

**K6**

疾患名：糖原病

担当者

福田冬季子

石毛美夏（糖原病Ⅰ型の治療）

伊藤哲哉（フルクトース-1, 6-ビスホスファターゼ（FBPase）欠損症）

## 肝型糖原病

糖原病はグリコーゲンの代謝障害(図1)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などの異常により、グリコーゲンの合成や分解が障害される。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。

### I. 糖原病I型、III型、VI型、IX型

#### 疾患概要

糖原病I型、III型、VI型、IX型では肝腫大と低血糖が生じる。I型ではグリコーゲン分解のみでなく糖新生も障害されるため、低血糖の程度が最も強い。III型の多くの症例では筋力低下や心肥大を伴う。

#### (1) 糖原病I型

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-リン酸トランスロカーゼ欠損症)である(表1)。遺伝形式はいずれのサブタイプも常染色体劣性である。

グリコーゲン分解とグルコース新生によるグルコースの産生が障害されるため、食後3~4時間で低血糖が出現し、肝、腎、腸管に多量のグリコーゲンが蓄積する。糖原病I型では、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。肝腫大とともに高脂血症、高尿酸血症、成長障害、鼻出血などを呈する。Ib型では好中球減少と易感染性を伴う。

#### (2) 糖原病III型

糖原病III型はトランスフェラーゼ活性(4- $\alpha$ -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- $\alpha$ -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、組織にホスホリラーゼ限界デキストリン(PLD)が蓄積する。欠損酵素の種類と罹患臓器(肝臓、骨格筋、心筋)によりサブタイプに分類される。いずれのサブタイプも原因遺伝子はAGL遺伝子であり、遺伝形式は常染色体劣性である。

グリコーゲン分解によるグルコースの産生が障害されるため、食後3~4時間で低血糖が出現し、肝臓に多量のPLDが蓄積する。最も頻度の高いIIIa型

(表 1) では骨格筋と心筋にも PLD が蓄積し、低血糖と肝腫大とともに筋症状および心症状が出現する。

### (3) 糖原病 VI 型

糖原病 VI 型は *PYGL* 遺伝子がコードする肝グリコーゲン ホスホリラーゼの欠損により発症する。遺伝形式は常染色体劣性である。

グリコーゲン ホスホリラーゼはグリコーゲンの  $\alpha$ -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する酵素で、VI 型では肝腫大と空腹時低血糖を生じる。

### (4) 糖原病 IX 型

糖原病 IX 型はホスホリラーゼキナーゼの欠損により発症する。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酵素で、4 種類のサブユニットの 4 量体として存在し、それぞれのサブユニットの異常により、IXa, IXb, IXc, IXd 型が発症する。肝が罹患する IX 型は IXa, IXb, IXc 型であり、遺伝形式は、IXa 型は X 連鎖性、IXb, IXc 型は常染色体劣性である。

IXa, IXb, IXc 型では肝腫大と空腹時低血糖を生じる。IXc 型では筋症状や心筋症状を伴う。

## 疫学

IX 型が最も多く、I 型、III 型がそれに次ぐ。欧米での発症頻度は糖原病 20,000~43,000 人に 1 人、IX 型 10 万人に 1 人<sup>1)</sup>、I 型 10 万~30 万人に 1 人<sup>2)</sup> III 型 10 万人に 1 人<sup>3)</sup> である。

代謝経路 (図1) グリコーゲン分解・解糖経路

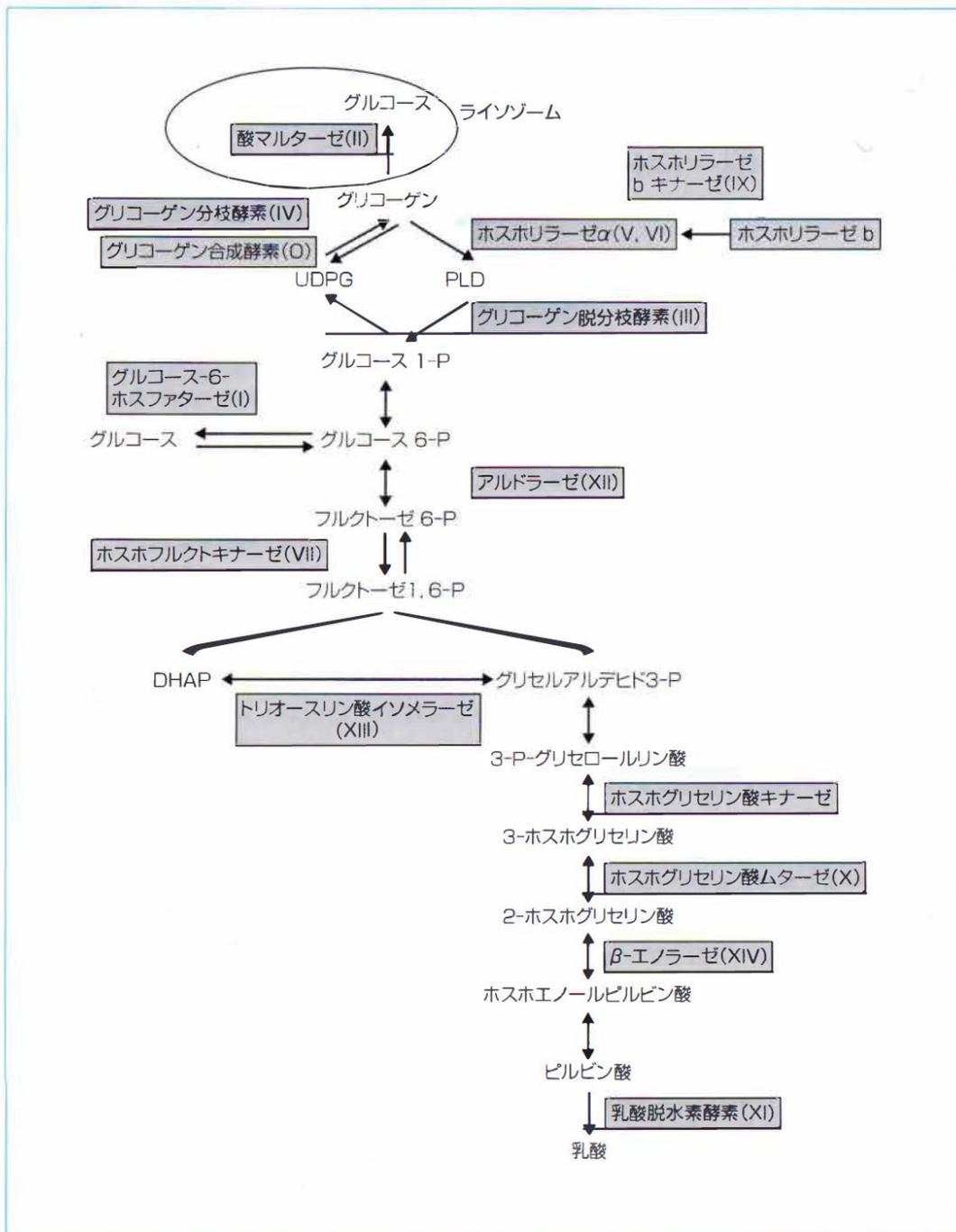


図1 グリコーゲン分解・解糖経路

UDPG; ウリジニリン酸グルコース, PLD; ホスホリラーゼ限界デキストリン, DHAP; ジヒドロキシアセトンリン酸,     ; 酵素

表 肝型糖原病

型	欠損酵素		遺伝子	遺伝子座	備考	
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-リン酸トランスロカーゼ	<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>SLC37A4</i> ( <i>G6PT1</i> )	11q23.3		
III	a	グリコーゲン脱分枝酵素	肝筋型	<i>AGL</i>	1p21.2	Cori 病・ Forbes 病
	b		肝型			
	d		肝筋型（トランスフェラーゼ単独欠損）			
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 <small>注)</small>	a	ホスホリラーゼキナーゼ	$\alpha$ サブユニット	<i>PHKA2</i>	Xq22.13	XLG1/XLG2
	b		$\beta$ サブユニット	<i>PHKB</i>	16q12.1	
	c		$\gamma$ サブユニット	<i>PHKG2</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 glycogenosis

