

Murata KY, Sugie H, Nishino I, Kondo T, Ito H.	A primigravida with very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency.	Muscle Nerve	49	295-6	2014
Tsuburaya RS, Monma K, Oya Y, Nakayama T, Fukuda T, <u>Sugie H</u> , Hayashi YK, 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
Sukigara S, Liang WC, Komaki H, Fukuda T, Miyamoto T, Saito T, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K, Hayashi YK, <u>Sugie H</u> , Sasaki M, Nishino I	Muscle glycogen storage disease 0 presenting recurrent syncope with weakness and myalgia.	Neuromuscul Disord	22	162-5	2012
Hori T, <u>Fukao T</u> , Murase K, Sakaguchi N, Harding CO, Kondo N.	Molecular basis of two exon skipping (exons 12 and 13) by c.1248+5g>a in OXCT1 gene. Study on intermediates of OXCT1 transcripts in fibroblasts.	Hum Mutat	34	473-480	2013
Shafqat N, Kavanagh KL, Sass JO, Christensen E, <u>Fukao T</u> , Lee WH, Oppermann U, Yue WW.	A structural mapping of mutations causing succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT) deficiency.	J Inherit Metab Dis.	In press		
Buhaş D, Bernard G, <u>Fukao T</u> , Lortie A, Décarie J-C, Chouinard S, Mitchell GA.	A treatable new cause of cholea: beta-ketothiolase deficiency.	Movement Disorders	28	1054-1056	2013
<u>Fukao T</u> , Aoyama Y, Murase K, Hori T, Wierenga R, Boneh A, Kondo N.	Development of MLPA for Human ACAT1 Gene and Identification of a Heterozygous Alu-mediated Deletion of Exons 2 and 3 in a Patient with Mitochondrial Acetoacetyl-CoA Thiolase (T2) Deficiency.	Mol Genet Metab	110	184-187	2013
Fukushima T, Kaneoka H, Yasuno T, Sasaguri Y, Tokuyasu T, Tokoro K, <u>Fukao T</u> , Saito T.	Three novel mutations in the carnitine-acylcarnitine translocase (CACT) gene in patients with CACT deficiency and in healthy individuals.	J Hum Genet	58(12)	788-93	2013

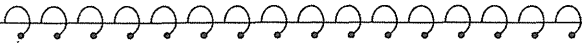
Akella RR, Aoyama Y, Mori C, Lingappa L, Cariappa R, Fukao T.	Metabolic encephalopathy in beta-ketothiolase deficiency: The first report from India.	Brain Dev.	In press		
Fukao T, Maruyama S, Ohura T, Hasegawa Y, Toyoshima M, Haapalainen AM, Kuwada N, Imamura M, Yuasa I, Wierenga RK, Yamaguchi S, Kondo N.	Three Japanese patients with beta-ketothiolase deficiency who share a mutation, c.431A>C (H144P) in ACAT1: subtle abnormality in urinary organic acid analysis and blood acylcarnitine analysis using tandem mass spectrometry.	JIMD reports	3	107-115	2012
Purevsuren J, Hasegawa Y, Fukuda S, Kobayashi H, Mushimoto Y, Yamada K, Takahashi T, Fukao T, Yamaguchi S.	Clinical and Molecular Aspects of Japanese Children with Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency.	Mol Genet Metab	107 (1-2)	237-40	2012
Tajima G, Sakura N, Kosuga M, Okuyama T, Kobayashi M	Effects of idursulfase enzyme replacement therapy for Mucopolysaccharidosis type II when started in early infancy: comparison in two siblings.	Mol Genet Metab.	108	172-177	2013
後藤由紀、柿島裕樹、藤直子、渡辺靖、小関満、松林守、木田和宏、小須賀基通、奥山虎之	ポンペ病を対象とした新生児マススクリーニングの運用	日本マススクリーニング学会誌	23	51-55	2013
Tanaka A, Okuyama T, Suzuki Y, Sakai N, Takakura H, Sawada T, Tanaka T, Otomo T, Ohashi T, Ishige-Wada M, Yabe H, Ohura T, Suzuki N, Kato K, Adachi S, Kobayashi R, Mugishima H, Kato S	Long-term efficacy of hematopoietic stem cell transplantation on brain involvement in patients with mucopolysaccharidosis type II: A nationwide survey in Japan.	Mol Genet Metab.	107	513-520	2012
Sasaki T, Niizeki H, Shimizu A, Shiohama A, Hirakiyama A, Okuyama T, Seki A, Kabashima K, Otsuka A, Ishiko A, Tanese K, Miyakawa SI, Sakabe JI, Kuwahara M, Amagai M, Okano H, Suematsu M, Kudoh J.	Identification of mutations in the prostaglandin transporter gene SLCO2A1 and its phenotype-genotype correlation in Japanese patients with pachydermoperiostosis.	J Dermatol Sci.	68	36-44	2012

Hwu WL, <u>Okuyama T</u> , But WM, Estrada S, Gu X, Hui J, Kosuga M, Lin SP, Ngu LH, Shi H, Tanaka A, Thong MK, Wattanasirichaigoon D, Wasant P, McGill	Current diagnosis and management of mucopolysaccharidosis VI in the Asia-Pacific region.	J. Mol Genet Metab.	107	136-144	2012
D'Aco K, Underhill L, Rangachari L, Arn P, Cox GF, Giugliani R, Okuyama T, Wijburg F, Kaplan P	Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry.	Eur J Pediatr.	171	911-919	2012
Kido J, <u>Nakamura K</u> , Matsumoto S, Mitsubuchi H, Ohura T, Shigematsu Y, Yorifuji T, Kasahara M, Horikawa R and Endo F	Current status of hepatic glycogen storage disease in Japan: clinical manifestations, treatments and long-term outcomes.	J. Hum. Genet		in press	2013
Yamamoto A, <u>Nakamura K</u> , Matsumoto S, Iwai M, Shigematsu Y, Tajima G, Tsumura M, Okada S, Mitsubuchi H, Endo F.	VLCAD deficiency in a patient who recovered from VF, but died suddenly of an RSV infection.				2013
Nakamura K, Sekijima Y, <u>Nakamura K</u> , Hattori K, Nagamatsu K, Shimizu Y, Yazaki M, Sakurai A, Endo F, Fukushima Y, Ikeda S	p.E66Q Mutation in the GLA Gene is Associated with a High Risk of Cerebral Small-Vessel Occlusion in Elderly Japanese Males.	Eur J Neurol			2013
Inoue T, Hattori K, Ihara K, Ishii A, <u>Nakamura K</u> , Hirose S	Newborn screening for Fabry disease in Japan: Prevalence and genotypes of Fabry disease in a pilot study.	J. Hum. Genet.			2013
Nishino T, Obata Y, Furusu A, Hirose M, Shinzato K, Hattori K, Nakamura K, Matsumoto T, Endo F, Kohno S	Identification of a novel mutation and prevalence study for fabry disease in Japanese dialysis patients.	Ren Fail	34	566-570	2012

Katsuren K, Nakamura K, Ohta T	Effect of body mass index-z score on adverse levels of cardiovascular disease risk factors.	Pediatr Int.	54	200-204	2012
-----------------------------------	---	--------------	----	---------	------

