

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

* * *

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 高強度等尺性運動 最大下運動 (submaximal exercise)	脂肪酸 グリコーゲン
低強度 高強度	グルコース, 脂肪酸 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

動的な筋症状（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、ピルビン酸、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ィール、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ィール、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

ヨガ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 stoke-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 IIIc：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リ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1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 dehydrogenase), 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
CPT II欠損症 (CPT II)	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 (ETF A, 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ァイ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ァイルではCPT II, 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CPT II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。ETFDH 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必要があり、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。

CRIM 陽性例において有意に心機能, 運動機能が改善し, rhGAA に対する IgG 抗体は陰性例でより早期, より高力価, より長期に産生されている. 外因性の蛋白に対する抗体産生が予後に影響を及ぼしていると考えられる.

世界的には乳児型 Pompe 病の約 20% が CRIM 陰性と推測される. 免疫寛容を促し, CRIM 陰性における治療効果を改善する方法が現在検討されている.

おわりに

希少疾患である Pompe 病に待望の酵素補充療法が導入され, 本稿に記述したとおりさまざまな治療効果が得られている. 一方で, CRIM 陰性例における免疫反応など新たな課題が浮き彫りにされている. 今後, 残存する症状や, 酵素補充療法により新たに生じた課題に対するさらなる治療法の進歩が待たれている.



- 1) Fukuda T et al : Acid alpha-glucosidase deficiency (Pompe disease). *Curr Neurol Neurosci Rep* 2007 ; 7 : 71-77
- 2) Tajima Y et al : Structural and biochemical studies on Pompe disease and a "pseudodeficiency of acid alpha-glucosidase". *J Hum Genet* 2007 ; 52 : 898-906
- 3) Kishnani PS et al : Recombinant human acid-glucosidase : major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology* 2007 ; 68 : 99-109
- 4) van der Ploeg ACP et al : Results from a randomized, double-blind multicenter, multinational, placebo-controlled study of the safety and efficacy of Myozyme, recombinant human acid alpha glucosidase (rhGAA), for the treatment of Pompe disease in juveniles and adults [abstract], in 60th Annual Meeting of the American Academy of Neurology, Chicago, Illinois, 2008
- 5) Kishnani PS et al : Cross-reactive immunologic material status affects treatment outcomes in Pompe disease infants. *Mol Genet Metab* 2010 ; 99 : 26-33



特集 第51回日本小児神経学会総会

シンポジウムⅠ：遺伝性神経・筋疾患—診断と治療の最前線

Pompe 病（糖原病Ⅱ型）における酵素補充療法とその効果に
関与する病態研究の進歩

— “Pompe 病骨格筋における autophagy” —より良好な治療効果を目指して

福 田 冬季子

要旨 Pompe 病は、グリコーゲンを分解するリソゾーム酵素、acid α -glucosidase の欠損症であり、肥大型心筋症とミオパチーを主症状とする。乳児型および遅発型（小児型・成人型）に分類され、乳児型は肥大型心筋症により、遅発型は呼吸不全により生命が脅かされる。Pompe 病に対し酵素補充療法が導入され、心筋肥厚の改善により乳児型の生命予後が改善されたが、骨格筋症状への効果は症例により様々である。基礎研究により、骨格筋の治療抵抗性と進行性の骨格筋破壊に“autophagy”の機能不全が関与していることが示唆された。治療後に残存する症状により、今後解決すべき課題が浮き彫りにされ、治療の一層の進歩が望まれている。

見出し語 Pompe 病, 糖原病Ⅱ型, autophagy, 肢帯型筋ジストロフィー, リソゾーム病

はじめに

Pompe 病（糖原病Ⅱ型）はリソゾーム内のグリコーゲンを分解する acid α -glucosidase (GAA) (別名 acid maltase) 欠損症¹⁾で、様々な組織のリソゾーム内に過剰なグリコーゲンが蓄積する常染色体劣性遺伝性疾患である。発症頻度は 1:40,000²⁾と推定されるまれな疾患であり、臨床的に主に心筋、骨格筋を侵し、肥大型心筋症およびミオパチーを呈する。完全酵素欠損症である乳児型 Pompe 病は、全身の著明な筋緊張低下、筋力低下および心肥大を呈し、多くは心不全および呼吸不全により 1 歳未満に死亡する³⁾。また、残存酵素活性を有する遅発型 Pompe 病（小児型・成人型）では、通常心筋は侵されないが、近位筋優位のミオパチーが緩徐に進行し、横隔膜罹患のために呼吸不全を来し、死にいたる⁴⁾⁷⁾。

