

### 1. 特殊ミルクの種類

特殊ミルクは先天代謝異常症のみならず、最近ではアレルギー疾患などの治療にも用いられ、栄養成分を調整した治療用ミルクと定義される。わが国で使用されている特殊ミルクとして特殊ミルク共同安全開発事業で扱っている登録品目と登録外品目がある。登録特殊ミルクは先天代謝異常症の治療に用いられるものであり、国からの補助と乳業メーカー負担により無料で供給される。医師が特殊ミルク事務局に依頼し、承認を受けた後発送される。登録外特殊ミルクは全額乳業メーカーが負担しており、医師が特殊ミルク事務局に依頼する。特殊ミルクにはさらに医薬品と市販品が存在する。医薬品の入手には医師の処方箋が必要である。市販品は各乳業メーカーにより販売される。特殊ミルク一覧を表1~4に示した。

### 2. 特殊ミルクの分類表

特殊ミルクの費用、入手方法を分類ごとにまとめたのが表5である。登録および登録外特殊ミルクの申請方法は特殊ミルク事務局のホームページ (<http://www.boshiaikukai.jp/milk.html>) に記載されているのでご覧いただきたい。

### 3. 特殊ミルク使用上の注意

治療用特殊ミルクや経腸栄養剤使用中の患者でビタミンや微量栄養素の欠乏症が生じることが知られている<sup>1)</sup>。先天代謝異常症やアレルギー疾患に用いられる治療用特殊ミルクでは体内で有害作用を引き起こす栄養素が除去・変性されている。たとえばフェニルケトン尿症用の特殊ミルクでは蛋白が分離され、フェニルアラニン以外の必要なアミノ酸が添加される。また、牛乳アレルギー用の特殊ミルクでは、乳蛋白が消化・分解されている。このような蛋白を分離・分解する過程で本来乳蛋白に含まれているビオチンやカルニチンなどの微量栄養素が除去されることになる。

報告された微量栄養素欠乏症の大多数はアレルギー疾患用の特殊ミルクが使用された症例である。その理由として食物アレルギーの患児ではアレルギー用ミルクを単独で使うことがあげられる。先天代謝異常症の食事療法では特殊ミルクを単独で使うことはまれで、通常母乳や乳児用調製粉乳、離乳食、幼児食を一緒に与えるため、必要な微量栄養素は特殊ミルク以外の食品からある程度補充される。微量栄養素が極端に不足する可能性は低く、欠乏症の報告も一部の症例に限られている<sup>2)</sup>。

### 4. 特殊ミルクの微量栄養素分析値

乳業メーカーから、特殊ミルク中のビオチン、カルニチン、セレン、ヨウ素の含有量が報告されている(表6)<sup>3)</sup>。表6の最下段に示したCODEX規格とはFAO(国際連合食糧農業機関)とWHOが合同で設定した国際食品規格である<sup>4)</sup>。ビオチン、カルニチン、セレンの含有量はすべてCODEXの推奨量より低値となっている。特殊ミルク使用中は微量栄養素不足の可能性を念頭におき、疑わしい場合は検査を行い、医薬品などで補充を行うことが望まれる。

カルニチンは食品に分類されているため、今後添加される予定である。ビオチンは従来保健機能食品以外への添加は認められていなかったが、母乳代替食品に対する添加承認に向けて準備が進められている(著者注:平成26年6月17日、食品、添加物等の規格基準の一部改正に

**表1** 登録特殊ミルクリスト

分類	おもな適応症	記号	品名	缶容量 (kg)	賞味期限 (製造月より)
糖質代謝異常	●ガラクトース血症	110	明治ガラクトース除去フォーミュラ (可溶性多糖類・ブドウ糖含有)	0.40	12か月
	●原発性乳糖不耐症	MC-2	森永無乳糖乳(可溶性多糖類・グルコース含有)	0.40	
	●肝型糖原病	GSD-D	明治糖原病用フォーミュラ(乳たんぱく質・昼間用)	0.40	12か月
		GSD-N	明治糖原病用フォーミュラ(乳たんぱく質・夜間用)	0.40	
		8007	明治糖原病用フォーミュラ(大豆たんぱく質・昼間用)	0.40	
		8009	明治糖原病用フォーミュラ(大豆たんぱく質・夜間用)	0.40	
蛋白質・アミノ酸代謝異常	●フェニルケトン血症	A-1	雪印フェニルアラニン無添加総合アミノ酸粉末	1.00	12か月
		MP-11	森永低フェニルアラニンペプチド粉末	0.35	18か月
	●ホモシスチン血症	S-26	雪印メチオニン除去粉乳	1.20	12か月
	●高メチオニン血症				
	●チロジン血症	S-1	雪印フェニルアラニン・チロシン除去粉乳	1.20	12か月
	●高アンモニア血症	S-23	雪印蛋白除去粉乳	1.20	12か月
	●シトルリン血症				
	●アルギニノコハク酸血症				
●高オルニチン血症	7925-A	明治高アンモニア血症・シトルリン血症フォーミュラ	0.35	12か月	
有機酸代謝異常	●メチルマロン酸血症	S-10	雪印イソロイシン・バリン・メチオニン・スレオニン除去粉乳	1.20	12か月
	●プロピオン酸血症	S-22	雪印イソロイシン・バリン・メチオニン・スレオニン・グリシン除去粉乳	1.20	12か月
	●メチルマロン酸血症				
	●グルタル酸血症1型	S-30	雪印リジン・トリプトファン除去粉乳	1.20	12か月
	●イソ吉草酸血症	8003	明治ロイシン除去フォーミュラ	0.40	12か月
	●メチルクロトニルグリシン血症				
	●ヒドロキシメチルグルタル酸血症				
●高インスリン高アンモニア血症症候群					
電解質代謝異常	●特発性高カルシウム血症	206	明治ビタミンD無添加・低カルシウムフォーミュラ	0.35	12か月
	●副甲状腺機能低下症	720	明治低リンフォーミュラ	0.40	12か月
	●偽性副甲状腺機能低下症	8110	明治低カリウム・低リンフォーミュラ	0.40	
		MM-5	森永低リン乳	0.40	
	●副腎皮質機能不全	507-A	明治低カリウム・高ナトリウムフォーミュラ	0.40	12か月
その他(1)	●極長鎖アシル-CoA脱水素酵素欠損症	721	明治必須脂肪酸強化 MCT フォーミュラ	0.35	12か月
	●シトルリン欠損症				
その他(2)	●嚢胞性線維症	605-MCT	明治 MCT・アミノ酸フォーミュラ	0.40	12か月
		ML-3	森永蛋白質加水分解 MCT 乳	0.35	12か月
その他(3)	●グルコーストランスポーター1欠損症 ●ビルビン酸脱水素酵素複合体異常症	817-B	明治ケトンフォーミュラ	0.25	12か月
	計		25品目		

★上記特殊ミルクは、国の助成事業として無償で供給されます。

★上記特殊ミルクの申請は、「特殊ミルク供給申請書」にて特殊ミルク事務局に FAX で送信して下さい。

[特殊ミルク事務局：登録特殊ミルクリスト。(http://www.boshiaiikukai.jp/img/milk/tourouku\_milklist.pdf) より引用、一部改変]

**表2** 登録外特殊ミルクリスト

分類	おもな適応症	記号	品名	缶容量 (kg)	賞味期限 (製造月より)
アミノ酸代謝異常	●アルギニン血症	8103	明治アルギニン血症用フォーミュラ	0.40	12か月
電解質代謝異常	●副腎皮質機能不全	MM-2	森永低カリウム乳	0.40	12か月
	●特発性高カルシウム血症	MM-4	森永低カルシウム乳	0.40	12か月
	●心、腎疾患	801	明治低たんぱく・低ミネラルフォーミュラ	0.35	12か月
		502	明治中たんぱく・低ナトリウムフォーミュラ	0.40	12か月
		303	明治高たんぱく・低ナトリウムフォーミュラ	0.40	12か月
		8806	明治低カリウム・中リンフォーミュラ	0.35	12か月
		MP-2	森永低蛋白質低塩乳	0.40	12か月
MM-5	森永低リン乳*	0.40	12か月		
吸収障害	●脂質吸収障害症	810	明治低脂肪フォーミュラ	0.40	12か月
		ML-1	森永低脂肪乳	0.30	12か月
	●原発性糖質脂質吸収障害症	603	明治無糖 MCT フォーミュラ	0.20	12か月
その他	●小児難治性てんかん	817-B	明治ケトンフォーミュラ**	0.25	12か月
	計	13 品目			

★上記特殊ミルクは、乳業会社のご協力により無償で供給致します。

★上記特殊ミルクの申請は「特殊ミルク供給申請書」にて特殊ミルク事務局に FAX で送信して下さい。

★\* 印 MM-5 は、登録品 MM-5 と同じ製品です。適応外には、登録外の製品をご紹介します。

★\*\* 印 817-B は、登録品 817-B と同じ製品です。適応外には、登録外の製品をご紹介します。

[特殊ミルク事務局：登録外特殊ミルクリスト。(http://www.boshiaiikukai.jp/img/milk/tourokugai\_milklist.pdf) より引用、一部改変]

より、ビオチンの調製粉乳および母乳代替食品への添加が承認された)。

**表3** 市販品特殊ミルクリスト

分類	おもな適用例	品名	内容量 (g)	価格 (円)	賞味期限 (製造月より)	
糖質代謝異常	●乳糖不耐症	明治ラクトレス	14g×10	670	18か月	
	●乳糖不耐症 ●難治性下痢症	森永ノンラクト	350	1,200	18か月	
		和光堂ボンラクトi	360	1,100	24か月	
吸収障害	●脂質吸収障害症	明治必須脂肪酸強化 MCT フォーマキュラ	350	3,500	18か月	
		明治 MCT フォーマキュラ	350	3,500	18か月	
その他	●ミルクアレルギー ●乳糖不耐症	明治ミルフィー HP	7.25g×12	500	18か月	
			850	2,700		
		明治エレメンタルフォーマキュラ	17g×20	2,900	18か月	
	●牛乳アレルギー ●乳糖不耐症 ●ガラクトース血症	ビーンスタークペプディエット		350	1,700	18か月
		●ミルクアレルギー ●大豆、卵等たんぱく質不耐症	森永ニュー MA-1	350	1,600	18か月
	850			3,500		
	森永 MA-mi		350	1,300		
850			3,100			
計		10品目				

