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

竹丸 誠, 岡崎敏郎, 中村憲一郎, 木村成志, 堀之内英雄, 上山秀嗣, 熊本俊秀

【要旨】

症例は75歳, 女性, 神経筋疾患の家族歴はない. 48歳時にぶどう膜炎, 続いて皮下硬結が出現し, 鼠径部リンパ節生検で非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認め, サルコイドーシスと診断された. 61歳時より四肢脱力が出現し, 当科に入院した. 神経所見では, 四肢近位筋優位の筋力低下と筋萎縮, 深部反射の低下を認めた. 検査所見では, 血中ミオグロビン, アルドラーゼの上昇, 針筋電図で四肢に筋原性変化を認めた. 骨格筋MRIでは四肢に対称性の筋萎縮と脂肪変性を認めたが, ガリウムシンチグラフィーで集積像はなかった. 筋生検では, 非乾酪性類上皮細胞肉芽腫はみられなかったが, 筋線維の萎縮・脱落, 高度の線維化, 血管壁の肥厚, 血管周囲のリンパ球浸潤, lobulated fibersを認めた. 慢性ミオパチー型筋サルコイドーシスを疑い, ステロイド療法を行い, 筋症状は改善を認めた. 筋病理所見で長期経過を示唆するlobulated fibersが見られたことから, 本症例は非乾酪壊死性肉芽腫が消失した後のhealingステージの筋病理像と考えられた.

[日サ会誌 2011; 31: 49-55]

キーワード: 筋サルコイドーシス, 慢性ミオパチー, lobulated fibers

A Case of Chronic Sarcoid Myopathy with Lobulated Fibers

Makoto Takemaru, Toshio Okazaki, Kenichiro Nakamura, Noriyuki Kimura, Hideo Horinouchi, Hidetsugu Ueyama, Toshihide Kumamoto

Keywords: muscular sarcoidosis, chronic myopathic form, lobulated fibers

はじめに

サルコイドーシスは, 肺門部・縦隔リンパ節腫脹, 肺, 眼, 皮膚以外にも心, 肝, 唾液腺や神経系, 筋肉などの全身性諸臓器に非乾酪壊死性類上皮細胞肉芽腫を生じる原因不明の疾患である. 筋サルコイドーシスは無症候性と症候性に大別され, 症候性は腫瘍型, 急性・亜急性筋炎型, 慢性ミオパチー型に分類される¹⁾. 今回, サルコイドーシスの経過中に緩徐進行性の四肢筋力低下と筋萎縮をきたし, 筋生検でこれまで報告のないlobulated fibersを認め, 慢性ミオパチー型筋サルコイドーシスが疑われた1例を経験したので文献的考察を加えて報告する.

症例提示

- 患者: 75歳, 女性
- 主訴: 四肢脱力, 筋萎縮
- 既往歴: 52歳時に腎結石, 62歳時に左恥骨骨折
- 家族歴・生活歴: 特記事項なし
- 職業: 専業主婦
- 現病歴: 48歳時にぶどう膜炎, 50歳頃より四肢に皮下硬結が出現した. 52歳より腎障害と高カルシウム血症を指摘された. 某大学病院の皮膚科に精査入院し, 鼠径部リンパ節生検によりサルコイドーシスと診断された. 61歳頃より四肢の脱力と筋萎縮, さらに歩行障害が出現し, 徐々に増悪したため当科に入院し

大分大学医学部総合内科学第三講座

Department of Neurology and Neuromuscular Disorders,
Oita University Faculty of Medicine

著者連絡先: 竹丸 誠 (たけまる まこと)
〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1
大分大学医学部総合内科学第三講座
E-mail: takemaru@oita-u.ac.jp

●入院時現症：一般身体所見では、身長157 cm、体重36 kg、血圧102/65 mmHg、脈拍：79/分・整、体温36.2℃で、口腔内および眼の乾燥感を自覚しているが、心肺理学所見に異常はなかった。ぶどう膜炎の所見はなかった。表在リンパ節、皮下および筋肉内腫瘍は触知しなかった。神経学的所見では、意識は清明で、高次機能および脳神経系には異常を認めなかった。四肢の近位筋優位に中等度から高度の筋力低下と筋萎縮が認められた。深部反射は、四肢で低下していた。歩行は動揺性歩行で、ガワーズ徴候が陽性であった。その他、感覚障害および小脳失調症状は認められ

●入院時検査所見：血沈は亢進し、血算では軽度の白血球減少と貧血を認め、生化学検査所見（Table 1）では軽度の腎機能障害と高Ca血症を認めた。CKは正常であったが、LDH、ミオグロビン、アルドラーゼなどの筋原性酵素の上昇がみられた。ACEとリゾチームは正常であった。ツベルクリン反応は陰性であった。胸部X線写真では両側肺門部リンパ節腫脹を認め、ガリウムシンチグラフィーでは同部に異常集積がみられた（Figure 1）。筋に集積はなかった。上肢および下肢MRIでは、腫瘍性病変や‘three strips’、‘dark star’像はなかったが、両側の上腕および大腿

