

## 症例報告

## 筋病変を伴う Lowe 症候群の 1 例

## カルニチン補充療法と筋病変の推移

東京女子医科大学小児科 (主任: 福山幸夫教授)

スナハラ	マ	リ	コ	イズミ	タツロウ	アライ	
砂原	真理子	・	泉	達郎	・	新井	ゆみ
シシクラ	ケイコ	・	スズキ	ハルコ	・	フクヤマ	ユキオ
宍倉	啓子	・	鈴木	陽子	・	福山	幸夫

(受付 平成4年8月17日)

## はじめに

Lowe 症候群は筋緊張低下, 白内障, 腎尿細管障害を主要症状とする X 連鎖性遺伝性疾患である。著明な筋緊張低下の原因検索は十分なされていないが, 一部の症例で血清クレアチンキナーゼ(CK)の上昇<sup>1)~3)</sup>や血清カルニチンの低下<sup>4)</sup>, 筋肉内脂肪蓄積<sup>3)</sup>の報告が散見される。

我々は Lowe 症候群の 1 例で高 CK 血症, 低カルニチン血症を認め, 生後 8 カ月より約 1 年間 L-カルニチンの補充療法を行い, その前後で筋生検を施行し, 経時的変化を検討したので報告する。

## 症 例

症例: 8 カ月男児 (1987年8月12日生)。

家族歴: 両親に近親婚はない。同胞は健康な姉一人, 母は健康で白内障なく 24 歳時患児を出産。母方親族に白内障, 低身長, 精神遅滞の者なし。父方叔父の一人が未熟児出生で, てんかん, 精神遅滞に罹患していた。

既往歴および現病歴: 妊娠中に特記すべき事なく正常分娩で出生。在胎 41 週, 体重 3,725g, 身長 52cm, 頭囲 37.5cm (+2.4SD), 胸囲 52.5cm。仮死はなかったが, 新生児期より哺乳力, 泣き声共に弱く, 黄疸増強のため日齢 3 から 2 日間光線療法を施行した。日齢 9 から頻回の嘔吐が始まり,

注腸造影等で検討したが特に所見はなく, 経口摂取の制限等で軽快した。以後, 過食や便秘時などに嘔吐を認めることがあった。生後 2 カ月時に両側白内障に対し摘出術施行, 筋緊張低下の精査目的で 8 カ月時当科に入院した。

入院時現症: 体重 7,870g (-1.0SD), 身長 68.5 cm (-0.9SD), 頭囲 48.5cm (+2.3SD)。

身体的特徴として眼が深くおちくぼんだ彫の深い顔貌 (図 1) で, 狭内眼角, 長い鼻, 高口蓋, 皮膚の過伸展, 関節の可動域増大, 腹直筋離開を認めた。深部腿反射正常で病的反射なし。また, 生後 7 カ月時歯芽崩出時に粘膜のう胞を認めた。一方, 眼底正常で, 肝脾腫はなかった。

検査所見: 表 1 と 2 に示す。末梢血で赤血球増加, 尿蛋白陽性だが尿糖は認めなかった。生化学では高クロール性代謝性アシドーシスがあり, 乳酸値の軽度上昇, 血清筋原性酵素 (CK, GOT, GPT, LDH) の上昇, 遊離カルニチン低下を認めた。尿有機酸分析では汎アミノ酸尿, ジカルボン酸尿を認め, 聴性脳幹反応, 視覚誘発電位, 運動神経伝導速度は全て正常反応, 睡眠時脳波正常, 頭部 MRI では軽度脳萎縮があった (図 2)。

筋生検所見: 左大腿四頭筋より局麻下針生検にて筋肉を採取し, 凍結切片を作成後, 種々組織化

Mariko SUNAHARA, Tatsuro IZUMI, Yumi ARAI, Keiko SHISHIKURA, Haruko SUZUKI and Yukio FUKUYAMA (Department of Pediatrics (Director: Prof. Yukio FUKUYAMA), Tokyo Women's Medical College): A case of Lowe syndrome with muscle involvement: Carnitine supplementation therapy and consecutive changes in muscle pathology