VI. 研究成果の刊行物・別刷

糖原病 0 型



SUMMARY

糖原病 0 型は、UDP グルコースを基質としグリコーゲンを伸長するグリコーゲン合成酵素が欠損するまれな疾患である。1963 年に Lewis ら¹⁾ が初めて報告した空腹時低血糖を主症状とする糖原病 0a 型（肝グリコーゲン合成酵素欠損症）(OMIM #240600) と、2007 年に Kollberg ら²⁾ が初めて報告した心筋や骨格筋症状（突然死や運動不耐）を呈する糖原病 0b 型（筋グリコーゲン合成酵素欠損症）(OMIM #611556) がある。ともに常染色体劣性遺伝性疾患である。

代謝障害と病態

グリコーゲン合成酵素は、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。糖原病 0 型ではグリコーゲン合成が障害されるため、組織のグリコーゲンは欠損もしくは著しく低下する。

グリコーゲン合成酵素にはグリコーゲン合成酵素 1 遺伝子 (*GYS1*) とグリコーゲン合成酵素 2 遺伝子 (*GYS2*) にコードされる 2 種のアイソフォームが存在する³⁾。*GYS1* は 19q13.3 に存在しユビキタスに、*GYS2* は 12p12.2 に存在し肝臓のみに発現する。それぞれの遺伝子のホモ接合または複合ヘテロ接合の変異により、低血糖を主症状とする肝グリコーゲン合成酵素欠損症⁴⁾ と運動不耐、失神をきたす筋グリコーゲン合成酵素欠損症が生じる。

臨床症状、臨床病型

①肝グリコーゲン合成酵素欠損症：肝グリコーゲン合成酵素欠損症では、肝臓でのグリコーゲン合成が障害される結果、食後の高血糖・高乳酸血症や高中性脂肪血症が生じる。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。乳児期には夜間も哺乳をするため無症状のことが多いが、夜間の哺乳を中止

するところから空腹時ケトン性低血糖が出現する。糖新生や脂肪酸酸化は障害されないため、低血糖は軽度のことが多いが、長時間の飢餓ではけいれん、意識障害などの低血糖症状が起こりうる。症状は食事摂取によりすみやかに改善する。

②筋グリコーゲン合成酵素欠損症：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。筋グリコーゲン合成酵素欠損症では、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許容能の著しい低下や骨格筋の運動不耐が生じる。現在までに世界で 3 家系の報告があるが、けいれんや失神、突然の心停止が認められている。

診断

①肝グリコーゲン合成酵素欠損症：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、食後高血糖・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。グルコース負荷試験では高血糖、高乳酸血症を認める。食後 3 時間グルカゴン負荷試験では血糖は正常反応を示すが、空腹時負荷では血糖は上昇しない。ガラクトース負荷試験では血中乳酸と血糖が上昇する。肝組織病理の PAS 染色ではグリコーゲンがほとんど染色されない。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合成酵素活性低下の証明や *GYS2* の遺伝子変異の同定による。

鑑別すべき疾患には、ケトン性低血糖を呈するさまざまな疾患や、糖原病 I・III・VI・IX 型がある。本疾患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、他の糖原病との鑑別点となる。時に糖尿病との鑑別が必要である。

②筋グリコーゲン合成酵素欠損症：骨格筋の運動不耐や心臓の運動許容能の低下がみられた場合には本症を疑う。筋生検組織化学にてグリコーゲンの欠損と、筋組織におけるグリコーゲン合成酵素活性の測定や、

GYS2 変異の同定により診断を確定する。

鑑別疾患には骨格筋の運動不耐を示す疾患があげられる。筋病理ではII型筋線維の減少や萎縮⁵⁾、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。

治療, 予後

①肝グリコーゲン合成酵素欠損症：少量頻回に食事を摂取し、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、疾患時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。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筋グリコーゲン合成酵素欠損症：運動制限が必要となる。コーンスターチ療法⁵⁾や、けいれんに対し抗てんかん薬、心機能に対しβ遮断薬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、発端者の3例は8~12歳時に突然の心停止により死亡しており、治療法の確立が望まれる。

●文献

- 1) Lewis GM, et al. Arch Dis Child 1963 ; 38 : 40-8.
- 2) Kollberg G, et al. N Engl J Med 2007 ; 357 : 1507-14.
- 3) Nuttall FQ, et al. Genomics 1994 ; 19 : 404-5.
- 4) Orho M, et al. J Clin Invest 1998 ; 102 : 507-15.
- 5) Sukigara S, et al. Neuromuscul Disord 2012 ; 22 : 162-5.

(福田冬季子, 杉江秀夫)

糖原病 I 型

SUMMARY

糖原病 I 型 (OMIM #232200) は, 1929 年に von Gierke により hepato-nephromegalia glycogenica として初めて報告され, von Gierke 病ともよばれる。グルコース-6-ホスファターゼ (G6Pase, G6PC) の先天性酵素欠損による。本酵素は, グルコース 6-リン酸 (G6P) を加水分解してグルコースを生成する酵素であるが, G6P を加水分解し, グルコースを輸送する過程は, 図 1 のようなやや複雑な G6Pase 機構を示す。すなわち, G6P の代謝は G6Pase (Ia 型), G6P トランスロカーゼ (Ib 型), リン酸/ピロリン酸トランスロカーゼ (Ic 型), グルコーストランスポーター (GLUT7) (Id 型) の 4 つの部位の代謝機構から成ることが明らかにされている (表 1)。肝臓, 腎臓に多量のグリコーゲンが蓄積し, 低血糖とそれに起因する二次性代謝障害を呈する。Ib 型は顆粒球の減少と機能異常による易感染性を伴う。

代謝障害と病態

本症の主病態は, グリコーゲンから解糖および糖新生により生成された G6P がグルコースへ転換できないことである。この基本的な代謝異常に起因して, 高乳酸血症, 脂質異常症, 高尿酸血症など二次性にさまざまな代謝過程に異常が生じる。①高乳酸血症は, 過剰な G6P が解糖系へと流れ, ピルビン酸, 乳酸の生成が進むためである。②脂質異常症の機序は 2 経路ある。低血糖によるインスリン低値, グルカゴン上昇により, 脂肪からの遊離脂肪酸が増加する。そして, 解糖系の亢進により過剰に生成されたアセチル CoA により, ミトコンドリア抑制作用のあるマロニル CoA が過剰に産生され, 結果として β 酸化が抑制され, そのため β 酸化されない遊離脂肪酸が, 解糖系中間体のグリセロール 3-リン酸とエステル結合し, トリグリセリドを生成する。③高尿酸血症は, 高乳酸血

