

肝型糖原病の病型に関する研究

北 川 照 男

大 和 田 操

崎 山 武 志

(日本大学医学部小児科学教室)

は じ め に

肝型糖原病は、わが国においては比較的頻度の高い先天性糖質代謝異常症で、フェニルケトン尿症と同じ位の発生頻度ではないかといわれている。しかし、症状は類似しているが、単一の疾患ではなく、酵素異常によって幾つかの病型に分類されている。その一部の病型は、低血糖や高乳酸血症、高脂血症、高尿酸血症などが激しく、乳幼児期の発育障害を予防するために、グルコース夜間持続注入療法が試みられている。また、このような症状が強くない症例においても、長期経過において肝癌を併発するものがあるなど、その予後が比較的不良の場合が少なくないので、各病型に適した治療と長期管理が必要である。そして、早期に各病型の糖原病を診断することが重要であるが、われわれは過去10年間に30例の肝型糖原病の病型診断を行ったのでその診断の問題点、病型別頻度を報告する。また一部の症例については、新しい治療を試みたので、その治療成績について報告する。

研究対象および研究材料

肝型糖原病が疑われた30例を病型診断の対象とし、これらの症例の一部、すなわちそのうちの17例から得られた生検肝組織、および1例から得られた生検筋組織、ならびに18例から得られた血球を研究材料とした。

研 究 方 法

1. 肝型糖原病の病型スクリーニング

肝型糖原病のうちI型およびIB型は低血糖が強くみられ、血清乳酸値、尿酸値、中性脂肪が著しく増加するので、患児の空腹時血液について上記の検査を施行した。

また、ガラクトース負荷後の血糖上昇やグルカゴン負荷後の血糖、乳酸値の変動が病型診断をする上で参考となるので、1.75 g/kg のガラクトースおよびグルコースを経口負荷して、30, 60, 90, 120, 180分後の血糖および乳酸を測定すると共に、0.03 mg/kg のグルカゴンを筋注して糖負荷試験の時と同様に、経時的にグルコースと血清乳酸値を測定した。なお、グルカゴン負荷試験は空腹時、および食後3時間で施行した¹⁾。

これらの成績と、Fernandes²⁾³⁾が報告した各病型の血糖および血清乳酸値の変動パターンとを比較して、肝型糖原病の病型スクリーニングを行った。

2. 糖原の定量と糖原の構造のスクリーニング

肝、筋のグリコーゲンを TCA で抽出し、エタノールで沈澱させ、Anthron 法にて比色定量した。赤血球のグリコーゲンは TCA で抽出し、透析して後に Anthron 法で比色定量した。これらの糖原の構造のスクリーニングは、iodine complex の紫外外部吸収測定で行った。

3. 酵素分析

1) glucose-6-phosphatase (G6Pase と略す)。

肝 homogenate と G6P とを incubate し、生じた glucose を glucose oxidase 法で測定して G6Pase を測定するか、酵素と ^{14}C で標識された G6P とを incubate し、残存する ^{14}C -G6P を Ba 塩として沈澱させ、上清中に存在する酵素反応で生成された ^{14}C -glucose を、その放射能で測定した。酵素液中に強い G6Pase 活性が存在する場合は、基質として G6P を使用し、活性が低いと思われる時は ^{14}C -G6P を基質として使用した。

2) debranching enzyme

酵素液としては肝 homogenate および白血球 homogenate を使用し、酵素液、グリコーゲン、および ^{14}C -glucose を incubate, ^{14}C -glucose をグリコーゲンにとり込ませる。incubate mixture に存在するグリコーゲンの沈澱、洗滌、溶解を反復して、残存する ^{14}C -glucose を除去し、グリコーゲンの放射能を測定して、グリコーゲンにとり込まれた ^{14}C -glucose、すなわち debranching enzyme 活性を測定した。

3) phosphorylase

肝、または白血球 homogenate をグリコーゲンと共に incubate し、生成された G1P を phosphoglucomutase を添加することにより G6P とし、この incubate mixture に glucose 6 phosphate dehydrogenase と NADP を添加し、G6P の量に応じて生成される NADPH の量を紫外吸収で測定し、phosphorylase 活性とした。

