

肝型糖原病の生活管理に関する検討(2)

(分担研究：遺伝疾患をもつ小児の生活
管理・指導に関する研究)

大和田 操, 岩本 孝夫, 阿部 紀子

要約：肝型糖原病の長期予後を改善するためには、食事療法が最も重要であり、治療の良否の判定には身長発育、血糖、肝機能などが指標として使用されているが、I型糖原病の腎障害が報告されているので、本年度は肝型糖原病7例の腎機能とコントロールの良否とを比較した。また、正常に発育した女子患者では妊娠、出産に関する管理が必要と考えられたので、自験例をもとに、その管理についても検討した。

見出し語：糖原病I型、糖原病I型と腎機能、糖原病I型と妊娠

【研究目的と対象】

肝型糖原病は我が国でも比較的頻度の高い先天性代謝性蓄積症であり、表1に示すように1982年

表1. Incidence of Hepatic GSD in Japan

Type	Our Lab. (1975~1988)	Nation-wide Survey (1977~1981)
I	18 (43.9%)	71 (58.7%)
III	9 (22.0%)	22 (18.2%)
IV	1 (2.4%)	1 (0.8%)
VI	1 (2.4%)	5 (4.1%)
VIII	11 (26.9%)	18 (14.9%)
XI	1 (2.4%)	4 (3.3%)
Total	41 (100%)	121 (100%)

の厚生省研究班の調査¹⁾においても、また、我々が酵素分析を行って診断した結果においてもI型の占める比率が高く、III、VIII型がこれに次いでい

る。これら3種の病型は、知能障害を認めず、幼児期早期から食事療法を行えば正常に発育する可能性が高いことから、予後の良い遺伝病と考えられているものの、管理が不良場合には成人後に肝腺腫（あるいは肝癌）の合併や、進行性の腎糸球体障害²⁾を生ずるなど、様々な問題をかかえている。我々は、これまで肝型糖原病の長期予後の改善を目的として、7例の肝型糖原病（I型6例、III型1例）の経過を追跡し、管理基準の設定を試みてきたが、本年度は、食事療法の良否判定の指標としての腎機能について検討すると共に1例の成人女子患者の妊娠が本症に及ぼす影響についても検討した。

日本大学医学部小児科

Dept. of Pediatrics. Nihon Univ. School of Medicine.

【方法】

1)診断：糖尿病の診断は、①臨床症状と病型診断のための負荷試験、②生検肝および筋組織のグリコーゲン代謝関連酵素活性測定とグリコーゲン含量の定量、③血球中の酵素分析を組合せて行った。

(2)治療：①食事療法としては、澱粉、およびグルコースを主体とした高糖質食の頻回投与（幼児期では8回、学童期には6～7回）を行い、糖尿病治療ミルクとコーンスターチを併用した。I型では糖質65～70%、脂質15～20%、蛋白質10～12%の組成とし、Ⅲ型では糖質60%、脂質25%、蛋白質15%として、6～8回に分割投与した。また、ショ糖、果糖、乳糖の摂取をI型では全糖質量の5%以内に、Ⅲ型では10%以内に制限し、学校給食では、摂取量を $\frac{2}{3}$ ～ $\frac{1}{2}$ に制限するとともに、牛乳を禁じ、糖尿病治療ミルク（明治GSDフォーミュラD、薬価収載品）を使用した。学童期には、午前10時にグルコース又はおにぎり、午後3時にGSDフォーミュラを摂取することについて、担任および養護教諭に許可を依頼し、全例で了解を得た。②薬物療法：高乳酸血症および高尿酸血症を矯正する目的で、I型に対してはクエン酸製剤

