

- 4 van Eeghen AM, van Gelderen I, Hennekam RCM. Costello syndrome: report and review. *Am J Med Genet* 1999;82:187-93.
- 5 Szalai S, Becker K, Tarok E. Costello syndrome with decreased glucose tolerance. *Eur J Dermatol* 1999;9:533-6.
- 6 Say B, Gucsovas M, Morgan H, York C. The Costello syndrome. *Am J Med Genet* 1993;47:163-5.
- 7 Di Rocco M, Gatti R, Gandullia P, Barabino A, Picco P, Borrone C. Report on two patients with Costello syndrome and sialuria. *Am J Med Genet* 1993;47:1135-40.
- 8 Yoshida R, Fukushima Y, Ohashi H, Asoh M, Fukuyama Y. The Costello syndrome: are nasal papillomata essential? *Jpn J Hum Genet* 1993;38:437-44.
- 9 Yetkin I, Ayyaz G, Arslan M, Yilmaz M, Cakir N. A case of Costello syndrome with endocrine features. *Ann Genet* 1998;41:157-60.
- 10 Pratesi R, Santos M, Ferrari I. Costello syndrome in two Brazilian children. *J Med Genet* 1998;35:54-7.
- 11 Kerr B, Eden OB, Dandamudi R, Shannon N, Quarrell O, Emmerson A, Ladusans E, Gerrard M, Donnai D. Costello syndrome: two cases with embryonal rhabdomyosarcoma. *J Med Genet* 1998;35:1036-9.
- 12 Johnson JP, Golabi M, Norton ME, Rosenblatt RM, Faldman GM, Yang SP, Hall BD, Fries MH, Carey JC. Costello syndrome: phenotype, natural history, differential diagnosis, and possible cause. *J Pediatr* 1998;133:441-8.
- 13 Assadi FK, Scott CI, McKay CP, Nicholson L, Cafane M, Hopp L, Fattori DA. Hypercalcaemia and urolithiasis in a case of Costello syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999;13:57-9.
- 14 Chen YT, Burchell A. Glycogen storage disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1995:935-65.
- 15 Lurie IW. Genetics of the Costello syndrome. *Am J Med Genet* 1994;52:358-9.
- 16 Czeizel AE, Timar L. Hungarian case with Costello syndrome and translocation t(1,22). *Am J Med Genet* 1995;57:501-3.
- 17 Suri M, Garrett C. Costello syndrome with acoustic neuroma and cataract. Is the Costello locus linked to neurofibromatosis type 2 on 22q? *Clin Dysmorphol* 1998;7:149-51.
- 18 Yang-Feng TL, Zhang K, Yu J, Yang BZ, Chen YT, Koo FT. Assignment of the human glycogen debrancher gene to chromosome 1p21. *Genomics* 1992;13:931-4.

代謝性筋疾患

杉江秀夫¹⁾/杉江陽子²⁾

[SUMMARY] 代謝性筋症は先天的なATP産生の障害により、骨格筋細胞へのエネルギー供給が破綻することにより起こる。グリコーゲン(グルコース)、脂肪酸は重要なエネルギー源であり、この基質を分解できない先天性の障害が主な基礎疾患である。2つの大きな症状として運動負荷に由来する筋痛、筋硬直、ミオグロビン尿症をきたす症状群と、筋力低下を示す症状群の2群が臨床症状として認められる。代謝性筋症はその代謝の障害部位を診断し理解することで、筋細胞のエネルギー供給の破綻につながるような生活指導を十分に行い、重篤な合併症を予防することが大切である。〔臨床検査 46: 479-486, 2002〕

[KEYWORDS] 代謝性ミオパチー(筋症)、横紋筋融解症、ミオグロビン尿症

はじめに

代謝性筋疾患は遺伝性素因により、基質を分解しエネルギー産生にかかわる酵素蛋白欠損を主とする異常により(1)筋収縮に必要なエネルギー供給ができない場合および(2)代謝されない物質の蓄積による臓器障害による症状を示す疾患である。したがって、症状の発現は運動負荷、発熱による代謝亢進などが主誘因となり、症状は筋力低下、筋緊張低下、筋痛、筋硬直、ミオグロビン尿、臓器肥大などがみられる。臨床症状、特に筋症状により2つのカテゴリーに分けることができ、この分類は臨床上有用である(図1)。(1)糖原病、(2)脂質代謝異常症、(3) β -酸化酵素異

常症、(4)ミオアデニル酸デアミナーゼ欠損症、(5)横紋筋融解症、(6)悪性高熱症、(7)ミトコンドリア異常症が主要な原因疾患である。なおミトコンドリア異常症は他稿で詳述されるので参照されたい。また遺伝子変異が同定されているものについては日本人における好発変異のみについて記述した

筋型糖原病

糖原病はグリコーゲン分解に関与する酵素の先天的欠損により組織などにグリコーゲンが蓄積する疾患を指している。そのなかで筋症状を呈する糖原病の病型を筋型糖原病と呼ぶ。しかし筋型糖原病のすべてが筋細胞にグリコーゲンが蓄積しているわけではなく、組織学的には全く正常の場合もある。骨格筋では筋収縮のためのエネルギー供給が課題であるのに比べて、肝臓での解糖の目的は主にグルコースを供給するもので、この点、骨格筋における解糖と肝臓でのそれとは目的性に特徴がある。なおII型は嫌気性解糖系の経路とは異なったりソゾーム内でのグリコーゲン分解異常であり、他の筋型ミオパチーとは症状および臨床生化学的にも異なっている。現在までのところ筋型糖原病と分類できる酵素欠損症は12種類である(表1, 図2)。2002年に行った筋型糖原病の全国調査およびわれわれの経験を比較すると、筋型糖原病の頻度はII, III, V型の3種類で約70%を占めている(表2)。糖原病の病型の命名は糖原病VII型までは受け入れられているが、それ以外はや

1) SUGIE Hideo 浜松市発達医療総合センター小児神経科・所長

2) SUGIE Yoko 浜松医科大学小児科

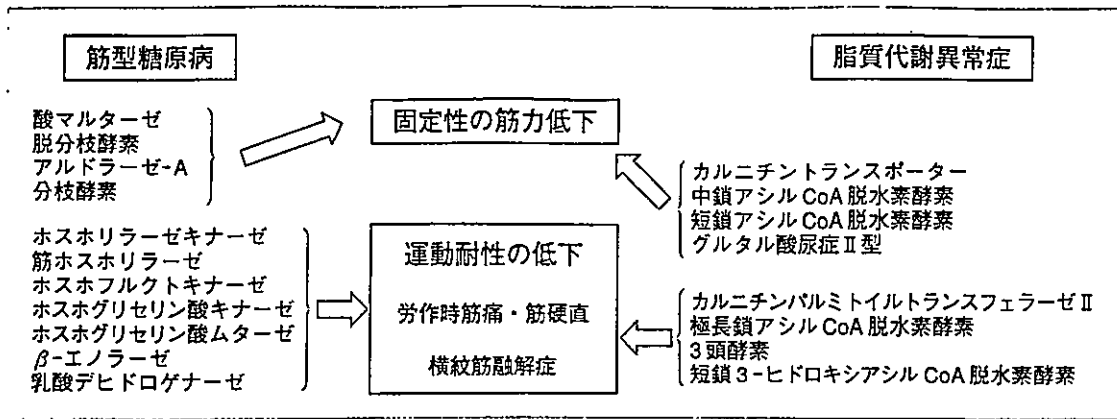


図1 代謝性筋症の臨床症状と疾患—臨床症状からみた原因疾患〔文献5〕より改変して引用

表1 筋型糖原病の分類

病型	欠損酵素	蓄積グリコーゲン構造	診断によく利用される組織
糖原病II型	酸マルターゼ	正常	筋, 末梢血リンパ球, 線維芽細胞
糖原病III型	脱分枝酵素	リミットデキストリン	肝臓, 白血球, 赤血球, 筋
糖原病IV型	分枝酵素	アミロペクチン様	筋, 肝臓, 白血球, 赤血球, 線維芽細胞
糖原病V型	筋ホスホリラーゼ	正常	筋
糖原病VII型 (PFK)	ホスホフルクトキナーゼ	正常	筋
糖原病VIII型 (PBK)	ホスホリラーゼキナーゼ	正常	筋
糖原病IX型 (PGK)	ホスホグリセリン酸キナーゼ	正常	筋, 赤血球, 白血球, 線維芽細胞など
糖原病X型 (PGLM)	ホスホグリセリン酸ムターゼ	正常	筋
糖原病XI型 (LDH)	乳酸デヒドロゲナーゼ	正常	筋, 血清(電気泳動パターン)
糖原病XII型	アルドラーゼ-A	正常	筋
糖原病XIII型	β -エノラーゼ	正常	筋
PGM欠損症	ホスホグルコムターゼ	正常	筋