研 究 成 績

1. 病型スクリーニング成績

肝 G6Pase 活性の低下を証明して、I 型と酵素学的に診断した 6 例の全例において、血中乳酸、ならびにトリグリセライドの著しい増加を認め、血清トリグリセライドはしばしば $1,000 \text{ mg/dl}$ を超えるほど上昇した。そして、血清尿酸値も上昇し、これらの臨床検査値のみでも、他の病型と明らかに区別することが可能であった。また、肝 phosphorylase 活性および debranching enzyme 活性が正常であって、凍結肝 glucose-6-phosphatase 活性が正常であった肝型糖原病の 1 例を I B 型と診断したが、その血中乳酸値、トリグリセライド値および尿酸値は、I 型と診断した 6 例のそれらの値とほぼ同様で、I 型と I B 型とを血清乳酸値、トリグリセライド値、尿酸値などで鑑別するのは不可能のように思われた。

これらのⅠ型またはⅠB型の肝型糖原病についてグルコースとガラクトースの負荷試験を行い、またグルカゴン負荷試験を行って血糖と血清乳酸値の消長を検査したところ、その全例において Fernandes が報告したようなⅠ型のパターンを示すのが認められ、その診断的価値は高いと思われた。

しかし、肝または血球酵素分析でⅢ型またはⅣ型、Ⅵ型と診断された症例について、グルコース、ガラクトースおよびグルカゴン負荷試験を行ったところ、Fernandes が報告したようなそれぞれの病型のパターンを示したのは15例中11例（73.3%）であり、これらの負荷試験のみでⅢ型、Ⅵ型、Ⅳ型を鑑別するのは困難な場合があると思われた。

2. 生検組織および血球の生化学的分析の成績

生検肝組織の湿重量当りのグリコーゲン含量は、対照が2%以下であるのに対して、肝型糖原病では4.6~12.0%の範囲にあり、明かに増加していた。しかし、臨床経過と蓄積糖原量との関係などを考慮に入ると、病型とグリコーゲン含有量との間には、明かな相関関係はないものと思われた。また、Ⅱ型においては、肝グリコーゲンが増加していると共に、筋グリコーゲン量も明かに増加しており、Ⅲ型においては、肝グリコーゲンが増加しているばかりでなく、赤血球のグリコーゲン量が正常の2.5~3.0倍も増加しているのが認められた。

肝生検を施行した17例の肝型糖原病のうちで、G-6-Pase 活性の低下を認めたものは6例で、これらの症例は何れも血清乳酸値、トリグリセライド値、および尿酸値が高く、ガラクトース負荷試験、ならびにグルカゴン負荷試験で血中ブドウ糖の上昇がみられないので、糖原病ⅠA型と診断した。また、他の1例は、前にも述べたように、glucose-6-phosphatase 活性が10.5

