

症例報告

自己免疫性甲状腺疾患とシェーグレン症候群を合併している 慢性ミオパチー型筋サルコイドーシスの1例： 症例報告及び筋サルコイドーシス自験例の検討

磯部 隆¹⁾⁵⁾ 森 まどか^{1)*} 大矢 寧¹⁾ 齊藤 祐子²⁾
村田 美穂¹⁾ 西野 一三³⁾⁴⁾ 高橋 祐二¹⁾

要旨：症例は62歳の女性である。15歳からバセドウ病、43歳よりシェーグレン症候群の治療を受けていた。52歳時から下肢近位優位の筋力低下が進行し、自己免疫疾患合併から多発筋炎を疑ったが、筋生検で慢性ミオパチー型筋サルコイドーシスと診断した。過去に筋病理診断を行った筋サルコイドーシス25例中、6例が自己免疫疾患を合併し、内訳はシェーグレン症候群4例、バセドウ病1例、自己免疫性肝炎1例、アレルギー性紫斑病1例で、本例のみシェーグレン症候群にバセドウ病を合併した。自己免疫疾患を合併した筋力低下では多発筋炎が疑われやすいが、筋サルコイドーシスを筋生検で鑑別する必要がある。

(臨床神経 2017;57:220-224)

Key words：サルコイドーシス、自己免疫性甲状腺疾患、シェーグレン症候群、自己免疫疾患、慢性ミオパチー型

はじめに

サルコイドーシスは、主に肺およびリンパ系を侵す全身性の肉芽種性疾患であり¹⁾、多様な免疫異常を呈し、様々な自己免疫疾患と合併する²⁾。筋病変は50~80%で検出されるが、症候性の頻度は0.5~2.5%と少ない³⁾。我々はバセドウ病とシェーグレン症候群が先行し筋力低下を呈した症例について、当初自己免疫疾患と多発筋炎の合併の頻度が比較的高いことから⁴⁾、多発筋炎の合併を疑って検索したところ筋サルコイドーシスであることが判明した。筋サルコイドーシスと自己免疫疾患の合併の詳細についての報告はなく、2010年から2015年に当センターで筋病理診断を行った症例での傾向を検索した。

症 例

患者：62歳、女性

主訴：階段を昇りにくい

既往歴：特記事項なし。

家族歴：神経筋疾患の家族歴なし、姉：関節リウマチ。

現病歴：15歳時にバセドウ病と診断され、アイソトープ治療を受け、以後レボチロキシンナトリウムの内服が開始された。48歳時に眼の乾燥を自覚し、近医眼科を受診した。涙液および唾液の分泌低下を認め、SS-A、SS-B抗体が陽性であることからシェーグレン症候群と診断された。52歳時から絨毯の上を歩く時に躓きやすくなった。58歳時からペットボトルの蓋を開けにくくなった。61歳時から階段を昇る時に手すりが必要になり、立ち上がりに手を使うようになった。62歳時、近医で筋疾患が疑われたため、2014年8月当科を紹介受診、同年12月精査目的に入院した。

入院時現症：身長163cm、体重49kg。眼球結膜・口腔内乾燥を認めた。皮疹を認めず、胸腹部・四肢に異常なく、皮疹や体表リンパ節腫脹も認めなかった。

神経学的所見：意識清明。脳神経系に異常なく、顔面筋罹患は認めなかった。両下肢優位の四肢筋力低下を認め、徒手筋力検査は、頸部5、両上肢近位筋5、両上肢遠位筋4、両下肢近位筋3、両下肢遠位筋4であった。腱反射は両上肢で正常、両下肢で低下を認めた。下肢の病的反射は認めなかった。筋萎縮・筋腫瘍・筋把握痛は認めなかった。その他、感覚系、自律神経系の異常は認めなかった。

*Corresponding author: 国立精神・神経医療研究センター病院神経内科 [〒187-8551 東京都小平市小川東町4-1-1]

