

肝型糖原病

1. 疾患概要

糖原病はグリコーゲンの代謝障害により発症する疾患である。グリコーゲン代謝経路の酵素やトランスポーターの異常により、グリコーゲンの合成と分解が障害される。肝を主病変とし組織にグリコーゲンが蓄積する糖原病には I 型、III 型、IV 型、VI 型、IX 型がある。低血糖が出現するが、I 型における低血糖が最も程度が強い。III 型の多くの症例では筋症状あるいは心症状を伴う。発症頻度としては IX 型が最も多く、I 型、III 型がそれに次ぐ。

糖原病 I 型は、グルコース-6-リン酸を加水分解しグルコースを生成、輸送するグルコース-6-ホスファターゼ (G6Pase) 機構の障害による疾患で、主病型は Ia 型 (グルコース-6-ホスファターゼ欠損症)、Ib 型 (グルコース-6-ホスフェイト トランスロカーゼ欠損症) であり、肝臓、腎臓、腸管に多量のグリコーゲンが蓄積する。肝腫大と低血糖および高脂血症、高尿酸血症などを呈する。Ib 型では顆粒球減少と易感染性を伴う。

糖原病 III 型は、トランスフェラーゼ活性(4- α -グルカントランスフェラーゼ)とグルコシダーゼ活性 (アミロ- α -1,6-グルコシダーゼ) を有するグリコーゲン脱分枝酵素の欠損症で、組織にグリコーゲン限界デキストリンが蓄積する。欠損活性の種類と罹患臓器 (肝臓、骨格筋、心筋) によりサブタイプに分類される。IIIa 型が最も多く、低血糖と肝腫大に筋症状および心症状を伴う。

糖原病 IV 型はグリコーゲン分枝鎖酵素欠損症である。 α -1,6 部位のグルコースにグルコースポリマーを転移する酵素が欠損するため、組織に分枝鎖の少ないアミロペクチン様グリコーゲンが蓄積する。肝脾腫、筋力低下などを認める。低血糖は認めない。

糖原病 VI 型は肝グリコーゲン ホスホリラーゼ欠損症、糖原病 IX 型はホスホリラーゼキナーゼ欠損症である。グリコーゲン ホスホリラーゼはグリコーゲンの α -1,4 結合からグルコースを切断しグルコース-1-リン酸を生成する反応を触媒し、ホスホリラーゼキナーゼはグリコーゲンホスホリラーゼを活性化する反応を触媒する。VI 型と IX 型では肝腫大と軽度の低血糖を生じる。IX 型には筋症状や心筋症状と呈する型が存在する。

