トピックス

11. 筋疾患（ミオパチー）

廣谷 真 佐々木秀直

要 旨

ミオパチーは非常に多くの疾患を含んだ筋疾患の総称である。炎症性筋疾患では多発筋炎と皮膚筋炎が大半を占めるが、封入体筋炎との鑑別も重要である。多くが日常生活に支障を来すため、日常生活動作を意識した病歴聴取を行い、身体診察と併せて迅速に診断・治療を行う必要がある。治療の中心はステロイドであるが免疫抑制薬や免疫グロブリン大量静注療法も有効とされており、早期に正確な診断と適切な治療を行うことが重要である。

〔日内会誌 102：1986～1993, 2013〕

Key words 多発筋炎, 皮膚筋炎, 封入体筋炎

はじめに

ミオパチーは一般的に筋肉の疾患の総称を示し、非常に多くの疾患を含んでいる。特に炎症性のものは筋炎と称され、大きく分けて感染性と特発性（自己免疫性）に分類される。臨床の場面では特発性（自己免疫性）筋炎を経験することが多く、なかでも多発筋炎(polymyositis：PM)と皮膚筋炎(dermatomyositis：DM)がその大半を占めるが、その他に封入体筋炎(inclusion body myositis：IBM), overlap症候群, 傍腫瘍性筋炎なども含んでおり、筋炎は病理学的に多彩な疾患の総称といえる。本稿は日常診療で筋炎を適切に診断し、また適切に治療するために必要な事項について、PM, DMを中心に、鑑別となる疾患も交え概説する。

1. 診断—どのようなときに筋炎を疑うか

1) 感覚障害を伴わない左右対称性の筋力低下
PM, DM患者の主訴の大半は近位筋に目立つ筋力低下であり、日常生活のなんらかの場面で不自由を感じていることが多い。下肢の筋力低下として「椅子やトイレからの立ち上がりに手すりをつかうようになった」「一度しゃがむと立ち上がることができない」、上肢の筋力低下として「洗顔やドライヤーで髪を乾かす際に手が重くなった」「洗濯物を干すときに手があがらなくなった」「高いところのものをつかむのが難しくなった」のように訴えることが多い。またPM, DMでは四肢に加えて頸部の筋力も低下することが多く、「頸で頭を支えるのが疲れる」「横を向かないとベッドから起き上がることができない(頸を支えて正面に起き上がることができない)」の

北海道大学医学研究科神経内科

New and Future Treatments for Neurological Disorders—Knowledge Essential to Daily Clinics and Future Prospects. Topics: 11. Myopathy.

Makoto Hirotani and Hidenao Sasaki : Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Japan.

ような訴えも重要である。総じて筋力低下の程度に比較して筋萎縮が目立たないことが多く、この点で筋萎縮性側索硬化症などの運動ニューロン疾患と鑑別可能なことが多い。IBMは初期から近位筋に加え遠位筋の筋力低下が目立ち、とくに手指屈筋群の筋力低下のため「ペットボトルの蓋を開けにくい」「鍵を回しにくい」といった訴えが目立つことが多い。重症筋無力症などの神経筋接合部疾患も感覚障害を伴わない左右対称性の筋力低下を呈するが、眼瞼下垂・複視などの眼症状や日内変動により筋炎と鑑別可能なことが多い。

2) 筋痛

筋炎に関する教科書ではPMにおいて筋痛は特徴的でしばしば認めると記載されている。確かに詳細に聴取・診察すると軽度の筋痛を認める患者はいるが、日常診療で筋痛を主訴とするPM患者はさほど多くはない印象がある。筋痛が強い場合には結合組織や筋膜に炎症が強いことが多く、また血管炎でも筋の把握痛が起りやすい。また、インフルエンザなどのウイルス性筋炎やリウマチ性多発筋痛症などでも筋の把握痛が起りやすい。一般的に筋鞘内に炎症が目立つPMでは筋痛よりも筋力低下が前景に立つことが多い。

