

Ogawa A, Ogawa E, Yamamoto S, Fukuda T, Sugie H, Kohno Y : Case of glycogen storage disease type VI (phosphorylase deficiency) complicated by focal nodular hyperplasia. *Pediatr Int.* 2010 Jun;52(3):e150-3

Sukigara S, Liang WC, Komaki H, Fukuda T, Miyamoto T, Saito T, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K, Hayashi YK, Sugie H, Sasaki M, Nishino I. : Muscle glycogen storage disease 0 presenting recurrent syncope with weakness and myalgia. *Neuromuscul Disord.* 2012 ;22(2):162-5.

福田冬季子、杉江秀夫：【疾患をもつ学童の運動管理】 神経筋疾患学童の運動管理 小児科 53 : 43-47、2012

2. 学会発表

福田冬季子、杉江陽子、西野一三、杉江秀夫：CE-TOFMS および LC-TOFMS を用いた生検筋のメタボローム解析による代謝性ミオパチーの診断と応用第53回日本小児神経学会、横浜 2011

G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

メタボローム解析による筋型糖原病の画期的な診断スクリーニング法の確立と

治療推進の研究

分担研究者：石垣 景子（東京女子医科大学 小児科 講師）

研究要旨

当科における過去 10 年間の筋型糖原病の動向と糖原病 II 型 3 例の酵素補充療法の治療経過について報告した。筋生検を必要とした症例は 71 例であった。その内、筋病理所見より、代謝性ミオパチーと診断した例は 4 例で、脂質蓄積性ミオパチー 1 例(カルニチン欠損)、糖原病 II 型（小児型）1 例、分類不能の糖原病 1 例、自己貪食空胞性ミオパチー(AVM)1 例であった。Pompe 病の診断については筋生検は減少傾向にあり、代わってスクリーニングとして、ろし血を利用したタンデムマス、酵素活性測定が中心となりつつあった。

A. 研究目的

近年の筋疾患、特に筋型糖原病の動向とその治療経過を後方視的に検討する。

B. 研究方法

東京女子医科大学小児科における過去 10 年間（2001～2011 年）の筋疾患、特に筋型糖原病の動向を臨床記録、筋病理から後方視的に検討する。また、小児型糖原病 II 型（Pompe 病）の酵素補充療法の治療経過を画像所見と併せて経時的に比較検討した。

（倫理面への配慮）個人が特定される情報は厳密に管理し、患者両親よりインフォームドコンセントを得た。

C. 研究結果

筋生検を必要とした症例は 71 例であった。その内、筋病理所見より、代謝性ミオパチーと診断した例は 4 例で、脂質蓄積性ミオパチー 1 例(カルニチン欠損)、糖原病 II 型（小児型）1 例、分類不能の糖原病 1 例、自己貪食空胞性ミオパチー(AVM)1 例であった。AVM の筋病理所見は小児型 Pompe 病と酷似しており、遺伝子検査、酵素活性測定による鑑別を必要とした。II 型（小児型）の 1 例は典型的な骨格筋画像所見から疑い、筋生検を行わず、ろし血・リンパ球の酵素活性測定と遺伝子検査より確定診断した。当科の糖原病 II 型（小児型）の 3 例の酵素補充療法（ERT）の治療経過を報告する。患者 1 は死亡時 29 歳の男性。13 歳時に筋力低

下、呼吸筋不全に伴う早朝頭痛を主訴とし、筋生検により診断された。死亡一年前に ERT を開始するも、感染に伴う呼吸不全増悪により死亡した。骨格筋 CT の部分的な高吸収域が、自然経過と共にマール状に拡大し最終的に筋全体が高吸収域となった。患者 2 は 15 歳男子。幼小期より易転倒性、鼻声を認め、進行する筋力低下のため 5 歳時に筋生検を行い確定した。10 歳 3 か月時に ERT 開始し、呼吸・運動機能ともに一旦著明改善したが、その後退行し、夜間 NIV 導入を必要としている。経過中、骨格筋 CT で局所的高吸収域の拡大を認め、徐々に低吸収域の混在を認めるようになった。また経過中より低値であるが、抗体産生を認めた。患者 3 は 4 歳 3 か月女児で、2 歳 6 か月時、肝腫大、無症候性高 CK 血症の精査で酵素活性測定と遺伝子検査から確定診断され、ERT 開始した。治療反応良好で現在、運動機能は年齢相当である。骨格筋 CT は全体的な高吸収を認めたが治療と共に改善した。抗体産生は現時点で認めていない。

D. 考察

筋生検は減少傾向にあり、代わってスクリーニングとして、ろし血を利用したタンデムマス、酵素活性測定が中心となりつつある。また、AVM は非常に稀であるが、病理像だけでは糖原病との鑑別が困難なこともあり、診断に筋病理像だけでは十分とは言えない。

酵素補充療法を行った 3 例は、早期開始例ほど治療反応性が良好であるという従来の報告と一致していた。また微量であっても抗体産生がある場合は治療反応性が低下したことが分か

った。骨格筋 CT は臨床経過を非常によく反映した。

E. 結論

ろし血を用いたスクリーニングが筋病理検査に代わりつつある。酵素補充療法は早期開始例程有効であり、その経過観察に骨格筋 CT が有用であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

(i)Ishigaki K, Murakami T, Osawa M et al.:Close monitoring of initial enzyme replacement therapy in a patient with childhood-onset Pompe disease. *Brain Dev.* 2012 Feb;34(2):98-102.

(ii)Ishigaki K, Yoshikawa Y, Osawa M et al. High-density CT of muscle and liver may allow early diagnosis of childhood-onset Pompe disease. *Brain Dev.* 2012 Feb;34(2):103-6

2. 学会発表

Ishigaki K, Saito T, Kuwatsuru R, Murakami T, Sato T, Onai S, Nonaka I, Osawa M. Longitudinal study of skeletal muscle images in childhood-onset Pompe disease patients receiving enzyme replacement therapy (ERT). 16th International Congress of the World Muscle Society. Algarve(Portugal), 2011,10.

