

原 著

## 福山型先天性筋ジストロフィーにおける糖代謝

<sup>1</sup>東京都立府中療育センター小児科<sup>2</sup>東京女子医科大学医学部小児科学（主任：大澤眞木子教授）<sup>3</sup>東京都児童相談センター<sup>4</sup>東京女子医科大学附属遺伝子医療センターコミネ 小峯<sup>1,2</sup> サトシ 聡<sup>1,2</sup> コダイラ 小平かやの<sup>3</sup> イケヤキ ヨコ 池谷紀代子<sup>2</sup> サイトウカ ヨコ 斎藤加代子<sup>2,4</sup> オオサワ マキコ 大澤眞木子<sup>2</sup>

（受理 平成25年1月7日）

## Glucose Metabolism in Patients with Fukuyama Congenital Muscular Dystrophy

Satoshi KOMINE<sup>1,2</sup>, Kayano KODAIRA<sup>3</sup>, Kiyoko IKEYA<sup>2</sup>,  
Kayoko SAITO<sup>2,4</sup> and Makiko OSAWA<sup>2</sup><sup>1</sup>Department of Pediatrics, Metropolitan Fuchu Medical Center for the Disabled<sup>2</sup>Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University School of Medicine<sup>3</sup>Tokyo Child Guidance Office<sup>4</sup>Institute of Medical Genetics, Tokyo Women's Medical University

Fukuyama congenital muscular dystrophy (FCMD) is the second most common muscular dystrophy of childhood in Japan. These patients develop many complications over the long-term, including frequent hypoglycemic episodes. The mechanism of this is not clear, although ketotic hypoglycemia in older healthy infants is common. This study examined the mechanism of hypoglycemia in FCMD. We performed glucagon, alanine, and glucose tolerance tests in four patients with FCMD who suffered from episodes of ketotic hypoglycemia, to study the hepatic reserve, gluconeogenesis, and glucose tolerance in FCMD. In one case, glycogenolysis and gluconeogenesis did not occur, but ketone metabolism was thought to be accelerated. We also analyzed the age, blood sugar (BS), body mass index (BMI), and creatine kinase (CK) of patients with FCMD and other muscular dystrophies who developed ketosis in the 10 years from 1987-1997. The CK level decreased as patient age increased. Hypoglycemia occurred in patients who had a low BMI. To avoid hypoglycemic attacks, these patients should ensure that they eat a regular diet.

**Key Words:** Fukuyama congenital muscular dystrophy, glucose metabolism, ketotic hypoglycemia

## 緒 言

ケトン性低血糖は、一般的に幼児期に認められ、食欲不振や嘔吐を伴うときにグリコーゲン分解ができなくなることで惹起されると考えられている<sup>1)~4)</sup>。小児期の筋ジストロフィー<sup>5)~7)</sup>の中で、日本では2番目に多く見られる福山型先天性筋ジストロフィー (Fukuyama congenital muscular dystrophy : FCMD) は、顔面筋罹患や中枢神経の形成不全などが特徴とされている<sup>8)~10)</sup>。その他にも本症患者の病状を脅かすいくつかの問題点がある<sup>11)12)</sup>が、その中で糖代謝に

ついてはあまり知られていない。

我々は過去にケトン性低血糖症 (ketotic hypoglycemia : KHG) を呈した FCMD の1例を経験した。この病態機序としては、筋量の低下にともない、筋肉内のアラニンを経由して肝で代謝する糖新生が円滑に行なわれず、また肝臓内の予備能低下のため解糖系が機能せず、ケトン代謝が促進していることが考えられた<sup>13)~15)</sup>。この1例を契機にその後、我々は KHG を呈した FCMD 4名および低血糖を示さず尿ケトン陽性で呼吸器感染症に罹患した FCMD 2名を経験し、

これらの症例について肝の予備能・筋肉からの糖新生・耐糖能を検討した。また、東京女子医科大学病院小児科で過去10年間に感染症で入院した筋ジストロフィーは40名(延べ入院回数:117回)であった。この患者たちのうちでデータ上対象となった21名に対して、入院時の年齢・血糖・CK・BMI<sup>6)</sup>の関係も後方視的に検討したので、報告する。

### 目 的

① FCMD<sup>17)~19)</sup>の肝の予備能・肝や筋肉からの糖新生・耐糖能を検討する。

② 過去10年間に感染症で当科に入院した筋ジストロフィー40名(延べ入院回数:117回)のうち、入院時のデータを検討できた21名(FCMD:17名, DMD:4名)の年齢・血糖・CK・BMIの関係を検討する。

### 対象および方法

#### 1. 低血糖を呈した FCMD における検討

対象は、当科通院中で、低血糖を呈した FCMD 4名(症例1~4, 5歳0ヵ月~16歳6ヵ月)と低血糖は示さなかったが尿ケトン陽性を呈した FCMD 2名(症例5, 6)(10歳10ヵ月, 22歳11ヵ月)で、入院時の所見は Table 1 の如くである。これらの患者について肝の予備能・筋肉からの糖新生・耐糖能を検討するために、負荷試験:①グルカゴン負荷試験(0.02mg/Kg 静注)<sup>20)</sup>②アラニン負荷試験(500mg/Kg 注入)<sup>21)</sup>③糖負荷試験(2g/Kg 注入)<sup>22)</sup>を実施し、それぞれの負荷試験前に患者の日常生活に合わせて13~20時間の飢餓負荷を行ない、臨床経過も合わせ

て検討した。

なお、これら負荷試験に際しては、病態を検討することの意義と患者への負担を保護者に説明し、同意を得て実施した。

また、この患者に対して、入院時の年齢・血糖・CK・BMIの関係も後方視的に検討した。BMIを評価するために男子・女子のBMIパーセンタイル曲線を用いることとした。各年齢で3パーセンタイル以下になるBMIはほぼ13であるので、BMI:13以下を痩せ群(underweight)として痩せの程度を評価することとした。性別年齢別身長別標準体重を用いた肥満度により痩せの程度を評価し検討した。

#### 2. 入院筋ジストロフィー患者における検討

過去10年間(1987~1997年)に感染症で当科に入院した40名(延べ入院回数:117回)で、この117回のエピソードのうち76回(65%)が尿ケトン:陽性であった。さらに、入院した40名の筋ジストロフィーのうちで尿ケトン:陽性となったのは、29名(73%)で、その29名の病名の内訳は FCMD 19名<sup>23)~25)</sup>(65.5%, 良性 FCMD 1名), Duchenne 型筋ジストロフィー(Duchenne muscular dystrophy: DMD) 8名(27.6%), 肢帯型筋ジストロフィー( $\alpha$ -sarcoglycanopathy)<sup>26)</sup>, 顔面肩甲肢帯型筋ジストロフィー各1名(3.4%)であった。この入院した40名のうち、入院時の年齢・血糖・CK・BMIデータを検討できた21名(FCMD:17名, DMD:4名)を対象とした。

Table 1 Clinical picture of Fukuyama congenital muscular dystrophy patients admitted with or without hypoglycemia

