進行性骨化性筋炎の1例

産業医科大学整形外科

尾 島 浩・伊地知 正 光

伊 藤 謙 三・田 中 宏 明

三 島 真 一・吉 田 勝 之

産業医科大学リハビリテーション科

佐 伯 千恵子

東京大学整形外科

黒 川 高 秀

Myositis Ossificans Progressiva, A Case Report
and Clinical Observation of Diphosphonate Therapy

by

Hiroshi Ojima, Masateru Ijichi, Kenzo Ito,
Hiroaki Tanaka, Shinichi Mishima
and Katsuyuki YoshidaDepartment of Orthopaedic Surgery, School of Medicine, University of Occupational
and Environmental Health, Kitakyushu, Japan

Chieko Saeki

Department of Rehabilitation Medicine, School of Medicine,
University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Japan

Takahide Kurokawa

Department of Orthopaedic Surgery, Faculty of Medicine,
University of Tokyo, Japan

Myositis ossificans progressiva is a rare children's disease, characterized by slowly progressive and multiple ectopic ossification of connective tissues. The cause is unknown and there is no recognized treatment.

Recently we have treated a case of myositis ossificans progressiva. A 33-year-old male visited our hospital complaining of difficulty in walking and right side coxalgia. Ectopic ossifications developed from the age of about 14 years, and restriction of motion of spine and joints progressed year by year.

There were malformations of great toes which had been noted at birth. The spine was ankylosing and ROM of joints of extremities was severely restricted. Plasma alkaline phosphatase was higher, but plasma calcium and phosphorus were normal. X-rays and bone scintigrams showed multiple ectopic ossifications.

We treated this case by 20 mg/kg/day of etidronate disodium (ethane-1-hydroxy-1, 1-diphosphonate, "EHDP") for 3 months along with physical therapy. These treatments gave him a remission of right side coxalgia and widened the range of motion in some joints.

We concluded that diphosphonate therapy was effective to some extent in this case.

はじめに

進行性骨化性筋炎はほとんどが小児期に発症し、筋、腱膜、靱帯などの線維性結合織に多発性に異所性骨化が起こり、緩慢ながらも進行性に経過し、終局的には全身の関節が強直し、悲惨な状態となるまれな疾患である⁶。その本態はいまだに解明されておらず、決定的な治療法もないのが現状である。今回われわれは、進行性骨化性筋炎の1例を経験し、EHDP (ethane-1-hydroxy-1, 1-diphosphonate)の使用を試みて、若干の知見を得たので報告する。

症 例

症例：34才，男性。

主訴：歩行障害，右股関節部痛。

現病歴：昭和39年，左上背部を打撲，翌40年，同所に骨様腫瘍を認め，切除術を受けたことがある。昭和46年頃から，脊柱および四肢の可動域制限が徐々に進行した。昭和52年，東大病院に入院，進行性骨化性筋炎と診断され，左股関節周辺の異所性骨化部を切除されたが，6カ月後には再び強直となった。昭和60年1月，右股関節部痛出現，また脊柱，四肢可動域制限が著明のため，5月13日当科入院となった。なお，生下来より両側第1趾の短縮および外反変形に気付かれていた。

図1 全身正面像

図2 上半身側面像

図3 両側第1趾の短縮，外反変形

家族歴：母，姉がRA。

現症：身長178cm，体重54kgと長身やせ型である。脊柱は棒状に強直し，四肢大関節の可動域も著明に制限され，二本棒を使ってかろうじて歩行していた（図

表1 入院時臨床検査所見

血 算	WBC	5600 /mm ³	Hb	15.8g/dl
	RBC	530 ×10 ⁴ /mm ³	Ht	46.9%
血液生化学	TP	7.4g/dl	Na	142mEq/l
	GOT	12U	K	4.3mEq/l
	GPT	8U	Cl	95mEq/l
	Al P	22.2K-AU	Ca	9.4mg/dl
	BUN	11mEq/l	IP	3.8mg/dl
	クレアチニン	0.7mEq/l	CPK	431U/l
血 沈	6 mm/h			
C R P	(－)			
一般尿検査	正 常			
Hydroxyproline	57.3mg/l (15－50)			
甲状腺機能	T3	1.3ng/ml (0.8－1.7)		
	T4	11.2mmg/dl (5.1－12.8)		
	TSH	1.8mmU/ml (10.0>)		
	Free T4	2.2ng/dl (0.7－2.1)		
P T H	0.8ng/ml (1.3>)

図4 腰部

1). 体幹および四肢には骨性隆起が多発していたが、疼痛はなかった(図2). 足では両側第1趾の短縮, 外反変形を認めた(図3). 両股, 両肩は強直またはごくわずかに動くのみであった. 体位変換は困難で, 自力で起立は不能であった. 筋力は可動範囲内では正常で, 神経学的な異常はなかった.

