

糖質代謝異常、赤血球代謝異常および先天性胆道異常に関する研究

(分担研究：効果的な小児慢性特定疾患治療研究事業の推進に関する研究)

研究協力者：成澤邦明

共同研究者：松原洋一、赤沼 順

要旨：小児慢性特定疾患治療研究対象疾患である先天代謝異常のうち、(1)糖代謝異常、(2)赤血球代謝異常、(3)先天性胆道異常について、文献検索を行い、発症頻度・診断・治療法を調査した。先天性胆道異常以外の疾患は稀であるが、その中でも比較的頻度の高い疾患である6項目10疾患を選び、解説と最新の診断法・治療法についてマニュアルを作成することにした。Medlineでの検索で1991年から1996年までの5年間で見られた新しい治療法として組み替えヒトG-CSFによる糖原病1b型の治療がある。診断ではわが国の糖原病1a型の診断に遺伝子診断が有用であることが報告された。

見出し語：糖代謝異常症、赤血球代謝異常、先天性胆道異常症、糖原病1a型、糖原病1b型

研究目的：従来より以上に有効かつ患児に親切な医療支援を行うために、疾患の解説と治療のマニュアルを作成することを目的とする。我々に与えられた課題は(1)糖代謝異常、(2)赤血球代謝異常、(3)先天性胆道異常である。本研究報告ではこれらの中から比較的頻度の高い疾患を選び、解説と最新の診断法・治療法についてマニュアルを作成するための準備状況、および、新しく開発された糖原病1a型の遺伝子診断について述べる。

方法：糖代謝異常および赤血球代謝異常の頻度はThe metabolic and molecular bases of inherited disease (7th edition) によった。

最近5年間に開発された新しい診断法・治療法はmedline によった。

日本人糖原病患者の遺伝子解析：塩基配列は、患者の末梢血からのゲノムDNAを鋳型として増幅した各エクソンとエクソン-イントロン境界部を、ThermoSequenase を用いたダイレクトシーケンス法で解析した。ミスセンス変異については発現実験を行い、スプライシング異常はリンパ芽球を用いた異所性mRNAを解析することによって確認した。日本人糖原病1a型患者に高頻度に認められるg727t変異および数例の患者に認められるR170X変異の検出法として、アレル特異的PCR法を用いた。

結果：1) マニュアル用疾患の選択：先天性胆道閉鎖症の頻度は10,000~13,000出生に一人であ

* 東北大学医学部病態代謝学教室

り、先天性胆管拡張症はその約1/3と云われている。昨年度の小児慢性特定疾患治療研究事業給付対象者数は前者は421件、後者は398件となっており、高頻度であることを裏付けている。これに対して糖質代謝異常症や赤血球代謝異常症で小児慢性特定疾患治療研究事業給付対象者になった例が全くなかったのは理解に苦しむ。新生児マス・スクリーニングの対象疾患であるガラクトース血症（頻度1/40,100）を除けば、我が国の糖質代謝異常症や赤血球代謝異常症の頻度は不明である。しかし、これまでの文献への記載や学会での報告例から感じとれる頻度は表1に示した欧米での頻度とほぼ並行しているように思われる。従って、マニュアル用疾患として以下の疾患を選んだ。

1. 糖質代謝異常

- a. 肝型糖原病（I、III、IV、VI、VIII型）
- b. 糖原病II型
- c. ガラクトース・フルクトース代謝異常症（ガラクトース血症、果糖不耐症、FDPase欠損症）
- d. 先天性高乳酸血症（ピルビン酸脱水素酵素欠損症、ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症）

