

図1 DMRVモデルマウス

我々の作製したモデルマウスは、20週過ぎより筋力低下と筋萎縮を、30週過ぎより β -アミロイド沈着、40週過ぎより緑取り空胞やリン酸化タウを認める。さらに、血中CKが軽度上昇するとともに、各種臓器でシアル酸が低下しており、臨床的・病理学的・生化学的にDMRV/HIBMを良好に再現している。

る。また、筋萎縮は、 β -アミロイド沈着や緑取り空胞形成よりもさらに先行して出現してくる。このことは、少なくとも初期の筋萎縮は β -アミロイド沈着や緑取り空胞形成といった筋変性のプロセスの結果として生じるのではなく、おそらく別のメカニズムにより生じている可能性を示している^{15,16)}。

E. DMRVマウスを用いた治療研究

我々は、培養細胞で示したGNE代謝産物の治療効果が、*in vivo*でも同様に認められるかを、DMRVマウスを用いて調べた¹⁷⁾。正常動物個体へのシアル酸の投与試験は古くから行われていたが、子豚への静脈注射では血中半減期約2分であった¹⁸⁾。培養細胞での研究から、高いシアル酸回復効果を望むには、投与するGNE代謝産物の血中濃度を高く保つことが重要であると考えた。そこで、まず最初に投与経路の検討を行った。その結果、ManNAc, NeuAcともに腹腔内注射よりも胃内投与の方が長時間血中濃度を比較的高く維持できることが明らかとなった¹⁷⁾。そこで、DMRVマウスに対して、離乳時よりManNAcを3種類の投与量（低用量 20 mg/kg/day, 中用量 200 mg/kg/day, 高用量 2,000 mg/kg/day）で

飲水にて連続投与した。その結果、いずれの用量においても、50週齢を越えても、運動能力低下、筋萎縮、筋力低下、緑取り空胞形成、 β -アミロイド沈着、リン酸化タウ、高CK血症などの所見をいずれも認めず、ほぼ完全にDMRV/HIBMを抑制することに成功した¹⁷⁾。また、骨格筋のシアル酸は、ほぼ正常レベルに回復していた。そこで、次に、NeuAcならびにシアリル乳糖を低用量 20 mg/kg/dayにて飲水投与した。その結果、NeuAc, シアリル乳糖においても同様に、ほぼ完全にDMRV/HIBMを抑制することに成功した¹⁷⁾（図2）。ManNAc, NeuAc, シアリル乳糖の3種類の化合物間で有効性の違いはみられなかった。また、これら3種類の化合物の長期投与において、肝機能と腎機能への毒性は検出されなかった。以上の結果は、低シアル酸状態が確かにミオパチーの原因となっていること、外部からGNE代謝産物を投与することでミオパチーを予防できることを示している¹⁷⁾。今後は、当然、この結果をヒトで試す必要、すなわち、臨床試験を行う必要がある。

F. 低シアル酸とミオパチー

DMRV/HIBMの原因遺伝子GNEが発見されて

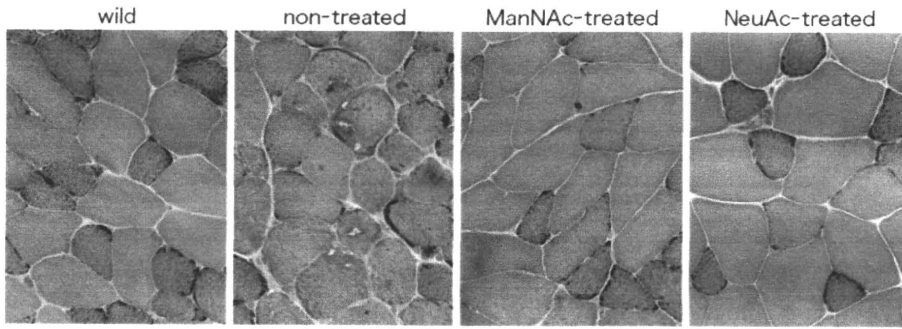


図2 DMRVモデルマウスでの治療実験

離乳直後より ManNAc, NeuAc, シアリル乳糖を与えたところ, 55週で解剖しても緑取り空胞を認めなかった。写真は, ManNAcと NeuAcを低用量与えた場合の55週齢マウス腓腹筋の所見を示している(ゴモリ・トリクローム変法)。無治療群では, 40週を過ぎると全例で緑取り空胞が観察されるが, 治療群では, 55週に至っても緑取り空胞を認めない。

以来, 本当にシアル酸の低下が筋疾患を起し得るのかが議論的であった。我々を含むいくつかの研究室でDMRV/HIBMの筋組織や細胞での低シアル酸を報告しているが^{10,16)}, 他のグループは, DMRV/HIBMの筋細胞やリンパ球では全くシアル酸の低下はないと報告している¹⁹⁾。さらに, GNE/MNKの遺伝子産物についてシアル酸生合成とは別の機能にかかわる可能性が示されている^{20,21)}。我々はGNE遺伝子産物が他の機能にかかわっている可能性を否定するわけではないが, モデルマウスにより得られた結果は, 低シアル酸こそがモデルマウスのミオパチー症状の発症にかかわっており, シアル酸代謝物投与により骨格筋のシアル酸レベルを上昇させると, ミオパチー症状を抑制できることを示している¹⁷⁾(図3)。このことから, 低シアル酸こそがこの疾患の発症原因の最も重要な因子であると考えている。ではいったいどのようなメカニズムでミオパチー症状が引き起こされるのであろうか。Broccoliniたちは, β -アミロイド蛋白質の分解にかかわる膜金属ペプチダーゼのネプリライシンに注目している²²⁾。彼らは, 正常培養細胞を人工的に脱シアリル化することで, ネプリライシン

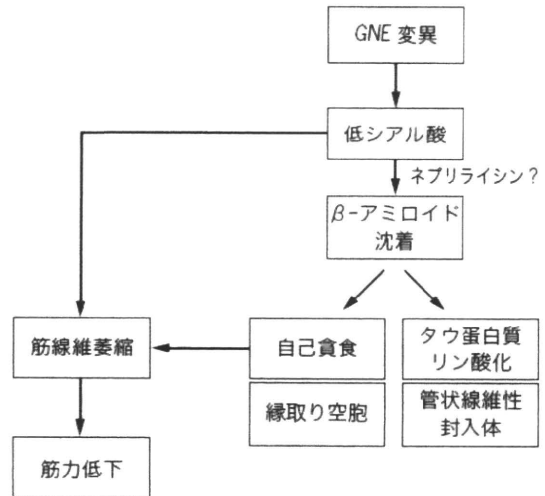


図3 DMRVの分子病態

これまで明らかにになった事実から, 低シアル酸状態こそが, ミオパチーの原因となっており, 筋萎縮, アミロイド沈着, 緑取り空胞形成などの変化は, その下流現象として生じていると考えられる。

のシアリル化がそのペプチダーゼ活性に必要なこと, 脱シアリル化した細胞では β -アミロイドの沈着がみられることを報告している²²⁾。彼らの実験系はあまりに人工的なため, より生理的な条件下でも同様のことが起こるかはわからない。今後は, モデルマウスを用いて, シアル酸の骨格筋

での生理的役割とともに、シアル酸低下がDMRV/HIBM骨格筋で見られる症状（筋萎縮、筋力低下および筋変性）を引き起こすメカニズムの解明が待たれるところである。

むすび

DMRVは本邦で初めてみいだされた疾患であり、本邦から、世界に先駆けて根本的治療法開発の可能性を示すことができた疾患である。DMRVは「超」希少疾病であり、治療薬開発は困難を極めると予想される。特に本邦では、欧米に比べて希少疾病薬開発が困難とされる。しかし、本邦が、本気で希少疾病薬開発を必要と考えるのであれば、本邦が取ってきたイニシアチブを活かし、世界に先駆けて、臨床試験から実際の治療薬開発まで結びつけていくことが先進国としての責務であると思われる。