¹⁾ 国立精神・神経医療研究センター病院神経内科

²⁾ 国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部

³⁾ 国立精神・神経医療研究センター病院神経研究所疾病研究第一部

⁴⁾ 国立精神・神経医療研究センター病院メディカルゲノムセンター

⁵⁾ 社会医療法人財団慈泉会相澤病院神経内科

(Received February 14, 2017; Accepted March 8, 2017; Published online in J-STAGE on April 27, 2017)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001012

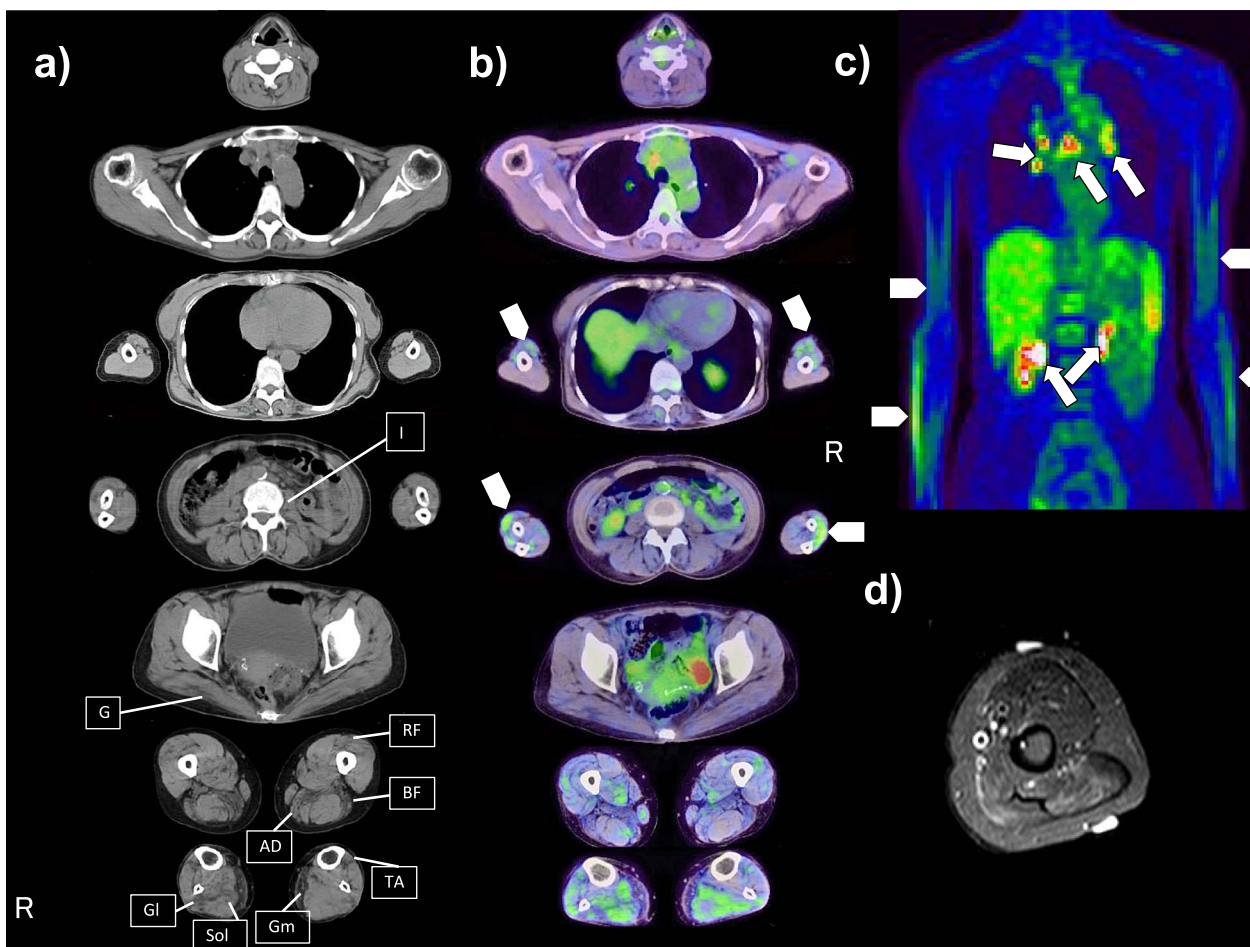


Fig. 1 Radiological findings.