3) 皮膚症状

DMの皮膚症状は特徴的なものが多く、皮膚生検を加えることで診断がより確実になることがある。①ヘリオトロープ疹（上眼瞼に浮腫性・紫紅色の赤斑が出現）、②光線過敏症（鼻翼周囲の紫紅色皮疹）、③前胸部の多形皮膚萎縮症、④前胸部、背部、肘・膝関節周囲の浮腫性紅斑、⑤肘・膝の角化性丘疹、⑥爪囲紅斑などはDMに特徴的であるが、筋症状が先行する場合はPMとの判別が難しいことが多い。

2. 診断—筋症状・皮膚症状以外の主訴でPMやDMが疑われる場合

1) 関節痛、Raynaud症状

強皮症、慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、Sjögren症候群などの合併例に多く、PM、DM患者の30～45%に関節痛や関節炎を認める。Raynaud症状も20～30%に認めるが軽症のことが多い。

2) 倦怠感、発熱

一部のPM、DMは発症時期に発熱を伴い、主訴にもなる。一般採血でCK(creatine kinase)が含まれていないとGOT(glutamic oxaloacetic transaminase)、GPT(glutamic pyruvic transaminase)の上昇のみから消化器内科で肝機能異常として精査をされる場合もある。骨格筋でのトランスアミナーゼ含有量の特徴として、GPTに比してGOTの割合が肝よりも非常に高いため、このような場合には積極的にCKやアルドラーゼの上昇を確認することがPM、DM診断に重要である。

3) 間質性肺炎

間質性肺炎が膠原病に先行することがあり、とくにPMとDMではその割合が高い。非特異性間質性肺炎(nonspecific interstitial pneumonia: NSIP)のタイプを呈する間質性肺炎はその可能性を念頭に置き、積極的にPMやDMを検索することが重要である。

3. 診断基準

これまで特発性筋炎の診断基準には1975年にBohanとPeterによる基準をはじめ、多くの基準が提唱されているが、近年の免疫組織学的な見解を組み込んだヨーロッパ神経筋センター(ENMC)による基準が広く用いられている(表1)¹⁾。基本的には臨床基準を重要視しており、DM

トピックス

表 1. ヨーロッパ神経筋センター (ENMC) による炎症性筋疾患分類基準 (文献 1 より)

1. 臨床基準
対象基準
a) 発症年齢; 18 歳以上
b) 経過; 亜急性もしくは慢性
c) 筋力低下; 対称性, 近位筋優位, 頸部は屈筋優位
d) 皮膚筋炎に典型的な皮疹の出現
除外基準
a) 封入体筋炎の臨床像
b) 眼輪筋の筋力低下, 孤発性の構音障害, 伸筋優位の頸部筋力低下
c) 中毒性, 内分泌性, アミロイドーシス, 筋ジストロフィーや近位運動神経疾患の家族歴
2. クレアチンキナーゼ (CK) 上昇
3. その他の検査所見
a) 筋電図
対象基準
1) 刺入時および自発放電 (fibrillation potential, positive sharp wave, complex repetitive discharge)
2) 運動単位電位 (短い持続時間, 小さい振幅)
除外基準
1) ミオトニー放電 (筋緊張型ジストロフィーや他のchannelopathyを示唆する)
2) 運動単位電位 (長い持続時間, 大きい振幅)
3) 運動単位電位の干渉不良
b) MRI
STIR像で筋組織内にびまん性あるいは斑状の高信号
c) 血清中の筋炎特異的抗体
4. 筋生検の対象および除外基準
a) 非壊死線維の筋内膜への炎症細胞 (T細胞) 浸潤
b) 筋内膜へのCD8 陽性T細胞の浸潤, ただし非壊死線維への浸潤がないもしくはびまん性のMHC-1 発現
c) 筋束周辺萎縮
d) 膜侵襲複合体 (MAC) の小血管への沈着, 毛細血管密度の減少, 電子顕微鏡での内皮細胞におけるtubuloreticular inclusionの出現, 筋束線維におけるMHC-1 の発現
e) 血管周囲と筋周膜への炎症細胞浸潤
f) 筋周囲あるいは筋線維への浸潤がない, 散在するCD8 陽性T細胞の浸潤
g) 多くの壊死線維の存在, 炎症細胞はまばらで血管周囲に軽度, 小血管へのMAC沈着や電子顕微鏡でのpipe-stem capillary, 血管内皮細胞におけるtubuloreticular inclusionがみられない
h) 縁取り空胞 (rimmed vacuole), 赤色ぼろ線維 (ragged red fiber), cytochrome oxidase陰性線維
i) 壊死線維の筋膜へのMAC沈着, 免疫病理学的な筋ジストロフィー像