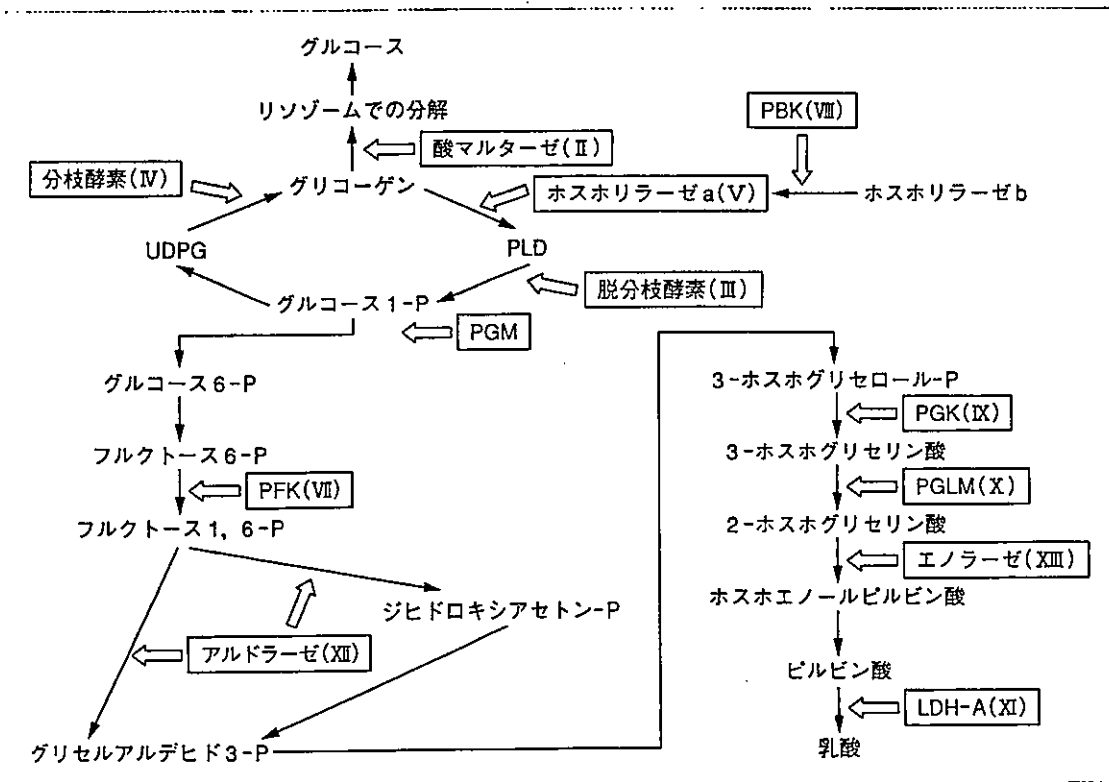


図2 解糖経路

表2 筋型糖原病全国調査および浜松市発達医療総合センターにおける筋型糖原病の頻度

筋型糖原病型	全国調査 (1991~2001)	浜松市発達医療 総合センター (1989~2001)
II	35	31
III	20	19
IV	5	3
V	22	38
VII	7	3
VIII	—	5
IX	6	5
X	2	—
XI	—	—
XII	—	—
XIII	—	—
PGM	2	2
計(人)	99	106

(全国調査は厚生労働省精神神経疾患研究委託費「清水班」による)

表3 部分的阻血下前腕運動試験の手技

<p>30分以上安静臥床させた後に実施する。</p> <p>(1) 反対側(通常左側)より試験前の採血を行う。</p> <p>(2) 検査側(通常右側)の手首に細いマンシエットを巻き、圧を200 mmHgに固定する。</p> <p>(3) 上腕にマンシエットを巻き、圧を中間血圧(最大血圧+最小血圧/2)に固定する。</p> <p>(4) 握力計(またはゴム球)を握る運動を1秒に1回ずつ120回2分間行わせる。</p> <p>(5) 10秒ごとくらいに握力計の目盛を記録、または運動負荷が正確に行われているか確認する。</p> <p>(6) 運動終了と同時に上腕のマンシエットの圧を200 mmHgに上げてそのまま2分間固定。</p> <p>(7) 肘動脈から翼状針にて採血し直ちに上腕の圧を0に戻す。</p> <p>(8) 翼状針を留置したままその後1~2分ごとに採血し、通常運動終了後6分まで採血する。</p> <p>(9) 採血が終了すれば手首の圧を0に戻し針を抜去して検査は終了する。</p> <p>(10) 乳酸、ピルビン酸、アンモニアを測定する。</p>
--

(垂井による部分的阻血下前腕運動試験)

表4 前腕阻血試験による代謝性筋症の鑑別

	乳酸	ピルビン酸	アンモニア
正常対照	3~4倍	3~4倍	3~5倍
筋型糖原病	上昇なしまたは2倍以下	上昇なしまたは2倍以下	正常反応
ただし下記を除く			
ホスホリラーゼキナーゼ	正常反応または2~3倍	正常反応または2~3倍	正常反応
酸マルターゼ	正常反応	正常反応	正常反応
乳酸デヒドロゲナーゼ	上昇なし	正常反応または異常な上昇	正常反応
脂肪酸代謝異常	正常反応	正常反応	正常反応
ミトコンドリア異常症	正常反応	正常反応	正常反応
ミオアデニル酸デアミナーゼ	正常反応	正常反応	上昇なし

[文献3)を改変して引用]

や混乱がある。現状では酵素名を用いてその欠損症と記載したほうがよいと思われるが、本稿ではDiMauroに準じた命名法を用いている。

1. 筋組織化学

組織化学的特徴は筋細胞内のグリコーゲンの蓄積による空胞の形成である。空胞に一致してperiodic acid Schiff(PAS)陽性物質(糖原)が蓄積している。しかし組織化学的になんら異常を示さないものもある。

2. 臨床症状

病型により異なるが主症状として(1)運動負荷で誘発される筋硬直、筋痛、ミオグロビン尿症、(2)固定性または進行性の野筋力低下、(3)基質の蓄積(主にグリコーゲン)による臓器障害、臓器の肥大、(4)貧血、溶血、中枢神経症状などがある。

る。

3. 診断

臨床生化学では高クレアチンキナーゼ(CK)血症が通常みられるが、安静により正常値まで下がることもあり、活動状況により変動する。また、臨床生化学診断で重要なのは前腕阻血試験で、垂井による部分的阻血下前腕運動試験が行われている。運動負荷後の血中乳酸、ピルビン酸、アンモニアを測定する。正常では乳酸、アンモニアの上昇がみられるが(前値の2.5~3倍以上を正常)、上昇をみないときは前者では嫌気性解糖系の異常が、後者ではプリン代謝の異常が示唆される(表3, 4)。なお乳酸デヒドロゲナーゼ欠損症ではピルビン酸の異常な上昇が認められるにもかかわらず、乳酸が上昇しないことで診断ができる。診断

には生化学的に酵素診断が必要であるが、筋組織以外にも血球などを用いることも可能である(表1)。

4. 各疾患について

1) 糖原病Ⅱ型(Pompe病; 酸マルターゼ欠損症)

症状: 発症年齢, 予後から乳児型, 小児型, 成人型の三型がある。乳児型は重篤で筋力低下, 筋緊張低下, 巨舌, 肝腫大などをみとめ, 心不全症状で早期に死亡する。心電図のPR間隔の短縮が特徴的である。小児型は筋力低下が徐々に進行し呼吸筋の筋力低下も進行する。成人型では筋力低下が認められ, 肢体型筋ジストロフィー症と類似した症状を示す。呼吸筋の障害もみられる。

診断: 生化学的には筋組織, リンパ球, 尿で酸マルターゼ(A)を測定し欠損を証明する。中性マルターゼ(N)も同時に測定することが望ましく, A/N比をみることにより保因者診断も可能である。酵素補充療法の有効性が報告され今後期待できる治療法である。

2) 糖原病Ⅲ型(Forbes-Cori病, グリコーゲン脱分枝酵素欠損症)

症状: 低血糖, 肝腫大などの肝症状を乳児期に呈し筋症状は認めない肝臓型と筋力低下を様々な程度で呈し, 年齢が高くなるほど増悪してくる肝筋型がある。血清CK値はミオパチー症状を伴う例では上昇する。また, 筋症状を示す症例では年齢が上がるほど心筋障害も合併することが多い。従来予後は良好とされていたが, 肝筋型では心臓症状が重篤で死亡する例もあるので注意が必要である。

診断: 組織化学的には筋細胞内に著明な空胞を形成する。臨床生化学的には空腹時のグルカゴン負荷試験では血糖の上昇がみられないのに反し, 食後には上昇がみられる。脱分枝酵素はアミロ-1,6-グルコシダーゼと α -1,4-グルカントランスフェラーゼの2つからなる複合酵素で, 欠損症には両酵素が欠損する場合と, それぞれ一方の欠損症があり測定法によっては診断を見誤ることが稀にある。欠損酵素の臓器特異性, 生化学的な違いからⅢa, b, dの3型がある。筋症状はⅢa, Ⅲd型にみられる。

3) 糖原病Ⅳ型(Andersen病, グリコーゲン分枝酵素欠損症)

肝障害をきたす糖原病として報告される例が多いが, 筋症状を示す病型が報告されるようになった。病型としては肝硬変型, 非進行性肝型, 致死新生児神経・筋型, 乳児筋・肝型, 成人ポリグルコサン小体病の5型がある。致死新生児神経筋型は新生児期から重篤な呼吸障害, 筋力低下を認め致命的な経過をたどる。診断は赤血球でグリコーゲン分枝酵素を測定することで可能である。

4) 糖原病Ⅴ型(McArdle病, 筋ホスホリラーゼ欠損症)

症状: 典型的には運動時の筋肉痛, 筋硬直, 横紋筋融解症である。稀な臨床型として新生児致死型, 乳児型, あるいは進行性の筋症状を示す例, 無症候型など非典型例もある。筋症状が出現していてもそのまま運動を続けていると症状が軽快するセカンドウィンド現象が約半数にみられる。