Blood counts		Chemistry		Na	141 mEq/L
WBC	2,900 μ L	TP	7.3 g/dL	K	4.1 mEq/L
RBC	$323 \times 10^4 \mu$ L	ALB	4 g/dL	Cl	113 mEq/L
Hb	9.9 g/dL	T-BIL	0.6 mg/dL	P	4.7 mg/dL
PLT	$13.6 \times 10^4 \mu$ L	AST	11 IU/L	Ca	11 mg/dL
		ALT	15 IU/L	CRP	0.12 mg/dL
		ALP	180 IU/dL	ESR	60 mm/hr
PPD skin test	(-)	CK	30 IU/L	Myoglobin	300 ng/mL
		LDH	559 IU/L	Aldolase	22 IU/L
		BUN	37.8 mg/dL	ACE	12.9 IU/L
		Cr	1.48 mg/dL	Lysozyme	30 U/mL

50 日サ会誌 2011, 31 (1)

部筋にびまん性にT2強調画像で高信号域を認め、脂肪変性を伴った筋萎縮像を認めた (Figure 2). 四肢の末梢神経伝導速度検査は正常であった. 右三角筋, 上腕二頭筋, 第一背側骨間筋, 大腿四頭筋で施行した針筋電図検査では, 干渉波形の形成は良好だが, 低振幅, 短持続の運動単位電位がみられ, 筋原性変化を認めた. 斜角筋部リンパ節生検では類上皮細胞と巨細胞からなる非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認めた (Figure 3).

筋生検は左上腕二頭筋よりおこなった. 筋病理組織所見では, 著明な筋線維の脱落と筋周膜および筋内鞘の高度線維化, 筋線維束の基本構築の著明な崩壊がみられた (Figure 4). 筋線維の大小不同, 小円形線維, 小角化線維, 肥大線維, fiber splittingが散見され, 中心核を有する線維が軽度認められた. 壊死および再生線維がみられた. 主に血管周囲にCD4, CD8, CD68陽性の単核細胞浸潤がみられた (Figure 5a, b, c). NADH-tetrazolium reductase染色では, 分葉状

に濃染する多数のlobulated fibersがみられた (Figure 6). ATPase染色では, タイプ2C線維の増加, タイプ1および2線維の萎縮がみられたが, タイプ群化, タイプ線維化優位はなかった. 抗ジスフェルリン抗体の免疫染色では, 残存筋線維の筋膜は良好に染色され, 欠損はなかった (Figure 5D). エポナーラルダイト包埋2%トリジンブルー染色標本では, 筋肉内血管の内皮細胞は肥厚し, 内弾性板は一部断絶し, 血管壁への炎症細胞浸潤がみられた (Figure 7). 肉芽腫は認められなかった. 尚, 病変部位からのアクネ菌の分離培養, DNA, 抗原検索は行っていない.

●臨床経過: 以上の所見から, 筋サルコイドーシスの慢性ミオパチー型を疑い, プレドニゾロン60 mg/日より投与開始した. 治療により症状は軽度改善したが, 四肢近位筋優位の筋力低下と筋萎縮は残存した. しかし, ステロイド治療中止後も15年間経過観察しており, 筋症状の悪化, 進行は認めていない.

Figure 2. Magnetic resonance T2-weighted imaging of upper arms and thighs shows muscle atrophy and diffusely high signal intensity in bilateral biceps a) and femoral b) muscles. R, right side; L, left side.

Figure 3. Biopsy from lymph node of anterior scalene node shows non-caseating granuloma including epithelioid cells and Langerhans type giant cells. Hematoxylin-eosin staining (original magnification $\times 100$).

Figure 4. Muscle biopsy from the left biceps muscle of patient shows marked loss of muscle fibers, severe fibrosis, atrophic fibers, and perivascular inflammatory cell infiltrates. Hematoxylin-eosin staining (original magnification $\times 200$).

Figure 5. Immunostaining for anti-CD4, CD8 and CD68 and dysferlin antibodies in frozen sections of muscle biopsy from patient. The CD4 (+), CD8 (+), and CD68 (+) cells are present mainly in perivascular area. Immunoreactivity for dysferlin is detected homogeneously along the surface of all muscle fibers. a), CD4; b), CD8; c), CD68; d), dysferlin (original magnification $\times 200$).

Figure 6. Muscle biopsy shows many lobulated fibers. NADH-tetrazolium reductase staining (original magnification $\times 200$).

