

慢性的な経過で発症しステロイドが著効した サルコイドミオパチーの1例

山西敏之 西川正悟 田中 尚 西郷和真
大塚佳世* 木原幹洋 高橋光雄 橋本重夫*

近畿大学医学部神経内科学教室
*近畿大学医学部第2病理学教室

抄 録

症例は65歳男性。慢性に進行する四肢筋力低下，筋萎縮を主訴に当院を受診。筋肉生検では筋線維間にはリンパ球の浸潤が顕著で，数個の乾酪壊死を伴わない類上皮肉芽腫を認めたことから筋サルコイドーシスと診断した。筋力低下を主訴に発症するサルコイドーシスは極めてまれであり，その後のステロイド治療で臨床症状は改善した。原因が不明で特定できないミオパチー例には初期より積極的な筋肉生検が必要と考え報告した。

Key words: サルコイドミオパチー，筋肉生検，副腎皮質ステロイドホルモン

緒 言

サルコイドーシスは全身諸臓器に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が発生する原因不明の疾患である¹。筋肉病変は，これまで臨床的に自覚症状や他覚所見に乏しい理由から発見されにくく，頻度が比較的少ないと考えられていたが，近年症候がなくても筋肉病理生検の結果約30~80%に肉芽腫が検出されるとされ，サルコイドミオパチー症例の報告も次第に増加している²。しかし四肢筋力の低下，筋萎縮等のミオパチーを主症状とし，筋肉に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫の多発を示す慢性のサルコイドミオパチー型の症例はきわめて稀とされている。今回，私たちは他臓器病変に乏しいが数年の経過で四肢近位筋萎縮が緩徐に進行，筋肉生検でサルコイドミオパチーと診断し，その後のステロイド治療が有効であった症例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症 例；65歳，男性
主 訴；四肢筋力低下
現病歴；1993年頃から両下肢筋力低下を自覚し始めたが，日常生活には支障がないために放置してい

た。1995年秋頃には階段昇降が困難となり始め，両上肢の筋力低下も出現するようになった。次第にトイレから立ち上がる際にも介助が必要となったため1996年12月に入院となった。

既往歴；肝機能障害，不整脈

家族歴；筋肉疾患特に筋ジストロフィー症類似疾患はなかった

入院時現症；身長162.4 cm，体重60 Kg，栄養状態は良好，体温36.8°C，脈拍66/分・不整，血圧148/84 mmHg，眼瞼結膜に貧血，黄疸なし，全身リンパ節は触知せず，心肺は正常，腹部は平坦軟で肝，脾，腎は触知しなかった。下腿浮腫はなかった。神経学的所見では四肢近位筋（大腿四頭筋，大腿二頭筋）優位に筋萎縮と筋力低下を認めた。歩行は動揺性でしゃがみ立ちは不可能であった。筋の仮性肥大はなし。握力は両側ともに16 kg。Romberg 徴候は認めず。球麻痺はなし。深部腱反射は正常で病的反射は認めず。知覚は正常。

入院時検査所見(表1)；末梢血液像には異常を認めなかった。血清生化学的にはGOT 88 IU/l，GPT 126 IU/l，CK 1233 IU/l (MM 100%) と上昇を認めた。血清アルドラーゼ31.9 μg/ml と上昇，血清ACEは12.0 IU/L37°C (8.3-21.4) と正常範囲内であった。血清リゾチームは13.6 μg/ml (5.4-9.8)

表 1 入院時検査所見

Urine			
Sugar	(-)	IgG	2247 mg/dl
Protein	(-)	IgA	163 mg/dl
Sediment	n.p	IgM	135 mg/dl
Stool			
Occult blood	(-)	IgD	2.5 mg/dl
Peripheral blood			
WBC	6200/mm ³	ACE	8.6 IU/L37°C
RBC	516×104/mm ³	Lysozyme	13.6 µg/ml (5.4-9.8)
Hb	16.6 g/dl	ANA	(-)
Ht	48.8%	抗 DNA 抗体	(-)
Platelet	16.6×104/mm ³	抗 Jo-1 抗体	(-)
Biochemical examination			
Na	142 mEq/l	Thyroid function	正常
K	4.7 mEq/l	ツベルクリン反応	疑陽性
Cl	103 mEq/l	ESR	7 mm/h
GOT	88 IU/l	心エコー	mild TR
GPT	126 IU/l		PVC 4875
ALP	416 mg/dl	Needle EMG	Myogenic pattern
LDH	321 mg/dl		サルコイド結節なし
CK	1233 IU/l		
Aldolase	31.9 mg/dl		

