

症例報告

潰瘍性大腸炎に合併し gastrocnemius myalgia syndrome 様の
症状を呈した非肉芽腫性筋炎の 1 例

山本 真義^{1)*} 井上 学¹⁾ 立花 直子¹⁾
津崎 光司¹⁾ 柴田 洋子¹⁾ 濱野 利明¹⁾

要旨：症例は 36 歳男性である。初発症状は両下肢背面の疼痛で、翌年に潰瘍性大腸炎の診断を受けたが、同時期に下腿の筋萎縮を自覚した。臨床像は gastrocnemius myalgia syndrome に類似していたが、筋力低下や針筋電図異常は両下肢だけでなく左上肢にも及んでいた。MRI で左腓腹筋および左ヒラメ筋が高信号を呈し、筋生検にて CD68 陽性細胞の浸潤を伴う非肉芽腫性筋炎像がみられた。ステロイドの投与で、疼痛は改善した。炎症性腸疾患に筋痛を合併した場合は、筋炎の可能性を考慮し、針筋電図、MRI、筋生検による評価を行うことが重要である。
(臨床神経 2017;57:71-76)

Key words：潰瘍性大腸炎, gastrocnemius myalgia syndrome, 抗好中球細胞質抗体, 非肉芽腫性筋炎,
抗ガングリオシド抗体

炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease; IBD) において多発性筋炎や皮膚筋炎、末梢神経障害の合併が知られている^{1)~8)}。今回、我々は潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis; UC) に筋痛を合併し、筋生検で非肉芽腫性筋炎の診断に至った 1 例を経験した。IBD において腓腹筋を中心とした病変を合併する症例は gastrocnemius myalgia syndrome として報告されている⁴⁾⁹⁾¹⁰⁾。本症例も gastrocnemius myalgia syndrome と類似の病態と考えられ、文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：36 歳，男性，右利き

主訴：左下腿萎縮，両下肢背面の疼痛

既往歴・家族歴：特記事項なし。

生活歴：10 年前まで会社員，現在教師。

現病歴：2006 年頃から両下肢背面に疼痛を自覚するようになった。疼痛は冬に多く，1 日に数回の増強を認めていた。2007 年に全大腸炎型 UC を発症し，約 6 週間入院した。入院時より UC に対してプレドニゾロン 90 mg/day 内服投与およびメサラジン投与が開始された。同時期から両下腿萎縮を自覚し，その後半年以内に右下腿は回復したが，左下腿萎縮が残存した。UC が改善してきたため，プレドニゾロン内服量は漸減され，2011 年 10 月には 10 mg/day となり，2013 年に中止された。左下腿萎縮と両下肢背面の疼痛は持続し，2014 年 4 月に同僚から歩行時に左足を引きずっていることを指摘

されるようになった。2014 年 12 月中旬，左下腿萎縮と両下肢背面の疼痛の精査目的に入院した。入院時内服薬は，メサラジン 3,600 mg/day 天然ケイ酸アルミニウム 3 g/day タンニン酸アルブミン 3 g/day 塩酸ロペラミド 2 mg/day 塩酸エビナスチン 20 mg/day メサラジン注腸 1 g/day サラゾピリン坐剤 500 mg/day リン酸プレドニゾロンナトリウム注腸 20 mg 頓用臭化ブチルスコポラミン 10 mg 頓服であった。

入院時現症：身長 176 cm，体重 75 kg，一般身体所見では，心音・肺音・腹部・皮膚に異常を認めなかった。神経学的所見では意識は清明であり，脳神経領域に異常を認めなかった。筋トーンスは正常であった。左下腿背面に筋萎縮を認め，徒手筋力テストは，総指伸筋 5/4+，背側骨間筋 5/4+，腸腰筋 5/4+，ハムストリングス 5/4+，前脛骨筋 5/4+，長母趾伸筋 5/4+ であったが，他の四肢筋の筋力は正常範囲内であった。線維束性収縮は指摘できなかった。深部腱反射は，左アキレス腱反射が消失していた。病的反射はなく，振動覚・触覚・温痛覚は正常であり，異常感覚は認めなかった。歩行時には左足を引きずり，左片足跳びが不安定であった。