生命を脅かす Pompe 病に対し、根本的な治療が待ち望まれていたが、欧米では 2006 年、日本では 2007 年に CHO cell が産生する recombinant human GAA (rhGAA, α glucosidase alpha) による酵素補充療法が承認された。心筋に対する酵素補充療法の効果は良好であり、乳児型の生命予後を著しく改善しているが、骨格筋に対する効果は様々である。

Pompe 病における骨格筋の治療抵抗性と進行性の骨格筋破壊のメカニズムの解明を目的に、我々はモデルマウスを用いて基礎研究を行い、骨格筋の治療抵抗性と骨格筋破壊の進行に対し、骨格筋内の二次的な病態“lysosomal-autophagic pathway”の機能不全⁸⁾の関与を示唆する知見を得た。

本稿では、Pompe 病の臨床症状と酵素補充療法の効果、および酵素補充療法の効果に影響を与える Pompe 病の二次的な病態について記述する。新しく導入された酵素補充療法の経験は、臨床医や研究者に新たに明確にすべき多くの課題を与えており、さらなる治療法の進歩が期待されている。

I Pompe 病のスペクトラム

Pompe 病では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。乳児型は完全酵素欠損症で、心筋と骨格筋が主な罹患臓器であり、自然経過において、多くは 1 歳未満に死亡する。一方、小児型と成人型は、あわせて遅発型と称され、残存酵素活性（正常の 40%未満）を有し、緩徐進行性の近位筋優位のミオパチーを呈し、心筋は侵されないことが多い。呼吸筋症状も重要であり、他のミオパチーと異なり、四肢筋の筋力低下に比し呼吸筋症状が優位なことが多い。

骨格筋病理においては、乳児型で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”の像を示すが、小児型では空胞は比較的少なく、遅発型では空胞がほとんど見られない症例もある。

自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児科

連絡先 〒329-0498 下野市薬師寺 3311-1

自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児科

(福田冬季子)

E-mail: toki-fukuda(a)jichi.ac.jp

(受付日: 2009. 9. 30)

Pompe 病は臨床症状および病理所見において幅広いスペクトラムを示すが、すべての症例でミオパチーは重要な症状である。酵素補充療法が導入された現在、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。

II 酵素補充療法の効果

日本では現在約 60 人の Pompe 病患者が酵素補充治療を受けていると推測される。

酵素補充療法では、本来ゴルジ体で産生される GAA の precursor を経静脈的に投与する。投与された GAA precursor は細胞表面で mannose-6-phosphate receptor に結合し細胞内に取り込まれ、endocytosis によって、エンドソームを経由し標的小器官であるリソゾームまで運搬⁸⁾され、酵素の processing により成熟型⁹⁾となる。

酵素補充療法の臨床試験¹⁰⁾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、生命予後が著明に改善された。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。一方、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 人だが、運動機能の改善がない症例が 5 人存在している。骨格筋症状が主症状である遅発型 Pompe 病では、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、骨格筋および呼吸障害に関しては進行を阻止する効果が期待されるにとどまっている。

酵素補充療法によって、生命予後や心機能が改善されたが、骨格筋症状への効果は限定的である可能性がある。酵素補充療法導入後、Pompe 病を確実に治療に結びつけるために、未診断例の診断 (主に肢帯型筋ジストロフィーおよび呼吸筋症状を前面に認めるミオパチー症例を対象) が行われ¹¹⁾、同時に、骨格筋構造破壊が進行する以前の早期に治療を開始することが治療成績を向上させると考えられ、Pompe 病の新生児スクリーニングについても検討が続けられている。また、病態研究においては、骨格筋における治療効果を左右する病態解明の必要性が示され、モデルマウスを用いた研究を行った。

