

糖原病XI型の兄妹例

富田雅枝・荒島真一郎

要 約

兄はFanconi 症候群で発症、妹はマススクリーニングの高galactose 血症が発端となった糖原病XI型の兄妹例を報告し、併せて肝のグリコーゲン及びガラクトース代謝につき検討を行った。その結果、グリコーゲン及びガラクトース代謝系の酵素活性はin vitro で全て正常、galactose oxidation defectがあること、glucagon、adrenalin のin vitro での負荷でphosphorylase 活性化が認められないことがわかった。

見出し語：糖原病、Fanconi 症候群、ガラクトース代謝異常、phosphorylase

はじめに

糖原病XI型は、糖原病、Fanconi 症候群とガラクトース代謝異常の3つの特徴をもち、併せて肝のグリコーゲン代謝系の酵素活性が全て正常の病型である¹⁾。ガラクトース代謝異常では、新生児期マススクリーニングで高galactose 血症を指摘された症例が本邦で1例あり²⁾、今回私達も、兄はFanconi 症候群で発症したが、妹はスクリーニングの高galactose血症が発端となったXI型の兄妹例を経験したので報告する。

症 例

症例1 (兄、9才)

主訴：多飲、多尿、発育障害、肝腫大。

家族歴：血族結婚なし。

分娩・既往歴：特に異常なし。

現病歴：生直後から、嘔吐、哺乳力不

良、体重増加不良あり。生後1カ月時、某院で多飲、多尿、糖尿、高血糖のため糖尿病を疑われる。肝は2横指触知、検査所見では糖尿、蛋白尿、肝障害、高脂血症を認めた。生後9カ月目、当科初診。この時発育障害、多飲、多尿、肝腫大と、検査所見では肝障害、高脂血症とFanconi症候群の所見があった。その後、Fanconi症候群の治療を受けていたが、上記症状が持続し、糖原病XI型を疑われ、当科入院。入院時、身長99cm(-4SD)、体重17.3kg(-2SD)、肋骨念珠、O脚と、肝を右季肋下8cm触知した。

症例2 (妹、2才)

主訴：高galactose 血症、肝腫大、多飲、多尿。

分娩・既往歴：特に異常なし。

現病歴：マススクリーニングで血中galactose 20mg/dl以上、galactose-1-P

9mg/dl、Beutler法、Epimerase正常と判明し、生後19日当科初診。嘔吐等の症状なく、ラクトレスミルク開始後は血中galactose、gal-1-Pとも低下。一方、生後1カ月過ぎから腹部膨隆が進行、肝障害、糖尿、低P血症も出現し、兄とともに当科入院。入院時、身長75.3cm(-2SD)、体重11.3kg(+0.6SD)、軽度のO脚と

