

疾患の頻度，発見された患者の長期予後が明らかになりつつあり，費用便益も評価されてきた。

新生児 MS のシンボリックな疾患であるフェニルケトン尿症 (phenylketonuria : PKU) は，白人で1万人に1人の頻度であるが，日本人では7万人に1人と当初の予想よりも低いことがわかった。メープルシロップ尿症 (maple syrup urine disease : MSUD)，ホモシスチン尿症 (homocysteine : HCY) も日本人における頻度は数十万人に1人と著しく低いことが明らかになった。日本の出生数から試算すると後者2疾患は年間1~2名しか発見されず，対象疾患として疑問をもたれることもある。先天性甲状腺機能低下症は，3千人に1人ともっとも頻度が高く，治療効果もよく，また治療費が安価で費用対効果のもっとも優れた疾患である。

後述するタンデムマス法では，これまでの対象疾患であるアミノ酸代謝異常症3疾患(PKUのほか MSUD, HCY)を含む20種類以上の疾患を1回の分析でスクリーニングできる。したがって個々の疾患はまれな疾患でも全体としての発見頻度はそれほど低くないため効率的になる。

Ⅱ タンデムマス法とは

タンデムマスは，質量分析計を直列に2台並べた構造の分析機器で，正式には「タンデム型質量分析装置」という。アシルカルニチン類とアミノ酸をきわめて高感度で一斉分析できるため，新しい新生児 MS 検査技術として注目されている。使用する検体はこれまでと同じ血液濾紙でよく，1回の分析は2分程度で，約20種類以上の疾患をスクリーニングできる⁶⁾。対象疾患は，アミノ酸代謝異常症3疾患のほかに，尿素回路異常症，有機酸代謝異常症，および脂肪酸代謝異常症である。アミノ酸測定値に関しては，ガスリー法よりも検査精度が著しく優れており，偽陽性，偽陰性も少ない。1台のタンデムマスで1日に400~500検体の分析が可能で，

年間5万検体以上を検査できる。

Ⅲ タンデムマス法の普及状況

1990年代中頃から，まず米国の一部で希望者を対象にタンデムマス検査が始まり，1997年頃からオーストラリア・サウスウェールズ州で公的事業として始まった。表2に示すように，2000年頃から米国の多くの州，ドイツ，台湾，韓国，シンガポールなどで始まり，この数年で多くの欧米諸国でも全国実施されるようになった^{7,8)}。

日本では1997年から福井大学の重松陽介教授らがタンデムマス法によるスクリーニングを試験的に始め⁹⁾，2004年から厚生労働省の研究班が生まれ(班長:山口清次)，全国的にパイロットスタディを含む研究が行われてきた^{10)~12)}。厚生労働省研究班では，最初6カ所の施設でパイロットスタディが始まり，2011年には10カ所の検査施設で年間約28万人の新生児が検査を受けた¹²⁾。

Ⅳ タンデムマス法の対象疾患と頻度

タンデムマス法では，理論的に1回の検査で20種類以上の疾患が発見できるようになる(図1)。しかし新生児 MS の目的は「検査」ではなく「障害予防」である。したがってスクリーニング対象疾患は一定の要件に照らし合わせて対象疾患を設定する必要がある。

厚生労働省研究班では，見逃しが少なく発見された時治療効果が期待できる疾患を「1次対象疾患」として16疾患を提言している。その他の疾患については，現時点では見逃す可能性が相当あるもの，発見しても診断が難しいとか治療効果が不明な疾患を「2次対象疾患」としている。2次対象疾患については，引き続き研究として検討する。

表3に，タンデムマス法で発見できる疾患(1

表2 世界のタンデムマス法導入状況 (2009年時点)

	全国実施 (公的实施)	一部実施 (パイロット研究等)
北米 欧州	米国, カナダ, ドイツ, スイス, 英国 オーストリア, オランダ, ベルギー, ルクセンブルク, スウェーデン, ノルウェー, ポルトガル, アイスランド	イタリア, スペイン, フランス, フィンランド, ポーランド, ロシア
アジア 太平洋	オーストラリア, ニュージーランド 台湾, 香港, シンガポール, イスラエル	日本 (パイロット, 30%) 韓国 (有料, 70%) 中国 (上海市, 杭州市) サウジアラビア, エジプト
中南米	コスタリカ, ウルグアイ	アルゼンチン, ブラジル, チリ, メキシコ

※日本では2011年に厚生労働省から積極的にタンデムマス法を導入するよう通達が出た。

次疾患と2次疾患を含む)とパイロットスタディによる発見頻度をあげた。新しく加わる対象疾患として、尿素回路異常症、有機酸・脂肪酸代謝異常症がある。

尿素回路異常症はアミノ酸から生ずるアンモニアの処理ができないために高アンモニア血症を起こす。有機酸代謝異常症はアミノ酸が中間代謝過程の酵素障害によって有機酸が体内に上昇し、重篤なケトアシドーシス、高アンモニア血症などをきたす。脂肪酸代謝異常症は、 β 酸化系に障害があるため、ブドウ糖からのエネルギー供給が低下した時、エネルギー産生不全に陥る。このためエネルギー依存度の高い骨格筋症状や心筋障害、肝障害、あるいは急性脳症、乳幼児突然死類似の発症形態をとることがある⁶⁾。

V タンデムマス法導入の効果

タンデムマス法の新たな対象疾患では、ふだん安定している時は無症状でも、感染などを契機として急性の経過をとる疾患が少なくない。

島根大学小児科では、このような症状で発症した患者についてガスクロマトグラフ質量分析計(GC/MS)、あるいはタンデムマスによる検査の依頼を受けてきた。このように発症してから初めて診断された症例(島根大学で検査)と、タンデムマス法による新生児MSで発見された症例(大部分が発症前診断)のその後の転帰を比較した(表4)。

その結果、新生児MSで発見された有機酸代謝異常症39例のうち35例(90%)が正常発達をし、死亡は2例(5%)であった。これに対し、発症後に診断された有機酸代謝異常症108例のうち正常発達していたのは20例(18%)、死亡例は32例(30%)であった¹¹⁾。

脂肪酸代謝異常症では、新生児MSで発見された26例中23例(88%)が正常発達であったのに対し、発症後に初めて診断された症例44例のうち正常発達は23例(52%)であった。このことから、発症前に発見することの重要性が示された。

