

# シャルコー＝マリー＝トゥース病の治療

## 付・リハビリテーションと在宅生活の工夫

京都府立医科大学神経内科 学内講師

しが  
滋賀  
なかがわ  
中川

けんすけ  
健介  
まさのり  
正法

同

教授



### 1. シャルコー＝マリー＝トゥース病 (CMT) とは

シャルコー＝マリー＝トゥース病 (Charcot-Marie-Tooth disease: 以下、CMT) は、運動・感覚神経が慢性進行性に障害される遺伝性の末梢神経障害で、運動神経の障害により手足の筋力低下・筋萎縮 (図1a-c) が、感覚神経の障害によりしびれや感覚低下などの症状が、生涯にわたり緩徐に進行していく疾患です。欧米では、2,500人に約1人にみられるといわれており、遺伝性疾患としては比較的頻度の高い疾患といえましょう (遺伝子が関係した病気ですが、ご家族に似た様な症状がまったくおられない場合もあります)。

CMTでは、長い神経ほど強く障害されるため、筋萎縮は足先ほど強く、ちょうどシャンパンボトルを逆さにしたような下肢形態を取ることから「逆シャンパンボトル様」の筋萎縮と表現されることがあります (図1a)。一般的に、末梢神経以外の内臓障害などは認めないため、天寿を全うできますが、筋力低下・筋萎縮は徐々に進行し、やがて装具や杖を使用しても歩行できなくなったり、疲労が強くなったりすると、車椅子での移動が必要となります。

CMTで障害される末梢神経は、脊髄から手足の筋にむかってのびる長い糸状の構造物であり、次の二つの構成成分から成っています。第一の成分は、脊髄の神経細胞体から電気コードの銅線のように長く伸びた「軸索」といわれる部分であり、第二の成分は、この軸索を鳴門巻のようにぐるぐる巻いている「髄鞘」といわれる部分です。CMTは、主に

「髄鞘」が障害されるCMT1と、主に「軸索」が障害されるCMT2の二型に大別されますが、この分類は神経伝導検査 (末梢神経に電気を流してその生理学的機能を調べる検査) によって診断することが可能です。

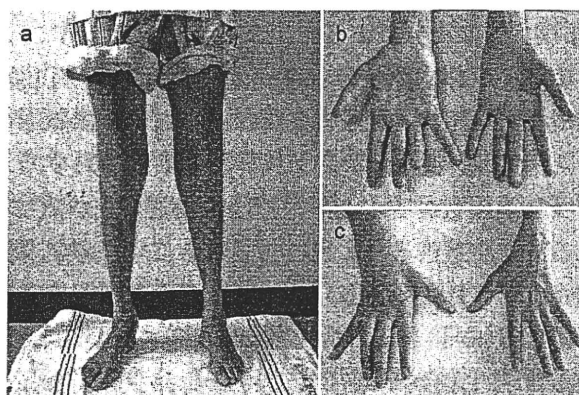


図1 Charcot-Marie-Tooth病の患者さんの筋萎縮萎縮のある筋に筋力低下もみられる。a.下肢の筋萎縮。下腿、特に足先に行くほど筋萎縮が強く、「逆シャンパンボトル様萎縮」と言われる。b. 拇指球 (親指付け根の筋肉のふくらみ) の萎縮が認められる。c. わずかに骨間筋 (指の谷間にある筋肉) の萎縮が認められる。a～cの図を見てもわかるように、CMT患者さんの筋萎縮は一般的に下肢に強く、下肢においては近位筋よりは遠位筋に強いのが特徴である。

電気生理学的なCMT分類と他の臨床的特徴や家族歴を総合し絞り込んで遺伝子検査をすることによって、50%以上の患者さんでは原因遺伝子が明らかにできます。原因遺伝子として比較的多いのはCMTの50%、CMT1の70%を占めるPMP22をはじめとして、MPZやCx32などの「髄鞘」を構成している膜蛋白質の遺伝暗号を指定している遺伝子ですが、現在知られているだけで32種類以上あり、全ての遺伝子を調べることは不可能に近い状態です。しかし、DNAチップという新しい方法を用いて網羅的に原因遺伝子をチェックするシステムが、現在、研究レベルで開発されつつあり、近い将来には、多くのCMT患者さんの原因が明らかにできる日がくるかもしれません。正確に原因診断することは、将来の治療に向けた第一歩ですので、このことは大変重要なことだと考えられます。

## 2. CMTの薬物治療

現時点では、CMTの進行を抑制することを目的として一般的に行われている薬物治療は、残念ながらありません。しかし、可能性のある治療としては研究レベルで以下の4つのものがあります。

- (1) 神経栄養因子であるNeurotrophin-3(NT-3)<sup>4)</sup>
- (2) プロゲステロン阻害薬であるオナプリストン<sup>5)</sup>、
- (3) ビタミンC (アスコルビン酸)<sup>6)</sup>、
- (4) ウコンの成分であるクルクミン<sup>7),8)</sup>などです。

オハイオ州立大学のSahenk博士らは、CMT1Aの患者さんの末梢神経をヌードマウスに直接異種移植し、神経栄養因子であるNT-3を皮下注射するとシュワン細胞が増え、末梢神経の軸索再生が観察されることを報告しました。彼らは、この実験結果を根拠に、NT-3を4人のCMT患者さんに投与したところ、6ヶ月後の末梢神経障害スコア(NIS)が改善し、再生軸索が増加していたことを報告しています。

