において切迫便意や下痢は年齢性別を一致させたコントロールに比して高率に認めた(55%, 56% vs. 20%, 18%)。対象となったポンペ病患者の84%がERTを受けているが、切迫便意や下痢の出現時期やERTの前後での症状の変化についての記載はなく、ERTの効果は評価できない<sup>1)</sup>。一方で、Bernstein らの報告では、3例の遅発型ポンペ病患者において、便失禁を2例、連日の下痢を1例認めたが、ERTを開始して6か月後には3例ともに便失禁、下痢が改善した<sup>2)</sup>。また、20例の遅発型ポンペ病のうち5例に便失禁を認め、そのうちERTを受けた3例中2例に便失禁の改善を認めた。うち1例はERT開始後1年で、肛門直腸マノメトリでは内外の肛門括約筋圧がそれぞれ約30%の改善を認めた<sup>3)</sup>。小児型ポンペ病においては、石垣らは12歳男児症例にERTを行い、慢性下痢に関して増悪はなかったと報告しているが、経過中に改善は認めなかった<sup>4)</sup>。

ERTが有効とする報告がいくつかあるもののエビデンスレベルは低く、判断材料となる文献が乏しい。ERTの慢性下痢に対する治療効果については不明である。

## 【推奨を臨床に用いる際の注意点】

難治性下痢に対するERTの効果はまだ明らかではなく、対症療法が中心となる。

## 【文 献】

- 1) Karabul N, Skudlarek A, Berndt J : Urge incontinence and gastrointestinal symptoms in adult patients with Pompe disease : Across-sectional survey. *JIMD reports* 2014 ; **17** : 53-61.
- 2) Bernstein DL, Bialer MG, Mehta L, et al : Pompe disease : Dramatic improvement in gastrointestinal function following enzyme replacement therapy. A report of three later-onset patients. *Mol Genet Metab* 2010 ; **101** : 130-133.
- 3) Remiche G, Herbaut AG, Ronchi D, et al : Incontinence in late-onset Pompe disease : an undersiagnosed treatable condition. *Eur Neurol* 2012 ; **68** : 75-78.
- 4) 石垣景子, 大澤真木子 : 糖原病II型(Pompe病)の酵素補充療法 小児型. *神経内科* 2009 ; **70** : 467-469.

**[検索式・参考にした二次資料]**

1 PubMed(検索 2016 年 9 月 17 日) 期間 1966 ~ 2016 年

#01	"Glycogen Storage Disease Type II / therapy" [Mesh]
#02	(Pompe Disease* [TIAB] OR Pompe's Disease* [TIAB] OR Pompes Disease* [TIAB] OR Acid Alpha Glucosidase Deficienc* [TIAB] OR Acid Maltase Deficienc* [TIAB] OR Alpha 1, 4 Glucosidase Deficienc* [TIAB] OR Alpha-Glucosidase Deficienc* [TIAB] OR Deficiency of Alpha Glucosidase* [TIAB] OR GAA Deficienc* [TIAB] OR Generalized Glycogenos* [TIAB] OR "Glycogen Storage Disease II" [TIAB] OR "Glycogen Storage Disease Type II" [TIAB] OR "Glycogen Storage Disease Type 2" [TIAB] OR "Glycogenosis 2" [TIAB] OR "Glycogenosis Type II" [TIAB] OR "GSD II" [TIAB] OR GSD2 [TIAB]) AND (therap* [TIAB] OR treatment* [TIAB] OR intervention* [TIAB])
#03	#1 OR #2
#04	#3 AND ("Enzyme Replacement Therapy" [Mesh] OR enzyme replacement therap* [TIAB])
#05	#4 AND ("Diarrhea" [Mesh] OR diarrhea* [TIAB])
#06	#4 AND ("Malnutrition" [Mesh] OR malnutrition* [TIAB] OR undernutrition* [TIAB] OR nutritional deficienc* [TIAB])
#07	#4 AND ("Body Mass Index" [Mesh] OR Body Mass Index* [TIAB] OR Quetelet Index [TIAB] OR Quetelet's Index* [TIAB] OR Quetelets Index* [TIAB] OR BMI [TIAB])
#08	#4 AND ("Body Weight" [Mesh] OR body weight* [TIAB])
#09	#4 AND (gastrointestinal symptom* [TIAB] OR gastrointestinal manifestation* [TIAB])
#10	#4 AND ("Failure to Thrive" [Mesh] OR "Failure to Thrive" [TIAB])
#11	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10

検索結果：25 件.

2 医中誌 Web(検索 2016 年 9 月 17 日) 期間 1977 ~ 2016 年

#01	糖原病 II 型 / TH and (SH = 治療, 薬物療法, 外科的療法, 食事療法, 放射線療法)
#02	(糖原病 II 型 / TA or Pompe 病 / TA or ポンペ病 / TA or 糖原病 2 型 or 2 型糖原病 / TA) and (治療 / TA or 療法 / TA or 介入 / TA)
#03	#1 or #2
#04	#3 and (酵素補充療法 / TH or 酵素補充療法 / TA)
#05	#4 and (下痢 / TH or 下痢 / TA or 水様便 / TA or 軟便 / TA)
#06	#4 and (栄養失調 / TH or 栄養失調 / TA or 低栄養 / TA or 栄養欠乏 / TA or 栄養不足 / TA or 栄養不良 / TA)
#07	#4 and (BMI / TH or BMI/TA or "Body Mass Index" / TA or 体重指数 / TA or 体格指数 / TA or ケトレ一指数 / TA)
#08	#4 and (体重 / TH or 体重 / TA)
#09	#4 and (成長障害 / TH or 成長障害 / TA or 過剰成長 / TA or 発育障害 / TA or 成長異常 / TA or 成長抑制 / TA or 発育異常 / TA)
#10	#4 and (発育不全 / TH or 発育不全 / TA or 発育不良 / TA or 成長不全 / TA)
#11	#4 and (消化器症状 / TA or 胃腸症状 / TA)
#12	#5 or #6 or #8

検索結果：9 件.

**[議決結果]**

可 9    不可 0    要修正 1.

## CQ 9-2

## 酵素補充療法はポンペ病の合併症である構音障害を改善するか？

## 推奨

酵素補充療法(ERT)はポンペ病の構音障害を改善しない(なしD)

## 【背景・目的】

ERTを行った乳児型ポンペ病患者の長期生存例では、構音障害をほぼ全例に認める<sup>1,2)</sup>。ERTを行うことにより乳児型ポンペ病の構音障害が改善するかどうかを検討する。

## 【解説・エビデンス】

ERTを受けたポンペ病の構音障害に関連する無作為化比較試験(randomized controlled trial；RCT)は存在しない。治療の前後で症状を比較した文献があるのみである。Van Gelderらの報告では、ERTを行った乳児型ポンペ病患者の長期生存例4例すべてにおいて、顔面筋の筋力低下とともに不明瞭な発音や鼻音性過剰、構音障害を認めた<sup>3)</sup>。構音障害のおもな原因は球筋(bulbar muscle)の機能障害と考えられるが、乳児型ポンペ病症例の球筋の病理についての報告はなく、ERT施行21か月後の成人症例での球筋の病理では食道へのグリコーゲンの蓄積が確認されている<sup>4)</sup>。ポンペ病ノックアウトマウスの球筋には大量のグリコーゲンの蓄積を認めており、ERTを行っても蓄積は改善していない<sup>5)</sup>。四肢や躯幹の筋に対するグリコーゲン除去効果に比し、球筋へのグリコーゲン除去効果は低いと考えられる。RCTがないことからエビデンスに乏しいが、これらの成人、ノックアウトマウスの病理所見からは球筋に対するERTの効果は乏しいと考えられる。

## 【推奨を臨床に用いる際の注意点】

ERTの効果は期待できないため、言語療法が中心となる。

## 【文 献】

- 1) 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.
- 2) Muller CS, Jones HN, O'Grady G, *et al* : Language and speech function in children with infantile Pompe disease. *J Pediatr Neurol* 2009 ; **7** : 147-156.
- 3) van Gelder CM, van Capelle CI, Ebbink BJ, *et al* : Facial-muscle weakness, speech disorders and dysphagia are common in patients with classic infantile Pompe disease treated with enzyme therapy. *J Inherit Metab Dis* 2012 ; **35** : 505-511.
- 4) Kobayashi H, Shimada Y, Ikegami M, *et al* : Prognostic factors for the late onset Pompe disease with enzyme replacement therapy : from our experience of 4 cases including an autopsy case. *Mol Genet Metab* 2010 ; **100** : 14-19.
- 5) Bijvoet AG, van Hirtum H, Kroos MA, *et al* : Human acid alphaglucohydrolase from rabbit milk has therapeutic effect in mice with glycogen storage disease type II. *Hum Mol Genet* 1999 ; **8** : 2145-2153.

【検索式・参考にした二次資料】

1 PubMed(検索 2016 年 9 月 17 日) 期間 1966 ~ 2016 年

#01	"Glycogen Storage Disease Type II / therapy" [Mesh]
#02	(Pompe Disease* [TIAB] OR Pompe's Disease* [TIAB] OR Pompes Disease* [TIAB] OR Acid Alpha Glucosidase Deficienc* [TIAB] OR Acid Maltase Deficienc* [TIAB] OR Alpha 1, 4 Glucosidase Deficienc* [TIAB] OR Alpha-Glucosidase Deficienc* [TIAB] OR Deficiency of Alpha Glucosidase* [TIAB] OR GAA Deficienc* [TIAB] OR Generalized Glycogenos* [TIAB] OR "Glycogen Storage Disease II" [TIAB] OR "Glycogen Storage Disease Type II" [TIAB] OR "Glycogen Storage Disease Type 2" [TIAB] OR "Glycogenosis 2" [TIAB] OR "Glycogenosis Type II" [TIAB] OR "GSD II" [TIAB] OR GSD2 [TIAB]) AND (therap* [TIAB] OR treatment* [TIAB] OR intervention* [TIAB])
#03	#1 OR #2
#04	#3 AND ("Enzyme Replacement Therapy" [Mesh] OR enzyme replacement therap* [TIAB])
#05	#4 AND ("Dysarthria" [Mesh] OR Dysarthria* [TIAB] OR Dysarthosis* [TIAB] OR Dysarthoses* [TIAB])
#06	#4 AND ("Speech Disorders" [Mesh] OR hypernasalit* [TIAB] OR dyslalia* [TIAB] OR rhinolalia* [TIAB] OR dysglossia* [TIAB] OR speech disorder* [TIAB] OR speech problem* [TIAB])
#07	#4 AND ("Speech" [Mesh] OR speech examination* [TIAB])
#08	#6 OR #7

検索結果：2 件.