a) Muscle CT. The iliopsoas muscle (I) and gluteus maximus muscle (G) showed muscle atrophy. At the thigh level, the biceps femoris (BF), rectus femoris (RF), and adductor magnus (AM) muscles were markedly involved. At the lower leg level, muscle atrophy and fat replacement were observed in bilateral gastrocnemius medial and lateral head (Gm and Gl), left dominant soleus (Sol), and tibialis anterior (TA) muscles. b, c) Fluorodeoxyglucose-Positron emission (PET)-CT showed increased uptake in the bilateral hilar and mediastinal lymph nodes and spleen (white arrow). Skeletal muscles showed focal uptake in the bilateral biceps brachii muscles, forearms, and lower legs. d) Magnetic resonance short-tau inversion recovery imaging of left upper arms showed areas of diffuse mild high signal intensity in the bilateral biceps and triceps.

検査所見：血液検査では、赤沈は亢進し、血算では軽度の白血球減少を認めた。生化学検査所見では血清クレアチニンキナーゼ (CK) 322 IU/l (正常 45~163), アンギオテンシン変換酵素 (ACE) 活性 25.9 U/l (正常 8.3~21.4), 免疫グロブリン (IgG) 2,834 mg/dl (正常 840~1,700) と上昇を認めた。抗核抗体 1,280 倍 (正常 40 倍未満), 抗 SS-A 抗体 500 U/ml 以上, 抗 SS-B 抗体 152 U/ml (正常 0~10), リウマトイド因子陽性, 抗サイログロブリン抗体陽性であった。心電図は、洞調律で伝導異常は認めなかった。胸部 X 線写真では有意な異常所見は認めなかったが、胸部 CT では軽度の肺門部リンパ節の腫脹と肺野の粒状影を認めた。骨格筋 CT では、大腿で両側縫工筋・大腿二頭筋に中等度の萎縮と脂肪置換, 下腿では両側腓腹筋内側頭と左優位のヒラメ筋に萎縮と脂肪置換を認めた (Fig. 1a)。上肢の骨格筋 MRI 脂肪抑制像では両側の上腕二頭筋, 三頭筋にびまん性の淡い高信号域を認めた

(Fig. 1b)。Fluorodeoxyglucose-Positron emission tomography (FDG-PET) では、両側頸部・肺門部・縦隔リンパ節, 脾臓, 腓腹筋・ヒラメ筋・前脛骨筋にびまん性の集積を認めた (Fig. 1c)。左上下肢の末梢神経伝導速度検査は正常であった。針筋電図では、右上腕二頭筋, 撓側手根伸筋, 大腿直筋, 前脛骨筋で軽度の安静時電位を伴う筋原性変化 (早期動員, 低電位) を認めた。左上腕二頭筋で筋生検を施行した。筋病理組織所見では、筋線維の高度大小不同, 筋内に散在性に非乾酪性類上皮性肉芽腫があり, 肉芽腫内部に巨細胞を認めた。リンパ球浸潤, 軽度の壊死再生線維, 中等度の筋内鞘の線維化を認めた (Fig. 2)。肉芽の中心部は CD4 陽性優位, 辺縁は CD8 陽性優位のリンパ球浸潤を認めた。

臨床経過：筋生検で非乾酪性類上皮性肉芽腫, 胸部 CT での両側肺門部リンパ節腫脹, 血清 ACE 活性高値を認め, 組織診断群のサルコイドーシス診断基準を満たし, 他の肉芽腫性

