

# 糖原病Ⅰ型における夜間持続胃内栄養法

藪 内 百 治  
(大阪大学医学部小児科)

## 序 論

肝型糖原病の治療は従来頻回の炭水化物摂取に限定されていたが、Ⅰ型糖原病（G-6-Pase 欠損症）では、こういった食事療法にもかかわらず、代謝性アシドーシス、肝腫大、鼻出血、高脂血症、高尿酸血症、高度の成長障害が改善されえなかった。1970年代に入り、肝門脈—下大静脈吻合術、完全経静脈栄養、ついで24時間持続経管胃内栄養が、Ⅰ型糖原病における代謝異常および臨床症状を改善することが確認された。これらの方法の非実用性を改良し、実際的な方法として1976年 Greene らによって、昼間の頻回食事摂取と夜間の持続胃内栄養とを組み合わせた方法が提唱された。彼らの報告から5年以上が経過した現在、この方法による血液生化学的改善、成長の促進などは一時的なものでなく、長期的観点からも、効果的な治療法であることが確認されつつある。

われわれのグループでも、GSD Ⅰ型と診断のついた患児らを、従来食事療法と薬物による対症療法で follow してきたが、頻回の鼻出血、アシドーシスを繰り返すものが多く、全員が  $-2SD$  以下の低身長であった。今回は、糖原病患児のうち2人を対象に夜間持続胃内栄養を開始し、短期間における効果を検討したので、報告する。

## 対 象

症例1は肝生検で GSD Ⅰa 型と診断のついた5才の男児で、昭和54年以後外来で4年間 follow されており、症例2は肝生検はされていないが、臨床所見より GSD Ⅰ型と診断された4才の男児である。

## 方 法

患児らを夜間持続胃内栄養を目的として入院させ、治療開始前に、臨床所見・血液生化学・呼吸生理学的検査で評価をし、治療開始後2週間で検査所見の再評価、以後の臨床所見などの follow を行った。

食事内容は、糖質70%（ただしガラクトース・果糖を糖質の5%以内に制限）蛋白質15%脂質その他15%で、およそ3時間ごとの4回食、1日当りの総カロリーは100 kcal/kg とした。夜間持続胃内栄養開始後は、夜間に入るエネルギー分だけ、昼間の食事カロリーを減少させた。

表 1

|                   | HINEX-R              | ED-P               | MEIJI 8002                   |
|-------------------|----------------------|--------------------|------------------------------|
| Protein<br>g      | Casein<br>14.0       | Amino acid<br>12.3 | 9.6                          |
| FAT<br>g          | Rice oil<br>9.3      | 3.5                | 0                            |
| Carbohydrate<br>g | Rice dextrin<br>70.1 | 77.5               | Glucose 25.0<br>Dextrin 61.4 |
| Energy<br>Kcal    | 420                  | 390                | 384                          |

表1は、今回使用した栄養法の組成で、ハイネックス R, ED-P, 糖原病治療乳夜間用の明治8002である。3者とも炭水化物含有度は70%以上、ブドウ糖あるいはデキストリンよりなる。ハイネックスRは最も脂質含量が高く、明治8002は0%, ED-P はその中間である。ED-P はエレメンタルダイエットの小児用のもので、蛋白質はすべてアミノ酸の形をとっている。夜間胃内栄養として、症例1には ED-P を、症例2には8002を使用した。

## 目 的

- 1) 夜間のチューブ栄養の注入スピード、すなわち負荷量の決定—適量を、何を根拠に判断すればよいのか。
- 2) 夜間のチューブ栄養の内容の検討—ブドウ糖のみの溶液とその他のものとの比較。
- 3) 夜間のチューブ栄養の治療効果の判定。

## 結 果 及 び 考 察

### 1) チューブ栄養法のスピードに関して

図1は、症例1で早朝空腹時に患児に鼻腔チューブを挿入し、15%ブドウ糖溶液を注入した時の、各指標の経時変化である。初めの注入速度は、グルコース量にして8 mg/kg/min で、これは基礎代謝として消費する量にほぼ匹敵し、Stanley らによって推奨された夜間の注入量である。開始時、血糖は20 mg/dl と低く、乳酸・NEFA は著るしい高値で、生体のエネルギー消費を反映する呼吸商は、0.8 以下と低値であった。これは GSD I 型の患児では、低血糖のために体内で主にエネルギー源として、脂質が利用されているためと考えられる。開始後1時間を過ぎて、血糖の上昇がわずかで、他の指標に改善が見られないため、注入量を倍量に up した。以後急速に血糖は上昇し、2時間の時点で84 mg/dl となったので、高血糖を懸念し、以後は8 mg/kg/min に注入量を維持した。開始後6時間まで経過を追ったが、血糖は100 mg/dl 前後に安定し、乳酸は漸減したが、依然として、100程度の高値であり、NEFA は減少して正常化した。呼吸商(RQ)は低値のままほとんど不変であった。以上より、8 mg/kg/min という速度は、血糖値を安定させておくには適量だが、低血糖時の投与量としては不

