

はじめに

神経サルコイドーシスの頻度は全身性サルコイドーシスの5-7%で、有病率は人口10万人当たり1であるが¹⁾、筋肉サルコイドーシスについては国内・外を含め十分な疫学研究はなく、有病率も不明である。わが国では1994年の全国集計したサルコイドーシス879人中、筋肉サルコイドーシスは130人（うちミオパチー型29人、腫瘍型73人）とする報告があるのみである²⁾。一般的には筋病変は、全身性サルコイドーシスの50-80%にみられ³⁾、筋症状を認めるものは全身性サルコイドーシスの0.5%-2.3%と推定されている⁴⁾。

症候性筋肉サルコイドーシスのうち腫瘍型は、しばしば外表から腫瘍を触れ、生検が容易で、特徴的な画像所見を示すことから、診断は容易である。一方、急性筋炎、慢性ミオパチーは腫瘍を触知せず、筋萎縮や筋力低下も筋ジストロフィーや多発筋炎などに類似し、画像所見は非特異的で、筋生検でも病期によっては肉芽腫がみられないときもあり、他臓器にサルコイドーシス病変がない場合は診断は困難である。

本稿では、筋肉サルコイドーシス、とくに急性～亜急性筋炎及び慢性ミオパチーを中心に臨床と病態について概説する。

筋肉サルコイドーシスの病型と臨床症状

筋肉サルコイドーシスは、無症候性と症候性に大別され、症候性はさらに腫瘍型、急性筋炎、慢性ミオパチーの3型に分類される。

無症候性は筋生検で非乾酪性類上皮性肉芽腫性病変を認め、骨格筋MRIやガリウム(Ga)シンチグラフィで容易に検出されるが、筋症状はなく、筋電図は正常である。

腫瘍型は頻度が最も多く、筋肉内に限局性に種々の大きさの1～数個の無痛性の腫瘍を形成し、外表から触知され、ときには視ることができる。腫瘍はあらゆる筋肉に発生するが、下肢に多い。筋力低下や筋萎縮はない、まれに筋肉痛や筋拘縮をみる。筋電図は正常である。血清クレアチンキナーゼ(CK)などの筋原性酵素は正常だが、ときに上昇する。

急性筋炎は極めて稀で、急性、または亜急性に発症し、自発痛、把握痛などの筋肉痛、発熱、関節症状、ときに筋腫脹や痛性痙攣を伴う。進行し、筋の拘縮、硬化、肥大をきたすことがある。通常、近位筋が障害され、まれに筋力低下がみられる。筋原性酵素の上昇や筋電図異常を認めるが、正常のこともある。

慢性ミオパチーは、徐々に左右対称性の近位筋優位、またはびまん性の筋力低下と筋萎縮をきたし、緩徐進行性で、肢体型筋ジストロフィーや多発筋炎、その他の多くのミオパチーに類似し、筋症状自体に特徴はない、まれに仮性肥大もみられる。末梢性の運動性

ニューロパチーを合併すれば、遠位筋も強く障害される。筋電図ではミオパチーの所見を示し、筋原性酵素は上昇したり、しなかったりする。更年期後の女性に多いとされる^{3,5)}。

腫瘍型と慢性ミオパチーとの鑑別はやや曖昧なところがあるが、Silverstein & Siltzbachは、筋力低下や筋萎縮がみられれば、それは慢性期の病変であると述べており、慢性ミオパチーと診断される³⁾。従って、病型診断では検査ばかりでなく徒手筋力検査などの神経学的診察が必須である。

筋肉サルコイドーシスの診断

確定診断は、筋生検で非乾酪性類上皮性肉芽腫を認めることである。腫瘍型では特徴的なMRI所見を示し、診断に有用である。

1) 筋生検

類上皮性肉芽腫は、最初は必ず筋周膜、筋内鞘の血管周囲に形成される。しばしば血管壁に浸潤し、肉芽腫性血管炎もみられる。肉芽腫性病変が筋束内に形成されると筋線維が崩壊され、肉芽腫に置換される。肉芽腫は大小にかかわらず、必ず中心部にはCD4+T細胞、CD68+細胞、周辺部にCD8+T細胞が存在する⁶⁾。肉芽腫は、premature, mature, healing, fibrosisの各ステージ順にライフサイクルをとるが、たまたま筋生検を行った部位の肉芽腫の形成時期に応じて種々のステージがみられる。筋線維の変性や壊死は、あくまでも筋鞘内に肉芽腫が形成された筋線維や筋線維束内の肉芽腫周囲の線維に限られる⁶⁾。同一標本内でも肉芽腫性炎症性病変から速くは離れた筋束の筋線維には何ら変化がない。肉芽腫が消失したfibrosisステージの筋組織では、血管周囲にわずかに単核細胞の集簇をみる程度で、診断確定ができないことが多い。

2) 画像診断

腫瘍型筋肉サルコイドーシスでは特徴的な所見を示し、T1強調、T2強調、プロトン密度画像のいずれにおいても周辺部が高信号域、中心部が低信号域を示す結節像を認める。水平断では、中心部の低信号域は、しばしば星型を示し、dark starと呼ばれる。冠状断では、筋線維に沿った3相構造の帯状の病変を示し、中心部は低信号域、両端は高信号域を呈する(three stripes)。中心部の低信号域は線維化、周囲の高信号域は肉芽腫性炎症性病変と考えられ、中心部はガドリニウム(Gd)造影効果はなく、周辺部のみが造影される。治療後は造影されない⁷⁾。これらの所見は確定診断にも迫る特異性の高い重要な所見である。

急性筋炎や慢性ミオパチーでは、びまん性の高信号域や多数の小結節がみられるが、非特異的である。慢性ミオパチーでは正常のこともある⁷⁾。

Gaシンチグラフィは、MRIと同様に筋線維の方向

に細長い、びまん性、または結節性の集積像を示すが、診断の特異性を欠く。筋肉病変の局在と分布を一度に検出でき、筋生検部位の決定やステロイド治療後に集積が消失するため、経過を見るのに有用である。

筋肉サルコイドーシスの発症機序

腫瘍型筋肉サルコイドーシスにおける筋線維の崩壊プロセスは、間質の血管から出た類上皮細胞、マクロファージ、リンパ球などの炎症細胞が肉芽腫を形成していく過程で、たまたまそこに存在する筋束内の非壊死性の筋線維内に直接浸潤し、筋筋質を崩壊しつつ小肉芽腫を形成することが原因である^{6,8)} (Figure 1)。肉芽腫の周囲はしばしば筋線維の基底膜蛋白であるメロシンや形質膜関連蛋白であるジストロフィン蛋白によって囲まれていることからもうかがえる (Figure 2)。それには類上皮細胞やマクロファージ由来のカルパイン、カテプシン、ユビキチン-プロテアゾームなどの蛋白分解酵素が関与すると思われる。事実、カルパインなどの蛋白分解酵素は、肉芽腫の類上皮細胞やマクロファージに強く発現し、その発現濃度は未だ周辺に筋線維が存在するearly/prematureから、周囲の筋線維の崩壊が終わったhealing ステージに向けて漸減する (Figure 3)。さらに筋束内には多数の肉芽腫が形成され、増大し、肉芽腫の消滅とともに、線維化

が起こり、一方壊死を免れた筋線維は再生する⁶⁾。筋線維への最初のアタックは肉芽腫の末梢、すなわち筋線維からみればフロントに存在するCD8+T細胞が仕掛けると想定される。CD8+T細胞の接着する非壊死性の筋線維はICAM-1を発現しており、両者が接着し易い状態にあると思われる。多発筋炎では、非壊死性筋線維に接着したCD8+T細胞が、パーフォーリンによって小孔を開け、そこからセリンプロテアーゼが流入し、筋が崩壊すると考えられている。同様に筋肉サルコイドーシスでもCD8+T細胞によって開けられた小孔から肉芽腫性炎症細胞が筋線維内に浸潤し、長軸方向に広がりながら筋筋質を崩壊し、筋肉内に肉芽腫を形成し、増大とともに筋線維は完全に崩壊、消失するものと思われる⁶⁾。筋の崩壊という観点からは、末梢にあるCD8+T細胞の存在は重要で、*P. acnes*抗原が非壊死性筋線維に存在するか否かはサルコイドーシスにおける筋崩壊の機序を知る上で興味深い。

サルコイドーシスにみられるミオパチー

急性筋炎や慢性ミオパチーは、びまん性の近位筋優位の筋障害を起こすが、腫瘍型に比べれば診断が困難で成因も不明なことが多い。自己免疫機序が推測されるが、それに関する知見は少なく、筋肉サルコイドーシスに特異的な自己抗体もない。過去10年間で

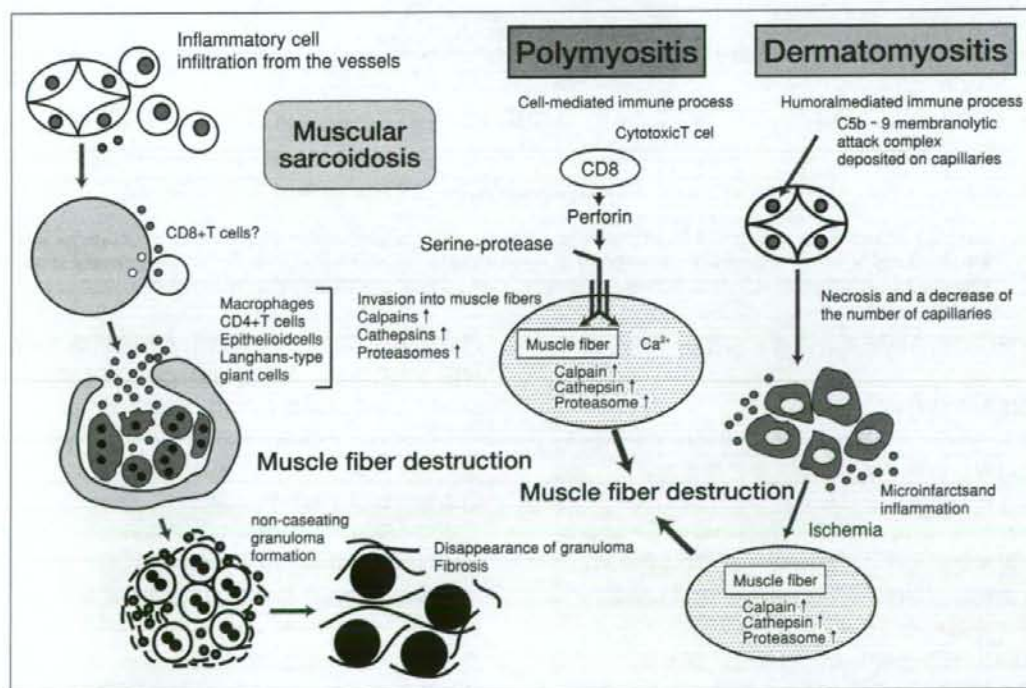


Figure 1. Schema of the mechanism of muscle fiber destruction in muscular sarcoidosis, polymyositis and dermatomyositis⁶⁾.

