

先天性進行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

(分担研究：効果的な小児慢性特定疾患治療研究事業の推進に関する研究)

研究協力者：大澤真木子

共同研究者：池中晴美

要旨：先天性筋ジストロフィー児83例中16例(3カ月-9歳1カ月)で、発熱を伴う軽微な感染を契機に、筋力低下の一過性増悪、CK値の一過性急上昇を来たすエピソードを観察し、その臨床像を検討した。発生時期は7月が8例と最も多く、次いで6月と8月、9月が各2例、12月、1月の冬期が各1例であった。有熱期間は2~8日(平均3.8日)で、発熱後3~9日(平均4.4日)後に筋力低下が増悪し、運動機能レベルの低下を認めた。筋力回復に伴う運動機能レベル再獲得には5~36日(平均12.7日)を要した。ウイルス抗体検索は6例に施行し、内2例でコクサッキーウイルスの抗体価(CF)上昇を認めた。9例で血清CK値の変動を追跡したが、筋力低下に気づいた時での血清CK値は患児の通常値の2~6倍に相当した。

見出し語：先天性筋ジストロフィー，一過性筋力低下，ウイルス感染

研究目的：福山型先天性進行性筋ジストロフィー(以下FCMD)は、福山ら¹⁾により独立疾患として報告されて以来、本邦の進行性筋ジストロフィーではDuchenne型筋ジストロフィー(以下DMD)について多く見られる²⁾。DMDや、Becker型筋ジストロフィー(以下BMD)児などが急性筋融解クリーゼを来した報告はいくつか見られるが^{3), 4), 5), 6)}、麻酔を契機に発症したものが多し。我々はCMD児が感染罹患時に運動機能を急性一過性に喪失するエピソードを稀ならず経験してきた。この現象は他の文献には全く記載がなく、我々が2, 3の総説^{7), 8)}で紹介したのみである。今回我々は、ウイルス感染による発熱を契機に一過性運動機能低下を示したCMD

児例の臨床像を分析したので、若干の考察を加え報告する。

対象および方法：1971年1月から1991年4月までの20年間に当科を受診したCMD児83例のうち感染に伴う発熱を契機に運動障害の急性増悪(以下クリーゼと呼ぶ)を示した16例{(福山分類I型(FCMD)14例、IIIおよびIV型(atypical FCMD)2例(症例15, 16)}を対象とし、それぞれの発熱期間、発熱から運動機能低下及び回復までの期間、運動機能レベルの経時的変化、ミオグロビン尿の有無などにつき検討した。そのうち6例(症例4, 5, 7, 12, 13, 16)で血清ウイルス抗体価をペア血清(CF)で測定した。また2例(症例4, 5)では、筋生検を第16および第6病日にそれぞれ

施行した。血清クレアチンキナーゼ(以下CK)値は9例で反復測定した。そのうち発熱以前に測定し得たものに関しては発熱前の測定値と比較した。運動機能レベルは上田らの分類基準を用いた。なお病日は発熱初日を第1病日とした。結果：クリーゼの発生時年齢は生後3ヶ月から9歳1カ月、平均4歳3ヶ月であった。発生時期は6月、7月、8月、9月の夏期にそれぞれ2例、8例、2例、2例、計14例、12月、1月の冬期に各1例、計2例であり、春、秋には1例もなかった。有熱期間は2~8日間、平均3.8日、発熱からクリーゼ発症までの潜伏期間は3~9日、平均4.4日であった。有熱期間およびクリーゼ発症までの期間が明かであった13例のうち、有熱時にクリーゼが発症したのは3例で、いずれも有熱期間の最終日であった。残り10例は解熱後1から5日、平均2.2日で発症していた。また、それらのうち11例は突然に最低低下レベルまで低下、残り2例(症例7, 16)は筋力低下の気づかれてからそれぞれ4日後と翌日に最低レベルに達していた。また、10例で水分、栄養摂取が低下しており(不変3例、不明3例)、嘔吐は3例で見られたが、下痢を伴った例はなかった。また意欲低下、鬱状態などのような精神神経症状を呈したものはなかった。感染症に対する診断は肺炎3例、気管支肺炎1例、咽頭炎4例、扁桃炎2例、ヘルパンギーナ2例、上気道炎3例、不明1例であった。そのうち4例が補液及び抗生剤投与を(内1例はレスピレーター管理)、5例は補液のみ、2例が経口薬(抗生剤)投与を受けていたが、4例は未治療であった(不明1例)。クリーゼにより運動機能レベルは1~4段階、平均1.3段階の低下を認めた。また運動機能の発症前レベルまでの回復にはクリーゼ発生