注：Ib 型と Ic 型は同一遺伝子の異常により発症するとされているが、Ic 型は非常にまれで、不明な点が多い。

## 診断の基準

### 1. 疾患と疾患のサブタイプ

#### (1) 糖原病 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-リン酸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)

#### (2) 糖原病 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
- ・ IIId 型 肝筋型 ( $\alpha$ -1,4-グルカントランスフェラーゼ単独欠損症)

#### (3) 糖原病 VI 型 (肝グリコーゲンホスホリラーゼ欠損症)

#### (4) 糖原病 IX 型 (ホスホリラーゼキナーゼ欠損症)

- ・ IXa 型  $\alpha_2$ サブユニット異常症 (肝型)
- ・ IXb 型  $\beta$ サブユニット異常症 (肝筋型)
- ・ IXc 型  $\gamma_2$ サブユニット異常症 (肝型)

#### 注)

Ic 型は非常にまれである。

IXa 型は肝型糖原病では唯一の X 連鎖性疾患であり、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. 主要症状および臨床所見

#### ① 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、低身長、成長障害。

#### ② それぞれの疾患の主要症状

##### 1) 糖原病 I 型

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) 糖原病 III 型

空腹時の低血糖症状、肝腫大、成長障害。I 型に比し低血糖症状は軽度であることが多い。IIIa 型と IIId 型では経過中に筋力低下や心筋症をきたす。乳児期から運動発達遅滞が見られることがある。筋症状の出現時期は様々である。ミオパチー症状が進行することがある。

## 3) 糖原病 VI 型

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ことが多く、無症状例もある。)

## 4) 糖原病 IX 型

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あることが多く、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

糖原病 I 型、III 型、VI 型、IX 型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。

### 2) 空腹時低血糖の出現時期

特に夜間の哺乳間隔が長くなる乳児期後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) 肝逸脱酵素の上昇

(4) 低血糖時の代謝性アシドーシス (I 型)

(5) 高尿酸血症

(6) 高脂血症

(7) 好中球減少 (Ib 型)

(8) 高 CK 血症 (IIIa 型, IIId 型)

(9) 画像検査

超音波検査、CT、MRI で肝腫大。グリコーゲンの蓄積により超音波検査で肝エコー輝度上昇。肝臓CTの信号強度上昇（CT値高値）。ただし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（コラム）

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（コラム）

（I型が疑われる症例ではグルカゴン負荷を実施しないことを推奨する。）  
III型では空腹時の負荷では血糖値が上昇しない。食後2時間の負荷で血糖値が上昇する。  
VI型では空腹時および食後2時間の血糖値が上昇しない。  
IX型では空腹時および食後2時間の血糖値が上昇する。
- 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、IIIb型、IXb型)では筋組織にグリコーゲン(III型ではPLD)の蓄積を認める。IIIa型とIIIb型では多量のPLDが空胞様に蓄積する像がみられる。
- ⑤ 酵素学的診断  
末梢血もしくは生検肝組織、生検筋組織（肝筋型糖原病）で「1. 疾患と疾患のサブタイプに示す酵素活性が欠損もしくは低下。  
酵素学的検査に保険適応はなく、国内の検査可能な施設にて検査を行う。  
注）糖原病III型、VI型、IX型では、末梢血を用いた酵素診断を行う。糖原病IX型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、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1）。  
Ia型には *G6PC* 遺伝子に日本人好発変異(c. 648G>T)が、Ib型には *SLC37A4* (*G6PT1*) 遺伝子に日本人好発変異(c. 352T>C p. W118R)がある。糖原病I型では遺伝子解析を優先して行う。  
現時点では遺伝子検査に保険適応はない。

## 負荷試験についての注意

糖原病の診断のために、Fernandes が提唱した経口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が施行されるが、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、糖原病が疑われる場合、酵素活性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があげられる。

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（尿中有機酸分析が診断に有用）、Fanconi-Bickel 症候群との鑑別が必要である。

コントロール不良の糖尿病に出現する **glycogenic hepatopathy** は肝腫大、肝逸脱酵素の上昇、肝組織のグリコーゲン蓄積が共通するが、糖尿病のコントロールが改善するとそれらの症状は改善する。

## 6. 診断基準

### ① 疑診

(1) 「2. 主要症状」または「3. 参考となる検査所見」のうち、肝腫大を認め、肝逸脱酵素の上昇、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) 「2. 主要症状」または「3. 参考となる検査所見」のうち、肝腫大を認め、肝逸脱酵素の上昇、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が上昇した場合は、I 型以外の肝型糖原病（III, VI, IX 型）の疑診例とする。

### ② 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。

## コラム

### 肝型糖原病の負荷試験

#### 1. 経口グルコース負荷試験

1) 実施方法：早朝空腹時に 1.75～2.0g/kg（最大 50g）のグルコースを経口投与する。水に溶解し 10%程度のグルコース溶液として経口投与する。経口摂取ができないときには、経鼻胃管から注入する。

2) 採血と測定項目：負荷前、負荷後 30 分、60 分、90 分、120 分の血糖、乳酸を測定する。

注意事項：長時間の絶食により重篤な低血糖が生じる危険が高い症例では、必ずしも夕食後から朝まで絶食にする必要はない。重篤な低血糖を引き起こさないように絶食開始後の血糖をモニタリングして試験を行う。

#### 2. グルカゴン負荷試験

1) 実施方法：

①空腹時グルカゴン負荷試験：早朝空腹時に 0.03mg/kg（最大 1mg）のグルカゴンを筋注する。

②食後グルカゴン負荷試験：食後 2 時間に 0.03mg/kg（最大 1mg）のグルカゴンを筋注する。

2) 採血と測定項目：負荷前、負荷後 30 分、60 分、90 分、120 分の血糖、乳酸を測定する。

注意事項：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実施しない。

#### グルコース負荷試験・グルカゴン負荷試験の反応

負荷試験	項目	正常反応	I 型	III 型	VI 型	IX 型
経口グルコース負荷	乳酸	負荷前に比し軽度上昇するが基準値を超えない	負荷前 高値 負荷後 低下	負荷後軽度上昇～上昇 基準値を超え高値となることが多い		
空腹時グルカゴン負荷	血糖	上昇	実施しないことを推奨する	上昇 なし	上昇 なし	上昇
食後グルカゴン負荷	血糖	上昇		上昇 なし	上昇 なし	上昇

## 治療と管理

### 1. 糖原病 I 型

#### 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、代謝性アシド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グルコースや炭水化物を経口摂取させる。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）。

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（1 歳までは 0.5g/kg/dose、1-6 歳では 0.4g/kg/dose）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当初 12 時間は下記のグルコース必要量の 125-150% とするが、適宜血糖値をモニタリングして増減する。）（推奨度 B）<sup>3)</sup>。

