

表2 McArdle病(糖原病V型)に対するビタミンB₆, コーンスターチ療法

- ・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一日50～100mg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で50～100ng/mLとなるように服用量を調節する
- ・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
- ・運動をするにあたっては急激な運動は避け、準備運動を穏やかに行った後に運動することが望ましい
- ・ビタミンB₆の長期服用にあたっては定期的な副作用チェックおよび診察を行う必要がある

どの改善が期待される⁵⁾

V型(McArdle病)では、従来ビタミンB₆が残存酵素活性を上昇させることから治療に使用される期待があったが、欧米では効果については疑問視されている(図3)。わが国では5例のMcArdle病で臨床試験を行ったところ、有意にCKを低下させることが判明した。最近ビタミンB₆で効果のある報告が日本から出された。欧米と日本でのこのビタミンB₆に対する反応性の違いは、おそらく欧米の遺伝子変異は終始コドンが発生する変異が好発変異であり、残存酵素活性がほぼ0であるのに反し、日本での好発変異の708/709del-TTCでは残存酵素活性が認められ、そのためにビタミンB₆の効果が認められるのではないかと考えられる⁶⁾。またメタボロームの検索で判明したように、グルコースの経口服用も解糖系の代謝を動かす意味で効果がある⁷⁾。

一般に筋型糖原病の病態を考慮した治療のストラテジーとして、前駆物質の制限(restriction)、蓄積物質の除去(removal)、補充療法(replacement)、残存酵素活性の増強(reinforcement)を考えると、障害部位以下の代謝物を補うことでそれ以下の解糖系、さらにはTCAサイクルへの基質供給も期待される(図4)。表2にMcArdle病に対する治療の案を提示しておく。今後もさらに病態解明が

進むにつれ筋型糖原病の治療手段が見い出されてくると考えられる

文献(*重要文献)

- 1) Oldfors A, DiMauro S: New insights in the field of muscle glycogenoses. *Curr Opin Neurol* **26**: 544-553, 2013
- 2) T Soga, *et al.*: Quantitative metabolome analysis using capillary electrophoresis mass spectrometry. *J Proteome Res* **2**: 488-494, 2003.
- 3) *杉江秀夫, 杉江陽子: 検査からみる神経疾患 代謝性筋疾患のメタボローム解析. *Clinical Neuroscience* **30**: 1428-1429, 2012
- 4) Raben N, *et al.*: Autophagy and mitochondria in Pompe disease: nothing is so new as what has long been forgotten. *Am J Med Genet* **160C**: 13-21, 2012
- 5) Kishnani P, *et al.*: The new sra of Pompe disease: advances in the detection, understanding of the phenotypic spectrum, pathophysiology, and management. *AM J Med Genet* **160C**: 1-7, 2012
- 6) Sato S, *et al.*: Confirmation of the efficacy of vitamin B₆ supplementation for McArdle disease by follow-up muscle biopsy. *Muscle and Nerve* **45**: 436-440, 2012
- 7) *Vissing J, Haller RG: The effect of oral sucrose on exercise tolerance in patients with McArdle's disease. *N Engl J Med* **349**: 2503-2509, 2003

杉江秀夫¹⁾, 杉江陽子²⁾

¹⁾自治医科大学小児科, ²⁾浜松医科大学小児科

各論 I

2. グリコーゲン代謝について

2

グリコーゲン代謝について

グリコーゲン/グルコース代謝(glycogenolysis/glycolysis)は、エネルギー産生の重要な役割を担い、またアミノ酸、脂肪酸などとの代謝経路を共有し生体内で大きな役割を果たしている。またエネルギー消費の最も大きな臓器である脳では、食事性あるいは解糖、糖新生などで産生されたグルコースが重要なエネルギー源となっている。グリコーゲンは生体では主に筋、肝臓に貯蔵されているが、腎臓、心筋、脳、脂肪組織でも少量ではあるが貯蔵されていて、合成、分解に関わる代謝系も備わっている。しかしそれらの臓器でのグリコーゲン代謝の役割はまだ十分には解明されていない。

食事性に摂取されたグルコースはインスリンの作用で細胞内に取り込まれ、グリコーゲン合成され貯蔵される。一方血糖が下がった場合はグルカゴンの働きにより肝臓でグルコース 6-リン酸まで

生成され、その後グルコース 6-ホスファターゼによりグルコースとして利用される。

グリコーゲン/グルコースの代謝経路である解糖経路からは、最終産物のピルビン酸からアセチル CoA への変化がミトコンドリア内で行われる。アセチル CoA は脂肪代謝、アミノ酸代謝の交点、つまり“metabolic hub”として重要な位置を占めている(図 1)。この概論では、糖質代謝の基礎と生理的な側面および特徴について概説する。

糖質の種類 (表 1)

糖質あるいは炭水化物は $(\text{CH}_2\text{O})_n$ と表現され、加水分解でそれ以上は分解されない糖質単位を単糖と呼び、構成されている炭素数により 3 炭糖(トリオース)から 9 炭糖(ノース)まで存在する。

単糖はグリコシド結合によって結合し、二糖類

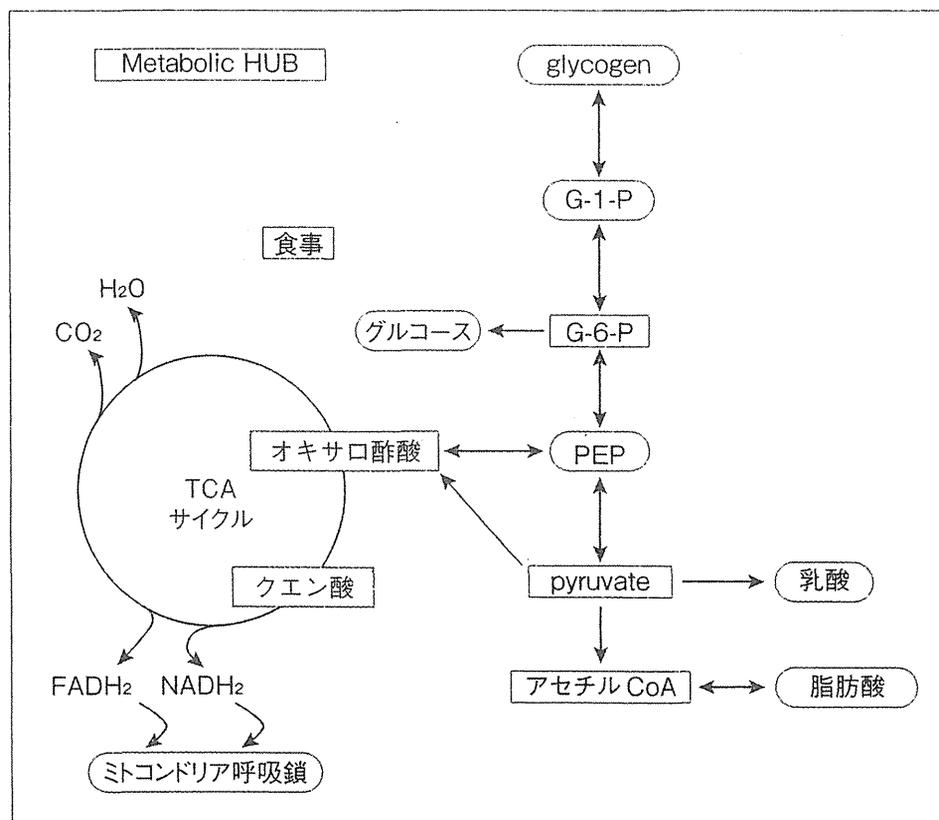


図 1 解糖系と metabolic hub

表1 糖質の種類

糖質	特徴
単糖類 グルコース フルクトース ガラクトース マンノース	生体の主要なエネルギー源 肝臓でグルコースに変換されるか、そのまま代謝される 肝臓でグルコースに変換される 糖たんぱくの構成成分
2糖類 イソマルトース マルトース ラクトース ラクトロース スクロース	グルコース+グルコース (α 1-6 結合) グルコース+グルコース (α 1-4 結合) グルコース+ガラクトース ガラクトース+フルクトース グルコース+フルクトース
多糖類 デンプン グリコーゲン	アミロース+アミロペクチン：植物 グルコース (α 1-6 結合 + α 1-4 結合)：動物

(2個の単糖が結合)、オリゴ糖類(3～10個の単糖が結合)、多糖類(10個以上の単糖が結合)に分類される。この中でも重要な単糖はヘキソース(6炭糖)であるグルコースで、解糖の基本基質でありまた脳の代謝にとって必須の基質である。また同様のヘキソースであるガラクトース、フルクトースも肝臓でグルコースに転換されて利用される。

二糖類は単糖が2個グルコシド結合で結合したものであり、それぞれ結合する単糖の種類によりラクトース(乳糖；ガラクトース+グルコース)、スクロース(ショ糖；グルコース+フルクトース)、マルトース(麦芽糖；グルコース+グルコース)がある。

グリコーゲン代謝

グリコーゲンは動物性のグルコースポリマーであり、グルコース残基が α 1→4結合と α 1→6結合により樹枝状につながった形態をしている(図2)。グルコース鎖の平均長は13残基程度とされている。グリコーゲンは主に筋肉と肝臓で盛んに合成、代謝が行われ、筋では湿重量の約1～2%、肝では約5%含まれているが、運動量、食事摂取量、飢餓状態などでそれぞれグリコーゲン含量は大きく変動する。

グリコーゲン利用の目的は、グルコースの供給と解糖系による代謝過程でのATP産生供給である。筋では筋収縮のためのATP産生、肝では脳、筋などへのグルコース供給を担っている。グル

コースは細胞へ取り込まれる際にはグルコーストランスポーター(GLUT)を必要とする。さまざまなGLUTが発現しているが、GLUT1は広く臓器に存在し、GLUT2は主に肝臓に、筋肉にはGLUT4が発現している。グリコーゲンの分解と合成は生体内の必要性に応じて内分泌の関与もしながら複雑に、それぞれお互いに制御しあいながら独自に行われている。

