

症例報告

神経筋接合部異常が示唆された phosphoglucosyltransferase 1 欠損症の 1 例

武中 優¹⁾²⁾ 関口 兼司^{1)*} 関谷 博顕¹⁾
大野 欽司³⁾ 杉江 秀夫⁴⁾ 松本 理器¹⁾

要旨：症例は 27 歳の男性。変動する両下肢の筋脱力を主訴として来院した。低頻度反復刺激試験で decremental response を認め、エドロホニウム投与により改善した。全エクソーム解析で phosphoglucosyltransferase 1 (PGM1) 遺伝子変異を認め、PGM1 の酵素活性が欠損していたことから PGM1 欠損症と診断した。ガラクトース摂取により両下肢の脱力は改善し、反復刺激試験での decremental response も改善した。PGM1 欠損症の筋脱力の病態の一部に、神経筋接合部関連物質のグリコシル化障害による神経筋接合部伝達障害が関与しており、先天性筋無力症と類似の病態を呈しうると考えられた。

(臨床神経 2020;60:152-156)

Key words：phosphoglucosyltransferase 1 欠損症、先天性グリコシル化異常症、糖原病 XIV 型、反復刺激試験、神経筋接合部異常

はじめに

2009 年 Stojkovic らは運動不耐と再発性横紋筋融解症を呈した phosphoglucosyltransferase 1 (PGM1) 欠損症症例を報告し、筋型糖原病 XIV 型に分類された¹⁾。一方で PGM1 欠損症は低身長や内分泌異常など多彩な随伴症を有する²⁾ことから、糖タンパク質の糖鎖の合成や修飾に関わる遺伝子異常によって引き起こされる疾患概念である先天性グリコシル化異常症として側面も持っている。その筋症状については「運動不耐・筋力低下」と理解されているものの病態生理については未だ解明されていない。

今回我々は、変動する両下肢の筋脱力を主訴とし、その病態生理に神経筋接合部異常の関連が疑われた PGM1 欠損症の 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例：27 歳 カナダ人男性

主訴：変動する両下肢の筋脱力

現病歴：2012 年 8 月に来日し同年 10 月頃から月に数回、変動する両下肢の筋脱力を認めるようになった。起床時や連続運動で悪化し、日差変動や日内変動があった。軽症は易疲労性のみであったが、最重症の時は支えなしでは立ち上がれ

なかった。またその持続時間は数時間～数日と様々であった。週に数回筋脱力を認めるようになり、2016 年 12 月に当科を受診した。非脱力時に両側腸腰筋の軽度の筋力低下と CK 高値 (387 U/l) を認めたため精査目的で入院した。

既往歴：1 歳 3 ヶ月二裂口蓋垂の手術。幼少時に原因不明の腸出血が 2 回あった。2 歳時に甲状腺機能低下症と診断され 18 歳まで内服加療 (詳細不明)。22 歳頃から肝機能異常を指摘されていた。

家族歴：近親婚なし。類症なし。

生活社会歴：カナダのオンタリオ州出身。出生発育に異常はないが、幼少期から長距離走と短距離走はほぼ最下位であった。最終学歴：大学卒業。職業：英語教師。

一般身体所見：身長 163.8 cm。体重 54.9 kg。血圧 113/67 mmHg。脈拍 97/分 整。胸腹部所見に異常はなかった。翼状肩甲や関節拘縮、変形もなかった。

神経学的所見：意識は清明。見当識障害はなし。脳神経領域では眼瞼下垂や眼球運動障害はなく、眼輪筋や口輪筋の筋力低下は認めなかった。また嚥下障害や構音障害はなく、挺舌は正中で舌尖は歯列を超え、舌に萎縮はなかった。運動系では筋トヌスは正常で、頸部屈筋や上肢の筋力低下はなかった。下肢では大腿四頭筋や遠位筋の筋力低下は認めなかったが、両側腸腰筋では MMT4 レベルの筋力低下があった。腹直筋の筋力低下はなかった。腱反射は正常で病的反射

*Corresponding author: 神戸大学大学院医学研究科脳神経内科学分野 [〒 650-0017 神戸市中央区楠町 7 丁目 5-2]