Hypoglycemia group							
Case	Age	Chief complaint	Diagnosis	Urine ketone body	Blood sugar	Creatine kinase	Body mass index
1	16 y 6 m	Lethargy Sweating	K H G	4+	24	314	8.6
2	9 y 6 m	Vomiting	K H G	3+	28	None	13.1
3	5 y 9 m	Lethargy	K H G	3+	45	None	13.5
4	5 y 0 m	Vomiting Convulsion	K H G	4+	11	6,637	13.1
Non hypoglycemia group							
Case	Age	Chief complaint	Diagnosis	Urine ketone body	Blood sugar	Creatine kinase	Body mass index
5	10 y 10 m	High fever Cough	Acute pneumonia	3+	128	1,580	11.5
6	22 y 11 m	Appetite loss	Acute bronchitis	3+	83	559	10.8

K H G : ketotic hypoglycemia

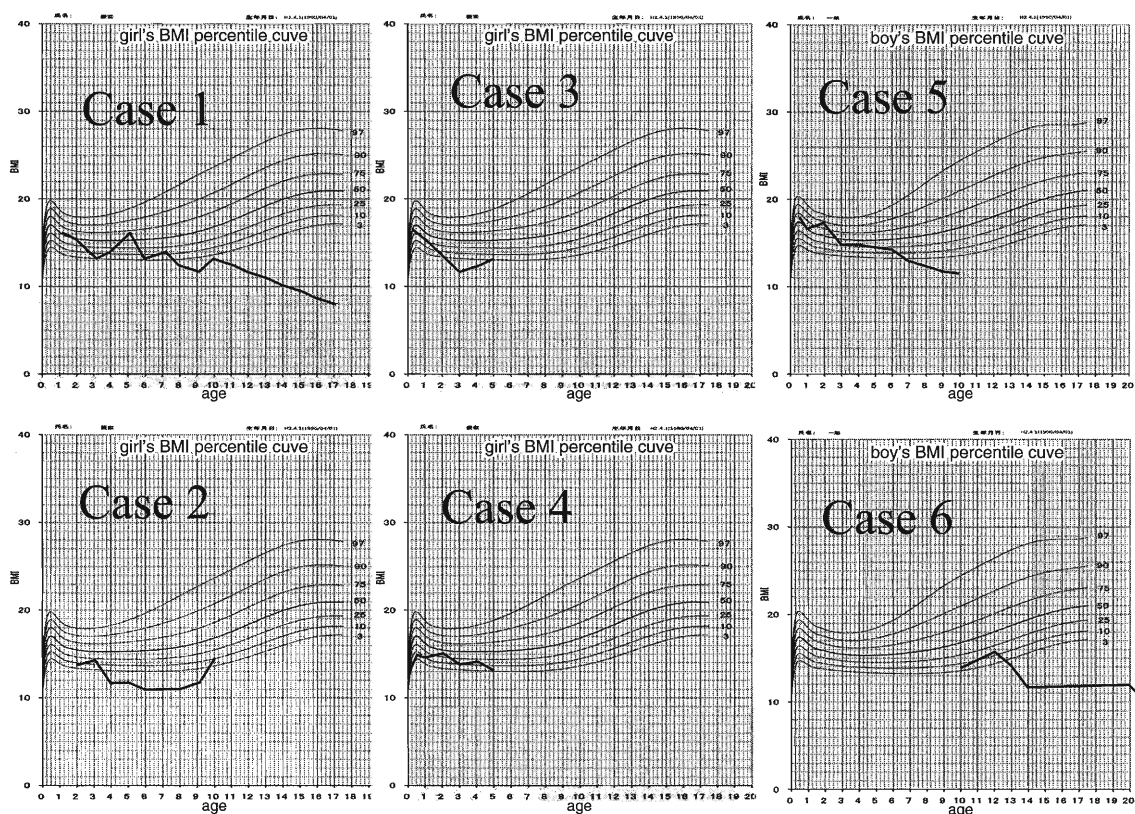


Fig. 1-a Changes in the body mass index in six Fukuyama congenital muscular dystrophy cases

## 結果

### 1. 低血糖を呈した FCMD における検討

#### 1) BMI 値と肥満度の変化

低血糖を示した FCMD 4 例 (症例 1~4) と低血糖を示さなかった FCMD 2 例 (症例 5, 6) の BMI は Fig. 1-a の如くであった。ここでは、FCMD (小児を含めた) の BMI : 13 以下を痩せ群 (underweight) として評価した。

症例 1 の BMI は、加齢とともに減少し 8 歳ごろから 3 パーセント以下になるようになり 15 歳では BMI : 10 以下になり 16 歳 6 ヶ月時に低血糖を発症した。症例 2, 3 では、3 歳頃から 3 パーセント以下になるようになった。それぞれ 9, 5 歳時に低血糖となった。症例 4 の BMI では生後より 3~50 パーセントの間を推移し 5 歳時で 3 パーセントとなり低血糖を発症した。症例 5 では加齢とともに BMI は減少し 7 歳時には 3 パーセント以下となった。症例 6 では 9 歳までのデータがないため 10 歳以降での評価となるが、13 歳から 3 パーセント以下となり以後、BMI は減少した (Fig. 1-a)。

また、性別年齢別身長別標準体重を用いた肥満度については Fig. 1-b の如くであった。症例 1 では各

年齢を通してほぼマイナスであり、加齢とともに減少していった。症例 2 では 3, 6, 10 歳では体重増加が見られ肥満度はプラスに転じた。症例 3, 4 では、各年齢で肥満度はマイナスであった。症例 5 では 3~5 歳までマイナスとなり 5, 6 歳で一旦プラスに転じたものの、それ以降はマイナスに転じ減少していった。症例 6 では、12 歳以降にマイナスに転じ減少していった。症例 1, 3, 4 は、肥満度がマイナスの状態のときに低血糖発作を起こしている (Fig. 1-b)。

#### 2) グルカゴン負荷試験

FCMD 6 例のグルカゴン負荷試験は Fig. 2 の如くであった。症例 1 では 20 時間飢餓負荷後にグルカゴンを静注したが、血糖・総ケトン・アセト酢酸・3-OHBA (3-hydroxybutyrate acid : 3-ヒドロキシ酪酸)<sup>13)27)</sup> の反応は認められなかった。症例 6 では血糖の上昇は認めなかったが、総ケトン・アセト酢酸・3-OHBA の反応は正常だった。症例 2~5 は、13~15 時間飢餓負荷後にグルカゴンを静注したが、血糖が上昇する正常反応が見られた。

