骨格筋と心筋にglycogenの蓄積を有し 筋phosphorylaseが低下を示した糖原病

福島県立医科大学第一内科

内田 立身◇ 児玉 秋生 竹沢 将俊
木島 幹博 宮崎 吉弘 油井 徳雄
小野 和男 大和田憲司 刈米 重夫

GLYCOGEN STORAGE DISEASE ASSOCIATED WITH GLYCOGEN DEPOSITION IN SKELETAL AND HEART MUSCLE WITH LOW MUSCLE PHOSPHORYLASE ACTIVITY

Tatsumi UCHIDA, MD, Akio KODAMA, MD, Masatoshi TAKEZAWA, MD,
Mikihiro KIJIMA, MD, Yoshihiro MIYAZAKI, MD, Tokuo YUI, MD,
Kazuo ONO, MD, Kenji OHWADA, MD and Shigeo KARIYONE, MD
The First Department of Internal Medicine,
Fukushima Medical College, Fukushima

概要 Glycogen storage diseaseの17才、男子例につき報告する。幼少時より運動が鈍く、疾走が遅れ勝ちで知能低下があつた。14才時、運動時の呼吸困難があり心肥大を指摘される。その後、心不全症状をきたし治療のため入院した。心胸郭比約70%、心室内伝導障害を示唆する心電図変化があつた。GOT, LDH, CPK, 血清および尿クレアチンの増加があり、骨格筋および心筋の生検で双方へのglycogenの沈着を証明した。骨格筋の酵素学的検索では、acid α 1-4 glycosidase正常、phosphorylase低下、phosphorylase kinase正常で酵素異常の点からglycogen storage disease V型 (Mc Ardle病) が考えられるが、従来の報告に比し心症状が余りにも強く、心筋のglycogen代謝、酵素の異常など未知の糖原病の可能性もあり非常に興味ある症例であつた。

緒 言

Glycogen storage disease糖原病はglycogen代謝の異常により、glycogenの蓄積を認める先天性代謝異常で現在VIII型に分類され、13のサブタイプが認められている¹⁾。本症は常染色体性劣性の遺伝形式をとり、臨床症状の上からは肝型と筋型に大別される。前者にはI, III, IV型があり、後者にはV, VII, VIII, X型が属し、幼少時よりミオパチーがある。このうちglycogen storage disease V型はMc Ardle病とも呼ばれ、骨格筋のglycogen phosphorylase欠損を特徴とする。今回、私たち

は、幼少時より心不全症状をきたす男子で心筋および骨格筋にglycogenの沈着を認め筋glycogen phosphorylaseの低下を認めた症例を経験した。本例はMc Ardle病の可能性が考えられるが、従来の報告と異なり心症状があまりに著明で新しい心筋glycogen代謝異常も考えられる珍しい1例であつたので、その詳細につきここに報告する。

症 例

患者： 17才、男子、パン製造従業員。

主訴： 咳嗽、浮腫。

家族歴： 母親は第2子分娩後12日目に死亡、pericarditisとのことであつた。妹 (15才) 心肥大を指摘され、肥大型心筋症と言われたことがある。

表 1. 臨床検査所見 (I)

Urinalysis:		Basophils	1 %	γ -GTP	5 mU/ml
Protein	(+)	Lymphocytes	39 %	ICG	15.5 %
Urobilinogen	(++)	Monocytes	29 %	Urea N	15 mg/dl
Bilirubin	(++)	CRP	+5	Uric Acid	12.7 mg/dl
Feces:	n. p.	Triosorb	38.5 %	Creatinine	0.8 mg/dl
BSR:	1 mm/h	T ₃	1.28 ng/ml	Creatine serum	0.60 mg/dl
Hematology:		T ₄	5.7 ng/ml	urine	2.4 mg/dl
RBCC	390×10 ⁴ / μ l	Biochemistry:			59.5 mg/d
Hb	10.2 g/dl	GOT	141 KU	CPK	477 mU/ml
Ht	29.9 %	GPT	36 KU	Na	141 mEq/l
Retics	24 %	LDH	1,497 WrU	K	4.1 mEq/l
Platelets	23.1×10 ⁴ / μ l	AP'ase	6 KA.U	Cl	99 mEq/l
WBCC	4,000/ μ l	Total Bil.	8.8 mg/dl	Fe	73 μ g/dl
Band form	14 %	Direct Bil.	6.5 mg/dl	TIBC	316 μ g/dl
Segmented	17 %	LAP	228 md/dl		

