

# LD(乳酸デヒドロゲナーゼ)欠損症

Lactate dehydrogenase deficiency

前川 真人 Masato Maekawa

浜松医科大学医学部 臨床検査医学 教授  
Department of Laboratory Medicine, Hamamatsu University School of Medicine (Professor)

キーワード … 乳酸デヒドロゲナーゼ、アイソザイム、遺伝性変異、先天代謝異常症、運動後ミオグロビン尿症

## 01 乳酸デヒドロゲナーゼ(LD)の概要

乳酸デヒドロゲナーゼ(LD; L-Lactate:NAD<sup>+</sup> oxidoreductase; EC 1.1.1.27)は解糖系最終段階であるピルビン酸と乳酸の変換に際し、NAD(H)を補酵素とした酸化還元反応を触媒する酵素である。原核生物から真核生物に幅広く存在し、ヒトでは全ての細胞に存在して嫌氣的解糖などで重要な役割を有している。

LDはH(B)とM(A)の2種のサブユニット蛋白からなる4量体で、5種のアイソザイムを形成する(図1)。分子量はおよそ134000である。LDのサブユニットは他にX(C)があり、精子でのみ発現している。H型は心臓(Heart)に多く、酸素供給が十分な状態で動きやすく、乳酸からピルビン酸(NADからNADH)に変換するのに向いている。一方、M型は骨格筋(Muscle)に多く、ピルビン酸から乳酸(NADHからNAD)への変換が得意で、無酸素運動時にも働きやすいタイプである。遺伝子の進化論に従って、遺伝子名はLDHA、LDHB、そして精子で発現するLDHCと名付けられている。LDHA、LDHB、は単一のLDHA-like LDH遺伝子の重複によってでき、LDHCはLDHAの重複によってできたと考えられて

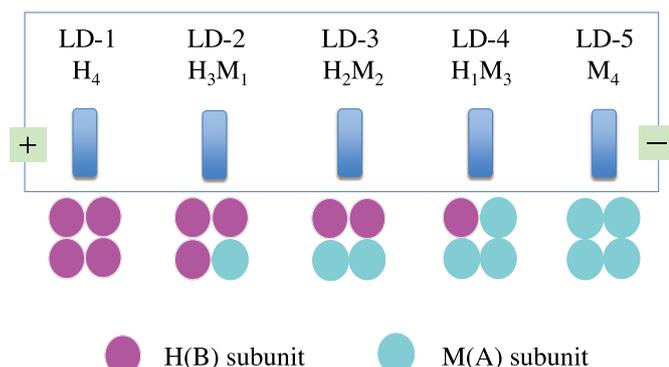


図1 LDアイソザイムの構成

いる。LDHAとLDHCは染色体11番短腕、LDHBは12番短腕に座位している。これらのサブユニットはDNA配列で84~89%、アミノ酸レベルで69~75%の相同性がある<sup>1)</sup>。

## 02 生理的意義

先述したように、LDは酸化還元反応によってピルビン酸と乳酸の変換を行う酵素であり、体内全ての細胞の細胞質に存在している。酸素の供給が十分であれば、乳酸からピルビン酸に変換し、ミトコンドリアで酸化的リン酸化によって大量のATP(36分子)を獲得することができる。一方、酸素の供給が乏しい条件であっても、解糖系を回すことによってNADとATP(2分子)を得ることができる。これは非常に損な反応に見えるが、嫌氣的解糖は酸化的リン酸化の100倍は速い反応であるため、短期的な息こらえ状態では、たくさんのグルコースを使ってでも有効にエネルギーを獲得することができる目的に合致した反応と考えられる。LDには複数のサブユニットが存在し、組織・細胞によってHとMサブユニットの発現量が異なり、その細胞環境に応じたアイソザイムが形成されるように調節されている。例えば中枢神経系では、星状細胞からニューロンに転送された乳酸は、脳に多く発現しているLD-1型の作用でピルビン酸に変換される。