なおデンプンは植物性のグルコースポリマーでアミロースとアミロペクチンからなっている。

1 グリコーゲンの合成 (図3, 4)

グリコーゲン合成には1つの重要なタンパクと合成系の酵素群が関わっている。グリコーゲンの合成にはその開始にグリコゲニン(glycogenin)が開始点となっている。グリコゲニンは autoglycosylating protein で、そのチロシン残基にウリジン2リン酸(UDP)に結合したグルコース(UDPグルコース)からグルコースが付加されおおむね10～20グルコース残基を伸長し、それがプライマーとなって、 α 1→4結合にはグリコーゲン合成酵素が、分枝する α 1→6結合には分枝酵素が作用し、樹枝状のグリコーゲンが生成される。グリコーゲン合成酵素により α 1→4結合のグルコース分子の伸長が11個以上になると、分枝酵素によってその半分を隣に α 1→6結合で転移させ、同様な伸長・分枝が継続し、樹枝状に伸びたグリコーゲンが合成される。UDPグルコースはUDPグルコースピロホスホリラーゼにより、グルコース1

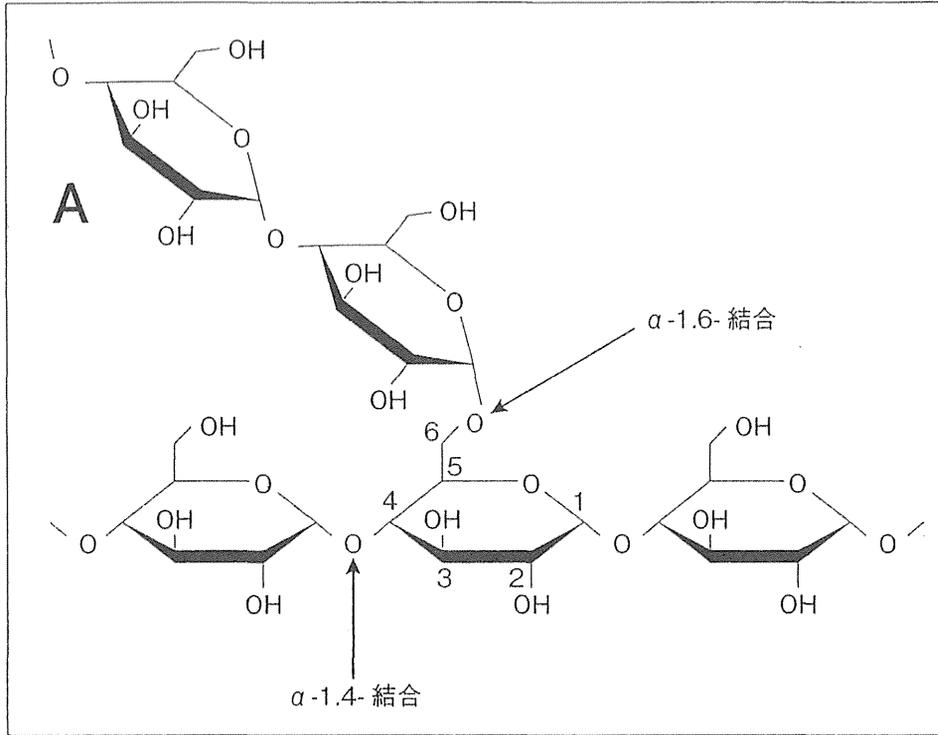


図2 グルコース残基の結合

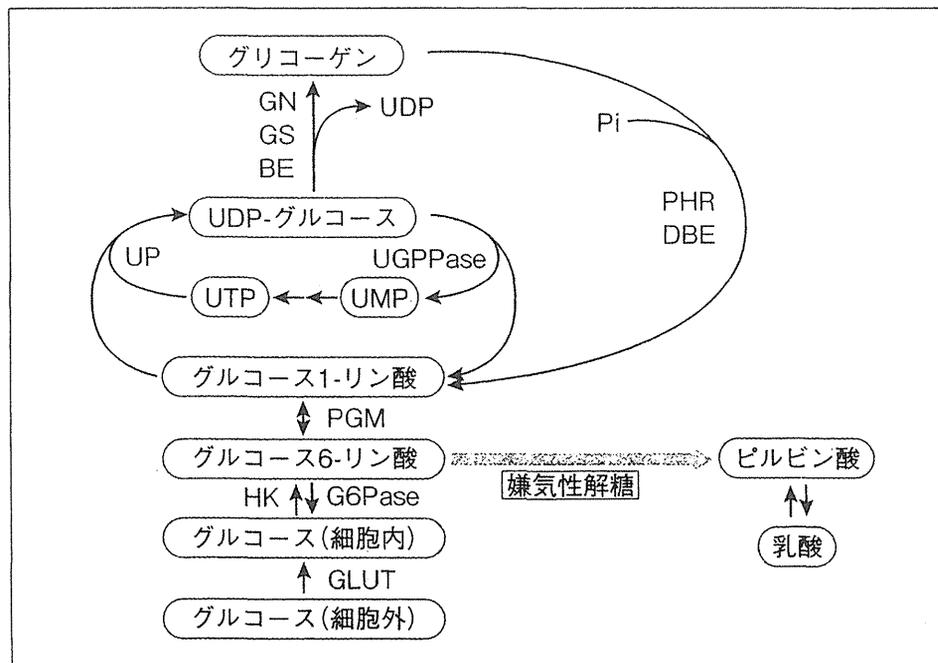


図3 グリコーゲン代謝の概要

GN: glycogenin, GS: glycogen synthase, BE: branching enzyme, UP: UDP-glucose pyrophosphorylase, UGPPase: UDP-glucose pyrophosphatase, PGM: phosphoglucomutase, HK: hexokinase, G6Pase: glucose-6-phosphatase GLUT: glucose transporter, PHR: phosphorylase, DBE: debranching enzyme

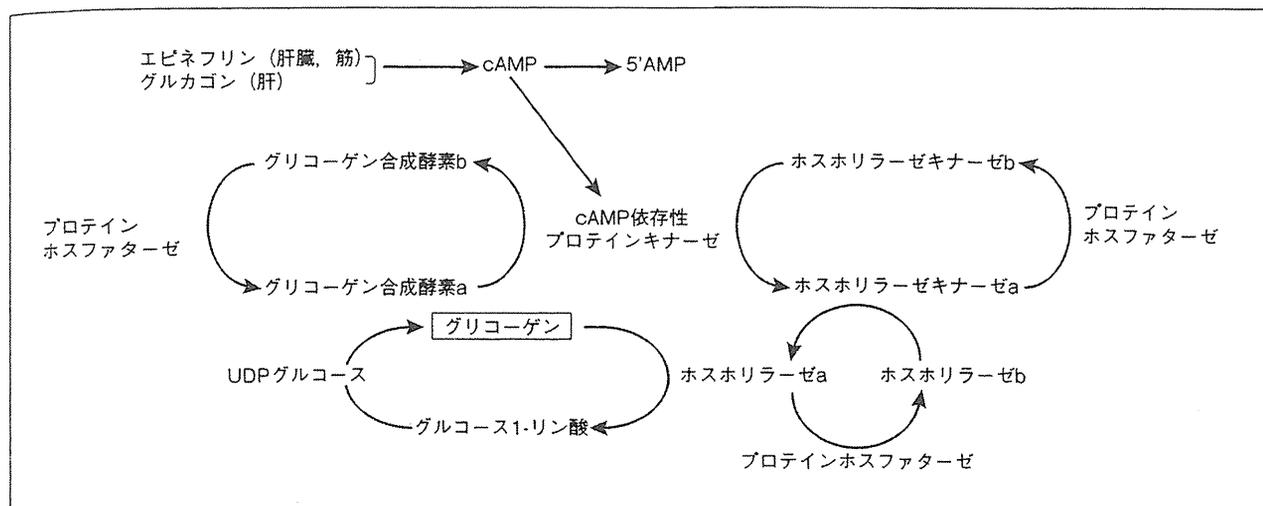


図4 グリコーゲン合成および分解に関わる酵素

リン酸と UTP から生成される。

2 グリコーゲン分解 (図3, 4)

グリコーゲンの分解には合成系と同様に $\alpha 1 \rightarrow 4$ 結合と $\alpha 1 \rightarrow 6$ 結合の分解にそれぞれグリコーゲンホスホリラーゼおよび脱分枝酵素がかかわる。ホスホリラーゼはグリコーゲンの $\alpha 1 \rightarrow 4$ 結合を加リン酸分解し、グルコース 1-リン酸を遊離する。グルコース 1-リン酸はホスホグルコムターゼによりグルコース 6-リン酸となり、解糖へ入る。しかし分枝部位である $\alpha 1 \rightarrow 6$ 結合部位から 4 グルコース残基まで分解すると、そこからはホスホリラーゼは作用しなくなる。そこに 2 つの活性部位を持つ脱分枝酵素のうち、 $\alpha 1 \rightarrow 4$ グルカン転移酵素が $\alpha 1 \rightarrow 6$ 結合部位に残った 4 グルコース残基のうち 3 残基を近傍の $\alpha 1 \rightarrow 4$ 結合部位に転移させ、残った $\alpha 1 \rightarrow 6$ 結合のグルコースは $\alpha 1 \rightarrow 6$ アミログルコシダーゼで分解する。このときはグルコースが分離してくる。その後さらにホスホリラーゼと脱分子酵素が同様に働き、グリコーゲンが分解されていく。

3 グリコーゲン代謝にかかわる酵素の制御機構 (図4)

グリコーゲン分解と合成にかかわる酵素であるホスホリラーゼとグリコーゲン合成酵素は、アロステリックに調節を受けている。合成と分解という相反的に働く酵素が同じ細胞内でそれぞれ機能するには、両酵素に対する巧妙な制御機構で成り