#### 3) アラニン負荷試験

FCMD 6 例のアラニン負荷試験は Fig. 3 の如くであった。症例 1 ではアラニン注入後、乳酸と血糖の

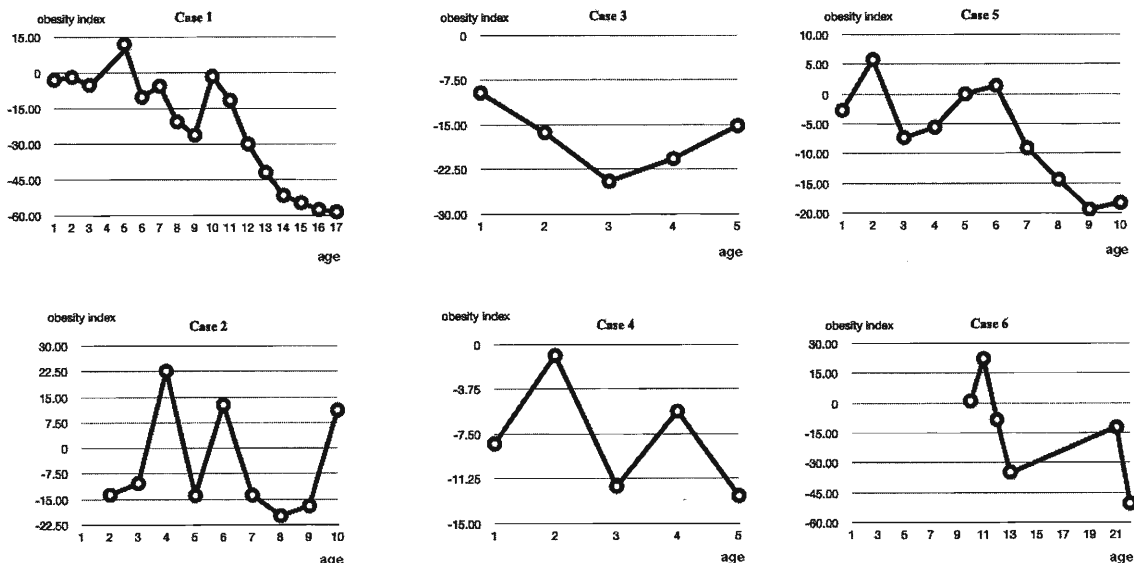


Fig. 1-b Changes in the obesity index in six Fukuyama congenital muscular dystrophy cases

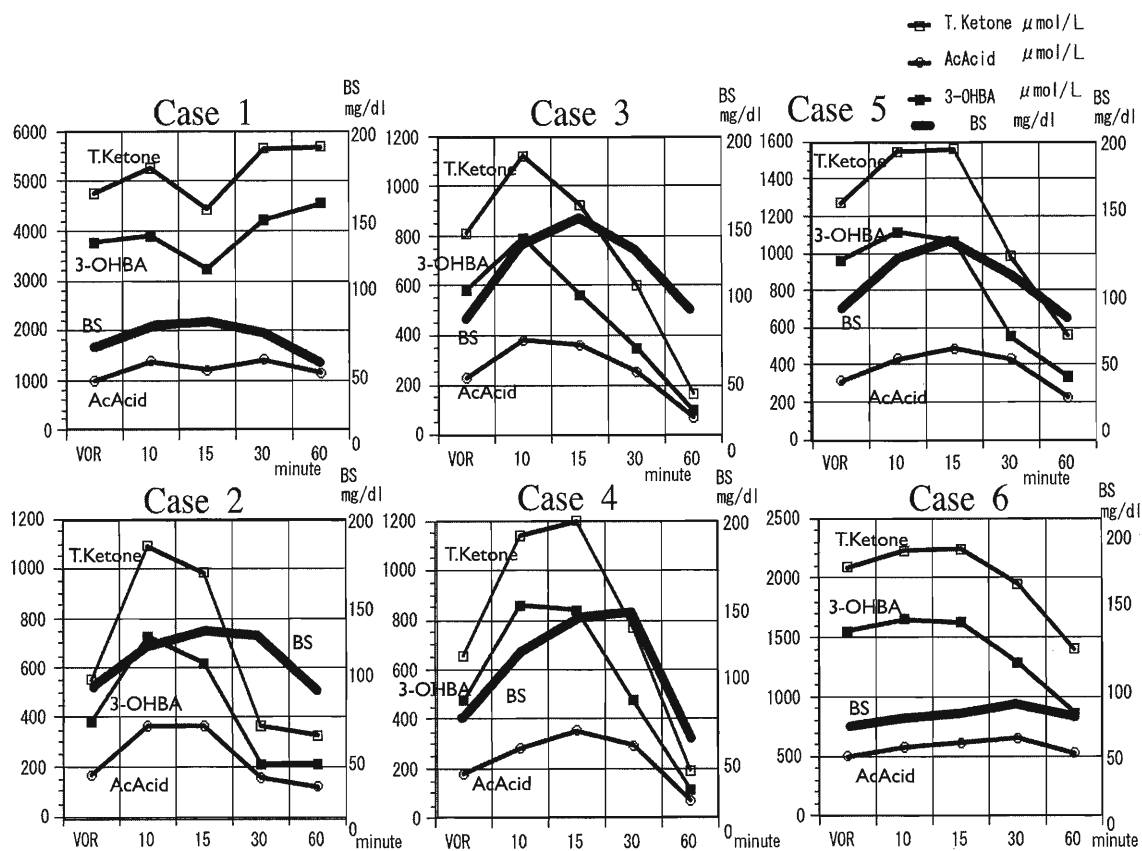


Fig. 2 Glucagon tolerance test in six Fukuyama congenital muscular dystrophy cases

上昇が見られた<sup>13)</sup>。症例2~6では、アラニン注入後乳酸の上昇は見られたものの、負荷前の血糖はもともと低くはなく、明確な上昇は見られなかった。

4) 糖負荷試験

FCMD 6例の糖負荷試験は Fig. 4 の如くであっ

た。全症例で、糖負荷後、正常反応を認めた。Table 2は、グルカゴン負荷試験、アラニン負荷試験、糖負荷試験の結果をまとめたものである。

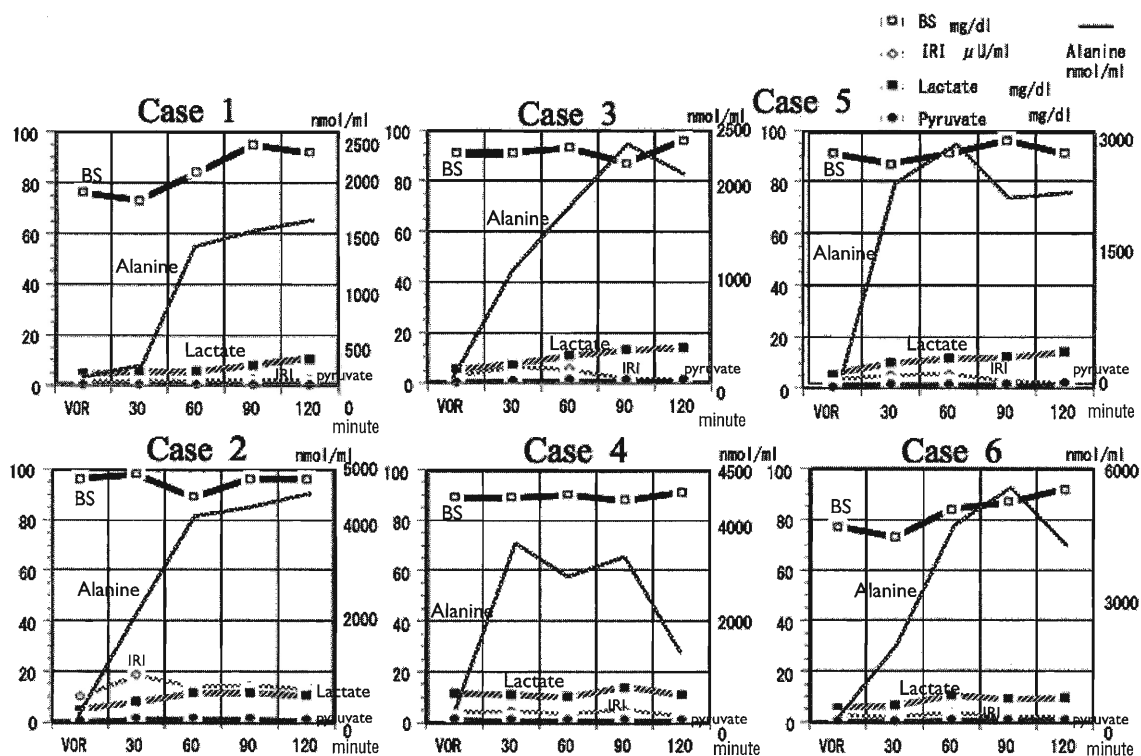


Fig. 3 Alanine tolerance test in six Fukuyama congenital muscular dystrophy cases

