

症例報告

バセドウ病の身体所見を欠き、舌を含む四肢体幹の筋萎縮をきたした 甲状腺中毒性ミオパチーの1例

北原 匠¹⁾ 登内 孝文¹⁾ 大津 裕¹⁾
河内 泉²⁾ 小宅 睦郎¹⁾ 藤田 信也^{1)*}

要旨：症例は74歳男性。3年前から四肢近位部痛があり、約2年の経過で体重が15 kg減少し、3ヵ月前から下肢の脱力感が出現した。舌を含む四肢体幹の筋萎縮と筋力低下を認めた。体重減少以外にバセドウ病の身体所見がなかったが、甲状腺機能亢進と可溶性IL-2受容体 (soluble interleukin-2 receptor; sIL-2R) の上昇を認め、TSH受容体抗体が陽性で、バセドウ病による甲状腺中毒性ミオパチーと診断した。血清CKの上昇はなく、筋生検ではタイプ1線維優位の筋萎縮を認めた。抗甲状腺薬の投与で、甲状腺機能とsIL-2Rは正常化し、筋力低下と筋萎縮は改善した。治療前後の筋CTで筋量の増加が確認され、筋萎縮は異化亢進による筋量の減少を反映していると考えられた。

(臨床神経 2020;60:677-681)

Key words：甲状腺中毒性ミオパチー、舌萎縮、筋萎縮性側索硬化症、バセドウ病、可溶性IL-2受容体

はじめに

甲状腺中毒性ミオパチー (thyrotoxic myopathy; TM) は、甲状腺機能亢進症で、四肢近位筋優位の筋力低下を伴う病態であるが、通常、頻脈・発汗過多・手指振戦・眼球突出・甲状腺腫大などのバセドウ病の身体所見を伴う¹⁾²⁾。長期化すると体幹や四肢近位筋の萎縮をきたすことがあるが、遠位筋にまで筋萎縮が及ぶことはほとんどない¹⁾³⁾。また、舌の萎縮をきたしたとする報告はこれまでにない。我々は、体重減少以外にバセドウ病の身体所見を認めず、舌を含む体幹と四肢の筋萎縮と筋力低下を認めたTMの症例を経験した。

症 例

症例：74歳、男性

主訴：四肢近位部の痛み、下肢の脱力感、体重減少

既往歴：65歳時、無症候性心筋虚血に対して冠動脈バイパス術。術後からソタロール、ニコランジルを内服。

現病歴：2016年11月頃から四肢近位部の痛みを自覚するようになった。2018年10月頃から下肢の脱力感を自覚した。次第に起き上がりや立ち上がりが困難になり、12月に前医を受診した。約2年間で15 kgの体重減少があり、舌を含む四肢の筋萎縮と筋力低下を認め、筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic

lateral sclerosis; ALS) が疑われ、2019年1月中旬に当科に紹介入院となった。

入院時現症：身長169 cm、体重67 kg、BMI 23.5、血圧106/72 mmHg、脈拍93/分、体温36.4℃で、心肺腹部に異常所見はなく、発汗過多、眼球突出、甲状腺腫大、リンパ節の腫大を認めなかった。神経学的には、意識は清明で、眼球運動に制限はなく、顔面麻痺を認めなかった。構音障害を認めず、嚥下障害や舌の運動障害はなかったが、舌辺縁に萎縮を認め、三本溝 (triple furrowed tongue) を呈していた (Fig. 1A)。体幹と四肢の筋萎縮を認め、肩甲帯や大腿に優位であったが、母指球筋や背側骨間筋にも萎縮を認めた。筋萎縮の部位に一致し、徒手筋力テスト4レベルの筋力低下を認め、握力は右21 kg、左22 kgだった。舌と四肢体幹筋に線維束性収縮は認めなかった。腱反射は正常で、病的反射は認めなかった。手指の振戦はなく、感覚障害や膀胱直腸障害は認めなかった。