上記治療により改善されない代謝性アシドーシスは、炭酸水素ナトリウムの投与により補正する（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）。

表 2 グルコース必要量（文献<sup>3)</sup>）

年齢	グルコース必要量 GIR (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) 慢性期の管理

##### (1) 食事療法による低血糖の予防

少量頻回食や夜間持続注入を行う。特殊ミルクとして糖原病用フォーミュラ、非加熱のコーンスターチ（食品として市販されているもの）を投与し、低血糖を予防する（推奨度 B）<sup>5)</sup>

血糖値を 70mg/dL 以上に維持することを目標にする（推奨度 B）<sup>5)</sup>。自己血糖測定\*\*を状況にあわせ適宜行う。

#### ●乳児期

- 1) 母乳または糖原病用フォーミュラを2-3時間ごとに与える。3-4時間以上の睡眠をとるようになった後は、血糖値にあわせ睡眠中でも3-4時間以内に哺乳を行う。頻回哺乳でも低血糖になる場合は経鼻夜間持続注入を行う。
- 2) 人工乳を飲んでいる児は、乳糖フリーの糖原病用フォーミュラに変更するのが望ましい。母乳は乳糖を含むが、利点が多いため中止する必要はない(推奨度D)<sup>4, 5)</sup>。

### ●幼児期以降

- 1) 食事回数を7-8回/日の少量頻回食とする。日中は朝、昼、夕食の3回食に加え、空腹時間が3-4時間以内となるように、それぞれの間には炭水化物主体の補食または糖原病用フォーミュラか糖原病用フォーミュラと非加熱コーンスターチを混合したものを摂取する。就寝前に糖原病用フォーミュラや非加熱コーンスターチの摂取を行う。1-2歳もしくはは夜間低血糖が見られる患者では、さらに就寝3-4時間後にも糖原病用フォーミュラとコーンスターチを混合したものを摂取する(推奨度B)<sup>5)</sup>。
- 2) 1-2歳以上では、非加熱コーンスターチを投与し低血糖を予防する(推奨度B)。非加熱コーンスターチを開始するときには、少量(0.25-1.0g/kg)から開始し、日中は血糖を4時間程度保持できる量(1-1.6g/回程度)までゆっくり増量する(推奨度B)<sup>5, 6)</sup>。就寝前の非加熱コーンスターチは早朝起床時までの血糖値が保たれる量(ただし、最大2-2.5g/kg/回程度まで)とする(推奨度B)。
- 3) 上記の方法で夜間低血糖が出現する場合には、就寝後の糖原病用フォーミュラとコーンスターチの混合の摂取回数を増加させる。もしくは、糖原病用ミルクまたはグルコースポリマー(マルトデキストリン、粉あめ)の夜間持続注入により低血糖を予防する(推奨度B)<sup>5)</sup>。
- 4) 小児では3-4時間、思春期以降では4-6時間以上の空腹を避ける(推奨度B)<sup>5)</sup>。ただし、遺伝子変異が同じであっても個々の患者による血糖維持の状態(fasting period)は大きく異なるため、空腹時間は血糖値にあわせ適宜増減し調整する。
- 5) 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(コーンスターチ、糖原病用ミルクのエネルギーも総エネルギーに含む)。(推奨度B) 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。<sup>5, 6)</sup>
- 6) ショ糖、果糖、乳糖、ガラクトースの摂取を制限する(推奨度B)<sup>5)</sup>(1.0g/kgの摂取で乳酸上昇の報告がある<sup>7)</sup>)。

- 7) 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)<sup>3)</sup>。味付けとして人工甘味料も使用できる。
- 8) 非加熱コーンスターチの開始時には、腹部膨満、鼓腸、下痢に注意する。これらの症状は2週間程度で改善することが多いが、2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、十分な注意の下に使用する。(推奨度 D)<sup>5, 6)</sup>
- 9) 非加熱のコーンスターチは1gに対し2-3mlの常温の水を加えて混和し飲む。加熱することにより分解がすすみ血糖維持効果が下がるため、高温のお湯は使用しない<sup>4, 5)</sup>。
- 10) 1) 夜間持続注入では、注入終了後やポンプトラブル等の中断時に低血糖が出現することがあり、注意を要する。朝食は夜間持続注入終了後できる限り早く(15~30分以内に)摂取させる(推奨度 C)。

## 補記)

- ① 特殊ミルク事務局に申請をすることにより、糖原病用フォーミュラが入手可能である。糖原病用フォーミュラは糖質として、乳糖を含まず、グルコースとデキストリンやデンプンを含み、脂肪として植物性脂肪を含んでいる。昼用(明治GSD-D)と夜用(明治GSD-N)があり、夜用の組成は低血糖を防ぐために糖質が主成分である。牛乳アレルギー児のために、大豆たんぱく質由来のミルク(昼用:明治8007、夜用:明治8009)も選択できる。カルシウムやミネラル、ビタミン類の補充のため、乳幼児だけでなく、非加熱コーンスターチとあわせて学童・成人にも使用する<sup>6)</sup>。
- ② 持続注入は経鼻胃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の問題があり、胃瘻造設はG-CSF使用下に慎重に考慮すべきである。(推奨度 C)

## (2) 薬物療法

### 1) 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)、フェブキソスタット\*(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)

### 2) 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BEが $-5\text{mmol/L}$ または $\text{HCO}_3^-$ が $20\text{mmol/L}$ 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)

### 3) 慢性腎障害の治療

尿中アルブミン/クレアチニン比上昇 ( $>30\mu\text{g}/\text{mg Cre}$ ) または蛋白尿 ( $>0.2\text{mg}/\text{mg Cre}$ ) に対し、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 受容体拮抗剤 (ARB) \* を投与する (推奨度 C)。

高血圧が持続する場合にはほかの降圧剤の投与を追加する (推奨度 C)。

### 4) 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、鉄の不足に注意し、糖原病用フォーミュラや内服薬で適宜補充する。(推奨度 C)

### 5) 高脂血症の治療

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、動脈硬化を予防するために高脂血症治療薬 (スタチン系、フィブラート系) を投与する。(推奨度 D) 腎障害があると副作用発現の危険性が増す高脂血症治療薬があることに注意を要する。

### 6) 好中球減少症、好中球機能障害に対する治療 (糖原病 Ib 型)

感染症重篤化の予防および炎症性腸疾患の治療・予防のため、Ib 型の好中球減少症に対し、G-CSF\*投与を行う。(推奨度 B)<sup>5)</sup> 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。また、G-CSF により、髄外造血が亢進して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)

### (3) sick day の対応

急性期 (前述) に準ずる。

### (4) 移植医療

肝硬変や肝癌発生のリスクが高い場合、および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 型に対する肝移植は低血糖や肝障害を改善するが、腎障害には効果が見られない。Ib 型の好中球減少症は肝移植により改善しない場合がある。

腎不全に対し腎移植が考慮される。(推奨度 C)

### (5) 外科手術の際の管理

可能な限り緊急手術は避ける。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)<sup>5)</sup>。周術期の血糖と乳酸のモニタリングを注意深く行う。(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。(推奨度B)

