

糖原病を合併した腎尿細管性アチドーシスの1例

東洋医科大学泌尿器科学教室（主任：井上武夫教授）

長 田 尚 夫

横浜市立大学医学部泌尿器科学教室（主任：高井修道教授）

穂 坂 正 彦

武 田 尚

RENAL TUBULAR ACIDOSIS COMBINED WITH GLYCOGEN
STORAGE DISEASE: REPORT OF A CASE

Takao OSADA

*From the Department of Urology, St. Marianna University, School of Medicine, Kawasaki, Japan
(Director: Prof. T. Inoue, M. D.)*

Masahiko HOSAKA and Takashi TAKEDA

*From the Department of Urology, Yokohama City University, School of Medicine, Yokohama, Japan
(Director: Prof. S. Takai, M. D.)*

This is a case report of renal tubular acidosis combined with bilateral renal calculi and glycogen storage disease (von Gierke's disease) seen in a 15-year-old girl.

She was admitted with chief complaint of hematuria and lumbar pain. On laboratory examinations, urinalysis revealed high pH in spite of the metabolic acidosis. Therefore, the effect of ammonium chloride on urinary pH and of sodium thio-sulfate on potassium clearance were examined, and the disorder of renal tubules to excrete H⁺ was proved. Histologic examination of a renal biopsy specimen showed no abnormality except slight inflammatory hypercellularity. Enzymatic assay for liver and kidney showed glucose-6-phosphatase deficiency.

The relationship between renal tubular acidosis and glycogen storage disease was briefly discussed.

緒 言

近年、腎における代謝機構が明らかになるにつれ、腎尿細管の先天異常が多く発見されつつある。腎尿細管性アチドーシス (renal tubular acidosis, 以下 RTA と略記する) はそのうち最も注目されている疾患である。

古くから、腎尿細管 転送障害を主体とした疾患群の存在が知られていたが、Lightwood¹⁾ (1935), Butler ら²⁾ (1936) によりはじめて腎石灰化症を伴う代謝性アチドーシスの症例を報告し、Albright ら³⁾ (1946) は骨軟化症、腎石

灰化症および代謝性アチドーシスを呈する疾患群を tubular insufficiency without glomerular insufficiency と命名した。その後 Pines ら⁴⁾ (1951) により RTA と改名され、以来腎尿細管障害に起因する代謝性アチドーシスは一般的にこの名称が用いられている。

われわれは最近両側腎結石を伴う RTA の症例を経験した。そして糖原病を合併していることを証明した。RTA が糖原病を合併しているという症例報告はいまだ見当たらない。そこで症例を報告するとともに、あわせて RTA の病態

について考察を試みた。

症 例

症 例：15才，女子。

主 訴：血尿，腰痛，嘔気。

家族歴：両親はいとこ同志の結婚，母方の祖父と父方の祖母が姉弟である。父母とも著患はない。同胞は4人で，長女は2才2カ月で肝疾患で死亡し，糖原病と診断されている。次女は報告症例である。3女はほぼ正常の発育を示す。長男は身体的，知能的発育が不良で体型は報告症例と類似している。

既往歴：報告症例の母体妊娠中は経過順調で，妊娠7カ月に乳腺炎に罹患した以外は著変なく，満期正常分娩であった。生下時体重 3,800 g，新生児黄疸は軽度で乳児栄養状態は良好，くびがすわったのが5カ月，7カ月ではい出し，11カ月ですわり，18カ月で起立，19カ月で歩行した。また5才に水痘，百日咳，6才に流行性耳下腺炎に罹患。8才にころんで左肘関節骨折。出生時より腹部膨満を認め，食欲不振があった。幼少時よりかぜをひきやすく，嘔吐を年3～4回くりかえしていた。小学校は知能遅延のため1年間就学を延期している。小学生時代より発育遅延が目だちはじめ，知能も遅れたままであった。11才のとき扁桃腺炎後全身倦怠を訴え，検尿の結果尿蛋白の陽性であることを指摘され（それまで尿蛋白はしばしば調べていたが陰性であった），ネフローゼを伴った腎炎と診断，3回にわたって小児科に入院した。