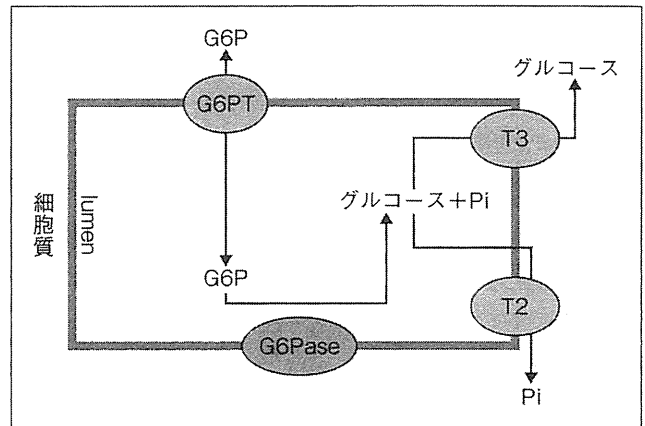


図 1 ミクロソームにおけるグルコース-6-ホスファターゼ機構

表 1 糖原病 I 型の病型分類

病型	障害部位
GSD Ia	G6Pase catalytic unit
GSD Ib	G6P translocase
GSD Ic	Pi translocase (T2)
GSD Id	glucose transporter (T3)

症のために, 腎臓からの尿酸排泄が抑制される結果であるとされている。

臨床症状

Ia 型 (G6Pase 欠損) と Ib 型 (G6P トランスロカーゼ欠損症) が主要病型で, 症状は類似するが, Ib 型では好中球減少, 易感染性, 炎症性腸疾患がみられる。共通して肝腫大がみられ, 立位で観察すると腹部膨満のため前へ突出した腹部を呈する。脾腫は認めない。また腹部画像検査では腎腫大も確認できる。頬部がふっくらし, 顔も丸顔でいわゆる人形様顔貌を示す。一般的に成長速度は遅延し低身長となる。

乳幼児期はとくに食事間隔があくと低血糖をきたしやすい。一般的に, 低血糖は年齢が進むほど次第に軽快していくことが多い。知的発達には知能検査ではやや IQ が低い傾向がある。乳幼児期に低血糖症状が重篤であれば知能への影響はありうる。食事摂取が不可能

な状況が続くと低血糖，高乳酸血症，代謝性アシドーシスなどが進行し，代謝性クリーゼ (metabolic derangement) という状況になる。血小板機能の障害による鼻出血，頬部のくも様毛細血管拡張，手掌の紅潮，脂質異常症による黄色腫，高尿酸血症による痛風，尿酸結石も呈する。成人では，肝腺腫およびその悪性化，腎不全といった代謝障害の進行した合併症が問題となる。

診断

①一般検査：血液検査では食事間隔があいた場合低血糖を示し，乳酸，トリグリセリド，遊離脂肪酸，コレステロール，尿酸が高値を示し，血中ケトン体は通常正常範囲である。

食後乳酸は低下する。ALT, AST も高値を示す。

②特殊検査：Fernandes 負荷試験が肝型糖原病の病型鑑別で行われている。糖原病 I 型ではグルコース負荷で乳酸が低下するのが特徴的である。グルカゴン負荷でも血糖値は上昇せず，乳酸値の上昇をみるが，乳酸上昇が著しく副反応をきたした例が報告されたこともあり，とくに I 型を疑った場合はグルコース負荷のみにとどめるのが安全である。筆者らは，肝型糖原病の負荷テストはグルコース負荷テストのみを行い，図 2 のようなアルゴリズムで診断している。

③確定診断

酵素診断：肝組織を用いて G6Pase を測定する。Ib 型の診断には非凍結肝を用いる必要がある。

遺伝子診断：日本人 Ia 型患者では，好発変異 g727t 変異を調べることで約 90% 以上が診断できる。また，Ib 型では W118R の変異で一部診断可能である。

治療

低血糖の予防が重要で，二次的な代謝異常の改善も期待できる。とくに乳児期には低血糖が発達脳に及ぼす影響が危惧されるので，十分な食事管理が必要である。頻回食が基本である。制限糖として，単糖のガラクトース，果糖は高乳酸血症をきたすため使用できない。したがって，二糖類のショ糖 (グルコース+フルクトース)，乳糖 (グルコース+ガラクトース) も，分解過程で制限糖を含んでいるので一定の制限が必要

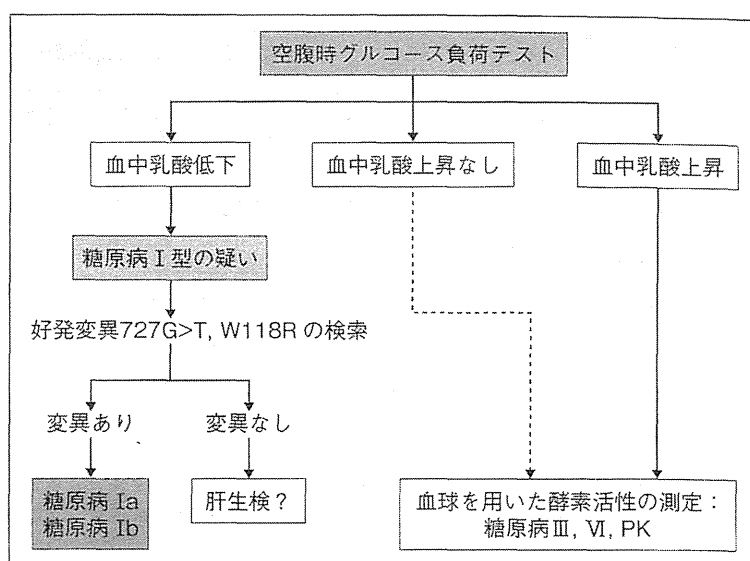


図 2 肝型糖原病の鑑別診断

である。

糖の補充にはグルコースあるいはグルコースポリマー (デンプン，コーンスターチ) の形で摂取させる。現在は糖原病治療乳 (昼間用，夜間用) が開発されているので有用である。夜間の低血糖に対しては，夜間持続鼻注栄養がとくに乳児期に行われているが，鼻粘膜からの出血など問題も多い。未調理コーンスターチ療法は Chen が報告して以来，血糖維持の有効な方法であるが，一般に乳児期は使用しない。

成人になり多発性の肝腺腫，悪性化を伴っているもの，内科的に代謝異常のコントロールが困難なものに対しては肝移植が適応とされているが，長期予後は不明である。

予後

血糖コントロールの治療法が改善したことにより，全体に予後が改善していると考えられる。しかし肝腫瘍，腎不全の合併症については今後の課題である。

●文献

- 1) Fernandes J, et al. The glycogen storage diseases. In : Fernandes J, et al, editors. Inborn Metabolic Diseases : Diagnosis and Treatment. 3rd ed. Springer ; 2000. p.87-101.
- 2) 乾あやのほか. 小児科臨床 2005 ; 58 : 9-17.
- 3) Froissart R, et al. Orphanet J Rare Dis 2011 ; 6 : 27.