### フォローアップ指針

0-3歳では1-2か月、3-20歳では2-3か月、成人では3-6か月間隔程度で定期診察を行う<sup>3, 4)</sup>。

(1) 問診：低血糖症状の有無、入院の有無、感染症罹患の有無、鼻出血や下痢の有無、食事療法の確認、精神運動発達の評価。

(2) 身体診察：身長、体重、肝臓、脾臓、血圧、皮膚所見、関節所見など

(3) 血液検査

① 血糖日内変動の測定

② 血算, Cre, BUN, Na, K, Cl, Ca, P, AST, ALT,  $\gamma$ GTP, TP, ALB, 血糖、尿中または血中ケトン体、乳酸、尿酸、コレステロール、TG, 血液ガス分析(静脈血)、PT、尿定性・沈渣、尿中マイクロアルブミン/クレアチニン比

(4) 腹部画像検査

肝腫大、肝硬変、肝細胞腫瘍(良性の肝腺腫、まれに肝細胞癌)、腎障害などの評価。

腹部超音波検査：18歳未満では初回と12~24か月ごとに行う。

腹部CT・MRI検査：18歳以降もしくはすでに肝腺腫を発症している児では6か月~12か月ごとに行う。腫瘍の検出率を上げるために造影剤の使用が望ましい。

(5) 心臓超音波検査

肺高血圧症の評価のため、10歳以降は1~3年毎に行う。

(6) その他参考となる所見：血小板凝集能、尿中乳酸排泄(乳酸/Cre)、GFR、腫瘍マーカー(10歳ごろから、AFP, CEA)、骨密度

**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。

## 特殊ミルクの使用

本疾患は生涯にわたる食事療法が必要であるため、特殊ミルクを継続して使用する。

## その他（遺伝カウンセリングを含む）

Ia 型、Ib 型は常染色体劣性の遺伝形式であり、必要に応じて遺伝カウンセリングを行う。

## 成人期の課題

### 1. 食事療法を含めた治療の継続

I 型は他の肝型糖原病とは異なり、成人後も低血糖は改善されないため、少量頻回食と特殊ミルク、非加熱コーンスターチまたは夜間持続注入による食事療法を生涯継続する。

10 歳頃から良性の肝腺腫が出現し、ごく稀に一部は悪性化するため、定期的な画像検査が必要である。

15 歳以上の症例では蛋白尿、血尿、高血圧など腎障害が出現する。血糖コントロールが不良の症例では、慢性腎障害を合併しやすい。

ときに、肺高血圧症、思春期遅発症、膵炎や胆石症を発症することがある。

糖原病 Ib 型では炎症性腸疾患を合併することがある。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<sup>8)</sup>。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<sup>8)</sup>。

### 2. 飲酒

肝臓に負荷がかかるため、推奨しない。

### 3. 運動

肝腫大があるため、接触のあるスポーツは避ける。

### 4. 妊娠・出産

多嚢胞性卵巣、月経不順、月経過多となることもあるが、自然妊娠は可能である。経口避妊薬を処方するときには、エストロゲンは良性および悪性の肝細胞腫瘍に関連するため、可能であればエストロゲンの投与を避ける。薬物療法で用いているACE阻害薬、ARB、高脂血症治療薬、アロプリノールは胎児の催奇形性のため妊娠中は中止する（推奨度B）<sup>5)</sup>。

胎児の発育のためには正常血糖を保つことが大切であり、非加熱コーンスターチの摂取の増量が必要な場合や、経管栄養やグルコースの静脈投与が必

要な場合がある。妊娠中はエストロゲンが上昇するため、肝腺腫が大きくなる場合があり、妊娠分娩を通して、腹部超音波検査によりモニタリングする<sup>2)</sup>。妊娠により腎障害の悪化がみられることがある。

## 5. 医療費の問題

生涯にわたる治療を必要とし、肝腺腫や腎障害などの合併症は成人後に問題となることが多く、受診や検査も頻回に必要となるため、医療費も増加する。平成 27 年から指定難病であり、医療費は補助されているが、大量のコーンスターチを連日必要とし、これにかかる支出がある。

## 6. その他

成人後も少量頻回食と就眠前のコーンスターチを必要とするため、日中は定時に食事休憩を取る必要があり、夜間は5-6時間以上の睡眠がとれない(もしくは経鼻夜間持続注入を行う必要がある)。このような生活上の制限があるため、職種や就労形態が制限される場合がある。

## 引用文献

1. Maichele A.J., Burwinkel B., Maire I., Sovik O., Kilimann M.W. Mutations in the testis/liver isoform of the phosphorylase kinase gamma subunit (PHKG2) cause autosomal liver glycogenosis in the gsd rat and in humans. *Nat. Genet.* 1996;14:337-340.
2. Lei, K.-J., Shelly, L. L., Pan, C.-J., Sidbury, J. B., Chou, J. Y. Mutations in the glucose-6-phosphatase gene that cause glycogen storage disease type 1a. *Science* 262: 580-583, 1993.
3. Kishnani PS, Austin SL, Arn P, Bali DS, Boney A, Case LE, et al. Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines. *Genet Med.* 2010;12:446-463
4. Rake JP, et al. Guidelines for management of glycogen storage disease type I - European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *Eur J Pediatr.* 2002;161 Suppl 1:S112-9.
5. Kishnani PS, et al. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med.* 2014;16(11):e1.
6. 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.
7. Fernandes J. The effect of disaccharides on the hyperlactacidaemia of glucose-6-phosphatase-deficient children. *Acta Paediatr Scand.* 1974;63(5):695-8.
8. Visser G, et al. Consensus guidelines for management of glycogen storage disease type 1b

- European Study on Glycogen Storage Disease Type 1. Eur J Pediatr. 2002;161 Suppl 1:S120-3.

参考文献

Yuan-Tsong Chen, et al. Glycogen storage disease. Valle D, et al eds. OMMBID. McGraw Hill: 2018 (<http://www.ommbid.com>)

## 治療と管理

### 2. 糖原病 III 型

#### 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。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し、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）

#### 2) 慢性期の管理

##### (1) 食事療法

##### 低血糖の予防

- 1) 特に乳児や小児では、飢餓を避け、少量頻回食を行う（推奨度 B）。
- 2) 1日のカロリ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昼間用 (GSD-D、明治 8007) と夜間用 (GSD-N、明治 8009) 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) 糖原病 III 型では食事における 3 大栄養素の比率は同年代の健常児と同等とするが、ミオパチーと心筋症に対して下記の高たんぱく食やケトン食を考慮する。（推奨度 C）
- 7) ショ糖、果糖、乳糖を 1 回に大量に与えない。（例えば 1g/kg 以上）。（推奨度 B）
- 8) 血糖を 70-140mg/dl の範囲に保つことを目標とする。（推奨度 C）

##### ミオパチーと心筋症に対する食事療法

低血糖を予防する食事療法により、炭水化物摂取量が増加し、食後の血糖が高値となると、組織への PLD の蓄積が増加し、IIIa と III d 型のミオパチーや心筋症を悪化させる可能性がある。IIIa 型のミオパチーや心筋症を呈する患者では、ケトン食や、高タンパク（全カロリーの 25%）低炭水化物（50%未満）食が効果を示したという報告がある（推奨度 C、エビデンスレベル V）。

ケトン食には、ケトンフォーミュラ（明治 817-B）や MCT オイルなどを使用する。低血糖を防止するため、非加熱のコーンスターチや GSD-N を併用し、食事療法を行う。高脂血症、微量元素の不足などに注意して行う。

## (2) 薬物療法

### 1) 心筋症の治療

肥大型心筋症のため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  $\beta$  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）。

### 2) 高脂血症の治療

高コレステロール血症や高 TG 血症に対して、薬物療法（スタチン系、フィブラート系）を行う。スタチン製剤の投与により筋症状が悪化することがあり、注意を要する。

### 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)、フェブキソスタット\*（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）