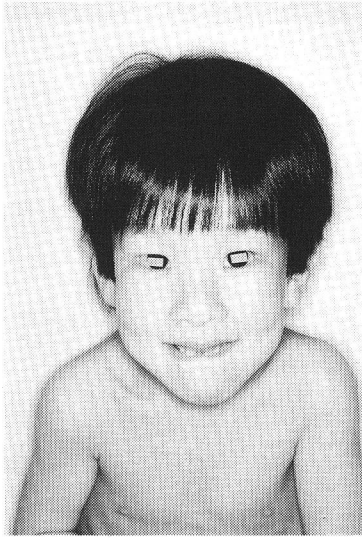


図1 顔貌 (4歳4カ月)

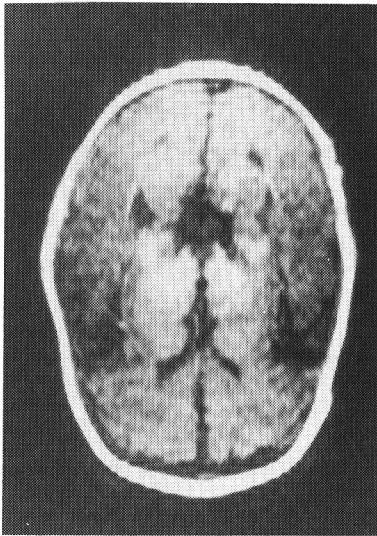


図2 頭部MRI (4カ月)

学染色を施行,更に通常の方法により,Epon包埋ブロックを作成し,電子顕微鏡検索も行った。光顕的には,筋線維束の基本構築は良く保たれ,筋線維間隙への結合織や脂肪の浸潤はない。軽度の中心核線維を認めた他は変性,再生,壊死等の所見に乏しく,NADH,SDH,aldolase,PAS,cytochrome C oxidase染色にて酵素活性も良く保たれていた。Oil red O染色ではI型線維優位に

表1 第1回入院時検査所見

血算)		検尿)	
白血球	8,800 /mm <sup>3</sup>	比重	1.021
赤血球	590×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	pH	5
ヘモグロビン	11.3 g/dl	蛋白	4(+)
ヘマトクリット	35.8 %	糖	(-)
血小板	34.5×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	ウロビリノーゲン	(±)
		鮮血	(-)
		アセトン	(-)
		ビリルビン	(-)
		ウロビリリン	(-)

表2 第1回入院～第2回入院までの生化学検査所見

		8カ月	1歳	2歳6カ月	
Cl	mEq/l	109	114	109	
HCO <sub>3</sub>	mEq/l	21.7		17.8	
pH		7.356		7.354	
CK	mU/ml	465		291	
GOT	KU	64	105	76	
GPT	KU	22	21	18	
LDH	mU/ml	383	1,031	424	
BUN	mg/ml	12.1	16.6	9.7	
Cr	mg/dl	0.5	0.5	0.5	
Ca	mg/dl	9.8	10.3	9.1	
P	mg/dl	5.2	4.3	4.0	
Alp	IU	680	389	822	
		8カ月	1歳	2歳6カ月	正常値
乳酸	nmol/l	2.36	0.44-1.7	18.2 mg/dl	3.3-14.9
ビリルビン酸	nmol/l	89	34-102	0.70 mg/dl	0.30-0.99
		8カ月	1歳	1歳11カ月	正常値
総カルニチン	nmol/l	40.4	79.7	145.3	53.6±20.2
遊離カルニチン	nmol/l	12.0	41.7	27.4	31.4±13.3

筋線維内に小脂肪滴の蓄積を認めた。modified ATPase (pH 4.3, 4.6, 11.0)染色では筋線維型の分別良好であったが, I, II型線維共に, 年齢相当の筋線維径 (15~16 $\mu$ m)<sup>12)</sup>に比べ小径の傾向を認めた。電顕所見では一部にZ帯の膨化, rod形成, 筋原線維の変性を認めた他, 筋原線維間隙への脂肪滴の蓄積を認めた (図3, 4)。

退院後の経過: 退院後, L-カルニチン10mg/kg/dayの連日経口投与を, 1歳8カ月まで約1年間継続した。血清カルニチン値は1カ月後の採血で正常化した。筋緊張低下や筋原性酵素の高値は持続した。精神運動発達は遅延し, 定頸6~7カ月, 座位1歳, 支持歩行2歳5カ月であり, 知