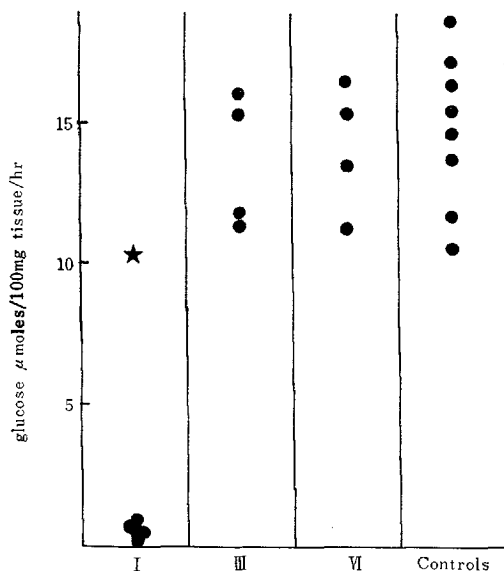


図1 肝型糖原病1例の肝生検組織の Glucose 6 phosphatase 活性
(注) ★はⅠB型と診断された

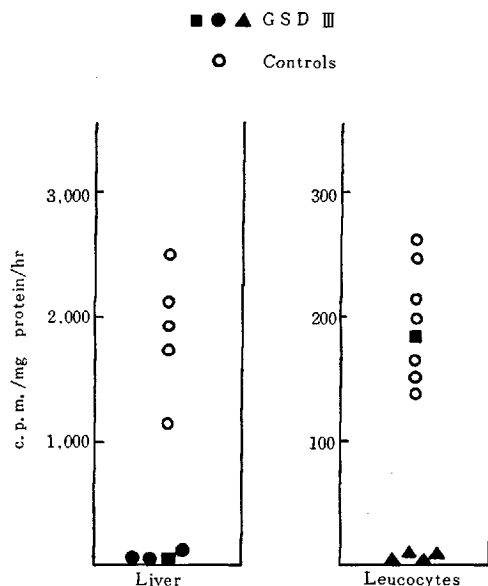


図2 肝および白血球の debranching enzyme 活性

glucose $\mu\text{moles}/100\text{ mg tissues/hr}$. であったが、その他の血清生化学的所見、ならびにガラクトース負荷試験、グルカゴン負荷試験の成績がI型と一致していたので、IB型と診断した。なお、この症例の肝酵素は凍結した組織で測定し、凍結保存前の活性は測定していないので、酵素学的にIB型と診断することはできなかった(図1)。

肝G-6-Pase活性を測定し、その活性が $1.5\text{ }\mu\text{ moles glucose}/100\text{ mg tissues/hr}$ 以下で、酵素学的にI型と診断した症例の血小板を分離し、 ^{14}C -glucose-6-phosphateを基質としてphosphatase活性を測定したが、対照から分離した血小板のphosphatase活性と有意の差異を認めなかった。したがって、糖原病I型の酵素診断は血小板を使用して行うことはできず、生検肝組織を使用して行うのがよいと思われた。

肝型糖原病17例の生検肝組織で、debranching enzyme活性が正常の5分の1以下を示したのは4症例で、これらの症例をIII型と診断した。また、肝組織でdebranching enzyme活性の低下を認めた1例を含めて18例の白血球のdebranching enzyme活性を測定した。その結果、4例において明らかな活性低下を認め、肝組織でdebranching enzyme活性の低下を証明した1例を含めて14例の肝型糖原病の白血球debrancherは正常であった。白血球のdebrancherが低下していた2例、および白血球のdebrancherが正常で肝のdebrancherが低下していた1例のガラクトース負荷試験成績は、負荷後明らかな血中グルコースの上昇を認め、グルカゴン負荷試験では、空腹時は血中グルコースの上昇を認めず、食後3時間では種々の程度にグルコースの上昇を認めたので、III型と診断した(図2)。

肝生検を施行した肝型糖原病17例のうち肝phosphorylase活性の低下を認めたのは4例で

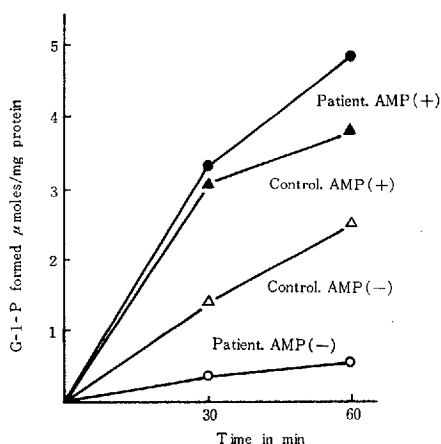


図3 肝型糖原病Ⅷ型が疑われた1例の白血球 phosphorylase 活性 (AMP添加の有無と活性の変化)

あったが、その活性低下はそれ程著明ではなく、正常肝組織が $0.45 \sim 0.72 \text{ OD}^{366}/\text{mg protein}/30 \text{ min}$ であるのに対して、それぞれ $0.31, 0.18, 0.11$, および $0.03 \text{ OD}^{366}/\text{mg protein}/30 \text{ min}$ であった。なお、これらの4症例の肝 G6Pase および debranching enzyme 活性は、正常であった。この4症例を含めて、18例の肝型糖原病の白血球の phosphorylase 活性を測定したところ、その7例に活性低下を認めた。このうちの6例は、ガラクトース負荷試験後に有意の血中グルコースの上昇を示し、空腹時および食後3時間で施行したグルカゴン負荷試験で、血中グルコースの上昇を示さなかったのでⅥ型と診断した。白血球の phosphorylase 活性が低かった他の1例は、図3に示すようにその incubation mixture に5' AMP を添加すると phosphorylase 活性が約10倍上昇し、正常の活性を示し、白血球 debranching enzyme も正常、赤血球グリコーゲン含量も正常で、空腹時および食後3時間で行ったグルカゴン負荷試験で明かな血中グルコースの上昇を認め、Ⅷ型と診断した。