III 酵素補充療法の効果に関与する Pompe 病の二次的な病態—“autophagy の蓄積”

GAA 酵素欠損により生じる一次的病態は“グリコーゲン蓄積によるリソゾームの拡大 (空胞化)”であることは自明の理であるが、GAA 酵素の単独欠損の結果生じる二次的な病態として、単純に“拡張したリソゾームが破裂し、リソゾームの分解酵素が細胞質内に放出されることにより、Pompe 病の骨格筋構造の破壊が進行する”という仮説はあるがエビデ

スはない。我々は酵素補充療法の成績をふまえ、骨格筋における酵素補充療法の効果を左右する病態についてモデルマウスを用いた研究を行った。

ノックアウトマウスでは、酵素補充療法による glycolytic type II 筋線維 (以下 II 型筋線維) におけるグリコーゲン蓄積の解消はわずかに¹²⁾で、酵素補充療法の骨格筋への効果は限定的であった。さらに、治療抵抗性を示す II 型筋線維の中心部に、ほぼ全長にわたる autophagosome を多数含む巨大な領域 (autophagic build up) を見出した。電子顕微鏡では、autophagic build up は二重膜で囲まれた多数の空胞、すなわち autophagosome の蓄積として観察された。

“Autophagy”は、「タンパクやミトコンドリアなどの小器官を分解するためにリソゾームに運搬しリサイクルする」細胞に保存された機構である¹³⁾。飢餓状態、細胞の分化や細胞死に際し誘導され、biogenesis と degradation の均衡が保たれる。“Macroautophagy”では、二重膜が細胞質を取り囲むように形成され、二重膜構造の autophagosome が取り込んだ内容物を、autophagosome の内膜がリソゾームと fusion することによりリソゾームに運び、autophagosome およびその内容物はリソゾーム酵素により分解される。一連の経路においてリソゾームの上流に位置し、細胞に不可欠な“macroautophagy (以下 autophagy)”が Pompe マウスの II 型筋線維において過剰に蓄積していた。

Autophagosome の特異的マーカー LC3 を用いた骨格筋線維の免疫組織染色では、“autophagy”の過剰な蓄積は月齢とともに増大し、autophagic build up area を形成することが明らかとなった。生後 1 カ月の若齢で筋線維の中央に蓄積しはじめ、徐々に全長にわたる領域を形成、24 カ月の老齢では、同部位の myofibril、小胞 (リソゾーム、autophagosome など) が消失し、膜タンパクの遺残のみが見られた^{14,15)}。

Autophagic build up area 外の高度に拡張したリソゾームは、筋原線維の構造を乱しておらず、「拡張したリソゾームが破裂し筋構造を破壊する」という前述の仮説の正当性は明らかではなく、むしろ autophagy の過剰な蓄積が Pompe 病の進行性筋構造破壊を引き起こし、さらに治療酵素の運搬に必要な小胞を消失させ、酵素のリソゾームへの到達を不可能にすると考えられた。“Macroautophagy”にとりこまれる物質は、長い間 non-selective であると考えられていたが、近年 polyubiquitinated protein が autophagy の基質となることが判明した。Autophagy とともに、Pompe マウスの骨格筋に細胞に毒性をもつ polyubiquitinated protein が蓄積している¹⁶⁾ことが示され、筋組織破壊に関与すると考えられる。

モデルマウスと同様に、Pompe 病患者の骨格筋においても、autophagic build up が認められ¹⁷⁾、autophagic build up は Pompe 病患者の骨格筋破壊のメカニズムとして重要であると考えられる。

IV Pompe 病の二次的な病態のメカニズムと治療の今後の課題

Pompe 病骨格筋における“autophagy”の過剰な蓄積が、Pompe 病の筋構造破壊に関与し、酵素補充療法の効果を妨げる病態であると考えられたため、さらに Pompe 病における autophagic build up のメカニズムの研究が進められた。