さらに発症後に診断された患者の多くは大学病院、小児病院あるいは大規模病院から紹介さ

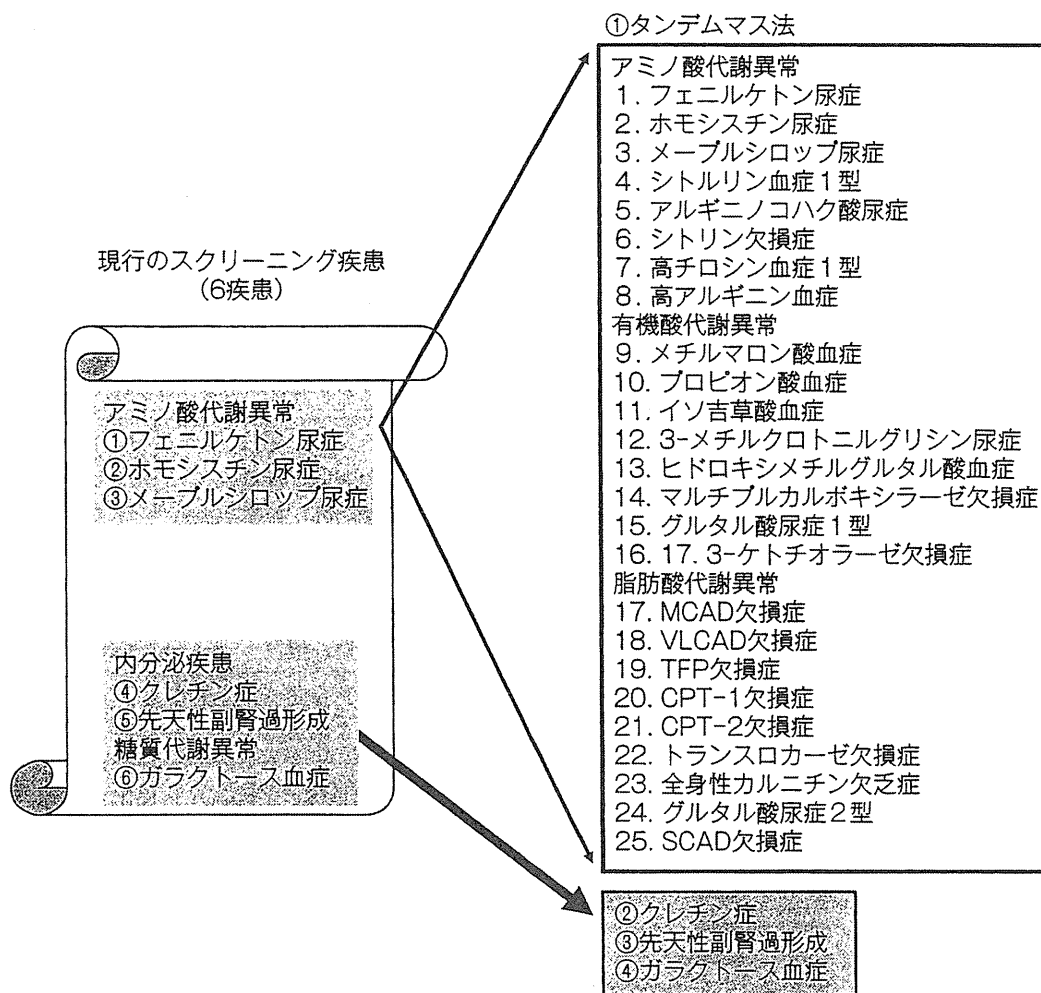


図1 タンデムマス法導入による対象疾患の拡大

れたものである。タンデムマス法が新生児 MS のみならず臨床検査としても普及すれば、一般病院の小児救急の場で代謝異常の可能性を念頭においた診療機会が多くなり、小児の難病である乳幼児突然死症候群 (sudden infant death syndrome: SIDS)、インフルエンザ脳症のような原因不明の急性脳症、あるいは Reye 症候群などの病態解明にも貢献する。また医療を効率化し、医療費低減にも役立つ。

VI 診療ネットワーク体制

新生児 MS が開始されると、いつどこで陽性例が発見されるかわからない。発見される病気

は稀少疾患であるため、小児科の専門医といえども、戸惑うかもしれない。しかしどこで発生しても、一定レベルの適切な対応がとれるような体制作りが不可欠である。かといって自治体ごとに稀少疾患の専門家をそろえることは非現実的である。そのためにはガイドライン、診療マニュアル^{13)~15)}などを充実する必要がある。

さらに各自治体では、中核医師、中核病院を指定して、そこが窓口となって全国の専門的施設と連絡をとって診療を進めるような体制が現実的であると研究班では提言している。ネットワーク体制に2012年時点で加わっている主な専門施設を図2に示した¹²⁾(専門施設は、年ごとに変わる可能性がある)。

表3 タンデムマス法対象疾患一覧と頻度

	タンデムマスの対象疾患	主な臨床症状	発見頻度*
アミノ酸代謝異常症 (全体で1:2.7万)			
●	1) フェニルケトン尿症**	けいれん, 発達遅滞	1:6万
●	2) メープルシロップ尿症**	多呼吸, アシドーシス	1:156万
●	3) ホモシスチン尿症**	遅れ, 発育異常	1:78万
●	4) シトルリン血症 (1型)	興奮, 多呼吸, 昏睡	1:26万
●	5) アルギニノコハク酸血症	興奮, 多呼吸, 昏睡	1:40万
△	6) シトルリン欠損症	乳児肝炎様症状	1:8万
有機酸代謝異常症 (全体で1:2.3万)			
●	1) メチルマロン酸血症	アシドーシス, 遅れ	1:12万
●	2) プロピオン酸血症	アシドーシス, 遅れ	1:5万
●	3) イソ吉草酸血症	アシドーシス, 体臭	1:52万
●	4) メチルクロトニルグリシン尿症	筋緊張低下, Reye 症候群	1:16万
●	5) ヒドロキシメチルグルタル酸血症	重症低血糖, 発達遅滞	—
●	6) 複合カルボキシラーゼ欠損症	湿疹, 乳酸アシドーシス	1:52万
●	7) グルタル酸血症 1型	アテトーゼ, 遅れ	1:18万
△	8) 3-ケトチオラーゼ欠損症	重症ケトアシドーシス発作	—
脂肪酸代謝異常症 (全体で1:3.3万)			
●	1) MCAD 欠損症	Reye 症候群, SIDS	1:10万
●	2) VLCAD 欠損症	低血糖, 筋肉, 心障害	1:16万
●	3) 三頭酵素欠損症	Reye 症候群, SIDS	—
●	4) CPT1 欠損症	Reye 症候群, 肝障害	1:31万
△	5) CPT2 欠損症	Reye 症候群, 筋肉症状	1:26万
△	6) TRANS 欠損症	Reye 症候群, SIDS	—
△	7) 全身性カルニチン欠乏症	Reye 症候群, SIDS	1:26万
△	8) グルタル酸血症 2型	Reye 症候群, 低血糖	1:31万

1997~2011年まで計156万人検査の結果である(1997年より福井大学で開始, 2004年より厚生労働省研究班で開始)。

MCAD: 中鎖アシル-CoA 脱水素酵素, VLCAD: 極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素, CPT: カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ, SCHAD: 短鎖3-ヒドロキシアシル-CoA 脱水素酵素

●: 1次対象疾患, △: 2次対象疾患

*: パイロットスタディによる2011年時点までのデータ

** : 現行マススクリーニングの対象疾患 (アミノ酸代謝異常症3疾患)

VII 陽性者に遭遇した時の対応

新生児MS陽性者に遭遇した時, 確定診断, 早期の治療開始が必要である。新生児MSの検査値がそのカットオフ値を大きく超えている場合は, できるだけ早く治療を開始する。一方検査値がカットオフ値付近にある場合, 再検査

せざるを得ないが, 長い将来に関わることなので確定診断をしておく必要がある。

確定診断の手順は, 表5に示すようにアミノ酸分析, GC/MSによる尿中有機酸分析, タンデムマス精密検査, 酵素活性測定, 遺伝子診断などが行われる¹⁶⁾。

1. アミノ酸代謝異常症

アミノ酸値に異常があり, アミノ酸代謝異常

症の疑われる時には、アミノ酸自動分析計で精密に評価することによって診断できる場合が多い。また高フェニルアラニン血症の場合、悪性高フェニルアラニン血症と鑑別するために血中尿中プテリジン分析を行う。またテトラヒドロピオプテリン (BH₄) 反応性高フェニルアラニン血症の病型を鑑別するために BH₄ 負荷試験を行う。

2. 有機酸代謝異常症

アシルカルニチンの異常から有機酸代謝異常症の疑われる場合は、GC/MS による尿中有機酸分析によってほとんどの症例が生化学診断される¹⁵⁾。さらに血中カルニチンを測定して遊離カルニチン欠乏の程度を評価する。

3. 脂肪酸代謝異常症

血液濾紙のみならず血清でアシルカルニチン分析をすることもある。全身性カルニチン欠乏症では、尿中カルニチン分析を行いカルニチンクリアランスを計算して診断される。脂肪酸代謝異常症の一部の疾患では、尿中有機酸分析で特異的な異常がみられる。中鎖アシル-CoA 脱水素酵素 (medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency : MCAD) 欠損症では、ヘキサノイルグリシン、スベリルグリシンが検出され、またグルタル酸血症 2 型では、エチルマロン酸、グルタル酸、イソバレリルグリシンなどの特徴的な有機酸プロファイルがみられるので生化学的に確定診断される。長鎖脂肪酸の代謝異常では非ケトン性ジカルボン酸尿がみられる。

さらに末梢リンパ球や皮膚線維芽細胞を用い

表 4 タンデムマス・スクリーニングの臨床的効果
発症前と発症後診断例の予後比較 (2001~2008 年の発見例)

疾患	新生児マススクリーニング (研究班)	発症後診断 (島根大学)
患者数	65	152
有機酸代謝異常症	39	108
正常発達	35 (90%)	20 (18%)
後遺症	2 (5)	56 (52)
死亡	2 (5)	32 (30)
脂肪酸代謝異常症	26	44
正常発達	23 (88%)	23 (52%)
後遺症	2 (8)	9 (20)
死亡	1 (4)	12 (28)