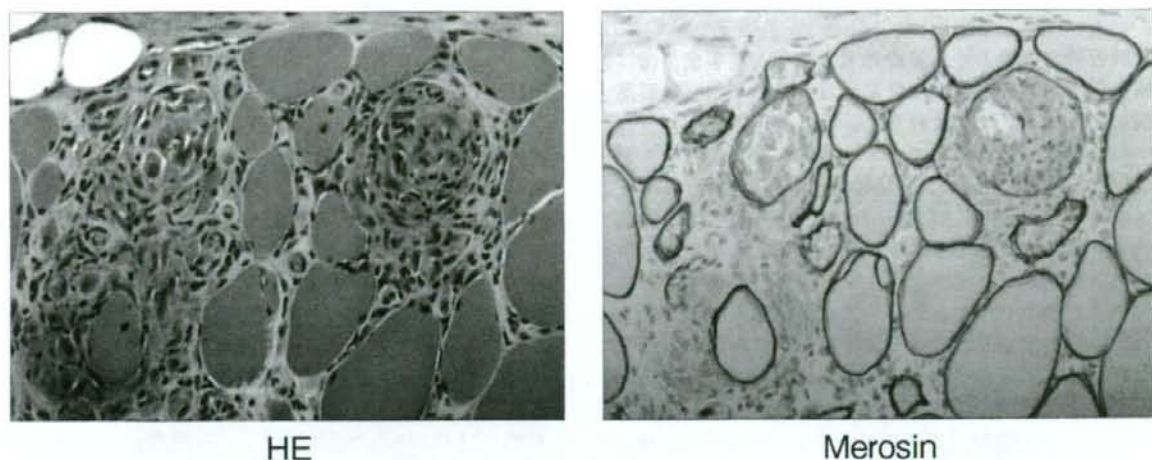


Figure 2. Serial muscle sections from a patient with muscular sarcoidosis. Many small granulomas are visible in the interfascicular lesions (left). Immunoreactivity for membrane-associated cytoskeletal protein (merosin) is detected homogeneously along the surface of each small granuloma, indicating that granulomas form within muscle fibers (right).

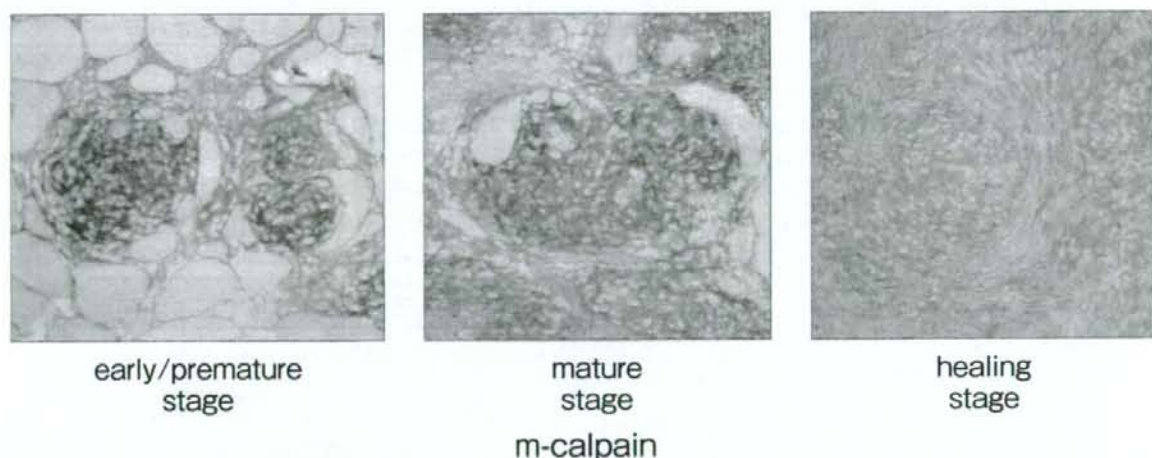


Figure 3. Muscle sections from a patient with muscular sarcoidosis. Strong expression of proteases m-calpain as well as cathepsin B and ubiquitin-proteasome is observed in macrophages and epithelioid cells. Expression intensity is stronger in premature-type granulomas than in mature and healing types. Immunohistochemistry for m-calpain.

も発症機序に迫る研究報告はほとんどないといっ
てよい。

1) 慢性ミオパチー

自験例であるが、63歳の女性で48歳にブドウ膜炎、50歳代に四肢の皮下硬結、腎障害と高カルシウム血症を指摘され、鼠径リンパ節生検でサルコイドーシスと診断された。61歳頃から徐々に四肢の筋脱力と筋萎縮、歩行障害が出現した。神経所見では、四肢近位筋の中等度～高度の筋力低下と筋萎縮、深部反射の低下、動揺性歩行を認めた。血清CKは正常だが、ミオグロビンは300ng/mlと上昇した。筋電図は筋原性で、骨格筋MRIではT2強調画像でびまん性の高信号域を認めた。筋生検では筋線維の著明な大小不同、小円形線維、

間質の高度線維化、筋線維束の基本構築の完全崩壊、著明な脂肪置換、血管周囲のリンパ球の集簇を認めたが、明らかな肉芽腫や類上皮細胞はなかった。

本症例は、緩徐進行性の近位筋の筋力低下を示し、他臓器でサルコイドーシスの組織所見がみられたが、筋組織には類上皮性肉芽腫はなく、著明な線維化と血管周囲の単核細胞の集簇を認めるのみで、新診断基準からはprobable慢性ミオパチー型筋肉サルコイドーシスと診断された。本症例には他の筋疾患の合併や自己抗体はなく純粋のサルコイドーシス病変でのみ生じた慢性ミオパチーと思われた。

2) サルコイドーシスに合併した自己免疫性疾患

サルコイドーシスに関連して生じるミオパチーに

は、皮膚筋炎、全身性硬化症-多発筋炎オーバーラップ症候群、重症筋無力症などがあるが、いずれも急性筋炎、あるいは慢性ミオパチーの臨床像を呈する (Table 1)。これらの疾患はそれ自身が自己免疫性疾患であり、病態にサルコイドーシスに関連した免疫機序の関与が推測される。

①皮膚筋炎

皮膚筋炎の発症には液性免疫が関与する。細胞浸潤は主に筋周膜の血管周囲や間質にB細胞、CD4+T細胞がみられる。筋内微小血管にIgG、IgMの免疫グロブリン及び補体 (C3, C9, C5-9膜傷害性複合体 [MAC]) が沈着し、血管内皮細胞を破壊し、小梗塞と炎症により虚血を起こす。その結果、筋線維末周辺に循環障害による線維末周囲性萎縮 (perifascicular atrophy) を生じる。筋肉サルコイドーシスでは、微小血管への免疫グロブリンや補体の沈着はなく、筋傷害も肉芽腫性炎症細胞の筋線維への直接に侵襲によるもので、皮膚筋炎の病態とは明らかに異なっている⁹⁾。

サルコイドーシスと皮膚筋炎の合併例は、本邦を中心に数例の報告がある。ヘリオトロフ疹やゴットロン徴候などの典型的な皮膚症状と近位筋優位の筋力低下を認め、筋生検では肉芽腫性炎症性病変に加え、筋線維末周囲萎縮やMACの血管壁沈着などの皮膚筋炎の所見がみられ、ステロイド療法によく反応する¹⁰⁾。中には慢性ミオパチー型筋肉サルコイドーシスに amyopathic 皮膚筋炎が合併したとする報告もある¹¹⁾。

②筋炎-オーバーラップ症候群

一般に筋炎に膠原病やオーバーラップ症候群が合併し、種々の自己抗体を認める一群が存在するが、これにサルコイドーシスが合併した症例の報告がある。

De Bandtらは、全身性硬化症とサルコイドーシスを合併した自験例5例を含む19例について文献的にレビューした。全例に筋炎があったか否かは不明だが、彼らの5例では全て関節痛と筋肉痛を認めている。19例中17例 (89.5%) で抗核抗体が陽性で、抗ScL/70抗体及び抗セントロメア抗体は、各々37.5%、25%にみられている。しかし、全身性硬化症とサルコイドーシスをつなぐ病態は不明で、それが明らかになるまでは、"sarcoid-like" という言葉を用いたがよいとしている¹²⁾。

Lis-Swicetyらは、レイノー現象、多発関節痛で初発し、3年後に近位筋の筋力低下、皮膚硬化症、両側肺門リンパ節腫脹 (BHL) をきたした22歳の女性例を報告した。高CK血症と筋電図異常とともに縦郭リンパ節生検でサルコイドーシス病変がみられ、筋肉サルコイドーシスと診断された。1年半後に関節痛、近位筋の筋力低下、高CK血症が増悪したが、筋生検ではサルコイドーシス病変はなく、筋炎の所見のみを認めた。ステロイド投与で症状は改善した。本症例はprobable筋肉サルコイドーシスで慢性ミオパチーの病像を示したが、抗Ku抗体をはじめ多くの血中自己抗体を認めた。抗Ku抗体は、SLE-多発筋炎-全身性硬化症、強皮症-皮膚筋炎、または多発筋炎のオーバーラップ症候群でみられることから、本症例はサルコイドーシスが抗Ku抗体と関連して生じた全身硬化症-多発筋炎オーバーラップ症候群の可能性を示唆した¹³⁾。