Autophagic build up が autophagy の異常な亢進であれば、autophagy を抑制することにより Pompe 病の予後を改善させうると考えられた。研究の結果、Western blot で autophagosome に特異的な LC3-II (PE-conjugated form) のみでなく、可溶性の LC3-I も増加していることから、Pompe 病骨格筋における autophagy の亢進が証明された。同時に、autophagic build up の領域には、本来直ちにリソゾームと fusion し、消化されるべき autophagosome のマーカーが、リソゾームのマーカーと同時に二重染色される (免疫組織染色) 小胞が多数存在する¹⁰⁾ことから、Pompe 病では“リソゾームが autophagosome と fusion し、autophagosome とその内容物が分解される”という autophagic-lysosomal pathway の機能不全が同時に存在すると推測される。

さらに、骨格筋 autophagy と GAA のダブルノックアウトマウスを用いた研究¹¹⁾では、Pompe マウスの骨格筋の autophagy の抑制は、リソゾームのグリコーゲン量は変化させないが、Pompe 病の筋症状を悪化させることが示された。Pompe 病の autophagy の抑制は治療の選択肢ではなく、むしろ Pompe 病における autophagic build up は autophagic-lysosomal pathway の機能不全の代償である可能性が高いため、その機能不全 (autophagosome とリソゾームの融合不全、autophagosome の内容物を消化する機能不全) に介入する方法によって Pompe 病の予後が改善される可能性がある。

現在 Pompe 病の予後改善のために、遺伝子治療、substrate reduction therapy、chemical chaperon 療法、治療酵素の改善などの研究が進行中であり、上記で想定された autophagosome とリソゾームの融合不全への介入の可能性も含め、combination therapy など今後のさらなる治療の進歩が期待される。

文 献

- 1) Hers HG. alpha-Glucosidase deficiency in generalized glycogen storage disease (Pompe's disease). *Biochem J* 1963; **86**:11-6.
- 2) Ausems MG, Verbiest J, Hermans MP, et al. Frequency of glycogen storage disease type II in The Netherlands: implications for diagnosis

- and genetic counselling. *Eur J Hum Genet* 1999; **7**:713-6.
- 3) Slonim AE, Bulone L, Ritz S, Goldberg T, Chen A, Martiniuk F. Identification of two subtypes of infantile acid maltase deficiency. *J Pediatr* 2000; **137**:283-5.
- 4) Kishnani PS, Howell RR. Pompe disease in infants and children. *J Pediatr* 2004; **144**:S35-43.
- 5) van den Hout HM, Hop W, van Diggelen OP, et al. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. *Pediatrics* 2003; **112**:332-40.
- 6) Winkel LP, Hagemans ML, van Doorn PA, et al. The natural course of non-classic Pompe's disease: a review of 225 published cases. *J Neurol* 2005; **252**:875-84.
- 7) Muller-Felber W, Horvath R, Gempel K, et al. Late onset Pompe disease: clinical and neurophysiological spectrum of 38 patients including long-term follow-up in 18 patients. *Neuromuscul Disord* 2007; **17**:698-706.
- 8) Kornfeld S. Structure and function of the mannose 6-phosphate/insulinlike growth factor II receptors. *Annu Rev Biochem* 1992; **61**:307-30.
- 9) Moreland RJ, Jin X, Zhang XK, et al. Lysosomal acid alpha-glucosidase consists of four different peptides processed from a single chain precursor. *J Biol Chem* 2005; **280**:6780-91.
- 10) Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, et al. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology* 2007; **68**:99-109.
- 11) 福田冬季子, 杉江秀夫. Pompe 病の酵素補充療法 (Myozyme). *Annual Review 神経* 2009. 東京: 中外医学社, 2009:197-202.
- 12) Raben N, Jatkar T, Lee A, et al. Glycogen stored in skeletal but not in cardiac muscle in acid alpha-glucosidase mutant (Pompe) mice is highly resistant to transgene-encoded human enzyme. *Mol Ther* 2002; **6**:601-8.
- 13) Raben N, Fukuda T, Gilbert AL, et al. Replacing acid alpha-glucosidase in Pompe disease: recombinant and transgenic enzymes are equipotent, but neither completely clears glycogen from type II muscle fibers. *Mol Ther* 2005; **11**:48-56.
- 14) Yorimitsu T, Klionsky DJ. Autophagy: molecular machinery for self-eating. *Cell Death Differ* 2005; **12** (suppl 2): 1542-52.
- 15) Fukuda T, Ewan L, Bauer M, et al. Dysfunction of endocytic and autophagic pathways in a lysosomal storage disease. *Ann Neurol* 2006; **59**:700-8.
- 16) Fukuda T, Ahearn M, Roberts A, et al. Autophagy and mistargeting of therapeutic enzyme in skeletal muscle in Pompe disease. *Mol Ther* 2006; **14**:831-9.
- 17) Raben N, Hill V, Shea L, et al. Suppression of autophagy in skeletal muscle uncovers the accumulation of ubiquitinated proteins and their potential role in muscle damage in Pompe disease. *Hum Mol Genet* 2008; **15**:3897-908.
- 18) Raben N, Takikita S, Pittis MG, et al. Deconstructing Pompe disease by analyzing single muscle fibers: to see a world in a grain of sand. *Autophagy* 2007; **3**:546-52.