文献

- 1) Nonaka I, Sunohara N, Ishiura S, et al. Familial distal myopathy with rimmed vacuole and lamellar (myeloid) body formation. *J Neurol Sci.* 1981; 51: 141-55.
- 2) Nonaka I, Murakami N, Suzuki Y, et al. Distal myopathy with rimmed vacuoles. *Neuromuscul Disord.* 1998; 8: 333-7.
- 3) Nonaka I. Distal myopathies. *Curr Opin Neurol.* 1999; 12: 493-9.
- 4) Argov Z, Yarom R. 'Rimmed vacuole myopathy' sparing the quadriceps. A unique disorder in Iranian Jews. *J Neurol Sci.* 1984; 64: 33-43.
- 5) Askanas V, Engel WK. Sporadic inclusion-body myositis and hereditary inclusion-body myopathies: current concepts of diagnosis and pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol.* 1998; 10: 530-42.
- 6) Nishino I, Noguchi S, Murayama K, et al. Distal myopathy with rimmed vacuoles is allelic to hereditary inclusion body myopathy. *Neurology.* 2002; 59: 1689-93.
- 7) Eisenberg I, Avidan N, Potikha T, et al. The UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase gene is mutated in recessive hereditary inclusion body myopathy. *Nat Genet.* 2001; 29: 83-7.
- 8) Eisenberg I, Grabov-Nardini G, Hochner H, et al. Mutations spectrum of GNE in hereditary inclusion body myopathy sparing the quadriceps. *Hum Mutat.* 2003; 21: 99.
- 9) Argov Z, Eisenberg I, Grav-Nardini G, et al. Hereditary inclusion body myopathy: The middle Eastern genetic cluster. *Neurology.* 2003; 60: 1519-23.
- 10) Noguchi S, Keira Y, Murayama K, et al. Reduction of UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase activity and sialylation in distal myopathy with rimmed vacuoles. *J Biol Chem.* 2004; 279: 11402-7.
- 11) Bardor M, Nguyen DH, Diaz S, et al. *J Biol Chem.* 2005; 280: 4228-37.
- 12) Schwarzkopf M, Knobloch KP, Rohde E, et al. Sialylation is essential for early development in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002; 99: 5267-70.
- 13) Galeano B, Klootwijk R, Manoli I, et al. Mutation in the key enzyme of sialic acid biosynthesis causes severe glomerular proteinuria and is rescued by N-acetylmannosamine. *J Clin Invest.* 2007; 117: 1585-94.
- 14) Malicdan MC, Noguchi S, Nonaka I, et al. A Gne knockout mouse expressing human GNE D176V mutation develops features similar to distal myopathy with rimmed vacuoles or hereditary inclusion body myopathy. *Hum Mol Genet.* 2007; 16: 2669-82.
- 15) Malicdan MC, Noguchi S, Hayashi YK, et al. Muscle weakness correlates with muscle atrophy and precedes the development of inclusion body or rimmed vacuoles in the mouse model of DMRV/hIBM. *Physiol Genomics.* 2008; 35: 106-15.
- 16) Malicdan MC, Noguchi S, Nishino I. Recent advances in distal myopathy with rimmed vacuoles (DMRV) or hIBM: treatment perspectives. *Curr Opin Neurol.* 2008; 21: 596-600.
- 17) Malicdan MC, Noguchi S, Hayashi YK, et al. Prophylactic treatment with sialic acid metabolites precludes the development of the myopathic phenotype in the DMRV-hIBM mouse model. *Nat Med.* 2009; 15: 690-5.

- 18) Wang B, Downing JA, Petocz P, et al. Metabolic fate of intravenously administered N-acetylneuraminic acid-6-¹⁴C in newborn piglets. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2007; 16: 110-5.
- 19) Salama I, Hinderlich S, Shlomai Z, et al. No overall hyposialylation in hereditary inclusion body myopathy myoblasts carrying the homozygous M712T GNE mutation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005; 328: 221-6.
- 20) Eisenberg I, Novershtern N, Itzhaki Z, et al. Mitochondrial processes are impaired in hereditary inclusion body myopathy. *Hum Mol Genet.* 2008; 17: 3663-74.
- 21) Amsili S, Zer H, Hinderlich S, et al. UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase (GNE) binds to alpha-actinin 1: novel pathways in skeletal muscle? *PLoS One.* 2008; 3: e2477.
- 22) Broccolini A, Gidaro T, De Cristofaro R, et al. Hyposialylation of neprilysin possibly affects its expression and enzymatic activity in hereditary inclusion-body myopathy muscle. *J Neurochem.* 2008; 105: 971-81.

Ⅲ. 疾患に対する薬剤の選び方・使い方と注意

E. 神経筋疾患

ギラン・バレー症候群

Guillain-Barré syndrome

福田冬季子* FUKUDA Tokiko

杉江秀夫* SUGIE Hideo

1. 疾患の概要

- 1) ギラン・バレー症候群 (GBS) は、急性発症する炎症性多発ニューロパチーで、進行性の対称性筋力低下と腱反射消失または低下、髄液検査での蛋白細胞解離を特徴とする。脱髄型（急性炎症性脱髄性多発ニューロパチー：AIDP）と軸索型（急性運動軸索性ニューロパチー：AMAN および急性運動感覚軸索性ニューロパチー：AMSAN）がある。
- 2) 国内の年間発症率は 1.15 人/10 万人。約 7 割に *Campylobacter jejuni*、サイトメガロウイルス、Epstein-Barr ウイルス、*Mycoplasma pneumonia* などの先行感染を認める。
- 3) GBS の病態は感染などにより惹起された自己免疫性機序による末梢神経の髄鞘または軸索の障害である。軸索型ではガングリオシド GM1 や GD1a などが標的分子となる。
- 4) 症状は四肢の筋力低下と腱反射の消失または低下である。筋力低下は下肢から始まり体幹、上肢へ進行することが多い。重症例では呼吸筋麻痺や球麻痺に対し呼吸器管理を要する。筋の疼痛、脳神経麻痺、感覚障害や自律神経障害を伴うことがある。
- 5) 症状は発症後 4 週以内にピークに達し、数週～数か月で自然回復する。小児例ではほとんどが予後良好であるが、急性期に呼吸不全

Key words: 急性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、急性運動軸索性ニューロパチー、抗ガングリオシド抗体、免疫グロブリン、血液浄化療法

*自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児科
[〒329-0498 下野市薬師寺 3311-1]

E-mail: toki-fukuda@jichi.ac.jp

や不整脈で死亡する例がある。

2. 確定診断はどのように行うか

- 1) 進行する 2 肢以上の筋力低下と腱反射低下または消失を認め、臨床症状に前述の特徴を有することにより診断する。発症時に発熱がないことは GBS の診断を支持する。軸索型 GBS では腱反射が低下しない例があることに留意する必要がある。
- 2) 末梢神経伝導検査が補助診断として重要である。脱髄型では伝導速度低下、遠位潜時延長、F 波潜時延長などを認め、軸索型では伝導速度低下を認めず、遠位刺激時の複合筋活動電位が低下する。発症後 1 週間以内には所見が明らかでないことがある。
- 3) 発症後 1 週間以降の髄液検査における蛋白細胞解離は GBS の診断を支持する。
- 4) 血清中抗ガングリオシド抗体（抗 GM1、抗 GD1a や抗 GQ1b）が約 6 割で陽性である。検出例では発症時には陽性であり診断マーカーとして有用である。

3. ファーストラインの治療戦略

1. 治療の流れ

- 1) 治療は、① 急性期の呼吸・循環管理、② 免疫療法、③ リハビリテーションからなる。
- 2) 治療の進め方を図に示す。軽症例ではとくに治療を要しない。急性期には筋力低下の進行や呼吸・循環状態を観察する。呼吸筋麻痺、球麻痺を伴う重症例では呼吸管理を行う。不整脈、起立性低血圧、高血圧などの自律神経症状に注意して対応する。支持なしの歩行不能例〔重症度分類（表）Grade III 以上〕には免疫療法〔免疫グロブリン大量静注 (IVIg) または血液浄化療法〕を施行する。回復期にはリハビリテーションを行う。