★上記特殊ミルクは、有料となります。

★上記特殊ミルクの供給は、直接製造・販売会社にお問い合わせ下さい。

〔特殊ミルク事務局：市販品特殊ミルクリスト。 ([http://www.boshiaiikukai.jp/img/milk/shihan\\_milklist.pdf](http://www.boshiaiikukai.jp/img/milk/shihan_milklist.pdf)) より引用、一部改変〕

**表4** 薬価収載品

分類	適応症	品名	内容量 (g)	賞味期限 (製造月より)
アミノ酸代謝異常	フェニルケトン尿症	フェニルアラニン除去ミルク配合散「雪印」	1,200	12か月
	メーブルシロップ尿症	ロイシン・イソロイシン・バリン除去ミルク配合散「雪印」	1,200	12か月

〔特殊ミルク事務局：薬価収載特殊ミルクリスト。 ([http://www.boshiaiikukai.jp/img/milk/yakka\\_milklist.pdf](http://www.boshiaiikukai.jp/img/milk/yakka_milklist.pdf)) より引用、一部改変〕

**表5 特殊ミルク分類表**

分類	登録品目	登録外品目	市販品目	医薬品目
分類	特殊ミルク共同安全開発委員会により、一定の基準の元に品質や成分、使用方法が検討された品目	乳業メーカーの負担により製造されている。一定の基準の元に品質や成分、使用方法が検討された品目	乳業メーカーにより販売されている	医療用医薬品（使用には、医師の処方箋が必要）
費用	公費、乳業メーカー負担により無料	乳業メーカーの負担により無料	有料	健康保険適用。小児慢性特定疾患治療研究事業により医療費の一部を公費負担(20歳未満)
入手方法	医師が特殊ミルク事務局に「特殊ミルク供給申請書」にてFAXで依頼し、承認を受ける	「登録品目」と同様医師が「特殊ミルク供給申請書」を特殊ミルク事務局に送信する	各乳業メーカーの支店に問い合わせる（一部薬局で販売）	医師が薬局に処方箋で指示する
適応条件	① 先天代謝異常症であること。 ② 原則として年齢が20歳未満であること	先天代謝異常症等であること。各乳業メーカーに問い合わせる	適応疾患に使用する	適応疾患に使用する
参考ミルクリスト	表1	表2	表3	表4

〔特殊ミルク事務局：特殊ミルク分類表。 ([http://www.boshiaiikukai.jp/milk02\\_01.html](http://www.boshiaiikukai.jp/milk02_01.html)) より引用、一部改変〕

**表6 おもな先天代謝異常症用特殊ミルクの微量栄養素分析値（100 kcalあたり）**

品名	ビオチン	カルニチン	セレン	ヨウ素
	μg	mg	μg	μg
糖原病用フォーミュラ (GSD-D)	<0.1	<0.1	1.6	7.0
ガラクトース除去フォーミュラ (110)	0.2	<0.1	1.5	10.4
メチオニン除去粉乳 (S-26)	0	0	0.2	7.0
蛋白除去粉乳 (S-23)	0	0	0	8.5
イソロイシン・バリン・メチオニン・スレオニン・グリシン除去粉乳 (S-22)	0	0	0.2	7.2
リジン・トリプトファン除去粉乳 (S-30)	0	0	0.2	7.2
ロイシン除去フォーミュラ (8003)	<0.1	<0.1	<1	6.4
フェニルアラニン除去ミルク (医薬品)	0	0	0.2	7.0
必須脂肪酸強化 MCT フォーミュラ (721)	0.6	0.9	1.2	7.9
ケトンフォーミュラ (817-B)	0.1	<0.1	0.8	13.5
CODEX 推奨量	1.5~7.5	1.2 以上	1~9	10~50

0は検出限界以下を示す

〔北川照男：先天代謝異常症に用いられる特殊ミルク使用上の注意—特に微量栄養素の不足について—。特殊ミルク情報 48：79-81, 2012より引用、一部改変〕

## 文献

- 1) 児玉浩子, 他: 特殊ミルク・経腸栄養剤使用時のビットフォール. 日児誌 116: 637-654, 2012
- 2) Ihara K, et al.: Biotin Deficiency in a Glycogen Storage Disease Type 1b Girl Fed Only with Glycogen Storage Disease-Related Formula. *Pediatr Dermatol* 28: 339-341, 2011
- 3) 北川照男: 先天代謝異常症の治療に用いられる特殊ミルク使用上の注意—特に微量栄養素の不足について—。特殊ミルク情報 48: 79-81, 2012
- 4) Standard for infant formula and formulas for special medical purposes intended for infants: CODEX STAN 72-1981 (rev 2007)

〔大浦敏博〕

# 先天代謝異常症の食事療法に併用される経口製剤

## 1. サプロプテリン塩酸塩（ビオプテン<sup>®</sup> 顆粒 2.5%, 10%）

天然型テトラヒドロビオプテリン（BH<sub>4</sub>）製剤である。BH<sub>4</sub>はフェニルアラニン（Phe）水酸化酵素（PAH）の補酵素で、PAHが活性をもつために不可欠な物質である。本剤はBH<sub>4</sub>欠乏による高Phe血症（異型高Phe血症）の治療薬としてわが国で開発、1992年に承認された。

1999年PAH欠損症の一部患者においてBH<sub>4</sub>投与により血中Pheが低下する症例が報告され、BH<sub>4</sub>反応性高Phe血症と命名された<sup>1)</sup>。その後、海外でも追試され、わが国では2008年7月にBH<sub>4</sub>反応性高Phe血症に対しても効能追加が承認された。4歳未満の患児に対する使用経験が少なかつたため、4歳未満に投与する場合は十分なインフォームドコンセントをとることが提言された<sup>2)</sup>。その後、欧米やわが国においても4歳未満に対するBH<sub>4</sub>使用例の報告が蓄積されつつあり、現在その有効性・安全性の検討が行われている。

## 2. フェニル酪酸ナトリウム（ブフェニール<sup>®</sup> 錠 500 mg, 顆粒 94%）

フェニル酪酸ナトリウム（NaPB）は尿素サイクル異常症による高アンモニア血症の治療薬である。NaPBは体内でフェニル酢酸ナトリウム、さらにフェニルアセチルCoAとなり、グルタミンと結合しフェニルアセチルグルタミンとして尿中に排泄される。従来使用されていた安息香酸ナトリウム（試薬）と比べて2倍の効果がある。副作用として蛋白摂取量の少ない患者に使用した場合、必須アミノ酸である分枝鎖アミノ酸の低下が報告されている。本剤の投与により体内のグルタミンプールが減少するため、分枝鎖アミノ酸由来のアミノ基を用いてグルタミン酸からグルタミンを生成する反応が進み、分枝鎖アミノ酸が減少すると考えられている。本剤投与中は定期的に血漿アミノ酸分析を行い、イソロイシン値が25 μmol/L以下に低下する場合は必要に応じて摂取蛋白量の増量や必須アミノ酸製剤の併用を行う。それでも改善しない場合はNaPB投与量の減量を考慮する。蛋白摂取量の少ない患児では、推奨量より少ない量で開始するのがよい<sup>3)</sup>。

## 3. アルギニン（アルギU<sup>®</sup> 配合顆粒）

尿素サイクル異常症（アルギニン血症を除く）およびリジン尿性蛋白不耐症に伴う高アンモニア血症に適応である。尿素サイクルの基質であるアルギニンを外部から補充することにより、尿素サイクルが活性化され、尿中排泄性の高い尿素、シトルリン、アルギニノコハク酸による窒素排泄の促進により血中アンモニアを減少させる。カルバミルリン酸合成酵素（CPS）I欠損症、オルニチントランスカルバミラーゼ（OTC）欠損症では100～200 mg/kg/日、シトルリン血症I型、アルギニノコハク酸尿症では400～500 mg/kg/日投与する。CPS1やOTC欠損症でアンモニアのコントロールが悪い場合には同量のシトルリン（試薬）投与を検討する<sup>4)</sup>。急性期にはアルギU<sup>®</sup> 点滴静注を用いるとよい。

## 4. ベタイン（サイスタダン<sup>®</sup> 原末）

ホモシスチン尿症（シスタチオニンβ合成酵素欠損症）、コバラミン代謝異常症、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素欠損症に伴う高ホモシステイン血症の改善に有効である。ベタインを

投与するとベタインホモシステインメチル基転移酵素の働きによりホモシステインがメチオニンに転換されるため、ホモシステインの血中濃度は低下する。一方、メチオニン値は上昇する。11歳以上には1回3g、11歳未満には1回50mg/kgを1日2回経口投与する。ベタイン投与後に血中メチオニン値の上昇を伴う脳浮腫が報告されているため、血中メチオニン値が15mg/dLを超えないようにベタイン投与量を調節する。

#### 5. レボカルニチン（エルカルチン<sup>®</sup>錠 100mg/300mg, FF内用液 10%, FF静注 1,000mg)

有機酸・脂肪酸代謝異常症におけるカルニチン欠乏症の治療薬である。カルニチンはL体、D体の光学異性体があるが、生理活性をもつのはL体（レボカルニチン）である。カルニチンは長鎖脂肪酸がミトコンドリア内に取り込まれ、 $\beta$ 酸化を受ける際の必須物質であるが、もう一つの重要な作用はミトコンドリア内のCoA/アシルCoA比の調節である。有機酸・脂肪酸代謝異常症のミトコンドリア内で生じた有害なアシルCoAはカルニチンと結合し、アシルカルニチンとなり細胞外に排泄される。その結果、ミトコンドリア内の有害なアシルCoAの過剰蓄積が妨げられると同時に遊離のCoAが供給されることとなり、CoA/アシルCoA比が維持される。投与量はレボカルニチン塩化物として30～120mg/kg/日である。有機酸代謝異常症では遊離カルニチン濃度が正常レベルを維持するように投与量を適宜増減し、脂肪酸代謝異常症では15 $\mu$ mol/L以下に低下した場合に補充を考慮する<sup>5)</sup>。