立っている。また正常グリコーゲンを合成するには、グリコーゲン合成酵素と分枝酵素の活性のバランスが重要である。

グリコーゲン分解が生体に必要なときは(肝であればグルコースの供給または筋であれば ATP 供給が必要なとき)、ホスホリラーゼが活性化されて、グリコーゲン合成酵素は抑制される。また逆の場合は、グリコーゲン合成系が働き、グルコースをグリコーゲンとして貯蔵する。その際はグリコーゲン合成酵素が活性化される一方、ホスホリラーゼは不活性化される。このように逆の働きをする酵素がその必要性に応じて、活性化、不活性化が互いに相反するように制御されている。この活性化、不活性化には図4に示すように、ホスホリラーゼにはリン酸化された活性型ホスホリラーゼ a と、不活性型の b がありそれぞれ cAMP 依存性プロテインキナーゼ、プロテインフォスファターゼの作用により変換される。一方グリコーゲン合成酵素はリン酸化されると不活性型となり、脱リン化された場合は活性型となることで、ホスホリラーゼとは相反的になっている。グルコース 6 リン酸、ATP、 Ca^{2+} 、グルコースなどの細胞内濃度も両酵素に対して活性化、不活性化の調節している。

解糖における ATP 産生、 グルコース供給とその役割 (図5)

グリコーゲンは筋肉と肝臓が主な貯蔵庫で、グ

リコーゲンの分解にはじまる解糖は、「グリコーゲン代謝の項」で述べたように筋肉と肝臓ではその目的性に違いがある。筋肉では筋収縮のためのエネルギーとしての ATP 供給が解糖の目的で、嫌気であれば乳酸が生成され、好気状態ではミトコンドリアの TCA サイクルへ入るためピルビン酸からアセチル CoA が生成される。生理的条件下では解糖系は脳、肝臓では乳酸を生成しないが、筋、赤血球では乳酸を生成する。生体の ATP 合成系は、細胞質における解糖系以外には、ミトコンドリアにおける酸化リン酸化がある。グルコースが乳酸に至るまでの過程で 11 種類の解糖系酵素がかかわっているが、この過程で 1 mol のグルコースから、3 ホスホグリセリン酸キナーゼとピルビン酸キナーゼの段階で 4 mol の ATP が $ADP + P_i \rightarrow ATP$ として生成されるが、グルコースをリン酸化するヘキソキナーゼおよびフルクトース 6-リン酸からフルクトース 1, 6-2 リン酸への代謝を触媒するホスホフルクトキナーゼの段階で 2 mol の ATP を消費するために、全体とし

ては + 2 mol の ATP が解糖系で生成されることになる。つまり解糖系の進行過程には、ATP の利用と産生が表裏一体となっており、ATP 産生をするには ADP が必要であることから、解糖系の流れは ADP の細胞内濃度によってある意味律速されている。ATP の消費が ADP を生み、その ADP が利用されて ATP が産生されるという仕組みである。

またグリセルアルデヒド 3-リン酸脱水素酵素は NAD を還元して NADH を生ずるが、好気解糖ではミトコンドリアで酸素を用いて酸化されて NAD を生じる。一方嫌気解糖が進行し、乳酸を生成する方向に進むには、NADH の NAD への酸化が必要である。図 6 のようにピルビン酸から乳酸への反応とグリセルアルデヒド 3-リン酸脱水素酵素の反応が共役することで巧妙に解糖を進行させている。

解糖系におけるグルコースの供給はグリコーゲン分解からグルコース 1-リン酸として解糖系に入る系と、血中のグルコースを細胞に取り入れへ

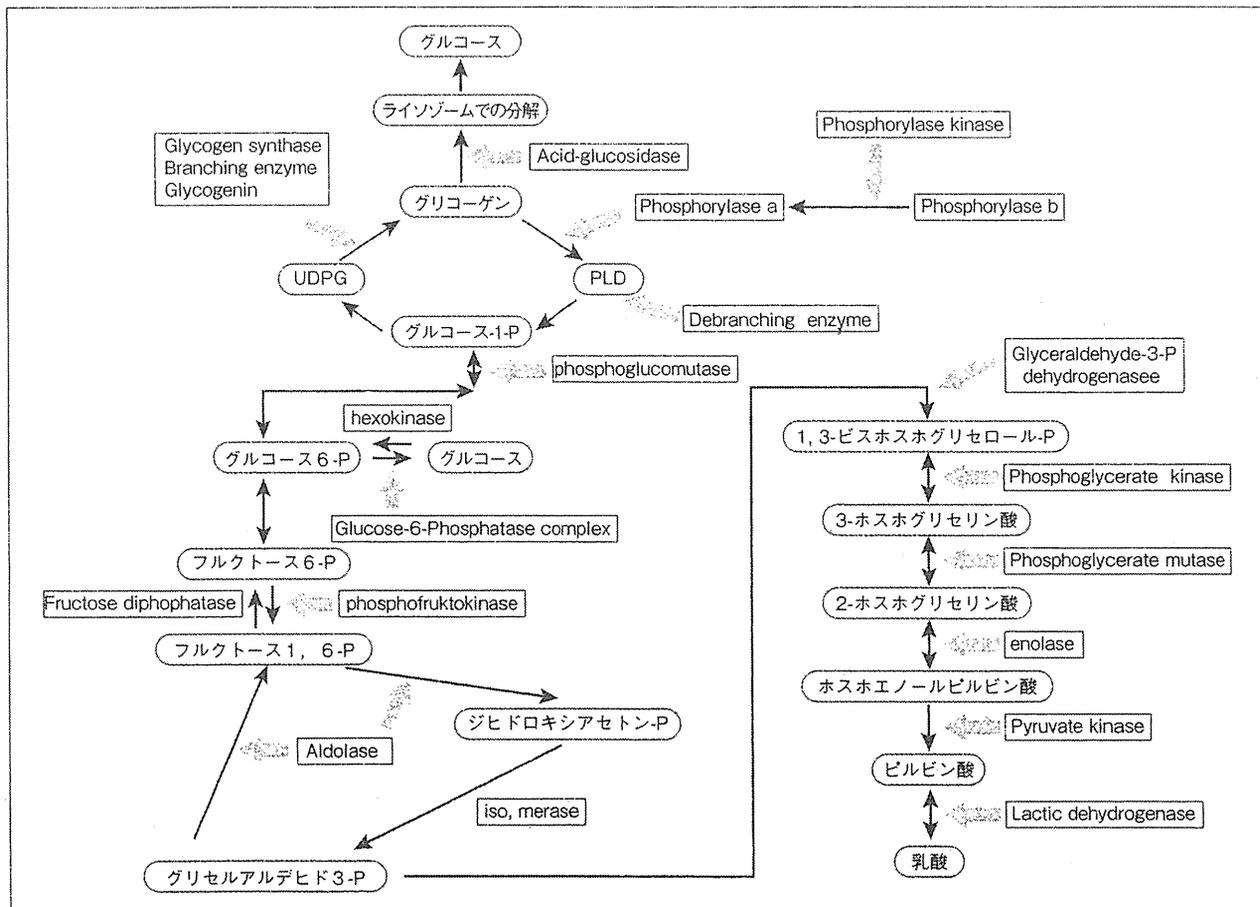


図 5 解糖経路と酵素

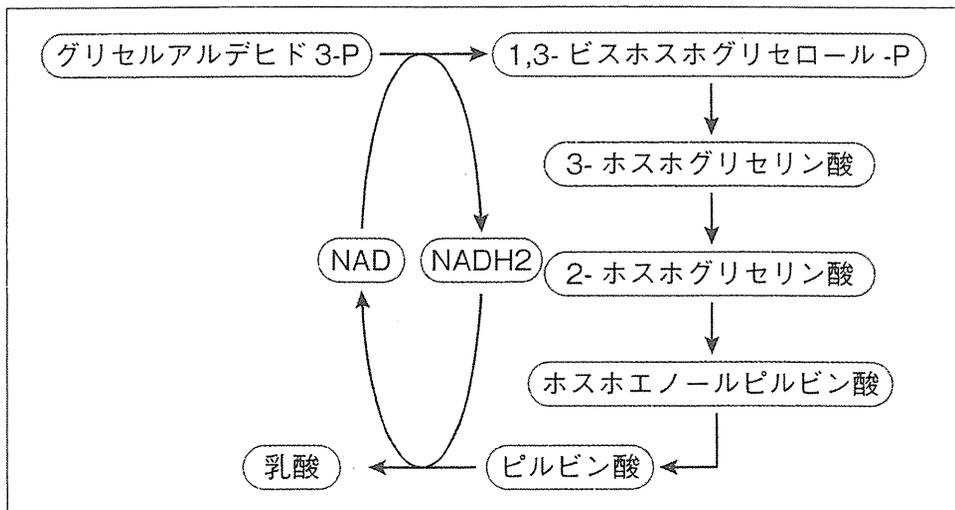


図6 解糖経路におけるNADとNADH2の共役

キソキナーゼでリン酸化し、グルコース 6-リン酸として解糖に送る系がある。細胞へのグルコース移送については、グルコーストランスポーター (GLUT) が関与している。GLUT1 は血液・脳関門に発現が見られ、GLUT2 は肝細胞、GLUT3 は神経細胞、GLUT4 は骨格筋、脂肪組織、GLUT5 は小腸上皮および尿管細胞に発現している。

解糖に関わる酵素でヘキソキナーゼ、ホスホフルクトキナーゼ、ピルビン酸キナーゼが触媒する反応は、非可逆的の反応で、この経路を一方通行に進行させている。糖新生が活性化され、逆向きにグルコース産生に向かうときはこれらの三種類の酵素は活性が抑制され、フルクトースビスフォスファターゼ、グルコース 6-フォスファターゼが活性化され、糖新生の方向に解糖系が進行する。

解糖と脂肪代謝・アミノ酸代謝

解糖で生成されたピルビン酸はアミノ基が転移するとアラニンとなり、また有機酸へも変換する。

肝臓では脂肪酸合成にもかかわっている。

以上グリコーゲン代謝は複雑な制御機構の中で働く重要なエネルギー産生系であり、この過程での障害は様々な症状を呈することとなる。

文献 (*重要文献)