臨床検査所見: 血清アルカリフォスファターゼが高

A. 右

B. 左

C. 右

D. 左

図5 両肩 A, B: 昭和52年
C, D: 昭和60年

A

B

図6 両股 A: 昭和52年
B: 昭和60年

図7 骨シンチグラム

表2 関節可動域の変化

		入 院 時 (60. 5. 13)		現 在 (60. 10. 15)	
		R	L	R	L
Cervical	flex.		10		15
	ext.		5		5
	rot.	{R	15	{R	20
			15		20
Shoulder	flex.	120	120	130	130
	ext.	-75	-75	-80	-80
	abd.	90	120	130	130
	add.	-80	-75	-70	-70
Elbow	flex.	90	95	130	80
	ext.	0	0	0	0
Hip	flex.	0	0	0	0
	ext.	0	0	0	0
	abd.	0	0	0	0
	add.	0	0	0	0
Knee	flex.	90	35	45	45
	ext.	-45	-15	0	0

値, 尿中ヒドロキシプロリンがやや高値以外, 血算, 生化学, 血沈, CRP, 一般尿検査, 甲状腺機能, およびPTHは正常であった(表1)。

X線所見: 脊柱は頸椎から仙椎まで1本に強直していた(図4)。両肩関節周辺に著明な異所性骨化がみられ, 8年前より明らかに進行していた(図5)。両股関

図8 病理組織(昭和52年)

節周辺にも同様の進行性骨化が認められた(図6)。

骨シンチグラム所見: 右骨盤部, 右膝上, および左肩に著明な集積像を認めた(図7)。

病理所見: 昭和52年の東大病院での異所性骨化部摘出標本では, 層状構造を形成する骨組織で, 骨小腔が散在し, その中に骨細胞の核が認められた(図8)。

経過: 当科入院後, EHDP 20 mg/kg/day を3カ月間投与しつつ, 関節可動域改善を目指して理学療法を行った。投与中, 一時的に右股関節部痛の増強があったが, 投与終了後1カ月頃より疼痛が軽減し, また頸部, 肩, 肘などの可動域の軽度改善を認めた(表2)。検査値では, 血清アルカリフォスファターゼの低下をみ, 血中カルシウム, 無機リンは正常域のままであった(図9)。なお, EHDP投与前後で, X線上著明な変化はなかった。

考 察

進行性骨化性筋炎の診断は, 緩慢な経過による全身性多発性異所性骨化所見, およびそれを裏付けるX線写真, 血清アルカリフォスファターゼ高値, 病理組織学的検査による異所性骨化の証明などによりなされる。自験例では, これらすべてが揃っており, 進行性骨化性筋炎として問題はないと思われる。

本症の病因に関しては, 現在まで腫瘍説, 炎症説, 外傷説, 中胚葉分化障害説などがあり⁹⁾, 特有な合併奇形の頻度が高いことから, 中胚葉分化障害説が最有力である²⁾。自験例では, 昭和39年左上背部打撲後の骨様腫瘤の出現, 昭和52年左股関節部手術後の強直の進行など, 外傷性骨化を思わせるエピソードがあることから, 何らかの素因の上に外傷が刺激となって, 本症発症となったことも想定される。

図9 入院後経過

表3 進行性骨化性筋炎報告例における発症年齢、指趾奇形

	Lutwak (1964)	Connor (1982)	遠藤 (1984)
症例数	208例	34例	89例
発症年齢			
～2才	43.4%	47.1%	32.6%
～5	27.1%	41.2%	32.6%
～10	19.3%	11.8%	19.6%
～20	8.5%	0%	12.3%
20<	1.7%	0%	3.4%
指趾奇形			
有	62%	100%	60.6%
無	4%	0%	15.4%
不明	34%	0%	24.0%