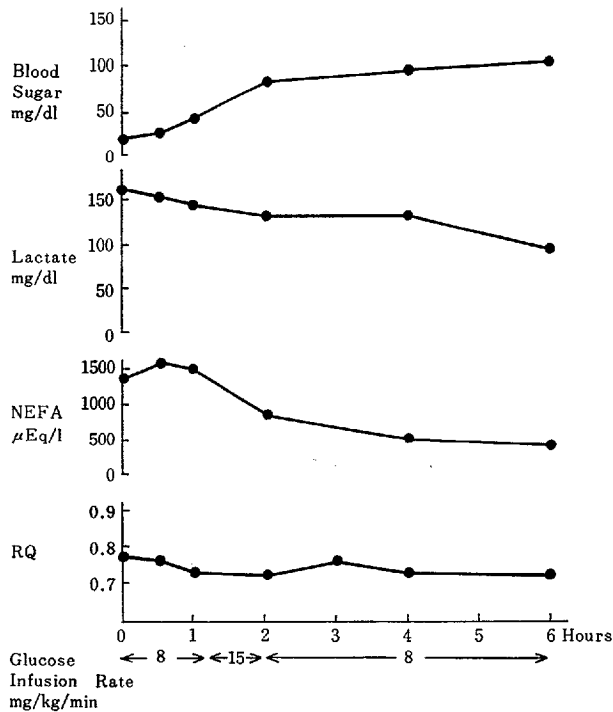


図1 15% Glucose Continuous intragastric feeding

足だといえる。

次に空腹時に15%ブドウ糖溶液を最初の3時間は15 mg/kg/min で、以後の3時間は8 mg/kg/min の速度で注入し、6時間の各指標をみた。図2中の open circle がその経過である。

血糖は急速に上昇して1時間で正常化し、以後も上昇するが、3時間値をピークにしてほぼ安定し100前後となる。乳酸は漸減して6時間後には74 mg/dl となり、図1に比べ、より低下している。NEFA の低下は乳酸より早く、2時間で正常化し、血糖の上昇に伴ってインシュリンもやや増加を示すが、ピークの3時間で16  $\mu\text{U/ml}$  と低反応である。RQ は一般に正常児では、糖質を負荷することによって上昇するが、この症例では、最初の1～2時間で低下が起こり、その後上昇して、6時間後には0.94と正常化した。最初 RQ が上昇しにくい理由は、GSD I 型では持続する低血糖に対処するため、糖質依存が小さくなっており、血糖の上昇に伴うインシュリン増加の反応が遅れるためと考えられる。糖質の負荷を3時間以上続け、血糖値・インシュリン値がある一定レベルを越えた段階で初めて RQ は上昇し、正常に近づく。しかしながら、RQ 値がなぜ初期に減少したのかという点は意味不明で、症例2についても同様の現象が確認され、「糖質負荷で RQ が低下する」という paradoxical な現象は、今後の検討を要する。