診断: 組織化学でホスホリラーゼ染色を行えば, 無染であることで診断できる。また, 運動負荷によって細胞内に乳酸が産生されないため酸性化が起こらず, 蓄積したADPが分解して筋原性高尿酸血症がみられる。また, 日本人における本症では好発遺伝子変異があり, エクソン17の1コドンの(TTC)欠失(708/709 delTTC)が約50%に認められる。ホスホリラーゼ蛋白はビタミンB₆と筋細胞内で結合しているため, 本症では二次的にビタミンB₆欠乏状態にあり, 経口によるビタミンB₆の補充療法が試みられている。

5) 糖原病Ⅶ型(垂井病, ホスホフルクトキナーゼ欠損症)

症状: 垂井により初めて報告された欠損症で, 症状は糖原病Ⅴ型と類似する。血液検査で溶血がある点が異なっている。頻度は比較的稀な欠損症である。PFKは4量体でM(筋), L(肝), P(血小板)の3種類のサブユニットからなっている。筋はM4で赤血球はMとLのハイブリッドである。したがって, 溶血, 赤血球寿命の短縮などもきたしてくる。稀ではあるが, 乳児型が報告されている。症状は多彩で心筋, 中枢神経症状などがみられる。理由は不明であるが, 乳児型では溶血はみられない。

診断: 臨床症状のみではⅤ型との鑑別は困難

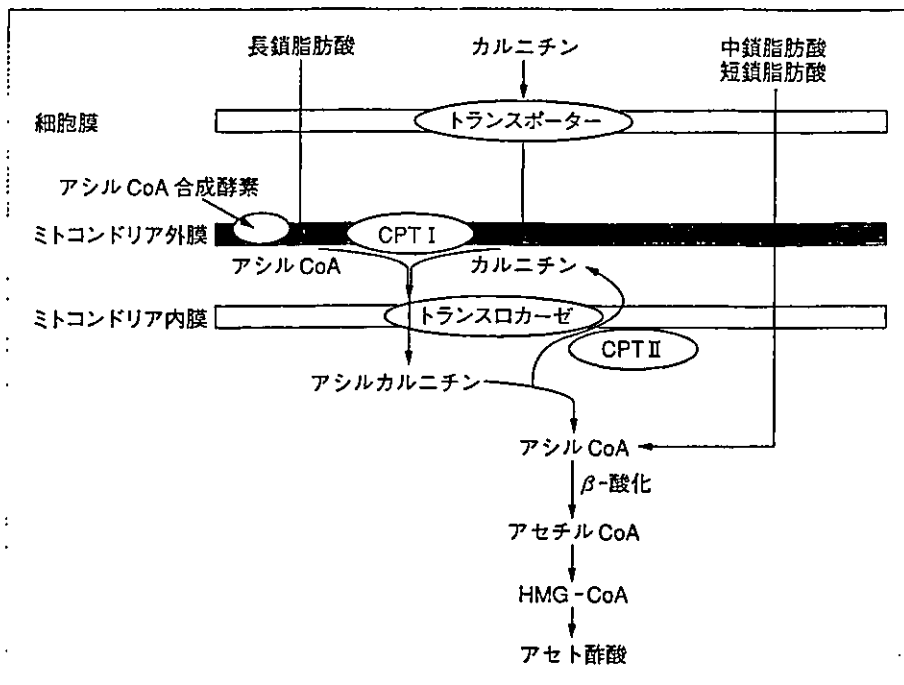


図3 脂質代謝経路
〔文献3〕より改変して引用〕

である。筋組織化学でホスホフルクトキナーゼ染色を行えば無染であることで診断できる。V型と同様筋原性高尿酸血症がみられる。

6) 糖原病Ⅷ型(ホスホリラーゼキナーゼ欠損症)

臨床的には4病型に分けられる。肝型、筋型、心筋型、肝筋型で遺伝的にはX-連鎖性と常染色体劣性の遺伝形式がある。筋型は主に成人発症が多く労作時の筋痛、筋硬直、ミオグロビン尿症であり、大部分が男性である。筋型の診断は筋肉を用いないと診断不能である。予後は比較的良好であり、乳児期の低血糖発作も認めない。ホスホリラーゼキナーゼは α (α_L , α_M), β , γ , δ の4つのsubunitからなっている。筋型は α_M , または β subunitの遺伝子異常による症例が報告されている。

以下の7)から13)は近年新たに見いだされた筋型糖原病で筋組織化学的に変化が乏しいのが特徴である。

7) 糖原病Ⅸ型(ホスホグリセリン酸キナーゼ欠損症)

伴性劣性遺伝形式をとり、患者は男性である。本欠損症は非球状赤血球症性貧血の一型と考えられていたが、DiMauroらが溶血を伴わず再発性のミオグロビン尿症を示した例を報告してから、

筋症状の本酵素欠損の症状であることが判明した。溶血性貧血を示す溶血型と筋症状を示す筋型および両者を示す混合型の3型がある。筋型の主症状は運動時の筋硬直、筋肉痛、ミオグロビン尿症である。他の糖原病と異なる特徴として、中枢神経症状(精神遅滞、てんかんなど)を伴うことが多い。ホスホグリセリン酸キナーゼは、睾丸を除きすべての組織に発現しているにもかかわらず、溶血の合併の有無、筋症状の合併の有無など症状が均一ではない理由は不明である。

8) 糖原病Ⅹ型(筋ホスホグリセリン酸ムターゼ欠損症)

症状は筋症状のみを呈し、労作時の筋肉痛、ミオグロビン尿症であるが報告例はまだ少ない。ホスホグリセリン酸ムターゼは2量体で3種類のアイソザイムからなり(MM, MB, BB), 筋肉はMMが95%を占めている。

9) 糖原病Ⅺ型(乳酸デヒドロゲナーゼAサブユニット欠損症)

運動時の筋硬直、ミオグロビン尿症などを示すが、男女に共通する症状として、夏季に増悪する四肢伸側の魚鱗癬様の紅斑が認められる。臨床検査で血清CKの上昇に比べ不釣り合いに血清LDHの上昇が軽度である。血清のCK/LDHは異常な高値を示すのが(正常は0.5以下)特徴であ

る。LDHは4量体で筋肉にはA-サブユニットが優位で、本欠損症での筋残存酵素活性はB-サブユニットに由来する。血清LDHの電気泳動でAサブユニットを認めないことで診断が可能である。

10) 糖原病Ⅶ型(アルドラーゼ-A欠損症)

4歳男児で報告された運動時の筋痛、発熱時の筋力低下を主症状とする。アルドラーゼには3種類のアイソザイムがあり、Aは骨格筋、Bは肝臓、腎臓、小腸、Cは神経組織に存在している。この病型は溶血症状を伴うものと伴わないものがあり、病態についてはまだ不明な点が多い。

11) 糖原病Ⅷ型(β -エノラーゼ欠損症)

46歳男性の報告で、症状は労作時筋痛、筋力低下である。報告された症例は成人発症で、小児期には特に異常は認めていない。

12) ホスホグルコムターゼ欠損症

現在までに4例の報告があるが、筋生検が行われているのは3例である。組織学的にはグリコーゲンの蓄積が認められている。症状は多様であり、筋力低下、歩行障害、脳症症状などがある。症例数も少なく今後検討が必要な筋型糖原病である。

脂質代謝異常に伴う代謝性ミオパチー(図3)

脂肪酸の代謝障害に起因する筋症状をきたす場合を言う。筋型糖原病に比較すると症状は多彩で、全身疾患の一部症状と考えるべきであろう。

1. カルニチン欠損症

カルニチンは長鎖脂肪酸をミトコンドリア内へ転送するのに必要な物質で、その欠損はエネルギー代謝に重篤な影響を及ぼす。カルニチン濃度の測定は血中、尿、充実臓器などで行われるが、一般的には血中のカルニチンを測定することが多く、臨床上也重要な情報が得られる。血中フリーカルニチン値が $20 \mu\text{mol/l}$ 以下、アシルカルニチン/フリーカルニチン比が0.4以上あればカルニチン代謝のうえからは明らかな異常と考えられる。カルニチン欠損には一次性と二次性がある。一次性には臨床病型が大きく3種類あり、乳児全身型、心筋症型、骨格筋型である。しかしそれぞ

れの症状には重なりがある。骨格筋型は慢性(進行性?)の筋力低下、筋萎縮、ときに反復性のミオグロビン尿症などがみられ、筋組織化学では脂肪滴の著明な増加がみられる。全身型では急性脳症のような病像を呈する例と心筋症を合併する例がある。病因はカルニチン転送異常症(カルニチントランスポーター欠損症)によると考えられ、最近その遺伝子であるOCT2の遺伝子変異が報告されている。二次性では脂肪酸代謝異常症、先天性有機酸代謝異常症、薬物性、腎尿細管障害、栄養障害、肝障害などが原因でカルニチン欠乏状態が二次的に起こる場合をいう。

2. 脂肪酸転送障害

脂肪酸の転送にかかわる障害はカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ(CPT)欠損症とカルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ(CACT)欠損症である。

