

四肢筋に広範に進展した腫瘍型筋サルコイドーシス

西武孝浩^{1,2)}, 宮崎英士¹⁾, 安東 優¹⁾, 深見徹二郎¹⁾, 松野 治¹⁾, 上野拓也¹⁾, 濡木真一¹⁾,
伊東猛雄¹⁾, 大久保俊之¹⁾, 竹中隆一¹⁾, 広重滋夫¹⁾, 小野恵美子¹⁾, 熊本俊秀²⁾

【要旨】

症例は47歳の女性。1997年に両ぶどう膜炎と診断された。1年後に右腓腹筋内に腫瘍が出現し、摘出標本の病理組織像は非乾酪性類上皮細胞肉芽腫であった。縦隔・肺門リンパ節腫大、気管支肺胞洗浄液中リンパ球増加、CD4/8上昇がみられ、眼、胸郭内病変を伴う腫瘍型筋サルコイドーシスと診断した。腫瘍はMRIではT1、T2強調画像ともに高信号を呈し、ガドリニウムで増強された。ガリウムシンチグラフィでは結節状の集積として認められた。その後、7年の経過で筋腫瘍は徐々に増加し、四肢筋全体に広がっていった。初診時には正常であった血清アンギオテンシン変換酵素、リゾチームは7年後にはそれぞれ74.6 IU/l、46.0 μg/mlまで上昇し、MRI上、高信号域は下腿筋全体から上下肢に広がり、ガリウムシンチグラフィでの取り込みも上下肢びまん性になった。しかし筋萎縮、筋力低下はみられていない。筋腫瘍型とミオパチー型の異同を考える上で貴重な症例と考え報告する。

[日サ会誌 2006;26:51-56]

キーワード：腫瘍型筋サルコイドーシス、MRI、ガリウムシンチグラフィ

Nodular Muscular Sarcoidosis Extending to All Limb Muscles

Takahiro Nishitake, Eishi Miyazaki, Masaru Ando, Tetsujiro Fukami, Osamu Matsuno,
Takuya Ueno, Shin-ichi Nureki, Takeo Itoh, Toshiyuki Ohkubo, Ryuichi Takenaka, Shigeo Hiroshige,
Emiko Ono, Toshihide Kumamoto

【ABSTRACT】

We present a 47-year-old woman who was diagnosed as having uveitis in 1997. A year later she found a palpable nodule in her right leg. Histological findings of the nodule revealed non-caseating epithelioid cell granulomas, compatible with muscular sarcoidosis. She also had mediastinal and hilar lymphadenopathy and lymphocytosis with an increase of CD4/8 ratio in bronchoalveolar lavage fluid. Magnetic resonance image (MRI) showed a nodular bright signal on T2 weighted images, when enhanced by gadolinium injection. Ga-67 citrate scintigraphy showed intensely increased nodular activity in the right leg. Palpable nodules slowly increased in number and developed in all the limb muscles over a period of seven years. Angiotensin-converting enzyme and lysozyme levels, which had been within normal ranges at initial examination, rose to 74.6 IU/l and 46.0 μg/ml, respectively. We observed diffuse accumulation in both upper and lower extremities by ⁶⁷Ga-scintigraphy and numerous intramuscular nodules of high signal intensity by MRI of both legs. At that time, however, she did not complain of muscle weakness and atrophy. This case may indicate that nodular muscular sarcoidosis, even when spread extensively in the skeletal muscles, is unlikely to easily cause muscle weakness and atrophy.

[JJSOG 2006;26:51-56]

keywords ; Nodular muscular sarcoidosis, Magnetic resonance image (MRI), Gallium-scintigraphy

1) 大分大学医学部第三内科
2) 国立病院機構別府医療センター呼吸器内科
著者連絡先：宮崎英士

〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1
大分大学医学部第三内科
TEL : 097-586-5814
FAX : 097-549-6502
E-mail : eishida@med.oita-u.ac.jp

1) Third Department of Internal Medicine, Oita University Faculty of Medicine
2) Division of Respiratory Medicine, NHO Beppu Medical Center

