孤発性と考えられる進行性化骨性筋炎の1例

鈴木 登^{*1)}, 山本 仁・小板橋 靖^{*2)}

case report

INFLAMMATION AND REGENERATION

A case of myositis ossificans progressiva

We report a case of myositis ossificans progressiva in Japan. The patient was 7 years-old who had swelling and pain of his back and arms. He had surgically treated for halluces valgus of his left foot when he was 2 years-old. Laboratory examination on admission of our hospital showed elevated serum phosphate and calcium. On plain roentgenogram, ectopic ossification of bilateral biceps muscles was noted. Chest computed tomography showed severe deformity and constriction of his thorax, and the ectopic ossification was confirmed. Magnetic resonance imaging of his back and neck revealed massive swelling of his muscles including left sternocleidomastoid muscle. Muscle biopsy has not been performed, because his diagnosis of having myositis ossificans progressiva is definitive, and histological examination of the specimen has been reported to have difficulty on differential diagnosis of myositis ossificans progressiva from other types of malignancies of muscle origin including soft tissue sarcoma and inflammatory myositis. In addition, muscle injury caused by the biopsy procedure accelerates progression of the disease including inflammation and ossification. There is no clear cut explanation of the pathophysiology of nor effective treatment of the disease. We need to accumulate and experience more patients with the same disease to elucidate their pathophysiology and to carry out the genetic linkage study of this disease in Japan.

Rec. 8/9/2002, Acc. 9/2/2002, pp 555~559

Noboru Suzuki^{*1)}, Hitoshi Yamamoto・Yasushi Koitabashi^{*2)}

key words : *myositis ossificans progressiva, big toe, inflammatory reaction, ectopic calcification*

進行性化骨性筋炎は、乳幼児期から学童期に頸・背部や腰部の炎症で発症し、進行性に全身の筋、筋膜、腱などに異所性の化骨が出現し、重度の運動障害や呼吸障害を引き起こす疾患である^{1~5)}。X線検査で異所性化骨が認められるため注目を集めやすいが、進行性化骨性筋炎は、難治性炎症性筋疾患の側面を持ち、約300年前にはすでに報告されている、まれな遺伝性(200万人に1人と推定されている)の疾患である^{6,7)}。本邦においては、その原因、治療法や予後を含め本症の詳細は十分明らかではない^{8~12)}。

今回、孤発例と考えられる遺伝性化骨性筋炎の小児例を1例経験した。近年、この疾患の病因、病態、遺伝子異常が盛んに検討されており^{13~19)}、本邦においても症例を蓄積することが重要と考えられた。本稿では、現時点での診断法・治療法を要約するとともに、その病態を考察した。

症 例

現病歴：症例は来院時7歳男児であり、5歳のときから、背部の疼痛と腫脹をきたした。近医にて化骨性筋炎を疑われ、etidronateの投与を受けたが有効ではなく、精査加療を目的に当院外来を受診した。筋の腫脹部に明らかな外傷の既往はない。

^{*1)} Department of Immunology and Medicine, ^{*2)} Department of Pediatrics, St. Marianna University School of Medicine 聖マリアンナ医科大学免疫学・病態動物学教室, ^{*2)} 同 小児科学教室

表 1 外来初診時検査

Peripheral blood		Biochemistry		Serological test	
RBC(万個/ μ l)	462	TP(g/dl)	7.4	CRP(mg/dl)	0.3>
Hb(g/dl)	12.5	T. bil(mg/dl)	0.3	IgG(mg/dl)	1157
Ht(%)	37.2	GOT(IU/L)	22	IgA(mg/dl)	199
WBC(個/ μ l)	6200	GPT(IU/L)	7	IgM(mg/dl)	149
Neutr(%)	49.9	LDH(IU/L)	351	ANF	negative
Lymph(%)	38.8	ALP(IU/L)	408	RF(U/ml)	5
Mon(%)	7.2	γ -GTP(IU/L)	11		
Bas(%)	0.6	ChE(IU/dl)	17.5		
Eos(%)	3.5	CPK(IU/L)	90		
PLT(万個/ μ l)	29.5	Aldolase(mU/ml)	4.0		
ESR(mm/h)	5	BUN(mg/dl)	13		
Urinalysis		Cr(mg/dl)	0.4		
Protein	(+ -)	Na(mEq/L)	140		
Sugar	(-)	K(mEq/L)	4.1		
Sediments	n. p.	Cl(mEq/L)	105		
		Ca(mg/dl)	10.3		
		IP(mg/dl)	6.5

