

## 前臨床段階で肝機能障害と診断されていた

## Duchenne 型筋ジストロフィー

東京女子医科大学 小児科学教室 (主任: 福山幸夫教授)

イケナカ	ハルミ	オオサワ	マキコ	スミダ	サワコ	ヒラサワ	キョウコ
池中	晴美	大澤	真木子	炭田	澤子	平沢	恭子
アライ	ゆみ	スズキ	ハルコ	シシクラ	ケイコ	スズキ	ノリコ
新井	ゆみ	鈴木	暁子	実倉	啓子	鈴木	典子
サイトウ	カヨコ	フクヤマ	ユキオ				
斎藤	加代子	福山	幸夫				

(受付 平成5年6月21日)

## Preclinical Stage Duchenne Muscular Dystrophy Diagnosed as Liver Dysfunction

Harumi IKENAKA, Makiko OSAWA, Sawako SUMIDA, Kyoko HIRASAWA,  
Yumi ARAI, Haruko SUZUKI, Keiko SHISHIKURA, Noriko SUZUKI,  
Kayoko SAITO and Yukio FUKUYAMA

Department of Pediatrics (Director: Prof. Yukio FUKUYAMA)  
Tokyo Women's Medical College

A considerable number of cases of Duchenne muscular dystrophy (DMD) in the preclinical stage are followed under a diagnosis of liver dysfunction. The present assessment revealed that 9 of 75 patients with DMD had visited our department for motor dysfunction and hypercreatinemia, of which the patients had been aware, after their course had been followed under a diagnosis of liver dysfunction as a result of hematological examination in another hospital.

In DMD, GOT, GPT, LDH and creatine kinase (CK) are already high even in the neonatal stage. Screening by measurement of the CK level is therefore possible several weeks after birth. A comparison of the degree of elevation between GOT and GPT is not useful for differentiating muscular diseases from hepatic diseases. When GOT, GPT and LDH are elevated in childhood, particularly in the infantile stage, muscular diseases should be differentiated, and determination of the CK level is important.

## はじめに

Duchenne 型筋ジストロフィー (以下 DMD) は起立歩行障害を主訴に医師を受診をすることの多い疾患であるが, preclinical stage に他の理由で血液検査が行われ, たまたま GOT, GPT, LDH 値の異常高値を発見され, 肝機能障害として経過観察されている例も少なくない. 特に GPT 値が GOT 値より高いパターンを示す場合, 肝由来と確信をもって診察されている事例が多く見られる. 今回我々は過去21年間に当科を受診した

DMD 児75例の初診経過につき調査し, その実態を明らかにしたので報告する.

## 対象と方法

1968年7月から1989年12月までの21年間に当科を受診した DMD 児75例につき, 当科初診までの過程について調査を行った. また, 当科受診以前に肝機能障害と診断加療されていた症例に関しては, 当科受診にいたるまでの主訴, 当科受診までの期間等につき調査を行った.

## 結 果

DMDにて当科にて経過観察されている75例のうち、運動機能障害を主訴に受診した児は50例(66.8%)であった(転び易い17.4%, 処女歩行遅延16.0%, 階段が登れない6.7%, 運動発達遅延6.7%, 動揺性歩行6.7%, 走れない5.3%, 運動時筋痛8.0%)(表1)。しかし全体の12.0%にあたる9例は運動障害と無関係の問題を主訴に他院を受診し、ルーチン血液検査の結果、たまたまGOT, GPT値の異常を見出され、原因不明の、肝機能障害あるいは慢性肝炎疑いとして1カ月から2年(平均7.9カ月)経過観察されていた(表2)。他の16例の来院時主訴は、言語発達遅滞4例、精神発達遅滞、同胞発症、発熱各1例、記録不詳9例であった(表1)。

これら肝障害疑い9例の他院初診時主訴は、発熱4例、黄疸1例、嘔吐1例、不機嫌1例、斜頸手術前検査1例、不明1例で、他院初診時年齢は生後0カ月から4歳(平均1歳3カ月)、当科初診時年齢は3カ月から6歳(平均2歳4カ月)であった。これらはGOT, GPT, LDH, B型肝炎ウイルスマーカー等の採血また肝エコー、肝シンチ等

