

症例報告

発症後6か月で死亡した免疫介在性
壊死性ミオパチーの1例川岸 直樹* 浦田 浩一* 長嶋 光樹*
楯 秀貞* 高橋 裕樹**A case of 6 months survival from the onset of
the immune-mediated necrotizing myopathyNaoki KAWAGISHI, Koichi URATA, Mitsugi NAGASHIMA
Hidesada TATE, Hiroki TAKAHASHI**Key words :** immune-mediated necrotizing myopathy —
rhabdomyolysis — muscle biopsy

要 旨

症例は、80歳代男性。202X年X月に歩行困難となり当院受診。入院時検査所見でCK 4952IU、両側上肢下肢ともMMT4程度であり立位保持は可能であった。電解質、甲状腺機能正常、膠原病の各種抗体検査で異常値なし、画像所見で特記すべきものなかった。家族の意向で当院での精査、治療を希望されたため、入院1カ月後左大腿四頭筋の筋生検を施行。国立精神神経センターで免疫介在性壊死性ミオパチーの診断を得た。ステロイド治療開始したが血清CK値の正常化は得られず、入院4カ月目からは嚥下困難となり、6カ月目に死亡した。

はじめに

免疫介在性壊死性ミオパチー (IMNM, immune-mediated necrotizing myopathy) は、筋肉細胞に対する免疫機構による直接的または間接的な自己免疫反応によって引き起こされるものと考えられている。IMNMは、2004年に固有の病型として初めて確立された比較的新しい疾患概念である¹⁾。本疾患は、一般的には18歳以上で発症し、亜急性、潜行性に近位筋優位の筋力低下が起きる。CK値の上昇、悪性腫瘍、膠原病の合併など他の炎症性筋疾患と類似するため²⁾、筋生検をしないとIMNMの診断には至らない。そのため、2004年以前に筋生検をされていないIMNMが、多発筋炎に包括されていたと考えられている。IMNMで陽性となる自己抗体としては、抗 signal recognition particle (SRP) 抗体と抗3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase

(HMGCR) 抗体がある。本邦での抗SRP抗体と抗HMGCR抗体のIMNMに対する陽性率は、それぞれ39%と26%とする報告がある³⁾。今回、抗SRP抗体、抗HMGCR抗体共に陰性であり、血清電解質正常で、スタチン内服歴もなかったIMNMを筋生検により診断し、ステロイド治療にもかかわらず、発症6か月で死亡した症例を経験したので報告する。

症 例

患者：80歳代男性。

主 訴：歩行困難。

現病歴：202X年X月に歩行困難となり当院受診。受診1週間ほど前から全身倦怠感を自覚していた。来院時意識清明、両側上肢下肢ともMMT4程度であり立位保持は可能であった。構音障害はなかった。当院は前年5カ月前に発熱外来を受診していたが、歩行障害などはなかった。

既往歴：他院で1年ほど前からドネペジル塩酸塩3mg/日、ピオフィェルミン錠6錠/日の処方を受けていたが、認知症の診断経緯は不明であった。

*今金町国保病院 総合診療科

**札幌医科大学 免疫・リウマチ内科

〒049-4308 北海道瀬棚郡今金町字今金17-2 川岸 直樹

受付日：2022年3月31日 受理日：2022年6月8日

家族歴：特記すべきこと無し。血縁者に筋肉疾患の病歴無し。

生活歴：1日20本，42年の喫煙歴。

受診時現症：身長151cm，体重52.8kg，BMI 23.2kg/m²，体温37.0℃。血圧148/69mmHg，脈拍数78/分（整）。呼吸回数15回/分，経皮的酸素分圧96%（室内空気）。意識清明。瞳孔不同なく，対光反射，眼球運動に異常は認められなかった。結膜に貧血あり，黄染はなく，頸部リンパ節の腫脹はなかった。胸部では心音，呼吸音ともに異常無く，腹部は平坦，軟で，圧痛なく，肝脾腫は認められなかった。両上肢両下肢ともMMT4，膝蓋筋腱，アキレス腱の腱反射は正常，病的反射なし，皮膚感覚に異常なく，筋萎縮は顕著ではなかった。

