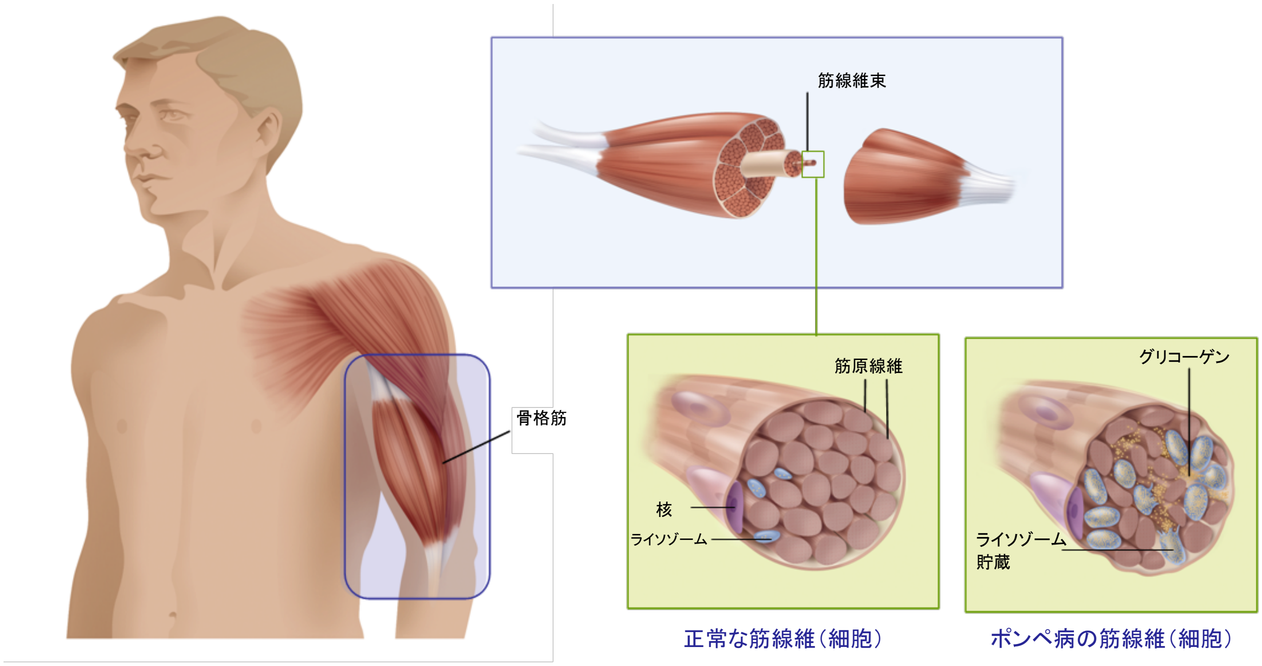
ポンペ病の徴候と症状

ポンペ病は進行性の希少疾患で、両親共に欠陥遺伝子を持っている場合、その子どもに遺伝的に受け継がれます。ポンペ病と診断された人は、**酸性αグルコシダーゼ（GAA）**または**酸性マルターゼ**と呼ばれる酵素を十分に持っていません。この酵素は筋細胞に貯蔵される糖の一形態である**グリコーゲン**の分解に必要です。筋細胞中にグリコーゲンが過剰に蓄積されると、細胞が損傷を受け、筋肉が正常に機能できなくなります。この酵素は**ライソゾーム**と呼ばれる細胞の一部にみられるため、ポンペ病はしばしば**ライソゾーム貯蔵障害**とも呼ばれています。蓄積される物質がグリコーゲン（糖原）であることからポンペ病は糖原病（GSD）とも呼ばれ、ポンペ病は筋肉に影響を与えることから、**神経筋疾患**とも呼ばれます。ポンペ病の症状は乳幼児から成人まで いつでも現れますが、患者は乳児発症型または遅発型ポンペ病のいずれかの診断を受けます。このパンフレットでは、治療をしなかった場合のポンペ病の自然歴について説明します。なお、ポンペ病には、世界中のほとんどの国で受けられる商業的に利用可能な治療法があり、多くの患者の進行を遅らせたり止めたりすることができます。この治療法については、他のパンフレットでご紹介します。



筋細胞（線維）は、まとまって束になっています。各細胞は**筋原線維**の帯からできています。ライソゾームと呼ばれる筋細胞の一部でグリコーゲンが蓄積し始めます。これによって、**ライソゾーム**が拡張し、大きな空間を占めるようになって、筋細胞が傷害されます。グリコーゲンが細胞外にも浸出し、筋細胞をさらに傷害します。

よくある質問:

Q:症状が最初に現れた年齢によってポンペ病の重症度はどのようになりますか?

