

当院にて施行した筋生検症例のレビュー

日本赤十字社和歌山医療センター 脳神経内科部

山下 博史 *Hirofumi Yamashita*, 神辺 大輔 *Daisuke Kambe*,
成宮 悠爾 *Yuji Narumiya*, 三浦 聖史 *Satoshi Miura*

はじめに

筋疾患は、皮膚筋炎をはじめとする「炎症性筋疾患」、骨格筋の壊死・再生を主とする遺伝性筋疾患である「筋ジストロフィー」、そしてミトコンドリア病等のその他のミオパチーに大別される。一般的に炎症性筋疾患では、ステロイドをはじめとする免疫治療が奏功するが、なかには治療抵抗性の疾患もある。一方、筋ジストロフィーは、現時点では原因治療ができないものが多いが、2020年には、デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対して日本で初めて実用化されるエクソン・スキップ治療薬が製造販売の承認をうけるなど、疾患によっては原因治療が可能になりつつある。

診断については、例えばトリプレット病の一つである筋強直性ジストロフィーは、特徴的な臨床症状から疑うことが容易であり、筋生検を施行せずに遺伝子診断で診断が確定する。一方、多くの筋疾患は確信をもって臨床診断ができるほどの特徴やマーカーをもっていないため、的確な診断と適切な治療のためには筋生検が必要となる。

本稿の目的は、当院での筋生検症例をレビューし、今後の筋疾患診療の参考となる有用な情報を提供することである。

(令和3年1月18日受付)(令和3年2月8日受理)
連絡先：(〒640-8558)

和歌山市小松原通四丁目20番地
日本赤十字社和歌山医療センター
脳神経内科部

山下 博史

方法・対象

患者の臨床情報を電子カルテで取得可能な、2009年から2020年に当科より筋病理診断を依頼した症例を全例抽出した(他科より依頼されているが、当科が診療に関与している症例を一部追加)。筋病理診断は、原則として当院病理部に依頼しているが、特に特殊免疫染色や遺伝子診断等が必要な症例は、国立精神神経医療研究センターにも解析を依頼した。

結果

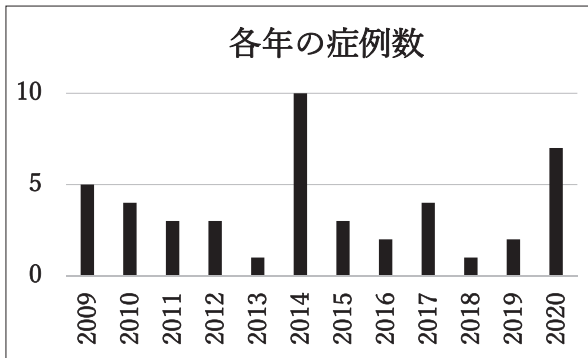
対象となる12年間の筋生検症例数は、46例(男性24例、女性22例)であった。筋生検は、2018年までは主に形成外科、2019年以降は整形外科に施行頂いた。

毎年筋生検を施行しており年平均3.75例であったが、年によりややばらつきが見られた(図1)。

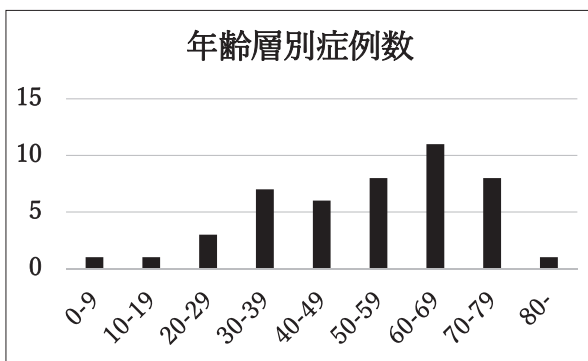
筋生検時の年齢層別症例数では、30歳代から70歳代が最も多かった(図2)。

生検を施行する筋肉の部位は、筋力・MRI/CT画像・針筋電図等を総合して決定するが、筋萎縮による脂肪化部位は避ける。筋肉量や生検しやすさを考慮し、上肢は上腕二頭筋、下肢は大腿四頭筋が最多であるが、その他の筋でも筋生検が施行された(図3a, b)。

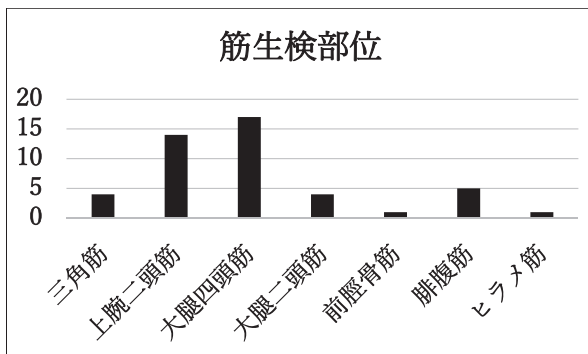
当科初診時から筋生検までの日数については、筋生検前に「炎症性筋疾患」疑いの症例は26例で中央値が14.5日、「炎症性筋疾患以外」の筋ジストロフィーやミオパチー疑いの症例は