検査所見：末梢血液像，凝固系検査に異常を認めず，生化学検査では当初 AST 52 IU/l (正常対照 13~33 IU/l)，ALT 94 IU/l (正常対照 6~42 IU/l)， γ -GTP 189 IU/l (正常対照 6~46 IU/l)，CK 835 IU/l (正常対照 62~287 IU/l) と上昇していた。アルドラーゼは 6.1 IU/l (正常対照 2.1~6.1 IU/l) と正常で，その他の生化学検査で異常所見を認めなかった。CK 値は入院後正常化し，日頃より行っていた水泳や筋力トレーニングの影

*Corresponding author: 関西電力病院神経内科 [〒 553-0003 大阪府大阪市福島区 2 丁目 1-7]

¹⁾ 関西電力病院神経内科

(Received April 3, 2016; Accepted December 12, 2016; Published online in J-STAGE on January 28, 2017)

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-000891

Table 1 Needle EMG.

Needle EMG	PSW	Fib	CRD	poly	Recruitment
Lt. Gastrocnemius	++	+	+	+	early
Lt. Tibialis Anterior	+	-	-	++	early
Lt. Rectus Femoris	-	-	-	-	normal
Rt. Gastrocnemius	+	+	-	-	normal
Lt. First Dorsal-Interossei	+	+	-	-	normal
Lt. Extensor-Digitorum	+	+	-	-	normal

PSW = positive sharp wave, Fib = fibrillation potential, CRD = complex repetitive discharge, poly = polyphasic motor unit potential.

響が考えられた。抗核抗体は陰性であり、c-ANCA(細胞質性抗好中球細胞質抗体) (正常対照 10 EU 未満) は 51.9 EU と高値を認めた。p-ANCA (抗好中球細胞質ミエロペルオキシダーゼ抗体) は陰性であった。血清免疫蛋白電気泳動・尿検査・髄液検査で異常はなかった。抗ガングリオシド抗体は IgM 抗 GM2 抗体・IgM 抗 GalNac-GD1a 抗体が陽性であった。血液中サイトメガロウイルス (cytomegalovirus; CMV) pp65 抗原は陰性であった。神経伝導検査では、左尺骨神経の肘部で運動神経伝導速度が低下していたが、その他では異常を認めなかった。針筋電図で、左第一背側骨間筋・左総指伸筋・両側腓腹筋・左前脛骨筋に線維自発電位・陽性鋭波を認め、左腓腹筋・左前脛骨筋で筋原性変化を認めた (Table 1)。両側下腿 MRI の STIR 画像で、左腓腹筋およびヒラメ筋が高信号を呈した (Fig. 1)。両側大腿 MRI・左上肢 MRI では特記所見を認めなかった。頭部 MRI、胸部 CT は正常であった。一旦退院した後、再入院し、左腓腹筋外側頭部の筋生検を施行した。

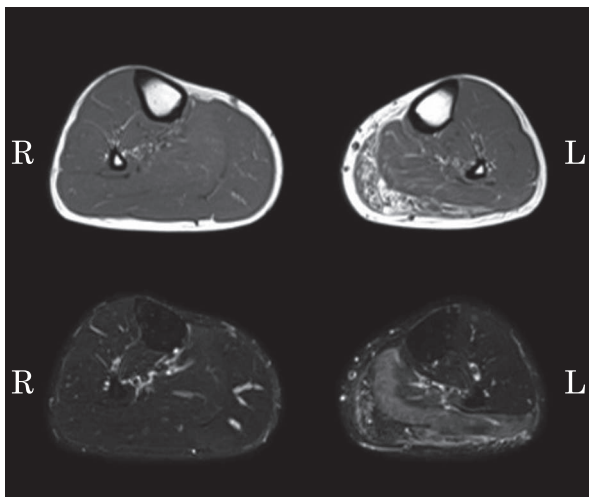


Fig. 1 MRI of the bilateral legs.