図 1 単純 X 線写真
 A: 左前腕部の異所性化骨
 B: 頸椎内側板の不正と頸椎後部の癒合
 C: 右第 1 中足骨末端の変形と左第 1 中足骨と基節骨の融合. 左の外反母趾手術後

家族歴：特記すべきことを認めない。

既往歴：2歳時に外反母趾手術、同じく2歳時に水頭症の疑いを受けるも確定診断に至らず。

初診時理学所見：両側後背筋、両側上腕二頭筋の腫脹²⁰⁾と両肩関節の拘縮が認められ両上肢の可動域の減少が著明だった。

初診時検査所見：生化学所見では血清Ca、Pの上昇を認めた。血沈、CRPは正常、筋原性酵素も異常を認めなかった(表1)。

入院後経過：入院後X線、CT、MRIなどの精査を行い、筋生検は行わずに退院となった。

X線所見：左前腕部の異所性化骨(図1A)。

頸椎：内側板の不正(irregularity of endo-plate)と頸椎後部の癒合が(fusion of posterior component)認められた(図1B)。

足：右第1中足骨末端の変形と左第1中足骨と基節骨の融合が認められる(図1C)。

CT所見：胸郭横径の著明な短縮による胸郭変形、肩甲骨の形成不全、両側肩甲骨と肋骨の線維性癒合、小胸筋と上腕二頭筋に異所性の化骨を認める(図2A、B)。

MRI所見：両側性に顎下部・頸部リンパ節腫脹を認める。左側胸鎖乳突筋(sternocleidomastoid muscle)(図2C)・左側僧帽筋(trapezius muscle)の著明な腫脹を認める(図2C)。

考 察

進行性化骨性筋炎は、主に乳幼児期から学童期にかけて頸椎部や腰椎部から発症し、進行性に全身の筋膜、腱、腱膜、靱帯、関節囊や皮膚などの結合組織に異所性の化骨が出現し、重症の運動障害や呼吸障害を引き起こす常染色体性優性遺伝の疾患である²¹⁾。すでにKaplanらが報告しているように、進行性化骨性筋炎では心肺機能低下・肺性心の合併が予後のうえでは重要であり²²⁾、青年期壮年期に死亡する症例が多いとされる。本症例においても胸郭の変形は著明であり、将来、心肺機能に障害をもたらす可能性は高いと考えている。

組織学的には、病変部の結合組織に骨芽細胞や破骨細胞およびそれに伴った石灰沈着が認められ

図2 CT・MRI検査

A、B：CT所見。胸郭横径の著明な短縮、胸郭変形、小胸筋と上腕二頭筋に異所性の化骨を認める。

C：MRI所見。両側性顎下部・頸部リンパ節腫脹、左側胸鎖乳突筋(sternocleidomastoid muscle)の著明な腫脹

骨組織の存在が示されている²³⁾。また、化骨性筋炎の診断における MRI 検査、シンチグラム検査の有用性はすでに報告されているが²⁴⁾、今回の症例の診断では必須な検査とはいえなかった。

進行性化骨性筋炎は約 300 年前より報告されており⁶⁾、本邦では 1978 年に小野らが集計した時点では約 80 例の報告がある²⁵⁾。進行性化骨性筋炎の診断は、下記に示す三つの臨床症状からなされており、病変部の生検は必要なく、むしろ禁忌と考えられている。

① 先天性の足第 1 趾の奇形, congenital malformation of the great toes (外反母趾として診断されていることが多い)、② 進行性異所性化骨、③ 特徴的な異所性化骨の進行 (axial から appendicular ; proximal から distal ; cranial から caudal ; dorsal から ventral)。

CT や X 線検査、あるいは臨床的に悪性骨腫瘍が疑われるなどして病変部の生検を受ける患者も多いが、生検は病変の進行を促進するためできる限り避けるべきである。さらに異所性化骨が強調されているが、非化骨部においても筋の炎症・腫脹を認めることや先天性の足第 1 指の奇形を正しく認識すれば、生検を行わなくとも進行性化骨性筋炎の診断は容易である。また筋生検を行った結果、病理組織所見から悪性病変と誤診される、不適切な治療を受ける症例も少なくない。鑑別診断としては、異所性化骨をきたす疾患として progressive osseous heteroplasia が報告されているが、上記の 3 点に注意すれば診断に困難はないとされている²⁶⁾。

