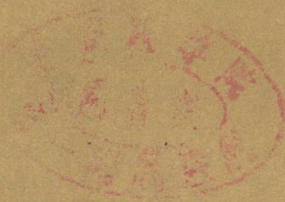


糖 原 病

醫學博士 田中 重雄



糖 原 病

〔編 集 者〕 久留米大学教授 山下文雄 日本大学教授 北川照男

〔執筆 者〕	下村 伶子 (神戸常盤短期大学助教授)	西塚 泰美 (神戸大学教授)	細山田 隆 (九州大学小児科教室)
合屋 長英 (九州大学教授)	中村 了正 (虎の門病院部長)	川村 正彦 (名城病院部長)	河野 典夫 (大阪大学第二内科教室)
垂井 清一郎 (大阪大学助教授)	宮脇 利男 (金沢大学小児科教室)	佐野 三枝子 (金沢大学小児科教室)	横山 雄 (弘前大学助教授)
桜井 基範 (日本大学小児科教室)	大和田 操 (日本大学小児科教室)	古瀬 昭夫 (熊本大学小児科教室)	上野 留夫 (熊本大学助教授)
岩政 輝男 (下関市立中央病院部長)	三間屋 純一 (日本大学小児科教室)	楠 智一 (京都府立医科大学教授)	青木 菊麿 (東京慈恵会医科大学講師)
廖 英一 (東京慈恵会医科大学小児科教室)	和田 義郎 (東北大学講師)	今野 多助 (東北大学助教授)	大矢 紀昭 (京都府立医科大学小児科教室)
沢田 淳 (京都府立医科大学助教授)	大村 清 (大阪市立大学小児科教室)	一色 玄 (大阪市立大学助教授)	多田 啓也 (大阪市立大学教授)
北川 照男 (日本大学教授)	豊 徹 (大阪大学小児科教室)	藪内 百治 (大阪大学教授)	児玉 莊一 (神戸大学講師)
松尾 保 (神戸大学教授)	村上 基千代 (広島市民病院副院長)	田苗 綾子 (国立小児病院内分泌代謝科)	大関 武彦 (国立小児病院内分泌代謝科)
大浦 敏明 (大阪市立小児保健センター副所長)	奥村 柔人 (桃山市民病院院長)	(執筆 順)	



医学書院

Printed & Bound in Japan

糖 原 病

<検印省略>

¥ 10,000

1975年9月1日発行 第1版第1刷

編 者 山 下 文 雄
北 川 照 男

発行者 株式会社 医学書院

代表取締役 金 原 元

東京都文京区本郷 5-24-3

郵便番号 113-91

電話 (03) 811-1101

横山印刷・学術写真製版・中田製本

3047-11111-0305

北越製紙/金襴/A44.5kg

序

今日の目覚しい医学の発展をもたらしたのは、臨床における疾病の細かい観察であり、基礎医学における病因の解明である。この基礎と臨床とが、常に密着して研究を進めてきたのが糖原病であり、糖原病の研究をみることによって、先天代謝異常症の研究のすべてを理解することができるといっても、過言ではない。

最近、生化学の分野では cyclic AMP を含めた グリコーゲン代謝における内分泌調節の研究の発展が目覚しい。また、糖原病の臨床では、新しい病型が発見されると共に、病型診断法も著しく進歩し、症候の背景にある病態生化学の研究においても、新しい知見が次々と生れつつある。これらをあますところなく集成して、これを世に送ることは、きわめて意義のあることと考え、「糖原病」という本を編集しようということになった。

幸い、西塚先生にはグリコーゲン代謝の基礎的な問題を、歴史を含めて判り易く執筆して頂き、垂井先生には、ご自身が最初に報告された PFK 欠損症を含めて、筋型糖原病を詳細に執筆して頂いた。そして、肝型糖原病については、編者の一人の山下が世話人となって開いた第16回小児代謝研究会（昭和48年11月）の「糖原病に関する懇談会」に参加された方々に最近の研究も含めて執筆して頂いた。

今、その「糖原病」がこのような立派な本として出来上ったことは、編者らの大きな慶びであり、この企画に賛同され、執筆の労をとって頂いた各位に、心から感謝する次第である。