G. 知的財産権の出願・登録状況
予定を含む。)

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3.その他 なし

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
杉江秀夫	先天代謝異常症の診断戦略 糖原病の鑑別診断 特にnew phenotypeの診断と臨床特徴.	日本先天代謝異常学会雑誌	27	105-111	2011
福田冬季子、杉江秀夫	【疾患をもつ学童の運動管理】 神経筋疾患学童の運動管理	小児科	53	43-47	2011
杉江秀夫	【腎障害をきたす全身性疾患-最近の進歩】トピックス 代謝疾患 糖原病	日本内科学会雑誌	100	1213-1219	2011
西野一三	筋病理の基本	臨床神経学	51	669-676	2011
西野一三, Malicdan May Christine V, 野口悟	【神経・筋疾患の新規治療】 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーの病態と治療戦略	神経内科	74	347-351	2011
圓谷理恵, 埜中征哉, 西野一三	【神経・筋疾患とオートファジー】 オートファジー関連筋疾患	神経内科	75	176-184	2011
西野一三, 野口悟	【アカデミアから新規治療の実現へ-トランスレーショナルリサーチの現状】縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーのシアル酸補充療法	BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩	64	255-261	2012
Ogawa A, Ogawa E, Yamamoto S, Fukuda T, Sugie H, Kohno Y	Case of glycogen storage disease type VI (phosphorylase deficiency) complicated by focal nodular hyperplasia	Pediatr Int	52	e150-3	2010
Mizuochi T, Kimura A, Nishiura H, Inomata Y, Okajima H, Sugie H, Mitsubuchi H, Yagi M, Kage	Liver biopsy is an important procedure in the diagnosis of glycogen storage disease type IV	Pediatr Int	53	129-30	2011
Sato S, Ohi T, Nishino I, Sugie H	Confirmation of the efficacy of vitamin B6 supplementation for McArdle disease by follow-up muscle biopsy	Muscle Nerve	45	436-40	2012
Tsuburaya RS, Monma K, Oya Y, Nakayama T, Fukuda T, Sugie H, Hayashi Y, Nonaka I, Nishino I	Acid phosphatase-positive globular inclusions is a good diagnostic marker for two patients with adult-onset Pompe disease lacking disease specific pathology	Neuromuscul Disord	22	389-93	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Furusawa Y, Mori-Yoshimura M, Yamamoto T, Sakamoto C, Wakita M, Kobayashi Y, Fukumoto Y, Oya Y, Fukuda T, Sugie H, Hayashi YK, Nishino I, Nonaka I, Murata M	Effects of enzyme replacement therapy on five patients with advanced late-onset glycogen storage disease type II: a 2-year follow-up study	J Inherit Metab Dis	35	301-10	2012
Sukigara S, Liang WC, Komaki H, Fukuda T, Miyamoto T, Saito T, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K, Hayashi YK, Sugie H, Sasaki M, Nishino I	Muscle glycogen storage disease 0 presenting recurrent syncope with weakness and myalgia	Neuromuscul Disord	22	162-5	2012
Murakami T, Ishigaki K, Shirakawa S, Ikenaka H, Sakauchi M, Osawa M	Severe muscle damage following viral infection in patients with Fukuyama congenital muscular dystrophy	Brain Dev	34	293-7	2012
Ishigaki K, Yoshikawa Y, Kuwatsuru R, Oda E, Murakami T, Saito T, Saito T, Umezumi R, Osawa M	High-density CT of muscle and liver may allow early diagnosis of childhood-onset Pompe disease	Brain Dev	34	103-6	2012
Ishigaki K, Murakami T, Nakanishi T, Oda E, Saito T, Osawa M	Close monitoring of initial enzyme replacement therapy in a patient with childhood-onset Pompe disease	Brain Dev	34	98-102	2012

IV. 研究成果の刊行物・別刷

教育プログラム：先天代謝異常症の診断戦略

糖原病の鑑別診断：特に new phenotype の診断と臨床特徴

杉江秀夫

自治医科大学小児科

はじめに

糖原病と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、臓器にグリコーゲンが蓄積する疾患を指している。酵素がどの臓器に特異的に発現しているかにより、それに伴う臨床症状を発症する。主要な臨床病型として肝腫大、低血糖を呈する肝型、筋力低下、運動時の筋硬直など筋症状を呈する筋型、およびその両方を呈する肝筋型が分類できる。糖原病で最初に報告された病型は主に肝型で、組織学的にはグリコーゲンの蓄積が顕著に認められ、“糖原病：糖原（グリコーゲン）の蓄積した病気”という診断病名が実質的には当

てはまる。しかし、ここ20年間に新たな酵素欠損が相次いで報告されるに従い、グリコーゲンの蓄積が病的なものから、軽微あるいは正常に近い例まであり、“糖原病”という診断名が必ずしも病態を反映していない、つまり正確ではないという事が指摘されるようになった。従って、正確にはグリコーゲン代謝異常症 (Disorders of glycogen metabolism) と呼ぶのが適切であろうと考えられる¹⁾。

解糖は主に肝臓、筋肉で行われるが、骨格筋では筋収縮のためのエネルギー (ATP) 供給が目的であるのに比べて、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

表1. グリコーゲン代謝異常症

病型	glycogen蓄積	gene symbol	chromosome	症状	欠損酵素
Oa	—	GYS2	12p12.2	肝	glycogen synthase(Liver)
Ob	—	GYS1	19q13.3	筋	glycogen synthase(muscle)
Ia	Von Gierke +++	G6PC	17q21.31	肝	glucose-6-P-ase
Ib	+++	SLC37A4	11q23.3	肝	glucose -6-P-ase transporter
II	Pompe +++	GAA	17q25.3	肝、筋、心	acid maltase
IIIa	Cori/Forbes +++	AGL	1p21	肝、筋、心	Debrancher enzyme
IIIb		AGL		肝	
IV	Andersen ++	GBE1	3p12.3	肝+全身臓器	Brancher enzyme
V	McArdle +	PYGM	11q13.1	筋	Phosphorylase(muscle)
VI	Hers ++	PYGL	14q21.2	肝	Phosphorylase(liver)
VII	Tarui +	PFKM	12q13.11	筋、赤血球	Phosphofruktokinase
VIII/IX	—	PHKA2	Xp22.13	肝、筋	Phosphorylase kinase
PGK	DiMauro +~±	PGK1	Xq21.1	筋が主	Phosphoglyverate kinase
X	DiMauro +~±	PGAM2	7p13	筋	Phosphoglycerate mutase
XI	Kanno +~±	LDHA	11p15.1-p14.3	筋	LDH-A
XII	—	ALDOA	16q22.2	筋、赤血球	aldolase-A
XIII	—	ENO3	17p13.2	筋	β-enolase

る解糖と肝臓でのそれとでは目的性に違いがある。

現在までに糖原病には14種類の病型が報告されているが、以前に比較すると糖原病の臨床症状は均一ではなく、多様性を有している事が判明してきている。ここでは筋型、肝型糖原病の診断について述べるとともに、最近報告されている新たな糖原病についてその特徴を紹介する。