2. 薬物療法

1) 薬物療法のエビデンス

- ① 免疫療法は極期の症状の進行の抑制と回復を早める効果があり、長期予後を改善する。
- ② IVIg は血液浄化療法と同等の効果がある。

Ⅲ. 疾患に対する薬剤の選び方・使い方と注意

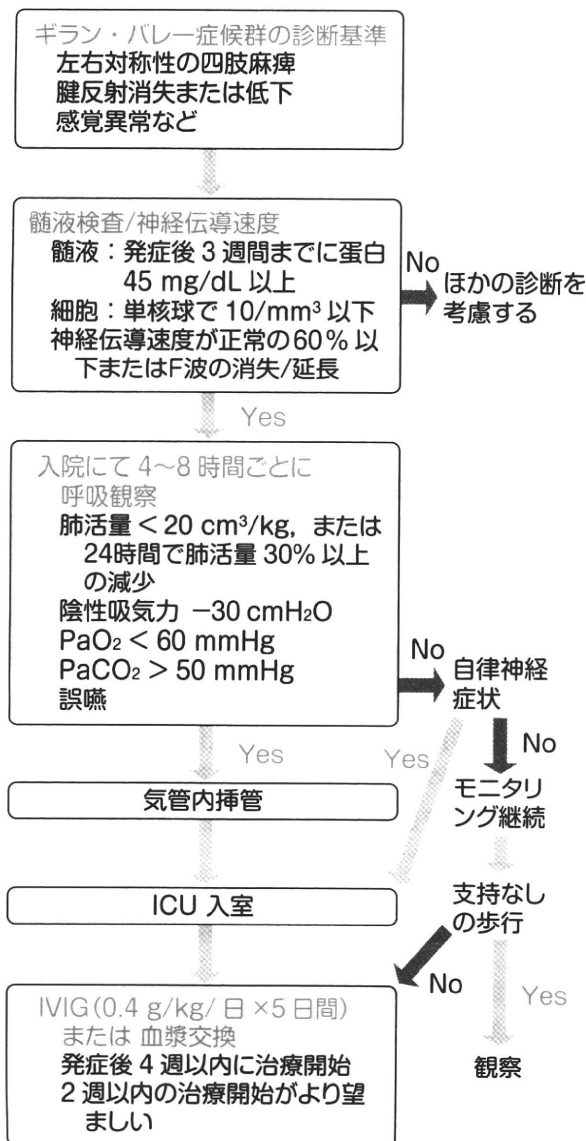


図 ギラン・バレー症候群の治療の進め方
(Green²⁾, 2002 より引用改変)

- ③ 免疫療法は発症後4週間以内の開始が望ましく、2週間以内の開始はより効果が高い。
- ④ 副腎皮質ステロイドは経口投与、メチルプレドニゾロンパルス療法とも有効性は証明されていない。

2) 実際の投与方法

IVIgはGradeⅢ(表)以上の小児GBSに対して、簡便性や血液浄化療法における体格の制限などにより第1選択となる。免疫グロブリン400mg/kg/日を5日間点滴静注する方法が保険で認

表 Hughesらの重症度分類

Grade 0: 正常
Grade 1: 軽微な神経症状を認める
Grade 2: 歩行器, またはそれに相当する支持なしで5mの歩行が可能
Grade 3: 歩行器, または支持があれば5mの歩行が可能
Grade 4: ベッド上あるいは車椅子に限定(支持があっても5mの歩行が不可能)
Grade 5: 補助換気を要する
Grade 6: 死亡

められている。初回は開始から30分間は0.01~0.02mL/kg/分で投与し、副作用がなければ、0.03~0.06mL/kg/分まで点滴速度をあげる。2回目以降は、前回耐容した速度で投与する。

3) 投与後の経過観察

IVIgの副作用としてショック、アナフィラキシー様症状、頭痛、筋痛、肝酵素の上昇、好中球減少、血栓・塞栓などが出現することがあるので適切な対応を行う。

4) 効果判定の時期と判定のしかた

IVIgへの反応は通常3~7日以内に明らかになる。重症度などを用いて効果判定する。

5) 薬物投与上の注意点

IVIgはうつ血性心不全、腎不全、IgA欠損症では慎重投与である。

3. 薬物以外の治療法

血液浄化療法

重症例でIVIgが禁忌または効果不十分な症例が対象となる。重篤な循環障害、腎不全を合併する症例や体格の小さい乳幼児には適さない。単純血漿交換(PE)、二重膜濾過血漿交換および免疫吸着療法がある。PEは10~14日間に4~5回施行される。施行中の血圧低下、血栓形成や感染に注意を要する。保険適用を有する。

4. ファーストラインが無効・効果不十分の時の治療戦略

1. 治療無効(効果不十分)の判断

免疫療法施行後1~2週間で効果を判定する。GBSの5~10%で免疫療法によりいったん改善

した症状の悪化を認める。再燃を反復する症例や8週以上症状が進行する症例では慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーの可能性を考慮する必要がある。

2. 投与量・投与期間・投与薬剤の種類の変更のしかた, 多剤併用の意義

効果不十分または初回の免疫療法が有効で1~4週間後に再燃した場合には, 治療の反復により症状が改善することがある。血液浄化療法の後にIVIgを行う併用療法が単独療法に比しより有効というエビデンスはない。メチルプレドニゾン

パルス療法とIVIgの併用がIVIg単独療法より効果が高いという報告はあるが, 大規模な比較対照試験の報告はない。

文献

- 1) 日本神経治療学会・日本神経免疫学会合同神経疾患治療ガイドライン委員会:ギラン・バレー症候群/慢性脱髄性多発性ニューロパチー 治療ガイドライン. 神経治療 **20**: 193-210, 2003
- 2) Green DM: Advances in the management of Guillain-Barré syndrome. Curr Neurol Neurosci Rep **2**: 541-548, 2002

* * *

＜診断へのアプローチ—臨床症状＞

筋力低下，運動不耐

福田冬季子* 杉江秀夫

はじめに

先天性酵素欠損症などの代謝異常症によりミオパチー症状が生じる疾患群，すなわち代謝性ミオパチーでは，①筋収縮に必要なエネルギー産生の障害，②代謝されない基質の蓄積などから骨格筋症状が生じる。グリコーゲン代謝や脂質代謝，酸化的リン酸化，プリン代謝などの障害が原因となる。筋症状が疾患の主症状であるものと，多臓器障害のうちの部分症状であるものがある。大別すると運動などで発作性に出現する筋症状と，筋力低下など固定した筋症状に分類され，それぞれの症状により鑑別すべき疾患が異なる。本稿では，筋症状を呈する代謝性疾患の特徴と診断の流れを概説する。

I 代謝性ミオパチーの病態

1. エネルギー産生の障害

筋収縮はATPの加水分解によって得られるエネルギーを用いて行われる。ATPの供給源は，①グリコーゲンやグルコース代謝，②酸化的リン酸化，③クレアチンリン酸を分解するCK反応，④プリン代謝，⑤脂質代謝である^{1,2)}。

運動の強度や持続時間によってエネルギー産生に使われる基質が異なる(表1)。安静時には主に脂肪酸，高強度の等尺性運動時には主に嫌気性解

表1 運動と利用される基質

運動	主に利用する基質
安静時	脂肪酸
高強度等尺性運動	グリコーゲン
最大下運動 (submaximal exercise)	
低強度	グルコース, 脂肪酸
高強度	グリコーゲン

糖，低強度で最大下の運動時は血中グルコースと遊離脂肪酸，高強度で最大下の運動時はグリコーゲンが基質となる。軽い運動では時間の経過とともにグルコースより脂肪酸が利用されるようになり，長時間(4時間以上)の軽い運動では脂肪酸が主な基質となる。代謝異常症では，障害される代謝経路がATPの主な供給源となる運動時に，筋痛や筋拘縮(muscle cramp)などの筋症状が生じる。

2. エネルギー産生の障害以外の病態

代謝性ミオパチーにおける筋症状をひき起こす病態として，エネルギー産生の障害以外のいくつかの病態が存在する。骨格筋以外にも発現する酵素欠損症の一部では，代謝されない基質がSchwann細胞や軸索へ蓄積することにより，神経原性の筋力低下がひき起こされる。また，骨格筋内に代謝されない基質の著明な蓄積や，骨格筋構造を破壊する二次的な病態が，筋力低下をひき起こす疾患もある。

