
I . 糖原病総論

1. 糖原病とは？

肝臓および筋肉に多く含まれる糖質であるグリコーゲン（日本語では“糖原”と言います）は、グルコースが樹枝状に結合した構造を持つ多糖体で、肝臓では必要に応じてそれを分解して、血中にグルコースとして放出し、それによって血糖を適切な濃度に維持する働きを持っています。一方、筋肉では生じたグルコースは運動のエネルギーとして利用されます。グリコーゲンの合成・分解には多くの酵素が働いていますが、それらの何れかに先天的な障害がある場合に、肝臓や筋肉に様々な症状が現れます。それらを糖原病（glycogen storage diseases, GSD）と呼んでいますが、糖原病は、酵素障害部位から表1のように分類されており、グリコーゲンが主に肝臓に蓄積する病型（肝型糖原病）と筋肉に蓄積する病型（筋型糖原病）に大別され、I、III、IV、VI、IX型が肝型に分類され、I、III、VI、IX型は慢性に経過します。また、V、VII型は筋型糖原病に分類され、筋力低下、筋肉痛、筋萎縮などの症状が見られますが、肝臓の機能は障害されません。II型は細胞内小器官であるリソゾーム（ライソゾームとも云います）にグリコーゲンが蓄積し、全身型に分類されて重症の病型ですが、近年、酵素療法が開発されています。

筋型に比べて慢性に経過する肝型の頻度が何れの国でも高く、特にIa型が最も多く報告されています。糖原病の中で肝臓にグリコーゲンが蓄積し慢性に経過する病型に対しては食事療法が行われており、適切な治療によって症状が改善しますので、それらについて簡単に解説します今回は主に栄養管理の基本について説明をしました。今後栄養管理の実際について献立例等も掲載予定です。

2. 食事療法が行われる肝型糖原病の病態と自然歴

1) Ia型糖原病 (von Gierke病)^{フォン ギールケ}

この病気は、図1に示すように肝臓に存在するグリコーゲンの代謝物であるグルコース-6-リン酸 (G-6-P) に働いてグルコースとリン酸に分解する酵素 glucose-6-phosphatase (G-6-Pase) の生まれつきの異常症です。肝臓からグルコースを血中に放出することができませんので、血中グルコース濃度が低下し（これを低血糖と言います）、また、G-6-P から乳酸が産生されて血液が酸性に傾きます（このような状態を乳酸性酸血症と言います）。グリコーゲンの蓄積による肝腫大、肝障害、低血糖、乳酸性酸血症、低身長がIa型糖原病にみられる

主な症状です。慢性に経過する肝型糖原病の中でも、この病型が何れの国でも最も多く報告されており、重症な病型で、成人後も低身長を示す例が少なくありません。10歳台後半になると肝腺腫が出現し、時に悪性化も報告されており、また、たんぱく尿も出現します。

このような症状、特に低身長は食事療法を行って低血糖を予防することによって著しく改善されます。

2) III型

グリコーゲンの分子の中で、枝分かれの多い部分に働く酵素、debranching enzyme (図1中の②)は、肝臓で働くものと、筋肉に作用するものの2種類がありますが、その両方が障害されている場合が、IIIa型に分類されています。わが国のIII型糖原病の多くはIIIa型であり、成人後には筋力低下や心筋障害を認めるようになります。筋肉の障害に対して食事療法が有効か否かは明らかではありませんが、低血糖予防には食事療法は有効です。欧米の報告では、成人後の低身長の程度はI型よりも軽いと云われています。

3) VI、IX型

図1中の⑤と⑦とは、同じ仲間の酵素で、グリコーゲンに作用して、グルコース-1-リン酸(G-1-P)を生じさせます。肝臓の phosphorylase (図1中の⑤)が障害されている場合を糖原病VI型に、肝臓の phosphorylase kinase (図1中の⑦)が障害されている場合をIXa型に分類しており、日本ではVI型に比べてIXa型が多く報告されています。小児期には肝腫が著明で、肝機能検査の異常も強いのですが、成人後の低身長は多くはありません。しかし、適切な食事療法は肝腫を縮小させ、肝機能異常を改善させますので、小児期には食事療法を行うことが推奨されます。

3. 肝型糖原病の治療とその歴史

食事療法によって糖原病にみられる低血糖を改善しようとする試みは、1970年代にオランダの^{フェルナンデス}Fernandesらによって開始されました。その方法を世界中の多くの小児科医が受け容れて治療を行った結果、日中の低血糖を予防することが可能になりました。

しかし、夜間就寝中の低血糖を予防することは出来ませんでした。そこで、^{バー}Burr (1974) や^{グリーン}Greeneら (1976) は、夜間胃内チューブ栄養法を推奨し、その有効性が実証されました。しかし、この方法では鼻孔から胃内に挿入したチューブが抜けたり、チューブに連結した経腸栄養ポンプが故障したりした場合、急激