Asanumaらは、筋炎、強皮症のほかに間質性肺炎、多発関節炎、レイノー現象、発熱及び "mechanic's hands (機械工の手)" (手指の皮膚裂溝、角質化、色素沈着) を伴い、抗PL-7抗体 (抗threonyl-tRNA synthetase抗体) 陽性の、いわゆる抗合成酵素抗体 (ARS) 症候群に筋肉サルコイドーシスが合併した症例を報告した¹⁴⁾。筋力低下、筋萎縮の記載はないが、高CK血症に加え、筋生検では非乾酪性類上皮細胞肉芽腫や筋線維の変性などのミオパチーの所見を認めている¹⁴⁾。

抗Ku抗体や抗PL-7抗体などの抗ARS抗体は、抗Jo-1抗体とともに筋炎を伴う膠原病やオーバーラップ症候群、さらに皮膚筋炎や多発筋炎の筋特異抗体としてよく知られている。こうした自己抗体陽性の疾患がサルコイドーシスに関連したものか、偶然の合併かはさらに検討を要するが、急性筋炎や慢性ミオパチーと診断された中にはこのような一群も存在するものと思われる。

③重症筋無力症

重症筋無力症は、神経筋接合部におけるトランスミッターであるアセチルコリンの受容体に対する自己抗体が産生されて発症する自己免疫疾患である。眼瞼下垂、外眼筋麻痺が多いが、顔面筋、球筋、四肢近位筋、呼吸筋の筋力低下がみられる。サルコイドーシス

Table 1. Myopathic autoimmune diseases complicated with sarcoidosis

Dermatomyositis
Amyopathic dermatomyositis
Overlap syndrome
・ Systemic sclerosis-polymyositis overlap syndrome (anti-Ku antibody)
・ Antisynthetase syndrome with myositis (anti-PL-7 antibody)
Myasthenia gravis
Rhabdomyolysis

と重症筋無力症の合併例はこれまで国内外で十数例あるが、神経筋接合部にサルコイドーシス病変を認めたものはない。異常に活性化されたT細胞系の関与を推測する報告もあるが、その機序は明らかでない¹⁵⁾。

3) サルコイドーシスを合併したその他の神経筋疾患

急性筋炎や慢性ミオパチーの鑑別疾患には、筋ジストロフィー（とくに肢帯型）、炎症性ミオパチー（多発筋炎、皮膚筋炎、封入体筋炎、オーバーラップ症候群）、代謝性ミオパチー（甲状腺ミオパチー、ステロイドミオパチー）、横紋筋融解症、重症筋無力症、その他、運動ニューロン疾患（ALS、脊髄性筋萎縮症）や末梢性ニューロパチーなどがあるが、とくに全身性サルコイドーシスを合併しているときは、これらの疾患による筋障害を筋肉サルコイドーシスと誤診することも少なくない。また、サルコイドーシスの経過中にこれらの神経筋疾患が合併することもある。

相原らは、pindolol使用中に横紋筋融解症を起こし、急激に四肢の近位筋優位の筋力低下きたし、急性筋炎様の経過をとった無症候性筋肉サルコイドーシスを報告した¹⁶⁾。また、慢性ミオパチーの臨床経過を示したが、肢体型筋ジストロフィー2B型にたまたま全身性サルコイドーシスが合併した症例であったとする報告などもある¹⁷⁾。

以上のように、急性筋炎や慢性ミオパチーは、その臨床像及び病態において極めて多様性がある。少なくとも、慢性ミオパチーの臨床像を示すものの中には、①広範囲に進展した非乾酪性類上皮細胞肉芽腫の直接の筋傷害によるもの（真の筋肉サルコイドーシス）、②皮膚筋炎やオーバーラップ症候群などの自己免疫性筋炎の合併、③全身性サルコイドーシスに他の神経筋疾患が合併、④他の神経筋疾患に筋肉サルコイドーシスがたまたま合併したものが含まれているものと思われる。

腫瘍型と慢性ミオパチーの発症機序は同じか、否か。

著者らは右腓腹筋内に腫瘍が出現し、次第に四肢筋に広範囲に進展した腫瘍型を報告したが、骨格筋MRIでは典型的な腫瘍型の所見を示し、Gaシンチグラフィで集積像を1個認めた¹⁸⁾。その後、7年の経過で腫瘍は徐々に増加し、四肢筋に広範囲に進展した。MRI上、高信号域は下肢筋全体から四肢に広がり、Gaシンチグラフィの集積もびまん性になり、慢性ミオパチー類似の画像所見を示した。同様の症例は、Fayadらも報告した。Gaシンチグラフィで“leopard-man徴候”と呼ばれる全身性の多発集積像を認め、経過とともに血清CKやアルドラーゼは上昇したが、筋力低下はみられていない¹⁹⁾。腫瘍型における筋崩壊が、間質や筋線維内に形成された肉芽腫によって直接的に傷害されて起こるという所見を踏まえれば、それが全身

に広がると慢性ミオパチーに移行するのではないかと想像される。しかし、四肢筋に広範囲に肉芽腫が進展しても筋力低下や筋萎縮が全くみられない事実は、腫瘍型の筋障害と急性筋炎や慢性ミオパチーのそれとは異なった機序があることを示唆するともいえる。現在のところこれに関する研究はほとんどなく、今後の課題である。

おわりに

筋肉サルコイドーシスの臨床及び病態について、とくに慢性ミオパチーを中心に概説した。サルコイドーシスの確定には組織診が必須だが、腫瘍型筋肉サルコイドーシスのMRI所見は極めて特異的で、診断に有用である。腫瘍型筋肉サルコイドーシスにおける筋の崩壊は、肉芽腫性炎症性病変中心にみられ、リンパ球、マクロファージ、類上皮細胞などの炎症細胞が非壊死性筋線維内に浸潤してそこに小肉芽腫を形成し、直接筋線維を崩壊することが主因であり、機械的圧迫や虚血によるものではない。肉芽腫が広範囲に筋線維を傷害したとき、筋力低下や筋萎縮などの筋症状を生じると推測されるが、経過中、腫瘍が四肢筋に広範囲に進展しても筋症状がみられず、あくまでも腫瘍型に留まる症例の存在は、慢性ミオパチーの筋崩壊には肉芽腫性病変の直接の筋傷害以外に別の機序が存在する可能性を示唆する。慢性ミオパチーの臨床像をとるものには、肉芽腫による直接の筋線維の崩壊や自己免疫機序が関与したと思われる症例のほか、全身性サルコイドーシスに筋ジストロフィーなどのその他の神経筋疾患やその他の神経筋疾患に筋肉サルコイドーシスが合併した症例も存在するものと思われる。

引用文献

- 1) Nowak DA, Widenka DC: Neurosarcoidosis: a review of its intracranial manifestation. *J Neurol* 2001; 248: 363-372.
- 2) 立花暉夫: サルコイドーシスの全国臨床統計. *日本臨床* 1994; 52: 1508-1515.
- 3) Silverstein A, Siltzbach LE: Muscle involvement in sarcoidosis. Asymptomatic, myositis, and myopathy. *Arch Neurol* 1969; 21: 235-241.
- 4) Prayson RA: Granulomatous myositis. Clinicopathologic study of 12 cases. *Am J Clin Pathol* 1999; 112: 63-68.
- 5) Wolfe SM, Pinals RS, Aelion JA, et al: Myopathy in sarcoidosis: clinical and pathologic study of four cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1987; 16: 300-306.
- 6) 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.
- 7) Otake S: Sarcoidosis involving skeletal muscle: imaging

- findings and relative value of imaging procedures. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 162: 369-375.
- 8) 熊本俊秀: 神経・筋. 安藤正幸, 四元秀毅監修 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会編, サルコイドーシスとその他の肉芽腫性疾患. 克誠堂出版, 東京, 2006; 80-87.
 - 9) Dalakas MC, Hohlfeld R: Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003; 362: 971-982.
 - 10) Kubis N, Woimant F, Polivka M, et al: A case of dermatomyositis and muscle sarcoidosis in a Caucasian patient. *J Neurol* 1998; 245: 50-52.
 - 11) Ito A, Kazama T, Ito M: A unique case of sarcoidosis: Coexistence of sarcoidal granuloma and histological changes consistent with dermatomyositis. *Br J Dermatol* 2003; 149: 430-432.
 - 12) De Bandt M, Perrot S, Masson C, et al: Systemic sclerosis and sarcoidosis, a report of five cases. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 117-119.
 - 13) Lis-Swiety A, Brzezinska-Wcislo L, Pierzchala E, et al: Systemic sclerosis-polymyositis overlap syndrome accompanied by autoimmune hepatitis and sarcoidosis of mediastinal lymph nodes. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 107-108.
 - 14) Asanuma Y, Koichihara R, Koyama S, et al: Antisynthetase syndrome associated with sarcoidosis. *Intern Med* 2006; 45: 1065-1068.
 - 15) De Bleecker J, van Aken L, van Landegem W, et al: Myasthenia gravis and sarcoidosis: report of 2 cases. *Eur Neurol* 1996; 36: 326-327.
 - 16) 相原正男, 高橋良輔, 大竹敏幸, 他: Pindolol使用中rhabdomyolysisをきたしたサルコイド筋症の1例. *臨床神経* 1990; 30: 103-106.
 - 17) Selva-O'Callaghan A, Labrador-Horrillo M, Gallardo E, et al: Muscle inflammation, autoimmune Addison's disease and sarcoidosis in a patient with dysferlin deficiency. *Neuromuscul Disord* 2006; 16: 208-209.
 - 18) 西武孝浩, 宮崎英士, 安東 優, 他: 四肢筋に広範に進展した腫痛型筋サルコイドーシス. *日サ会誌* 2006; 26: 51-56.
 - 19) Fayad F, Lioté F, Berenbaum F, et al: Muscle involvement in sarcoidosis: a retrospective and followup studies. *J Rheumatol* 2006; 33: 98-103.