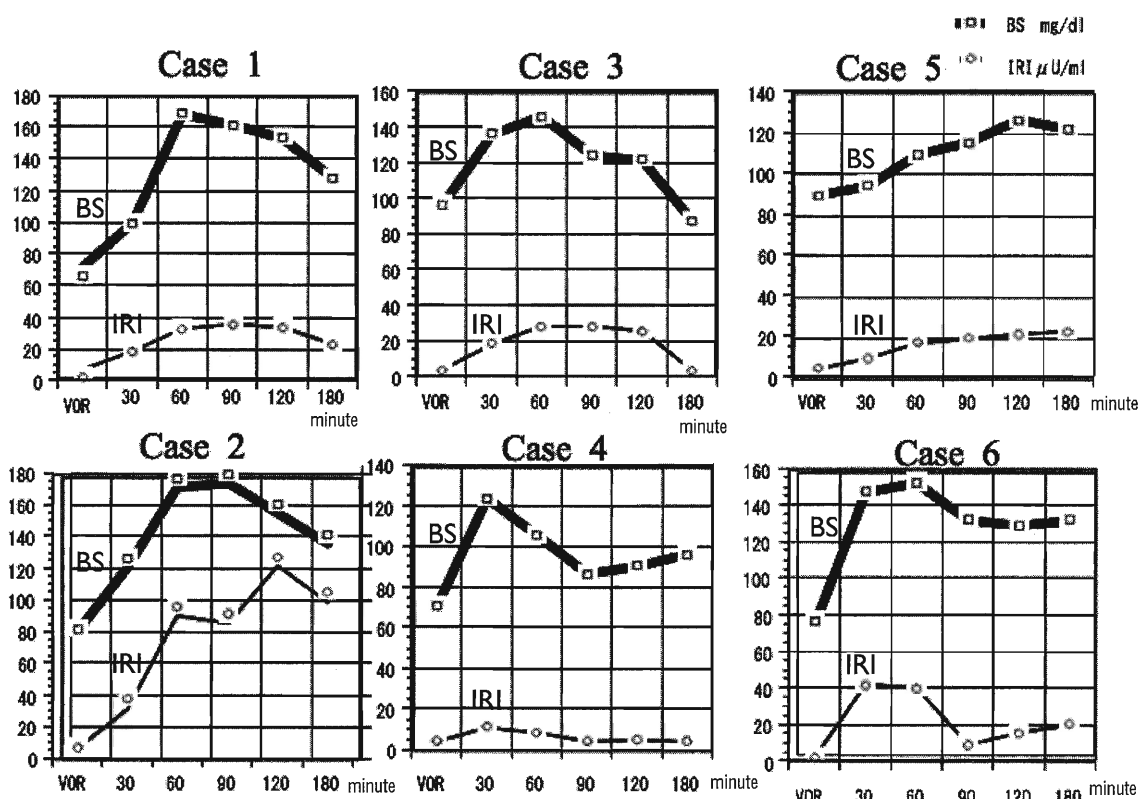


Fig. 4 Glucose tolerance test in six Fukuyama congenital muscular dystrophy cases

2. 入院した筋ジストロフィー患者の結果（入院40名の内対象となった21名について検討）

1) 加齢とともにCKの減少を見た。

2) BMIが13以下の痩せ群（underweight）で低血糖を起こしていた（Fig. 5）。

3) 年齢・血糖・CK・BMIと尿ケトンの関係を

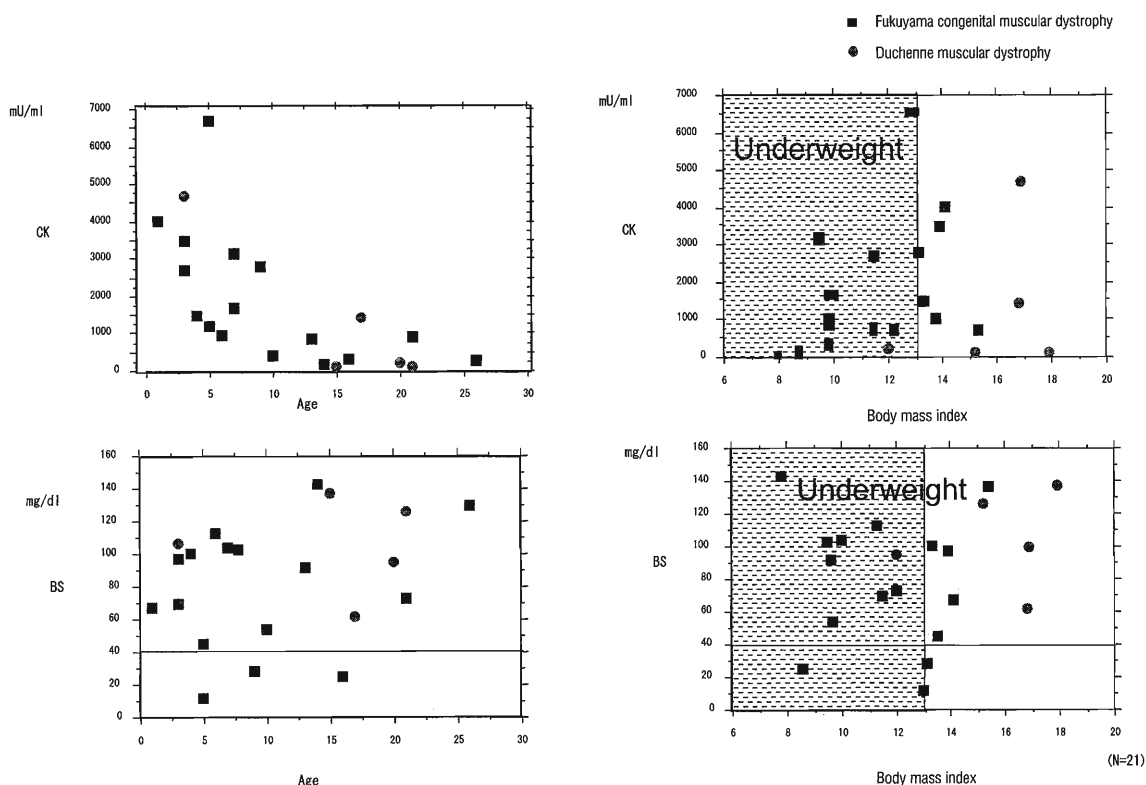
**Table 2** The results of tolerance tests in Fukuyama congenital muscular dystrophy patients with or without hypoglycemia

○ *Hypoglycemia group*

Case	Glucagon tolerance test	Alanine tolerance test	Oral glucose tolerance test
1	No response	Normal response	Normal response
2	Normal response	No response	Normal response
3	Normal response	No response	Normal response
4	Normal response	No response	Normal response

○ *Non hypoglycemia group*

Case	Glucagon tolerance test	Alanine tolerance test	Oral glucose tolerance test
5	Normal response	No response	Normal response
6	No response	Normal response	Normal response



**Fig. 5** Relationships between age, creatine kinase, blood sugar, and body mass index of Fukuyama congenital muscular dystrophy patients admitted with infection-related ketosis

検討したところ、尿ケトンとCK・年齢に関しては明らかな関係は認めなかった (Fig. 6).