低血糖や肝腫大が出現する I 型、III 型、VI 型、IX 型の群と 低血糖が出現しない IV 型をわけて記載する。

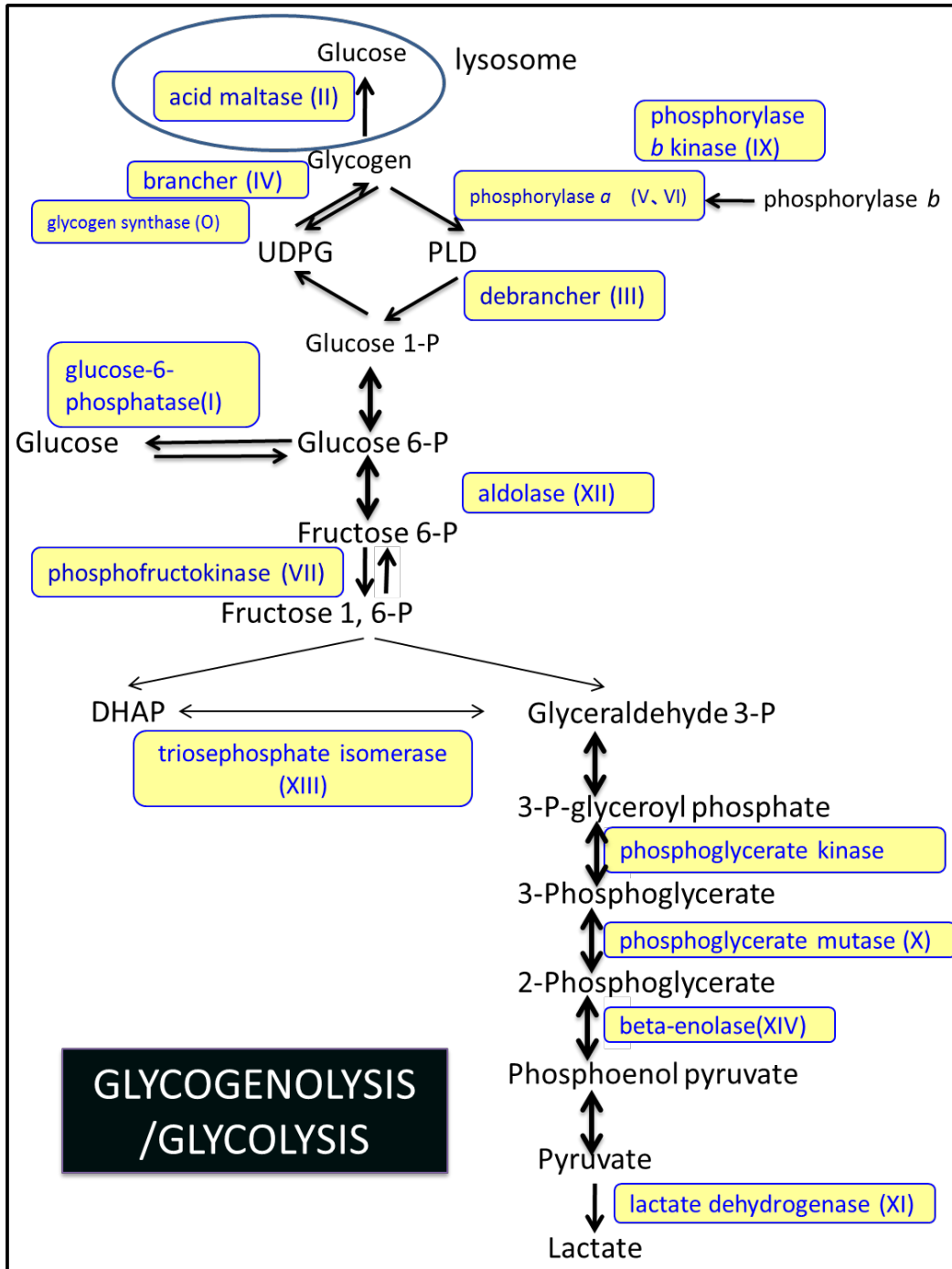


表 肝型糖原病

型	欠損酵素		遺伝子	遺伝子座		
0a	グリコーゲン合成酵素		<i>GYS2</i>	12p12.2		
I	a	グルコース-6-ホスファターゼ	<i>G6PC</i>	17q21.31	von Gierke 病	
	b	グルコース-6-ホスフェイトトランスロカーゼ	<i>G6PT1</i> (<i>SLC37A4</i>)	11q23.3		
	c	リン酸ピロリン酸トランスロカーゼ	<i>G6PT1</i> (<i>SLC37A4</i>)	11q23.3		
III	グリコーゲン脱分枝酵素		<i>AGL</i>	1p21.2	Cori 病・Forbes 病	
IV	グリコーゲン分枝酵素		<i>GBE1</i>	3p12.2	Anderson 病	
VI	肝ホスホリラーゼ		<i>PYGL</i>	14q22.1	Hers 病	
IX *	a	ホスホリラーゼ キナーゼ	αサブユニット	<i>PHKA2</i>	Xq22.13	XLG1/XLG2
	b		βサブユニット	<i>PHKB</i>	16q12.1	
	d		γサブユニット	<i>PHKG</i>	16p11.2	

注：従来 VIII 型に分類されていたホスホリラーゼキナーゼ欠損症は現行では IX 型に分類される。

XLG: X-linked liver glycogenoses

2. I 型、III 型、VI 型、IX 型糖原病

2-1 I 型、III 型、VI 型、IX 型糖原病の病型と診断

1) 疾患と疾患のサブタイプ

① I 型

Ia 型 グルコース-6-ホスファターゼ欠損症

Ib 型 グルコース-6-ホスフェイトトランスロカーゼ欠損症

(Ic 型リン酸/ピロリン酸トランスロカーゼ欠損症)

(Id 型グルコーストランスポーター7異常症)

補記 I c 型, I d 型は非常にまれである。

② III 型 グリコーゲン脱分枝酵素欠損症

IIIa 型 肝筋型

IIIb 型 肝型

III d 型 肝筋型 (α -1,4-グルカントランスフェラーゼの単独欠損症)

③ VI 型 肝グリコーゲンホスホリラーゼ欠損症

④ IX 型 ホスホリラーゼキナーゼ欠損症

IXa 型 α サブユニット異常症 (肝型)

IXb 型 β サブユニット異常症 (肝筋型)

IXc 型 γ サブユニット異常症 (肝型)

補記 IXa 型は肝型糖原病では唯一の X 連鎖性疾患であり、別名 X 連鎖性肝型糖原病 (X-linked liver glycogenosis; XLG) とも言われる。

IXd 型は筋型糖原病の項を参照。

2) 主要症状

a I 型、III 型、VI 型、IX 型に共通する主要症状

空腹時の低血糖症状、肝腫大、腹部膨満、人形様顔貌、低身長、成長障害

b I 型、III 型、VI 型、IX 型の主要症状

① I 型糖原病

空腹時の低血糖症状、人形様顔貌、成長障害、肝腫大、出血傾向（鼻出血）。

Ib 型 では易感染性がみられる。

② III 型糖原病

空腹時の低血糖症状、肝腫大、低身長。（I 型に比し症状が軽度である。）

IIIa 型と IIId 型では経過中に筋力低下あるいは心筋症をきたす。運動発達遅滞が見られることがある。また、ミオパチー症状が進行することがある。筋症状の出現時期は様々である。

③ VI 型糖原病

空腹時の低血糖症状、肝腫大、低身長。（I 型に比し症状が軽度で、無症状例もある。）

④ IX 型糖原病

空腹時低血糖症状、肝腫大、低身長。（I 型に比し症状が軽度で、無症状例もある。）

IXb 型では軽度のミオパチー症状を伴う。

【補記 1. 肝腫大の出現時期について】

I 型、III 型、VI 型、IX 型糖原病における肝腫大は乳児期には発現するが、乳児期後期まで出現しないことがあることを考慮して診断を進める必要がある。

【補記 2. 空腹時低血糖の出現時期について】

哺乳間隔が長くなる乳児期以降に低血糖が明らかになる。

3) 参考となる検査所見

- ① 空腹時低血糖
- ② 血中乳酸の上昇（I 型では空腹時に上昇。III 型、VI 型、IX 型では食後に上昇）
- ③ 肝機能障害
- ④ 低血糖時の代謝性アシドーシス（I 型）
- ⑤ 高尿酸血症
- ⑥ 好中球減少（Ib 型）
- ⑦ 高 CK 血症（IIIa 型および IIId 型）
- ⑧ 画像検査

超音波検査、CT、MRI で肝腫大。超音波検査で肝エコー輝度上昇。肝臓 CT の信号強度の上昇。高脂血症の程度により脂肪沈着のため CT 値が低下する場合もある。

4) 診断の根拠となる特殊検査

- ① 食後の乳酸値の変化あるいはグルコース負荷試験

空腹時に高乳酸血症を呈する症例では I 型の疑いが強く、I 型では食後もしくはグ

ルコース負荷で乳酸値が低下する。III 型, VI 型, IX 型では食後もしくはグルコース負荷で乳酸値が上昇する。

② グルカゴン負荷試験 (I 型が疑われる症例での実施は推奨しない)

III 型では空腹時の試験では血糖が上昇しない。食後 2 時間の試験で血糖が上昇する。

VI 型では空腹時および食後 2 時間の血糖が上昇しない。

IX 型では空腹時および食後 2 時間の血糖が上昇する。

③ 肝生検

肝組織にグリコーゲンの著明な蓄積および脂肪肝を認める。

④ 筋生検

肝筋型糖原病 (IIIa 型, IIId 型, IXb 型) では筋組織に著明なグリコーゲンの蓄積を認める。IIIa 型と IIId 型ではバキューラーミオパチーの像を呈する。

⑤ 酵素診断

白血球もしくは生検肝組織、生検筋組織 (肝筋型糖原病) で 1-1) に示す酵素活性が欠損もしくは低下。

【注】 IX 型糖原病の一部では赤血球のホスホリラーゼキナーゼ活性低下を認めない症例があり、そのような症例を XLG2 型に分類している。XLG2 型では、肝組織では酵素診断の信頼性が上昇するが、酵素活性低下がなくても XLG2 型は否定できない。

⑥ 遺伝子解析

遺伝子診断にて病因となる遺伝子変異の同定 (表)。

Ia 型には *G6PC* 遺伝子に日本人好発変異 (727g>t 変異 [現行表記 c. 648G>T]) が Ib 型には *G6PT1* 遺伝子に日本人好発変異 p. W118R があるため。I 型糖原病では遺伝子解析を優先して行う。

