

症例報告

嘔気・嘔吐を反復し登山により誘発された筋力低下を呈した
筋カルニチン欠損症の1女児例

東京女子医科大学 小児科学教室 (主任: 福山幸夫教授)

1) 同 付属第二病院小児科学教室 (主任: 村田光範教授)

2) 浜松市発達医療総合センター (主任: 杉江秀夫所長)

サカウチ	マサコ	イマノ	マキ	サイトウカ	ヨコ	オオサワ	マキ	コ
坂内	優子	・今野	真紀	・斎藤	加代子	・大澤	真木子	
スズキ	ハルコ	シシクラ	ケイコ	アライ	ゆみ	ヒラヤマ	ヨシト	
鈴木	暁子	・宍倉	啓子	・新井		・平山	義人	
フクヤマ	ユキオ	ヤマザキ	カオリ	1)	イトウ	マサタカ	2)	ツルイ
福山	幸夫	・山崎	香	1)	・伊藤	雅孝	2)	・鶴井
スギエ	ヒデオ							聡
杉江	秀夫							2)

(受付 平成4年8月7日)

A Case of Muscle Carnitine Deficiency Presenting with Recurrent Episodes of Vomiting and Exercise-induced Muscle Weakness**Masako SAKAUCHI, Maki IMANO, Kayoko SAITO, Makiko OSAWA, Haruko SUZUKI, Keiko SHISHIKURA, Yumi ARAI, Yoshito HIRAYAMA and Yukio FUKUYAMA**

Department of Pediatrics (Director: Prof. Yukio FUKUYAMA)

Tokyo Women's Medical College

Kaori YAMAZAKI

Department of Pediatrics (Director: Prof. Mitsunori MURATA)

Tokyo Women's Medical College, Daini Hospital

Masataka ITO, Satoshi TSURUI and Hideo SUGIE

Division of Pediatric Neurology, Hamamatsu City Medical Center for Developmental Medicine

(Director: Dr. Hideo SUGIE)

A 12-year-old girl who presented muscle weakness and hyper-CK-emia induced by long walking to the hill was reported. Episodes of nausea, vomiting fatigue and muscle weakness had been recurrently observed after exertion and high-fat diet in daily life. These clinical symptoms in association with hyper-CK-emia were reproducible by an experimental loading of mild long-time exertion but were not reproduced by vigorous short-time exertion. There was a definite difference in the productive pattern of ketone bodies between oral loading test of long-chain fatty acid and that of mid-chain fatty acid, suggesting that carnitine metabolic system is not well operating. Muscle carnitine deficiency was confirmed by a histochemical demonstration of lipid storage in the muscle fiber and by a biochemical analysis revealing a low carnitine content in the muscle. She was successfully relieved from clinical symptoms by L-carnitine administration, diet therapy and limitation of continuous exercise.

はじめに

先天性ないし内因性カルニチン欠乏症は、1973年に Engel と Angelini が脂質蓄積を伴うミオパチー症例にカルニチンの欠乏を認め、新しい症候群として報告¹⁾した疾患である。その後 Karpati らによって、骨格筋のみならず、肝障害と脳症を合併し、血漿および多組織カルニチンの低下を見た例が報告²⁾され、以後種々の報告が相次いだ。そ

の結果、現在本症は筋型、全身型および混合型に分類されている³⁾。今回我々は、12歳女児で遠足後の下肢筋の疲労感と血清クレアチンキナーゼ（以下CK）値高値を呈し、以後嘔気・筋疲労感の症状出現に伴う血清CK値上昇を反復した筋型カルニチン欠乏症の1例を経験したので、若干の考察を加え報告する。