以上の成績から、Ⅵ型およびⅧ型は、白血球の phosphorylase を測定することにより診断が可能と考えている。

3. 肝型糖原病の病型分類のまとめ

肝生検を施行した肝型糖原病17例を含めて30例の症例の病型診断を行った成績は、Ⅰ型11例、Ⅲ型8例、Ⅵ型またはⅧ型7例、分類不能4例であった。Ⅰ型と診断した11例中生検肝組織で G-6-Pase 活性の低下を証明したのは6例、その活性が正常であったがその他の検査成績からⅠB型と診断したのは1例、肝生検を施行できず止むなく白血球酵素を測定してⅥ型およびⅢ型が否定され、血清生化学的所見、各種負荷試験でⅠ型と診断したもの4例であった。Ⅲ型と診断した8例のうち4例は生検肝組織で debranching enzyme の低下を証明し、4例は白血球でその活性低下を証明した。Ⅵ型またはⅧ型と診断した7例のうち4例は、肝と白血球の両方で、2例は白血球のみで phosphorylase 活性の低下を証明し、他の1例は白血球 phos-

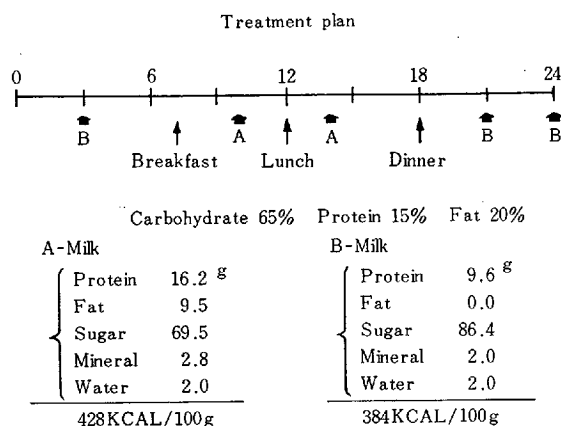


図4 夜間頻回食事による治療

phorylase が 5' AMP を添加しないと低く、添加すると正常となることを証明して、それぞれ VI 型、および VII 型と診断した。

そのほか、病型分類が不能であった 4 例中 2 例については肝生検組織で、他の 2 例は白血球で酵素を測定したが、確定診断に至らなかった。

4. 治療法の研究

これらの肝型糖原病のうちの I 型に対しては、グルコース、およびでんぷんを主な炭水化物とし、高炭水化物、低脂肪食を頻回に摂取するように指導し、III 型および VI 型、VII 型に対しては、高炭水化物、高蛋白食を頻回に摂取するように指導している。また、3 才と 28 才の肝型糖原病 I 型に対しては、一時期ブドウ糖を主成分とする治療用ミルクを夜間点滴胃内注入を行って治療し、その後は夜 9 時、12 時、朝 3 時、7 時に図 4 に示した治療用ミルクを投与する方法で治療して、肝腫大が 5 横指から 3 横指に、また血清 GOT 値が 150 U/ml 前後から 50 U/ml 前後に低下し、頻回にみられた鼻出血がみられなくなるなどの効果を示した。また、VI 型の 2 才と 5 才の 2 例についても、同様の治療を行ったところ、肝腫大は 4 横指から 2 横指に、血清 GOT 値は 120~80 U/ml から 30~40 U/ml へ低下し、時折みられた鼻出血がみられなくなるという効果を認めた。しかし、I 型においてみられる高トリグリセライド血症、高尿酸血症に対しては、これらの治療は明らかな効果を示さなかった。