はじめに

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を形成する原因不明の疾患であり、肺門・縦隔リンパ節腫大、肺、眼あるいは皮膚の病変にて発見されることが多い¹⁾。骨格筋におけるサルコイド肉芽腫性病変は無作為筋生検で潜在性に高頻度に発見されているが、臨床症状を呈することは少ない^{2,3)}。症候性筋サルコイドーシスは、腫瘤型、ミオパチー型（急性、慢性）に分類されるが、いずれも高頻度ではない⁴⁾。今回我々は、右腓腹筋に初発し、長期間の経過で四肢筋に広範に進展していった稀な腫瘤型筋サルコイドーシス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。

症例呈示

- 患者：47歳，女性
- 主訴：羞明感
- 既往歴：特記事項なし
- 家族歴：特記事項なし
- 生活歴：喫煙歴なし
- 職業：専業主婦
- 現病歴：1997年6月頃より両眼の羞明感を自覚したため、近医眼科を受診し、両ぶどう膜炎と診断された。ステロイド点眼にて眼症状は改善したが、1998年6月に右下腿腓腹筋部に腫瘤を自覚したため近医整形外科を受診し、腫瘤摘出術を施行された。その際の組織所見は非乾酪性類上皮細胞肉芽腫であった。その後、再び同部位に結節を触知するようになり、精査のため当科入院となった。

入院時現症：身長155cm，体重51kg，体温36.0℃，血圧112/64mmHg，脈拍70回／分，整，意識清明，結膜に貧血，黄疸を認めず，表在リンパ節を触知しなかった。

心音は清，心雑音は聴取しなかった。呼吸音は正常肺胞音，腹部に異常所見を認めなかった。右下腿近位外側に手術痕を認め，同部位に境界不明瞭で圧痛のない腫瘤（3×5cm大）を触知した。筋力低下は認めなかった。

●初診時検査所見（Table 1）：血算および生化学検査に異常を認めず， γ -グロブリン値は正常であった。血清アンギオテンシン変換酵素（ACE）値，リゾチーム値も正常範囲内であった。ツベルクリン反応は陰性で，心電図所見は正常であった。

入院時胸部X線（Figure 1）では，右縦隔陰影拡大と軽度の左肺門リンパ節腫脹を認め，胸部CT（Figure 2）では縦隔リンパ節，両肺門部リンパ節の腫大が認められた。ガリウムシンチグラフィ（Figure 3）では，縦隔，両肺門，右下腿内側に集積を認めた。下肢MRI（Figure 4）では，右腓腹筋内にT1，T2強調画像で高信号を呈し，ガドリニウムで増強される病変部位を認めた。水平断では一部に内部の低信号域が認められた。冠状断では，腓腹筋の筋線維に並行した高信号域の病変が認められた。

右B4bから施行した気管支肺胞洗浄検査では，細胞濃度は $4.0 \times 10^5/\text{ml}$ と増加し，細胞分画ではリンパ球が56%と著増していた。CD4/CD8比は4.96と上昇を認めた（Table 1）。前医で施行された右腓腹筋部腫瘤摘出標本では筋線維内に破壊性に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認め，一部の組織では筋組織が消失し線維芽細胞の増生に置換されていた（Figure 5）。以上より，肺門・縦隔リンパ節病変，眼病変を伴う腫瘤型筋サルコイドーシスと診断した。

眼病変はステロイド点眼によりコントロールされており，今回発見された筋腫瘤は症状を伴っていないためステロイド治療は行わずに経過観察とした。その後，

Table 1. Laboratory findings on admission

Hemogram		Chemistry		BALF	
WBC	4410/mm ³	TP	6.31 g/dl	total cell count	4.0×10 ⁵ /ml
RBC	4.44×10 ⁶ /mm ³	γ -globulin	15.9 %	Cell analysis	
Hb	12.1 g/dl	ALB	4.25 g/dl	AM	42 %
Ht	36.2 %	GOT	13.8 IU/l	Ly	56 %
PLT	272×10 ³ /mm ³	GPT	10.4 IU/l	PMN	2 %
		LDH	290 IU/l	Eo	0.3 %
Coagulation		BUN	12.6 mg/dl	CD4/CD8	4.96
PT	107.6 %	Cr	0.63 mg/dl	Tuberculin reaction	0x0/3x3
APTT	108.8 %	Ca	8.9 mg/dl		
		Serology			
		CRP	0.06 mg/dl		
		ACE	13.1 IU/l		
		Lysozyme	9.7 μ g/ml		