症 例

症例：12歳、女児。

家族歴：両親に近親婚なく、父母共に27歳の時の兄。同胞なく、家系内に神経筋疾患を認めない。

既往歴：生下時体重3,700g、正常分娩で出生。生後の精神運動発達は正常であった。

現病歴：運動は生来不得手で、小学校入学以来体育成績は5段階評価の1～2であった。車酔いも含め嘔吐しやすい体質で、特に10歳頃から1～2カ月に1回位嘔気のために学校を欠席することもあった。この嘔気・嘔吐は、休息・睡眠により数時間で改善し、点滴治療などは必要としなかった。また、幼少時よりやや肥満傾向があり、運動会の徒競争では常に最後位で、特に長距離走では完走するのがやっとであった等、他児に比し動作が鈍い印象があった。しかし、自転車通学は可能で、部活動（吹奏楽部）参加等の学校生活は問題なく過ごしていた。

中学校入学頃より、友人と同じペースで階段を

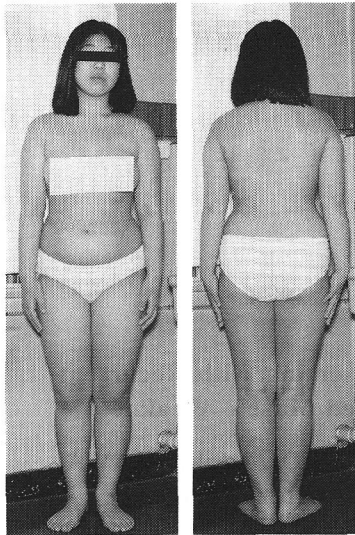


図1 患児の全身像
特に筋萎縮所見は認められない。

表1 入院時検査所見

血液学的検査	尿素窒素	15.1 mg/dl	
WBC	4,800 /mm ³	クレアチニン	0.7 mg/dl
RBC	447×10 ⁴ /mm ³	尿酸	6.0 mg/dl
Hb.	12.6 g/dl	Na	145 mEq/l
Ht.	38.9 %	K	3.9 mEq/l
Plt.	38.4×10 ⁴ /mm ³	Cl	106 mEq/l
生化学的検査（血清）	総コレステロール		
TP	8.0 g/dl		191 mg/dl
Alb.	4.1 g/dl	中性脂肪	72 mg/dl
TB	0.3 mg/dl	遊離脂肪酸	0.37 mEq/l
GOT	11 KU	乳酸	5.0 mg/dl
GPT	11 KU	ビリビン酸	0.57 mg/dl
LDH	185 mU/ml	血液ガス分析（静脈血）	
ALP	395 IU	pH	7.377
ChoE	1.04 ΔpH	PCO ₂	46.2 mmHg
γ-GTP	7 mU/ml	PO ₂	28.8 mmHg
CK	90 mU/ml	B.E.	1.4 mm/l
空腹時血糖	96 mg/dl		