近年の研究から、進行性化骨性筋炎では病変部での c-Fos 癌遺伝子の発現亢進¹⁴⁾や bone morphogenetic protein (BMP)-4 遺伝子の発現亢進が認められる^{15~19)}。また第 4 染色体上に BMP-4 遺伝子発現の亢進をもたらす、この疾患の原因遺伝子が存在することが示唆されているが、本邦患者においてはこれら病因・病態の検討はほとんど行われていない。

進行性化骨性筋炎の治療は現在まであまり有効なものがない。進行性化骨性筋炎には etidronate が有効とする報告^{27,28)}もあるが、実際に有効な症

例は少ないと思われる。本症例でも前医により etidronate の投与を受けていたが有効とは考えられなかった。

実際に化骨性筋炎の症例で疼痛を訴える場合には、非ステロイド性消炎鎮痛剤を投与する。顎下部の腫脹などで嚥下や呼吸に障害をきたす場合には、比較的大量の副腎皮質ホルモン (プレドニゾロン換算で 2 mg/体重 1 kg) を極短期間投与 (7~10 日間で減量し投与終了する) がすすめられる。米国では、レチノイン酸が間質系組織の軟骨や骨への分化を抑制することから、レチノイン酸誘導体である isotretinon²⁹⁾が試みられたが有効性は十分証明されず、その後サリドマイドの治験が進行中である。

いずれにせよ副腎皮質ホルモン以外のこれら薬剤の評価は今後の検討を待たなければならないが、疾患の進行を止める有効な治療法がない現時点では患者の病変の進行を遅くすることが重要になる。

歯の治療などで開口を強制すると顎関節病変を引き起こし、顎関節病変は進行すると咀嚼・嚥下障害、さらに一般状態の悪化をもたらす。そういった意味で歯・口腔内のケアは顎関節病変を防ぐために重要である³⁰⁾。さらに筋肉内注射は避けるべきであり、各種の予防接種を含めその投与方法には工夫が必要である。また患者は健康時にあらかじめ麻酔科医を受診し、急性腹症や外傷などの緊急時の麻酔方法を相談しておくことが進められている。

本邦症例においてはその病因・病態のみならず、治療法や予後も充分明らかではなく、今後症例を集積し本邦症例の特徴を明らかにするとともに、病因・病態、遺伝子異常を明らかにするために家系内発症例を蓄積する必要がある。

文 献

- 1) Smith R: Fibrodysplasia (myositis) ossificans progressiva. Clinical lessons from a rare disease. Clin Orthop 346: 7-14, 1998.
- 2) Smith R, Athanasou NA, Vipond SE: Fibrodysplasia (myositis) ossificans progressiva: clinicopathological features and natural history. QJM 89: 445-446, 1996.

