

福山型先天性筋ジストロフィーにおける発熱性疾患罹患後の 筋力低下増悪に対する治療の検討

東京女子医科大学医学部小児科学（指導：石垣景子講師，大澤眞木子主任教授）

ムラカミ 村上てるみ・石垣 景子・佐藤 孝俊
カジノ サチコ サイトウ タカシ オオサワ マキコ
梶野 幸子・齊藤 崇・大澤眞木子

（受理 平成24年11月2日）

Treatment for Acute Exacerbation of Muscle Weakness after Febrile Infectious Episode in Fukuyama Congenital Muscular Dystrophy

Terumi MURAKAMI, Keiko ISHIGAKI, Takatoshi SATO,
Sachiko KAJINO, Takashi SAITO and Makiko OSAWA

Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

Fukuyama congenital muscular dystrophy (FCMD), which is characterized by cortical migration defect and eye abnormalities, is the most common subtype of CMD in Japan. *Fukutin* (*FKTN*), the responsible gene for FCMD, encodes a protein involved in the glycosylation of alpha-dystroglycan (DG). We have reported the phenomenon of a sudden exacerbation of muscle weakness with marked elevation of serum creatine kinase (CK) and urinary myoglobin levels a few days after a febrile episode due to viral infection in a patient with FCMD. However, treatment for this phenomenon has not been fully studied. In this report, we focused on 23 patients who developed a sudden exacerbation of muscle weakness among 245 genetically and clinically defined FCMD patients hospitalized because of a febrile illness at Tokyo Women's Medical University between 1971 and 2012. Twelve of the 23 patients treated with steroid recovered within 2 weeks, whereas the 11 non-steroid-treated patients required a mean of 20 days for improvement. The steroid-treated group showed significantly earlier improvement than the non-steroid-treated group. We conclude that steroid therapy could have a beneficial effect on exacerbation of muscle weakness in FCMD patients.

Key Words: Fukuyama congenital muscular dystrophy, treatment, rhabdomyolysis, steroid therapy, *Fukutin* (*FKTN*)

緒 言

福山型先天性筋ジストロフィー（Fukuyama congenital muscular dystrophy：FCMD）は大脳形成異常，精神遅滞を特徴とする先天性筋ジストロフィーで，*Fukutin* (*FKTN*) 遺伝子の異常により α -ジストログリカンに糖鎖異常が生じ，筋細胞膜の安定化が保たれず筋ジストロフィーが生じる^{1)~5)}。

筋ジストロフィー患者の急激な筋力低下増悪は，Duchenne 型筋ジストロフィー（Duchenne muscular dystrophy：DMD），Becker 型筋ジストロフィー患者の全身麻酔時の悪性高熱症や，運動機能の保た

れた筋ジストロフィー患者が持続的に運動を行った際に起こる横紋筋融解症が知られている⁶⁾⁷⁾。感染時の筋力低下増悪は臨床ではよく経験するが，回復期に起こる急激な一過性の筋力低下増悪に関する報告はほとんどない。私達は以前より，FCMD 患者におけるウイルス感染の回復期に起こる高 creatine kinase (CK) 血症や尿中ミオグロビン高値を伴う急激な筋力低下増悪を経験し，報告してきた⁸⁾⁹⁾。