がん細胞では一般的にLD活性は上昇しており、嫌氣的解糖の方向に、つまりピルビン酸から乳酸の方向にシフトしNADが増加傾向に傾く。これはワールブルグ効果(好氣的解糖)と言われ、酸素供給される環境下でも解糖系によってATPと乳酸を増やす方向に働く。また、クエン酸回路のアミノ酸などを活用して、細胞分裂に必要な脂質・脂肪酸・ヌクレオチドなどを合成することができる。特にがん細胞との関連でLDHAの発現制御に関して多くの研究が進められてきた。HIF1、c-Myc、FOXO1、KLF4、cAMP、エストロゲンなどがLDHAの転写制御因子として知られている。

また、LDHA自身が転写因子として機能したり、細胞周期、分子シャペロン、胸腺細胞の分化、細胞死(アポトーシス、オートファジー)などにも関与する。このがん細胞におけるLDの代謝過程や役割はがん特異的な治療法への応用も期待されている<sup>2)</sup>。

### 03 臨床検査診断での意義

LDは全ての細胞に存在する。細胞の可溶性分画に存在するため、細胞の傷害時に直接もしくはリンパを介して間接的に血管内に流入する逸脱酵素である。従って、大多数の細胞傷害で血清LD活性が上昇するため、非常に感度の良い体内での異常の発信シグナルであり、初診時のスクリーニング検査として重要な役割を示す。

次に、AST、ALT、CKなど他の逸脱酵素との組み合わせで、損傷臓器(細胞)を推定するのに使用できる。これは、LDアイソザイム分画を調べることでさらに鑑別が容易になる。すなわち、細胞・組織における2種のサブユニット遺伝子の発現量が異なることで特徴的なパターンを示すため、それが血中LDにも反映されるからである。

さらに、血中レベルの上昇の程度は損傷を受けた細胞数を反映するため、重症度の推定が可能であり、疾患の予後予測にも頻用されている。悪性リンパ腫などの血液悪性腫瘍だけでなく、固形腫瘍でも、また間質性肺炎など多くの疾患で血清LD活性は予後と関連するという報告が多数ある。最近では、COVID-19の重症度判定マーカーの一つとされている<sup>3)</sup>。

血中LDはアイソザイムごとに生体内半減期が異なる(1型から5型の順にそれぞれおよそ79時間、75時間、31時間、15時間、9時間)。肝細胞傷害では肝細胞に多く含まれるLD-5が血中に増加するが、5型は半減期が短いため上昇の期間は相対的に短い。逆に半減期の長い1型が増加する心筋梗塞などではLD上昇が長続きする。このように半減期の違いにより、LD総活性もアイソザイムパターンも病期によって変化する。

LD活性は、2020年3月まで、日本臨床化学会(JSCC)勧告法に準拠したJSCC標準化対応法によって測定されてきたが、2020年4月から2021年3月までの移行期間を経て、2021年4月から全国的に国際臨床化学連合(IFCC)常用基準法で測定されるようになった<sup>4)</sup>。共に乳酸を基質として、NADが還元され生成するNADHを340 nmの増加で連続的に捉える方法である。相違点は、JSCC法がpH 8.80のジエタノールアミン緩衝液であるのに対し、IFCC法はpH 9.40のN-メチル-D-グルカミン緩衝液を使用しており、測定時のpHが異なることが大きい。

LD活性が異常値を示す疾患・病態を表1に示す。また、アイソザイムパターンとLD/AST比による鑑別診断を表2と以下に示す。

表1 血清LD活性値を変動させる病態・疾患

LD活性	病態・疾患
上昇	溶血性貧血、悪性貧血
	心筋梗塞、横紋筋融解症
	筋ジストロフィ、多発性筋炎、ミオパチー
	自己免疫性疾患、ウイルス感染症
	急性肝炎、劇症肝炎、肝硬変
	白血病、悪性リンパ腫、固形癌
	(ピットフォール)溶血検体、酵素結合性免疫グロブリン
低下	失活因子
	薬剤による干渉
	遺伝性LD-Hサブユニット欠損症(ホモ接合体、ヘテロ接合体)
	遺伝性LD-Mサブユニット欠損症(ヘテロ接合体のみ)
	(ピットフォール)保存による失活