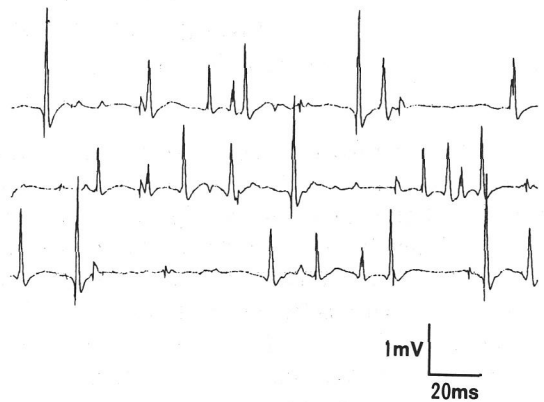


図2 筋電図所見（rt. quadricepsのfull contraction）
干渉波の減少と2.5～3.0mVの高振幅活動電位が見られた。

駆け上がると、途中で足が上がらなくなり、ついていけなくなるなどの易疲労症状を感じていた。中学1年秋の登山遠足の時、登山道を約1時間半登ったところグループから遅れ、下肢が重く気分が悪くなったため、校医に付き添われ途中で引き返した。この際、帰路を30分程度歩いた後、著しい筋脱力のため全く歩行不能となった。その後2日間は全身倦怠感、食欲不振が続き、ほぼ全日臥床を強いられた。また、この間の食事はジュース摂取のみが可能であった。2日後某院受診し血液検査を受けたところ、血清CK値12,034mU/mlと異常高値を示し、某院へ精査入院となった。何等かの代謝性筋疾患を疑われ、負荷試験(前腕阻血下運動負荷試験・運動負荷試験・飢餓負荷試験)等施行されたが確定診断つかず、血清CK値も安静のみで約1カ月後には92mU/mlと低下してきたため退院し、経過観察されていた。しかしその後も嘔気、易疲労性を訴えることが多く、週に1日は学校を欠席していた。退院1カ月後、全身倦怠感と嘔気が強く、某院を再診したところ、血清CK値814mU/mlと再度上昇していたため、筋生検による診断と加療が必要とされ、当科へ紹介入院となった。

入院時現症(図1):身長153.4cm(+0.4SD)、体重62.2kg(+2.5SD)、丸顔で軽度眼瞼下垂を認め、顔面全体の肉付き良く腫れぼったい顔貌であった。眼球運動に制限はなく、対光反射は正常。胸腹部の理学的所見も特記すべきことなく、神経学的所見も正常であった。筋緊張低下はなく、筋肥大・筋萎縮は共に認められなかった。徒手筋力テストにて筋力は4+から5、握力も年齢相当であった。

一般検査所見(表1):血液検査、血清生化学的検査共に異常所見を認めず、血清CK値90mU/ml、血中乳酸・ピルビン酸・L/P比はすべて正常範囲内であった。血液ガス分析は正常でアシドーシスは認められなかった。検尿も問題なく、ミオグロビン尿はみられなかった。ガスマススペクトロスコープによる尿中有機酸分析も異常なかった。胸部X線、心電図、眼底検査、脳波、頭部CT、頭部MRI、筋CTについては特記すべき所見はな

かった。筋電図にて大腿四頭筋、上腕二頭筋の最大収縮において干渉波の減少と高振幅(3.0mV)がみられ、神経原性の所見が得られた(図2)。静止時のfibrillationは認められなかった。末梢神経伝達速度は左右正中神経で59.1m/s, 59.6m/s, 左右尺骨神経で65.0m/s, 70.1m/sと正常であった。WISC-Rによる知能検査ではIQ=92で精神遅滞は認められなかった。

負荷試験

1) 前腕阻血下運動負荷試験(以下に示す部分阻血下法⁴⁾にて施行):反対側で試験前の採血後、検査側の手首を200mmHgの圧で固定し、次に上腕の圧を中間血圧に固定した。手の把握運動を1秒1回のペースで2分間継続後、終了と同時に上腕の圧を200mmHgまで上げそのまま2分固定した後に検査側の肘静脈から0分の採血を施行した。直ちに上腕の圧を0mmHgに戻し、以後2分毎に運動終了後6分まで計4回採血し、検査を終了した。

2) エルゴメーター運動負荷試験:15分15wattの比較的軽度の負荷⁶⁾後、直後を含め30分毎に120分後まで計5回採血し、血清CK値、ミオグロビン、乳酸・ピルビン酸等を測定した。

3) 飢餓負荷試験:試験前の採血後、水・茶を除き経口摂取を禁じ、定期的に血糖および全身状態を観察しながら排尿毎に尿中ケトン体を調べ、定性で2+となるまで続行する予定で開始した。絶食開始から44時間後で尿中ケトン体1+,血糖49mg/dlまで低下し、頭痛・嘔気・手のしびれ等の低血