トピックス

I. 障害部位・病態による臨床病型

4. 筋の障害

熊本 俊秀

要 旨

悪性腫瘍関連ミオパチーには皮膚筋炎、多発筋炎、急性壊死性ミオパチー、リウマチ性多発筋痛症、多発カルチノイドミオパチー、悪液質性ミオパチーがある。抗34kDa抗体、抗155/140kDa抗体、抗シグナル認識粒子抗体、抗PM/Sci抗体、抗Jo-1抗体などの特異自己抗体の存在が報告されているが、未だ確立されたものはなく、悪性腫瘍を合併しやすい、腫瘍除去により筋症状が改善することがあるという点を除けば、傍腫瘍性としての病態は不明なことが多い。

〔日内会誌 97:1784~1789, 2008〕

Key words : 皮膚筋炎, 多発筋炎, 急性壊死性ミオパチー, 筋炎特異自己抗体

1. 概念・定義

傍腫瘍性神経症候群は、悪性腫瘍の浸潤や転移、あるいは感染、虚血、代謝障害によらず、遠隔効果によって生じる神経・筋疾患である。すでに古典的な傍腫瘍性神経症候群では神経組織の抗原に対する特異自己抗体が明らかにされ、腫瘍組織や臨床病型と比較的よく対応している。骨格筋では皮膚筋炎(dermatomyositis: DM)をはじめ自己免疫性筋炎は高頻度に悪性腫瘍を合併し、また、悪性腫瘍の切除によりしばしば症状が改善することから、傍腫瘍性ミオパチーの存在は古くから知られ、1975年のBohan & Peterの多発筋炎(polymyositis: PM)、DMの分類では悪性腫瘍に伴った筋炎としてIII型に分類されている。しかし、このカテゴリーに包括される筋炎も、他の傍腫瘍性神経症候群と異なり臨床

的存在としてはやや曖昧で、疾患特異自己抗体も確立されていない。これまで傍腫瘍性ミオパチーの診断基準は確立されていないが、Grausらの傍腫瘍性神経症候群の診断基準に基づいて記すと表1のようになる¹⁾。

本稿では、悪性腫瘍を伴った筋炎の診断と治療を中心に、疫学、病態、筋特異自己抗体、治療と予後について概説する。

2. 疫学

DMでは悪性腫瘍の危険率が高く6~60%、PMは0~28%とDMで有意に高い。これまでの大規模な疫学調査では、DM及びPMにおける悪性腫瘍の発症率は各々3.2~6.5、1.0~2.1で、DMはPMの2.1~6.5倍である。PMでは、発症率も低く、性差はないが、DMでは女性の発症率は男性の約2倍である²⁾。発症年齢は45歳以上で高い²⁾。悪性腫瘍の発見はDMの診断時または診断後に多い。随伴腫瘍の種類と頻度を表2に示す³⁻⁶⁾。女

くまもと としひで：大分大学脳・神経機能統御講座
(内科学第三)

表1. 傍腫瘍性筋炎の診断基準 (文献1より改変)

Definite	
1	皮膚筋炎 (DM) の診断後、5年以内に悪性腫瘍が発症
2	非典型的なDMを認め、それが自然寛解や免疫療法の併用によらない悪性腫瘍の治療によって消失、ないし有意に改善する
3	非典型的なDMを認め、自己抗体 (既知、または未知のもの) が陽性で、DMの診断後5年以内に悪性腫瘍が発症する
4	特異的自己抗体が陽性で悪性腫瘍を伴わない典型的、または非典型的のDM
Possible	
1	典型的DMを認め、自己抗体は陰性で悪性腫瘍を伴わないが、年齢が40歳以上
2	典型的、または非典型的のDMを認めるが、特異的自己抗体が疑陽性で悪性腫瘍を伴わない
3	典型的、または非典型的のDMを認めるが、特異的自己抗体が疑陽性で悪性腫瘍を伴わない
4	非典型的なDMで、自己抗体は陰性だが、診断後2年以内に悪性腫瘍を認める

性では、乳癌、卵巣腫瘍、男性では肺癌、消化器癌、前立腺癌が多い²⁾。香港、台湾やシンガポールなどの東南アジアでは鼻咽頭癌が多い^{2,3)}。

3. 診断と検査

1) 悪性腫瘍に伴ったミオパチー

これまでDM, amyopathic DM, PM, 急性壊死性ミオパチー, リウマチ性多発筋痛症, 多発カルシノイドミオパチー, 悪液質性ミオパチーなどが報告されている (表3)。

2) PM, DMの診断基準

悪性腫瘍に伴ったDM, PMの臨床症状や検査所見は、伴わないものと大きな違いはない。DM, PM診断基準は、厚生労働省特定疾患研究班の診断の手引きなどが参考になる。

3) PM

臨床症状は、上肢、または下肢の近位筋や体幹の筋力低下を主徴とし、ときに発声障害や嚥下障害、呼吸筋低下をきたす。筋力低下は一般にPMより軽く、筋力が正常な場合もある。皮膚病変を伴い、ヘリオトロープ疹、ゴットロン徴候、四肢関節の伸筋表面に紅斑がみられる。非破壊性関節炎や関節症を伴うことがある。心筋症、心伝導障害、びまん性間質性肺炎、筋の石灰化をしばしば合併する。

間質性肺疾患、肺性心、食道疾患、石灰沈着症を有するDMでは腫瘍を合併しにくく、とくに間質性肺疾患は腫瘍を伴ったDMでは少ない。ヘリオトロープ疹、ゴットロン徴候、四肢関節の伸筋表面に紅斑などの皮膚症状には両者に違いはない。皮膚潰瘍、皮膚壊死、多形皮膚萎縮症、掻痒症は腫瘍を伴ったDMで多いとされるが、そうでないとする報告もある⁴⁾。

検査では、血清中のCK, LDH, ALT, AST, アルドラーゼ, ミオグロビンなどの筋原性酵素が上昇する。悪性腫瘍を伴ったDMでは、伴わないDMに比べ高CK血症 (>160U/l), 低アルブミン値, 皮膚壊死, 血沈亢進 (>40mm/h), CRP高値を認める⁴⁾。しかし、臨床症状と同様に有意差はないとする報告もある。針筋電図は筋原性所見 (低振幅, 短持続, とくに多相性の早期動員early recruitmentを伴う運動単位電位) を示す。線維性収縮, 複雑反復放電, 陽性鋭波などの自発電位がみられ筋膜興奮の所見を示す。

悪性腫瘍を伴わないDMの筋生検では血管周囲, 筋周膜に主にCD4+T細胞, B細胞などの炎症細胞がみられ, 線維束周囲性萎縮perifascicular atrophyや血管内皮細胞の肥厚, 毛細血管の減少やC5b-9膜侵襲複合体(membrane attack complex: MAC)の血管壁沈着などを認める。皮膚生検では, 真皮にCD4+T細胞を伴った血管周囲

表2. 筋炎と悪性腫瘍の頻度 (文献3より改変)

病型と悪性腫瘍型	Hill ら, 2001	Mebazaa ら, 1982-2001 (1)	Mebazaa ら, 1982-2001 (2)	Wakata ら ⁴⁾ , 1969-1999		Levin ら ⁵⁾ 1998 Sampson ら ⁶⁾ , 2007
病型	DM	DM	DM	DM	PM	壊死性ミオパチー
悪性腫瘍 (総数)	115	229	757	10	2	33
婦人科系腫瘍, 数 (%)	27 (23)	16 (7)	211 (27.9)	2 (20)	1 (50)	4 (12.1)
乳癌	12	9	83	—	—	3
卵巣癌	13	5	90	—	1	1
子宮・膣癌	2	2	38	2	—	—
鼻咽頭癌, 数 (%)		129 (58)	133 (17.5)	1 (10)		
肺癌, 数 (%)	19 (16.5)	30 (13.1)	77 (10.2)	2 (20)		9 (27.3)
消化器系腫瘍, 数 (%)	25 (21.7)	22 (9.6)	117 (15.4)	2 (20)	1 (50)	12 (36.4)
大腸癌	12	6	46	—	—	4
胃癌	7	6	33	1	1	6
食道癌	1	1	9	—	—	—
肝癌	—	6	12	—	—	1
膵臓癌	5	—	8	1	—	—
その他	—	3	5	—	—	1
造血系腫瘍, 数 (%)	7 (6.6)	7 (3)	50 (6.6)			
非ホジキンリンパ腫	3	3	24			
ホジキンリンパ腫	1	1	10			
他の血液癌	3	3	15			
男性生殖器癌, 数 (%)	5 (4)	4 (17)	19 (25)	1 (10)		1 (3)
泌尿器系腫瘍, 数 (%)	5 (4)	4 (17)	26 (3.4)	1 (10)		3 (9.1)
腎癌	2	1	7	—		1
膀胱癌	3	3	18	1		2
皮膚系腫瘍, 数 (%)	—	2 (0.8)	33 (4.3)			1 (3)
黒色腫			15			1
原発不明癌, 数 (%)	—	5 (2.1)	14 (1.8)	1 (10)		1 (3)
小児癌, 数 (%)	—	2 (0.8)	12 (1.5)			
その他の癌, 数 (%)	—	8 (3.5)	65 (8.5)			2 (6.1)

の炎症細胞浸潤や毛細血管の拡張がみられる。腫瘍を伴ったDMでは、筋線維の大小不同、targetoid線維が多く、反対に伴わないDMでは再生線維や炎症細胞浸潤が著明とする報告もある⁴⁾。

骨格筋CT、MRIに特異な所見はないが、急性期のMRIの脂肪抑制T2強調画像では、病変は多巣性、またはびまん性の高信号域を示す。これはamyopathic DMでもみられる。経過が経つと筋萎縮とT1強調画像で高信号域を認める。

4) Amyopathic DM

Amyopathic DMは、典型的な皮膚症状を認め、皮膚生検でDMと診断後2年以内に近位筋の筋力低下がみられず、筋電図、筋生検やMRIによっても筋炎の所見がないか、ごく軽度認めるものをいう。DMの5~14%にみられる。悪性腫瘍を合併しやすいとされるが、その頻度は8~33%で、古典的DMに比べてくに多いというわけではない。乳癌、悪性リンパ腫、卵巣癌などが合併