## 2) チューブ栄養の成分差の比較

図2において、closed circle は20%ハイネックスRを用いた経過を示す。

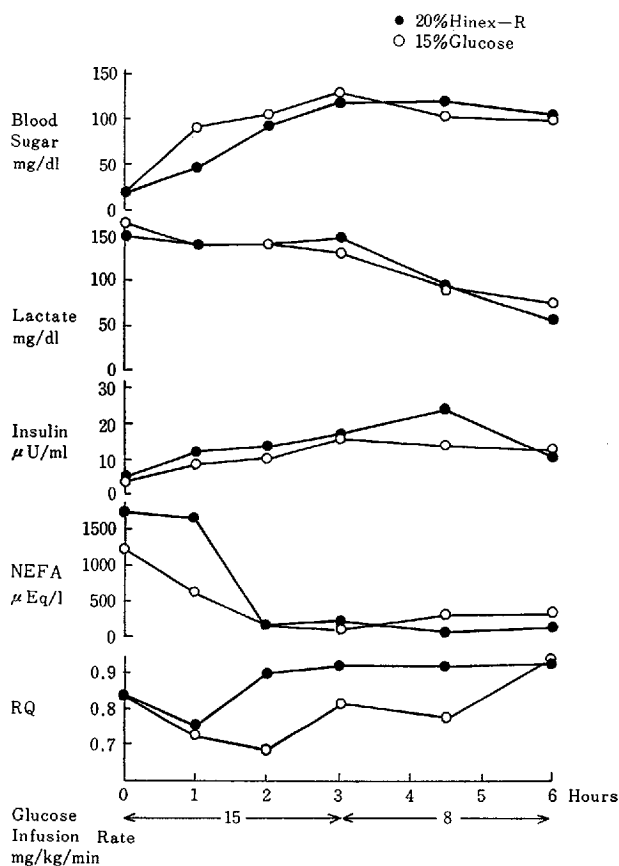


図2 15% Glucose と20%ハイネックスRの比較

血糖およびインシュリンの上昇、乳酸、NEFAの低下、RQの初期減少・その後の正常化—各指標とも、15%ブドウ糖溶液と20%ハイネックスRで同じ傾向を示した。ただしRQ値に関しては、ハイネックスRで早期に上昇が見られた。血中アミノグラムは、開始前のアラニンが約700 nmol/mlとやや高値を示していたが、開始後6時間でもその値に著変なく、両者とも同じ傾向であった。脂質では、ハイネックスR投与の時にトリグリセリドおよびカイロミクロンの上昇が見られたが、これは単に外因性の脂質が血中に増加したことを示している。

以上より、糖のみの負荷と蛋白質・脂質・糖の混合物の負荷との間で、本質的な差はないが、後者の方が生体のエネルギー代謝を早期に改善する可能性があると考えた。

### 3) 治療効果

夜間チューブ栄養開始後2週間の血液生化学・呼吸生理学的な効果を表2に示す。

図3は症例1の血糖・乳酸および内分泌の日内変動の変化である。

治療開始後2週間で夜間および早朝の極端な低血糖が改善され、最低でも50 mg/dl以上に保たれ、乳酸値は40 mg/dl以下となって、著るしい高乳酸血症もコントロールされている。

表2 Biological responses to treatment

|                            |            | Normal<br>range | Case 1 |            | Case 2 |            |
|----------------------------|------------|-----------------|--------|------------|--------|------------|
|                            |            |                 | PRE    | POST<br>2W | PRE    | POST<br>2W |
| GOT                        | U/l        | 0~ 25           | 268    | 34         | 143    | 39         |
| GPT                        | U/l        | 0~ 30           | 218    | 67         | 142    | 109        |
| Uric acid                  | mg/dl      | 0~ 6            | 9.3    | 4.8        | 9.3    | 6.1        |
| Base excess                | mmol/l     | -3~+3           | -14.7  | -5.0       | -12.5  | -8.2       |
| Pyruvate                   | mg/dl      | 0.3~1.0         | 5.5    | 2.3        | 6.7    | 3.1        |
| Lactate                    | mg/dl      | 5~ 20           | 153    | 40         | 112    | 44         |
| Triglyceride               | mg/dl      | 42~169          | 351    | 152        | 468    | 151        |
| NEFA                       | $\mu$ Eq/l | 100~540         | 1179   | 125        | 1262   | 1409       |
| Platelet Adhesion rate %   | %          | 25~ 60          | 21     | 34         | 42     | 14         |
| Agglutination (Collagen) % | %          | 75~ 95          | 53     | 56         | 34     | 59         |

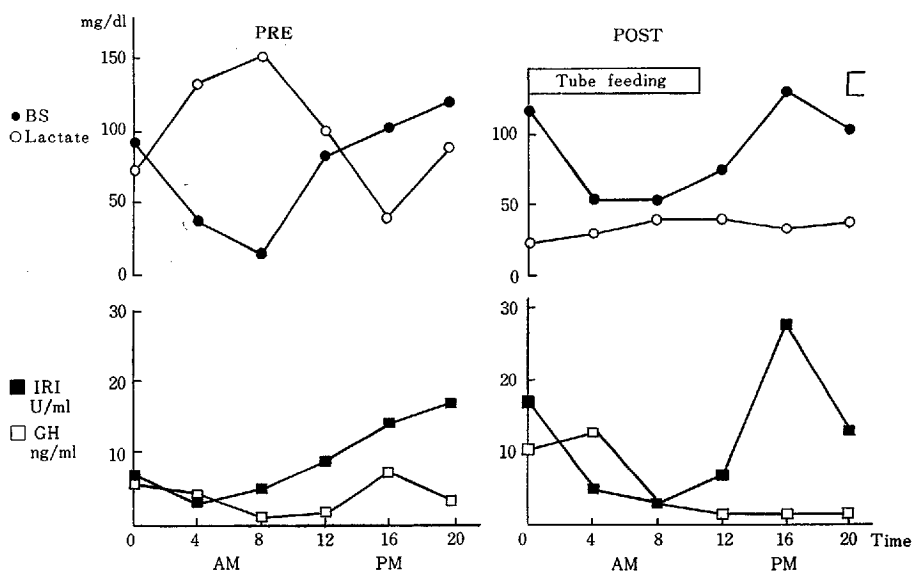


図3 Daily profile

インシュリンの分泌も増加し、open square で示すごとく、チューブ栄養中の成長ホルモン分泌が増加している。RQ 値は、治療前 0.8 前後であったものが、2 週間後特にチューブ栄養中に 0.9 以上となった。