¹⁾ 神戸大学大学院医学研究科脳神経内科学分野

²⁾ 独立行政法人国立病院機構兵庫中央病院

³⁾ 名古屋大学大学院医学研究科神経遺伝情報学

⁴⁾ 常葉大学保健医療学部作業療法学科

(Received October 4, 2019; Accepted November 6, 2019; Published online in J-STAGE on January 19, 2020)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001375

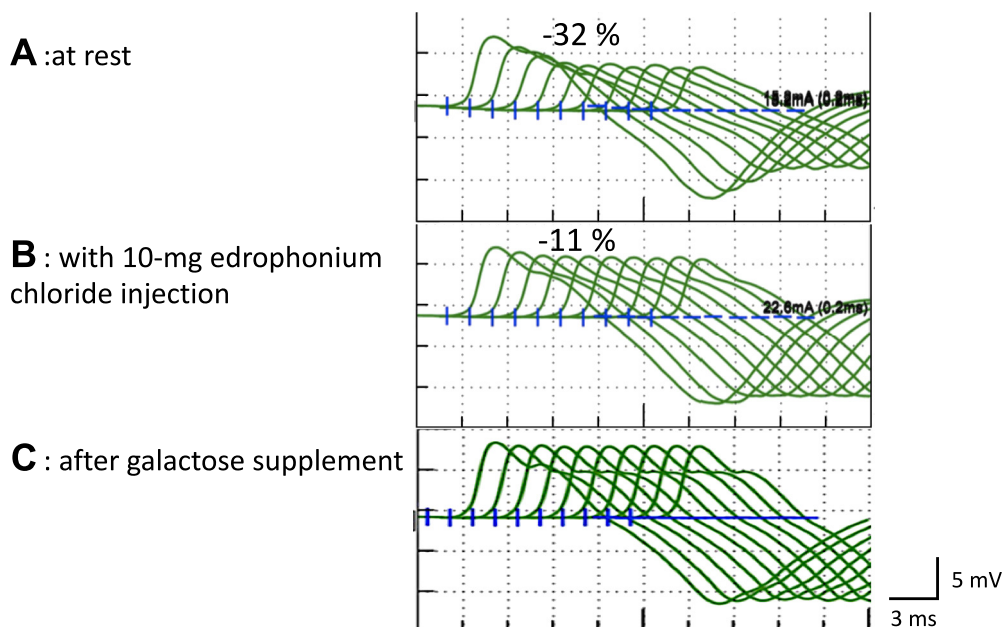


Fig. 1 The results of the repetitive nerve stimulation tests.

The waveforms delivered from the deltoid muscle elicited by the axillary nerve repetitive stimulation at 3 Hz. The decremental response (32%) is noted (A). The decremental response recovers immediately after 10-mg edrophonium chloride injection (B). There is no decremental response 6 months after galactose supplementation (C).

はなく、閉脚立位や蹲踞は可能で、片足立ちや継ぎ足歩行も可能であったが、歩行はやや動揺性であった。感覚系、協調運動、自律神経系に異常はなかった。四肢の挙上保持は両上肢で120秒程度、両下肢で30秒程度でありQMG scoreは8点であった。

検査所見：AST 112 U/l（基準値：13～30 U/l）、ALT 51 U/l（基準値：10～42 U/l）と軽度の肝機能障害を認めた。CK 766 U/l（基準値：59～248 U/l）、アンモニア 78 μ g/dl（基準値：30～80 μ g/dl）、総ケトン体 608 μ mol/l（基準値：130 μ mol/l 以下）、アセト酢酸 157 μ mol/l（基準値：55 μ mol/l 以下）、血中 β ヒドロキシ酢酸 451 μ mol/l（基準値：85 μ mol/l 以下）といずれも上昇していた。抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体・抗Muscle specific kinase（MuSK）抗体は陰性。前腕阻血下負荷試験では乳酸は阻血前値 9.8 mg/dl、阻血解除後1分値 7.6 mg/dl、ピルビン酸は阻血前値 0.46 mg/dl、阻血解除後1分値 0.33 mg/dlでいずれも有意な上昇は認めなかった（アンモニアは阻血前値 65 μ g/dl、阻血解除後1分値 555 μ g/dl と上昇を認め十分な阻血が示された）。神経伝導検査（正中神経、尺骨神経、脛骨神経、腓腹神経で施行）では特に異常はなく、反復電位も見られなかった。針筋電図（右僧帽筋、右三角筋、右大腿直筋で施行）では安静時異常放電を認めず、随意収縮での早期動員傾向、低振幅電位、短持続電位、不安定運動単位電位、早期干渉のいずれも認めなかった。一方で、低頻度反復刺激試験（左腋窩神経刺激、三角筋導出）では第4反応で32%のdecremental responseを認め、エドロホニウム投与で11%に改善した（Fig. 1）。10 Hz、20 Hz と刺激頻度を増加しても decre-