## 文 献

- 1) Kure S, et al. : Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *J Pediatr* **135** : 375-378, 1999
- 2) 大浦敏博, 他 : テトラヒドロビオプテリン (BH4) 反応性高フェニルアラニン血症に対する天然型 BH4 製剤塩酸サブプロプテリンの適正使用に関する暫定指針. *日児誌* **113** : 649-653, 2009
- 3) 小松崎匠子, 他 : オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症 6 症例に対するフェニル酪酸ナトリウムの使用経験. *日児誌* **116** : 842-848, 2012
- 4) 芳野 信 : 高アンモニア血症を示すとき. 五十嵐隆, 高柳正樹 (編), 見逃せない先天代謝異常. 小児科臨床ピクシス 23. 中山書店, 150-153, 2010
- 5) 特殊ミルク共同安全開発委員会 (編) : タンデムマス導入に伴う新しい対象疾患の治療指針. 特殊ミルク情報 42 (別冊), 2007 ([http://www.boshiaikukai.jp/img/milk/tandemumasu\\_houkoku.pdf](http://www.boshiaikukai.jp/img/milk/tandemumasu_houkoku.pdf))

[大浦敏博]

## 総論

## 1

## 1. 代謝性ミオパチーとは

## 代謝性ミオパチーとは

代謝性ミオパチーと臨床的に疑われる症例を生化学的、分子遺伝学的に検索しても、診断ができたのは約 35% 程度で、いまだに大部分は診断がつかない不明例であるのが現状である。しかしながら、革新的な新規技術によって診断効率の改善と新たな病因の発見が相次ぎ、また代謝性ミオパチーの病態が解明されるにしたがって、治療的な進歩も著しい。

代謝性ミオパチーは比較的まれな疾患であることもあり、疑うことができても診断に至るための手順、検査、方法などが十分に理解されないため、十分に診断のための検索が行われないままの未診断例も多くあることが推測される。これらをあわせて考えると、かなり多くの代謝性ミオパチーが未診断のままであることが想像できる。

## 筋におけるエネルギー代謝

エネルギー (ATP) 産生機構の異常は、高度にエネルギー依存性の組織、特に筋、心筋、脳、腎臓、肝臓、腸管などではエネルギー代謝の障害は、臓器の機能障害という形で現れてくる。

ATP はアデノシン三リン酸分解酵素 (ATPase) により ADP と無機リンに加水分解する過程で、筋収縮 (ミオシン ATPase)、イオン輸送 (Ca-ATPase, Na, K-ATPase など)、の機能を維持し、細胞での恒常性を保持している (図 1)。したがって ATP が枯渇し、組織の要求と供給がアンバラ

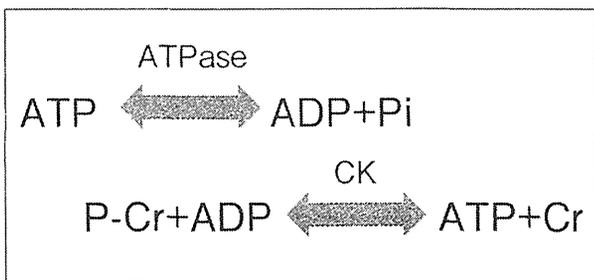


図 1 ATP の産生

ATPase: adenosine triphosphatase, P-Cr: phosphocreatine Pi: inorganic phosphate, CK: creatine kinase.

ンスに陥った場合は、恒常性に重大な支障をきたすこととなる。

筋におけるエネルギー代謝はおもに、グリコーゲン・グルコースを基質とする嫌気性解糖系、好気性のエネルギー産生機構として脂肪酸を基質とする  $\beta$  酸化系、ミトコンドリアにおける酸化リン酸化がある。生体内での ATP 産生については、最初の急なエネルギー需要に対しては瞬間的にクレアチンリン酸 (P-Cr) が、その後数秒の遅れでグリコーゲン分解による嫌気性解糖が動員され、その後脂肪酸代謝による好気解糖によるエネルギー供給へと進む (表 1)。嫌気性解糖の基質は急速に使用され、終末代謝産物であるプロトンや無機リンが蓄積し、これがいわゆる疲労を引き起こす。なおわずかではあるがアミノ酸特に分枝鎖アミノ酸も ATP 産生に寄与している。

一方このようなエネルギー需要の増大は、身体への様々な負荷 (運動負荷、発熱による代謝亢進など、飢餓による基質欠乏) がかかることで引き起こされ、それに対応するだけのエネルギー産生が伴わない、energy supply / demand の破綻が誘因となって症状が発現する。

## 代謝性ミオパチーとは

【定義】「代謝性ミオパチー (筋症) は先天的な酵素欠損などを基盤として、おもにエネルギー (ATP) 産生過程に障害を引き起こし、筋収縮、筋細胞維持に必要な ATP の供給不全あるいは代謝されない物質の筋細胞内への蓄積による臓器障害

表 1 運動負荷と体内で利用される基質

運動の強度	エネルギー産生基質
安静時	おもに脂肪酸
軽度の運動 (ジョギングなど)	脂肪酸
中等度の運動 弱い運動負荷 強い運動負荷	血液由来のグルコースと脂肪酸 グリコーゲン
強度の運動 (短距離走など)	クレアチンリン酸、グリコーゲン

によってさまざまなミオパチー症状を呈するものである」

具体的な疾患としては、ATP産生の基質利用障害(①グリコーゲン/グルコース, ②脂肪酸, ③アミノ酸など), 後天的な要因として薬剤などによる筋細胞障害, 近年報告されている細胞膜の異常などの疾患も含まれる。

筋肉は脳に次いでエネルギー消費の多い臓器である, 特に運動時は安静時の10倍以上のATPを消費する。したがって, 特に運動時にATP供給に破たんが来れば, 筋症状として筋痛, 筋硬直, 横紋筋融解症, 筋力低下(非進行性または進行性), 筋緊張低下などがみられる。また, 当該酵素などが筋肉以外にも発現している場合は, 肝臓であれば肝症状(肝腫大, 低血糖など), 脳であればけいれん, 脳症, 精神遅滞, 不随意運動などの中枢神経症状が併存することになる。したがって, 臓器発現を加味して分類をすると, 純粋に筋症状のみの筋型, 肝症状を併存する肝筋型, 心筋障害を併存する筋・心筋型, 中枢神経症状を併存する脳筋型が考えられる。一般に2種類以上の臓器障害を併存する場合は, 全身型とよぶほうがいいかもしれない。

一方代謝性ミオパチーを病態生理の立場からみると①筋収縮に必要なエネルギー供給ができない場合及び②代謝されない物質の蓄積する場合, ③基質合成あるいは輸送の障害による基質の枯渇④細胞膜の障害の4つに分けられる。表2にそのうちの①~③について考え方を示した。

以上のような考え方から, 本書では「筋型グリコーゲン代謝異常症」, 「筋脂質代謝異常症」, 「ミトコンドリア代謝異常症」, 「プリン代謝異常症」, 「薬剤性ミオパチー」, 「悪性高熱症」, 「運動誘発性筋硬直/筋痛」, 「ミオグロビン尿症」に分けて論じている。

## 臨床症状から見た代謝性ミオパチーの理解と診断アルゴリズム (図2)

筋活動に必要なエネルギー源を生成する体内の基質は運動の強さ, 持続時間に依存している。表1に示すように, 運動の性質, 時間によって用いられるエネルギー産生の体内の基質の違いがあり, これを理解することで, どのような負荷で症状が起こりやすいかを, 診断への手がかりを得ることもできる。

また臨床的な観点から代謝性ミオパチーは大きく2つの臨床病型に分けることができる。すなわち, ①運動不耐型, ②固定的な筋力低下(進行性, 非進行性)型である。筋力低下型はしばしば筋症状のみならず全身症状(肝症状, 中枢神経症状, 内分泌異常, 心筋障害など)を伴うことが多い。

①の運動不耐型の中でも急速な運動負荷で症状をきたす場合はグリコーゲン代謝の異常が疑われ, “home run”サインとよばれ, グリコーゲンをおもなエネルギー源としている速筋を利用しなければいけない状況で負荷がかかっていることを示唆している。それに比較すると, 割とゆっくりした持続性のある運動, たとえばハイキング, サッカー遊びなどの後に症状が出るタイプは, 遅筋といわれるミトコンドリアを主体としてエネルギー産生にかかわる脂肪酸の代謝異常症に多い。またミトコンドリア病は多系統に症状が出ることと, 症状は特徴的ではなく, 幅広いスペクトラムを生じ多様性がある。

図3に診断への手がかりとなるアルゴリズムを示した。このアルゴリズムに従って方向性(どの代謝機構に障害が予想されるか)を見極め, さらに検索を進めていくことが必要である。

### 文献 (\*重要文献)

1) \*Das AM, et al.: Inborn errors of energy metabolism

表2 病態から見た代謝性ミオパチーの考え方

病態	症状	
ATP産生低下 (energy-shortage type) : 筋収縮のためのエネルギー供給不全	筋痛, 筋硬直, 筋力低下 筋細胞崩壊, 中枢神経症状	exercise intolerance 型
基質の蓄積 (substrate accumulation type)	臓器腫大, 筋細胞破壊, 筋力低下, 心筋障害, 前核細胞障害, 末梢神経障害	weakness 型
基質の合成障害 (substrate depletion type)	筋力低下, 心筋障害など	おそらく weakness 型