1) CPT欠損症

CPT I欠損症およびCPT II欠損症がある。CPT IとCPT IIは全く異なる蛋白で、ミトコンドリア内での局在も異なる。CPT Iには臓器特異性のアイソザイムがあり筋型と肝型に分類されるが、欠損症として報告のあるのは肝型である。CPT II欠損症は肝臓や心筋が侵される重篤な乳児型と骨格筋が障害される骨格筋型がある。乳児型は生下時より低ケトン性低血糖、痙攣、肝肥大、心肥大、中枢神経症状が進行して死亡する。骨格筋型では運動時の筋硬直とミオグロビン尿症を呈するが、高年齢では固定的な筋力低下を呈することもある。誘発因子として絶食、運動、寒冷暴露、感染、心因性ストレスなどがある。生検筋の組織化学で脂肪滴の増加は約10%にみられるのみである。欧米では横紋筋融解症の原因疾患として比較的頻度が高いと考えられているがわが国では頻度は多くない。

2) CACT欠損症

肝臓、腎臓、骨格筋などに広汎な脂肪沈着がみられる。出生直後から徐脈、痙攣、無呼吸などがみられ、低ケトン性低血糖、高アンモニア血症などもみられる。症例数は少ない。

3. β -酸化酵素異常症

β -酸化系はブドウ糖、グリコーゲンを利用するエネルギー産生系からのエネルギー供給が消費

に間に合わない際に動員される代謝系で、通常は無症状にみえても様々な負荷がかかるときに代謝不全が前景に出て発症する。β-酸化からのエネルギー供給に依存性の強い臓器、例えば、肝臓、心筋、骨格筋、中枢神経、腎臓などの症状が様々な関連で臨床症状として現れてくる。筋症状を示す例は発症が比較的遅い年長者に多い。β-酸化酵素異常症を診断するには多様な症状から可能性を疑うことが重要で、確定には酵素診断法が行われるが、基質が入手困難なものもあり、尿中有機酸分析(特に症状発現時)、や最近有望とされる血中アシルカルニチンプロファイルの分析は、これらの疾患の診断に有用である。種々の欠損が同定されているが、筋症状を呈する報告のある主なものについて記述する。新生児期の低緊張などは他の随伴症状があり本稿では筋症状から除外した。

1) 長鎖β-酸化スパイラル系障害

(1) 長鎖アシル CoA 脱水素酵素(VLCAD)欠損症

症状には多様性があるが、心筋症が約90%の患者に認められる。臨床病型は3型あり、重症小児型(重症型)、軽症小児型(中間型)、成人型(筋型)に分けられる。小児型では低ケトン性低血糖、肝機能異常、筋緊張低下、心筋症などであるが、成人型では思春期以降に発症する筋痛、ミオグロビン尿症、横紋筋融解症などの骨格筋の症状を主体とする。診断には血清アシルカルニチンプロファイルを検索し、C14:1のアシルカルニチンが上昇していることが特徴である。現在、極長鎖脱水素酵素を測定する基質は手に入らないため、組織を用いた酵素活性測定では VLCAD が基質特異性をもつ C16(パルミトイル CoA)を基質として酵素活性を測定する。ウエスタンブロット法で VLCAD の蛋白を検索すると欠損症でありながら蛋白が存在する例もあり注意が必要である。

(2) 長鎖3-ヒドロキシアシル CoA 脱水素酵素(LCHAD)欠損症および三頭酵素欠損症

両者の臨床症状は類似している。新生児期に発症する例では、嘔吐、意識障害、肝障害がみられるが、年長児、成人では横紋筋融解症などの筋症状がみられる。

表5 横紋筋融解症の原因

- | |
|------------------------|
| (1) 外傷, クラッシュ症候群 |
| (2) 代謝性筋症 |
| (3) 感染症 |
| (4) 進行性筋ジストロフィー症 |
| (5) 炎症性筋疾患 |
| (6) 発達障害児, 特に筋緊張異常を持つ例 |
| (7) 薬剤性 |

2) 短・中鎖β-酸化スパイラル系障害

(1) 中鎖アシル CoA 脱水素酵素(MCAD)欠損症, 短鎖アシル CoA 脱水素酵素(SCAD)欠損症

報告されている症例の筋症状は主に筋力低下であり、長鎖β-酸化スパイラルにみられるような筋症状とは異なっている。

(2) 短鎖3-ヒドロキシアシル CoA 脱水素酵素(SCHAD)欠損症

病型としては肝型と筋型がある。筋型は思春期に発症する筋痛、再発性の横紋筋融解症である。

4. ミオアデニル酸デアミナーゼ欠損症

一次性のもは運動後の筋痛、筋硬直、ミオグロビン尿症である。症例は稀であるが、日本で報告されている例では筋力低下と筋萎縮が認められている。本酵素の低下は二次性に様々な筋疾患で認められる。本酵素欠損が実際に病的意義(特に筋症状に対して)があるのかどうかは議論があるところである。一次性では前腕阻血試験で乳酸は正常に上昇するのに反し、アンモニアは上昇しない。

5. 横紋筋融解症

横紋筋融解症は様々な原因で骨格筋が急速に大量に変性壊死に至る疾患である。ミオグロビンは骨格筋、心筋にのみ含まれる分子量18,000のヘム蛋白で何らかの原因で筋細胞の大量崩壊が起こると筋細胞から漏出したミオグロビンによりミオグロビン血症をきたす。その結果、ミオグロビンが尿中に異常排泄されることにより、尿細管障害を起こし、また腎内血流障害を起こすため、ミオグロビン尿症性腎不全をきたすと考えられる。横紋筋融解症の主な原因は表5にまとめた。組織化学的には急性の広範な筋壊死がみられることもあるが意外に軽微な変化のみのこともあり、おそらく、筋生検の時期にもよるのではないかと考えら

れる。われわれの分析では、横紋筋融解症確実例に限って、解糖系酵素、ミトコンドリア呼吸鎖、 β -oxidation, カルニチン, CPT, AMP-deaminase を分析したところ、約 30% に先天代謝異常が同定できた。

6. 悪性高熱症

全身麻酔の重篤な副作用で、高熱、不整脈、酸血症、筋拘縮がみられる。頻度は小児麻酔で 1/15,000 人、成人麻酔で 1/50,000 人である。約 50% にリアノジン受容体遺伝子(RYR1)の点変異が認められている。つまり、筋小胞体におけるカルシウム遊離チャンネルの機能異常によると考えられている。ハロセンとサクシニルコリンの併用による場合が多いが、単独使用でも起こりうる。その他、メトキシフルレン、エンフルレン、セボフルレン、シクロプロパンなどでも起こる。発症に家族集積性がある。他疾患との関連では、セントラルコア病、筋ジストロフィー症、ミオトニア

を呈する筋緊張性ジストロフィー症、先天性ミオトニアなどの筋疾患で麻酔による悪性高熱が報告されており、悪性高熱のリスク患者として注意が必要である。

文 献

- 1) Moses SW: Muscle glycogenesis. *J Inher Metab Dis* 13: 452-465, 1990
- 2) 杉江秀夫, 杉江陽子: 代謝性筋疾患; 近年見出された筋型糖原病. *新筋肉病学* (杉田秀夫, 他編), 南江堂, pp. 626-638, 1995
- 3) Darras BT, Friedman NR: Metabolic myopathies: A clinical approach; part I. *J Child Neurol* 22: 87-97, 2000
- 4) Darras BT, Friedman NR: Metabolic myopathies: A clinical approach; part II. *J Child Neurol* 22: 171-181, 2000
- 5) DiMauro S, Lamperti C: Muscle glycogenoses. *Muscle Nerve* 24: 984-999, 2001
- 6) 杉江秀夫, 杉江陽子: ホスホグリセリン酸キナーゼ欠損症. 「骨格筋症候群」日本臨牀領域別症候群シリーズ (No. 36), 日本臨牀社, pp 37-40, 2001



海外文献紹介

ミエロペルオキシダーゼ活性と冠状動脈疾患危険率との関係

KEYWORDS// ミエロペルオキシダーゼ,
冠状動脈疾患

多くの疫学的研究が心臓血管疾患危険率の予測に臨床的有用性をもつ CRP, サイトカイン, 接着分子, WBC などの炎症性マーカーを評価している。最近では、活性化好中球, 単球, 組織マクロファージから豊富に分泌されるミエロペルオキシダーゼ(MPO)が冠状動脈疾患(CAD)の進行に関係することが示唆されている。この酵素はフリーラジカルおよび抗菌性の拡散性酸化物を産生し、粥腫においてはリポ蛋白の酸化を促進し、動脈硬化症の仲介物質であると考えられている。著者らは MPO 活性と血管撮影により診断された CAD の存在との関係について、CAD 患者 158 名

および非 CAD 患者 175 名を対象に検討した。MPO は好中球蛋白 1 mg 当たりの MPO 活性(白血球 MPO)と血液 1 ml 当たりの MPO 活性(MPO 血液)として表し、CAD 危険率との関係を調べた。白血球 MPO および血液 MPO は非 CAD 患者に比べ CAD 患者では著しく増加していた。多変量解析では、Framingham risk score, WBC 数および MPO の活性は CAD の存在と高い相関を示した。

(Zhang R, Brennan ML, Fu X, et al: Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. *JAMA* 286: 2136-2142, 2001)

(埼玉県立大学短期大学部 鈴木優治)