検査所見：CRP 0.49 mg/dl で、血算に異常を認めなかった。肝腎機能に異常はなく、CKは44 U/l (正常41~153 U/l) だった。FT3 12.7 pg/ml、FT4 2.56 ng/dl、TSH <0.01 mIU/ml、サイログロブリン 295 ng/ml、抗TSH受容体抗体 8.3 IU/l と甲状腺機能の亢進を認め、可溶性IL-2受容体 (soluble interleukin-2 receptor; sIL-2R) が1,440 IU/ml と上昇していた。抗核抗体、抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体、抗ミトコンドリア抗体、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体は陰性だった。頸部超音波検査で

*Corresponding author: 長岡赤十字病院神経内科 [〒940-2085 新潟県長岡市千秋2丁目297-1]

¹⁾ 長岡赤十字病院神経内科

²⁾ 新潟大学医学部総合病院脳神経内科

(Received September 5, 2019; Accepted May 11, 2020; Published online in J-STAGE on September 5, 2020)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001365



Fig. 1 Tongue muscle of the patient on admission.

The tongue muscle shows atrophy especially at the edge (A), and this recovered after treatment (B).

は、甲状腺多発結節と血流増多を認めた。体幹部造影 CT では腫瘍性病変やリンパ節腫大はなく、ガリウムシンチグラフィでも集積部位は認めなかった。髄液検査と神経伝導検査は正常だった。針筋電図検査を舌、咬筋、上腕二頭筋、第一背側骨間筋、大腿四頭筋、前脛骨筋で行ったが、神経原性変化や筋原性変化を認めなかった。体幹・筋の CT では、傍脊椎筋・大殿筋や四肢筋に脂肪変性や萎縮を認めなかった (Fig. 2A)。左大腿四頭筋から筋生検を行った。ヘマトキシリン・エオジン染色では、軽度の筋線維の大小不同を認めるのみで神経原性変化は認めなかった。NADH-テトラゾリウム還元酵素染色では、わずかな筋原線維間網の配列の乱れとタイプ 1 線維の萎縮を認めた (Fig. 3)。

入院後経過：バセドウ病とそれに伴う TM と診断し、チアマゾール 15 mg/日、ヨウ化カリウム 50 mg/日の内服治療を開始した。甲状腺ホルモン値は、治療開始 27 日後に FT3 3.4 pg/ml、FT4 1.13 ng/dl と正常化し、sIL-2R も 338 U/ml と正常化した。筋痛はすみやかに消失し、体重は増加に転じて、治療開始直前 62 kg だった体重が 5 ヶ月後に 70 kg となり、握力は右 33 kg、左 32 kg と回復して、四肢の筋力低下も認めなくなった。舌を含めた体幹と四肢近位筋優位の筋萎縮も改善した (Fig. 1B)。治療前と治療 9 ヶ月後の体幹・筋の CT 検査では、第 3 腰椎レベルの傍脊椎筋の断面積は 1.24 倍に、仙

腸関節下端レベルの大殿筋の断面積は 1.35 倍に増加し、筋量が増加したことが確認された (Fig. 2B)。

考 察

本症例は、体重減少以外に甲状腺中毒症状がなく、舌を含む全身の筋萎縮と筋力低下を呈し、ALS と類似の臨床像を呈した甲状腺中毒症の症例である。

未治療の甲状腺機能亢進症患者の 60~80% で、四肢近位筋優位の筋力低下を認めるとされるが⁴⁾、動悸・発汗過多・手指振戦・眼球突出・甲状腺腫大などの他の甲状腺中毒症状がなく、筋症状のみ認めることは極めて稀である¹⁾²⁾。本症例では、β 遮断薬の内服で頻脈が抑制されていた可能性はあるが、動悸もなく、体重減少以外の甲状腺中毒症状がなかった。

甲状腺機能亢進症が長期化すると、近位筋主体に筋萎縮が認められるが¹⁾³⁾、本症例では遠位筋にも及ぶ全身の高度の筋萎縮が先行して甲状腺機能亢進症が診断され、特に舌にも筋萎縮を認めた点が特徴的であった。TM において構音障害や嚥下障害などの球麻痺症状はまれながらあるとされるが⁵⁾⁶⁾、渉猟する限り舌の萎縮を呈した報告はなかった。