I. 糖原病の病型と病態の理解：解糖過程と病型 (表1、2)

報告されている14病型を表に示す。病型のローマ数字表記には混乱があり、現状ではVII型(垂井病)までは共通して使用されている。病態を理

表2. 解糖の目的と欠損による症状の特徴

1. ATP供給不全	
ATP産生低下:	主に筋、心筋、脳
	筋痛、筋硬直、筋力低下
	心筋症、けいれん、精神遅滞
2. グルコース供給不全	
グルコースの供給低下:	} 主に肝
代謝されない基質の貯留:	
	低血糖、臓器腫大、筋細胞破壊、筋力低下
	心筋障害、前核細胞障害、末梢神経障害

解するには解糖の目的性を考慮して、ATPの供給に障害があるのか、グルコースの供給に障害があるのか、どちらに障害があるかを念頭に置くと、組織像、臨床症状がある程度理解しやすくなる。

表2にその概要を示した。グルコース供給の障害では組織へのグリコーゲンの蓄積が顕著で、肝臓などの臓器腫大がしばしば認められる。一方、ATP供給の障害では運動に起因する筋症状を来すことが多く、グリコーゲンの蓄積は軽微である事が多い。

II. 糖原病の頻度 (図1)

我々の教室で検索依頼を受け、診断が確定した症例を検討すると、圧倒的に多いのは男児に見られるX連鎖性の phosphorylase kinase 欠損症 (VIII型あるいはIX型)、次にII型、III型、I型V型である。この5病型で実に95%を占めている²⁾。

III. 糖原病の診断：肝型糖原病と筋型糖原病 (図2、3)

糖原病の好発病型が明瞭である事より、診断については臨床症状から判断してI、II、III、V、VIIIの検査を優先することが合理的である。Iaは日本人では好発遺伝子変異が90%程度に認められる事

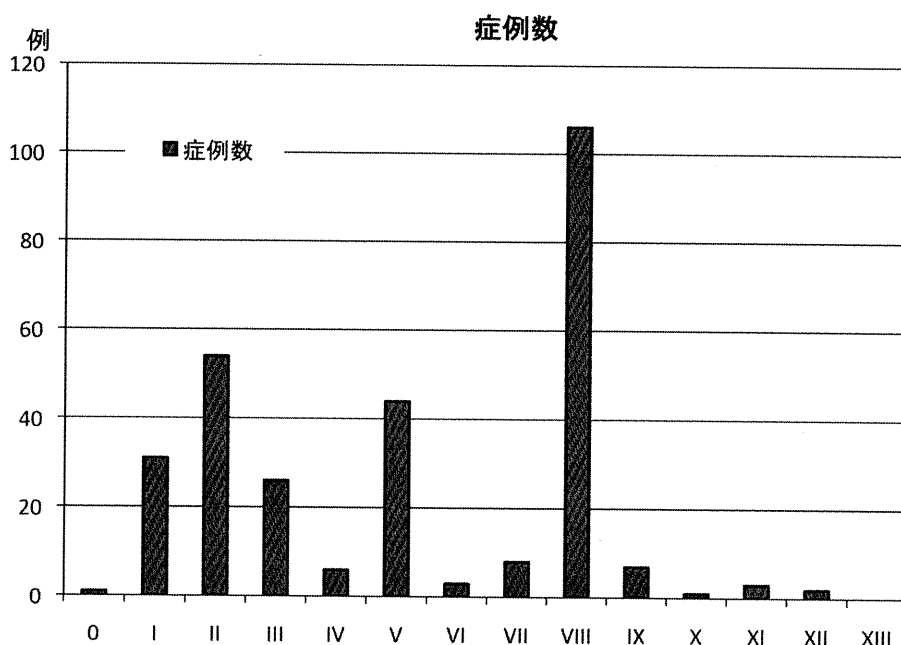


図1. 糖原病診断症例数

から、肝生検をしないでまず遺伝子検査が進められる。II型は症状から疑いリンパ球で酵素活性のスクリーニングができる。III、VIIIは血球での診断が可能である。それ以外の糖原病ではIV、VI、phosphoglycerate kinaseが血球での診断が可能である。

診断のアルゴリズムを筋型糖原病、肝型糖原病について図2、3に示す。肝型糖原病ではFernandesの負荷テストが汎用されているが、グ

ルカゴン負荷テストについては当科ではほとんど施行していない³⁾。特にI型では高乳酸血症をさらに悪化させる事があり、最近グルカゴンGノボRの添付文書に慎重投与、および重要な基本的注意としてこの点が記載された⁴⁾。肝型糖原病ではグルコース負荷を行い、血中乳酸が下降すればI型を疑い遺伝子診断を行う。乳酸が上昇する場合(必ずしも上昇しない例もある)はIII,VI,VIII型を疑い血球での酵素診断を行う。筋型糖原病では前腕