今回，FCMD 患者に高頻度に認める，ウイルス感染による発熱性疾患罹患後の一過性の筋力低下増悪の臨床像，特に治療について検討したので報告する。

Table 1 Clinical summary of patients with steroid therapy

Patient	Age	Month of year of development of infection	Diagnosis of febrile illness	Virus	Duration of fever	Interval from fever to onset of muscle weakness (days)	Period from onset of muscle weakness to recovery (days)	Interval of muscle weakness from start to peak (days)	Daily motor skill level	Lowest motor skill level	Steroid treatment	Use of ventilator
1	3y3m	7	Herpangina	ND	4	3	3	3	Walking with support	Maintaining sitting position for 4 days	PSL 1.5 mg/kg/d for 4 days	—
2	2y8m	7	Pharyngitis	Coxsackievirus	5	2	25	4	Standing with support, crawling	Complete paralysis	PSL 1.5 mg/kg/d for 7 days	—
3	4y3m	7	Herpangina	Coxsackievirus	3	2	22	3	Walking with support	Complete paralysis	PSL 1.5 mg/kg/d for 5 days	—
4	2y11m	7	Pharyngitis	Enterovirus	4	5	8	4	Standing with support, crawling	Complete paralysis	PSL 1.5 mg/kg/d for 5 days	—
5	1y10m	7	Herpangina	ND	3	6	3	3	Sliding on buttocks	Complete paralysis	PSL 1.5 mg/kg/d for 4 days	—
6	3y8m	4	URI	Coxsackievirus	0	3	27	3	Able to maintain sitting position	Complete paralysis	mPSL 30 mg/kg/d for 3 days	○
7	1y10m	7	Herpangina	Enterovirus	3	2	5	3	Sliding on buttocks	Complete paralysis	PSL 1.5 mg/kg/d for 4 days	—
8	5y5m	8	Herpangina	ND	3	5	11	3	Able to maintain sitting position	Complete paralysis	PSL 1.5 mg/kg/d for 3 days	—
9	2y5m	7	Herpangina	Enterovirus	3	4	7	3	Able to maintain sitting position	Complete paralysis	PSL 1.5 mg/kg/d for 7 days	—
10	4y6m	7	Herpangina	Enterovirus	3	3	11	5	Able to maintain sitting position	Complete paralysis	PSL 1.5 mg/kg/d for 7 days	—
11	3y10m	10	URI	Enterovirus	3	5	6	3	Able to maintain sitting position	Complete paralysis	PSL 1.5 mg/kg/d for 8 days	—
12	5y9m	7	URI	ND	4	3	12	3	Able to head control	Complete paralysis	PSL 1.5 mg/kg/d for 10 days	○
Average	3y5m				3.16	3.58	11.5	3.3				

ND: not detectable, PSL: prednisolone, mPSL: methylprednisolone, URI: upper respiratory tract inflammation

対象および方法

1. 対象

1971年1月～2012年7月に東京女子医科大学病院小児科に発熱性疾患の治療のため受診したFCMD患者245名のうち、発熱性疾患罹患中および回復期に一過性の急激な筋力低下増悪を呈した23名(0歳4ヵ月～6歳11ヵ月、平均3.7歳)を対象とした(Table 1, 2)。なお、診断は、1996年以前の症例に関しては、筋病理や福山分類に基づき臨床的にFCMDと診断し、1997年以降の患者はさらにFKTN

遺伝子の検索を行い確定診断した¹⁾²⁾¹⁰⁾。

2. 方法

治療方法、患者年齢、発熱性疾患の診断、検出ウイルス、発熱性疾患罹患時期、一過性の筋力低下増悪から回復までの期間について診療記録を後方視的に検討した。検出されたウイルスは血液検査による抗体値測定その他、咽頭ぬぐい液を用いたウイルス分離およびpolymerase chain reaction (PCR)法による遺伝子検査によって決定した。ステロイド使用患者・非使用患者間の回復までの期間の差は

Table 2 Clinical summary of patients without steroid therapy

Patient	Age	Month of year of development of infection	Diagnosis of febrile illness	Virus	Duration of fever	Interval from fever to onset of muscle weakness (days)	Period from onset of muscle weakness to recovery (days)	Interval of muscle weakness from start to peak (days)	Daily motor skill level	Lowest motor skill level	Steroid treatment	Use of ventilator
13	1y4m	7	URI	Coxsackievirus	2	3	16	1	Able to maintain sitting position	Complete paralysis	—	—
14	2y9m	7	Herpangina	ND	8	8	12	1	Sliding on buttocks	Complete paralysis	—	—
15	7y9m	7	Pharyngitis	Coxsackievirus	4	4	22	4	Sliding on buttocks	Complete paralysis	—	—
16	3y0m	7	Pharyngitis	ND	6	5	19	1	Able to maintain sitting position	Complete paralysis	—	—
17	6y11m	8	Tonsillitis	ND	4	5	36	1	Walking without support	Standing with support, crawling	—	—
18	0y4m	8	Pneumonia	ND	2	5	21	1	unable to head control	Complete paralysis	—	—
19	1y3m	7	URI	Coxsackievirus	2	5	20	1	Able to head control	Complete paralysis	—	—
20	1y4m	7	URI	Coxsackievirus	2	3	17	2	Able to maintain sitting position	Complete paralysis	—	—
21	8y9m	8	Pharyngitis	Echovirus	5	2	24	3	Able to maintain sitting position	Complete paralysis	—	○
22	6y2m	7	Herpangina	ND	4	5	16	2	Able to maintain sitting position	Complete paralysis	—	—
23	2y4m	10	Pharyngitis	Enterovirus	2	3	17	3	Able to maintain sitting position	Complete paralysis	—	○
Average	3y9m				3.72	4.36	20	1.8				

ND: not detectable, PSL: prednisolone, mPSL: methylprednisolone, URI: upper respiratory tract inflammation