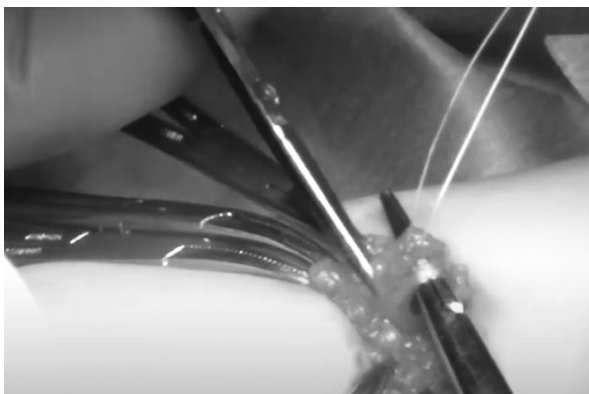
【図 1】



【図 2】



【図 3 a】



【図 3 b】

目的の筋肉を取り出す場面（1-1.5cm x 0.8-1 cm 位の検体を採取；国立精神・神経医療研究センターの公開ビデオより転載）

20 例で中央値が 91 日であり、炎症性筋疾患では、可及的早期の診断確定から治療導入が必要であることを反映して実行されていた。

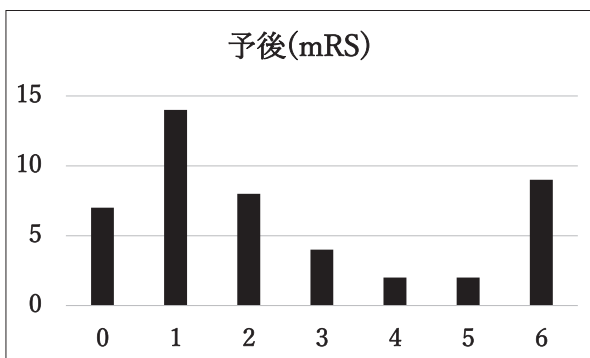
筋生検による確定診断を（表 1）に示す。炎症性筋疾患が最多の 26 例（56%）でその半分の 13 例が皮膚筋炎であった。続いて筋ジストロフィー 4 例、先天性ミオパチー 3 例、ミトコンドリア病 2 例、代謝性ミオパチー 1 例の順であった。筋生検前に「炎症性筋疾患」疑いであった 26 例中、23 例（88%）が皮膚筋炎、多発性筋炎、免疫介在性壊死性ミオパチー等の炎症性筋疾患であり診断的中率は高かった。残り 3 例は神経原性疾患等の診断となった。一方、筋生検前に「炎症性筋疾患以外」疑いであった 20 例中、17 例は診断のカテゴリーは変わらなかったが、3 例が炎症性筋疾患（免疫介在性壊死性ミオパチー 2 例、抗ミトコンドリア M2 抗体陽性ミオパチー 1 例）であった。

【表 1】

疾患カテゴリー	疾患名	症例数
炎症性筋疾患	皮膚筋炎	13
	多発性筋炎	5
	免疫介在性壊死性ミオパチー	4
	封入体筋炎	1
	抗ミトコンドリア M2 抗体陽性ミオパチー	1
	筋サルコイドーシス	1
	分類不能筋炎	1
筋ジストロフィー	肢体型筋ジストロフィー	2
	ベッカー型筋ジストロフィー	1
	縁どり空胞を伴う遠位型ミオパチー	1
先天性ミオパチー	ネマリンミオパチー	2
	筋原線維性ミオパチー	1
ミトコンドリア病	MELAS	1
	MERRF	1
代謝性ミオパチー	極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症	1
その他	神経原性疾患・診断困難例・他科疾患等	10
合計		46

治療に関しては、46例中26例でステロイド単独ないし、他の免疫抑制剤や免疫グロブリンとの組み合わせで治療開始となっていた。

予後に関して、修正ランキン・スケール (modified Rankin Scale ; mRS) で日常生活が自立しているスコア2以下が29例(63%)と多いものの、死亡例(スコア6)も9例(19%)認められた(図4)。死亡した9例の診断の内訳は、4例が皮膚筋炎(内3例が悪性腫瘍合併)、2例が免疫介在性壊死性ミオパチー、2例がミトコンドリア病、1例が末梢神経障害であった。筋障害を反映するマーカーであるCK(クレアチン・キナーゼ)の各症例のピーク値は、中央値で1,118 IU/L、最小は24 IU/L、最大は58,400 IU/Lであったが、mRSで表される機能予後とは相関を認めなかった。