昭和50年7月

山下文雄
北川照男

目 次

第1章 グリコーゲンの代謝, そのホルモン調節と

神経調節.....下村怜子・西塚泰美... 1

1. グリコーゲンの合成と分解..... 1
2. 内分泌調節..... 9
3. 神経調節.....17
4. まとめ.....19

第2章 糖原病の臨床症状23

A. 肝(腎)型糖原病—とくに臨床症状を

中心として—細山田 隆・合屋長英...33

1. 疾患の概要.....23
2. 考 察.....31

B. 全身型糖原病 (Pompe 病) —糖原病第II型—中村了正...36

1. 臨床症状.....37
2. 生化学的検索.....44

〔付〕全身型糖原病 (Pompe 病) の症例川村正彦...48

C. 筋型糖原病河野典夫・垂井清一郎...58

1. 糖原病 V 型, 筋ホスホリレース欠損症58
2. 糖原病 VII 型, ホスホフルクトカイネース欠損症72

D. 異 型 症74

1. De Toni Fanconi 症候群を伴える
糖原病 I 型宮脇利男・佐野三枝子...74
2. 腎性酸血症を伴える糖原病 I 型横山 雄...82
3. De Toni Fanconi 症候群を伴える
糖原病 I 型桜井基範・大和田 操...88
4. 糖原病 III 型と I 型の合併例.....古瀬昭夫・上野留夫・岩政輝男...96
5. 病型未確認の糖原病三間屋純一... 105

E. 第2章のまとめ.....楠 智 一... 111

第3章 臨床検査 115

A. 肝型糖原病の負荷テスト青木菊麿・廖 英一...115

iv 目 次

1. グリコーゲンの合成および分解と酵素異常	115
2. 負荷テストの方法	120
3. 負荷テストに関連する諸因子	122
4. グルコース負荷テスト	124
5. ガラクトースおよびフルクトース負荷テスト	126
6. グルカゴン負荷テスト	128
7. 血中ケトン体とトリグリセライド	130
B. 高尿酸血症	和田義郎・今野多助 134
1. 方 法	135
2. 結 果	136
3. 考 察	137
a. 高尿酸血症について	137
b. 尿中への尿酸の排泄	138
c. グリシンから尿酸への incorporation について	139
d. 赤血球の PRT 活性	141
e. 赤血球の PRPP	141
f. 高尿酸血症の成り立ちについて	142
C. 血小板機能異常	大矢紀昭・沢田 淳・楠 智一 145
D. 筋型糖原病	河野典夫・垂井清一郎 154
1. 阻血下前腕運動試験	154
2. 筋 電 図	156
3. 血清酵素, ミオグロビン尿	159
4. 血液学的検査	160
5. そ の 他	161
E. 第3章のまとめ	楠 智一 163
第4章 病型診断	166
A. 血球による肝型糖原病の診断	大村 清・一色 玄・多田啓也 166
1. 白血球 phosphorylase	166
2. 白血球 amylo-1,6-glucosidase	172
3. 白血球 amylo-1,4→1,6-transglucosidase	173
4. 血小板のグリコーゲンと G-6-Pase	174
5. 赤血球中のグリコーゲンとその構造	175
B. 血球による病型診断	大和田 操・北川照男 179
1. 糖原病 I 型	180
2. 糖原病 II 型	184
3. 糖原病 III 型	185
4. Phosphorylase	188

C. 解糖系酵素 (phosphorylase および α -(1,4)-glucosidase) の肝, 筋, 白血球における多様性	豊 徹・藪内百治	192
D. 肝酵素による病型診断	児玉莊一・松尾 保	204
1. 対象および測定法の概略		206
2. 症 例		208
3. 総括ならびに考察		215
E. 筋型糖原病の病型診断	河野典夫・垂井清一郎	219
1. 臨床症状と臨床検査		219
2. 筋 生 検		224
F. 討 論		228
G. 第4章のまとめ	藪内百治	234
第5章 治 療		240
A. 食 事 療 法	今野多助	240
1. 食 事 回 数		240
2. 炭水化物摂取		243
3. 脂 肪 摂 取		244
4. 蛋白質摂取		245
5. その他の栄養素摂取		245
6. Fernandes の食事組成		247
B. 糖原病 (I 型) の Diazoxide による治療と副作用	村上基千代	248
1. ホルモン療法		249
2. Diazoxide による治療		249
C. グルカゴンによる治療	田苗綾子・大関武彦	252
D. 酵素誘導療法と酵素療法	川村正彦	262
1. 酵素誘導療法		262
2. 酵 素 療 法		265
E. 糖原病の外科的治療法		
—代謝外科の試み—	大浦敏明・奥村柔人	268
1. 概念と沿革		268
2. 手 術 術 式		272
a. 門脈・大静脈交叉吻合		272
b. 門脈・大静脈シャント		273
c. 選択的小腸体循環化法 (小腸静脈・下大静脈吻合)		273
3. われわれの症例		274