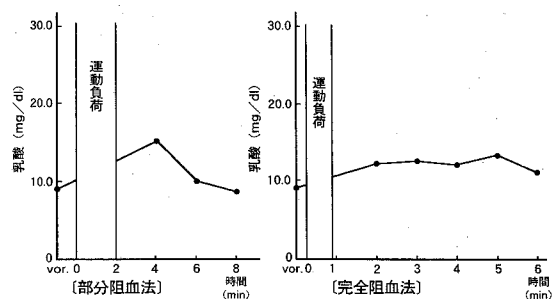


図3 前腕阻血下運動負荷試験
部分阻血法(左)、完全阻血法(右)の両方法によっても乳酸の有意な上昇は認められなかった。

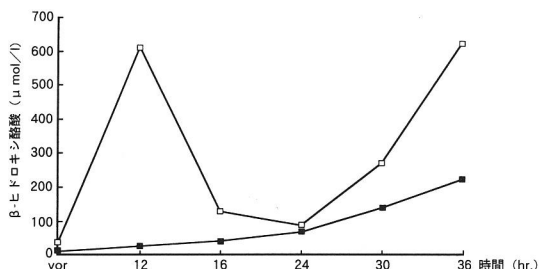


図4 脂肪食負荷試験

■：長鎖脂肪酸負荷時のβ-ヒドロキシ酪酸
□：中鎖脂肪酸負荷時のβ-ヒドロキシ酪酸
両負荷のケトン体産生パターンに著明な差が生じたと共に、長鎖脂肪酸負荷時のケトン体産生の低下を認めた。

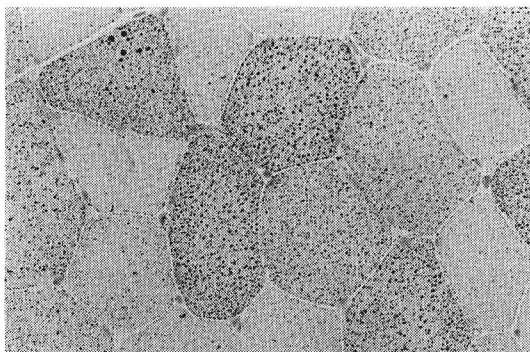


図5 生検筋の oil-red-O 染色 (拡大率200倍)
Type I 線維優位に著明な脂肪滴の沈着が認められた。

糖症状が出現したために検査を終了とし、飢餓後の血清ケトン体、CK等測定した。

4) 長鎖・中鎖脂肪酸負荷試験：長鎖脂肪酸または中鎖脂肪酸をそれぞれ1.25g/kg (70g) 含む食事を摂取後、36時間絶食として、その間のケトン体産生能のパターンを両者で比較した⁸⁾。

5) 軽度の継続運動負荷：病院周辺(20段位の階段昇降を含む)を約30分間散歩させたところ、後半に悪心・嘔吐・下肢の倦怠感が出現し、翌日の血清CK値が2,242mU/mlと上昇していた。尿中ケトン体は陰性だった。

筋生検：左大腿前面開放創より大腿四頭筋の一部を採取した。同検体の一部は組織化学用に固定し、HE, Gomori trichrome 変法, NADH, PAS, myosin ATPase (pH 11.0, 4.6, 4.2), および

表2 筋カルニチン濃度および Carnitine palmitoyl transferase (CPT) 活性

	筋カルニチン濃度 (nmol/mg NCP)		筋CPT活性 (nmol/min/mg protein)
	Free	Total	
患者 対照 (mean±SD)	4.0 12.9±3.7 (n=19)	5.4 15.7±2.8 (n=19)	3.2 5.4±1.8 (n=12)

oil-red-O 各染色を施した。残りは液体窒素にて凍結保存し、生化学測定用とした。

生検筋の生化学的検査：カルニチン⁹⁾, carnitine palmitoyltransferase (CPT)¹⁰⁾, ミトコンドリア NADH oxidation 酵素 (cytochrome c oxidase¹¹⁾, NADH cytochrome c reductase¹²⁾, succinate cytochrome c reductase) の各酵素活性を測定した。

結 果

1. 負荷試験

1) 前腕阻血下運動負荷試験：乳酸前値9.0mg/dl, ピーク値(運動終了後2分)15.5mg/dl と有意な上昇を認めなかった(図3)。

2) エルゴメーター運動負荷試験：運動前後で血清CK, ミオグロビン値の上昇はなく、血中乳酸は前値5.2mg/dlから負荷直後8.5mg/dlと軽度上昇していた。運動後軽度の筋疲労を訴えたが、筋痛および筋痙攣は認められず、ミオグロビン尿もなかった。