## (3) sick day の対応

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）

## (4) 移植医療

成人期の合併症として、肝硬変や肝細胞癌発生のリスクが高い場合、また、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。（推奨度 B）

## フォローアップ指針

- (1) 問診：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。
- (2) 身体診察：身長、体重、肝臓、血圧、神経学的評価（運動発達、筋力、運動機能）など
- (3) 血液検査

- ① 血糖日内変動の測定
- ② AST, ALT, PT, TB, TP, ALB, CK, 血糖, 尿酸, 乳酸, 尿中ケトン体, コレステロール, TG, 血液ガス分析など。

#### (4) 腹部画像検査

肝腫大、肝硬変、肝腺腫などの評価。

腹部超音波検査：小児では初回と12～24か月ごとに行う。

腹部CT・MRI検査：特に成人では6か月～1年間隔で行う。

#### (5) 心エコー

IIIa型では12～24か月間隔に行う。

IIIb型では初回の検査を行い、4年毎に反復する。

#### (6) 心電図

不整脈の評価。IIIaでは2年毎に行う。症状がある場合には精査をする。

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。

### 成人期の課題

#### 1. 食事療法を含めた治療の継続

成人期には低血糖をきたすリスクが低くなる。IIIa型、IIIb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、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、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。

IIIa型のみオパチーや心筋症を呈する患者では、高タンパク（全カロリーの25%）、低炭水化物（50%未満）食やケトン食が効果を示したという報告があり、行うことを考慮する。（推奨度C、エビデンスレベルV）成人では固形食の食材としてケトンフォーミュラ（明治817-B）を使用することがある。

2. 成人期に、肝に良性の腫瘍(腺腫)や、肝硬変、まれに肝細胞がんが発生することがある。

3. 飲酒 飲酒は低血糖を引き起こす可能性があるため、大量の飲酒をさける。

#### 4. 運動

みオパチーに対し、適度の運動や理学療法を行う。

#### 5. 妊娠・出産

妊娠可能な女性に対して、エストロゲンは良性および悪性の肝細胞腫瘍に関連するため、経口避妊薬を処方するときには、注意が必要である。

糖原病III型では、腺腫の危険性があるので、可能であればエストロゲンの投与を避けることが望ましい。糖原病III型の女性では若年から多のう胞性卵巣が見られることがあることが知られる。

妊娠中に肝腺腫が大きくなる場合があるため妊娠分娩を通して、肝エコーなどによりモニタリングする必要がある。

正常血糖を保つことが大切である。コーンスターチの摂取の増量が必要な場合や、経管栄養やグルコースの静脈投与が必要な場合がある。

### **医療費の問題**

指定難病である。

## 治療と管理

### 3. 糖原病 VI 型

#### 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。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し、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）

#### 2) 慢性期の管理

##### (1) 食事療法

##### 低血糖の予防

- 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日のカロリ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昼間用（GSD-D、明治 8007）と夜間用（GSD-N、明治 8009）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) 糖原病 VI 型では食事における 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、乳糖を 1 回に大量に与えない。（例えば 1g/kg 以上）。（推奨度 B）

##### (2) 薬物療法

##### 高脂血症の治療

高コレステロール血症や高 TG 血症に対して、薬物療法（スタチン系、フィブラート系）を行う。

##### 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）、フェブキソスタット\*

##### (3) sick day の対応

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）

##### (4) 移植医療

## 肝合併症の治療

成人期の合併症として、肝硬変や肝腺腫、肝細胞癌がある。肝硬変や肝細胞癌発生のリスクが高い場合、肝移植が選択される場合がある。

### (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)

### (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。(推奨度B)

## フォローアップ指針

(1) 問診：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。

(2) 身体診察：身長、体重、肝臓、血圧など

(3) 血液検査

① 血糖日内変動の測定

② AST, ALT, PT, TB, TP, ALB, 血糖, 尿酸, 乳酸, 尿中ケトン体, コレステロール, TG, 血液ガス分析など。

(4) 腹部画像検査

肝腫大、肝線維症、肝硬変、肝腺腫、肝細胞癌などの評価。

腹部超音波検査：小児では初回と12～24か月ごとに行う。

腹部CT・MRI検査：特に成人では6か月～1年間隔で行う。

(5) 心エコー

12～24か月間隔に行う。(心筋症をきたした症例の報告がある)

## 成人期の課題

成人期に、肝に良性の肝線維症、腫瘍(腺腫)や、肝硬変、まれに肝細胞癌が発生することがある。空腹時低血糖は改善し、多くの症例で、食事療法を行わなくても血糖が保持される。

飲酒は低血糖を引き起こす可能性があるため、大量の飲酒をさける。

妊娠・出産：妊娠分娩を通して、注意深いフォローアップが必要である。正常血糖を保つことが大切である。

## 医療費の問題

指定難病である。

## 治療と管理

### 4. 糖原病 IX 型

#### ① 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。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し、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）

##### 2) 慢性期の管理

###### (1) 食事療法

###### 低血糖の予防

- 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日のカロリ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昼間用 (GSD-D、明治 8007) と夜間用 (GSD-N、明治 8009) 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) 糖原病 IX 型では食事における 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、乳糖を 1 回に大量に与えない。(例えば 1g/kg 以上)。(推奨度 B)

###### (2) 薬物療法

###### 高脂血症の治療

高コレステロール血症や高 TG 血症に対して、薬物療法（スタチン系、フィbrate系）を行う。

###### 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)、フェブキソスタット\*

###### (3) sick day の対応

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)

#### (4) 移植医療

##### 肝合併症の治療

糖原病 IX 型のうち、*PHKA2* の異常による IXa 型では成人期には肝逸脱酵素が正常化することも多いが、肝腺腫や肝硬変を発症する場合がある。*PHKG2* の異常による IXc 型では他の型の IX 型に比し成人期に肝硬変や肝腺腫、肝細胞癌を発症するリスクが高い。肝硬や肝細胞癌発生のリスクが高い場合、肝移植が選択される場合がある。

#### (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)

#### (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。(推奨度 B)

#### ② フォローアップ指針

(1) 問診： 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、精神運動発達の問診を行う。

(2) 身体診察： 身長、体重、肝臓、血圧、筋力など。

(3) 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, 血糖, 尿酸, 乳酸, 尿中ケトン体, コレステロール, TG, 血液ガス分析。

(4) 腹部画像検査

肝腫大、肝硬変、肝腺腫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 12~24 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。

(5) 心エコー、心電図

*PHKB* の異常では肥大型心筋症をきたす場合があるため、12~24 か月間隔に循環器の評価を行う。

(6) 神経学的評価

運動発達、筋力、運動機能の評価を行う。

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。IXa型では、成長に伴い低血糖や肝腫大が改善することが多い。頻度は低い IXa 型でも肝腺腫や

肝硬変を発症した報告がある。

#### 成人期の課題

IXa型では、成長に伴い低血糖や肝腫大が改善することが多い。

成人期に、肝に良性の腫瘍(腺腫)や、肝硬変、まれに肝細胞がんが発生することがある。また肝線維症の発症が多い。

IXb型では肥大型心筋症をきたす場合がある。

#### 1. 食事療法を含めた治療の継続

空腹時低血糖は改善し、多くの症例で、食事療法を行わなくても血糖が保持される。

2. 妊娠・出産 妊娠分娩を通して、注意深いフォローアップが必要である。正常血糖を保つことが大切である。

#### 医療費の問題

指定難病である。

## II. 糖原病 IV 型

### 疾患概要

糖原病 IV 型はグリコーゲン分枝鎖酵素欠損症であり、*GBE1* 遺伝子の異常により生じる。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し、肝脾腫、筋力低下などをきたす。低血糖は認めない。遺伝形式は常染色体劣性である。