脆弱 X 症候群の臨床像

杉江秀夫*, 杉江陽子*,**

抄録 脆弱 X 症候群は X 連鎖性の精神遅滞で, triplet repeat 病の一つでもある。顔貌の特徴をはじめ, 多彩な身体症状, 中枢神経症状を示す。本症の責任遺伝子である FMR-1 でコードされる蛋白 (FMRP) は RNA-binding protein であり, 生体内での FMRP の役割と本症の症状についてその関連に興味をもたれている。頻度は男児で 4000 人に 1 人といわれ, 従来報告されていた有病率より実際は患者数は少ないであろうと推定されている。大部分の患者は (CGG)_n 反復回数の異常伸張による場合が多いが, FMR-1 の遺伝子変異 (点変異, 欠失など) による場合もあり注意が必要である。本症の診断, 治療には自然歴を十分理解し適切に対応してゆくことが重要である。

脳科学 24: 1099-1105, 2002

key words : triplet repeat, mental retardation, X-linked, fragile X syndrome, FMR-1

はじめに

精神遅滞は女児に比較すると男児に多いことは臨床の場で以前から認識され, Penrose がその知見について 1938 年に報告した。その後 Priest, Turner らが遺伝性の精神遅滞, 特に X 連鎖性の精神遅滞がこの男女比の偏りに寄与しているであろうと推論した。

脆弱 X 症候群は X 連鎖性の遺伝性精神遅滞の一つであるが, 本症のはじめての記載は 1943 年に Martin と Bell が 11 人の精神遅滞男児の家系を報告したのが最初である¹⁾。従って本症は Martin-Bell 症候群とも呼ばれる。その後 Lubs が精神遅

滞の 4 人の男児と, 2 人の正常女性に X 染色体長腕末端にくびれを発見, さらに Southerland が 13 例の精神遅滞男児で染色体 (葉酸欠乏培地) 検査で X 染色体長腕末端に脆弱部位 (fragile site) が認められる事を報告し, 本症が脆弱 X 症候群と呼ばれるに至った²⁾。

つまり脆弱 X 症候群の名称は, X 染色体長腕末端部分の葉酸感受性 FRAXA (Xq27.3) に由来する (図 1)。ただし X 染色体長腕末端の脆弱部位は FRAXA 以外にも FRAXAE, FRAXF があるので注意が必要である。日本における本症の詳細な調査は行われていないが, 平成 8 年から 9 年に行われた厚生省心身障害研究の「脆弱 X 症候群の自然歴」調査も参考に, 本症の臨床上的特徴, 診断, 治療について述べる^{7,8)}。

Clinical features in the patient with fragile X syndrome.

*浜松市発達医療総合センター小児神経科

[〒434-0023 浜北市高園 775-1]

Hideo Sugie and Yoko Sugie: Department of Pediatric Neurology, Hamamatsu City Medical Center for Developmental Medicine, 775-1, Takazono, Hamakita, Shizuoka, 434-0023 Japan.

**浜松医科大学小児科

Yoko Sugie: Department of Pediatric, Hamamatsu University, School of Medicine.

I. 病態及び遺伝

本症は X 連鎖性精神遅滞の中では, 最も遺伝子レベルでの研究が進んでいる疾患のひとつで, Xq27.3 に位置する責任遺伝子 (fragile X mental retardation 1: FMR-1) の exon 1 の 5' 非翻訳領



図1 脆弱 X 染色体
矢印の部位に脆弱部位 (fragile site) を示す。



図2 脆弱 X 症候群 6 歳男児
長い顔, 大きな耳, はれぼったい目などの特徴が見られる。

域における (CGG) n の繰り返しの異常伸長による triplet repeat 病の一つである。

ある一定の臨界点を超えて異常伸張した (CGG) n により, FMR-1 の転写活性が抑制され, FMR-1 蛋白 (FMRP) の発現が低下することが発症の原因である¹⁾。FMR-1 は正常個体では (CGG) n に多型があり, 我々が行った正常男児での CGG 反復回数の大多数は 29 回であり 5 回から 42 回に分布していた。

(CGG) n の正常反復回数についてどこまでが正常範囲と考えられるのかについてはその cut-off 値に議論があるが, 現在 (CGG) n 反復回数より以下のように分類されている。正常反復 (normal),

表1 CGG 反復回数による分類⁶⁾

分類	反復回数	頻度
Minimal	<11	rare
Common	11-40	約98%
Intermediate	41-60	2%
Premutation	61-200	—
Full mutation	>200	—

中間 (intermediate/gray), 前突然変異 (premutation), 完全突然変異 (full mutation) (表1)。

一般的には 54/55 が正常反復回数の cut-off point であろうとするものが多い。premutation 個体の繰り返し数は次世代に遺伝する際に遺伝的不安定性を示し, コピー数が増加することがある。遺伝により CGG の反復回数が動的変異 (dynamic mutation) を起こし, full mutation となる。この際の増幅は女性の卵の減数分裂で起こり, 精子では起こらない。

従って premutation から full mutation への動的変異や精神遅滞の発症は, 母親から脆弱 X 変異が遺伝した場合のみに発生する。また脆弱 X 症候群は特異な遺伝様式を示し, 脆弱 X 突然変異をもつ男性の premutation (normal transmitting male) は無症状で (一部に様々な認知障害を呈するという報告もある), 女性の premutation の約 30% に軽度の知的障害が認められる。

なお FMR-1 遺伝子内に遺伝子変異が起こり, FMRP の発現が抑制されればどの様なメカニズムであっても表現型は同じであるので, 「FMR-1 遺伝子がコードしている FMR-1 蛋白 (FMRP) の低下, 欠損による X 連鎖性遺伝性精神遅滞」と定義することもできる。この場合染色体検査で脆弱 X 染色体は検出できない。

II. 頻 度

遺伝性精神遅滞の中でダウン症候群について頻度の多い精神遅滞とされ, 有病率は男性 1500 人に 1 人, 女性の 2500 人に 1 人と報告されている。

しかしこの有病率は精神遅滞児における染色体異常 (脆弱 X 染色体の検出) の調査を基礎にして, 一般人口における有病率を推定したものであ

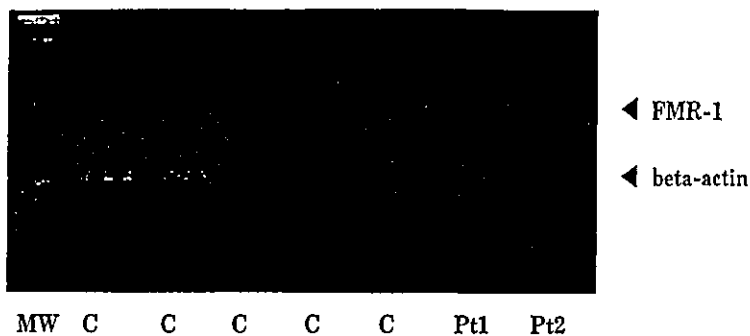


図3 FMR-1遺伝子のRT-PCRによる発現の検索
MW, HaeIII digest; C, 正常; Pt1, Pt2, 患者

表2 脆弱X症候群診断チェックリスト (文献2より引用)
(Hagermanによると16点以上では45%, 19点以上では60%が本症であった)

症状	なし(0点)	過去に存在したか現在 どちらとも言えない(1点)	明らかに存在する(2点)
精神遅滞			
多動			
注意集中困難			
触覚過敏			
Hand-flapping			
Hand-biting			
視線回避			
MP 関節の過伸展			
大きな目立つ耳			
巨大睪丸			
猿線			
精神遅滞の家族歴			

り、DNA 診断の普及によって従来考えられていた有病率は実際より過大に評価されているのではないかと考えられるようになった⁹⁾。

最近 U.S. Center for Disease Control (CDC, July 2001) が本症の有病率についてまとめ、一般人口の男性の4000~6000人に1人、女性の患者は8000~9000人に1人と報告している。なお精神遅滞を対象とした (DNA-based) 調査では本症の頻度は0.2%~2.7%と幅があるが、我々の施設で行った IQ 70以下の精神遅滞児で行った調査ではその頻度は0.9%であった。

Ⅲ. 症 状

1. 身体特徴

身長、頭囲は乳児期、幼児期は平均より大きい

が、成人になると平均を下回る。特徴的な顔貌 (大きくて前を向いた耳、細長い顔、大きな頭囲、前頭部突出、顎の突出・受け口、はれぼったい目) が見られる (図2)。

結合組織異常に関連した症状として関節可動域の拡大、高口蓋、口蓋裂、側弯、扁平足、そけいヘルニア、股関節脱臼などを呈することもある。欧米では mitral valve prolapse が約半数に見られると報告されているため、注意が必要である。

一般に思春期以降に巨大睪丸が明瞭になるという記載が多く、成人では巨大睪丸を持つ精神遅滞では29%に FMR1 遺伝子異常が認められており、診断価値があると考えられる。本邦の調査では思春期以前でも5歳以降にすでに4ml以上の睪丸容量をもつ症例が多く、幼児期、学童期における本症の重要な兆候の一つである。



図4 anti-FMRP抗体を用いて末梢血塗末標本のリンパ球での抗体の有無の検討

正常では胞体が染色されるが、脆弱X症候群では染色されない。

A, 正常; B, 脆弱X症候群

まれに seminoma の発生の報告もある。耳鼻科、眼科的には再発性の浸出性中耳炎、斜視も認められる。米国の報告では長い顔、大きな耳、巨大睾丸は60%の患者に認められるとされているが、我々が経験した症例では表現型が特徴的ではない場合も多く、顔貌特徴を基準にしていると本症を見逃す場合もある。

2. 中枢神経症状

精神遅滞(中等度～重度が多い)、行動面の特徴として多動、衝動性、内気(恥ずかしがりや)、自閉的行動パターン(視線の回避、こだわり)、強迫的行動などが見られる⁴⁾。けいれんは約15～20%に認められる。また夜尿症の頻度も高い。