表 2 に示すごとく、肝機能 (GOT・GPT・ $\gamma$ -GTP) は 2 例とも改善が認められ理学的指標に関しては、2 週間という短期間のうちに、ほとんどの項目で治療効果が得られた。

次に臨床所見上の治療効果を表 3 に示す。チューブ栄養開始後 2 週間ですでに、2 例ともに

表3 Clinical responses to treatment

| Patient        | Time of assessment | Chronological age | Type of treatment | Liverspan at MCL (cm) | Abdominal circumference (cm) | Bone age | Body weight (kg) | Body height (cm) |
|----------------|--------------------|-------------------|-------------------|-----------------------|------------------------------|----------|------------------|------------------|
| Case 1<br>M.S. | Before NGF         | 5Yr               | ED-P              | 14                    | 64                           | 5Yr      | 16.6             | 98.7             |
|                | 2Wk                |                   |                   | 12.5                  | 63                           |          | 16.5             | 99.0             |
|                | 2Mo                |                   |                   | 11.5                  | 55                           |          | 17.5             | 101.2            |
|                | 3Mo                |                   |                   | 10                    | 62                           |          | 17.5             | 102.2            |
| Case 2<br>J.T. | Before NGF         | 4Yr               | MEIJI 8002        | 10                    | 60                           | 2Yr 6Mo  | 14.0             | 88.5             |
|                | 2Wk                |                   |                   | 7                     | 56                           |          | 12.7             | 88.4             |

NGF : Nocturnal Gastric Feeding

MCL : Mid Clavicular Line

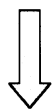
肝腫大の縮小が認められた。鼻出血はほとんど消失・早朝空腹時の多呼吸・発汗増多も見られなくなった。開始前の身長は両者とも $-2$  SD 以下、体重は $-0.5$  SD $\sim-1$  SD であったが、症例 1 では開始後 2 $\sim 3$  ヶ月にしてすでに、1 ヶ月 1 cm 程度の身長の spurt が始まっている。骨年齢は症例 2 で 1 才半程度の遅れがあり、症例 1 では暦年齢相当であった。DQ は両者とも運動面にやや遅れがあった。栄養評価では、両者とも上腕中央周囲径 (MAC) が小さく、皮脂厚は正常 $\sim$ 正常下限で筋肉の発達が悪かったが、症例 1 で開始後 3 ヶ月で MAC は 20 mm 増加し、皮脂厚には著変なく、上腕の筋肉の容積が増加していることが認められた。

以上、臨床所見上の効果は治療を開始したばかりなので、pre の把握しかできていないが、今後の経過を総合的に follow して、夜間のチューブ栄養量、昼間の食事指導の参考としてゆきたい。

### 今後の問題点

治療開始後に、出てきた問題点は以下のごとくである。

- 1) 夜間の水分摂取量が多いために起こる夜尿
- 2) インシュリン分泌に伴って起こる昼間の食事間期の低血糖
- 3) 鼻出血のはなはだしい患児での治療法に鼻腔チューブが使用できないこと一胃瘻造設して M-Tube の使用あるいは intermittent IVH の使用を検討中
- 4) チューブ栄養が中断された場合の低血糖の危険性
- 5) 個々の症例により、夜間チューブ栄養量の調節が必要なこと



## 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



### 序論

肝型糖原病の治療は従来頻回の炭水化物摂取に限定されていたが, I 型糖原病(G-6-Pase 欠損症)では, こういった食事療法にもかかわらず, 代謝性アシドーシス, 肝腫大, 鼻出血, 高脂血症, 高尿酸血症, 高度の成長障害が改善されえなかった。1970 年代に入り, 肝門脈-下大静脈吻合術, 完全経静脈栄養, ついで 24 時間持続経管胃内栄養が, I 型糖原病における代謝異常および臨床症状を改善することが確認された。これらの方法の非実用性を改良し, 実際的な方法として 1976 年 Greene らによって, 昼間の頻回食事摂取と夜間の持続胃内栄養とを組み合わせた方法が提唱された。彼らの報告から 5 年以上が経過した現在, この方法による血液生化学的改善, 成長の促進などは一時的なものでなく, 長期的観点からも, 効果的な治療法であることが確認されつつある。

われわれのグループでも, GSD I 型と診断のついた患児らを, 従来食事療法と薬物による対症療法で follow してきたが, 頻回の鼻出血, アシドーシスを繰り返すものが多く, 全員が -2SD 以下の低身長であった。今回は, 糖原病患児のうち 2 人を対象に夜間持続胃内栄養を開始し, 短期間における効果を検討したので, 報告する。