2 医中誌 Web(検索 2016 年 9 月 17 日) 期間 1977 ~ 2016 年

#01	糖原病 II 型 / TH and (SH = 治療, 薬物療法, 外科的療法, 食事療法, 放射線療法)
#02	(糖原病 II 型 / TA or Pompe 病 / TA or ポンペ病 / TA or 糖原病 2 型 or 2 型糖原病 / TA) and (治療 / TA or 療法 / TA or 介入 / TA)
#03	#1 or #2
#04	#3 and (酵素補充療法 / TH or 酵素補充療法 / TA)
#05	#4 and (発話障害 / TH or 発話障害 / TA or 構音障害 / TA or 会話障害 / TA or 構音障がい / TA or 構音障碍 / TA or 構音失行 / TA)
#06	#4 and (鼻音症 / TH or 鼻音症 / TA or 開鼻音症 / TA or 開鼻声 / TA or 開放性鼻音症 / TA or 開放性鼻声 / TA or 鼻声 / TA or 閉塞性鼻音症 / TA or 閉塞性鼻声 / TA or 閉鼻音症 / TA or 閉鼻声 / TA)
#07	#4 and (言語症 / TH or 言語症 / TA or 言語障害 / TA or 喚語障害 / TA or 言語症状 / TA or 言語障がい / TA or 言語障碍 / TA or 錯語 / TA)
#08	#4 and (言語検査 / TH or 言語検査 / TA or 言語機能テスト / TA or 言語機能検査 / TA)

検索結果：3 件.

【議決結果】

可 9 不可 0 要修正 1.

## CQ 10

## ポンペ病において酵素補充療法の治療開始時期は治療の有効性に影響するか？

## 推奨

新生児マススクリーニングで発見され、生後直ちに酵素補充療法(ERT)が開始された乳児型例は、発症してから発見された例より治療効果が高く、また数日でも早く治療された例はより予後がよいので、1日でも早く開始すべきである。遅発型においてもERT開始年齢が若いほうがより優れた効果が認められるので診断したらすぐに開始すべきである (1B)

## 【背景・目的】

ライソゾーム病の治療では、早期のERTが有効とされている。しかしながら、高いエビデンスでそのことが証明されている疾患は多くない。ERTをいつ始めるべきかについて明確な基準のある疾患は少ない。

## 【解説・エビデンス】

早期治療の有用性に関する報告は、乳児型を対象にしたものが台湾の2つの施設から発表されている。台湾ではポンペ病の新生児マススクリーニングを行っているため、新生児期早期にポンペ病が発見される。

最初の報告は国立台湾大学からの報告である<sup>1)</sup>。206,088名の新生児でポンペ病をスクリーニングし6例を診断、そのうち5例はすでに心筋症を認め、早期に進行する乳児型であった。直ちにERTを開始した(治療開始日齢は平均21.6日)。それら症例と、臨床症状より発見されERTを開始した10例(2～6か月で治療開始)の治療効果を比較している。観察期間は14～35か月であった。新生児マススクリーニングで発見された5例は観察期間中に心肥大、筋病理が正常化し、運動発達も正常であった。生命予後は症状出現後に発見された例と有意差はなかったが( $p = 0.4785$ )、呼吸器非依存性生存率は増加傾向が認められた( $p = 0.06$ )。また、歩行開始も有意に早かった( $p = 0.0063$ )。以上より、新生児マススクリーニングにより診断された例は、症状出現後に診断された例より予後がよいと結論している。このグループは、その後追加した症例10名を対象に長期のデータ(28～90か月、中央値63か月)も発表しており、新生児マススクリーニングで発見された例はすべて生存、呼吸器装着なく、臨床症状で診断された例より生存期間( $p = 0.028$ )、呼吸器非依存性生存率( $p < 0.01$ )は有意に良好な結果であったとしている。日常生活に問題はないとしているが、腰帯部の筋力低下、眼瞼下垂、構語障害などを認める患者は存在した<sup>2)</sup>。ただ、構音障害に対しては言語療法や大量の酵素補充(40 mg/kg、隔週)で効果があったとしている<sup>3)</sup>。また、筋の症状を長期にMRIでも経過観察している<sup>4)</sup>。

台湾の他のグループ(台北退役軍人総合病院)はタンデムマスにて診断できるハイスループットな方法で新生児マススクリーニングを行った<sup>5,6)</sup>。結果として、

国立台湾大学の試験より 10 日ほど早期に診断, 治療できるようになった(平均診断日齢は 11.6 日). より早期に治療を開始したほうがクレアチンキナーゼ(CK) ( $R = 0.861, P < 0.05$ ), 乳酸脱水素酵素(LDH) ( $R = 0.831, P < 0.05$ ), AST ( $R = 0.798, P < 0.05$ )の上昇は低値であり, 発達スケールは高値[Bayley-III ( $R = 0.064, P < 0.05$ )], PDMS-II ( $R = 0.407, P < 0.05$ )であったとしている. また, 酵素製剤に対する抗体価も低かった. 国立台湾大学の試験との比較では, 歩行開始月齢は有意に早く ( $11.9 \pm 1.0$  vs.  $15.15 \pm 2.93, P < 0.05$ ), 認知機能スコアは有意に高く ( $105.0 \pm 12.07$  vs.  $82 \pm 9.42, P < 0.05$ ), ERT 開始 2 年後の CK は有意に低かった[227(範囲 138 ~ 1,082)] vs. 1,032(範囲 492 ~ 1,700  $P < 0.05$ ). 上記より, 乳児型のポンペ病においては可能な限り早期の治療開始が予後はよいと結論できる. ただ上記の試験は無作為化比較試験(randomized controlled trial ; RCT)ではなく, ヒストリカルコホート, 他試験との比較などであるが, 乳児型ポンペ病の ERT は救命的であることを考えると, 十分なエビデンスをもって早期治療の有意性が証明されたといえる.

遅発型に関してはオープンラベル単一施設試験があり, 呼吸機能への効果は若いほどよい( $p = 0.007$ )との報告がある<sup>4)</sup>.

### 【推奨を臨床に用いる際の注意点】

新生児マススクリーニングで乳児型と診断された場合は直ちに ERT を開始するという点については異論のないところだと思うが, 遅発型と診断された場合はいつ発症するのかを予測できず, ERT 開始のタイミングはむずかしい.

### 【文 献】

- 1) Chien YH, Lee NC, Thurberg BL, *et al* : Pompe disease in infants : improving the prognosis by newborn screening and early treatment. *Pediatrics* 2009 ; **124** : e1116-1125.
- 2) Chien YH, Lee NC, Chen CA, *et al* : Long-term prognosis of patients with infantile-onset Pompe disease diagnosed by newborn screening and treated since birth. *J Pediatr* 2015 ; **166** : 985-991.
- 3) Zeng YT, Hwu WL, Torng PC, *et al* : Longitudinal follow-up to evaluate speech disorders in early-treated patients with infantile-onset Pompe disease. *Eur J Paediatr Neurol* 2016. [Epub ahead of print]
- 4) Peng SS, Hwu WL, Lee NC, *et al* : Slow, progressive myopathy in neonatally treated patients with infantile-onset Pompe disease: a muscle magnetic resonance imaging study. *Orphanet J Rare Dis* 2016. [Epub ahead of print]
- 5) Yang CF, Yang CC, Liao HC, *et al* : Very Early Treatment for Infantile-Onset Pompe Disease Contributes to Better Outcomes. *J Pediatr* 2016 ; **169** : 174-180.
- 6) Lai CJ, Hsu TR, Yang CF, *et al* : Cognitive Development in Infantile-Onset Pompe Disease Under Very Early Enzyme Replacement Therapy. *J Child Neurol* 2016 ; **31** : 1617-1621.
- 7) de Vries JM, van der Beek NA, Hop WC, *et al* : Effect of enzyme therapy and prognostic factors in 69 adults with Pompe disease : an open-label single-center study. *Orphanet J Rare Dis* 2012 ; **7** : 73.

## [検索式・参考にした二次資料]

## 1 PubMed(検索 2016年9月17日) 期間 1966～2016年

#01	"Glycogen Storage Disease Type II / therapy" [Mesh]
#02	(Pompe Disease* [TIAB] OR Pompe's Disease* [TIAB] OR Pompes Disease* [TIAB] OR Acid Alpha Glucosidase Deficienc* [TIAB] OR Acid Maltase Deficienc* [TIAB] OR Alpha 1, 4 Glucosidase Deficienc* [TIAB] OR Alpha-Glucosidase Deficienc* [TIAB] OR Deficiency of Alpha Glucosidase* [TIAB] OR GAA Deficienc* [TIAB] OR Generalized Glycogenos* [TIAB] OR "Glycogen Storage Disease II" [TIAB] OR "Glycogen Storage Disease Type II" [TIAB] OR "Glycogen Storage Disease Type 2" [TIAB] OR "Glycogenosis 2" [TIAB] OR "Glycogenosis Type II" [TIAB] OR "GSD II" [TIAB] OR GSD2 [TIAB]) AND (therap* [TIAB] OR treatment* [TIAB] OR intervention* [TIAB])
#03	#1 OR #2
#04	#3 AND ("Enzyme Replacement Therapy" [Mesh] OR enzyme replacement therap* [TIAB])
#05	#4 AND ("Ventilators, Mechanical" [Mesh] OR ventilator* [TIAB])
#06	#4 AND ("Respiratory Therapy" [Mesh] OR respiratory therap* [TIAB] OR inhalation therap* [TIAB])
#07	#4 AND ("Walking" [Mesh] OR walking distance* [TIAB])
#08	#4 AND ("Vital Capacity" [Mesh] OR Forced Vital Capacit* [TIAB] OR FVC [TIAB])
#09	#4 AND ("Age Factors" [Mesh] OR age [TI])
#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9

検索結果：114件.