徐々にではあるが、両下腿の筋肉内腫瘍の数が増加していき、2005年には、外見上も筋腫瘍が認められるようになった (Figure 6)。初診時 (1998年) には正常域にあった血清ACE値、リゾチーム値はその後の経過で徐々に増加を認め、2005年9月には血清ACE値 74.6 IU/l、リゾチーム値46.0 μg/mlまで上昇した。胸部X線、CTでは軽度の両肺門リンパ節腫脹を認めたが、肺野病変は認めなかった。2003年のガリウムシンチグラフィでは鼠径部と、両下腿、前腕、上腕、背部に多発性の集積像が新たにみられ、2005年には両大腿部にも新たな集積像が出現した (Figure 7)。特に両下腿については集積がびまん性になった。2005年の下肢MRIでは腓腹筋全体に広範に高信号域が認められるようになり、冠状断では高信号域と低信号域が交互に配列する、いわゆる“three stripes” sign⁵⁾を呈していた (Figure 8)。経過中に測定したCK値は61-98IU/l (基準値: 45-163IU/l)、またアルドラーゼ値は3.8-5.4IU/l (基準値: 2.5-5.8IU/l) といずれも正常範囲内であり、また、神経学的診察においても、筋力低下を認めていない。患者の意思もあり、ステロイド治療は行わずに今しばらく経過観察する方針である。

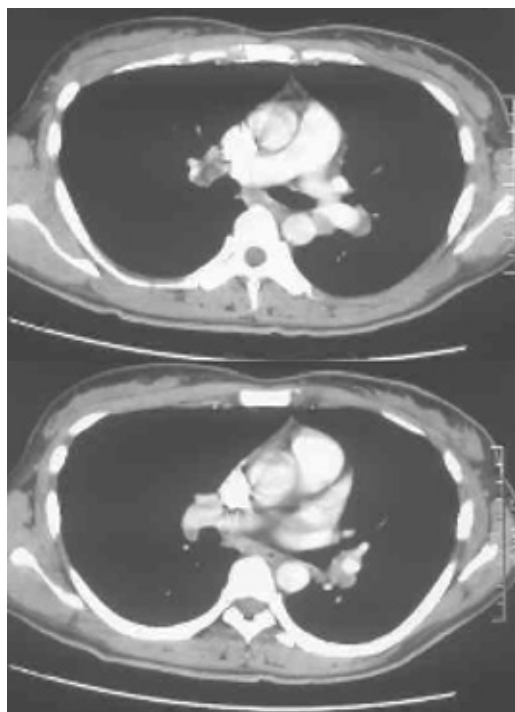


Figure 2. Chest CT scan shows hilar and mediastinal lymphadenopathy



Figure 1. Chest X-ray shows left hilar lymphadenopathy and right mediastinal enlargement.

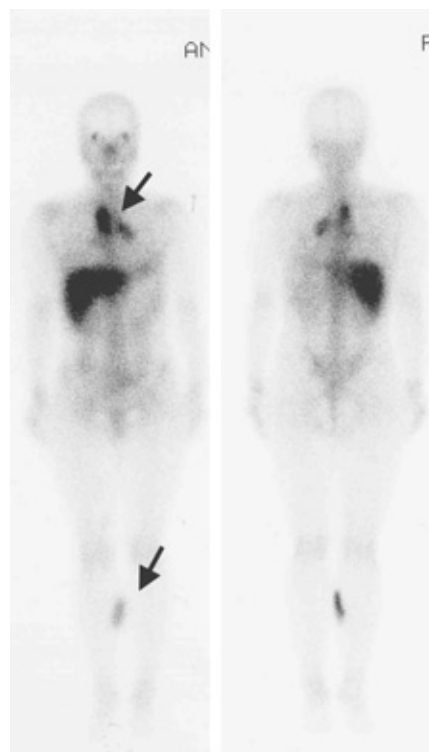


Figure 3. ⁶⁷Ga scintigraphy shows increased nodular uptake of radionuclide in right leg and intense accumulation on mediastinal and hilar lymph nodes (arrows).