- 3) Bridges AJ, Hsu KC, Singh A, Churchill R, Miles J : Fibrodysplasia (myositis) ossificans progressiva. *Semin Arthritis Rheum* 24 : 155-164, 1994.
- 4) Nuovo MA, Norman A, Chumas J, Ackerman LV : Myositis ossificans with atypical clinical, radiographic, or pathologic findings : a review of 23 cases. *Skeletal Radiol* 21 : 87-101, 1992.
- 5) Rocke DM, Zasloff M, Peeper J, Cohen RB : Age- and joint-specific risk of initial heterotopic ossification in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Orthop* 301 : 243-248, 1994.
- 6) Buyse G, Silberstein J, Goemans N, Casaer P : Fibrodysplasia ossificans progressiva : still turning into wood after 300 years? *Eur J Pediatr* 154 : 694-699, 1995.
- 7) Delatycki M, Rogers JG : The genetics of fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Orthop* 346 : 15-18, 1998.
- 8) 永野尚登, 竹林茂生, 松井謙吾 : シンチグラムによる化骨性筋炎の活動性の評価. *臨床放射線* 32 : 1043-1044, 1987.
- 9) 油井信春, 戸川貴史, 小村健, 梅田徹 : 進行性化骨性筋炎の骨シンチグラム. *臨床放射線* 32 : 1593-1594, 1987.
- 10) 興村哲郎, 東光太郎, 中川哲也, 小林真, 東田紀彦 : 99 mTc-MDP, 67 Ga-citrate の集積を認めた化骨性筋炎の1例. *臨床放射線* 30 : 157-159, 1985.
- 11) 藤澤由樹, 貴田嘉一, 松田博, 清水達雄, 美濃真, 鬼満雅, 渡辺鍾蔵, 川口幸義 : 進行性化骨性筋炎におけるビタミンD代謝. *日内分泌会誌* 59 : 287-294, 1983.
- 12) Goto H, Hatori M, Kokubun S, Makino M : Myositis ossificans in the tip of the thumb : a case report. *Tohoku J Exp Med* 184 : 67-72, 1998.
- 13) Kaplan F, Sawyer J, Connors S, Keough K, Shore E, Gannon F, Glaser D, Rocke D, Zasloff M, Folkman J : Urinary basic fibroblast growth factor. A biochemical marker for presosseous fibroproliferative lesions in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Clin Orthop* 346 : 59-65, 1998.
- 14) Olmsted EA, Gannon FH, Wang ZQ, Grigoriadis AE, Wagner EF, Zasloff MA, Shore EM, Kaplan FS : Embryonic overexpression of the c-Fos protooncogene. A murine stem cell chimera applicable to the study of fibrodysplasia ossificans progressiva in humans. *Clin Orthop* 346 : 81-94, 1998.
- 15) Xu M, Shore EM : Mutational screening of the bone morphogenetic protein 4 gene in a family with fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Orthop* 346 : 53-58, 1998.
- 16) Shafritz AB, Kaplan FS : Differential expression of bone and cartilage related genes in fibrodysplasia ossificans progressiva, myositis ossificans traumatica, and osteogenic sarcoma. *Clin Orthop* 346 : 46-52, 1998.
- 17) Lanchoney TF, Olmsted EA, Shore EM, Gannon FA, Rosen V, Zasloff MA, Kaplan FS : Characterization of bone morphogenetic protein 4 receptor in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Orthop* 346 : 38-45, 1998.
- 18) Shafritz AB, Shore EM, Gannon FH, Zasloff MA, Taub R, Muenke M, Kaplan FS : Overexpression of an osteogenic morphogen in fibrodysplasia ossificans progressiva. *N Engl J Med* 335 : 555-561, 1996.
- 19) Gannon FH, Kaplan FS, Olmsted E, Finkel GC, Zasloff MA, Shore E : Bone morphogenetic protein 2/4 in early fibromatous lesions of fibrodysplasia ossificans progressiva. *Hum Pathol* 28 : 339-343, 1997.
- 20) Moriatis JM, Gannon FH, Shore EM, Bilker W, Zasloff MA, Kaplan FS : Limb swelling in patients who have fibrodysplasia. *Clin Orthop* 336 : 247-253, 1997.
- 21) Lutwark L : Myositis ossificans progressiva : mineral, metabolic and radioactive calcium studies of the effect of hormones. *Am J Med* 37 : 269-293, 1964.
- 22) Kussmaul WG, Esmail AN, Sagar Y, Ross J, Gregory S, Kaplan FS : Pulmonary and cardiac function in advanced fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Orthop* 346 : 104-109, 1998.
- 23) Smith R : Myositis ossificans progressiva : a review of current problems. *Semin Arthritis Rheum* 4 : 369-380, 1975.
- 24) Shirkhoda A, Armin AR, Bis KG, Makris J, Irwin RB, Shetty AN : MR imaging of myositis ossificans : variable patterns at different stages. *J Magn Reson Imaging* 5 : 287-292, 1995.
- 25) 小野構三, 笠原勝幸, 深瀬義章, 上羽康夫, 福永仁夫, 山本逸雄, 垣内洋, 雑賀興慶 : 進全性化骨性筋炎の一例. *臨整外* 13 : 1168-1172, 1978.
- 26) Kaplan FS, Craver R, MacEwen GD, Gannon FH, Finkel G, Hahn G, Tabas J, Gardner RJ, Zasloff MA : Progressive osseous heteroplasia : a distinct developmental disorder of heterotopic ossification. Two new case reports and follow-up of three previously reported cases. *J Bone Joint Surg Am* 76 : 425-436, 1994.
- 27) Brantus JF, Meunier PJ : Effects of intravenous etidronate and oral corticosteroids in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Orthop* 346 : 117-120, 1998.
- 28) Bar OB, Boneh A : Myositis ossificans progressiva : a 10-year follow-up on a patient treated with etidronate disodium. *Acta Paediatr* 83 : 1332-1334, 1994.
- 29) Zasloff MA, Rocke DM, Crofford LJ, Hahn GV, Kaplan FS : Treatment of patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva with isotretinoin. *Clin Orthop* 346 : 121-129, 1998.
- 30) Nussbaum BL, O'Hara I, Kaplan FS : Fibrodysplasia ossificans progressiva : report of a case with guidelines for pediatric dental and anesthetic management. *ASDC J Dent Child* 63 : 448-450, 1996.