- ・ *Roach PJ, *et al.*: Glycogen and its metabolism: some new developments and old themes. *Biochem J* **441**: 763-787, 2012
- ・ *杉江秀夫: 糖質代謝異常: 概論. 先天代謝異常症候群(第2版). 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No19. 日本臨床社, pp7-13, 2012
- ・ Graham TE, *et al.*: Glycogen: an overview of possible regulatory roles of the proteins associated with the granule. *Appl Physiol Nutr Metab* **34**: 488-492, 2009
- ・ Bender DA, *et al.*: Glycolysis and the oxidation of pyruvate. *Harper's Illustrated biochemistry*. McGraw Hill, pp170-177, 2012
- ・ *Bender DA, *et al.*: Metabolism of glycogen. *Harper's Illustrated biochemistry*. McGraw Hill, pp178-186, 2012

杉江秀夫¹⁾, 杉江陽子²⁾

¹⁾自治医科大学小児科, ²⁾浜松医科大学小児科

各論 I

8

4. 各疾患について

ホスホグリセリン酸キナーゼ(phosphoglycerate kinase)欠損症

✓ 疾患の要点

- ・ X連鎖性の遺伝性疾患で、嫌気性解糖のホスホグリセリン酸キナーゼ 1 (PGK1) の欠損による
- ・ 臨床病型として myopathic form (筋型), hemolytic form (溶血型), mixed form (混合型) の 3 型がある
- ・ 随伴症状として中枢神経症状を伴う (けいれん, 知的障害, ミオクローヌスなど) ことがあるのが特徴
- ・ 筋病理ではグリコーゲンの蓄積はわずかでほぼ正常
- ・ 組織化学では糖原病という診断が見過ごされる
- ・ すべての組織に発現しているため採取が簡単な血球でも診断が可能
- ・ 最近 Juvenile Parkinsonism を合併した症例も報告され, 中枢神経症状の合併が広範なものであることが推定される

■ 欠損酵素: ホスホグリセリン酸キナーゼ; phosphoglycerate kinase, EC 2.7.2.3

■ 遺伝情報: PGK1, 染色体部位 Xq21.1

■ 遺伝形式: X連鎖性劣性遺伝

■ OMIM #300653

代謝障害の病態

ホスホグリセリン酸キナーゼ (phosphoglycerate kinase: PGK) は 1,3-ホスホグリセリン酸を 3-ホスホグリセリン酸に転換し, この過程で ATP を産生する (図 1)。PGK1 と PGK2 のアイソザイムがあり, 後者は精巢のみに発現している。遺伝子長は約 23 kbp で cDNA のコード領域は 1,254 bp, エクソンは 11 個からなっている。PGK1 と PGK2 でコードされるタンパクは構造的にも機能的にも類似性があり, アミノ酸配列も 87 ~ 88% 相同性を有している。現在報告されている PGK 欠損症は PGK1 欠損症である。

PGK の欠損は第 2 ステップ (glucose-1-P より下流) の嫌気性解糖系において障害を引き起こす。またこの酵素が触媒する過程で ATP が産生されるが, 欠損により ATP 産生も障害される。PGK1 は精巢を除いてすべての臓器に発現しているため, 酵素欠損による臨床症状は均一であることが予想されるが, 本症が 3 つの発症病型 (筋型, 溶血型, 混合型) を有しており臨床症状が均一でな

いことに関しては, その病態は不明である。そして他の筋型糖原病と異なり, 本欠損症は高い確率で精神遅滞, けいれんなどの中枢神経症状を合併

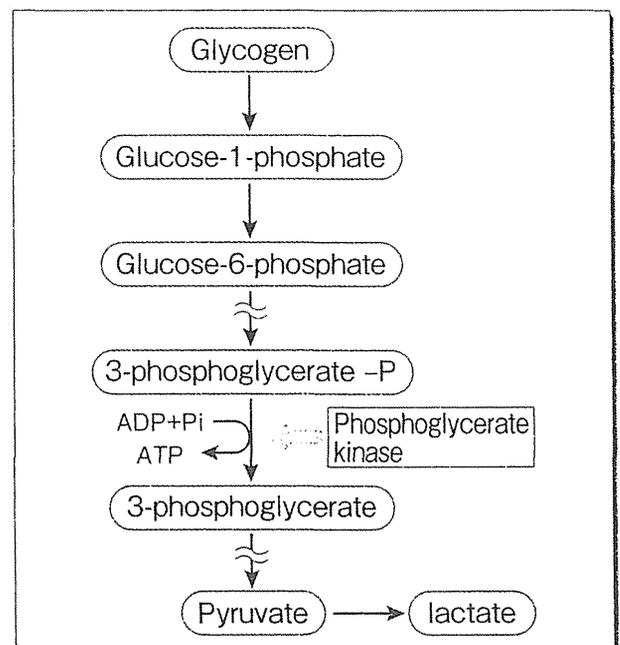


図 1 解糖系と phosphoglycerate kinase (PGK) の作用部位

表 1 遺伝子変異の同定されたホスホグリセリン酸キナーゼ欠損症

遺伝子変異	変異名	患者数	診断年齢 (歳)	PGK 活性(溶血液) (% control)	PGK 活性(筋肉) (% control)	溶血	症状 筋症状	神経症状
c.140T>A	Barcelona	1	3	8	-	+	-	+
c.266T>C	Matsue	1	9	5	-	+	-	+
c.473 G>T	Shizuoka	1	27	1	-	-	+	-
c.491 A>T	Amiens/New York	7	2 ~ 19	5	-	+	-	+
c.571>573delAAG	Alabama	1	36	4	-	-	-	-
c.617 G>C	Uppsala	1	26	10	-	+ / -	-	+
c.755 A>C	Antwerp	1	25	6	8	-	+	-
c.758 T>C	Hamamatsu	1	11	8	4	-	+	+
c.796 G>A;c.798C>G	Tokyo	1	6	10	-	+	-	+
c.802 G>A	Munchen			21	-	-	-	-
c.854 A>T	Herlev	1	68	49	-	-	-	-
c.943 G>A	Creteil	1	31	3	5	-	+	-
c.946 T>C	Michigan	1	9	10	-	+ / -	-	+
c.959 G>A	Murcia	1	6	36	-	+	-	+
c.1060 G>C	Kyoto	1	3	6	-	+	+	+
c.1112T>A	—	1	4	12	-	+	+	+
c.1132 A>C	Afula	2	18,25	2	1	-	+	-
IVS4+1 G>T	North Carolina	1	12	3	2	-	+	+
c.637>640delGGCG	Fukui	1	36	6	3	-	+	-
c.639 C>T	—	2	16,21	5	3	-	+	-
IVS7+5 G>A	Fukuroi	1	33	14	10	-	+	+

(Chiarelli LR, *et al.*: Molecular insights on pathogenic effects of mutations causing phosphoglycerate kinase deficiency. *PLoS One* 7:1-12, 2012 を改変)

している。

脳においても PGK1 が欠損しているため、脳内のグルコース利用のエネルギー産生が低下して、中枢神経系の機能障害を起こすのではないかと考えられているが、症例の中にはまったく中枢神経症状を示さない例もあり、この病態もまだ十分解明されていない。3 病型のうち遺伝子変異が同定されている症例を表 1 に示すが、遺伝子変異については一定の好発変異はなく、genotype/phenotype の一定の関連は認めない。3 病型の存在が認められる点は興味深いだが、その原因として臓器別の残存酵素活性値の多寡から臨床症状の病型を説明するのは困難である。

臨床症状, 病型

1968 年 non-spherocytic hemolytic anemia の一つとして、溶血性貧血を示す症例が報告され、様々な程度の中枢神経症状(精神遅滞、てんかんなど)を伴うことが知られていた。その後 1981 年に Di-Mauro らが溶血性貧血を認めず、再発性ミオグロビン尿症を呈した症例を初めて報告し、本欠損症

の臨床症状の多様性が明らかになった。現在は病型として、筋型、溶血型、混合型(溶血と筋症状)の 3 病型に分類されている。筋型では労作時の筋痛、筋硬直、重症であれば横紋筋融解症をきたす。中枢神経症状は過半数の症例で合併し、筆者らが経験した筋型 3 例、混合型 1 例では 3 例で精神遅滞、けいれんを認めた。われわれの経験した筋型の一例では、脳波は特異的な徐波を示し、あたかも代謝性脳症様である。他の糖原病でこのような脳波所見を示す例はなく、本症は X 連鎖性精神遅滞症候群の一原因疾患である。最近本症に Parkinson 病の合併した症例が報告された。今後中枢神経合併症の多様性が明らかになってくると考えられる。

現在までに 32 家系の報告がある。表 1 には遺伝子変異が同定されている 20 家系について、Chiarelli らから引用して示す。疫学的な調査はなされておらず、疾患頻度などは不明である。わが国からは 7 例の報告がある。

臨床検査および診断と鑑別診断

X連鎖性遺伝であり、男児に発症する。溶血を示す病型は、非球状赤血球性溶血性貧血の原因の一つである。溶血性貧血をきたす赤血球酵素異常症が鑑別になるが、溶血液を用いてPGK活性を測定することで診断できる。筋型、混合型では血清CKは安静時には正常に近い値を示すが、外来通院では軽度から中等度上昇していることが多い。鑑別疾患としては労作時の筋症状が特徴で、筋型糖原病、筋症状を示す脂肪酸代謝異常症、プリン代謝異常症、ミトコンドリア病などが鑑別となる。本疾患では中枢神経症状伴うことがあるので、もし何らかの中枢神経症状があつて労作時の筋症状、高CK血症を呈する場合は本症を疑う。阻血下前腕運動負荷試験では乳酸の上昇がなく、解糖系の障害を検索するのに有用であるが、阻血下運動負荷は解糖障害を持つ例では筋硬直をきたし、数日間持続することもあり、最近では好気性の運動負荷テストが行われる。確定診断は酵素診断であるが、PGKはどの臓器にも存在しているので、溶血液を用いた酵素診断が可能である。母親は保因者であり、赤血球のPGK活性はほぼ半分である。溶血、筋症状を伴った男性であれば本症も念頭に置いて、系統的に解糖系酵素活性をスクリーニングする事が重要である。生検筋の組織化学検査では必ずしもグリコーゲンの蓄積は目立たない。電顕レベルでややグリコーゲンが多い程度である。従つて筋組織化学だけでは本症を否定する危険があるので注意が必要である。