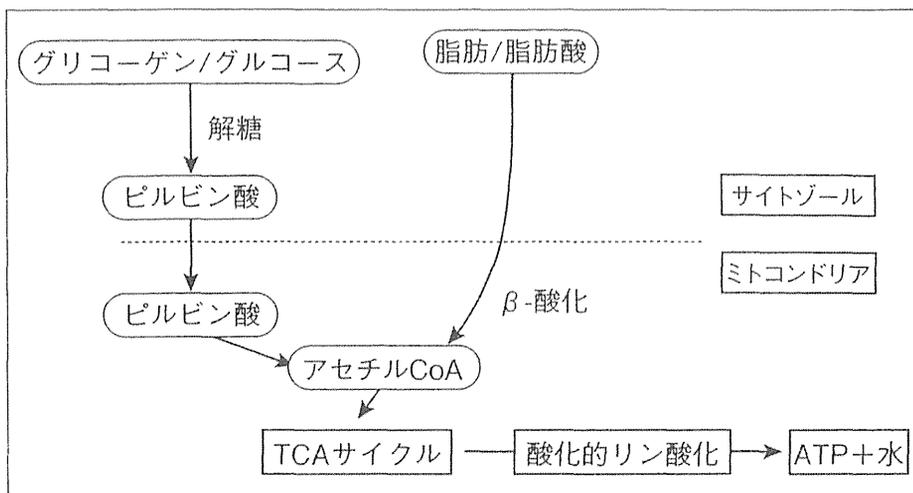
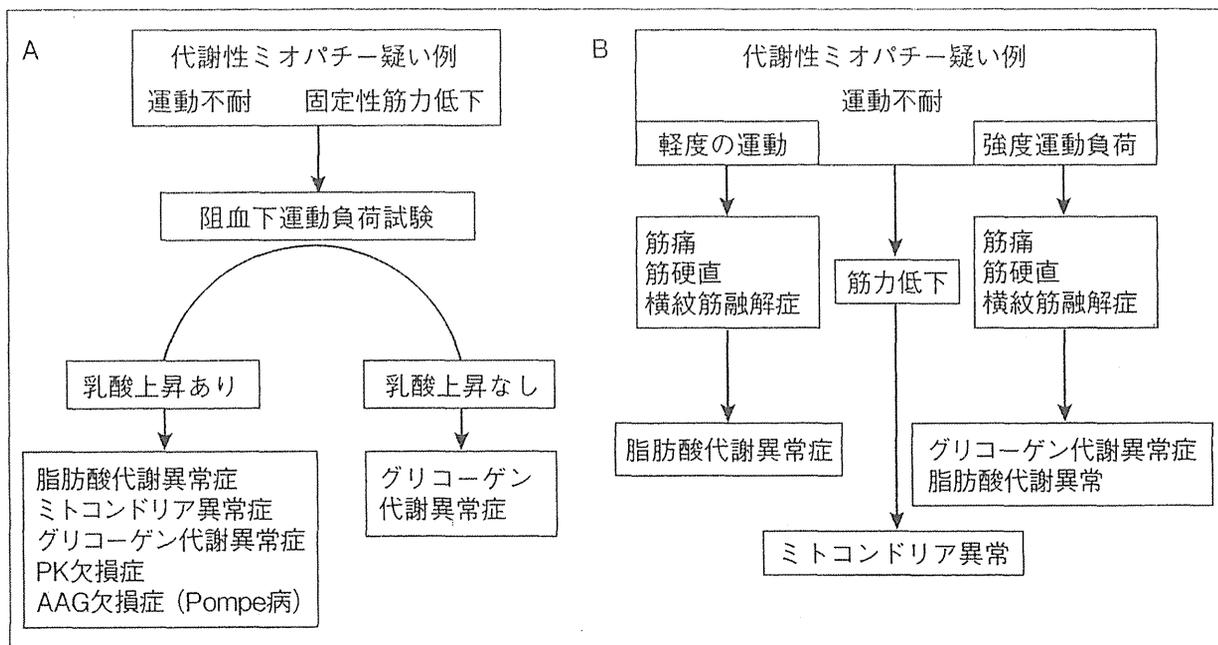


図2 筋におけるATP産生のおもな基質と経路

図3 負荷の程度および臨床症状と阻血下前腕運動負荷試験から見た代謝性ミオパチー診断アルゴリズム  
PK: phosphorylase kinase, AAG: acid  $\alpha$ -glucosidase

- associated with myopathies. *J Biomed Biotechnol* 2010; 340849, 2010
- 2) Adel B, et al.: Metabolic myopathies: update 2009 *J Clin Neuromusc Dis* 10: 97-121, 2009
  - 3) DiMauro S, et al.: Metabolic myopathies. *Curr Rheumatol Rep* 12: 386-393, 2010
  - 4) \*Berardo A, et al.: A diagnostic algorithm for metabolic myopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 10 (2): 118-126, 2010
  - 5) \*Botham K, et al.: Bioenergetics: the role of ATP. In: Harper's Illustrated Biochemistry, 29th ed (Murray R, et al. Ed) pp 109-031, McGraw Hill, 2012
  - 6) S W Moses: Muscle glycogenosis. *J Inher Metab dis* 13: 452-465, 1990
  - 7) 杉江秀夫, 杉江陽子: 代謝性筋疾患: 近年見出され

た筋型糖原病. 新筋肉病学 (杉田秀夫, 他編), pp626-638, 南光堂, 1995

- 8) Darras BT, et al.: Metabolic myopathies: A clinical approach; part I. *J Child Neurol* 22: 87-97, 2000
- 9) Darras BT, et al.: Metabolic myopathies: A clinical approach; part II. *J Child Neurol* 22: 171-181, 2000
- 10) DiMauro S, Lamperti C: Muscle glycogenoses. *Muscle Nerve* 24: 984-999, 2001
- 11) 杉江秀夫, 杉江陽子: ホスホグリセリン酸キナーゼ欠損症. 「骨格筋症候群」日本臨床領域別症候群シリーズ (No.36). pp37-40, 2001

杉江秀夫  
自治医科大学小児科

総論

2. 検査

1

一般検査

代謝性ミオパチーは、筋細胞のホメオスターシス維持に必要なエネルギー供給が先天的な代謝異常により障害され、ミオパチーをきたす疾患の総称である。ミオパチー以外にも他臓器の障害を合併する場合もあり、関わる検査の内容は広範囲にわたる。次項で特殊検査について記述があるので、ここでは代謝性ミオパチーに関連する一般臨床検査についての概要を述べる。

血液検査

1 血液一般

糖原病 VII 型(ホスホフルクトキナーゼ欠損(除く乳児型), IX 型(ホスホグリセリン酸キナーゼ欠損), XII 型(アルドラーゼ A 欠損)では溶血性貧血がみられる。Barth 症候群で好中球の減少, 中鎖脂肪酸脱水素酵素(MCAD), neutral lipid storage disease with myopathy (NLSDM) で白血球内脂肪滴が認められる。

2 血液生化学<sup>1)~5)</sup>

筋細胞(骨格筋, 心筋)の崩壊に伴って筋細胞内の種々のタンパク(ミオグロビン), 酵素(CK, LDH, AST, アルドラーゼ)が逸脱し血中に流出する。これらは筋崩壊の重要なマーカーである

逸脱酵素の分子量は creatine kinase (CK) 82,000, aspartic aminotransferase (AST) 95,000, lactic dehydrogenase (LDH) 140,000, alanine aminotransferase (ALT) 54,000, aldolase 39,000 であり, 筋崩壊時は相対的に低分子の CK がより早く血中で上昇する。また, ミオグロビンの分子量は

17,800 とさらに低分子であり, 半減期  $5.5 \pm 3.2$  時間と短く, 直ちに尿中に排泄されるため発症ごく早期を除いて血清では検出困難であるが, 筋障害の early indicator として重要である。

1. CK (creatine kinase)

日本から発信した重要な臨床検査で, 杉田, 江橋らによって CK の臨床応用が報告された。CK は骨格筋, 心筋の崩壊により逸脱してくる逸脱酵素の代表であり, 筋障害の程度の把握, 筋疾患の診断に際してはもっとも汎用され重要である。

CK には 4 つのアイソザイムが知られる。すなわち, CK-MM, CK-MB, CK-BB, mitoCK でありそれぞれの特性は表 1 に示した。

血清 CK 値は一般的に, 女性より男性で高く, 乳幼児は成人より高い(約 2 倍), そして, 病的ではなくても運動負荷などで増加を認めることがある(Topics 参照)。

CK の変動

CK の運動後の上昇は良く認められ, 筋肉痛や筋硬直を伴うことがある。一般的に運動の 24 ~ 48 時間後をピークとし, 5 ~ 7 日くらいで日常の値に戻る。変動幅は個人差が大きいがマラソンでは CK が数千 (IU/L) になることもあり, ゴルフでも通常の約 2 倍くらいに上昇することがある。また年齢が若いほど運動負荷による CK の変動は少なく, 普段から運動している者では運動不足の個体に比較すると上昇は少なく, 正常値への復帰も早い。また, 筋肉注射においても 2 ~ 10 倍くらいの CK 上昇が見られるが, これは直接の筋細胞障害か薬剤による筋細胞障害が考えられる。

血清 CK は何らかの筋, 心筋疾患を疑った場合には必須の検査であるが, 検査の自動分析の進歩

表 1 クレアチンキナーゼアイソザイム

アイソザイム	MM	MB	BB	mitoCK
臓器分布	骨格筋	心筋	脳・平滑筋	ミトコンドリア
分子量	82,000	82,000	82,000	84,000
Km (Cr-P[mM])	2.56	1.36	0.86	0.51 ~ 1.28
活性化エネルギー	54.9	66.5	59.4	101 ~ 110.8
半減期 (時間)	15	12	3	

(参考: ミオグロビン半減期  $5.5 \pm 3.2$  時間)