的発達も2歳11カ月で有意語なく、この時点でDQ（発達指数）40であった。

身体発育は、身長、体重共に生後7カ月までは月齢相当平均値であった。1歳すぎから次第に発育不良となり、-2SD程度の値を示すようになった（図5）。

2歳6カ月時、筋の生化学的酵素活性測定のため筋生検を施行する目的で再入院した。第2回入院時までの血液生化学所見を表2に示すが、筋原性酵素の高値と筋緊張低下は持続していた。

第2回筋生検所見：左大腿四頭筋直筋より局麻下開放生検により筋肉を採取した。前回と同様、

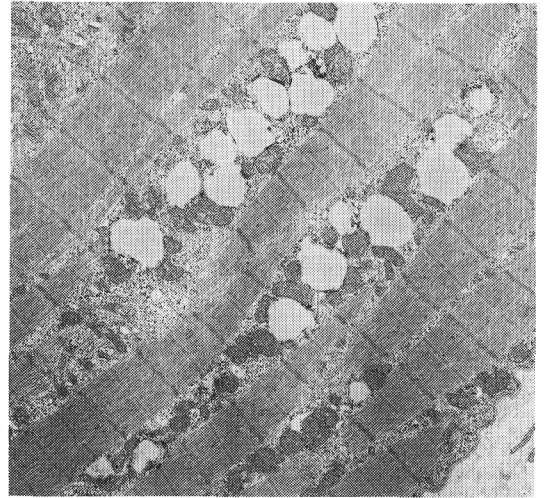
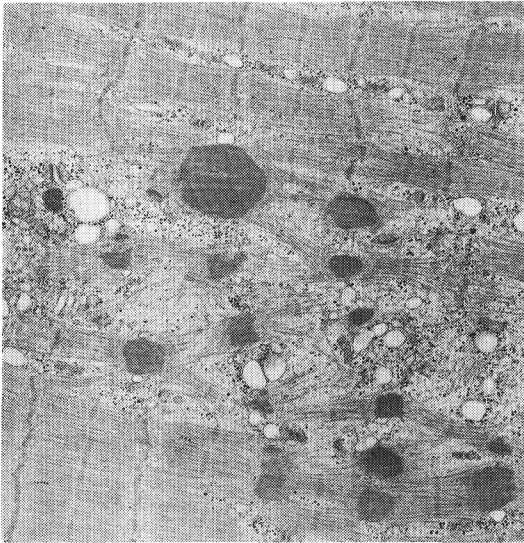


図3 8カ月大腿四頭筋針生検。電子顕微鏡組織像。

左：Z帯の膨化，rod形成，筋原線維の変性を認める（10,000倍）。

右：筋原線維間に脂肪滴の蓄積を認める（5,000倍）。

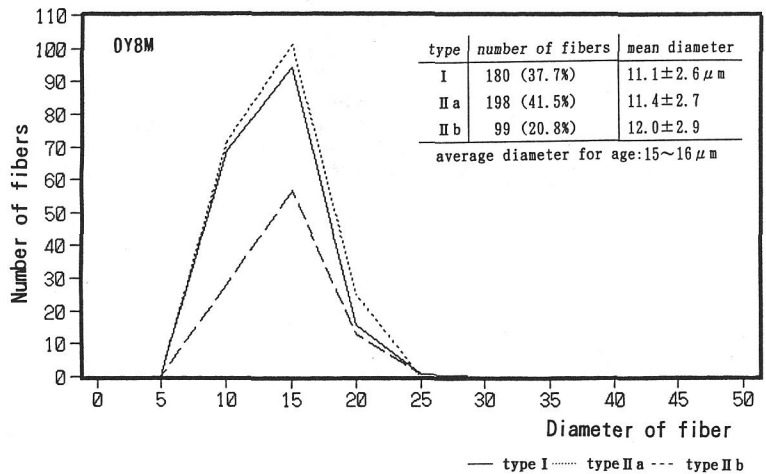
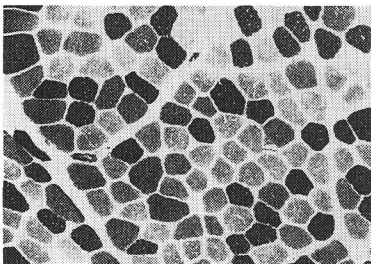