（ウラリットU、日本ケミファ）を、幼児期には1g/日、学童期には2g/日投与し、Fanconi症候群を合併している1例には8～10g/日を投与した。

3)経過の追跡：2～4カ月間隔で身体計測、血糖、血中乳酸、血液ガス（静脈）、血清尿酸、中性脂肪、肝機能検査を行って、上記の治療の良否について評価した。また、腎機能の評価としては、①一般検尿、②尿中Ca、P、クレアチニン、③尿中 β_2 ミクログロブリンとアミノ酸分析、④血清クレ

アチニン、BUN、 β_2 ミクログロブリン、⑤血圧などの測定を定期的に行った。

4)妊娠例の追跡

19歳時に股関節痛を訴えて整形外科を受診し、くる病と高脂血症の精査のために我々を紹介されI型と診断された女子患者症例M.Tは、29歳時に結婚し、30歳で肝腺腫の摘出術を行ったが、32歳の時、妊娠8週と診断された。M.Tは24歳のときから頻回食治療を開始し、1日5～6回の分割食を摂取していたため、食事回数はそのままとし、エネルギーと蛋白量を妊婦の指針に合せて増量して、その経過を観察した。患者は身長134cmで、腎性くる病を合併しており、しかも巨大な肝腫を認めたため、在胎34～36週、胎児体重1600gを目安とした帝切分娩が計画され、妊娠34週4日に1629gの児を分娩した。

【結果】

1)腎機能検査

6例のI型患者における腎機能に関連した検査成績は表2のようである。Fanconi症候群を合併

表2. Laboratory Findings of 6 Cases With Hepatic GSD

	M.T. ♀ 36 Y	Y.K. ♀ 11 Y	A.K. ♀ 6 Y	T.O. ♂ 9 Y	N.S. ♀ 4 Y	R.T. ♀ 10 Y
BUN (mg/dℓ)	12.3	13.1	8.9	14.2	6.1	11.0
Creat. (mg/dℓ)	0.9	0.3	0.3	0.4	0.3	0.5
UA (mg/dℓ)	7.8	8.6	4.6	12.9	8.8	9.6
Blood β_2 MG (mg/ℓ)	3.1	0.8	0.8	1.0	1.1	1.2
GFR (ml/min/1.73m ²)	50	227	227	171	159	144
Urinary β_2 MG (μ g/mg creat)	67.80	0.75	0.47	0.42	0.13	3.41
Urine protein g/day	±	—	—	—	—	—
Hematuria	—～±	—	—	—	—	—

したM.Tでは36歳時に尿蛋白定性反応が±を示し、尿中微量アルブミン定量検査で100mg/g creatinineと正常に比べて高値を示していた。また、血清クレアチニンおよびBUNは正常域であるものの、血中 β_2 ミクログロブリン換算による簡易

GFR値は $50\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ と正常の $1/2$ に低下しており、その後施行した標準法によるGFR値も $40\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ とほぼ等しい値を示していた。症例MTでは、尿中 β_2 -ミクログロブリン値も著明な高値を示していたが、これは尿細管機能障害に起因するものと考えられる。

症例M.T以外の5例では、尿蛋白定性反応は陰性で、尿中微量アルブミン値も全例正常範囲内であった。また、コントロール不良な症例T.OおよびR.Tでは血清尿酸値の上昇が著しかったが、血清クレアチニン、BUNは全例で全く正常であった。一方、血中 β_2 ミクログロブリン換算のGFR値は高値を示す傾向が認められた。6例の血圧は、すべて年齢相当であり、高血圧は認められなかった。またIII型の1例においても上記の検査に異常はみられなかった。

2) 妊娠の経過

妊娠経過中、M.Tには図1に示すように低血糖は認められず、血清中性脂肪、GOT、GPTの値も妊娠前に比較して有意に低下したが、出産とともに

これらの値は再び悪化した。また、図には示さないが、血中乳酸、尿酸値も同様な変動を示していた。児の所見は表3に示すようで、出生直後に

表3. 糖原病I型の出産例

		Farberら*	自験例
患者の状態	身長	156cm	133cm
	合併症	なし	Fanconi症候群
	妊娠時の年齢	23歳	34歳
新生児の所見	在胎週数	40週	34週4日
	出生時体重	3280g	1629g
	Apgar score	9点	8点
	合併症	PKU	一過性多呼吸
	乳児期の発達	正常	正常