【補記. 負荷試験についての注意】

グルコース負荷試験、グルカゴン負荷試験、ガラクトース負荷試験を Fernandes 負荷試験といい、糖原病を診断するために施行されるが、Fernandes 負荷試験による病型診断は必ずしも真の診断に合致しない。そのためグルコース負荷試験の結果により、酵素測定あるいは遺伝子解析を行うことが推奨される。

5) 鑑別診断

糖原病を含む肝腫大、低血糖を示す疾患や肝炎など。

糖原病 I 型ではフルクトース-1, 6-ビスホスファターゼ欠損、Fanconi-Bickel 症候群

6) 診断基準

疑診

①主要症状または参考となる検査所見のうち、肝腫大を認め、肝機能障害、もしくは低血糖のいずれか1つが存在し、グルコース負荷試験で乳酸低下を認めた場合は、糖原病 I 型の疑診例とする。

②主要症状または参考となる検査所見のうち、肝腫大を認め、肝機能障害、もしくは低血糖のいずれか一つが存在し、グルコース負荷試験で糖原病 I 型の疑診例とならなかった症例は、I 型以外の肝型糖原病の疑診例とする。

確定診断

酵素活性の低下もしくは遺伝子解析で病因となる遺伝子変異を確認したものを確定診断例とする。

特に I 型ではグルカゴン負荷試験で急激な代謝性アシドーシスをきたした事例があるため、I 型が疑われる場合にはグルカゴン負荷試験は行わない。遺伝子検査などその他の検査を優先して行う方が望ましい。

2-2 I 型、III 型、VI 型、IX 型糖原病の治療と管理

A I 型糖原病

1) I 型糖原病の治療

1 急性期の治療

急性胃腸炎や発熱時に食事摂取が不良となり重篤な低血糖やケトーシスが発生することがある。低血糖やケトーシスに対し、経口摂取が可能な場合には糖分を経口摂取、経口摂取不良時にはグルコースの静脈投与を行う（推奨度 B）。代謝性アシドーシスは重炭酸の投与により補正する（推奨度 B）。

緊急時のグルコース静脈内投与：ただちにグルコースの静脈注射を行い、持続点滴に移行する（持続点滴のグルコース投与量は下記のグルコース必要量を参考にする。）（推奨度 B）。乳酸フリーの輸液を使用することが望ましいという意見がある（推奨度 D）。

年齢	グルコース必要量 mg/kg/min
0-12 か月	7-9
1-3 歳	6-8
3-6 歳	6-7
6-12 歳	5-6
思春期(青年期)	5
成人	3-4

2. 低血糖の予防

食事療法：少量頻回食（推奨 A）や夜間持続注入を行う。糖原病治療用ミルク、非加熱のコーンスターチを投与し低血糖を予防する（推奨度 A、エビデンスレベル I）。

乳酸、果糖、ショ糖、ガラクトースの摂取は全体の糖の 5%以下に制限する。少量のフルーツや野菜やミルク以外は避ける。（推奨度 B）

個々の患者による血糖維持の状態（fasting period）を評価し食事療法の計画をたてる必要がある。

- 1) エネルギーの摂取量は理想体重における必要量を基本とする。（推奨度 B）
- 2) 1 日のエネルギー摂取における 3 大栄養素の比率は炭水化物 70-75%、タンパク質 10-13%、脂質 15-17%（推奨度 B）とする。
- 3) 糖質として、デンプン、麦芽糖、グルコースを摂取させる。（推奨度 B）
- 4) 脂質として不飽和脂肪酸を含む油脂（植物油）を摂取させる。（推奨度 B）
- 4) ショ糖、果糖、乳糖の摂取を炭水化物のエネルギー全体の 5%以内とする。（推奨度 B）
- 5) 3 回の食事におけるエネルギーの配分は、朝食 20%、昼食 20%、夕食 30%とする。（推奨度 C）。
- 6) 毎回の食事エネルギーにはコーンスターチのエネルギーを含める。（推奨度 B）
- 7) 昼間のコーンスターチは 6 回に分割して与える。即ち、半量を朝、昼、夕食時に、半量を食後 3 時間後（夕食後は 2 時間後）に与える。（推奨度 B）
- 8) 就寝時にも 1 回コーンスターチを与える。（推奨度 B）

補足

- ① 夜間持続注入にはグルコースまたは糖原病用ミルクを注入する。我が国では糖原病用ミルクが使用されることが多い。（推奨度 B）
- ② 夜間持続注入終了後や中断時に低血糖が出現することがある。できる限り早く食事をとるべきである。（推奨度 C）

- ③ 持続注入は経鼻管により注入するが、症例によっては胃瘻造設が考慮される。Ib 型では炎症性腸疾患や易感染性も問題があり、慎重に考慮すべきである。(推奨度 C)
- ④ 理論的に 1 歳未満の乳児では膵アミラーゼの活性が不十分であるため、コーンスターチは乳児に開始するべきではない。(推奨度 D)
- ⑤ 非加熱のコーンスターチを開始するときには、0.25g-1 g/kg から開始し、ゆっくり増量する。腹満、鼓腸、下痢に注意する。これらの症状は一過性のことが多い。血糖を 4 時間保持するために血糖を見ながら回数と量を調整する。(推奨度 B)
夜間の間歇的な非加熱のコーンスターチ投与がグルコースの持続注入より低血糖の予防効果が高いという報告がある。(推奨度 A⁷⁾)

3 高尿酸血症の治療

高尿酸血症に対し、アロプリノール*(10mg/kg/day 分 3)、フェブリク* (腎機能障害のある人にも使用可能) が有効である。(推奨度 B)

4 代謝性アシドーシスの治療

適切な食事療法を行っても静脈血の base excess が -5mmol/L または重炭酸イオン (HCO₃⁻) が 20mmol/L 未満のときには補正を行う。(推奨度 C)

クエン酸カリウム (ウラリット*) を 8-12 時間ごとに経口投与する。(推奨度 C)

5. 腎障害の治療

腎機能と尿中アルブミンを改善するためにアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬 * やアンジオテンシン II 受容体 (ARB) 拮抗剤 を投与する (推奨度 C)。

高血圧が持続する場合には他の降圧剤の投与を追加する (推奨度 C)。

6. ビタミン、ミネラル、鉄欠乏の治療

カルシウムやビタミン D、ビタミン B1、鉄の不足に注意する。(推奨度 C)

7. 高脂血症に対する薬物療法

食事療法を行っても高トリグリセライド血症が持続する時には胆石症や膵炎を予防するために高脂血症治療薬を投与する。(推奨度 D)

8. 好中球減少症、好中球機能障害に対する治療 (糖原病 Ib 型)

