症例報告

筋症状のみを呈した慢性ミオパチー型筋サルコイドーシスの1例

辰野健太郎 $^{1/2}$ * 中村 聖香 $^{1)}$ 朝山 知子 $^{1)}$ 中野 智 $^{1)}$

要旨:症例は69歳女性である.3年で進行する四肢の筋力低下を主訴に入院した.針筋電図では安静時の自発放電をともなう筋原性変化をみとめた.左上腕二頭筋の筋生検所見では、視野の大部分が結合織で占められ、筋線維は全視野で数本しかみとめなかったが、一部血管周囲にリンパ球が集積していた.数十枚の連続切片を追加し検索したところ、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫と多核巨細胞が確認され、慢性ミオパチー型筋サルコイドーシスと診断した.全身検索をおこなったが、他臓器症状はみとめなかった.筋症状のみを呈した慢性ミオパチー型筋サルコイドーシスの臨床病理の報告はまれであり、貴重な症例と考えられた.

(臨床神経 2014;54:313-316)

Key words:筋サルコイドーシス、慢性ミオパチー型、筋ジストロフィー

はじめに

全身性サルコイドーシスの中では、症状の有無を問わずその $50\sim80\%$ に類上皮細胞肉芽種をみとめる筋病変を有するといわれている $^{1)}$. 無症候性であることがほとんどで、症状を有するのは全身性サルコイドーシスの $0.5\sim2.3\%$ と推定されている $^{2)}$. 症状を有するばあい、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が、中でも慢性ミオパチー型は頻度が低く、臨床症状が非特異的で、他臓器にサルコイドーシス病変がみられないばあい診断が困難である.筋病理でも肉芽種がみられないこともあり、病理学的に証明された報告は少ない.われわれは今回,他臓器病変をみとめず筋病理より診断にいたった慢性ミオパチー型筋サルコイドーシスの 1 例を経験した.筋サルコイドーシスに関する文献的考察を加えて報告する.

症 例

症例:69歳,女性 主訴:四肢の筋力低下

既往歴:骨粗鬆症,腰部脊柱管狭窄症.

家族歴:近親婚なし、家系内に筋疾患の発症者はいない. 現病歴:出生、生育歴に問題はなかった.2008年下肢の筋力低下が出現し平地では躓いたりせず問題がなかったが、階段昇降が困難となった.2009年には転倒しやすくなり、徐々に外出が減り、家の中でも動くことが少なくなった.2011年に上肢の脱力を自覚し、ボタンはめができなくなり. 同時期より重いものが持ちあげられなくなった. 2年で5kg の体重減少があり、2011年10月に入院した.

入院時現症:身長 148 cm, 体重 30 kg, 体温 36.7℃, 血圧 167/104 mmHg, 脈拍 76 回/分・整. 胸腹部に異常をみとめず, 皮疹や表在リンパ節腫脹はみとめなかった. 顔貌に異常はなく, 四肢の関節拘縮はなかった. 神経学的には, 意識清明, 認知機能に異常をみとめず, 構音障害はなく, 脳神経系に異常をみとめなかった. 四肢・体幹, とくに下肢近位筋や傍脊柱筋で著明な筋萎縮がみられ, 翼状肩甲をみとめた. 徒手筋力検査(右/左)では頸部前屈 3, 三角筋 4-/4-, 上腕二頭筋 3/3, 上腕三頭筋で 3/3, 手掌背屈 3/3, 手掌底屈 4-/4, 腸腰筋 2/2, 大腿四頭筋 2/2, 前脛骨筋 3/3, 腓腹筋 4+/4+と下肢近位筋優位に四肢の筋力低下をみとめた. 腱反射は上肢で低下,下肢で消失していた. 病的反射はみとめなかった. 運動失調はみとめず, 感覚系と自律神経系の異常はみとめなかった. 起立・歩行は介助がなければ困難であった.

検査所見:血算では異常をみとめなかった.血清 CK 250 IU/I (基準値 46~168), LDH 300 IU/I と高値, TP 8.5 g/d/と高値, Alb 3.8 mg/d/と軽度低値であった.血清 Ca 8.9 mg/d/と正常, 尿中 Ca は測定しなかった.免疫学的検査では抗核抗体 640 倍(基準値 40 未満, Homogeneous 型, Speckled 型)と高値, 抗 TPO 抗体 0.4 U/mI (0.3 未満), Tg 抗体 0.8 U/mI (0.3 未満)と軽度高値, IgG 2,964 mg/d/ (680~1,620), IgG4 153 mg/d/ (5.3~116), IgA 511 mg/d/ (84~438), IgE 689 IU/m/ (250 未満)と高値であった. IgM は正常範囲であった. C3 69.9 mg/d/と低値, C4, CH50 は正常範囲であった. リウマチ因子, PR3-ANCA, MPO-ANCA, Jo-1 抗体は陰性であった.可溶性 IL-2 受容体は 1,350 U/m/ と高値であった. 心電図.