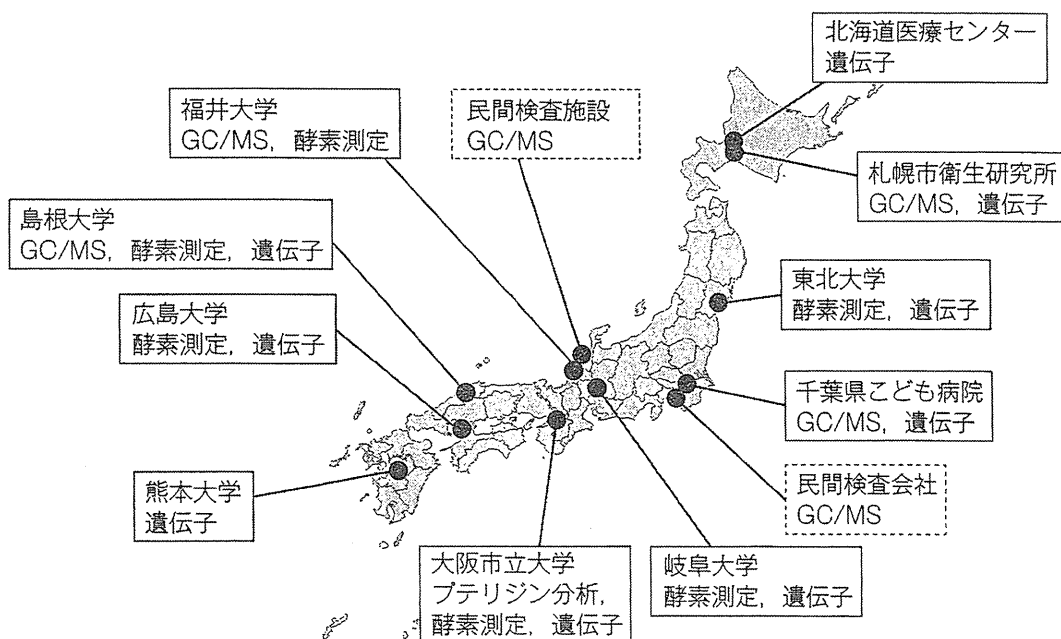


図 2 確定診断のための特殊検査提供施設 (2012 年時点)

表5 確定診断のために必要な検査

疾患群	アミノ酸分析	有機酸分析 (GC/MS)	遺伝学的検査	その他
アミノ酸代謝異常症	◎	○	△	BH ₄ 負荷試験 プテリン分析
有機酸代謝異常症	△	◎	○	タンデムマス精査
脂肪酸代謝異常症	△	○	○~◎	タンデムマス精査

◎：確定診断に必須である。○：確定診断の参考になる。△：原則として不要
脂肪酸代謝異常症は、タンデムマス結果が典型的で臨床検査所見もそれを支持する所見があれば確定診断可能

表6 タンデムマス検査の費用計算

年間検査数		1万検体	3万検体	5万検体
現行スクリーニング (6疾患) の試算		4,169	2,621	2,347
同一施設で実施	先天性甲状腺機能低下症 先天性副腎過形成症 ガラクトース血症	3,412	2,016	1,795
	タンデムマス検査費の加算分	1,656	788	768
	タンデムマスを加えた検査費用合計	5,068	2,804	2,563
	別の施設で実施	3,412	2,016	1,795
別の施設で実施	先天性甲状腺機能低下症 先天性副腎過形成症 ガラクトース血症	3,412	2,016	1,795
	タンデムマス検査費	2,490	1,350	1,284
	タンデムマスを加えた検査費用合計	5,902	3,366	3,079

(単位：円)

- ・タンデムマス導入費用：タンデムマスの減価償却費 500万円/年 (5年間)
(年間検査数 5万検体の施設ではタンデムマスは2台で試算)
- ・タンデムマスの保守管理費用：200万円/年
- ・非誘導体化法による検査試薬、検査器具：250円/1検体
- ・人件費は年間検査数 1万人から5万人で750万円から1,100万円/年間
- ・検査施設の維持管理費 (電気水道費用など) は250万円/年間
- ・一方これまで行われてきたアミノ酸代謝異常症3疾患の検査費 (約600円) は不要になる。

て酵素活性測定¹⁷⁾の行われる場合もある。また最近では培養細胞とタンデムマス法を用いる *in vitro* probe assay によって酵素活性を評価する方法もある¹⁸⁾¹⁹⁾。さらに血液や培養細胞で遺伝子診断も必要に応じて行われる。

以上のように確定診断のステップには特殊な検査が必要になるので、全国数カ所の専門施設に相談できるネットワークが構築されつつある。2012年4月の保険改訂で、タンデムマス検

査の対象疾患16疾患に関する遺伝学的検査 (4,000点)、先天代謝異常検査 (1,200点) が部分的ではあるが保険でカバーされるようになった。

VIII タンデムマス検査にかかる費用と費用対効果

タンデムマス検査にかかる費用の試算を表6にあげた。タンデムマスは普及している機器は約3千万円余である。そして年間保守契約をす

表7 タンデムマス・スクリーニングと予防接種の費用対効果

	増分便益費用比 (BCR)	増分純便益 (NET)
タンデムマス	1.73~6.44	71~143 億円
水痘ワクチン	4.0 以上	522 億円
ムンプスワクチン	5.2	379 億円
ヒブワクチン	0.25~2.08	-322~477 億円
肺炎双球菌 7 価ワクチン	1.08	51 億円
HPV ワクチン (子宮頸癌)	1.94~4.90	305~1,263 億円

*タンデムマスの場合、設定する検査費用によって差がある。
1 検体あたり 2,000 円 (6.44 倍の便益)~8,000 円 (1.73 倍の便益) である。
(大日康史ほか, 2011²⁰⁾)

れば平均的に年間 200 万円程度かかる。さらにキット試薬は 1 検体あたり約 250~300 円である。減価償却費、人件費などを勘案してコスト計算すると、他のスクリーニングと同一施設内で行う場合、年間 1 万検体分析する施設ではタンデムマスによる増分が 1 検体あたり 1,656 円、年間 3 万検体を分析する施設では 788 円、年間 5 万検体の施設では 768 円と試算されている¹¹⁾。

タンデムマスだけを他の施設に委託する場合、増加分は年間 1 万検体の施設で 1 検体あたり 2,490 円、年間 3 万検体の施設で 1,350 円、年間 5 万検体の施設で 1,284 円と試算されている。このことから 1 台の機器で年間 3 万検体以上の分析ができることが不可欠である。効率化して浮いた予算は、他の小児の難病対策に振り向けるという選択肢も生まれる。出生数の少ない自治体で安易にタンデムマスを購入すべきではない。一方、タンデムマス法を導入するとこれまで行われてきたアミノ酸代謝異常症 3 疾患の検査 (ガスリー法など) の費用約 600 円は不要になる。

新生児 MS 事業は公的事業として行われる以上、費用対効果を評価することも不可欠である。表 7 に研究班でまとめたタンデムマス・スクリーニングの費用対効果を予防接種のそれと比較している。タンデムマスによる新生児 MS

では、低く見積もっても、かけた予算の 1.73~6.44 倍の効果があると見積もられている²⁰⁾。費用対効果解析は、出生率や疾患頻度、社会環境の変化などが変数となるため、継続して評価する必要がある。

IX タンデムマス導入に伴ういくつかの課題

タンデムマス法の導入は新生児 MS の領域の大きな出来事であり、これを機にわが国の新生児 MS 体制を立て直す好機である。すなわち、少子化に伴ってこれまでの新生児 MS 体制に無駄が多くなり、患者追跡体制も機能しなくなっている面がある。いくつかの課題をあげたい²¹⁾。

1. 患者の長期追跡体制

平成 13 年度より新生児 MS 事業が自治体事業におろされ、個人情報の扱いの制約のために、新生児 MS で発見された患者の長期予後がつかみにくい状況となっている。稀少疾患に対する診療技術向上のためにも、また新生児 MS 事業の福祉への貢献度、費用対効果の評価のためにも、発見された患者の長期的フォローアップは不可欠である。

2. カウンセリング体制の充実

タンデムマス対象疾患の中には、新生児期に発症して新生児 MS の結果が判明した時には

すでに発症していて間に合わないこともある。また日本人に多い軽症プロピオン酸血症では、無症状で経過し治療の必要かどうか明らかになっていない疾患もある。またメチルクロトニルグリシン尿症は無症状の患者も多く、また偶然母親の病気が見つかることがある。