Figure 7. Semithin sections of muscle biopsy specimen embedded in Epon-Araldite. Intramuscular vessel shows thickness of wall with inflammatory cells infiltrates. Toluidine blue staining (original magnification $\times 400$).

考察

本症例は、ぶどう膜炎で発症し、皮下硬結、腎障害、高Ca血症に続いて四肢の脱力と筋萎縮を認め、筋生検では著明な筋線維の崩壊と高度線維化を伴った進行した炎症性ミオパチーの所見がみられた。血管周囲にCD4、CD8、CD68陽性の単核細胞浸潤や筋肉内血管壁への炎症細胞浸潤や壁肥厚を認めたが、明らかな非乾酪性類上皮細胞肉芽腫はみられず、筋サルコイドーシスを示唆する臨床所見、検査所見があり、他臓器で組織診断が確定していて、BHLを認め、他の可能性ある疾患を除外できることから、新診断基準の神経・筋サルコイドーシスのprobable群に一致した^{2,3)}。

臨床症状および筋生検所見からは、肢体型筋ジストロフィー（LG型筋ジス）、特にカルパイン3欠損、ジスフェルリン欠損に伴うLG型筋ジスや多発性筋炎・皮膚筋炎など他の炎症性ミオパチーとの鑑別を要したが、患者は孤発例で、家族発症はなく、基礎疾患にサルコイドーシスがあり、また、ステロイド投与により症状は軽快したが、四肢近位筋の筋力低下、筋萎縮は依然残存した。その後、15年間の経過観察では、ステロイド中止後も明らかな症状の増悪や進行はみられず、これらのミオパチーは否定的であった。サルコイドーシスと多発筋炎と診断後、症状の進行がみられ、再度の筋生検でジスフェルリン欠損症と診断されたLG2B型筋ジストロフィーの報告があるが、本症例ではジスフェルリンの欠損はなく、否定された⁴⁾。以上より、本症例は、慢性ミオパチー型筋サルコイドーシスと診断した。

また、本症例では特異な所見として、筋生検で多数のlobulated fibersが認められた。Lobulated fibersは、Betholemによって最初に記載され⁵⁾、組織化学的にミトコンドリア酵素のNADH-tetrazolium reductase染色、cytochrome c oxidase (CCO) 染色やグリコーゲンを染めるperiodic acid Schiff (PAS) 染色に陽性の分葉状の構造を示す線維で、電子顕微鏡ではミトコンドリアとグリコーゲンの蓄積を認める。成因は不明であるが、筋ジストロフィー、脊髄性筋萎縮症、骨軟化症、炎症性ミオパチー、甲状腺機能低下症、アルコール性ミオパチー、ステロイドミオパチー、ネマリニンミオパチーなどでみられている^{6,7)}。Ueyamaらは全身性のミオパチーでみられ、出現頻度と罹病期間に相関があることを明らかにしている⁸⁾。これまで慢性ミオパチー型筋サルコイドーシスでの報告例は、検索し得た限りではなく、本症例におけるlobulated fibersの出現は、長期経過を反映したものと考えられた。

全身性サルコイドーシスにおける筋病変は50～80%で認められ、このうち慢性ミオパチー型は約0.25～3%と極めて稀であり、臨床的に近位筋優位、またはびまん性の筋力低下と筋萎縮が緩徐に進行し、萎縮筋の仮性肥大を認めることもある⁹⁾。筋病理所見は、多くの報告例で類上皮細胞肉芽腫がみられる¹⁰⁾。本症例は、臨床的に慢性ミオパチー型に合致するが、筋病理では肉芽腫を認めなかった。類上皮細胞肉芽腫はearly/prematureに始まり、mature, healingの各ステージのライフサイクルの経過をとり、肉芽腫形成により筋崩壊が生じ、肉芽腫が消退すると高度線維

化がみられる⁹⁾。本症例で肉芽腫がみられなかったのは、筋生検で高度線維化とともに長期経過を示唆する lobulated fibers がみられたことから、肉芽腫消退後の病変であったためと思われる。これまで慢性ミオパチー型の筋病理像について十分に検討した報告はないが、概して高度線維化を認めるものが多く、その中に類上皮細胞肉芽腫が見られない症例の報告も散見される¹¹⁻¹⁹⁾。

腫瘍型の筋サルコイドーシスの筋崩壊機構は、基本的に肉芽腫病変の形成過程で筋線維内に肉芽腫性炎症細胞が浸潤し、そこに肉芽腫を形成し、崩壊していくことが示唆されている。しかし、慢性ミオパチー型の成因、筋崩壊機構についてはほとんど検討されていない。筋肉肉芽腫が多巣性にびまん性に形成され、それが成因とも考えられる。しかし、四肢を含め全身性に腫瘍形成を認めた筋サルコイドーシスにおいて全く筋症状が見られない症例が存在することから²⁰⁾、腫瘍型筋サルコイドーシスとは異なる筋崩壊機序、例えば肉芽腫性病変とは直接関係なく、二次性の自己免疫機序、あるいは何らかの液性因子で発症する可能性も推測される。

