臨床 54才で発見された von Gierke 病の 1 成人例

鹿児島大学医学部第三内科

野元 正弘[◇] 中村 尚人 納 光弘 井形 昭弘

鹿児島大学医学部第二病理

蓮井 和久 佐藤 栄一

von GIERKE'S DISEASE

THE BIOCHEMICAL AND PATHOLOGICAL STUDY IN A LONG SURVIVAL CASE

Masahiro NOMOTO, MD, Naoto NAKAMURA, MD, Mitsuhiro OSAME, MD and Akihiro IGATA, MD

The Third Department of Internal Medicine, School of Medicine Kagoshima University, Kagoshima

Kazuhiro HASUI, MD and Eiichi SATO, MD

The Second Department of Pathology, School of Medicine Kagoshima University

概要 54才で脳血管障害を起こすまで普通の生活を営み、腎不全で死亡した von Gierke 病の 1 例を報告した。同胞は 9 人でうち 3 人は 1 才前後で死亡している。患者は男性で、1 才頃より腹部膨満に気づかれ処女歩行は 2 才であつた。20 才頃、大量の鼻出血があり、またこの頃より左母趾の関節痛が起こりはじめていた。しかし患者は洋服店を営み、嫡子は 2 人でいずれも健康であつた。54 才の時急に片麻痺を起こした。入院時、腹部膨満があり、空腹時血糖は低く、血中の尿酸および乳酸値は高かつた。肝の glucose-6-phosphatase 活性は低く von Gierke 病と診断した。退院後、右片麻痺のリハビリテーションを行なつていたが、56 才で腎不全により死亡した。剖検では肝は腫大し、肝細胞に多数の滴状の脂肪化がみられた。腎は著明に萎縮し、糸球体の数の減少、著明な動脈硬化を認めた。中枢神経系では左被殻部の硬塞巣と動脈硬化がみられた。von Gierke 病は感染症や低血糖のため小児期に死亡するものが多く、思春期以後には痛風の起こることが知られているが、その長期予後については不明である。本例は 54 才で右片麻痺を起こすまでは普通に生活し、本症としては極めて高令の 56 才で腎不全により死亡したが、死因はグリコーゲンの蓄積によるものでなく、腎および中枢神経系の著明な動脈硬化症であり、これが本症の長期予後に関与する大きな要因と考えられた。

はじめに

1928 年、van Creveld¹⁾は肝腫大、低血糖、アセトン尿などの臨床症状を呈した特異な症例を報告した。von Gierke²⁾はその 1 年後病理学的検討を行ない、肝腫大および肝、腎におけるグリコーゲンの異常な蓄積を発見し、以後糖原病の概念が注目される様になつた。やがてこの肝腎型糖原病は Cori³⁾により肝の glucose-6-phosphatase の欠損であることが証明され、現在は糖原病 I 型と分類さ

れている。

従来、本症は乳児期に腹部膨隆、身体発育の障害により気づかれ、肺炎をはじめとする感染症にかかり易いため、多くは 10 才未満で死亡するとされていたが、最近になつて本症の病態生理の解明が行なわれると共に種々の対症療法が講じられ、かつ軽症例が発見される事も加わつて、本症の生命に関する予後はかなり良好となつている。また思春期以後では症状の改善も認められうる事が注目されており、成人例にも関心がよせられるようになった。

〔昭和 55 年 12 月 4 日受稿〕

昭和 56 年 9 月 10 日

(69)

我々は糖原病としては極めて高令である56才まで生存し、腎不全で死亡した von Gierke 病の 1 例を経験し、剖検する機会を得たので、ここに報告し若干の考察を加えたい。

症 例

患者： 56才 男性。

主訴： 腹部膨隆，右片麻痺。

家族歴： 両親はいとこ結婚。兄弟は9人うち3人は1才前後で死亡している。他の6人は全員健康で肝腫大も認めない。

現病歴および既往歴： 満期正常分娩であつたが、1才頃より腹部膨満に気付かれ、処女歩行は2才であつた。身体の発育が遅く、運動能力は低かつた。小学校卒業後は、一応労働可能で洋装店の見習いとなつている。なおこの頃には腹部膨満はやや改善する傾向にあつた。20才頃より左母趾の痛みが出現しはじめ、痛風を指摘されている。また同じ頃誘因なく大量の鼻出血を起こしている。その後、痛風をわずらいながらも洋装店を営み、27才で結婚、子供は2人生まれたがいずれも健康である。