Student-T 検定を用いて統計学的に検討した。

結 果

発熱性疾患罹患中および回復期に、一過性の急激な筋力低下増悪を呈した FCMD 患者 23 名を検討した。平均年齢は 3.7 歳(0 歳 4 ヶ月~6 歳 11 ヶ月)、で乳幼児期に多く発症した。

23 名の入院時診断は、各々、急性上気道炎 13 名、ヘルパンギーナ 9 名、肺炎 1 名だった。23 名中、ウイルスが同定できたのは 14 名、その内訳はコクサッキーウイルス 7 名、エンテロウイルス 6 名、エコーウイルス 1 名だった。ウイルスが同定できなかった 9 名のうち 5 名はヘルパンギーナ、3 名は上気道炎、

1 名は肺炎の臨床診断であった (Table 1, 2)。ウイルス感染による発熱を 37.5 度以上と定義すると、23 名の患者のウイルス感染罹患時の平均発熱期間は 3.40 日だった。また 1 名は 37.5 度以上の発熱を認めなかった。発熱、咳嗽、鼻汁などのウイルス感染を示唆する症状から、一過性の急激な筋力低下増悪までの平均日数は 3.9 日で、ほぼ解熱と同時期または解熱後数日以内に筋力低下増悪を呈していた。急激な筋力低下増悪時の CK 値 (CK-MM 優位) は平常時の CK 値と比べ平均で 9.5 倍 (2.0~37.8 倍) まで上昇していた (Table 3)。CK 値のピークは全員、筋力低下増悪を主訴に受診した際の最初の血液検査であっ

Table 3 Clinical data of patients

Patient	Age	Urinary myoglobin (ng/ml)	Peak CK level (IU/L)	CK level during recovery stage (IU/L)	Ratio of peak CK level to that during recovery stage
1	3y3m	3,000.0	57,800	3,524	16.4
2	2y8m	87.0	45,860	4,470	10.3
3	4y3m	ND	35,020	1,764	19.9
4	2y11m	ND	25,250	2,815	9.0
5	1y10m	3,000.0	24,600	5,835	4.2
6	3y8m	58.0	14,872	3,546	4.2
7	1y10m	3,000.0	13,610	4,935	2.8
8	5y5m	ND	18,240	1,388	13.1
9	2y5m	<10	13,991	804	17.4
10	4y6m	ND	26,239	1,169	22.4
11	3y10m	ND	7,961	2,449	3.3
12	5y9m	12,000.0	15,692	2,500	6.3
13	1y4m	ND	12,210	2,035	6.0
14	2y9m	ND	7,795	3,897	2.0
15	7y9m	13.0	10,000	2,500	4.0
16	3y0m	500.0	24,180	4,030	6.0
17	6y11m	ND	11,215	5,600	2.0
18	0y4m	ND	11,550	1,650	7.0
19	1y3m	ND	27,240	9,080	3.0
20	1y4m	390.0	27,420	4,981	5.5
21	8y9m	ND	14,791	1,040	14.2
22	6y2m	3,000.0	12,060	4,023	3.0
23	2y4m	3,000.0	43,000	1,137	37.8
Average	3y7m	2,549.8	22,400.0	3,268.3	9.6

CK: creatine kinase, ND: not detectable

た。尿中ミオグロビンは11例で平均2,549ng/ml以上(13~12,000)の高値を認めたが、腎不全に至った例はなかった(Table 3)。

運動機能は顎定未獲得だった4ヵ月児を除く、22名中20名で一過性に顎定も失った。他2名は、罹患前には歩行機能を獲得していたが、立位保持が困難となった。未顎定だった4ヵ月児は筋力低下増悪により四肢の動きを完全に喪失した。顎定を喪失した19名のうち、4名では高二酸化炭素血症を呈し、人工呼吸器による呼吸補助が必要となった。運動機能低下のピークは、最初に筋力低下増悪を呈してから平均2.6日(1~5日)で、受診数日後に運動機能低下のピークに達することが多く、血清CK値のピークより遅れた。筋力低下増悪から罹患前の運動レベルまでの回復に必要なとした期間は平均15.6日(3~36日)だった(Table 1, 2)。

筋力低下増悪に対して、12名でステロイドを用いた治療を行っていた。ステロイド治療は1名ではメチルプレドニゾロン30mg/kg/日によるパルス療法を1クール(3日間)施行されていた。他10名ではプレドニゾロン1.5mg/kg/日を静脈投与していた。