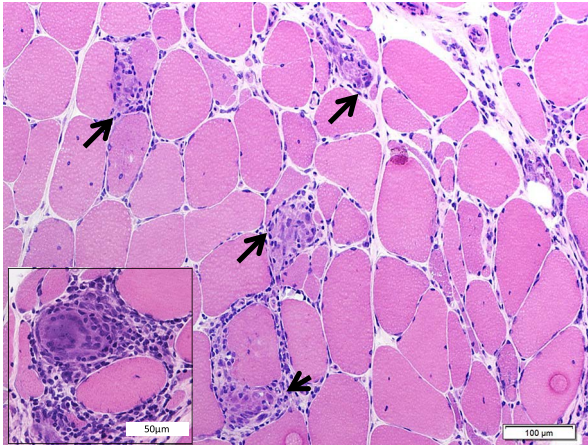


Fig. 2 Muscle biopsy findings.

Muscle biopsy from the left biceps brachii muscle showed scattered non-caseating granulomas including giant cells (arrows, inset. Bar = 50 μm). Mononuclear cellular infiltration and mild endomysial fibrosis were observed. Hematoxylin-eosin staining. Bar = 100 μm.

疾患が否定的であることから、慢性ミオパチー型筋サルコイドーシスと診断した。退院後ステロイド内服を開始している。

自己免疫性疾患と筋サルコイドーシスの合併について検索するため、2010～2015年に当センターで筋病理診断を行った筋サルコイドーシス25例について調べた（「神経/筋疾患研究資源レポジトリの構築と運用」国立精神・神経医療研究センター倫理委員会承認、承認番号XXXX-116）。25例中、無症候性1例、腫瘤型2例、慢性ミオパチー型22例であった。筋生検時の平均年齢は64.2歳、女性が88%と高頻度であった。自己免疫性疾患の合併は6例で、全て慢性ミオパチー型に合併し、全員女性であった。シェーグレン症候群の合併が25例

中4例（16%）、抗SS-A抗体は12例中6例（50%）、抗SS-B抗体は12例中4例（33%）で陽性であった。一方甲状腺腫の合併は本症例のみであった。他に、自己免疫性肝炎とアレルギー性紫斑病の合併を1例ずつ認めた（Table 1）。

考 察

筋サルコイドーシスは無症候性、腫瘤型、急性・亜急性筋炎型、慢性ミオパチー型に分類される⁵⁾。慢性ミオパチー型は近位筋優位の筋力低下、筋萎縮、筋肉痛を主徴とするが、筋症状や骨格筋MRIなどの画像検査では特異所見を欠き、多発筋炎との鑑別がしばしば困難である⁶⁾。本例も当初多発筋炎を疑ったが、自己免疫疾患との合併が疑診の一因であった。

サルコイドーシスと自己免疫性甲状腺疾患の合併頻度は2.9%から10.2%程度とされるが⁷⁾⁸⁾、甲状腺の精査を行った場合、不顕性29.4%、症候性16.1%との報告もある⁹⁾。シェーグレン症候群とサルコイドーシスの合併は甲状腺疾患よりやや少なく1～2%であるとされる¹⁰⁾。本邦での879例の全国調査では、自己免疫疾患の合併は66例、甲状腺疾患が21例、シェーグレン症候群が11人に合併していた¹¹⁾。これら自己免疫疾患とサルコイドーシスの合併機序は不明な点が多い。サルコイドーシスに生じる活性化T細胞がB細胞を刺激し、液性免疫を介して発症するという推察がある¹²⁾。

当センターの病理診断例はシェーグレン症候群（4/25）が甲状腺疾患（1/25、本症例のみ）よりも多かったが、文献的に一般のサルコイドーシスに比べ筋サルコイドーシスとシェーグレン症候群や甲状腺疾患との合併頻度について言及されたものはなかった。筋サルコイドーシスに女性患者の割合が多いことは過去の慢性ミオパチー型の報告同様であった¹³⁾。

自己免疫疾患を合併した後天性の筋力低下では通常多発筋炎を鑑別に挙げやすい。たとえば多発筋炎/皮膚筋炎に

Table 1 Autoimmune disease complications among sarcoid myopathy patients.