II 代謝性疾患の筋症状

代謝性ミオパチーは筋症状の特徴から，①動的な筋症状(運動不耐や可逆的な筋力低下)，②静

Fukuda Tokiko Sugie Hideo

* 自治医科大学小児科

[〒329-0498 下野市薬師寺 3311-1]

TEL 0285-58-7366 FAX 0285-44-6123

E-mail: toki-fukuda@jicchi.ac.jp

表 2 筋症状と先天代謝異常症

	運動不耐	固定性の筋力低下
筋型糖原病	V型 (myophosphorylase) VII型 (phosphofructokinase) IX型 (phosphoglycerate kinase) X型 (phosphoglycerate mutase) XI型 (lactate dehydrogenase) phosphorylase kinase 欠損症 β-enolase 欠損症	II型 (acid alpha-glucosidase) III型 (debranching enzyme) IV型 (branching enzyme) aldolase-A 欠損症
脂質代謝異常症	CPT II 欠損症 VLCAD 欠損症 SCHAD 欠損症 TFP 欠損症	carnitine transporter 欠損症 MCAD 欠損症 SCAD 欠損症 LCAD 欠損症
酸化的リン酸化の障害	mtDNA deletion mtCCO 欠損症 ミトコンドリア病	ミトコンドリア病 (MELAS, MERRF, Kearns-Sayre 症候群, CPEO, Leigh 脳症など)

CPT : carnitine palmitoyltransferase II, MCAD : medium chain acyl CoA dehydrogenase, SCAD : short-chain acylCoA dehydrogenase, SCHAD : short-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase, TFP : trifunctional protein, VLCAD : very-long-chain acylCoA dehydrogenase, CCO : cytochrome C oxidase, CPEO : chronic progressive external ophthalmoplegia, MELAS : mitochondrial encephalomyopathy lactic acidosis and stroke-like episodes, MERRF : myoclonic epilepsy and ragged red fibers

的な筋症状（進行性の筋力低下）を示す群に大別される（表 2）。病期や症例によって両者の症状を示す場合もある。

1. 運動不耐と筋拘縮

動的な筋症状を示す疾患が多い。動的な筋症状とは運動不耐 (exercise intolerance), 筋痛, 筋拘縮 (muscle cramp) や可逆的な筋力低下であり, しばしばミオグロビン尿を伴う。急性に筋症状が出現し, 間欠期には症状は消失するが反復する。代表的な疾患は McArdle 病 (V型糖原病; myophosphorylase 欠損症) や CPT (carnitine palmitoyl transferase) II 欠損症などである。McArdle 病では嫌気性の運動を続けるうちに, 突然筋痛や筋拘縮が軽快し再び運動を続けることが可能になるセカンドウインド (second-wind) 現象が高率にみられる³⁾。

2. 進行性の筋力低下

静的あるいは固定性の筋症状, すなわち進行する筋力低下 (muscle weakness) を示す疾患群がある。筋力低下は近位筋優位であることが多く, 炎症性筋疾患や肢帯型筋ジストロフィーに類似した症状を示す。代表的疾患は Pompe 病 (II型糖原

病; acid alpha-glucosidase 欠損症) や III型糖原病 (glycogen debranching enzyme 欠損症) である。この疾患群では, 心筋症の有無の評価が必要である。

III 障害される代謝経路と筋症状

1. グリコーゲン代謝異常

筋型糖原病では, 重量挙げなどの短い等尺性の運動や, 水泳, 階段上昇, ジョギングなどのそれほど強くない持続性の動的運動で, 運動不耐や筋拘縮などの動的な症状が生じる。筋の崩壊によりミオグロビン尿や筋肉の腫脹が引き起こされる。Pompe 病では進行性の筋力低下を認めるが, 呼吸筋の筋力低下の程度が著しい例が多い。

2. 脂質代謝異常

脂質代謝異常では, 通常, 長時間の運動や長時間の飢餓, 感染, 全身麻酔, 寒冷曝露にて筋痛, ミオグロビン尿が引き起こされる。脂質代謝異常症では真の筋拘縮は起こさず, second-wind 現象はない。

3. 酸化的リン酸化の障害

ミトコンドリアミオパチーでは、通常長時間の運動や長時間の飢餓、感染時に筋痛、ミオグロビン尿が生じる。

IV 診 断

1. 代謝性疾患を疑ったときに必要な検査

代謝性ミオパチーを疑った場合、血液検査で、血清 CK、電解質、BUN、クレアチニン、AST、ALT、UA、血糖、アンモニア、血液ガス分析、乳酸、ビリルビン酸、ケトン体検査、ミオグロビンが、尿検査ではケトン体とミオグロビン検査が必須である。症状発現時の血中カルニチン分画、血清・濾紙血のアシルカルニチンプロファイル、尿中有機酸分析も重要な検査である。他の臓器の罹患についての評価、とくに心電図検査や心機能評価も忘れてはならない。

2. 主な代謝異常症の診断

1) 筋型糖原病

臨床的に second-wind 現象を認める場合には、筋型糖原病(とくに McArdle 病)が強く疑われる。筋型糖原病では阻血下運動負荷試験で乳酸の上昇を認めない。II 型糖原病、phosphorylase kinase 欠損症では乳酸の上昇は正常に認める。IX 型糖原病や aldolase A 欠損症では、溶血を伴い、IX 型糖原病では精神遅滞を伴う例がある。肝筋型糖原病では肝腫大や空腹時にケトン性低血糖を認める。確定診断は、筋生検組織化学や解糖系酵素活性の測定、遺伝子診断による^{4,5)}。

2) 脂質代謝異常

遊離脂肪酸代謝に依存する組織である心筋、肝臓も罹患することが多い。反復する低ケトン性低血糖、飢餓時や感染症罹患時に代謝の非代償が生じる場合に脂質代謝異常を疑う。脂質代謝異常では、血清と組織のカルニチン濃度、分画の変化、尿中ジカルボン酸の増加を認める。確定診断はア

シルカルニチンプロファイル、生検筋組織化学や線維芽細胞や骨格筋の酵素活性測定、遺伝子診断による。

3) ミトコンドリア異常症

血液、髄液の乳酸上昇や尿中有機酸分析での 3-methylglutaconic fumarate の上昇がある場合ミトコンドリア異常症が示唆される。骨格筋以外の症状を認めることが多いので、他臓器罹患の検索も合わせて行う。確定診断は、筋生検組織化学での ragged red fiber の存在や酵素活性の測定、遺伝子診断による。

Key Points

- ① 代謝性ミオパチーを疑った場合、筋症状を運動不耐と固定性の筋力低下に分類し、鑑別診断を行う。
- ② 運動の強さや持続時間、また飢餓など筋症状を誘発する状況を把握することが重要である。
- ③ 診断のための検査は発作時の検体で提出する。筋型糖原病の診断には阻血下運動負荷試験が有用であり、脂質代謝異常では反復する低ケトン性低血糖や発作時尿中のジカルボン酸の上昇を認める

文 献

- 1) Darras BT, Friedman NR: Metabolic myopathies: a clinical approach; part I. *Pediatr Neurol* **22**: 87-97, 2000
- 2) van Adel BA, Tarnopolsky MA: Metabolic myopathies: update 2009. *J Clin Neuromuscul Dis* **10**: 97-121, 2009
- 3) Lucia A, Nogales-Gadea G, Pérez M, et al: McArdle disease: what do neurologists need to know? *Medscape. Nat Clin Pract Neurol* **45**: 68-77, 2008
- 4) DiMauro S, Lamperti C: Muscle glycogenoses. *Muscle Nerve* **24**: 984-999, 2001
- 5) 杉江秀夫: 代謝性ミオパチー. *小児内科* **41** (増刊): 926-932, 2009