父方叔父，心疾患で死亡。祖父，脳卒中で死亡。

既往歴： 満期安産であつたが，歩行開始がやや遅かつた(1才5ヵ月)。小学生時，運動は鈍く，疾走では遅れ勝ちであつた。知能低下あり特殊学級にいた。

現病歴： 中学2年生(14才)の秋，50m競争で呼吸困難をきたし，16才時，自転車坂をのぼるさい，呼吸困難を自覚している。昨年1月には自転車通勤のさい途中で必ず休まねばならなくなり，某病院を受診し，心肥大を指摘されたので精査加療のため当科に入院した。心不全として加療をうけ症状は改善したので7月下旬に退院した。11月には再び咳嗽がひどく仕事を休んでいた。最近になつて夜間不眠状態となり，下肢に浮腫が出現してきたため2月4日再入院した。食欲，普通。睡眠不良。便通1日1行。

入院時現症： 体格は纖細。栄養 やや不良。体位 能動的仰臥位。顔貌 苦悶様。皮膚 亜黄疸。脈 120/分，不整。血圧 110/80mmHg。結膜，球結膜，亜黄疸。眼球結膜貧血なし。口唇チアノーゼ様。舌，白苔あり。咽頭，扁桃異常なし。頸部異常なし。リンパ節腫脹認めず。心臓，心尖拍動，第V肋間，鎖骨中線より2横指外方。心濁音界，右 胸骨右縁，上第III肋骨，左 心尖拍動。心音清，雑音聴取せず。肺，打聴診，異常なし。腹部，肝は右鎖骨中線下3横指触知，圧痛あり，

表 2. 臨床検査所見(II)

Serum protein fraction:	LDH isozyme (normal range)
Total protein 5.4g/dl	1 34.68% (20-30)
Albumin 54.7%	2 37.81% (30-38)
α_1 -globulin 5.1%	3 22.02% (22-30)
α_2 -globulin 12.2%	4 3.21% (5-12)
β -globulin 5.0%	5 2.28% (4-11)
γ -globulin 20.4%	CPK isozyme
GTT(75g):	BB 0 % (0-4)
Before 70 mg/dl	MB 2.65% (0-4)
30min. 140 mg/dl	MM 97.35% (96-100)
60 106 mg/dl	Virus antibody titer
90 99 mg/dl	Coxsackie B ₂ 4> (4>)
120 93 mg/dl	B ₄ 8 (4>)
	B ₅ 4> (4>)

脾，腎，触知せず。四肢に浮腫強度。

入院時検査成績(表1，表2)： 入院時の検査成績を表1に示した。異常検査値を示したものは，尿蛋白陽性，ウロビリノーゲン強陽性，ビリルビン陽性。末梢血液所見では軽度の貧血と単球増加を認めた。CRP(+5)。生化学所見では，GOT高値。総ビリルビンとくに直接ビリルビンの増加があつた。LDH，1497WrU(正常174~334)，尿酸12.7mg/dl(正常3.5~7.9)，CPK 477mU/ml(正常10~60)と異常高値を示した。血清クレアチニンは正常であるが，血清クレアチン0.60mg/dl(正常0.17~0.50)，尿クレアチン2.4mg/dl，59.5mg/日(正常10~50)と増加していた。LDHアイ

ソザイムでは心筋、赤血球由来のLDH 1の増加が見られたが、CPKアイソザイムでは平滑筋、脳由来BB、心筋由来MB、骨格筋由来MMの比率は特に変化がなかった。血糖負荷、血清蛋白分画では異常を認めなかった。