また有機酸・脂肪酸代謝異常の中には、ふだんは正常と変わらぬ生活をしているのに何らかのストレスを契機に突然死のような形態で発症することもあり、生涯無症状で経過する患者もありうる。疾患の自然歴を明らかにしてゆく必要がある一方で、エビデンスに基づいたカウンセリング体制も重要である。

家族の受け取り方をよく理解しながら、正確な知識を伝え、必要以上のストレスから解放し、また適切な生活上の助言をして重篤な発作の予防に努める必要がある。

③. 検査施設の適正配置

タンデムマス機器の価格は安くなくまたその後の保守点検費用も必要である。また1台の機器で年間5万検体以上を分析する能力があり、1台の機器で多数検体を分析するほうが効率的であり、精度管理の面からも有利である。

表6に検査実費を試算した例を示している。わが国で新生児MS事業が開始されたころに比べ、少子化が進行し年間出生数が1万前後の自治体が多い。これら自治体が1台ずつ機器を購入することはムダが多くなることが予想される。タンデムマス法導入にあたっては、近隣の自治体と調整して、1台のタンデムマスで少なくとも年間3万検体以上の検体を分析することを提言している⁶⁾。

④. 精度管理

新生児MSは、新生児にとって生涯に1回きりの検査であり、一般臨床検査と異なり見逃しは絶対に許されない。定期的に標準検体を用いて検査値が保証されるべきである。「偽陽性」や「見逃し例」は極力なくさなければならない。実際には、同じサンプルを分析しても施設に

よって測定値が異なることを理解しておくべきである。すなわち、肝機能検査などのように画一的なカットオフ値を採用すると、検査値が低めに出る施設では見逃す危険が高くなり、反対の施設では偽陽性率が高くなる。各施設ごとに外部精度管理と、日常的に行う内部精度管理を継続的に行う必要がある。

⑤. 患者家族のQOLの向上

新生児MSの対象疾患は、超稀少疾患である。それだけに患者家族は、相談できる相手が少なく孤独に陥りやすい。患者家族会のような組織を通じて経験を話したり情報交換する場や、研究者との交流の場は効果的であると思われる。医師や研究者も患者家族の生の声を聞き、研究の方向性に反映させることもできるであろう。

おわりに

小児の病気は「治療よりも予防」というキーワードのもと、ワクチンの拡大とならんで新生児MSの拡大は世界的トレンドとなっている。Wilson病、重症複合免疫不全症(severe combined immunodeficiency: SCID)、リソソーム病(ムコ多糖症など)、および胆道閉鎖症(便カラーカード)などのスクリーニングも検討されている。これから長い人生を送る小児にとって、正常な発育発達をして成人し社会参加することを保証する体制として新生児MSは今後さらに拡充されるべきである。

本研究は厚生労働科学研究費補助金(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業)を受けて行ったものである。

文献

- 1) 黒田泰弘：わが国における新生児マス・スクリーニングのあゆみ。小児科診療 2000；63：1293-1302
- 2) 成瀬 浩，山口清次：新生児スクリーニングの30年。臨床精神医学 2004；33：1453-1460
- 3) Dhondt JL：Neonatal screening：from the 'Gu-

- thrie age' to the 'genetic age'. *J Inher Metab Dis* 2007 ; 30 : 418-422
- 4) McCabe LL, McCabe ERB : Expanded newborn screening : Implications for genomic medicine. *Ann Rev Med* 2008 ; 59 : 163-175
 - 5) 山口清次 : タンデムマスを導入した新生児マススクリーニングの新時代. *小児保健研究* 2006 ; 65 : 725-732
 - 6) 重松陽介ほか : Electrospray tandem mass spectrometry による有機酸およびアミノ酸代謝異常症の新生児マススクリーニング *日本マス・スクリーニング学会誌* 1998 ; 8 : 13-20
 - 7) Threll BL, Adams J : Newborn screening in North America. *J Inher Met Dis* 2007 ; 30 : 447-465
 - 8) Padilla CD, Threll BL : Newborn screening in the Asia Pacific region. *J Inher Met Dis* 2007 ; 30 : 490-506
 - 9) Shigematsu Y et al : Newborn mass screening and selective screening using electrospray tandem mass spectrometry in Japan. *J Chromat B* 2002 ; 776 : 39-48
 - 10) 山口清次 : わが国の 21 世紀における新生児マススクリーニングのあり方に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 (子ども家庭総合研究事業) 「わが国の 21 世紀における新生児マススクリーニングのあり方に関する研究」(主任研究者:山口清次) 平成 16~18 年度総合研究報告書, 2007
 - 11) 山口清次 : タンデムマス等の新技術を導入した新しい新生児マススクリーニング体制の確立に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 (子ども家庭総合研究事業) 平成 19~21 年度総合研究報告書 (研究代表者:山口清次), 2010
 - 12) 山口清次 : タンデムマス等の新技術を導入した新しい新生児マススクリーニング体制の確立に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 (成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業) 平成 23 年度報告書, 2012
 - 13) 北川照男ほか : タンデムマス導入にともなう新しいスクリーニング対象疾患の治療指針. 特殊ミルク改良開発部会 (編); 恩賜財団母子愛育会, 2007
 - 14) 山口清次 : タンデムマス Q & A 2012. 厚生労働科学研究費補助金 (成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業) 冊子, 2012
 - 15) 山口清次ほか : 有機酸代謝異常ガイドブック, 診断と治療社, 2011
 - 16) 北川照男ほか : タンデムマス・スクリーニングで異常が発見された時の対応. 特殊ミルク情報 2011 ; 47 : 40-48
 - 17) Tajima G et al : Enzymatic diagnosis of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency by detecting 2-octenoyl-CoA production using high-performance liquid chromatography : a practical confirmatory test for tandem mass spectrometry newborn screening. in Japan. *J Chromat B* 2005 ; 823 : 122-130
 - 18) Okun JG et al : A method for quantitative acylcarnitine profiling in human skin fibroblasts using unlabelled palmitic acid : diagnosis of fatty acid oxidation disorders and differentiation between biochemical phenotypes of MCAD deficiency. *Biochim Biophys Acta* 2002 ; 1584 : 91-98
 - 19) SimKG et al : Quantitative fibroblast acylcarnitine profiles in mitochondrial fatty acid beta-oxidation defects : phenotype/metabolite correlations. *Mol Genet Metab* 2002 ; 76 : 327-334
 - 20) 大日康史, 菅原民枝 : MS/MS マススクリーニングの費用対効果の予防接種との比較および国際比較. 厚生労働科学研究費補助金 (成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業) 「タンデムマス等の新技術を導入した新しい新生児マススクリーニング体制の確立に関する研究」(研究代表者:山口清次) 平成 22 年度報告書, 2011 : 123-125
 - 21) 山口清次 : タンデムマス導入による拡大スクリーニングの諸問題. *日本先天代謝異常学会雑誌* 2011 ; 27 : 36-41

◎ ◎ ◎

I 糖質代謝異常

糖原病 その他の糖原病および関連する筋解糖系異常

ホスホグルコムターゼ欠損症

Phosphoglucomutase deficiency

Key words : ホスホグルコムターゼ, 糖原病, 横紋筋融解症, 親子鑑定

杉江秀夫¹
杉江陽子²

糖質代謝異常

1. 概 念

ホスホグルコムターゼ(phosphoglucomutase: PGM, EC 5.4.2.2)はグルコース-1-リン酸(G-1-P)とグルコース-6-リン酸(G-6-P)の相互変換を触媒している酵素(図1)で¹⁾, 多くのアイソザイムが確認され, その性質を利用して人類遺伝学上の重要な遺伝マーカーとして用いられている. PGMの欠損は病態生理的には嫌気性解糖系の障害をきたし, 細胞内のエネルギー産生を阻害し, 細胞内にグリコーゲンの蓄積をきたす.

2. 疫 学

PGM欠損症の臨床報告は少なく, 疫学的な調査は行われていない. 現在までにPGM欠損として報告されているのは5例で(表1)¹⁻⁵⁾, 必ずしも単一の症候を呈していない. また酵素活性の欠損がありながら, 無症状の報告もある.