治療と予後

特異的な治療法はないが、筋合併症の横紋筋

融解症を予防することが重要である。過度の運動を避ける、運動を始めるときは十分な準備運動を行うなどの生活指導が重要である。糖原病V型(McArdle病)のように、運動前の糖分の補充は第2ステップでの解糖障害である本症では効果がない。われわれはケトン食療法を行つて若干の改善を見た例を経験したが、ケトン食療法は理論的には有用であると考えられるが、今後症例の蓄積が必要である。

PGK活性の低下は筋、血球以外にも認められるはずであるが、肝臓、心臓、腎臓などの主要臓器における臓器障害は認められていない。

文献 (*重要文献)

- ・*Dimauro S, et al.: Phosphoglycerate kinase deficiency: A new cause of recurrent myoglobinuria. *Trans Am Neurol Assoc* 106:202-205,1981
- ・*Chiarelli LR, et al.: Molecular insights on pathogenic effects of mutations causing phosphoglycerate kinase deficiency. *PLoS One* 7:1-12, 2012
- ・*Sugie H, et al.: A novel missense mutation(837T→C) in the phosphoglycerate kinase gene of a patient with a myopathic form of phosphoglycerate kinase deficiency. *J Child Neurol* 12:95-97, 1998
- ・Hamano T, et al.: Phosphoglycerate kinase deficiency: an adult myopathic form with a novel mutation. *Neurol* 54:1188-1190, 2000
- ・*Sotiriou E, et al.: Myopathy and Parkinsonism in phosphoglycerate kinase deficiency. *Muscle Nerve* 41:707-710, 2010
- ・Fermo E, et al.: A new variant of phosphoglycerate kinase deficiency(p.1371K)with multiple tissue involvement: Molecular and functional characterization. *Mol Gener Metab* 106:455-461, 2012
- ・*Spiegel R, et al.: Myopathic form of phosphoglycerate kinase (PGK) deficiency: A new case and pathogenic consideration. *Neuromusc Disord* 19:207-211, 2009

杉江秀夫¹⁾, 杉江陽子²⁾

¹⁾自治医科大学小児科, ²⁾浜松医科大学小児科

各論 I

4. 各疾患について

11

糖原病Ⅻ型

アルドラーゼ A (aldolase-A) 欠損症

✓ 疾患の要点

- ・常染色体劣性の遺伝性疾患で、嫌気性解糖酵素である aldolase-A (ALDOA) の欠損による
- ・まれな糖原病で非球状赤血球性溶血性貧血を呈する原因の一つとして報告されていたが、近年筋症状を併存する症例が報告された。現在までに 3 例の報告がある
- ・主に小児期早期に発熱に誘発される再発性横紋筋融解症が特徴である
- ・筋病理ではグリコーゲンの蓄積はわずかかあるいはほぼ正常である
- ・血球で Aldolase-A を測定することで診断が可能である

- 欠損酵素：アルドラーゼ A；aldolase-A, EC 4.1.2.13
- 遺伝情報：ALDOA, 染色体部位 16q22-24
- 遺伝形式：常染色体性劣性遺伝
- OMIM #611881

代謝障害の病態

アルドラーゼ A (ALDOA) はフルクトース -1,6-二リン酸 (F-1,6-P) をグリセルアルデヒド三リン酸 (G-3-P) とジヒドロキシアセトンリン酸に転換する過程を触媒する酵素である (図 1)。3 種類のアイソザイムがありそれぞれ aldolase A, B, C と呼ばれ、Aldolase-A は筋と赤血球に発現している。

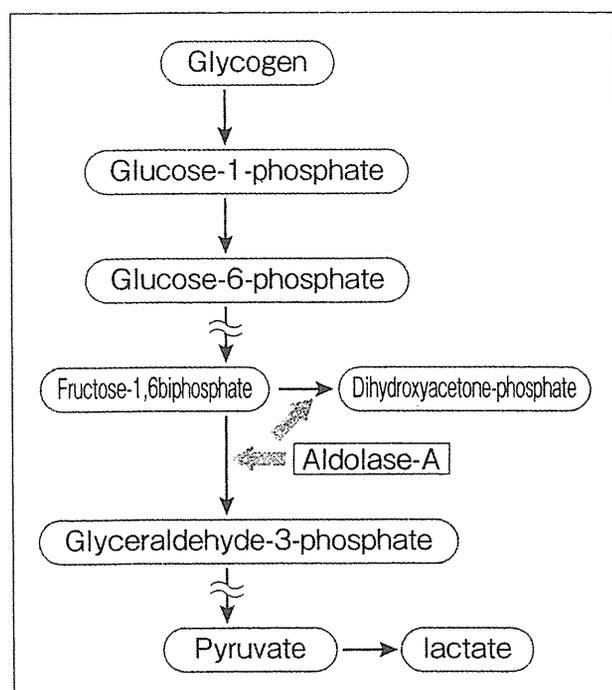


図 1 解糖系と aldolase-A の作用部位

Aldolase-A は赤血球、骨格筋では ATP 産生に必要な嫌気性解糖経路にある酵素で、それが欠損することで、赤血球では膜の機能低下をきたし溶血を引き起す。また骨格筋では ATP 供給不全のため筋崩壊が起こり、高 CK 血症、横紋筋融解症を呈する。本症では横紋筋融解症を引き起す誘因として発熱が特徴で、運動により筋崩壊が誘発されるかどうかについては不明である。これはこれまでの報告例が幼児例に多いため、年齢的に運動負荷がまだ十分なされていないことも考えられ、今後症例の経過を見ていくことで、運動負荷でも筋崩壊が誘発される可能性はある。発熱は代謝を亢進させ、筋細胞での ATP 必要量が増加することが予想される。おそらくこの必要量に対して十分な ATP 供給ができないために発症すると考えられる。発熱などで高 CK 血症、横紋筋誘拐が誘発される筋型糖原病としては、幼児期の糖原病 V 型 (McArdle 病) でも報告されている。

臨床症状、病型

溶血のみが症状である溶血型^{1)~3)}と溶血と筋症状を示す混合型がある。本症は比較的まれな欠損症で、現在までに 6 例の報告があるのみである。溶血型は 3 例、混合型は 3 例の報告がある。本欠損は 1971 年 Beutler ら¹⁾により非球状赤血球性溶

表 1 混合型 aldolase-A 欠損症報告例の比較

症例	性別	筋力低下	溶血性貧血	発達遅滞	CK	Hpt-G	誘発因子	Aldolase 活性		遺伝子変異	アミノ酸変化
								赤血球	筋肉		
1 ⁴⁾	男	+	+	軽度	186, 2,620	低下	発熱 > 運動 > 全身麻酔	4%	10.7%	c.619G>A	Glu206Lys
2 ⁵⁾	女	+	+	-	13,800		発熱	14%		c.931C>T c.1037G>A	Arg303X Cys338Tyr
3 ⁶⁾	男	+	+	-	361 ~ 83,268	低下	発熱		3%	c.962T>C	Leu321Pro

Hpt-G: haptoglobin, CK: creatine kinase

血性貧血の原因として初めて報告された。筋症状を併存する混合型の初めての報告は Kreuder ら⁴⁾によるもので、新生児黄疸があり、光線療法、交換輸血がされていた。その後も溶血性貧血のため、輸血が繰り返されている。その後同様の症例が Yao ら⁵⁾、大城(杉江ら)⁶⁾によって報告が続いた。表 1 に混合型 3 例の比較を示した。新生児黄疸、溶血性貧血ため光線療法、交換輸血が、貧血に対しての輸血などが行われている点、また発熱を誘因にして再発性に横紋筋融解症を発症している点が共通している。このように臨床症状の経過は 3 例とも比較的単一で共通した症状を有している。発達は正常ではあるが、軽度の筋力低下が認められる例もある。Yao の症例は年齢が上がるごとに横紋筋融解症の再発が顕著になり、生後 54 か月で腎不全と消化管出血で死亡している。大城らの症例では乳幼児期に横紋筋融解症の再発が多く、その後頻度は減っている。これは乳幼児期には発熱伴う感染症の機会が多いことが一因と考えられる。

臨床検査および診断と鑑別診断

本症の特徴は溶血性貧血と CK 高値、横紋筋融解症という臨床症状の組み合わせである。特に発熱時に CK 上昇がみられ、溶血性貧血の所見として、Hb の低下、総ビリルビンの増加(間接型の増加による)、ハプトグロビンの低下を認める場合に本症の可能性を考える。鑑別診断では溶血症状を示す筋型糖原病として、糖原病 VII 型(Tarui 病)、糖原病 IX 型(phosphoglycerate kinase 欠損症)があるが、この 2 病型は運動により筋症状が誘発される事が主体であり、一方 aldolase-A 欠損症では黄疸、溶血性貧血の程度がより強く、発熱で筋

症状が誘発される点などで臨床経過が異なる。

治療と予後

特異的な治療法はないが、1 例は横紋筋融解症の合併症である腎不全、高カリウム血症で死亡していることから、横紋筋融解症を予防することが重要である。とくに現在までの報告では発熱が誘因となることが多いので、発熱の原因となる感染の機会を減らすために、乳幼児期の予防接種を受けて既知の感染症を予防すること、発熱時は筋細胞での ATP 必要量の増加が予想されることから、解熱剤、クーリングなどで高熱になることを避けるように対応をすることが必要である。

文献 (* 重要文献)