では臨床基準をすべて満たすこと, PMでは皮疹を除くすべての臨床基準を満たすことをdefiniteに必要な条件としている。加えて, DMでは筋生検で筋束周辺萎縮を認めることでdefiniteと定義し, PMではCK上昇と筋生検で非壊死線維の筋内膜への炎症細胞浸潤を認めること (さらに筋生検の除外基準も満たす) でdefiniteと定義している。一方, IBMの診断基準に関しても複数の報告があるが, 厚生労働省の封入体筋炎(IBM)

の臨床調査および診断基準の作成に関する研究班の基準を示す (表 2)。ここでも臨床的特徴をすべて満たし, さらに筋病理所見を満たすことでdefiniteと定義しており, とくにPM, DMとの鑑別において筋病理所見が重要である。Griggsらの提唱するIBM診断基準では臨床的特徴に加え, 反応性T細胞, 縁取り空胞を伴う筋線維, COX (cytochrome c oxydase) 陰性線維, アミロイド沈着, MHCクラスIの発現といった病理所見を重

表 2. 厚生労働省「封入体筋炎の臨床病理学的調査および診断基準の精度向上に関する研究班」による暫定版封入体筋炎診断基準

●診断に有用な特徴
A 臨床的特徴
a) 他の部位に比して大腿四頭筋または手根屈筋（特に深指屈筋）が侵される進行性の筋力低下および筋萎縮
b) 筋力低下は数カ月以上の経過で緩徐に進行する
* 多くは発症後 5 年前後で日常生活に支障をきたす 数週間で歩行不能などの急性の経過はとらない
c) 発症年齢は 40 歳以上
d) 安静時の血清CK値は 2000 IU/l を越えない
B 筋生検所見
筋内鞘への単核球浸潤を伴っており、かつ以下の所見を認める
a) 縁取り空胞を伴う筋線維
b) 非壊死線維への単核球の侵入や単核球による包囲
(以下は参考所見)
・ 筋線維の壊死・再生
・ 免疫染色が可能なら非壊死線維への単核細胞浸潤はおもにCD8 陽性T細胞
・ 形態学的に正常な筋線維におけるMHCクラス I 発現
・ 筋線維内のコピキチン陽性封入体とアミロイド沈着
・ COX染色陰性の筋線維：年齢に比して高頻度
・ (電子顕微鏡にて) 核や細胞質における 16 ~ 20 nm のフィラメント状封入体の存在
●合併しうる疾患
HIV, HTLV-I, C型肝炎ウイルス感染症
●除外すべき疾患
・ 縁取り空胞を伴う筋疾患 (眼咽頭型筋ジストロフィー・縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー・多発筋炎をふくむ)
・ 他の炎症性筋疾患 (多発筋炎・皮膚筋炎)
・ 筋萎縮性側索硬化症などの運動ニューロン病

要視している²⁾。

4. 診断—適切に診断するために

前述したような筋炎を疑わせる臨床像を呈する場合に、Vinczeらは筋炎と適切に診断するために表3に示す臨床検査を行うことを推奨している³⁾。これらの評価は、活動性(急性もしくは慢性)や筋障害の程度、さらには他臓器障害の評価を主眼としており、また他疾患との鑑別を適切に行うことが重要であることを示している。とくにウイルス感染症(インフルエンザ, HIV (human immunodeficiency virus), EBV (Epstein-Barr virus), 風疹, コクサッキー)の場合には筋病理所見からのみでは鑑別が困難なことがあり、血清学的検査の重要性を説いている。また、