表1 DMD75例の当科初診時主訴

	例数
運動障害	50
肝機能障害	9
言語発達遅滞	4
精神発達遅滞	1
同胞発症	1
発熱	1
詳細不明	9

検査を行った後、7例は採血、検査を反復しながら、経過観察のみなされていたが、2例では薬物投与(肝庇護剤, ステロイド剤)や運動, 食事制限指導が行われていた。当科受診時すでに運動機能障害を認めていたのは5例で、そのうち3例(症例3, 6, 9)は当科受診以前に家族によって、走れない, よく転ぶなどの運動機能障害に、また1例(症例5)は言語発達遅滞に気づかれていたが、これらが当科受診理由となった例はそのうち半数で、残りは他の5例と同様に経過中に気づかれた高CK血症によりDMDを疑われ当科紹介、

表2 肝障害として経過観察されていたDMD例

症例	他院初診年齢(歳:月)	主訴	他院での診断	肝機能障害に対する当科来院までの治療	他院診断時よりDMDと診断を受けるまでに要した期間(年:月)	当科初診時年齢(歳:月)	当科初診時主訴	定額(月)	座位保持(月)	独歩(歳:月)
1	0:1	黄疸	肝炎	経過観察のみ	0:6	0:7	高CK血症	3	7	1:11
2	0:0	嘔吐	初期嘔吐	経過観察のみ	0:3	0:3	高CK血症	2.5	7	1:3
3	1:4	発熱 痙攣	熱性痙攣 肝炎	経過観察のみ	0:10	2:2	高CK血症	3	8	1:6
4	0:7	不機嫌	ウイルス感染症	経過観察のみ	0:10	1:5	高CK血症	2	7	1:3
5	4:0	不明	肝炎	経過観察のみ	2:0	6:0	言語遅延	9	10	1:9
6	2:11	発熱	肝炎	食事療法 薬物療法	0:3	3:2	高CK血症	3.5	7	1:3
7	2:4	発熱	肺炎 肝機能障害	薬物療法	0:1	2:5	高CK血症	3	7	1:3
8	1:0	斜頸	肝機能障害	経過観察のみ	0:3	1:3	高CK血症	3	7	1:4
9	1:7	発熱 痙攣	熱性痙攣 肝炎	経過観察のみ	0:11	2:6	走れない	2.5	12	1:6

受診となっていた。また症例8, 9は, 他院受診時すでに運動発達上いざりで移動するという, 異常な運動発達パターンが認められていたにもかかわらず, 筋ジストロフィーの診断は遅れた。また症例5は当科受診時すでに Gowers' 兆候を認めていた。また肝疾患の有無を明らかにするため, 当科にて8例でイソクエン酸脱水素酵素(ICDH)の測定を行ったが, すでに正常値を示した。

75例のうち, 発熱を主訴に医療機関を受診, 血液検査結果より筋ジストロフィーを疑われた例は1例(1.3%)のみであった。

### 考 察

DMDにおけるCK活性値の上昇は周知の事実であるが, GOT, GPTの上昇から, 筋ジストロフィーを鑑別診断対象疾患リストに加える小児科医はまだ少ないようである。また, GOT, GPTはほとんどすべての組織に存在する細胞内酵素であるが, 活性値の臓器分布は肝を100%とした場合, GOTでは心筋110%, 骨格筋68%, 腎臓64%と存在するのに対し, GPTでは, 腎臓43%, 心筋16%, 骨格筋11%と臓器別分布の差が大きいため<sup>1)</sup>, 心筋梗塞, 筋原性疾患と肝疾患でGOT, GPTの上昇態度に差が生じ, 筋疾患ではGOTの上昇が大きく, GPTは正常か軽度上昇を示すにすぎないと考えられている事が多い<sup>2)</sup>。筆者の一人池中は, DMDにおけるGOT, GPT値の経年の推移を検討, 報告<sup>3)</sup>したが, GOT, GPT値とも新生児期から高値を示し, GOT値は19歳まで, GPT値は13歳まで正常値をとることはなく, また約半数の症例がGPT>GOTを示し, GOT, GPT値の上昇度の比較は筋肝疾患鑑別には有用ではないと思われた。またCK値も新生児期より高値を示し, 生涯正常値をとることなく変化した。CK値は生後4日目から10日目ではほぼ成人値に近づく<sup>4)</sup>ため, 出生後数週でDMD児のスクリーニングが可能であると考えられる。