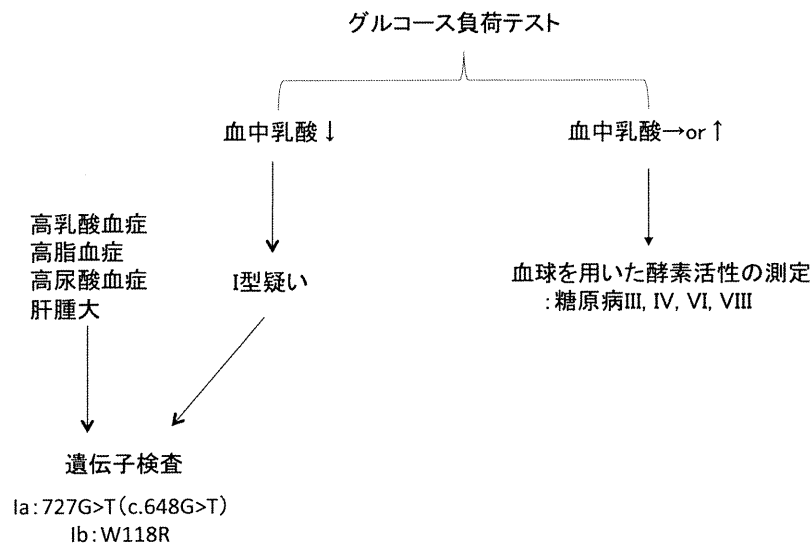


図2. 肝型糖原病診断のアルゴリズム

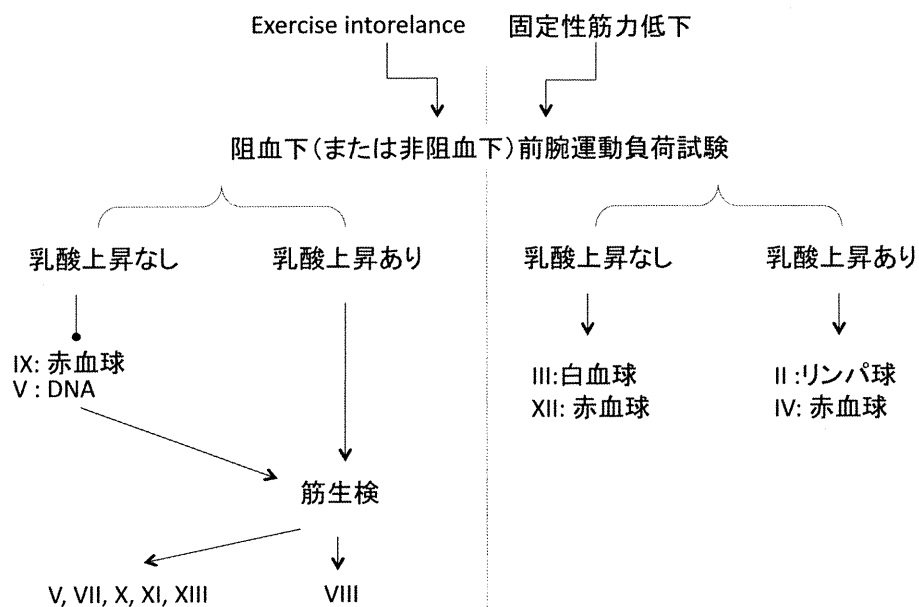


図3. 筋型糖原病診断アルゴリズム

運動負荷試験における血中乳酸の反応により血球、DNAを用いて検査を進める。診断がつかない場合は筋生検を行い組織化学なども診断に加えてゆく。

IV. 最近報告された糖原病の新たな病型と臨床特徴

糖原病は現在14種類の病型があり(表1)、症状にも多様性がある。最近2種類の注目すべき病型が報告された。グリコーゲン合成系に関わる酵素欠損で、グリコーゲン合成酵素欠損症(筋型):糖原病0b型、及びグリコーゲン分枝酵素欠損症(致死性神経筋型):糖原病IV型である(図4)。疾患として重要な点は、この2病型がいずれも予後が不良である事、さらに今まで見過ごされていたため未診断の症例がある可能性がある事、組織病理像がユニークである事などである。両者ともすでに古典的な糖原病ではあるが、新たな臨床病型である。

1. グリコーゲン合成酵素欠損症(筋型)、glycogen synthase deficiency, Glycogen storage disease type 0b :

最初の報告は2007年Kollbergら⁹⁾によるもので、発端者を含む3人の兄弟の報告である。発端

者は10歳半の男児で、突然の心停止で死亡している。剖検による心筋、骨格筋の組織化学的でグリコーゲンが枯渇しており、グリコーゲン合成酵素欠損症が疑われ、酵素活性測定はされていないが遺伝子変異としてGYS1のR462→terが判明した。発端者の弟は軽度の筋症状、心肥大、運動時の血圧低下などが見られる。妹は無症状であるが、この二人の筋生検ではグリコーゲンの枯渇が共通して認められているので本症と診断されている。他の報告は2009年のCameronの報告で¹⁰⁾、運動時の再発性の失神を呈し、突然の心停止で死亡した8歳の男児である。いずれも学童期に突然死をしている。

本邦の症例は11歳女児で、2歳時に低血糖でけいれん、4歳児に全身麻酔時にけいれんを起こしている。5歳ごろから運動時の意識消失発作を繰り返すようになり、最終的には学校で突然の心停止で死亡した。検査では前腕運動試験では乳酸の上昇が見られず、心電図、UCG、心筋シンチ、脳MRI、脳波の異常は見られなかった。筋生検ではグリコーゲンが枯渇しており、ミトコンドリアの軽度の増加が認められている(図4)¹¹⁾。筋型グリコーゲン合成酵素欠損症は、いまだに3例の報告

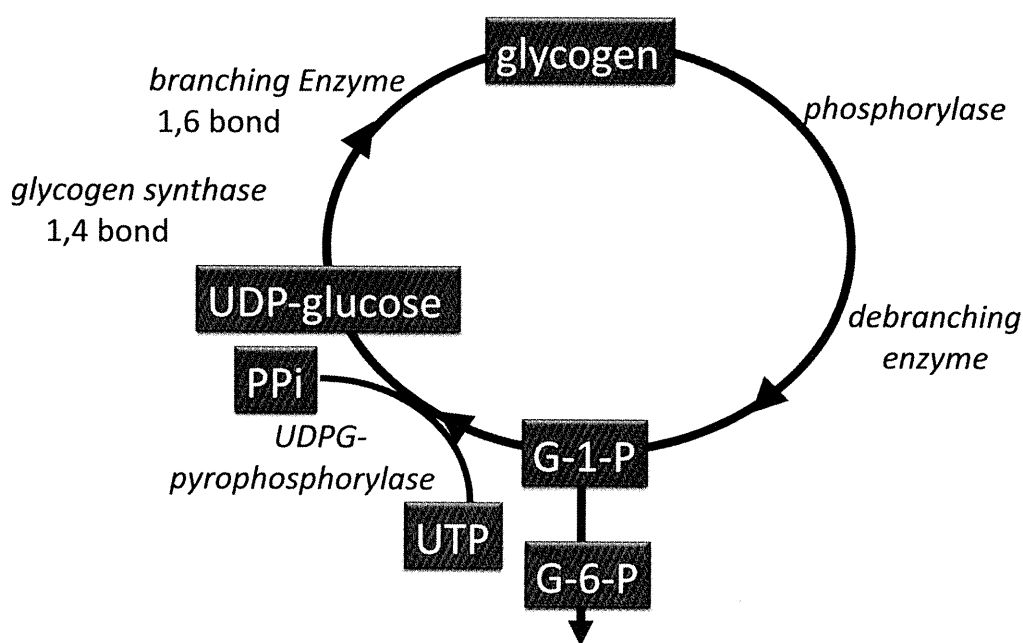


図4. グリコーゲン合成・分解経路

のみであり臨床経過、病態は十分にわかっていない。心筋はミトコンドリアが優勢なエネルギー供給源であり、グリコーゲンの枯渇が運動による心筋機能の障害にどの程度の影響を及ぼしているのかが興味深い。しかし Kollberg らの症例では負荷