現病歴および経過：

肉眼的血尿，左側腹部痛および嘔気を主訴として東

横病院小児科に入院し，両側腎結石を指摘され，1969年5月13日泌尿器科へ転科した。

1969年5月左側の腰痛が強かったため左腎切石術をおこなった。手術前後に高度の代謝性アチドーシスを発見し，手術の影響によるアチドーシスとは考えられなかったため，手術創閉鎖をまって検査をすすめた。代謝性アチドーシスの原因について検索したところ，糖原病があることがあきらかにされた。さらに糖原病によるアチドーシスのみでは説明のつかない検査成績を得たので検討を加え，RTAであることをみいだした。

また右腎結石は1970年2月腎盂切石術により摘出した。退院後アルカリ剤経口投与により経過観察中であるが，アチドーシスは補正され電解質は正常に保たれている。また結石形成，腎石灰化の所見はまったくみられていない。

入院時現症：身長140 cm，体重31 kg，胸囲68 cm，頭位53 cm，上肢長左右ともに58 cm，下肢長左右ともに65 cmで標準にくらべ著しく小さい。顔貌はいわゆるdoll faceである。胸部は打聴診上異常はない。腹部は膨隆し，肝，脾腫大を認める。腎は両側触知しない。四肢は顔面，軀幹に比べて細い（Fig. 1）。

諸検査成績

血液一般検査：赤血球 400×10^4 ，色素88%，14 g/dl，白血球 5600，ヘマトクリット36%，網状赤血球4%，血小板数 26.3×10^4 ，血液像はとくに著変はなかった。

血液生化学的検査：血清総蛋白 8.7 g/dl，総コレステロール 238 mg/dl，A/G 0.8，血清蛋白分画アルブ

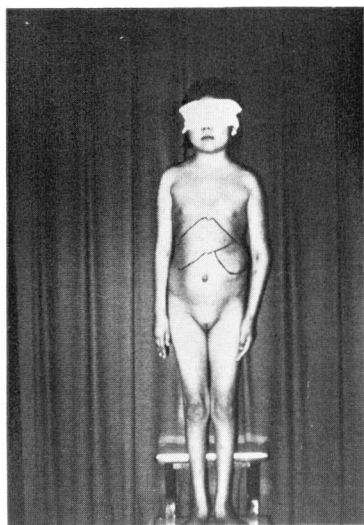


Fig. 1. Photograph of the patient.

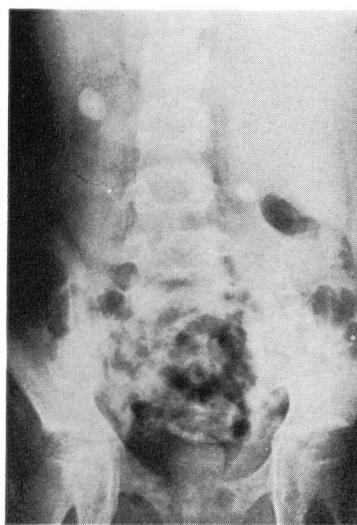


Fig. 2. Abdominal plain film, showing bilateral renal calculi.