前臨床段階のDMDの場合, このように肝機能障害として経過観察されている例も少なくない。また, DMDでの処女歩行開始は17.5か月と遅く<sup>5)</sup>, 歩行開始後異常に気づかれることも多い。DMD児75例の運動機能障害に気づかれた年齢は

2.3±1.2歳であったのに対し, 他院で肝機能障害として経過観察されていた児の血液検査施行年齢は1.1±0.9歳であった。前者年齢では母がすでに第2子を出産もしくは妊娠している可能性が高く, 後者のpreclinical stageの年齢で基礎疾患を発見することが, 次の妊娠に対する両親の心構えを早期に可能にする。近年外来受診時に, 主訴に応じて採血は容易に行われるようになった。その際, ルーチン的に肝機能が検査される機会が増えてきているが, 小児期, 特に本症発症前の乳児期において, GOT, GPTの上昇を見た場合, CKの測定も加えて行う必要性を小児科医全般に啓蒙する必要があると思われた。また, 当科に遺伝相談に来院したDMD児の姉(保因者)で, 職場の健康診断でGOT, GPT異常を指摘され, 某国立大学病院にて肝生検および肝生検の結果がでるまでの間インターフェロン筋注を受けていた例がある。肝生検の結果は正常であると説明され, 同酵素上昇の原因は不明と告げられている。当科におけるGOT, GPT, LDH, CK値はそれぞれ45KU, 51KU, 450mU/ml, 3,402mU/mlであり, また肝実質障害を反映するグリココール酸(CG), ICDHとも正常値であった。ICDHは肝細胞障害以外の病態での上昇はほとんどなく, 肝疾患診断に対する特異性ではGOT, GPTに比べ優れており<sup>6)</sup>, 同じく肝細胞障害を反映するCGと共に測定を行えばより肝障害の有無を知る手がかりになると思われる。今回の9例のうち8例でICDHを測定したがすべて正常値を示し, これからも肝疾患は否定できると思われた。職場検診が盛んになれば, このような不安の肝生検を受けることを余儀なくされる例が増加することも懸念される。医療の専門化が進むことの是非も問題となろう。また, DMDの診療にあたる医師としては, 保因女性の存在の可能性を家族に啓蒙する必要がある。

### 結 論

当科を受診したDMD75例のうち, 9例(12%)が肝機能障害として平均7.9か月経過観察された後, 運動機能異常もしくはCK高値に気づかれ当科受診となっていた。乳児期にGOT, GPT高値に気づいた場合, 筋疾患を鑑別する必要がある。

本論文は当教室福山幸夫教授御退職を記念し、在職中の師の多大な御指導に感謝し、師に捧げるものであります。

文 献

- 1) **Wroblewski F, Ladue JS:** Serum glutamic pyruvic transaminase in cardiac and hepatic disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 91: 569-571, 1956
- 2) 鈴木一幸: トランスアミナーゼ(GOT, GPT). *日臨* 43: 156-158, 1985
- 3) 池中晴美: 進行性筋ジストロフィーにおける血中筋漿酵素活性に関する研究. 第1編: Duchenne型筋ジストロフィーにおける GOT, GPT, LDH, CK 活性値の経年的推移および GOT・GPT 相互間の相関に関する研究. *東女医大誌* 62: 1175-1184, 1992
- 4) **Gilboa N, Swanson JR:** Serum creatine phosphokinase in normal newborns. *Arch Dis Child* 51: 283-285, 1976
- 5) 平山義人, 大沢真木子, 鈴木陽子ほか: Duchenne型進行性筋ジストロフィー症の定坐と歩行開始年齢. *東女医大誌* 51: 1062-1065, 1981
- 6) 松嶋 喬: イソクエンサン脱水素酵素 (ICD). *日臨* 47: 236-239, 1989