3) 飢餓負荷試験：血清CK値は前値168mU/mlから飢餓後154mU/mlとほぼ変動がなかった。一方、尿中ケトン体排泄の遅延が見られたほか、血中β-ヒドロキシ酪酸が前値12.4μmol/lから後値(44時間後)319.8μmol/lと産生の低下¹³⁾を認めた。

4) 長鎖・中鎖脂肪酸負荷試験(図4)：長鎖脂肪酸負荷ではケトン体が直線的に漸増した。これに対し、中鎖脂肪酸負荷では負荷後12時間で一旦上昇した後逆に低下し、24時間以降には再度上昇し、両者のケトン体産生パターンの間に明確な違いを生じた。

5) 筋肉組織化学検査：oil-red-O染色で著明な脂肪滴の沈着を認めた(図5)他、PAS染色でグ

リコーゲンの軽度蓄積あり, trichrome 染色にて軽度の subsarcolemmal hyperactivity を認めた. 筋線維タイプのヒストグラムは type I 線維 40.6% (平均直径 $58.3 \pm 9.6 \mu\text{m}$), type IIa 線維 26.2% (同 49.5 ± 8.1), type IIb 線維 33.3% (同 43.4 ± 6.5) と正常であった.

6) 生検筋の生化学的検査: CPT 活性およびミトコンドリア NADH oxidation 酵素活性は正常範囲内であった. 血清カルニチン濃度は正常であったが, 筋肉中のカルニチンは free, total 共に正常対照の 30~35% に低下していた (表 2).

2. 治療

臨床所見と検査結果より, 筋カルニチン欠損症と診断し, 退院後から外来にて L-カルニチンの経口投与を開始した. 一般に, 本疾患の治療に用いる L-カルニチンの投与量は, 小児で 100mg/kg, 成人で 2~4g/day とされている³⁾¹⁴⁾. 本症例では 600mg/day (10mg/kg) と比較的少量より開始し, 約 1 カ月毎に 300mg ずつ増量し, 最終的には成人の一般的投与量まで増量した. 初回投与で著明な自覚症状の改善を認め, 嘔気と易疲労感による学校の欠席日数は 1~2 日/週から 1 日/月へと減少した. 理学的所見, 検査所見のどちらからも, 副作用と思われるものは認められていない. 同時に, 症状増悪の誘因となる脂肪食摂取や持続性運動負荷をできるだけ避けるよう指示し, とくに食事に関しては長鎖脂肪酸の代りに中鎖, 短鎖脂肪酸を多く含む食物にするよう, 栄養指導を行った.

考 案

骨格筋は, エネルギー消費量の最も多い臓器の一つであり, 主として糖質と脂質をそのエネルギー源として利用している¹⁵⁾. 骨格筋は赤筋 (type I 線維) と白筋 (type II 線維) とに区別されるが, 前者は緩やかな持続的運動 (tonic) に関与し, 後者は瞬発力を有する急速な運動 (phasic) に関与している. type I 線維は主として脂質をエネルギーとして利用し, type II 線維は主に嫌気性解糖により糖質を利用している. type II 線維が主役となる短時間の強度な運動では専ら筋グリコーゲンが利用される. 中程度の運動では初めの数十分はグリコーゲン利用が主であるが, 運動が持続し type I

線維が主に働くようになると次第に脂肪依存性となり, 4 時間以上では脂質が主エネルギー源となり, 糖質は殆ど利用されない. また, 空腹時, 安静時, 寒冷時においても脂質が主エネルギー源となる¹⁵⁾¹⁶⁾.

本症例は, 登山遠足という持続性運動負荷による筋脱力と高 CK 血症で発症し, 日常生活では主として早朝空腹時に嘔気, 嘔吐症状や易疲労感が出現していた一方で, 数分間の自転車通学や体育の授業は普通にこなし, それらによって筋の有痛性硬直やミオグロビン尿などが出現した既往は一度もなかった. この臨床経過より, 我々は代謝性ミオパチーの中でも脂質代謝異常によるミオパチー, 特にカルニチン欠損症を念頭におき検査を進めていった.