TM では一般に血清 CK は正常で、針筋電図の所見は筋原性変化を示すとされるが¹⁾⁷⁾、本症例でも筋萎縮がめだった

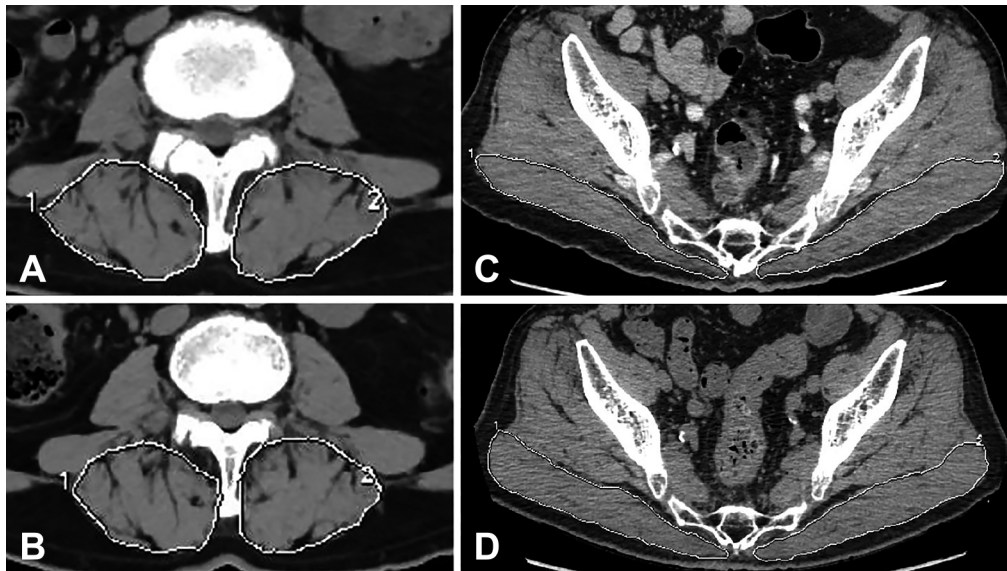


Fig. 2 CT findings of the paraspinal and gluteus maximus muscle.

There are no signs of muscle atrophy, although physical examination demonstrated generalized loss of muscle mass. The outlined area of the paraspinal muscle at the L3 level was 4,029 mm² on admission (A) and increased to 4,989 mm² after 9 months of treatment (B). The outlined area of the gluteus maximus muscle at the lowest end of the sacroiliac joint was 5,706 mm² on admission (C) and increased to 7,682 mm² after 9 months of treatment (D).

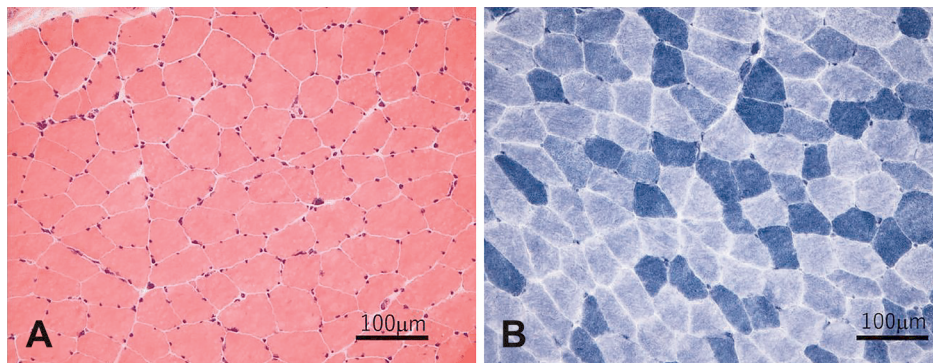


Fig. 3 Pathological examination of biopsy specimens from the left quadriceps muscle.