A:筋肉組織にグリコーゲンが徐々に蓄積し、筋力低下が進行するという一般的な経過は、すべてのポンペ病患者に共通しています。ポンペ病のスペクトラムは幅広く、重症の古典的乳児発症型から軽症の遅発型まで様々です。ポンペ病の重症度は、発症年齢、臓器障害、筋障害(骨格筋、呼吸筋、心筋)の重症度、進行速度によって異なります。

用語の統一を図るために、ポンペ病は以下のように分類されます。

- 古典的乳児型ポンペ病
- 非古典的乳児型ポンペ病
- 遅発型ポンペ病

Q:古典的乳児型ポンペ病や非古典的乳児型ポンペ病の徴候や症状にはどのようなものがありますか?

A:<u>古典的乳児型ポンペ病</u>:進行が急速で致命的であり、生後6カ月までに発症することが多くなります。筋力の極端な低下(筋疾患)が最も顕著な症状です。ポンペ病の赤ちゃんは、筋緊張が弱く(緊張低下)、「ぐにゃぐにゃして」おり、頭をもたげることができません。通常、運動技能の獲得は遅く、獲得した運動技能は失われることがあります。お座り、ハイハイ、立ち上がりができないかもしれません。筋力低下が急速に進行します。呼吸したり、吸いこんだり、飲みこんだりすることが非常に困難となります。心臓が肥大し(心肥大)、肝臓が肥大し(肝腫大)、舌が肥大します(巨大舌)。また、体重が増えず、予想された速度で成長せず(発育不全)、呼吸障害を伴うことがあります。心筋は徐々に弱くなり、心不全や呼吸不全を起こします。未治療の場合、この型のポンペ病は生後1年以内に死に至ります。これはポンペ病の最も重度の病型です。

精神面での発達には影響はないようです。

<u>非古典的乳児型ポンペ病</u>:通常、1歳までに発症します。寝返りやお座りなどの運動技能の遅れや進行性の筋力低下が特徴です。心臓が異常に大きくなり(心肥大)、最も重症の乳児と同様の心不全を起こすことがありますが、進行速度はそれほど速くありません。心臓障害がごく軽度、またはまったく認められず、主要な所見として早期の筋障害が認められる場合もあります。筋力低下は重篤な呼吸障害を引き起こす可能性があり、未治療の場合、この型のポンペ病の子どもは幼少期までしか生きられません。

Q:遅発型ポンペ病の徴候や症状にはどのようなものがありますか?

A:遅発型ポンペ病は、小児期、青年期、または成人期になるまで発症しません。しかし、生後1年以内の早い時期に発症する場合もあります。遅発型ポンペ病は通常、乳児型よりも軽度であり、心臓障害を伴う可能性は低くなります。遅発型ポンペ病患者のほとんどは、特に脚や胴体(呼吸を制御する筋肉を含む)に、進行性の筋力低下を経験します。

ポンペ病の徴候と症状

小児期に症状が初めて現れたポンペ病の子どもは、身体活動を行う際に、他の同年齢の子どもに遅れずについていくことが難しくなります。成人では疲れやすく、運動したり階段を上ったりすると息切れすることがあります。腰痛になる人もいます。心臓や肝臓の肥大は乳児発症型ポンペ病の典型的な症状ですが、これは遅発型ポンペ病ではめったにみられません。筋力低下が進むと、患者は多くの場合車椅子を使用するようになり、補助換気が必要になることもあります。

ポンペ病は、人間が呼吸に用いる最も重要な筋肉のひとつである横隔膜に影響を及ぼします。横隔膜は肺と心臓のすぐ下にあり、腹部と胸部を分けています。横隔膜が弱くなるにつれ、呼吸がしにくく、特に睡眠中の呼吸が困難となります。その結果、早朝性頭痛や日中の眠気が生じます。他の重大な筋力低下が認められる前に、横隔膜の筋力低下が明らかになることもあります。補助換気についてのさらに詳しい情報は、パンフレット『ポンペ病における呼吸障害』をご覧ください。