入院時血液検査所見（表1）：WBC 5600/μL，Plt 15.1万/μL，Hb 9.9g/dL 貧血を認めた。生化学では，CRP 0.12mg/dL，T-Bil 0.4mg/dL，D-Bil 0.1mg/dL，AST 129IU/L，ALT 134IU/L，γ-GTP 8IU/L，ALP 164IU/L，LDH 635IU/Lと異常が認められた。HBs抗原陰性，抗HCV抗体陰性であった。CK 4952IUと著明に上昇していた。電解質は，Na 142mEq/L，K 4.0mEq/L，Cl 108mEq/L，Ca 4.1mEq/Lであり，血清カリウム値は正常であった。血清Cr 0.7mg/dL，BUN 16.7mg/dLで腎機能は正常範囲，尿定性所見では，タンパク1+，潜血3+であった。動脈血ガス分析では，PH 7.50，PaO₂ 91mmHg，PaCO₂ 35mmHg，HCO₃⁻ 27.3 mmol/L，BE 4.1mmol/Lでアシドーシスはなかった。甲状腺機能検査では，TSH 2.43μIU/mL，freeT4 1.04ng/dLで正常範囲内であった。脂質では，中性脂肪 94mg/dL，総コ

レステロール 163mg/dL，LDL コレステロール 117mg/dLと正常範囲内であった。

内服薬：ドネペジル塩酸塩 3mg/日，ビオフェルミン錠 72mg/日。

心電図：洞調律，異常なし。

頭部CT検査：頭部に腫瘍なし。

胸部CT検査：軽度の肺気腫性変化あり。胸腹水無し。両側副腎近傍に腫瘍無し。肝臓は表面平滑，肝内胆管の拡張無く，腫瘤も無し。脾腫無し。骨盤腔内に明らかな腫瘤性病変は認めなかった。

臨床経過：全身倦怠感，食欲不振があったため，入院直後から維持液1000ml/日を開始した。ドネペジル塩酸塩による横紋筋融解症の報告があったため服用中止した⁴⁾。長谷川式認知スケールは10点であった。家族の意思により遠方での精査，治療は困難とのことで，当院での検査，治療の方針となった。混合性結合組織病，皮膚筋炎，多発性筋炎などの自己免疫性疾患，悪性腫瘍を考慮し，抗核抗体，抗Jo-1抗体，抗ARS抗体，抗U1-RNP抗体，抗T1F1r抗体，抗Mi-2抗体，MPO-ANCA，CEA，CA19-9，CPKアイソザイム，CH50，C3，C4，抗HTLV-1抗体，抗ミトコンドリアM2抗体など測定したが，特異的なものはなかった。入院後2週間経過してもCKは4000IU程度で低下なく，両上肢両下肢ともMMT4～3と筋力も低下傾向であった。握力は右8.9kg，左6.3kgであった。横紋筋融解症の診断のため，国立精神神経センターに凍結保存した筋生検検体を送付することにした。生検試料の取り寄せ，搬送の準備に若干の時間を要し，筋生検は入院後6週目に行った。局所麻酔下に筋力低下の進行した左大腿四頭筋から皮膚，筋膜を10cm程開創し筋生検した。同時に抗SRP抗体，抗HMGCR抗体も採血し東京へ送付した。