表3. 悪性腫瘍関連ミオパチー

皮膚筋炎
Amyopathic 皮膚筋炎
多発筋炎
壊死性ミオパチー
その他
リウマチ性多発筋痛症
多発カルチノイドミオパチー
悪液質性ミオパチー

しやすいが、東南アジアでは鼻咽頭癌とは強い相関がみられ、高頻度に筋炎がみられる。

5) PM

筋力低下を主徴とするが、皮膚病変はない。亜急性～慢性発症の緩徐進行する筋力低下を主に躯幹筋、近位筋や頸筋、さらに四肢遠位筋に認める。顔面筋、呼吸筋、嚥下障害を伴うことがある。急性発症では、しばしば筋肉痛（自発痛、圧痛）を伴う。限局性筋炎の報告は、悪性腫瘍の筋への直接浸潤によるものはあるが、傍腫瘍性はない。

PMの筋生検では、主にCD8+細胞とマクロファージの炎症細胞浸潤が筋周膜、筋内鞘、血管周囲や非壊死性線維にみられる。非壊死性線維は、MHC class I抗原、ICAM-1を発現する。散在性に壊死、再生線維（好塩基性線維、タイプ2C線維）、虫食い線維を認める。悪性腫瘍を伴ったPMでは、伴わないPMよりも筋周膜、筋内鞘の炎症細胞浸潤がより目立つ⁴⁾。血液生化学、筋電図や筋の画像所見はDMと同じである。

6) 急性壊死性ミオパチー

1～3カ月で急速に進行し、左右対称性の近位筋優位の筋力低下をきたし、重篤で全身に拡がり、咽頭や呼吸筋が障害され、しばしば死に至る。あらゆる悪性腫瘍に随伴するが、とくに肺癌、胃癌、乳癌、大腸癌などの非小細胞癌や腺癌に多い。移行上皮癌や前立腺癌でもみられる^{5,6)}。

血液生化学検査ではCK値は著明に増加し、正常上限の8～100倍まで上昇する。ミオグロビンも増加する。筋電図ではミオパチーの所見を示

す^{5,6)}。

筋生検では、著明な壊死線維を認めるが、リンパ球などの炎症細胞浸潤はないか、あっても軽微である。主にはCD4+T細胞で、CD8+T細胞やB細胞は少ない。単核細胞の非壊死性細胞への浸潤はまれである。間質の結合組織は、アルカリフォスファターゼに濃染する。肥厚した'pipestem'微小血管やMACの沈着が小動脈や微小血管壁にみられる。微小血管消失はごく一部にみられる程度である⁵⁾。C5b-9は悪性腫瘍を伴ったものでは筋線維にも染色される。線維束周囲性萎縮はない⁶⁾。

4. 病態

1) 筋病理所見から

PMでは、細胞性免疫が関与し、筋内鞘に浸潤するリンパ球は主にCD8+T細胞で、その一部は活性型である。非壊死性筋線維にもマクロファージとともにCD8+T細胞が浸潤するが、その多くが細胞障害性である。CD8+T細胞の一部はパーフォリンやグランザイムAなどを有し、これらが非壊死性線維に接着するとパーフォリンにより筋細胞膜に小孔が形成され、そこからグランザイムAやCa²⁺が流入し、筋線維内のカルパインなど蛋白分解酵素が活性化され筋線維を崩壊するとされる。一方、非壊死線維の細胞表面にはMHC class I抗原やICAM-1が発現し、浸潤単核細胞にはそのリガンドであるLFA- α 、 β が発現し、両者が接着しやすい状態にある。

DMでは、液性免疫が関与する。細胞浸潤は主に筋周膜の血管周囲や間質にB細胞、CD4+T細胞がみられる。筋内微小血管にIgG、IgMの免疫グロブリン及び補体(C3、C5-9 MAC)が沈着し、血管内皮細胞を破壊し、小梗塞と炎症により虚血を起こす。その結果、筋線維束周囲に循環障害が起こり、線維束周囲性萎縮をきたす。この部位の萎縮線維にはカルパインなどの蛋白分解酵素の著明な発現がみられる。

悪性腫瘍を伴った筋炎についての免疫病理学的検討は少ないが、浸潤細胞は主にCD4+T細胞で、MACの微小血管内沈着や線維束周囲性萎縮などDMの所見を示すものが多い。中にはPMのようにCD8+T細胞を主体とするものもある。病態的には液性免疫、一部に細胞性免疫が関与する自己免疫機序が示唆されるが、それと腫瘍組織との関連は不明である。

2) 自己抗体

近年、筋炎特異自己抗体に関する知見は比較的得られつつあるが、悪性腫瘍を伴ったPM、DMにおける特異自己抗体の報告は極めて少なく、未だ確立されたものはない。しかし、種々の自己抗体の存在は、何らかの悪性腫瘍の合併を示唆し、病態のみならず、その臨床的意義は大きい。

(1) 抗34kD抗体

大腸癌を伴った65歳、女性の筋炎患者の血中に認められたラット骨格筋の可溶性細胞質分画の34kD中性蛋白に特異的に反応する新しい抗体である。この抗体は骨格筋のみに反応し、中枢神経、肝、腎臓などの他の組織には認められない。免疫染色では血管内皮細胞が濃染し、筋生検では間質に炎症細胞浸潤を認めるが、DMを示唆する所見はない⁷⁾。

(2) 抗155/140kDa抗体

免疫沈降法でK562白血病細胞抽出液の155及び140kDa蛋白に反応する抗体で、DM52例中7例の患者血清中に認められた。健常対照と同様にSLE、全身性硬化症、特発性間質性肺炎では認められていない。本抗体陽性患者は、陰性患者よりもヘリオトロープ疹、ゴットロン徴候及び悪性腫瘍が高頻度にみられ、陽性者の腫瘍合併率は、陰性者の6.3倍である。反対に、陽性患者に間質性肺疾患は1人もいなかった。この新しい抗体は悪性腫瘍に伴うDMと関連があり、診断的血清マーカーとして有用である⁸⁾。

(3) 抗シグナル認識粒子 (signal recognition particle: SRP) 抗体

大細胞型肺癌を伴った壊死性ミオパチーで血中の抗SRP抗体が認められている。この症例は、末梢神経障害も合併し、最初の筋生検では著明な炎症細胞浸潤のない壊死線維を認め、3カ月後の筋生検でも、微小血管は正常で、'pipestem'の血管肥厚やMACの沈着や陽性線維はみられていない⁹⁾。大腸癌を伴った抗SRP抗体陽性や抗RoやMi-2抗体陽性の筋炎の報告もある。抗SRP抗体は、膠原病関連の筋炎と心障害を伴った急性発症の典型的な重症DMやPMの5%にみられ、Jo-1などの抗アミノアシルtRNA合成酵素 (aminoacyl-tRNA synthetase: ARS) 抗体とともに筋炎特異抗体として知られている。しかし、これらの自己抗体と腫瘍組織との関連は不明である。

(4) 抗PM/ScI抗体

再発性の未分化副腎皮質癌を伴ったPM患者血清中に抗PM/ScI-75抗体が認められ、腫瘍摘出後に抗体価は著明に減少し、腫瘍との関連が強く示唆されている。抗PM/ScI抗体は、特発性炎症性ミオパチー、強皮症、PM/ScIオーバーラップ症候群でしばしば認められ、とくに抗PM/ScI-100及び75抗体が最も陽性率が高い⁶⁾。

(5) 抗Jo-1抗体

抗Jo-1抗体は、抗ARS抗体の中で最も出現頻度が高く、筋炎の20~30%に認められる²⁾。抗ARS抗体陽性は抗ARS抗体症候群と呼ばれ、筋炎のほか間質性肺炎、多発関節炎、Raynaud現象、発熱及び"mechanic's hands (機械工の手)" (手指の皮膚裂溝、角質化、色素沈着)を高頻度に認める一群を形成する²⁾。鼻腔扁平上皮癌に四肢近位筋優位の筋力低下、高CK血症、抗Jo-1抗体価高値を認め、筋線維の大小不同、壊死・再生線維及びCD8+T細胞とマクロファージによる炎症細胞浸潤などの筋生検所見よりPMと診断された症例の報告がある。ステロイドにより筋症状は改善したが、癌は進行し、5カ月後に死亡した¹⁰⁾。

腎細胞癌を伴ったJo-1抗体陽性のPMの報告もある¹⁰⁾。

5. 治療

治療は、通常のDM、PMに準じた治療を行うが、悪性腫瘍合併例ではその治療を優先する。間質性肺炎の患者は死亡率が高く、積極的な治療を行う。筋炎の治療にはステロイド療法、免疫抑制薬投与、 γ グロブリン大量療法 (IVIg) を行う。治療の第一選択薬はステロイド (重症例には、免疫抑制薬やIVIgを併用する)、第二選択薬は、免疫抑制薬、ついでIVIg (ステロイド療法が効果がないことを確認する) である。

ステロイドは、通常プレドニゾン 60mg/日 (または 1.5mg/kg/日) を 1 カ月間連日投与する。まず血清CK値が正常化～減少し、続いて筋力の改善がみられれば減量に入る。筋力の改善がないときは、さらに同量を 2～3 カ月間投与するか、パルス療法 (メチルプレドニゾン 1g/1 回の 3 日間連続投与) を行う。それでも効果が得られない場合は、免疫抑制薬の併用かIVIg療法を併用する。減量は筋力を指標に 2～3 週間毎に 5 mgづつ減量し、30mg/日になった時点隔日に 1～2 週間毎に 5mgづつ減量し、隔日投与に移行し、10～20mg/日 (隔日) で維持する。

免疫抑制薬にはアザチオプリン、メトトレキサート、シクロスポリン、シクロホスファミド、タクロリムスを用いる。これらの二者併用療法も用いられる。アザチオプリンは、通常効果は投与数カ月後に得られるが、メトトレキサートはそれよりも効果が早く出る。タクロリムスも有効で副作用が少ない。

IVIg療法はDM、PMの追加療法として有効であるが、それ単独による効果はない。通常、0.4 mg/kgを 6 時間程度かけてゆっくり 5 日間連日点滴静注をする。筋炎におけるIVIgの作用機序は、病原性サイトカインの抑制及びT細胞機能の

調節の関与、補体結合抑制及びMAC形成の予防、FCレセプターの遮断などが考えられている。

6. 予後

PM、DMの主な死因は悪性腫瘍、感染症合併、心肺障害である。従って、悪性腫瘍合併例では生命予後が悪い。5年生存率は、悪性腫瘍合併のないPMの 80～95%、DMの 80～90% に比べ、腫瘍合併例では 50～64% と極めて低い。死因は 90% が悪性腫瘍による。45歳以上の、とくに女性ではDM診断後も 3～5 年間は盲目的画像診断も含めて潜在癌の定期検索を行うことに留意する。