・糖原病 Ib 型の好中球減少症に対し、G-CSF* 投与を行う。(推奨度 B) 持続的に好中球減少 (200/ μ L 未満) がある、または、生命に危機を及ぼす感染症の既往または、重度の炎症性腸疾患がある場合に適応となる。(推奨度 B)

- ・糖原病 Ib 型の好中球減少症は少量の G-CSF に反応するので、隔日投与から始めることが推奨される。(推奨度 B)
- ・G-CSF を用いる場合には、髄外造血が亢進することにより、脾腫が引き起こされることがあるため注意が必要である。
- ・易感染者への抗菌薬の予防投与が考慮される (推奨度 D)

9. 成人期の合併症に対する治療

肝硬変や肝癌発生のリスクが高い場合、又、治療抵抗性の低血糖に対し肝移植が考慮される (推奨度 C)。

I 型糖原病に対する肝移植は、低血糖や肝障害に対しては効果がある。腎障害や Ib 型の好中球減少症に対しては症状を改善しない。

腎不全に対し腎移植が考慮される。(推奨度 C)

10. 外科手術の際の管理

外科手術に先行して、出血時間の正常化と血糖のコントロールを行う。出血時間の正常化のために、グルコースの投与を行う。(持続胃管からの投与を 1 週間、または、グルコースの点滴静注を 24-48 時間)。周術期の血糖の乳酸のモニタリングを注意深く行う。(推奨度 C)

11. 生活上の一般的注意事項

肝腫大があるときには肝破裂の危険があるため接触するスポーツを避けること。(推奨度 B)

12. 肺高血圧症 肺高血圧症が引き起こされることがあり、肺高血圧症に対する薬物療法を行う。

2) I 型糖原病の管理 (推奨度 B)

1. 定期診察

0-3 歳では 2 か月、3-20 歳では 3 か月、成人では 6 か月間隔程度で定期診察する。

診察時には低血糖症状の有無、入院の有無、感染症り患の有無、鼻出血や下痢などの有無を聴取し、食事療法の確認を行う。

身体診察では、身長、体重、肝臓、脾臓、血圧、皮膚所見、関節所見を診察する。

2. 検査

- ① 血糖日内変動の測定：適宜行う。

- ② 血算, Cre, BUN, Na, K, Cl, Ca, P, AST, ALT, γ GTP, TP, ALB, 血糖、尿中ケトン体、乳酸、尿酸値、コレステロール、TG, 血液ガス、PT、尿検査 尿中マイクロアルブミン、
- ③ 腹部画像 超音波 CT/MRI : 1年毎
Ib では脾腫が 35%にみられるという報告があるので脾腫の評価も行う
- ④ 心臓超音波 : 10 歳以上は毎年
- ⑤ 参考となる所見 : 血小板凝集能、尿中乳酸排泄 (乳酸/Cre)、GFR、骨密度、AFP、CEA

3) I 型糖原病の予後

I 型糖原病では、糖新生も障害されるため、糖原病の中で乳幼児期から最も著しい低血糖が生じる。感染症や患時の食事摂取不良や胃腸炎に際し、代謝性不全発作が生じ、低血糖によるけいれんを伴うことがある。低血糖による昏睡を経験した患者では 32%に知的障害がみられたという報告がある。

成長障害、鼻出血、高脂血症が見られ、時に思春期遅発症、膵炎や胆石症を発症することがある。月経過多となることもある。

血糖コントロールが良好になると肝腫大、成長障害、鼻出血は改善される。

10 歳頃から肝腺腫が出現し、一部は悪性化する。

15 歳以上の症例で蛋白尿、血尿、高血圧など腎障害が出現することがある。

糖原病 Ib 型では炎症性腸疾患合併の報告がある。糖原病 Ib 型の 77%の患者に炎症性腸疾患がみられたとの報告がある。Ib 型では甲状腺自己免疫疾患や甲状腺機能低下症の頻度が上昇する。

B III型糖原病

1 急性期の治療

急性胃腸炎や発熱時に食事摂取が不良となり低血糖やケトーシスが発生することがある。治療はI型糖原病に準じる。(推奨度B)

2 低血糖の予防

食事療法

- 1) 飢餓を避け、特に乳児や小児では少量頻回食を行う(推奨度B)。
- 2) 1日のエネルギー摂取量は理想体重における必要量を基本とする。(推奨度B)
- 3) 低血糖がある場合には、就寝前の軽食や非加熱のコーンスターチ投与、または必要に応じ夜間持続注入により低血糖を予防する(推奨度A、エビデンスレベルI)。
- 4) 乳幼児は糖原病治療用ミルクを中心に、学童はコーンスターチを中心に投与する。
- 5) 非加熱のコーンスターチ療法は血糖を4時間保持するために1~2g/kgから始め、血糖を見ながら回数と量を調整する。
- 6) III型糖原病では食事における3大栄養素の比率は同年代の健常児と同等とする。
- 7) ショ糖、果糖、乳糖摂取を1回に大量に与えない。(例えば1g/kg以上)。(推奨度B)

付記：IIIa型の青年期以降のミオパチーに対し、高タンパク食(全カロリーの25%)、低炭水化物(50%未満)とし、単独のショ糖摂取や飢餓を避け、就寝前の補食や高タンパクフォーミュラの夜間注入が効果を示したという報告があるため、青年期以降も食事療法を継続する。(推奨度C、エビデンスレベルIII)

IIIb型では青年期以降には栄養は通常のバランスのとれた食事に移行する。

3 心筋症の治療

III型糖原病に心機能低下が生じる場合には薬物治療(推奨度B)などを行う。

心筋症の治療に使用されるβ遮断薬は低血糖の症状をマスクする可能性があるので注意して使用すること(推奨度B)。

4 肝移植

成人期の合併症として、肝硬変や肝癌発生のリスクが高い場合、又、治療抵抗性の低血糖に対し肝移植が選択される場合がある。肝移植は低血糖や肝腫瘍、肝硬変に効果的であるが、ミオパチーや心筋症に対する効果は知られていない。

5 外科手術の際の管理

周術期の血糖の管理を注意深く行う。(推奨度C)

麻酔時にサクシニルコリンなど横紋筋融解症を引き起こしうる麻酔薬の使用には注意が必要である。(推奨度 C)

6 生活上の一般的注意事項

肝腫大があるときには肝破裂の危険があるため接触するスポーツを避けること。
(推奨度 B)

2) III 型糖原病の管理

1 定期診察

診察時には低血糖症状の有無、入院の有無、感染症り患の有無、食事療法の確認、運動発達の問診を行う。

身体診察では、身長、体重、肝臓、血圧、筋力などを診察する。

血液検査

- ① 血糖日内変動の測定：適宜行う。
- ② AST, ALT, PT, TB, TP, ALB, CK, BS, UA, 乳酸, 尿中ケトン体, コレステロール, TG, 血液ガスなどを測定する。