mental response の程度は変わらず、後半部で漸増する post synaptic pattern を認めた。また軸索刺激単線維針筋電図（single fiber electromyography; SFEMG）では左指伸筋の軸索刺激で Mean MCD が 51.3 μ s と jitter の増大を認め、35 μ s 以上の abnormal jitter を 15/19 個認めた。エドロホニウム投与後は Mean MCD が 27.2 μ s にまで改善し、35 μ s 以上の abnormal jitter は 8/24 個と改善した。筋 CT では筋力低下のある腸腰筋を含め、四肢や傍脊柱筋に萎縮や脂肪変性は認めなかった。左大腿直筋の筋生検所見では、筋線維の大小不同は軽度で壊死再生線維は認めなかった。中心核を有する線維の増加を認めたが、グリコーゲンや脂質の蓄積は認めなかった（Fig. 2）。全エクソーム解析では PGM1 遺伝子の複合ヘテロ接合体（p.R221fs と p.K392R）が認められた。また等電点電気泳動を用いた質量分析の結果、トランスフェリンの N 型糖鎖の糖鎖欠損とシアル酸付加異常があり CDG に合致する所見を認めた。生検筋での PGM1 活性は 3.0（正常対象 351.1 $\pm$ 81.1 nmol/min/mg）と欠損しており、また *in vitro* 嫌気状態での乳酸産生能を評価したところ、グルコース-1-リン酸（G1P）を基質としたときの乳酸生成が不良であるのに対し、グルコース-6-リン酸（G6P）を基質とすると乳酸の生成が回復しており、G6P と G1P 間でブロックを認めた（Fig. 3）。以上から PGM1 欠損症と診断した。

入院後経過：既報³⁾で PGM1 欠損症に有効とされるガラクトース 0.25 g/kg/日（乳糖として1日25g）の摂取を開始した。追加の問診では、来日前は牛乳やチーズなどガラクトースを豊富に含有する食事を摂取していたが来日後は摂取