筋生検での診断は，免疫介在性壊死性ミオパチーで抗SRP抗体，抗HMGCR抗体はどちらも陰性であった（図1）。

結核菌IFN-γ/QFTが陽性であったが，胸部CTで結核感染の所見なく，喀痰培養も陰性であったことから，ステロイド治療を開始した。プレドニゾロン50mg/日で

表1 入院時検査所見

血算	生化学	感染症
WBC 5600 /μL	TP 6 g/dL	HBs抗原 陰性
Neu 58.8 %	Alb 2.8 g/dL	抗HCV抗体 陰性
Lym 29.1 %	T-Bil 0.4 mg/dL	TPLA 陰性
RBC 288 ×10 ³ /μL	D-Bil 0.1 mg/dL	
Hb 9.9 g/dL	LDH 635 IU/L	尿（定性）
Hct 29 %	AST 129 IU/L	タンパク 1+
MCV 100.7 μm ³	ALT 134 IU/L	糖 陰性
MCH 34.4 Pg	γ-GTP 8 IU/L	潜血 3+
MCHC 34.1 %	ALP 164 IU/L	比重 1.030
Plt 15.1 ×10 ³ /μL	LAP 31 IU/L	
	ChE 128 IU/L	動脈血ガス分析
脂質	CK 4952 IU	PH 7.50
T-Cho 163 mg/dL	s-AMY 80 IU	PaCO ₂ 35 mmHg
TG 94 mg/dL	BUN 16.7 mg/dL	PaO ₂ 91 mmHg
HDL 29 mg/dL	s-Cr 0.7 mg/dL	HCO ₃ ⁻ 27.3 mmol/L
LDL 117 mg/dL	eGFR 79.8 mL/min/1.73m ²	BE 4.1 mmol/L
	UA 6.7 mg/dL	
FBS 76 mg/dL	Na 142 mEq/L	甲状腺機能
HbA1c 5.4 %	K 4.0 mEq/L	TSH 2.43 μIU/mL
CRP 0.12 mg/dL	Cl 108 mEq/L	FT4 1.04 ng/dL
	Ca 4.1 mEq/L	

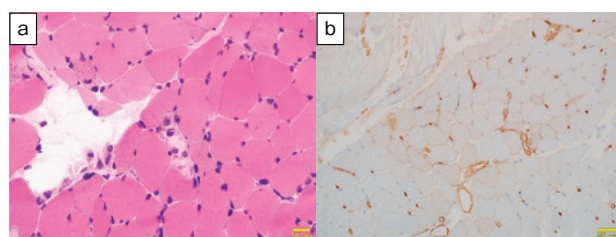


図1 筋病理所見

a：HE染色。活動性の筋線維壊死・再生変化を反映した所見。

b：抗HLAクラスI抗体。軽度～中程度の強度で発現。

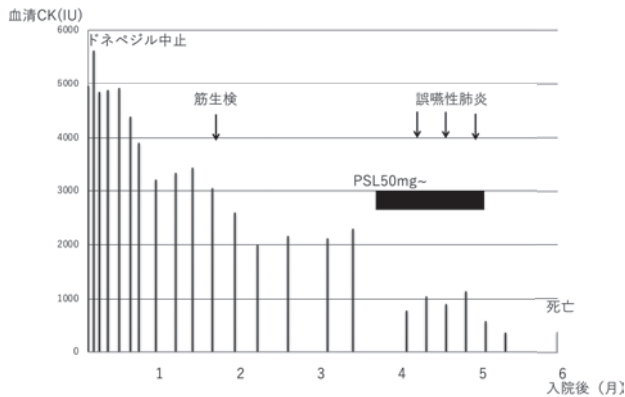


図2 入院中の臨床経過

開始し、2週毎に10mg減量、30mg/日からは5mgの減量とした。プレドニゾロン開始後1週間でCK 784IUまで改善したが、その後は1000IU前後で推移した(図2)。高CK血症による腎機能悪化は無く、尿一般検査も入院後は正常化した。

入院4カ月経過した頃から、嚥下困難となり食事中止したが、3回ほど誤嚥性肺炎になった。6カ月目には発声もままならなくなり、入院後182日目に永眠された。

考 察

当院のような遠隔地小規模病院においては、希少疾患の診断には難渋するが、高齢者のみの家族では、遠方への移動が困難であり、当院での診断・治療を希望される場合がある。今回の症例は、当院での筋生検を国立精神神経センターに送ることで診断し得た免疫介在性壊死性ミオパチーの1症例であった。低カリウム血症を伴った横紋筋融解症については、当院でも経験があったが⁵⁾、今回の症例は電解質異常が無く、侵襲的な検査を手術室がない施設で施行し診断しえた。