肝を右季肋下8cm触知した。

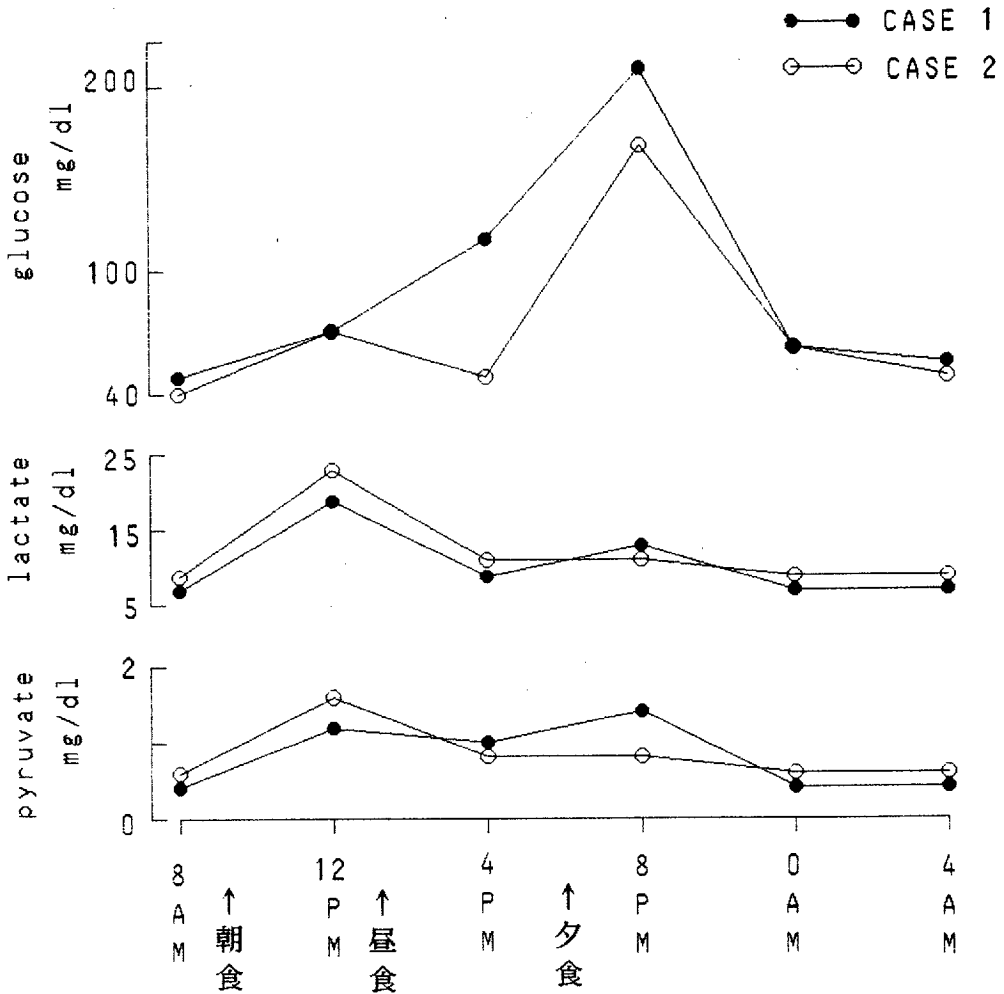
入院時検査所見：表1のごとく二人とも糖原病とFanconi症候群の所見を示したが、血中galactoseは正常だった。又、眼科的検査も正常。

血糖・乳酸・ビリルビン酸の日内変動では、図1のように血糖は夜間から早朝にかけて低下した。

表1 入院時検査所見

		CASE 1 CASE 2				CASE 1 CASE 2	
WBC	$\times 10^6/\mu l$	6.0	12.8	TCHO	mg/dl	265	251
RBC	$\times 10^6/\mu l$	4.93	4.92	TG	mg/dl	320	453
Hb	g/dl	13.6	13.6	phospholipid	mg/dl	309	300
Ht	%	41.7	43.0	β -lipoprotein	mg/dl	924	1023
PL	$\times 10^4/\mu l$	29.6	38.4	FFA	$\mu Eq/l$	1827	703
Platelet function				PH		7.327	7.337
Aggregation %		67.4	63.2	HCO ₃	mmol/l	14.0	12.2
Adhesion %		18.6	35.5	BE	mmol/l	-9.8	-11.0
TP	g/dl	7.2	6.5	anion gap		23.2	22.6
A/G		3.14	3.14	FBS	mg/dl	47	45
GOT	K.U.	59	84	Lactate	mg/dl	7.0	7.5
GPT	K.U.	33	65	Pyruvate	mg/dl	0.44	0.53
LDH	W.U.	556	410	galactose	mg/dl	0.3	<0.3
γ -GTP	IU/l	28	46	尿NAG	IU/l	7.2	14.9
LAP	IU/l	48	39	尿 β_2 -MG	$\mu g/l$	>8000	>8000
ALP	IU/l	1125	1293	Ca/Cr		1.1	0.88
chE	IU/l	474	405	尿PH		5	5~6
CPK	IU/l	86	56	protein		(+)	(+)
aldolase	IU/l	3.8	3.9	sugar		(+++)	(+++)
BUN	mg/dl	14	13	acetone		(+)	(+)
Cr	mg/dl	0.2	0.2	occult blood		(-)	(-)
UA	mg/dl	2.0	1.5	比重		1036	1029
Na	mEq/l	139	140	尿 β_2 -MG		(+)	(+)
K	mEq/l	4.5	4.3	血 β_2 -MG		n.p.	n.p.
Cl	mEq/l	104	110	Fischberg		1.036	
Ca	mg/dl	9.5	9.3	PSP	%	15'	10
P	mg/dl	3.4	3.1		%	120'	79
Mg	mg/dl	2.5	3.0	Ccr	ml/min	145	
					ml/min	130	
				%TRP		72.1	