- 1) *Beutler E, et al.: Red cell aldolase deficiency and hemolytic anemia: a new syndrome. *Trans Assoc Am Physicians* 86: 154-166, 1973
- 2) Miwa S, et al.: Two cases of red cell aldolase deficiency associated with hereditary hemolytic anemia in a Japanese family. *Am J Hematol* 11: 425-437, 1981
- 3) Kishi H, et al.: Human aldolase A deficiency associated with a hemolytic anemia: thermolabile aldolase due to a single base mutation. *Proc Natl Acad Sci USA* 84: 8623-8627, 1987
- 4) *Kreuder J, et al.: Inherited metabolic myopathy and hemolysis due to a mutation in aldolase A. *New Eng J Med* 334: 1100-1104, 1996
- 5) Yao DC, et al.: Hemolytic anemia and severe rhabdomyolysis caused by compound heterozygous mutations of the gene for erythrocyte/muscle isozyme of aldolase, ALDOA (Arg303X/Cys338Tyr). *Blood* 103: 2401-2403, 2004
- 6) 大城誠ら (unpublished data)

杉江秀夫¹⁾、杉江陽子²⁾

¹⁾自治医科大学小児科, ²⁾浜松医科大学小児科

各論 I

4. 各疾患について

13

糖原病 XIV 型

ホスホグルコムターゼ (phosphoglucomutase) 欠損症

▼ 疾患の要点

- ・ 常染色体劣性の遺伝性疾患で、嫌気性解糖の phosphoglucomutase-1 (PGM1) の欠損による。
- ・ PGM1 がほとんどの臓器に発現していることにもよるが乳幼児期発症の症例では症状が多彩な傾向があり、成人期の症例では筋症状として横紋筋融解症報告され、運動不耐型の筋型糖原病の症候を示す
- ・ 近年 Congenital disorder of glycosylation (CDG) の一原因として PGM1 の欠損が報告され、CDG1T と分類されている。肝機能障害、高CK、小奇形など多彩な症状を示す。知的には正常のものも報告されている

■ 欠損酵素：ホスホグルコムターゼ 1； phosphoglucomutase 1, EC 5.4.2.2

■ 遺伝情報：PGM1, 染色体部位 1p31.3

■ 遺伝形式：常染色体性劣性遺伝

■ OMIM #612934

代謝障害の病態

ホスホグルコムターゼ (PGM) 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) の相互変換に関わる酵素 (図 1) で、グリコーゲンが分解され、リン酸化された中間体がステップ 2 の解糖経路に流入する部分に存在している。多くのアイソザイム (PGM1, PGM2, PGM3, PGM4, PGM5) がある性質を利用して、人類遺伝学上の重要な遺伝マーカーとしても利用されている。本酵素欠損症の症例報告は極めて少なく、疾患頻度などは不明である。アイソザイムはそれぞれ異なる染色体部位に遺伝子座位を持っている。PGM1 は 1p31, PGM2 は 4p14, PGM3 は 6q14.1-15, PGM5 は 9p21 で、PGM4 の遺伝子座位は不明である。各アイソザイムは、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。その中でも白血球、肝臓、腎臓、筋肉の PGM 活性は PGM1 がほとんどを占め (約 80 ~ 95%)、残りは PGM2 活性と PGM3 活性であるが、PGM3 活性はごくわずかである。PGM4 は人乳中に存在し、PGM5 はい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¹⁾。

5 種類の PGM アイソザイムのうち重要なのは広く臓器に分布しその活性の大部分を占める PGM1 であることから、PGM1 に関する報告が圧倒的に多い。また PGM1 はサイトゾールで glycosylation にかかわるため、その欠損で congenital disorder of glycosylation (CDG) の原因の一つとして CDG1T (OMIM #614921) と分類され注目されている。

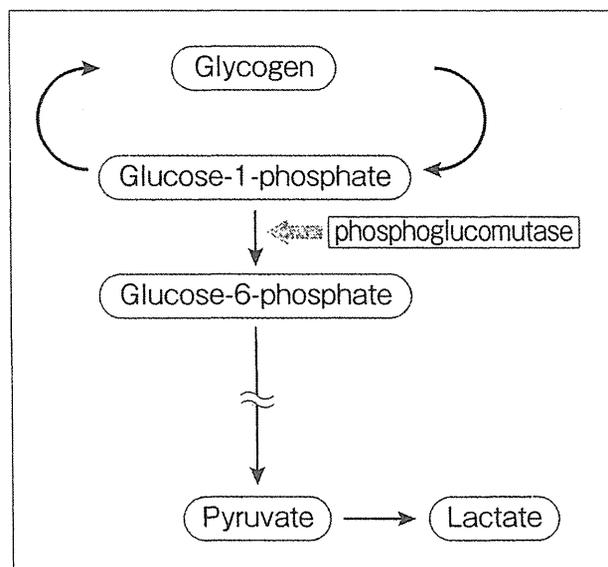


図 1 phosphoglucomutase の解糖過程における酵素作用部位

CDGIT では高CKも見られ、筋の障害も認められている²⁾³⁾

臨床症状, 病型

現在までに8例(CDGITの3例を含む)の報告がある(表1), 必ずしも単一の症候を呈していないため病型の分類は明らかでない。ここでは筋症状を示す5例について個々に記述する。

最初の報告は4歳男児で、歩行障害と腓腹筋の肥大を示した症例で、筋にグリコーゲンの蓄積が認められている⁴⁾。2例目は17か月の男児で、肝腫大を呈し、生検肝、生検筋でPGM活性がそれぞれ正常の15%, 30%と低下していた⁵⁾。3例目は5か月乳児で、嘔吐、意識障害に肝障害も伴った発作を再発していた例で、臨床的Reye症候群と診断した。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、組織化学的にはグリコーゲンの蓄積と、生化学的には筋PGM活性が11%と著明に低下していた。*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。また筋の二次性のカルニチン低下も伴っていた⁶⁾

4例目は38歳男性で筋脱力、歩行障害が認められ、阻血下前腕運動負荷試験で乳酸の上昇を認めず、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活性が正常の15%であった⁷⁾。5例目は35歳の男性で、再発性の横紋筋融解症が認められる症例で、奇妙なことに阻血下前腕運動負荷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活性は1%と著減していた。遺伝子検索では複合ヘテロでThr115Alaとsplice donor siteの変異が認められた⁸⁾。しかし血球の酵素活性が欠損しているにもかかわらず無症状な個体もあり⁹⁾、今後PGM欠損症の症例の蓄積が望まれる。

臨床検査および診断と鑑別診断

PGM欠損症はまれで、症状も幅広いので臨床的に診断をすることは困難である。しかし筋症状は共通して認められるので、何らかのミオパチーを疑うことが必要である。横紋筋融解をきたす症例では現在、糖原病XIVと位置付けられているので、運動不耐で発症する横紋筋融解症をきたす筋型糖原病の原因の鑑別の一つとして考慮しておく必要がある。なお*in vitro*ではG-1-PとG-6-Pで乳酸生成のブロックがあるにもかかわらず、*in vivo*の阻血下前腕運動負荷試験で乳酸上昇をきたす理由は不明であるが、臨床検査では、解糖系異常を見落とす可能性があるので注意が必要である。

表1 Phosphoglucomutase 欠損症

	性別	年齢	症状	家族歴	筋力低下	肝腫大	その他	低血糖	筋グリコーゲン	阻血下運動負荷	PGM活性	文献
1	男	4歳	歩行障害	-	+	-	腓腹筋肥大	?	増加	乳酸軽度上昇	低下?	文献 ⁴⁾
2	男	17か月	肝腫大	-	-	+	-	?	?	?	15%(肝臓) 30%(筋肉)	文献 ⁵⁾
3	男	5か月	嘔吐、意識障害	-	+	+	魚鱗癖様皮膚	+	増加	?	11%(筋肉)	文献 ⁶⁾
4	男	38歳	筋脱力	-	+	-	魚鱗癖様皮膚、ばち状指、筋萎縮、末梢神経障害	+	増加	乳酸上昇なし	15%(筋肉)	文献 ⁷⁾
5	男	35歳	横紋筋融解症	-	+	?	-	?	増加	乳酸上昇あり	1%(筋肉)	文献 ⁸⁾
6	男	8歳	脳梗塞、心筋症	?	?	?		?	?	?	7%(線維芽細胞)	文献 ²⁾
7	女	16歳	心筋症、易疲労性	-	+ CK上昇	?	Pierre Robin, 口唇口蓋裂	?	?	?	8%(線維芽細胞)	文献 ²⁾
8	男	13歳	易疲労性、低身長	-	+ CK上昇	-	第1鰓弓症候群	-	正常	乳酸上昇なし	20%(線維芽細胞)	文献 ³⁾

治療と予後

表1の症例3ではカルニチンの経口投与が有効であった病態から考慮して、グルコースはhexokinaseでG-6-Pへ返還されて解糖系で利用できることから、経口でグルコースの補充を行うことは不足している基質の補充という観点から効果がある可能性が示唆された。特に運動を始める際に、一定量のグルコースを服用することが良いかもしれない。

文献 (*重要文献)

- 1) 高橋規朗: ホスホグルコムターゼ (PGM). 日本臨床 **53** (増刊号: 広範囲血液・尿科学検査, 免疫学的検査〈中〉): 210-214, 1995
- 2) *Timal S, *et al.*: Gene identification in the congenital disorders of glycosylation type I by whole-exome sequencing. *Hum Mol Genet* **21**: 4151-4161, 2012
- 3) *Pérez B, *et al.*: A novel congenital disorder of glycosylation type without central nervous system involvement caused by mutations in the phosphoglucomutase 1 gene. *J Inherit Metab Dis* **36**: 535-542, 2013
- 4) Thomson WHS, *et al.*: Skeletal muscle glycogenosis: An investigation of two dissimilar cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **26**: 60-68, 1963
- 5) Illingworth B, *et al.*: Glycogen storage diseases, type III, IV and VI. In: Ciba Foundation Symposium: Control of Glycogen Metabolism In: Whelan WJ (ed), pp336-353, Churchill, Livingstone, 1964.
- 6) *Sugie h, *et al.*: Infantile muscle glycogen storage disease: phosphoglucomutase deficiency with decreased muscle and serum carnitine levels. *Neurology* **38**: 602-605, 1988
- 7) 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
- 8) *Stojkovic T, *et al.*: Muscle glycogenosis due to phosphoglucomutase 1 deficiency. *N Engl J Med* **361**: 425-427, 2009
- 9) Takahashi N, *et al.*: Intragenic recombination at the human phosphoglucomutase 1 locus: predictions fulfilled. *Proc Natl Acad Sci USA* **90**: 10725-10729, 1993