ステロイド投与期間は平均5.8日(3~10日)で運動機能の改善をみながら漸減中止した。ステロイドを投与された患者の回復までの平均日数は11.7日(3~27日)だった。治療にステロイドを用いなかった患者は11名いた。11名のステロイド非使用の患者は補液や対症療法などの治療が行われており、いずれの患者も退院時には元の運動レベルに戻っていた。筋力回復までに要した期間はステロイド非使用の患者では平均20.0日(12~36日)でステロイドを使用した患者の回復までの期間が使用しなかった患者の期間に比べ有意に早かった($P<0.01$)。

考 察

筋ジストロフィー患者の生命を脅かすような急激な筋力低下増悪は、DMD患者における麻酔時の悪性高熱症、急激な運動後に起こる横紋筋融解症などが知られている⁶⁾⁷⁾。しかしFCMD患者におけるウイルス感染による発熱性疾患罹患時または罹患後の一過性の筋力低下増悪に関する報告は、2000年の池からの報告と、2012年の私達の報告以外には認めない⁸⁾⁹⁾。今回の対象患者では死亡例はなかったが、著者の一人である大澤は以前に、幼児期のFCMD児が

急性感染症の解熱当日睡眠中に原因不明の死に至ったとの報告を複数の保護者より報告を受けた経験があり本現象との関連を疑った。以後、当科では保護者に注意事項として伝えるようにしており同様の現象による死亡例はない。

今回、検討した患者ではミオグロビン尿を呈した患者は多かったが、腎不全に陥った患者はいなかった。筋力低下増悪時に、2名の患者に筋生検を行ったが、いずれも炎症細胞の浸潤などの筋炎を示唆する所見は認めず、C-reactive protein (CRP)、血沈の上昇を認めた患者はなく筋炎とは異なり、横紋筋融解が主体と考えた。ウイルス感染により横紋筋融解症を発症する頻度は一般に少なく、横紋筋融解症全体の3%とされている¹¹⁾。またその中でもインフルエンザウイルスが最も多いといわれエコーウイルス、エンテロウイルス、コクサッキーウイルスが原因となるのは稀である¹²⁾。ウイルス感染により横紋筋融解症を発症する機序は不明であり、筋組織への直接浸潤と、筋傷害性物質の産生の2つの機序が考えられている。一般小児科外来において、コクサッキーやエコーウイルスが原因とされるヘルパンギーナは頻度の高い疾患であるが、回復期に一過性の筋力低下を呈する患者は、症例報告が散見されるのみでほとんど認めない。また、今回の観察期間1971～2012年に、FCMD以外の筋ジストロフィー患者において、感染症後の一過性の筋力低下増悪を認め、加療を必要とした患者はDMDの7歳男児1名のみであり、FCMD患者に限り、高頻度に認める病態といえる。FKTN遺伝子検索が可能であった16名では、15名で3kbの挿入変異をホモ接合体に認め、1名でヘテロ接合体に認めた。今回の検討ではFKTN遺伝子異常が確認されていない臨床的にFCMDと診断した患者を7名含めたが、高CK血症、乳児期よりの筋力低下、知的障害を含む臨床症状、筋病理所見での筋ジストロフィー所見に加え、頭部画像検査から大脳形成異常を認め、臨床的にはFCMD、少なくとも α -ジストログリコパチーに属することは間違いない¹²⁾。Muntoniらは、FKTN遺伝子に異常を持つが、筋ジストロフィー症状が軽度でFCMDとは症状が異なる肢帯型筋ジストロフィー2Mの患者において、感染症罹患後に一過性の筋力低下増悪を認めたことを報告した¹³⁾。またMurakamiらも、FKTN遺伝子変異を持つが、筋ジストロフィー症状は軽度で拡張型心筋症が前景に立つCardiomyopathy Dilated 1Xの患者において、ヘルパンギーナと思われ

る発熱性疾患、上気道炎などの回復期に横紋筋融解や心不全症状の増悪を認めた患者を報告した¹⁴⁾。このことから、FKTN遺伝子の異常、延いては α -ジストログリコパチーの糖鎖異常が横紋筋融解を生じる一端を担う可能性がある。一方で、極めて多様で、高い種特異性を持つ宿主細胞膜上の糖鎖を、多くのエンベロープウイルスが特異的受容体として認識・結合する事実が明らかになっており¹⁵⁾、FCMD患者において高頻度である仮説として、FKTN遺伝子異常により糖鎖修飾が変化することにより特定のウイルスとの親和性が高まる可能性が考えられる。