vi 目次

4. 小坂らの手術成績	279
5. 考 按	280
F. 討 論	282
G. 第5章のまとめ	286
索 引	291

第1章 グリコーゲンの代謝, そのホルモン調節と神経調節

1. グリコーゲンの合成と 分解

グリコーゲンは糖質の貯蔵型として多くの動物組織に蓄積し、バクテリア、原生動物に至るまでその分布が認められている。エネルギー源として利用されなかった余分の glucose は、以下に述べる何段階かの経路を経て巨大な樹枝状の分子に成長する(図1参照)。Glucose の α -1,4 結合による直鎖は branching enzyme によって α -1,6 結合で枝分かれを生じ, starch の amylopectin に似た構造をもっており, その分子量は20万から1億という広範囲にわた

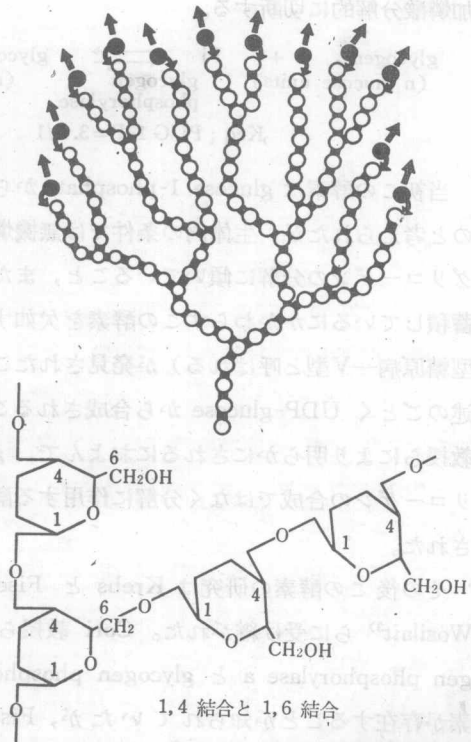


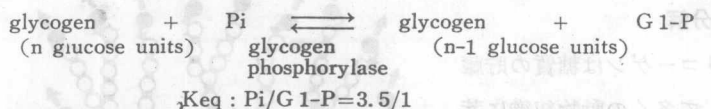
図1 グリコーゲン分子の構造

2 第1章 グリコーゲンの代謝, そのホルモン調節と神経調節

っている。 β -Amylase の作用を受けると α -1,6 結合による枝分かれの点まで到達して分解のとまった限界デキストリン (limit dextrin) とよばれる物質を生ずる。体内のエネルギー源が消耗されて少なくなれば, この貯蔵型のグリコーゲンは再び動員されるが, グリコーゲン代謝系の酵素欠損症を考えるに当って, 巨大な分子の合成から分解に至る複雑な酵素反応についてまず概説したい。

a. Glycogen phosphorylase

グリコーゲンの分解は, glycogen phosphorylase の作用による。本酵素は 1940 年 Cori 教授夫妻¹⁾ によって初めて哺乳動物の肝臓および骨格筋中に見出されたが, グリコーゲンの α -1,4 結合を特異的に順次末端から加燐酸分解的に切断する。



当初この酵素は glucose 1-phosphate からグリコーゲンの合成に働くものと考えられたが, 生体内の条件では無機リン酸の濃度が高く反応が著しくグリコーゲンの分解に傾いていること, またグリコーゲンを多量に筋肉に蓄積しているにかかわらずこの酵素を欠如する疾患(これは後に McArdle 型糖原病—V型と呼ばれる)が発見されたこと, さらにグリコーゲンは後述のごとく UDP-glucose から合成されることが, アルゼンチンの Leloir 教授らにより明らかにされるにおよんで, glycogen phosphorylase はグリコーゲンの合成ではなく分解に作用する酵素としての生理的意義が確定された。