	Asymptomatic	Nodular	Chronic myopathy	All
Number of cases	1	2	22	25
Average age	70	68	63.5	64.2
Number of female	1 (100%)	2 (100%)	19 (86%)	22 (88%)
Autoimmune disease	0	0	6 (27%)	6 (24%)
Sjogren syndrome	0	0	4 (18%)	4 (16%)
Anti SS-A Ab	ND	ND	6/12 (50%)	—
Anti SS-B Ab	ND	ND	4/12 (33%)	—
Thyroid disease	0	0	1 (5%)	1 (4%)
Autoimmune hepatitis	0	0	1 (5%)	1 (4%)
Allergic purpura	0	0	1 (5%)	1 (4%)

Among 25 biopsy-proven sarcoid myopathy cases in the National Center of Neurology and Psychiatry muscle repository, 6 had autoimmune diseases. All 6 were women and had the chronic myopathic type of sarcoid myopathy. No cases of acute myositis type were found in our repository.

シェーグレン症候群を合併する頻度は2.5~10%と報告されている¹³⁾。また, 筋サルコイドーシスと皮膚筋炎の合併例¹⁴⁾, 筋サルコイドーシスと抗PL-7抗体陽性の抗ARS症候群¹⁵⁾など, 筋病理によってはじめてサルコイドーシスと確定し得る場合もあり, 筋病理診断がきわめて重要である。自己免疫疾患に合併した筋力低下の確定診断のためには, 筋生検にて病理診断を確実にを行う必要がある。

結 論

自己免疫性甲状腺疾患とシェーグレン症候群が合併した慢性ミオパチー型筋サルコイドーシスの症例を経験した。慢性ミオパチー型筋サルコイドーシスには自己免疫疾患が合併することがある。自己免疫疾患と合併した筋力低下は多発筋炎が疑われるが, 筋サルコイドーシスも鑑別に上げ, 筋生検で確定診断する必要がある。