昭和51年2月、54才の時急に右上下肢の脱力および意識障害をきたした。3日目頃より意識障害は回復し、約3ヵ月後には右片麻痺と右上肢の拘縮を残しながら杖歩行が可能となつた。昭和52年8月、肝腫大および右片麻痺の精査のため、当内科に入院した。

入院時所見： 身長136.5cm 体重40kgと小柄で顔貌は人形様、皮膚は乾燥し全身に色素沈着を認める (Fig 1)。性毛および睪丸は正常、血圧128/70mmHg、脈拍69/分、整、体温36.6°C、表在リンパ節は触知されない。眼瞼結膜は貧血様で眼球結膜はやや青色調、胸部は打診で心濁音界の拡大を認め、肺肝境界の動きはやや不良であつた。胸部は膨隆し、肝は5横指触知するが、表面は平滑である。脾および腎は触れない。四肢には浮腫を認めない。神経学的には意識は清明、記銘力および計算力は低下し右上肢の拘縮および顔面を含む右片麻痺を認める。

表1. 入院時検査成績

末梢血		血清電解質		ACTH-Z 試験(3日法)	
赤血球数	213×10 ⁴ /mm ³	Na	144 mEq/l	尿中 17 OHCS	
ヘモグロビン	5.6 g/dl	K	4.4 mEq/l	第1日目	2.8 mg/日
ヘマトクリット	19.0 %	Cl	102 mEq/l	2日目	2.8 mg/日
白血球数	7400/mm ³	Ca	4.1 mEq/l	3日目	2.6 mg/日
分 画	正 常	P	3.3 mg/dl	4日目	8.5 mg/日
血小板数	24×10 ⁴ /mm ³	Fe	142 μg/dl	5日目	9.6 mg/日
				6日目	18.2 mg/日
				7日目	20.4 mg/日
				(3, 4, 5日) ACTH-Z 0.5 mg 投与	
尿 糖	タンパク (+)	UICB	332 μg/dl		
糖	(-)	腎機能		血漿コルチゾール	
沈査	扁平皮 (+)	BUN	28.4 mg/dl	午前9時	63.0 μg/dl
		クレアチニン	2.6 mg/dl	(10~40 μg/dl)	
血清タンパク		クレアチニン		午後4時	26.5 μg/dl
総タンパク	8.5 g/dl	クレアチン	18 ml/min	血中乳酸(早朝空腹時)	
アルブミン	56.9 %	Fishberg 濃縮試験	濃縮不良	52.9 mg/dl	
α ₁ グロブリン	1.9 %	PSP 排泄試験	7.1 % (15分値)	空腹時血漿52 mg/dl	
α ₂ グロブリン	15.8 %	凝固線溶系		50 g OGT 境界型	
βグロブリン	15.3 %	出血時間	6分	肝グルコース-6-フォスファターゼ活性	
γグロブリン	9.8 %	PT	13.4 秒	グルコース μmols/100 mg tissue 時	
		PTT	28.4 秒	本 例 2.26	
肝機能		血小粘着率9% (対照80~80%)		対 照 I 47.3	
GOT	66 単位	血小粘着能		II 17.5	
GPT	27 単位	ADP	62 %	肝フォスホリラーゼ 活性 正常	
LDH	356 単位	コラーゲン	70 %	肝 debranching enzyme 正常	
ALP	26.8 K-A 単位	尿酸	13.9 mg/dl	肝グルコース含量(空腹時, %湿重)	
アルモニア	74 μg/dl	血清脂質		7.14 %	
ICG	7.5 % (15分)	総コレステロール	119 mg/dl		
CHE	0.5 単位	中性脂肪	450 mg/dl		
		β-リポタンパク	536 mg/dl		
		遊離脂肪酸	1.50 mEq/l		
		遊離脂肪酸	271 mg/dl		

入院時検査成績 (表1)： 小球性低色素性貧血があり、中等度の GOT GPT の上昇を認める。蛋白尿があり、尿素窒素、クレアチニンは上昇している。尿酸は高値であつた。空腹時の乳酸は高く、糖の負荷により正常化した。血小板粘着能は著明に低下し、出血時間も軽度延長していた。糖負荷試験では境界型を示した。朝8時のコルチゾールは常に高値であつたが、日内変動は保たれデキサメサゾン試験により抑制された。また ACTH の日内変動は正常であつた。脂質では中性脂肪が著明に増加していた。

入院後経過： 肝腫大があり、かつ高値を示す乳酸が糖負荷により正常化することより、糖原病 I 型が疑われ⁴⁾、肝生検を行なつて肝の糖代謝に関する生化学的検討の結果、糖原病である事を確定した。すなわち、肝のグリコーゲン含量は7.4%と増加し、glucose-6-phosphatase 活性の著明な低下が認められたため、糖原病 I 型と診断した。ま

