慢性ミオパチー型筋サルコイドーシス

熊本俊秀, 竹丸 誠, 姫野隆洋

【要旨】

筋サルコイドーシスの各病型の臨床・病理所見を再検討した。腫瘍型は筋肉内腫瘍を触知するが、筋力低下、筋萎縮はなく、経過中にミオパチー型に移行することはない。急性～亜急性筋炎型と慢性ミオパチー型は発症様式を除けば、臨床・病理所見はほぼ同じで、近位筋優位、またはびまん性の四肢の筋力低下、筋萎縮を認め、筋肉内腫瘍は触知しない。慢性ミオパチー型は高齢女性に多く、稀に封入体筋炎像を示す。3型とも筋肉痛は急性期にみられる。症候性筋サルコイドーシスは腫瘍（触知）型、ミオパチー型に大別し、後者の中を急性～亜急性型、慢性型と分類するのが妥当かもしれない。病型診断には骨格筋MRIや⁶⁷Gaシンチグラフィーなどの画像診断とともに筋症状の把握が重要である。腫瘍型の筋崩壊機構は非壊死筋線維への肉芽腫炎症細胞の直接の浸潤と肉芽腫形成が主因であり、ミオパチー型は自己免疫など他の機序の関与が推測されるが、病態に関する研究は少ない。

〔日サ会誌 2012; 32: 33-37〕

キーワード：筋サルコイドーシス、慢性ミオパチー型、肉芽腫、筋肉内腫瘍、筋痛

Chronic Sarcoid Myopathy

Toshihide Kumamoto, Makoto Takemaru, Takahiro Himeno

Keywords: muscle sarcoidosis, chronic sarcoid myopathy, granuloma, intramuscle tumor, myalgia

はじめに

筋サルコイドーシスは、Hinterbuchnerら¹⁾、Silversteinら²⁾の報告以来、無症候性、症候性に大別され、症候性はさらに①腫瘍型、②急性～亜急性筋炎型、③慢性ミオパチー型の3型に分類される³⁾。症候性のうち腫瘍型は筋サルコイドーシスの中で最も多く、臨床所見や画像・病理所見は比較的特徴的で診断はしやすく、また、筋崩壊機序も比較的明らかにされている。

一方、急性～亜急性筋炎型や慢性ミオパチー型は腫瘍型に比べその頻度も少なく、発症機構、臨床・病理所見も十分に検討されているとはいえない。近位筋優位の筋力低下、筋萎縮、筋肉痛（自発痛、把握痛）を主徴とするが、筋症状や骨格筋MRIなどの画像検査や筋生検では特異所見を欠き、しばしば診断が困難で

ある。特に多発筋炎などの炎症性ミオパチーや筋ジストロフィーとの鑑別が困難である。

Silverstein & Siltzbachは、‘acute myositis’の例として28歳、女性の症例を提示し、大腿部の筋痛を認めるが、明らかな筋力低下、筋萎縮はないとしている。しかし、その後‘acute or subacute sarcoid myositis’として報告された症例の多くが、四肢の筋力低下、筋萎縮を認め、中には呼吸筋障害や球麻痺を伴った症例も見られ、②急性～亜急性筋炎型は、臨床概念が混沌としている^{4,5)}。①腫瘍型、②急性～亜急性筋炎型、③慢性ミオパチー型は各々独立した病型か、それとも相互に関連するものか、独立したものであれば、その臨床的特徴を明らかにする必要がある。

大分大学医学部総合内科学第三講座

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

著者連絡先：熊本俊秀（くまもと としひで）
〒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: kumgoro@oita-u.ac.jp

各病型の臨床的特徴

急性・亜急性筋炎型、慢性ミオパチー型の臨床病理学的所見を再評価し、その特徴を明らかにするために、PubMed、医中誌WEBから筋サルコイドーシス報告例を抽出し、神経所見の記載が不十分なものを除外した104例と自験例15例の計122例について検討した⁶⁾。腫瘍触知した29例全例が筋力低下を認めず、一方、腫瘍触知しない88例中81例（92%）に筋力低下がみられた。これらについて発症期間、筋肉痛、腫瘍触知、筋力低下、筋萎縮の有無を基に病型分類すると、腫瘍型29例、慢性ミオパチー型（3ヵ月以上）61例、急性・亜急性筋炎型（3ヵ月以内）20例であった。