彼らの研究は、無作為コントロール対照試験で効果が示されている現時点で唯一の臨床研究であり貴重な研究ですが、いくつか問題点をもっています。第一に、症例数が4例(対照例も4例)と少数例の検討であり、もう少し大規模なものが必要です。第二に、2005年に報告され3年が経過しますが、その後この結果を再現する報告がなされておらず、エビデンスレベルとしてはIbにとどまっています。第三

に、NT-3の改善効果は、感覚スコアの改善が主体であって運動機能の改善はなかったことであります。今後は、NT-3の効果を多数例でもう少し長期間の観察期間をかけて評価されるべきではないかと考えます。

CMTの中でもっとも頻度の高いCMT1Aは、PMP22の遺伝子過剰発現が原因と考えられていますが、オナプリストンとビタミンCは、この発現を抑制する作用があり、いずれもCMT1Aのモデル動物に投与することにより、末梢神経障害の改善が示されています<sup>9),10)</sup>。オナプリストンについては、肝障害が強いためヒトでの臨床応用は困難と考えられますが、同様の薬理学的機序をもち肝障害が生じにくい類似薬の開発が必要と考えられます。ビタミンCに関しては、わが国における厚生労働省研究班での取り組みやヨーロッパでCMT患者さんを対照とした大規模な治験が始まっています。

最後に、PMP22やMPZの遺伝子点変異によって生じるCMTに関しては、秋ウコンに多く含まれる生薬成分クルクミンが、細胞のアポトーシスを抑制し末梢神経障害を改善する効果が示されています<sup>4), 5)</sup>。投与を中止すると再び症状は進行するのですが、12週以降も投与を続けるとさらに症状が改善することが示されています。ヒトでは有効性は示されていないこと、また比較的稀なタイプのCMTをターゲットにしている点が、欠点かもしれません。

以上の臨床研究は、主としてPMP22の遺伝子異常が原因であるモデル動物(一部ではヒトでの臨床治験も含む)を対象として行われており<sup>9)</sup>、PMP22以外の遺伝子が原因でのCMTでは、動物やヒトを対照とした治療に関する研究はほとんどなされていません。また、ここにあげた薬物についても、有用性を証明するためには今後ヒトでの有効性の評価を待たなければなりません。最近15年間でCMTの原因遺伝子が次々に明らかになってきており、今後はそれぞれの遺伝子変異に応じた治療法の研究が進むことを期待したいと思います。

## 3. 装具、外科治療、リハビリテーション、その他に生活上の工夫

最初にお話しましたように、CMTは進行性の上下肢遠位筋の筋萎縮・筋力低下が進行する疾患であります。したがって、その障害時期に応じた装具の

選択と装着、リハビリテーションなどの上手な利用などを生活に織り込むことが重要だと考えます。また、痛みや変形が強い場合は、腱延長術や骨切り術などの手術を主治医の先生に勧められることがあるかもしれません。この3つの点について、現時点でわかっていることを説明いたします。

### 1) 装具 (短下肢装具、長下肢装具、口フストランド杖、車椅子)

CMTの筋力低下は足内在筋から始まり、短腓骨筋、前脛骨筋、腓腹筋の順に障害されるといわれています。障害された筋とその拮抗筋 (逆の働きをする筋) との筋緊張のバランスのくずれにより、鉤足、内反凹足などの足の変形が生じます。変形足が生じますと不良肢位による歩行障害や関節疼痛が生じますので、肢位の改善や関節の変形防止、疼痛改善などの目的で下肢装具をつけると有効なことが多いようです。しかし、装具をつけることで逆に痛みが増す場合もありますので、(1) 機能障害にあった装具を、(2) 使用目的と使用時間帯を明確にして、装着することが大切です。

CMTの患者さんの生活圏レベルを維持する上で最も重要なことは、歩行を容易にするため適切な下肢装具を選択することにあります。

初期の段階では、ブーツやハイカットの靴で対応することが可能です。また足のアーチのサポートをつけた特注靴や中敷き (足底板) を使用しますと、靴底の全面で接地することができ、歩行の安定性が増します。靴装具で不安定になると、足首のサポーターを使用して足関節の安定性を確保することをされてもよいかもしれません。

症状が進行して足関節が内反するようになると、短下肢装具を着用されるとよいでしょう。装着することにより足関節の固定性が改善し歩行が安定し、また関節変形をある程度予防することが可能です。その一方で、感覚症状の強い方などではかえって痛みが増すことがあること、また逆に装具に頼りきってしまい廃用性の筋力低下がかえって進行する恐れもあり、よいことばかりではありません。感覚障害や筋力低下、関節障害の程度、本人の日常生活パターンによりどの時間帯に装着するのがよいか変わってきますので、定期的に病院で評価してもらうことが大切です。

さらに下肢筋の筋力低下が進行しますと、膝上ま

での長下肢装具を用いたり、ロフトランド杖を使用したりすることにより歩行を確保することになります。この時期を過ぎると、ある程度長い距離を移動するには車椅子も考慮していく方が、関節の負担や筋疲労を軽減する意味では重要かもしれません。万が一骨折されたと、術後安静による廃用性障害がさらに筋力低下に拍車をかけることになりえます。歩くときはよく周りを見ること、目を大切にされること、安定したフットウェアや装具を選ぶことがとても大切です。

上肢装具についてですが、手指筋の筋力低下が進行すると、ものをつまんだり握ったりする動作が困難となります。屈筋群の緊張が高まり指の変形が進行することを予防し、また残っている指運動の実用上の巧緻性を維持するために、手関節装具を装着することが有効な場合があります。