図1 血糖、乳酸、ピルビン酸日内変動



負荷試験：①glucagon負荷試験(図2)：空腹時負荷で、血糖上昇はなかったが、尿中c-AMPは負荷後高値を示した。食後2時間の負荷では、血糖・乳酸・ピルビン酸の上昇を認めた。

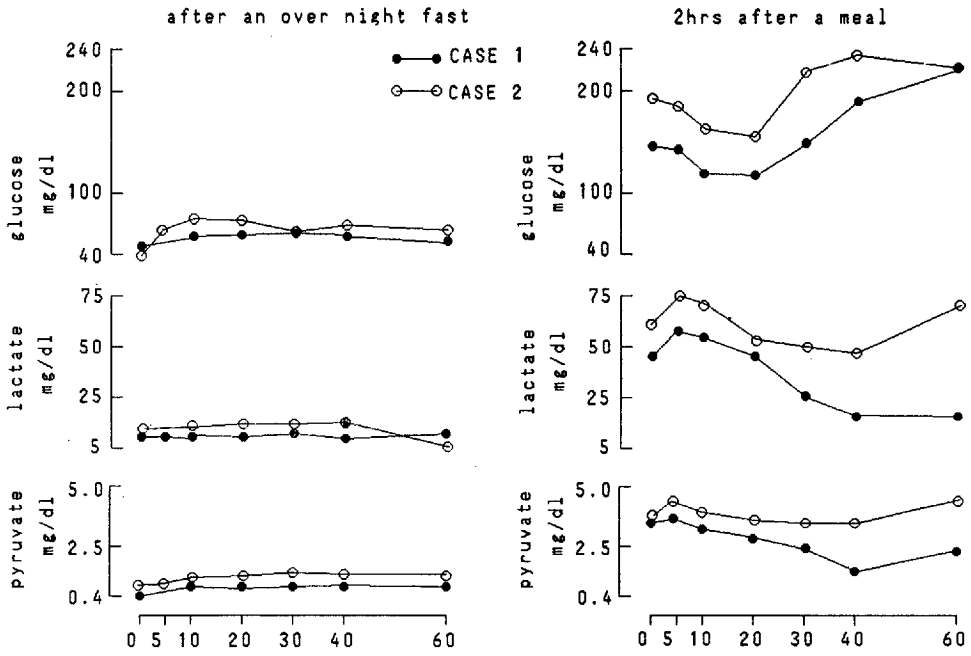
②GTT(図3)：兄のみ施行。血糖はdiabetic patternを示し、血中インスリンは低反応。