Hematoxylin and eosin staining shows mild loss of muscle fibers with large and small inequalities, without grouped atrophy (A). NADH-tetrazolium reductase staining shows slight coarsening of the intermyofibrillar network. Type 1 fibers (darkly stained fibers) are atrophic (B).

にも関わらず、血清のCKは正常で、画像所見でも筋萎縮はめだたなかった。また、針筋電図では、神経原性変化や筋原性変化を認めなかった。TMの病理所見の報告は少ないが、本症例のように神経原性変化や筋炎の所見は認めないとされる¹⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾。血清のCKは筋の障害で上昇するが、TMの病態は甲状腺ホルモンによる異化亢進であり、筋の代謝亢進ではCKの上昇はなく、筋萎縮も異化亢進に伴う筋肉量の減少で起きているため筋病理所見に乏しいと考えられる。

本症例の筋病理では、タイプ1線維の萎縮がめだっていた。TMで筋線維タイプの検討をした報告はほとんどない。Haraらは、片側の下垂足を呈したTMで、筋線維の大小不同

とタイプ1線維の萎縮を呈した症例を報告している¹⁰⁾。また、TMではタイプ2線維の比率が増加し⁸⁾⁽¹¹⁾、甲状腺機能低下症では、タイプ2線維が優位に萎縮することが報告されている¹²⁾。甲状腺機能亢進症ではミトコンドリアの活動が亢進し、筋での活性酸素の生成が増大して、主に遅筋線維で蛋白の酸化的損傷、筋原線維蛋白の酸化的修飾が起こる¹³⁾。酸化ストレスの増加は、遅筋線維の機能低下を引き起こし、タイプ1線維優位の萎縮に関与している可能性が考えられる。TMの筋病理の報告は甲状腺機能低下症に伴うミオパチーに比べて少なく、今後の症例の蓄積が必要である。

大殿筋は仙腸関節下端部が最大断面であるが、この大殿筋

断面積は筋体積と筋力と有意な正の相関があると報告されている¹⁴⁾。本症例では、治療前後で、大殿筋の断面と傍脊椎筋の断面積を計測して、治療後の筋量の増加を確認することができた。本症例で見られた舌の萎縮は、辺縁が削げ落ちて三本の溝のように見える、いわゆる *triple furrowed tongue* で¹⁵⁾、ALS で見られる典型的な舌の全体的な萎縮や表面の凹凸などの所見ではなかったが、これも筋量の減少を反映したものと思われた。

本症例では *sIL-2R* の上昇を認め、悪性リンパ腫の合併も考えられた。自己免疫性甲状腺炎に悪性リンパ腫が合併することは知られており¹⁶⁾、精査は必要であるが、本症例では悪性リンパ腫の合併を示唆する所見を認めず、甲状腺機能亢進症の治療に伴い *sIL-2R* は正常化した。*sIL-2R* は T リンパ球活性化マーカーであるが、甲状腺機能亢進症では、甲状腺ホルモンによる T リンパ球の自己活性化によって *sIL-2R* が上昇するとされる¹⁷⁾。*sIL-2R* の値は甲状腺機能亢進症の治療反応性のマーカーになる可能性があり¹⁸⁾、本症例でも治療に伴い正常化した。

甲状腺機能亢進症では、甲状腺中毒症状を欠き、TM が主症状のことがある。本症例のように舌の萎縮も認めることがあり、ALS に類似した病像を呈することがある。抗甲状腺薬による治療で筋力低下、筋萎縮は改善するため、ALS の鑑別疾患として極めて重要と考える。