腹部画像検査

肝腫大、肝硬変などについて評価する。小児では腹部超音波検査が有用であり、初回および 12 から 24 か月ごとに行うべきである。

腹部 CT や MRI 検査：特に成人では 6 か月から 1 年間隔で検査を行う。

心臓超音波検査

IIIa 型では 12-24 か月間隔に行う。III b 型でも初回の心臓超音波を行い、4 年毎に反復する。

心電図

不整脈の評価を行う。IIIa 型では 2 年毎に行い、症状がある場合には精査をする。

補記 上記の検査間隔は所見によってはより頻回に行う必要がある。

3) III 型糖原病の予後

III 型糖原病では乳幼児や小児期には肝臓の腫大や低血糖、成長障害が主症状である。これらの症状は年齢とともに改善するが、肝腫大消失後に、肝に良性の腫瘍(腺腫)や、まれに肝がんが発生することがある。

IIIa 型、III d 型では、筋症状として小児期に軽度の運動発達遅滞が見られる。IIIa 型、III d

型の成人期には筋力低下が進行し、歩行不能となる症例がある。また IIIa 型、III d 型では、心筋肥大が見られ、肥大型心筋症や心不全の症状が出現することがある。不整脈にも注意が必要である。

C VI 型糖原病、IX 型糖原病

1) VI 型、IX 型の治療

1 急性期の治療

急性胃腸炎や発熱時に食事摂取が不良となり低血糖やケトーシスが発生することがある。治療は I 型糖原病に準じる。(推奨度 B)

2 低血糖の予防

食事療法

- 1) 飢餓を避け、特に乳児や小児では少量頻回食を行う (推奨度 A)。
- 2) 低血糖がある場合には、就寝前の軽食や非加熱のコーンスターチ投与、または必要に応じ夜間持続注入により低血糖を予防する (推奨度 A)。
- 3) 低血糖がある場合には、就寝前の軽食や非加熱のコーンスターチ投与、または必要に応じ夜間持続注入により低血糖を予防する (推奨度 A、エビデンスレベル I)。
- 4) 乳幼児は糖原病治療用ミルクを中心に、学童はコーンスターチを中心に投与する。
- 5) 非加熱のコーンスターチ療法は血糖を 4 時間保持するために 1 ~ 2 g/kg から始め、血糖を見ながら回数と量を調整する。
- 6) VI, IX 型糖原病では食事における 3 大栄養素の比率は同年代の健常児と同等とする。
- 7) ショ糖、果糖、乳糖摂取を 1 回に大量に与えない。(例えば 1g/kg 以上)。(推奨度 B)

3 外科手術の際の管理

周術期の血糖の管理を注意深く行う。(推奨度 C)

4 生活上の一般的注意事項

肝腫大があるときには肝破裂の危険があるため接触するスポーツを避けること。(推奨度 B)

2) VI 型、IX 型糖原病の管理

1 定期診察

診察時には低血糖症状の有無、入院の有無、感染症り患の有無、食事療法の確認、運動発達の問診を行う。

身体診察では、身長、体重、肝臓などを診察する。

2 検査

血液検査

- ① 血糖日内変動の測定：適宜行う。
- ② AST, ALT, PT, TB, TP, ALB, BS, UA, 乳酸, 尿中ケトン体, コレステロール, TG, 血液ガスなどを測定する。

腹部画像検査

小児では腹部超音波検査が有用であり、初回および12～24か月毎に行う。

腹部CTやMRI検査：特に成人では6か月から1年間隔で検査を行う。

補記 上記の検査間隔は所見によってはより頻回に行う必要がある。

3) VI型、IX型糖原病の予後

乳児期から肝臓の腫大と身体の成長障害が見られるが軽症のことが多い。成長障害や肝腫大、低血糖は年齢とともに軽快し、多くの成人では無症状である。

常染色体劣性遺伝形式をとるIX型では、肝硬変を生じる例があるため、長期的な経過観察が必要である。

3. IV型糖原病

3-1 IV型糖原病の病型と診断

1) 臨床病型

- ① 肝型（重症肝硬変型）
- ② 非進行性肝型
- ③ 致死新生児神経・筋型
- ④ 幼児筋・肝型
- ⑤ 成人型（ポリグルコサン小体病）

2) 主要症状

- ① 肝型（重症肝硬変型）
低血糖は認めず、乳児期に進行する肝不全、肝硬変、脾腫、筋緊張低下を示す。徐々に肝硬変、門脈圧が亢進する。
- ② 非進行性肝型
肝機能異常のみで肝硬変を示さない。
- ③ 致死新生児神経・筋型
重度の神経症状を示す。
- ④ 幼児筋・肝型
筋力低下および肝機能異常を示す。
- ⑤ 成人型
おおむね40歳以降に認知症や神経症状を呈する。

3) 参考となる検査所見

- ① 肝機能障害
- ② 肝組織化学所見
光顕所見で間質の線維化、肝細胞の腫大。
細胞質内に好塩基性のジアスターゼ耐性のPAS陽性の封入体を認める。

4) 診断の根拠となる特殊検査

- ① 赤血球または肝臓におけるグリコーゲン分枝鎖酵素活性の低下
- ② 遺伝子解析で病因となる遺伝子変異の同定
- ③ 電顕所見で肝あるいは筋組織にアミロペクチン様グリコーゲンが凝集蓄積する。

5) 鑑別診断

肝硬変を呈する疾患

致死新生児神経・筋型では他のフロッピーインファントを示す疾患

3-2 IV型糖原病の治療と管理

1) IV型糖原病の治療

IV型糖原病の臨床症状は多岐にわたる。重症肝硬変や致死性の型では全身管理を行う。
(推奨度C)

進行する肝障害に対する唯一効果が見られる治療は肝移植である。肝移植は進行性の肝障害のみでなく、筋症状にも効果がある可能性がある。(推奨度C)

2) IV型糖原病の管理

1 定期診察 (推奨度B)

肝障害や神経所見の評価を行う。

2 検査 (推奨度B)

血液検査

AST, ALT, PT, ビリルビン、アルブミン、アンモニアなどを測定する。

腹部画像検査 (腹部超音波検査、腹部CTやMRI検査) により肝硬変などについて評価する。

3) IV型糖原病の予後

IV型糖原病の肝型では、アミロペクチン様のグリコーゲンが蓄積する結果、進行性の肝腫大を呈し、典型例では5歳までに肝硬変が進行する。

4. Fanconi-Bickel 症候群 (糖原病 XI 型)

4-1 疾患概要

Fanconi-Bickel 症候群は、1949 年に初めて報告された肝、腎へのグリコーゲンの蓄積、グルコースとガラクトースの利用障害、尿細管障害、成長障害を呈する常染色体劣性遺伝性の稀な疾患である。糖輸送タンパクの 1 つであるグルコーストランスポーター 2 (GLUT 2) の機能障害により引き起こされる。