表2 LDアイソザイムパターンとLD/AST比からみた由来組織・病態の推定

パターン名称	アイソザイムパターン	LD/AST比	原因となる疾患	推定される由来細胞
1,2型優位	1>2	3~10	心筋梗塞など	心筋
	1≥2	20~40	溶血性貧血など	赤血球
	1>2	30~80	巨赤芽球性貧血など	巨赤芽球
	1≥2	15~∞	腫瘍(セミノーマ等)	腫瘍細胞
	1<2	10~20	2,3型優位からの移行(慢性非活動期)	骨格筋リンパ球腫瘍など
2,3型優位 2,3,4,5型上昇と類縁パターン	2>3	5~15	筋ジストロフィ、多発性筋炎など、慢性的持続的な酵素遊出	骨格筋
		10~20	膠原病、ウイルス感染症、皮膚炎、間質性肺炎など	リンパ球
		15~∞	白血病、リンパ腫など、肺癌、胃癌などの固形癌	腫瘍細胞
5型優位	4<5	5~10	急性の筋崩壊	骨格筋
		~3	急性肝炎	肝細胞
		~5	肝細胞癌	腫瘍細胞
		10~20	前立腺癌	腫瘍細胞

#### 1) 1,2型優位

臨床的に重要なのは赤血球と心筋である。赤血球由来の溶血性貧血ではLD/AST比は20~40くらいを示すが、悪性貧血ではもっと高く50を越える例もある。肝硬変では、肝細胞由来の5型と赤血球由来の1,2型が上昇したパターンを示す。心筋梗塞では、LD活性の上昇および1,2型優位(1>2のflip pattern)となる。他に、腎梗塞も腎臓由来のLD上昇がみられる。また、極端にLD-1が高い場合、LD/AST比が高値の場合は、セミノーマなど腫瘍由来を疑う。

#### 2) 5型の上昇

肝細胞、骨格筋、皮膚、腫瘍などに由来すると考えられる。病態として急性肝炎が最も考えやすい。急性横紋筋壊死で5型が非常に高くなる場合がある。腫瘍由来としては、肝細胞癌と前立腺癌の他、大腸癌、子宮体癌、リンパ腫、肺癌なども考えられ、予後

因子としても重要である。

### 3) 2,3型優位

白血病、リンパ腫、筋ジストロフィ、多発性筋炎、膠原病、ウィルス感染症、皮膚の発疹(皮膚炎、紅皮症、薬疹など)、間質性肺炎、種々の腫瘍などが考えられる。

## 04

### ピットフォール

① 安定性：室温・冷蔵ともに短時間なら問題ないが、不安定な4,5型が多い場合は失活による低下が大きいため、速やかに分析する。特にLD-4型の安定性が悪い。

検体の状況：溶血検体では赤血球由来のアイソザイム1,2型が血清中に出てくるため、血清LD活性が上昇するので注意する。本態性血小板血症などで血小板数が著増している時には、血小板由来のLDが血液凝固時に出てくるので、血漿に比べて血清ではLDが高くなる。

② 生理的変動：生理的変動はLD総活性で約20~30単位である。性差はないが年齢差があり、出生直後は最も高く成人の約2倍であるが、その後漸減して14歳前後でほぼ成人の値となる。

③ アノマリー像：アノマリーは原因不明の高LD血症の最たる原因である(一般患者の頻度は約0.2~0.3%)。LDアイソザイム分析を行い、異常な分画パターンならば免疫グロブリン結合を疑い同定する。酵素結合性免疫グロブリンでは、活性を阻害し低LD血症を示す場合もある。