エネルギー代謝障害が疑われた症例に対して, ベッドサイドでのルチーン検査として今回施行したような各種負荷試験を試みるのは, 病態を評価し診断に近づくためにも必要でかつ有意義であるということは, 数々の報告^{4)~8)13)~22)}が示す通りである. 中でも, 脂質代謝異常に対する長鎖および中鎖脂肪酸の経口負荷試験は重要である⁸⁾. 長鎖脂肪酸がミトコンドリア内に入り, β 酸化されてエネルギーとして利用される機転はカルニチン系に依存するのに対し, 中鎖および短鎖脂肪酸は拡散によって自由にミトコンドリア膜を通過可能なためカルニチン系を必要とせず¹⁴⁾, 両負荷におけるケトン体産生能を比較することにより, カルニチン代謝異常の存在を予測できる. 本症例では, 図 4 に示すように長鎖脂肪酸負荷時は血清 β -ヒドロキシ酪酸値が時間経過と共に漸増したが, 中鎖脂肪酸負荷時は 12 時間後に一旦上昇してから 24 時間後には低下し, その後は再度上昇していた. また, 36 時間後の血清 β -ヒドロキシ酪酸値は, 長鎖脂肪酸負荷時には $219.9 \mu\text{mol/l}$, 中鎖脂肪酸負荷時には $619.7 \mu\text{mol/l}$ と両者の間に約 3 倍の開きがあり, 長鎖脂肪酸負荷時のケトン体産生能に軽度の低下¹³⁾が見られた. 飢餓負荷試験でも, 飢餓開始から 44 時間後の血清 β -ヒドロキシ酪酸値は $319.8 \mu\text{mol/l}$ で, 長鎖脂肪酸負荷時と同程度の上昇にとどまった. この結果, カルニチン代謝異常

が強く疑われ、血清カルニチン濃度の測定と生検筋の組織化学的検討および生化学的分析を施行した。血清カルニチン濃度は正常で、筋組織では type I 線維優位に著明な脂肪滴の沈着を認め、筋カルニチンが正常対照の30%程度と減少していた。他は、筋 CPT 活性、ミトコンドリア酵素活性は共に正常範囲内であった。なお、飢餓と長鎖脂肪酸負荷によるケトン体産生の低下が見られたことより、肝のカルニチンまたは CPT 活性低下がある可能性も考えられた¹⁶⁾¹⁸⁾。しかしケトン体産生能が忠実に肝のカルニチン、CPT 活性を反映しているわけではないという報告¹⁸⁾もあり、とくに本症例のようにケトン体産生能の低下が軽度である場合、積極的に肝における欠乏を疑うのは困難である。また、臨床的にも、過去に全身型として報告されている症例²³⁾に見られる様な重篤な肝障害や神経障害など²⁴⁾は本症例では見られず、筋カルニチンの減少がケトン体産生の調節に何等かの機序で関与していると考えるのが妥当と思われた。

もう一つの問題点として、前腕阻血下運動負荷試験で乳酸の有意な上昇が見られなかったことが挙げられる。このことは、カルニチン欠乏症あるいは CPT 欠損症として現在までに報告されている症例^{3)~8)13)~23)}では記載がなく、注目すべき点である。前腕阻血下運動負荷試験は McArdle²⁵⁾によって考案され、嫌気性解糖系の異常を検索するの有用な検査であるために、スクリーニングとして施行されることが多い。本法で乳酸の上昇が認められれば嫌気性解糖系は正常に機能していることが確実であるのに反し、時に false positive の場合があるため、解釈に十分な注意が必要である²⁶⁾。杉江らの報告²⁷⁾によると、前腕阻血下運動負荷試験で明らかな異常が認められたにもかかわらず、生検筋で嫌気性解糖系の生化学的異常が見られなかった例が14例中9例64%に認められた。この原因の一つとして、(1) 動脈の血流遮断が不十分、(2) 前腕の運動負荷が不十分、(3) 検体採取のタイミング、などの検査技術的な問題が挙げられる²⁸⁾。我々は、以上の考察をふまえた上で、前医での完全阻血法による前腕阻血下運動負荷試験で乳酸の上昇を見なかったという結果も考慮し、部

