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

香川大学循環器・腎臓・脳卒中内科

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

同 消化器・神経内科

渡辺精四郎

同 泌尿器・副腎・腎移植外科

乾 政志

概要 糖原病Ⅰ型はグリコーゲン代謝酵素 (glucose-6-phosphatase) 欠損に伴う非常にまれな先天性疾患である。症例は、17 歳時に末期腎不全のため腹膜透析を導入したが、除水不良が著しく溢水状態となり、18 歳になり当院紹介となった。腎移植を希望され、肝生検を行ったところ免疫抑制薬の服用は可能と判断し、母をドナーとする生体腎移植を施行した。術前体液管理に血液透析を導入し、腎移植は成功した。本疾患に包括的腎不全治療を経験したので報告する。〔日内会誌 96: 775~777, 2007〕

Key words : 糖原病Ⅰ型, 生体腎移植, TGF- β

症 例

患者：18 歳，男性。現病歴：離乳期 (1 歳) ごろより肺炎を繰り返し、徳島大学医学部小児科を受診。度重なる低血糖発作と肝腫大を指摘され、精査にて糖原病Ⅰ型 (Von Gierke 病) と診断された。コーンスターチの服用にて血糖コントロールを行っていたが、13 歳の頃より検尿異常が顕著となり腎生検を施行。糸球体病変は軽微であったが尿細管上皮に TGF- β の過剰発現を伴う尿細管間質障害を認めた¹⁾。その後次第に腎機能は悪化、末期腎不全となり、2004 年 6 月 (17 歳) に近医で腹膜透析を導入された。しかし、導入後も全身浮腫、貧血、高血圧など除水不良、

透析不足による症状が改善せず、高校卒業単位取得に伴い精査加療目的で、2005 年 1 月、当院腎臓内科に紹介入院となった。入院時現症：身長 161cm, 体重 58.1kg, 血圧 175/117mmHg, 脈拍 90rpm, 整。体温 36.6℃。胸部：心尖部から 3LSB に収縮性雑音 (III/IV) を聴取する。肺雑音なし。腹部：平坦、波動あり (腹膜透析中)、肝臓を 4 横指触知する。下腿浮腫は著明。人形様顔貌あり。知能正常。血液型：A (+)。入院時検査所見：CRP 0.05mg/dl, TP 6.3g/dl, ALB 2.8g/dl, BUN 75.9mg/dl, Cr 10.4mg/dl, Na 139 mEq/l, K 6.0mEq/l, Cl 102mEq/l, Ca 8.2mg/dl, IP 5.9mg/dl, T-chol 259mg/dl, TG 520mg/dl,

〔2005 年 12 月 4 日 第 93 回四国地方会推薦〕

Unsuccessful management for renal failure induced by glycogen storage disease type-I (Von Gierke disease) in peritoneal dialysis.

Taiga Hara¹⁾, Hideyasu Kiyomoto¹⁾, Tadashi Sofue¹⁾, Kumiko Moriwaki¹⁾, Kumiko Kaifu¹⁾, Genei Ihara¹⁾, Hirofumi Hitomi¹⁾, Seishirou Watanabe²⁾, Masashi Inui³⁾ and Masakazu Kohno¹⁾ : ¹⁾Division of Nephrology and Dialysis, Department of Cardioresenal and Cerebrovascular Medicine, ²⁾Department of Gastroenterology and Neurology, and ³⁾Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagawa University, Kagawa.

図 1. 肝生検 (2005.3.23)

肝細胞は大型化し、細胞質は淡明化している。軽度の門脈域周囲の線維化が認められるが、肝障害の程度は軽微である。PAS 染色では glycogen 貯留が顕著で、電子顕微鏡でも、細胞質内に glycogen peptide の沈着を認めた。

GOT 61U/l, GPT 69U/l, LDH 301U/l, γ -GTP 62 U/l, ALP 709U/l, T-Bil 0.5mg/dl, ChE 300U/l, CPK 218U/l, PT 144%, PT-INR 0.84, HEP 150%, BS 59mg/dl, HbA1c 4.1%, WBC $45 \times 10^2/\mu\text{l}$, RBC $230 \times 10^4/\mu\text{l}$, Hb 6.6g/dl, Ht 21.1%, Plt $35.2 \times 10^4/\mu\text{l}$, Ret. 32%, TIBC 397 $\mu\text{g/dl}$, 血清鉄 118 $\mu\text{g/dl}$, フェリチン 145ng/ml, HBsAg (-), HCV-Ab (-), i-PTH514pg/ml, BNP 608pg/ml.