* * *

4. 代謝性ミオパチー

自治医科大学 小児科 福田冬季子



KEY WORDS 筋型糖原病
脂質代謝異常症
McArdle 病
Pompe 病
横紋筋融解症



Tokiko Fukuda

はじめに

代謝異常により筋収縮に必要なエネルギー産生の障害や、分解されない基質の蓄積などが生じ、ミオパチー症状を呈する疾患を代謝性ミオパチーと総称する。主な疾患は筋型糖原病、脂質代謝異常によるミオパチー、ミトコンドリアミオパチーに分類される。筋症状は、発作性と固定性/進行性に大別され、筋症状が唯一のものと、肝・心・中枢神経などの他臓器症状の一部のものがある。障害代謝経路により筋症状の特徴や引き金となる代謝性ストレスが異なるため、診断には代謝障害による症状の特徴の把握が大切である。本稿では主に筋型糖原病と脂質代謝異常によるミオパチーの症状・診断・治療について概説する。

I. 代謝性ミオパチーのアウトライン

筋収縮に必要なエネルギー供給源はグリコーゲンやグルコース代謝、酸化的リン酸化、CK 反応、プリン代謝、脂質代謝である¹⁾²⁾。運動の強度や持続時間によりエネルギー産生に利用する基質が変化するため(表1)、筋症状が引き起こされる状況は障害される代謝経路により異なる。よって症状出現時の運動や代謝ストレスから代謝障害がある程度推定できる。筋型糖原病では、典型的には重量挙げなどの強い短時間の等尺性運動で運動不耐、筋痛、有痛性筋攣縮(muscle cramp)が生じる。強度が高くない長時間の水泳やジ

表1 運動と利用される基質

運動	主に利用する基質
安静時	脂肪酸
高強度等尺性運動	グリコーゲン
最大下運動	
低強度	グルコース, 脂肪酸
高強度	グリコーゲン

ヨギングなどでも筋症状が生じ得る。脂質代謝異常によるミオパチーでは長時間の運動や飢餓、感染、全身麻酔、寒冷暴露などで運動不耐、筋痛が生じる。真の有痛性筋攣縮は出現しない。ミトコンドリアミオパチーでは長時間の運動や長時間の飢餓、感染時に筋症状が生じる。中枢神経症状や外眼筋麻痺などの骨格筋以外の症状を伴うことが多い。

上記の発作性に出現する筋症状は代謝性ミオパチーに比較的特徴的であり、運動不耐、

筋痛、有痛性筋攣縮や筋力低下を呈し、しばしばミオグロビン尿を伴う。一方で代謝性ミオパチーの中には、疾患や病期によっては固定性/進行性の筋力低下を呈するものもある。筋症状（発作性か固定性かによる）による代謝性ミオパチーの分類を表2に示す。

II. 筋型糖原病 (表3)

1. 症状

筋症状：筋型糖原病の代表的な疾患であるV型糖原病 (McArdle 病) では、短時間の強い運動で運動不耐、筋痛、有痛性筋攣縮が出現する。VII, IX, X, XI 型, phosphorylase kinase 欠損症, β -enolase 欠損症でもV型と同様の発作性の筋症状が生じる。特にV型では運動を続けるうちに、突然筋痛や有痛性筋攣縮が軽快し再び運動の持続が可能となる“セカンドウィンド現象”を高率に認め

表2 筋症状による代謝性ミオパチーの分類

	運動不耐	固定性の筋力低下
筋型糖原病	V型 (myophosphorylase 欠損症) VII型 (phosphofructokinase 欠損症) IX型 (phosphoglycerate kinase 欠損症) X型 (phosphoglycerate mutase 欠損症) XI型 (lactate dehydrogenase 欠損症) phosphorylase kinase 欠損症 β -enolase 欠損症	II型 (acid alpha-glucosidase 欠損症) III型 (debranching enzyme 欠損症) IV型 (branching enzyme 欠損症) aldolase-A 欠損症
脂質代謝異常症	CPT II 欠損症 VLCAD 欠損症 SCHAD 欠損症 TFP 欠損症	原発性カルニチン 欠損症 MCAD 欠損症 SCAD 欠損症 LCAD 欠損症 MAD 欠損症
酸化的リン酸化の障害	mtDNA deletion mtCCO 欠損症 ミトコンドリア病	ミトコンドリア病 (MELAS, MERRF, Kearns-Sayre 症候群, CPEO, Leigh 脳症など)

CPT : carnitine palmitoyltransferase, MCAD : medium chain acyl-CoA dehydrogenase, SCAD : short chain acyl-CoA dehydrogenase, SCHAD : short chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase, TFP : trifunctional protein, VLCAD : very long chain acyl-CoA dehydrogenase, MAD : multiple acyl-CoA dehydrogenase, CCO : cytochrome C oxidase, CPEO : chronic progressive external ophthalmoplegia, MELAS : mitochondrial encephalomyopathy lactic acidosis and stroke-like episodes, MERRF : myoclonic epilepsy and ragged red fibers

表3 筋型糖原病

病型	欠損酵素 遺伝子座/遺伝子	臨床症状	診断に利用 する組織
II型 Pompe 病	acid alpha-glucosidase 17q21.2-q23/ <i>GAA</i>	乳児型：心肥大，筋力低下，肝腫大 遅発型：筋力低下，呼吸不全	筋，リンパ球 線維芽細胞
III型 Forbes-Cori 病	debranching enzyme 1p21/ <i>AGL</i>	IIIa：肝腫大，筋力低下，低血糖 III d：肝腫大，筋力低下，低血糖	肝，白血球 赤血球，筋
IV型 Andersen 病	branching enzyme 3q12.3/ <i>GBE1</i>	肝脾腫，肝硬変，肝不全，筋力低下 心筋症	白血球，赤血球 筋，線維芽細胞，肝
V型 McArdle 病	myophosphorylase 11q13-qter/ <i>PYGM</i>	運動不耐，筋痙縮，Mb 尿	筋
VII型 Tarui 病	phosphofructokinase 12q13/ <i>PFKM</i>	運動不耐，筋痙縮，Mb 尿	筋，赤血球，白血球
VIII型 PhK 欠損症	phosphorylase kinase Xq12-13/ <i>PHKA1</i> 16q12-q13/ <i>PHKB</i> 16p12.1-p11.2/ <i>PHKG2</i>	運動不耐，筋痙縮，Mb 尿，筋力低下	筋
IX型	phosphoglycerate kinase Xq13/ <i>PGK1</i>	運動不耐，筋痙縮，Mb 尿，筋力低下 溶血性貧血	筋，赤血球，白血球 線維芽細胞
X型	phosphoglycerate mutase 7p13-p12.3/ <i>PGAM2</i>	運動不耐，筋痙縮，Mb 尿，筋力低下	筋
XI型	LDH A subunit 11p15.4/ <i>LDHA</i>	運動不耐，筋痙縮，Mb 尿	筋 血清（電気泳動）
aldolase-A 欠損症	aldolase A 16q22-24/ <i>ALDOA</i>	筋力低下，運動不耐，溶血性貧血	筋
β -enolase 欠損症	β -enolase 17pter-p11/ <i>ENO3</i>	運動不耐	筋
PGM 欠損症	phosphoglucomutase 1p31/ <i>PGM1</i>	運動不耐，筋痙縮，筋力低下	筋

Mb, ミオグロビン

る。この現象はV型に特徴的とされている。発作性の筋症状を発現した際に横紋筋融解により腎不全を来すことがある。

一方，II型糖原病（Pompe 病），III，IV型では固定性の筋力低下を認める。多くの場合筋力低下は近位筋優位であり，炎症性筋疾患や肢帯型筋ジストロフィー症に類似するため，鑑別が必要である。II型はリソゾーム酵素 acid alpha-glucosidase 欠損症であり，グリコーゲンを蓄積したりソゾームが拡大する。通常糖原病では組織にグリコーゲンが蓄積するが，III型では phosphorylase-limit

dextrin (PLD)，IV型では amylopectin 様物質が蓄積する。

筋症状以外の症状：V，X，XI型， β -enolase，phosphorylase kinase 欠損症の一型では筋症状が唯一の症状であるが，ほかの疾患では筋以外の症状を伴う。II型乳児型では全身の筋緊張低下，肥大型心筋症と肝腫大，呼吸不全が特徴であり，III，IV型でも心筋症，肝腫大を認める。VII，IX型，aldolase-A 欠損症では溶血性貧血を，IX型では精神遅滞を伴う³⁾⁴⁾。