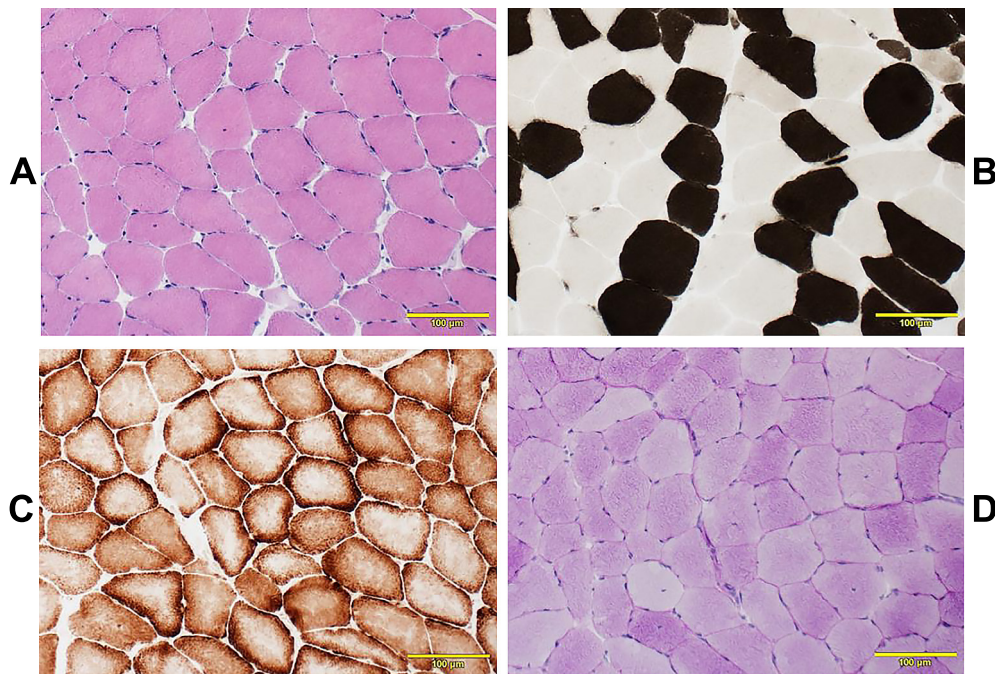


Fig. 2 Pathological findings of a biopsied specimen of the left biceps brachii muscle.

There are centrally placed nuclei in a few fibers, but no differences in the sizes of muscle fibers and no necrotic fibers on hematoxylin and eosin staining (A). Fiber type grouping is not seen on myosin ATPase with preincubation at pH 10.6 staining (B). Other stains, oil red O (C) and periodic acid Schiff (D), show no abnormalities. Bar (in all images) = 100 µm.

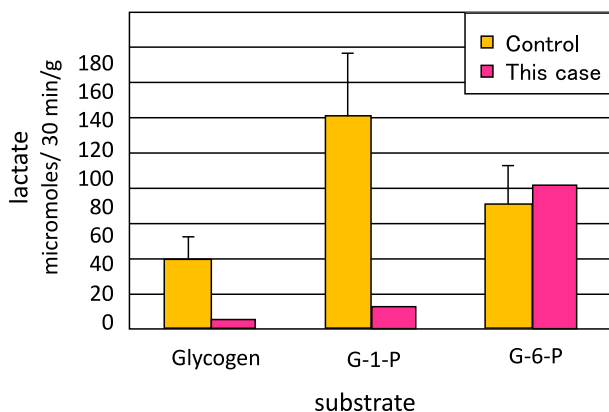


Fig. 3 Lactate production by substrates in biopsied muscle (*in vitro* anaerobic condition).

The formation of lactate is poor when glucose-1-phosphate (G-1-P) is used as a substrate, whereas when glucose-6-phosphate (G-6-P) is used as a substrate, the generation of lactate is restored. It showed the block between G-1-P and G-6-P.

していなかったことが判明した。ガラクトース内服に加えこれらの食品を積極的に摂取した後、非脱力時の筋力低下やCK値の上昇は依然として認めたものの、両下肢の脱力症状は改善した。また、摂取開始6ヵ月後の反復刺激試験では左三角筋と左僧帽筋で10%以上の decremental response はなくなっており、神経筋接合部伝達が改善していた (Fig. 1)。

考 察

PGM1 は G6P と G1P の相互変換を触媒する酵素で、グリコーゲン代謝と解糖系をつなぐ役割を担っている。PGM1 が欠損することで、グリコーゲン代謝が障害され運動不耐などの筋症状を呈するため、PGM1 欠損症は筋型糖原病に分類されてきた。しかし、筋症状のみならず、出生時の口唇裂や二裂口蓋垂等の先天性形成異常、幼児期の低身長、止血異常、ホルモン欠乏症、若年発症の拡張型心筋症、低ゴナドトロピン性性腺機能低下症など多彩な症状を随伴するという特徴があった²⁾。一方で、先天性グリコシル化異常症という疾患概念がこれまで報告されており、この症候群では代謝に重要な役割を果たすN型糖鎖の合成ないし修飾を担う遺伝子に異常があるため、多様な臨床症状を呈することがわかってきた⁴⁾。Stojkovic らの PGM1 欠損症の報告の後、Tegtmeyer らが同じ症例においてトランスフェリンのグリコシル化異常があることを見出したことから、現在では PGM1 欠損症は先天性グリコシル化異常症としても認識されている²⁾。