3. 病 因

現在ではPGM1, PGM2, PGM3, PGM4, PGM5のアイソザイムが認められ, それぞれ異なる染色体部位に遺伝子座をもっている. PGM1は1p31, PGM2は4p14, PGM3は6q14.1-15, PGM5は9p21とされている. PGM4の遺伝子座位はまだ同定されていない. それぞれのアイソザイムは臓器特異的に発現し, PGM1, PGM2, PGM3は生体内のほとんどすべての臓器に発現しているが, 白血球, 肝臓, 腎臓, 筋

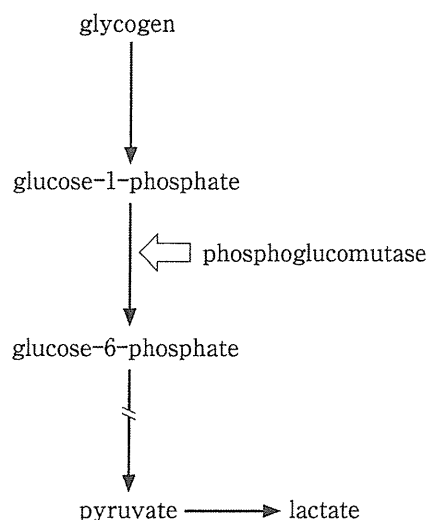


図1 Phosphoglucomutaseの解糖過程における酵素作用部位

肉のPGM活性はPGM1が優位(約80-95%)であり, 残りはPGM2活性が占め, PGM3の活性はごくわずかである. PGM4は人乳中に存在し, PGM5はまだその本態は不明であるが, 広く臓器に分布していると考えられている²⁾.

このように主な活性を占めるのはPGM1であることから, 現在までにPGM1に関する研究が多く, 欠損症の臨床報告もPGM1欠損が多いと考えられる.

4. 病態(症例報告, 表1)

PGM欠損症の最初の報告は4歳男児で, 歩行障害, 腓腹筋の肥大を示した例で, 筋組織化学ではグリコーゲンの蓄積が認められている³⁾. 2例目は17カ月の男児で, 肝腫大を呈し, 生検

¹Hideo Sugie: Department of Pediatrics, Jichi Medical University 自治医科大学 小児科 ²Yoko Sugie: Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine 浜松医科大学 小児科

表1 ホスホグルコムターゼ欠損症報告例

	1	2	3	4	5
性別	男性	男性	男性	男性	男性
年齢	4歳	17カ月	5カ月	38歳	35歳
症状	歩行障害	肝腫大	嘔吐, 意識障害	筋脱力	横紋筋融解症
家族歴	—	—	—	—	—
筋力低下	+	—	+	+	+
肝腫大	—	+	+	—	?
その他	腓腹筋肥大	—	魚鱗癬様皮膚	魚鱗癬様皮膚, ばち状指, 筋萎縮, 末梢神経障害	—
低血糖	?	?	+	+	?
筋グリコーゲン	増加	?	増加	増加	増加
阻血下運動負荷	乳酸軽度上昇 低下?	?	?	乳酸上昇なし	乳酸上昇あり
PGM 活性		15% (肝臓) 30% (筋肉)	11% (筋肉)	15% (筋肉)	1% (筋肉)

肝, 生検筋でPGMの著明な低下が認められた⁴⁾. 3例目は著者らの報告した症例で, 5カ月乳児で, 全身の筋緊張低下, 嘔吐, 意識障害を呈し肝障害も認めた. 臨床的Reye症候群と診断されている. 尿中の有機酸分析では非ケトン性ジカルボン酸尿症が見いだされた. 筋生検では組織化学的にグリコーゲンの蓄積と生化学的にPGMの欠損が認められた. *in vitro*での嫌気性状況下での乳酸生成はPGMが触媒するグルコース-1-リン酸とグルコース-6-リン酸の間で障害が確認されている. また筋のカルニチン含量の低下も伴っていた⁵⁾.

4例目は38歳男性で筋脱力, 歩行障害が認められ, 前腕阻血試験で乳酸の上昇を認めない. 筋組織化学ではグリコーゲンの蓄積および生化学的にPGMの低下を認めた⁶⁾. 最近報告された5例目は35歳の男性で, 再発性の横紋筋融解症を呈した. 前腕阻血試験では乳酸の上昇がみられ, またアンモニアの著明な上昇も伴っていた⁷⁾. PGMは比較的不安定な酵素であり, 酵素測定に注意を要するが, これら5例は多彩な臨床症状を呈しているものの, 酵素活性が測定できている症例の残存酵素活性値は約1-20%で

あり欠損があると考えるのが妥当である. 一方Gahrらの報告した新生児例で血球の酵素活性が約25%に低下しているにもかかわらず無症状で赤血球の溶血も認めない⁸⁾. 高橋らは広島, 長崎で約2万人の溶血赤血球を検索して, 2人の兄弟でPGM1活性をほとんどもたないにもかかわらず無症状な個体を発見したとしている⁹⁾.

5. 診断と鑑別診断

ヒトでのPGM欠損症の報告は表1に示したようにまれで, 更に共通した症候がないため, 病型分類など不明な点が多いが, 筋症状を中心とする筋型, 全身症状の一部として筋症状も示す全身型, 肝腫大を示す肝型とに分類できる可能性がある. 最近報告された横紋筋融解症の症例では筋型糖原病の原因の一つとして今後鑑別に入れておく必要がある. 赤血球はPGM1とPGM2がほぼ同等に含まれており, 診断には赤血球の溶血液を用いた酵素活性測定が簡便である.

6. 治療と予後

PGM欠損症の予後については不明である。自験例ではカルニチンの経口投与で順調に経過している。基本的には解糖過程のグルコース-

1-リン酸とグルコース-6-リン酸の間の障害であり、経口でのグルコース補充はグルコース-6-リン酸への転換を経て解糖系に利用できるもので、運動時などのグルコース補充は有効である可能性が高い。

■ 文 献

- 1) Bender DA, Mayes PA:「解糖とピルビン酸酸化」「グリコーゲン代謝」. ハーパー・生化学(原書27版)(上代淑人監訳), p167-184, 丸善, 2007.
- 2) 高橋規朗: ホスホグルコムターゼ(PGM). 日本臨牀 53(増刊: 広範囲血液・尿科学検査, 免疫学的検査(中)): 210-214, 1995.
- 3) Thomson WHS, et al: Skeletal muscle glycogenesis: An investigation of two dissimilar cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 26: 60-68, 1963.
- 4) Illingworth B, et al: Glycogen storage diseases, type III, IV and VI. In: Ciba Foundation Symposium: Control of Glycogen Metabolism(ed by Whelan WJ), p336-353, Churchill, Livingstone, London, 1964.
- 5) Sugie H, et al: Infantile muscle glycogen storage disease: phosphoglucomutase deficiency with decreased muscle and serum carnitine levels. Neurology 38: 602-605, 1988.
- 6) 中島弘幸ほか: 成人発症の phosphoglucomutase 欠損症の一例. 臨床神経 32: 42-47, 1992.
- 7) Stojkovic T, et al: Muscle glycogenesis due to phosphoglucomutase 1 deficiency. N Engl J Med 361: 425-427, 2009.
- 8) Gahr M, et al: Red cell phosphoglucomutase(PGM) deficiency: hereditary defect of the PGM1-locus. Eur J Pediatr 136: 63-65, 1981.
- 9) Takahashi N, et al: Intragenic recombination at the human phosphoglucomutase 1 locus: predictions fulfilled. Proc Natl Acad Sci USA 90: 10725-10729, 1993.

I 糖質代謝異常

糖原病 その他の糖原病および関連する筋解糖系異常

ファンコニ・ビッケル(Fanconi-Bickel) 症候群

Fanconi-Bickel syndrome

Key words : 糖原病, 尿細管障害, 高ガラクトース血症,
グルコーストランスポーター2

福田冬季子

1. 概念・定義

Fanconi-Bickel 症候群は, 1949 年に Fanconi と Bickel により初めて報告された肝, 腎へのグリコーゲンの蓄積, グルコースとガラクトースの利用障害, 尿細管障害, 成長障害を呈する常染色体劣性遺伝性のまれな疾患である¹⁾. 糖輸送タンパクの一つであるグルコーストランスポーター2(glucose transporter 2: GLUT2)の機能障害により引き起こされる²⁾.

2. 疫学

発症頻度は不明であるが, 現在までに 200 例以下, 我が国に限定すれば 10 数例の報告があるのみであり, まれな疾患である³⁻⁵⁾. 100 万人に 1 人以下の発症と推測される.