(杉江秀夫，杉江陽子，福田冬季子)

糖原病V型・VII型

SUMMARY

糖原病V型は1951年Brian McArdleにより初めて報告され、糖原病V型(McArdle病, OMIM #232600)とよばれている。筋グリコーゲンホスホリラーゼ(PYGM)の先天性酵素欠損による。VII型は1965年垂井により報告され、糖原病VII型(Tarui病, OMIM #232800)とよばれる。筋ホスホフルクトキナーゼ(PFKM)の欠損による。両者とも解糖系酵素の欠損であり、臨床症状は類似している(図1)。

筋生検による組織化学検査で酵素の欠損を証明する、あるいは生化学的に酵素測定をすることで診断できる。

代謝障害と病態

V型, VII型とも解糖経路の酵素欠損であり(図1), 本症の主病態は解糖経路で直接産生されるATPの産生障害および好気解糖への基質供給障害による二次性ATP産生の低下で、筋収縮に必要なATP供給が欠乏し筋崩壊に至る。筋収縮で乳酸が産生されないため、細胞内pHの低下が起こらず、蓄積したADPが分解され、最終的に血中の尿酸が上昇する(myogenic hyperuricemia)。

ホスホリラーゼは3種類の異なった筋型、肝型、脳型アイソザイムがあるが、V型は筋型アイソザイムの欠損による。筋型アイソザイムの臓器発現は、骨格筋では全活性を、心臓では50%、脳では20~30%であり、脳、心筋でも理論的に総活性がやや低下しているはずである。しかし現在まで、筋症状以外には心筋、脳に起因する臨床症状は報告されていない。

ホスホフルクトキナーゼは四量体でM(筋), L(肝), P(血小板)の3種類のサブユニットから成っている。それぞれ遺伝子座は12q13.3, 21q22.3, 10p15.2である。筋はM₄から成り、赤血球はMとLのハイブリッドである。筋症状以外に赤血球のエネ

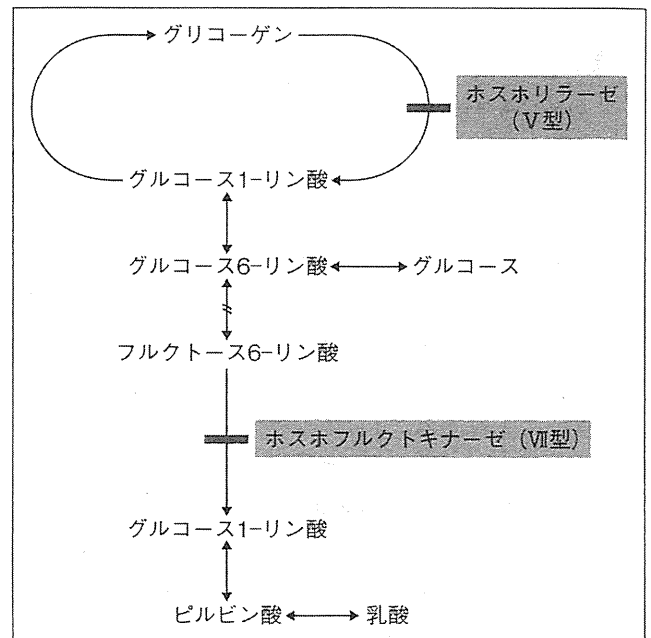


図1 解糖経路

ルギー代謝にも影響があり、軽度の溶血が認められる。

臨床病型

V型, VII型とも最も多い典型的な病型として、労作時筋痛、筋硬直、ミオグロビン尿症、横紋筋融解症を呈する。小児期、青年期と比較すると、壮年期から老年期には筋力低下を呈する症例もみられるようになる。V型では、まれな報告として新生児致死型、先天性ミオパチー様型、乳幼児突然死症候群(SIDS),あるいは進行性の筋症状を示す例、まったく症状を示さない無症候型などもある。この臨床症状が多彩である原因は不明である。VII型でも乳児型が報告されているが、心筋・中枢神経症状などがみられる。V型では、筋症状が出現していてもそのまま運動を続けていると症状が軽快する「セカンドウィンド現象」が約半数にみられる。V型, VII型ともに最も重篤な合併症は横紋筋融解症で、筋組織が大量に崩壊し、血清CK値の高度上昇と筋細胞内のミオグロビンが尿中に大量排泄され、腎機能障害に至る。なかには呼吸筋障害をきたす例もある。

VII型はV型に比較すると筆者らの経験では頻度はまれで、V型の症例数に比較すると10%以下である。また、VII型は溶血を伴う点が特徴であり、この点がV型と異なっている。

診断

①一般検査：通常、高CK血症（軽度～中等度）が認められる。ただし、運動、安静によりCK値は大きく変動するので、採血する時期については注意が必要である。横紋筋融解症では著しい高CK血症と尿中ミオグロビンの大量排泄があり、尿はコココーラ様に着色する。検尿で潜血反応が強陽性で、尿沈渣において赤血球数が正常範囲内であることが特徴である。VII型では溶血亢進のためにLDHの高値、間接ビリルビンの増加、網状赤血球の増加を認める。

②特殊検査：阻血下前腕運動負荷試験では、運動負荷後の乳酸の上昇が不良で、アンモニアが異常に高値となる。解糖系に異常をもつ症例では、阻血下での運動負荷は筋硬直が長期間続いたため苦痛も多く、なかには筋崩壊のためCK上昇をきたす例もある。筆者らは好気性の運動負荷試験を行っている。ただし、この方法はアンモニアの上昇が一定でないことがあるので注意が必要である。

③確定診断

酵素活性診断：生検筋を用いて筋組織化学のホスホリラーゼ染色あるいはホスホフルクトキナーゼ染色を行えば、無染であることで診断できる。また、筋を用いて生化学的にホスホリラーゼ、ホスホフルクトキナーゼを測定する。VII型では、筋組織化学で正常グリコーゲンに加えポリグルコサンも蓄積していることがある。ポリグルコサンの蓄積は年齢が上がるにしたがって増加する。

遺伝子診断：日本人V型では好発遺伝子変異として、エクソン17の1コドン(TTC)の欠失(708/709 delTTC)が約50%に認められるので、診断に有用である。

治療

V型、VII型とも根本治療はないが、急激な運動を避

表1 McArdle病治療基準

1. ビタミンB₆は筋細胞の障害を軽減する可能性が示唆されるので、将来的な筋細胞の障害蓄積を緩和することを期待して1日25～50mgを服用する。ただし、血中濃度の上昇には個人差があるため、PAL(ピリドキサル)で50～100ng/mLとなるように服用量を調節する
2. コーンスターチあるいは糖分はとくに運動が予想される前に1～2g/kg摂取することで効果が期待できる
3. 運動をするにあたっての心がけとして、急激な運動は避け、準備運動を穏やかに行った後に運動する
4. ビタミンB₆の長期服用については定期的な副作用チェックを行う

けること、準備運動を十分行うことなどの生活指導が重要である。食事療法で高脂肪・高タンパク食、あるいはクレアチン療法などがあるが、十分なエビデンスはない。

V型では、運動前に糖分の補充によりグルコース6-リン酸を經由し基質を補充できるので、理論的にも有効である。VII型では運動前の糖分の経口摂取は無効である。また、V型ではホスホリラーゼタンパクはビタミンB₆と筋細胞内で結合しているため、本症では二次的に筋のビタミンB₆欠乏状態にある。このことから、経口によるビタミンB₆の補充療法が試みられており、筆者らは表1のようなビタミンB₆療法を提案している。筆者らも2例で著明な改善をみた症例を経験した。横紋筋融解症に至った症例では、腎不全の治療、透析などが必要な場合もある。

予後

生命予後は良好であるが、横紋筋融解症などの合併症で腎不全、呼吸不全をきたし重篤な場合がある。壮年期から老年期には筋力低下、筋萎縮が徐々に進行する例が増加する。

●文献

- 1) 杉江秀夫, 杉江陽子. 臨床検査 2002; 46: 479-86.
- 2) 大野岩男. 高尿酸血症と痛風 2009; 17: 141-6.
- 3) Sato S, et al. Muscle Nerve 2012; 45: 436-40.