The upper panel shows T₁-weighted axial images at 1.5 T (repetition time (TR), 550 ms; echo time (TE), 11 ms). The lower panel shows T₂-STIR (T₂-weighted imaging with short T₁ inversion recovery) axial images at 1.5 T (TR, 5,300 ms; TE, 72 ms). R = right side. L = left side. Note the high intensity lesion in the left calf and soleus muscles.

炎症細胞の浸潤が筋周鞘の小血管周囲を中心として筋内鞘にもみられた。筋線維への炎症細胞浸潤を認めたが、非壊死筋に対する貪食像は明らかではなかった。肉芽腫は指摘できなかった。筋線維の大小不同を認めたが、perifascicular atrophy を認めなかった (Fig. 2)。再生線維および壊死線維を軽度認めた。中心核の増多が中等度みられた。筋内鞘の線維化および脂肪浸潤は指摘できなかった。ミオシン ATPase 染色では、fiber type grouping を認めなかった。HLA-ABC 抗体による免疫組織化学的染色では、多くの筋線維膜、胞体が陽性に染色された。CD68 陽性細胞、CD4 陽性細胞を主に筋周鞘、筋内鞘に認めた。CD8 陽性細胞が散見された (Fig. 3)。ゴモリ・トリクローム変法で筋線維内に異常構造物は明らかでなく、NADH 染色において軽度の intermyofibrillar network の異常を呈した。

経過: Fig. 4 に示す。臨床症状・病理所見から腓腹筋筋炎と診断し、ステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾン 1,000 mg/day × 3 日間) を行い、その後プレドニゾン内服を継続したところ、両下肢背面の疼痛は消失し、左上下肢筋力が改善した。針筋電図で左腓腹筋以外の線維自発電位・陽性鋭波が消失した。左腓腹筋・左前脛骨筋の筋原性変化は持続していた。c-ANCA 値は加療開始後、経時的に低下傾向となった。

考 察

IBD において腓腹筋を中心とした病変を来す症例が報告されている⁴⁾⁹⁾¹⁰⁾。Christopoulos らは Crohn 病に合併し CK 値が正常の腓腹筋病変を来すものを⁴⁾、gastrocnemius myalgia syndrome としてまとめている。腓腹筋痛を認めステロイド投与の効果を認めることが特徴とされている。8 例の報告の中で、病理学的評価が行われた 7 例は、非肉芽腫性筋炎 2 例、肉芽腫性筋炎 2 例および血管炎 3 例であった。CK 値が正常である理由として、炎症細胞の浸潤が筋周鞘および筋内鞘にとどまることで筋細胞の障害をあまり来さないことが挙げられている。本例では入院後、ステロイド投与前に CK 値は低下していたが、両下肢背面の疼痛には改善なく、入院時の CK 値上昇は運動による影響が考えられた。腓腹筋痛を認め、MRI で左腓腹筋を中心に病変を認めた点と、病理学的特徴