(受付日:2013年6月7日)

^{*}Corresponding author: 大阪市立総合医療センター神経内科〔〒 534-0021 大阪府大阪市都島区都島本通り 2-13-22〕

¹⁾ 大阪市立総合医療センター神経内科

²⁾ 田附興風会北野病院神経内科

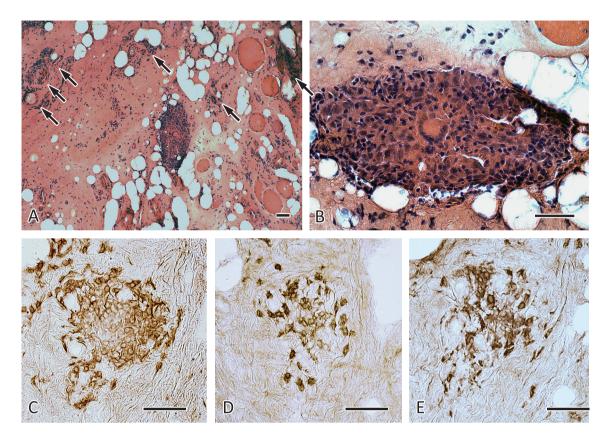


Fig. 1 Cryostat muscle sections from the patient.

A, B: H & E staining; C–E: serial sections, immunohistochemistry for CD4(C), CD8(D), CD68(E). Extensive connective tissue is shown with few residual muscle fibers (A). A number of inflammatory cells are around the vessels (A; arrows). The section shows a glanuloma with a multinucleated giant cell (B). A cell cluster predominantly consists of CD4+ cells. Some CD8+ cells are present inside and outside of the granuloma. Many CD68+ cells are also seen (C–E). Bar = 50 μm.

胸部単純レントゲンでは異常をみとめず、呼吸器機能は異常 なかった. ツベルクリン反応. 気管支肺胞洗浄はおこなわな かった. 骨格筋 CT では近位筋優位に全身の筋にまだら状の 脂肪化をともなう筋萎縮をみとめたが、とくに腰椎レベル内 側の傍脊柱筋や大腿部背側に顕著であった。針筋電図は右上 腕二頭筋と右前脛骨筋で、持続時間の短い低振幅多相性の 運動単位電位 (motor unit potential; MUP) を多数みとめ, また安静時に線維自発放電と陽性棘波をみとめた. 左上腕二 頭筋からの筋生検所見では、視野の大部分が結合織で占めら れ、全視野で筋線維は数本しかみとめず、血管周囲の炎症細 胞浸潤をみとめた. 40~50枚の連続切片を追加し検索した ところ, 非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が確認できた(Fig. 1A, B). 免疫組織化学的染色では、CD4 陽性細胞が優位にみられた (Fig. 1C~E). 筋サルコイドーシスをうたがい検査を追加し たところ, 血清 ACE 値 32.3 IU/l (7.7~29.4), 血清リゾチー ム値 22.0 μg/ml (4.2~11.5) と軽度高値であった. 全身 Ga シンチグラフィ,全身PET-CTでは集積像はみとめなかった. 臨床経過: 筋生検結果より慢性ミオパチー型筋サルコ イドーシスと診断し、プレドニゾロン (prednisolone; PSL) 30 mg/日の内服を開始した. 治療により四肢の筋力低下はご

く緩徐に改善し、全身の筋力は MMT (manual muscle testing) で1段階程度改善をみとめたが、筋萎縮は残存した。ステロイドは漸減したが、投与開始 120 日目、PSL 20 mg/日にして、筋症状の悪化はみとめなかった。その後、白内障手術のため入院時におこなった心電図で尖鋭増高 P 波を指摘されたが、経過観察でおこなった心エコーにて心機能に異常をみとめなかった。

考察

本症例は3年以上という慢性の経過で四肢体幹の著明な筋萎縮と筋力低下が進行し、筋症状の他臨床症状をみとめず、当初は肢帯型筋ジストロフィーをうたがった。筋生検をおこなったところ、筋線維はほとんどみられず、病理診断は困難と思われたが、血管周囲にリンパ球の集簇がみとめられたため、切片をさらに追加して検索をおこなったところ、巨細胞をともなう非乾酪壊死性肉芽腫が確認できた。採血検査ではACE(angiotensin converting enzyme)が上昇しており、他の原因となる筋疾患は否定的であることより、慢性ミオパチー型筋サルコイドーシスと診断した。