### 2) 外科手術 (アキレス腱延長術、骨切り術、足関節固定術)

関節変形が進行し、装具を用いても足を適切な位置に保てず歩行に支障が出てきた場合、関節の安定性を図るために筋延長術や骨切り術などの整形外科手術が行われることがあります。手術によって歩容が改善されたり、痛みが改善されたりしたという症例報告はありますが、外科治療が一般的に長期的な効果を有するかどうかについては現時点では十分なエビデンスはありません。その一番の理由は、CMTが進行性の疾患であって永続的な矯正位維持が困難なため、手術治療を行っても一時的矯正にとどまり、足部変形がやがて再発しやすい点にあります。また、術後のベッド上安静が長くなってしまい、逆にADLレベルが廃用性に低下する可能性がある点も考慮されるべきでしょう。手術を受けることの長所と短所を、主治医の先生とよく相談された上で、患者さんご自身が十分納得して手術を受けられることをお勧めします。

### 3) ダイエット

CMTに特異的に効果的なダイエットとして科学的に証明されたものは、残念ながらありません。しかしながら、基本的ですが大切なことは、「現在の体重を維持する」よう心がけられることです。

その第一の理由は、体重が増えてしまいますと、すでにかかなりの負担がかかっている足・膝関節や筋

肉に対して、さらに負担をかけてしまうことになり  
ます。痛みや疲労が増すばかりか、転倒や骨折のリ  
スクが高まります。

体重を維持することが重要な第二の理由は、  
CMTでは筋力低下から運動量が限られているため、  
一旦増えてしまった体重を運動により減量するこ  
とが極めて困難であるということです。日々自分の  
体重を測定する習慣をつけ、食べ過ぎや間食の取  
りすぎに注意をすることがとても大切だといえま  
しょう。

#### 4) リハビリテーション

翌日に疲労をおこさない程度の軽い運動療法は、  
筋力維持に役立つ可能性があります。週3回24週  
のリハビリテーションプログラムに参加すること  
により、膝関節伸筋力の改善と大腿筋力の自覚症  
状の改善がみとめられたとの報告があります<sup>7)</sup>。水  
の中での運動や軽い水泳などが、関節などにと  
っても負担が少なくよいのではないかと考えられ  
ますが、プールの中での運動以外でも、関節に負  
担のかからない軽い運動であればよろしいかと思  
います。

疾患の経過を本質的に変えることはできなく  
ても、日々の生活に運動療法を組み込むことで、  
疾患の進行以上の悪化を抑えたり、病初期では  
減量効果も期待できるのではないかと考えます。

#### 5) 神経障害を悪化させる薬剤を避ける

CMTは、四肢筋力低下によりADLが著しく傷  
害される疾患ではありますが、心肺や腹部臓器  
などが特に侵されるということはなく、天寿を  
全うすることができます。しかし、他の内科疾  
患に罹患した場合、疾患に応じてさまざまな薬  
剤が使用されることになります。薬剤の中には、  
使用することにより末梢神経障害が悪化する  
ものがあり、CMTの患者さんでは特に使用を  
避けた方がよい薬剤があることを知っておく  
ことが大切です。

特に抗腫瘍薬であるビンクリスチンやシス  
プラチン・タキソール・サリドマイド・ベルケ  
ード、抗不整脈薬のアミオダロン、HIV治療  
薬のジダノシン・ザルシタピン・サニルブジ  
ン、ハンセン病治療薬のダブソンなどが、  
CMTの症状を悪化させる可能性のある薬  
剤として有名です。詳細は下記のホーム  
ページを参照してください ([http://www.charcot-marie-tooth.org/med\\_alert.php](http://www.charcot-marie-tooth.org/med_alert.php))。

## 最後に

欧米に比べると我が国では、CMTに対する一  
般の方、医療従事者の認知がまだ十分ではな  
いと考えられますが、最近CMTの患者会の  
ホームページが立ち上げられました (<http://www.j-cmt.org/>)。今  
後こうしたCMT患者会の活動や神経内科医  
その他の医療関係者の働きかけを通じて、  
CMT患者さんの福利厚生や治療法の開  
発が進むことが強く望まれます。

#### 文 献

- 1) Sahenk Z et al. : NT-3 promotes nerve regeneration and sensory improvement in CMT1A mouse models and in patients. *Neurology* 65:681-689, 2005.
- 2) Sereda MW et al. : Therapeutic administration of progesterone antagonist in a model of Charcot-Marie-Tooth disease (CMT-1A). *Nature Medicine* 12:1533-1537, 2003.
- 3) Passage E et al. : Ascorbic acid treatment corrects the phenotype of a mouse model of Charcot-Marie-Tooth disease. *Nat Med* 10:396-401, 2004.
- 4) Khajavi M, Shiga K, et al. : Oral curcumin mitigates the clinical and neuropathologic phenotype of the Trembler-J mouse: a potential therapy for inherited neuropathy. *Am J Hum Genet* 81:438-453, 2007.
- 5) Khajavi M et al. : Curcumin treatment abrogates endoplasmic reticulum retention and aggregation-induced apoptosis associated with neuropathy-causing myelin protein zero-truncating mutants. *Am J Hum Genet* 77:841-850, 2005.
- 6) Pareyson D et al. : A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of long-term ascorbic acid treatment in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A (CMT-TRIAL): the study protocol. *Pharmacol Res* 54: 436-441, 2006.
- 7) Lindeman E et al. : Strength training in patients with myotonic dystrophy and hereditary motor and sensory neuropathy: A randomized clinical trial. *Arch Phys Med Rehabil* 76:612-620, 1995.
- 8) Young P et al. : Treatment for Charcot-Marie-Tooth disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2008 iss 1 CD006052.