その他の検査成績

胸部X線写真(写真1)； 心胸郭比63~75%で心肥大を認める。

心電図(写真2)； 心電図は、I度AVブロックと、広範囲心室内伝導障害を示唆する幅広いQRSを特徴とした。

眼科所見； 特に異常を認めない

精神科所見； 軽度のmental retardationがある。

肝シンチグラム； 軽度の肝腫大を認める。

腹腔鏡所見； 肝は肉眼的に暗赤色ないし黒赤色を呈する。

肝生検所見(写真3)； 軽度の脂肪の沈着は認めるがglycogenの沈着はない。PAS染色陰性。

筋電図所見； 上肢4筋はmyogenic patternを呈した。下肢筋では変化が少ない。

骨格筋生検所見； 写真4のようにglycogenの沈着を認める。ジャスターゼ消化法により消化

写真2. 心電図

写真1. 入院時胸部X線写真。

写真3. 肝生検所見 (HE染色, ×400). 軽度の脂肪の沈着は認めるがglycogenの沈着はない。PAS染色陰性。

され、glycogenの沈着と考えられた。

呼吸機能； 肺活量1,930ml, %肺活量49.1%, 1秒量1,600ml, 1秒率82.9%, 拘束性障害を認める。

心筋シンチグラフィ； 左室、心尖部、側壁に欠損像、右室にも放射能の集積があり、肥太像

写真4. 骨格筋生検所見。上： HE染色(×400)。中： PAS染色。陽性。下： PAS陽性物質がジャスターゼ消化法で消化され、グリコーゲンの沈着であることがわかる。

である。

心エコー所見： 著明な左室壁の肥厚があり、中隔は右室側に張り出している。流入、流出のさいの閉塞はないが、右室壁はきわめて狭小化している(写真5)。

色素希釈法： 心拍出量は低下しているが、逆流、シャントは認めない。

写真5. 心エコー図(入院1年前)。左室壁、中隔の肥厚が著明である。

心室造影所見： 右室造影で中隔の顕著な肥厚がみられる。前壁、側壁には肥厚がない。左室造影では左室肥大と左室hypokinesisがある。

心筋生検所見(写真6)： 心筋生検は右室造影のさいに施行した。組織学的に心筋は空泡変性が目立ち、空泡内にPAS陽性物質の沈着が認められる。

骨格筋酵素活性： 1) Acid α 1-4 glucosidase (東北大小児科成沢による)。患者 $0.148 \mu\text{mol}$ of maltose hydrolyzed/min 1g (対照 $0.140, 0.102, 0.073$)で低下を認めずglycogen storage disease II型は否定された。

2) Phosphorylase活性(福井医大生化学山村による) glycogen phosphorylase (phosphorylase b) に5'AMPを添加するとブロムチモールブルー(BTB) 結合能が増加することを利用して測定した。患者10分 $1.13 \mu\text{mol}/\text{mg}$ (対照 $6.71 \mu\text{mol}/\text{mg}$) 20分 $3.09 \mu\text{mol}/\text{mg}$ (対照 12.6) でcontrolを100%としたとき21%と低下していた。

3) Phosphorylase kinase活性(山村による)。
①外因性筋phosphorylase bを用いたとき患者5分、 $11.2 \mu\text{mol}/\text{mg}$ (対照 $8.6 \mu\text{mol}/\text{mg}$) 10分 $15.6 \mu\text{mol}/\text{mg}$ (対照 $15.1 \mu\text{mol}/\text{mg}$)。②内在性患者phosphorylaseを用いるとphosphorylase kinase

写真 6. 心筋生検所見。上： HE染色（×400）空胞変性が目立つ。中： PAS染色（×400）空胞内にPAS陽性物質の沈着が認められる。下： ジャスターゼ消化法により陽性物質は消化され、グリコーゲンの沈着であることがわかる。

活性は1/10以下で、ATP-Mg⁺⁺を加えても1/10以下、in vivoではほとんど作用しないと考えられる。

以上の所見より glycogen phosphorylase の低下が見られた。

入院後の経過： 入院時、心不全症状が強く furosemide, spironolactone が投与された。入院

時、PaO₂ 81.5mmHg, PaCO₂ 31.2mmHg, pH 7.479。2月7日には肝を6横指触れ、左心機能の著しい低下が見られるようになったので、digoxin 0.125mgが追加された。2月17日より胸部に異常陰影を生じ、20日より39℃の発熱、ラ音を聴取、咳嗽強度となった。3月13日、朝食後、突然、心停止ついで呼吸停止、剖検は許可されなかった。