2. 診断

筋型糖原病では固定性の筋症状を示す疾患のみでなく、発作間歇時に筋症状が消失する疾患でも、血清 CK 値は常に高値を示す例がほとんどである。発作性筋症状出現時には血清 CK 値は著明に上昇し、ミオグロビン、血清尿酸、BUN、クレアチニン値が上昇する。

阻血下前腕負荷試験で、乳酸・ピルビン酸が上昇しないことが筋型糖原病の診断の重要な手がかりとなる。例外として LDH 欠損症ではピルビン酸の異常な上昇にかかわらず乳酸の上昇がない。II型と phosphorylase kinase 欠損症では乳酸の反応は正常である。

筋型糖原病の確定診断は、生検筋組織化学 (PAS 染色や免疫染色) や解糖系酵素活性測定、遺伝子検査などによる。生検筋の解糖系酵素測定が極めて有用であるが、II, III, IV, IX型では非侵襲的に採取可能な末梢血でも測定可能である。日本人 V型の約50%に好発変異 (708/709 del TTC) を認めるため、V型では遺伝子検査の有用性が高い。

3. 治療

筋型糖原病ではII型 (Pompe 病) においてのみ特異的な治療 (酵素補充療法) が可能である。酵素補充療法により、乳児型の心肥大や生命予後が著しく改善される。遅発型でも骨格筋症状や呼吸機能で改善や進行の阻止が得られると報告されている。

その他の疾患では筋症状を誘発する労作、すなわち短い強い運動を避けることが最も重要である。VII型では、運動前にショ糖やグルコースを摂取することにより、運動耐性が改善する。V型ではグルコースの摂取は症状を悪化させるので注意する。我々はV型に対しビタミン B₆ を投与し効果を得ている。

4. 近年同定された筋型糖原病

0型糖原病 (muscle glycogen synthase 欠損症: GYS1) が、心筋症と強い運動で誘

発される運動不耐を呈する疾患として報告された⁵⁾。組織ではグリコーゲンの著しい低下を認める。

III. 脂質代謝異常によるミオパチー (表4)

脂肪は安静時や持続する弱い運動時のエネルギー源である。外因性の脂肪酸の代謝過程①トランスポーターを介した脂肪酸の細胞内への取り込みとアシル化, ②カルニチンとカルニチンシャトル酵素 [CPT (carnitine palmitoyl transferase) I, CACT (carnitine - acylcarnitine translocate), CPT II] によるミトコンドリア内への輸送, ③4段階からなるミトコンドリアでの β 酸化のいずれの障害でもミオパチーを発症する。

1. 症状

一般に早期発症例では重篤な全身症状 (心筋障害, 肝障害, 脳症など) を認めるが, 筋症状のみの例では発症時期が遅い。

CPT II 欠損症は、発作性の骨格筋症状を主症状とする代表的な疾患である。長時間の運動や飢餓、感染症などにより反復する筋痛、筋攣縮、筋力低下、ミオグロビン尿が発症する。代謝ストレスへの暴露がなければ無症状である。同様に VLCAD (very long chain acyl - CoA de - hydrogenase), SCHAD (short chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase), TFP (trifunctional protein) 欠損症でも、発作性筋症状が引き起こされる。これらの疾患では筋症状出現時には横紋筋融解による腎不全と呼吸筋の侵襲による呼吸不全の出現に注意を要する。原発性カルニチン欠損症, SCAD 欠損症, LCAD 欠損症, MAD (multiple AD) 欠損症では固定性の筋力低下を認めるが、発症年齢により出現症状が異なる。

2. 診断

発作間歇期の血液検査は正常であり、発作時の血中ケトン体、血清カルニチン分画、ア

表4 脂質代謝異常によるミオパチー (文献1を引用改変)

疾患 (原因遺伝子)	発症時期	症状
筋型原発性カルニチン欠損症 (unknown)	小児/成人	近位筋優位の筋力低下, 筋萎縮, 頸筋筋力低下
全身性原発性カルニチン欠損症 (SLC22A5)	乳児/小児	心筋症, 脳症, 肝腫大, 高アンモニア血症 低ケトン性低血糖
CPTII欠損症 (CPTII)	新生児	致死, 脳症, 肝腫大, 低血糖, 代謝性アシドーシス, 奇形
	幼児/小児	ライ様症候群, 肝腫大, 低ケトン性低血糖, 心肥大
	成人	ミオパチー, ミオグロビン尿
VLCAD欠損症 (ACADVL)	乳児/小児	低ケトン性低血糖, 心筋症
	成人	運動・飢餓誘発性筋痛, ミオグロビン病
LCAD欠損症 (ACADL)	乳児	成長障害, 肝腫大, 心肥大, 非ケトン性低血糖, 脳症
	小児	低ケトン性低血糖
MCAD欠損症 (ACADM)	成人	運動・飢餓誘発性筋痛, ミオグロビン病
	乳児/小児	反復する嗜眠, 嘔吐, 低ケトン性低血糖, ミオパチー
SCAD欠損症 (ACADS)	乳児/小児	成長障害, 代謝性アシドーシス
	成人	近位筋優位の筋力低下
LCHAD欠損症 (LCHAD)	乳児/小児	成長障害, 低ケトン性低血糖, 心筋症, 早期死亡
	成人	運動・飢餓誘発性筋痛, ミオグロビン病, 末梢神経障害
TFP欠損症 (HADHA, HADHB)	乳児	低ケトン性低血糖, 脳症, 筋力低下, 横紋筋融解, 心筋症
	幼児	進行性ニューロパチー, ミオパチー, 筋力低下
	成人	ミオパチー, ミオグロビン尿
MAD欠損症 (ETFA, ERFB, ETFDH)	新生児	先天奇形 (+/-), 筋緊張低下, 肝腫大, 高アンモニア血症, ケトン性低血糖, 代謝性アシドーシス
	乳児期以降	周期性嘔吐, 低血糖, 脳症, 近位筋優位の筋力低下

CPT : carnitine palmitoyltransferase II, VLCAD : very-longchain acyl-CoA dehydrogenase, LCAD : long-chain acyl-CoA dehydrogenase, MCAD : medium-chain acyl-CoA dehydrogenase, SCAD : short-chain acyl-CoA dehydrogenase, TFP : trifunctional protein, MAD : multiple acyl-CoA dehydrogenase

シルカルニチンプロフィール検査が有用である。低ケトン性低血糖を認める場合には脂肪酸代謝異常が疑われる。 β 酸化異常では血清遊離脂肪酸とケトン体比が上昇する。血清遊離カルニチンと総カルニチン比の変化により代謝ブロックを推定する。原発性カルニチン欠損症では総カルニチンと遊離カルニチンが低下する。アシルカルニチンプロフィールではCPTII, TFP, VLCAD欠損症において長鎖アシルカルニチンが上昇する。尿中ジカルボン酸は増加する。筋組織化学ではCPTII欠損や β 酸化酵素異常症では脂肪蓄積の

ない例もある。確定診断は酵素活性測定, 遺伝子診断による。近年, 全身性原発性カルニチン欠損症などの原因遺伝子が同定され, いくつかの疾患では新たに遺伝子診断が可能となった。

3. 治療

長時間の飢餓や長い運動を避けること, 感染時の早期治療 (点滴静注) により代謝の破たんを防ぐことが重要である。頻回の高炭水化物, 低脂肪食摂取が勧められる。原発性カルニチン欠損症ではカルニチン投与が, 長鎖脂肪酸酸化異常にはMCTオイルが有効で

あり、下記に記す MAD 欠損症の一部ではリボフラビンが有効である。

4. 近年同定された脂質代謝異常によるミオパチー

グルタル酸尿症II型として知られる疾患の原因検索が進められ、本態は multiple acyl-CoA dehydrogenase 欠損症 (MAD) であることが解明された。電子伝達フラボプロテイン (ETF) の遺伝子 ETFA/ETFB または、ETF ユビキノン酸化還元酵素遺伝子 (ETFDH) の変異により、脂肪酸およびアミノ酸代謝に異常が生じる。新生児型と遅発型がある (表4)。軽症例 (主に成人) では、進行性の筋力低下や運動不耐、CoQ10欠損、I型筋線維優位の過剰な脂肪滴蓄積を示し、リボフラビンや CoQ10投与が有効であると報告された。ETHDH 変異と CoQ10欠乏、リボフラビン反応性の関連が報告されている⁶⁾。