### 疫学

発症頻度は非常にまれである。

### 診断の基準

#### 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 小児筋・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）  
乳児期に進行する肝不全、肝硬変、脾腫、筋緊張低下、心筋症。低血糖は認めない。徐々に肝硬変、門脈圧が亢進する。
- ② 非進行性肝型  
肝機能障害、肝腫大。非進行性で肝硬変を示さない。
- ③ 致死新生児神経・筋型  
関節拘縮、胎児水腫、重度の神経症状、心筋症
- ④ 小児筋・肝型  
筋力低下、肝機能異常、心筋障害。
- 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 肝逸脱酵素の上昇

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。

注) 肝逸脱酵素や血清CK値の上昇が見られない症例がある。

#### 4) 診断の根拠となる特殊検査

① 赤血球または肝臓または筋組織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 *GBE1* 遺伝子に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の凝集蓄積。

現時点では①、②の検査に保険適応はない。施行可能な施設に依頼して行う。

#### 5) 鑑別診断

(1) 肝硬変を呈する疾患

(2) 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

### 6. 診断基準

#### ① 疑診

主要症状を認め、「4) 診断の根拠となる特殊検査」のうち、③を認めるものを疑診例とする。

#### ② 確定診断

酵素活性の低下もしくは遺伝子解析で *GBE1* 遺伝子に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。

### 治療と管理

#### 1) 治療

根本的な治療法は現時点では開発されていない。

①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あ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心筋症に対する対症療法

③ミオパチーに対する理学療法

## 2) フォローアップ指針

### 1 定期診察

肝障害や神経所見の評価を行う。(推奨度 B)

### 2 検査

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。(推奨度 B)

## 3) 成人期の課題

①典型的な糖原病 IV 型である重症肝硬変型では、肝硬変が進行し、肝移植を施行しないと、5 歳までに死亡する。肝移植を施行された場合、免疫抑制療法など、必要な治療を継続する。

②小児筋・肝型では、進行の経過は様々であるが、進行し死の転帰をたどる。

③成人型（ポリグルコサン小体病）では根本的な治療がないため、対症療法を行う。

## 4) 医療費の問題

指定難病である。

## 4. Fanconi-Bickel 症候群

### 疾患概要

Fanconi-Bickel 症候群は、glucose transporter protein 2 (GLUT2) の機能異常により引き起こされるまれな疾患である。疾患遺伝子は *SLC2A2* 遺伝子であり、遺伝形式は常染色体劣性である。

肝細胞、膵β細胞、腎臓尿細管細胞、赤血球における単糖類、主に D-glucose と D-galactose の両方向性の転送が障害され、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、尿細管障害を発症する。肝腫大、空腹時低血糖、食後高血糖、成長障害、Fanconi 型尿細管障害、高ガラクトース血症を呈する。

### 診断の基準

#### 1. 主要症状

肝腫大、空腹時の低血糖症状、腹部膨満、成長障害、くる病症状

**補記)** 肝腫大の出現時期について:肝腫大は通常、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、重炭酸イオンの喪失、低リン血症、高リン尿症低ナトリウム血症、低カリウム血症、尿細管性アシドーシス

(3) 高ガラクトース血症

(4) 高 ALP 血症

(5) 骨 X 線のくる病所見

#### 3. 診断の根拠となる特殊検査

組織所見

肝細胞、近位尿細管への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

### ① 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。

### ② 確定診断

遺伝子解析にて *SLC2A2* 遺伝子の 2 つのアレルに病因となる変異が同定されたものを確定診断例とする。

## 治療と管理

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 (明治 110) を利用するなど、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。

## フォローアップ指針

診察：成長、発達評価、腹部所見

血液、尿検査；血糖、肝逸脱酵素、尿細管機能、高脂血症の評価。(推奨度 C)

画像検査；超音波、CT による肝腫大の評価。骨 X 線でクル病や骨粗しょう症の評価。

眼科：白内障の評価。

## 成人期の課題

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。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。

食事療法により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) Melis DI, Parenti G, Della Casa R, et al. Brain damage in glycogen storage disease type I. J Pediatr. 144:637-42. 2004
- 7) Kishmani PS, et al: Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines. Genet Med 12 446-463. 2010.
- 8) Kishmani PS, et al: Glycogen storage disease. In OMMBID (ed by Valle D et al). McGraw-Hill. 2009. [<http://www.ommbid.com>]
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) Sechi AI, et. al. Fertility and pregnancy in women affected by glycogen storage disease type I, results of a multicenter Italian study. J Inherit Metab Dis. 36:83-9. 2013
- 14) Kishnani PS, et. Al. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. Genet Med. 16:e1. 2014

- 15) Roscher A, et. Al. The natural history of glycogen storage disease types VI and IX: Long-term outcome from the largest metabolic center in Canada. *Mol Genet Metab.* 113:171-6. 2014

## 筋型糖原病

### 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り、筋症状を呈する糖原病を筋型糖原病と称し、筋型糖原病では骨格筋におけるグリコーゲンの蓄積を特徴とする。

II 型 (Pompe 病)、III 型、IV 型、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酸ムターゼ (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、 $\beta$ -エノラーゼ欠損症などがある。運動不耐など運動誘発性の症状を主症状とする疾患と筋力低下など固定性の筋症状を呈する疾患に大別される。

III 型、IV 型では肝症状を伴う (肝型糖原病の項参照)。

代表的な疾患の概要を以下に記す。

尚、II 型はライ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。

#### (1) 糖原病 V 型 (McArdle 病)

糖原病 V 型は PYGM 遺伝子がコードする筋ホスホリラーゼの欠損により発症する。遺伝形式は常染色体劣性である。運動不耐、労作時に筋痛、有痛性筋けいれん、横紋筋融解症をきたす。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) 糖原病 VII 型 (Tarui 病)

糖原病 VII 型は PYKM 遺伝子がコードする筋ホスホフルクトキナーゼ欠損により発症する。遺伝形式は常染色体劣性遺伝である。運動不耐、労作時に筋痛、有痛性筋けいれん、横紋筋融解症をきたす。溶血亢進を伴う場合がある。

#### (3) 筋ホスホグリセリン酸キナーゼ (PGK) 欠損症

PGK 欠損症は PGK1 遺伝子がコードするホスホグリセリン酸キナーゼの欠損により発症する。遺伝形式は X 連鎖性遺伝性疾患である。筋型、溶血型、混合型がある。知的障害などの中枢神経症状を伴うことがある。

## 疫学

筋型糖原病の中では II 型 (Pompe 病)、III 型、V 型が多い。

表 筋型糖原病

型	欠損酵素	遺伝子	遺伝子座	
Ob	筋型グリコーゲン合成酵素	<i>GYS1</i>	19q13.33	
III	a d グリコーゲン脱分枝酵素	<i>AGL</i>	1p21.2	Cori 病
IV	グリコーゲン分枝鎖酵素	<i>GBE1</i>	3p12	Andersen 病
V	筋ホスホリラーゼ	<i>PYGM</i>	11q13.1	McArdle 病
VII	筋ホスホフルクトキナーゼ	<i>PFKM</i>	12q13.3	垂井病
ホスホグリセリン酸キナーゼ欠損症	ホスホグリセリン酸キナーゼ	<i>PGK1</i>	Xq21.1	
IX	d ホスホリラーゼキナーゼ	<i>PHKA1</i>	Xq13.1-q13.2	
ホスホグリセリン酸ムターゼ欠損症	ホスホグリセリン酸ムターゼ	<i>PGAM2</i>	7p12-p13	
XI	乳酸デヒドロゲナーゼ	<i>LDHA</i>	11p15.4	
アルドラーゼ A 欠損症	アルドラーゼ A	<i>ALDOA</i>	16q22-24	