その後この酵素の研究は Krebs と Fischer²⁾ および Sutherland と Wosilait³⁾ らに受け継がれた。Cori 教授らの成果から筋肉中には glycogen phosphorylase a と glycogen phosphorylase b という二つの型の酵素が存在することが知られていたが, Fischer ら⁴⁾ は超遠心法により, DeVincenzi と Hedrick⁵⁾ は Sephadex gel filtration によってそれぞれ

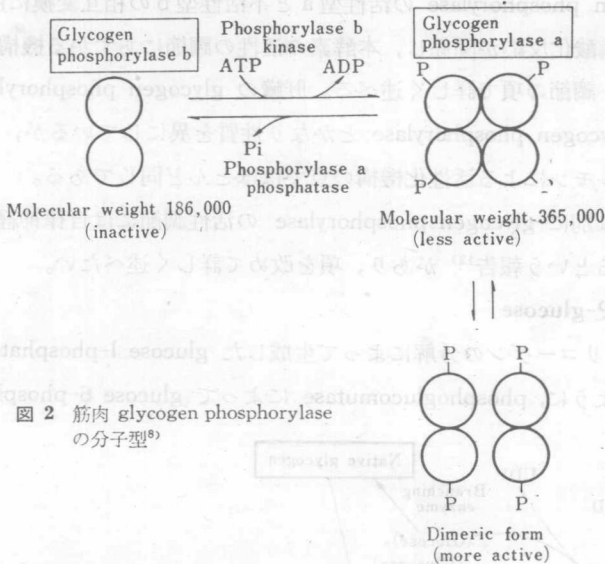


図2 筋肉 glycogen phosphorylase
の分子型⁸⁾

分子量を決定した。方法は相違するが結果はほぼ一致し、図2に記載したような値を得た。Sealock と Graves⁶⁾ は、glycogen phosphorylase b から a への変換はbの serine の水酸基のリン酸化によること、および glycogen phosphorylase は subunits の集まりであることを提唱したが、Metzger ら⁷⁾ は glycogen phosphorylase a には図2に示すようにテトラマー（四量体）とダイマー（二量体）があり、グリコーゲンに結合するのはダイマーであってテトラマーは結合しないことを明らかにしている。Matthews⁹⁾ および Valentine ら¹⁰⁾ は電子顕微鏡と X-ray crystallography によってウサギ骨格筋 glycogen phosphorylase b の結晶を調べ subunits は 107° のほぼ菱形構造をとるのではないかと報告している。glycogen phosphorylase はまた各 subunit に pyridoxal phosphate 1 分子を補酵素として結合しており、lysine の ϵ -アミノ基と Schiff base を形成している。Pyridoxal phosphate は緩やかな変性剤によって可逆的に除くことが出来るが、このような実験から酵素活性にとって必須のものであることが認められている¹¹⁾。

4 第1章 グリコーゲンの代謝, そのホルモン調節と神経調節

Glycogen phosphorylase の活性型 a と不活性型 b の相互変換には, 磷酸化, 脱磷酸化反応が関係し, 本酵素の活性の調節にあずかる機構は, 後にホルモン調節の項で詳しく述べる。肝臓の glycogen phosphorylase は筋肉の glycogen phosphorylase とかなり性質を異にしているが, 後述のようなホルモンによる活性化機構の点ではほとんど同じである。

これとは別に glycogen phosphorylase の活性調節には自律神経系も関与しているという報告¹²⁾ があり, 項を改めて詳しく述べたい。

b. UDP-glucose

さて, グリコーゲンの分解によって生成した glucose 1-phosphate は, 図3に示すように, phosphoglucomutase によって glucose 6-phosphate に