ポンペ病のもうひとつの一般的な特徴は、足腰の弱りで、歩行時によろめいたり、よたよた歩きになったりします。筋肉痛になったり、頻繁に転んだりすることもあるでしょう。赤ちゃんは、ハイハイする、立つ、歩くなどの発達のポイントに到達できません。子どもでは前弯症（スウェイバック）、後弯症（猫背）、側弯症（左右に弯曲）といった背骨の弯曲が頻繁にみられ、これは大人になっても続きます。

症状の進行速度はそれぞれ違っており、中には他の患者よりも症状が軽度の人もいることを心に留めておくことが重要です。成人発症型ポンペ病は、20代～60代で発症することもあります。

Q：疲労は遅発型ポンペ病の重要な特徴ですか？

A：疲労はポンペ病の成人によく見られる症状であり、患者の生活に支障をきたすほどの影響を及ぼす可能性があります。最近まで、ポンペ病における疲労はあまり注目されておらず、構造的な評価も行われていませんでした。疲労は、軽症と重症の両方の成人ポンペ病患者に広くみられます。疲労重症度スケール（FSS）は、ポンペ病の疲労を評価する上で有用なツールであると考えられています。疲労と臨床的うつ病の一部の症状は共通しているため、FSSは、この2つを区別するよう設計されています。FSSは、患者が自身の疲労度を評価する短い質問票に回答するというものです。

骨格筋や呼吸筋の筋力低下に関連する症状の他に、疲労などの非運動性症状も、患者の生活に支障をきたすほどの深刻な影響を及ぼす可能性があります。疲労は非特異的で主観的な訴えであることが多いため、定義が困難です。「精神的、身体的、もしくはその両方の極度かつ持続的な倦怠感、脱力または衰弱状態」、および「自発的な活動やその継続が困難な状態」という2つの定義が提案されています。疲労は多くの慢性疾患でよく見られる症状ですが、ポンペ病ではほとんど注目されておらず、散発的に報告されているにすぎません。

疲労に対して最適な治療を行うには、ポンペ病で疲労が顕著に現れる理由を知ることが重要です。最近の総説では、神経障害における疲労への「中枢性」および「末梢性」の要素の寄与が議論されています。ポンペ病では、筋力低下に起因する末梢性疲労が原因であるというのが、おそらく最も有力な説明です。ポンペ病における疲労と特に関係が深いのは呼吸筋の筋力低下です。呼吸不全になると睡眠が分断され、日中の眠気や疲労につながります。

疲労はポンペ病の成人患者に高頻度でみられます。罹病期間には関係なく、軽症および重症の両方の患者にみられます。FSSは、ポンペ病の成人患者を対象とした疲労評価に有用なツールであると考えられます。病態生理学的メカニズムを解明し、疲労管理の目標を明確にするには、さらなる研究が必要です。

ポンペ病の徴候と症状

Q:痛みや疲労は遅発型ポンペ病の特徴ですか？

A:痛みや疲労はポンペ病に特有のものではありませんが、患者の生活に大きく影響を与える可能性があります。IPA-Erasmus MCによるポンペ病調査[参考文献2]により、参加した患者の76%が疲労を経験し、46%が体の1つ以上の部位、主に上腕と脚に「しばしば」または「いつも」痛みを感じていることが明らかになりました。

ポンペ病における痛みについて詳しい研究はあまり行われていませんが、成人患者の疲労については、疲労重症度スケール（FSS）を用いてより詳しく研究されています。研究の結果、疲労は重症患者だけでなく、まだ軽症で他の訴えが限定的な患者にもみられることがわかっています。ポンペ病の成人患者では、疲労も重要な初期症状であると留意することが重要です。

疲労の最善の治療法を見つけるには、まず、なぜ疲労がポンペ病において重要な症状なのかを知る必要があります。総説[1]では、ポンペ病における疲労は筋力低下によって引き起こされる可能性が高く、筋易疲労性の亢進につながると考察されています。しかし、患者はより全身的な疲労感を経験することもあり、これは過度の身体的負担を防ぐための脳からのフィードバック機構によって引き起こされる可能性があります。ポンペ病における疲労の原因についてはほとんど知られていないため、このテーマに関するさらなる研究が必要です。