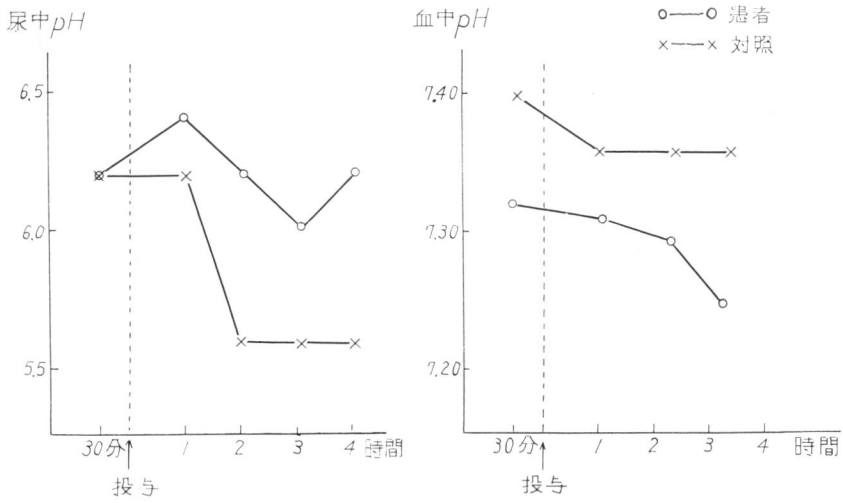


Fig. 3. NH₄Cl loading test (4g 経口投与).

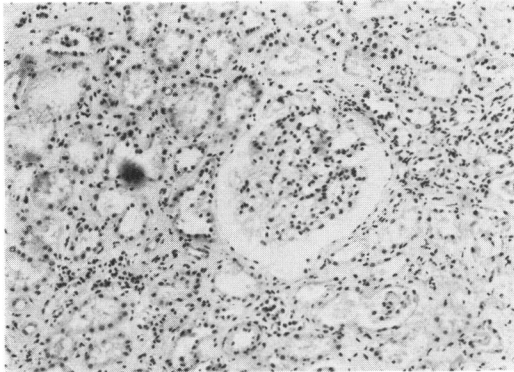


Fig. 4. Photomicrograph of the kidney (H-E stain).

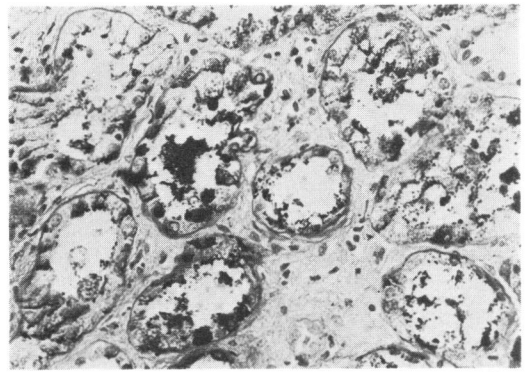


Fig. 5. Photomicrograph of the kidney (PAS stain).

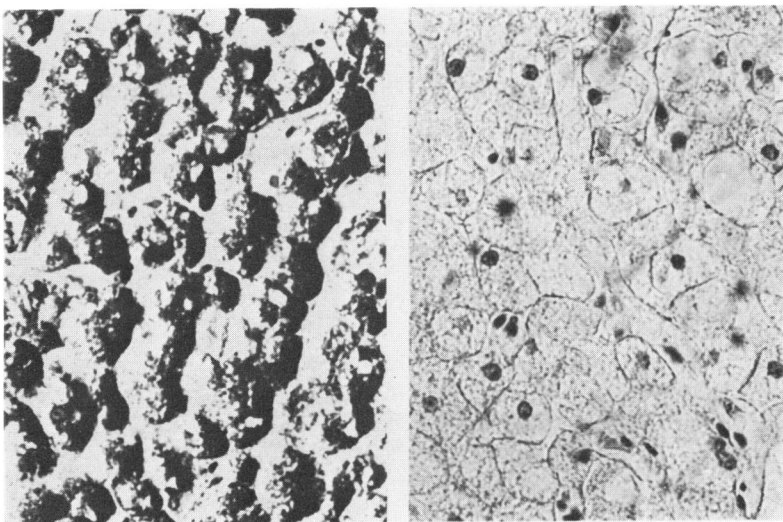


Fig. 6. Photomicrograph of the liver.
 Left : Darkly PAS stained granule in the hepatic cells.
 Right : After digestion with diastase, showing loss of PAS stained granule.

ミン 54.5%, α_1 グロブリン 3.0%, α_2 グロブリン 19.5%, β グロブリン 14.0%, γ グロブリン 9.0%, 尿素窒素 12.5 mg/dl, クレアチニン 0.6 mg/dl, 血清電解質 (数回にわたる測定範囲) Na 132~139 mEq/l, K 2.8~4.6 mEq/l, Cl 96~103 mEq/l, Ca 5.2~5.3 mEq/l, P 2.2~3.3 mg/dl. P が低値を示すことが多く, K がやや低値を示すことが多かった.