## 2 医中誌 Web(検索 2016年9月17日) 期間 1977～2016年

#01	糖原病 II 型 / TH and (SH = 治療, 薬物療法, 外科的療法, 食事療法, 放射線療法)
#02	(糖原病 II 型 / TA or Pompe 病 / TA or ポンペ病 / TA or 糖原病 2 型 or 2 型糖原病 / TA) and (治療 / TA or 療法 / TA or 介入 / TA)
#03	#1 or #2
#04	#3 and (酵素補充療法 / TH or 酵素補充療法 / TA)
#05	#4 and (人工呼吸器 / TH or 人工呼吸器 / TA or ベンチレータ / TA or レスピレータ / TA)
#06	#4 and (呼吸管理 / TH or 呼吸管理 / TA or 換気療法 / TA or 呼吸療法 / TA or 吸入システム / TA)
#07	#4 and (歩行 / TH or 歩行期間 / TA or 歩行可能期間 / TA)
#08	#4 and (肺活量 / TH or 肺活量 / TA or FVC / TA)
#09	#4 and (年齢因子 / TH or 年齢 / TI)
#10	#5 or #6 or #7 or #8 or #9

検索結果：14件.

## [議決結果]

可 10 不可 0 要修正 0.

## CQ 11

## ポンペ病において、遺伝子型は酵素補充療法の有効性に影響するか？

## 推奨

乳児型ポンペ病では、遺伝子型の同定は、酵素補充療法(ERT)の効果を左右する交差反応性免疫物質(CRIM)の状態を予測するために有効な検査であるため、行うことが勧められる(1C)

## 【背景・目的】

酸性 $\alpha$ -グルコシダーゼ(GAA)遺伝子の特定の変異に対し、ポンペ病のERTが有効であるというエビデンスはない、一方、酵素製剤に対する高力価の抗体が産生される場合、ERTの効果が阻害されることが、明らかにされ<sup>1)</sup>、ERT治療中に高力価の抗体を産生する遺伝子変異について研究されている<sup>1,2)</sup>。抗体の産生に対し、免疫寛容療法の効果が報告<sup>3,4)</sup>されているため、抗体産生を予測し、対応することが有効である。

遅発型ポンペ病においては、“exercise” gene と ERT の有効性との関連に関する研究がある。

## 【解説・エビデンス】

酵素製剤に対する高力価の抗体が産生されることにより、ERTの効果が阻害される。酵素製剤に対する高力価の抗体産生は、交差反応性免疫物質(cross-reactive immunologic material；CRIM)陰性の場合に高率にみられる。CRIMとは、イムノブロットで抗GAA抗体によって認識されるタンパク質のことであり、CRIM陰性の患者ではGAAタンパク質が存在しない。CRIM陰性患者は残存活性が1%未満の乳児型ポンペ病患者の一部であり、GAA遺伝子の両アレルにナンセンス変異や終止コドンを形成するフレームシフト変異や複数のエクソンの欠失をもつ場合にCRIM陰性となることが多い<sup>1,2)</sup>。欧米では、CRIM陰性となる変異ではp.Arg854X、c.525delTが多く報告されている。

そのため、乳児型ポンペ病では、ERTの効果や免疫寛容療法の必要性を予測するために、遺伝子型を同定することが有益である。欧米では、CRIM陰性患者はポンペ病患者の3～4%と推定されている。これまで、わが国ではCRIM陰性患者の報告はない。

遅発型ポンペ病について、アンジオテンシン変換酵素(ACE)遺伝子の多型による治療効果に関し、エビデンスレベルは高くないが、90例<sup>5)</sup>および16例<sup>6)</sup>の患者を対象とした報告がある。ACE遺伝子のD/D多型ではERTの有効性がI/I多型、I/D多型に比較して劣ると報告されている。D/D多型では血管収縮が増加し、酵素製剤の骨格筋への運搬が減少すると考察されている。これらの研究は、治療開始時のベースラインの進行度が異なる可能性があり、さらなる検証が必要である。

## [推奨を臨床に用いる際の注意点]

ERT の効果に影響する、治療開始時期などの他の因子も考慮し、よりよい ERT の効果を追求する必要がある。

## [文 献]

- 1) Kishnani PS, Goldenberg PC, DeArme SL, *et al* : Cross-reactive immunologic material status affects treatment outcomes in Pompe disease infants. *Mol Genet Metab* 2010 ; **99** : 26-33.
- 2) Bali DS, Goldstein JL, Banugaria S, *et al* : Predicting cross-reactive immunological material (CRIM) status in Pompe disease using GAA mutations : lessons learned from 10 years of clinical laboratory testing experience. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2012 ; **160C** : 40-49.
- 3) Markic J, Polic B, Stricevic L, *et al* : Effects of immune modulation therapy in the first Croatian infant diagnosed with Pompe disease : a 3-year follow-up study. *Wien Klin Wochenschr* 2014 ; **126** : 133-137.
- 4) Rohrbach M, Klein A, Kohli-Wiesner A, *et al* : CRIM-negative infantile Pompe disease : 42-month treatment outcome. *J Inherit Metab Dis* 2010 ; **33** : 751-757.
- 5) Baek RC, Palmer R, Pomponio RJ, *et al* : The influence of a polymorphism in the gene encoding angiotensin converting enzyme (ACE) on treatment outcomes in late-onset Pompe patients receiving alglucosidase alfa. *Mol Genet Metab Rep* 2016 ; **8** : 48-50.
- 6) Ravaglia S, De Filippi P, Pichiecchio A, *et al* : Can genes influencing muscle function affect the therapeutic response to enzyme replacement therapy (ERT) in late-onset type II glycogenosis? *Mol Genet Metab* 2012 ; **107** : 104-110.

## [検索式・参考にした二次資料]

## 1 PubMed(検索 2016 年 9 月 17 日) 期間 1966 ~ 2016 年

#01	"Glycogen Storage Disease Type II / therapy"[Mesh]
#02	(Pompe Disease*[TIAB] OR Pompe's Disease*[TIAB] OR Pompes Disease*[TIAB] OR Acid Alpha Glucosidase Deficienc*[TIAB] OR Acid Maltase Deficienc*[TIAB] OR Alpha 1, 4 Glucosidase Deficienc*[TIAB] OR Alpha-Glucosidase Deficienc*[TIAB] OR Deficiency of Alpha Glucosidase*[TIAB] OR GAA Deficienc*[TIAB] OR Generalized Glycogenos*[TIAB] OR "Glycogen Storage Disease II"[TIAB] OR "Glycogen Storage Disease Type II"[TIAB] OR "Glycogen Storage Disease Type 2"[TIAB] OR "Glycogenesis 2"[TIAB] OR "Glycogenesis Type II"[TIAB] OR "GSD II"[TIAB] OR GSD2[TIAB]) AND (therap*[TIAB] OR treatment*[TIAB] OR intervention*[TIAB])
#03	#1 OR #2
#04	#3 AND ("Enzyme Replacement Therapy"[Mesh] OR enzyme replacement therap*[TIAB])
#05	#4 AND ("Genotype"[Mesh] OR genotype*[TIAB] OR genetic type*[TIAB] OR genogroup*[TIAB])
#06	#4 AND ("Mutation"[Mesh] OR mutation*[TIAB])
#07	#4 AND ((cross reacti*[TIAB] AND (immuno[TIAB] OR immunol*[TIAB] OR immune*[TIAB] OR immuni*[TIAB])) OR CRIM[TIAB])
#08	#4 AND ("Genes"[Mesh] OR gene[TIAB] OR genes[TIAB] OR genet*[TIAB])
#09	#5 OR #6 OR #7 OR #8

検索結果 : 181 件.

2 医中誌 Web(検索 2016 年 9 月 17 日) 期間 1977 ~ 2016 年

#01	糖原病 II 型 / TH and (SH = 治療, 薬物療法, 外科的療法, 食事療法, 放射線療法)
#02	(糖原病 II 型 / TA or Pompe 病 / TA or ボンペ病 / TA or 糖原病 2 型 or 2 型糖原病 / TA) and (治療 / TA or 療法 / TA or 介入 / TA)
#03	#1 or #2
#04	#3 and (酵素補充療法 / TH or 酵素補充療法 / TA)
#05	#4 and (遺伝子型 / TH or 遺伝子型 / TA or ゲノタイプ / TA or ジェノタイプ / TA)
#06	#4 and ((交叉反応 / TA and 免疫 / TA) or CRIM / TA)
#07	#4 and (変異 / TH or 変異 / TA or 遺伝子異常 / TA)
#08	#4 and (遺伝子 / TH or 遺伝子 / TA)
#09	#5 or #6 or #7 or #8

検索結果 : 23 件.

**【議決結果】**

可 10    不可 0    要修正 0.

**CQ 12** 食事療法はポンペ病に推奨できるか？**推奨**

ポンペ病に対する食事療法(高タンパク食)の効果(体重増加, 歩行能力の改善)についてはエビデンスがなく, 推奨しないことを提案する(2C)

**【背景・目的】**

ポンペ病に対する食事療法の研究については, これまでに高タンパク食の効果についての検討がある, 研究は少なく, エビデンスレベルもいずれも高くない. CQの選定では, 食事療法による体重増加に対する効果, 誤嚥性肺炎の予防効果, 歩行能力の改善に対する効果, 消化器症状に対する効果があげられたが, 誤嚥性肺炎の予防効果, 消化器症状に対する効果について検討した研究はなかった.