IV. 診 断

1. 臨床診断

男児で、神経症状、身体特徴、および家族歴に知的発達障害が見られる場合は、この疾患が疑われる。また5歳以降で睾丸容量が4ml以上ある場合も本症を疑う事ができる。様々なチェックリストが工夫されているが、表に Hagerman によるものをあげておく²⁾(表2)。

2. 検査

①染色体検査

葉酸欠乏培地でリンパ球を培養してX染色体脆弱部位を確認する(図1)。

通常4%以上出現する場合で診断するが、染色体検査での問題点として、培養条件で脆弱X染色体の出現%が変動することや、数十%から数%まで個人差がある。そのため必ずしも4%以上でない場合もあり、見落とすこともある。またまれに(CGG)_nの増幅によらず、FMR-1領域の変異によるものがあり、このような例では脆弱部位は認められない。

②遺伝子診断

患者のCGGの繰り返し数は数千以上になっていることが多い。DNA診断には(CGG)_nの増幅の程度を検出する。CGGの繰り返し数で正常、患者、premutationの診断が可能である。一般にsouthern analysisが用いられるが、PCR法でも可能である。CGGが異常に伸張している患者では工夫をしないとPCRによる増幅が難しい。PCRで増幅不能であることは、逆にCGG反復の増加を示唆している。出生前診断は可能ではあるが、実施にあたっては倫理的側面も考慮して慎重に対処する。

③mRNAの発現の有無の検索(図3)

白血球よりmRNAを抽出しRT-PCR法でFMR-1遺伝子の発現を検索する方法。患者では発現が認められない。この方法では保因者の診断はできない。

④FMR-1蛋白(FMRP)に対する抗体を用いた検査法

FMR-1がコードする蛋白(FMR-1protein:FMRP)に対する抗体を用いて、FMRPの発現

について検出を行う。Western blot法で行うことが多いが、末梢血塗末標本でリンパ球にFMRPの存在があるかどうかを検索する簡便な方法もある(図4)。

しかし、新鮮な血球を用いないと抗原性が低下し見誤ることがあるので注意が必要である。外来で疾患を鑑別する意味では有用なスクリーニング法で、我々も行っている。なお保因者診断は不能である。

V. 治療および自然歴に準じたヘルスケアガイドライン

1. 新生児・乳児期

大部分の例はこの時期は特に問題なく経過するが、整形外科的な問題としてclub foot, 股関節脱臼などの頻度が多い。胃食道逆流現象, 無呼吸発作なども見られ, 中にはSIDS (sudden infant death syndrome)の危険がやや高いという報告もあるため留意が必要である。耳鼻科的には再発性の浸出性中耳炎は頻度が高く, 聴力に影響するので耳鼻科的チェックが必要である。

2. 幼児期

発達の遅れが次第に認められてくる。精神運動発達の経過観察が重要で, 特に言語発達遅滞を主訴に医療機関を受診することが多い。運動面では微細・粗大運動, 協調運動の稚拙さがあるので作業療法士の評価もこの時期に受けておき, 今後の運動療法あるいは感覚統合訓練などの必要性を相談しておく。多動, 注意障害, 衝動性などの行動面での問題がこの時期次第に明らかになってくる。行動面での薬物療法の適応について専門医に紹介することも必要である。

さらに幼児期には脆弱X症候群の15~20%にけいれんを認める事から, 発作が疑われるようならば脳波検査が必要である。発作型としては局在関連てんかんが多い。本症には眼科的問題として斜視, 眼瞼下垂などを伴うこともあり, 4歳までには眼科的スクリーニングも必要である。

この時期には集団での療育が望ましいので, 適切なグループを紹介し参加させるように働きか

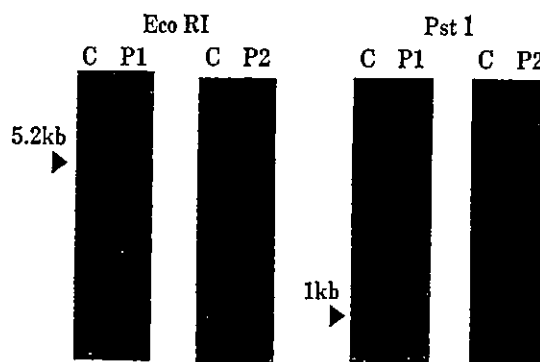


図5 southernblot analysis
兄弟ではDNA断片が見られない。
Pt1, 兄; Pt2, 弟; C, 正常

け, 集団のなかでの刺激を心がける。

3. 学童期

教育現場との情報交換, 処遇について相談協力が必要である。行動面での問題は適切にコントロール(薬物療法を含む)すると社会的な適応にプラスに働くことが多いので, 定期的な教育現場および医療現場での行動観察, 評価を行っていく。

側わん, 偏平足などの整形外科的問題に注意する。側わんに関しては程度が強いようであれば整形外科を受診させる必要がある。また欧米ではmitral valve prolapse (MVP)の頻度が頻度が約50%と報告されているので, 小児循環器科へ一度受診しておく。

4. 思春期早期

思春期の問題は行動面であり, パニックがときおり発生することが問題となってくるが, その誘発因子についてよく調べ, 環境調整を行って対処する必要がある。巨大睾丸は思春期にははっきりとしてくるが特に治療は必要ない。この時期に精神機能の評価を行っておくことが, 今後の処遇に参考となる。

5. 思春期後期, 成人期

本症の知的予後としては, 一般就労は不可能で自立困難な例が多く, 社会での適応は援助が必要である。

行動面での問題(不安感, 衝動性, パニックな

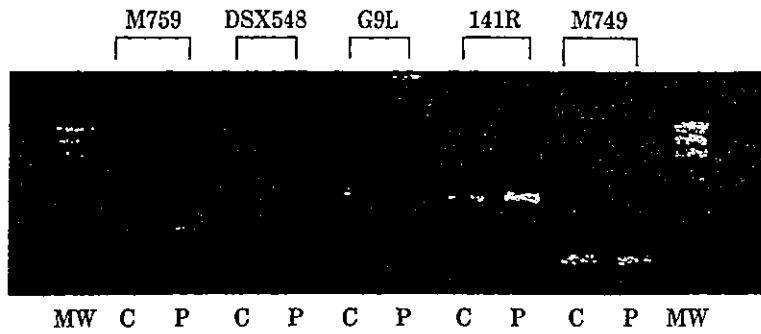


図6 FMR-1近傍の microclone の増幅
MW, HaeIII digest; C, 正常; P, 兄

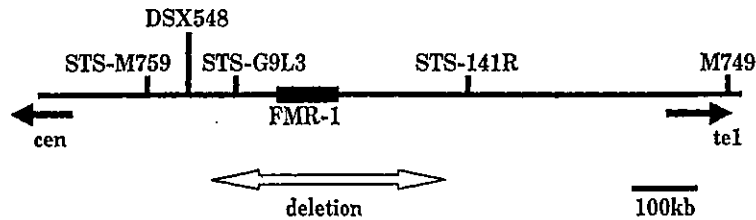


図7 本例における FMR-1 遺伝子近傍の遺伝子地図および本例における欠失が疑われる部位 (← →)

ど)が社会への受け入れにたいして最も問題となる。薬物療法および定期的な状況の把握が必要で、よりよい社会生活のための指導が必要である。この疾患に特異的な治療法はなく、この疾患の自然歴を考慮した対症的な対応が中心となる。葉酸の経口投与が試みられた時期があったが、効果に対しては否定的な意見が多い。比較的使用される薬剤としては、methylphenidate, SSRI, benzodiazepine, haloperidol などである。

VI. 脆弱 X 染色体を認めず、FMR1 遺伝子の欠失が認められた症例

症例は5歳と8歳の男児の兄弟。両者とも中等度の精神遅滞があり、顔貌の特徴として大きな耳、長い顔、前額突出を有していた。家族歴に精神遅滞は認めない。

染色体検査では脆弱 X 染色体を認めず、同時に行ったリンパ球 mRNA を用いた RT-PCR 法で FMR-1 遺伝子の発現が見られず、FMR-1 の発現低下が類推された (図5)。ゲノム DNA の southern-blot 分析では切断 DNA 断片が認めら

れず、FMR-1 の欠失が考えられた (図5) ため、FMR-1 近傍の microclone をゲノム DNA を用いて増幅した。STS-G9L3 が患児では増幅されず上流、下流の microclone は増幅できることから最大で見積もって約400kb の欠失が類推できた (図6, 7)。

このように CGG 反復の異常伸張がないにもかかわらず、FMR1 遺伝子の翻訳領域に遺伝子変異 (欠失, 点変異など) があるために FMR1 遺伝子が発現しない例があり注意が必要である。

本症は以前言われていたよりもその頻度は少ないが、精神遅滞、行動障害の発症の起序を解明する上では重要な疾患であると考えられる。今後研究が進歩することにより X 連鎖性精神遅滞の解明につながることを期待したい。

文 献

- 1) Bardoni, B., Schenck, A., Mandel, J.: The fragile X mental retardation protein. *Brain Res.*, 56:375-382, 2001.
- 2) Hagerman, R.J.: Fragile X syndrome, Diagnosis, Treatment, and Research. 2nd edition (ed. by Hagerman, R.J. and Cronister, A.), The Johns Hopkins Uni-