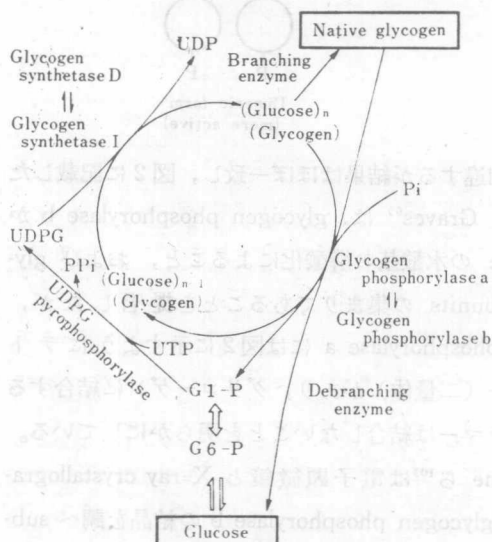


図3 Glycogenesis と glycogenolysis

UDPG : uridine diphosphate glucose, G 1-P : glucose 1-phosphate, G 6-P : glucose 6-phosphate

転換し, その後 Imbden-Meyerhof の解糖系にはいる。この経路とは別に, uridine triphosphate が存在すれば UDPG-pyrophosphorylase の作用を受けて uridine diphosphate glucose を生成する。図4にその構造式を示したが, この反応は次式で示される。

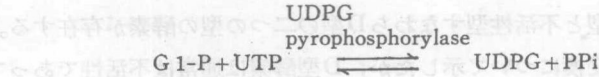
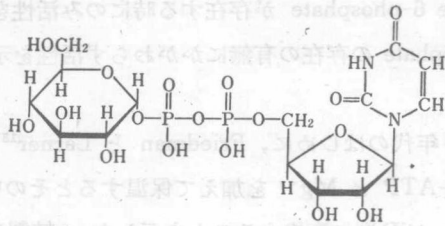
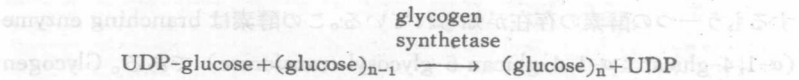


図 4 Uridine diphosphate glucose (UDP-glucose) の構造



c. Glycogen synthetase

グリコーゲンの合成に作用する本酵素は Leloir と Cardini¹³⁾ によって 1957 年に発見された。この酵素は uridine diphosphate glucose, α -1,4-glucan α -4-glucosyl transferase, 通常簡単に glycogen synthetase (あるいは UDPG glycogen glucosyltransferase とともいう) とよばれ, グリコーゲンの末端にある glucose 残基の C_4 の位置に UDP-glucose の C_1 を次々に glycoside 結合させてその glucose 鎖を延長する。



Glycogen synthetase は天然に広く分布するが, 哺乳動物の筋肉および肝臓の glycogen synthetase についてはよく研究されている。いずれも活

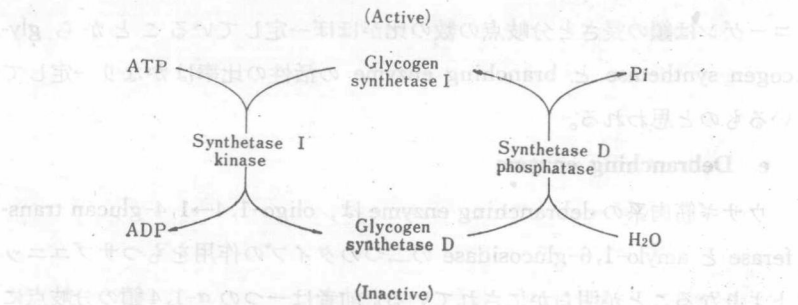


図 5 二つの筋 glycogen synthetase の相互変換¹⁴⁾

性型すなわち I 型と不活性型すなわち D 型の二つの型の酵素が存在する。図 5 はその相互変換について示したが、D 型酵素は通常は不活性であって glucose 6-phosphate が存在する時のみ活性を示すが、I 型は glucose 6-phosphate の存在の有無にかかわらず活性を示すいわゆる活性型酵素である。

