

Case 3-2018

A 5-Month-Old Boy with Hypoglycemia

(N Engl J Med 2018;378:381-9)

(1) 糖の代謝

炭水化物を摂取すると小腸でグルコースに分解され体内に吸収される。細胞内に取り込まれたグルコースはグルコース-6-リン酸となった後、大きく分けて 2 つの経路をたどる。肝臓や筋でのグリコーゲンとしての貯蓄、もしくは解糖系・TCA 回路・電子伝達系で代謝されることによる ATP 産生である。また糖が不足するとピルビン酸や乳酸、アセチル CoA、ケトン体、脂肪酸などから解糖系の逆の経路を辿ることで、糖新生が行われる。

これらの代謝はホルモンにより制御されている。食後グルコース過多になると、インスリンが分泌されることによりグルコースは細胞内に取り込まれ肝臓や筋にてグリコーゲンとして貯蔵される。飢餓でグルコース欠乏になると、インスリン抵抗性ホルモン（グルカゴン、エピネフリン、コルチゾール、成長ホルモン）がグリコーゲン分解、糖新生を促進することで細胞膜通過性のあるグルコースを生成、血中に分泌し血糖値を保っている。

(2) 小児の低血糖の原因

小児の低血糖はグルコースの調節と代謝経路に依るところが大きい。

多くの低血糖の原因は即座に除外されるだろう。例えば肝機能低下により低血糖となりうるが、見られるのは劇症肝炎や慢性的な肝不全の後期である。さらに外因的な要因として、スルフォニル尿素によるインスリン分泌促進や、 β 遮断薬によるグリコーゲン分解抑制、アルコールによる糖新生抑制、熟していないライチやアキーの実による β 酸化抑制などが挙げられるが、これらも病歴より除くことができる。そのため代謝経路に問題があると考えられる。ただ新生児マススクリーニングで異常は見られなかったため、プロピオン酸血症やメチルマロン酸血症なども除外される。

インスリン過剰

インスリン過剰分泌 or 投与により直前に飲食をしても低血糖になることはありうる。新生児、乳児期に発症することが多い先天性高インスリン血症ではグリコーゲン蓄積による軽度の肝腫大が見られ、また IGF (insulin-like growth factor) 受容体にインスリンが結合することによる胎児期そして新生児期・乳児期の成長促進がみられる。当患者では血糖検査により低血糖状態においてインスリン $6\mu\text{IU/mL}$ (正常では $2\mu\text{IU/mL}$ 以下) とインスリン分泌の抑制がなされていないように見える。インスリンは中性脂肪の貯蔵にも働くので、過剰の場合には血中遊離脂肪酸は低値を示す ($<1.7\text{mmol/L}$)。またケトンの生成を抑制するため β -ヒドロキシ酪酸も低値となる ($<1.8\text{mmol/L}$)。ただインスリン過剰であるならばグリコーゲンとして貯蔵されているはずであるのでグルカゴン負荷試験にて血中グルコース値は上がるはずであるが、むしろ減少が見られたので先天性高インスリン血症は考えにくい。

コルチゾール欠乏

コルチゾール欠乏により糖新生が抑制される。グリコーゲン分解は正常に行われる。低血糖はストレスやグリコーゲンの貯蔵が長期の絶食により不足した場合に起きる。新生児のコルチゾール欠乏は、中枢性副腎皮質機能不全や下垂体ホルモン欠乏症、先天性副腎皮質過形成 (CAH) などの原発性が考えられる。アルドステロン欠乏も合併すると低ナトリウム/高カリウム血症、AG 正常の代謝性アシドーシスが起き、致死的な塩分喪失による脱水が引き起こる。また新生児副腎皮質機能不全では直接ビリルビン高値となり、身長は正常だが体重増加に遅れが見られる。

入院時、血中ナトリウムは軽度低値でありカリウムは高値、また代謝性アシドーシスが見られたためアルドステロン・コルチゾール欠乏が疑われる所見であったものの、3.5 か月前カリウムは正常値を示しているため溶血による高カリウム血症であると考えられる。アルドステロン欠損症では塩分喪失による脱水、低血圧が生後1か月以内に見られるという点、そして AG が正常である点において当患者には考えにくい。またコルチゾール単独欠乏や ACTH 単独欠損症では哺乳してから数時間後の低血糖を反復していること、成長の異常があること、AG 開大性代謝性アシドーシスが見られることに対して説明できないため除外される。

成長ホルモン欠乏

単独もしくは下垂体ホルモン欠乏による成長ホルモン欠乏は、糖新生や脂肪分解、ケトン生成を抑制することで断食の後期に低血糖となる。直接ビリルビン高値、小陰茎が見られる。成長遅滞は1歳になるまで見られないことが多い。また小さな顎や厚い皮下脂肪に気づくのは学童期である。哺乳を一回逃すだけで低血糖、アシドーシスとなるのは患者の病態に合わない。