により、感染症などでの採血の際に偶然に発見されることもある。血清 CK の異常値が見られた場合、その値の継時的観察により高 CK 血症は4つの亜型に分けられる(図1)。すなわち、高 CK 血症が再発性で、安静などで正常値あるいは正常に近いところまで改善する動揺型、高値持続型、中等度持続型、軽度持続型である。診断を進めていくには、CK 値の解釈にこの亜型を参考にするとよい。表2に高 CK 血症を発見した際の診断の進め方をまとめた。代謝性ミオパチーでは一般的

に動揺型を示すため、2～3週間後に再検査する事が重要なポイントとなる。ただし代謝性ミオパチーの中でも Pompe 病は軽度から中等度の持続型を示し、脂肪酸代謝異常症では非発作時には軽度の上昇でも発作時に著明に上昇することが多い。そして、その約10%では恒常的な上昇がみられる。

## 2. その他の逸脱酵素

その他の逸脱酵素に、AST, LDH, ALT, アルドラーゼがあり、肝障害が疑われることもあるが、

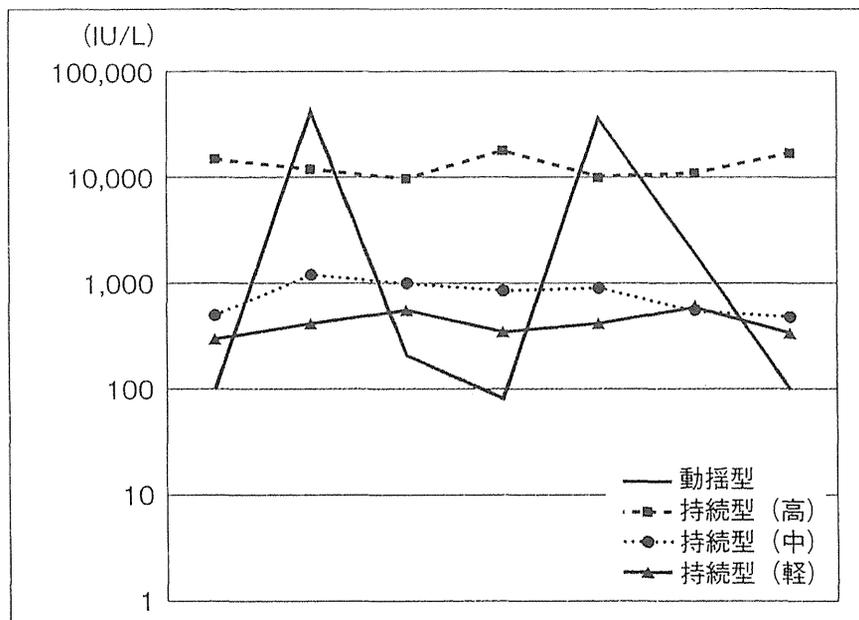


図1 CK 値の動態

表2 高 CK 血症の診断の進め方

パターン	CK 値	疾患
持続型	高度 >2,000	慢性的な筋細胞障害 ミオパチー、筋ジストロフィー、炎症性筋疾患 Duchenne 型、Becker 型 先天型筋ジストロフィー(福山型)
	中等度 500～2,000	肢帯型筋ジストロフィー Duchenne 型保因者(女兒) <b>Pompe 病</b>
	軽度 200～500	筋ジストロフィー症(慢性緩徐進行型) ニューロパチー <b>Pompe 病</b> 甲状腺機能低下症
動揺型	正常～数万	一過性の筋障害/筋負荷、筋の脆弱性 代謝性ミオパチー 運動などの筋負荷 クラッシュ症候群 心筋梗塞 心筋炎 新生児仮死

ASTよりもALTの変動が少ないので、この点が鑑別となる。ASTの動きはCKの動きに連動して正の相関が見られる。アルドラーゼも同様であるが、感度特異度ともにCKより劣る。糖原病の一つであるアルドラーゼA欠損症では低値となる。なおこれらの逸脱酵素は脂肪酸代謝異常症では種々の程度で上昇しており、脂肪肝の合併によることも多い。

### 3. 血糖

ミトコンドリア代謝異常症は膵臓の罹患により、糖尿病が発症する場合がある。

筋型糖原病(Pompe病を除く)では肝臓の罹患がある病型では空腹時低血糖を示す。特に糖原病III型では乳幼児期に肝腫大と低血糖を呈する。

脂肪酸代謝異常症では低血糖発作の時にケトン体の上昇を見ないのが特徴である。

### 4. 血清カルニチン、アシルカルニチンプロフィール、(および尿中有機酸分析)

カルニチンは中鎖、長鎖脂肪酸をミトコンドリアへ転送するときに必須の担体である。特に脂肪酸代謝異常症に伴う代謝性ミオパチーが疑われるときはカルニチンの測定、あわせてアシルカルニチンプロフィールをタンデムマススペクトロスコピーで検索することは化学診断として重要である(「特殊検査. p17~」参照)。また尿中有機酸分析と併せて検査することで、病態を推測するのに有用である。鑑別点の参考となるので血液検査ではないが表3に併記した。

### 5. その他

代謝性ミオパチーで腎障害を合併することがあり、その評価としてのBUNやCr、脂肪酸代謝異常症の発作時の血清アンモニア高値、ミトコンドリア代謝異常症の血清乳酸高値(髄液も)などがあるが詳細は各論を参考にされたい。

## 阻血下前腕運動負荷試験

グリコーゲン代謝異常症が疑われる時のスクリーニングテストとして重要である。原法による阻血下前腕運動負荷試験は、重篤な筋硬直、筋痛、ミオグロビン尿の誘発の危険が伴うため、垂井による部分的阻血下前腕運動試験が考案された(表4下「部分的阻血下前腕運動負荷試験の手技(垂井による)」参照)。最近さらに負担の少ない非阻血下前腕運動負荷試験(表4, 図2)が報告され、同等に診断精度があり推奨されているが、正常個体でもアンモニアの上昇が乏しいときがあり、AMP deaminase欠損症の特徴を検索するには不向きである。しかし、この検査では、運動負荷が患者に依存しているため十分な運動負荷が困難な患者では不向きであり、解糖系の障害部位の決定はできない。

正常では乳酸、アンモニアの上昇がみられる。(われわれは前値の2.5倍以上であれば正常と評価している)乳酸の上昇が認められない場合は嫌気性解糖の異常が、アンモニアの上昇がない場合はAMP deaminase欠損症のようなプリン代謝の

表3 尿中有機酸・カルニチン・アシルカルニチン分析

疾患	尿中有機酸 (特徴的に見られる物質)	血中総カルニチン	アシルカルニチン分析 (特徴的に上昇が検出される物質)
1) カルニチンサイクル異常症			
a) CPT 2	—	正常~中等度低下	C16 C18/C2
b) Primary carnitine deficiency		↓	
2) 脂肪酸代謝異常症			
VLCAD		正常~中等度低下	C14:1 C14
LCAD	ジカルボン酸		
MCAD	C6-C10 ジカルボン酸	↓	C8
SCAD	エチルマロン酸	↓	C4
SCHAD	3-hydroxyglutarate	↓	C4OH C4OH/C2
LCHAD/TFP	ジカルボン酸		C16OH
	3-ヒドロキシジカルボン酸		
MADD		↓~→	
NLSDM		→	安定時正常
Barth 症候群	3-メチルグルタコン酸		

表 4 非阻血下前腕運動負荷試験の手技手順

- |   |
|---|
| (1) 握力計で握力を測定する。<br>(2) 正中静脈にカテーテルを留置する。<br>(3) テスト前値の採血をする。(乳酸、ピルビン酸、アンモニア測定)<br>(4) (1) で測定した握力の 70% の力で 30 秒間握力計を握って負荷をかける。<br>(5) 1, 2, 3, 4, 5, (10) 分後に採血を行い、上記物質を測定する。 |
|---|

(Hogrel, et al: *Neurol* 56:1733, 2001)(Kazemi-Esfarjani, et al: *Ann Neurol* 52:153, 2002)

## 部分的阻血下前腕運動負荷試験の手技 (垂井による)

30 分以上安静臥床させたのちに実施する。

1. 反対側 (通常左側) より試験前の採血を行う。
2. 検査側 (通常右側) の手首に細いマンシエツトを巻き、圧を 200 mmHg に固定する。
3. 上腕にマンシエツトを巻き、圧を中間血圧 (最大血圧 + 最小血圧 / 2) に固定する。
4. 握力計 (またはゴム球) を握る運動を 1 秒に 1 回ずつ 120 回 2 分間行わせる
5. 10 秒ごと位に握力計の目盛を記録、または運動負荷が正確に行われているか確認する
6. 運動終了と同時に上腕のマンシエツトの圧を 200 mmHg にあげてそのまま 2 分間固定。
7. 肘静脈から翼状針にて採血し直ちに上腕の圧を 0 にもどす。
8. 翼状針を留置したままその後 1 ~ 2 分ごとに採血し、通常運動終了後 6 分まで採血する
9. 採血が終了すれば手首の圧を 0 にもどし針を抜去して検査は終了する。
10. 乳酸、ピルビン酸、アンモニアを測定する。

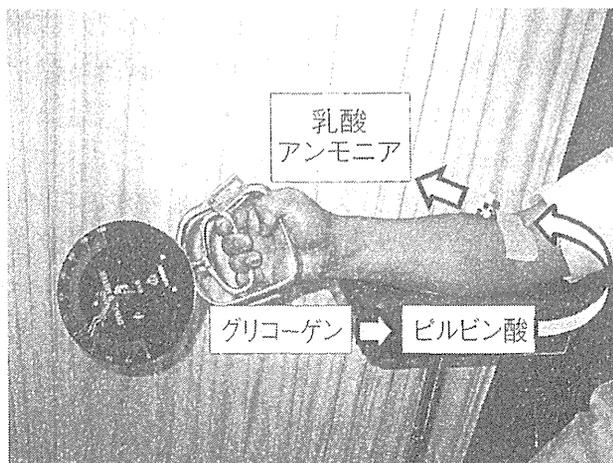


図 2 非阻血下前腕運動負荷試験手技

異常が示唆される。乳酸デヒドロゲナーゼ欠損症ではピルビン酸の異常な上昇があるにもかかわらず乳酸は上昇しない点で診断的価値がある。阻血下前腕運動負荷試験による代謝性ミオパチーの鑑別を表 5 に示した。