杉江秀夫¹⁾, 杉江陽子²⁾

¹⁾自治医科大学小児科, ²⁾浜松医科大学小児科

各論 I

4. 各疾患について

14

糖原病 XV 型

グリコゲニン-1 (glycogenin-1) 欠損症

✓ 疾患の要点

- ・常染色体性劣性遺伝の疾患で、グリコーゲン生成のもとになるプライマーを形成するために必要なグリコゲニンの欠損による
- ・筋力低下、不整脈がみられ現在までにわずか 1 例の報告であるが、今まで見過ごされている可能性があり、今後症例の増加が予想される
- ・筋組織化学では PAS 染色でグリコーゲンの枯渇、1 型筋線維優位、ミトコンドリアの増加が特徴的である
- ・グリコーゲンが同様に枯渇する筋型の糖原病 0 型と類似の病態が考えられる

■欠損酵素：グリコゲニン-1；glycogenin-1；glycosyltransferase, EC 2.4.1.186

■遺伝情報：GYG1, 染色体部位 3q24

■遺伝形式：常染色体劣性遺伝

■OMIM #613507

代謝障害の病態

グリコゲニン(MW37,000)は glycosyltransferase の酵素の性質を有し、グリコーゲン合成の出発点となる蛋白である。最初に glucose-O-tyrosine 結合が生成され(apo-glycogenin-1), その後 α -1, 4 結合のグルコース残基が 8 ~ 13 個ほど結合する (autoglycosylated glycogenin-1) (図 1)。このグルコースが α 1, 4 結合でつながったマルトオリゴ糖がプライマーとなり、UDP-グルコースを用いて

さらにグルコース残基を延長、あるいは枝分かれし、グリコーゲンを生成する。この際にかかわる酵素はグリコーゲン合成酵素と分枝酵素である。したがってグリコーゲンにはグリコゲニンが 1 分子結合している。グリコゲニンには 2 つのアイソフォームがありそれぞれグリコゲニン-1(GYG1), グリコゲニン-2(GYG2)によってコードされている。GYG1 は骨格筋、心筋に発現し、GYG2 は MW66,000 で肝臓に発現している¹⁾²⁾ GYG1 欠損症ではグリコーゲン合成に必要なプライマーが

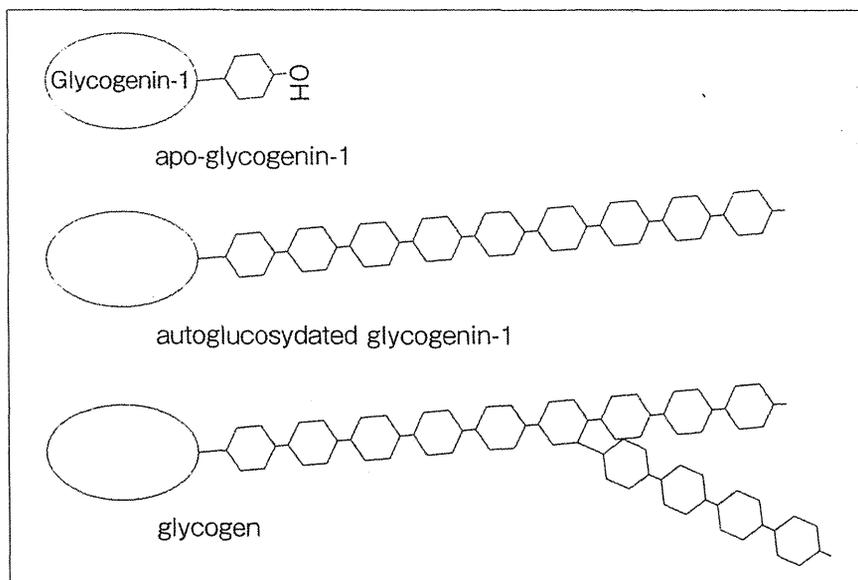


図 1 グリコゲニンとグリコーゲン

できないため、グリコーゲンの生成が障害され、グリコーゲンが組織で枯渇するため、嫌気解糖が進行しない。当然 ATP 供給不全となり筋力低下、心症状が認められる。なお現在までに報告された 1 例ではミオグロビン尿や、横紋筋融解症の合併はない。

臨床症状、病型

現在のところ 1 例のみの報告であるため、特徴的な症状を有するかどうかは症例の蓄積が必要である。

症例は 27 歳男性で運動直後の眩暈と頻脈が主訴である。心室細動となり蘇生を受けている。発達歴は正常であったが、運動による呼吸苦のため、運動は苦手で小児期は同じ年の子どもに比べると走るのは遅かった。上肢筋力は弱く腕立て伏せや懸垂はできなかった。知的発達は正常で、筋痛、筋硬直、ミオグロビン尿を思わせる既往はない。家族歴では父親、父方祖父などが Charcot-Marie-Tooth 病と診断されている。神経学的には頸筋、上肢の近位筋、前脛骨筋の軽度の筋力低下がみられたが、腰帯筋、大腿筋などの下肢近位筋の筋力は正常であった³⁾

臨床検査および診断と鑑別診断

血清 CK は正常である。電気生理学的検査では筋電図では筋原性変化がみられた。循環器系の検査では、心エコーで後壁の軽度肥厚があるのみで、心臓カテーテル検査では血管系の異常は認められなかった。brain natriuretic peptide (BNP) は正常であった。筋生検が行われているが、筋組織化学ではグリコーゲンが枯渇しているため、PAS 染色で染色性が低下していることが特徴的である。またおそらく代償的に、1 型筋線維(ミトコンドリア優位)の占める割合が有意であり、NADH-TR 染色でもミトコンドリアが増加していた。これはグリコーゲンが同様に枯渇する糖原病 0 型でも、類似の組織像を示し興味深い。心筋生検では心筋細胞は肥大しており、中央に PAS 陽性の空胞がみられた。電顕ではその空胞には、ミトコンドリアが散在し、正常グリコーゲンではない un-

structured material が認められた。遺伝子検索ではエクソン 3 の c.248C>T, エクソン 5 の 487delG の複合ヘテロであった。この患者に見られた遺伝子変異の病態について報告されている⁴⁾ ヒトグリコゲニン 1 に対するモノクローナル抗体を用いたグリコゲニン 1 タンパクの解析では、正常では α アミラーゼで消化しないとタンパクのバンドが検出できないのに対し、患者では α アミラーゼで消化しなくても直接このバンドがみられる。これはグリコゲニン 1 欠損症では、グリコゲニンをプライマーとしてグルコースが樹枝状につながった正常のグリコーゲンを形成してないため、抗体が直接露出しているタンパクに結合できるからと考えられる。

診断は、筋組織化学で PAS の低下が認められることからグリコーゲン生成の異常の可能性を見出すことから始まる。鑑別としては、同様に筋のグリコーゲンが枯渇している糖原病 0 型の筋型があるが、いずれも遺伝子診断あるいは筋を用いた酵素診断で判明する。

治療と予後

1 例報告であるため予後、疾患頻度などは不明であるが、報告例では埋め込み型の除細動器を装着している。本疾患ではおそらく不整脈のコントロールがもっとも重要で、ある程度の運動負荷の制限も対応としては必要であろう。これも糖原病 0 型の筋型と類似していると予想される。

文献 (* 重要文献)

- 1) *Hurley TD, et al.: Direct detection of glycogenin reaction products during glycogen initiation. *Biochem Biophys Res Commun* 348: 374-378, 2006
- 2) Barbetti F, et al.: The human skeletal muscle glycogenin gene: cDNA, tissue expression and chromosomal localization. *Biochem Biophys Res Commun* 220: 72-77, 1996
- 3) *Moslemi AR, et al.: Glycogenin-1 deficiency and inactivated priming of glycogen synthesis. *N Engl J Med* 362: 1203-1210, 2010
- 4) Nilsson J, et al.: Molecular pathogenesis of a new glycogenosis caused by a glycogenin-1 mutation. *Biochim Biophys Acta* 1822: 493-499, 2012

杉江秀夫¹⁾, 杉江陽子²⁾

1) 自治医科大学小児科, 2) 浜松医科大学小児科

各論Ⅶ

1

1. Brody disease (Brody myopathy)

Brody disease (Brody myopathy)

▼ 疾患の要点

- ・ 常染色体劣性遺伝で、*ATP2A1* 遺伝子の突然変異により、骨格筋の筋小胞体の SERCA1 活性が低下し、 Ca^{2+} の再取り込みができないことで生じる
- ・ 速い運動をした時、筋弛緩の遅延が生じ、しばらくすると自然と改善する
- ・ 筋病理はほぼ正常である
- ・ 診断は臨床症状で行う
- ・ SERCA1 の活性が減少するが、*ATP2A1* の突然変異がない Brody syndrome という概念が提唱されている

■ 欠損酵素：sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase SERCA1 EC 3.6.3.8

■ 遺伝情報：*ATP2A1*，染色体 16p12.1-12.2

■ 遺伝形式：常染色体劣性遺伝

■ OMIM #601003

代謝障害の病態

筋の収縮、弛緩は、T管とそれに隣接する筋小胞体が担っている。T管の細胞膜には、電位依存性 Ca^{2+} チャンネル(ジヒドロピリジン受容体)があり、脱分極により開口する。一方、T管に接する終末槽の膜にも Ca^{2+} チャンネル(リアノジン受容体)がある。これは、開口により筋小胞体内の貯蔵 Ca^{2+} を細胞質に放出する Ca^{2+} 放出チャンネルである。筋小胞体の膜には、 Ca^{2+} ATPase [SERCA : sarco(endo)plasmic reticulum Ca^{2+} ATPase] が豊富に存在する。SERCA は、筋小胞体内に Ca^{2+} の再取り込みを行う。活動電位による細胞膜の脱分極がT管に沿って伝播し、ジヒドロピリジン(dihydropyridine: DHP)受容体を開口し、その開口により、リアノジン受容体が開口する。その結果、筋小胞体に蓄積された Ca^{2+} が放出され、細胞質内の Ca^{2+} 濃度が上昇する。この Ca^{2+} の増加が筋収縮を誘発する。一方、筋肉の弛緩は、細胞質内の Ca^{2+} が SERCA により筋小胞体に再度取り込まれ、細胞質の Ca^{2+} 濃度が低下することにより引き起こされる¹⁾²⁾ (図1)。