1960 年代のはじめに、Friedman と Lerner¹⁵⁾ はウサギ筋肉の粗抽出液に ^{32}P -ATP と Mg^{++} を加えて保温するとその中の I 型の glycogen synthetase は D 型に変換することを示した。精製した glycogen synthetase ではこのような現象は認められなかったことから、別に I 型酵素を磷酸化してその活性を抑制する別の酵素（これは後に述べる protein kinase）が発見された。磷酸化の起こる箇所は serine の水酸基であり、磷酸化反応による本酵素の不活性化は cyclic AMP で促進されることもその後明らかにされた。

d. Branching enzyme

ところで、グリコーゲン分子の大きさや枝分かれた構造の形成に関与するもう一つの酵素の存在が知られている。この酵素は branching enzyme (α -1,4-glucan : α -1,4-glucan 6-glycosyl transferase) である。Glycogen synthetase は α -1,4 結合よりなる直鎖の形成を触媒するが、branching enzyme は α -1,6 結合を介して枝分かれを形成し、これら二つの酵素の作用によって巨大な樹状のグリコーゲン分子が形成される。しかし、グリコーゲンは鎖の長さや分岐点の数の比がほぼ一定していることから glycogen synthetase と branching enzyme の活性の比率はかなり一定しているものと思われる。

e. Debranching enzyme

ウサギ筋肉系の debranching enzyme は、oligo-1,4 $\rightarrow$ 1,4-glucan transferase と amylo-1,6-glucosidase の二つのタイプの作用をもつサブユニットよりなることが明らかにされている。前者は一つの α -1,4 鎖の分岐点において、glucose 3 個よりなる maltotriose を、他の α -1,4 鎖に転移する。

後者は 1,6 結合 glucose 単位を加水分解によって切断する。

f. Glycolysis と gluconeogenesis

以上グリコーゲンの分解による glucose 1-phosphate の形成およびグリコーゲンの合成系について述べ、さらに branching enzyme と de-branching enzyme について簡単に触れた。

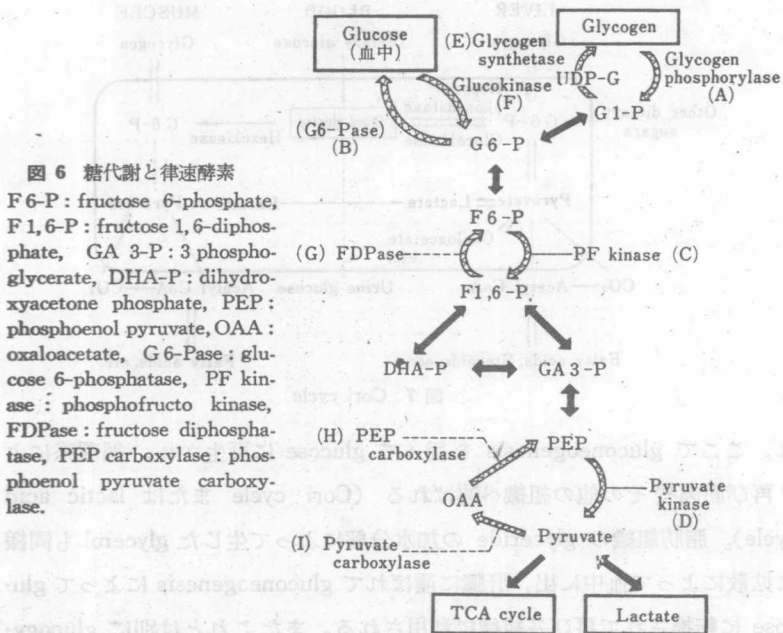


図 6 糖代謝と律速酵素

F6-P: fructose 6-phosphate, F1,6-P: fructose 1,6-diphosphate, GA 3-P: 3-phosphoglycerate, DHA-P: dihydroxyacetone phosphate, PEP: phosphoenol pyruvate, OAA: oxaloacetate, G6-Pase: glucose 6-phosphatase, PF kinase: phosphofructokinase, FDPase: fructose diphosphatase, PEP carboxylase: phosphoenol pyruvate carboxylase.

次に glucose 1-phosphate は図 6 に示すように、phosphoglucomutase の作用によって可逆的に glucose 6-phosphate に転換される。一方 glucose から glucokinase (成長した動物の肝臓中) の作用を受けて glucose 6-phosphate が生成する。ここから glycolysis の経路をたどる時 pyruvate が生成する。これまでは cytosol の反応であったが、さらに好氣的エネルギー産生系の TCA 回路に至るためには pyruvate は mitochondria にはいり acetyl CoA を形成し、oxaloacetate と反応して citrate を生成して TCA 回路をスタートする。余剰の acetyl CoA は cytosol に

