症例報告

62 歳で血液透析を施行しえている 糖原病Ⅰ型 (von Gierke 病) 腎不全の 1 例

小林 則善¹ 佐藤 信之¹ 島岡 哲太郎¹ 谷本 光生¹
井尾 浩章¹ 合田 朋仁¹ 大澤 勲¹ 濱田 千江子¹
堀 越 哲¹ 神谷 康司² 富野 康日己¹
順天堂大学医学部腎臓内科¹ 武蔵境駅前クリニック²

キーワード：糖原病，慢性腎不全，血液透析，低血糖

〈要旨〉

症例は 62 歳，女性。55 歳時に，低身長，人形様顔貌，肝腫大，低血糖，脂質異常症（高脂血症），高乳酸血症，高尿酸血症を認め，糖原病Ⅰ型と診断された。その後，徐々に腎機能障害が増悪し末期腎不全となった。ブドウ糖の持続的な供給による糖代謝の改善と透析の安定性から腹膜透析の導入を検討したが，肝腫瘍が認められ，腹膜透析の自己管理が困難と判断されたため血液透析を選択した。当初は血液透析施行中に低血糖を認めたが，毎回の補食により回避され，血液透析の経過は安定した。糖原病Ⅰ型は，空腹時の著しい低血糖と高乳酸血症などが特徴であり，比較的若年で末期腎不全に至る症例が多い。本症例のように，十分な食事療法がなされていない状況での，60 歳代の透析導入は稀である。また，本疾患における血液透析は低血糖により透析困難状態になり易いとされている。本症例は，補食のみにて安定して血液透析が施行できた興味深い 1 例と考えられたので報告する。

A case of successful hemodialysis in a 62-year-old patient with glycogen storage disease type I

Noriyoshi Kobayashi¹, Nobuyuki Sato¹, Tetsutaro Shimaoka¹, Mitsuo Tanimoto¹, Hiroaki Io¹, Tomohito Gohda¹, Isao Ohsawa¹, Chieko Hamada¹, Satoshi Horikoshi¹, Yasushi Kamiya² and Yasuhiko Tomino¹

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Juntendo University Faculty of Medicine¹; Musashisakai Ekimae Clinic²

Key words : glycogen storage disease, end-stage kidney disease, hemodialysis, hypoglycemia

〈Abstract〉

A 62-year-old woman was diagnosed as having glycogen storage disease Type I at 55 years of age, and then developed end-stage kidney disease (ESKD). Since she had abdominal enlargement due to hepatic tumor, we considered that she was contraindicated for peritoneal dialysis. Hemodialysis (HD) was initiated as the primary therapeutic modality. Hypoglycemia was completely prevented through a glucose supply from frequent feedings during HD, and maintenance HD was successfully performed. It appears that HD treatment is effective for ESKD patients with glycogen storage disease Type I with frequent feedings during the HD.

緒 言

糖原病は，グリコーゲン代謝に関与する酵素の先天

的な異常により，生体組織にグリコーゲンが蓄積する先天性代謝異常症であり，主要な障害臓器により肝型糖原病と筋型糖原病に大きく分けられている。病型はⅠ型からⅧ型までであるが，原因が不明な場合も存在す

小林 則善 順天堂大学医学部腎臓内科学講座 〒113-8421 東京都文京区本郷 2-1-1

Noriyoshi Kobayashi Tel : 03-5802-1065 Fax : 03-3813-1183

〔受付日：2010 年 5 月 10 日，受理日：2010 年 10 月 13 日〕

図1 肝生検所見 [A: PAS 染色 (×400), B: D-PAS 染色 (×400)]
肝細胞にPAS染色強陽性で、ジアスターゼ消化後PAS染色(D-PAS染色)陰性を示すグリコーゲンの著明な貯留が確認された。

る^{1,2)}。そのなかでも糖原病Ⅰ型(von Gierke病)は、低身長、人形様顔貌、肝腫大、空腹時の著しい低血糖と高乳酸血症などが特徴であり、若年期に末期腎不全となることが多い。腎代替療法として、糖代謝と透析の安定性から腹膜透析が推奨されている。