筋肉には、遅筋(Type1)と速筋(Type2)がある。遅筋は収縮、弛緩がゆっくりで、持続的に一定の頻度で活性化され、一定の筋張力を維持すること

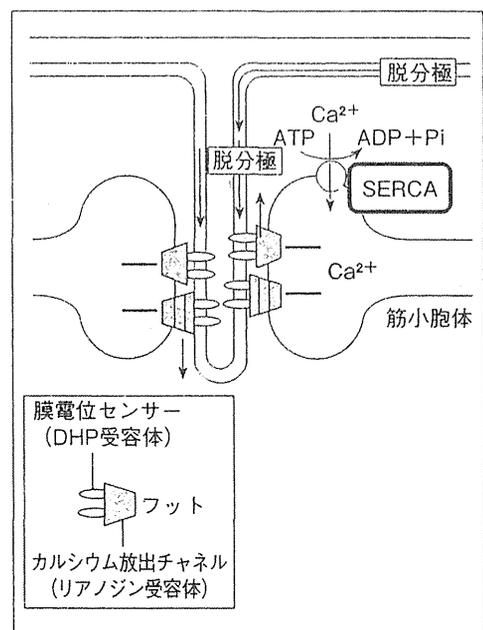


図1 T管と筋小胞体とSERCAの関連
細胞膜からはT管に伝わった脱分極は、膜電位センサー(DHP受容体)を開口させ、その構造変化で筋小胞体の Ca^{2+} 放出チャンネル(リアノジン受容体)から Ca^{2+} が放出して筋が収縮する。再分極により Ca^{2+} ATPase (SERCA) により再び筋小胞体内に Ca^{2+} が取り込まれ、筋は弛緩する。

(飯野正光：標準生理学，第7版，医学書院，pp112-132, 2009 を改変)

ができる(例:姿勢維持など)。速筋は、収縮、弛緩が早く、短時間に大きな張力を発生する(例:走る、ジャンプするなど)。また、SERCAにもSERCA1とSERCA2の2つのタイプがある。SERCA1は骨格筋の速筋に優位に存在し、SERCA2は骨格筋の遅筋や心筋線維の遅筋に優位に存在する。

Brody diseaseは、ATP2A1の突然変異によって、SERCA1の活性が減少する疾患である。SERCA1活性の減少の結果、筋収縮後の細胞間のCa²⁺濃度が上昇している時間が延長するため、骨格筋の筋弛緩が遅れる³⁾。Brody diseaseは、SERCA1の変異のみのために生じるため、心臓の合併症はない。

臨床症状, 病型

1969年Brodyが強度な運動や突然の早い運動時に、痛みを伴わない筋れん縮や運動時の筋弛緩の機能障害に特徴づけられる症例を初めて報告し、Brody diseaseと定義した⁴⁾。罹患率が10,000,000分の1のまれな遺伝疾患である³⁾。

2002年にMacLennanがSERCA1の活性が減少し、ATP2A1の突然変異があるBrody diseaseと、SERCA1の活性が減少するが、ATP2A1の突然変異がないBrody syndromeとを区別されることを提案し⁵⁾、現在両疾患について比較検討されている。

1 臨床症状

Brody diseaseの主な臨床症状は、急な運動を行った時の、筋弛緩の遅れである。筋の収縮と弛

緩を繰り返す運動や寒い環境で症状は悪化する。これらの症状は通常数分休んだ後に自然と改善する³⁾⁴⁾。症状と特徴を表1に示した。初期症状は、筋攣縮、筋肉痛、筋肉の硬直および易疲労性であり、筋弛緩の遅延を示さない例も報告されている。その後の症状としては、運動誘発性の筋硬直、筋力低下が多い³⁾。

2012年にVoermansがBrody diseaseの症例報告についてまとめた結果によると³⁾、82%が年間で症状が進行した。合併症については、報告された17症例のうち、1例にてんかん、1例に軽症の脳卒中、2例に甲状腺機能低下症が合併していた。神経学的所見では、持続的な力強い眼瞼閉鎖および/または両手を力強く握った後に筋弛緩の遅延は観察されるが、反復的な収縮の後には筋弛緩の遅延は観察されなかった。また、パーカッションミオトニアは見られなかった。またスポーツをしていなくても、軽度の筋肉の肥大を持っていた³⁾。

2012年にVoermansらはBrody diseaseとBrody syndromeの症例報告をまとめ、臨床症状など違いを調べた³⁾(表2)。Brody diseaseは運動時の筋硬直があり、運動負荷時の筋弛緩までの遅延が典型的である。また、10歳までの早期発症例が多い。それに比べ、Brody syndromeは筋肉痛をきたすことが多い。その他の症状では両者で違いはなかったと報告している。

2 遺伝形式

1996年に、染色体16p12.1-12.2にあるATP2A1の突然変異(欠失、ミスセンス、フレームシフト、ナンセンス突然変異)がBrody diseaseを起こし、常染色体劣性であることが判明した⁶⁾。

表1 Brody diseaseの特徴

特徴	補足
幼児での発症	10歳までの発症が多い
運動時の筋硬直	強度の強いまたは突然の早い動きの間に生じる筋硬直で、数秒休むもしくは運動を中止することで症状は消失する 四肢、足指に多い
骨格筋の外形、筋力、筋緊張、正常ほとんどの筋群で起こる	運動時の筋弛緩の遅延反応が四肢、顔面、顎でみられる
筋硬直による筋痛はない	
寒い環境で悪化する	筋弛緩するまでの時間が延長する
筋肉痛	頻度は低い 四肢で優位に生じる
筋電図では異常がない	

(N.C.Voermans 2012 改変)

表2 Brody disease と Brody syndrome の違い

症 例	臨床症状					身体所見			遺 伝		検査所見			
	下発症が10歳以下	強運動による筋	筋攣縮	筋痛	あり全身の筋症状	あり治療薬の効果	筋力低下	弛緩の遅延	筋収縮後の筋	寒い環境での悪化	常染色体劣性遺伝	筋電図		筋生検
												クレーゼチンキナールゼ上昇	異常(+)	
Brody disease (n=11)	10/11	11/11	5/5	3/8	7/7	0/2	4/10	11/11	0/2	11/11	3/6	3/6	1/8	0/4
Brody syndrome (n=27)	5/23	24/27	20/27	23/24	12/22	9/11	9/24	5/25	1/18	9/25	7/23	3/10	7/12	4/6
*P 値	0.002	n.s.	n.s.	0.0015	0.029	n.s.	n.s.	<0.0001	n.s.	0.005	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

*Fisher exact test (two-tailed)

n.s.: not significant

(Voermans NC, et al.: Brody syndrome: a clinically heterogeneous entity distinct from Brody disease: a review of literature and a cross-sectional clinical study in 17 patients. *Neuromuscul Disord* 22(11): 944-954, 2012 を改変)

臨床検査, 診断

臨床生化学検査では, 血清 CK 値は上昇しない. 筋電図は, 軽度から中等度の筋原性変化を示す. 筋収縮時に筋電図の動きがなくなる例もあるが, 正常の例が多くを占める. 筋生検の組織学的分析では, 筋線維のモザイク構造は保たれていて, Type1 と Type2 の分布は正常のことが多い. ただし Type2 の線維または Type1 の線維のいずれかが有意を占める例も報告されている. 時に中心核の増加と少数の壊死性線維を含む症例も報告されている³⁾.

大腿四頭筋の筋生検において, SERCA1 活性は, Brody disease では健常人の2~50%ほどであると報告されている³⁾

診断は, 臨床症状で行い(表1), *ATP2A1* の突然変異の有無によって, Brody disease か Brody syndrome の鑑別を行う.

治療と予後

治療は, 筋強直に対してダントロレンとベラパミルとクロナゼパムを使用する. しかし, 無効か副作用(筋力低下, うつ症状, 不定愁訴)のため中止することも多い³⁾⁷⁾. 筋肉痛や筋れん縮に対して鎮痛薬(パラセタモール, イブプロフェン, ترامドール, ナプロキセン)を使用することがある³⁾.

症状が日常生活に大きく影響する. 重度な疲労があり, 休息を必要とすることもある. 終日の労働が難しいこともある場合は, 移動には車椅子, 歩行器やスクーターを使用する.

文献 (*重要文献)

- 1) *Rossi A E, Dirksen R T: Sarcoplasmic reticulum: the dynamic calcium governor of muscle. *Muscle Nerve* 33(6): 715-731, 2006
- 2) 飯野正光: 標準生理学, 第7版, 医学書院, pp112-132, 2009
- 3) *Voermans NC, et al.: Brody syndrome: a clinically heterogeneous entity distinct from Brody disease: a review of literature and a cross-sectional clinical study in 17 patients. *Neuromuscul Disord* 22(11): 944-954, 2012
- 4) Brody IA: Muscle contracture induced by exercise. A syndrome attributable to decreased relaxing factor. *N Engl J Med* 281(4): 187-192, 1969
- 5) MacLennan DH, Loke JCP: Brody disease associated with defects in a calcium pump. In: Karpati G, editor. "Structural and molecular basis of skeletal muscle disease. Basel: ISN Neuropath 103-105, 2002
- 6) Odermatt, et al.: "Mutations in the gene-encoding SERCA1, the fast-twitch skeletal muscle sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase, are associated with Brody disease." *Nat Genet* 14(2): 191-194, 1996
- 7) Benders AA, et al.: Ca²⁺ homeostasis in Brody's disease. A study in skeletal muscle and cultured muscle cells and the effects of dantrolene and verapamil. *J Clin Invest* 94(2): 741-748, 1994

長嶋雅子, 杉江秀夫
自治医科大学小児科