(杉江秀夫, 杉江陽子, 福田冬季子)

ミオグロビン尿症の診断と鑑別

■ポイント

- ミオグロビンは腎、肝臓で代謝されるため、尿中にミオグロビンが検出され、血清CKの著明な上昇を認めた場合は大量の筋崩壊を示唆している。
- 筋型糖原病は原因疾患の一つであり、特に労作時筋痛、筋硬直を示す糖原病V型（McArdle病）、VII型（Tarui病）が有名である。
- 合併症として重要なのは腎障害で、適切な輸液管理が必要である。

ミオグロビン尿症は、筋細胞の維持が破綻し（主にATP供給低下）、大量の筋崩壊が起こった際に、筋細胞内のミオグロビンが大量に尿中排泄をされ、褐色尿で気づかれる。「2-4. 横紋筋融解症」（51頁）で記述があるように、様々な基礎疾患あるいは筋への非生理的な負荷などによって起こる。本稿では糖原病をテーマにしている章であり、糖原病とミオグロビン尿について概説する。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種類の筋型の病型が報告されている（表1）。ミオグロビンが尿中に検出される時は、通常起こりえない大量の筋崩壊（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、物質が血中および尿中に排泄されている。最も注意すべき合併症は腎合併症で、適切な状況判断に基づいた治療が必要である。

参考文献

A ミオグロビンとは

ミオグロビンはヘモグロビンと同様の呼吸蛋白で骨格筋、心筋に広く分布している。骨格筋崩壊のマーカーである creatine kinase (CK) の分子量は 82,000 で、骨格筋・心筋に同様に分布する aspartic aminotransferase (AST), lactic dehydrogenase (LDH) の血中での上昇が遅れるのは、それぞれの分子量が約 95,000, 140,000 で、CK のそれより大きいためであると考えられている。

一方ミオグロビンの分子量は 17,800 と、ヘモグロビンの約 1/4 で、CK, AST, LDH に比較して小さな分子量である。ミオグロビンは大部分が腎臓、肝臓で代謝され、通常の尿中への排泄量はわずかである。しかし大量の筋崩壊が一度に起こった場合に尿中へ大量に排泄され、褐色尿を呈する。

表1 糖原病の病型 (*: 横紋筋融解症を起こしうる病型)

病型	欠損酵素	遺伝子	Enzyme ID	酵素診断可能組織	病型
糖原病I a型	Glucose-6-phosphatase	G6PC	3.1.3.9	肝臓	肝型
糖原病I b型	G-6-P translocase	SLC37A4	—	肝臓 (凍結不可)	肝型
糖原病II型	Acid α -glucosidase	GAA	3.2.1.20	リンパ球, 線維芽細胞, 筋	肝筋型
糖原病III型*	Debranching enzyme	AGL	2.4.1.25, 3.2.1.33	筋, 肝臓, 白血球, 赤血球	肝型, 肝筋型
糖原病IV型	Branching enzyme	GBE1	2.4.1.18	赤血球, 肝臓	肝型, 肝筋型
糖原病V型*	Muscle phosphorylase	PYGM	2.4.1.1	筋	筋型
糖原病VI型	Liver phosphorylase	PYGL	2.4.1.1	肝	肝型
糖原病VII型*	Phosphofruktokinase (PFK)	PFKM	2.7.1.11	筋, 赤血球?	筋型
糖原病VIII型*	Phosphorylase kinase (PBK)	PHKB	2.7.1.38	筋	筋型
糖原病IX型*	Phosphoglycerate kinase	PGK1	2.7.2.3	赤血球, 白血球, 筋	筋型, 溶血
糖原病X型*	Phosphoglycerate mutase (PGLM)	PGAM2	5.4.2.1, 3.1.3.13, 5.4.2.4	筋	筋型
糖原病XI型*	Lactate dehydrogenase-A (LDH)	LDHA	1.1.1.27	筋, 血清 (電気泳動パターン)	筋型
糖原病XII型*	Aldolase-A	ALDOA	4.1.2.13	赤血球, 筋	筋型, 溶血
糖原病XIII型*	β -enolase	ENO3	4.2.1.11	筋	筋型

B 一般検尿検査でみるミオグロビン尿の鑑別

検尿でみられる特徴は、潜血が強陽性でありながら、沈渣で赤血球の増加がない点である。ヘモグロビン尿との鑑別が重要であるが、血清CKが高値な点、ハプトグロブリンが低下していない点、あるいは臨床的に、筋痛、筋力低下などの筋症状を合併していることで判断できる。ミオグロビン尿の特徴と鑑別を表2に示す。

表2 褐色尿の鑑別

診断	尿潜血反応	尿沈渣	血液生化学
血尿	陽性	赤血球増加	—
ミオグロビン尿	陽性	正常	haptoglobin 正常 CK 上昇
ヘモグロビン尿	陽性	正常	haptoglobin 低下 ビリルビン上昇 CK 正常
ポルフィリン尿	陰性	正常	—

C 糖原病とミオグロビン尿症

1 病態

筋型糖原病の理解には、臨床症状と生化学的病態を関連づけて理解するとわかりやすい。つまり生体におけるグリコーゲンの利用は、①生体にグルコースを供給する役割と、②筋収縮に必要なATPを供給する役割の2つがある。前者は肝臓で、後者は骨格筋（心筋も？）で行われる。これを病理的な観点からみると、筋力低下を示す群では一般的に筋細胞に著明なグリコーゲンの蓄積を認め、運動不耐型ではグリコーゲンの蓄積は軽度かあまり明瞭でない場合が多い。したがって筋型糖原病は、病態生化学的にはエネルギー供給障害型とグルコース供給障害型に分けられ、それぞれ特徴的な臨床症状を示す（表3）。

DiMauroは臨床神経学的に固定性の筋力低下（fixed weakness）を示す群と、運動不耐（exercise intolerance）を示す2つの群に分けてそれぞれその原因疾患を整理している（図1）。ミオグロビン尿症を引き起こす群はエネルギー供給障害型に属する筋型糖原病で、解糖過程の障害により筋収縮に見合うATP供給ができなくなることによる（表3）。

表3 糖原病の病態

	病態	症状
エネルギー供給障害型 (energy supply-shortage)	・ATP産生低下 ・グリコーゲン蓄積は軽度	筋：筋痛、筋硬直、筋力低下 心筋：心筋症 中枢神経：痙攣、精神遅滞
グルコース供給障害型 (glucose supply-shortage)	・グルコース供給低下 ・グリコーゲン蓄積著明	低血糖、臓器腫大、筋細胞破壊、筋力低下、心筋障害、 前角細胞障害、末梢神経障害