3. 病因

グルコース分子は極性を有するため, 細胞膜を通過するためには, 輸送タンパクが必要である. グルコースの輸送タンパクには, 能動輸送タンパクである sodium-dependent glucose transporter(SGLT)と促通拡散型輸送タンパクである GLUT がある. GLUT は濃度勾配に従ってグルコースを輸送する 12 回膜貫通型トランスポーターであり, グルコースを両方向性に輸送する. 細胞内のグルコース濃度が血管内の濃度を凌駕するときには, GLUT はグルコースの細胞外への輸送に介在する. GLUT は現在 11 種類が同定され, 基質に対する親和性や組織

分布などの特徴が解明されている. Fanconi-Bickel 症候群は, 3q26.2-q27 に存在し, 524 アミノ酸からなる GLUT2 遺伝子(*SLC2A2*)⁶⁾のホモ接合または複合ヘテロ接合の変異により発症する. GLUT1 が, 高親和性であるのに対し, GLUT2 は低親和性トランスポーターである. 肝細胞の類洞側, 尿細管上皮および小腸上皮細胞の基底外側膜, 膵β細胞に存在する⁷⁾. 肝細胞では空腹時に細胞内に蓄積したグリコーゲンの分解によりグルコースを産生する. 小腸や尿細管上皮細胞では頂端膜での能動輸送によりグルコースが取り込まれる. これらの細胞内のグルコース濃度の上昇に対し, GLUT2 はグルコースの細胞外への輸送に重要な役割をもつ. GLUT2 はグルコースのほかに, ガラクトース, マンノース, フルクトースの輸送能を有する.

4. 病態

Fanconi-Bickel 症候群では, GLUT2 の異常によりグルコースホメオスタシスに変化が生じる⁸⁾. 通常, 食事により摂取されたグルコースは肝細胞に取り込まれ, 肝細胞内でグリコーゲン合成経路に取り込まれる. 蓄積されたグリコーゲンは空腹時には分解され, グルコースが生成され, 生成されたグルコースを血中に放出することによりグルコースホメオスタシスが保たれる. 肝や腎はその細胞内に glucose-6-phosphatase を有するために, グリコーゲン分解経路において, グルコース 6 リン酸をグルコースに分解しグルコースを生成することができる.

Tokiko Fukuda: Department of Pediatrics, Jichi Medical University 自治医科大学 小児科

GLUT2の遺伝子異常症である Fanconi-Bickel 症候群では、促通拡散による肝細胞内へのグルコースの取り込みが障害され、食後の高血糖が生じると考えられている。空腹時には、グリコーゲンから生成されたグルコースの肝細胞外への輸送が障害され、更に細胞内グルコース濃度の増加によりグリコーゲンの分解が抑制されるため、空腹時低血糖をきたすとされる。下記に述べる尿糖の大量排泄も空腹時低血糖の一因とされる。

グリコーゲンから分解されたグルコースの肝細胞外への輸送の障害、および細胞内グルコース濃度の増加により、グリコーゲンの分解は抑制され、合成と分解の均衡がとれなくなり、正常構造のグリコーゲンが蓄積し、肝腫大が生じる。

腎糸球体で濾過されたグルコースは、近位尿細管の管腔側膜に存在する SGLT1, SGLT2によりナトリウムイオン勾配を利用して尿細管上皮細胞に取り込まれる。尿細管上皮細胞に取り込まれたグルコースは基底外側膜(血管側)に存在する GLUT2により、濃度勾配により血管内に再吸収される。Fanconi-Bickel 症候群では GLUT2の障害により、尿中に大量のグルコースが排泄される。血糖値の低い時にも尿から大量のグルコースが排泄される。Fanconi-Bickel 症候群ではグルコースの再吸収障害のみでなく、近位尿細管機能全般の障害(汎アミノ酸尿、低リン血症、尿細管性アシドーシス、くる病)が引き起こされるが、その病態は十分明らかにされていない。腎尿細管細胞のグリコーゲンとグルコースの増加、それに伴う尿細管細胞の変性、壊死の関与などが考えられている。

成長障害は Fanconi-Bickel 症候群の最も顕著な症状の一つである。低血糖が成長障害の機序の一つと考えられているが、小腸におけるグルコースの吸収障害や、尿細管障害の関与も示唆される。

Fanconi-Bickel 症候群における膵β細胞へのグルコース転送障害によるインスリン分泌能の低下の可能性があるが、十分な結論は得られていないものの、ヒトでは GLUT2はインスリン

分泌に与える影響は少ないと考えられる。

Fanconi-Bickel 症候群のすべての病態が解明されているとはいえないが、血糖の上下による GLUT2の頂端膜への転移など GLUT2に関する知見が蓄積されており⁹⁾、更なる病態の解明が期待される。

5. 診断と鑑別診断

グリコーゲン蓄積による肝腫大、尿細管障害を認める症例では Fanconi-Bickel 症候群を疑う。生後3-10カ月に診断されることが多い。肝腫大、Fanconi型尿細管障害、大量の尿糖、グルコース不耐、ガラクトース不耐、成長障害が認められれば、臨床診断は困難ではない。肝腫大は生下時にはみられず、乳児期に増大し、腹部膨満をきたす。骨折や歯牙の異常を認めることもある。知能障害は通常認めない。近年ではより軽症な症例も存在することが示されている。

一般検査所見では、空腹時低血糖、食後の高血糖と尿細管障害の所見として、尿糖、汎アミノ酸尿、高カルシウム尿、低リン血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、代謝性アシドーシス、高ガラクトース血症を認める。高ALP血症、骨X線検査でくる病の所見を認める。新生児マス・スクリーニング検査で高ガラクトース血症が判明し、Fanconi-Bickel 症候群の診断に至る例もある¹⁰⁾。生検組織化学検査では肝細胞、近位尿細管におけるグリコーゲンの蓄積と肝組織の脂肪変性がみられる。

確定診断は、*SLC2A2* 遺伝子の変異を同定することである。報告された遺伝子変異は多彩であり、好発変異の報告はない。

肝型糖原病のすべての疾患(I, III, IV, VI, IX型)、特に糖原病I型との鑑別が必要となる。Fanconi-Bickel 症候群では低血糖出現時の高乳酸血症や高尿酸血症を認めないこと、糖原病I型では尿細管障害はみられない点が鑑別のポイントとなる。その他、高ガラクトース血症を示す疾患(ガラクトース代謝異常症、門脈大循環シャント、シトリン欠損症など)との鑑別が必要になる場合がある。

6. 治療と予後

特異的な治療方法はなく、対症療法を行う。近位尿細管障害に対しては、水分、電解質、ビタミンDとリン、重炭酸イオンなどの補充を行う。適切なカロリー摂取量を保ち、頻回に食事摂取を行う。低血糖に対しては、未調理のコーンスターチが有効であり、低血糖をコントロールすることにより成長率の増加が期待できる¹¹⁾。ガラクトース摂取の制限(ガラクトース除去ミルク)と、Fanconi-Bickel症候群では恐らくGLUT5の働きにより利用障害をきたさないフルクトースを主な炭水化物の摂取源とすることを勧める報告もある。低身長に対して成長ホルモン療法を行った報告があるが、治療効果に

対する十分な有効性は確認されていない。

生命予後は良好である。臨床経過としては、腎尿細管障害は成人まで持続するが、糸球体濾過率は正常な例が多く、腎不全に進行する例の報告はない。食事療法によってある程度成長障害が改善するが、最終身長は多くの例で低身長である。くる病や骨粗鬆症の所見をもつものが多い。食事療法により、また年齢が上がるに従い肝腫大は軽減する傾向にあるが、消失することはない。しかしながら、糖原病でみられるような肝腫瘍や肝線維症が合併するとの報告はない。高ガラクトース血症は持続するが、白内障をきたす例の報告は少ない。妊娠出産の経過が良好な症例が報告されている¹²⁾。