心電図で3～4分ほどで血圧の低下、心拍数の増加が見られ、負荷に対して極端に心機能の初期の対応が弱い事を報告している。おそらく心負荷時の初期のグルコース供給は初期における心機能の維持にも重要ではないかと思われる。この病型は

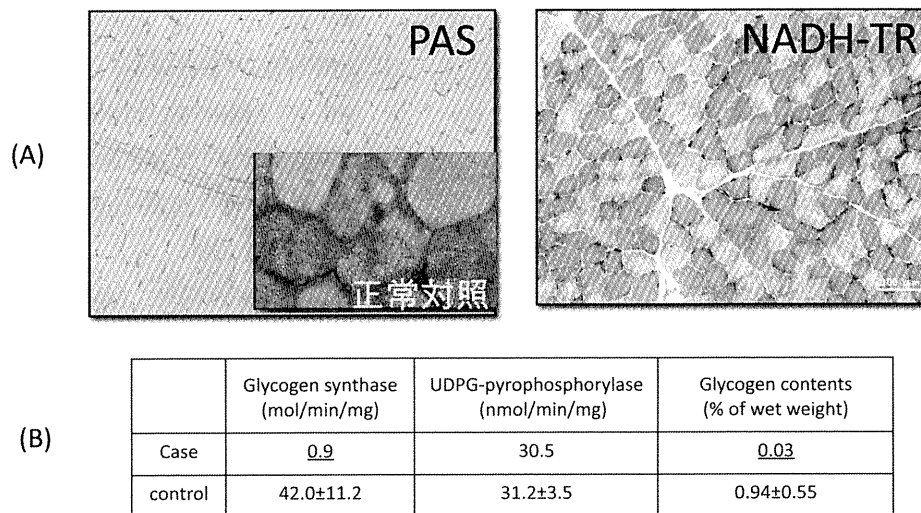
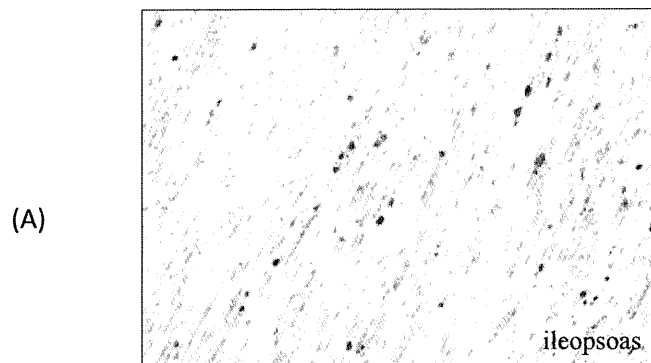


図5. (A) 生検筋のPAS染色(左)、NADH-TR染色(右)。左の枠内は正常のPAS染色標本を示す(国立精神・神経医療研究センター西野一三先生による)
(B) 酵素活性及びグリコーゲン含量



	muscle	liver	brain
patient	0.1	0.5	0
Control 1	80.2	125.1	3.1
Control 2	65.6	150.3	1.2
Control 3	55.9	107.2	

n mole Pi mg/min/mg

図6. (A) 剖検筋のPAS染色(群馬県立小児医療センター丸山先生による)
(B) 分枝酵素活性

学童期の突然死、あるいは繰り返す失神を示す患者の中に存在することが予想されるので注意が必要である。

2. グリコーゲン分枝酵素欠損症（致死性神経筋型）、glycogen branching enzyme deficiency, glycogen storage disease type IV :

本症は1956年にAndersenによる進行性の肝脾腫を来した報告が最初である。その後種々の臨床型が認められるようになり、①肝硬変を呈する典型型、②非進行肝型、③無症候型、④致死性神経筋型、⑤乳児筋・肝型、⑥成人ポリグルコサン小体病 (adult polyglucosan body sidease:APBD) などがある。致死性神経筋型はBaoら⁸⁾が1996年に最初に報告して以来2000年代に入って海外で報告が散見されるようになった。わが国では2003年にNambuら⁹⁾、2004年にMaruyamaら¹⁰⁾が報告した。Maruyamaの症例は在胎37週、帝王切開にて出生。出生時体重2616g。Apgar score 1分2点、5分3点。自発呼吸無く、筋緊張の著明な低下があり、気管内挿管後、人工呼吸管理を行った。生後4時間より徐脈発作を繰り返し、生後14時間で死亡している。剖検により肝、脳、心筋、などにジアスターゼ抵抗性のPAS陽性物質が認められ分枝鎖酵素欠損症が疑われた。Branching enzymeはほとんど活性0であり、診断が確定した(図6)。従来の報告を検討するとほとんどの例で出生直後から著明な筋緊張低下、呼吸障害が認められ、腱反射の消失、心筋障害が認められ生後数か月以内で死亡している。この病型は新生児期に筋緊張低下、呼吸障害を呈する症例の中に未診断の例があると想像される。酵素診断は血球で可能である。

V. 糖原病の治療

糖原病に対しては病態から様々な治療が試みられている。食事療法が現在では多く行われ、低血糖に対するコーンスターチ療法は中心的な治療法である。また糖原病V型に対するビタミンB6療法、糖原病III型に対するアラニン療法などである。最近の治療面におけるトピックスは酵素補充療法である。糖原病II型(Pompe病)に対して乳児型で