## Polymyositis with Atypical Pathological Features Associated with Thymic Carcinoma

Yumiko Azuma, Kensuke Shiga, Ryotaro Ishii, Tatsuyuki Yamaguchi, Fumitoshi Niwa and Masanori Nakagawa

---

### Abstract

---

A 66-year-old man was admitted for progressive proximal weakness and myalgia in his shoulder girdles without skin lesions. A muscle biopsy showed infiltration of inflammatory cells, degeneration of muscle fibers, and perifascicular atrophy. Remarkably, MHC-I antigen was expressed in the muscle membrane and most of the inflammatory cells were CD8-positive, suggesting that class-I antigen-dependent cytotoxic T-cells played a crucial role in the muscle pathology, which supported a diagnosis of polymyositis rather than dermatomyositis. Magnetic resonance imaging of his chest revealed two mediastinal tumors, which were extirpated and diagnosed as thymic carcinoma. The muscle weakness was completely recovered after the operation and subsequent administration of oral prednisolone. Postoperative clinical improvement and decline of serum creatinine kinase suggested a paraneoplastic nature of the polymyositis in this patient.

**Key words:** polymyositis, thymic carcinoma, extended thymectomy, steroid, perifascicular atrophy

(Inter Med 48: 163-168, 2009)

(DOI: 10.2169/internalmedicine.48.1136)

---

### Introduction

---

Thymic carcinoma is a relatively rare mediastinal tumor of epithelial origin that is distinct from thymoma in terms of its histopathological properties including nuclear atypia and the potential for metastasis (1, 2). There have been some case reports of thymic carcinoma complicated with inflammatory myopathies, however, such cases have almost always occurred with dermatomyositis (3-9), wherein the direct link between malignancy and dermatomyositis has been addressed.

Dermatomyositis, polymyositis, and inclusion-body myositis are three distinct classes of inflammatory myopathies, each of which has unique clinical, histopathological, and immunological properties. Dermatomyositis results from a microangiopathy affecting skin and skeletal muscle, wherein activation of complement leads to lysis of endomysial capillaries and muscle ischemia (10), frequently giving rise to perifascicular atrophy. In contrast, in polymyositis and inclusion-body myositis, clonally expanded CD8-positive cytotoxic T cells invade muscle fibers that express

MHC class I antigens (11, 12), leading to necrosis of muscle fibers via the perforin pathway. From the clinical aspect, approximately thirty percent of patients with dermatomyositis harbor malignant disorders (13, 14), while in polymyositis the link between myopathy and malignancy has often been disputable.

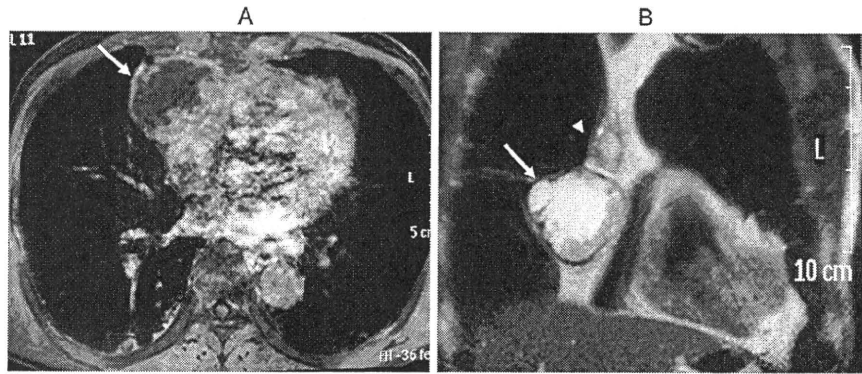
Here we present a patient with polymyositis complicated with thymic carcinoma. Of interest, the muscle biopsy showed fiber atrophy in a perifascicular fashion, however, further immunohistochemical analysis revealed expression of MHC class I antigen on the muscle membrane and infiltration of CD8-positive cells in the endomysial space. Here, we discuss the unique combination of these pathological features and the clinical correlation between malignancy and muscle pathology in this case.

---

### Case Report

---

A 66-year-old man was admitted to our hospital for progressive muscle weakness and myalgia in his shoulder girdles. He had been well until five weeks prior to admission when he found it difficult to raise storm shutters with his



**Figure 1.** Magnetic resonance images of the chest. **A:** Axial plane of enhanced image after gadolinium administration. The arrow indicates an anterior mediastinal tumor with an irregular tumor wall protruding inward and containing a low-intensity inside. **B:** Coronal plane of the T2-weighted image. The arrow indicates the main nodule and the arrowhead shows a daughter nodule above the main nodule.

arms. One week later, he started to have difficulty walking up stairs and unscrewing bottle tops with his hands. Three weeks later myalgia gradually developed in his shoulder girdles. He was then referred to our department. He had a history of type C chronic hepatitis and bronchial asthma, both of which had been controlled by administration of ursodeoxycholic acid and inhalation of fluticasone propionate, respectively. On examination, his blood pressure was 120/60 mmHg and his heart rate was 90 beats per minute. His body temperature was 37.5°C. Coarse crackles were audible at the base of his lungs, while no rash was noted on his face and extremities including knuckles and patella during a careful inspection by a dermatologist. On neurological examination, Medical Research Council (MRC) scores were 4 in his bilateral deltoid, pectoralis major, supraspinatus, and wrist flexor muscles, and 3 in his infraspinatus and iliopsoas muscles. He also complained of mild myalgia in his shoulder girdles. Other neurological assessments were normal, including those of his cranial nerves, sensory function, and tendon reflexes.