一般にサルコイドーシスの診断は、非乾酪性類上皮細胞肉 芽種が存在する多臓器病変と全身反応を示す検査所見による が, 筋症状のみの症例があることに注意が必要であることが, 診断基準に記されている³⁾. 筋内に類上皮肉芽腫をみとめる 疾患としては、粟粒結核、第三期梅毒、トキソプラズマ症、 重症筋無力症, 胸腺腫をともなう筋炎, リウマチ様関節炎, 強皮症,癌などが鑑別としてあげられる4).また,皮膚筋炎, オーバーラップ症候群、重症筋無力症などはサルコイドーシ スに合併しうる. これらは感染徴候や起因菌の証明, 全身病 変から診断可能であることが多いが、他臓器病変をみとめず 筋病変のみのばあい、鑑別はほとんど不可能である. 本症例 の病歴は慢性で, 感染症状はなく, 他の臓器病変はみられず, 原因不明の肉芽腫性病変といえる. 臨床所見・検査所見より 代謝性ミオパチー、血管炎や感染性ミオパチー、自己免疫疾 患重複症候群などは否定的. 筋病理所見からは筋ジストロ フィーや皮膚筋炎・多発性筋炎も否定的であった. 日本神経 学会による筋サルコイドーシスの診断基準によると、①サル コイドーシスの神経・筋病変を示唆する臨床所見がある. ② 組織診断にて神経・筋組織内にサルコイドーシスに一致する 所見をみとめる。③上記所見をともなった他の可能性ある疾 患を除外できる、以上3点は満たしていたが、サルコイドー シスの診断基準の全身反応を示す検査所見は(1) 肺門リン パ節腫脹, (2) 血清 ACE 活性高値, (3) ツベルクリン反応 陰性, (4) Gallium-67 citrate シンチグラフィーにおける著明 な集積所見。(5) 気管支肺胞洗浄検査でリンパ球増加または CD4/CD8 比高値, (6) 血清あるいは尿中カルシウム高値, のうち(2)の1項目しか確認できなかった。臨床症状、検 査所見よりただし書きにある isolated neurosarcoidosis の症例 と考えられた. ただし、今後の合併症については注意深い経 過観察が必要である.

生検筋で組織学的に診断された筋サルコイドーシスは無症候性が大半を占め、症候性はごく一部で、 $0.5\sim2.3\%$ と報告されている $^{1/2)}$. 症候性のものはさらに腫瘤型、急性・亜急性筋炎型、慢性ミオパチー型の 3 群に分類される。なかでも慢性ミオパチー型はまれである。腫瘤型はしばしば外表から腫瘤を触れ、特徴的な画像所見を示し、生検での診断も比較的容易であるが、急性・亜急性ミオパチー型、慢性ミオパチー型のばあい、画像所見は非特異的で、他の臓器に病変がないばあい、診断が困難である。本症例でも、四肢の著明な筋力低下・筋萎縮・血清 CK 値上昇をみとめたが、その他に臨床所見・画像所見をみとめなかった。

過去の報告より慢性ミオパチー型は、閉経後の女性に多く $^{1/4)\sim6(8)\sim11)}$ 、緩徐進行性の筋力低下・筋萎縮を呈し、CK上昇はないか、あっても軽度にとどまる。1960年代までは他の臓器病変をみとめない pure myopathic form が 27 例中 11 例という報告もみられたが 6 、その後、1970年代以降の報告では詳細に検索すれば他の臓器に病変が高率にみとめられるとされる $^{5(9)\sim11)}$ 。本邦の近年の報告でも、筋病理で肉芽種が証明されず、他の臓器障害より筋サルコイドーシスと診断した報告が散見される 12 、本症例では高齢女性に近位筋優

位の筋力低下・筋萎縮がみられ、CK上昇は軽度であった.筋サルコイドーシスの治療の第一選択はステロイド療法であるが、無作為化対照試験はなく、投与量・方法は一定していない.過去の報告では慢性ミオパチー型筋サルコイドーシスのステロイドに対する反応は様々だが 1)5)6)9)~11), 本症例では軽度ではあるがステロイドに反応がみられた.

サルコイドーシスの筋症状発症の機序として. 肉芽種によ る機械的圧迫や微小血管病変の関与などの仮説があるが、腫 瘤型においては、近年の熊本らの筋病理の免疫組織化学的な 検討をおこなった報告では、肉芽腫性炎症による直接浸潤が 考えられている. その証拠として CD4 陽性細胞が肉芽種の 中心にあるのに対し、常に CD8 陽性細胞が肉芽種の周辺に 位置し、まず筋線維に小孔を開ける役割を担っていると推定 されている¹³⁾. 本症例では CD8 陽性細胞は肉芽種の周辺だ けでなく、内部にも散在していた、このリンパ球の分布の違 いについては、経過が長く、浸潤するべき筋線維がすでに存 在しないステージであったことによる影響かもしれないし、 あるいは、病型の違いによる可能性も考えられる、また、腫 瘤型がミオパチー型に進展することはほとんどなく、ミオパ チー型は肉芽腫形成にくらべ筋線維の崩壊・脱落が高度であ ることから、全身性の自己免疫・代謝性の機序の可能性も示 唆されている¹³⁾. 本症例では抗核抗体が陽性であるが、皮 膚症状などなく、膠原病の合併は現時点では否定的である. 本邦のサルコイドーシス患者 61 名全例で抗核抗体を測定し た報告 14) では、抗核抗体陽性患者は 30 名と、49%を占めた が、臨床的な自己免疫疾患合併例は全体で7人であった。筋 サルコイドーシスにおける抗核抗体はそれ自体自己免疫性の 機序が発症に関与していることを表しているのかもしれな い、慢性ミオパチー型は筋病理の報告がまれであり、病態の 違いの解明には、免疫組織化学的検索もふくめた症例の蓄積 が必要である.