と軽度上昇を示した。抗 Jo-1 抗体は陰性。悪性腫瘍マーカーは全て正常範囲内であった。甲状腺機能は正常。ツベルクリン反応は疑陽性であった。ホルター心電図では心室性期外収縮の多発を認めた (4875 個)。針筋電図は近位筋中心に筋原性変化 (polyphasic, short duration) を認めた。神経伝導速度は正常であった。全身ガリウムシンチは異常集積はなく、入院時胸部写真では肺門部リンパ節腫脹は認めなかった。腹部エコー、腹部 CT 検査では異常はなかった。

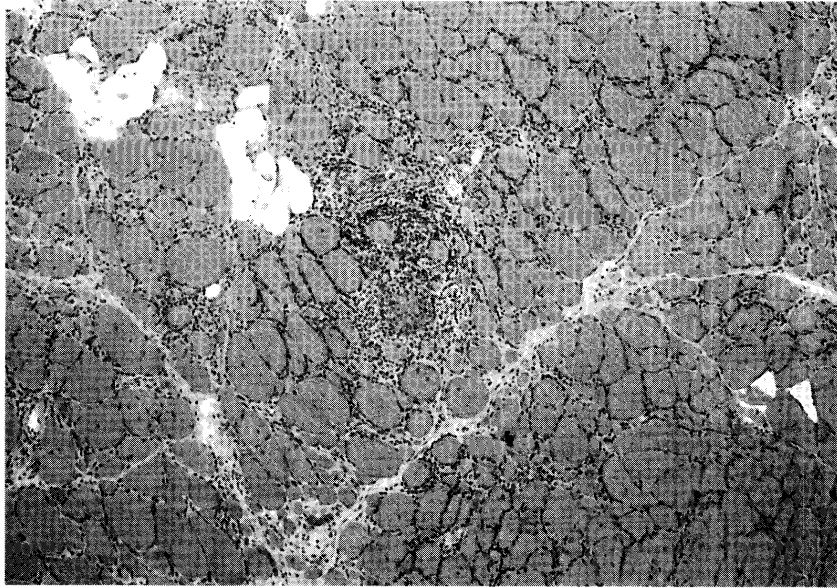
臨床経過；入院時診察所見から全身性疾患によるミオパチーを疑い確定診断を目的として筋肉の萎縮、脱力症状のもっとも強く出現している左大腿四頭筋から筋肉生検を施行した。組織所見 (HE 染色) 上、筋繊維は全体に円形で、大小不同が著明。一部には筋間および筋周膜周囲の線維増生も認められる。筋繊維の筋線維間にはリンパ球の浸潤が顕著で、数個の乾酪壊死を伴わない非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認めた。血管および筋内神経には変化はなかった。Gomori トリクローム染色では、筋胞体内に特別な構造物は認めなかった。筋肉の再生像は極めて乏しかった (図 1)。成人発症の筋ジストロフィー症を鑑別する目的でジストロフィン染色を施行したがジストロフィンの欠如はなかった。本例を厚生省のサルコイドーシスの診断基準と照らし合わせると心臓病変、肝障害があり非乾酪性類上皮細胞肉芽腫形成

の病理組織学的所見からサルコイドミオパチーと診断した。その後、1 日量プレドニン 30 mg の連続投与を開始した。その結果、次第に血清 CK は改善し、それと平行して緩徐ではあるが四肢筋力も上昇、握力も改善した。現在プレドニン 1 日量 15 mg まで減量したが再発は認めていない。