腹膜透析導入後はコーンスターチなしで血糖コントロールが可能であった。しかし、除水不良のために、胸部X線上の心胸比拡大 (61%), 著しい貧血, 血中BNP高値, 下腿浮腫を認めた。除水改善の為に腹膜透析液のブドウ糖濃度を 1.5% から 2.5% に変更すると、若干の除水効率は改善したが、糖負荷により肝障害が出現し、腹膜透析での体液管理は不可能と判断した。腎移植の可能性について説明したところ、母親 (57 歳, 生来健康, 血液型 A (+)) をドナーとしての生体腎移植を希望されたが、免疫抑制薬は肝代謝でありその他の薬剤を含めて肝機能障害が予後規定因子となる可能性があるため、肝生検を

行った (図 1)。結果的に、組織変化は軽微であったため、生体腎移植は可能であると判断した。そこで溢水状態を改善するため、内シャントを作成し、血液透析を開始し、移植前の体液管理を行い、移植手術は成功した。術後、タクロリムスの血中濃度が変動し、軽い拒絶反応が出現し、メチルプレドニゾロンのセミパルス療法を行った。しかし、ステロイド大量投与にて血糖変動が顕著となり、一過性の肝障害が出現した (図 2)。現在、術後約 1 年が経過したが、移植腎の生着は良好である。現時点では移植腎生検において、ドナー腎生検 (14 歳時) に認められたようなグリコーゲン顆粒の沈着や TGF- β の過剰発現は認めていない¹⁾。

考 察

本疾患では腎不全が生命予後の規定因子となるため、何らかの腎不全治療が必要となるが、文献的には「血液透析より腹膜透析の方が単に透析療法としてだけでなく、ブドウ糖の緩やかな負荷による代謝改善が期待できる²⁾」、とされている。しかし、本症例では除水不良が顕著と

図2. 臨床経過

なり、高濃度腹膜透析液への変更が血糖値の上昇を来し、肝障害を引き起こしたと考えられたことより、結果的に腹膜透析が有効な治療法とはなり得なかった。低血糖発作予防のためにコーンスターチの服用は継続しなくてはならないが、血液透析に移行し、全身管理が可能となった。海外では散発な腎移植の報告はあるが^{3,4)}、本邦ではほとんど報告のない糖原病I型に対する腎移植⁵⁾を含む包括的腎不全治療を経験し、成功した。しかし、再発腎症を含めて今後どのような腎障害が出現するか不明であり、経時的な腎生検による病変の検討と他施設共同での集学的治療が必要と考えられる。欧米では、腎臓のみならず肝臓移植を行い根治となった症例も報告されており⁶⁾、移植腎生着をみて将来は肝臓移植術も視野に入れた完治療法も検討している。

謝辞 本症例は文献1の既報例と同一症例であり、移植腎組織TGF- β 発現などの検討に関して、徳島大学小児科の漆原真樹先生、香美祥二教授の多大なるご尽力によってなされま

したことを心より感謝申し上げます。

文 献

- 1) Urushihara M, et al: Transforming growth factor- β in renal disease with glycogen storage disease I. *Pediatr Nephrol* 19: 676-678, 2004.
- 2) 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* 161: 112-119, 2002.
- 3) Chen Y-T: Type I glycogen disease: kidney involvement, pathogenesis and its treatment. *Pediatr Nephrol* 5: 71-76, 1991.
- 4) Lee PJ, et al: Successful pregnancy after combined renal-hepatic transplantation in glycogen storage disease type Ia. *J Inher Metab Dis* 27: 537-538, 2004.
- 5) Obara K, et al: Renal histology in two adult patients with type I glycogen storage disease. *Clin Nephrol* 39: 59-64, 1993.
- 6) Labrune P: Glycogen storage disease type I: indications for liver and/or kidney transplantation. *Eur J Pediatr* 161: 53-55, 2002.