分阻血法⁴⁵⁾にて前腕の運動負荷を十分に行わせた。しかし、やはり乳酸の有意な上昇は見られず、後に再度完全阻血法²⁹⁾をやり直したが結果は変らなかった。このように十分な検討がなされた上での結果については、技術的問題が原因とは考えにくい。しかし生検筋組織内グリコーゲン蓄積は軽度に止まっており、他の検査所見や臨床症状からも、嫌気性解糖系異常が病態の基礎になっているとも考えにくいため、生化学的測定では測り知れない生体内の複雑な機序が関与しているのかもしれない。この点については、解糖系酵素分析も含め、今後の検討が必要であろう。

まとめ

持続性の運動負荷と脂肪を多く含む食事の摂取により、嘔気・嘔吐症状と筋の易疲労感、高 CK 血症を反復した12歳女児を経験し報告した。患児の呈した症状は、原発性カルニチン欠損症のそれ³⁰⁾に類似し、種々の負荷試験の結果と生検筋の組織学的、生化学的分析の結果から、我々は本症例を筋カルニチン欠損症と診断した。L-カルニチン経口投与、長時間運動負荷や高脂肪食の制限により、症状の著明な改善を見た。筋カルニチン欠損症は、他の筋疾患と比べ見通しの明るい治療可能なミオパチーであり、前述のごとく日常生活の一部規制により症状の出現をある程度予防可能であるため、栄養指導、運動指導などを薬物療法と併用して行うことは、患児の管理上極めて重要である。

文献

- 1) Engel AG, Angelini C: Carnitine deficiency of human skeletal muscle with associated lipid storage myopathy: A new syndrome. *Science* 179: 899-901, 1973
- 2) Karpati G, Carpenter S, Engel AG et al: The syndrome of systemic carnitine deficiency. *Neurology* 25: 16-24, 1975
- 3) Engel AG: Carnitine deficiency syndromes and lipid storage myopathies. *In* Myology (Engel AG, Banker BQ eds) ppl1663-1695, McGraw-Hill, New York (1986)
- 4) Mineo I, Kono N, Shimizu T et al: A comparative study on glucagon effect between McArdle disease and Tarui disease. *Muscle Nerve* 7: 552-559, 1984
- 5) Kono N, Mineo I, Sumi S et al: Metabolic