本報告の要旨は,第96回日本神経学会近畿地方会で発表し,会長 推薦演題に選ばれた.

謝辞:本例をご紹介いただいた石切生喜病院 神経内科 徳元一樹 先生に深謝いたします.

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- Silverstein A, Sitzbach LE. Muscle involvement in sarcoidosis. Asymptomatic, myositis, and myopathy. Arch Neurol 1969;21: 235-241.
- Prayson RA. Granulomatous myositis. Clinicopathologic study of 12 cases. Am J Clin Pathol 1999;112:63-68.
- 3) サルコイドーシスの診断基準と診断の手引き-2006. 日サルコイドーシス肉芽腫会誌 2007;27:89-102.
- 4) 竹丸 誠, 岡崎敏郎, 中村憲一郎. Lobulated fibers を伴った慢性ミオパチー型筋サルコイドーシスと考えられた1例. 日サルコイドーシス肉芽腫会誌 2011;31:49-55.
- 5) Gardner-Thorpe C. Muscle weakness due to sarcoid myopathy.

- Six case reports and an evaluation of steroid therapy. Neurology 1972:22:917-928.
- 6) Hinterbuchner CN, Hinterbuchner LP. Myopathic syndrome in muscular sarcoidosis. Brain 1964;87:355-366.
- Douglas AC, Macleod JG, Matthews JD. Symptomatic sarcoidosis of skeletal muscle. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1973; 36:1034-1040.
- 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.
- 9) 南英五郎, 早原敏之, 高橋 茂ら. 慢性のミオパチーを呈したサルコイドーシス. 神経内科 1986:24:584-589.

- 10) 高見和孝, 鈴木 勝, 堀内 正. 筋サルコイドーシス. 日本臨床 1994;52:1599-1602.
- 11) 檜垣裕美, 瀧 玲子, 高垣謙二ら. 慢性ミオパチー型筋サルコイドーシスの1例. 臨皮 2010;64:210-213.
- 12) 島田幸彦, 四元秀毅, 三上理一郎ら. サルコイドーシスに おける筋病変 (筋サルコイドーシス). 治療 1977;59:1531-1540.
- 13) 熊本俊秀. 筋肉サルコイドーシスの臨床と筋の崩壊機序. 日サルコイドーシス肉芽腫会誌 2008:28:25-31.
- 14) 杉崎勝教, 松本哲郎, 重永武彦ら. 自己抗体の発現を伴う サルコイドーシス患者の臨床的特徴―特に多臓器病変との 関連について. 日サルコイドーシス肉芽腫会誌 2000;20:27-30.

Abstract

A patient with chronic sarcoid myopathy without other organ involvement

Kentarou Tatsuno, M.D.¹⁾²⁾, Seika Nakamura, M.D., Ph.D.¹⁾, Tomoko Asayama, M.D.¹⁾ and Satoshi Nakano, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Osaka City General Hospital ¹⁾Department of Neurology, Tazuke Kofukai Medical Research Institute Kitano Hospital

We herein report the patient of a 69-year-old woman who presented with the chronic myopathic form of sarcoid myopathy. She had experienced slowly progressive limb muscle weakness for three years. She was found to be thin, but otherwise normal, on a physical examination. Neurologically, proximal muscles are predominantly involved without any sensory or other focal deficits. Electromyography revealed myopathic motor unit potentials exhibiting spontaneous discharge. Muscle biopsy demonstrated extensive connective tissue and few residual muscle fibers with a hint of granuloma formation. Repeated sectioning of the muscle biopsy revealed noncaseatious granuloma with a multinucleated giant cell, confirming the diagnosis. The findings of all imaging studies, including a systemic PET (positron emission tomography) scan, were unremarkable. Without careful pathological observation with repeated sectioning, this patient would have been misdiagnosed with limb-girdle muscular dystrophy.

(Clin Neurol 2014;54:313-316)

Key words: sarcoid myopathy, chronic myopathic form, muscular dystrophy