🌈 おわりに

Pompe 病に対して酵素補充療法が可能となり、治療困難な代謝性ミオパチーの一つが

治療可能なミオパチー (treatable myopathy) となった。改善が期待される問題は残るが、治療は大きく前進した。一方、臨床の現場では診断未確定な代謝性ミオパチーが少なくないと推測される。近年いくつかの疾患で遺伝子レベルの原因が解明され、診断のみでなく、治療の開発にも寄与することが期待される。

文 献

- 1) van Adel BA, Tarnopolsky MA : Metabolic myopathies : update 2009. J Clin Neuromuscul Dis 10 : 97~121, 2009
- 2) Darras BT, Friedman NR : Metabolic myopathies : a clinical approach ; part I. Pediatr Neurol 22 : 87~97, 2000
- 3) DiMauro S, Lamperti C : Muscle glycogenoses. Muscle Nerve 24 : 984~999, 2001
- 4) 杉江秀夫 : 代謝性ミオパチー. 小児内科 41 (増刊) : 926~932, 2009
- 5) Kollberg G et al : Cardiomyopathy and exercise intolerance in muscle glycogen storage disease 0. N Engl J Med 357 : 1507~1514, 2007
- 6) Gempel K et al : The myopathic form of coenzyme Q10 deficiency is caused by mutations in the electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase (ETFDH) gene. Brain 130 : 2037~2044, 2007

☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆

診療

Pompe 病の酵素補充療法

ふくだ と き こ
福田 冬季子*

Key words

酵素補充療法

acid alpha-glucosidase (GAA)

リソゾーム病

肢帯型筋ジストロフィー

糖原病Ⅱ型

要旨

リソゾーム内のグリコーゲン分解酵素である acid alpha-glucosidase 欠損症 (Pompe 病) では主に心筋と骨格筋が侵され、自然経過では、完全酵素欠損症である乳児型 Pompe 病の多くは、心不全や呼吸不全により 1 歳未満に死亡の転機をとる。また残存酵素活性を有する遅発型 Pompe 病では、肢帯筋優位の筋力低下と呼吸不全を発症し、進行性の経過をとり人工呼吸器を必要とする。Pompe 病に対し待望の酵素補充療法が開始可能となり、とくに乳児型 Pompe 病の生命予後は著しく改善された。一方、酵素補充療法による骨格筋の効果はさまざまであり、交差反応免疫物質の有無が治療効果に影響を与えらる。

はじめに

Pompe 病はグリコーゲンを分解するリソゾーム酵素 acid alpha-glucosidase (GAA) の欠損症であり、さまざまな組織のリソゾーム内にグリコーゲンが蓄積する。臨床的には、主に心筋と骨格筋が侵され、心不全、近位筋優位の進行性筋力低下、横隔膜を含む呼吸筋障害を主症状とする。完全酵素欠損症である乳児型 Pompe 病の多くは、心不全や呼吸不全により 1 歳未満に死亡の転機をとり、残存酵素活性を有する遅発型 Pompe 病では、心筋は通常侵されないが、肢帯筋優位の筋力低下や呼吸不全を発症し、進行性の経過をとり人工呼吸器管理を必要とする。常染色体劣性遺伝性疾患であり、発症率は 1/40,000 人と推定されるまれな疾患である。

まれな疾患ではあるが、進行性の経過をとり生命を脅かす Pompe 病に対して酵素補充療法が可能となり、補充療法によって心肥大が著しく改善し、とくに乳児型 Pompe 病の予後が著

しく改善されている。骨格筋および呼吸筋症状は改善、あるいは進行が阻止されるが、心筋への効果と比較して、骨格筋への効果が乏しい症例がある。

治療により、すべての症状が消失するには至らないが、酵素補充療法が可能となり、現在 Pompe 病は treatable myopathy として広く認識されるようになってきている。Pompe 病の骨格筋障害は緩徐進行性であり、2 次的な病態も関与して、進行とともに不可逆性の骨格筋構造の破壊が生じる¹⁾ため、早期の酵素補充療法開始が望まれる。また、交差反応免疫物質 (cross-reactive immunologic material : CRIM) の有無が治療効果に影響を与えらる。

本稿では、Pompe 病の酵素補充療法の実際と効果、および効果に影響を与える因子につき詳細を記す。

I Pompe 病の基本病態

Pompe 病はグリコーゲンを分解するリソゾーム酵素 GAA の欠損症であり、さまざまな組織のリソゾーム内にグリコーゲンが蓄積す

* 自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児科
〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1

る。主な罹患臓器は心臓と骨格筋であり、心筋肥厚による心拡大や心不全、骨格筋障害による近位筋優位の進行性の筋力低下、横隔膜を含む呼吸筋症状として呼吸不全を引き起こす。骨格筋障害は緩徐進行性であり、autophagyの蓄積などの2次的な病態が関与し、進行とともに不可逆性の骨格筋構造の破壊が生じる。

臨床症状の発現時期、主体となる臨床症状や臨床経過は残存酵素活性と関連する。発症時期から乳児型（古典型）と小児型および成人型に分類される。

II Pompe 病の診断

1. 乳児型 Pompe 病

a. 臨床症状

乳児期（生後数カ月から1歳まで）に全身の筋緊張低下（フロッピーインファント）、哺乳困難や発育不全を認める。多くの症例で呼吸障害や循環器症状を同時に認める。肝腫大を伴い、呼吸障害および心不全が急激に進行する。

b. 臨床検査

胸部 X 線で心拡大、心電図では著明な左室肥大と PQ 間隔の短縮、心エコーでは著明な壁肥厚を認め、肥大型心筋症の所見をとる。うっ血性心不全を反映し、血清 BNP が高値であり、血清 CK, AST, ALT が上昇する。

c. 確定診断

リンパ球、培養線維芽細胞または凍結筋組織を用いて GAA 活性を測定する。乳児型 Pompe 病の線維芽細胞または凍結筋組織を用いた GAA 活性は、正常の 1% 未満である。筋緊張低下、心肥大および肝腫大を示す例に GAA 活性の著明な低下を証明すれば診断は確定的である。骨格筋病理は、グリコーゲンの過剰な蓄積によりリソゾームが拡大し、多数の空胞を認める典型的な“vacuolar myopathy”の像を示す。PAS 染色陽性の空胞とリソゾーム酵素である酸ホスファターゼの染色性の増強を

認めれば診断が確定する。遺伝子検査で病因となる既知の変異が検出された場合にも診断が確定する。

2. 遅発型 Pompe 病（小児型・成人型 Pompe 病）

a. 臨床症状

近位筋優位の緩徐進行性の筋力低下を認める症例では、小児型・成人型 Pompe 病（遅発型 Pompe 病と総称する）を疑う必要がある。呼吸機能低下のため早朝に頭痛を訴える場合がある。ミオパチー症状を示す症例で、四肢近位筋および肢帯筋の筋力低下に比較し、呼吸筋症状が早期に進行する症例では、遅発型 Pompe 病を疑う必要がある。心筋症は、小児期発症例に認めることがあるが、成人発症例では通常認めない。

b. 臨床検査

血清 CK が上昇し、筋電図では筋原性変化を認める。病初期の骨格筋 CT では筋内部に高吸収域を認める。呼吸機能検査で肺活量と努力性肺活量が低下する。

c. 確定診断

正常の 40% 未満の GAA 活性低下を証明する。ただし、pseudodeficiency（酵素活性は低下するが Pompe 病を発症しない遺伝子多型。線維芽細胞の GAA 活性が正常の約 10% に低下する G576S²⁾ は、日本人の約 4% に存在する）の除外を要する。筋生検でのグリコーゲンの蓄積と酸ホスファターゼ染色の増強の所見は診断的意義が高いが、筋生検組織で特徴的な所見を認めない例もある。遺伝子検査で病因となる既知の変異が検出された場合にも診断が確定する。遅発型 Pompe 病の診断は単純ではなく、GAA 活性測定、筋病理、遺伝子検査を組み合わせることで確定診断を行う必要がある。