図4 8カ月，大腿四頭筋針生検組織像

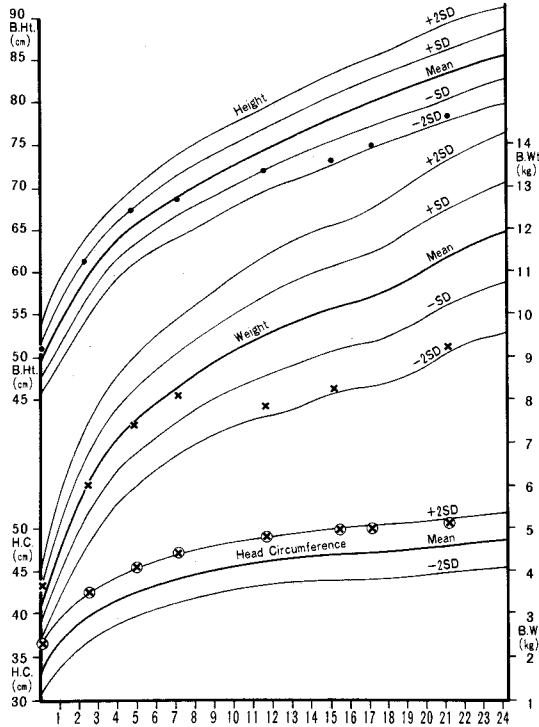
左：modified ATPase染色。（pH 4.6，200倍）。濃染するI型線維，淡染するIIa線維，中間色に染色されるIIb線維に分別される。

右：ヒストグラム

筋線維の変性, 再生, 壊死等の所見に乏しく, NADH, PAS, aldolase, SDH, cytochrome C oxidase 染色においては酵素活性も良く保たれて

いた. Oil red O 染色では脂肪滴の蓄積は認められなかった. modified ATP 染色では前回に比べII型線維がI型線維に比し, わずかに小径の傾向を

Growth Chart for Boy (0~24months)



Growth Chart for Boy (0~18years)

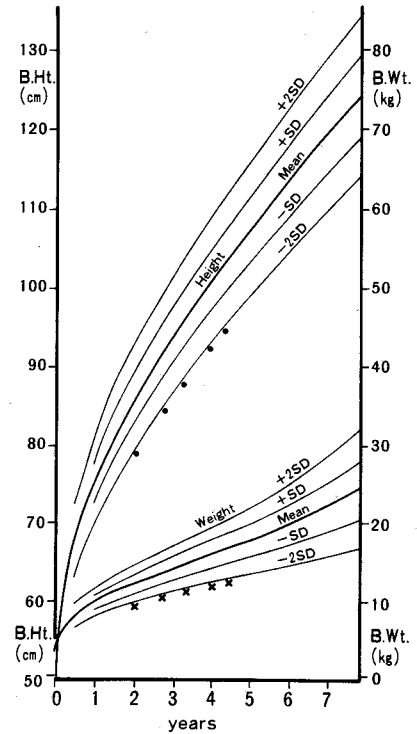


図5 成長曲線

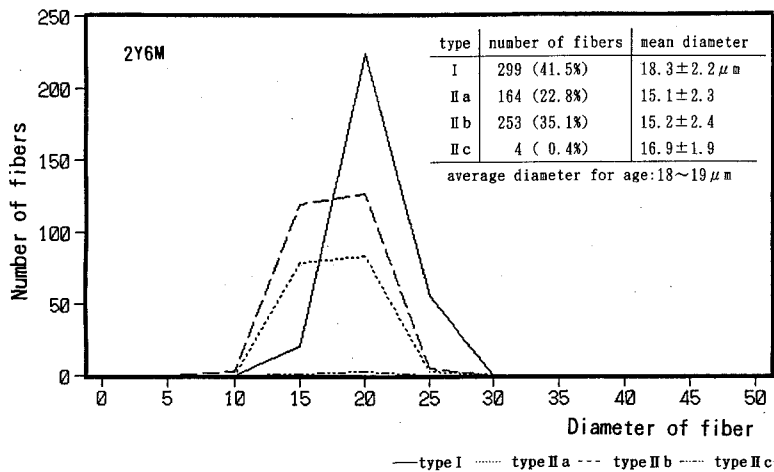


図6 2歳6カ月, 大腿四頭筋ヒストグラム

示したが、共に年齢相当筋線維径(18~19 $\mu\text{m}$ )<sup>12)</sup>にはほぼ一致していた(図6)。電顕は一部にZ帯の膨化を軽度に認めたが、前回のような脂肪滴の蓄積は認められなかった。浜松医大杉江秀夫講師に生化学的測定を依頼したが、電子伝達系酵素活性、カルニチン、CPT活性は全て正常範囲であった(表3)。