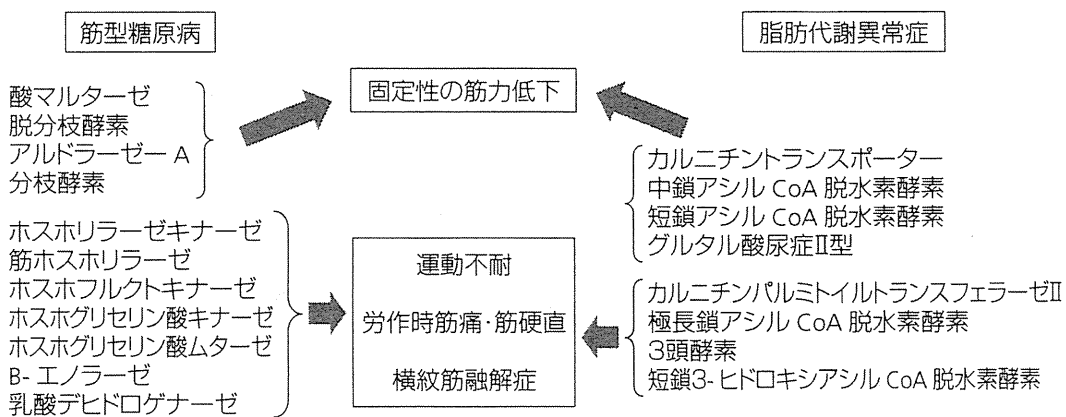


図1 臨床症状と原因疾患

2 筋型糖原病とミオグロビン尿症

表1で示すように糖原病のなかで、横紋筋融解症を呈するのは糖原病III型、糖原病V型、糖原病VII型、糖原病VIII型、糖原病IX型、糖原病X型、糖原病XI型、糖原病XII型、糖原病XIII型の9種類であ

る。そのうち比較的頻度の多いのは、V型 (McArdle 病)、VII型 (Tarui 病) である。III型 (debranching 酵素欠損症) は従来横紋筋融解を起こさないとされていたが、最近横紋筋融解を発症したとする報告が散見されている。

なお、横紋筋融解症の患者で代謝性疾患が疑われる時には筋生検が考慮される場合があるが、筋生検を行う時期については発症後数カ月程度あるいはCKが正常化して2週間以降としている。急性期の筋生検試料では特に生化学検査においてその検査結果の信頼性に欠けるからである。

D ミオグロビン尿と腎障害 (図2)

筋細胞の崩壊に伴って筋細胞内の種々の蛋白、酵素 (ミオグロビン、CK、LDH、AST、アルドラーゼ) が逸脱し血中に流出する。時に播種性血管内凝固 (DIC) や多臓器不全、呼吸筋力低下による呼吸障害に進展することもある。

また高カリウム血症、高リン血症、低カルシウム血症もみられる。

ミオグロビン尿に起因する合併症で重要なのは急性腎障害である。ミオグロビンは、分子量17,800のヘム蛋白で、糸球体で濾過されエンドサイトーシスで尿細管の上皮細胞に入り代謝される。筋細胞の急激で大量の壊死が起こることによりオーバーフローしたミオグロビンが、腎の閾値である0.5~1.5 mg/dLを超えると尿中に排泄され、いわゆる褐色尿を呈する。ミオグロビンによる腎障害の機序は十分解明されていないが、図2に示すように (a) 腎血管の収縮による虚血、(b) 近

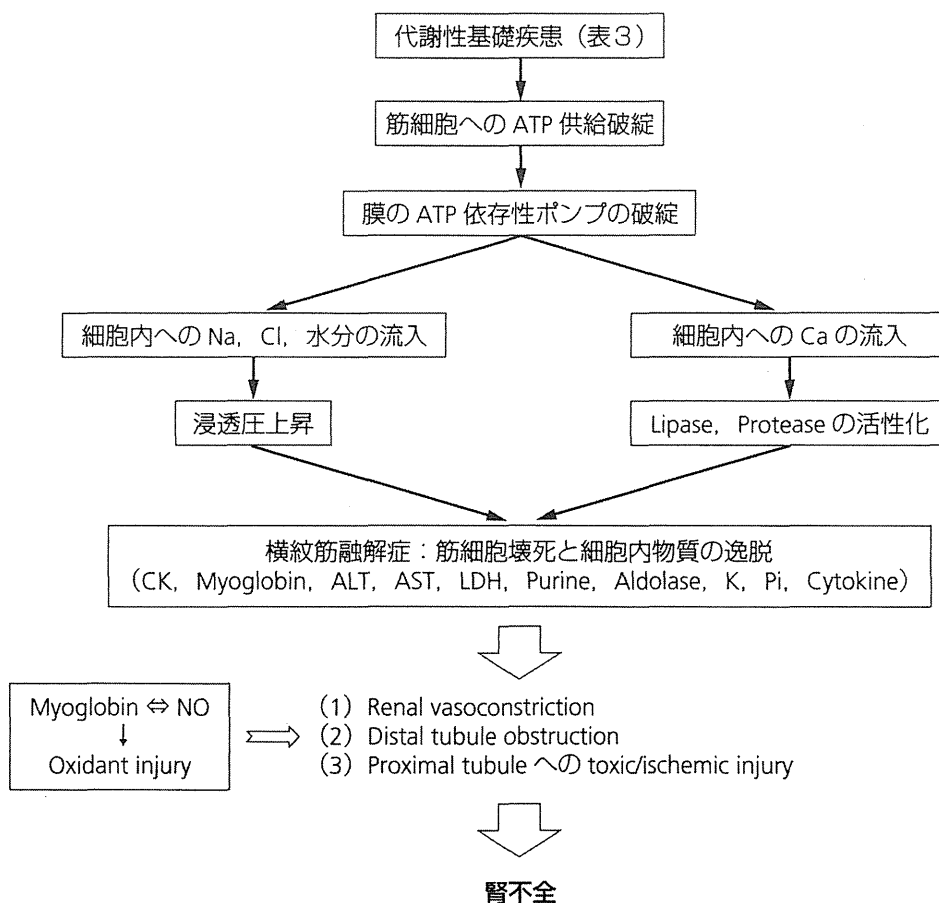


図2 横紋筋融解症と腎障害の機序

位尿細管の虚血，および直接作用，(c) 尿細管内に生ずるミオグロビン円柱による遠位尿細管の閉塞などが関わっていると思われる。腎血管の虚血に関してはミオグロビンによる NO のキレート作用が腎血管収縮を増強しているといわれている⁷⁾。

患者へのアドバイス

- 筋型糖原病は運動不耐による筋痛，筋硬直などの症状を示し，血清 CK が高度に上昇する場合に，尿が褐色であればミオグロビン尿の可能性が高い。
- 基礎疾患のある再発性ミオグロビン尿症の患者には，筋痛がある時などには自分の尿の色調をよく観察してもらい，褐色の際は医療機関を受診して臨床検査を受けるようにと説明しておく。