文 献

- 1) Graus F, et al: Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75: 1135-1140, 2004.
- 2) Dorph C, Lundberg IE: Idiopathic inflammatory myopathies-myositis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 16: 817-832, 2002.
- 3) Mebazaa A, et al: Dermatomyositis and malignancy in Tunisia: a multicenter national retrospective study of 20 cases. *J Am Acad Dermatol* 48: 530-534, 2003.
- 4) Wakata N, et al: Polymyositis and dermatomyositis associated with malignancy: a 30-year retrospective study. *Int J Dermatol* 41: 729-734, 2002.
- 5) Levin MI, et al: Paraneoplastic necrotizing myopathy: clinical and pathological features. *Neurology* 50: 764-767, 1998.
- 6) Sampson JB, et al: Paraneoplastic myopathy: response to intravenous immunoglobulin. *Neuromuscul Disord* 17: 404-408, 2007.
- 7) Ueyama H, et al: Circulating autoantibody to muscle protein in a patient with paraneoplastic myositis and colon cancer. *Eur Neurol* 32: 281-284, 1992.
- 8) Kaji K, et al: Identification of a novel autoantibody reactive with 155 and 140 kDa nuclear proteins in patients with dermatomyositis: an association with malignancy. *Rheumatology (Oxford)* 46: 25-28, 2007.
- 9) Brouwer R, et al: Autoantibodies directed to novel components of the PM/Scl complex, the human exosome. *Arthritis Res* 4: 134-138, 2002.
- 10) van der Bijl AE, et al: A nasal squamous cell carcinoma complicated by a paraneoplastic syndrome consisting of a myositis and anti-Jo-1 autoantibodies. *Eur J Intern Med* 16: 369-371, 2005.

糖尿病性筋萎縮症の概念・特徴・診断・治療

Diabetic amyotrophy: a clinical review

熊本俊秀

Key words : Bruns-Garland 症候群, 局所性/多巣性ニューロパチー, 筋萎縮, 微小血管炎, IVIg

はじめに

糖尿病に伴う末梢神経障害の頻度は高く, 糖尿病性ニューロパチーとしてよく知られている。これには種々の臨床病型があり, 最も多いのが左右対称性の下肢遠位部優位の感覚障害を主体とする糖尿病性多発ニューロパチーである¹⁾。糖尿病性筋萎縮症は, 比較的新病型であるが, 急性, または亜急性に一側下肢の近位部の痛みに続いて, 筋力低下と筋萎縮をきたし, 他の糖尿病性ニューロパチーとは違った特徴的な運動障害主体の臨床像を示す²⁾。成因として高血糖による末梢神経の代謝異常や血管障害などが考えられてきたが, 最近では免疫機序による微小血管炎とする報告もなされ, 治療に免疫療法が有効なことが知られるようになった^{3,4)}。

本稿では本症の概念, 特徴, 診断, 治療について概説する。

1. 概念・分類

糖尿病性ニューロパチーは, '他の原因を除外したのちに, 糖尿病患者に末梢神経障害による症状や症候が存在する' 状態と定義される⁵⁾。インスリン依存型(1型), 非インスリン依存型(2型), 二次性のすべての糖尿病で発症する。これまで臨床病型を基に種々の分類が提唱されているが, 遠位型対称性ニューロパチー, また

表1 糖尿病性ニューロパチーの分類

高血糖性ニューロパチー
全身性対称性多発ニューロパチー (糖尿病性多発ニューロパチー)
・(慢性)感覚運動性ニューロパチー
・急性感覚性ニューロパチー
・自律神経性ニューロパチー
局所性/多巣性ニューロパチー
・脳神経ニューロパチー
・胸・腰部神経根性ニューロパチー
・局所性四肢ニューロパチー
・近位型運動ニューロパチー(糖尿病性筋萎縮症)
慢性炎症性脱髄性ニューロパチーの合併

(文献⁶⁾より改変)

は全身型対称性多発ニューロパチーとも呼ばれる糖尿病性多発ニューロパチーは, ときに運動神経も障害されるが, 基本的に感覚性ニューロパチーで, 上肢より下肢の遠位部優位の対称性の感覚障害を主徴とする⁶⁾(表1)。

糖尿病性筋萎縮症は, 1890年に Brunsらにより最初に報告され, Bruns-Garland 症候群のほか diabetical myelopathy, diabetic mononeuritis multiplex, diabetic polyradiculopathy, femoral or femoral-sciatic neuropathy, diabetic motor or paralytic neuropathy, proximal diabetic neuropathy, diabetic lumbosacral plexopathy などの数多くの病名が提唱されてきた⁴⁾。これは糖尿病を基盤としながらも, 末梢神経, 神経根,

Toshihide Kumamoto: Department of Neurology and Neuromuscular Disorders, Oita University Faculty of Medicine 大分大学医学部 脳・神経機能統御講座(内科学第三)

神経叢など想定される障害部位や病態に多様性があることを示唆する。現在は、局所性/多巣性ニューロパチーに分類される。比較的まれな疾患だが、2型糖尿病に伴い急性、または亜急性に一側下肢近位部の疼痛で発症し、続いて筋力低下、筋萎縮が左右非対称性に生じる運動障害を主体とした運動・感覚性の末梢神経障害である。病理学的には多巣性の神経線維の脱落と血管周囲の炎症細胞浸潤を認め、その成因に代謝障害や血管異常による虚血のほかに免疫機序による微小血管炎の関与が示唆されている^{3,4,7}。

2. 臨床的特徴と病態

a. 疫学

糖尿病患者の67-74%にニューロパチーがみられる^{8,9}。糖尿病の罹病期間とともにニューロパチーの有病率は増加し、糖尿病発症時は12%程度であるが、25年間で50%に増加する¹⁰。糖尿病性多発ニューロパチーは、糖尿病性ニューロパチーの75-79%を占める^{8,9}。糖尿病性筋萎縮症の疫学研究は少ないが、有病率は全糖尿病患者の0.8-1.72%である^{11,12}。50歳以上の高齢者に好発し、平均年齢は65.4歳(35.8-75.9歳)⁴である。若年発症の報告もある。性差はないが、男性に1.5倍ほど多い⁴。

b. 病態

糖尿病性筋萎縮症の病名自体が多彩であるように、病変部位、病態、また、発症機序も確立していない。成因として糖尿病が基礎疾患にあることから、以前からポリオール経路の亢進を介した代謝障害や微小血管障害による虚血が考えられてきた。最近の研究では本症の末梢神経生検の病理所見では、血管の閉塞、多巣性の神経消失などの虚血性病変や小細動脈、細静脈、毛細血管に血管周囲の炎症細胞浸潤、免疫複合体や補体の沈着などの微小血管炎の所見が認められたという報告が多く、微小血管炎は免疫機序で起こると考えられている^{4,7,13}。このことは臨床的に糖尿病性筋萎縮症が、血糖値がコントロールされた患者にも発症し、糖尿病の重症度や罹病期間とは必ずしも相関がないこと、また、後述するようにステロイド療法、免疫抑制薬投

与、 γ グロブリン大量静注療法(IVIg)などの免疫療法が有効であることから示唆される。

c. 臨床症状

1型糖尿病でもまれにみられるが、大多数は2型糖尿病の早期に発症しやすい。多くは血糖コントロールや肥満指数は良好で、インスリン使用者も少なく、網膜症、腎症、心臓血管病などの糖尿病合併症のない患者に生じる。糖尿病の重症度や罹病期間とは必ずしも相関しない^{4,8}(表2)。

急性、ないし亜急性に主に一側の大腿前面のしびれと痛みで発症する。腰部、臀部、ときに遠位部に起こることもある。痛みは激痛、灼熱痛、深部穿孔痛、乱刺痛、異痛症など様々である。半数以上の患者に重篤な体重減少^{4,12}、時に悪液質をみる(糖尿病性ニューロパチー性悪液質)⁴(表2)。

痛みが出現して数日~数週間後に下肢近位部、特に大腿筋、腸腰筋、大腿四頭筋、大腿内転筋に筋力低下と筋萎縮が出現する。障害側の膝蓋腱反射は消失する。なかには疼痛と筋力低下で階段昇降や歩行が困難になり、移動に車椅子を必要とする。痛みや筋力低下は一側性に起こるが、比較的短期間に下腿や対側にも広がり両側性となる。自発痛は強いが他覚的な感覚障害は軽微で、伴わないこともある。大腿前面部の感覚鈍麻や異常感覚がみられることがある^{8,9}。

半数に自律神経ニューロパチーが合併し、起立性低血圧、性機能不全、直腸膀胱障害などの自律神経症状を認める⁴。しばしば糖尿病性多発ニューロパチーを合併し、下肢遠位部の感覚障害やまれに下腿や足の筋力低下がみられる。

多くは数週間から数カ月間症状が進行し、安定すると自発痛は減少し、筋力低下や筋萎縮は改善する。時に急速に改善することもある。しかし、多くは回復は不完全で、しばしば後遺症を残す^{8,9}。

d. 検査所見

1) 血液生化学検査

血糖およびグリコヘモグロビン値の上昇を認める(表2)。

表2 糖尿病性筋萎縮症の臨床および検査所見の特徴

項目(1)	患者数	中央値	分布域
年齢(歳)	33	65.4	35.8-75.9
糖尿病の罹患期間(年)	33	4.1	0.0-35.8
末梢神経障害の罹病期間(月)	33	6.7	1.4-42.0
両側性になった時期(月)	32	3.0	0.0-60.0
空腹時血糖(mg/dL)	30	144.5	75.0-225.0
グリコヘモグロビン(%)	30	7.5	5.1-12.9
肥満指数(kg/m ²)	29	25.7	17.8-36.7
体重減少(kg)	33	-13.6	-54.4-0.0
クレアチニン(mg/dL)	30	0.9	0.7-3.4
髄液, 糖(mg/dL)	26	85.0	56.0-130.0
髄液, 蛋白(mg/dL)	26	89.5	44.0-214.0
髄液, 細胞(細胞数/ μ L)	26	1.0	1.0-11.5
血沈(mm/h)	31	6.0	0.0-60.5
項目(2)	患者数	Yes	No
性, 男性	33	20	13
2型糖尿病	33	32	1
インスリンの使用	31	13	18
糖尿病性網膜症の合併	17	4	13
糖尿病性腎症の合併	33	2	31
心臓血管病の合併	33	3	30
リウマトイド因子陽性	27	2	25
抗核抗体陽性	32	7	25

(文献⁴より改変)

2) 髄液所見

蛋白は上昇し, 蛋白細胞解離を認める(表2).