自己貪食空胞性ミオパチーの病態解明と治療法開発

西野 一三*

要旨：自己貪食空胞性ミオパチー (AVM) は、筋病理学的に自己貪食空胞の出現により定義される一群の遺伝性筋疾患である。歴史的にもっとも研究が進んでいる Pompe 病以外に、最近 2 つの AVM のカテゴリーが新たに認識されつつある。一つは、Danon 病を初めとする一連の筋疾患である。この筋疾患群は、特異な筋鞘膜の性質を有する自己貪食空胞 (AVSF) の出現を特徴とする。AVSF では、アセチルコリンエステラーゼをふくむ、ほぼすべての筋鞘膜蛋白質が空胞膜に発現する。Danon 病はライソゾーム膜蛋白質 LAMP-2 の原発性欠損による。興味深いことに、本疾患における AVSF の数は年齢とともに増加する。AVSF ミオパチーとしては、他に、最近 VMA21 変異によることが明らかとなった、過剰自己貪食をともなう X 連鎖性ミオパチー (XMEA) がある。もう一方の AVM は、縁取り空胞の出現を特徴とするミオパチーである。縁取り空胞は電顕的には自己貪食空胞の集塊である。もっとも良く知られた疾患として、縁取り空胞をともなう遠位型ミオパチー (DMRV) がある。本疾患は、欧米では遺伝性封入体ミオパチー (HIBM) と呼ばれる。DMRV はシアル酸合成経路律速酵素遺伝子 *GNE* の変異により発症する。DMRV モデルマウスにおいては、シアル酸補充療法によりほぼ完全に筋症状を抑制することができる。このことは、シアル酸低下がミオパチーの原因であることとシアル酸補充がヒトでも有効である可能性を示唆している。現時点で原因遺伝子が明らかとなっている AVSF ミオパチーはともにライソゾーム機能異常を根本原因としている。一方、縁取り空胞は、DMRV/HIBM が低シアル化を原因としているように、ライソゾーム外の異常が根本原因であり、二次的に形成されるものである。

(臨床神経 2010;50:1-6)

Key words: 自己貪食, 遠位型ミオパチー, 遺伝性封入体ミオパチー, 縁取り空胞, シアル酸, *GNE*

はじめに

正常骨格筋組織で自己貪食やライソゾームを見ることはほとんどないため、骨格筋では自己貪食の果たす役割は大きくないと考えられていた時代もあった。しかしながら、近年の研究により、骨格筋においても、自己貪食が重要な役割を担っていることが徐々に明らかにされてきている。実際、ある種の筋疾患は自己貪食空胞の出現を特徴とする。その内、歴史的にもっとも研究が進んでいるのが Pompe 病であるが、Pompe 病以外の筋疾患については、その原因は比較的最近まで、まったく不明であった。筋病理学的観察では、Pompe 病以外には、2 つのタイプの自己貪食空胞性ミオパチー (autophagic vacuolar myopathy: AVM) がある^{1,2)}。一つは、筋鞘膜の性質を有する膜で覆われた自己貪食空胞 (autophagic vacuole with sarcolemmal features: AVSF) する AVM であり、Danon 病などがその代表である。もう一方は、縁取り空胞の出現を特徴とする一連の縁取り空胞性ミオパチー (rimmed vacuolar myopathy: RVM) であり、縁取り空胞をともなう遠位型ミオパチー (distal myopathy with rimmed vacuoles: DMRV) が