Table 1, 2に各臨床・検査項目の病型別出現頻度

を示す⁶⁾。年齢、性別、サルコイドーシスの発症年齢、筋症状の発症年齢、仮性肥大は3型間に有意差はなく、筋力低下、筋萎縮は急性・亜急性筋炎型、慢性ミオパチー型でみられ、反対に腫瘍触知は、腫瘍型のみで認めた。筋痛は主に急性・亜急性筋炎型、腫瘍型でみられた（ $p = 0.0002$ ）（Table 1）。

血清Ca高値、神経伝導速度遅延、肉芽腫検出頻度は3型間に有意差なく、血清CKおよびaldolase高値、⁶⁷Ga異常集積は、腫瘍型に比べ急性～亜急性筋炎型、慢性ミオパチー型で多くみられた（Table 2）。骨格筋MRI異常は3型間に有意差はなく、急性～亜急性筋炎型、慢性ミオパチー型では筋萎縮とびまん性のT1WIで低吸収域、T2WIで高信号域などの非特異

Table 1. 筋サルコイドーシスの病型別年齢、性、発症年齢、筋症状出現の頻度

	腫瘍型 (N=34)	急性・亜急性筋炎型 (N=22)	慢性ミオパチー型 (N=61)	P
年齢（歳）	51.0 ± 16.2	47.6 ± 17.8	56.0 ± 13.6	0.0580
性別（女性%）	17（50.0）	14（63.6）	45（73.8） ^a	0.0659
サ症の発症年齢（歳）	47.7 ± 14.3	45.5 ± 17.9	49.9 ± 14.7	0.4989
筋サ症の発症年齢（歳）	47.9 ± 15.1	47.3 ± 18.1	54.2 ± 13.0	0.0730
筋力低下（%）	0（0）	20（90.9） ^c	61（100） ^c	<0.0001
筋萎縮（%）	4（18.2）	0（0）	32（52.5） ^c	<0.0001
筋痛（%）	17（50.0）	16（72.7）	15（24.6） [§]	0.0002
腫瘍触知（%）	34（100）	0（0） ^c	0（0） ^c	<0.0001
仮性肥大（%）	1（2.9）	1（4.5）	0（0）	0.3011

a : $p < 0.05$, c : $p < 0.001$ 対腫瘍型, § : $p < 0.001$ 対急性・亜急性筋炎型

Table 2. 筋サルコイドーシスの病型別主な検査異常所見の頻度

	腫瘍型	急性・亜急性筋炎型	慢性ミオパチー型	P
血清CK高値（%）	1（3.8） n=28	10（55.6） ^c n=18	25（59.5） ^c n=42	<0.0001
血清aldolase 高値（%）	1（8.3） n=12	5（71.4） ^a n=7	8（57.1） ^a n=14	0.0107
血清myoglobin 高値（%）	2（100） n=2	1（100） n=1	5（100） n=5	N.S.
血清Ca 高値（%）	8（32.0） n=25	2（22.2） n=9	13（54.1） n=24	0.1495
筋電図異常（%）	0（0） n=7	11（84.6） ^c n=13	39（92.9） n=42	<0.0001
・筋原性変化	0（0）	9（69.2）	33（78.6）	
・筋原性+神経原性変化	0（0）	1（7.6）	4（9.5）	
・神経原性変化	0（0）	1（7.6）	2（4.8）	
末梢神経伝導速度低下（%）	1（25.0） n=4	2（25.0） n=8	1（8.3） n=12	N.S.
筋生検で肉芽腫（%）	29（96.7） n=30	19（82.6） n=23	34（91.9） n=37	N.S.
骨格筋MRI異常（%）	20（100） n=20	1（25.0） n=4	3（75.0） n=4	N.S.
⁶⁷ Ga異常集積（%）	20（100） n=20	3（37.5） ^b n=8	3（23.1） n=13	<0.0001

a : $p < 0.05$, c : $p < 0.001$ 対腫瘍型

的所見を認めた。一方、腫瘍型では中心部が低吸収域、周囲がT2WIで造影効果のある高吸収域を呈した‘dark star’、‘three strips’などの特異所見を認める⁷⁾。