PGM1 欠損症は PGM1 遺伝子のヘテロ接合体変異あるいはホモ接合体変異で発症する常染色体劣性遺伝性疾患である¹⁾²⁾⁵⁾⁶⁾。本例で認めた PGM1 遺伝子のバリエント (p.R221fs と p.K392R) のうち p.K392R は未報告であったが、生検筋での PGM1 活性欠損の所見から、p.K392R を含む複合ヘテロ接合体は病因と考えられた。これまで Wong らが 27 例の PGM1 欠損症について報告しているが⁷⁾、本邦からの報告は現在ま

でに2例あり⁸⁾⁹⁾、人種差は明らかにされていない。年齢は2歳から43歳と幅広く⁷⁾、Tegtmeyerら²⁾によると、頻度の高い症状として肝障害(100%, 全19例)、二裂口蓋垂(84.2%)、ミオパチー(最大CK値300 U/l以上と定義、52.6%)が挙げられるが、その重症度は症例によって様々でPierre Robin症候群や拡張型心筋症を発症した場合は予後不良である⁷⁾。Tegtmeyerら²⁾は、PGM1欠損症でガラクトースの摂取によりグリコシル化障害が改善することを見いだした。ガラクトース投与後はグリコシル化障害によると思われる内分泌異常や横紋融解症など臨床症状も改善したと報告されている。

PGM1欠損症の筋症状としては運動不耐、易疲労性、横紋筋融解、固定性の筋力低下、反復性の筋痙攣、筋肉痛がこれまでに報告されている。Voermansら¹⁰⁾は運動不耐と易疲労性を呈する53歳のPGM1欠損症において運動不耐が骨格筋でのグリコーゲンの利用障害に起因すると推察しているが、筋症状の病態生理はこれまで詳細に検討されておらず、神経筋接合部機能について電気生理学的に検討した報告はない。本症例では低頻度反復刺激試験でdecremental response, SFEMGでjitter増大を認め、10 Hz、20 Hzと刺激頻度を増加してもdecremental responseの程度が変わらなかったことから、シナプス後部主体の神経筋伝達障害の存在が示唆された。積極的にガラクトースを摂取した結果、変動する両下肢の脱力の改善とともに反復刺激試験でもdecrementが改善したことから、これまで報告されていないが、本例の運動不耐にグリコシル化障害による神経筋接合部異常が関与している可能性が示唆された。

PGM1欠損症の神経筋接合部異常の詳細に関しては明らかになっていない。神経筋接合部の構造、機能の維持や活動に重要な物質であるAgrinやperlecan、AChE-コラーゲンQ高分子複合体(COLQ)¹¹⁾などはいずれもグリコシル化が必要な分子であり、本例のようにUDP-ガラクトースの供給不足が基礎病態として存在すると、グリコシル化が十分に行われず神経筋接合部異常を呈し、先天性筋無力症類似の病態をきたしうると推察された。一方で、本例の筋症状は運動不耐や易疲労性のみならず、常時軽度の筋力低下があり起床時にも両下肢の脱力を自覚するなど神経筋接合部疾患のみでは説明つかない側面もあった。これらの症状は筋型糖原病として一般的な骨格筋でのグリコーゲンの利用障害によるものと考えられる。

以上より、本例は神経筋接合部関連物質のグリコシル化障害による神経筋接合部伝達障害が関与したPGM1欠損症と考えられた。変動する筋力低下と電気生理学的な神経筋接合部異常があり、自己抗体が検出されない症例では、二裂口蓋垂