4) 尿ケトンとBMIでは、BMI:13以下の痩せ群 (underweight) とそれ以外で尿ケトン:強陽性となる群を認めた (Fig. 6).

5) 尿ケトンと血糖の関係では、尿ケトンが強陽性になるにつれて低血糖になる群と低血糖とは無関係に尿ケトン強陽性になる群が認められた (Fig. 6).

#### 考 察

ケトン性低血糖は、一般的に幼児期に認められ、食欲不振や嘔吐を伴うときにグリコーゲン分解がで

きなくなることで惹起されると考えられている。過去にFCMDでの身体発育の自然歴をみたが、一定の年齢から、身長体重共に健常児のそれよりは劣ることが確認されている<sup>28)</sup>。また、運動機能は6歳頃まで上昇するが、筋CTのデータからは、1歳未満から筋ジストロフィーは進行し、筋には脂肪置換がおこることが知られている<sup>29)30)</sup>。

我々は、KHGを呈したFCMD例を経験した。その病態機序としては、筋量の低下<sup>31)32)</sup>に伴い、筋肉内のアラニンを経肝で代謝する糖新生が円滑に行なわれず、また、肝臓内の予備能低下のため解糖系が機能

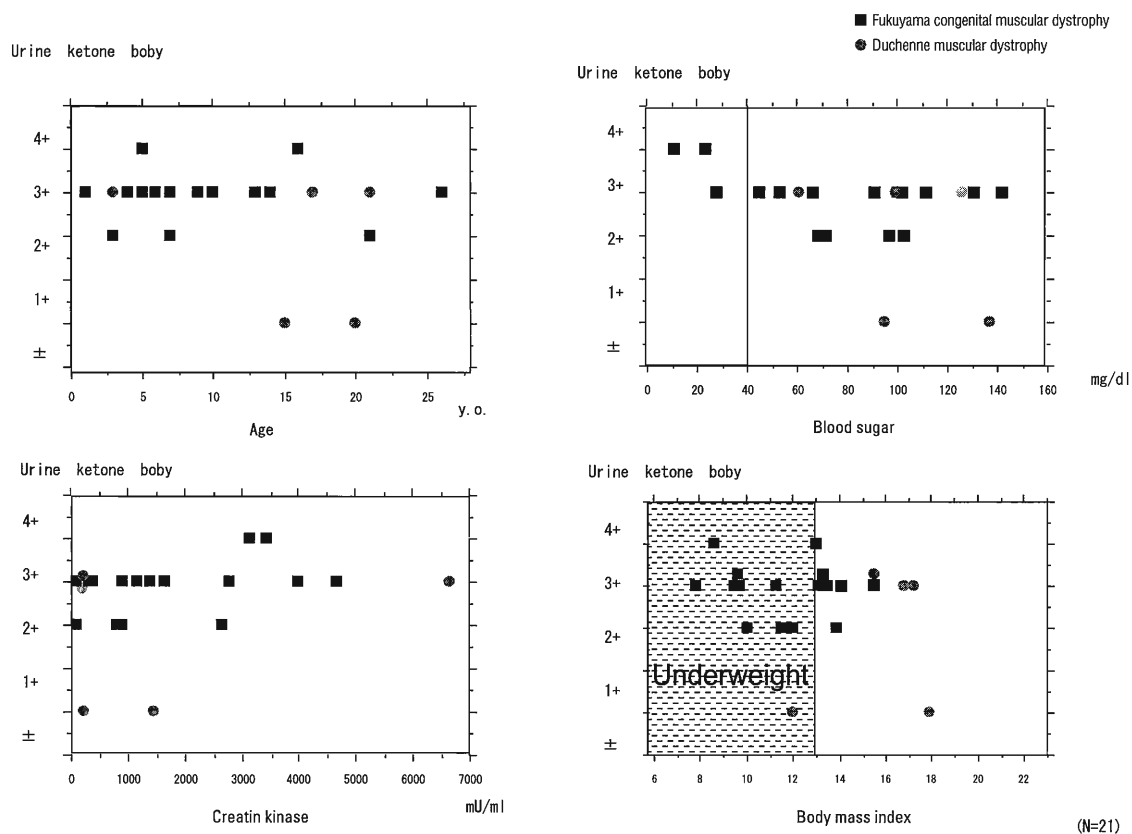


Fig. 6 Relationships between age, creatine kinase, blood sugar, body mass index, and urine ketone bodies of Fukuyama congenital muscular dystrophy cases

せず、ケトン代謝が促進していると推測した。しかし、その明確な機序は不明であった。

この1例を契機に、低血糖を呈したFCMD 4名および低血糖は示さなかったが尿ケトン陽性となったFCMD 2名を経験し、これら6名のFCMDについて肝の予備能・筋肉からの糖新生・耐糖能を検討した。また、過去10年間に感染症で当科に入院した筋ジストロフィー40名(延べ入院回数:117回)で、その内対象となった21名(FCMD:16名, DMD:5名)の入院時の年齢・血糖・CK・BMIの関係も後方視的に検討した。

#### 1. 負荷試験について

各負荷試験での血糖の変化を現した(Table 2)。ここで、血糖値の調節(Fig. 7)について考える。グルカゴンは膵臓の $\alpha$ 細胞から分泌されているホルモンで、肝臓のグリコーゲンを分解して血糖値を上昇させたり、インスリン分泌を刺激する作用がある。一般にグルカゴン負荷試験は、グルカゴンを注射して、その後の血糖値や血中インスリン濃度から、膵臓のインスリン分泌能力を調べるのに用いられる。また、グルカゴンと低血糖との関係は複雑で、グルカゴン投与により、高血糖となることとインスリン

が分泌され、低血糖になることが知られている<sup>20)</sup>。また、この低血糖により、視床下部の受容体を刺激して、成長ホルモン放出ホルモンを分泌させるので成長ホルモン分泌刺激試験などにも用いられる。今回の対象者では飢餓後に負荷試験を実施しているが、空腹時には、肝グリコーゲン分解 glycogenolysis が起こるすなわち、肝グリコーゲンがホスホリラーゼによる分解から始まる過程を経てグルコースになり血中に放出される。健常小児のグリコーゲンは例えば体重10kgの小児の肝臓では25g程度の肝グリコーゲンしか貯蔵されておらず、エネルギーの供給が可能なのは6~12時間程度とされている。これら、グリコーゲン分解酵素の活性化にはグルカゴンとエピネフリンが関わる。