III 酵素補充療法のメカニズム

Pompe 病の酵素補充療法は、本来ゴルジ体

で産生される GAA の前駆体を経静脈的に投与する。酵素補充療法は、リソゾーム酵素が receptor-mediated endocytosis により細胞に取り込まれる機構に基づく。治療に用いられる recombinant human GAA (遺伝子組み換え酵素) は、酵素を細胞表面で cation-independent mannose 6-phosphate 受容体 (CI-MPR) と結合する mannose-6-phosphate group を含む前駆体である。受容体-酵素複合体は細胞内に入り、エンドソームに運搬される。さらに late endosome 内の酸性環境が受容体-酵素結合を離脱し、酵素は標的小器官すなわちリソゾームに運搬される。内因性 GAA 前駆体と同様に、rhGAA は中間体さらに成熟体 (fully active form) に変換される。

IV 酵素補充療法の実際

1. 投与方法

CHO 細胞が産生する遺伝子組み換え酵素、アルグルコシダーゼ アルファ (マイオザイム[®], Genzyme 社) を 2 週間に 1 回点滴静注する。投与量は 20 mg/kg/回である。注射用水で溶解した患者用量分のマイオザイム[®] を、点滴液中の最終濃度が 0.5~4 mg/mL になるように生理食塩液で希釈して使用する。

マイオザイム[®] は蛋白質製剤であるため、重度の過敏症またはアナフィラキシーショックなどの観察を十分に行い、推奨された速度で点滴静注する必要がある。1 mg/kg/時を超えない点滴速度で開始し、最大速度 7 mg/kg/時に達するまで、30 分ごとに 2 mg/kg/時ずつ点滴速度を上げ、1 回量を 4 時間で投与する。その際 0.2 μ の親水性ポリエーテルスルホン製メンブレンフィルターがついた輸液セットを用いる。

2. 投与関連反応への対応

酵素補充療法による投与関連反応 (発熱、酸素飽和度低下、蕁麻疹、皮膚紅潮、発疹、アナフィラキシー反応など) の発生に対応する必要

がある。臨床試験では 61.5% に投与関連反応を認めた。投与関連反応が出現した場合には、投与速度低下、または投与を一時中止する。アナフィラキシー反応などの重度の反応を認める場合には、酵素の投与を速やかに中止し、呼吸、循環症状に対する治療を行う。抗ヒスタミン薬や副腎皮質ステロイドの前投薬を行い、治療の継続を試みる場合もある。

V 酵素補充療法の効果

1. 乳児型 Pompe 病への酵素補充療法の効果

酵素補充療法の臨床試験³⁾ の結果、呼吸不全がない状態で生後 6 カ月までに酵素補充 (1 回/2 週間, 20 mg/kg/回または 40 mg/kg/回) を開始した乳児型 Pompe 病では、生後 18 カ月の生存率が 1.9 から 100% に改善され、Pompe 病の生命予後は著明に改善された。同時点での人工呼吸器を必要としない生存率は 66.7% であり、酵素補充療法は、死亡リスクを 99% 減少、死亡または侵襲的人工呼吸管理のリスクを 92% 減少、死亡や非侵襲的人工呼吸管理のリスクを 88% 減少させた。心筋肥厚は全例で改善し、left ventricular mass index (LVMI) の Z スコアは 52 週後に 7.1 から 3.3 に低下し、心筋に対する効果は良好である。

骨格筋に対する酵素補充療法の効果は、乳児型における治療開始後 52 週の効果では、18 人中歩行可能は 7 人、支持歩行可能および座位可能がそれぞれ 3 人であるが、運動機能の改善がない症例が 5 人存在している。

上記以外にも、乳児型 Pompe 病への酵素補充療法への効果が報告されている。治療開始が生後 6 カ月未満であっても、呼吸障害が治療開始前に存在した例や、治療開始が生後 6 カ月以上の症例を含む 8 例を対象とした報告では、呼吸不全の進行や感染症を契機に、呼吸不全や心不全をきたして死亡した症例を 6 例認める (治

療開始後 52 週未満の死亡は 2 例，生後 23.5～33.8 カ月での死亡が 4 例報告されている).

酵素補充療法は乳児型 Pompe 病の生命予後を著しく改善しているが，治療開始前に呼吸不全が存在しなくても，長期的な酵素補充療法の経過中に死亡する例が存在する．また，酵素補充療法の効果が良好な場合，運動機能の改善に伴い，心臓の負荷が増加し心機能が悪化することがあるので注意を要する．

2. 遅発型 Pompe 病 (小児型・成人型 Pompe 病) への酵素補充療法の効果

酵素補充療法開始後，骨格筋症状が主症状である遅発型 Pompe 病への治療経験の蓄積が待たれていたが，現在では治療効果の報告が蓄積されてきている．

90 例 (平均年齢 44 歳) を対象とした，二重盲検ランダム化プラセボコントロール試験⁴⁾では，18 カ月の治療後，6 分間歩行距離の有意な延長 (平均 30 m の延長) や，% 予想努力性肺活量 (% FVC) の 1% 上昇 (プラセボ群では 3% 減少) が報告された．18 例 (平均年齢 30.8 歳) を対象とした報告は，全例は車椅子を要し，1 例を除いて人工呼吸器管理を必要とする進行した症例における 6 カ月以上の酵素補充療法の結果で，呼吸機能の改善が 10 例にみられ，13 例で運動機能が改善し，残りの 5 例では進行がみられず，治療開始前の水準を保った．

その他の報告も含めて総括すると，酵素補充療法は遅発型 Pompe 病の運動機能障害，呼吸機能障害の進行を阻止し，QOL の改善をもたらすと考えられる．より進行していない症例では症状の明らかな改善がみられる例があり，進行した例ではごくわずかな改善または機能の維持が得られるに留まる．

しかしながら，歩行時にウォーカーを必要とし，手の支えなしでは立位保持不能であり，階段上昇不能，BiPAP を必要とする状態に進行した 61 歳の遅発型 Pompe 病に対し，酵素補充療法を開始したところ，治療開始後 6 カ月頃か

ら骨格筋，呼吸筋症状の改善がみられ始め，治療開始後 24 カ月までには，立位保持可能，手すりを使用して階段の上昇可能など運動機能の明らかな改善を認め，BiPAP の離脱が可能と報告されている．進行した遅発型 Pompe 病症例にも運動機能の明らかな改善などの治療効果を認める場合がある．

VI 酵素補充療法の効果に影響を及ぼす因子

治療酵素の臓器による治療反応性には，治療酵素の細胞内への取り込みおよび運搬に必要な CI-MPR の組織による発現量の相違が影響を及ぼしている可能性がある．また，臓器により，進行に伴う 2 次的な病態の出現に相違があり，とくに autophagy の過剰な蓄積が起こりやすい骨格筋では，病期の進行に伴い骨格筋構造が破壊され，治療抵抗性が高まる可能性が示唆される．

臨床的には，酵素補充療法の開始年齢や治療開始時の骨格筋構造破壊の存在が酵素補充療法の効果に影響を及ぼすと考えられ，より早期の治療開始が望ましいとされる．

しかしながら，早期に治療を開始しても良好な治療効果を得られない例があることを前述した．Pompe 病では原因となる遺伝子変異が 200 以上存在するが，遺伝子変異と酵素補充療法の効果の関連や，modifier gene と酵素補充療法の効果との関連性に着目する必要がある．蛋白レベルでの CRIM の有無は，治療効果に影響を及ぼすことが示唆されている．生後 6 カ月以内に侵襲的な呼吸管理がない状態で酵素補充療法が開始された 32 例 (CRIM 陽性例 21 例，CRIM 陰性例 11 例) の乳児型 Pompe 病における検討⁵⁾の結果，治療開始後 52 週間で，陰性例の 54.5% および陽性例の 4.8% が死亡または侵襲的呼吸管理が必要となり，生後 27.1 カ月までに，陰性例の全例および陽性例の 19.0% が死亡または侵襲的な呼吸管理を必要とした．