は生命予後で著明な改善をもたらした。筋症状についてはその効果に十分でない部分があるものの、今後改善されてゆく事が期待できる。

文 献

- 1) 杉江秀夫：糖代謝異常：Meet the expert、遠藤文夫編（日本先天代謝異常学会）「症例から学ぶ先天代謝異常症」診断と治療社、東京、p.2-4、2010年
- 2) 福田冬季子、杉江秀夫、伊藤政孝、杉江陽子、斎藤加代子、西野一三、清水輝夫：筋型糖原病の全国調査及び浜松市発達医療総合センターにおける筋型糖原病診断症例の比較検討 臨床神経学 43：243-248、2003.
- 3) 杉江秀夫、杉江陽子：【研修医のための検査データの読みかた】検体検査 糖原病の負荷検査(解説/特集)小児科診療 68: 835-840、2005
- 4) http://www.novonordisk.co.jp/Images/PDF/glucagon_v10.pdf
- 5) Kollberg G, Tulinius M, Gilljam T, Ostman-Smith I, Forsander G, Jotorp P, Oldfors A, Holme E: Cardiomyopathy and exercise intolerance in muscle glycogen storage disease O. N Engl J Med. 357:1507-14, 2007
- 6) Cameron JM, Levandovskiy V, MacKay N, Utgikar R, Ackerley C, Chiasson D, Halliday W, Raiman J, Robinson BH: Identification of a novel mutation in GYS1 (muscle-specific glycogen synthase) resulting in sudden cardiac death, that is diagnosable from skin fibroblasts. Mol Genet Metab. 98:378-82, 2009
- 7) Sukigara S, Liang W, Komaki H, Fukuda T, Miyamoto T, Sakuma H, Saito Y, Nakahgawa E, Sugai K, Hayashi YK, Sugie H, Sasaki M, Nishino I: Musc eglycogen storage disease type Ob presenting recurrent post-exercise loss of consciousness with weakness and myalgia 15th International Congress of the World Muscle Society, Kumamoto Japan, October 2010
- 8) Bao Y, Kishnani P, Wu JY, Chen YT: Hepatic and neuromuscular forms of glycogen storage

- disease type IV caused by mutations in the same glycogen-branching enzyme gene. *J Clin Invest.* 97:941-8, 1996
- 9) Nambu M, Kawabe K, Fukuda T, Okuno TB, Ohta S, Nonaka I, Sugie H, Nishino I: A neonatal form of glycogen storage disease type IV. *Neurology* 61:392-4, 2003
- 10) Maruyama K, Suzuki T, Koizumi T, Sugie H, Fukuda T, Ito M, Hirato J: Congenital form of glycogen storage disease type IV: a case report and a review of the literature. *Pediatr Int.* 46:474-7, 2004.
-

神経筋疾患学童の運動管理

ふくだ と き こ すぎえ ひで お
福田 冬季子* 杉江 秀夫*

要旨

神経筋疾患では筋力低下が主症状であることが多いが、進行性の有無や進行の経過は疾患によりさまざまである。進行性の疾患では、病期による運動機能の維持や関節拘縮の予防を考慮した運動が必要となる。二次性の障害として、過用性筋力低下と廃用性症候群が起こりうることを念頭におき、過剰な運動は避け、呼吸機能、心機能を考慮した運動を行う。また神経筋疾患には episodic に神経筋症状をきたす疾患がある。運動によって症状が出現する疾患では、症状を誘発する運動を避ける必要がある。本稿では、進行性神経筋疾患の代表として Duchenne 型筋ジストロフィーおよび episodic な神経筋症状を呈する疾患の運動管理について述べる。

はじめに

神経筋疾患 (neuromuscular disease) は筋、神経筋接合部、末梢神経、脊髄前角細胞を侵す疾患である。筋力低下が主症状であることが多く、有痛性筋けいれん (muscle cramp) や感覚障害といった症状をきたす疾患も存在する (表 1)。

筋力低下は先天性ミオパチーの一つであるセントラルコア病のように、進行しないか進行が非常に緩徐な疾患から、Duchenne 型筋ジストロフィーのように比較的速く進行する疾患まで存在する。多くの神経筋疾患では、根本的な治療が困難であり、進行性の疾患では病期を考慮し、運動機能の維持や関節拘縮の予防を考慮した運動が必要となる。歩行可能期では筋力低下を助長することがあるので過剰な運動は避け、呼吸機能、心機能などに配慮した運動を行う。

Duchenne 型筋ジストロフィーは小児期の代表的な進行性筋ジストロフィーであり、学童期は、運動機能の低下が目に見え始め、ADL に関しても大きな変化が訪れる。

また、神経筋症状が episodic に出現する疾患も存在する。代謝性ミオパチーにおける運動誘発性の有痛性筋攣縮や筋力低下は広く知られて

表 1 障害部位と神経筋疾患

脊髄前角細胞	脊髄性筋萎縮症 (I, II, III) 急性灰白髄炎
末梢神経	遺伝性運動感覚性ニューロパチー Guillain-Barré 症候群 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー
神経筋接合部	新生児一過性筋無力症候群 先天性筋無力症候群 重症筋無力症
筋	先天性ミオパチー 先天性筋ジストロフィー 進行性筋ジストロフィー 代謝性ミオパチー 炎症性ミオパチー

* 自治医科大学小児科
〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1

おり、McArdle 病（糖原病 V 型）などでは運動により有痛性筋攣縮が誘発され、横紋筋融解症にいたる場合もある。筋緊張症候群では運動により筋強直 (myotonia) が悪化する疾患がある。これらの疾患では、各疾患の神経筋症状を誘発する運動を理解し、症状を誘発する運動を避ける必要がある。本稿では、Duchenne 型筋ジストロフィーの運動管理につき解説するとともに、これらの疾患の運動管理についてもふれる。

進行性の神経筋疾患の学童期 I における運動管理 —Duchenne 型筋ジストロ フィーの運動管理

Duchenne 型筋ジストロフィーは dystrophin の欠損症であり、男児出生の 3,500 人に 1 人に発症する。遺伝子治療などの研究が現在進んでいるが、現時点では歩行期間を延長することに対し唯一エビデンスがある治療は副腎皮質ステロイドのみであり、医療の現場では、運動機能に合わせたリハビリテーションや呼吸障害に対するケアが中心である。学童期には、地域の学校に通うことも多くなってきており、家庭やリハビリテーションの場面のみならず、学校における運動についても配慮が必要である。

1. Duchenne 型筋ジストロフィーの臨床症状と経過 (表 2)

a. 筋力低下と運動機能^{1)~3)}

無症状期：乳児期の運動発達に遅れはなく、歩行開始が 18 カ月以降のものは約 30% とやや遅れるが、2 歳 6 カ月までには歩行可能となる。

歩行可能前期：筋力低下が 3~5 歳頃には明らかになり、腓腹筋の仮性肥大が著明となる。近位筋から障害されるため、学童期にはジャンプはできず、起立時に登はん性起立 (Gowers 徴候) を認める。体を左右に振って歩く動揺性歩行、アキレス腱短縮による尖足歩行がみられるようになる。