慢性ミオパチー型筋サルコイドーシスの成因はもちろん、臨床病理像についても研究は少なく、未だ不明な点が多い。Lobulated fibers の成因は明らかではないが、その病態解明は慢性ミオパチーの筋障害機序を知る上でも重要であると思われる。

結論

サルコイドーシスの経過中に四肢の筋力低下と筋萎縮を呈し、慢性ミオパチー型筋サルコイドーシスと考えられた一例を経験した。筋生検では非乾酪性類上皮細胞肉芽腫はないが、血管周囲のCD4、CD8、CD68陽性単核細胞浸潤、血管壁への炎症細胞浸潤などの肉芽腫性血管炎様所見を認め、慢性ミオパチー型筋サルコイドーシス報告例の所見と一致していた。また、高度線維化と多数のlobulated fibersを認めたことから長期間経過していることが推測された。Lobulated fibersの成因は不明であるが、その病態解明は慢性ミオパチーの筋障害機序を知る上でも重要であると考えられた。

引用文献

1) 熊本俊秀：サルコイドーシスの臓器病変。神経・筋。安藤正幸，四元秀毅監修，日本サルコイドーシス／肉芽腫性疾患学会編 克誠堂出版，東京，2006；80-87。

2) 作田学，熊本俊秀，飯塚高浩，他：神経サルコイドーシスの診断基準案。臨床神経 2003；45：837-840。
3) 西山和利：サルコイドーシスの神経・筋病変に関する最近の動向；特に診断基準の見直しをめぐって。Annual Review 神経 2007；46-58。
4) Selva-O'Callaghan A, Labrador-Horrillo M, Gallardo E, et al: Muscle inflammation, autoimmune Addison's disease and sarcoidosis in a patient with dysferlin deficiency. Neuromuscul Disord 2006；16: 208-209。
5) Bethlem J, van Wijngaarden GK, de Jong J: The incidence of lobulated fibers in the facioscapulo-humeral type of muscular dystrophy and the limb-girdle syndrome. J Neurol Sci 1973；18: 351-358。
6) Guerard MJ, Sewry CA, Dubowitz V: Lobulated fibers in neuromuscular diseases. J Neurol Sci 1985；69: 345-356。
7) Weller B, Carpenter S, Lochmüller H, et al: Myopathy with trabecular muscle fibers. Neuromuscul Disord 1999；9: 208-214。
8) Ueyama H, Kumamoto T, Watanabe S, et al: Lobulated fibers: clinical and pathological studies. Acta Cardiomiol 1992；4: 35-46。
9) 熊本俊秀：筋肉サルコイドーシスの臨床と筋の崩壊機序。日サ会誌 2008；28: 25-31。
10) Kumamoto T, Yukishige K, Ito T, et al: Cellular distribution of proteolytic enzymes in the skeletal muscle of sarcoid myopathy. Acta Neuropathol 2002；104: 38-44。
11) Bos MM, Overeem S, van Engelen BG, et al: A case of neuromuscular mimicry. Neuromuscul Disord 2006；16: 510-513。
12) 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。
13) Zisman DA, Shorr AF, Lynch JP 3rd: Sarcoidosis involving the musculoskeletal system. Semin Respir Crit Care Med 2002；23: 555-570。
14) 園田健，栗山勝，中里興文，他：遠位筋萎縮を呈したサルコイドミオパチーの1例。神経内科 1983；19: 289-291。
15) 村上泰生，栗田正，伊藤保彦，他：眼瞼下垂と翼状肩甲を特徴とした慢性ミオパチー型筋サルコイドーシスの1例。神経内科 2005；62: 467-471。
16) 檜垣裕美，瀧玲子，高垣謙二，他：慢性ミオパチー型筋サルコイドーシスの1例。臨床皮膚科 2010；64: 3 210-213。
17) 朝長昭光，山田耕三，芳賀英章，他：サルコイドミオパチーの1例。日内会誌 1984；73: 1837-1841。

- 18) Silverstein A, Siltzbach LE: Muscle involvement in sarcoidosis. Asymptomatic, myositis, and myopathy. Arch Neurol 1969; 21: 235-241.
- 19) Hinterbuchner CN, Hinterbuchner LP: Myopathic syndrome in muscular sarcoidosis. Brain 1964; 87: 355-366.
- 20) 西武孝浩, 宮崎英士, 安藤優, 他: 四肢筋に広範に進展した腫瘍型筋サルコイドーシス. 日サ会誌 2006; 26: 51-56.