考 案

Glycogen storage diseaseは先天性糖代謝異常症の一つで、肝・筋その他の臓器のglycogenが量的・質的に異常な状態とされ、glucose-6-phosphatase欠損を有するI型（von Gierke病）、 α -1,4-glucosidase欠損を有するII型（Pompe病）などが知られている¹⁾。昭和56年度の厚生省小児慢性疾患研究班、代謝蓄積症の実態調査によると²⁾、glycogen storage disease 242例が集められ、I型 von Gierke病116例、III型 Forbes病36例、VI型 Hers病28例、II型 Pompe病27例などとなっている。本例は骨格筋の酵素定量で筋 phosphorylase 低下を認めたが、骨格筋 glycogen phosphorylase 欠損は glycogen storage disease V型、Mc Ardle 病とよばれ、上記で8例が、最近の北川らの調査で9例が集計されている³⁾。本邦における Mc Ardle 病は1975年糸山ら³⁾の報告を最初に宇野ら⁴⁾、嶺尾ら⁵⁾の報告があり、北川らによれば9例の本症のうち phosphorylase 欠損7例、phosphorylase kinase 欠損2例となっている⁶⁾。

Glycogen storage diseaseの臨床症状は、骨格筋に関するものが主体であり、運動時に発現するとされている。すなわち筋拘縮、筋硬直に抗して運動を続けると突然に症状が改善する second wind とよばれる現象、ミオグロビン尿、阻血下前腕運動負荷試験後の乳酸生成障害があげられる。本症例では病歴に筋の脱力感を来してはいるが、心不全による症状が前景に出ていることが特徴であつた。しかし臨床検査成績では Mc Ardle 病に見られる血清 CPK, GOT, LDH 濃度が上昇しており、ブドウ糖負荷試験は正常であつた。Mc Ardle 病の診断に最も多く行なわれる阻血下運動時の乳酸測定は、glycogen storage disease が疑われた 2

回目の入院で重篤のため施行できなかった。

本例は福井医大山村らにより骨格筋, phosphorylase活性の正常の1/10の低下, phosphorylase kinaseは正常であることが認められた。この所見はMc Ardle病に合致する所見であるが, Schmidによると⁷⁾, 骨格筋生検標本によるMc Ardle病の生化学的变化の特徴は, ①筋肉内glycogen量の増加, ②uridine diphosphate glucoseよりglycogen合成の亢進, ③glycogenより乳酸への変換の低下, ④筋phosphorylase活性の低下, ⑤phosphorylase kinase活性の正常の特徴を有し, 筋phosphorylase欠損によりglycogenのglucose-1-phosphateさらに乳酸への変換が障害されており, 本例においても①③⑤の所見に合致しMc Ardle病の可能性がある。しかし, 本症例は現在までに報告されているMc Ardle病と異なり, glycogenの心筋への沈着が認められ, またmental retardationが認められた。本症例の心病変は心肥大が著明で(心胸郭比63~75%), 心電図上広範な心室内伝導障害を示唆する所見があり, 心拍出量は低下し左心不全を呈していた。Mc Ardle病においては現在までの報告で, 骨格筋以外, 肝・腎・心・脳の異常はほとんど認められていない⁸⁾。本症例では心筋生検を施行し, PAS陽性物質の沈着とジャスターゼ消化法により沈着物がglycogenであることを確認した。心症状を呈したMc Ardle病は, わずかにRatinovら⁹⁾の1例のみで, 洞性徐脈, 第1度AVブロック, V_2V_3 のT波の逆転と高電位の心電図異常を認めているが, 本例ほど心症状が強くない。本例は確かに筋phosphorylaseの低下はあるが, 従来の報告に比べ心症状があまりにも強いのでMc Ardle病であるとするには問題が残るところである。心筋のグリコーゲン代謝酵素の特異的異常症など未知の疾患の可能性もある。本例は, 残念ながら剖検が許可されず心筋のglycogen代謝の検索は進められなかったが, 今後の症例でこれらの検索が期待される。垂井によれば¹⁰⁾, 心筋と骨格筋では筋phosphorylaseに共通する部分があつて, 仮にMc Ardle病としても心筋phosphorylaseに部分欠損をきたし