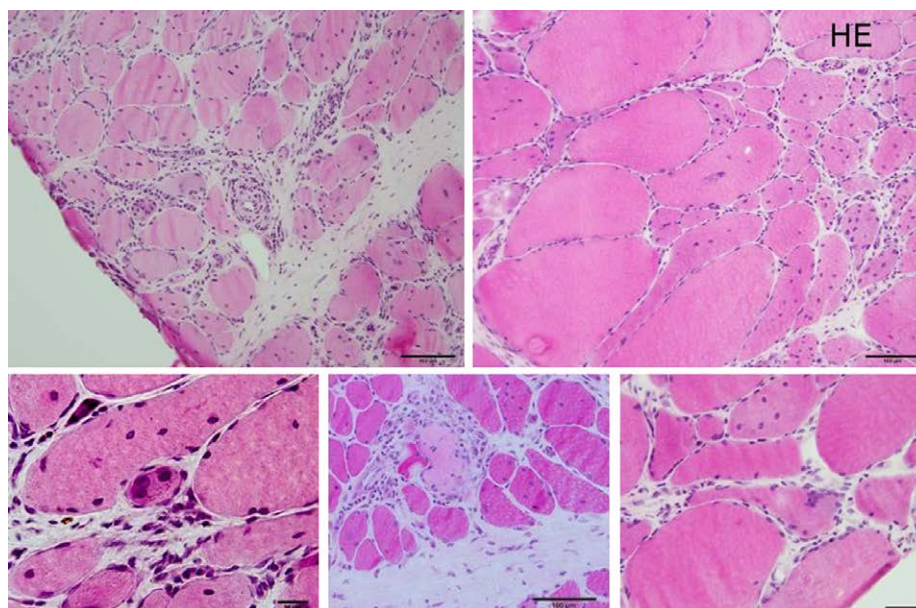


Fig. 2 Muscle biopsy of the left gastrocnemius lateral head.

Sections were stained with Hematoxylin and Eosin (HE). Bar (in the left upper image) = 100 μ m, Bar (in the right upper image) = 100 μ m, Bar (in the left lower image) = 20 μ m, Bar (in the middle lower image) = 100 μ m, Bar (in the right lower image) = 50 μ m. The left upper image shows inflammatory cell infiltration around the blood vessels and between the muscle fibers. There is no fibrinoid necrosis. The right upper image shows differences in the sizes of muscle fibers. The left and middle lower images show regeneration and necrosis of muscle fibers. The right lower image shows invasion of inflammatory cells at muscle fibers.

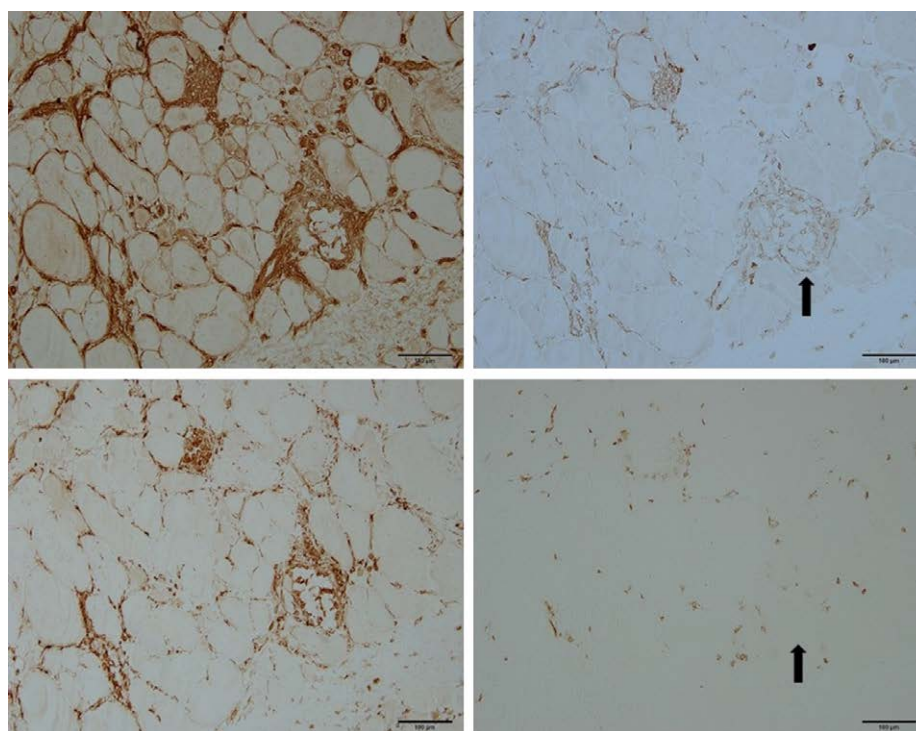


Fig. 3 Immunohistochemical staining of the sections.

Bars = 100 μ m. The left upper image shows up-regulated MHC-I expression with anti HLA-ABC antibodies. The left lower image shows infiltration by CD68-positive cells in the perimysium and endomysium. The right upper image shows many CD4-positive cells in the perimysium and endomysium particularly around the necrotic myofiber (arrow). In the right lower image, a small number of CD8-positive cells were found between the myofibers and around the necrotic myofiber (arrow).