今回われわれは、60歳代で末期腎不全を呈した糖原病Ⅰ型症例に血液透析を導入し、透析中の補食にて低血糖発作を起こさずに安定した血液透析がえられたので報告する。

I. 症 例

症例：62歳，女性。

既往歴：32歳：右突発性難聴，46歳：痛風。

家族歴：特記すべきものなし。

現病歴：中学生の頃より空腹時に気分不快を自覚していたが、清涼飲料水などを摂取することにより改善していた。平成13年(55歳時)に尿路感染症のため他院を受診した際、低身長、人形様顔貌、肝腫大、低血糖、脂質異常症(高脂血症)、高乳酸血症、高尿酸血症を認め、糖原病Ⅰ型と診断された。腹部CTにて肝腫瘍を認め、精査を勧められるも本人が受診を拒否した。平成17年6月(60歳時)、残尿感が出現したため当院泌尿器科を受診した際、腹部超音波検査にて再度肝腫瘍を指摘され、消化器内科に精査目的に入院した。ウイルス性をはじめとする肝炎や肝硬変を示唆する所見を認めず、肝生検でも明らかな悪性所見はみられなかったが、肝細胞に著明なグリコーゲンの貯留が認められた(図1)。平成13年(55歳時)に他院で施行された腹部CT検査との比較で、明らかな増大傾向を認めていたことや他の画像所見から肝細胞癌の可能性が

高く、肝動脈塞栓術が施行された。この際、すでに慢性腎不全を呈していた(BUN 29 mg/dL, s-Cr 1.84 mg/dL)。平成18年5月頃(61歳時)より徐々に腎機能障害が進行し(BUN 57 mg/dL, s-Cr 3.29 mg/dL)、平成19年5月17日、当科にて左前腕橈側内シャント造設術を施行した(BUN 97 mg/dL, s-Cr 5.23 mg/dL)。その後も腎機能障害が進行したため、平成19年8月24日(62歳時)、血液透析導入の目的にて入院した。

入院時現症：身長138 cm，体重44.2 kg，血圧160/84 mmHg，脈拍74/min・整，体温36.3℃，意識清明，人形様顔貌，眼瞼結膜は貧血様，眼球結膜に黄染なし，表在リンパ節腫脹なし，心雑音なし，呼吸音正常，右上腹部に腫瘤を触知し圧痛あり，下腿浮腫あり，神経学的異常所見なし。

入院時検査所見：表1に示す。

胸部X線：心胸郭比57%，肺うっ血・胸水なし。

腹部CT(図2)：肝S4からS8にかけて直径9 cmの腫瘤を認める。

入院後経過：入院後、慢性腎不全に対し平成19年8月28日から左前腕橈側内シャントを用いて、週3回3時間の血液透析を導入した。退院後の他院での維持透析を考慮し、他の患者と同様に透析液はHYSORB®-F(ブドウ糖濃度100 mg/dL，酢酸11 mEq/L)を使用し、通常透析にて推移をみることにした。食事は、食事内容により摂取量の変動が大きかったため、1,600 kcal，蛋白50 g，塩分6 g，カリウム・リン制限に加えコーンフレークや団子など、本人と相談のうえ補食を追加した。当初は血液透析中に低血糖(～72 mg/dL)を認めたが、毎回の補食のみにて予防することができ安定した(図3)。透析中の補食の内容については、糖原病Ⅰ

表 1 入院時検査所見

WBC	7,600/ μ L	ALP	1,491 IU/L	PIVKA-II	1,071 mAU/mL
RBC	263×10^4 / μ L	CK	43 IU/L	AFP	3 mg/L
Hb	8.8 g/dL	AMY	94 IU/L	CEA	9.1 ng/mL
Ht	27.6 %	T-cho	176 mg/dL	CA19-9	134 U/mL
Plt	26.9×10^4 / μ L	TG	180 mg/dL	乳酸	12.1 mg/dL
		Glu	119 mg/dL		
TP	6.1 g/dL	Na	139 mM/L		
Alb	3.0 g/dL	K	4.8 mM/L	pH	7.403
BUN	107 mg/dL	Cl	102 mM/L	PCO ₂	34.7 mmHg
s-Cr	7.65 mg/dL	Ca	9.9 mg/dL	PO ₂	81.1 mmHg
UA	8.0 mg/dL	P	5.1 mg/dL	HCO ₃ ⁻	21.4 mmol/L
AST	42 IU/L	CRP	6.7 mg/dL	BE	-2.5 mmol/L
ALT	26 IU/L				
LDH	258 IU/L	HbA _{1c}	5.2 %