- iversity Press, Baltimore and London, 1996.
- 3) Hagerman, R.J., Hagerman, P.J.: Fragile X syndrome: A model of gene-brain-behavior relationships. *Mol. Genet. Metab.*, 74: 89-97, 2001.
 - 4) Hatton, D.D., Hooper, S.R., Bailey, D. et al.: Problem behavior in boys with fragile X syndrome. *Am. J. Med. Genet.*, 108: 105-116, 2002.
 - 5) Martin, R.H., Bell, J.A.: A pedigree of mental defect showing sex-linkage. *J. Neurol. Psychiatry*, 6: 154-157, 1943.
 - 6) Pembrey, M.E., Barnicoat, A.J., Carmichael, B. et al.: An assessment of screening strategies for fragile X syndrome in the UK. *Health Tec. Ass.*, 5: 5-20, 2001.
 - 7) 杉江秀夫, 伊藤政孝, 福田冬季子 他: 脆弱 X 症候群の自然歴. 厚生省心身障害研究: 先天異常の自然歴, トータルケア等に関する研究 (黒木良和班長). 平成 8 年度研究報告書, pp. 214-216, 東京, 1997.
 - 8) 杉江秀夫, 伊藤政孝, 福田冬季子 他: 乳幼児期における発達性脳障害に関する研究: 脆弱 X 症候群の病態に関する臨床的基礎的研究. 厚生省精神・神経疾患研究委託: 高次脳機能の発達異常に関する基礎的研究 (植村慶一班長), 平成 8 年度研究報告書, pp. 97-101, 東京, 1997.

一口メモ

Gene-Brain-Behavior relationship: 脆弱 X 症候群と神経症状⁹⁾

脆弱 X 症候群の phenotype には精神遅滞のみならず様々な中枢神経系の dysfunction が見られる。その一つは自閉症の phenotype との関連である。DSM-IV の診断カテゴリーにあてはめると、幼児期の脆弱 X 症候群患児では15~33%がこのカテゴリーにあてはまるといわれている。しかし実際に脆弱 X 症候群の患児をみると社会性、対人性は自閉症のそれとは異なった感じを受ける。また我々が400人の自閉症患児で調査した結果では、脆弱 X 症候群は一例もいなかった。

自閉症ははまだその責任遺伝子が同定されていないが、セロトニン関連遺伝子との関連性が疑われ検索が行われている。おそらく単一遺伝子で説明できるというより、複数の遺伝子の影響または何らかの second hit の重なりがその発症に影響していると想像される。このような考え方は他の遺伝性疾患でも検討が進んでいるが、脆弱 X 症候群でも中枢神経症状に幅が認められる原因として(1)FMR-1蛋白 (FMRP) 発現量との関連 (2)直接, 間接的な second genetic hit の影響 (3)環境要素の 3 点が考えられる。(1)については今までの研究は多いが今後(2)と(3), 特に(2)についての研究が、脆弱 X 症候群の神経症状の幅, 自閉症との関連を解明する上で必要である。

糖代謝異常ミオパチー

—診断と治療

Muscle glycogen storage diseases

杉江秀夫 杉江陽子 (浜松市発達医療総合センター小児神経科)

Hideo SUGIE and Yoko SUGIE

◎糖代謝性ミオパチーはグリコーゲンを分解できない先天性の障害であり、筋細胞へのグリコーゲンの蓄積または筋収縮へのエネルギー供給(ATP)不全により症状が発来する。症状は大別すると2つに分類できる: ①運動負荷に由来した筋痛、筋硬直、ミオグロビン尿症をきたす症状群と、②固定性の筋力低下、筋萎縮を示す症状群である。治療は食事療法あるいは生活指導により重篤な合併症を予防することであったが、近年糖原病II型(Pompe病)に対する酵素補充療法が試みられ、著明な臨床症状の改善を示す症例も報告されるようになった。また、糖原病V型(McArdle病)についてもビタミンB₆内服療法の試みが報告されている。これらの治療法は遺伝子治療の実施までの過渡的なものではあるが、生命予後の改善、生活範囲の拡大に現状では重要な治療法である。



筋型糖原病、横紋筋融解症、ミオグロビン尿症、酵素補充療法、ビタミンB₆

糖代謝異常ミオパチー(muscle glycogen storage disease: MGSD)は、グリコーゲンを分解する過程における先天性な酵素欠損のために、グリコーゲンの分解が障害される疾患で、現在12種類が報告されている(表1)。臨床上的特徴として2つの臨床症状に大別できる。①運動負荷に由来して筋痛、筋硬直、ミオグロビン尿症・横紋筋融解症をきたす症状群、②固定性の筋力低下、筋萎縮を示す症状群(図1)、である。一般的に組織学的に筋細胞内へのグリコーゲンの蓄積が顕著なものほど(Ⅱ, Ⅲ, Ⅳ型)、また酵素の発現が骨格筋に限局せずgeneralizedにみられる病型ほど、固定性の筋力低下を示す傾向が強い(表1, 図1)。

誌面の関係で各糖原病については別稿総説と表1に記し^{1,2)}、糖原病Ⅱ, V型について治療の試みおよび前腕運動負荷試験についての最近の話題について述べる。

サイド
メモ

骨格筋とビタミンB₆

生体内のビタミンB₆の約80%が筋肉に存在し、ホスホリラーゼ蛋白と結合して存在している。したがって、ホスホリラーゼ蛋白がほとんど欠損しているMcArdle病では骨格筋内のビタミンB₆が欠乏している。実際、McArdle病の生検筋では著明なビタミンB₆の低下が認められている。血中のビタミンB₆濃度は運動により増加することが知られているが、これは骨格筋にあるビタミンB₆プールからの遊離によるものではないかと考えられている。また、ラットではビタミンB₆を投与すると筋ホスホリラーゼ活性が上昇することが知られている。筋運動・骨格筋とビタミンB₆はこのように生化学的な面からも関連が深く、vitamin B₆ statusを検討することは、健康な骨格筋においてもまたMcArdle病のような病的筋においても治療との関連で興味あることである。

表 1 筋型糖原病

病型	欠損酵素	分布	筋痛	筋力低下	PAS 蓄積
糖原病 II 型	AM	G	-	+	+++
糖原病 III 型	debrancher	G	-	+	++++
糖原病 IV 型	brancher	G	-	+	+++
糖原病 V 型	phosphorylase	M	+	-	+
糖原病 VII 型	PFK	M	+	-	+
糖原病 VIII 型	PBK	M	+	-	+
糖原病 IX 型	PGK	G	+	-	±
糖原病 X 型	PGAM	M	+	-	±
糖原病 XI 型	LDH	M	+	-	±
糖原病 XII 型	Aldolase-A	M	+	+	±
糖原病 XIII 型	β -enolase	M	+	-	±
PGM 欠損症	PGM	G	-	-	+

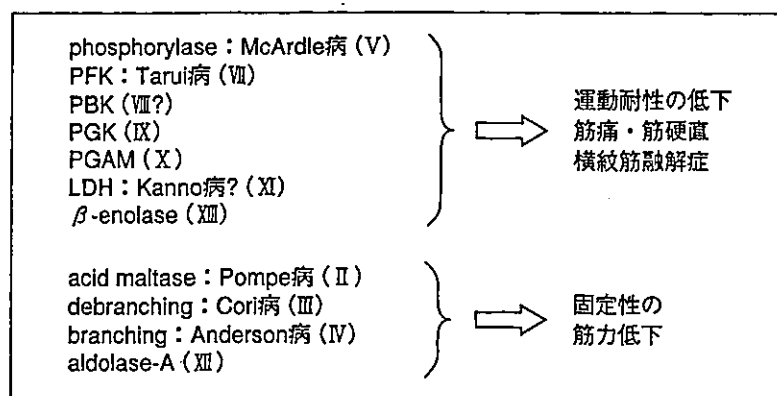


図 1 筋型糖原病の臨床症状

骨格筋におけるエネルギー代謝

骨格筋での解糖は筋収縮のためのエネルギー(ATP)供給であるのに対して、肝での解糖の目的はおもにグルコースを供給するもので、骨格筋における解糖と肝でのそれとは目的性に違いがある。骨格筋のエネルギー源のおもなものはグリコーゲンと脂肪酸であるが、クレアチンリン酸(高エネルギーリン酸)としてもエネルギーを貯蔵している。安静時のエネルギー源は脂肪酸を主体として利用する。急激で強い収縮または強い等尺性の収縮を行う際にはクレアチンリン酸からATPを産生し、また解糖に依存している。なおII型は嫌気性解糖系の経路とは異なり、リソソーム内でのグリコーゲン分解異常である。2001年に行った糖代謝異常ミオパチーの頻度に関する全国調査および著者らの経験によると、II、III、V型の3種類で糖代謝性ミオパチーの約75%を占めていることが判明した³⁾。

糖原病II型(Pompe病; 酸マルターゼ欠損症)に対する酵素補充療法

糖原病II型は臨床病型から、乳児型、小児型、成人型の3型がある。乳児型は重篤で筋力低下、筋緊張低下、巨舌、肝腫大、心筋肥大などを認め、心不全症状で早期に死亡する。小児型は筋力低下が徐々に進行し呼吸筋の筋力低下も進行する。成人型では筋力低下が認められ肢体型筋ジストロフィー症と類似した症状を示し、呼吸筋の障害もみられる。生化学的には、筋組織、リンパ球で酸マルターゼ(A)を測定し欠損を証明するが、中性マルターゼ(N)も同時に測定することが望ましく、A/N比をみることにより保因者診断も可能である。遺伝子座は染色体17番にあり、現在までに多数の遺伝子変異が報告されている。一般的に乳児型では欠失、ナンセンス変異を示し、成人型ではスプライスの異常が多いとされている。若年型では複合ヘテロを示す変異が多い。