そのほかの神経筋疾患(重症筋無力症, 筋萎縮性側索硬化症, 筋ジストロフィー, 末梢神経障害), 内分泌・代謝疾患(甲状腺異常, 副甲状腺異常, 副腎異常), 中毒性疾患(アルコール, ペニシラミン, スタチン製剤)との鑑別も行う必要がある。さらに、電解質異常, McArdle's 病, 周期性四肢麻痺, リウマチ性多発筋痛症, 横紋筋融解症との鑑別も注意する必要がある。

5. 筋生検

1) 筋生検部位の選択

前述のように筋疾患、とくに炎症性筋疾患は診断・鑑別のために筋病理所見が重要であることから、病態を反映した適切な生検部位を選択する必要がある。筋力低下や筋萎縮の強い部位

トピックス

表 3. Vinczeらの提唱する筋炎の診断に必要な臨床検査（文献3より）

1	病歴と身体診察所見	
2	詳細な筋骨格診察	
3	筋力の評価	徒手筋力検査（MMT）
4	血液検査所見	CRP, CK, LDH, GOT, GPT, 赤沈, 血算
5	筋生検	
6	筋電図	
7	MRIもしくはエコー	生検部位の選定と筋障害の程度を判定
8	胸部X線	
9	CT	
10	呼吸機能検査	
11	心臓エコー	
12	腹部エコー	
13	注腸検査	
14	上部消化管内視鏡	
15	婦人科診察	
16	直腸診察	
17	眼科検査	涙膜破壊時間（BUT）検査, Schirmer試験, Rose Bengal試験
18	ウイルス感染症の除外	エコー, コクサッキー, パルボ, インフルエンザ, パラインフルエンザ, HTLV-I, B型肝炎, HIV
19	寄生虫感染症の除外	トキソプラズマ, 旋毛虫症
20	非感染性要因の除外	薬剤（ペニシラミン, スタチン製剤）, ワクチン（B型肝炎）
21	免疫学的検査	Jo-1 Mi-2 SRP U1-RNP Ku U2-RNP ループスアンチコアグラント, β 2 グリコプロテイン, カルジオリピン抗体
22	遺伝学的検査	

での病理所見は脂肪変性が目立ち、十分な情報が得られないことが多いため、軽～中等度の罹患部位（徒手筋力テストで3～4程度）を選択するのが望ましい。また、同一筋内でも筋束により侵され方が異なることが多く、病理所見に乏しいこともあるため、MRI(magnetic resonance imaging)での異常信号分布は生検部位の選択に有用な情報を与える。基本的には上腕二頭筋の生検を行うことが多く、その理由として①皮下脂肪が少ないため小さな切開で容易に筋に到達できる、②侵襲が少ない（術後の離床をすすめやすい）、③中腹を選ぶことで高頻度に筋紡錘、末梢神経、神経筋接合部を得ることができる、④タイプ1, 2A, 2B線維がほぼ均等に分布するため、筋線維タイプの分布異常の判定が容易である、ことが挙げられる⁴⁾。なお、術前に針筋電図をおこなう場合にはアーチファクトの混入を

避けるため、生検部位とは対側の筋でおこなうことが望ましい。

2) 病理学的特徴

筋炎に共通する病理像は、①筋線維の大小不同、②筋線維の壊死再生像、③炎症細胞の浸潤である。慢性経過の場合には結合組織増生、間質の開大もみられる。筋ジストロフィーでも筋線維の大小不同、壊死再生像、炎症細胞浸潤がみられることがあり、とくに慢性経過の筋炎との鑑別が難しい場合がある。筋炎の多くはMHC (major histocompatibility complex) クラスI, MHCクラスII抗原の発現亢進を初期より認めることが多く、筋炎と筋ジストロフィーの鑑別に有用である。PM, DM, IBMの病理学的特徴を表4に示す⁴⁾。DMではperifascicular atrophyと呼ばれる筋束周辺部の筋線維が群集した萎縮が特徴であり、CD4 陽性T細胞が主体の炎症細胞