4-2 Fanconi-Bickel 症候群の主要症状と診断

1) 主要症状

肝腫大、腹部膨満、成長障害、空腹時の低血糖症状、くる病症状

【補記 肝腫大の出現時期について】

肝腫大は新生児期には見られず、乳児期に増大する。

2) 参考となる検査所見

- ① 空腹時低血糖と食後の高血糖
- ② Fanconi 型近位尿細管障害
尿糖、汎アミノ酸尿、高カルシウム尿、低リン血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、代謝性アシドーシス
- ③ 高ガラクトース血症
- ④ 高 ALP 血症
- ⑤ 骨 X 線でくる病の所見

3) 診断の根拠となる特殊検査

組織所見

肝細胞、近位尿細管におけるグリコーゲンの蓄積と肝細胞の脂肪変性

4) 鑑別診断

糖原病 I 型, III 型, IV 型, VI 型, IX 型および高ガラクトース血症を示す疾患(ガラクトース代謝異常症、門脈大循環シャント、シトリン欠損症など)

5) 診断基準

疑診

主要症状における肝腫大を認め、参考となる検査所見において、空腹時低血糖と食後の高血糖、Fanconi 型尿細管障害、高ガラクトース血症の 3 つを認めるものを疑診例とする。

確定診断

遺伝子解析にて病因となる変異が同定されたものを確定診断例とする。

4-3 Fanconi-Bickel 症候群の治療

特異的な治療法はない。

1) 近位尿細管障害の治療 (推奨度 B)

水分、電解質、ビタミン D, リン、重炭酸イオンの補充を行う。

2) 血糖コントロール (推奨度 B)

適切なカロリー摂取量を保ち、頻回に食事摂取を行う。

低血糖に対しては非加熱のコーンスターチ療法が有効である。

3) ガラクトースの制限 (推奨度 B)

ガラクトース除去ミルクを利用するなどして、ガラクトース摂取の制限を行う。

フルクトース制限の必要はない。

4-4 Fanconi-Bickel 症候群の管理 (推奨度 C)

診察では血糖コントロール、成長、尿細管機能、高脂血症の評価を行う。

肝腫大の評価を定期的に行う。

骨 X 線でクル病や骨粗しょう症の評価を行う。

眼科医による白内障の評価を行う。

4-5 Fanconi-Bickel 症候群の予後

生命予後は良好である。腎尿細管障害は成人まで持続するが糸球体濾過率は正常な例が多く、腎不全に進行する症例の報告はない。食事療法によって、成長障害は改善するが、最終身長は多くの例で低身長である。クル病や骨粗しょう症の所見のある症例が多い。

食事療法により、また年齢があがるにつれて肝腫大は軽減する傾向にあるが消失することはない。肝腫瘍や肝線維症が合併するとの報告はない。高ガラクトース血症は持続するが、白内障をきたす例の報告は少ない。妊娠出産の経過が良好な症例が報告されている。

参考文献

- 1) Rake JP. et al: Guidelines for management of glycogen storage disease type I Eur J Pediatr 161:S112-119, 2002
- 2) Rake JP, Visser G, Labrune P, Leonard JV, Ullrich K, Smit GP Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). Eur J Pediatr 161:S20-34, 2002
- 3) Visser G, Rake JP, Labrune P, Leonard JV, Moses S, Ullrich K, Wendel U, Smit GP; European Study on Glycogen Storage Disease Type I. Consensus guidelines for management management of glycogen storage disease type 1b - European Study on Glycogen Storage Disease Type 1. Eur J Pediatr. 161 Suppl 1:S120-3. 2002
- 4) Iyer SG, et al: Long-term results of living donor liver transplantation for glycogen storage disorders in children. 13:848-852. 2007
- 5) 特殊ミルク共同安全事業安定開発委員会 わかりやすい肝型糖原病食事療法, 2013
- 6) Kishmani PS, et al: Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines. Genet Med 12 446-463. 2010.
- 7) Kishmani PS, et al: Glycogen storage disease. In OMMBID (ed by Valle D et al). McGraw-Hill. 2009. [<http://www.ommbid.com>]
- 8) Shah KK, O'Dell SD.: Effect of dietary interventions in the maintenance of normoglycaemia in glycogen storage disease type 1a: a systematic review and meta-analysis. J Hum Nutr Diet. 26, 2013
- 9) Wolfsdorf JI, Ehrlich S, Landy HS, Crigler JF Jr. Am J Clin Nutr. Optimal daytime feeding regimen to prevent postprandial hypoglycemia in type 1 glycogen storage disease. 56:587-92, 1992
- 10) Selby R, Starzl TE, Yunis E, Brown BI, Kendall RS, Tzakis A. Liver transplantation for type IV glycogen storage disease. N Engl J Med. 3:324:39-42. 1991
- 11) Lee PJ, Van't Hoff WG, Leonard JV. Catch-up growth in Fanconi-Bickel syndrome with uncooked cornstarch. J Inherit Metab Dis. 18:153-6. 1995

筋型糖原病

1 疾患概要

糖原病はグリコーゲンの代謝障害により発症する疾患である。筋症状を呈する糖原病を筋型糖原病とよび、骨格筋におけるグリコーゲンの蓄積を特徴とする。III型、IV型では肝症状を伴う（肝型糖原病の項参照）。V型（McArdle病）、VII型（垂井病）、IXd型（ホスホリラーゼキナーゼ欠損症）、ホスホグリセリンキナーゼ（PGK）欠損症、筋ホスホグリセリンキナーゼ（PGM）欠損症、乳酸デヒドロゲナーゼ A サブユニット（LDH-A サブユニット）欠損症、アルドラーゼ A 欠損症、 β -エノラーゼ欠損症などがある。筋型糖原病の中ではII型（Pompe病）、III型、V型が多い。糖原病II型はリソゾーム病にも分類されるため、本ガイドラインでは取り扱わない。

2 筋型糖原病の診断と病型

1) 臨床病型

①運動誘発性に筋症状を示す型

- 糖原病 V 型（筋ホスホリラーゼ欠損症）
- 糖原病 VII 型（筋ホスホフルクトキナーゼ欠損症、垂井病）
- 糖原病 IXd 型（ホスホリラーゼキナーゼ欠損症 d 型）
- PGK 欠損症（ホスホグリセリンキナーゼ欠損症）
- PGM 欠損症（筋ホスホグリセリンキナーゼ欠損症）
- LDH-A サブユニット欠損症
- β -エノラーゼ欠損症