から5~36日、平均12.7日を要した。また、症例1および4は呼吸困難を呈しており、症例1は10日間のレスピレーター管理を必要とした。また肉眼的赤色尿(赤葡萄酒色?)の記載は2例(症例4, 13)のみであったが、症例4では赤色尿が見られた第2~5病日の間、筋痛を訴えており、その後筋力低下を示しており、ミオグロビン尿であった可能性が考えられた。症例13はミオグロビン500ng/ml以上と高値を示した。この他ミオグロビンを検査していないが、尿定性で潜血反応陽性、沈渣で赤血球がなく、おそらくミオグロビン尿と推測される他の1例(症例5)も筋痛を訴えた。また血中ミオグロビンは3例(症例8, 15, 16)で検査された。ともに筋症状出現時で、210ng/ml(症例8、第7病日クリーゼ発症5日目、筋力低下最高時)、500ng/ml以上(症例15、第7病日、クリーゼ発症3日目、筋力最高低下時、症例16、第10病日、クリーゼ発症7日目、レベル2(最高低下時レベル1))と高値を示した。尿中ミオグロビンは3例(症例12, 13, 16)でそれぞれ13ng/ml(第10病日、クリーゼ発症7日目、最高低下時)、500ng/ml以上(第6病日クリーゼ発症2日目、最高低下時)、5ng/ml以下(第11病日、クリーゼ発症8日目、レベル2)であった。末梢血白血球数は12例を測定、増加5例、正常4例、減少3例、炎症反応(CRP)は9例のうち6例で疑陽性もしくは陽性反応を示した。コクサッキーウイルス抗体価(CF)は症例4, 12の2例で4倍以上の上昇を示した。(症例4はコクサッキーB2, B5, B6、症例12はA9, B3, B5の抗体価が上昇していた)。発熱に対する診断は、上気道炎3例(症例4, 5, 8)、咽頭炎4例(症例10, 12, 13, 16)、扁桃腺炎2例(症例2, 15)、ヘルパンギーナ2例(症例7, 14)、気管支

肺炎1例（症例3）、肺炎3例（症例1, 9, 11）、不明1例で、各々の治療をした。筋生検では炎症性細胞浸潤を認めた例はなく、筋の再生、壊死像および筋線維間隙への結合織増加、線維の円形化、phagocytosisなど、FCMDとしての所見を示すのみであった。また、クレーゼ時血清CK値は、発熱前の値に比し、症例5, 13で約6倍、症例7, 10, 15で約2倍、症例12で約4倍の値を示し、運動機能回復に平行し通常の値に回復した。

考察：ウイルス感染に伴う上気道症状が軽快または消失する頃に筋痛や歩行障害を呈し、数日で自然治癒する急性ウイルス性筋炎の報告は多数あるが、筋ジストロフィー児にウイルス性筋炎を合併したとする報告は少ない。安藤らは先天性筋ジストロフィー児がヘルパンギーナに罹患、その回復期に一過性筋力低下、ミオグロビン尿および筋漿酵素上昇を呈した1例をウイルス性筋炎合併例として報告している。しかし筋生検は施行されていない。また北原らはDMD児で、感染または運動負荷が誘因となって筋力低下及びミオグロビン尿を反復した例を報告したが、筋生検で炎症性浸潤は認めていない。我々の症例も、ウイルス性筋炎におけると同様の発症様式、経過、予後を示したが、筋生検を施行した3例とも筋炎に特徴的な所見は認められなかった。すなわちこれらの症例が筋炎合併でなく、筋ジストロフィー児の継続する異常に、ウイルス感染が加わり、なんらかの機序によって細胞膜の脆弱性を亢進し、筋崩壊を促進、筋力低下の程度が増強し、運動機能の増悪を呈するものと考えられた。また一般に、ミオグロビン尿を伴う筋融解症後の反復性筋生検データによれば、3～4週間後に回復するという。斎藤

は、FCMDの筋線維も培養では正常筋と同じ態度をとることを確認している。尿ミオグロビンは1例で急性期に確認したのみであるが、赤色尿は2例で確認、うち1例で潜血反応陽性であるが、尿沈で赤血球が認められずミオグロビン尿と推定される。このような血清CK値の著明増加、ミオグロビン尿の証明は、急性の筋融解を示し、その結果運動機能の一過性増悪がもたらされたと考えられた。筋融解、血清筋漿酵素上昇、ミオグロビン尿が麻酔を契機としてDMD, BMD児に発現しうることは良く知られており、これらは悪性高熱（以下MH）もしくはanaesthesia-induced rhabdomyolysis（以下AIR）として報告されている。麻酔を契機にMH様変化を呈したFCMD例の報告も見られるが、生検筋所見がFCMD本来の所見として報告されている以外に特別な変化なく、DMDのMH発症例での筋生検所見も一般の筋ジストロフィー所見と変りなかったという。我々の例のクレーゼ時の生検所見も非クレーゼ時にとられたFCMD所見と変りなかった。