ポンペ病に対する食事療法についての一番の関心事は, ポンペ病に起因する筋崩壊によりタンパク質のターンオーバーが亢進するため, 高タンパク食が栄養状態, および筋力の改善に寄与するかという問題である. ポンペ病に対する食事療法(高タンパク食)についての臨床研究について, 体重増加, 歩行能力の改善についての効果について検討した結果, 高タンパク食が体重増加, あるいは歩行能力の改善に寄与するという明らかなエビデンスは認められなかった.

**【解説・エビデンス】**

ポンペ病に対する食事療法(高タンパク食)の効果に関して, 2つの臨床研究について検討した. 1つは酵素補充療法(enzyme replacement therapy ; ERT)開発前の時期の研究で高タンパク食のみの効果について研究したものであり<sup>1)</sup>, もう1つはERTと高タンパク食・運動療法を組み合わせた治療の効果についての研究であった<sup>2)</sup>. 高タンパク食単独での研究では, 成人発症ポンペ病患者5例(男性4例, 女性1例)について検討しており, 高タンパク食により体重, 筋力歩行能力, 肺活量に統計学的有意差は認められなかった<sup>1)</sup>. ERTと高タンパク食・運動療法を組み合わせた検討では, 成人発症のポンペ病患者34例について検討し, 高タンパク食・運動療法を行うことができたコンプライアンス良好群(26例)と, 同治療を十分に行うことができなかったコンプライアンス不良群(8例)を比較検討しており, コンプライアンス良好群において, 統計学的有意差をもって歩行能力を含めた日常運動での筋力の改善を認めたとされているが, 肺活量については有意差を認めなかった<sup>2)</sup>. 筋力については, ERT単独の治療でも改善することから, 高タンパク食が筋力の改善に関与しているかは, 不明である. これらのことから, ポンペ病に対する高タンパク食療法が, 体重増加, あるいは歩行能力を改善させるというエビデンスはなく, ポンペ病に対する高タンパク食療法は推奨できない.

**【推奨を臨床に用いる際の注意点】**

ポンペ病患者の栄養療法に関しては, 栄養の組成については特に注意すべきこ

とはなく、通常の栄養組成で問題ないと考えられる。しかし、ポンペ病では摂食嚥下能力に障害を認めることがあることから、個々の患者について評価し、食事形態、栄養方法については検討する必要がある。

**[文 献]**

- 1) Umpleby AM, Trend PS, Chubb D, *et al* : The effect of a high protein diet on leucine and alanine turnover in acid maltase deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989 ; **52** : 954-961.
- 2) Slonim AE, Bulone L, Goldberg T, *et al* : Modification of the natural history of adult-onset acid maltase deficiency by nutrition and exercise therapy. *Muscle Nerve* 2007 ; **35** : 70-77.

**[検索式・参考にした二次資料]**

1 PubMed(検索 2016年9月18日) 期間 1966～2016年

a 食事療法

#01	"Glycogen Storage Disease Type II / diet therapy" [Mesh] OR ("Glycogen Storage Disease Type II" [Mesh] AND "Diet Therapy" [Mesh])
#02	(Pompe Disease*[TIAB] OR Pompe's Disease*[TIAB] OR Pompes Disease*[TIAB] OR Acid Alpha Glucosidase Deficienc*[TIAB] OR Acid Maltase Deficienc*[TIAB] OR Alpha 1, 4 Glucosidase Deficienc*[TIAB] OR Alpha-Glucosidase Deficienc*[TIAB] OR Deficiency of Alpha Glucosidase*[TIAB] OR GAA Deficienc*[TIAB] OR Generalized Glycogenos*[TIAB] OR "Glycogen Storage Disease II" [TIAB] OR "Glycogen Storage Disease Type II" [TIAB] OR "Glycogen Storage Disease Type 2" [TIAB] OR "Glycogenesis 2" [TIAB] OR "Glycogenesis Type II" [TIAB] OR "GSD II" [TIAB] OR GSD2[TIAB]) AND (therap*[TIAB] OR treatment*[TIAB] OR intervention*[TIAB]) AND (diet[TIAB] OR dieta*[TIAB] OR food*[TIAB])
#03	#1 OR #2

検索結果：31件.

b 誤嚥性肺炎, 下痢, 栄養, 体重, 運動機能

#13	"Glycogen Storage Disease Type II / therapy" [Mesh]
#14	(Pompe Disease*[TIAB] OR Pompe's Disease*[TIAB] OR Pompes Disease*[TIAB] OR Acid Alpha Glucosidase Deficienc*[TIAB] OR Acid Maltase Deficienc*[TIAB] OR Alpha 1, 4 Glucosidase Deficienc*[TIAB] OR Alpha-Glucosidase Deficienc*[TIAB] OR Deficiency of Alpha Glucosidase*[TIAB] OR GAA Deficienc*[TIAB] OR Generalized Glycogenos*[TIAB] OR "Glycogen Storage Disease II" [TIAB] OR "Glycogen Storage Disease Type II" [TIAB] OR "Glycogen Storage Disease Type 2" [TIAB] OR "Glycogenesis 2" [TIAB] OR "Glycogenesis Type II" [TIAB] OR "GSD II" [TIAB] OR GSD2[TIAB]) AND (therap*[TIAB] OR treatment*[TIAB] OR intervention*[TIAB])
#15	#4 OR #5
#16	#15 AND ("Pneumonia, Aspiration" [Mesh] OR Aspiration Pneumonia*[TIAB] OR Acid Aspiration Syndrome*[TIAB])
#17	#15 AND ("Diarrhea" [Mesh] OR Diarrhea*[TIAB])
#18	#15 AND ("Diet, Food, and Nutrition" [Mesh] OR nutrition*[TIAB])
#19	#15 AND ("Body Weight" [Mesh] OR body weight*[TIAB])
#20	#15 AND ("Motor Activity" [Mesh] OR motor function*[TIAB])
#21	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20

検索結果：51件.

## 2 医中誌 Web(検索 2016 年 9 月 18 日) 期間 1977 ~ 2016 年

## a 食事療法

#01	糖原病 II 型 / TH and (SH = 食事療法)
#02	糖原病 II 型 / TH and 食事療法 / TH
#03	(糖原病 II 型 / TA or Pompe 病 / TA or ボンベ病 / TA or 糖原病 2 型 or 2 型糖原病 / TA) and (治療 / TA or 療法 / TA or 介入 / TA) and 食事 / TA
#04	#1 or #2 or #3

検索結果：6 件.

## b 誤嚥性肺炎, 下痢, 栄養, 体重, 運動機能

#13	糖原病 II 型 / TH
#14	糖原病 II 型 / TA or Pompe 病 / TA or ボンベ病 / TA or 糖原病 2 型 or 2 型糖原病 / TA
#15	#13 or #14
#16	#15 and (肺炎 - 嚥下性 / TH or 吸引性肺炎 / TA or 誤嚥性肺炎 / TA or 嚥下性肺炎 / TA or 吸引肺炎 / TA or 誤飲性肺炎 / TA)
#17	#15 and (下痢 / TH or 下痢 / TA or 水様便 / TA or 軟便 / TA)
#18	#15 and (栄養生理学的現象 / TH or 栄養 / TA)
#19	#15 and (体重 / TH or 体重 / TA)
#20	#15 and (運動活性 / TH or 運動活性 / TA or 運動機能 / TA)
#21	#16 or #17 or #18 or #19 or #20

検索結果：1 件.

## [議決結果]

可 10 不可 0 要修正 0.

## CQ 13 理学療法はポンペ病に推奨できるか？

## 推奨

- ①関節可動域制限は運動障害を助長するため、発症早期からの、理学療法士介入によるストレッチ、姿勢指導、矯正装具の使用による拘縮・変形予防を推奨する(1C)
- ②理学療法士介入による、最大より低いレベルでの有酸素運動や休憩時間を十分に入れた低負荷運動の繰り返しによる運動療法を推奨する(2C)
- ③過剰な負荷運動および急激で激しい運動による強化療法を実施することを推奨しない(1C)

## [背景・目的]

ポンペ病における理学療法の研究は少なく、エビデンスレベルはいずれも高くない。ポンペ病における理学療法の一の関心事は、運動負荷により、ライソゾームが障害されて、かえって筋障害が進むのではないかという危惧である。どこまでの運動負荷が可能かというエビデンスには乏しく、実際に運動負荷により症状が進行したという報告もない。海外のポンペ病のガイドラインでは、ポンペ病と類似の進行性の筋障害をきたす疾患における経験より、一般的な神経筋疾患における一般的な関節拘縮予防<sup>1)</sup>と廃用性萎縮予防を含めた理学療法および対策はポンペ病にも有用であると推奨されている<sup>2,5)</sup>。また近年の報告で、ポンペ病患者の運動能力低下は、おもに筋力低下と筋萎縮が原因であり、ある程度の運動療法は有益な結果をもたらすと考えられている<sup>6)</sup>。

## [解説・エビデンス]

ポンペ病に対する理学療法の有効性に関する高いエビデンスを有した報告はない。理論上は、運動負荷により筋細胞内のグリコーゲンが蓄積したライソゾームが崩壊して、筋障害が増悪するリスクも考えられるが、事実上そのような報告はない。また、酵素補充療法(enzyme replacement therapy ; ERT)では、ERTの細胞内に取り込みやグリコーゲン消費には、ある程度の筋収縮過程が必要と考えられている。ポンペ病の既存の診療ガイドラインでも、ポンペ病独自の病態に配慮すべき点もあるが、筋ジストロフィーをはじめとする、一般的な進行性筋疾患に対する対処は有効であるとされている<sup>2,4)</sup>。