④ 遺伝性変異：後述

## 05

### LDの遺伝性変異

H(B)とM(A)の2種のサブユニットは、先述したようにそれぞれ染色体12番と11番に座位するLDH<sub>B</sub>、LDH<sub>A</sub>遺伝子によって支配されている。遺伝子変異は、酵素活性に影響を与えずアイソザイム分析で幅の広い活性帯が出現するサブユニットバリエーションと、酵素活性に影響を及ぼし、通常は活性低下をひきおこすサブユニット欠損に分けられる。前者で荷電が変わるようにアミノ酸が置換した変異では、野生型と変異型のハイブリッドが形成されるため、電気泳動で幅の広い活性帯を示すことで気づくことがある。

以降は後者の欠損症を中心に記載する。まず強調すべきは、Hサブユニット欠損症<sup>5)</sup>もMサブユニット欠損症<sup>6)</sup>も世界に先駆けて本邦で発見されていることである。その後も本邦からの報告が圧倒的に多い。双方ともに、本邦でのヘテロ接合体の頻度は、およそ600-700人に一人、ホモ接合体は近親婚の存在も考慮すると30万から50万人に一人と推測される<sup>7)</sup>。

### 1) 乳酸デヒドロゲナーゼHサブユニット欠損症

Lactate dehydrogenase H subunit deficiency

LD-H欠損症は、血清LD活性が低値を示すことが発見の発端となった<sup>5)</sup>。Hサブユニットは心筋や赤血球、脳などに多く発現しており、血中半減期が長いという特徴を有し、血清LD活性の多くはHサブユニットの多いアイソザイムの1型や2型である。LD-H欠損ホモ接合体ではLD-5型(Mサブユニットの4量体)しか存在せず、5型は半減期が最も短いため、血清LD活性が極端に低値になる。ヘテロ接合体においても相対的に半減期の短いアイソザイムに偏位するため、血清LD活性が基準範囲下限を下回ることが多い。

他の血清LD活性低値の原因として最も高頻度に認められるのが酵素結合性免疫グロブリンの存在で、電気泳動によるアイソザイム分析でアノマリー像を認めることもある。LDは、幸い赤血球に多く含まれているため、赤血球のアイソザイム検査をすることで獲得性(血清中の因子)と先天性の鑑別が可能であり、先天性LD-H欠損症では赤血球でも5型のみとなるため、その診断は可能である。これに加えて、家族(両親、子供など)検索で同様のパターン、もしくはヘテロ接合体が疑われる赤血球のLDアイソザイムパターンが確認できれば、遺伝的な欠損症と判定できる。この状況で、遺伝子解析を行い、欠損の原因と考えられる変異が見出されれば、もちろん確定診断となるが、検査診断、臨床診断には特に必須ではない。しかしながら、例数も少ないため、臨床検査医学的、人類遺伝学的な意義は十分ある。

症状との関連性であるが、赤血球に多いHサブユニットが欠損しているため、溶血性貧血が生じないかどうかを検討されたが、因果関係は証明されなかった<sup>8)</sup>。従って、LD-H欠損症による臨床症状は明らかではない。

### 2) 乳酸デヒドロゲナーゼMサブユニット欠損症(糖原病XI型)

Lactate dehydrogenase M subunit deficiency (Glycogen storage disease XI)

#### ① 臨床症状と検査所見、診断と治療

LD-M欠損症は糖原病の一つの型とされているが、実質的には組織に糖が蓄積するわけではない。他の多くの解糖系酵素の欠損症では糖の蓄積があるため、便宜上XI型とされている。激しい運動後、特に短距離走・格闘技など息をつめて嫌気的な状況での運動が必要な場合に、骨格筋の硬直・壊死、褐色尿(ミオグロビン尿)などを起こす運動後ミオグロビン尿症(exertional myoglobinuria)の原因の一つである<sup>9)</sup>(表3、4)。

LD-M欠損症の発端は臨床症状であった<sup>6,9)</sup>。表3の症例1に示したように、激しい運動後の褐色尿(横紋筋壊死によるミオグロビン尿症)が発端となり血液検査を行ったところ、血清CKやASTが顕著に上昇しているにもかかわらず血清LD活性の上昇が乏しいという検査データであった。それらの検査データの乖離からアイソザイム分析が施行され、1型しかないことで判明した<sup>6)</sup>。