③galactose 経口負荷試験(図4)：これも兄のみ施行。血中galactoseの著

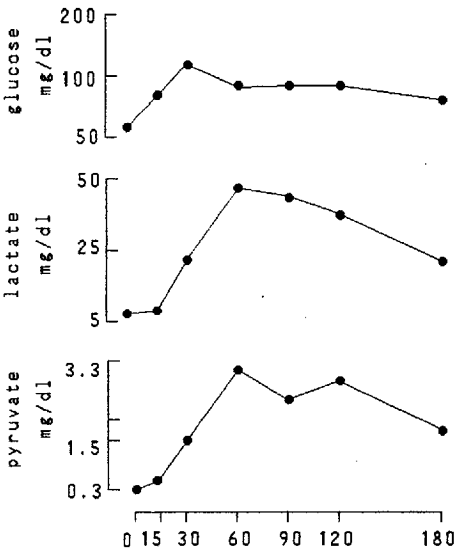
明な上昇と回復遅延があったが、血糖は不変。

肝生検：兄のみ開放肝生検施行、肝組織の一部は凍結保存し、残りは直ちにgalactose oxidationの測定、glucagon、adrenalin添加時のphosphorylase活性の測定、並びにglucose-6-phosphatase、galactokinase、epimeraseの各酵素活性を測定した。他の酵素活性は凍結保存の肝組織を使用。対照肝は成人生検肝。

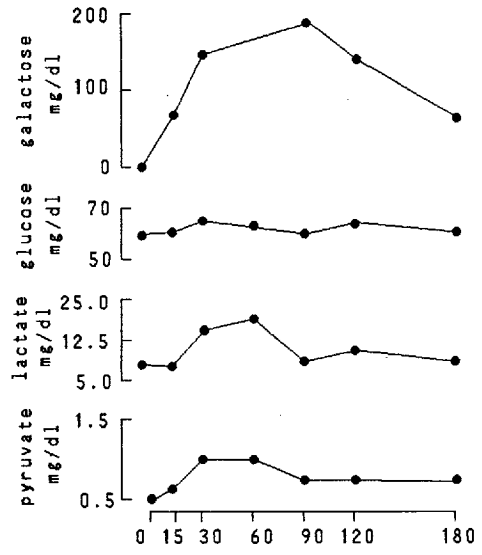
☒2 Response to glucagon administration



☒3 GTT



☒4 Galactose loading test



①グリコーゲン代謝系(表2):肝グリコーゲン含量は著明に増加。Protein kinase A, C, G を含む各酵素活性は全て正常。

②ガラクトース代謝系(表4):肝のガラクトース代謝系の酵素活性は全て正常。又、 ^{14}C -galactose からの CO_2 産生能が低下していた。

表2 Glycogenolysis in liver tissue

		Patient Control	
Total proteins	mg/g wet liver	73.1	77.5
Glycogen	mg/g wet liver	133	0.8
Glucose-6-phosphatase	$\mu\text{moles/min/g}$ wet liver	4.1	6.5
Amylo-1,6-glucosidase	$\mu\text{moles/min/g}$ wet liver	1.1	1.5
Phosphorylase +AMP	n mol/min/mg soluble protein	125.7	66.2
-AMP		38.1	55.7
Phosphorylase kinase	units/g wet liver	22.6	13.5
Protein kinase A	cpm	54184	62253
Protein kinase C	cpm	13654.5	25625.5
Protein kinase G	cpm	41769	56439

表3 Effect of glucagon, adrenalin on liver glycogen phosphorylase

(AMP-)	slice	culture	n mol/min/mg soluble protein
No addition	38.1	63.3 \pm 1.5	
0.1 μM glucagon	15.8	39.5 \pm 1.6	
10 μM adrenalin	40.3	68.6 \pm 4.5	

表4 Galactose metabolism in liver tissue

		Patient Control	
Galactokinase	$\mu\text{moles/min/g}$ soluble protein	79.8	29.3
Uridyltransferase	$\mu\text{moles/min/g}$ soluble protein	48.9	30.7
UDP-glucose-4-epimerase	$\mu\text{moles/min/g}$ soluble protein	63.9	44.5
^{14}C -galactose oxidation	cpm of $^{14}\text{CO}_2/60\text{min}/100\text{mg}$ wet liver	69.1	933

glucagonとadrenalinのphosphorylase活性化をin vitroで検討した(表3)。glucagon, adrenalinをそれぞれの0.1 μM 、10 μM ずつ肝sliceと培養細胞に添加し、37°C、10分間培養後、phosphorylase aを測定。結果は、無添加と比べslice、cultureとも、glucagon投与時phosphorylase活性値は低下、adrenalin投与でも活性の上昇は認められなかった。