## 筋型糖原病の診断の基準

### 1. 疾患と疾患のサブタイプ

表に示す。

筋症状の特徴から、筋型糖原病は「運動誘発性に筋症状を示す筋型糖原病」と「固定性筋症状を示す筋型糖原病」に大別される。

#### (1) 運動誘発性の筋症状を示す筋型糖原病

- ① 糖原病 V 型（筋ホスホリラーゼ欠損症、McArdle 病）
- ② 糖原病 VII 型（筋ホスホフルクトキナーゼ欠損症、垂井病）
- ③ 糖原病 IXd 型（ホスホリラーゼキナーゼ欠損症 d 型）
- ④ PGK 欠損症（ホスホグリセリンキナーゼ欠損症）
- ⑤ PGM 欠損症（筋ホスホグリセリン酸ムターゼ欠損症）
- ⑥ LDH-A サブユニット欠損症
- ⑦  $\beta$ -エノラーゼ欠損症

#### (2) 固定性の筋症状を示す筋型糖原病

- ① 糖原病 III 型（IIIa, IIId）（グリコーゲン脱分枝酵素欠損症）
- ② 糖原病 IV 型（グリコーゲン分枝鎖酵素欠損症）
- ③ アルドラーゼ A 欠損症

### 2. 主要症状および臨床所見

- (1) 「運動誘発性に筋症状を示す筋型糖原病」（上記）に共通する主要症状  
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、有痛性筋けいれんが生じる。
- (2) 「固定性筋症状を示す筋型糖原病」（上記）に共通する主要症状  
持続または進行する筋力低下。

注) 筋症状発現時期は症例によって様々である。

### 3. それぞれの疾患の主要症状および臨床所見

- 1) 糖原病 V 型  
運動不耐、運動時痛性筋けいれん、ミオグロビン尿症。

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) 糖原病 VII 型

運動不耐、運動時痛性筋けいれん、ミオグロビン尿症。  
溶血を認めることがある。

3) PGK 欠損症

運動不耐、運動時痛性筋けいれん、ミオグロビン尿症。  
溶血、精神遅滞を伴う例がある。

4) アルドラーゼ A 欠損症

運動不耐、運動時痛性筋けいれん、ミオグロビン尿症。  
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：通常、常に高値。運動誘発性に筋症状を示す筋型糖原病では運動誘発性筋症状出現時には著明に上昇。

注) 糖原病 IV 型では血清 CK 正常の場合がある。

(2) 尿中・血中ミオグロビン：運動誘発性に筋症状を示す筋型糖原病では運動誘発性筋症状出現時に上昇。

(3) 血清 BUN, クレアチニン：運動誘発性に筋症状を示す筋型糖原病では運動誘発性筋症状出現時に上昇。

(4) 血清尿酸値高値

(5) 溶血所見：糖原病 VII 型、PGK 欠損症、アルドラーゼ A 欠損症では高ビリルビン血症（間接型）、網状赤血球の増加などの溶血所見

#### 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（コラム）

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）。

注) 同時測定のアム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

糖原病 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は著明に上昇するが、乳酸は上昇しない。

② 生検筋組織化学検査

筋漿膜下にグリコーゲンの蓄積。

糖原病 IIIa 型と IIIId 型では多量のホスホリラーゼ限界デキストリン(PLD)が多量に蓄積する。

糖原病 IV 型では好塩基性のジアスターゼ耐性の PAS 陽性物質を認める。  
糖原病 IV 型では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の凝集蓄積。

糖原病 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 型において日本人の好発変異を認める。

V 型の約 50%に *PYGM* 遺伝子の日本人好発変異 (c.2128\_2130delTTC : p.Phe710del )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。

現時点では①②の検査に保険適応はない。

## 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

### ① 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運動誘発性の筋症状を示す筋型糖原病の疑診例とする。

### ② 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。

## 治療と管理

### 1) 急性期の治療

運動誘発性に筋症状を示す筋型糖原病では横紋筋融解症を発症した場合、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を行う。急性腎不全に対しては血液透析などを行う（推奨度 B）。

### 2) 慢性期の管理

## (1) 筋症状の出現と筋崩壊の予防

運動誘発性の筋症状を示す筋型糖原病では、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

- ・ 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）
- ・ ビタミン B6 投与が有効であるとの報告がある。（推奨度 C）
- ・ 低用量のクレアニン\*\*\*と ACE 阻害薬 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。クレアチン投与には保険適応がなく、倫理的な配慮が必要である。（推奨度 B）

### 垂井病

- ・ 運動前のショ糖摂取により運動耐性は改善しないので、投与しないことを推奨する。（推奨度 B）
- ・ 高たんぱく食が有効である可能性がある。（推奨度 C）

## (2) 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）

## (3) 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) 中枢神経症状

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ため、IQ 評価、集団生活での対応を考慮する。

### (5) 高尿酸血症：尿酸合成阻害薬の投与

(6) 溶血：糖原病 VII 型、PGK 欠損症、アルドラーゼ A 欠損症の溶血性貧血に対して輸血や摘脾を行う（推奨度 B）。

(7) その他：スタチン製剤は横紋筋融解症を引き起こすことがあるので、使用を避ける。

サクシニルコリンは横紋筋融解症を引き起こすことがあるので使用を避ける。

## フォローアップ指針

(1) 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）

### (2) 血液検査

血清 CK, 血清 BUN, クレアチニン

糖原病 VII 型、PGK 欠損症、アルドラーゼ A 欠損症では間接型ビリルビン、網状赤血球

## 成人期の課題

### 1. 食事療法を含めた治療の継続

- ・ 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。成人期には、低血糖は通常軽快するため、症状により、心筋障害、ミオパチーに効果がある症例が報告されている、ケトン食や高たんぱく食を試みる（推奨度 C）。
- 2. 飲酒：大量の飲酒をさけることが望ましい。
- 3. 運動
  - ・ 固定性の筋症状を示す筋型糖原病だけでなく、運動誘発性に筋症状を示す筋型糖原病でも、成人期の筋力低下、筋萎縮が進行し、ADL が制限されることがある。McArdle 病では、有酸素運動が運動能力を高めることに有効であると報告されている。（推奨度 B エビデンスレベル III）
- 4. 妊娠・出産：妊娠分娩を通して、肝筋型では正常血糖を保つことが大切である。ミオパチー、心筋障害の程度により、分娩様式を選択する。
- 5. 医療費の問題 指定難病である。

## コラム

### 筋型糖原病の負荷試験

#### 1. 非阻血下前腕運動負荷試験

##### 1) 実施方法

1. 運動負荷 10 分前に握力計で握力を測定する。
2. 利き手の正中静脈に採血のためのカテーテルを留置する
3. 前値の採血（乳酸、ピルビン酸、アンモニア、CK）を行う。
4. あらかじめ測定した握力の 70% の力で 30 秒間等尺性収縮を行わせる。
5. 等尺性収縮終了後 1 分、2 分、3 分、4 分、6 分、(10) 分後に採血を行う。