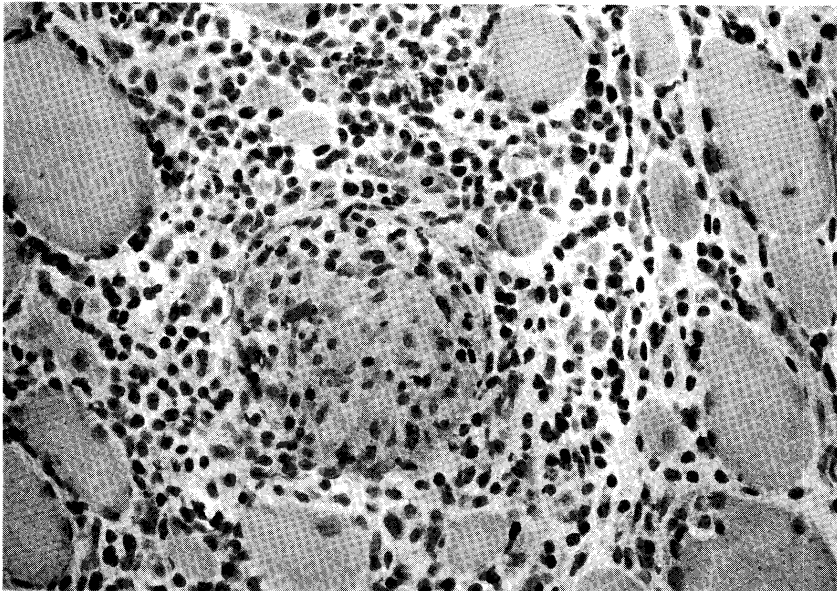
考 察

サルコイドーシスは原因不明の多臓器疾患で、若年と中年に好発し、両側肺門リンパ節、肺、眼、皮膚の罹患頻度が高いが、肝、脾、リンパ節、唾液腺、心、神経系、筋肉、骨やその他の臓器が罹患することもあることを特徴とする¹。その中でサルコイドーシスの筋肉病変は臨床的に筋肉症状を示さない無症候性と筋症状を示すサルコイドミオパチー型に分類される^{3,4}。サルコイドーシス患者に random muscle biopsy を行うと 32~80% の割合で非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認めることから無症候性の筋肉病変の合併はよくみられるとされているが、四肢筋力低下、筋萎縮を主徴候とするサルコイドミオパチーは極めて稀である^{2,3}。本例は、近位筋に強い筋萎縮、筋力低下を主徴とし、肝機能障害、心機能異常を合併し、筋肉生検で非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認めたことからサルコイドミオパチーの慢性型と診断した¹。

非乾酪性類上皮細胞肉芽腫は、数多くの疾患で認められる。本例の臨床経過からは筋ジストロフィー



A



B

図1 左大腿四頭筋 HE 染色像，A：×16，B：×50
筋繊維は全体に円形で，大小不同が著明。一部には筋間および筋周膜周囲の線維増生も認められる。筋繊維の筋線維間にはリンパ球の浸潤が顕著で，数個の非乾酪性類上皮肉芽腫を認めた。筋肉の再生像は極めて乏しかった。

症，多発性筋炎などが鑑別疾患上問題となったが，本例では家族歴，免疫検査，ジストロフィン染色を含む組織検索などからいずれもが否定された。更に他にも胸腺腫を伴う心筋炎，重症筋無力症，トキソプラズマ症，第三期梅毒，粟粒結核，リウマチ様関節炎，強皮症，癌の転移などで筋肉内に類上皮細胞肉芽腫は生じるとされる²。他に慢性ペリリウム症の肺におけるリンパ球性胞隔炎と非乾酪性類上皮細胞肉芽腫はほとんどサルコイドーシスの病理像と酷似しており鑑別は困難で職業歴が診断上重要となる。また病変部位の培養の他，Grocott 染色にて真菌感染を否定する必要がある。しかし，これらの頻度はきわめて稀であり，本例では全身検索から，それぞれの疾患はいずれも否定的であった。本例の筋肉内