出て fatty acid や ketone body の生成へと向かう。

一方、嫌気的条件下では cytosol の pyruvate は NADH を補酵素として lactate dehydrogenase の作用を受けて lactate を形成する。ところで運動中の筋肉や赤血球などでは嫌気的な解糖が重要なエネルギー供給反応であるが、この際形成された lactate は図7に示すごとく血中を肝臓へ運ば

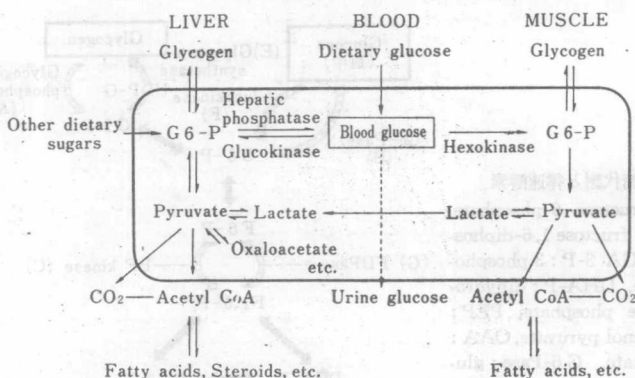


図7 Cori cycle

れ、ここで gluconeogenesis を行つて glucose に再生され、循環系により再び筋肉やその他の組織へ運ばれる (Cori cycle または lactic acid cycle)。脂肪組織の glyceride の加水分解によって生じた glycerol も同様に拡散によって血中に出、肝臓に運ばれて gluconeogenesis によって glucose に転換されて再び各組織に利用される。またこれとは別に glucogenic なアミノ酸も glucose に転換されうる。結局, glycolysis はエネルギー供給反応として重要であるが、一方 gluconeogenesis も、食物が充分供給されず血糖値が低下して脂肪より必要カロリーを補っている場合でも神経系や赤血球のエネルギー源としての基本量の glucose を得るために、あるいはまた lactate や glycerol などを血中より除去する手段として重要な反応である。

g. 律速酵素

生化学的な解析の進歩と共に複雑なグリコーゲンの代謝に関与する数多

くの酵素が代謝系の中でそれぞれどのような位置を占めるかが明らかとなってきた。図6において斜線の矢印で示した酵素は律速作用をもつことが明確となっている。すなわち分解系では A, B, C, D の四つの酵素が律速酵素であり、これらの触媒反応は発エルゴンので生理的に不可逆とみられており、栄養状態に応じた解糖速度調節に重要な役割を演じていると考えられる。一方糖質の代謝が合成方向に向かわねばならない生理条件下では、この不可逆な箇所を避けて別の触媒活性をもつ酵素によって gluconeogenesis が営まれる。すなわち E, F, G, H, I の五つの酵素が律速作用をもつ酵素である。哺乳動物では肝臓と腎臓が gluconeogenesis を行なう器官であり、gluconeogenesis の活潑な条件では glycolysis に関与する酵素の活性は低下する。このように生体は生理条件に応じた上記酵素の律速作用によって糖代謝の流れが全体的に調整され恒常性を保っている。したがってこれらの糖代謝に関連する酵素、特に律速酵素に活性低下のある場合当然何らかの糖質代謝異常が現われ、その箇所に応じて本書に詳しく述べられているような複雑な病型が現われる結果となる。これらの律速酵素はそれぞれアロステリック効果などを含めて種々の活性調節が行なわれているが、その詳細はすでに成書にも書かれているのでここでは省略したい。

2. 内分泌調節

複雑な糖質の代謝経路には多数の酵素が関与しており、分解あるいは生成反応のそれぞれにいくつかの律速段階があつて、全体の大きな流れを調整していることはすでに簡単に述べた。さらに多数の酵素の中のいくつかは、ホルモンの作用によってより高次の調節を受けることが明らかとなっている。すなわち種々のホルモンは標的細胞に働くと、その特異的な受容体の作用を介して adenylate cyclase を活性化し細胞内に cyclic AMP を形成する。この物質がホルモン作用の伝達物質として働き、細胞内で特定の蛋白質磷酸化酵素を活性化し、後者が多くの酵素を磷酸化して代謝を調節していく機構である。以下にこうしたホルモン作用機構についてやや詳しく述べよう。