3) 筋電図

針筋電図では, 病初期には, 障害筋に脱神経所見(線維自発電位, 筋線維束収縮電位, 陽性棘波, 運動単位漸増の減少)がみられ, 神経再支配が起こると運動単位電位の振幅の増加がみられる⁴⁾. 大腿神経伝導速度は低下し, 大腿神経刺激による大腿四頭筋の複合筋活動電位の減少がみられる^{4,14)}. 多くは傍脊柱筋も障害され, 線維自発電位を認める^{4,14)}.

4) 末梢神経, 筋生検所見

大腿神経の分枝の皮神経や閉鎖神経生検では, 多巣性の神経線維の消失, 神経周膜の肥厚と変性, 血管新生, 小線維束形成, 軸索腫大などの虚血性病変と神経上膜や神経周膜の血管周囲の炎症細胞浸潤, 微小血管の壁に平滑筋の分離や断裂などの微小血管炎の所見を認める^{4,8)}.

炎症細胞は主にB細胞, T細胞, マクロファージである⁹⁾. 時にヘモジデリンを貪食したマクロファージが散見される⁹⁾. 大きい血管は傷害されず, 小動脈, 小静脈, 毛細血管などの微小血管が傷害される⁹⁾. 免疫複合体(C5b-9)と補体(C3d)の沈着を伴った多形核性血管炎の報告もある⁹⁾. 腓腹神経生検でも同様の所見を示す. 血管周囲の浸潤T細胞はIL-2, MHC class IIを発現し, TNF- α , IL-6, IL-1 β , 更に補体(C3d)や免疫複合体(C5b-9)が神経内鞘や神経上膜の血管壁に認められている⁷⁾. 以上の所見からは免疫機序による微小血管炎が示唆される^{4,10)}. ときほぐし法では, 末梢神経の変性パターンは二次性の軸索変性を伴った節性脱髄を示す⁴⁾.

筋生検では, 小角化線維やタイプ群化などの神経原性筋萎縮の所見を認めるのみで, 微小血管炎や虚血による病変はなく, これらは末梢神

経のみにみられる所見と思われる^{3,13)}。

3. 診 断

糖尿病であることを確認する。ベッドサイドの神経診察により、特に筋力、表在感覚(針刺激による痛覚、温度覚、触覚)、深部感覚(関節位置覚、振動覚)を評価する。可能であれば定量的感覚検査、自律神経機能検査を行う。皮膚生検(特に大腿神経の皮神経)や腓腹神経生検、必要に応じて筋生検を行う⁸⁾。

糖尿病の患者の比較的早期に、前述した特徴的な神経症状と筋電図で神経原性変化が得られれば診断は困難ではない。全く同様の症状を認めても血糖値やグリコヘモグロビンが正常のときは、非糖尿病性腰仙部神経根神経叢性ニューロパチーや壊死性ニューロパチーを疑う⁴⁾。また、糖尿病性筋萎縮症に多発ニューロパチーが合併しているときは、アルコール、ビタミン欠乏や薬剤によるニューロパチー、POEMS症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経根性ニューロパチー、アミロイド多発ニューロパチー、Charcot-Marie-Tooth病やその他のニューロパチーを鑑別する。

4. 治 療

糖尿病性筋萎縮症は、基本的には経過とともに寛解していく疾患であるが、後遺症を残すことがあり、積極的に治療する。

a. 血糖コントロール

症状は血糖値やグリコヘモグロビンとは必ずしも相関しないとされるが、血糖コントロールのみで症状が改善することがある。積極的なコントロールは糖尿病性多発ニューロパチーや自律神経ニューロパチーの合併を予防するという報告もある。

b. 薬物療法—末梢神経障害の治療

発症の一因に免疫機序による微小血管炎が想定されており、ステロイド、免疫抑制薬、IVIgによる免疫療法を行う^{5,8,9,14,15)}。本療法によく反

応し、症状はドラマチックに改善するとの報告もある。ステロイド療法では血糖値が安定しているのを確認してprednisoloneを経口投与する。重篤な場合はmethylprednisoloneのパルス療法を併用する。IVIgはGuillain-Barré症候群の治療法に準じて行う。

多発ニューロパチーの合併には、アルドース還元酵素阻害薬、 α lipoic acid, carnitineなどを投与する^{5,8,9,14)}。

c. 対症療法

急性期の重篤な疼痛と下肢の筋力低下、筋萎縮に対する治療が中心となる。

1) 薬物療法

疼痛には、非ステロイド抗炎症薬(ibuprofen, naproxen)、抗てんかん薬(pregabalin, gabapentin, carbamazepine, phenytoin, clonazepam)を用いる。また、三環系抗うつ薬(imipramine, amitriptyline)や選択的セロトニン/ノルアドレナリン再取り込み抑制薬(duloxetine)を併用する。最近では、duloxetineやpregabalinが用いられる。特に乱刺痛、灼熱痛など激しい痛みではcapsaicinやclonidineを用いる⁸⁾。深在痛、鈍痛など鈍い痛みにはtramadol, dextromethorphan, duloxetine, 抗てんかん薬が有効である。麻薬(codeine phosphate, opioid)はなるべく避ける⁸⁾。

2) リハビリテーション

急性期の疼痛が安定すれば、筋の機能を保持し、筋力低下による廃用性萎縮および関節拘縮予防、筋力増強などの運動療法を中心とした理学療法を早期に行う。必要に応じ車椅子や装具・補装具を使用する。

おわりに

糖尿病性筋萎縮症は比較的古くから知られた疾患であるが、成因として代謝障害や血管障害による虚血のほかに、最近では免疫機序を介した微小血管炎とする報告がみられ、免疫療法が有効である。自然軽快するが、不完全治癒になる場合が多く、積極的な治療が必要である。

■ 文 献

- 1) England JD, et al: Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 64: 199-207, 2005.
- 2) Barohn RJ, et al: The Bruns-Garland syndrome (diabetic amyotrophy). Revisited 100 years later. *Arch Neurol* 48: 1130-1135, 1991.
- 3) Said G, et al: Painful proximal diabetic neuropathy: inflammatory nerve lesions and spontaneous favorable outcome. *Ann Neurol* 41: 762-770, 1997.
- 4) Dyck PJ, Windebank AJ: Diabetic and nondiabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathies: new insights into pathophysiology and treatment. *Muscle Nerve* 25: 477-491, 2002.
- 5) Boulton AJ, et al: Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med* 15: 508-514, 1998.
- 6) Thomas PK: Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes* 46(Suppl 2): S54-S57, 1997.
- 7) Younger DS, et al: Diabetic peripheral neuropathy: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of sural nerve biopsies. *Muscle Nerve* 19: 722-727, 1996.
- 8) Kalita J, et al: Acute pure motor quadriplegia: is it dengue myositis? *Electromyogr Clin Neurophysiol* 45: 357-361, 2005.
- 9) Said G: Diabetic neuropathy—a review. *Nat Clin Pract Neurol* 3: 331-340, 2007.
- 10) Pirart J: Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973 (3rd and last part). *Diabete Metab* 3: 245-256, 1977.
- 11) O'Hare JA, et al: Prevalence and forms of neuropathic morbidity in 800 diabetics. *Ir J Med Sci* 163: 132-135, 1994.
- 12) 徳盛 豊: Diabetic amyotrophy 21 例の統計的観察. *糖尿病* 22: 875-882, 1979.
- 13) Kelkar P, et al: Distinctive pathologic findings in proximal diabetic neuropathy (diabetic amyotrophy). *Neurology* 55: 83-88, 2000.
- 14) Boulton AJ, et al: Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care* 27: 1458-1486, 2004.
- 15) Ogawa T, et al: Intravenous immunoglobulin therapy for diabetic amyotrophy. *Intern Med* 40: 349-352, 2001.

抗神経抗体陽性辺縁系脳炎の病態

犬塚 貴

辺縁系脳炎には血中や髄液中に抗神経抗体が検出される一群がある。これらの抗体のうち、神経細胞の細胞膜抗原に対するものと細胞内抗原に対するものにおいて、本特集に詳しく取り上げられている。細胞膜抗原に対する主なものとしては、抗電位依存性カリウムチャンネル(VGKC)抗体¹⁾、抗グルタミン酸受容体 $\epsilon 2$ サブユニット(GluRe2)抗体²⁾、さらに *N*-メチル-D-アスパラギン酸受容体(NMDAR)に対する抗体³⁾が報告されている。これらの認識抗原は細胞膜表面にあるチャンネルや受容体分子であることから、抗体が結合することによって機能変化をおこし、細胞内代謝に影響を及ぼし神経細胞障害や細胞死に陥らせる可能性が推定されている。すなわち抗体が一義的に神経症候を引きおこしうることも、また抗体の産生抑制や除去による機能改善の余地があることが考えられている。ただ、抗原分子が細胞表面にあるからといっても、抗体がどのように病態に関わっているかについては充分解明されているわけではない。抗体の詳細なエピトープ解析、受動免疫の成立、培養神経細胞・組織を用いた神経細胞障害機序などが明らかにされる必要がある。また抗原が辺縁系にのみ局在していない場合には、辺縁系の神経症候のみが顕著に生じることの説明が必要である。抗体の種類、例えばIgM抗体かIgG抗体か、サブクラス、抗体価の推移、抗体が血中から神経組織に移行したもののか、髄腔内で産生されたものかなどに注目する必要がある。もっと注意しなくてはならないことは、抗体の検出法・検出感度と特異性である。世にあるすべての方法で網羅的に調べられているわけではなく、各研究機関で独自に開発された方法と条件によって検出されていることである。したがって複数の施設から異なった結果が報告されている場合には、相互の検体検索などを行うなど、慎重に検討する必要がある。検出方法にはRIA法、ウエスタンブロット法、免疫組織学的方法などがあり、それぞれ利点と欠点がある。抗原も合成ペプチドや