血糖検査: 空腹時 66 mg/dl. 低血糖であった. 血中乳酸値 74.6 mg/dl, 血中ピルビン酸値 3.9 mg/dl でいずれも高値を示した.

出血傾向検査: 出血時間 2分30秒, 凝固時間 5分30秒~7分00秒, 血餅収縮力17%, 赤血球抵抗最小4.2%最大0.08%, 毛細血管抵抗陰圧法 (±), プロトンビネテスト11秒, トロンボテスト32秒, Ca 再加時間37秒, プラスミン活性 (c-ACA 法) 0.1%.

血液化学肝機能検査: モイレングラハト 6, TTT 5, ZTT 3, CCF (-), GOT 26, GPT 12, LDH 200, アルカリフォスファターゼ 5.2, 酸フォスファターゼ 1.1.

尿一般検査: 蛋白(-)~(+), 定量 0~162 mg/dl, 糖 (-), アセトン (-), 赤血球 (10~無数), 白血球多数, 桿菌 (+)~(++).

尿生化学検査: pH 6.0, Na 51 mEq/l, K 3.1 mEq/l, Cl 76 mEq/l, Ca 5.2 mEq/l, NH_3 56 γ /dl, 総酸度 135. 尿中電解質は全体に低値で, NH_3 排泄量や酸度も低い.

血液ガス: pH 7.20, Pco_2 21.0 mmHg, Po_2 99.0 mmHg, HCO_3^- 8.2 mEq/l, CO_2 量 8.4 mM/l, base excess -20, O_2 saturation 95.5%. 強い代謝性アチドローシスを示す.

腎機能検査: 糸球体濾過値 100 ml/min, 腎血流量 895 ml/min, 腎血漿流量 608 ml/min, 濾過率 0.17. PSP 試験15分30%, 30分45%, 60分65%, 120分85%, Fishberg 濃縮試験最高 1015, レノグラムはA, Bともに正常であるがC部分の下降が遅延していた. 糸球体機能は正常であるが, 濃縮機能の異常が示すところより遠位尿細管機能が障害されていると考えられる.

レントゲン検査: 腹部単純撮影で両側腎部に結石をみとめた (Fig. 2). 静脈性腎盂撮影で腎盂像は両側とも良好に描出されたが, ネフログラムは両側とも大きく腎盂像もこれに比例して拡大しているが, 形態には異常はなかった. 四肢単純撮影は正常で, くる病, 骨軟化症の所見はなく, 全体に骨萎縮がはっきりしていた.

精神科における検査: ロールシャッハテストにより精神分化の未熟性が目立つ. 知能テストは田中・ビネ

ー式検査で IQ 79.

塩化アンモニウム負荷試験: Buchanan ら⁹⁾にしたがい塩化アンモニウム 4 g を投与して経時的に追求した. 投与後 6 時間まで尿および血液 pH を調べた. 尿 pH は対照においては 5.5 以下に低下したにもかかわらず, 症例では 6.0 以下に下降しなかった. 血液 pH は対照においてはほとんど変動しなかったが, 症例では下降した (Fig. 3).

チオ硫酸ソーダ負荷試験: 対照では 10.5 ml/min から 19.8 ml/min と K^+ クリアランスがわずかに上昇したが, 症例では 22.1 ml/min より 112 ml/min と急激な上昇をみた. 尿 pH はほとんど不変で 6.2~6.8 を動揺していた.

acetazolamide 負荷試験: 対照, 症例とも尿 pH は 6.5 前後から 8.5 と著明に上昇し, 両者に有意差はなかった.