その代表である。本稿では、Danon 病およびその類縁疾患と DMRV に関するこれまでの研究状況を紹介したい。

1. Danon 病

a) 臨床症状

「酸性マルターゼが正常なライソゾーム性糖原病」と題して、1981 年に Danon らが報告した疾患で、その後様々な疾患名で呼ばれたが、現在は Danon 病と呼ばれている。肥大型心筋症、ミオパチー、精神遅滞臨床的三徴である³⁾。発端者は全例男性で、典型的には 10 歳代で心症状が出現し、30 歳代で心不全または不整脈で死亡する⁴⁾。網膜も障害されることが知られている^{5,6)}。今のところ、根本的治療は心臓移植しかない。ミオパチーは比較的軽度なことが多いが、血中クレアチニン・キナーゼ (CK) はほぼ例外なく 1,000IU/l 程度に上昇している。精神遅滞は軽微で、約 1/3 の例は、IQ が正常範囲にある。また、ほぼすべての例で、発端者の母親も軽度な心筋障害を中年期に発症する⁴⁾。これは、X 連鎖性遺伝の可能性を強く示唆している。

*Corresponding author: 国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第一部 [〒187-8502 東京都小平市小川東町 4-1-1]

国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第一部

(受付日: 2009 年 11 月 17 日)

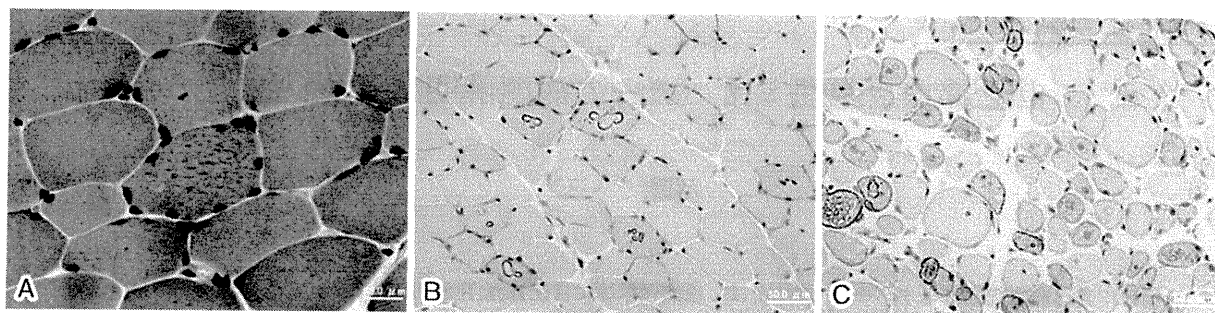


Fig. 1 Muscle pathology of Danon disease and X-linked congenital AVM.

- A. Tiny vacuoles in Danon disease look more like basophilic granules rather than vacuoles (hematoxylin and eosin).
 B. Vacuolar membranes express acetylcholinesterase in Danon disease, showing the nature of AVSF (acetylcholinesterase stain).
 C. AVSF can also be seen in X-linked congenital AVM (acetylcholinesterase stain)

b) 筋病理

筋病理では、筋線維内に小空胞をみとめることが特徴である⁷⁾。これは電顕レベルでは自己貪食空胞であるが、光顕レベルでは、むしろ好塩基性の小顆粒にみえる (Fig. 1)。興味深いのは、一部の空胞は、その膜に AChE を発現していることである。これは、AChE や NSE の活性化染色で確認することができる^{7)~9)}。AChE は通常は神経筋接合部の筋線維側の基底膜部に存在している。いいかえれば、特殊な筋鞘膜に局在しているのである。このことは、空胞膜が何らかの特殊な筋鞘膜の性質を有していることを示唆している。そこで、各種筋鞘膜蛋白質に対する抗体をもちいて免疫染色をおこなってみると、この筋線維内空胞膜には、ほぼすべての筋鞘膜蛋白質が発現していることが確認される⁷⁾。電顕的にもこれらの空胞は、基底膜を有しており、筋鞘膜の性質を有していることが確認できる。われわれは、この筋鞘膜の性質を有し AChE を発現する自己貪食空胞を AVSF (autophagic vacuoles with sarcolemmal features) と名付けた¹¹⁾²⁷⁾。