一過性の筋力低下増悪時の治療については、今回ステロイド使用群と非使用群では回復までの期間に明らかに有意差を認めた。近年、FCMD患者に対するステロイド使用により患者の運動機能が保持されたとする報告がなされた¹³⁾。FCMD患者にステロイドが有効である機序については不明だが、DMDに対するステロイド療法と同様に筋細胞膜の安定化を導くためと推測できる¹⁶⁾。今回ステロイド投与群の中にはメチルプレドニゾロンを用いたパルス療法とプレドニゾロンを1.5mg/kg/日で投与された患者がいた。投与方法、投与期間については今後更なる検討が必要と考えた。

結 論

FCMD患者において、ウイルス感染による発熱性疾患の回復期に一過性の筋力低下の増悪を高頻度に認めた。ウイルス性発熱性疾患としては、乳児期から幼児期に多く罹患する一般的な上気道炎、中でもヘルパンギーナの頻度が高かった。治療はステロイド投与が有効と示唆され、平均1週間程度の投与が必要であることが判明した。多くの場合、一過性の筋力低下の増悪は解熱後の回復期に生じているため、家族や医師の注意が少なくなる時期と重なる。筋力低下が呼吸筋に生じ、発見が遅れれば死に至る可能性もあるため本現象の可能性をFCMDに関わる多くの医師、保育者、家族にさらに周知したい。

本発表に関連し開示すべき利益相反関係にある企業などはありません。

文 献

- 1) Osawa M, Sumida S, Suzuki N et al: Fukuyama type congenital progressive muscular dystrophy. In Congenital muscular dystrophies (Fukuyama Y, Saito K eds), pp31-68, Elsevier, Amsterdam (1997)
- 2) Fukuyama Y, Osawa M, Suzuki H: Congenital progressive muscular dystrophy of the Fukuyama

- type-clinical, genetic and pathological considerations. *Brain Dev* **3**: 1–29, 1981
- 3) **Kobayashi K, Nakahori Y, Miyake M et al:** An ancient retrotransposal insertion causes Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Nature* **394**: 388–392, 1998
 - 4) **Toda T, Kobayashi K:** Fukuyama-type congenital muscular dystrophy: the first human disease to be caused by an ancient retrotransposal integration. *J Mol Med* **77**: 816–823, 1999
 - 5) **Takeda S, Kondo M, Sasaki J et al:** Fukutin is required for maintenance of muscle integrity, cortical histogenesis and normal eye development. *Hum Mol Genet* **12**: 1449–1459, 2003
 - 6) **Obata R, Yasumi Y, Suzuki A et al:** Rhabdomyolysis in association with Duchenne's muscular dystrophy. *Can J Anaesth* **46**: 564–566, 1999
 - 7) **Figarella-Branger D, Baeta Machado AM, Putzu GA et al:** Exertional rhabdomyolysis and exercise intolerance revealing dystrophinopathies. *Acta Neuropathol* **94**: 48–53, 1997
 - 8) 池中晴美, 河原三紀, 柳垣 繁ほか: 先天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. *東女医大誌* **70**: E40–E46, 2000
 - 9) **Murakami T, Ishigaki K, Shirakawa S et al:** Severe muscle damage following viral infection in patients with Fukuyama congenital muscular dystrophy. *Brain Dev* **34**: 293–297, 2012
 - 10) **Kato R, Kawamura J, Sugawara H et al:** A rapid diagnostic method for a retrotransposal insertional mutation into the FCMD gene in Japanese patients with Fukuyama congenital muscular dystrophy. *Am J Med Genet A* **127A**: 54–57, 2004
 - 11) **Gabow PA, Kaehny WD, Kelleher SP:** The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine (Baltimore)* **61**: 141–152, 1982
 - 12) **Singh U, Scheld WM:** Infectious etiologies of rhabdomyolysis: three case reports and review. *Clin Infect Dis* **22**: 642–649, 1996
 - 13) **Godfrey C, Escobar D, Brockington M et al:** Fukutin gene mutations in steroid-responsive limb girdle muscular dystrophy. *Ann Neurol* **60**: 603–610, 2006
 - 14) **Murakami T, Hayashi YK, Noguchi S et al:** Fukutin gene mutations cause dilated cardiomyopathy with minimal muscle weakness. *Ann Neurol* **60**: 597–602, 2006
 - 15) **Suzuki Y:** Sialobiology of influenza: molecular mechanism of host range variation of influenza viruses. *Biol Pharm Bull* **28**: 399–408, 2005
 - 16) **Manzur AY, Kuntzer T, Pike M et al:** Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, doi: 10.1002/14651858. CD003725. pub63 (Assessed as up to date: 13, Nov 2009)