His peripheral white blood-cell count was slightly elevated (11,000/mm<sup>3</sup>), and the results of his blood chemistry were as follows: lactate dehydrogenase (LDH) 1,168 IU/L, aspartate aminotransferase (AST) 430 IU/L, alanine aminotransferase (ALT) 496 IU/L, creatinine kinase (CK) 7,517 IU/L, and aldolase 200 IU/L. The value of his serum anti-Jo 1 antibody was markedly increased to 390 U/mL (normal range <10 U/mL), whereas that of his serum Mi-2 antibody was within the normal range. Other myositis-specific antibodies were not investigated.

A needle electromyography in the right deltoid muscle revealed that most of the patient's voluntary muscle activities were comprised of motor units with short duration and low amplitude. Early recruitment was also observed with minimal muscle contraction. Fibrillation potentials and positive sharp waves were frequently recorded at rest. These findings were summarized as myogenic changes with concomitant active denervation. The repetitive supramaximal stimulation test showed no waning response in the left trapezius muscle

with 3 Hz stimulation. Tension test was also negative.

A chest X-ray revealed a space-occupying lesion in the patient's mediastinum, which was later discerned as a well-circumscribed irregular nodule (size: 55×45 mm) by chest magnetic resonance imaging (MRI) together with an additional daughter nodule located above the main nodule (Fig. 1A, B). The main nodule was comprised of an irregular tumor wall protruding inward and low-intensity substance inside.

A muscle biopsy was performed in the patient's left biceps brachii. The Hematoxylin and Eosin staining section revealed a moderate variation in fiber size, including perifascicular atrophy (Fig. 2A). Numerous necrotic and basophilic fibers were noted and myophagia was also seen in places. Inflammatory cells infiltrated into perimysium and endomysium, but not into endomysial vessels. C5b9, a pathological hallmark of membrane attack complex, was expressed in the muscle membrane in the perifascicular area as well as in degenerating muscle fibers (Fig. 2B), but not around endomysial vessels. Unexpectedly, MHC class I antigen was extensively expressed on most of the muscle membrane (Fig. 3C). In addition, more than half of the inflammatory cells in the endomysium were CD8-positive and CD4-negative (Fig. 3A, B). These immunological features and the lack of dermatological presentation led us to diagnose him as having polymyositis rather than dermatomyositis.

The possibility of a paraneoplastic myopathy was raised, which prodded us to extirpate the tumors before administration of a corticosteroid. The two mediastinal tumors were surgically resected by extended thymectomy. Macroscopically, tumors were filled with chocolate-colored necrotic liquid and were encapsulated with a fibrous membrane (Fig. 4A). The tumor was diagnosed as thymic carcinoma that was comprised of three distinct neoplastic components; squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, and basaloid cell carcinoma (Fig. 4B, C, and D, respectively). Muscle strength in the deltoid and iliopsoas muscles was gradually improved and the value of serum CK was decreased to

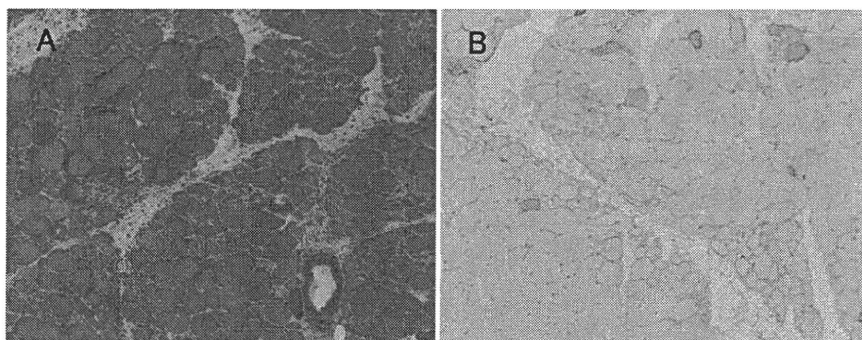


Figure 2. Muscle biopsy specimen from the left deltoid muscle. A: A Hematoxylin and Eosin stained section revealed interstitial edema, infiltration of inflammatory cells, degeneration of muscle fibers, and perifascicular atrophy. B: Immunohistochemistry using the anti-C5b9 antibody showed positive immunostaining of C5b9 in the muscle membrane in the perifascicular area as well as in some degenerating fibers. Scale bar=50 micrometers.

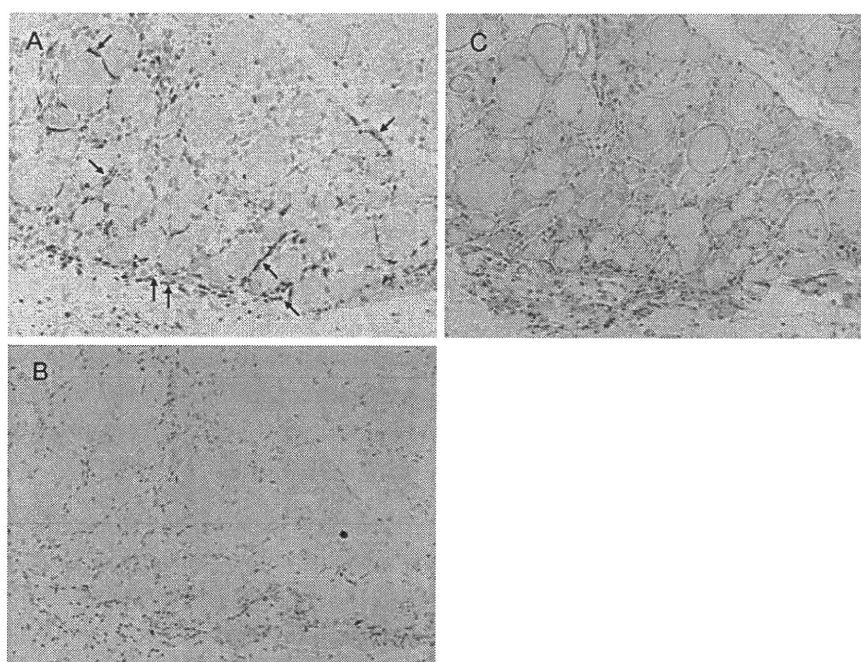


Figure 3. Immunological features in muscle pathology. A: anti-CD8; arrows indicate CD8-positive lymphocytes. B: anti-CD4; no CD4-positive cells were noted. C: anti-MHC-I. The MHC-I was expressed on all muscle fibers (C), and most of the inflammatory cells invading the fibers were CD8 positive (A) and CD4 negative (B).