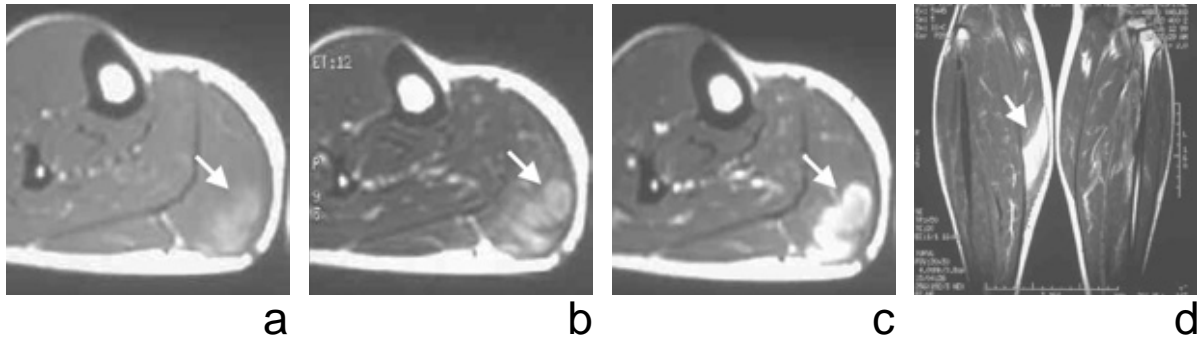


Figure 4. (a-c) Axial MR imaging shows a nodule of increased signal intensity with central decreased intensity (arrow) in the gastrocnemius muscle (a.T1WI, b.T2WI, c.T1WI with Gd enhancement). (d) Coronal contrast-enhanced T1 weighted MR image shows increased signal intensity (arrow) in the gastrocnemius muscle.

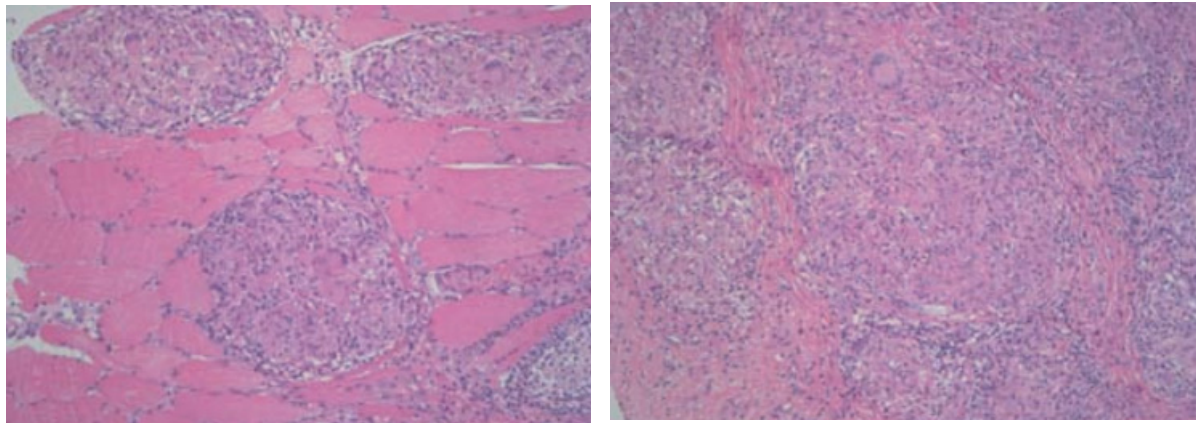


Figure 5. Skeletal muscle biopsy specimen shows non-caseating epithelioid cell granulomas and dense connective tissue (original magnification $\times 100$).



Figure 6. Photograph of lower legs taken in 2005 shows multiple subcutaneous tumors (arrows).

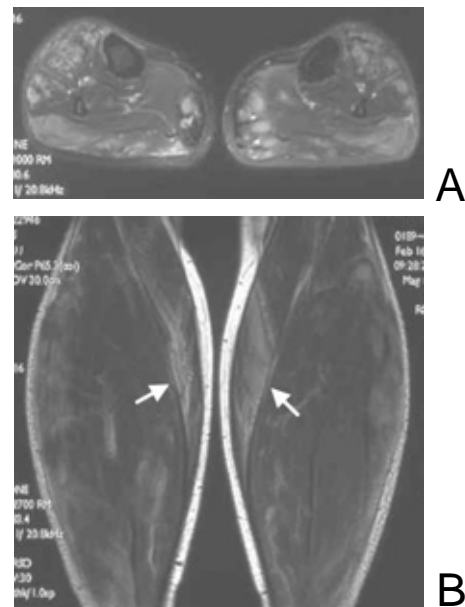


Figure 7. (A) Axial MR image of legs seven years after the first examination shows multiple areas of increased signal intensity in most muscles. (B) Coronal MR image shows multiple increase signal intensity, some of which are consistent with the stripe sign (arrow).