な低血糖を生ずることも明らかにされ、家庭でこの方法を続けることは困難でした。

ところが、1984年、^{チェン}Chenら、^{スミット}Smitらは、低血糖予防に水に溶いた未調理のコーンスターチを一定時間ごとに飲用する方法を報告し、今日ではこの方法が広く使用されるようになっていきます。

一方日本では、1981年から、特殊ミルク安全開発委員会の発案で、肝型糖原病治療乳の開発が行われるようになりました。この治療乳はI型糖原病患者が利用できないガラクトース（および乳糖）、果糖（およびしょ糖）を除き、動物性脂肪を植物油に置換した組成となっており、多くの患者に使用されています。

そして、日本ではこのような治療によって、肝型糖原病患者の予後がかなり改善されています。



表 1

糖原病の分類と特徴

病型	亜型	欠損酵素	糖原蓄積部位	特 徴
I 型	I a	glucose-6-phosphatase	肝、腎 小腸上皮	肝腫、低身長、人形様顔貌 低血糖、高脂血症、高尿酸血症
	I b	transport of G6P		上記症状+顆粒球減少
	I c	Transport of phosphate		I aと同様、まれ
II 型		acid α -glucosidase	全身特に心筋	筋緊張低下、哺乳困難、心不全
III 型	III a	liver & muscle glycogen debranching enzyme	肝、筋	肝腫、低血糖症状、血清CKの上昇を認める例が多い。
	III b	liver glycogen debranching enzyme	肝	III aと異なり、筋症状を認めない
IV 型		branching enzyme	肝、筋	乳児期に進行する肝硬変、肝脾腫、筋緊張低下
V 型		muscle phosphorylase	筋	運動後の筋力低下、筋痛
VI 及び IX 型	VI	liver phosphorylase	肝	VI型の頻度は低く、大部分がIX型、肝腫、ときに低身長あり、I、III型と比較して軽症例が多い。
	IX a	liver phosphorylase kinase (X-linked form)	肝	
	IX b	liver & muscle phosphorylase kinase (autosomal form)	肝、筋	
	IX c	liver phosphorylase kinase (autosomal form)	肝	
VII 型		phosphofructo kinase	筋	V型と同様

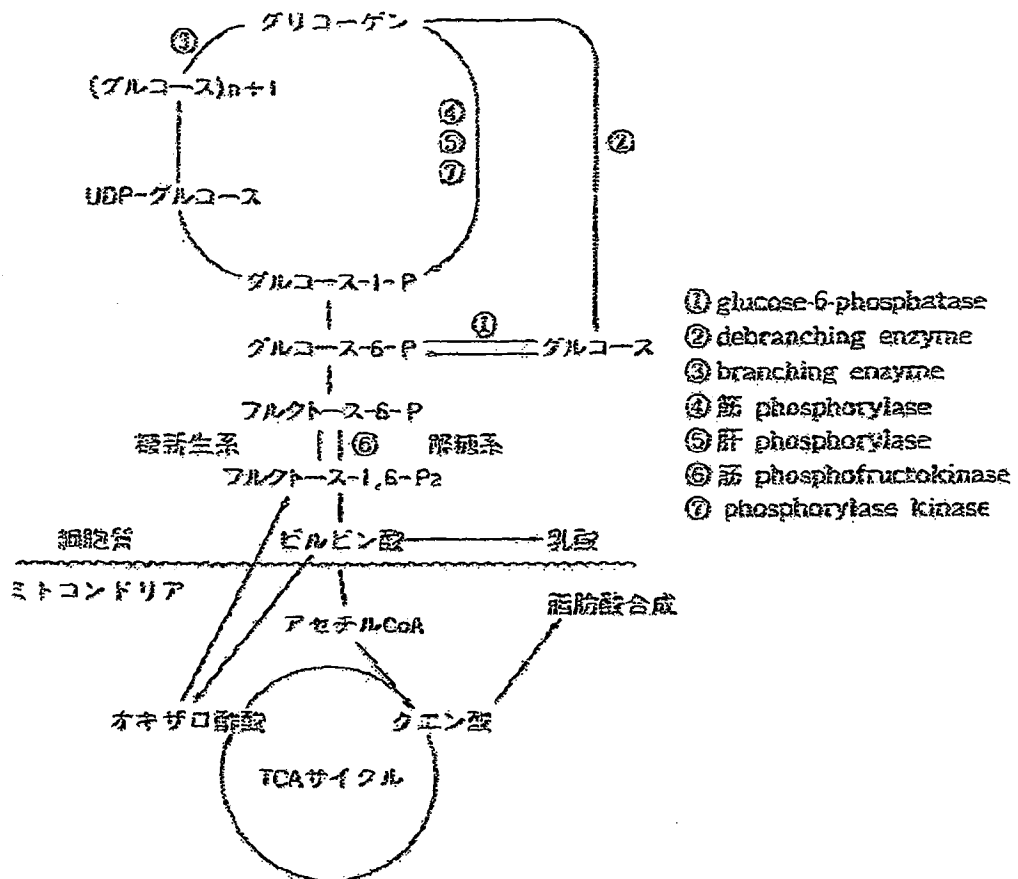


図1 肝臓における糖質代謝経路