図 2 腹部 CT 検査 (A：単純 CT，B：造影 CT)
肝右葉に直径約 9 cm の腫瘤を認める。

図 3 血液透析中の血糖値の推移

型で推奨されているコーンスターチ摂取は、以前より本人の拒否が強かったため、ウエハースやビスケットなどを本人に選択させた。非透析日は、早朝に低血糖を呈することが多かったが、ブドウ糖 10 g の内服にて対処した。酸塩基平衡については、入院時乳酸の著明な上昇は認めず、外来からの重炭酸ナトリウム 4.5 g/日の内服にて安定していた (表 1)。透析開始後、重炭酸ナトリウムの内服中止により、透析施行直前の HCO₃⁻ は 15.7～18.3 mEq/L となったが、徐々に pH

7.360～7.388 で推移し、全身状態にも著変は認められなかった。腎性貧血 (Hb 8.8 g/dL, Ht 27.6%) は、エリスロポエチン製剤 3,000 単位を毎回の透析終了時に投与した。また、血液透析導入後は、除水により浮腫の軽減と心胸郭比の縮小 (54.5%) が認められ、血圧コントロールも良好となったため、近医での外来維持透析を依頼し退院となった。

Ⅱ. 考 察

糖原病は、グリコーゲンの代謝に関与する酵素の先天的な異常により、肝臓、骨格筋、心筋などにグリコーゲンが蓄積して発病する疾患である。また、先天性代謝異常症のなかでは発見頻度が比較的高く、早期からの治療の開始により長期予後は改善されている^{1,2)}。わが国では、糖原病Ⅰ型が最も多く、glucose-6-phosphatase (G-6-P) の欠損によるⅠa型と G-6-P トランスロカーゼ欠損によるⅠb型に分けられ、それらの割合は、前者が 80～90% で後者は 10～20% である。臨床所見としては、低身長、人形様顔貌などの特徴的

な身体所見とともに、低血糖発作、脂質異常症（高脂血症）、高乳酸血症、高尿酸血症、肝腫大などが特徴であり、Ⅰb型では好中球減少と好中球機能障害を伴い、反復性細菌感染症を呈する。特異的な治療法はなく、対症療法が主体となるため、小児期の早期からの治療管理が重要であり、不十分な食事療法では成人期に至ってさまざまな合併症を併発する。

本疾患に併発する腎障害については、小児期からの十分な栄養管理ができなかった場合に末期腎不全に進展することが多く、腎不全は重要な予後の規定因子となっている²⁾。これまでの報告では、腎障害は若年期の合併症として15歳以上にみられるようになり、大部分の症例では持続性の蛋白尿が認められる。典型的な腎組織所見としては、主として巣状糸球体硬化症と間質の線維化が認められている。他に diffuse membranoproliferative glomerulonephritis や crescentic glomerulonephritis なども報告されているが稀である³⁻⁷⁾。また、アミロイドーシス、Fanconi 症候群、腎結石・腎石灰化の併発も報告されている^{3,4,8-10)}。腎障害の予防や進展阻止には、早期からの低血糖を予防・改善し安定した血糖を維持する食事療法が有効であるとされている。近年では、早期診断・治療の開始により生命予後が著しく改善されるようになった反面、末期腎不全から透析療法が必要となる症例もみられるようになってきている³⁾。透析療法としては、血液透析中の低血糖発作の予防だけでなく、ブドウ糖の持続的な供給により低血糖を予防し得る腹膜透析が血液透析に勝るとされ、積極的に選択されるべき透析法であると考えられている^{11,12)}。実際、血液透析では、透析中の低血糖発作をコントロールすることは困難であるとする報告が多く、また、低血糖発作予防のためのコーンスターチ服用が飲水量増加の原因となり、血液透析時の除水量の増加とともに血圧の変動を招き、透析経過が不安定になることが報告されている¹³⁾。一方、腹膜透析では除水が持続的に緩徐に行われることから、循環動態が安定する。また、前述のように浸透圧物質としての透析中のブドウ糖の吸収が、コーンスターチの投与や経管栄養および点滴などと同様の効果をもたらし、低血糖とそれに伴う異化亢進状態を改善させることが報告されている¹¹⁻¹³⁾。しかし、高濃度腹膜透析液への変更により血糖値の上昇をきたし、肝障害をひき起こしたとされる症例も報告されている¹⁴⁾。本症例も、腹膜透析導入を第一選択として検討したが、肝腫大と肝腫瘍を認めたこと、また本人と家族の生活状況より腹膜透析の自己管理が困難と判断されたことから血液透析を選択した。当初、血液透析中に頻回の低血