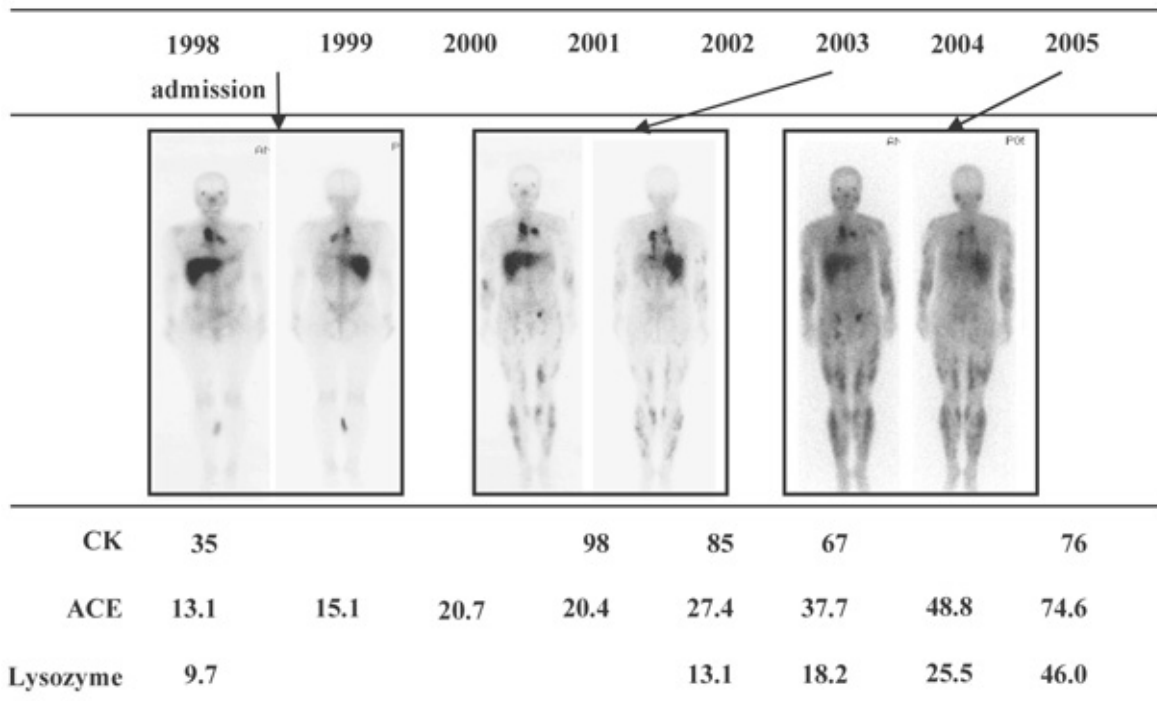


Figure 8. Clinical course.

考察

サルコイドーシス患者に無作為筋生検を行なうと50-80%に類上皮細胞肉芽腫が検出され、サルコイドーシスによる骨格筋病変は、潜在性肉芽腫病変が高頻度と考えられるが、臨床症状を呈することは高頻度ではない^{2,3}。症候性病変は臨床病型としては腫瘍型、ミオパチー型（急性、慢性）に分類される⁴。1994年記載日本全国調査集計では、腫瘍形成型78例、ミオパチー型29例と前者が多い⁶。慢性ミオパチー型では近位筋優位の筋力低下、筋萎縮を来してくるが、腫瘍型筋サルコイドーシスは筋線維に沿って長軸方向に伸びる結節として認められ、圧痛はないか軽度であり、通常は筋力低下がみられることはない。稀に前腕などで占拠性病変として存在し、手指の屈曲拘縮や神経麻痺を来した症例が報告されている^{7,8}。立花らの全国集計⁶では、腫瘍形成性病変では病変発見時年齢40歳以上65.4%、胸部X線像stage II 10.2%、経過中出現24.4%であるが、本症例は筋病変発見時47歳、胸部X線像stage II、筋病変発見前に眼病変が出現している。本症例はサルコイドーシスの診断がなされる以前に、右腓腹筋に無痛性の腫瘍として気づかれ、診断のために生検が行なわれたが、本症例のように単発性の場合には生検前に他の軟部腫瘍との鑑別が難しい場合も多い。