た、肝phosphorylase活性、肝debranching enzyme活性は正常であつた。なお酵素活性の測定は凍結保存した肝により行なつた。

貧血については、痔核の治療および鉄剤の投与で改善し、血中尿酸値はアロプリノール0.2 g/日の投与により正常化し、関節痛の発作も消失した。

昭和53年4月、近医へ転医し片麻痺の機能回復訓練を行なつていた。しかし、同年10月3日より次第に乏尿をきたし、尿素窒素、クレアチニンが上昇しはじめ、高カリウム血症を呈し、10月14日腎不全により死亡した。

剖検所見：心臓は重量320 gで、冠動脈に中等度の粥状硬化を認めた。組織学的にはリポフスチンの沈着以外は著変を認めない。肺は左肺全葉および右葉上葉に線維性癒着を認め、重量は右葉340 g、左葉320 gであつた。肝は重量が2100 gで表面平滑、剖面では小葉構造が明瞭にみられ、組織学的には小型または大型の滴状の脂肪化がみられ、核の明調化も著明であつた（図2）。PAS染色では中等量のグリコーゲンを肝細胞内に認めた。腎臓は重量が右60 g、左50 gで著明に萎縮しており、表面は粗大顆粒状で多発性の皮質嚢胞を

図2. 多数の脂肪滴と核の明調化が認められる。HE染色 ×400

図3. 腎の組織像。間質への細胞浸潤とともに動脈壁の硬化像を認める。HE染色 ×200

図1. 全身像。黒線は肝下縁を示す。

認めた。組織学的には糸球体の著明な数の減少および硝子化、尿細管の水腫状変化、尿細管上皮へのわずかなグリコーゲン沈着に加え、び慢性のリンパ球浸潤および著明な小および細動脈硬化を認めた（図3）。副腎はリポイドの減少以外、著明な変化を認めなかつた。脳重量は1060 gで、左前頭葉から頭頂葉にかけて少量のくも膜下出血を認めた。脳底動脈にはグリコーゲンの沈着はなく、高度の動脈硬化があり、剖面では左被殻部に硬塞巣があり、中に散在性の出血を認め出血性硬塞と判断された。

考 案

本症例はその典型的な臨床的特徴に加えて肝におけるglucose-6-phosphatase活性の低下、グリ

図4. 左被殻部に硬塞巣を認める。

コーゲンの蓄積などの検査所見からvon Gierke病と診断されたものである。従来このvon Gierke病は小児の疾患とみなされており、低血糖や感染症により小児期に死亡する例が大半であつた。本症の診断時の年齢は、検索した限りではAlepa⁸⁾の35才女性が最高であり、この従来の経験からすると本症例の54才は異例の高令者で、特に乳児期にすでに発育障害や腹部膨満がみられ、かつ肝の酵素活性も著明に低下しているにもかかわらず、54才まで正常人に近い生活をおくることができたことは、本症としては極めて希な経過と言つてよい。本症の本態はすでにglucose-6-phosphataseの酵素欠損症として確立されているが、近年の知見の進歩に伴い完全欠損例のみならず、軽症の軽度欠損例が発見されるようになり⁹⁾、また対症療法の進歩もあつて予後は良好となりつつある。ただ本例では酵素欠損は高度であり、かつ早期診断による継続的な治療も行なわれていない。従つて高令まで生活しえたのは自然経過であつたと考えら

れる。このような経過の成人例の集積は本症の病態解明にとつて極めて重要な課題であり、本症にもかかる成人例がみられることは、日常診療上重要な指摘であろう。ちなみに本症では思春期以降はあまり進歩せず、症状の改善のありうることが指摘されている⁷⁾。

本例は結局腎不全で死亡したが、本症における腎病変は生命の予後にかかわる重要な意味を持っている。一般に本症では幼児期にすでにグリコーゲンの沈着による腎腫大が認められ、腎機能障害をきたすのが通例であるが⁷⁾⁸⁾、本症例では剖検で腎は著明に萎縮し、組織学的には小および細動脈に高度の動脈硬化を伴い、糸球体の数が著明に減少していた。本症ではglucose-6-phosphataseの欠損のためグリコーゲンの分解により生じたグルコースは解糖系にover flowし、血中乳酸、ピルビン酸を上昇させ、一部はacetyl-CoAを経て脂肪に合成されて高脂血症をきたす。また尿酸の合成が促進され、さらに血中に増加した乳酸は尿酸の排泄を障害するため⁹⁾、痛風による動脈硬化の促進もあり、グリコーゲンの沈着よりも、動脈硬化による萎縮腎が起こり、死に至つたものである。従つてretrospectiveにみて低血糖の予防や高脂血症、高脂血症の治療など、それぞれの対症療法が動脈硬化を抑制し、かつ遅らしうるものであつただろう。