## 尿検査

1 ミオグロビン尿<sup>6)~9)</sup>

ミオグロビンはヘモグロビンと同様の呼吸タンパクで骨格筋、心筋に広く分布している。ミオグロビンの代謝経路は大部分が腎臓、肝臓であり、通常の尿中への排泄はわずかである。しかし大量

表 5 阻血下前腕運動負荷試験による代謝性ミオパチーの鑑別

	乳酸	ピルビン酸	アンモニア
正常反応	↑ 3~4 倍	↑ 3~4 倍	↑ 3~5 倍
筋型糖原病			
下記以外	→, 2 倍以下	→, 2 倍以下	正常反応
ホスホリラーゼキナーゼ欠損症	2~4 倍	2~3 倍	正常反応
II 型 (酸マルターゼ欠損症)	正常反応	正常反応	正常反応
XI 型 (乳酸脱水素酸素欠損症)	→	→または↑↑	正常反応
脂肪酸代謝異常症	正常反応	正常反応	正常反応
ミトコンドリア異常症	正常反応	正常反応	正常反応
AMP デアミナーゼ欠損症	正常反応	正常反応	→

(Darras BT, et al: *J Child Neurol*, 2000)

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。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。しかもハプトグロビンとは結合せず水溶性で、半減期が $5.5 \pm 3.2$ 時間と短く、速やかに尿中に排泄されるため発症早期から血清では検出困難となる。

着色尿が見られた場合、血尿、ヘモグロビン尿、ミオグロビン尿、ポルフィリン尿が疑われる。検尿で潜血が強陽性にもかかわらず、沈渣で赤血球の増加がない場合、ヘモグロビン尿とミオグロビン尿の鑑別が重要となる。血清CKが高値な点、ハプトグロビ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。ミオグロビン尿はコーラ(colour)の色調に例えられる。特徴と鑑別を図3表6に示す。

なお詳細は本書のミオグロビン尿の項目を参

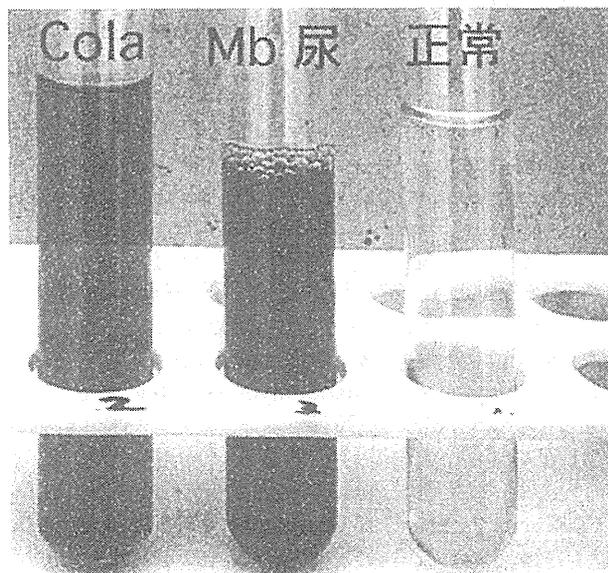


図3 ミオグロビン尿の色調 (Mb: ミオグロビン)  
(口絵1, p.ix 参照)

表6 褐色尿の鑑別

診断	尿潜血反応	尿沈査	血液生化学	参考臨床症状
血尿	陽性	赤血球増加	—	
ミオグロビン尿	陽性	正常	ハプトグロビン正常 CK 上昇	筋力低下 筋痛
ヘモグロビン尿	陽性	正常	ハプトグロビン低下 ビリルビン上昇 CK 正常	
ポルフィリン尿	陰性	正常	—	腹痛 末梢神経障害 筋力低下± 筋痛±

照。

代謝性ミオパチーの中でミオグロビン尿症を起こすのは、糖原病の中ではエネルギー供給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。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8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(脱分枝酵素欠損症)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。脂質代謝異常症では主に、極長鎖脂肪酸脱水素酵素(VLCAD)欠損症、短鎖脂肪酸脱水素酵素(SCAD)欠損症、3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (SCHAD)欠損症、三頭酵素(TFO/LCHAD)欠損症、phosphatidic acid phosphatase (LPIN1)欠損症、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ(CPT)II欠損症の筋型の75%でミオグロビン尿症が認められる。

## 電気生理学的検査

### 1 心電図

代謝性ミオパチーでは心筋の障害を伴うことが多いため、心疾患の管理も重要である。ミトコンドリア病は多臓器疾患であるため、心筋の障害を伴うことがしばしばあり、心電図異常も多岐に亘る(特にMELASの心筋症、KSSの心伝導障害)。筋型糖原病では、II型(Pompe病)でPR感覚の短縮、III型、VIII型で心筋型がみられる。脂肪酸代謝異常症では、新生児型や小児期発症は骨格筋以外に多臓器にわたる多彩な症状を示し、神経、心筋などの障害がむしろ主体となる。心筋障害、

心拡大, 伝導障害が起こりうる(原発性カルニチン欠損症(PCD), NLSDM, VLCAD, Barth型, TFO/LCHAD欠損症遅発型).

## 2 筋電図・神経伝導速度

Pompe病では刺入時および安静時に, 偽ミオトニー放電や奇異高頻度放電を伴う異常刺入時活動を認める. また, 線維性れん縮や陽性棘波などの脱神経電位が見られることも多い. 随時収縮時には一般的な筋原性変化が見られる.

## 3 脳波

意識障害, けいれんなどの中枢神経症状を合併するミトコンドリア病の評価, 治療のために必要となる.

## 画像検査<sup>10)</sup>

### 1 筋CT

筋肉の筋細胞が減少し, その部位が脂肪と結合織に置き換わり筋肉は虫食い状にみえる. その程度は委縮の進行具合を判断するのに有用である. 罹患筋の分布状況は鑑別診断に役立ち, 筋生検部位の決定にも役立つ.

### 2 筋MRI

T1強調画像で筋体積などの形態の評価が可能であり, T2強調画像では筋肉の水分量を表現しているため炎症などの評価に適している. 画像検査は解像度や画像処理方法が年々進化しており, 種々な手法を組み合わせればさらなる詳細な解析が期待できる.

### 3 脳CT/MRI

ミトコンドリア病では脳に多彩な変化が見られ

る. 大脳, 小脳, 脳幹の萎縮などの非特異的な変化のほかに, MELASでは, 後頭部優位の多巣性の脳梗塞類似所見が, Leigh脳症では大脳基底核, 脳幹部の左右対称性の壊死性病変が特異的である.

## 4 超音波断層

エコーは心, 腎, その他臓器においても機能の評価などに非侵襲的で有用な検査である. 肝エコーも脂肪酸代謝異常症での脂肪肝の評価に役立つ.

## 文献 (\*重要文献)

- 1) Morandi L, et al.: High plasma creatine kinase: review of the literature and proposal for a diagnostic algorithm. *Neuro Sci* 27: 303-311, 2006
- 2) Berardo A, et al.: A Diagnostic Algorithm for Metabolic Myopathy. *Curr Neuro Neurosci Rep* 10: 118-126, 2010
- 3) \*杉江秀夫, 他: 代謝性ミオパチー. *臨床検査* 46: 479-486, 2002
- 4) Bruno C, et al.: Lipid storage myopathies. *Curr Opin Neurol* 21: 601-606, 2008
- 5) Pfeffer G, et al.: Diagnosis and treatment of mitochondrial myopathies. *Ann Med* 45: 4-16, 2013
- 6) Gianfranco C, et al.: Rhabdomyolysis: historical background, clinical, diagnostic and therapeutic features. *Clin Chem Lab Med* 48: 749-756, 2010
- 7) 杉江秀夫: 糖原病: ミオグロビン尿症の診断と鑑別. 内野 誠 (監), 青木正志 (編), 筋疾患診療ハンドブック. 中外医学社, pp99-103, 2013
- 8) \*Quinlivan R, et al.: Myopathic causes of exercise intolerance with rhabdomyolysis. *Dev Med Child Neurol* 54: 886-91, 2012
- 9) 安本博晃: 尿の物理学的検査——色調, 尿量, 尿比重, 尿浸透圧, pH. *総合臨床* 58: 1212-1216, 2009
- 10) Gogna A, et al.: Image-guided musculoskeletal biopsy. *Radiol Clin North Am* 46: 455-473, 2008

杉江陽子<sup>1)</sup>, 杉江秀夫<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>浜松医科大学小児科, <sup>2)</sup>自治医科大学小児科

## 1. 筋型グリコーゲン代謝異常症の進歩とトピックス

## 筋型グリコーゲン代謝異常症の進歩とトピックス

グリコーゲン代謝(glycogenolysis/glycolysis)の異常は、最初I型(Von Gierke病)で報告されたのが始まりであるが、代謝性ミオパチーとして記載されたのはグリコーゲン代謝異常症のII型(Pompe病)、V型(McArdle病)である。その後しばらく新たな病型の報告がなかったが、1980年代に入り、とくにミオパチーを呈するいわゆる解糖系障害が続々と発見されてきた。また従来から報告のあった糖原病型でも新たな phenotype としてミオパチーを伴う病型が見出されている。糖原病は古くからある概念ではあるが、今後もさらに新たな知見とともに疾患が見出される分野である。また治療面のトピックとしては酵素補充療法がPompe病で開発されるなど、治療の面でも新たな展開があった<sup>1)</sup>。