* Obst. Gynecol. 47, 226, 1976

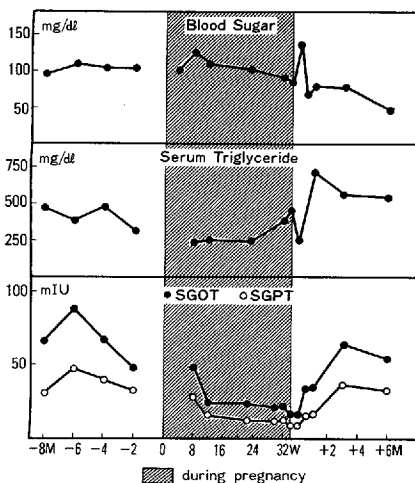
一過性多呼吸を認めたが、その後の発育は極めて順調であり、3歳現在身長、体重ともに平均の発達を示し、津守式DQも106と全く正常である。

【考察】

糖尿病I型では肝腺腫(又は肝癌)の合併が稀でないことはすでに1970年代に報告されていたが、1988年Chenらは、本症の成人例には進行性腎不全に陥る例が少なくないことを報告し、とくに頻回食、夜間胃中グルコース持続投与、コーンスタート療法など、本症に有効とされている治療が導入されていなかった症例や、治療開始が遅れた症例に腎合併症が高頻度に認められることを指摘した。更に、腎合併症を併う例においては、発育障害、肝腺腫、痛風、腎結石などの合併率が高いことも指摘しており、I型糖原病の予後には食事療法の良否が大きく関与していることが示唆された。また、腎不全に陥った患者の腎組織ではfocal segmental glomerulosclerosisが認められており、糸球体濾過量の増加と関連があるものと推測している。

我々の症例においても、19歳で診断されるまで全く無治療であった症例M.Tでは、すでに診断時

図1. Clinical Course of Case M.T.(2)

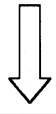


に Fanconi 症候群を合併しており、その後肝腺腫を生じ、最近では GFR が 40ml/min にまで低下して、今後の管理に問題を生じている。更に、本例では妊娠によるカルシウム欠乏を生じ、現在では、骨軟化症のみでなく骨粗鬆症をも合併していると考えられ、その治療に苦慮している。

しかし、この様に重症の症例であっても、妊娠中には諸検査の異常値が明らかに改善しており、このことは、胎児肝が母体肝の代謝障害を代償していることを示すものとも考えられる。即ち、食事療法を適切にして、正常な発育を遂げた患者においては、妊娠、出産は危険なく行えるものと考えられる。I 型糖原病の妊娠の報告は極めて少ないが³⁾、今後コントロールが良好な症例が増加すれば、妊娠の管理指針も必要となると思われるが、まず、肝型糖原病の小児期における適切な管理基準を確立したい。

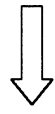
【文 献】

- 1)大和田操他：我が国における先天性代謝性蓄積症の実態。産婦人科の世界 37, 9-15, 1985
- 2)Chen, Y. T. et al : Renal disease in type I glycogen storage disease. N. Engl. J. Med. 318, 7-11, 1988
- 3)Farber, M. et al : Pregnancy and von Gierke's disease. Obstet. Gynecol. 47, 226-8, 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



要約:肝型糖原病の長期予後を改善するためには,食事療法が最も重要であり,治療の良否の判定には身長発育,血糖,肝機能などが指標として使用されているが, 型糖原病の腎障害が報告されているので,本年度は肝型糖原病 7 例の腎機能とコントロールの良否とを比較した。また,正常に発育した女子患者では妊娠,出産に関する管理が必要と考えられたので,自験例をもとに,その管理についても検討した。