一方、Danon 病の筋線維内には、基底膜を有していない自己貪食空胞もみとめられる。ライソゾーム膜蛋白質の一つ LIMP-1 と筋鞘膜蛋白質ジストロフィンとの二重免疫染色をおこなってみると、LIMP-1 陽性のライソゾームあるいは自己貪食空胞がジストロフィンでかこまれているもの (すなわち AVSF) とかこまれていないものの 2 種類あることがわかった。これを患者年齢と比較してグラフを描いてみると興味深いことに、前者は年齢とともに増加するのに対し、後者は年齢とともに減少した。しかも、その総和は年齢にかかわらずほぼ同じであった。このことは、筋鞘膜でかこまれていない自己貪食空胞が先行する本質的な変化であり、筋鞘膜様の膜はその後から二次的に形成されることを強く示唆している⁷⁾。

c) 原因遺伝子

Danon 病が X 連鎖性のライソゾーム病であり、細胞膜と空胞膜の間に何らかの異常な関連をみることから、その時点までに報告されていた Danon 病家系の検体を全世界より集め、X 染色体に注目した連鎖解析をおこなった。その結果、候補領

域内に遺伝子座があり、ライソゾーム膜蛋白質 lysosome-associated membrane protein-2 (LAMP-2) をコードする LAMP-2 を、Danon 病の重要な候補遺伝子と考え、LAMP-2 遺伝子のシーケンスをおこなった。その結果、Danon らの最初の症例報告中にある 1 例をふくむ全例の患者で変異をみいだした¹⁰⁾。変異は、一例を除いて、全例 null またはフレーム・シフト変異であり、変異体では膜貫通ドメインが失われていた。つまり、変異体はもはや膜蛋白質として機能しえないことになる。ウエスタン・ブロットおよび骨格筋の免疫染色では、しらべた全例で LAMP-2 蛋白質が消失していた¹⁰⁾。一方、同時期に発表された LAMP-2 ノックアウトマウスでも同様に骨格筋や心筋をふくむ臓器に自己貪食空胞が出現したことから、Danon 病は原発性 LAMP-2 欠損症であることが確定した¹¹⁾。

d) LAMP-2 の機能と病態

LAMP-2 は、ライソゾーム膜の主要な糖蛋白質である。発現量がきわめて多いことから、その常染色体上の相同体である LAMP-1 とともに、ライソゾーム膜をほぼ完全に埋め尽くし、ライソゾーム膜および細胞質をライソゾーム腔内の多様な消化酵素から守っていると考えられている¹²⁾。しかし、一方で、このタンパク質はライソゾームだけでなく細胞膜にも少量発現しており、その生物学的な意味は不明であるが、転移性癌細胞など様々な状況で、細胞表面での発現が増えている。

LAMP-2 は、ライソゾーム膜を 1 回貫通する膜蛋白質で、N 端側アミノ酸残基の約 90 パーセントがライソゾーム腔内に存在し、強力な糖修飾を受けている。このドメインには、システイン残基間のジスルフィド結合により形成される 4 つのループが存在する。細胞質ドメインは小さく、C 端の 11 残基のみで構成され、ライソゾーム移行シグナルと考えられるチロシン残基が存在している¹²⁾。

LAMP-2 オープン・リーディング・フレームは、1233 ヌクレオチドからなり、410 アミノ酸をコードする。mRNA は、9 個のエクソンがスプライシングを受けて作られる。第 9 エクソンがエクソン 9A、9B、9C の 3 種類あり、オルタネイ