ここでは、①新規技術を中心とした病態研究の進歩、②筋型糖原病の新たな病型、③筋型糖原病に対する治療の展望、の3つに分けて最近の進歩について紹介する。

## 新規技術を中心とした病態研究の進歩

組織診断、酵素診断、化学診断は従来通り重要な代謝性ミオパチー診断のためのバッテリーであるが、われわれの研究室で分析した代謝性ミオパチー疑い例では約30%の症例で診断が確定するものの、残りは原因が不明であった。近年メタボロームの一斉分析で代謝病態を分析する技術、また次世代シーケンサーを利用した網羅的なエクソーム解析や、関連ある遺伝子に絞って行うターゲット解析が注目され、新たな展開を見ている。次世代シーケンサーを用いた分析については後述されるので、ここではメタボローム分析による病態の解析について述べる。

Sogaら<sup>2)</sup>により開発されたこの技術は、解糖系、脂質系のメタボロームについて微量の代謝物も網羅的に少量の筋組織で同定(定量, 定性)が可能で、生体の代謝病態を知る上でも有用である。われわれはこれを代謝性ミオパチーの生検筋に応用する

ことで、網羅的に蓄積中間代謝物を同定し、診断、病態検索に応用できないかどうか検討した。つまり、従来酵素測定などでは代謝経路の点で診断していたものを、ダイナミックな筋細胞内の出来事について検索が可能となったのである。

## ① 生検筋で同定できるメタボロームの種類

生検筋約10mgで解糖系の代謝物質9種類、およびペントースリン酸回路3種類、TCAサイクル6種類が定量同定できる(図1)。このように解糖系のみならず、周辺代謝過程についても同時に測定できることは意義がある。

## ② 既知の筋型糖原病を対象にしたメタボローム解析の応用

現在14種類の筋型糖原病が知られているが、そのなかでも頻度の多い筋型糖原病III型(Cori病)、V型(McArdle病)、VII型(Tarui病)、およびIX型(ホスホグリセリン酸キナーゼ: PGK欠損症)においてメタボロームを検討した結果では、III型、V型はグルコース-1リン酸(G-1-P)以降の嫌気性解糖系のメタボロームはすべて減少していた。欠損酵素はそれぞれグリコーゲン分解に直接かかわる酵素であり、この結果はグリコーゲンを直接分解する酵素群の障害の特徴と考えられる。ホスホフルクトキナーゼ(PFK)の欠損であるVII型では、フルクトース-6リン酸(F6P)より上流の基質の蓄積が見られ、フルクトース1,6二リン酸(FDP)より下流の中間体は枯渇しており、本疾患ではF6PとFDPの間に関わるPFKで解糖のブロックがある事を証明できた。IX型ではグリセルアルデヒド-3リン酸(Gly1-3-P)より上流の基質が増加し3-ホスホグリセリン酸(3PG)より下流で基質の枯渇を認め、PFK欠損と同様、Gly1-3-Pと3PGの間での障害が推定された。このようにメタボロームプロフィールを検索することで、どの過程に障害があるかを推定できることがわかる。糖原病では嫌気性解糖の中間体のみならず、XI型(LDH-A欠損症)を除いて解糖系の最終代謝物で

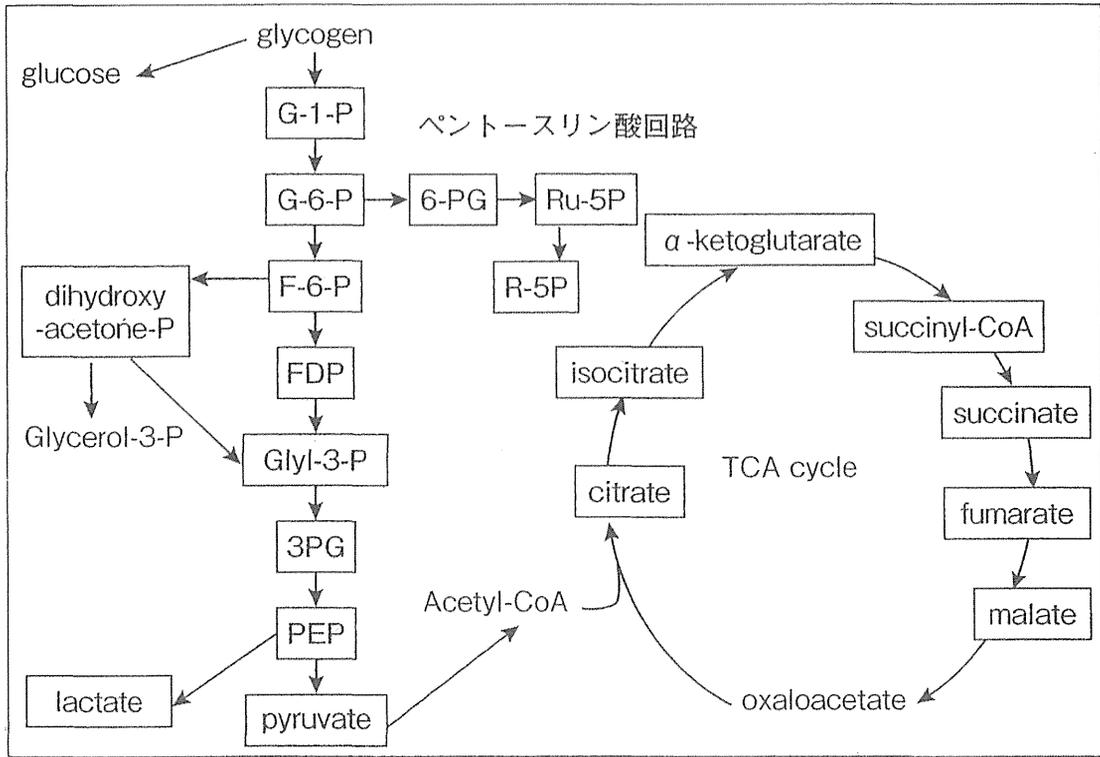


図 1 解糖系および周辺の関連メタボローム  
 □ 同定された代謝物.

あるピルビン酸の低下がみられた。このことはピルビン酸からアセチル CoA へ進む TCA サイクルへの基質供給不足が推測された。事実、TCA サイクルの基質類は低下していた。これは TCA サイクルで生成される NADH, FADH の産生低下を招き、さらには二次的にミトコンドリア呼吸鎖での ATP 産生に多大な影響を与えている可能性を示唆している。図 1 にその代表例として V 型におけるメタボロームの病態を示した。またわれわれは糖原病 V 型において、*PDK4* 遺伝子の発現が有意に増加している事を報告した。*PDK4* はグリコーゲン代謝から脂肪酸代謝への metabolic switch の役割を果たしていると考えられており、糖原病 V 型では metabolic switch が亢進して、解糖系では補えないエネルギー代謝を脂肪酸へ転換しようとしていると考えられる。しかし今回の TCA サイクルの代謝物の分析では TCA サイクルの基質が全体的に減少している事から、脂肪酸からのアセチル CoA の動員でも賄いきれない状況があるのではないかと推測された<sup>3)</sup>

筋型糖原病の現状と新たな病型(図 2, 表 1)

図 2, 表 1 に現在判明している筋型糖原病について示す。詳細については各論で触れる。

筋型糖原病に対する治療の展望

II 型(Pompe 病)における酵素補充療法(enzyme replacement therapy : ERT)は本症の自然歴を大きく変えた。しかし乳児型での心筋への効果は明らかであるにもかかわらず、乳児型、遅発型において骨格筋への効果はさまざまである。抗体の産生あるいは開始時期の問題などがあげられているが、本症に特徴的であるオートファジーのメカニズムが関与していると考えられている<sup>4)</sup>。また新たな問題として、乳児型などは自然歴が大きく変化して、従来生存し得なかった年齢まで生存することが可能になり、例えば乳児型の認知機能の予後についても考慮する必要が出てきた。ERTで使用される recombinant human GAA(rhGAA)は脳血液関門を通過しないので、この点が問題になっている。今後 ERT の組織へのデリバリーの方法な