また、次の段階として肝グリコーゲン枯渇後のエネルギー供給源は、糖新生系の活性化によるグルコース産生 gluconeogenesis に関わる、筋蛋白質(アラニン)、乳酸、グリセロールがありそのうち約50%はアラニンによるという。骨格筋から放出されるアラニンと肝から放出されるグルコースは、グルコース-アラニン回路を形成し血糖を維持する。これら糖新生の誘導にはグルカゴンとコルチゾール

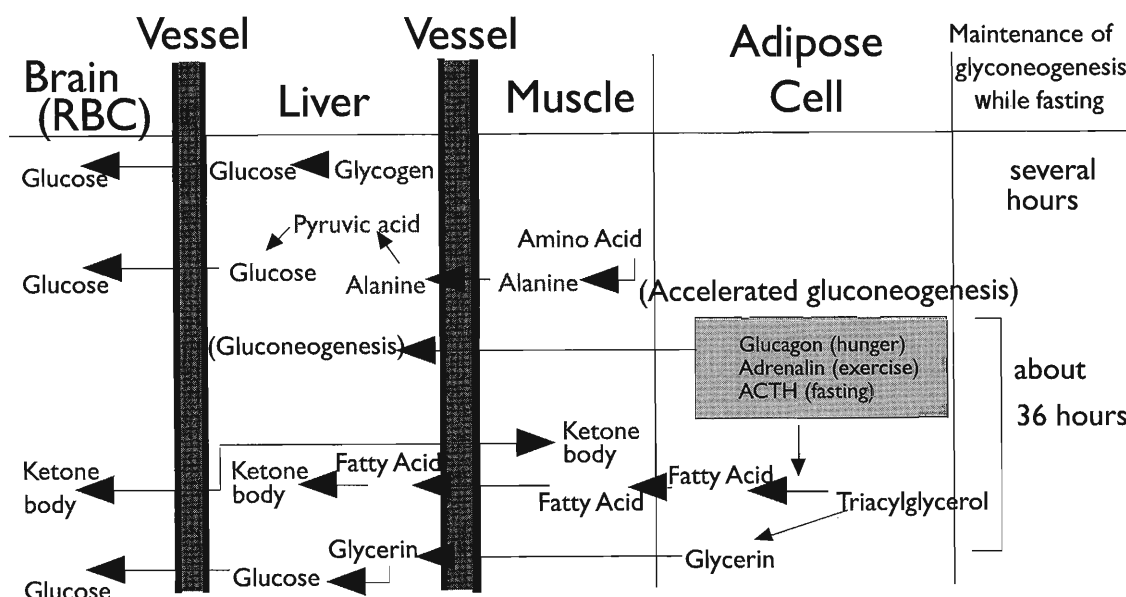


Fig. 7 Glucose and ketone body metabolism under fasting

が、筋肉からアラニン動員にはコルチゾールが関わるとい<sup>4)13)</sup>。

脂肪酸分解 (lypolysis) からケトン体産生 (ketogenesis) について考えると、中枢神経系が利用できるエネルギーは、グルコースとケトン体のみである。飢餓時には、ケトン体をエネルギーとして利用し始める。脂肪組織で中性脂肪が分解され脂肪酸を産生し、血中でアルブミンと結合した遊離脂肪酸として肝臓・心筋・骨格筋に運ばれエネルギーとなる。肝臓では、 $\beta$ 酸化によりアセチル-CoA に分解された後、ketogenesis へと進行する。これら脂肪分解、ketogenesis にはエピネフリン、コルチゾール、成長ホルモン、グルカゴン (促進的に働く) が関係する。以上から、グルカゴンは、グリコーゲン分解、糖新生、脂肪分解、ケトン生成作用を持っている<sup>4)13)</sup>。

症例 1, 6 は負荷試験時の年齢が高かった (それぞれ 16 歳 6 ヶ月および 22 歳 11 ヶ月) が、症例 1 は BMI 8.6 と著明な<sup>るいそ</sup>羸瘦を呈しており、グルカゴン負荷試験で反応を示さずアラニン負荷試験で反応が認められた。これは、肝臓にグリコーゲンの予備能がないことを示しており、また筋肉などでのアミノ酸からの糖新生が円滑に行われずエネルギーの供給が行われていないことを示している (Fig. 7)。特に、症例 1 はアラニン投与により血糖の上昇を示し、BMI の減少も顕著であり、羸瘦および筋萎縮のための筋量の低下にともない、筋肉内のアラニンが肝で代謝されておこるべき糖新生が行われなかった。また、グルカゴン負荷試験で無反応であったことから日常

的な栄養摂取の不足から肝臓内の予備能低下のためグリコーゲンからグルコースへ分解する解糖系が働かず、ケトン代謝が促進したと考えられた (Fig. 7)。

症例 6 もグルカゴン負荷試験の結果からすれば、血糖は上昇しなかったが、総ケトン・アセト酢酸・3-OHBA の反応は正常で、ケトン尿を示したが低血糖を呈さなかった理由は以下のことが考えられる。

飢餓時の適応は、グリコーゲン分解、糖新生、脂肪分解、ケトン体合成も 4 つの代謝反応によって新たに 3 つのエネルギー源 (グルコース、遊離脂肪酸、ケトン体) が新生され、中枢神経系へのグルコース供給を最優先としたエネルギーの各組織への再分配によって成り立っている<sup>4)13)</sup>。

肝臓において、グリコーゲン分解によるグルコースの産生は、消化吸収後直ちに行われる。その数時間後には糖新生が開始される。FCMD の患者では、グリコーゲン分解により血糖を維持できる時間は限られており空腹時などの日常生活においても、糖新生反応によるグルコース産生を必要としている。糖新生では、主に骨格筋より肝臓に運ばれるアミノ酸 (ほとんどがアラニン) である。蛋白の異化により生じたアミノ酸は、骨格筋内のアミノ基転移反応によるアラニンの生成に使われる。アラニンは肝臓に運ばれ、再度のアミノ基転移反応によりピルビン酸となり糖新生反応を経てグルコースに転換される (アラニン回路)<sup>4)13)</sup>。

グルカゴン負荷試験をする前に飢餓負荷試験を行っていたことから、すでに脂肪分解が始まってお



り, lipolysis により生じた遊離脂肪酸は中枢神経系を除く主要臓器でのエネルギー源となることによりグルコースの需要を極力減らし血糖値維持の方向に作用していたと考えられる。そして、肝臓に流入した遊離脂肪酸はケトン体に変換され血中に放出される。長鎖脂肪酸である遊離脂肪酸は、水溶性が低く血液中ではアルブミンと強く結合しているため、血中濃度の上昇および血液-脳関門の通過が限られており、中枢神経系には遊離脂肪酸をエネルギーに変換する脂肪酸酸化酵素も存在しない。一方、ケトン体は水溶性で、遊離脂肪酸より血中レベルで高濃度となりやすく、血液-脳関門を通過できることから、飢餓時の中枢神経系においては、グルコースの不足を補う唯一の重要なエネルギー源となっている<sup>13)27)</sup>。