腫瘍型筋サルコイドーシスのMRI検査では、T1、T2強調画像の水平断において、高信号の結節の中心部が星

状の低信号領域（“dark star” sign）を呈する所見が特徴的と報告されている^{5,9,10}。MRIで同様の高信号を呈し、時に内部の低信号を有する筋肉内腫瘍を形成するものとして、神経鞘腫や神経線維腫、筋肉内血腫、筋肉内膿瘍などが鑑別にあげられる¹¹が、本症では内部の低信号領域が星型である点が特異的であると報告されている^{5,9,10}。腫瘍は筋線維に沿って存在するため、冠状断では外側が高信号、内側が低信号のストライプ（“three stripes” sign）を示す^{5,10}。本患者では、初診時には右腓腹筋に腫瘍を触知し、MRIでは腓腹筋内の一束の筋線維がT1、T2強調画像で高信号を呈しており、水平断で“dark star” signが認められた。その後徐々に腫瘍が増加し、両下腿、両前腕には多数の結節が外観上認められるようになり、MRIの経過では腓腹筋内に広範に高信号を示す病変が増加していった。MRIと病理組織との対比では、MRIで高信号を示す腫瘍辺縁部は炎症性肉芽腫が、一方、低信号を示す中心部では主として線維組織が認められると報告されている⁹。ステロイド治療後のMRI画像では、高信号は消失する一方で、内部の低信号は不変であると報告されている¹⁰。本症例では高信号域を示す腫瘍、すなわち肉芽腫病変が長期間にわたり維持されているが、線維化への置換は生じていないと考えられる。

腫瘍型筋サルコイドーシスの長期予後については不明な点が多いが、我々の経験例¹²を含めて、自然消退

例の報告がある。一方、両側腓腹筋巨大腫瘍でステロイド治療後も機能障害を残す報告¹³⁾もあるが極めて稀である。したがって、腫瘍型筋サルコイドーシスは無症状であれば経過観察でよいと考えられ、本症例も筋病変が両側の四肢筋に広範囲に認められるものの、筋力低下などの自覚症状がないため現在まで治療は行わず経過観察している。ステロイド剤は腫瘍性病変には有効であるが、減量あるいは中止により稀ならず再発、再悪化が認められるため^{14,15)}、どの時点でステロイド治療を開始、中止すべきかの判断は難しい。本症例と類似した所見、すなわちMRI T2強調画像で広範な高信号域を呈し、ガリウムシンチグラフィでは上下肢に多数の結節状集積を呈し、軽度の筋力低下を呈する慢性ミオパチー型筋サルコイドーシス症例では、ステロイド治療後ガリウムシンチグラフィ所見が著明改善を示している¹⁶⁾。過去の文献報告のまとめでは慢性進行性の筋症状を呈した症例の約20%は筋腫瘍型で発症していることが指摘されており¹⁷⁾、筋腫瘍型から慢性ミオパチー型へ移行した症例も報告されている¹⁸⁾。また、腫瘍型筋サルコイドーシスの非腫瘍部で筋萎縮をきたし、慢性ミオパチー型サルコイドーシス症例で報告されているMRI所見を示した症例報告もある¹⁹⁾。以上のように腫瘍型と慢性ミオパチー型は互いに独立した病型ではない可能性も指摘されている。筋症状発現のメカニズムとしては肉芽腫性病変による筋線維や神経線維の二次的な圧迫、壊死の関与が推定されているほか、免疫複合体が関係した系統的な微小血管病変の関与も論じられている。最近、Kumamotoらは、サルコイドミオパチーにおける筋崩壊機序は主として肉芽腫性炎症による直接的な筋線維の破壊であり、機械的圧迫や微小血管病変の関与は少ないことを報告している²⁰⁾。