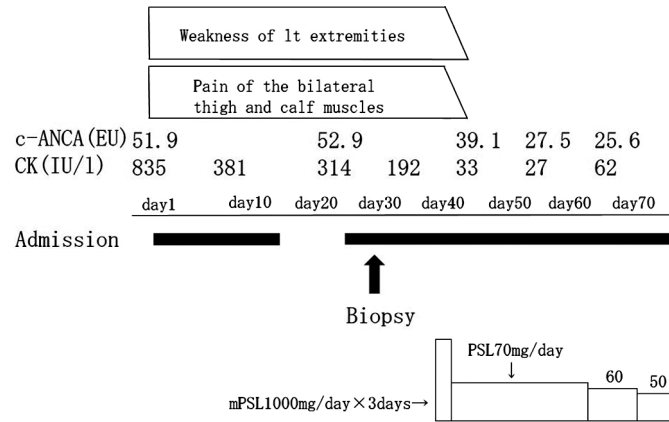


Fig. 4 Clinical course.

Treatment was started on the 36th day after admission with 1,000 mg of methylprednisolone for 3 days, followed by 70 mg/day of prednisolone. The dose was gradually decreased to 60 mg/day, then 50 mg/day. Muscle weakness in the left upper and lower limbs improved in association with alleviation of pain immediately after the beginning of treatment. mPSL = methylprednisolone, PSL = prednisolone.

は, gastrocnemius myalgia syndrome に類似している. 一方で, 針筋電図検査の異常所見は両下腿だけでなく左上肢遠位筋においても出現していた. 左上肢にも筋力低下を認め, ステロイド治療後に筋力は正常化した. 筋病変は左下腿にとどまらずより広汎に存在していたと考えられる.

UC に腓腹筋筋炎を合併し CK 値が正常値を示した症例は, 過去に Voigt らの報告 1 例のみであった¹¹⁾. 同報告例においては両側大腿に筋痛を認め, MRI では両側腓腹筋を初めとして四肢に広汎に異常を認め, 針筋電図検査では近位筋に筋原性変化を認めており, 本例とは病変の分布が異なっていた.

IBD に合併した筋炎においてステロイド治療の有効性が報告されており⁴⁾⁵⁾⁹⁾¹¹⁾, 本例においてもステロイドの投与で効果を認めた. 当初両下腿の萎縮が進行し, 加療中に右下腿のみで回復を認めたが, 過去に IBD に合併した筋炎に腸部分切除やメサラジン投与が奏効したとの報告があり⁷⁾, 右下腿についてはメサラジンやステロイドの内服投与などの IBD に対する治療が奏効したものと考えられた.

過去に IBD の急性増悪に伴って筋炎が増悪した報告がある一方で³⁾⁴⁾⁶⁾⁷⁾⁹⁾, IBD が寛解している時期に筋炎が増悪する場合もある⁵⁾⁸⁾¹¹⁾. 本例と同様にステロイド投与を行っていない状態で筋炎の増悪を認めた症例は Voigt らの報告のみであった¹¹⁾.

2007 年と比べて今回の治療効果が良好であった原因として, 本例においては UC と筋炎の活動性が一致しており, 今回は UC の活動性が低かったため, それに伴う筋炎の活動性も低く治療効果が大きかった可能性が考えられる. その他に前回はステロイドの内服治療が行われていたが, 今回はステロイドパルス療法を行っており, ステロイド投与量の違いも治療効果に影響した可能性も考えられる.