副甲状腺機能: Howard ら¹⁰⁾の Ca 負荷試験に準じて 15 mg/kg の Ca 塩を 4 時間静脈内投与し, 血清および尿の Ca, P の変化をみた. 症例では Ca 負荷後に血清 Ca は変化なく, 血清 P は軽度上昇の傾向がみられたが著明ではなかった. 尿 Ca, P とともに排泄減少をみた. いっぽう % TRP は 62.8% であった. 両者とも副甲状腺機能亢進が疑える所見といえる.

結石成分: 赤外線分析法により, 大部分は蔞酸カルシウムで少量のリン酸カルシウムを混じていた.

生検所見

腎: 糸球体のボウマン氏囊肥厚がみられ硝子化した糸球体もみとめられる. 細胞成分増殖は著明ではないが軽度であった. 糸球体周囲間質にはリンパ球, 形質細胞など慢性炎症性細胞浸潤が軽度にあった. 尿細管は軽い拡張があり一部尿細管上皮の空胞変性をみとめる. 尿細管内腔にはエオジン好性顆粒様物質が貯留しているが, 円柱形成はない (Fig. 4). PAS 染色をおこなうと PAS 陽性顆粒が糸球体係蹄, 尿細管上皮にみとめられ, 尿細管内腔にもヘマトキシリンエオジン染色でエオジン好性顆粒様物質があったが, これは PAS 陽性であった. PAS 消化試験でこの陽性顆粒は消失するので, グリコーゲン顆粒と考えられる (Fig. 5).

肝: 肝細胞はほとんど著明な空胞変性を示し, 胞体は明るく小型の円形核を有し, ときには 2 核の細胞も出現している. 全体の構造は正常に保持されている. 門脈領域の線維性組織はやや増殖傾向を示しているが, 炎症所見や総胆管の増生などはみとめられない. PAS 染色で実質細胞内の著明な PAS 陽性顆粒の出現をみる. これは PAS 消化試験で消失するのでグリ

コーゲン顆粒と考えられる (Fig. 6).

組織化学的検査

腎: glucose-6-phosphatase 陰性
 phosphorylase 陽性
 SDH 減少
 LDH 軽度減少

肝: glucose-6-phosphatase 陰性
 SDH 減少
 LDH 正常

腎、肝ともに glucose-6-phosphatase の欠損が特徴的といえる。

酵素活性

腎、肝の glucose-6-phosphatase, α -1,4-glucosidase, phosphorylase を測定した。後2者は対照に比し有意差はなかったが, glucose-6-phosphatase は痕跡程度にしか証明されなかった。

glycogen 定量: 腎および肝に著明な glycogen 蓄積を証明した (Table 1)。

Table 1. Activity of enzyme and glycogen content.

I. 酵素活性

酵 素 名	μ moles glucose /100mg/hr	control rat liver
Glucose-6-phosphatase	Liver 1.91	13.8 (8.8 ~13.8)
	Kidney 0.5871	
α -1,4-glucosidase	Liver 1.61	0.568 (0.13~0.30)
	Kidney 0.238	
Phosphorylase	Liver 33.6	25.53
	Kidney 59.0	

II. Glycogen 定量

測 定 組 織	測 定 値	正 常 値
Muscle	1.977 g %	1.0~1.5 g %
Liver	10.245 g %	1.0~4.0 g %
Kidney	3.267 g %	

以上から糖原病 I 型 von Gierke 氏病の合併した RTA と診断した。

考 按

[A] Renal tubular acidosis (RTA)

RTA は一つの症候群であって, 尿細管の尿酸性化障害によるアチドーシスが本症の根本原因とされている。しかしその分類や病態生理などいまだ不明の点が多い。

従来より原疾患のない primary type と, 種々なる原疾患を伴う secondary type とがある。Huth⁷⁾, Lightwood⁸⁾ は本症をくわしく分析しているが, こ

では最近の分類として Dretler⁹⁾ のものをあげておく (Table 2)。secondary type をおこす疾患として Fanconi 症候群, Lowe 症候群, Wilson 病, galactosemia などの先天性代謝異常症が代表的なものとしてされている。

Table 2. Classification of RTA.