糖新生、脂肪酸酸化の異常

糖新生異常の低血糖は断食の後期に生じる。糖新生に関わる酵素や脂肪酸酸化の異常により、脂肪酸を糖新生に使うこと、またケトン生成を行うことができなくなるため起こる。多くのこれらの疾患は新生児マススクリーニングにより見つかる。当患者では短時間の断食により低血糖になったこと、糖新生のみの異常であること、そして β -ヒドロキシ酪酸が軽度高値であることが合わない。

グリコーゲン蓄積・分解の異常

グリコーゲン蓄積・分解異常では、飲食によって得られたグルコースを吸収し消費し終わると低血糖となってしまうため発症は断食初期である。この経路に異常のある糖原病 (glycogen storage disease : GSD) で主要なものは 11 種類あるが、肝臓に関係し低血糖を起こすものは 0, I, III, VI, IX の 5 種類。他のタイプは筋に関係し筋障害の原因となる。

classification	GSD 0a	GSD 0b	GSD I	GSD II	GSD III	GSD IV	GSD V	GSD VI
causal gene	glycogen synthase 2 in liver	muscle glycogen synthase	G6Pase or q transport	Lysosomal acid maltase	glycogen debrancher	glycogen branching enzyme	muscle phosphorylase	liver phosphorylase
key clinical findings	Ketotic hypoglycemia , no hepatomegaly	Cardiomyopathy, exercise intolerance, weakness	Ketotic hypoglycemia , hepatomegaly	muscle weakness, hypertrophic cardiomyopathy	Ketotic hypoglycemia , hepatomegaly	Hepatomegaly, cirrhosis, rare neuromuscular presentations	Fatigability, myoglobinuria, rhabdomyolysis	Hepatomegaly, mild hypoglycemia

GSD VII	GSD VIII	GSD IX	GSD X	GSD XI	GSD XII	GSD XIII	GSD XIV	GSD XV
phosphofructokinase in muscle	Phosphoglycerate kinase	phosphorylase kinase, alpha-2 subunit in liver	phosphoglycerate mutase	lactate dehydrogenase A/B	aldolase A	beta-enolase in muscle	phosphoglucomutase 1 in muscle	glycogenin 1 in muscle
Fatigability, myoglobinuria, rhabdomyolysis	Hemolysis, fatigability, myoglobinuria, CNS dysfunction, rhabdomyolysis	Hepatomegaly, mild hypoglycemia , exercise intolerance	Fatigability, myoglobinuria, exercise intolerance, rhabdomyolysis	Fatigability, myoglobinuria, rhabdomyolysis	Hemolysis, muscle weakness, fatigability, rhabdomyolysis	Exercise intolerance, increased CPK, rhabdomyolysis	Exercise intolerance, myoglobinuria, rhabdomyolysis, myoglobinuria	Muscle weakness, arrhythmias

糖原病で頻度が最も多い GSD I 型 (von Gierke 病) は、グルコース-6-リン酸 (Glucose-6-phosphate : G6P) をグルコースに脱リン酸化するという小胞体内腔で行われる反応が阻害されるために起こる疾患である。およそ 80% の確率で、この反応の酵素である グルコース-6-ホスファターゼ (Glucose 6-phosphatase : G6Pase) を発現する *G6PC* 遺伝子に変異が見られる。残りの 20% は *SLC37A4* 遺伝子の変異であり、これは細胞質から小胞体内腔に G6P を輸送するトランスポーターの発現を担っている。それぞれ GSD I a, I b 型と分類され、常染色体劣性遺伝である。

G6P → グルコースの反応はグリコーゲン分解・糖新生の両経路にかかわるため GSD の中で最も重症な低血糖となる。蓄積された G6P は ペントースリン酸経路に入り尿酸の生成や、解糖系に入り乳酸・ピルビン酸・アセチル CoA、より進むと脂肪酸・トリグリセリドの生成を行う。そのため 乳酸アシドーシス = AG 開大性代謝性アシドーシスを示し、断食やストレス・グルカゴン投与により metabolic crisis を引き起こす。乳酸やケトン体はグルコースに代わって脳の栄養となるため、重度の低血糖にも関わらず痙攣発作や意識障害などの神経障害は起きにくい。GSD を放置すると、特に身長の成長障害や人形様顔貌、グリコーゲン蓄積により肝腫大し肝酵素も上昇する。

当患者では食後数時間で重度の低血糖になっていること、それにもかかわらず神経症状が起きていないこと、成長障害・特徴的顔貌・腹部膨隆・乳酸アシドーシスが見られることにより GSD I 型と考えられる。ただ合わない点もある。まずインスリン分泌の抑制がなされていないこと。先天性高インスリン血症を除外することはできないものの高脂血症によりインスリンが高く検出されたと考えられる。続いて高血圧が低血糖により交感神経が刺激され起きたが、血糖が補正されても正常血圧に戻らなかったこと。最後に高カルシウム血症が見られた点だが、これは少ないながら他症例でも報告がある。そのため当症例では GSD I 型を疑った後、遺伝子検査にて確定診断とすべきであろう。