考 按

肝型糖原病の病型別頻度については、各国から報告があり、米国では VI 型または VII 型と診断されたものが最も多く、91 例中 36 例 (39.5%)、次いで I 型 31 例 (34.1%)、III 型 24 例 (26.4%) であったと報告されている。またスウェーデンは、I 型、III 型、および VI 型または VII 型の頻度がほぼ同様で、28 例のうちそれぞれ 10 例、9 例、9 例の頻度であったといわれている。しかし、英国、イスラエル、フランス、ノールウェイなどでは、III 型が最も多いといわれ、特にイスラ

表1 Incidence of hepatic form of GSD

	I	III	VI or VII
U.S.A.	31	24	36
U.K.	6	7	3
Israel	4	22	4
France	3	10	3
Norway	1	15	4
Sweden	10	9	9
Japan	150	15	11

表2 Hepatic glycogenosis in Japan

	I	III	VI or VII	Unclassified
1933~1964 Tarui, et al.	80	1	—	—
1964~1973 Goya, et al.	70	14	11	—
Hosoya and Goya	8	3	—	2
Owada and Kitagawa	11	8	7	4

エル、フランス、ノールウェイでは、I型およびVI型またはVII型の頻度は少いと報告されている（表1）。

このように肝型糖原病の各型の頻度は各国によって異なり、わが国における病型頻度が注目されていたが、酵素診断を行った多数の症例について調査した病型頻度の報告はなかった。垂井らは、1933年から1964年までに報告された肝型糖原病を集めて、I型として報告されたもの80例、III型として報告されたもの1例であったと述べ、合屋らは、1964年から1973年の間に報告された肝型糖原病95例を調査して、I型70例、III型14例、VI型またはVII型11例であったと述べている（表2）。このようにわが国においては、III型、VI型またはVII型よりもI型の方が頻度が高いと考えられていたが、これらは酵素診断によるよりもむしろ臨床診断に基く報告であったので、病型診断の信頼度は低く、多数の症例について酵素診断を行った肝型糖原病の病型頻度に関する研究が必要と考えられていた⁴⁾。細谷および合屋は、13例の肝型糖原病を研究して、I型が8例、III型が3例、分類不能2例であったと報告していたので、わが国では、VI型およびVII型の症例が少いのではないかとも考えられた。しかし、われわれの今回の研究によると、酵素分析および生化学的分析、各種負荷試験による病型診断では、I型11例、III型8例、VI型またはVII型7例、分類不能4例で、その各型の頻度分布はスウェーデンのそれと類似していた。

Fernandes ら²⁾³⁾は、グルコース、およびガラクトース負荷試験による血中グルコース、乳酸の変動が肝型糖原病の各型によって異なることを報告し、またグルカゴン負荷後の血中グルコ

ースと乳酸の変動も病型によって差異のあることを報告した。このような臨床検査所見における各病型の特徴を利用して、病型診断が可能とされているので、酵素診断により病型が明らかにされている肝型糖原病についてこれらの検査を施行したところ、I型は著しい血清乳酸値、尿酸値、およびトリグリセライドの上昇と、ガラクトースおよびグルカゴン負荷後の血中グルコースの上昇を全く認めないことで、病型診断を比較的容易に行うことが可能と思われた。すなわち、I型は酵素診断の結果と臨床生化学的スクリーニング成績との間に一致が認められた。しかし、酵素診断でIII型、またはVI型・VIII型と診断された15例のうち11例が、Fernandesの示した病型別パターンと一致した臨床検査成績および負荷試験成績を示したが、4例はその判定がやや困難で、酵素分析の成績なしでは、その病型診断を行うことは、ほとんど不可能と思われた。

Debranching enzyme および phosphorylase は、肝組織のみならず、白血球にも存在し、白血球の酵素活性を測定しても酵素診断が可能とされている。しかし、白血球 debranching enzyme 活性は、正常でありながら、肝の酵素が欠損している症例があるといわれており⁵⁾、われわれの経験したIII型の中にも同様の症例が1例含まれていた。

糖原病 IB 型は、最近、成沢ら⁶⁾によりその代謝異常が解明された疾患であり、われわれはその1例の凍結肝生検組織の G6Pase を測定し、その活性が正常であることを証明したが、本例は後に再度肝生検を行い、成沢らによって、新鮮組織で G6Pase 活性が欠損していることが証明され、酵素学的にも、IB 型であることが確められている症例である。