注意事項：筋型糖原病の患者では、試験中に筋痛や筋けいれんが生じ苦痛を伴うことがある

##### 2) 非阻血下前腕運動負荷試験の反応

正常では負荷後に、乳酸は 1～3 分で前値の 3～4 倍に、アンモニアは 3～4 分で前値の 3～5 倍に上昇する。負荷後の乳酸が前値の 1.5～2 倍以下の場合を十分な乳酸上昇なしと判断する。

乳酸が上昇しない場合には嫌気性解糖の異常（筋型糖原病）が示唆される。ただし、II 型 (Pompe 病)、IV 型、多くの IX 型 (筋型ホスホリラーゼキナーゼ欠損症) では乳酸は正常反応を示す。LDH 欠損症ではピルビン酸が異常に上昇するにもかかわらず乳酸が上昇しない。

## 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
- 5) 杉江秀夫他 筋型グリコーゲン代謝異常症 代謝性ミオパチー 診断と治療社 31-83

## 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)

### 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

糖原病 0a 型は GYS2 遺伝子がコードする肝型グリコーゲン合成酵素の欠損症で、肝組織のグリコーゲン含量の低下、空腹時低血糖を主病態とする常染色体劣性遺伝疾患である。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リド血症
- 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

- ① 経口グルコース負荷試験：高血糖および高乳酸血症を認める。
- ② グルカゴン負荷試験：食後 2 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。
- ③ 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合成酵素活性低下を証明したもの、または *GYS2* 遺伝子の病因となる変異を確認したものを確定診断例とする。

現時点では酵素測定および遺伝子検査には保険適応はない。

### 慢性期の管理

1 食事療法：空腹時低血糖や食後の高乳酸血症を予防するために、少量頻回（3～4時間間隔）の食事摂取や、高蛋白食を行う。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）

2. Sick day の対応：急性胃腸炎や発熱時に食事摂取が不良となり低血糖が発生し、グルコースの静脈投与が必要となることがある。

### フォローアップ指針

1. 検査：食前血糖、食後血糖、食後血中乳酸値、トリグリセライド、血中ケトン体、尿中ケトン体

2. 食事療法：空腹時低血糖、食後高乳酸血症をモニタリングし、食事療法の方針を決定する。

の調整を行う。

3. 神経学的評価：発達の評価

### 成人期の課題

長期的な予後は良好。重篤な低血糖をきたした例では認知の障害や発達遅滞を認めることがある

1. 食事療法を含めた治療の継続：成長とともに、空腹時低血糖の発症頻度が減じることが多い。空腹時低血糖、食後高乳酸血症をモニタリングし、食事療法の方針を決定する。

2. 飲酒：飲酒は低血糖を引き起こす可能性があるため、大量の飲酒をさける。

3. 運動：激しい運動の前にコーンスターチの摂取を行うことを考慮する。

4. 医療費の問題：指定難病である。

## 2. 糖原病 0 b 型（筋グリコーゲン合成酵素欠損症）

### 疾患概要

糖原病 0 b 型は GYS1 遺伝子がコードする筋グリコーゲン合成酵素の欠損症で、運動時の失神、運動不耐、不整脈、突然死を引き起こすまれな常染色体劣性遺伝疾患である。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。

### 疫学

3 家系が報告されている。非常にまれな疾患である。

### 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

#### 2) 参考となる検査所見

心エコー：心筋肥大

心電図：QT 延長など

#### 3) 診断のための特殊検査

##### ① 筋組織病理

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。

現時点では②③④の検査に保険適応はない。

#### 4) 診断基準

##### 確定診断

生検筋組織のグリコーゲン合成酵素の活性低下、またはイムノブロットにおいて蛋白の欠損、または GYS1 遺伝子の病因となる変異を同定した症例を確定診断例とする。

### 慢性期の管理

確立された治療法はない。運動制限の必要性を考慮する。（推奨度 B）

## フォローアップ指針

### 心機能の評価

心エコーや心電図で異常を認めない症例で突然死に至った症例がある点を留意すべきである。

## 成人期の課題

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。非常にまれな疾患であり、報告例は少ない。

運動制限の必要性を考慮する。

医療費の問題 指定難病である。

## 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。

### 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

肝型フルクトース-1, 6-ビスホスファターゼ (FBPase) の欠損によりフルクトース 1,6 ビスリン酸からフルクトース-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、ケトーシス、乳酸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 *FBP1* 遺伝子の異常により生じる<sup>1)</sup>。

#### 疫学

1~9人/10万人の発症とされている。

#### 診断の基準

##### 1) 主要症状

飢餓時に急激な低血糖と代謝性アシドーシスを来す。多呼吸、ケトーシス、昏睡、けいれん、肝腫大などが見られる。フルクトースの大量摂取が急性増悪を惹起する可能性がある。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 高乳酸・ピルビン酸血症
- ③ 低リン血症
- ④ 高尿酸血症
- ⑤ 肝逸脱酵素の上昇
- ⑥ 代謝性アシドーシス

- ⑦ 血中アラニン高値症
- ⑧ 血中ケトン体陽性

低血糖時にケトーシスと高乳酸血症が見られる場合は、本疾患を含めた糖新生の異常を疑うべきである。

### 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、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。また発作時の検体ではケトン体の排泄と乳酸の排泄が同時にみられることがあり、これは糖新生の異常を示唆する所見である。尿中乳酸排泄が多量の場合など、溶媒抽出法ではグリセロール-3-リン酸が検出できない場合があり、ウレアーゼを用いた直接乾燥法で前処置する必要がある<sup>2)</sup>。

#### 【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<sup>3)</sup>

### 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、白血球や肝組織のフルクトース-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。

## 急性発作で発症した場合の診療

### 1) 急性期の治療方針

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ーシス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）

グリセオールの使用は禁忌である。

## 慢性期の管理

### 1) 低血糖の予防

長時間の飢餓を避ける。

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）。

果糖の摂取は同時にブドウ糖やガラクトースを摂取するとき以外避けるべきである。（推奨度 C）

## フォローアップ指針

本症は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が、一般的には神経学的にも予後良好である。

- 1) 一般的評価：血糖コントロールの評価、尿中ケトン体、乳酸の測定
- 2) 栄養学的評価：食事療法の調整を行う（推奨度 B）。
- 3) 神経学的評価：発達評価

## 成人期の課題

### 1. 食事療法を含めた治療の継続

長時間の飢餓を避けるよう心掛ける。

### 2. 飲酒

アルコール過剰摂取により低血糖発作が誘発された報告もあり<sup>4)</sup>、過剰な摂取はしない。

### 3. 運動

特に制限なし。

### 4. 妊娠・出産

妊娠時には低血糖発作を来しやすいが、厳重な管理で低血糖発作を起こさず出産に至った例も報告されている<sup>4)</sup>。

### 5. 医療費の問題

本疾患は現在のところ指定難病の指定は受けていない。

## 参考文献

- 1) Gitzelmann R et al: Disorders of fructose metabolism. In: The metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 2000
- 2) 重松陽介 フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ欠損症 有機酸代謝異常ハンドブック、診断と治療社、124-125、2011
- 3) 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.
- 4) Sugie G, Tsuyoshi H et al, Fructose-1,6-bisphosphatase deficiency: a case of a successful pregnancy by closely monitoring metabolic control. JIMD reports 14: 115-118, 2014