初発筋症状は、腫瘍型では腫瘍触知、筋痛の順に多かったが、急性・亜急性筋炎型および慢性ミオパチー

型では、筋力低下、筋痛の順に多かった。筋力低下、筋萎縮は急性・亜急性筋炎型より慢性ミオパチー型が多いが、いずれも左右対称性の四肢近位筋優位かびまん性の分布パターンを示した。長期経過を記載したものは極めて少ないが、腫瘍型がミオパチー型に、または逆の病型に移行した症例はなかった (Figure 1, 2)。

(A) 初発臓器

(B) 初発筋症状

Figure 1. 筋サルコイドーシスの病型別初発臓器および初発筋症状の頻度

(A) 筋力低下

(B) 筋萎縮

Figure 2. 急性・亜急性筋炎および慢性ミオパチーにおける筋力低下・筋萎縮分布パターンの頻度

慢性ミオパチー型の臨床的特徴

慢性ミオパチー型は女性に多く (74%), 筋症状の発症年齢は, 男性 49.5 ± 13.0 歳, 女性 58.3 ± 13.1 歳と女性で年齢が有意に高い ($p < 0.05$). 初発臓器は, 筋 (46%), 骨・関節 (12%), 眼 (7%), リンパ節 (7%) の順に多く, 初発筋症状は, 筋力低下 (53%), 筋痛 (15%), 歩行・階段昇降困難 (7%), こわばり (7%) であった. 筋痛は比較的病初期に23%に認めるのみであった.

血清myoglobin値は, 測定されたのは5例だが, 全例高値を示し, 血清CK, aldolase, Ca高値は, 各々40%, 43%, 46%にみられた.

針筋電図では79%が筋原性変化を示し, 低振幅, 短持続時間, 早期recruitment, 干渉波形正常, 多相性のミオパチーの所見に加え, 時に線維束性収縮, 陽性棘波などの脱神経所見を認める. 35%に神経伝導速度遅延がみられ, 末梢神経障害が合併する.

筋病理では非乾酪性類上皮細胞肉芽腫, 巨細胞, 炎症細胞浸潤の他に, 筋線維の脱落と高度線維化がみられ, 残存する筋線維では, 壊死線維, 筋線維の大小不同, 中心核, 再生線維, 筋貪食, 小角化線維, 小円形線維など種々の所見がみられる. 腫瘍型では, 肉芽腫性炎症病巣に直接に接する筋線維には圧迫や変性がみられることはあるが, 病巣から離れた部位の筋線維は正常のことが多い⁸⁾. 自験例の慢性ミオパチー型で

は, このような所見は, みられていない. また, 稀にrimmed vacuoles, 線維束周囲萎縮, ragged-red fiberなどがみられる. 封入体筋炎はrimmed vacuolesと壊死性筋線維への単核細胞浸潤および上下肢の近位および遠位筋の筋力低下を伴う原因不明の炎症性ミオパチーであるが, サルコイドーシスでも生じることが知られている⁹⁾.

急性・亜急性筋炎型と慢性ミオパチー型は発症パターンを除けば, 臨床病理学的所見は, ほぼ同じである. 従って, 現在, 症候性筋サルコイドーシスは, 急性～亜急性筋炎型, 慢性ミオパチー型, 腫瘍性型に分類されているが³⁾, 腫瘍 (触知) 型, ミオパチー型に大別し, 後者の中を急性～亜急性型, 慢性型とに亜型として分類するのが妥当かもしれない. 筋サルコイドーシスの各病型の臨床的特徴をTable 3に示すが, 病型診断には, 骨格筋MRI (特に造影) や⁶⁷Gaシンチグラフィーなどの画像診断とともに筋症状の把握が重要である.

筋サルコイドーシスの筋崩壊機構

腫瘍 (触知) 型では, 肉芽腫性炎症細胞が筋線維内に直接浸潤し, 筋内に小肉芽腫を形成する過程で筋線維が崩壊していくことが示唆されている⁸⁾.