1,727 IU/L on the fourth day after the operation (Fig. 5). The serum CK level and the muscle strength then reached a plateau on the tenth postoperative day when oral administration of prednisolone was initiated at the dose of 50 mg per day. The muscle strength and the serum CK value subsequently improved, both of which completely normalized in two months. The value of serum anti-Jo 1 antibody also decreased to 10 U/mL six months after the operation. Interestingly, in retrospect, the value of serum LDH was 217 IU/L (normal <243 IU/L) two months before the presentation of muscle weakness, implying that there was probably no discernible muscle pathology at that time point.

---

## Discussion

---

An increased relative risk for malignant tumors has been reported in patients with inflammatory myopathies, especially those with dermatomyositis (15, 16). The complication of cancers in dermatomyositis has been estimated to be approximately 30% in two independent surveys (13, 14), whereas the co-occurrence of cancers in polymyositis has sometimes been challenged. For instance, one nation-wide survey in Japan suggested that the association between polymyositis and cancers may be ten times less frequent than that between dermatomyositis and cancers (17).

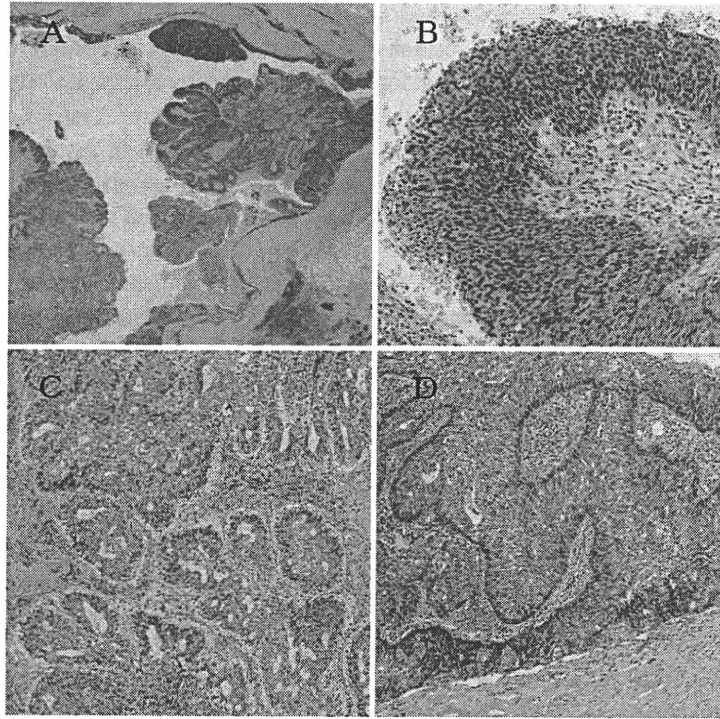


Figure 4. Surgically-resected specimen of the thymic tumor. A: A macroscopic section of the mediastinal tumor. The Hematoxylin and Eosin staining section included the following three different histopathologies (B-D): B: squamous-cell carcinoma, C: adenocarcinoma, and D: basaloid-cell carcinoma.