以上より薬物や感染等、筋症状発現に関与するストレスの種類よりも、筋変化をきたすまでの過程が重要であると考えられた。このように感染が筋融解の引きがねとしてどのように働くか不明であるが、本対象例の中では3例でコックスッキーウイルス感染が証明された。ウイルスが感染し細胞に侵入すると、細胞のRNA、蛋白、およびDNAの合成が停止し、それに代りウイルスの核酸や蛋白が合成される。この過程で細胞本来の機能の一部が破壊され、細胞膜も部分的に破壊して形態学的にも変化する。生検筋で筋原線維間にピコルナウイルス様結晶構造を認めた筋炎例の報告があるが、1例はさらにコ

クサッキーA9ウイルスを分離している。

コクサッキーAウイルスは、筋肉内接種により peri-および endomysiumの著明な細胞浸潤と筋線維の壊死を認める。また、さらにコクサッキーBウイルスを新生マウスに感染させると、ウイルスの増殖に基づく細胞障害による筋障害が起こることが知られている。筋細胞膜の変化とウイルスの感受性との関連は今後の研究を待たねばならないが、これらウイルスが特徴的に変化を起こすことがより傷害を起こしやすくしているのかも知れない。

まとめ：感染を契機に筋力低下を呈したCMD児について検討した。持続する筋細胞膜異常の存在が感染などのストレスにより、膜の透過性をより亢進させ筋融解を起こすと考えられた。

文献

- 1) Fukuyama Y, Kawazura M, Haruna H: A peculiar form of congenital progressive muscular dystrophy. Report of fifteen cases. Paediatr Univ Tokyo, 4:5-8, 1960.
- 2) Osawa M, Fukuyama Y: Epidemiologic studies of pediatric neuromuscular diseases in Japan. Child Neurology. ICS 579. Fukuyama Y, Arima M, Maekawa K, Yamaguchi K, eds. Amsterdam. Oxford. Princeton: Excerpta Medica, pp383-385 (1982).
- 3) McKishnie J D, Muir J M, Girvan D P: Anaesthesia-induced rhabdomyolysis-a case report. Can Anaesth Soc J, 30:295-298, 1983.
- 4) Chalkiadis G A, Branch K G: Cardiac arrest after isoflurane anaesthesia in a patient with Duchenne's muscular dystrophy. Anaesthesia, 45:22-25, 1990.
- 5) Marks WA, Bodensteiner JB, Reitz RD:

Cardiac arrest during anesthetic induction in a child with Becker type muscular dystrophy. Anesthesiology, 58:180-182, 1983.

6) Millar ED, Sanders DB, Rowlingson JC et al: Anesthesia-induced rhabdomyolysis in a patient with Duchenne's muscular dystrophy. Anesthesiology, 48:146-148, 1978.

7) Osawa M, Arai Y, Ikenaka H et al: Fukuyama type congenital progressive muscular dystrophy. Acta Paediatr Jpn, 33:261-269, 1991.

8) 大沢真木子, 鈴木典子, 柳垣繁ほか: 著明な側弯を呈し17歳で死亡した福山型先天性筋ジストロフィーの1例. 小児科診療, 55:1817-1829, 1992.



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要旨:先天性筋ジストロフィー児 83 例中 16 例(3 カ月 - 9 歳 1 カ月)で、発熱を伴う軽微な感染を契機に、筋力低下の一過性増悪、CK 値の一過性急上昇を来すエピソードを観察し、その臨床像を検討した。発生時期は 7 月が 8 例と最も多く、次いで 6 月と 8 月、9 月が各 2 例、12 月、1 月の冬期が各 1 例であった。有熱期間は 2~8 日(平均 3.8 日)で、発熱後 3~9 日(平均 4.4 日)後に筋力低下が増悪し、運動機能レベルの低下を認めた。筋力回復に伴う運動機能レベル再獲得には 5~36 日(平均 12.7 日)を要した。ウイルス抗体検索は 6 例に施行し、内 2 例でコクサッキーウイルスの抗体価(cF)上昇を認めた。9 例で血清 CK 値の変動を追跡したが、筋力低下に気づいた時での血清 CK 値は患児の通常値の 2~6 倍に相当した。