②固定性の筋症状を示す型

- 糖原病 III 型（IIIa, IIId）（グリコーゲン脱分枝酵素欠損症）
- 糖原病 IV 型（グリコーゲン分枝鎖酵素欠損症）
- アルドラーゼ A 欠損症

2) 主要症状

- ① 「運動誘発性に筋症状を示す型」では運動不耐、運動時痛性筋けいれん、ミオグロビン尿症。強い短時間の等尺性運動で運動不耐、筋痛、痛性筋けいれんが生じる。
- ② 「固定性筋症状を示す型」では持続するあるいは進行する筋力低下が生じる。

【補記. 筋症状の出現時期について】

筋症状発現時期は症例によって様々である。

3) その他の特徴的症狀または随伴症狀

- ① V 型では運動を続けるうちに、突然筋痛や有痛性筋けいれんが軽快し再び運動の持続が可能となる“セカンドウィンド現象”を高率に認める。
- ② VII 型では溶血を認めることがある。
- ③ PGK 欠損症では溶血、精神遅滞を伴う例がある。
- ④ アルドラーゼ A 欠損症では溶血、精神遅滞を伴う例がある。

4) 参考となる検査所見

① 血清 CK 高値

運動誘発性筋症状出現時には著明に上昇する。

- ② 尿中・血中ミオグロビン、血清尿酸値の上昇
- ③ 血清 BUN, クレアチニンの上昇。
- ④ 糖原病 VII 型、PGK 欠損症、アルドラーゼ A 欠損症では溶血所見
高ビリルビン血症、網状赤血球の増加

5) 診断の根拠となる特殊検査

① 阻血下前腕運動負荷試験または非阻血下前腕運動負荷試験

乳酸およびピルビン酸が上昇しない。

(前値の 1.5 倍未満の乳酸上昇を異常とする。アンモニアを同時測定し、アンモニアが上昇しない場合には、負荷が十分ではないと判断する必要がある)

但し II 型とホスホリラーゼキナーゼ欠損症では乳酸の反応は正常。LDH-A サブユニット欠損症ではピルビン酸の著明な上昇に関わらず、乳酸の上昇がない。

② 生検筋組織化学検査

筋漿膜下にグリコーゲンの蓄積を認める。

V 型ではホスホリラーゼ染色が陰性。

6) 確定診断のための検査

① 遺伝子解析

病因となる遺伝子変異を同定。

筋型糖原病では V 型のみ日本人の好発変異を認める。

V 型の約 50%に *PYGM* の日本人好発変異 (708/709 del TTC) を認める。

② 酵素活性測定

生検筋における酵素活性欠損または低下を証明する。PGK 欠損症では赤血球でも

測定が可能である。

7) 鑑別診断

脂肪酸代謝異常症、ミトコンドリア病など

8) 診断基準

疑診

主要症状及び臨床所見の項目のうち、運動不耐または運動時痛性筋けいれんが存在し、阻血下（非阻血下）前腕運動負荷試験で乳酸が上昇しない例を疑診例とする。

確定診断

酵素活性の低下または欠損を認めたものまたは遺伝子解析にて病因となる遺伝子変異を確認したものを確定診断例とする。

3. 筋型糖原病の治療

① 急性期の治療

急性期の横紋筋融解症、腎機能障害に対して、大量輸液、高カリウム血症対策と尿アルカリ化、急性腎不全に対しては血液透析などを行う（推奨度 B）。

② 筋症状の出現と筋崩壊の予防

一般に重量挙げなどの強い等尺性の運動を避ける（推奨度 B）

McArdle 病に対しては、ビタミン B6 投与（推奨度 C）

McArdle 病では運動前のショ糖摂取により運動耐性が改善する。（推奨度 B）

McArdle 病では低用量のクレアチニンと ramipril の投与が ACE の D/D フェノタイプを持つ患者にわずかな効果がみられている。

低用量のクレアチン補充により運動不耐が改善すると報告されている。（推奨度 B）

溶血性貧血に対して輸血や摘脾を行う（推奨度 B）。

③ 心筋症に対する治療

心筋症を合併する IIIa 型では心筋症の薬物療法などを行う。（推奨度 B）

④ 理学療法

McArdle 病では少人数のオープン試験により有酸素運動により副作用なく運動能力を高めることが報告されている。（推奨度 B エビデンスレベル III）

4. 筋型糖原病の管理

筋力低下、心機能、溶血など病型により項目を選択し評価を行う。（推奨度 B）

5. 筋型糖原病の予後

生命予後は良好。筋力低下、筋萎縮が進行することがある。

肝型糖原病の項に記載した III 型糖原病では、心筋の障害により生命予後が左右される。

PGK 欠損症やアルドラーゼ A 欠損症では精神遅滞を伴う例がある。

参考文献

- 1) Sato S et al Confirmation of the efficacy of vitamin B6 supplementation for McArdle disease by follow-up muscle biopsy. *Muscle Nerve*. 45:436-40. 2012
- 2) Quinlivan R, et al Pharmacological and nutritional treatment for McArdle disease (Glycogen Storage Disease type V). *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Dec 8
- 3) Haller RG, Wyrick P, Taivassalo T, Vissing J. Aerobic conditioning: an effective therapy in McArdle's disease. *Annals of Neurology* 59:922-8, 2006
- 4) Quinlivan R, Vissing J, Hilton-Jones D, Buckley J. Physical training for McArdle disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 7;(12):CD007931, 2011

その他の糖原病の診療ガイドライン案

その他の糖原病

糖原病 0 型（グリコーゲン合成酵素欠損症）および Fanconi-Bickel 症候群を取り扱う。いずれもまれな疾患である。

1. 糖原病 0a 型（肝型グリコーゲン合成酵素欠損症）

疾患概念

グリコーゲン合成酵素は、UDP-グルコースを基質とし、グリコーゲンの $\alpha 1,4$ 結合にグリコーゲン分子を付加し、グリコーゲンを伸長する。糖原病 0a 型では肝組織のグリコーゲンは欠損もしくは著しく低下する。

診断

1) 主要症状

空腹時の低血糖症状（不機嫌、けいれん、意識障害など）。肝腫大は認めない。

【補記 低血糖の出現時期について】

夜間の哺乳を中止する時期から、低血糖が出現する。

2) 参考となる検査所見

- ① 食後の高血糖、食後高乳酸血症や高トリグリセライド血症
- ② 空腹時のケトン性低血糖
- ③ 空腹時の血中アラニン低値

3) 診断の根拠となる特殊検査

グルコース負荷試験：高血糖および高乳酸血症を認める。

グルカゴン負荷試験：食後 3 時間グルカゴン負荷試験では血糖は正常反応を示すが、空腹時負荷では血糖は上昇しない。

肝組織病理：PAS 染色でグリコーゲンがほとんど染色されない。（グリコーゲンの枯渇）

4) 診断基準

疑診

空腹時ケトン性低血糖を示し、肝生検により生検肝組織のグリコーゲン含量の著明な低下を示す例を疑診例とする。

確定診断

肝生検により生検肝組織のグリコーゲン含量の著明な低下とグリコーゲンシンターゼ活性低下を証明したものまたは *GYS2* の病因となる遺伝子変異を確認したものを確定診断例とする。