肝型糖原病について、有効な治療法が開発されることが待たれていたが、1976年、Green⁷⁾らは、糖原病 I 型に夜間も持続的に栄養を与えることによって肝腫大の縮小、成長の促進、そのほか生化学的所見の改善などをみたと報告した。わが国でも、この方法による治療が次第に普及しつつあり、最近、各病型に適した特殊ミルクも開発されている。われわれも I 型の2例と VI 型の2例にこれを行って、その有効性を確認した。しかし、夜間持続的に栄養を補給するには、家庭でチューブ栄養を行われなければならない、危険を伴うことがあるので、われわれは夜間、頻回に特殊ミルクを与えることにより、これを長期間行い、チューブ栄養による方法とほぼ同様の効果を収めた。この方法の安全性は高いが、睡眠が妨げられる欠点があり、一層良い投与方法の検討が必要と思われた。

む す び

1) 30例の肝型糖原病の生検肝組織または、白血球およびその一部では両者を用いて酵素診断を行い、その診断を確認するために、臨床検査成績、ガラクトース負荷試験、グルカゴン負荷試験による病型スクリーニングを行って、わが国における肝型糖原病の病型別頻度を明らかにした。

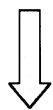
2) それによると、I型11例、III型8例、VI型またはVIII型7例、分類不能4例であり、病型別頻度はスウェーデンからの報告と類似していた。

3) これらの成績から, Fernandes らが報告した各種負荷試験による病型スクリーニング法は, I 型の診断においては信頼度が高いが, III 型, VI 型または VIII 型では判定が困難な場合が 30 % 位に認められた。

4) 最近, 肝型糖原病についての夜間持続栄養療法が普及しつつあり, 各病型に適した 3 大栄養素の配分組成をもつ特殊ミルクが開発されて試用されている。従って, 治療に先立って病型診断が必要であり, また各病型に適した持続栄養法を長期間, 安全に行うことが必要である。その目的に合致するものとして夜間頻回栄養法を採用しているが, その効果について報告した。

文 献

- 1) 大和田操: F 代謝機能検査. I. 糖代謝小児臨床検査—実施から評価まで—. 中尾享ほか編, 343~361 頁, 金原出版, 東京, 昭和 55 年.
- 2) Fernandes, J. et al.: A screening method for liver glycogen disease. Arch. Dis. Childh., **44**: 311~317, 1969.
- 3) Fernandes, J. et al.: Hepatic phosphorylase deficiency. Its differentiation from other hepatic glycogenoses. Arch. Dis. Childh., **49**: 186~191, 1974.
- 4) 山下文雄, 北川照男: 糖原病. 医学書院, 東京, 1975.
- 5) Deckelbaum, R.J. et al.: Type III. glycogenosis; Atypical enzyme activities in blood cells in two siblings. J. Pediat., **81**: 955~961, 1972.
- 6) Narisawa, K. et al.: A new variant of glycogen storage disease type 1. Probably due to a defect in the glucose-6-phosphate transport system. Biochem. Biophys. Res. Comm., **83**: 1360~1364, 1978.
- 7) Greene, H.L. et al.: Continuous nocturnal intragastric feeding for management of type I. glycogen storage disease. New Engl. J. Med., **294**: 423~425, 1976.



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



はじめに

肝型糖原病は,わが国においては比較的頻度の高い先天性糖質代謝異常症で,フェニールケトン尿症と同じ位の発生頻度ではないかといわれている。しかし,症状は類似しているが,単一の疾患ではなく,酵素異常によって幾つかの病型に分類されている。その一部の病型は,低血糖や高乳酸血症,高脂血症,高尿酸血症などが激しく,乳幼児期の発育障害を予防するために,グルコース夜間持続注入療法が試みられている。また,このような症状が強くない症例においても,長期経過において肝癌を併発するものがあるなど,その予後が比較的不良の場合が少なくないので,各病型に適した治療と長期管理が必要である。そして,早期に各病型の糖原病を診断することが重要であるが,われわれは過去10年間に30例の肝型糖原病の病型診断を行ったのでその診断の問題点病型別頻度を報告する。また一部の症例については,新しい治療を試みたので,その治療成績について報告する。