LD-M、LD-H欠損症の臨床症状、検査所見を表4にまとめた。LD-M欠損症の特徴的な皮膚所見の報告<sup>10)</sup>を見て、皮膚症状からLD-M欠損症の発見に繋がった症例もある<sup>11)</sup>。発見の発端は、基本的には臨床症状や検査所見から血清と赤血球のアイソザイ

表3 LD-Mサブユニット欠損症症例の特徴

症例	年齢	性別	主訴、疾患	遺伝子解析結果	筋症状	皮膚症状	検査データ (U/L)*				地域	報告
							LD	AST	ALT	CK		
1	18	男	運動後の筋崩壊	エクソン620塩基の欠失	+++	+	233	364	76	26290	浜松	1980
2	26	女	マスキリーニング	エクソン620塩基の欠失	+	+	140	23	28	48	浜松	1984
3	23	男	運動後の筋崩壊、腎障害	エクソン620塩基の欠失	+++	+	238	44	29	3796	東京	1985
4	61	男	易疲労感	エクソン620塩基の欠失	++	?	150	26	20	491	東京	1989
5	16	女	皮疹	エクソン33塩基の欠失	+	+	163	16	7	94	大分	1991
6	58	男	ホジキン病	未解析	-	-	107	49	38		東京	1991
7	54	女	パーキンソン病	R171X	+	+	WNL	WNL	WNL	WNL	福岡	1994
8	51	女	子宮内膜症	エクソン620塩基の欠失	?	?	167	WNL	WNL	1926	東京	1998
9	64	男	膿疱性乾癬	エクソン620塩基の欠失	++	++	222	33	30	383	浜松	2006
外1	30	男	運動後の筋崩壊	エクソン52塩基の欠失	+++	?					アメリカ	1990
外2	51	女	皮疹	未解析	?	+					イタリア	1992
外3	38	男	運動後の筋崩壊	エクソン2のスキップ	+++	?					アメリカ	1994
外4**	70	女	強度の筋痛と乳酸アシドーシス	未解析	+++	?	?	2720	1679	33700	アメリカ	2011

\* 検査データは単位をJSCC標準化測定法に概数として換算したが、他施設のものもあるので、参考データとして見られたい。

WNL: within normal limit

\*\* 骨格筋の生検材料のLD-Mサブユニット活性は基準範囲下限の1/3に低下していたと記載されており、完全欠損ではない。

表4 LDサブユニット欠損症の臨床症状、検査所見のまとめ

	H(B)サブユニット欠損症	M(A)サブユニット欠損症
臨床症状	特になし	運動後の筋硬直、筋融解、ミオグロビン尿 分娩時に子宮硬直、胎児仮死などの危険性 紅斑鱗屑性皮膚病変、膿疱性乾癬(汎発型)様の皮膚病変
日常検査所見	血清LD活性は顕著に低下 LDアイソザイム: LD-5 (M4)のみ	血清LD活性は基準範囲内高め LDアイソザイム: LD-1 (H4)のみ
運動後の検査所見	特記すべきことなし	血清LD上昇せず(軽微)、CK・ASTの上昇 尿中ミオグロビン増加、尿潜血反応陽性
糖代謝産物の変化	<b>赤血球</b> FBP: 著増、DHAP: 著増、GA3P: 増加	<b>運動後の筋肉</b> FBP: 増加、DHAP: 著増、GA3P: 著増、Glycerol: 増加、G3P: 増加
虚血下運動負荷試験	特記すべきことなし	ビルビン酸: 著増、乳酸: ほとんど変化なし

FBP: fructose-1,6-bisphosphate, DHAP: dihydroxyacetone phosphate, GA3P: glyceraldehyde-3-phosphate, G3P: glycerol-3-phosphate

ム分析が行われることである。日常の血清LD活性は低値を示さず、多くは基準範囲上限を示す(表3、4)。なぜならば、Mサブユニットがないことによって、血中半減期が長い1型のみを形成するからである。