関節拘縮や骨の変形に関しては、乳児型、遅発型のいずれにおいても運動発達や機能を損なうために避ける必要がある。ポンペ病での骨格筋障害は近位筋優位に対照的に生じるが、左右差ある筋力低下が生じることも多く、側弯や骨盤の左右差、関節拘縮にも左右差を生じることがある。乳児型では体幹、下肢近位筋優位の筋力低下があることから、股関節屈曲、外転、膝関節屈曲、足関節内反、脊椎後弯などをきたしやすい。ERTで長期に治療を受けた乳児型では、足関節の背屈と股関節伸展が極端に弱く、足関節内反尖足と股関節屈曲拘縮の合併が非常に多い。これは遅発型ではみられない所見である<sup>7)</sup>。小児患者においては、関節

拘縮の進行を抑えるために、短下肢装具(ankle-foot orthosis : AFO)をはじめとする下肢装具の使用やストレッチが推奨されている<sup>7-9)</sup>。

運動療法は前述した通り、過剰な負荷では、より一層筋障害を進行させるおそれがあるが、理論的にも一定の筋収縮過程は必要と考えられる。最近の報告では、ポンペ病は運動中の脂肪や糖質の使用には問題がなく、筋の酸化能力、すなわち乳酸を遅筋などで酸化してエネルギー利用する能力が低いことがわかっている<sup>9)</sup>。つまり、ポンペ病の運動能力低下は、グリコーゲン分解能の障害ではなく、おもに筋力低下と筋量減少によると推察されている。定期的な有酸素運動は、筋の酸化能力を改善しうることから望ましいと考えられる。ERTを受けていない患者を対象として、栄養と運動療法の有効性を評価した研究では、高タンパク、高脂質、低炭水化物を意識し、L-アラニンを経口投与した食事療法と、本人が少し負担に感じるレベルで、トレッドミルの運動と上肢の運動を合わせて1時間程度継続した場合、このメニューを遵守した患者はプラトー状態を保つか改善し、遵守しなかった患者は悪化したと報告がある<sup>10)</sup>。また、少数ではあるが、ERT中の成人型の患者に本人が過度に不快を感じない程度のエルゴメーター、ストレッチや負荷運動をしたところ、下肢の除脂肪体重に優位な変化はなかったものの、定量的筋力測定、6分間歩行の結果が改善したという報告もある<sup>11)</sup>。しかし、筋肉への血流増加と酵素の細胞取り組み増加を狙って、ERT投与中に運動負荷を行った研究では、前後で変化がなかった<sup>12)</sup>。2015年の23名を対象にし、12週間の有酸素運動による運動量を受けた非盲検試験では、筋力や運動能力には大きな改善がなかったものの、患者の筋痛、易疲労性に有意差をもって改善がみられたと報告されており<sup>13)</sup>、同グループの報告では最大酸素摂取量や仕事量が改善したとも報告している<sup>14)</sup>。ERT治療を受けた患者のコホート研究では、エルゴメーターなどの運動療法を経過中に行っていた患者のほうが安定して6分間歩行距離が伸びていたという報告もある<sup>15)</sup>。

結論からは、最大より低いレベルの有酸素運動で、休憩時間を適宜とりつつ、少量の負荷の運動を頻回に行うことが推奨される<sup>16)</sup>。少量の運動負荷より始めて、徐々に増加して、週3～5日に最大の7割程度の運動がよい。エルゴメーターや水泳などが具体的には推奨される。最大より低いレベルの判断としては、心拍、経皮的酸素モニタリングと自覚的な運動強度を参考にする。また、運動量の決定に関して、個々により異なるため、可能であれば理学療法士など専門家と一緒に、上記のモニターを用い、特に循環動態、呼吸を評価して決定することを推奨する。乳児型においても同様である。

行き過ぎた運動や過剰な負荷や著しい疲労、は筋の障害を助長するため、避けるべきであり、過剰な強化療法は行ってはならない。

#### **【推奨を臨床に用いる際の注意点】**

関節拘縮や変形による二次的な運動障害を避けるために、早期よりストレッチ、装具矯正などの介入を考慮する。適切な運動量に関しては、個々により異なるた

め、個人の状態をモニタリングしつつ、理学療法士によるプログラム設定が望ましい。この際には呼吸、循環動態に注意する。本人が楽しく、苦痛を感じないレベルの運動は制限しないが、筋力を鍛えるための苦痛を伴う強化療法は控えるべきである。

### [文 献]

- 1) Skalsky AJ, McDonald CM : Prevention and management of limb contractures in neuromuscular diseases. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2012 ; **23** : 675-687.
- 2) Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, *et al* : Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med* 2006 ; **8** : 267-288.
- 3) Bembi B, Cerini E, Danesino C, *et al* : Management and treatment of glycogenosis type II. *Neurology* 2008 ; **71** : S12-36.
- 4) Llerena Junior JC, Nascimento OJ, Oliveira AS, *et al* : Guidelines for the diagnosis, treatment and clinical monitoring of patients with juvenile and adult Pompe disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2016 ; **74** : 166-176.
- 5) MENA Pompe Working Group, Al Jasmi F, Al Jumah M, *et al* : Diagnosis and treatment of late-onset Pompe disease in the Middle East and North Africa region : consensus recommendations from an expert group. *BMC Neurol* 2015 ; **15** : 205.
- 6) Case LE, Beckemeyer AA, Kishnani PS : Infantile Pompe disease on ERT : update on clinical presentation, musculoskeletal management, and exercise considerations. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2012 ; **160** : 69-79.
- 7) Haley SM, Fragala-Pinkham M, Latham NK, *et al* : The emerging role of the pediatric physical therapist in evaluation and intervention for individuals with lysosomal storage diseases. *Pediatr Phys Ther* 2005 ; **17** : 128-139.
- 8) Case LE, Kishnani PS : Physical therapy management of Pompe disease. *Genet Med* 2006 ; **8** : 318-327.
- 9) Preisler N, Laforet P, Madsen KL, *et al* : Fat and carbohydrate metabolism during exercise in late-onset Pompe disease. *Mol Genet Metab* 2012 ; **107** : 462-468.
- 10) Slonim AE, Bulone L, Goldberg T, *et al* : Modification of the natural history of adult-onset acid maltase deficiency by nutrition and exercise therapy. *Muscle Nerve* 2007 ; **35** : 70-77.
- 11) Terzis G, Dimopoulos F, Papadimas GK, *et al* : Effect of aerobic and resistance exercise training on late-onset Pompe disease patients receiving enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab* 2011 ; **104** : 279-283.
- 12) Terzis G, Krase A, Papadimas G, *et al* : Effects of exercise training during infusion on late-onset Pompe disease patients receiving enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab* 2012 ; **107** : 669-673.
- 13) Favejee MM, van den Berg LE, Kruijshaar ME, *et al* : Exercise training in adults with Pompe disease : the effects on pain, fatigue, and functioning. *Arch Phys Med Rehabil* 2015 ; **96** : 817-822.
- 14) van den Berg LE, Favejee MM, Wens SC, *et al* : Safety and efficacy of exercise training in adults with Pompe disease : evaluation of endurance, muscle strength and core stability before and after a 12 week training program. *Orphanet J Rare Dis* 2015 ; **10** : 87.
- 15) Strothotte S, Strigl-Pill N, Grunert B, *et al* : Enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in 44 patients with late-onset glycogen storage disease type 2 : 12-month results of an observational clinical trial. *J Neurol* 2010 ; **257** : 91-97.
- 16) Fowler WM Jr : Role of physical activity and exercise training in neuromuscular diseases. *Am J Phys Med Rehabil* 2002 ; **81** : S187-195.

[検索式・参考にした二次資料]

1 PubMed(検索 2016年9月18日) 期間 1966～2016年

#01	"Glycogen Storage Disease Type II"[Mesh] AND "Physical Therapy Modalities"[Mesh]
#02	"Glycogen Storage Disease Type II"[Mesh] AND ("Exercise"[Mesh] OR "Exercise Therapy"[Mesh] OR "Physical Exertion"[Mesh] OR "Physical Fitness"[Mesh] OR "Sports"[Mesh] OR "Exercise Movement Techniques"[Mesh])
#03	"Glycogen Storage Disease Type II"[Mesh] AND ("Reflex, Stretch"[Mesh] OR "Muscular Disorders, Atrophic"[Mesh])
#04	(Pompe Disease*[TIAB] OR Pompe's Disease*[TIAB] OR Pompes Disease*[TIAB] OR Acid Alpha Glucosidase Deficienc*[TIAB] OR Acid Maltase Deficienc*[TIAB] OR Alpha 1, 4 Glucosidase Deficienc*[TIAB] OR Alpha-Glucosidase Deficienc*[TIAB] OR Deficiency of Alpha Glucosidase*[TIAB] OR GAA Deficienc*[TIAB] OR Generalized Glycogenos*[TIAB] OR "Glycogen Storage Disease II"[TIAB] OR "Glycogen Storage Disease Type II"[TIAB] OR "Glycogen Storage Disease Type 2"[TIAB] OR "Glycogenesis 2"[TIAB] OR "Glycogenesis Type II"[TIAB] OR "GSD II"[TIAB] OR GSD2[TIAB]) AND (physical*[TIAB] OR exercise*[TIAB] OR sports*[TIAB] OR strengthening*[TIAB] OR isometric*[TIAB] OR stretch*[TIAB] OR positioning*[TIAB] OR splinting*[TIAB] OR disuse atroph*[TIAB])
#05	#1 OR #2 OR #3 OR #4

検索結果：37件.