本症例は腫瘍が初発して約7年が経過し、長期にわたり多部位で多数の筋線維が肉芽腫性炎症病変にて侵されてはいるものの未だ筋力低下は出現していない点が興味深い。画像的にはびまん性ともとれるが、病型としてはなお腫瘍型と考えており、ステロイド治療は行わない方針である。本患者については今後も注意深い経過観察が必要である。

結論

右腓腹筋に初発し、約7年の経過で四肢筋へ進展した腫瘍型筋サルコイドーシスの1例を経験した。下腿MRIでは腓腹筋全体に広範な高信号域を認め、ガリウムシンチグラフィでびまん性集積を認めるようになったが、筋力低下はみられていない。腫瘍型とミオパチー型との異同に関して示唆に富む症例と考え報告した。

引用文献

- 1) Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, et al: ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999; 16: 149-173.
- 2) Myers GB, Gottlieb AM, Mattman PE, et al: Joint and skeletal muscle manifestations in sarcoidosis. *Am J Med* 1952; 12: 161-169.
- 3) Wallace SL, Lattes R, Malia JP, et al: Muscle involvement in Boeck's sarcoid. *Ann Intern Med* 1958; 48: 497-511.
- 4) Silverstein A, Siltzbach LE: Muscle involvement in sarcoidosis. Asymptomatic, myositis, and myopathy. *Arch Neurol* 1969; 21: 235-241.
- 5) Otake S: Sarcoidosis involving skeletal muscle: imaging findings and relative value of imaging procedures. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 162: 369-375.
- 6) 立花暉夫: サルコイドーシスの全国臨床統計. *日本臨牀* 1994; 52: 1508-1515.
- 7) 岡本幸大, 藤尾圭司, 梁瀬義章, 他: 両側手指屈曲拘縮を来した筋サルコイドーシスの3例. *中部整災誌* 2000; 43: 1507-1508.
- 8) 杉崎勝教, 安東 優, 宮崎英士, 他: 筋サルコイドーシスにより両側手指関節の屈曲拘縮をきたした一例. *日サ会誌* 2003; 23: 95-98.
- 9) Otake S, Banno T, Ohba S, et al: Muscular Sarcoidosis; findings at MR imaging. *Radiology* 1990; 176: 145-148.
- 10) Otake S, Imagumbai N, Suzuki M, et al: MR imaging of muscular sarcoidosis after steroid therapy. *Eur Radiol* 1998; 8: 1651-1653.
- 11) May DA, Disler DG, Jones EA, et al: Abnormal signal intensity in skeletal muscle at MR imaging: patterns, pearls and pitfalls. *Radiographics* 2000; 20: S295-S315.
- 12) 沢部俊之, 松本哲郎, 宮崎英士, 他: 腫瘍型筋サルコイドーシスの7例. *日サ会誌* 1996; 15: 50-51.
- 13) 立花暉夫, 大森文夫, 上田英之助, 他: 肺外病変によるサルコイドーシス生活不自由症例の臨床的検討. *日サ会誌* 1998; 8: 143-144.
- 14) Fayad F, Liote F, Berenbaum F, et al: Muscle involvement in sarcoidosis: a retrospective and followup studies. *J Rheumatol* 2006; 33: 98-103.
- 15) Gardner-Thorpe C: Muscle weakness due to sarcoid myopathy. Six case reports and an evaluation of steroid therapy. *Neurology* 1972; 22: 917-928.
- 16) Suehiro S, Shiokawa S, Taniguchi S, et al: Gallium-67 scintigraphy in the diagnosis and management of chronic sarcoid myopathy. *Clin Rheumatol* 2003; 22: 146-148.
- 17) 栢沼勝彦, 宇尾野公義: 仮性筋肥大を呈した腫瘍型筋サルコイドーシスの1例—コンピューター断層法および超音波断層法による骨格筋画像の比較—. *臨床神経* 1987; 27: 760-766.
- 18) 南英五郎, 早原敏之, 高橋 茂, 他: 慢性ミオパチーを呈したサルコイドーシス. *神経内科* 1986; 24: 584-589.
- 19) 櫃田 豊, 野上壮太郎, 池田敏和, 他: 腫瘍型筋サルコイドーシスの画像診断. *日胸* 1994; 53: 936-943.
- 20) Kumamoto T, Yukishige K, Ito T, et al: Cellular distribution of proteolytic enzymes in the skeletal muscle of sarcoid myopathy. *Acta Neuropathol* 2002; 104:38-44.