※著者全員に本論文に関連し、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

- Hed R, Kirstein L, Lundmark C. Thyrotoxic myopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1958;21:270-278.
- Ramsay ID. Muscle dysfunction in hyperthyroidism. *Lancet* 1966;2:931-934.
- 野本信篤, 荒木 洋, 藤岡俊樹ら. 特異な筋症状と筋所見が認められた甲状腺中毒ミオパチーの 1 例. *脳神経* 2001;53:271-274.
- Duyff RF, Van den Bosch J, Laman DM, et al. Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: a prospective clinical and electrodiagnostic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:750-755.
- Chiu WY, Yang CC, Huang IC, et al. Dysphasia as a manifestation of thyrotoxicosis: report of three cases and literature review. *Dysphasia* 2004;19:120-124.
- Baburaj P, Shankara BV. Thyrotoxic bulbar myopathy: an unusual presentation of graves disease. *Thyroid Res Pract* 2014;11:68-69.
- Ramsay ID. Electromyography in thyrotoxicosis. *Q J Med* 1965;34:255-267.
- Kim TJ, Lee HS, Shin J-Y, et al. A case of thyrotoxic myopathy with extreme type 2 fiber predominance. *Exp Neurobiol* 2013;22:232-234.
- DeMartino GN, Goldberg AL. Thyroid hormones control lysosomal enzyme activities in liver and skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1978;75:1369-1373.
- Hara K, Miyata H, Motegi T, et al. Thyrotoxicosis presenting as unilateral drop foot. *Intern Med* 2017;56:2053-2056.
- Ruff RL, Weissmann J. Endocrine myopathies. *Neurol Clin* 1988;6:575-592.
- McKernan RO, Slavin G, Andrews TM et al. Muscle fiber changes in hypothyroid myopathy. *J Clin Pathol* 1975;28:659-663.
- 山田崇史, 三島隆章, 坂本 誠. 甲状腺機能亢進症モデルラットにおけるヒラメ筋の収縮能と筋原線維の酸化的修飾との関係. *体力化学* 2007;56:473-480.
- Homma D, Minato I, Imai N, et al. Investigation on the measurement sites of cross-sectional areas of the gluteus maximus and gluteus medius. *Surg Radiol Anat* 2019;41:109-115.
- 岩田 誠. 神経症候学を学ぶ人のために. 第 1 版, 東京: 医学書院; 1994. p. 73.
- Derringer GA, Thompson LDR, Frommelt RA, et al. Malignant lymphoma of the thyroid gland: a clinicopathologic study of 108 cases. *Am J Surg Pathol* 2000;24:623-639.
- Kae H, Inada M, Yamada S, et al. Increased soluble IL-2 receptor levels in serum from a patient with painless thyroiditis. *Thyroid Research* 2013;6:12.
- Smallridge RC, Tsokos GC, Burman KD, et al. Soluble interleukin-2 receptor is a thyroid hormone dependent early-response marker in the treatment of thyrotoxicosis. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997;4:583-586.

Abstract

A case of thyrotoxic myopathy with generalized body muscular atrophy including the tongue muscle, lacking physical manifestations of Basedow disease

Sho Kitahara, M.D.¹⁾, Takahumi Tonouchi, M.D.¹⁾, Yutaka Otsu, M.D.¹⁾,
Izumi Kawachi, M.D., Ph.D.²⁾, Mutsuo Oyake, M.D., Ph.D.¹⁾ and Nobuya Fujita, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neurology, Nagaoka Red Cross Hospital

²⁾ Department of Neurology, Niigata University Medical and Dental Hospital

We report a 74-year-old man with a 2-year history of proximal limb pain, body weight loss of 15 kg, and muscle weakness. Muscle atrophy was evident in the limbs and trunk, as well as the tongue. He was admitted to our hospital with suspected amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Although he had no physical manifestations of Basedow disease such as palpitations, hyperhidrosis, hand tremor, exophthalmos, and an enlarged thyroid, he was diagnosed as having thyrotoxic myopathy as laboratory examinations indicated hyperthyroidism and positivity for TSH receptor antibody. The serum level of soluble IL-2 receptor was also elevated. Despite the severe muscle atrophy, the serum CK level was normal. A biopsy from the left quadriceps muscle revealed Type 1 fibers atrophy. Administration of anti-thyroid drugs normalized his thyroid function and the level of soluble IL-2 receptor, leading to improvement of the generalized muscle atrophy.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2020;60:677-681)

Key words: thyrotoxic myopathy, tongue atrophy, amyotrophic lateral sclerosis, Basedow disease, soluble IL-2 receptor