以上から、症例6では、ケトン尿が認められたが、アラニン回路が優位に働いており、脂肪分解も促進しており、グルコースの供給があったため、低血糖とはならなかった。この時点でグルカゴン負荷試験での総ケトン・アセト酢酸・3-OHBAの基礎値はすでに高値を示しており、脂肪分解反応は中期の段階であると考えられ尿ケトンは認められたが、グルカゴン投与により、総ケトン・アセト酢酸・3-OHBAの反応は正常に反応したと考えられる。

また、ケトン尿は、脂肪組織で中性脂肪が分解され脂肪酸を産生し、肝臓では、 $\beta$ 酸化によりアセチル-CoAに分解された後、ケトン体が産生されたと考えられる<sup>27)</sup>。症例1と6の違いは、症例1はBMI 8.6に対し、症例6は10.8であること、グルカゴン負荷試験の結果からすれば、糖新生、脂肪分解、ケトン体合成の反応が行われており血糖は維持されており上昇しなかった。総ケトン・アセト酢酸・3-OHBAの反応は、脂肪分解に使用される脂肪の貯蔵がまだ存在し余剰があったため正常だったと考えられる。

アラニン負荷試験ではアラニン注入後乳酸の上昇は見られたものの、もともと負荷前の血糖は脂肪分解が先行しており低くはなく、明確な上昇は見られなかった。

症例2~5は、それぞれグルカゴン負荷試験で反応を示し、アラニン負荷試験では明確な反応が認められなかった(Table 2)。糖負荷試験では各症例とも正常の反応を示した。症例の年齢は5~10歳(9歳6ヵ月, 5歳9ヵ月, 5歳, 10歳10ヵ月)で症例1,6よりは病気の進行(筋の脂肪置換)が軽度であったが、肝の予備能や糖負荷試験による耐糖能は正常で

あった。肝臓での予備能があり、特に筋内のアラニンを肝で代謝する糖新生を行わずにエネルギーの補填が十分にできていると考えられた。糖負荷試験では各症例とも正常の反応を示した。これは酵素欠損等がなく正常に糖の利用が適切に行われていることを示していると考えられた。しかし、アラニン投与による肝内での糖新生は乳酸の上昇は認めたものの血糖の上昇を認めなかった。これは、肝内での糖新生における代謝経路の異常が考えられた(Fig. 7)。

最近のFCMDの研究によると、Taniguchiらは、*fukutin* 遺伝子の産物である *Fukutin* はゴルジ体に局在し、既知の糖転移酵素とのアミノ酸配列相同性により $\alpha$ ジストログリカンの糖鎖修飾に関与する糖転移酵素ではないかと考えられているが、その機能を含め未知な点が多いと報告している<sup>34)</sup>。また、山本らは、FCMDの原因遺伝子:*fukutin* 遺伝子の産物は、基底膜形成に関与する $\alpha$ -dystroglycan( $\alpha$ -DG)の糖鎖修飾に関与している。 $\alpha$ -DGは豊富な糖鎖を有する糖蛋白で、基底膜/細胞膜部分において細胞内外の蛋白をlinkする複合体、dystrophin-glycoprotein complex (DGC)、の構成成分のひとつである。糖鎖部分が種々の基底膜構成蛋白の受容体となっている。*Fukutin* は、ほとんど全ての組織に発現しているが、astrocyte、神経細胞以外の中枢神経構成成分や、他の諸臓器における役割は、ほとんど解明されていない。また、蛋白合成などに関与する小器官であるゴルジ装置や小胞体に存在が認められており、 $\alpha$ -DGの糖鎖修飾に関係があり、また、ゴルジ装置や小胞体以外に、核への局在も示唆され、 $\alpha$ -DGの糖鎖修飾以外の機能を有している可能性もあると報告している<sup>35)</sup>。

このことから、蛋白合成などに関与する小器官であるゴルジ装置や小胞体に存在する *Fukutin* が、肝内での糖新生における代謝経路や筋内でのアミノ酸の貯蔵等に関連するFCMDの糖代謝に関与している可能性も考えられる。

## 2. 筋ジストロフィー入院患者について(入院40名の内対象となった21名について検討)

感染症で当科に入院した40名の筋ジストロフィーのうち29名(73%)が尿ケトン陽性を示し、その約7割をFCMDが、約3割をDMDが占めていた。これら症例のうち検討できた21名(FCMD:16名, DMD:5名)に対して、入院時の年齢・血糖・CK・BMIの関係を検討した。加齢とともにCKの減少ををみた。また、BMI:13以下の痩せ群(under-

weight) で低血糖を起こしている (Fig. 5).

Fig. 6 は, 年齢・血糖・CK・BMI と尿ケトンの関係を検討した. 尿ケトンとCK・年齢に関しては明らかな関係は見られなかった. 尿ケトンとBMIでは, BMI: 13以下の痩せ群 (underweight) とそれ以外の群で尿ケトン: 強陽性が見られた. 尿ケトンと血糖の関係では尿ケトンが強陽性になるにつれて低血糖になるグループと低血糖とは無関係に尿ケトン強陽性になる群が認められた.

FCMDでは, 5歳以降, 特に筋の量が低下し, BMI: 13以下の痩せ群のように痩せている症例では低血糖を起こしやすいことが判明した. このような症例には栄養補給, コンスターチなどにより血糖値を保つ工夫が必要であり, 食事内容や食事間隔などにも注意をする必要があると思われた.

### 結 論

①尿ケトン陽性となり低血糖症を示したFCMD 4例と低血糖は示さなかった2例の糖代謝 (肝の予備能・筋肉からの糖新生・耐糖能) を検討し報告した.

②1例では筋量の低下にともない筋肉内のアラニンが肝で代謝される gluconeogenesis が行われず, また, 肝臓内の予備能低下のためグリコーゲンからグルコースへ分解する glycogenesis ができず, ケトン代謝が促進したと考えられた.

③他の症例では肝の予備能・耐糖能は正常であった. アラニン投与による肝内での gluconeogenesis については乳酸の上昇は見られたものの血糖の上昇が見られなかった. 健常児では肝内の糖新生系以外の代謝, すなわち, 脂肪分解, ケトン体合成の反応によってエネルギー源 (グルコース, 遊離脂肪酸, ケトン体) が新生され血糖が正常に保たれると考えられるが, 疾患を考慮すると肝内の糖新生系における代謝経路の異常も考えられた.

④過去10年間に感染症で当科に入院した40名の筋ジストロフィーは, 対象となった21名について検討し, 加齢とともにCKの減少を見た.

⑤BMIが13以下の痩せ群 (underweight) で低血糖を起こしていた.

⑥尿ケトンとCK・年齢に関しては明らかな関係は見られなかった.

⑦尿ケトンとBMIでは, BMI: 13以下の痩せ群 (underweight) とそれ以外の群で尿ケトン: 強陽性が見られた.

⑧尿ケトンと血糖の関係では尿ケトンが強陽性に

なるにつれて低血糖になる群と低血糖とは無関係に尿ケトン強陽性になる群が認められた.

本論文の要旨は, 4th International Congress on World Muscle Society 1999. 10. 14-16 in Antalya, Turkey にて A Study of Glucose Metabolism in Fukuyama Type Congenital Muscular Dystrophy として発表した.