臨床症状の強さと遺伝子変異の種類、すなわち遺伝型と表現型との関係は特に明らかではなく、むしろ臨床症状の代表である筋症状の発現には、痛みをこらえて激しい運動を行えるかどうかにかかっていると考えられる。無理をすればするほど筋の崩壊が強く、症状がきつくなる。

発症したときの治療は対症療法であり、個々に対応する。特に、横紋筋融解、ミオグロビン尿症による腎障害が発症した場合は、予後に影響する。

## ② 症状の発現機序

LDは解糖系でピルビン酸を還元して乳酸を生成する過程で、glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GA3PD)のステップと共役して還元型のNADHを再酸化する。しかし、LD活性が極端に減ることによってGA3PDによって生じたNADHの再酸化をglycerol phosphate dehydrogenase (GPD)が担うことによってグリセロールに流れる系が働く。この系ではATP

が産生されないため、横紋筋壊死に至ったと考えられている<sup>9)</sup>(図2)。同様の理由で、女性では分娩時に働く筋にもLD-Mは多いため、分娩の遷延などのリスクが考えられる。また、男女に共通する症状として、夏期に増悪する四肢伸側などにできる紅斑鱗屑性皮膚病変がある<sup>10,11)</sup>。他に膿疱性乾癬(汎発型)様の皮膚病変も認められる。表皮は、真皮毛細血管から供給されるグルコースを栄

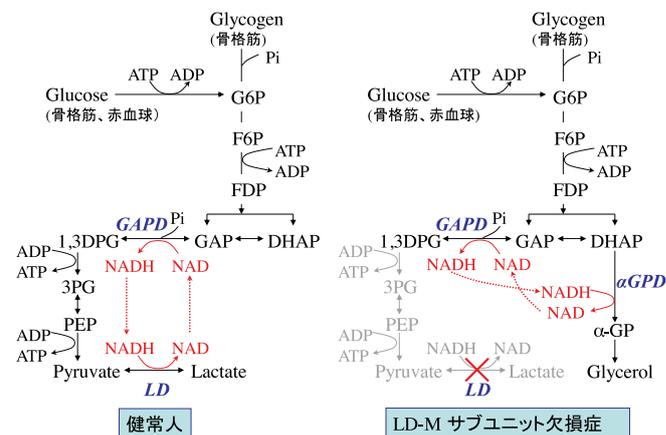


図2 骨格筋における解糖系の代謝

養源として解糖系でATPを得ているため、その経路に問題が生じるためと考えられる。また、それにより表皮角化細胞がIL-8、生体防御ペプチドLL-37、VEGFなどの乾癬惹起因子を放出するなど免疫反応が生じることに因るとも考えられる<sup>12)</sup>。

### 3) 遺伝子解析

原因遺伝子であるLDHA、LDHBに大きな欠失、挿入、逆位がある可能性もあるが、基本的には点変異や小さな欠失・挿入がほとんどなので、PCRによる解析が便利である。LD-M欠損ではホットスポットであるエクソン6内の20塩基の欠落から調べる。LD-H欠損にはホットスポットがないため、全てのエクソンをダイレクトシーケンスする。エクソンは7個でPCR解析には手頃な大きさなので、それほど困難ではない。表5、6にLDHA、LDHBの遺伝子変異についてまとめた。HGMD 78 ( 81 ) Mutations (2020.4) で参照したcDNA sequence は、LDHAに関しては

NM\_005566.4、LDHBに関してはNM\_002300.8を用いた。アミノ酸の番号が既報とは異なるものもあることに留意願いたい。

## 06 おまけ — LDHD

臨床検査で測定されているLDはL-乳酸のデヒドロゲナーゼ (EC 1.1.1.27) であり、本稿ではこの酵素について記載してきた。しかし、LDの基質となる乳酸はヒト体内で2種類の光学的異性体として存在する。L-乳酸はD-乳酸よりも血中に100倍多く存在し、嫌氣的解糖でピルビン酸から生成される。

