

主論文の要約

**Clinicopathological features of sarcoidosis
manifesting as generalized chronic myopathy**

〔 広汎性慢性筋疾患として現れるサルコイドーシスの臨床病理学的特徴 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 細胞情報医学専攻
脳神経病態制御学講座 神経内科学分野

(指導：祖父江 元 教授)

前嶋 伸哉

【緒言】

筋サルコイドーシスは無症候性、症候性にわかれ、症候性はさらに腫瘤型、慢性ミオパチー型、急性・亜急性筋炎型に分類される。無候性筋サルコイドーシスは、サルコイドーシスのうち 50~80%の割合で存在すると報告されているのに対し症候性筋サルコイドーシスは、サルコイドーシスのうち 1.4~2.3%しかないと報告されている。特異的な臨床所見と画像所見を有する腫瘤型に比し慢性ミオパチー型の特異的所見は現在まで十分に検討されていなく、多発筋炎、皮膚筋炎、封入体筋炎など他の炎症性筋疾患との鑑別困難な症例も多い。今回、我々は、筋生検にて診断しえた慢性ミオパチー型筋サルコイドーシスの臨床、病理、予後における特徴を調査した。

【対象および方法】

1995 年から 2014 年までに当院にて筋生検で病理学的確定診断し、サルコイドーシスの definite の診断基準を満たし、3 か月以上の進行性筋症状の経過があり、皮下にサルコイド結節を触知しない慢性ミオパチー型筋サルコイドーシス自験 11 例の診療記録、胸部画像、筋電図、血液検査結果等を検討した。骨格筋画像にて全身の骨格筋を 10 領域に分け、筋萎縮の程度につき、4 段階に評価した。全例、筋生検を施行しており、HE(hematoxylin and eosin)染色、modified-Gomori 染色、HLA-ABC 染色、HLA-DR 染色、CD3 染色、CD4 染色、CD8 染色、CD68 染色、ICAM-1(intercellular adhesion molecule-1)染色、VCAM-1(vascular cell adhesion molecule-1)染色を施行した。組織所見は、肉芽腫の炎症細胞浸潤の割合、炎症の範囲を評価した。患者の日常生活の障害は modified Rankin scale を用い評価し、治療後の経過を検討した。今回の研究は名古屋大学の倫理委員会の承認を得ている。

【結果】

11 例中 10 例が女性であり、年齢はすべて中年以降であった。発症から診断の期間が 3.67 ± 3.32 年(平均値±標準偏差)であった。筋力低下が下肢から始まり体幹、四肢に進行性に広がった症例が 11 例中 7 例であり、さらに下肢の症状が強い症例が大多数を占めた。筋痛の頻度は 11 例中 2 例であり低い傾向があった。血清 creatine kinase(CK)値が高値を示した症例は、11 例中 6 例、筋電図で筋原性所見を示した症例は、11 例 6 例しかなく典型的なミオパチーの所見を有さない症例を認めた。11 例中 5 例で初発症状が筋症状で、11 例中 4 例が angiotensin-converting enzyme(ACE)が正常値を示した。骨格筋 computed tomography(CT)画像において、傍脊柱筋、大腿内転筋群、膝関節屈筋群、足関節底屈筋群で高度の筋萎縮を示し、さらに膝関節伸筋群より膝関節屈筋群($P < 0.01$)、足関節背屈筋群より足関節底屈筋群($P < 0.01$)のほうに有意に高度であった。

Magnetic resonance imaging(MRI)、gallium scintigraphy、positron emission tomography-computed tomography(PET-CT)で骨格筋内の炎症像をとらえられたのは各々半数のみであった。これに対して筋病理所見では、CD3 陽性 T リンパ球、CD4

陽性 T リンパ球、CD68 陽性細胞が多く存在する非乾酪性肉芽腫が 11 例すべてにみられた。筋線維膜は、HLA-ABC 抗体、HLA-DR 抗体で広汎に染色され、ICAM-1 抗体では肉芽腫近傍の筋線維膜ほど強く染色され、抗原提示が肉芽腫をこえて広範囲にされていることが示唆された。免疫抑制剤治療後の日常生活動作は、発症から治療開始までの期間が短い患者ほど有意な改善がみられた(P<0.05)。

【考察】

慢性ミオパチー型筋サルコイドーシスは、中年以降の女性に多くみられるといわれており本研究でも同様の結果が得られた。しかし、その臨床病理学的特徴が今まで十分に評価された報告がなく、診断時に他臓器のサルコイドーシス病変がなく、ACE 値が正常例では、他の炎症性筋疾患と誤診することが多い。なかには、身体所見、血液検査、筋電図等でミオパチーの診断を下すことさえ困難な症例もあり、本研究でも診断が困難であった症例を認めた。また、MRI、gallium scintigraphy、PET-CT などの画像検査では筋組織内の炎症所見を十分描出するには筋病理に比し劣るが、骨格筋画像にて大腿内転筋群、膝関節屈筋群、足関節底屈筋群が障害されやすいという特徴が本研究で明らかにでき、今後の慢性ミオパチー型筋サルコイドーシスの診断に大いに役立つと思われる。筋病理所見にて抗原提示が肉芽腫をこえて広範囲にされていることが分かり、特に ICAM-1 は肉芽腫形成に大きく関わるマクロファージを引き寄せる作用があると報告されており、広範囲の筋障害のメカニズムに関連していると考えられる。

治療については、ステロイドが慢性ミオパチー型筋サルコイドーシスの予後に有益な結果をもたらすことが多いと報告されており、本研究でもステロイド単独投与のみで筋症状の進行を抑制できた症例が多く、過去の報告と同様の結果を得た。さらに、日常生活動作は、発症から治療開始までの期間が短い患者ほど治療により有意な改善が得られた。

【結語】

慢性ミオパチー型筋サルコイドーシスの特徴として下肢優位に筋力低下および筋萎縮がみられ、特に大腿内転筋、膝関節屈筋、足関節底屈筋において高度に障害されていることが明らかになった。筋病理所見で広範囲の筋線維に炎症の抗原提示がされているが、筋画像所見では、炎症所見を十分に明らかにできなかった症例が多かった。治療開始までの病期の長い患者ほど治療反応は乏しく、疾患の適切な早期診断が、この疾患において重要である。