表 4. PM, DM, IBMの病理学的特徴 (文献4より)

		PM	DM	IBM
筋線維の大小不同		+	+	+
筋束周辺萎縮		—	++	—
筋線維壊死・再生		++	—～++	+
縁取り空胞		—	—	++
炎症細胞浸潤	血管周囲	+	++	+
	間質	+	+	+
	筋線維周辺	++	—	++
主な浸潤リンパ球		CD8 陽性	CD4 陽性	CD8 陽性

浸潤は筋線維よりも血管周囲に強くみられる。PMは免疫染色ではMHCクラスI抗原の発現亢進を認める。PMはCD8陽性T細胞が主体の炎症細胞浸潤が筋線維内で強くみられ、筋線維の壊死再生像も多くみられる。IBMはPMに比較的似たCD8陽性T細胞が主体の炎症細胞浸潤像、壊死再生像を呈するが、縁取り空胞を伴う筋線維が特徴的である。IBMの筋線維内にはアミロイドβ蛋白の沈着がみられ、Congo-red染色で確認することができる。ただし、縁取り空胞を伴う筋線維はIBMに特異的ではなく、眼咽頭筋型ジストロフィー、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー、一部の多発筋炎にも出現するため、総合的に判断することが重要である。

6. 治 療

1) 基本的な治療指針

PM, DMの治療方針は悪性腫瘍や間質性肺炎の合併症を伴うか否かによって、初期治療が異なる。つまり、悪性腫瘍を合併している場合には悪性腫瘍の治療を優先し、また間質性肺炎を合併している場合には早期のステロイドパルス療法が推奨される。一方、筋病変が主体の場合には、安静を保ちつつ十分なステロイド治療に入ることが望ましい。ステロイド治療に入るま

でに時間を要した場合や不十分量ステロイドでの初期治療は筋炎に対する十分な治療効果を得られないことがあり、またステロイドミオパチーや廃用症候群との鑑別が難しくなることから、初期治療の有効性評価が重要となる。有効性評価の指標としてCK値が用いられることが多いが、CK値の改善に遅れて筋力が改善することも多いため徒手筋力テストの評価が重要である。

2) 免疫治療の実際

PM, DM治療に関する大規模なrandomized controlled study (RCT) は、治療抵抗性の筋炎に対する免疫グロブリン大量静注療法 (intravenous immunoglobulin療法: IVIG療法) などごく一部の治療に限られ、エビデンスに基づくコントロールをおいた検討は少ない。とくにステロイド治療については少数のエビデンスと経験的治療により行われているのが現状であるため、常に治療有効性を意識しながら治療をすすめていくことが重要である。

図にMastagliaらが提唱する筋炎の治療アルゴリズムを示す⁵⁾。筋炎の診断後はプレドニゾロン1 mg/kg/日で開始し、4～6週間継続投与する。診断までに時間を要した場合、重症例、ステロイドの高リスク群では初期からmethotrexate (MTX) やazathioprine (AZA) などの免疫抑制薬を併用や、ステロイドパルス療法の検討も推

トピックス

図. Mastagliaらの提唱するPM, DM治療アルゴリズム (文献5より)

奨されている。治療開始後は筋力評価とCK値を指標に有効性を評価し、有効性が確認される場合には1週ごとにプレドニゾロンを5mgずつ減量し、隔日投与法へ切り替えていく。プレドニゾロン1mg/kg/日での初期治療でも筋力低下が進行しCK値が上昇するなどプレドニゾロンの有効性が確認されない場合にはMTXの早期導入、AZAの導入検討が望ましい。一方でプレドニゾロン1mg/kg/日での初期治療で筋力低下が進行するもののCKが基準値内におさまる場合にはステロイドミオパチーの可能性を考慮し、ステロイドを減量し隔日投与法へ切り替えていく。

3) 二次選択薬

Mastagliaらが提唱する筋炎の治療アルゴリズムではプレドニゾロンや免疫抑制薬(MTX, AZA)抵抗性の難治性筋炎に対してIVIg療法を推奨している。本邦においても2010年ステロイド薬が効果不十分なPM, DM症例に対して保険適応が