いぬづか たかし 岐阜大学教授/神経内科・老年学分野

リコンビナント蛋白では高次構造が損なわれることもある。しかし培養細胞上に抗原を強制発現させた場合でも、糖鎖をはじめ抗原の構造が生体内と同一とは限らない。

電位依存性カリウムチャンネル(VGKC)に対する抗体陽性例

抗VGKC抗体陽性の辺縁系脳炎は、中高年に多く、記憶障害を中核症状とし、亜急性ないし慢性的経過をとる脳炎で、多くの例で軽度の髄液蛋白の上昇、MRIのFLAIR/T2強調画像で側頭葉内側面の高信号、低ナトリウム血症がみられ、抗VGKC抗体と関連する何らかの自己免疫的機序によるものと考えられている^{1,4)}。ただ、抗VGKC抗体はIsaacs症候群はじめMorvan症候群、cramp-fasciculation症候群にも検出されており、辺縁系脳炎とこれらの臨床型の違いをVGKCのサブユニットの違いだけで説明できるかどうか不明である。なお、抗VGKC抗体陽性の辺縁系脳炎には悪性腫瘍の合併例も少数ながらあり、一部は傍腫瘍性神経症候群と考えられている。本抗体陽性の辺縁系脳炎自体の予後は悪性腫瘍の合併例も含め、ステロイドパルス療法、血漿交換、免疫グロブリン大量療法に反応し予後は比較的良好とされる。

抗グルタミン酸受容体に対する抗体陽性例

GluRe2は実はNMDARのサブユニット一つである。Takahashiら²⁾は、GluRe2の全長あるいは部分リコンビナント蛋白を抗原として用いたウエスタンブロット法で、GluRe2抗体の検出システムを作成した。いわゆる限局型脳炎で、辺縁系脳炎という臨床型をとるものでは、この急性期にIgM-GluRe2抗体が髄液中に認められ、回復期に消退していく例が多いことを示した。このエピトープがGluRe2の細胞外部分にあること、ステロイドパルス療法や血漿交換、免疫グロブリン大量療法が奏効することが多

0289-0585/08/¥500/論文/JCLS

いことなどから、本抗体が発病に関与している可能性を指摘した。その後、この抗体は辺縁系脳炎以外のいくつかの脳炎でも検出されており、疾患特異性というより感染に伴う刺激で産生された抗体が GluR2 分子とも交叉反応をおこすもので、これが血管の透過性に乗じて脳内に至り、病態形成の一部に関連しているものかもしれないと考えられている。また、小児の広汎性脳炎では GluR2 の細胞内部分に対する抗体が急性期を過ぎてから持続的に検出されることが多く、この場合、神経組織障害による二次的な現象である可能性もある⁵⁾。

全身性エリテマトーデス(SLE)ではしばしば中枢神経 SLE と呼ばれる脳症をおこすことが知られている。近年、SLE 患者血清中の抗 dsDNA 抗体が、GluR1、GluR2(NR 2 A, NR 2 B)サブユニットの一部と反応し、この抗体が培養神経細胞死やマウス脳への注入による海馬の神経細胞死、記憶障害を誘導するという報告がなされており⁶⁾、高橋らの抗 GluR2 抗体の役割を考える上で興味深い。

さらに最近 NR 1/NR 2 ヘテロマーを培養細胞に発現させた系を用いて、卵巣奇形腫を伴う傍腫瘍性辺縁系脳炎の血液・髄液中に N-メチル-D-アスパラギン酸受容体(NMDAR)に対する抗体が見出され、腫瘍の切除や各種の免疫療法に反応することも併せて報告されている³⁾。この疾患は、若年女性に好発し、精神症状で発症し、けいれん、顔面の不随意運動、中枢性低換気を認め、髄液や MRI 所見に乏しい特徴がある。本抗体と高橋らの抗 GluR2 抗体のエピトープの異同に関心が寄せられている。

細胞内抗原に対する抗体陽性例

一方、細胞内抗原に対するものでは抗 Hu 抗体、抗 Ma 2/Ta 抗体、抗 amphiphysin 抗体、抗 CV/CRMP 5 抗体などが報告されている。これらは傍腫瘍性辺縁系脳炎でしばしば高力価の抗体として検出されるものである⁷⁾。本疾患群は急性ないし亜急性に進行する記憶力や認知機能の障害、幻覚、うつ、性格変化などの精神症状、けいれん、意識障害を呈する。半数以上の例で神経症状は腫瘍発見に先行するので脳炎発症時に腫瘍が発見されていなくても疑う必要がある。背景となる腫瘍として肺癌とくに肺小細胞癌、精巣癌、乳癌が多い。髄液では単核球と蛋白の軽度増加、MRI の FLAIR/T 2 強調画像で側頭葉内側面の高信号

や造影効果を見ることがある。細胞内抗原に対する抗体は一般的には抗原とは反応しがたいとされている。抗 Hu 抗体については培養神経細胞への抗体の添加や細胞内注入、動物個体においては抗体の受動免疫や抗原蛋白を用いた能動免疫が試みられたが、高力価の血中抗体が得られても神経細胞死に至る結果は証明されていない⁸⁾。一方、病初期に細胞傷害性 T 細胞による組織障害がおこっている可能性があり、それを示唆する報告もなされている⁹⁾。また同時に CD 4 陽性 T 細胞の活性化を介して B 細胞を賦活して高力価の抗体を産生しているとも考えられる。一般に細胞内抗原に対する抗体を有する傍腫瘍性神経症候群における神経障害は進行がはやく、腫瘍の治療やさまざまな免疫療法に抵抗することが多い。しかし傍腫瘍性辺縁系脳炎では、細胞膜抗原に対する抗 VGKC 抗体を有する例はもちろんであるが、抗 Ma 2/Ta 抗体を有する若年男性の精巣癌でも良好な反応が報告されている。これら以外の場合でも他の傍腫瘍性神経症候群と比較してよいと報告されている⁷⁾。傍腫瘍性神経症候群でみられる抗体は辺縁系脳炎の原因診断、さらに背景となる悪性腫瘍のマーカーとしても臨床的に有用である。

文 献

- 1) Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain*. 2004; 127: 701-12.
- 2) Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al. Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. *Neurology*. 2003; 61: 891-6.
- 3) Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2007; 61: 25-36.
- 4) 有村公良. NHLE 再考—抗 VGKC 抗体. *Neuroinfection*. 2007; 12: 45-7.
- 5) 高橋幸利. 抗グルタミン酸受容体 $\epsilon 2$ 抗体と辺縁系脳炎. *Neuroinfection*. 2007; 12: 39-44.
- 6) DeGiorgio LA, Konstantinov KN, Lee SC, et al. A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR 2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus. *Nat Med*. 2001; 7: 1189-93.
- 7) Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain*. 2000; 123: 1481-94.
- 8) Silveis Smitt PA, Manley GT, et al. Immunization with the paraneoplastic encephalomyelitis antigen HuD does not cause neurologic disease in mice. *Neurology*. 1995; 45: 1873-8.
- 9) Tanaka M, Tanaka K, Tsuji S, et al. Cytotoxic T cell activity against the peptide, AYRARALEL, from Yo protein of patients with the HLA A 24 or B 27 supertype and paraneoplastic cerebellar degeneration. *J Neurol Sci*. 2001; 188: 61-5.

傍腫瘍性神経症候群の診断・病理病態・治療

日時 平成20年3月2日(日)

場所 日本内科学会事務局会議室

司会 いぬづか 犬塚 たかし 貴 (岐阜大学神経内科・老年学)
ますだ 榊田 みちひと 道人 (岐阜県立多治見病院神経内科)
まくらい 櫻井 たけお 岳郎 (岐阜大学医学部附属病院)
よしの 吉野 ひいで 英 (吉野内科・神経内科医院)
はっとり 服部 なおき 直樹 (名古屋大学神経内科)

(発言順)

犬塚 本日は、お忙しい中、ご出席いただきまして誠にありがとうございます。本座談会では、本号の特集であります傍腫瘍性神経症候群についてお話をお聞かせいただきたく存じます。傍腫瘍性神経症候群は悪性腫瘍に対する免疫反応が、自己の神経組織を障害して生じる様々な神経症候でありまして、腫瘍の遠隔効果といわれているものです。従いまして、腫瘍の直接的浸潤、転移、あるいは栄養代謝障害、抗腫瘍療法の副作用などによる神経症候は除外されます。この免疫反応の存在を説明するものとして、神経組織の障害部位にみられるリンパ球浸潤、血液、髄液中に検出される腫瘍と神経組織の共通抗原 (onconeural antigens) に対する自己抗体、あるいは神経抗原に対する細胞障害性T細胞の存在があります。大変興味深い病態ですが、本症は悪性腫瘍患者さんの1%以下と、比較的まれな疾患でありますので、経験された方はそう多くないと思います。

そこで、実際に症例を経験された先生方にお集まりいただき、診断、病理、病態、治療について、検討してまいりたいと思います。本症はさまざまな症候を示すとされておりませんが、まずご自身が経験された症例の臨床像、本症を疑っ

て診断にたどりついた経緯について、ご紹介いただきたいと思います。それでは榊田先生からお願いします。

多彩な臨床像

榊田 私たちは無治療にて経過を観察し得た辺縁系脳炎の1例を経験しました。症例は男性で、外出中に意識消失発作が出現、その後せん妄状態となり救急外来を受診されました。スクリーニングのために行った胸部X線写真にて肺に腫瘤影が見つかったため、せん妄状態の鑑別として肺がんに伴う傍腫瘍性辺縁系脳炎が比較的早期に挙がりました。

せん妄状態は一旦改善したため、後日精査のために入院。入院後に記憶力障害から始まり、見当識障害、痙攣発作を経て、最終的には昏睡状態に至りました。

症状から辺縁系障害を疑い、胸部画像にて肺の腫瘤影を認めたことから、傍腫瘍性辺縁系脳炎の診断、また辺縁系脳炎を来す他疾患の除外を進めました。単純・造影MRIを撮像、髄液・血液中の抗Hu抗体の測定を行いました。MRIでは病勢より1~2週間遅れて辺縁系にT2高信