文献

- 1) 杉江秀夫，杉江陽子．代謝性筋疾患．臨床検査．2002；46：479-86.
- 2) 福田冬季子，杉江秀夫，伊藤政孝，他．筋型糖原病の全国調査および浜松市発達医療総合センターにおける筋型糖原病診断症例の比較検討．臨床神経．2003；43：243-8.
- 3) DiMauro S, Lamperti C. Muscle glycogenoses. Muscle Nerve. 2001；24：984-99.
- 4) Berardo A, DiMauro S, Horano M. A diagnostic algorithm for metabolic myopathies. Curr Neurol Neurosci Rep. 2010；10：118-26.
- 5) Cervwllin G, Comelli I, Lippi G. Rhabdomyolysis: historical background, clinical, diagnostic and therapeutic features. Clin Chem Lab Med. 2010；48：749-56.
- 6) Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. N Engl J Med. 2009；361：62-72.
- 7) Martens DHJ, Rake JP, Navis G, et al. Renal function in glycogen storage disease type 1, natural course, and renopreservative effects of ACE inhibition. Clin J Am Soc Nephrol. 2009；4：1741-6.
- 8) 安本博晃．尿の物理学的検査—色調，尿量，尿比重，尿浸透圧，pH．総合臨牀．2009；58：1212-6.
- 9) Quinlivan R, Jungbluth H. Myopathic causes of exercise tolerance with rhabdomyolysis. Dev Med Child Neurol. 2012；54：886-91.

<杉江秀夫>

- 1) 小牧宏文, 後藤雄一. ミトコンドリア病の進歩. 臨床検査. 2002; 46(5): 487-93.
- 2) 村山 圭. ミトコンドリア病-up to date, 体液と筋肉・臓器の生化学検査. Clinical Neuroscience. 2012; 30(9): 1002-7.
- 3) 小牧宏文. 脳・神経系の画像診断, ミトコンドリア病. 小児科診療. 2009; 72(3): 523-9.
- 4) 埜中征哉. ミトコンドリア病-up to date, 筋生検 形態検査. Clinical Neuroscience. 2012; 30(9): 1000-1.
- 5) 佐藤有希子. ミトコンドリア病-up to date, ミトコンドリア病の遺伝カウンセリング. Clinical Neuroscience. 2012; 30(9): 1012-5.
- 6) 竹下絵里, 小牧宏文. ミトコンドリア病-up to date, Leigh 脳症. Clinical Neuroscience. 2012; 30(9): 1030-3.
- 7) 内藤悦雄. ミトコンドリアとミトコンドリア病, ピルビン酸デヒドロゲナーゼ複合体欠損症. 日本臨牀. 2002; 60: 751-4.
- 8) Pfeffer G, Majamaa K, Turnbull DM, et al. Treatment for mitochondrial disorders. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 4: CD004426.
- 9) Scaglia F, Northrop JL. The mitochondrial myopathy encephalopathy, lactic acidosis with stroke-like episodes (MELAS) syndrome: a review of treatment options. CNS drugs. 2006; 20(6): 443-64. Epub 2006/06/01.

<小牧宏文>

ミトコンドリアは細胞内小器官であり、その主な機能は呼吸鎖（電子伝達系，ATP合成）による好氣的エネルギーの産生である。他にも脂肪酸やTCA回路に関連する代謝，ステロイド合成，アポトーシスなど多彩な機能がある。そのミトコンドリアの先天的（遺伝的），後天的機能異常がミトコンドリア病となる。近年では糖尿病などのメタボリックシンドローム，癌，老化，神経変性疾患などにミトコンドリア機能の異常が報告され，ミトコンドリア機能障害が多く疾患で注目されている。ほぼすべての細胞に存在するミトコンドリアの機能異常は，多系統的な臨床症状に関与する可能性はあるが，脳，骨格筋，心筋などのエネルギー需要の高い臓器に中核症状を示すミトコンドリア脳筋症は，エネルギー産生に関わる呼吸鎖の異常に起因する狭義のミトコンドリア病である。ここではミトコンドリア脳筋症として主に呼吸鎖異常によるミトコンドリア病について概説する。

呼吸鎖はミトコンドリア内膜に5つの複合体として存在する。呼吸鎖異常の成因としては複合体を構成するサブユニットの異常，複合体修飾因子の異常，さらにミトコンドリア内での蛋白合成の異常，ミトコンドリア自体の維持・複製・移動に関わる蛋白の異常により活性低下が惹起され，エネルギー不足となる臓器に症状が現れる。これらの蛋白はミトコンドリアDNA (mtDNA) にコードされるものと核遺伝子にコードされているものがある(表1)。一般に小児期早期に発症する例では核遺伝子異常によるものが多く，より重症のことが多いが，成人でも核遺伝子の異常による症例が近年報告されている。逆にmtDNA異常でも早期に発症し，重症な例も存在し，症状と遺伝子変異は必ずしも相関しない。ミトコンドリア異常はどの臓器にも起こり得るが，個々の症例の症状は均一ではなく同じ遺伝子変異であっても症状には差がみられる。その要因がmtDNA異常の“組織特異性”である。ミトコンドリアは一細胞内に数

Topics

その他の治療

- a) Tarnopolsky MA : The mitochondrial cocktail : rationale for combined nutraceutical rtherapy in mitochondrial cytopathies. *Adv Drug Deliv Rev* 60 : 1561-1567, 2008
- b) Komaki H et al : Pyruvate therapy for Leigh syndrome due to cytochrome C oxidase deficiency. *Biochim Biophys Acta* 1800 : 313-315, 2010
- c) 衣斐 達ほか：ミトコンドリア脳筋症における水素水経口投与の臨床評価(会議録). *神経眼科* 27 [増補1] : 74, 2010

その他の，いまだエビデンスは証明されていないが，ユニークな治療をいくつか紹介する。Tarnopolsky^{a)}はカクテル治療として creatine monohydrate, CoQ10, α リポ酸を使用し，ミトコンドリア異常症患者の乳酸値の低下，酸化ストレスの低下を報告している。日本ではTanaka^{b)}がCCO欠損のLeigh症候群患児にピルビン酸ナトリウムを使用し運動機能の改善がみられたと報告し，衣斐^{c)}は活性酸素抑制を目的に水素水を使用し，検査データの改善を報告している。さらに有効な治療法が多角的に検討されることを期待する。

個から数千コピー存在し，患者では正常 mtDNA と異常 mtDNA が混在している。その割合が細胞毎，組織毎に異なり，異常 mtDNA の割合が“閾値”を超えた臓器に障害が発生し，症状を呈するとされている。この組織特異性が症状の不均一さに加え，診断の困難さの要因にもなっていると考えられる。病態に関与する蛋白，遺伝子異常の解析は進んでいるが，根本的な治療法の開発には至っていない。呼吸鎖の活性の維持，活性酸素障害の抑制による病態の進行抑制が主体であるが，いくつかの新たな治療戦略が報告されており後述する。