Primary RTA :

Transient

Permanent : complete and incomplete

Secondary RTA :

Toxins : heavy metals, out-dated tetracycline, amphotericin B and paraldehyde ingestion

Inherited metabolic disease : Wilson's disease, galactosemia, hereditary fructose intolerance, Fanconi syndrome and Lowe's oculo-renal syndrome

Hyperglobulinemias

Hypercalcemia

Hypokalemia

Medullary sponge kidney

Homotransplantation

Hyperthyroidism

本症の病態はきわめて特異的で通常 azotemia を伴わず, 尿細管, とくに遠位尿細管の特異的な機能障害によって尿酸性化障害がおこり, 代謝性アチドーシスを呈するものである。すなわち体液と尿細管腔との間の pH gradient を正常に確立できないのが本症の特質と考えられている。尿酸性化機構の障害は尿細管細胞内の先天性ないし後天性酵素異常による H⁺ 形成障害であるという考え方が支配的である。しかし酵素異常を否定するものも少なくなく, 尿細管細胞の H⁺ 排泄をおこなうのに必要なエネルギー供給機構の欠陥があるという考えもあり, こんごに残された問題である。

[B] 糖原病^{10~12)}

糖原病は糖原の代謝に関与する酵素の先天性欠損によって発症する一連の疾患である。糖原の合成分解に関する欠損酵素の種類によって現在7つの型が明らかにされている。本症は生体にとってもっとも重要な糖質代謝に関与する疾患のため, かなりの臨床的および生化学的報告がなされている (Table 3)。

生体における糖原代謝の大きな場は肝および骨格筋である。したがって糖原病として臨床的に認識しうる病態も, 肝または骨格筋の代謝異常であることが多い。すなわち肝における異常としての低血糖, 骨格筋

Table 3. Classification of glycogen storage disease (以倉¹¹⁾).

型 別	分類No.	通 称	主 な 罹 患 組 織
1. 糖原分解系酵素異常			
1) Phosphorylase deficiency			
(1) Liver	VI	Hers	肝, 白血球
(2) Muscle	V	McArdle	骨格筋
2) Amilo-1.6-glucosidase deficiency	III	Cori	肝, 骨格筋, 心筋, 白血球
3) Glucose-6-phosphatase deficiency	I	von Gierke	肝, 腎, 骨格筋, 赤血球
4) Phosphofructokinase deficiency			
5) Acid maltase deficiency	II	Pompe	全 身
2. 糖原合成系酵素異常			
1) Glycogen synthetase deficiency	VII	Spencer Peet	肝, 骨格筋
2) Amylo-1.4-1.6-transglucosidase deficiency	IV	Andersen	肝, 骨格筋, 心筋, 網内系

の異常としての運動持続能力の低下としてみとめられ、本症診断の端緒となる。

本邦における報告例も100例を越え、かならずしもまれな疾患ではない。すべてが酵素学的検索、糖原構造の決定が充分おこなわれていないが、圧倒的にI型が多いようである。HersによればI型が約1/3を占めていると述べている。

〔C〕 Renal tubular acidosis と糖原病との関連性

RTA と糖原病が合併していたという報告は、われわれが調べた限りでは見当たらない。

RTA は遠位尿細管の機能障害にもとづく尿酸性化障害によるものである。自験例では azotemia のないアチドーシスを発見し、高度の代謝性アチドーシスを示すにもかかわらず尿 pH は下降せず、尿細管の H⁺ 分泌障害を疑ったものである。一方、H⁺、Na⁺ 負荷試験ならびに濃縮力低下が特徴的な腎機能検査は遠位尿細管の1次的 H⁺ 分泌障害であるという考えに合致する。腎生検材料による組織学的検査では、少なくとも光学顕微鏡の範囲内で特異的な異常を認めず正常に近い。とすると自験例は primary RTA の分類にはいり、特発性となる。