糖が認められたが、補食（ウエハース、ビスケットなど）を頻回にすることにより、低血糖を起こさずに安定した血液透析が施行できた。

近年、腎移植のみならず肝移植を行い良好な経過をたどった症例も報告されているが^{6,15)}、本邦における移植治療の現状を考えると、まず患者の臨床的な特殊性に留意したうえで、個々の症例に対する透析療法を慎重に選択することが重要である。本症例のように末期腎不全に対する透析療法として血液透析を選択せざるを得ない場合、いかにして安定した血液透析が施行できるか、今後のさらなる検討が必要と思われる。

結 語

60歳代で末期腎不全となり、補食にて低血糖を起こさず安定した血液透析が実施できた糖原病Ⅰ型の症例を経験した。症例によっては、十分な食事療法がなされていない状況でも、長期に腎機能が保持される可能性のあることは興味深い。また、透析療法として、ブドウ糖の持続的な供給による糖代謝改善と透析療法の安定性から推奨されている腹膜透析でなくとも、本症例のように補食にて低血糖を予防することにより血液透析が安定して施行できたことは、今後同疾患患者の透析療法の選択において重要な知見になると考えられた。

本報告の要旨は、第53回日本透析医学会学術集会・総会（2008年6月、神戸）にて発表した。

文献

- 1) Hers HG, Hoof FV, Barys T : Glycogen storage disease. In "The Metabolic Basis of Inherited Disease", ed by Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, p425-435, McGraw-Hill, New York, 1989
- 2) 青木菊麿：先天代謝異常症 日常診療で必須の知識—治療の進歩—糖原病. 小児科診療 69 : 1667-1672, 2006
- 3) Chen YT, Coleman RA, Scheinman JI, Kolbeck PC, Sidbury JB : Renal disease in type I glycogen storage disease. N Engl J Med 318 : 7-11, 1988
- 4) Chen YT : Type I glycogen storage disease : kidney involvement, pathogenesis and its treatment. Pediatr Nephrol 5 : 71-76, 1991
- 5) Baker L, Dahlem S, Goldfarb S, Kern EF, Stanley CA, Egler J, Olshan JS, Heyman S : Hyperfiltration and renal disease in glycogen storage disease, type I. Kidney Int 35 : 1345-1350, 1989
- 6) Obara K, Saito T, Sato H, Ogawa M, Igarashi Y,

- Yoshinaga K : Renal histology in two adult patients with type I glycogen storage disease. Clin Nephrol 39 : 59-64, 1993
- 7) Emmett M, Narins RG : Renal transplantation in type I glycogenosis. Failure to improve glucose metabolism. JAMA 239 : 1642-1644, 1978
- 8) Poe R, Snover DC : Adenomas in glycogen storage disease type I. Two cases with unusual histologic features. Am J Surg Pathol 12 : 477-483, 1988
- 9) Matsuo N, Tsuchiya Y, Cho H, Nagai T, Tsuji A : Proximal renal tubular acidosis in a child with type I glycogen storage disease. Acta Paediatr Scand 75 : 332-335, 1986
- 10) Chen YT, Scheinman JI, Park HK, Coleman RA, Roe CR : Amelioration of proximal renal tubular dysfunction in type I glycogen storage disease with dietary therapy. N Engl J Med 323 : 590-593, 1990
- 11) Vandepitte K, Lins RL, Daelemans R, Zachée P, Kuyken C, De Broe ME : Continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) in a patient with glucose-6-phosphatase deficiency. Perit Dial Int 9 : 111-114, 1989
- 12) Rake JP, Visser G, Labrune P, Leonard JV, Ullrich K, Smit GP : European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I) : Guidelines for management of glycogen storage disease type I -European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). Eur J Pediatr 161 : 112-119, 2002
- 13) 早川 洋, 阿部 文, 百瀬光生, 久保 仁, 鈴木 誠, 川口良人, 酒井 紀 : Hemodialysis (HD) から continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) への変更により代謝改善をみた glycogen storage disease Type I 由来の慢性腎不全の一例. 日腎会誌 38 : 530-534, 1996
- 14) 原 大雅, 清元秀泰, 祖父江理, 森脇久美子, 海部久美子, 伊原玄英, 人見浩史, 河野雅和, 渡辺精四郎, 乾 政志 : 腹膜透析による腎不全治療が困難であった糖原病Ⅰ型 (Von Gierke 病) の1例. 日内会誌 96 : 775-777, 2007
- 15) Labrune P : Glycogen storage disease type I : Indications for liver and/or kidney transplantation. Eur J Pediatr 161 : 53-55, 2002