追加された。ステロイド薬の効果不十分とする判断基準は、①12週以上前にステロイド大量療法を1カ月以上治療した治療歴があるものの十分な治療効果が得られない、②6～12週前にステロイド大量療法を実施した治療歴があるものの十分な治療効果が得られず、4週間以上の間隔をおいて測定された直近の検査値の比較でCK値に低下がない、いずれかの場合にIVIg療法の適応が認められている。

4) 三次選択薬

cyclosporine A (CysA), cyclophosphamide, mycophenolate mofetil (MMF), tacrolimusなどの免疫抑制薬の有効性を示す報告が散見されるものの、現在のところRCTによる有効性が示された薬剤はない。CysAはinterleukin-2 (IL-2) 遺伝子の転写を抑制することでT細胞性の免疫反応を抑制し、IL-2などの様々なサイトカイン産生を抑制することで効果を発揮する。Vinczeらは

1年以内に再燃した症例や呼吸筋障害や嚥下機能障害が顕著な症例での導入を推奨している³⁾。cyclophosphamideは間質性肺炎合併例や初期治療抵抗例などの難治例での報告例があり、特に静注療法は内服療法と比較して骨髄抑制や出血性膀胱炎などの合併症の発現が低いことから、有効性に関する報告の蓄積が期待される⁶⁾。MMFは*de novo*系のinosine monophosphate dehydrogenaseを阻害することで活性化T細胞およびB細胞の機能抑制効果を発揮する。移植後の免疫抑制薬として広く用いられているが、筋炎を含む自己免疫疾患での有効性も散見される⁷⁾。tacrolimusはカルシニューリン阻害薬として活性化T細胞の機能を抑制する効果を持つ。OddisらはJo-1抗体やSRP(signal recognition particle)抗体陽性の治療抵抗性筋炎でtacrolimusの有効性を報告しており、今後の症例蓄積が期待される⁸⁾。

5) 筋炎の再燃

ステロイド漸減中や免疫抑制薬の中止後に筋炎が再燃する場合があるが、多くは維持療法中や治療終了後に再燃する。再燃時にはプレドニゾロン 0.7 mg/kg/日で数週間治療を行うことが推奨されているが、重症例にはMTXやAZAなどの免疫抑制薬の導入やIVIG療法の導入が推奨されている⁵⁾。

おわりに

筋炎は原因の異なる複数の疾患を含んでおり、詳細な病歴、診察所見、検査所見、病理所見を

総合して鑑別することが重要である。近年、治療抵抗性PM、DM治療に対する生物学的製剤の有効性も散見され、今後治療選択肢がさらに広がっていく可能性があるが、治療の基本はステロイドと免疫抑制薬であり、良好な治療反応性を得るためにも早期の診断・治療開始を行うことの重要性を強調したい。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Hoogendijka JE, et al: 119th ENMC International Workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10-12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Dis* 14: 337-345, 2004.
- 2) Griggs RC, et al: Inclusion body myositis and myopathies. *Ann Neurol* 38: 705-713, 1995.
- 3) Vincze MV, Danko K: Idiopathic inflammatory myopathies. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 26: 25-45, 2012.
- 4) 埜中征哉：臨床のための筋病理・第4版。日本医事新報社、東京、2011、2-191.
- 5) Mastaglia FK, et al: Inflammatory myopathies: clinical, diagnosis and therapeutic aspects. *Muscle Nerve* 27: 407-425, 2003.
- 6) Yamasaki Y, et al: Intravenous cyclophosphamide therapy for progressive interstitial pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatology* 46: 124-130, 2007.
- 7) Laccarino L, et al: Mycophenolate mofetil. what is its place in the treatment of autoimmune rheumatic diseases? *Autoimmun Rev* 6: 190-195, 2007.
- 8) Oddis CV, et al: Tacrolimus in refractory polymyositis with interstitial lung disease. *Lancet* 353: 1762-1763, 1999.