文 献

- 1) Manz F, et al: Fanconi-Bickel syndrome. *Pediatr Nephrol* 1: 509-518, 1987.
- 2) Santer R, et al: Mutations in GLUT2, the gene for the liver-type glucose transporter, in patients with Fanconi-Bickel syndrome. *Nat Genet* 17: 324-326, 1997.
- 3) Matsuura T, et al: A novel mutation (N32K) of GLUT2 gene in a Japanese patient with Fanconi-Bickel syndrome. *Clin Genet* 62: 255-256, 2002.
- 4) Sakamoto O, et al: Mutation analysis of the GLUT2 gene in patients with Fanconi-Bickel syndrome. *Pediatr Res* 48(5): 586-589, 2000.
- 5) Akagi M, et al: Mutation analysis of two Japanese patients with Fanconi-Bickel syndrome. *J Hum Genet* 45: 60-62, 2000.
- 6) Fukumoto H, et al: Sequence, tissue distribution, and chromosomal localization of mRNA encoding a human glucose transporter-like protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 85: 5434-5438, 1988.
- 7) 金井好克: 注目される腎関連蛋白 Glucose transporter 2(GLUT2). *腎と透析* 59: 582-584, 2005.
- 8) Santer R, et al: Fanconi-Bickel syndrome—a congenital defect of facilitative glucose transport. *Curr Mol Med* 2: 213-227, 2002.
- 9) Leturque A, et al: GLUT2 mutations, translocation, and receptor function in diet sugar managing. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 296: E985-992, 2009.
- 10) 岡野善行: Fanconi-Bickel症候群. *日マス・スクリーニング会誌* 11: 29-31, 2001.
- 11) Lee PJ, et al: Catch-up growth in Fanconi-Bickel syndrome with uncooked cornstarch. *J Inherit Metab Dis* 18: 153-156, 1995.
- 12) Pena L, Charrow J: Fanconi-Bickel syndrome: Report of life history and successful pregnancy in an affected patient. *Am J Med Genet A* 155A(2): 415-417, 2011.

I 糖質代謝異常

糖原病 その他の糖原病および関連する筋解糖系異常

グリコーゲンシンターゼ欠損症

Glycogen synthase deficiency

Key words : 糖原病, 突然死, 運動不耐, 失神, ミトコンドリア

福田冬季子

1. 概念・定義

グリコーゲンシンターゼ欠損症では、UDP-グルコースを基質とし、グリコーゲンの α (1→4)結合にグルコース分子を付加し、グリコーゲンを伸長する酵素、グリコーゲンシンターゼが欠損し、組織のグリコーゲンは欠損もしくは著しく低下する。1963年にLewisらにより初めて報告された¹⁾空腹時低血糖を主症状とする肝グリコーゲンシンターゼ欠損症(糖原病0a型)と、2007年にKollbergら²⁾により初めて報告された心筋や骨格筋症状(突然死や運動不耐)を呈する筋グリコーゲンシンターゼ欠損症(糖原病0b型)がある。ともに常染色体劣性遺伝性疾患である。

2. 疫学

肝グリコーゲンシンターゼ欠損症は現在までに20例ほどの報告があるのみであり、極めてまれな疾患である。1994年のNuttallらによる原因遺伝子(GYS2)の同定により遺伝子診断が可能となって以降³⁾、Lewisらが最初に報告した重度の低血糖、繰り返す痙攣、発達障害をきたした症例に比べ軽症の症例が報告されており、未診断の軽症例の存在が示唆される。

筋グリコーゲンシンターゼ欠損症は現在までに3家系の報告がある。Kollbergら²⁾の症例で同定されたR462Xの同一民族によるキャリアの頻度は1/100と報告された。極めてまれな疾患である。

3. 病因

肝グリコーゲンシンターゼ欠損症は、肝のみに発現するglycogen synthase 2遺伝子(GYS2, 12p12.2)のホモ接合または複合ヘテロ接合の変異により生じる。GYS2は16エクソンからなる、17の遺伝子変異が報告されている⁴⁾。R246XとT445Mは複数の家系から報告されているが、genotype-phenotype correlationは明らかではない。

筋グリコーゲンシンターゼ欠損症は、ユビキタスに発現するglycogen synthase 1遺伝子(GYS1, 19q13.3)のホモ接合または複合ヘテロ接合の変異により生じる。

4. 病態

1) 肝グリコーゲンシンターゼ欠損症

正常では食事より摂取した炭水化物はグリコーゲンとして肝に蓄積され、飢餓時にグリコーゲン分解によりグルコースとして放出されるが、肝グリコーゲンシンターゼ欠損症では、肝でのグリコーゲンの合成が障害される結果、食後の高血糖が生じ、グルコースやその他の糖は解糖経路に取り込まれるため、食後高乳酸血症や高トリグリセリド血症を引き起こす。空腹時には、肝グリコーゲンの枯渇によりケトン性低血糖が生じる。夜間も哺乳をする乳児期には無症状のことが多いが、夜間の哺乳を中止するころから空腹時ケトン性低血糖がみられるようになる。肝グリコーゲンシンターゼ欠損症では、糖新生や脂肪酸酸化は正常に働くので、低血糖は軽度

または無症状のことが多いとされるが、長時間の飢餓では痙攣、意識障害などの低血糖症状が起こりうる。食事摂取により症状は速やかに改善する。

2) 筋グリコーゲンシンターゼ欠損症

骨格筋や心筋のグリコーゲンは重量挙げなどの強い運動や、持続的な運動や低酸素下でのエネルギーの供給源となる。筋グリコーゲンシンターゼ欠損症では骨格筋および心筋のグリコーゲンが欠損または著しく低下する結果、エネルギー源の枯渇により心臓の運動耐容能の著しい低下や骨格筋の運動不耐が生じると考えられる。痙攣や失神、突然の心停止が本症の症状として報告されている。これらの症状が、グリコーゲンの枯渇による心機能の異常によるものかどうか十分に解明されていない。

5. 診断と鑑別診断

1) 肝グリコーゲンシンターゼ欠損症

肝腫大を伴わない空腹時ケトン性低血糖を呈する症例では本症を疑い、24時間の血糖、乳酸、ケトン体、血中アラニン値の推移を検査する。食後高血糖、食後高乳酸血症の存在を確認する。飢餓時には血中アラニンが低下する。糖負荷試験で血糖値と乳酸値を測定する。食後3時間でのグルカゴン負荷試験では正常な血糖上昇がみられるが、空腹時負荷では、血糖が上昇しない。ガラクトース負荷試験では、血中乳酸と血糖が上昇する。AST、ALTが軽度上昇することもある。肝組織病理ではPAS染色でほとんど染色されず、脂肪変性を認める。確定診断は、肝生検により生検肝組織のグリコーゲン含量の著明な低下やグリコーゲンシンターゼ活性の欠損の証明やGYS2の遺伝子変異の検出による。

鑑別すべき疾患には様々なケトン性低血糖を呈する疾患や、糖原病I、III、VI、IX型がある。糖原病との鑑別点としては、本症では肝腫大を認めない点や、他の糖原病では食後高血糖を認めないことなどがあげられる。また糖尿病との

鑑別が必要になることもある。無症候性の高血糖や尿糖がある場合には本症を念頭に置く必要がある。

2) 筋グリコーゲンシンターゼ欠損症

骨格筋の運動不耐や心の運動耐容能の低下がみられた場合には本症を疑う。筋生検を行い、グリコーゲンの欠損と、筋組織におけるグリコーゲンシンターゼ活性の測定や、GYS1の遺伝子変異の検索を行い、診断を確定する。鑑別疾患には骨格筋の運動不耐を示す疾患がある。筋病理ではII型筋線維の減少⁵⁾や萎縮⁶⁾、ミトコンドリアの増生や構造異常、pre-ragged red fiberを認め、ミトコンドリア病との鑑別が必要となる場合がある。

6. 治療と予後

1) 肝グリコーゲンシンターゼ欠損症

少量頻回(3-4時間間隔)の食事摂取を行い、低血糖、乳酸アシドーシス、ケトン血症を防ぐ。高タンパク食が望ましい。血糖コントロール不良例ではコーンスターチ療法を行う。空腹時の低血糖は年齢とともに軽減することが多いが、年長者でも長時間の飢餓や、病気や妊娠時に低血糖症状が顕性化することがある。発育障害や低身長がみられるが、低血糖や乳酸アシドーシス、ケトosisを予防することで改善する。報告例の約20%で認知の障害や発達遅滞を認める⁷⁾。長期の肝線維症や腎機能障害などの合併症の報告はなく、予後は比較的良好であると考えられるが、報告例は少なく、長期予後には不明な点もあり、注意深い経過観察が必要である。

2) 筋グリコーゲンシンターゼ欠損症

報告症例のまとめを表1に示す。運動制限が必要となる。コーンスターチ療法⁸⁾や、痙攣に対し抗てんかん薬、心機能に対し β ブロッカーが試みられているが、確立された治療法はない。報告された3家系5例のうち3例が突然の心停止により死亡している。突然死を予防する治療方法は確立されていない。