筋炎では, 病理学的に筋線維の壊死再生像や炎症細胞浸潤を伴った異常がみられ¹²⁾, 診断において, HLA-ABC 抗体に

よる MHC-I 染色が有用であることが報告されている¹³⁾. 本例において, HLA-ABC 抗体による免疫組織化学的染色では, 多くの筋線維膜, 胞体が陽性に染色された. 細胞性免疫による筋障害が示唆され, 非肉芽腫性筋炎と診断した. IBD に合併した筋炎において免疫組織化学的染色の検討を行った症例は, 過去に Shimoyama らの報告および Heuss らの報告の 2 例があった⁶⁾⁸⁾. CD68 陽性はマクロファージもしくは好中球に特異的であるとされ¹⁴⁾¹⁵⁾, 本例において過去の 2 例と同様に CD68 陽性細胞主体の筋周鞘, 筋内鞘への浸潤を認めた. クロウン病患者の腸管と三角筋の病理で CD68 細胞浸潤が共通していたことを Shimoyama らが報告している⁶⁾. UC 患者の腸管の病理においても CD68 陽性細胞浸潤が特徴とされ¹⁵⁾, 本例においても筋炎と UC の関連性が示唆された.

筋炎と血管炎の病理学的区別は, 治療方針の決定にも影響を及ぼすため¹²⁾¹⁶⁾, 重要である. 血管炎の病理診断には, 1. 筋層を持たない小血管での血管周囲への炎症細胞浸潤および血管壁の破壊像 (フィブリノイド壊死) を認めること, 2. 筋層を伴う血管での血管周囲への炎症細胞浸潤を認めることの 2 者のうちどちらかを満たすことが必要とされる¹⁷⁾. 本例では皮膚筋炎でみられるような血管周囲への強い炎症細胞浸潤を認めたが, 生検部位には血管壁の破壊像はなく, 血管炎の診断には至らなかった. しかし, 下腿に局限した血管炎の報告もあり¹⁸⁾¹⁹⁾, 血管炎の病態を合併していた可能性は否定できない.

また, 血管炎を合併していない UC 患者において c-ANCA 陽性例が報告されており²⁰⁾, 本症例にみられた c-ANCA 陽性は UC 自体に伴う所見であった可能性も考えられる.

脱髄性ニューロパチーを示唆する検査所見を認めなかった. CMV 感染と IgM 抗 GM2 抗体・IgM 抗 GalNac-GD1a 抗体の関連性, UC と CMV 感染の関連性が共に報告されている²¹⁾²²⁾ ため, 血液中 CMVpp65 抗原を測定したが陰性であった. 本例

における抗ガングリオン抗体陽性の病態意義は不明である。

UCにおいて筋痛を併発した場合、筋炎に注意する必要があるが、針筋電図、MRIおよび筋生検による評価を行うことが重要である。

謝辞：本例の病理学的評価を行って頂きました大阪市立総合医療センター神経内科 中野智先生、関西医科大学神経内科 隠岐 光彬先生、飯田 慎先生、抗ガングリオン抗体検査を行って頂きました近畿大学神経内科 楠 進先生に深謝致します。