歩行可能後期：転倒が多くなり、歩行困難、

階段昇降や床からの起き上がりが不可能となる。

歩行不能前期：多くは 8~10 歳で歩行不能、車椅子が必要となる。

歩行不能後期：歩行不能前期には姿勢保持は可能であるが、12 歳前後には四つ這い不能となり、徐々に姿勢保持と上肢の使用が困難となる。

思春期以降には残存する手指機能を使って活動するようになる。

b. 呼吸機能低下

呼吸筋の筋力低下により、歩行不能となる頃から拘束性呼吸障害が出現し始める。肺活量は 9~14 歳までにプラトーに達し、その後は急激に低下する。呼吸回数増加により代償し分時換気量を保つが、代償ができなくなると酸素分圧、炭酸ガス分圧が上昇し、非侵襲的陽圧換気療法 (NIPPV) を中心とした人工呼吸器の導入が必要となる。

c. 心機能低下

心筋の線維化が進み、心機能が低下する。心機能低下は歩行可能後期または歩行不能期に出現する。10 歳未満でも著明な心機能低下がみられる症例がある。運動負荷が少ないために、ANP や BNP が上昇しない場合が多く、心不全症状も出現しにくい。期外収縮などの不整脈⁴⁾をきたすこともある。

d. 関節拘縮と脊柱変形

関節拘縮については、歩行可能前期から股関節の外転・屈曲拘縮と足関節の底屈拘縮が生じ、その他の関節拘縮は歩行が困難になる時期からみられるようになる。脊柱側彎も歩行が困難になる時期に出現し、歩行不能期に顕在化する。

2. 学童期の運動管理

小学校低学年では、歩行が徐々に不安定になり、中学年では平坦な場所でも転倒が多くなる。さらに高学年では多くの場合歩行困難となり、車椅子移動が中心となる。学童期の運動管理について歩行可能期と歩行不能前期に分けて記載する。

表2 Duchenne 型筋ジストロフィの病期とケア

病期	stage 1 無症状期	stage 2 歩行可能前期	stage 3 歩行可能後期	stage 4 歩行不能前期	stage 5 歩行不能後期
管理 症状	発達遅滞がある場合があるが、歩行障害はない	Gower's 徴候や動揺性歩行がみられる 爪先歩行がみられる場合がある 階段昇降は可能	歩行困難が増強 階段を昇ることや床からの起き上がりができなくなる	短時間の移動可能 姿勢保持可能 側彎が生じることがある	上肢機能の制限と姿勢保持の制限が増強
神経筋	今後の発達を予測した管理を計画 運動機能、筋力、関節可動域を6カ月以内の間隔で評価し、病期を判定し、ステロイド治療の導入や継続管理を行う				
リハビリテーション	教育と支援 筋の伸展性を維持し、拘縮を防ぐ 適切な運動や活動を促す 社会活動を促す 適切な補助具の作製		これまでの教育と支援を継続し、ADL や機能や社会参加において最大に自立できるように適切な車椅子や座位保持、補助器具を作製する		
整形外科	整形外科の手術が必要になることはまれ		必要があればアキレス腱に対する手術を考慮	側彎について定期的に評価する必要がある。脊椎後方固定手術を行う場合がある。車椅子の位置調整のために足の位置補正に必要な処置を行う	
肺機能	呼吸機能は正常	呼吸機能障害のリスクは低い 呼吸機能を監視する		呼吸障害のリスクが上昇 呼吸機能評価を行う	呼吸障害出現のハイリスク 呼吸機能評価を行い、呼吸障害に対し介入する
心機能	診断時または6歳までに心エコー検査を実施	10歳までは2年に1回、その後は1年に1回検査を実施	これまでの検査を継続する 年齢とともに心機能障害のリスクは上昇し、無症状であっても介入が必要となる。心機能低下があれば、標準的な心不全に対する治療を行う		

(文献2, 3より改変)

a. 歩行可能期における運動管理

歩行が可能であっても、近位筋優位の筋力低下のため、上下肢挙上や立ち上ることが困難であり、ジャンプや階段昇降は困難、動揺性歩行、尖足歩行、転倒や膝折れが出現するため、安全確保を行い疲労がない程度の運動を行う。

1) 転倒による外傷の防止

筋力低下や関節拘縮による接地面積の低下のため転倒がよくみられ、骨折、捻挫、頭部打撲の危険がある。活動の安全性、安定性を見極め、転倒した際に介助・保護できる状態で見守ることが大切となる。活動中に、周囲から押されて転倒することもあるので、周囲の子どもたちへ

の指導や注意も必要である。障害物の除去、バリアフリーなどの環境整備や頭部保護帽や膝のサポーターなどの着用も検討する。転倒により恐怖が生じ歩行を好まなくなる症例や、骨折により歩行不能となる症例もみられるため、十分な注意が必要である。

2) 運動量の設定

運動量の適量に関する明確な基準はない⁵⁾が、一般に歩行可能期には運動量を制限する必要はないとされる。ただし、筋肉トレーニングや過剰な運動は筋力をさらに低下（過用性筋力低下 over-work weakness）させる可能性がある。筋肉痛や疲労が残る運動は避ける。活動中

に動作速度が遅くなる、動揺性歩行が強くなるなど疲労の徴候がみられたら、運動を中止する。運動時心拍数では120～130/分以下を適度な運動の目安としているものもある。

3) 学校での活動

体育の授業での縄跳びや鉄棒、機械体操などは困難であり、体育の授業に参加しながらも支援の先生の助けを受けて、患児のできる活動を行うことが必要となる。長時間の活動では休憩をとることが勧められる。水泳に関しては、心機能検査を事前に行い、介助の体制を整えて激しい動きをさけて行うことは可能であるが、長時間の水泳は避ける。水温25℃以上で10分ごとに10分の休憩、これを3回程度にすることをすすめているガイドラインもある⁶⁾。遠足については、疲労の状態を把握して無理のない範囲で参加する。個別の運動課題を行う際には、下肢筋のストレッチや、お尻の持ち上げや脚の開脚などを行う筋力維持訓練などを取り入れることも有用である。

b. 歩行不能前期における運動管理

小学高学年頃には歩行や立位ができなくなり、脊柱の変形の顕在化や呼吸機能が低下するなどの大きな変化が生じる。

運動量については、歩行可能期と同様、過用性筋力低下と廃用性筋萎縮を防ぐことが肝要である。学校生活では、可能な運動に制限が多くなるが、車椅子で運動する際には、上下肢運動・体幹動作を補う道具の工夫も必要となる。

1日のうち学校で過ごす時間が長いため、廃用性筋萎縮を防ぐ視点や呼吸機能低下が進行し始める時期であり、呼吸訓練の視点が必要になる。学校で行うことが可能な機能訓練としては、ストレッチ運動や伸張運動、また装具を利用しての立位訓練⁷⁾などがある。