2 医中誌 Web(検索 2016年9月18日) 期間 1977～2016年

#01	糖原病 II 型 / TH and 理学療法 / TH
#02	(糖原病 II 型 / TA or Pompe 病 / TA or ポンベ病 / TA or 糖原病 2 型 or 2 型糖原病 / TA) and (理学療法 / TA or 物理療法 / TA)
#03	糖原病 II 型 / TH and (身体運動 / TH or 運動療法 / TH or 労作 / TH or 体力 / TH or スポーツ / TH or 身体運動技術 / TH or 筋障害 - 萎縮性 / TH or 萎縮 / TH)
#04	(糖原病 II 型 / TA or Pompe 病 / TA or ポンベ病 / TA or 糖原病 2 型 or 2 型糖原病 / TA) and (運動 / TA or スポーツ / TA or 強化療法 / TA or ストレッチ / TA or 装具 / TA or 拘縮 / TA or 変形 / TA or 萎縮 / TA)
#05	#1 or #2 or #3 or #4

検索結果：13件.

[議決結果]

可 10 不可 0 要修正 0.

## CQ 14

## 人工呼吸療法はポンペ病の生命予後を改善するか？

## 推奨

- ①ポンペ病の生命予後の決定因子として、下気道感染があげられる。非侵襲的陽圧換気療法(NPPV)は下気道感染の頻度を減らし、その結果生命予後の改善が期待される(1C)
- ②ポンペ病患者において、NPPVは肺泡低換気による血液中の酸素飽和度の低下、二酸化炭素の貯留を改善する。それにより生命予後の改善が期待される(1C)

## 【背景・目的】

ポンペ病では小児期～成人期発症において呼吸器筋の障害は他の神経筋疾患と比し歩行可能な比較的早期に出現し、呼吸器症状が初発症状であることもある。近年の在宅人工呼吸器の開発により、その他の神経筋疾患と同様に感染のリスクを減少させ、生命予後が改善すると示唆された。しかし、ポンペ病は希少疾病であり、報告自体が限られ、例数も少なく、エビデンスレベルの高い論文はない。人工呼吸療法の導入により気道感染のリスクの減少や肺泡低換気の改善が報告されており、QOLの向上や生命予後の改善が期待されている。

## 【解説・エビデンス】

小児期～成人期発症のポンペ病患者において、呼吸障害は主要な合併症である。デュシャンヌ型筋ジストロフィーをはじめとする神経筋疾患では歩行障害のちに呼吸筋障害が出現するが、本症では歩行可能な時期に呼吸筋障害が進行する<sup>1,2)</sup>。呼吸機能低下と年齢の相関はないが、呼吸機能低下が始まるとほぼ一定のペースで肺活量が低下していく<sup>3-6)</sup>。しかし、肺と胸郭の伸展性は比較的保たれる傾向にある<sup>7)</sup>。肺活量の低下や呼気筋の筋力低下により咳嗽が低下し気道クリアランスの低下による頻回の気道感染を生じる。また、横隔膜筋の筋力の低下は睡眠時呼吸障害をきたす。レム睡眠に一致して周期的に酸素飽和度が低下し、病状の進行により持続的な酸素飽和度の低下、二酸化炭素分圧の上昇を認める。

これらの呼吸筋の障害は小児期～成人期発症の本症において予後の増悪因子であり、早期死亡の原因となる。1990年以降に非侵襲的陽圧換気療法(non-invasive positive pressure ventilation; NPPV)や排痰補助装置などが慢性呼吸不全を合併する神経筋疾患患者に使用され、その有用性が報告されている。ポンペ病でも肺泡低換気を呈する患者にNPPVが導入され、血液中の酸素濃度や二酸化炭素分圧が改善し、呼吸不全症状が軽減した<sup>8-15)</sup>。一部の患者では肺活量が一時的に改善した報告がある<sup>8,13,16)</sup>。人工呼吸管理が生命予後の改善にある程度の役割を果たしていると考えますが、それを明らかにする客観的な文献はない。

乳児期発症のポンペ病患者では、慢性心不全に次いで呼吸筋の障害が生命予後を決する主要な合併症である。乳児期発症の患者では巨舌があり、また舌や咽頭の筋緊張低下、筋力低下により誤嚥を生じやすい。酵素補充療法(enzyme re-

placement therapy；ERT)により心不全症状が改善することで成人と同様，呼吸障害への対応が今まで以上に重要になる可能性がある。

### [推奨を臨床に用いる際の注意点]

ポンペ病は横隔膜病変が強く，臨床病期の早期に呼吸筋障害をきたしやすいことを理解したうえで診療にあたる必要がある。本症では，肺と胸郭伸縮性は保たれる傾向があり，気道のクリアランスを行い，適切な時期にNPPVを導入することで，QOLが改善し，エビデンスレベルは低いが長期の生存が期待される。NPPV導入に際し気胸に注意し，開始前に胸部CTでブラやブレブの有無を確認しておく。

### [文 献]

- 1) Ambrosino N, Confalonieri M, Crescimanno G, *et al* : The role of respiratory management of Pompe disease. *Respir Med* 2013 ; **107** : 1124-1132.
- 2) Mellies U, Lofaso F : Pompe disease : A neuromuscular disease with respiratory muscle involvement. *Respir Med* 2009 ; **103** : 477-484.
- 3) Beger KI, Chan Y, Rom WN, *et al* : Progression from respiratory dysfunction to failure in late-onset Pompe disease. *Neuromuscular Disorders* 2016 ; **26** : 481-489.
- 4) Pellegrini N, Laforet P, Orlikowski D, *et al* : Respiratory insufficiency and limb muscle weakness in adults with Pompe's disease. *Eur Respir J* 2005 ; **26** : 1024-1031.
- 5) Kishinari PS, Hwu Wue-Liang, Mandel H, *et al* : A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr* 2006 ; **148** : 671-676.
- 6) van der Beek NAME, van Capelle CI and Stam H, *et al* : Rate of progression and predictive factors for pulmonary outcome in children and adults with Pompe disease. *Mol Genet and Metab* 2011 ; **104** : 129-136.
- 7) 大矢 寧, 小川雅文, 川合 充 : Proportional assist ventilation をもちいた, 呼吸筋力低下患者の呼吸器系の elastance と resistance の測定. *臨床神経* 2004 ; **44** : 268-273.
- 8) Mellies U, Stehling F, Schwake C, *et al* : Respiratory failure in Pompe disease : Treatment with noninvasive ventilation. *Neurology* 2005 ; **64** : 1465-1467.
- 9) Puruckherr M, Pooyan P, Girich MR, *et al* : Successful treatment of respiratory insufficiency due to adult acid maltase deficiency with noninvasive positive pressure ventilation. *Sleep Medicine* 2004 ; **5** : 379-381.
- 10) Kansagra S, Austin S, DeArmey S, *et al* : Longitudinal Polysomnographic Findings in Infantile Pompe Disease. *Am J Med Genet Part A* 2015 ; **167A** : 858-861.
- 11) Fiorentino G, Annunziata A, Politano L : Sleep breathing disorders and nocturnal respiratory Glycogenesis type II. *Acta Myologica* 2014 ; **XXXIII** : 100-103.
- 12) Mellies U, Ragette R, Schwake C, *et al* : Sleep-disorder breathing and respiratory failure in acid maltase deficiency. *Neurology* 2001 ; **57** : 1290-1295.
- 13) Nabatamae S, Taniike M, Ozono K, *et al* : Sleep disordered breathing in childhood-onset acid maltase deficiency. *Brain and Development* 2009 ; **31** : 234-239.
- 14) Kansagra S, Austin S, DeArmey S, *et al* : Longitudinal Polysomnographic finding in infantile Pompe disease. *Am J Med Genet Part A* 2013 ; **161A** : 3196-3200.
- 15) Boentert M, Karabul N, Wenninger S, *et al* : Sleep-related symptoms and sleep-disorder breathing in adult Pompe disease. *Eur J Neurol* 2015 ; **22** : 369-376.
- 16) Sayeed N, Sharma P, Abdelhalim M, *et al* : Effect of enzyme replacement therapy (ERT) added to Home Mechanical Ventilation (HMV) in Adult Pompe disease. *Respirology Care Reports* 2015 ; **3** : 159-161.

【検索式・参考にした二次資料】

1 PubMed(検索 2016 年 9 月 18 日) 期間 1966 ~ 2016 年

#01	"Glycogen Storage Disease Type II" [Mesh] AND "Respiration, Artificial" [Mesh]
#02	(Pompe Disease* [TIAB] OR Pompe's Disease* [TIAB] OR Pompes Disease* [TIAB] OR Acid Alpha Glucosidase Deficienc* [TIAB] OR Acid Maltase Deficienc* [TIAB] OR Alpha 1, 4 Glucosidase Deficienc* [TIAB] OR Alpha-Glucosidase Deficienc* [TIAB] OR Deficiency of Alpha Glucosidase* [TIAB] OR GAA Deficienc* [TIAB] OR Generalized Glycogenos* [TIAB] OR "Glycogen Storage Disease II" [TIAB] OR "Glycogen Storage Disease Type II" [TIAB] OR "Glycogen Storage Disease Type 2" [TIAB] OR "Glycogenosis 2" [TIAB] OR "Glycogenosis Type II" [TIAB] OR "GSD II" [TIAB] OR GSD2 [TIAB]) AND (artificial respiration* [TIAB] OR mechanical ventilation* [TIAB] OR Positive Pressure Ventilation* [TIAB] OR Positive Pressure Respiration* [TIAB] OR NPV [TIAB] OR IPV [TIAB])
#03	"Glycogen Storage Disease Type II" [Mesh] AND "Respiratory Function Tests" [Mesh]
#04	(Pompe Disease* [TIAB] OR Pompe's Disease* [TIAB] OR Pompes Disease* [TIAB] OR Acid Alpha Glucosidase Deficienc* [TIAB] OR Acid Maltase Deficienc* [TIAB] OR Alpha 1, 4 Glucosidase Deficienc* [TIAB] OR Alpha-Glucosidase Deficienc* [TIAB] OR Deficiency of Alpha Glucosidase* [TIAB] OR GAA Deficienc* [TIAB] OR Generalized Glycogenos* [TIAB] OR "Glycogen Storage Disease II" [TIAB] OR "Glycogen Storage Disease Type II" [TIAB] OR "Glycogen Storage Disease Type 2" [TIAB] OR "Glycogenosis 2" [TIAB] OR "Glycogenosis Type II" [TIAB] OR "GSD II" [TIAB] OR GSD2 [TIAB]) AND (pulmonary function test* [TIAB] OR respiratory function test* [TIAB] OR vital capacit* [TIAB] OR EtCo2 monitor* [TIAB] OR SpO2 monitor* [TIAB] OR blood gas analys* [TIAB])
#05	"Glycogen Storage Disease Type II" [Mesh] AND "Polysomnography" [Mesh]
#06	(Pompe Disease* [TIAB] OR Pompe's Disease* [TIAB] OR Pompes Disease* [TIAB] OR Acid Alpha Glucosidase Deficienc* [TIAB] OR Acid Maltase Deficienc* [TIAB] OR Alpha 1, 4 Glucosidase Deficienc* [TIAB] OR Alpha-Glucosidase Deficienc* [TIAB] OR Deficiency of Alpha Glucosidase* [TIAB] OR GAA Deficienc* [TIAB] OR Generalized Glycogenos* [TIAB] OR "Glycogen Storage Disease II" [TIAB] OR "Glycogen Storage Disease Type II" [TIAB] OR "Glycogen Storage Disease Type 2" [TIAB] OR "Glycogenosis 2" [TIAB] OR "Glycogenosis Type II" [TIAB] OR "GSD II" [TIAB] OR GSD2 [TIAB]) AND (polysomnograph* [TIAB] OR sleep monitoring* [TIAB] OR somnograph* [TIAB])
#07	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6