の非乾酪性細胞肉芽腫はサルコイドーシスによるものと考えられた。

Sanford ら⁵ の79例のサルコイドミオパチーの検討では女性に多く(男21例，女58例)，年齢は15歳から76歳と幅があった。閉経後の女性に多い傾向を特徴としている。本邦でも同様に閉経後の女性に多い傾向があると指摘されている⁶。現在，サルコイドミオパチーの病因としては肉芽腫による直接的な筋肉障害や，内分泌学的異常が推定されている^{3,7}。最近ではさらにサルコイド病変部位には interleukin 1, interleukin 2 の亢進が既に示されていることから lymphokine による筋障害がサルコイドミオパチーの発症に関与しているのではないかと考えられている³。

血清 ACE と血清リゾチームは一般的にはサルコイドーシスで上昇し病勢の指標としても有効とされる¹。本例でも血清 ACE は正常範囲内であったが血清リゾチームは軽度上昇を示しステロイド内服を開始後、筋肉症状の軽快とともに正常化した。この事は血清 ACE と血清リゾチームが同時に上昇しない場合があることを意味しており、サルコイドーシスでは血清 ACE と血清リゾチームの2つを同時に測定する事が重要であると思われる。

更に本例では心室性期外収縮の多発がみられた。これはサルコイドーシスに伴う心病変が原因と考えられるが、サルコイドーシスでは突然死の報告もあり経過観察、早期治療が必要であるとされる^{1,3,8}。本例ではステロイド内服治療を開始した後、著明に心室性期外収縮数が改善をした。このことは、サルコイドーシスに伴う不整脈の治療にはステロイドの併用が重要な意味を持つ可能性を示唆し、今後症例を積み重ね検討すべきことと考えられる。

ステロイド剤はサルコイドーシス治療においてある程度の有効性が確認されている^{1,9,10}。今までの報告では、急性筋炎様に発症する場合にはステロイド薬に対する反応は比較的良好で、4～7カ月間の治療にて再発はほとんど認めないとされている。これに対し、本例のように慢性に経過するミオパチーに対するステロイド剤の反応は報告により異なり、さらに減量、中止により再発する例の報告も多数ある^{9,10}。プレドニン1日量30 mg で開始することが一般的であるが慢性に経過する症例や末梢神経病変を合併した慢性進行性多発性神経炎の場合にはステロイドを増量した方が良いとされている⁸。本症例では

1日量30 mg で開始し、現在ステロイド剤を1日量15 mg まで約90日間かけてゆっくりと減量して外来経過観察中であるが再発は認めていない。しかし、再発例の報告もあるので、今後も血清 ACE や血清リゾチームの値を含め厳重な監視が必要と考える。

文 献

1. 山本正彦 (1996) サルコイドーシスの病態・疫学・診断. 神経内科 45: 187-196
2. 島田幸彦, 四元秀毅, 三上理一郎, 室 隆雄, 布施祐輔 (1997) サルコイドーシスにおける筋病変. 治療 59: 1531-1540
3. 高見和孝, 鈴木 勝, 堀内 正 (1994) 筋サルコイドーシス. 日本臨床 52: 1599-1602
4. 朝長昭光, 山田耕三, 芳賀英章 (1984) サルコイドミオパチーの1症例. 日本内科学会雑誌 73: 97-101
5. sanford M (1987) Myopathy in sarcoidosis; Clinical and pathologic study of four cases and review of the literature. Seminars in Arthritis and Rheumatism 16: 300-306
6. 村山繁雄 (1996) サルコイドーシスによる末梢神経障害・筋障害. 神経内科 45: 217-220
7. 江石義信 (1994) サルコイドーシスにおける肉芽腫形成の機序. Modern Physician 14: 2 127-130
8. 須郷亜紀子, 瀬山邦明, 矢口高基, 能戸幸司, 吉良枝郎, 山口 洋 (1995) サルコイドーシスの診断3年後にミオパチーと高度房室ブロックに進展した1例. 日本胸部疾患誌 33: 1111-1118
9. 長井 苑子, 泉 孝英 (1994) サルコイドーシスのステロイド治療の評価と問題点 日本臨床 52: 1633-1642
10. Gardner-Thorpe C (1972) Muscle weakness due to sarcoid myopathy: Six case report and an evaluation of steroid therapy. Neurology 22: 917-928