2歳11カ月時に腎機能検査のため第3回目入院。結果を表4に示す。クレアチニンクリアランスの低下、尿蛋白増加は糸球体障害を疑わせた。また、重炭酸負荷試験では近位尿細管障害パターンを示さなかったが、汎アミノ酸尿やナトリウム、カルシウムの再吸収率の低下及び $\beta_2$ マクログロブリンの尿中増加を認められ、近位尿細管障害が示唆された。

### 考 察

1952年LoweらはFanconi症候群に白内障、全身の筋緊張低下、腱反射低下、精神運動発達遅延を合併する症例を一疾患単位として報告した<sup>5)</sup>。遺伝形式はX連鎖性であり、保因者の母に白内障の存在が指摘されている。

一方、筋病変については血清CK上昇<sup>1)~3)</sup>や筋

表3 生検筋ミトコンドリア酵素活性(単位 nmol/min/mg protein) 2歳6カ月時筋生検施行

Cytochrome C oxidase	10.5(22.8 $\pm$ 6.5)
NADH cytochrome C oxidase	16.4(20.4 $\pm$ 3.9)
Succinate cytochrome C reductase	7.0(4.4 $\pm$ 2.1)
Carnitine palmityl transferase	6.5(5.4 $\pm$ 1.8)
Carnitine Total	34.4(15.7 $\pm$ 2.8)
Free	10.1(12.9 $\pm$ 3.7)

( )内は正常値

表4 腎機能検査(第3回入院時, 2歳11カ月)

24時間クレアチニンクリアランス	61.6ml/min/1.73m <sup>2</sup>
尿蛋白	8.33g/day
尿中 $\beta_2$ マイクログロブリン	8,000 $\mu\text{g/l}$ 以上(250以下)
FENa(ナトリウム排泄率)	0.64%(0.5-1%)
尿中カルシウム	850mg/day(4mg/day以下)
尿中Ca/Cr	0.65(0.21未満)
重炭酸排泄率	2.8%(正常または遠位尿細管性アシドーシス<5%, 近位尿細管性アシドーシス>15%)

肉への脂肪蓄積<sup>9)</sup>の報告が散見されるが、筋病理に関して共通する所見は報告されていない。

我々は低カルニチン血症を認めたLowe症候群にカルニチン投与の前後で筋生検を行い、投与前筋線維内に脂肪蓄積を認めた。血清カルニチンの低下、ジカルボン酸尿は共にミトコンドリアにおける脂肪酸の酸化障害を示唆する。遊離カルニチンはその97%が近位尿細管で再吸収されるので、Lowe症候群における血清カルニチンの低下は、その排泄増加による二次性のものと考えられ、大腿四頭筋の生化学的分析でも酵素活性は正常であり、同様に低カルニチン血症が二次性であることを示唆した。

一般にカルニチン低下は筋肉内の脂肪蓄積を起こし、カルニチン補充療法は、脂肪酸の酸化障害の回復のみでなく、ミトコンドリア内の過剰な有機酸蓄積に対する緩衝作用としても働くといわれている。全身型カルニチン欠損症に対する補充療法の効果に関しては議論があり、十分な効果があるとする<sup>7)</sup>一方、あまり有効ではないとの報告も多い<sup>4)8)9)</sup>。本例におけるカルニチン補充療法の効果は臨的にははっきりせず、カルニチン投与中止後も血清カルニチンは正常域にある。

Lowe症候群の筋病理に関する報告は少ない。Kohyamaら<sup>1)</sup>は、Lowe症候群の兄弟で筋生検を行い、I型線維の選択的萎縮と優位があったとしているが、同様の所見はネマリンミオパチーやセントラルコア病等の先天性非進行性ミオパチーに見られる他、I型線維の選択的萎縮はPompe病、Krabbe病等にも見られると述べている。Governadoら<sup>10)</sup>もI型線維優位を認めたというが、本症例では筋線維型分布は2回の生検共に正常介布を示していた。