表1 ◆ 病因遺伝子異常と表現型の例

機能	遺伝子	疾患
ミトコンドリア DNA 変異		
呼吸鎖複合体遺伝子	複合体 I-V サブユニット	LHON, MELAS, LS, NARP など
蛋白生成遺伝子	tRNA	PEO, MELAS, MERRF など
	rRNA	難聴
	mtDNA 欠失	PEO, KSS, Pearson syndrome
核遺伝子変異		
呼吸鎖複合体関連遺伝子	複合体 (subunit, assembly)	LS, GRACILE など
	CoQ10 欠損症 (CABC1 など)	myopathy, encephalomyopathy
ミトコンドリア複製, 維持	POLG	PEO, MERRF, MDS, SANDO
	SLC25A4, PE01, twinkle	PEO
	TK2, SUCLA2, DGUOK	MDS
	TYMP	MNGIE
ミトコンドリア移動	OPA1	PEO, 視神経萎縮, 失調, 難聴
	MFN2	CMT2
ミトコンドリア膜輸送	TIMM8A	難聴, ジストニア
	HSPD1	遺伝性痙攣対麻痺, 白質ジストロフィー
ミトコンドリア翻訳	DARS2, RARS2	白質脳症
ミトコンドリア内膜脂質	TAZ	Barth syndrome

LHON: Leber's hereditary optic neuropathy, MELAS: mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes, LS: Leigh syndrome, NARP: neuropathy, ataxia and retinitis pigmentosa, PEO: progressive external ophthalmoplegia, KSS: Kernns-Sayre syndrome, MERRF: myoclonic epilepsy with ragged red fibers, GRACILE: growth retardation, amino aciduria, cholestasis, ion overload, lactic acidosis and early death, MDS: mitochondrial depletion syndrome, SANDO: sensory ataxic neuropathy dysarthria and ophthalmoplegia, MNGIE: mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy, CMT2: Charcot-Marie-Tooth type 2

A | 診断と検査

特異的な症状はなく、多彩であり、まずは疑うことが重要である。単一臓器の症状のみのこともあるが、他の要因で説明できない多臓器にまたがる症状があるときはミトコンドリア病を疑うきっかけになる。ミトコンドリア病でみられることの多い筋症状としては外眼筋麻痺、筋力低下、易疲労、横紋筋融解症、心筋伝導障害、心筋症などが、神経症状としては頭痛、嘔気・嘔吐、知的障害、認知障害、痙攣、失調、感音性難聴、網膜色素変性、脳卒中様発作、末梢神経障害などがある。それらに加え、低身長、糖尿病、肝機能障害、消化器症状、汎血球減少などがみられることがある。

検査所見では貧血、肝機能障害など非特異的な異常所見を呈することもあるが、異常のないことも多い。高アラニン血症を伴う高乳酸血症、特に乳酸/ピルビン酸比が20以上の場合、またケトン

体比 (3-OHB/acetate) が3以上のときも呼吸鎖異常が示唆される。

筋症状がみられる場合に筋生検は診断に有用である。筋病理ではGömöri trichrome 変法染色により異常ミトコンドリアが染色される ragged-red fiber (RRF)、コハク酸脱水素酵素 (SDH) 活性染色で高SDH活性血管 (strongly SDH reactive vessels: SSV) の存在、チトクロームc酸化酵素 (COX) 活性染色による活性欠損像などが特徴的である。

遺伝子検査は既知の変異が同定されれば診断に結びつき、mtDNAの欠失、既知の頻度の高い点変異は保険適用ではないが、検査機関で受注可能なものがある。mtDNAの全周解析、核遺伝子の解析は研究室レベルであり、候補となる核遺伝子は多く、すべてを検索するのは現時点では困難である。また、検査施設が限られるが、罹患臓器あるいは培養線維芽細胞を用いた呼吸鎖酵素活性測

表2 ◆ミトコンドリア病治療薬

目的	薬品名	用法, 用量
呼吸鎖補酵素, 抗酸化	CoQ10 (ノイキノン)	小児 3~5 mg/kg/日, 成人 160~400 mg/日
呼吸鎖補酵素 ビタミン補充 抗酸化	ビタミン B ₁ : thiamine ビタミン B ₂ : riboflavin ビタミン B ₆ : pyridoxine L-カルニチン α-リボ酸 ビタミン C ビタミン E ビタミン K ビタミン H: biotin 二水酸化リボ酸	小児 10 mg/kg/日 小児 30~100 mg/日 小児 50~100 mg/日 小児 30~60 mg/kg/日, 成人 1,000 mg/日 小児 10~50mg/kg/日 250~4,000mg/日 小児 10 mg/kg/日
抗アシドーシス	重炭酸	
高乳酸血症治療	ジクロロ酢酸 (医薬品ではない)	25 mg/kg/日, 末梢神経障害の副作用
欠乏物質, 基質の補充	クレアチン 葉酸 コハク酸 L-カルニチン	小児 0.08~0.35 g/kg/日, 成人 4.5~10 g/日 5~30 mg/日 3~6 g/日 小児 30~60 mg/kg/日, 成人 1,000 mg/日
血管拡張作用	L-アルギニン	脳卒中様発作時 0.5 g/kg 静注 内服脳卒中様発作予防
ステロイド	prednisolone methylprednisolone	1~2 mg/kg/日, 脳卒中様発作時 20~30 mg/kg/日, 脳卒中様発作時
活性酸素スカベンジャー	edaravone	脳卒中様発作時

薬用量については報告により幅があり, 保険適用量などとの考慮が必要

定は生化学的診断に有用である。酵素活性低下が証明されれば候補遺伝子検索にもつながりやすい。

これらの血液検査, 病理, 遺伝子変異の検査は異常がみられれば診断に結びつくが, 異常が同定されなくても否定はできない。

B | 治療の一般方針

現時点では支持療法, 対症療法が主体となる。抗痙攣薬として valproate sodium はミトコンドリアの酸化リン酸化を抑制するとされ, できれば使用しないほうが良いとされている。同様に barbitol, tetracycline, chloramphenicol, aminoglycoside も避けたほうが良いとされている。ミトコンドリア病として治療適応のある薬剤はないが, 表2のような治療薬がある。呼吸鎖の基質や補酵素, 不足物質の補充, 活性酸素の抑制が主な治療薬の作用機序である。これらは個々の症例で有効性が報告されるが, 効果は一定せず,

小規模のコントロールスタディが施行されているが, 有効性は確立されていないものがほとんどである。しかし, ミトコンドリア障害が疑われる際には各種ビタミンや補酵素の使用は試みて良いと考えられる。CoQ10欠損症におけるCoQ10の補充, MELAS脳梗塞様発作におけるL-アルギニン療法などの知見は蓄積されているが, 近年の新たな治療としてMNGIEにおける同種幹細胞移植がある。MNGIEはチミジンホスホリラーゼをコードした核遺伝子の異常であり, チミジン生合成の障害であり, これまで酵素活性改善のために血小板輸注などが行われたが, 効果が一時的であった。幹細胞移植が小規模であるが施行され有効性が確認されてきている¹⁾。また, いまだ研究レベルであるが, PPAR/PGC-1α経路の活性化薬の有効性が報告されている。PGC-1αは転写共役因子でミトコンドリア生合成を促進する機能が確認され, マウスや患者筋細胞で呼吸鎖活性の上昇や症状発現の遅延が報告されている^{2,3)}。