本報告の要旨は, 第212回日本神経学会関東・甲信越地方会で発表し, 会長推薦演題に選ばれた。

※本論文に関連し, 開示すべきCOI状態にある企業, 組織, 団体
講演料: 西野一三: サノフィ株式会社

研究費・助成金: 西野一三: アステラス製薬(株), 第一三共株式会社

文 献

- 1) 安藤正幸, 折津 愈, 北市正則ら. ATS/ERS/WASOGによるサルコイドーシスに関するステートメント. 日本サルコイドーシス肉芽腫性疾患学会編, 四元秀毅監修, サルコイドーシスとその他の肉芽腫性疾患. 東京: 克誠堂出版; 2006. p. 295-392.
- 2) 富岡洋海. サルコイドーシスと自己免疫疾患. 日本胸部臨床 2013;72:846-856.
- 3) Prayson RA. Granulomatous myositis. Clinicopathologic study of 12 cases. Am J Clin Pathol 1999;112:63-68.
- 4) 森 恵子, 祖父江元. 膠原病・類縁疾患に伴う神経・筋障害の診断と治療. 3. シェーグレン症候群. 日内会誌 2010;99:1764-1772.
- 5) Wolfe SM, Pinals RS, Aelion JA, et al. Myopathy in sarcoidosis: clinical and pathologic study of four cases and review of the literature. Semin Arthritis Rheum 1987;16:300-306.
- 6) 熊本俊秀, 竹丸 誠, 姫野隆洋. 慢性ミオパチー型筋サルコイドーシス. 日サルコイドーシス肉芽腫会誌 2012;32:33-37.
- 7) Isern V, Lora-Tamayo J, Capdevila O, et al. Sarcoidosis and autoimmune thyroid disease. A case series of ten patients. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2007;24:148-152.
- 8) Papadopoulos KI, Hornblad Y, Liljebladh H, et al. High frequency of endocrine autoimmunity in patients with sarcoidosis. Eur J Endocrinol 1996;134:331-336.
- 9) Malli F, Bargiota A, Theodoridou K, et al. Increased primary autoimmune thyroid diseases and thyroid antibodies in sarcoidosis: evidence for an under-recognised extrathoracic involvement in sarcoidosis? Hormones 2012;11:436-443.
- 10) Santiago T, Santiago M, Rovisco J, et al. Coexisting primary Sjögren's syndrome and sarcoidosis: coincidence, mutually exclusive conditions or syndrome? Rheumatol Int 2014;34:1619-1622.
- 11) 立花暉夫. サルコイドーシスの全国臨床統計. 日本臨床 1994;52:1508-1515.
- 12) Hunninghake GW, Crystal RG. Mechanisms of hypergammaglobulinemia in pulmonary sarcoidosis. Site of increased antibody production and role of T lymphocytes. J Clin Invest 1981;67:86-92.
- 13) Maeshima S, Koike H, Noda S, et al. Clinicopathological features of sarcoidosis manifesting as generalized chronic myopathy. J Neurol 2015;262:1035-1045.
- 14) Ito A, Kazama T, Ito M. A unique case of sarcoidosis: Co-existence of sarcoidal granuloma and histological changes consistent with dermatomyositis. Br J Dermatol 2003;149:430-432.
- 15) Asanuma Y, Koichihara R, Koyama S, et al. Antisynthetase syndrome associated with sarcoidosis. Intern Med 2006;45:1065-1068.

Abstract

**A case of chronic sarcoid myopathy with Basedow's disease and Sjogren's syndrome:
A case series of sarcoid myopathy**

Takashi Isobe, M.D.^{1,5)}, Madoka Mori-Yoshimura, M.D., Ph.D.¹⁾, Yasushi Oya, M.D.¹⁾,
Yuko Saito, M.D., Ph.D.²⁾, Miho Murata, M.D., Ph.D.¹⁾,
Ichizo Nishino, M.D., Ph.D.^{3,4)} and Yuji Takahashi, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan

²⁾Department of Laboratory Medicine, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan

³⁾Department of Neuromuscular Research, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan

⁴⁾Department of Medical Genome Center, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan

⁵⁾Department of Neurology, Aizawa Hospital, Nagano, Japan

We report a 62-year-old woman with a history of Basedow's disease and Sjogren's syndrome who presented with slowly progressive limb muscle weakness over the course of ten years. On physical examination, she had dry eye and mouth, but was otherwise normal. Neurological examination revealed symmetrical proximal dominant muscle weakness. Polymyositis was suspected at initial diagnosis due to her clinical course, physical examination, and autoimmune disease. However, the final diagnosis based on a muscle biopsy was the chronic myopathic type of sarcoid myopathy. Among 25 definite sarcoid myopathy cases in the National Center of Neurology and Psychiatry muscle repository from 2010 to 2015, 6/25 had autoimmune diseases. All 6 patients were female and had the chronic myopathic type of sarcoid myopathy. The number of patients with Sjogren's syndrome, thyroid disease, autoimmune hepatitis, and idiopathic thrombocytopenia were 4, 1, 1, and 1, respectively. Only the present case had both thyroid disease and Sjogren's syndrome. In conclusion, the chronic myopathic type of sarcoid myopathy is one possibility to consider in patients who present with progressive myopathy together with autoimmune diseases.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2017;57:220-224)

Key words: sarcoid myopathy, Basedow's disease, Sjogren's syndrome, autoimmune diseases, chronic myopathic type