1. 筋型グリコーゲン代謝異常症の進歩とトピックス

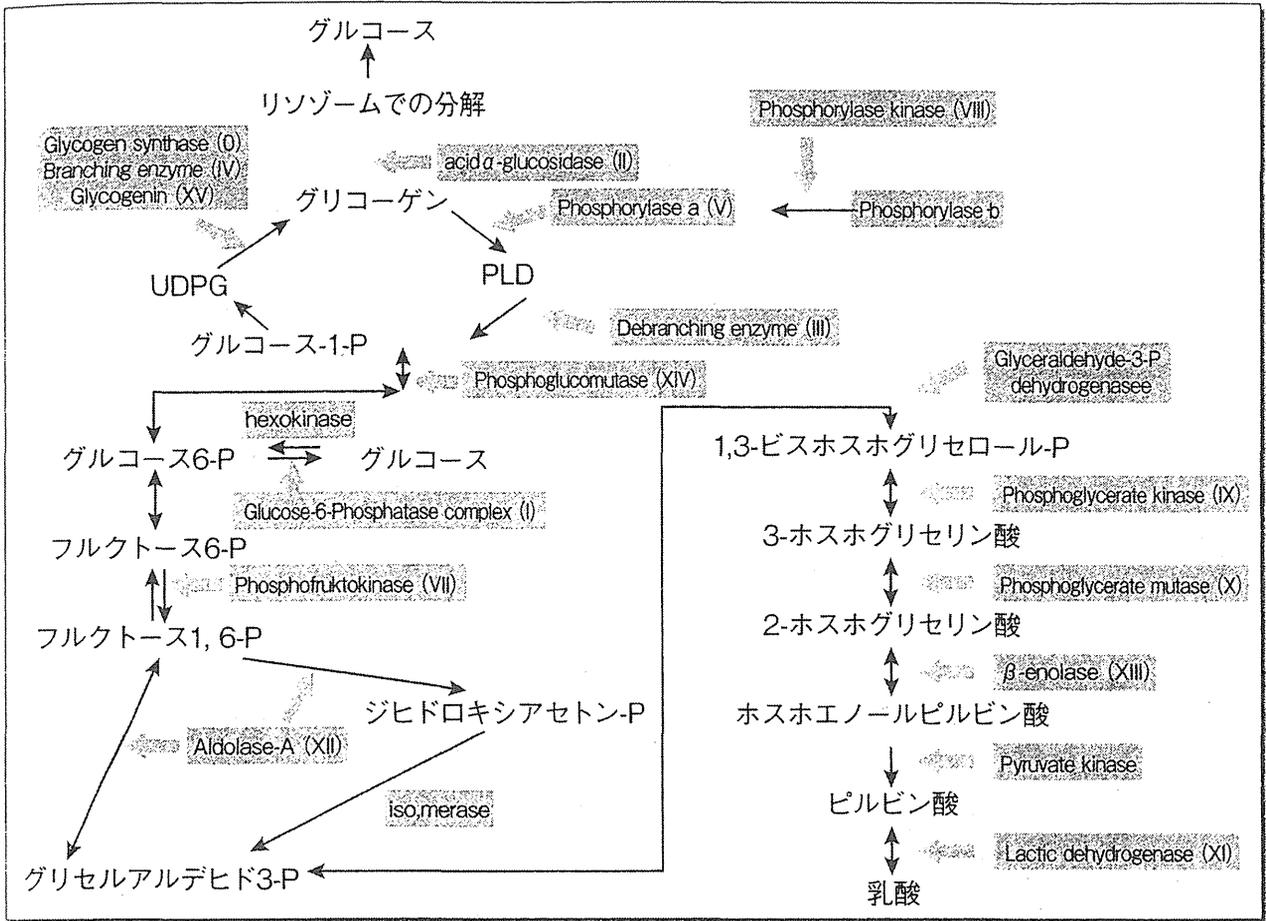


図2 解糖経路と酵素

表1 筋型糖原病の病型 (病型の番号はDiMauro Sら<sup>1)</sup>による。VIIIの phosphorylase kinaseはIXと命名されている場合もあり、やや混乱している)

病型	欠損酵素	遺伝子	酵素 ID	診断可能臓器	臨床症状
0*	glycogen synthase	<i>GYS1</i>	2.4.1.11	筋	運動時失神, 運動不耐
II	acid α -glucosidase	<i>GAA</i>	3.2.1.20	リンパ球, 線維芽細胞, 筋	筋力低下
III	debranching enzyme	<i>AGL</i>	2.4.1.25,3.2.1.33	筋, 肝臓, 白血球, 赤血球	筋力低下, 運動不耐?
IV	branching enzyme	<i>GBE1</i>	2.4.1.18	赤血球, 肝臓, 筋	筋力低下
V	muscle phosphorylase	<i>PYGM</i>	2.4.1.1	筋	運動不耐
VII	phosphofruktokinase	<i>PFKM</i>	2.7.1.11	筋, 赤血球	運動不耐
VIII (IX)	phosphorylase kinase <sup>1)</sup>	<i>PHKB</i>	2.7.1.38	筋	運動不耐
PGK	phosphoglycerate kinase	<i>PGK1</i>	2.7.2.3	赤血球, 白血球, 筋	運動不耐
X**	phosphoglycerate mutase	<i>PGAM2</i>	5.4.2.1,3.1.3.13,5.4.2.4	筋	運動不耐
XI**	lactate dehydrogenase-A	<i>LDHA</i>	1.1.1.27	筋, 血清 (電気泳動)	運動不耐
XII**	aldolase-A	<i>ALDOA</i>	4.1.2.13	赤血球, 筋	発熱時高CK
XIII**	β -enolase	<i>ENO3</i>	4.2.1.11	筋	運動不耐
XIV**	phosphoglucomutase I	<i>PGM1</i>	5.4.2.2	筋	運動不耐, CDG
XV**	glycogenin I	<i>GYG1</i>	2.4.1.186	筋	筋力低下, 不整脈

CK : creatine kinase, CDG : congenital disorders of glycosylation

\*新たなミオパチーの臨床症状を呈することで報告されたもの, \*\* 1980年以降新たに報告されてきた筋型糖原病

<sup>1)</sup> phosphorylase kinaseの病型番号はVIII, IXが使われている。

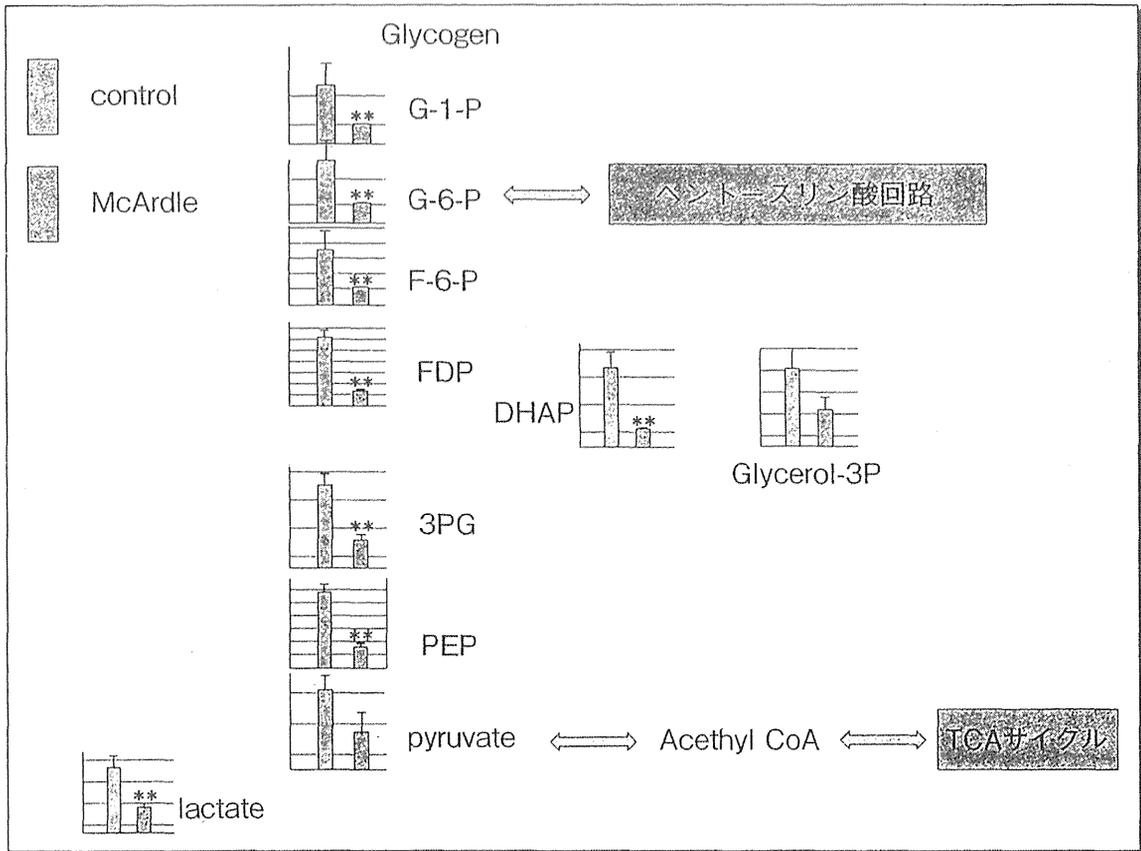


図3 McArdle病における解糖系代謝物の変化  
(図中の略号は凡例参照)

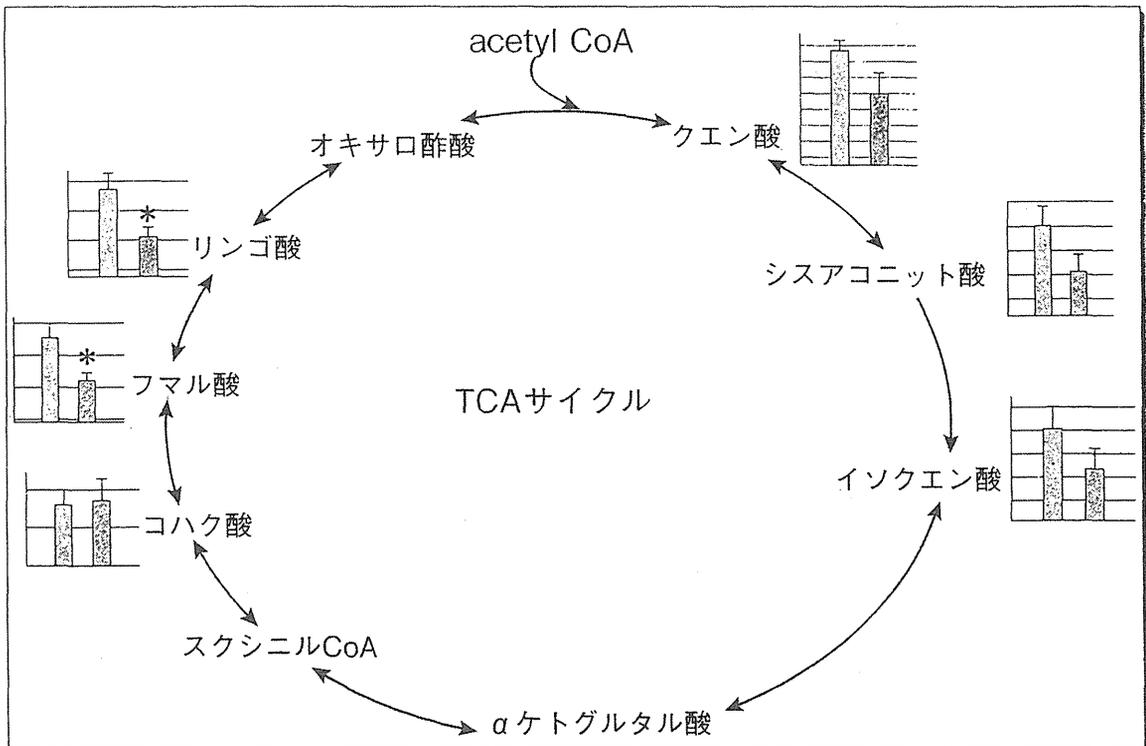


図4 McArdle病におけるTCAサイクル代謝物の変化