2. 先天性胆道異常

- a. 先天性胆道閉鎖症、先天性胆管拡張症

3. 赤血球代謝異常

- a. 酵素異常による先天性溶血性貧血（ピルビン酸キナーゼ欠損症、グルコースリン酸イソメラーゼ欠損症）

2) 新しい治療法：糖原病1b型には好中球減少や機能（遊走能、食食能、殺菌能）異常があり、それに伴う易感染性がある。細菌性の肺炎、

表1 糖代謝異常症および赤血球代謝異常症の頻度

疾患名	頻度
糖原病1a型	～1:100,000
糖原病1b型	～1:200,000
糖原病III型	～1:125,000
糖原病VIII型	～1:125,000
糖原病II型	～1:100,000
ガラクトース血症	1:40,100
果糖不耐症（スイス）	1:20,000
FDPase欠損症	>88例
PDH欠損症	<1:250,000
ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症	<1:250,000
ピルビン酸キナーゼ欠損症（白人）	<1:20,000

中耳炎、皮膚膿瘍、全身性膿皮症、尿路感染症などの感染症を繰り返したり、また頑固な再発性潰瘍性口内炎、慢性炎症性腸炎、脳膿瘍などを来した症例も報告されている。これらに対して組換えヒトG-CSFは極めて有効で、好中球減少や機能異常は改善し、急性感染症や慢性炎症に著効を示したとの報告が散見された。

3) 新しい診断法：

- a. 先天性胆道閉鎖症；新しいスクリーニングや診断法として、便色調カラーカード法や便中ビリルビンを定量する近赤外光法が提唱された。
- b. 日本人糖原病1a型の遺伝子診断；糖原病1a型はglucose-6-phosphatase (G6Pase)欠損によって低血糖とそれにとまなう高乳酸血症、高脂血症、高尿酸血症を呈し、肝臓や腎臓に多量のグリコーゲンが蓄積する常染色体劣性遺伝疾患である。肝腫大や低身長、それに特徴的臨

床検査所見から糖原病 1 型としての臨床診断は比較的容易であるが、この中には糖原病 1b 型や 1 c 型が含まれており、確定診断には生検肝による G6Pase 活性の測定が必要である。

最近、G6Pase 遺伝子が単離され患者の遺伝子解析が可能になった。我々は 6 例の日本人患者の変異解析を行い、2 種類のミスセンス変異 (R83H, P257L)、ナンセンス変異 (R170X) および 2 種類のスプライシング異常 (g727t, IVS Int-1) を同定した。ミスセンス変異およびナンセンス変異のいずれも、COS7 細胞を用いた発現実験より病因であることが確認された。生検肝の mRNA の RT-PCR の結果から、g727t 変異を持つアレルでは、スプライシングの際に、エクソン 5 の前半 91bp が欠失することが確認された。同様の結果はリンパ芽球の異所性 mRNA を用いても得られた。我々がアレル特異的 PCR 法を用いて検討した日本人患者 20 例および Kajihara らの 9 例、西垣らの 16 例の結果を表 2 にまとめた。患者 45 例、90 アレル中 79 アレル (87.8%) が g727t 変異であり、実際にこの変異のホモ接合であった患者は 45 例中 36 例で 80% に及んだ。次いで多いのが R170X 変異で 5 アレル (5.6%) 検出された。これら 2 種類の変異を検出する遺伝子診断法で、日本人患者のほぼ 90% が確定診断されることになる。

従来、糖原病 1 a 型の確定診断には患者に負担のかかる肝生検が必須であったことから、遺伝子診断の確立は患者にとって福音であろう。

表 2 日本人糖原病 1 a 型の変異頻度

変異	アレル数	%
g727t	79	87.8
R170X	5	5.6
P257L	2	2.2
R83H	1	1.1
IVSn-1	1	1.1
G122D	1	1.1
?	1	1.1

90



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要旨:小児慢性特定疾患治療研究対象疾患である先天代謝異常のうち、(1)糖代謝異常、(2)赤血球代謝異常、(3)先天性胆道異常について、文献検索を行い、発症頻度・診断・治療法を調査した。先天性胆道異常以外の疾患は稀であるが、その中でも比較的頻度の高い疾患である6項目10疾患を選び、解説と最新の診断法・治療法についてマニュアルを作成することにした。Medlineでの検索で1991年から1996年までの5年間で見られた新しい治療法として組み替えヒトG-CSFによる糖原病1b型の治療がある。診断ではわが国の糖原病1a型の診断に遺伝子診断が有用であることが報告された。