【図4】mRS(modified Rankin Scale)

- 0：無症状
- 1：症状あるが、活動は以前と変わりなく可能
- 2：活動に制限あるが、日常生活は自立している
- 3：何らかの介助を要するが、歩行は自立している
- 4：歩行・日常動作に介助が必要
- 5：寝たきりで、常時の介助が必要
- 6：死亡

考 察

亜急性に四肢筋力低下が進行し、血液検査でCKが上昇する場合の鑑別疾患の筆頭には、炎症性筋疾患が挙がるため、迅速に筋生検を施行し、治療反応性は個別の疾患により様々であるが、ステロイドを中心とした治療を開始する。

一方、緩徐に進行性する慢性経過の四肢筋力低下でCK値もそれほど上昇しない場合には、

筋ジストロフィーや先天性ミオパチー等のステロイド等での抗炎症治療の適応がない、又は急がない非炎症性筋疾患が疑われるため筋生検を遅らせがちとなる。今回の46例の解析で、筋生検前には「炎症性筋疾患以外」を疑っていたが、生検後に「炎症性筋疾患」に分類された症例が3例存在し、2例が免疫介在性壊死性ミオパチー(初診から筋生検までの日数が738日と602日)、1例が抗ミトコンドリアM2抗体陽性ミオパチー(同814日)であった。この2疾患は近年、慢性進行性の経過をとる筋ジストロフィー類似の臨床像を呈し、筋病理でもリンパ球浸潤等の炎症性変化が目立たない、「炎症性筋疾患」として注目されている¹⁾。ステロイドでの治療可能性があることから、慢性ミオパチーと考えられる症例でも、早期の筋生検を積極的に施行すべきと考えられた。免疫介在性壊死性ミオパチーの特異抗体として、抗signal recognition particle(SRP)抗体と抗3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase(HMGCR)抗体が報告されており、その測定は診断上重要である。又、抗ミトコンドリアM2抗体陽性ミオパチーの特異抗体として抗ミトコンドリアM2抗体(原発性胆汁性胆管炎でも高率に検出される)があり、診断の確定していない慢性ミオパチーでは測定すべきである。

確定病名に1例含まれる代謝性ミオパチーは、運動時や空腹時に横紋筋融解を繰り返す25歳の症例で、平時はCKは正常ながら、横紋筋融解時のピークのCKが最大の58,400 IU/Lであった。運動時に横紋筋融解を繰り返す場合、代謝性ミオパチーが疑われるが、5分程度の短時間の強度の運動で症状が出現する場合は糖原病が疑われ、長時間の低強度の運動で症状が出現する場合(∵動員エネルギーが糖から脂肪に変化)は、脂肪酸酸化異常が疑われる。生検筋の免疫染色から最終的に遺伝子診断にて極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症の診断が確定した。その後の適切な生活指導により、入院が必要となる重篤な横紋筋融解の再発を認めていない²⁾。

まとめ

筋疾患の診療において筋生検は極めて重要な検査である。生検部位は、放射線診断科にMRIやCTを撮影頂いて診断いただいたコメントをもとに決定する。筋生検は、形成外科(2018年まで)、整形外科(2019年以降)に施行をお願いし、手術室では看護師さんの協力を頂いている。得られた筋検体の解析は病理診断科に依頼し、確定診断をして頂いている。炎症性筋疾患では、多くの場合リウマチ科の助言も頂きながら進めていく。筋疾患の診療は、部門横断的な協力の上に成り立っていて、各部門への感謝の念に堪えない。

免疫治療の適応になりにくいと考えられがちな慢性ミオパチーの症状を呈する症例から、治療可能な免疫介在性壊死性ミオパチーや抗ミトコンドリア M2 抗体陽性ミオパチー等の疾患概念が確立されてきている。確定診断がなされていない筋疾患は、早期の筋生検を施行すべきである。

謝辞：筋生検の写真の転載許可を頂いた国立精神・神経医療研究センターに深謝いたします。

参考文献

- 1) 西川 敦子, 西野 一三. 壊死性ミオパチーの筋病理
神経治療 2016;33:622-626
- 2) Fuseya Y, Sakurai T, Miyahara J et al. Adult-onset Repeat Rhabdomyolysis with a Very Long-chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency Due to Compound Heterozygous ACADVL Mutations. Intern Med. 2020 Nov 1;59(21):2729-2732.