表1 筋グリコーゲンシンターゼ欠損症の報告例のまとめ

家系	症例	性 発症年齢	家族歴	症状	検査	病理所見	GYS1 変異	転帰	報告
1	1	男性 4歳	血族婚 胎児死亡 死産	痙攣発作, 痙攣 発作後一過性の QT延長, 易疲労, 運動不耐	心エコー: 正常 脳波: 異常	剖検マクロ: 心重量の増加, 左室壁の肥大 剖検組織: 肥大型心筋症, 心筋細胞の肥大, 核の拡張, グリコーゲンの消失	R462X	10.5歳, 活動時に死亡	Kollbergら (2007)
	2	男性 11歳		易疲労, 運動不耐, 筋力低下	心電図: T波平低化 左室の軽度肥大, 左房拡大, 軽度拡張障害 最大運動負荷量の低下, 運動 時最初の3分間のみ心拍増加 と血圧低下, 1回拍出量の 低下 耐糖能は正常	筋生検組織: グリコーゲンの 欠乏, I型筋線維優位, ミトコンドリアの増加		生存	
	3	女性 未発症		検査時無症状	左房拡大, 軽度拡張機能障害, 収縮機能障害 耐糖能は正常	筋生検組織: グリコーゲンの 欠乏, I型筋線維優位, ミトコンドリアの増加		生存	
2	4	男性 8歳	血族婚 新生児期 死亡	運動後に突然死 するまで無症状		剖検: ミトコンドリアの増 生, 微細構造異常, I型線 維優位, グリコーゲンの欠 乏, pre-ragged red fiber 心臓は構造, サイズ重量, 心室壁厚は正常 心臓の一部のミトコンド リアに構造異常	c.162-163delAG	8歳, 運動後に死亡, 心停止	Cameronら (2009)
3	5	女性 5歳	血族婚 なし	反復する労作時 の筋力低下, 筋 痛, 労作性失神, 痙攣発作	心電図: 軽度の虚血性変化 筋MRIで脂肪変性, 阻血下 運動負荷試験で乳酸上昇なし	筋生検組織: グリコーゲンの 欠乏, phosphorylase 染 色陰性, ミトコンドリアの 増生, II型筋線維の萎縮	c.1230-2A>G/ c.1810-2A>G	12歳, 心停止, 死亡	Sukigaraら (2012)



■ 文 献

- 1) Lewis GM, et al: Infantile hypoglycaemia due to inherited deficiency of glycogen synthetase in liver. *Arch Dis Child* **38**: 40-48, 1963.
- 2) Kollberg G, et al: Cardiomyopathy and exercise intolerance in muscle glycogen storage disease 0. *N Engl J Med* **357**: 1507-1514, 2007.
- 3) Nuttall FQ, et al: The human liver Glycogen synthase isozyme gene is located on the short arm of chromosome 12. *Genomics* **19**: 404-405, 1994.
- 4) Orho M, et al: Mutations in the liver glycogen synthase gene in children with hypoglycemia due to glycogen storage disease type 0. *J Clin Invest* **102**: 507-515, 1998.
- 5) Cameron JM, et al: Identification of a novel mutation in GYS 1 (muscle-specific glycogen synthase) resulting in sudden cardiac death, that is diagnosable from skin fibroblasts. *Mol Genet Metab* **98**: 378-382, 2009.
- 6) Sukigara S, et al: Muscle glycogen storage disease 0 presenting recurrent syncope with weakness and myalgia. *Neuromuscul Disord* **22**: 162-165, 2012.
- 7) Weinstein DA, et al: Hepatic glycogen synthase deficiency: an infrequently recognized cause of ketotic hypoglycemia. *Mol Genet Metab* **87**(4): 284-288, 2006.

CONFIRMATION OF THE EFFICACY OF VITAMIN B₆ SUPPLEMENTATION FOR MCARDLE DISEASE BY FOLLOW-UP MUSCLE BIOPSY

SHINYA SATO, MD,¹ TAKEKAZU OHI, MD, PhD,² ICHIZO NISHINO, MD, PhD,³ and HIDEO SUGIE, MD, PhD⁴

¹ Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan

² Department of Neurology, Kyoto City Hospital, Kyoto, Japan

³ Department of Neuromuscular Research, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan

⁴ Department of Pediatrics, Jichi Children's Medical Center Tochigi, Tochigi, Japan

Accepted 29 August 2011

ABSTRACT: No effective treatment for McArdle disease exists. We report a Japanese patient with McArdle disease who was treated with vitamin B₆ supplementation (60–90 mg/day). After treatment, increased muscle phosphorylase activity was confirmed by follow-up muscle biopsy (3.8 times higher than pretreatment levels). Increased lactate levels were seen on the forearm exercise test, and regular work activities could be resumed. Vitamin B₆ supplementation can enhance residual phosphorylase activity and improve insufficient anaerobic glycolysis of skeletal muscle.

Muscle Nerve 45: 436–440, 2012

McArdle disease is a rare metabolic myopathy caused by a deficiency in muscle phosphorylase, which has an important role in anaerobic glycolysis of skeletal muscle. Clinical features of McArdle disease include muscle cramps, myalgia, exercise intolerance, fatigue, and slowly progressive weakness, although the type and amount of exercise needed to precipitate these symptoms varies from patient to patient and from day to day. Muscle necrosis and myoglobinuria caused by an inadequate energy supply to skeletal muscle during exercise occur in about half of patients, and half of them develop acute renal failure.¹ A diagnosis of McArdle disease is suspected based on patient history and elevation of serum creatine kinase (CK) levels.¹

The forearm exercise test, during which serum ammonia and lactate levels are measured, is a simple, sensitive, and specific test for disorders of muscle glycolysis. In McArdle disease, patients fail to produce lactate during this test.²

Several groups have reported the use of vitamin B₆ treatment in McArdle disease. However, a repeat muscle biopsy in the same patient after treatment has not been performed; thus, the efficacy of this treatment is not well documented. To

date, there is no conclusive evidence of significant benefits from nutritional or pharmacological treatments in McArdle disease.³

We report an adult Japanese patient who was treated with oral vitamin B₆ supplements (60–90 mg/day) for >2 years. Efficacy of treatment was evaluated using manual muscle testing (MMT: –4 = paralysis; –3.5 = paralysis–severe weakness; –3 = severe weakness; –2.5 = severe–moderate weakness; –2 = moderate weakness; –1.5 = moderate–mild weakness; –1 = mild weakness; –0.5 = mild weakness–normal power; 0 = normal power), the forearm exercise test, and a follow-up muscle biopsy; we also measured serum CK levels.

CASE REPORT

In March 2008, a 41-year-old Japanese man was brought to our emergency room with severe myalgia and brown urine after being injured in a fight with his brother. He indicated that, since childhood, he had experienced muscle cramps and myalgia after exercising. His parents were consanguineous, and he had a history of hypertension and subarachnoid hemorrhage. Blood chemistry showed markedly elevated serum CK level (420,950 IU/L), but vitamin B₆ levels were within the normal range (pyridoxine <0.3 ng/ml, pyridoxamine <0.2 ng/ml, pyridoxal 6.5 ng/ml). He developed severe rhabdomyolysis and acute renal failure, but hemodialysis in the intensive care unit greatly improved his renal function.

In April 2008, his height and body weight were 167 cm and 54 kg, respectively, and neurological examination showed moderate weakness of proximal muscles in the upper and lower limbs (MMT = –2). The forearm exercise test revealed virtually no increase in serum lactate level, although increases in lactate levels after the forearm exercise test were five- or sixfold higher than baseline levels in healthy subjects (Fig. 1).² An electromyogram was normal. Computed tomography scans of all his extremities indicated slight atrophy of the proximal muscles. Muscle biopsy of his left biceps

Abbreviations: CK, creatine kinase; H&E, hematoxylin and eosin; MMT, manual muscle testing; PAS, periodic acid–Schiff; PLP, pyridoxal 5'-phosphate

Key words: anaerobic glycolysis; follow-up muscle biopsy; McArdle disease; muscle phosphorylase; vitamin B₆ supplementation

Correspondence to: S. Sato; e-mail: sato_s@neuro.med.kyushu-u.ac.jp

© 2011 Wiley Periodicals, Inc.

Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI 10.1002/mus.22290