考 察

XI型は、グリコーゲン及びガラクトース代謝系の酵素活性は全て正常とされている。私達はミクロソーム分画中のglucose-6-phosphatase, galactokinase、epimeraseを肝採取後直ちに測定したが正常だった。又、肝のprotein kinase A, C, Gも正常で、従って今までの報告と併せ^{1), 3)}、グリコーゲン、ガラクトース代謝系に關与する酵素はin vitroで全

以上、兄は糖原病、Fanconi症候群とガラクトース代謝異常を合併し、さらにグリコーゲン及びガラクトース代謝系の酵素活性が正常であることから、糖原病XI型と診断した。又、妹は肝生検未施行だが、臨床症状、検査所見から、同じくXI型と推測される。

て正常と確認された。次に、現在、XI型の病因としてphosphoglucomutaseのfunctional defectが考えられているが、galactose経口負荷試験、in vivo のglucagon 負荷試験、galactose の酸化障害などからみて、妥当な推定と思われる。しかし、これとは別に、今回私達が行ったglucagon、adrenalin によるin vitro のphosphorylase 活性化の結果から、p-phosphorylase activating systemの欠陥も示唆される。この時のc-AMP 量は未測定だが、in vivo のglucagon負荷試験時尿中c-AMP 量増加が認められるので、p-phosphorylase activating systemのうちc-AMP 産生までは正常で、それ以後phosphorylase活性化に至る反応のどこかに障害があると推測される。前述のように、各酵素はin vitroで活性が証明されているので、protein kinase A、phosphorylase kinase、phosphorylase のどれかのfunctional defect の可能性が示唆される。又、in vitroのglucagon負荷でも

しろphosphorylase 活性が抑制されることも注目に値する。しかし、これが酵素の機能異常の可能性とどのように結び付くかは不明である。

最後に、マススクリーニングで高galactose血症を指摘されたXI型は本症例を加え2例しかないが、今後もXI型がスクリーニングでの高galactose 血症を発端に見られる可能性がある。通常、XI型ではFanconi 症候群が早期に顕著となることから、検尿、血清電解質の測定等が高galactose 血症のfollowの際必要と考える。

文 献

- 1) Hug G: Glycogen storage disease. Birth Defect, 12:145, 1976.
- 2) 長澤 博ら: 本邦初例と思われる糖原病XI型. 小児科臨床, 36:1557, 1983.
- 3) Brivet M. et al: Defective galactose oxidation in a patient with glycogen storage disease and Fanconi syndrome. Pediatr Res., 17:151, 1983.

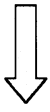
Abstract

Two siblings with glycogen storage disease type XI

Two siblings with glycogenosis type XI were reported.

The boy presented shortly after birth with a Fanconi syndrome, whereas his younger sister presented at birth with a hypergalactosemia which was detected by newborn mass-screening.

We studied carbohydrate metabolism in liver tissue. The results were as follows, all enzymatic activities of galactose metabolism and glycogenolysis were normal, galactose oxidation was reduced and there was no change on the activity of phosphorylase after administration of glucagon and adrenalin in vitro.



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



要約

兄は Fanconi 症候群で発症、妹はマススクリーニングの高 galactose 血症が発端となった糖原病 XI 型の兄妹例を報告し、併せて肝のグリコーゲン及びガラクトース代謝につき検討を行った。その結果、グリコーゲン及びガラクトース代謝系の酵素活性は *in vitro* で全て正常、galactose oxidation defect があること、glucagon、adrenalin の *in vi-tro* での負荷で phosphorylase 活性化が認められないことがわかった。