治療

少量頻回（3～4時間間隔）の食事摂取を行う。高蛋白食。血糖コントロール不良例ではコーンスターチ療法を行う（推奨度 B）

管理

血糖コントロール、発達の評価および食事療法の調整を行う。

予後

比較的良好。認知の障害や発達遅滞を認めることがある

2. 糖原病 0 b 型 (筋グリコーゲン合成酵素欠損症)

疾患概念

グリコーゲン合成酵素は、UDP-グルコースを基質とし、グリコーゲンの $\alpha 1,4$ 結合にグリコーゲン分子を付加し、グリコーゲンを伸長する。糖原病 0 b 型では筋組織のグリコーゲンは欠損もしくは著しく低下する。

症状と診断

1) 主要症状

運動時の失神、運動不耐、不整脈、突然死、(不整脈)

2) 参考となる検査所見

心筋症、心電図異常

3) 診断のための特殊検査

① 筋生検査

グリコーゲンの欠乏、ホスホリラーゼ染色陰性

② 遺伝子解析にて病因となる変異を同定

③ 骨格筋の酵素測定にて酵素活性の低下または欠損を証明

④ イムノブロットで蛋白の欠損を証明する。

4) 診断基準

確定診断

生検筋組織のグリコーゲンシンターゼ活性低下またはイムノブロットにおいて蛋白の欠損または *GYS1* の病因となる遺伝子変異を同定した症例を確定診断例とする。

治療

確立された治療法はない。運動制限が必要性を考慮する。(推奨度 B)

予後

非常にまれな疾患であり、報告例は少ないが、報告例の発症時期は、4 歳から 11 歳で、突然死などにより予後不良である。

参考文献

- 1) Lewis GM, et al: Infantile Hypoglycaemia due to Inherited Deficiency of Glycogen Synthetase in Liver. Arch Dis Child. 38:40-8, 1963
- 2) Kollberg G, , et al: Cardiomyopathy and exercise intolerance in muscle glycogen storage disease 0. N Engl J Med. ;357:1507-14., 2007
- 3) Nuttall FQ, et al: The human liver Glycogen synthase isozyme gene is located on the short arm of chromosome 12. Genomics. 19:404-5, 1994
- 4) Orho M, et al: Mutations in the liver glycogen synthase gene in children with hypoglycemia due to glycogen storage disease type 0. J Clin Invest. ;102:507-15. , 1998
- 5) Sukigara S, et al: Muscle glycogen storage disease 0 presenting recurrent syncope with weakness and myalgia. Neuromuscul Disord. 22:162-5, 2012

糖新生異常症

糖新生経路における障害により乳酸アシドーシスと低血糖が引き起こされる。我が国ではI型糖原病やフルクトース-1, 6-ビスホスファターゼ欠損症が主な疾患である。本項ではフルクトース-1, 6-ビスホスファターゼ欠損症を取り扱う。

フルクトース-1, 6-ビスホスファターゼ (FBPase) 欠損症

疾患概要

肝型 FBPase の欠損によりフルクトース 1,6 ビスホスフェイトからフルクトース-6-リン酸への反応が障害される。糖新生の障害により、低血糖と代謝性アシドーシスが引き起こされる。常染色体劣性遺伝性疾患で、フルクトース-1, 6-ビスホスファターゼをコードする *FBPI* の異常により生じる。

主要症状と診断

1) 主要症状

果糖不耐。体重増加不良。嘔吐や低血糖症状が発作性に反復して出現する。

【補記. 主要症状の出現時期について】

新生児期から乳児期に発症する症例が多い。

2) 参考となる検査所見

- ① 低血糖
- ② 低リン血症
- ③ 高尿酸血症
- ④ 肝機能障害
- ⑤ 尿細管障害
- ⑥ 代謝性アシドーシス、高乳酸血症
- ⑦ 血中アラニン高値、ケトン体陽性

3) 診断の根拠となる特殊検査

尿中有機酸分析：グリセロール-3-リン酸の上昇。発作時にのみ上昇する症例もある。

【補記 負荷試験についての注意】

グリセロール負荷試験やフルクトース負荷試験では、血糖、リン、pH が低下し、乳酸は上昇し、疾患に特徴的な結果を得るが、危険を伴うため、実施する場合には専門施設で十分な注意のもとに行うことが望ましい。

4) 鑑別診断

ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症、ホスホエノールピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症、フルクトース不耐症、有機酸代謝異常症、糖原病 I 型

5) 診断基準

確定診断

主要症状を認め、尿中有機酸分析で特異的なグリセロール-3-リン酸の上昇を認めたものを確定診断例とする。特異的な所見が不十分な場合には、白血球のフルクトース-1,6-ビスホスファターゼ (FBPase) 活性が欠損または低下、あるいは病的遺伝子異常が同定されたものを確定診断例とする。

治療

1) 急性期の治療

新生児期または急性胃腸炎罹患や発熱時に食事摂取が不良となり重篤な低血糖やケトosisが発生することがある。経口摂取が可能な場合には糖分を経口摂取、経口摂取不良時にはグルコースの静脈投与を行う (推奨度 B)。代謝性アシドーシスは重炭酸の投与により補正する (推奨度 B)。

緊急時のグルコース静脈内投与：ただちにグルコースの静脈注射を行い、持続点滴に移行する (推奨度 B)。

輸液製剤は乳酸を含まないものを選択する。(推奨度 B)

2) 低血糖の予防

長時間の飢餓を避け、少量頻回 (3~4 時間間隔) の食事摂取を行う。

血糖コントロール不良例ではコーンスターチ療法を行う (推奨度 B)。

果糖の摂取は避けるべきである。(推奨度 B)

管理

血糖コントロールの評価、尿中ケトン体、乳酸の測定と発達の評価および食事療法の調整を行う (推奨度 B)。

予後

急性期に適切に治療が行われなければ、重篤な認知の障害や発達遅滞を発症することがある。

参考文献

- 1) Gitzelmann R et al: Disorders of fructose metabolism. In: The metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease
- 2) 鴨田知博 フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ欠損症 領域別症候群シリーズ 19 (part1) :104-108. 2012.