など先天異常や肝障害の有無を積極的に診察し、PGM1欠損症も鑑別にいれるべきである。

本報告の要旨は、第111回日本神経学会近畿地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

謝辞：筋病理診断をしてくださった国立精神・神経医療研究センター 西野 一三先生、質量分析をくださった大阪母子医療センター研究所分子遺伝病研究部門 岡本伸彦先生、和田芳直先生先生に感謝いたします。この研究の一部は国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費(29-4)によって行われた。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Stojkovic T, Vissing J, Petit F, et al. Muscle glycogenesis due to phosphoglucomutase 1 deficiency. *New Eng J Med* 2009;361:425-427.
- 2) Tegtmeyer LC, Rust S, van Scherpenzeel M, et al. Multiple phenotypes in phosphoglucomutase 1 deficiency. *N Engl J Med* 2014;370:533-542.
- 3) Morava E. Galactose supplementation in phosphoglucomutase 1 deficiency; review and outlook for a novel treatable. *Mol Genet Metab* 2014;112:275-279.
- 4) Grunewald S, Matthijs G, Laeken J, et al. Congenital disorders of glycosylation: a review. *Pediatr Res* 2002;52:618-624.
- 5) Timal S, Hoischen A, Lehle L, et al. Gene identification in the congenital disorders of glycosylation type I by whole-exome sequencing. *Hum Mol Genet* 2012;21:4151-4161.
- 6) Lee Y, Stiers KM, Kain B, et al. Compromised catalysis and potential folding defects in vitro studies of missense mutants associated with hereditary phosphoglucomutase 1 deficiency. *J Biol Chem* 2014;289:32010-32019.
- 7) Wong SY, Beamer LJ, Gadowski T, et al. Defining the phenotype and assessing severity in phosphoglucomutase-1 deficiency. *J Pediatr* 2016;175:130-136.
- 8) Nakashima H, Suo H, Ochiai J, et al. A case of adult onset phosphoglucomutase deficiency. *Clin Neurol* 1992;32:42-47.
- 9) Yokoi K, Nakajima Y, Ohye T, et al. Disruption of the responsible gene in a phosphoglucomutase 1 deficiency patient by homozygous chromosomal inversion. *JIMD Rep* 2019;43:85-90.
- 10) Voermans NC, Preisler N, Madsen KL, et al. PGM1 deficiency: Substrate use during exercise and effect of treatment with galactose. *Neuromuscul Disord* 2017;27:370-376.
- 11) Herbst R, Iskratsch T, Unger E, et al. Aberrant development of neuromuscular junctions in glycosylation-defective Large^{myd} mice. *Neuromuscul Disord* 2009;19:366-378.

Abstract

Electrophysiological evidence of impaired neuromuscular junction in a case of phosphoglucomutase 1 deficiency manifesting fluctuating muscle weakness

Yu Takenaka, M.D.¹⁾²⁾, Kenji Sekiguchi, M.D., Ph.D.¹⁾, Hiroaki Sekiya, M.D., Ph.D.¹⁾,
Kinji Ohno, M.D., Ph.D.³⁾, Hideo Sugie, M.D., Ph.D.⁴⁾ and Riki Matsumoto, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Division of Neurology, Kobe University Graduate School of Medicine

²⁾Hyogo-Chuo National Hospital

³⁾Division of Neurogenetics, Center for Neurological Diseases and Cancer, Nagoya University Graduate School of Medicine

⁴⁾Faculty of Health and Medical Sciences, Tokoha University

A 27 year-old Canadian man suffered from fluctuating muscle weakness in the past several years. The patient had a past history of intestinal bleeding, bifid uvula and hypothyroidism in his childhood. Repetitive nerve stimulation tests showed a decrement pattern in the left deltoid muscle. The single fiber electromyography of the left extensor digitorum muscle showed an increment of jitter. Both findings were improved by the edrophonium test. He was diagnosed as having phosphoglucomutase 1 (PGM1) deficiency, as the compound heterozygote mutation of the PGM1 gene was recognized in the whole-exome sequencing and the enzyme activity of PGM1 was defective in the biopsied muscle. Treatment with the galactose lead to improvement of the fluctuating muscle weakness and decremental pattern in the repetitive stimulation test. PGM1 deficiency should be listed in the differential diagnosis of the neuromuscular junction disorder, when the patient is seronegative for antibodies related with myasthenia gravis and shows symptoms or signs consistent with PGM1 deficiency.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2020;60:152-156)

Key words: phosphoglucomutase 1 deficiency, congenital disorder of glycosylation, glycogenosis type XIV, repetitive stimulation test, the neuromuscular junction disorder