一方、D-乳酸デヒドロゲナーゼ (EC 1.1.1.28) は全く別の酵素で、遺伝子はLDHDで染色体16番長腕に座位している。そし

表5 LD-M欠損症などを引き起こすLDHAの遺伝子変異

表現型	エクソン	塩基置換	アミノ酸の置換	文献
LD-M欠損	1	C6 > C7	p.Q20fs	Maekawa (1994) Eur J Lab Med 2, 161; Kanno (1995) Muscle Nerve 3, S54
	2	IVS2 ds -I G > A	exon 2 skip	Tsujino (1994) Ann Neurol 36, 661
	3	TGTTGT > TGT	p.V124del	Maekawa (1994) Hum Mol Genet 3, 825
	4	CGA-TGA	p.R169X	Maekawa (1994) Eur J Lab Med 2, 161; Kanno (1995) Muscle Nerve 3, S54
	5	CTCT > CT	p.L214fs	Tsujino (1994) Ann Neurol 36, 661
	6	TTGG---TTGG > TTGG	p.G253fs	Maekawa (1990) Biochem Biophys Res Commun 168, 677
	7	GAG > TAG	p.E329X	Maekawa (1991) Biochem Biophys Res Commun 180, 1083
電気易動度が変わるバリエーション	5	AAA > GAA	p.K222E	Maekawa (1994) Clin Chem 40, 665
	7	CG > TGT	p.R315C	Sudo (1992) Biochem Intl 27, 1051

HGMD 78 ( 81 ) Mutations (2020.4) cDNA sequence : NM\_005566.4 に記載の活性喪失型などの変異

表6 LD-H欠損症などを引き起こすLDHBの遺伝子変異

表現型	エクソン	塩基置換	アミノ酸の置換	文献
LD-H欠損	1	GCG > GAG	A35E	Maekawa (1993) Hum Genet 91, 163
	2	GGG > GAG	G69E	Takatani (2001) Mol Genet Metab 73, 344
	3	CGTCAGCAの重複	Q102fs	Maekawa (1994) Hum Genet 93, 74
	3	AGT > CGT	S129R	Sudo (1992) Hum Genet 89, 158
	3	TCC > C	S138fs	Sudo (1994) Clin Chem 40, 1567
	4	CATT の重複	L144fs	Maekawa (1994) Hum Genet 93, 74
	4	TAT > TAG	Y146X	Sudo (1994) Clin Chem 40, 1567
	4	CGC > TGC	R158C	Wang (2015) Sci Rep 5, 18209
	4	TTT > GTT	F171V	Maekawa (1993) Hum Genet 91, 163
	4	CGC > CAC	R172H	Sudo (1990) Biochem Biophys Res Commun 168, 672
	4	CGC > CCC	R172P	Hidaka (1999) J Hum Genet 44, 69
	4	TAC > TAA	Y173X	Maekawa (1994) Eur J Lab Med 2, 161
	4	ATG > TTG	M175L	Maekawa (1993) Hum Genet 91, 163
	5	AAT 欠失	N223del	Sudo (1999) Clin Biochem 32, 137
	電気易動度が変わるバリエーション	7	CC > C	L290fs
1		AAA > GAA	K7E	Maekawa (1993) Hum Genet 91, 423
3		CGG > TGG	R107W	Shonnard (1996) Biochim Biophys Acta 1315, 9
7		GAT > GTT	D322V	前川 (1994) 生物物理化学 38, 25
7	TGG > CGG	W325R	Okumura (1999) Clin Chim Acta 287, 163	

HGMD 78 ( 81 ) Mutations (2020.4) cDNA sequence : NM\_002300.8 に記載の活性喪失型などの変異

て、欠損症が見つかっており、D-乳酸尿症(MIM 245450)をきたす。最初の症例は、幼少期に精神運動発達遅滞が尿中乳酸高値を示し、それがL-乳酸ではなくD-乳酸であったこと、大人になつての再検査で尿中D-乳酸排泄亢進と血中D-乳酸濃度の上昇という表現型から、D-LD欠損症と診断され、染色体16q23に座位するLDHDの遺伝子解析により病的な遺伝子変異が同定された<sup>13)</sup>。