一方、本例では鼻出血の既往があり、血小板の粘着能も低下し、かつ剖検でも出血が散在しているので出血に傾き易い傾向にあつたと言つてよい。本症は従来乳幼児期での死亡が多かつたため、脳血管障害の報告は殆どなかつたが、そのためもあつて本症例の脳卒中発作が脳出血であつたか、脳硬塞であつたかは診断に苦慮せねばならなかつた。結局は剖検で陳旧性硬塞がみられ、脳卒中発作は脳出血によるものでないことが明らかにされ、本例の脳硬塞は高脂血症、高尿酸血症に伴う動脈硬化によるものと判断された。我々の調べた限りでは本症の脳卒中についてはFine¹⁰⁾が3才の小児で脳硬塞の合併を報告しているのみで

あるが、この経験は成人例をみる場合の参考となろう。ちなみに本症では、しばしば血小板粘着能の低下や凝集能の低下がみられるが¹¹⁾、このような血小板の機能低下は潜在的に本症の脳硬塞の発症予防に役立つている可能性がある。

さらに、本症では肥満とともに高コルチゾール血症がみられた。ただその程度は軽度で日内変動も保たれ、剖検でも副腎に形態的異常を認めず、恐らく肝障害に伴う二次的な高コルチゾール血症と推論された。このことについてBierch¹²⁾は高コルチゾール血症を伴った本症を報告し、これが本症における肥満の原因であろうと指摘している。

なお、本症例の骨格筋に臨床症状は認めなかったが、生検で若干のグリコーゲンを認めた。この点についてはなお検討中で近く発表しうる予定である。

ま と め

脳硬塞をおこし腎不全で死亡した56才のvon Gierke病の1例を報告した。一般に本症は小児期の疾患と考えられているが、本症例のごとく幼児期に発症し、かつ肝生検でglucose-6-phosphataseの著明な低下を示した成人例が54才まで正常に近い生活をしていた事実は、日常診療上、重要な指摘となろう。本症例では腎不全、脳卒中の合併がみられたが、これらは高尿酸血症や高脂血症などによる動脈硬化症の結果と考えられ、低血糖や感染症とともに本症の予後を決定する重大な合併症であり、その対策の必要なことを指摘した。

謝辞 本症例は今給黎病院 齊藤 宏先生に御紹介いただいた。また、肝生検には鹿児島大学医学部第二外科の諸先生方、肝の解糖系酵素の検索には日本大学医学

部小児科 大和田操先生の御援助を受けた。ここに御礼を申し上げる。

文 献

- 1) van Creveld S and Snapper I: Un cas d'hypoglycémie avec acetonémie chez un enfant. Bull et mém Soc med hop 52: 1315, 1928.
- 2) von Gierke K: Hepato-nephromegalia glycogenia (Glycogen speicherkrankheit der Leber und Nieren). Beitr Path Anat 82: 497, 1929.
- 3) Cori GT and Cori CF: Glucose-6-phosphatase of the liver in glycogen storage disease. J Biol Chem 199: 661, 1952.
- 4) Fernandes J, et al: A screening method for liver glycogen disease. Arch Dis Child 44: 311, 1969.
- 5) Alepa FP, et al: Relationships between glycogen storage disease and tophaceous gout. Amer J Med 42: 58, 1967.
- 6) Senior B and Loridan L: Studies of liver glycogenosis, with particular reference to the metabolism of intravenously administered glycerol. New Engl J Med 279: 958, 1968.
- 7) 合屋長英: 糖原病の臨床症状, 糖原病, 山下文雄, 北川昭男編, 医学書院, 東京, 1975, p 34.
- 8) 多米 豊: 尿毒症を呈して死亡せる糖原病の一剖検例. 臨床小児医学 10: 423, 1953.
- 9) Kelley WN, et al: Current concepts in the pathogenesis of hyperuricemia. Metabolism 22: 939, 1973.
- 10) Fine RN, et al: Acute hemiplegia in glycogen storage disease, type 1. Acta Paediat Scand 58: 621, 1969.
- 11) Czapek EE, et al: Platelet dysfunction in glycogen storage disease type 1. Blood 41: 235, 1973.
- 12) Bierich JR, et al: Endocrinological findings in patients with glycogenosis. Acta Endocrinol (suppl) 173: 128, 1973.