全身の筋力低下がある患者の心肺機能の維持や改善に適した運動として、近年ハロウィック水泳法⁸⁾や、上肢を大きく使うフロアホッケー、フロアテニス、フロアバスケット⁷⁾が紹介され

ている。ハロウィック水泳法では浮輪を使わずに、水中でバランスをとり、呼吸によりピンポン玉を吹き動かすなどする様子が紹介されている。

II episodic な症状を呈する神経筋疾患の臨床症状と運動管理

1. 筋型糖原病

グリコーゲンは強い等尺性の運動のエネルギー源である。筋型糖原病のうち、V型糖原病(McArdle病)では運動不耐や運動時筋痛、有痛性筋攣縮が出現する。短い強い運動、すなわち重量挙げやハンドグリップ運動、または全身の有酸素運動すなわち徒競争などで症状が誘発される⁹⁾。糖原病VII, IX, X, XI型、phosphorylase kinase 欠損症、 β -enolase 欠損症でもMcArdle病と同様の発作性の筋症状が生じる。とくにMcArdle病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インド現象が高率に認められる¹⁰⁾¹¹⁾。発作性の筋症状が発現したときに、横紋筋融解症をきたし、急性腎不全に陥ることもあるため、症状を誘発する労作を避ける。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。

2. 脂質代謝異常によるミオパチー

脂肪は安静時や弱い持続する運動を行っている時のエネルギー源である。CPT (carnitine palmitoyl transferase) 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脂質代謝異常症である。長時間の運動や飢餓、感染症などにより筋痛、筋攣縮、筋力低下、ミオグロビン尿が発症する⁹⁾。VLCAD (very long chain acyl-CoA dehydrogenase) 欠損症やSCHAD (short chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase) 欠損症、TFP (trifunctional protein) 欠損症でも同様の症状が出現する。

これらの疾患では日常生活で、長時間の飢餓や長時間の運動を避ける必要がある。

おわりに

神経筋疾患では病期や合併症を評価し、運動管理を行うことが必要である。疾患によっては筋症状を誘発する運動をさけるために、疾患病態を理解した対応を行う。神経筋疾患における「適切な運動」については現時点ではエビデンスは乏しい側面がある。今後は神経筋症状のメカニズムを考慮した運動処方の効果についての臨床試験⁵⁾により、より適切な運動管理が明らかになることが望まれている。

文献

- 1) 埜中征哉：Duchenne 型筋ジストロフィー 1) 臨床症状と経過，小牧宏文（編）：小児神経筋疾患診療ハンドブック，診断と治療社，2009：52-55
- 2) 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター研究グループ：デュシェンヌ型筋ジストロフィーのお子さんを持つ家族のためのガイド，2011：3-9
- 3) Bushby K et al (DMD Care Considerations Working Group)：Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1：diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. Lancet Neurol 2010；9：77-93
- 4) 松村 剛：筋ジストロフィーの心筋障害の治療. Annual Review 神経, 中外医学社, 2009；252-259
- 5) Markert CD et al：. Exercise and Duchenne muscular dystrophy：toward evidence-based exercise prescription. Muscle Nerve 2011；43：464-478
- 6) 刀根山病院リハビリテーション科：筋ジストロフィー患者さまのためのストレッチ運動と体幹変形の予防について～関節拘縮と変形予防のための手引き～2008
www.hosp.go.jp/~toneyama/50/reha-05.pdf
- 7) 植田能成：理学療法 治療 総論, 石川 玲ほか（編）：筋ジストロフィーのリハビリテーション, 医歯薬出版, 2002：39-50
- 8) 神野 進：筋ジストロフィーのリハビリテーション マニュアル, 厚生労働省精神・神経疾患研究開発費筋ジストロフィーの集学的治療と均てん化に関する研究班, 2011：4-5
- 9) Darras BT, Friedman NR：Metabolic myopathies：a clinical approach：part 1. Pediatric Neurol 2000；22：87-97
- 10) 杉江秀夫：代謝性ミオパチー. 小児内科 2009；41（増刊）：926-932
- 11) 福田冬季子：筋疾患の診断と治療 Update 代謝性ミオパチー. 小児科臨床 2020；63：1907-1912

トピックス

I. 代謝疾患

3. 糖原病

杉江 秀夫

要 旨

糖原病に合併する腎障害は、(1) 筋型糖原病に起因する横紋筋融解症に合併する場合と (2) 糖原病I型 (von Gierke病) によるものが重要である。横紋筋融解症では筋細胞から逸脱したミオグロビンなどが腎血管収縮、組織障害、尿細管障害などを起こし腎不全に至る。糖原病1型では低血糖に伴う二次性の代謝異常が腎障害を引き起こす。I型では適切な食事療法などで代謝のコントロールを良好に保つことで、腎合併症が改善する。

〔日内会誌 100 : 1213~1219, 2011〕

Key words 糖原病, 横紋筋融解症, ミオグロビン尿症, 腎障害

はじめに

糖原病は先天性のグリコーゲン代謝異常症で、現在までに14種類の病型が報告されている。糖原病を基礎疾患に持つ症例の中で腎合併症を伴う主要なものは、(1) 横紋筋融解症を発症する筋型糖原病に伴う急性腎不全と (2) 肝型糖原病に分類される糖原病I型 (von Gierke病)、および glucose transporter 2 欠損症 (Fanconi-Bickel症候群) に合併する腎障害との2つがある。前者は一定のストレスで通常個体では起こり得ない大量の筋崩壊 (横紋筋融解症) が短時間に起こり、大量のミオグロビン分子を中心とした筋細胞内の逸脱酵素、物質が血中及び尿中に排泄され、腎障害をひき起こす。後者ではグルコー

ス産生障害に起因する、二次性の代謝異常による腎障害である。

本稿では糖原病を基礎疾患として持つ症例に合併する腎障害について、①横紋筋融解症に起因する急性腎障害、②糖原病I型に伴う腎合併症について述べる事とする。Fanconi-Bickel症候群はグルコース輸送の障害であり、本来の酵素異常症によるものとは異なるので本稿では省略する。また、近年疾患概念が提唱されている運動後腎機能不全症候群については本稿ではふれない。

1. 糖原病と横紋筋融解症

1) 分類と病態生理

糖原病はグリコーゲン分解過程の酵素がどの

自治医科大学小児科

Systemic diseases that cause chronic kidney disease : recent progress. Topics : I Metabolic disease : 3. Glycogen storage diseases.

Hideo Sugie : Department of Pediatrics, Jichi Medical University, Japan.