近年、recombinant で生成されたグルコセラプロ

シダーゼを用いた Gaucher 病に対する酵素補充療法の成功で、とくにリソソーム病に対する酵素補充療法がいくつか試みられ、Fabry 病、ムコ多糖症、Pompe 病において酵素補充療法が臨床試験されている。Pompe 病に対する酵素補充療法は 1964 年に α グルコシダーゼ補充療法を行ったのがはじめてである。現在は Van der Ploeg ら⁴⁾と Chen ら⁵⁾が酵素精製法をそれぞれ開発し、臨床試験を行っている。前者では、4 名の Pompe 病患者(生後 2~8 カ月)で transgenic rabbit の乳汁から分離した α グルコシダーゼを用いて治療し、全例で著明な心機能の改善が認められ、1 歳以降も生存していることが報告されている。後者では、CHO 細胞に α グルコシダーゼ遺伝子を導入し酵素を精製している。3 名の乳児(生後 2~4 カ月)で治療開始後運動発達、心機能は改善したが、2 例では途中から改善が頭打ちになり退行が認められた。しかし、1 例では改善が継続し運動能力を含めた発達テストではほぼ年齢相当まで回復した。途中から退行した 2 例は抗 α グルコシダーゼ抗体が出現しており、一方、改善が継続した 1 例は抗体の出現はなかった。抗体の発現がこの臨床的な差に現れたのではないかと考えられる。この 2 つの臨床試験ではとくに重篤な副反応は認めなかった。従来治療法のない疾患に明らかな改善が認められたことから、酵素補充療法に期待がもたれている。

糖原病 V 型(McArdle 病、筋ホスホリラーゼ欠損症)と治療

症状は、運動時の筋肉痛、筋硬直、横紋筋融解症である。まれな臨床型として新生児致死型、乳児型、SIDS あるいは進行性の筋症状を示す例、無症候型など非典型例もある。運動負荷によって細胞内に乳酸が産生されないため酸性化が起こらず、蓄積した ADP が分解して筋原性高尿酸血症がみられる。診断には筋組織化学でホスホリラーゼ染色を行えば無染であることで診断できるが、確定診断には筋生化学でホスホリラーゼ活性の欠損を証明することが必要である。日本人における本症には好発遺伝子変異があり、エクソン 17 の 1 コドンの(TTC)欠失(708/709delTTC)が約 50%に認められるため診断価値がある⁶⁾。McArdle 病の患者

では骨格筋のホスホリラーゼ活性は 10%以下のものが圧倒的に多い。ホスホリラーゼ蛋白はビタミン B₆と筋細胞内で結合しているため、本症のように残存酵素活性が極端に少ない場合、骨格筋内ではビタミン B₆の欠乏状態にある。体内の総ビタミン B₆貯蔵の約 80%が骨格筋内に存在するため、本症では体全体のビタミン B₆が著減しているはずである。しかし、全身疾患としてのビタミン B₆欠乏症状はみられない。

Phoenix ら⁷⁾がこの点に注目しビタミン B₆を本症に投与した結果を報告している。2 年間ビタミン B₆(50 mg/day)を服用している 50 歳の男性患者に、途中で patient-blind study を行い経過観察したところ、プラセボに移行して 7 週間目から軽い疲労感を訴えるようになり、10 週目には、筋硬直、筋痛をきたし患者は現在の投薬がプラセボであると確信し、再投与を希望した。再投与 2~3 週間後元の状態に復帰できたと報告している。経口で投与したビタミン B₆がどの程度筋細胞に移行するのか、どの程度残存酵素活性に影響するのか、ほかの筋細胞内の代謝系に与える影響など不明な点が多いが、現在本症に対するビタミン B₆臨床試験が進行中である。

糖代謝異常ミオパチーにおける前腕運動負荷試験の考え方

阻血下前腕運動負荷試験は嫌気性解糖系の障害を *in vivo* で検索する重要な検査法である。この検査は比較的単純であり、今日でもその臨床検査としての意義は大きい。以下の問題点がある。①解糖系に異常をもつ患者では筋硬直、筋痛、なかには筋細胞壊死をきたす例があり、患者には侵襲が強い、②特定の障害部位を同定するわけではない、③酵素診断、遺伝子診断の進歩があり、直接診断するほうが確実、④運動負荷が患者の協力にかかっているため十分な運動負荷が行われず、判定を誤る例がときおり発生する。

最近、阻血を行わない好気的な前腕運動負荷試験(non-ischemic forearm exercise test)が Hogrel ら⁸⁾、Kazemi-Esfarjani ら⁹⁾によって報告された。これらの報告によると阻血の場合と同様な結果を得ることができ、かつ患者への侵襲が少ない。著

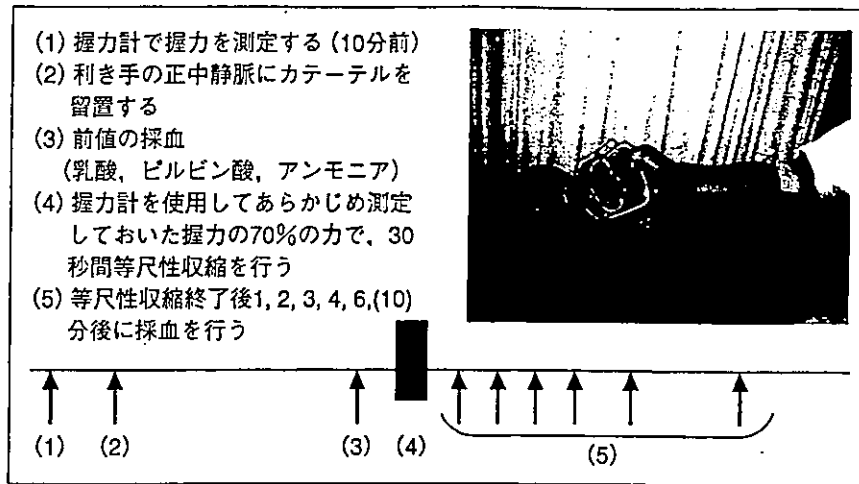


図 2 Non-ischemic forearm exercise test(文献⁸⁾より改変)

者らも Hogrel らの方法を改変して, 従来患者の協力にかかっていた運動負荷を, 握力計の数字を確認しながら比較的簡単にできる方法で, non-ischemic forearm exercise test を行い, 阻血と同様な結果を得た. 著者らの方法を図 2 に示すが, この方法は等尺性収縮を 30 秒間(握力の 70% の力で行うので, 従来²⁾の 2 分間の阻血状態での grip exercise(1 回/sec)に比べ負荷が格段に少ない.

糖原病の診断に用いる試料

糖代謝異常ミオパチーの診断にはかならずしも骨格筋の生検材料は必要としない. 筋型糖原病の II, III, IV, VII(?), IX は血球での酵素活性測定で診断可能である. また, 糖原病 V 型は日本人患者の半数が好発遺伝子変異(708/709delCTT)であるので, 総計すると実に筋型糖原病の約 75% は筋生検ではなく採血による試料の採取で診断ができる.

先天代謝異常症の治療は, 食事療法, 薬物療法などが試みられているが, 根本的な治療法ではない. 欠損酵素の遺伝子治療が根本的な治療法となるが, 代謝の回路を十分に検討しその特徴をとらえた治療や, さらに酵素補充療法は遺伝子治療が実現するまでの過渡的な治療法として重要な位置

を占めると考えられる.

文献

- 1) 杉江秀夫, 杉江陽子: 代謝性筋疾患. 臨床検査, 46: 479-486, 2002.
- 2) DiMauro, S. and Lamperti, C.: Muscle glycogenoses. *Muscle Nerve*, 24: 984-999, 2001.
- 3) 杉江秀夫・他: 筋型糖原病の遺伝子診断法の確立及び病態に即した治療法の開発. 筋ジストロフィー及び関連疾患の臨床病態解明と治療法開発に関する研究(清水輝夫班長). 平成 11~13 年度研究報告書, 厚生労働省, 2002, pp. 84-86.
- 4) Van den Hout, H. et al.: Recombinant human alpha-glucosidase from rabbit milk in Pompe patients. *Lancet*, 356: 397-398, 2000.
- 5) Amalfitano, A. et al.: Recombinant human acid alpha-glucosidase enzyme therapy for infantile glycogen storage disease type II: Results of a phase I/II clinical trial. *Genet. Med.*, 3: 132-138, 2001.
- 6) Sugie, H. et al.: Genetic analysis of Japanese patients with myophosphorylase deficiency (McArdle's disease): single codon deletion in exon 17 is the predominant mutation. *Clin. Chim. Acta*, 236: 81-86, 1995.
- 7) Phoenix, J. et al.: Effect of vitamin B₆ supplementation in McArdle's disease: a strategic case study. *Neuromusc. Disord*, 8: 210-212, 1998.
- 8) Hogrel, J. Y. et al.: A non-ischemic forearm exercise test for the screening of patients with exercise intolerance. *Neurology*, 56: 1733-1738, 2001.
- 9) Kazemi-Esfarjani, P. et al.: A nonischemic forearm exercise test for McArdle disease. *Ann. Neurol.*, 52: 153-159, 2002.