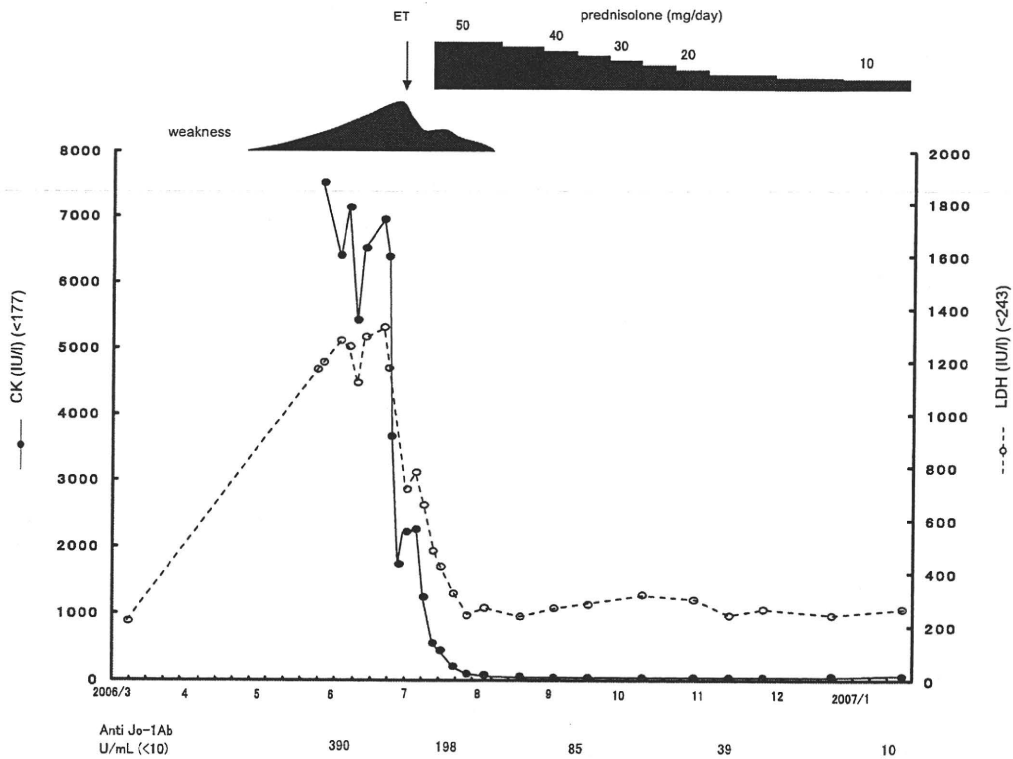


Figure 5. Clinical course of the patient. The serum value of creatine kinase (CK) and lactate dehydrogenase (LDH) decreased after the extended thymectomy and the subsequent administration of oral prednisolone. In retrospect, the serum LDH was within normal range two months before the presentation of the muscle weakness. ET=extend



Here, we reported a patient with polymyositis who had a concomitant thymic carcinoma. A possible causal relationship between the two conditions is suggested in this case for the following two reasons. First, by simply extirpating the thymic carcinoma, the value of serum CK decreased from 7,517 to 1,727 IU/L and his muscle strength has substantially improved from MRC score 3 to 4 in his iliopsoas muscles (Fig. 5), although he needed subsequent administration of oral prednisolone for full recovery. Second, the serum value of LDH, another indicator of muscle injury, was within the normal range two months before the presentation of the muscle symptoms (Fig. 5), suggesting the pathologic process in the skeletal muscles had subsequently started probably as the thymic carcinoma increased in size. The recent onset of muscle pathology and the favorable response of tumor resection for polymyositis indicate that the paraneoplastic mechanism has probably influenced the development of muscle pathology in this patient.

A unique characteristic of the muscle pathology in this case was an unexpected combination of perifascicular atrophy (Fig. 2A) and the expression of the CD8/MHC-1 complex (Fig. 3A, C). The former finding has been generally regarded as a morphological consequence of endomysial microangiitis resulting from complement activation (10), rendering dermatomyositis as a possible diagnosis. The latter immunological findings, clearly indicated that class-I antigen-dependent cytotoxic T cells played a crucial role in its pathogenesis (11, 12), suggesting polymyositis as a reasonable diagnosis. Therefore, we infer that polymyositis would be a more plausible diagnosis for this patient for the following two reasons.

First, the current working diagnostic criteria for inflammatory myopathies stipulate that primary inflammation by the CD8/MHC-1 complex and absence of a skin rash lead to the diagnosis of "definite" polymyositis (18). Secondly, our case lacked two cardinal features of dermatomyositis, i.e., morphological evidence of angitis and invasion of CD4-positive T cells. In addition, careful examination by a dermatologist did not reveal any skin rash in this patient. We thus concluded that dermatomyositis would be a less plausible diagnosis in our case, although the muscle pathology had two atypical features of polymyositis, i.e., perifascicular atrophy and complement activation.

First, we theorize that the perifascicular atrophy seen in our case probably did not represent microangiitis, the putative cause of perifascicular atrophy; firstly because inflammatory cells infiltrated primarily into endomysium and perimysium but not around the vasculature; secondly because C5b9, the membrane attack complex (MAC), was deposited mainly in degenerating muscle fibers along the perifascicular areas and not in the capillaries. It is true that perifascicular atrophy is observed more frequently in patients with dermatomyositis (19), however, seven percent of patients with polymyositis have been reported to have typical perifascicular atrophy (20). Of note, another study showed that approximately thirty percent of patients with polymyositis and

concomitant neoplasm have perifascicular fiber atrophy (21), which may suggest a possible link between malignant tumors and the morphological changes in this class of patients, although the mechanisms remain to be elucidated.

Second, activation of the complement system seen in our case (Fig. 2B) is not a typical finding in polymyositis, however, MAC deposition in muscle fibers has been reported in a portion of inflammatory myopathies, in fifty percent of the cases of fascioscapulohumeral dystrophy and merosin-positive congenital muscular dystrophy (22). We figure that complement activation in muscle fibers may represent non-specific findings of muscle-fiber injury in various classes of myopathies, including muscular dystrophies and inflammatory myopathies.

Thymic carcinoma is a relatively rare mediastinal carcinoma of epithelial origin that is distinct from thymoma in the following aspects: 1) it has a cellular atypia, 2) it has lost its capacity to induce lymphocytes, and 3) it can metastasize to remote regions (1, 2). To date, there have been eight cases with thymic carcinoma that were complicated with inflammatory myopathies, however, seven such cases had dermatomyositis (3-9) and only one patient had polymyositis (23); the latter case being diagnosed at autopsy. At the other end of the spectrum, there have been many case reports of patients with polymyositis complicated with thymoma (24). In relation to collagen diseases, thirty to forty percent of patients with thymoma have myasthenia gravis, five to ten percent involve erythropenia, five percent have polymyositis (24), one percent have Hashimoto thyroiditis, and 0.9 percent have Sjögren syndrome (25). Of interest, the patients with thymic carcinoma and inflammatory myopathies were also complicated with other immunological diseases, such as Hashimoto thyroiditis and Sjögren syndrome (4). The thymus is a central immunological organ for immune tolerance, playing a critical role in T-cell maturation and its apoptotic pathways. The perturbation of this immunological center, either benign or malignant, may result in various collagen-vascular diseases including polymyositis. Atypical morphological and immunological features in the muscle pathology may reflect that perturbation of the immune system to some extent.