- basis of improved exercise tolerance: Muscle phosphorylase deficiency after glucagon administration. *Neurology* 34: 1471-1478, 1984
- 6) 宮嶋裕明, 坂本政信, 高橋良知ほか: 運動後の筋痛 rhabdomyolysis を繰り返した筋カルニチン欠乏症の 1 例. *臨神経* 29: 93-97, 1989
 - 7) **Ogasahara S, Yorifuji S, Nishikawa Y et al:** Improvement of abnormal pyruvate metabolism and cardiac conduction defect with coenzyme Q₁₀ in Kearns-Sayre syndrome. *Neurology* 35: 372-377, 1985
 - 8) 須知万里子, 牧 紀衛, 水口宏平ほか: Carnitine palmitoyltransferase (CPT) 欠損症における飢餓試験, 運動負荷試験, 脂肪負荷試験の意義. *日小児会誌* 91: 3416-3423, 1987
 - 9) **McGarry JD, Foster DW:** An improved and simplified radioisotopic assay for the determination of free and esterified carnitine. *J Lipid Res* 17: 277-281, 1976
 - 10) **Deufel T, Wieland OH:** Sensitive assay of carnitine palmitoyl transferase activity in tissue homogenates with a modified spectrophotometric method for enzyme carnitine determination. *Clin Chim Acta* 135: 247-251, 1983
 - 11) **Cooperstein SJ, Lazarow A:** A microspectrophotometric method for the determination of cytochrome oxidase. *J Biol Chem* 189: 665-670, 1951
 - 12) **Sottocasa GL, Kuylenstierna B, Ernster L et al:** An electron transport system associated with the outer membrane of liver mitochondria. A biochemical and morphological study. *J Cell Biol* 32: 415-428, 1967
 - 13) 高橋 協, 船曳哲典, 白田 湛ほか: Carnitine palmitoyltransferase 欠損症の一幼児例. *日小児会誌* 91: 3118-3123, 1987
 - 14) 板垣泰子, 西谷 裕: 代謝異常症とミオパチー: 脂質代謝異常によるミオパチー—カルニチン欠損症, カルニチンパルミチルトランスフェラーゼ欠損症, ビルビン酸デカルボキシラーゼ欠損症—. *日臨* 48: 1510-1516, 1990
 - 15) 杉山成司: 脂肪酸転送異常. *小児医学* 21: 959-971, 1988
 - 16) 杉山成司: ミトコンドリア異常に対する臨床生化学的アプローチ—Carnitine palmitoyltransferase 欠損症—. *脳と発達* 19: 140-149, 1987
 - 17) 小林正紀: ミトコンドリア異常に対する臨床生化学的アプローチ—呼吸鎖の異常, チトクローム C 酸化酵素欠損症と NADH-CoQ 還元酵素欠損症—. *脳と発達* 19: 132-139, 1987
 - 18) 杉山成司: ミトコンドリア脳筋症の Carnitine palmitoyltransferase (CPT) 欠損症. *神経進歩* 31: 676-684, 1987
 - 19) 西川嘉郎, 高橋光雄, 伊藤史郎ほか: ミトコンドリア脳筋症の治療, とくに Coenzyme Q₁₀ 療法について. *神経進歩* 31: 685-693, 1987
 - 20) 杉山成司: 筋型・全身型カルニチン欠乏症, 筋型・肝型 CPT 欠損症. *Mebio* 8: 82-86, 1991
 - 21) 小森哲夫, 時信 弘, 宮本和夫ほか: 筋把握痛と筋力低下を主徴とした carnitine palmitoyltransferase 欠損症. *神経内科* 33: 387-391, 1990
 - 22) 鈴木文晴, 平山義人, 平野 悟ほか: 重症心身障害児に見られた carnitine palmitoyltransferase 欠損症の 1 例. *脳と発達* 23: 93-97, 1991
 - 23) 小島秀人, 原納 優, 原納 優, 板垣泰子ほか: カルニチン欠損症の 1 症例. *ホルモンと臨* 36: 242-244, 1988
 - 24) 浅井清文, 和田義郎: カルニチン代謝異常. *小児科* 30: 363-368, 1989
 - 25) **McArdle B:** Myopathy due to a defect in muscle glycogen breakdown. *Clin Sci* 10: 13, 1951
 - 26) **DiMauro S, Bresolin N:** Phosphorylase deficiency. *In Myology* (Engel AG, Banker BQ eds) pp1585-1601, McGraw-Hill, New York (1986)
 - 27) 杉江秀夫, 鶴井 聡, 杉江陽子ほか: 代謝性ミオパチーを疑われた 72 症例における生検筋の生化学的分析. *臨床神経* 29: 584-587, 1989
 - 28) **Rowland LP, DiMauro S:** Phosphofructokinase deficiency. *In Myology* (Engel AG, Banker BQ eds) pp1603-1617, McGraw-Hill, New York (1986)
 - 29) 垂井清一郎: 糖代謝異常症. *医科学実験法講座遺伝生化学 I*, (荻田善一編), pp72-93, 中山書店, 東京 (1973)
 - 30) **Dipalma JR:** Carnitine deficiency. *Am Fam Physician* 38: 243-251, 1988