ポンペ病における疲労と特に関係が深いのは呼吸筋の筋力低下です。呼吸不全になると睡眠が分断され、日中の眠気や疲労につながります。したがって、過度の疲労を訴える患者には、座位および仰臥位での肺機能検査が適応となります。夜間の低換気やその他の睡眠障害が現行の疲労症状を引き起こしているかどうかを検出するために、睡眠検査（睡眠ポリグラフ）も適応となります。

Q:正しい診断がおりるまでに時間がかかることがあるのはなぜですか？

A:ポンペ病は、4万人に1人という確率で発症する非常にまれな病気です。乳児型のポンペ病では、症状が独特で急速に進行することから特異的診断が下せるため、ポンペ病だと認識することは比較的容易です。

ポンペ病の徴候や症状は様々で、ヴェルドニッヒ - ホフマン病、多発性筋炎、ベッカー型／デュシェンヌ型筋ジストロフィー、肢帯筋ジストロフィーなどの他の疾患の徴候や症状と共通しているため、ポンペ病の認識が困難な場合があります。年長児や成人では、診断の遅れは平均7年と報告されています。ポンペ病の診断は、酸性αグルコシダーゼ（GAA）酵素活性を測定することで確定できます。現在では、乾燥血液スポット、混合白血球、リンパ球でGAA活性を正確に測定できます。

Q:ポンペ病にかかると、健康上どのような問題が発生しますか？

A:ポンペ病に伴って生じる進行性の筋力低下と呼吸障害により、呼吸器系の感染症、睡眠時無呼吸（睡眠中に呼吸が止まる）、飲み込みにくさ（嚥下困難）、脊柱側弯症、拘縮（筋緊張）、腰痛のリスクが増大します。ポンペ病によって生じる健康上の問題についてのさらに詳しい情報は、パンフレット『健康上の共通の懸念』をご覧ください。

Q:ポンペ病の治療法はありますか？

A:第一世代および第二世代酵素補充療法は、現在、いくつかの国で利用可能です。

研究者は、症状の進行を遅らせたり、疾患そのものを治癒したりする他の方法についても研究しています。このようなアプローチについてのさらに詳しい情報は、「ポンペ病と遺伝子治療における医療の進歩」と題したPompe Connectionsのパンフレットをご覧ください。支持療法を用いてポンペ病の症状を抑えることもできます。このような療法によって、患者は体が楽になり、できるかぎり通常の生活を送れるようになります。

参考文献 1
Pompe disease diagnosis and management guideline
Genetics in Medicine
ACMG Work Group on Management of Pompe Disease:, Priya S. Kishnani, MD,[1] Robert D. Steiner, MD (Chair),[2] Deeksha Bali, PhD,[1] Kenneth Berger, MD,[3] Barry J. Byrne, MD, PhD,[4] Laura Case, PT, DPT,[1] John F. Crowley, JD, MBA,[5] Steven Downs, MD,[6] R. Rodney Howell, MD,[7] Richard M. Kravitz, MD,[1] Joanne Mackey, CPNA,[1] Deborah Marsden, MBBS,[8] Anna Maria Martins, MD,[9] David S. Millington, PhD,[1] Marc Nicolino, MD, PhD,[10] Gwen O'Grady, MA,[1] Marc C. Patterson, MD, FRACP,[11] David M. Rapoport, MD,[12] Alfred Slonim, MD,[13] Carolyn T. Spencer, MD,[4] Cynthia J. Tifft, MD, PhD,[14] and Michael S. Watson, PhD[15]

参考文献2
Pompe disease in children and adults: natural course, disease severity and impact on daily life; results from an international patient survey, Marloes Hagemans

さらに詳しく知りたい方は：「さらに詳しい情報を得るには」のセクションをご覧ください。

本発行物は扱っている事柄に関する一般情報を提供することを目的として作成されています。International Pompe Association が医療などの専門サービスを提供していないという理解のもと、International Pompe Association による公共サービスとして本発行物が提供されています。医療は常に変化する科学です。診療においては人的ミスや変更が発生するため、このような複雑な資料の精確さを保証することは不可能です。本発行物の情報については別の情報源、特にかかりつけの医師に確認することが必要です。