検索結果：111 件.

2 医中誌 Web(検索 2016 年 9 月 18 日) 期間 1977 ~ 2016 年

#01	糖原病 II 型 / TH and 人工呼吸 / TH
#02	(糖原病 II 型 / TA or Pompe 病 / TA or ポンペ病 / TA or 糖原病 2 型 or 2 型糖原病 / TA) and (人工呼吸 / TA or 人工換気 / TA or 機械的換気 / TA or 陽圧換気 / TA or 陽圧呼吸 / TA)
#03	糖原病 II 型 / TH and (呼吸機能検査 / TH or 終末呼気炭酸ガス濃度 / TH)
#04	(糖原病 II 型 / TA or Pompe 病 / TA or ポンペ病 / TA or 糖原病 2 型 or 2 型糖原病 / TA) and (呼吸機能検査 / TA or 肺機能検査 / TA or 血液ガス / TA or 二酸化炭素モニター / TA or 酸素飽和度 / TA or EtCO2 / TA or SpO2 / TA)
#05	糖原病 II 型 / TH and 睡眠ポリグラフィー / TH
#06	(糖原病 II 型 / TA or Pompe 病 / TA or ポンペ病 / TA or 糖原病 2 型 or 2 型糖原病 / TA) and (睡眠ポリグラフィ / TA or ポリソムノグラフィ / TA or 睡眠モニタリング / TA or 睡眠ポリグラフ / TA or 睡眠監視 / TA)
#07	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6

検索結果：37 件.

【議決結果】

可 9 不可 0 要修正 1.

## CQ 15 ポンペ病の経過観察に骨格筋画像は有効か？

### 推奨

- ①遅発型(小児・成人型)において、骨格筋 MRI は筋肉の障害部位と程度を知るのに有用なツールであり、経過観察において有用である(2C)
- ②小児型では骨格筋 CT の筋内の高吸収は筋肉の障害部位と程度を反映し、短時間で評価可能であることから、経過観察と治療効果判定に有用である(2C)

### [背景・目的]

進行および治療効果判定の客観的な指標として、筋ジストロフィーなどの筋疾患において骨格筋画像の有用性は報告されている。ポンペ病は希少疾病であり、骨格筋画像の報告自体に限られ、例数も少なく、エビデンスレベルの高い論文はない。しかし、複数の報告で、骨格筋 MRI および CT が診断、進行評価、治療効果判定に有用であるとされている。

### [解説・エビデンス]

骨格筋画像は神経筋疾患の客観的な指標として、その有用性が報告されている。ポンペ病の成人型においても、1990年代に骨格筋 CT において、傍脊柱筋、大腿、下腿の後面から始まる萎縮、または脂肪置換を反映した低吸収<sup>1,2)</sup>が特徴的なパターンを示し、診断に有用と報告されていた。低吸収のパターンが顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーに類似しているという報告もある。2000年以後は、被曝の危険性もなく、脂肪置換を高信号として描出し、CTの変化よりも早期に変化を捉えることができる T1 強調画像の骨格筋 MRI が CT にとって代わった。以後、筋ジストロフィーをはじめ、多くの筋疾患で T1 強調 MRI 画像の早期診断、進行評価の有用性が縦続きに報告されるようになり、特に大腿、下腿の筋群の脂肪置換パターンを利用して早期診断、進行評価に利用できないか検討する研究が続いた。2004年に11例の成人型ポンペ病の骨格筋 MRI を評価した報告では、早期に大内転筋、半膜様筋を含む、大腿後面より始まり、大腿二頭筋長頭、半腱様筋に広がり、最終的に大腿前面に広がるパターンを示した<sup>3)</sup>。以後の報告では、下肢の評価だけでなく、30例の成人型において体幹筋(多裂筋、外腹斜筋等)の MRI 像を比較し、早期より所見を認め、重症度と平行して脂肪置換が進行するなどの報告もある<sup>4)</sup>。また、20名の成人型において、全身骨格筋 MRI が行われ、腰肢帯筋や大腿だけでなく、舌や肩甲下筋にも脂肪置換が生じることが判明し、また既報告よりも大腿の脂肪置換パターンは均一ではないこともわかった<sup>5)</sup>。定量的 MRI (quantitative MRI ; QMRI) は徒手筋力テストよりも鋭敏に進行を検出し<sup>6)</sup>、酵素補充療法 (enzyme replacement therapy ; ERT) の効果判定の客観的な指標としても期待されている<sup>7-10)</sup>が、わが国での普及は十分ではない。

成人型で骨格筋画像の有用性が報告されている一方で、乳児型での報告はほとんどない。骨格筋 CT では低吸収変化はないが、全体の CT 値の上昇は知られて

いる。骨格筋 MRI では、早期の大腿の浮腫、肥大が報告されているが、脂肪置換は認められていない<sup>11)</sup>。

小児型は、成人年齢に近い年齢で発症した場合には、成人型と類似した画像所見をとるが、特に低年齢で発症した場合、特異的な画像変化を認め、診断および経過観察に有用である。小児型は乳児型と同様、全体の骨格筋 CT 値の上昇を示すが、特に大腿、下腿筋群で部分的に著明な高吸収域が認められる<sup>12-14)</sup>。骨格筋の CT 値が上昇する他疾患として、マックアードル病があげられ、原因の 1 つはグリコーゲンの蓄積として説明できる。この CT 値の上昇は ERT により改善する<sup>13)</sup>。局所的高吸収域を示す筋はより強く障害されていることが判明しており、自己貪食空胞内のカルシウム蓄積が原因であることが証明された<sup>14)</sup>。この局所的高吸収域は小児型ポンペ病に特異的であり、診断にも有用であるが、進行を評価するのに役立つ。

### 【推奨を臨床に用いる際の注意点】

骨格筋 CT は短時間で撮像可能であり、小児型においては特に有用な検査な検査ではあるが、被曝の問題があるため、できるだけ被曝を少なくするため、撮影画像枚数を減らすなどの心がける必要がある。骨格筋 MRI は被曝がなく、微細な変化を捉えられることから、成人型の評価に向いている。乳児型においてはほとんど報告がなく、現時点では推奨できる骨格筋画像評価法はない。

### 【文 献】

- 1) Cinnamon J, Slonim AE, Black KS, *et al* : Evaluation of the lumbar spine in patients with glycogen storage disease : CT demonstration of patterns of paraspinal muscle atrophy. *Am J Neuroradiol* 1991 ; **12** : 1099-1103.
- 2) de Jager AE, van der Vliet TM, van der Ree TC, *et al* : Muscle computed tomography in adult-onset acid maltase deficiency. *Muscle Nerve* 1998 ; **21** : 398-400.
- 3) Pichiecchio A, Uggetti C, Ravaglia S, *et al* : Muscle MRI in adult-onset acid maltase deficiency. *Neuromuscul Disord* 2004 ; **14** : 51-55.
- 4) Alejandre A, Díaz-Manera J, Ravaglia S, *et al* : Trunk muscle involvement in late-onset Pompe disease : study of thirty patients. *Neuromuscul Disord* 2012 ; **22** (suppl 2) : S148-154.
- 5) Carlier RY, Laforet P, Wary C, *et al* : Whole-body muscle MRI in 20 patients suffering from late onset Pompe disease : Involvement patterns. *Neuromuscul Disord* 2011 ; **21** : 791-799.
- 6) Horvath JJ, Austin SL, Case LE, *et al* : Correlation between quantitative whole-body muscle magnetic resonance imaging and clinical muscle weakness in Pompe disease. *Muscle Nerve* 2015 ; **51** : 722-730.
- 7) Pichiecchio A, Poloni GU, Ravaglia S, *et al* : Enzyme replacement therapy in adult-onset glycogenosis II : is quantitative muscle MRI helpful? *Muscle Nerve* 2009 ; **40** : 122-125.
- 8) Ravaglia S, Pichiecchio A, Ponzio M, *et al* : Changes in skeletal muscle qualities during enzyme replacement therapy in late-onset type II glycogenosis : temporal and spatial pattern of mass vs. strength response. *J Inherit Metab Dis* 2010 ; **33** : 737-745.
- 9) Gruhn KM, Heyer CM, Güttches AK, *et al* : Muscle imaging data in late-onset Pompe disease reveal a correlation between the pre-existing degree of lipomatous muscle alterations and the efficacy of long-term enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab Rep* 2015 ; **3** : 58-56.
- 10) Carlier P, Azzabou N, de Sousa PL, *et al* : Skeletal muscle quantitative nuclear magnetic resonance imaging follow-up of adult Pompe patients. *J Inherit Metab Dis* 2015 ; **38** : 565-572.
- 11) Chan WP, Liu GC : MR imaging of primary skeletal muscle diseases in children. *AJR Am J*

*Roentgenol* 2002 ; **179** : 989-997.