発症年齢に関しては、10才以前の発症が多く、Lutwak⁴⁾は89.8%、Connor²⁾は100%、遠藤³⁾は84.3%、と報告している(表3)が、自験例では14才頃とやや遅発性である。

本症には合併奇形の頻度が高く、指趾の奇形、とくに第1趾の短縮、外反変形が多く(表3)³⁾⁴⁾⁷⁾、自験例もこれを合併している。

治療に関しては、近年石灰化抑制剤であるEHDP投

表4 進行性骨化性筋炎に対するEHDP治療報告例

	EHDP	EHDP+ Surgery	有効	無効	判定 不能
Basset, et al. (1969)	3		2	1	
Weiss, et al. (1971)		10	5	5	
Russel, et al. (1972)		2	2		
Smith, et al. (1976)		5	2	2	1
佐々木ら (1977)	1			1	
Holmsen, et al. (1979)		1	1		
水島ら (1981)		3	2		1

与の報告が散見される(表4)¹⁾⁵⁾。その中でRussell⁸⁾と水島⁵⁾はEHDPに手術を併用し、手術後の関節可動域改善の持続ないし再骨化遅延などの効果を認めているが、佐々木⁹⁾はEHDPのみの治療で無効としている。自験例では、血清アルカリフォスファターゼの低下、関節痛の軽減、また部位により関節可動域の改善をみており、有効と判断した。もちろんこの中には、理学療法による効果も含まれるであろう。少なくとも現在のところ、異所性骨化促進に働いたとは認められない。

本例に対し、今後われわれは手術的処置とEHDP投与の再開を検討している。

結 語

1. 比較的遅発性に発症した進行性骨化性筋炎の1例を報告した。
2. 本例に EHDP を投与し、理学療法を行いつつ経過を観察したところ、関節痛の軽減および部位により関節可動域の改善を認め、有効な治療法であると思われた。

文 献

- 1) Basset, C. A. L. et al.: Diphosphonates in the treatment of myositis ossificans. *Lancet*, 2: 845.
- 2) Connor, J. M. and Evans, D. A. P.: Fibrodysplasia, ossificans progressiva. *J. B. J. S.* 64-B: 76-83, 1982.
- 3) 遠藤昭彦・他：進行性骨化性筋炎一症例報告と本邦報告例 104 例の文献的考察一，*整・災外*，28：539-546，1985.
- 4) Lutwak, L.: Myositis ossificans progressiva: mineral, metabolic and radioactive calcium studies of effect of hormones. *Am. J. Med.* 37: 269, 1964.
- 5) 水島哲也・他：進行性骨化性筋炎に対する EHDP 治療。骨代謝，14：200-209，1981.
- 6) 西川昌宏：進行性骨化性筋炎について。整形外科，13：505-518，1962.
- 7) 奥野徹子・他：進行性骨化性筋炎一自験例 2 例と本邦 82 症例の検討一。整形外科，32：1837-1843，1981.
- 8) Russell, R. G. G. et al.: Treatment of myositis ossificans progressiva with a diphosphonate. *Lancet*, 1: 10-11, 1972.
- 9) 佐々木利彦・他：Myositis ossificans progressiva の EHDP 療法について。先天異常，13：188-189，1973.

質 問 久留米大学 奥野 徹子

EHDP を使って外科的処置を加えたいということでしたが、私達の症例 34 才男子は何の外科的侵襲を加えず経過観察を 28 年間行っていますが、mild に経過しています。

一方、8 才男子の症例（乳児に発症）は、EHDP 投与を行い、肩甲部の骨瘤を切除したところ骨化が進行した経験をしているので、外科的侵襲はやらない方がよいと考えています。

解 答 産業医学大学 尾島 浩

今回のわれわれの症例では、EHDP の効果を認めており、EHDP と手術の併用療法についても、文献上有効との報告の方が無効との報告より多いような印象があるため、今後、われわれも EHDP と手術の併用を検討したいと思います。

質 問 琉球大学 乗松 尋道

EHDP は進行性骨化性筋炎の進行期に使用して効果があるようですがいかがですか。

この症例は EHDP を使ってどの点で効果があったのでしょうか。

解 答 産業医学大学 尾島 浩

EHDP の作用機序については詳しくはわかりませんが、骨形成後プラトーとなっている部より、現在骨代謝回転が亢進している部により強く作用するのではないかと思います。