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

文 献

- Zois CD, Katsanos KH, Kosmidou M, et al. Neurologic manifestations in inflammatory bowel diseases: current knowledge and novel insights. *J Crohns Colitis* 2010;4:115-124.
- Gondim FA, Brannagan TH 3rd, Sander HW, et al. Peripheral neuropathy in patients with inflammatory bowel disease. *Brain* 2005;128:867-879.
- Chugh S, Dilawari JB, Sawhney IM, et al. Polymyositis associated with ulcerative colitis. *Gut* 1993;34:567-569.
- Christopoulos C, Savva S, Pylarinou S, et al. Localised gastrocnemius myositis in Crohn's disease. *Clin Rheumatol* 2003;22:143-145.
- Qureshi JA, Staugaitis SM, Calabrese LH. Neutrophilic myositis: an extra-intestinal manifestation of ulcerative colitis. *J Clin Rheumatol* 2002;8:85-88.
- Shimoyama T, Tamura Y, Sakamoto T, et al. Immune-mediated myositis in Crohn's disease. *Muscle Nerve* 2009;39:101-105.
- Bataduwaarachchi VR, Fenandopulle N, Liyanage U, et al. The concurrent association of inflammatory polymyositis and Crohn's ileo-colitis in a Sri Lankan man: a case report of a rare association and literature review. *BMC Gastroenterol* 2014;14:35.
- Heuss D, Hauser I, Riess R. Atypical inflammatory myopathy associated with Crohn's disease. *Clin Neuropathol* 1996;15:150-154.
- Hall MJ, Thomas WE, Cooper BT. Gastrocnemius myositis in a patient with inflammatory bowel disease. *Digestion* 1985;32:296-300.
- Ullrich S, Schinke S, Both M, et al. Refractory central nervous system vasculitis and gastrocnemius myalgia syndrome in Crohn's disease successfully treated with anti-tumor necrosis factor-alpha antibody. *Semin Arthritis Rheum* 2009;38:337-347.
- Voigt E, Griga T, Tromm A, et al. Polymyositis of the skeletal muscles as an extraintestinal complication in quiescent ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis* 1999;14:304-307.
- van der Kooij AJ, de Visser M. Idiopathic inflammatory myopathies. In: Biller J, Ferro JM, editors. *Handbook of Clinical Neurology*. 3rd series. Amsterdam: Elsevier B.V.; 2014. p. 495-512.
- Rodriguez Cruz PM, Luo YB, Miller J, et al. An analysis of the sensitivity and specificity of MHC-I and MHC-II immunohistochemical staining in muscle biopsies of the diagnosis of inflammatory myopathies. *Neuromuscul Disord* 2014;24:1025-1035.
- Macchioni P, Boiardi L, Meliconi R, et al. Immunohistochemical analysis of an additional case of focal myositis. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:753-757.
- Amanzada A, Malik IA, Blaschke M, et al. Identification of CD68(+) neutrophil granulocytes in in vitro model of acute inflammation and inflammatory bowel disease. *Int J Clin Exp Pathol* 2013;6:561-570.
- Luqmani RA. State of the art in the treatment of systemic vasculitides. *Front Immunol* 2014;5:471.
- 陳 科榮. 血管炎の病態と病理組織診断. *日皮会誌* 2010;12:2379-2391.
- Khellaf M, Hamidou M, Pagnoux C, et al. Vasculitis restricted to the lower limbs: a clinical and histopathological study. *Ann Rheum Dis* 2007;66:554-556.
- Ahmed S, Kitchen J, Hamilton S, et al. A case of polyarteritis nodosa limited to the right calf muscles, fascia and skin: a case report. *J Med Case Rep* 2011;5:450.
- Xu J, Yang CH, Chen XY, et al. A subset of ulcerative colitis with positive proteinase-3 antineutrophil cytoplasmic antibody. *World J Gastroenterol* 2008;14:7012-7015.
- 今野卓哉, 藤田信也. サイトメガロウイルス感染後 Guillain-Barre 症候群. *神経内科* 2013;78:31-38.
- Hamlin PJ, Shah MN, Scott N, et al. Systemic cytomegalovirus infection complicating ulcerative colitis: a case report and review of the literature. *Postgrad Med J* 2004;80:233-235.

Abstract**Non-granulomatous myositis in a patient with ulcerative colitis who showed symptoms resembling gastrocnemius myalgia syndrome**

Masayoshi Yamamoto, M.D.¹⁾, Manabu Inoue, M.D.¹⁾, Naoko Tachibana, M.D., Ph.D.¹⁾,
Koji Tsuzaki, M.D.¹⁾, Yoko Shibata, M.D.¹⁾ and Toshiaki Hamano, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Kansai Electric Power Hospital

The patient was a 36-year-old man. His initial symptom was bilateral thigh and calf pain. When he developed ulcerative colitis in the following year, he also noticed wasting of the calf muscles. The clinical feature is similar to gastrocnemius myalgia syndrome, although the left upper limb was also involved. A high-intensity lesion in the left calf and soleus muscles was observed on MRI, which was lead to the diagnosis of non-granulomatous myositis with infiltration of CD68-positive cells based on muscle biopsy. After steroids were administered, his pain subsided. Evaluation with needle EMG, MRI, and muscle biopsy is important when muscle pain accompanies inflammatory bowel disease.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2017;57:71-76)

Key words: ulcerative colitis, gastrocnemius myalgia syndrome, anti-neutrophil cytoplasmic antibody, non-granulomatous myositis, anti-ganglioside antibody