- 12) Arai Arai Y, Osawa M, Shishikura K, *et al* : Computed tomography and magnetic resonance imaging of affected muscle in childhood acid alpha-glucosidase deficiency : *Brain Dev* 1993 ; **15** : 147-152.
- 13) Ishigaki K, Murakami T, Nakanishi T, *et al* : Close monitoring of initial enzyme replacement therapy in a patient with childhood-onset Pompe disease. *Brain Dev* 2012 ; **34** : 98-102.
- 14) Ishigaki K, Mitsuhashi S, Kuwatsuru R, *et al* : High-density areas on muscle CT in childhood-onset Pompe disease are caused by excess calcium accumulation. *Acta Neuropathol* 2010 ; **120** : 537-543.

### [検索式・参考にした二次資料]

#### 1 PubMed(検索 2016年9月18日) 期間 1966～2016年

#01	"Glycogen Storage Disease Type II"[Mesh] AND ("Magnetic Resonance Imaging"[Mesh] OR "Tomography, X-Ray Computed"[Mesh]) AND "Muscle, Skeletal"[Mesh]
#02	(Pompe Disease*[TIAB] OR Pompe's Disease*[TIAB] OR Pompes Disease*[TIAB] OR Acid Alpha Glucosidase Deficienc*[TIAB] OR Acid Maltase Deficienc*[TIAB] OR Alpha 1, 4 Glucosidase Deficienc*[TIAB] OR Alpha-Glucosidase Deficienc*[TIAB] OR Deficiency of Alpha Glucosidase*[TIAB] OR GAA Deficienc*[TIAB] OR Generalized Glycogenos*[TIAB] OR "Glycogen Storage Disease II"[TIAB] OR "Glycogen Storage Disease Type II"[TIAB] OR "Glycogen Storage Disease Type 2"[TIAB] OR "Glycogenosis 2"[TIAB] OR "Glycogenosis Type II"[TIAB] OR "GSD II"[TIAB] OR GSD2[TIAB]) AND (muscle imaging*[TIAB] OR muscle MRI*[TIAB] OR muscle CT*[TIAB] OR DEXA[TIAB] OR STIR[TIAB])
#03	#1 OR #2

検索結果 : 17 件.

#### 2 医中誌 Web(検索 2016年9月17日) 期間 1977～2016年

#01	糖原病 II 型 / TH and (MRI/ TH or X 線 CT) and 骨格筋 / TH
#02	(糖原病 II 型 / TA or Pompe 病 / TA or ポンペ病 / TA or 糖原病 2 型 or 2 型糖原病 / TA) and (骨格筋画像 / TA or 筋 MRI / TA or 筋 CT / TA or DEXA / TA or STIR / TA)
#03	#1 or #2

検索結果 : 9 件.

### [議決結果]

可 10    不可 0    要修正 0.

# 索引

## 和文

### あ

アルグルコシダーゼアルファ	3
遺伝子型	42
運動機能	21
運動発達遅滞	21
エビデンス	v
オートファジー	2

### か

科学的根拠に基づく医療(EBM)	iii
関節拘縮	48
偽陰性	7
偽欠損	9
筋病理	6
空胞	6
グリコーゲン	2
クリニカルクエスション(CQ)	iv
クレアチンキナーゼ(CK)	3
血管病変	28
構音障害	37
交差反応性免疫物質(CRIM)	3, 15, 42
酵素補充療法(ERT)	iii, 3
抗体	42
高タンパク食	45
誤嚥性肺炎	45
呼吸機能	3, 18
骨格筋 CT	55
骨格筋 MRI	55
骨格筋画像	55

### さ

左室駆出率(LVEF)	25
酸性 $\alpha$ -グルコシダーゼ(GAA)	ii, iii, 2
酸性ホスファターゼ染色	6
システマティックレビュー(SR)	ii, iv
脂肪置換	55
常染色体劣性遺伝形式	ii
小児型	2
食事療法	45
心筋症	25
人工呼吸器	18
人工呼吸療法	52
新生児マススクリーニング	iii, 9, 12, 39
心肥大	25
診療ガイドライン	ii
推奨	v
髄鞘化の遅延	31
成人型	2
生命予後	15

### た

遅発型	iii, 2
治療開始時期	39
糖原病 II 型	iii
動脈拡張症	28
努力性肺活量(FVC)	3, 18

## な

内耳機能障害	33
難治性下痢	35
難聴	33
乳児型	iii, 2
脳血管障害	28
脳動脈瘤	28

## は

肺活量	3, 52
鼻音性	37
非侵襲的陽圧換気療法(NPPV)	4, 52
ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色	6
ポンペ病	ii, iii, 2

## ま

慢性下痢	35
------	----

## や

有酸素運動	49
-------	----

## ら

ライソゾーム	2
ライソゾーム病	iii

理学療法	48
濾紙血	9

## 欧文

ACE 遺伝子	42
acid $\alpha$ -glucosidase (GAA)	ii, iii, 2
ALT	3
AST	3
autophagy	2
cross-reactive immunologic material (CRIM)	3, 15, 42
enzyme replacement therapy (ERT)	iii, 3
evidence-based medicine (EBM)	iii
forced vital capacity (FVC)	3, 18
HE 染色	6
left ventricular mass index (LVMI)	12
Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014	ii
MRI	31
non-invasive positive pressure ventilation (NPPV)	4, 52
periodic acid-Schiff (PAS) 染色	3, 6
Pompe disease	ii, iii, 2
pseudodeficiency	9

## 数字

6 分間歩行距離	21
----------	----















ポンペ病<sup>びょうしんりょう</sup>診療ガイドライン 2017 (非売品)

---

2017年3月30日発行

**監 修** 厚生労働省難治性疾患等政策研究事業  
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

**編 集** ポンペ病診療ガイドライン作成委員会

**発行所** 株式会社 診断と治療社  
東京都千代田区永田町 2-14-2  
山王グランドビル 4階

**印刷所** 広研印刷株式会社

---





**Practical guideline  
for the management of  
Pompe disease 2017**

## I ポンペ病の概要



疾患概要

病態

病型・臨床症状

臨床検査と診断

治療と予後

## II クリニカルクエスチョン(CQ)

- CQ1 ポンペ病の診断において、病理学的検索は推奨できるか？
- CQ2 ポンペ病の診断において、濾紙血の GAA 活性測定は有用か？
- CQ3 ポンペ病に発症前治療は有効か？
- CQ4 酵素補充療法はポンペ病の生命予後を改善するか？
- CQ5 酵素補充療法はポンペ病の呼吸機能を改善するか？
- CQ6 酵素補充療法は運動機能を改善するか？
- CQ7 酵素補充療法はポンペ病の心筋症を改善するか？
- CQ8-1 酵素補充療法はポンペ病の神経合併症である脳血管障害を改善するか？
- CQ8-2 酵素補充療法はポンペ病の神経合併症である白質病変を改善するか？
- CQ8-3 酵素補充療法はポンペ病の神経合併症である難聴を改善するか？
- CQ9-1 酵素補充療法はポンペ病の合併症である難治性下痢を改善するか？
- CQ9-2 酵素補充療法はポンペ病の合併症である構音障害を改善するか？
- CQ10 ポンペ病において酵素補充療法の治療開始時期は治療の有効性に影響するか？
- CQ11 ポンペ病において、遺伝子型は酵素補充療法の有効性に影響するか？
- CQ12 食事療法はポンペ病に推奨できるか？
- CQ13 理学療法はポンペ病に推奨できるか？
- CQ14 人工呼吸療法はポンペ病の生命予後を改善するか？
- CQ15 ポンペ病の経過観察に骨格筋画像は有効か？



**Practical guideline  
for the management of  
Pompe disease 2017**



## I ポンペ病の概要

疾患概要

病態

病型・臨床症状

臨床検査と診断

治療と予後

## II クリニカルクエスチョン(CQ)

- CQ1 ポンペ病の診断において、病理学的検索は推奨できるか？
- CQ2 ポンペ病の診断において、濾紙血の GAA 活性測定は有用か？
- CQ3 ポンペ病に発症前治療は有効か？
- CQ4 酵素補充療法はポンペ病の生命予後を改善するか？
- CQ5 酵素補充療法はポンペ病の呼吸機能を改善するか？
- CQ6 酵素補充療法は運動機能を改善するか？
- CQ7 酵素補充療法はポンペ病の心筋症を改善するか？
- CQ8-1 酵素補充療法はポンペ病の神経合併症である脳血管障害を改善するか？
- CQ8-2 酵素補充療法はポンペ病の神経合併症である白質病変を改善するか？
- CQ8-3 酵素補充療法はポンペ病の神経合併症である難聴を改善するか？
- CQ9-1 酵素補充療法はポンペ病の合併症である難治性下痢を改善するか？
- CQ9-2 酵素補充療法はポンペ病の合併症である構音障害を改善するか？
- CQ10 ポンペ病において酵素補充療法の治療開始時期は治療の有効性に影響するか？
- CQ11 ポンペ病において、遺伝子型は酵素補充療法の有効性に影響するか？
- CQ12 食事療法はポンペ病に推奨できるか？
- CQ13 理学療法はポンペ病に推奨できるか？
- CQ14 人工呼吸療法はポンペ病の生命予後を改善するか？
- CQ15 ポンペ病の経過観察に骨格筋画像は有効か？