開示すべき利益相反状態はない.

### 文 献

- 1) Colle E, Ulstrom RA: Ketotic hypoglycemia. *J Pediatr* **64**: 632-651, 1964
- 2) Sizonenko PC, Paunier L, Valloton MB et al: Response to 2-deoxy-D-glucose and to glucagon in "ketotic hypoglycemia" of childhood: evidence for epinephrine deficiency and altered alanine availability. *Pediatr Res* **7**: 983-993, 1973
- 3) Sperling MA: Hypoglycemia. In Nelson textbook of pediatrics (Kliegman RM ed), pp517-531, Elsevier/Saunders, Philadelphia (2011)
- 4) 小谷裕美子: 小児疾患診療のための病態生理 代謝栄養性疾患 ケトン性低血糖症. *小児内科* **41** (増刊号): 533-536, 2009
- 5) Kondo E, Saito K, Toda T et al: Reconfirmation of the Fukuyama congenital muscular dystrophy (FCMD) gene locus at chromosome 9q31, and a successful prenatal diagnosis of FCMD in two families. In *Congenital Muscular Dystrophies* (Fukuyama Y, Osawa M, Saito K eds), pp309-319, Elsevier, Amsterdam (1997)
- 6) 大澤真木子, 福山幸夫: 先天性筋ジストロフィー. 「新筋肉病学」(杉田秀夫, 小澤鎧二郎, 埜中征哉編), pp517-536, 南江堂, 東京 (1995)
- 7) Osawa M, Arai Y, Ikenaka H et al: Fukuyama type congenital progressive muscular dystrophy. *Acta Paediatr Jpn* **33**: 261-269, 1991
- 8) Fukuyama Y, Osawa M, Suzuki H: Congenital progressive muscular dystrophy of the Fukuyama type-clinical, genetic and pathological considerations. *Brain Dev* **3**: 1-29, 1981
- 9) Fukuyama Y, Ohsawa M: A genetic study of the Fukuyama type congenital muscular dystrophy. *Brain Dev* **6**: 373-390, 1984
- 10) 大澤真木子, 舟塚 真: 小児難病を知る 先天性筋ジストロフィー (福山型を中心に). *J Clin Rehabil* **19**: 89-93, 2010
- 11) 池中晴美, 河原三紀, 柳垣 繁ほか: 先天性筋ジストロフィーにおける感染症罹患時の一過性筋力低下. *東女医大誌* **70**: E40-E46, 2000
- 12) Hino N, Kobayashi M, Shibata N et al: Clinicopathological study on eyes from cases of Fukuyama type congenital muscle dystrophy. *Brain Dev* **23**: 97-107, 2001
- 13) 七尾謙治: 血糖調節 from A to Z 血糖の維持機構. *小児診療* **68**: 1799-1804, 2005
- 14) 小林弘典, 虫本雄一, 山口清次: 血糖調節 from A to Z 低血糖の病態・原因. *小児診療* **68**: 1805-1811, 2005

- 15) 吉沢祥子, 池田義雄: 内分泌症候群 糖代謝 低血糖症候群. 「日臨別冊 領域別症候群 2」, 212-216, 1993
- 16) 橋本令子, 村田光範: 日本人小児の標準体格を検討するための基礎的資料に関する研究. 日小児会誌 **115**: 1055-1061, 2011
- 17) 池谷紀代子, 斎藤加代子, 小峯 聡ほか: 福山型先天性筋ジストロフィーの骨格筋の免疫細胞化学的研究. 小児臨 **47**: 1996-2002, 1994
- 18) 新井ゆみ, 宍倉啓子, 炭田澤子ほか: 疾患別アトラス 福山型先天性筋ジストロフィー. 小児内科 **27**: 703-708, 1995
- 19) 池谷紀代子, 斎藤加代子, 小峯 聡ほか: 福山型筋ジストロフィー (FCMD) 骨格筋における laminin  $\alpha 2$  chain の検討. 東女医大誌 **70**: E23-E31, 2000
- 20) 木村昭彦: 負荷試験の実際 2006年版 肝機能検査 グルカゴン負荷試験. 小児内科 **38**: 1342-1344, 2006
- 21) 伊藤文之: 負荷試験の実際 代謝機能検査 アラニン負荷試験. 小児内科 **26**: 1146, 1994
- 22) 大木由加志, 折茂裕美: 負荷試験の実際 2006年版 膵内分泌機能検査 ブドウ糖負荷試験. 小児内科 **38**: 1309-1311, 2006
- 23) Osawa M, Sumida S, Suzuki N et al: Fukuyama type congenital progressive muscular dystrophy. In *Congenital Muscular Dystrophies* (Fukuyama Y, Osawa M, Saito K eds), pp31-68, Elsevier, Amsterdam (1997)
- 24) Kono-Iida E, Saito K, Tanaka H et al: Molecular genetic evidence of clinical heterogeneity in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Hum Genet* **99**: 427-432, 1997
- 25) Kondo-Iida E, Kobayashi K, Watanabe M et al: Novel mutations and genotype-phenotype relationships in 107 families with Fukuyama-type congenital muscular dystrophy (FCMD). *Hum Mol Genet* **8**: 2303-2309, 1999
- 26) 池谷紀代子, 斎藤加代子, 小峯 聡ほか: 肢帯型筋ジストロフィーにおける  $\alpha$ -sarcoglycan の検討. 東女医大誌 **69**: 296-305, 1999
- 27) 深尾敏幸: ケトン体代謝異常症: ケトン体代謝異常症 特にアセトン血性嘔吐症と鑑別すべきサクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ (SCOT) 欠損症を中心に. 日小児会誌 **111**: 727-739, 2007
- 28) 岡田典子, 大沢真木子, 鐘 育志ほか: 福山型先天性筋ジストロフィー症の身体発育について. 東女医大誌 **57**: 532-539, 1987
- 29) 大澤真木子, 新井ゆみ, 炭田澤子: 画像診断トピックス 神経筋疾患の骨格筋画像診断—コンピューター断層撮影を中心に—. 小児内科 **27**: 177-188, 1995
- 30) 新井ゆみ, 大澤真木子, 福山幸夫: 小児期筋疾患の筋画像. 小児臨 **47**: 2194-2204, 1994
- 31) 炭田澤子, 大澤真木子: 外来での小児急性難治性疾患 その診断と応急処置 筋疾患. 小児臨 **47**: 2682-2687, 1994
- 32) 大澤真木子: 福山型先天性筋ジストロフィーの臨床と病理. 小児科 **36**: 1447-1462, 1995
- 33) 二宮涼子, 荒田弘道: ケトン性低血糖症に下垂体性小人症を合併した1例. 小児臨 **35**: 2900-2904, 1982
- 34) Taniguchi-Ikeda M, Kobayashi K, Kanagawa M et al: Pathogenic exon-trapping by SVA retrotransposon and rescue in Fukuyama muscular dystrophy. *Nature* **478**: 127-131, 2011
- 35) 山本智子, 廣井敦子, 柴田亮行ほか: 福山型先天性筋ジストロフィーの中樞神経病変の解析および原因遺伝子 fukutin の役割. 東女医大誌 **81**: 25-36, 2011