一方、精神薄弱などの中中枢神経系疾患では筋緊張低下が多くの症例に認められるが、組織学的には多くはII型線維の萎縮である。本症でも年長の2歳8カ月時にはII型線維がI型線維に比し、より小径の傾向が認められており、知能発達遅延の関与も考えられた。

一般に、I型線維の選択的萎縮は筋発生途上でのneurotrophic factorの障害によると考えられ

ている。末梢神経生検や頭部 MRI 所見から、本症では末梢神経の軸索障害、髄鞘化障害の存在が示唆されたとする報告もある<sup>6)11)</sup>。

一方、Governado ら<sup>7)</sup>は筋ミトコンドリアの生化学的研究を行った。ここで還元型 NAD や flavoprotein 関連型基質に対する呼吸反応が低下しているが、アスコルビン酸や tetramethylphenyl-enediamine に対する酸素消費率が正常であることより、cytochrome への電子伝達系の障害を推測し、これが本症候群の基礎病因と考えている。一方我々の症例では、筋の生化学的分析で酵素活性の異常は認められなかった。今後の症例の蓄積が必要であると思われる。

更に、筋肉への脂肪蓄積に関しては、時期的に低カルニチン血症が見られた時期に一致しており、血清カルニチンが正常化した時点での筋線維内脂肪蓄積は認められず、生化学的分析も正常であることから、初回筋生検の脂肪蓄積は、二次的なカルニチン低下症によるものと考えられた。本症候群の筋緊張低下の原因を考える上で脂肪蓄積が何らかの共通する病変の一つとなりうるか、また大量のカルニチンを補充することによって若干の臨床的効果を得る可能性があるのか否かに関しては今後の症例の追加検討が必要と思われた。

筋ミトコンドリア酵素活性を測定していただきました浜松医大小児科杉江秀夫先生に深謝いたします。

#### 文 献

- 1) **Kohyama J, Niimura F, Kawashima K et al:** Congenital fiber type disproportion myopathy in Lowe syndrome. *Pediatr Neurol* 5 : 373-376, 1989
- 2) **Charnas LR, Bernardini I, Rader D et al:** Clinical and laboratory findings in the oculocerebrorenal syndrome of Lowe, with special reference to growth and renal function. *N Engl J*

- Med* 324 : 1318-1325, 1991
- 3) **Jones KL:** Lowe syndrome. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*, 4th ed (Jones KL ed) pp180-181, WB Saunders, Philadelphia (1988)
- 4) **Gahl WA, Bernardini I, Dalakas M et al:** Oral carnitine therapy in children with cystinosis and renal Fanconi syndrome. *J Clin Invest* 81 : 549-560, 1988
- 5) **Lowe CU, Terrey M, MacLachlan EA:** Organic aciduria, decreased renal ammonia production, hydrophthalmos, and mental retardation. A clinical entity. *Am J Dis Child* 83 : 164-184, 1952
- 6) **Kornfeld M, Snyder RD, MacGee J et al:** The oculocerebrorenal syndrome of Lowe. Neuromuscular component. *Arch Neurol* 32 : 103-107, 1975
- 7) **Carrol JE, Brooke MH, DeVivo DC et al:** Carnitine "deficiency" Lack of response to carnitine therapy. *Neurology* 30 : 618, 1980
- 8) **Chapoy PR, Angelini C, Brown WJ:** Systemic carnitine deficiency. A treatable inherited lipid storage disease presenting as Reye's syndrome. *N Engl J Med* 303 : 1389, 1980
- 9) **Engel AG:** Carnitine deficiency syndromes and lipid storage myopathies. *In Myology*, Vol 2 (Engel AG, Banker BQ eds) pp1663-1708, McGraw-Hill, New York (1986)
- 10) **Governado JM, Lousa M, Gimeno A et al:** Mitochondrial defects in Lowe's oculocerebrorenal syndrome. *Arch Neurology* 41 : 208-209, 1984
- 11) **Charnas L, Bernar J, Pezeshkpour GH et al:** MRI findings and peripheral neuropathy in Lowe's syndrome. *Neuropediatrics* 19 : 7-9, 1988
- 12) **Dubowitz V:** Definition of pathological changes seen in muscle biopsies. *In Muscle Biopsy a Practical Approach*, 2nd ed, pp82-128, Bailliere Tindall Co, London • Philadelphia • Toronto (1985)