In summary, we report a patient with polymyositis complicated with thymic carcinoma, whose serum CK value and muscle weakness were substantially improved by simply extirpating the mediastinal tumors. The favorable response to the surgical procedure and the perifascicular muscle pathology sometimes observed in polymyositis with malignancy may suggest a paraneoplastic etiology of polymyositis in this patient.

## References

1. Shimosato Y, Kayama T, Nagai K, Suemasu K. Squamous cell carcinoma of the thymus. An analysis of eight cases. *Am J Surg Pathol* **1**: 109-121, 1977.
2. Yokoi K, Usami N, Uchiyama M. Thymoma and thymic cancer. *Geka Chiryō* **96**: 354-358, 2007 (in Japanese).
3. Fong PH, Wee A, Chan HL, Tan YO. Primary thymic carcinoma and its association with dermatomyositis and pure red cell aplasia. *Int J Dermatol* **31**: 426-428, 1992.
4. Kurisu S, Nagata H, Yokote K, Yamate N. Thymic carcinoma associated with Sjögren syndrome, Hashimoto's disease and dermatomyositis; a case report. *Nippon Kokyūki Geka Gakkai Zasshi* **8**: 52-55, 1994 (in Japanese, Abstract in English).
5. Ochiai Y, Fujita Y, Uehara T, et al. A case of dermatomyositis complicated with thymic carcinoma. *Nippon Hifuka Gakkai Zasshi* **110**: 200, 2002 (in Japanese) (Abstract).
6. Kogure Y, Numao T, Okada S, et al. A case of dermatomyositis complicated with thymic carcinoma. *Ryumachi* **38**: 246, 1998 (in Japanese) (Abstract).
7. Kagaya M, Saga K, Kamada A, et al. Dermatomyositis associated with thymic carcinoma. *Rinsho Hifuka* **58**: 441-444, 2004 (in Japanese).
8. Saito Y, Miyamoto H, Sakao Y, et al. A resection case of dermatomyositis complicated with thymic carcinoma. *Proceedings of the Japanese Lung Cancer Society Lung Cancer* **45**: 200, 2005 (in Japanese) (Abstract).
9. Sato F, Kato N, Sasamoto S, et al. A case of dermatomyositis complicated with thymic carcinoma. *Nippon Kyōbu Geka Gakkai Zasshi, The 134th Japanese Association for Thoracic Surgery, Kanto-Ko-Shin-Etsu Chapter 25*, 2005 (in Japanese) (Abstract).
10. Kissel JT, Mendell JR, Rammohan KW. Microvascular deposition of complement membrane attack complex in dermatomyositis. *New Engl J Med* **314**: 329-334, 1986.
11. Karpati G, Pouliot Y, Carpenter S. Expression of immunoreactive major histocompatibility complex products in human skeletal muscles. *Ann Neurol* **23**: 64-72, 1988.
12. Arahata K, Engel AG. Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies. III: Immunoelectron microscopy aspects of cell-mediated muscle fiber injury. *Ann Neurol* **19**: 112-125, 1986.
13. Hidano A, Kaneko K, Arai Y, Kikuchi R. Survey of the prognosis for dermatomyositis, with special reference to its association with malignancy and pulmonary fibrosis. *J Dermatol* **13**: 233-241, 1986.
14. Bonnetblanc JM, Bernard P, Favor J. Dermatomyositis and malignancy. A multicenter cooperative study. *Dermatologica* **180**: 212-216, 1990.
15. Sigurgeirsson B, Lindelöf B, Edhag D, Allander E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population based-study. *N Engl J Med* **326**: 363-367, 1992.
16. Zantos D, Zhang Y, Felson D. The overall and temporal association of cancer with polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* **21**: 1855-1859, 1994.
17. Shinojima H, Nonami E, Ikegami F, Takasu Y, Takei H, Saito H. Dermatomyositis complicated with malignancy. *Hifuka No Rinsho* **19**: 743-752, 1977 (in Japanese).
18. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *The Lancet* **362**: 971-982, 2003.
19. Engel, Andrew G, Clara Franzini-Armstrong. *Myology*. 3rd ed. McGraw-Hill, New York, 2004: 724.
20. Serratrice G, Schiano A, Pellissier JF, Pouget J. 135 cases of polymyositis. *Rev Neurol (Paris)* **142**: 906-917, 1986 (in French, Abstract in English).
21. Peiffer J, Bähr M. Anomalies in perifascicular muscle fibers as a differential diagnostic criterion. I. Perifascicular atrophy in inflammatory myopathies. *Clin Neuropathol* **6**: 123-132, 1987.
22. Spuler S, Engel AG. Unexpected sarcolemmal complement membrane attack complex deposits on nonnecrotic muscle fibers in muscular dystrophies. *Neurology* **50**: 41-46, 1998.
23. Le Marc'hadour F, Martins Ramos J, Pasquier B, Pasquier D, Couderc P. Association of thymus carcinoma, Hashimoto's thyroiditis and polymyositis. *Anatomoclinical case with autopsy findings. Ann Pathol* **9**: 355-359, 1989 (in French, Abstract in English).
24. Ago T, Nakamura M, Iwata I, et al. Dermatomyositis associated with invasive thymoma. *Intern Med* **38**: 155-159, 1999.
25. Souadjian JV, Enriquez P, Silverstein MN, Pepin JM, Minn R. The spectrum of diseases associated with thymoma. Coincidence or syndrome? *Arch Intern Med* **134**: 374-379, 1974.