ても不思議ではないとしているが, 現在, かかる症例の報告がないのでMc Ardle病と確診し難いと考えられる。

本例では筋硬直, second wind, ミオグロビン尿などの筋症状を欠く点についてSchmidらは¹¹⁾¹²⁾, 本症の病期分類として小児期, 思春期は易疲労性を訴えるのみで, ミオグロビン尿を伴う激しい筋硬直は20才台以後に見られることをのべており, 16才の本症例は筋症状を発現していなかったのかもしれない。本症例ではmental retardationをも認めているが, Cornelio¹³⁾, Mahmud¹⁴⁾らもmental retardationの例を報告し脳内phosphorylase活性も正常の20%の抑制が認められたとしているが, mental retardationに関係するか否かは不明である。

結 語

Glycogen storage diseaseの1例を報告した。本例は筋力低下と心不全症状があり, 骨格筋および心筋内へのglycogen沈着が認められた。骨格筋phosphorylase活性は低下し, phosphorylase kinase活性は正常であつた。本例は, 骨格筋内glycogen沈着に加え, 心筋内沈着とこれに伴う心不全があり, さらに知能低下も合併しており酵素検索からglycogen storage disease V型(Mc Ardle病)が考えられるが, 心症状が余りにつよく, 従来の記載にない非常に興味ある症例である。

謝辞 本症例の筋肉内酵素活性を測定して戴いた, 福井医科大学生化学 山村博平教授, 東北大学小児科 成沢邦明助教授に深謝します。

文 献

- 1) Sidbury JB: The glycogen storage disease. Text Book of Medicine (Cecil) 15th ed, p1999.
- 2) 北川照夫, 他: 代謝蓄積症の実態と予後に関する研究. 厚生省小児慢性疾患研究班報告書, 代表, 北川照夫, 昭和56年, 57年.
- 3) 糸山泰人, 他: McArdle病—本邦第1例目の臨床的, 筋電図学的及び組織学的検索— 臨床神経 15: 450, 1975.
- 4) 宇野英明, 他: McArdle病の1例. 症例および電解質代謝の検討. 日内会誌 68: 768, 1975.
- 5) 嶺尾郁夫, 他: 糖原病V型(McArdle病)の1症例. 糖尿病 25: 717, 1982.
- 6) 大谷宜伸, 他: Phosphorylase活性化機構の障害

- による筋型糖原病の 1 例, 日小児会誌 85 : 1072, 1981.
- 7) Schmid R and Hammaker L: Hereditary absence of muscle phosphorylase (McArdle syndrome). *New Engl J Med* 264 : 223, 1961.
- 8) 河野典夫: 糖原病V型. 代謝 19 : 456, 1982.
- 9) Ratinov G, et al: McArdle syndrome with previously unreported electrocardiographic and serum enzyme abnormalities. *Ann Intern Med* 62 : 328, 1965.
- 10) 垂井清一郎: 糖原蓄積病V型. 代謝 8 : 1222, 1971.
- 11) Schmid R and Mahler R: Chronic progressive myopathy with myoglobinuria : Demonstration of a glycogenolytic defect in the muscle. *J Clin Invest* 38 : 2044, 1959.
- 12) Engel WK, et al: Late onset type of skeletal-muscle phosphorylase deficiency. A new familial variety with completely and partially affected subjects. *New Engl J Med* 268 : 135, 1968.
- 13) Cornelio F, et al: Congenital myopathy due to phosphorylase deficiency. *Neurology* 33 : 1383, 1983.
- 14) Mahmud MZ, et al: Myophosphorylase deficiency (McArdle's disease): Report of a family. *Can J Neurol Sci* 3 : 175, 1976.
-