一方, 慢性ミオパチー型では, 限局性の小肉芽腫病変が反復形成され, 全身性に多発し, びまん性に進

Table 3. 筋サルコイドーシスの病型分類とその特徴

1. 無症候性
・筋症状（筋内腫瘍触知，筋肉痛，筋力低下，筋萎縮）はない。 画像検査で偶然腫瘍を認めることはある。
2. 症候性
1) 腫瘍（触知）型
・筋肉内腫瘍（結節）を触知する。
・筋力低下，筋萎縮は通常はない。
・筋肉痛（自発痛，把握痛）は発症時や発症早期にみられることがある。
・経過中，ミオパチー型に移行することは通常はない。
2) ミオパチー型（急性・亜急性筋炎型，慢性ミオパチー型）
・急性・亜急性筋炎は急性，または亜急性，慢性ミオパチーは慢性に発症する。
・筋肉内腫瘍（結節）は触知しない。
・両側性の近位筋優位，またはびまん性，時に両側上肢や下肢の筋力低下，筋萎縮がある。 限局性はまれ。緩徐進行性である。筋力低下，筋萎縮は慢性ミオパチーに多い。 末梢性ニューロパチー合併例では，遠位筋も障害される。
・筋肉痛（自発痛，把握痛・圧痛），有痛性痙攣が発症時や発症期にみられることがある。 急性・亜急性筋炎に多い。
・慢性ミオパチーは高齢女性に多い。封入体筋炎像をとることがある。

展し，筋を崩壊していくことが推測されるが，腫瘍が‘leopard-man’徴候と呼ばれるように全身性に多発しても筋障害がみられないこと¹⁰⁾，腫瘍型がミオパチー型に進展する例がほとんどないこと，四肢近位筋優位に左右対称性に筋がびまん性に障害され，肉芽腫形成に比べ筋線維の崩壊，脱落が極めて高度であることから，腫瘍型とは異なる病態，例えば自己免疫機序や内分泌や代謝異常などの別の因子が筋の崩壊に関与している可能性が示唆される。しかし，筋崩壊機序に関する研究は極めて少ない。

慢性型筋サルコイドーシスの治療

ステロイド療法がfirst-lineの治療であり，それで効果が不十分な場合，メトトレキサート，アザチオプリン，シクロフォスファミドなどの免疫抑制薬を投与する。しかし，これまで筋サルコイドーシスの無作為化対照試験はなく，ステロイド，免疫抑制薬の投与量・方法は一定していない。また，再発予防にどこまで治療を続けるかは未確立である。

引用文献

- 1) Hinterbuchner CN, Hinterbuchner LP. Myopathic syndrome in muscular sarcoidosis. Brain 1964; 87: 355-66.
- 2) Silverstein A, Siltzbach LE. Muscle involvement in sarcoidosis. Asymptomatic, myositis, and myopathy. Arch Neurol 1969; 21: 235-41.
- 3) 日本サルコイドーシス／肉芽腫性疾患学会，日本呼吸器学

会，日本心臓病学会，他．サルコイドーシスの診断基準と診断の手引き－2006．日呼吸会誌 2008; 46: 768-80.

- 4) Ost D, Yeldandi A, Cugell D. Acute sarcoid myositis with respiratory muscle involvement. Case report and review of the literature. Chest 1995; 107: 879-82.
- 5) Takuma H, Murayama S, Watanabe M, et al. A severe case of subacute sarcoid myositis. J Neurol Sci 2000; 175: 140-4.
- 6) 熊本俊秀：サルコイド筋炎. Clin Neurosci 2012; 30: 332-4.
- 7) Otake S. Sarcoidosis involving skeletal muscle: imaging findings and relative value of imaging procedures. AJR Am J Roentgenol 1994; 162: 369-75.
- 8) 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.
- 9) Danon MJ, Perurena OH, Ronan S, et al. Inclusion body myositis associated with systemic sarcoidosis. Can J Neurol Sci 1986; 13: 334-6.
- 10) Fayad F, Duet M, Orcel P, et al. Systemic sarcoidosis: the "leopard-man" sign. Joint Bone Spine 2006; 73: 109-12.