(3) 診断とその後のアプローチ

腹部エコーにより高エコー域を含む腫大した腎臓と肝臓が見られた。また遺伝子検査では *G6PC* 遺伝子に二つの変異が見つかり、GSD I a 型の診断となった。

American College of Medical Genetics and Genomics から出されたガイドラインは主に 3 つのゴールを定めている：低血糖の予防、栄養の選択、二次的合併症の対処・防止である。

低血糖への治療は重要である。放置すると発達成長の遅れなど見られるためである。トウモロコシ粉は比較的ゆっくり腸で吸収されるため低血糖をコントロールするのに優れている。ただ消化吸収には腸のアミラーゼが必要であり、機能が完成するのが生後 6-24 か月と言われている。当患者にトウモロコシ粉を与えたところ下痢が

発生し低血糖も改善しなかったため、血糖値 70mg/dL 以上を目標に 2-3 時間ごとの食事を行った。経口からの栄養が足りないときのため胃瘻チューブを設置した。

栄養面では過剰な炭水化物摂取を避ける必要がある。ガラクトースやフルクトースは分解され G6P となるからである。そのため牛乳から豆乳に変更した。また高脂血症があるため低脂肪食とする。GSD と診断された患者は低血糖にならないため食事が増えるため、体重が急増することが多い。

合併症でもっとも多い (75%) のが肝細胞腺腫であり、青年期～壮年期に発症するのが一般的である。腎臓では腎腫大、尿細管異常、腎石灰化、腎性高血圧などが見られ、血小板異常による出血傾向や、高脂血症による動脈硬化や膵炎なども考えられる。これらを防ぐためには健康な生活習慣が大切となる。当患者は外来フォローすることで対応していく。

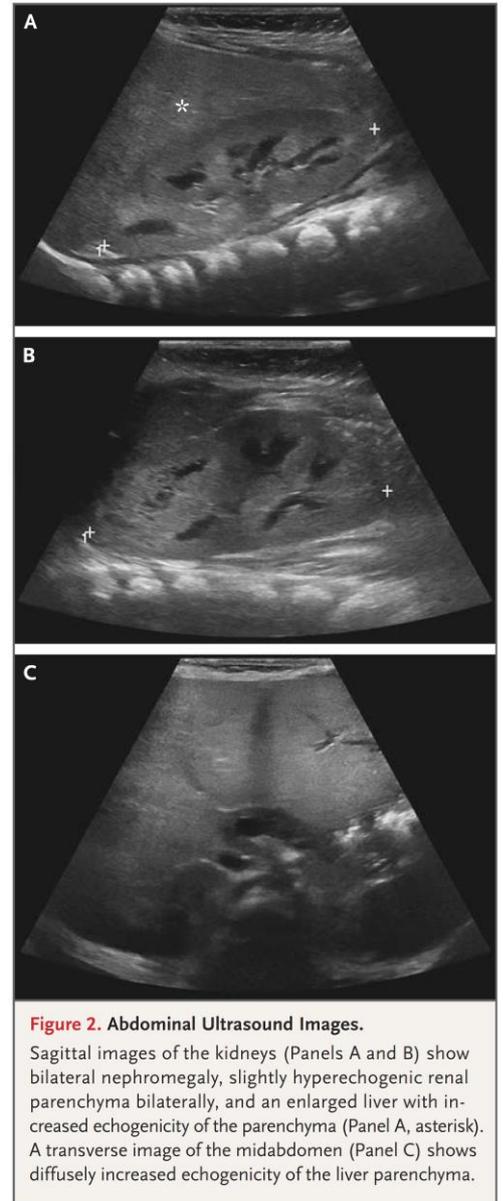


Figure 2. Abdominal Ultrasound Images.

Sagittal images of the kidneys (Panels A and B) show bilateral nephromegaly, slightly hyperechoic renal parenchyma bilaterally, and an enlarged liver with increased echogenicity of the parenchyma (Panel A, asterisk). A transverse image of the midabdomen (Panel C) shows diffusely increased echogenicity of the liver parenchyma.

<おまけ>

86E42

5 歳の女兒。腹部膨満を主訴として来院した。人形様顔貌、著明な肝腫大がある。血清生化学所見：空腹時血糖 30mg/dL, 空腹時乳酸 70mg/dL (正常 5~20), 尿酸 8mg/dL, 総コレステロール 250mg/dL.

この疾患でしばしば認められるのはどれか。2 つ選べ。

- a 心肥大
- b 巨舌
- c 筋力低下
- d 鼻出血
- e 低身長

(4) 参考文献

- ・ Chen YT. Glycogen storage diseases. In: The metabolic and molecular bases of inherited disease, 8th ed, Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (Eds), McGraw-Hill, New York 2001. p.1530.
- ・ Genet Med. 2014 Nov;16(11):e1.