D-乳酸は食物由来か、腸内細菌による産生で外因性に、またはメチルグリオキサル代謝によって内因性に産生される。このため、種々のがんでメチルグリオキサル代謝が亢進、もしくは短腸症候群で腸内細菌叢の変化によってD-乳酸が増加する。従つて、D-乳酸アシドーシスの鑑別診断ではLDHD欠損症ともども注意する必要がある。

## 07 おわりに

血清LD測定は、今でもスクリーニング検査として、予後マーカー、治療のモニタリングマーカーとして、広く活用されている。本稿にも紹介したように、がんにおけるLD-MIは代謝、免疫、血管新生など多くの機序で関与しており、がん治療の標的としても研究は進められていて、まだまだ研究対象としてホットである。LDサブユニット欠損症は本邦でいずれも世界第一例が発見されていることは特筆に価する。

## 参考文献

- 1) S. S. Li, *Prog. Clin. Biol. Res.* **344**, 75-99 (1990).
- 2) J. R. Doherty, J. L. Cleveland, *J. Clin. Invest.* **123**(9), 3685-3692 (2013).
- 3) B. M. Henry, G. Aggarwal, J. Wong, S. Benoit, J. Vikse, M. Plebani, G. Lippi, *Am. J. Emerg. Med.* **38**(9), 1722-1726 (2020).
- 4) 日本臨床化学会、酵素・試薬専門委員会、ALPプロジェクト・LDプロジェクト. ALP・LD測定法変更について - 医療従事者向け -. <http://jscc-jp.gr.jp/file/2019/alpld2.pdf>, (accessed 2021-4-8).
- 5) M. Kitamura, N. Iijima, F. Hashimoto, A. Hiratsuka, *Clin. Chim. Acta* **34**(3), 419-423 (1971).
- 6) T. Kanno, K. Sudo, I. Takeuchi, S. Kanda, N. Honda, Y. Nishimura, K. Oyama, *Clin. Chim. Acta* **108**(2), 267-276 (1980).
- 7) M. Maekawa, S. Kanda, K. Sudo, T. Kanno, *Am. J. Hum. Genet.* **36**(6), 1204-1214 (1984).
- 8) S. Miwa, T. Nishina, Y. Kakehashi, M. Kitamura, A. Hiratsuka, K. Shizume, *Acta Haematol Jpn.* **34**: 228-232 (1971).
- 9) T. Kanno, K. Sudo, M. Maekawa, Y. Nishimura, M. Ukita, K. Fukutake, *Clin. Chim. Acta* **173**(1), 89-98 (1988).
- 10) T. Yoshikuni, H. Tagami, M. Yamada, K. Sudo, T. Kanno, *Arch. Dermatol.* **122**(12), 1420-1425 (1986).
- 11) S. Takayasu, S. Fujiwara, T. Waki, *J. Am. Acad. Dermatol.* **24**(2), 339-342 (1991).
- 12) T. Ito, M. Aoshima, K. Sugiura, T. Fujiyama, N. Ito, J. I. Sakabe, M. Akiyama, M. Maekawa, Y. Tokura, *Br. J. Dermatol.* **172**(6), 1674-1676 (2015).
- 13) G. R. Monroe, A. M. van Eerde, F. Tessadori, K. J. Duran, S. M. C. Savelberg, J. C. van Alfen, P. A. Terhal, S. N. van der Crabben, K. D. Lichtenbelt, S. A. Fuchs, J. Gerrits, M. J. van Roosmalen, K. L. van Gassen, M. van Aalderen, B. G. Koot, M. Oostendorp, M. Duran, G. Visser, T. J. de Koning, F. Cali, P. Bosco, K. Geleijns, M. G. M. de Sain-van der Velden, N. V. Knoers, J. Bakkers, N. M. Verhoeven-Duif, G. van Haafden, J. J. Jans, *Nat. Commun.* **10**(1), 1477 (2019).