一方、糖原蓄積は腎の各所にみられ、とくに遠位尿細管に限局するものではない。酵素活性も生検という限られた材料では部位による定量的比較ができないので、遠位尿細管の G-6-P-ase 欠損がとくに著明であると断定しにくい。したがって RTA と糖原病とはいちおう無関係のように思える。しかし Yaffe ら¹³⁾は RTA 腎の Krebs cycle 系諸酵素の低下をみとめ、H⁺ 分泌障害の可能性に言及している。また尿細管上皮細胞と尿の H⁺ 濃度勾配を維持するエネルギー供給機構の異常が、RTA の病態であるという考えも支持されている。

以上の考えから糖原病の酵素欠損により、ブドウ糖

の利用がうまくおこなわれずとすれば、RTA と糖原病との関係は全く無視できないかもしれない。従来 primary type といわれた RTA はある種の酵素欠損によるエネルギー供給機構の異常であることが推定できるのではないかという意味で、自験例は興味ぶかい。

結 語

両側腎結石を伴う15才女子の RTA 症例を報告した。糖原病 I 型 von Gierke 病を合併していた。

本論文の要旨は、第10回日本先天異常学会で発表した。

稿を終るにあたり、ご助言、ご協力をいただきました東横病院小児科老川忠雄部長、昭和医大小児科柳沢尚義先生、ならびに病理組織学的所見に関してご教示くださった横浜市立大学医学部第2病理学教室原田昌興先生に感謝いたします。

文 献

- 1) Lightwood, R.: Communication to British Pediatric Association. Arch. Dis. Child., 10: 205, 1935.
- 2) Butler, A. M., Wilson, J. F. and Farber, S. J.: Dehydration and acidosis with calcification at renal tubules. J. Pediatrics, 8: 489~490, 1936.
- 3) Albright F., Burnett, C. H., Parson, W., Reifenstein, E. C. and Roos, A.: Osteomalacia and late rickets. Medicine, 25: 399~405, 1946.
- 4) Pines, K. L. and Mudge, G. H.: Renal

- tubular acidosis with osteomalacia: Report of three cases. *Am. J. Med.*, **11**: 302~311, 1951.
- 5) Buchanan, E. V. and Komrower, G. M.: The progress of idiopathic acidosis in infancy with observations on urine acidification and ammonia production in children. *Arch. Dis. Child.*, **33**: 532~535, 1958.
- 6) Howard, J. E., Hopkins, J. R. and Connor, T. B.: On certain physiologic response to intravenous injection of calcium salts into normal, hyperparathyroid and hypoparathyroid persons. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, **13**: 1~19, 1953.
- 7) Huth, E. J., Webster, G. D. and Elkinton, J. R.: The renal excretion of hydrogen ion in renal tubular acidosis. An attempt to detect latent cases in a family, comments on nosology, genetics and etiology of the primary disease. *Am. J. Med.*, **29**: 586~598, 1960.
- 8) Lightwood, R. and Butler, N.: Decline in primary infantile renal acidosis: Aetiological implications. *Brit. Med. J.*, **30**: 855~857, 1963.
- 9) Dretler, S. P., Coggins, C. H., McIver, M. A. and Thier, S. O.: The physiologic approach to renal tubular acidosis. *J. Urol.*, **102**: 665~669, 1969.
- 10) Cornblath, M. and Schwartz, W. B.: Disorders of carbohydrate metabolism in infancy, Vol. III in the series, Major problem in clinical pediatrics. Disorders of glycogen metabolism. 115~161. W. B. Saunders Company, Philadelphia and London. 1967.
- 11) 以倉友治：糖原病，最新医学，**24**：1161~1164, 1969.
- 12) 垂井清一郎・以倉友治・島 健二・近藤七郎・榎谷郁郎・沢田憲志・木谷照夫・野中共平・森脇 要：糖原病の研究，日本臨床，**22**：1578~1590(その1)，1742~1758(その2)，1964.
- 13) Yaffe, S. J., Craig, J. M. and Fellers, F. X.: Studies on renal enzymes in a patient with renal tubular acidosis. *Am. J. Med.*, **29**: 168~175, 1960.

(1972年4月6日受付)