横紋筋融解症については、厚生労働省が平成18年に「重篤疾患別対応マニュアル 横紋筋融解症」として注意喚起している⁶⁾。頻度として多いものは、HMG-CoA還元酵素阻害薬、フィブラート系高脂血症治療薬、ニューキノロン系を主体とする抗生物質、抗精神病薬・抗パーキンソン病薬、麻酔薬・筋弛緩剤、低カリウム血症などの電解質異常を来す医薬品などが挙げられている。今回の症例では、1年ほど前から他院でドネベジル塩酸塩を処方されていたが、この薬剤にも横紋筋融解症の報告があり⁴⁾、入院直後に中止した。しかし、高CK血症は改善しなかったため、自己免疫性疾患の各種マーカー、悪性疾患、感染症など、当院で検査しうるものを提出したが診断には至らなかった。最終的には筋生検を当院で施行し、凍結標本として東京の国立精神神経センターに送って「免疫介在性壊死性ミオパチー」と診断していただいた。医療保険適応外ではあったが、抗SRP抗体、

抗HMGCR抗体も測定し、陰性の結果を得た。

免疫介在性壊死性ミオパチーは、免疫学的異常を背景として、組織学的に活動性の筋線維壊死・再生変化を主体とする疾患群である。通常、筋線維壊死を反映して、血清CK値は高値となり、MRI所見では炎症に伴う浮腫を反映してびまん性で比較的軽度の筋内高信号を認め、亜急性の経過で近位筋優位の筋力低下をきたす⁷⁾。慢性に経過した症例では、臨床的に筋ジストロフィーとの鑑別が困難な場合がある。当院にはMRIが無いため、高信号領域を狙って筋生検をしたわけではないが、筋力低下が著しかった大腿部から摘出した。

治療については、大規模な臨床研究などは存在しないが、副腎皮質ステロイドとmethotrexateを初期治療に使用することが一般的である⁸⁾。しかし、報告の大部分が抗SRP抗体陽性例と抗HMGCR抗体陽性例とに分けて論じており、本症例のように両方陰性であった症例に対して有効な治療法があるのかは不明である。本症例では、prednisoloneを使用し一時的に血清CK値が改善したが、その後嚥下障害による誤嚥性肺炎を併発したため、それ以上の免疫抑制剤の投与を控えざるを得なかった。他の治療薬としては、azathioprine, mycophenolate mofetil, tacrolimus, cyclosporine, cyclophosphamideなどの報告がある⁹⁾。上記に加えrituximab, 免疫グロブリン療法などが有効であったとする報告もある¹⁰⁾。高CK血症に対しては、腎保護のための十分な補液や、急性腎不全発症時の急性血液浄化療法も必要になる。本症例に関しては、腎保護のため十分な補液で対応した。家族の希望により気管切開・人工呼吸器管理等はしなかったが、高齢者の多い遠隔地での希少疾患への対応は、都市部とは異なる社会的背景が存在し、世界標準の治療が困難な場合がある。

ま と め

抗SRP抗体、抗HMGCR抗体共に陰性、血清電解質正常、スタチン内服歴もない免疫介在性壊死性ミオパチーを筋生検により診断した。ステロイド治療にもかかわらず、発症6カ月で死亡した。遠隔地小規模病院においても希少疾患の診断は可能であり、患者・家族のニーズにあった医療を提供することが肝要である。

文 献

- 1) Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, et al. 119th ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis. *Neuromuscul Disord.* 2004; 14: 337-345.
- 2) Basharat P, Christopher-Stine L. Immune-

- Mediated Necrotizing Myopathy : Update on Diagnosis and Management. *Curr Rheumatol Rep.* 2015 ; 17 : 72.
- 3) Watanabe Y, Uruha A, Suzuki S, et al. Clinical features and prognosis in anti-SRP and anti-HMGCR necrotizing myopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016 ; 87 : 1038-1044.
- 4) Ali T, Schleret TR, Rely BM, et al. Adverse effects of cholinesterase inhibitors in dementia, according to the pharmacovigilance databases of the United States and Canada. *PLoS One.* 2015 ; 10 : e0144337. doi : 10. 1371/journal. pone. 0144337
- 5) 川岸直樹, 森アツテイラ, 原田猛, ほか. 低カリウム性四肢麻痺に高CK血症を合併した1例. *日病総合診療医会誌.* 2019 ; 15 : 506-511.
- 6) 厚生労働省. 重篤疾患別対応マニュアル 横紋筋融解症. 平成18年10月. <https://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/10/dl/s1019-4d8.pdf>
- 7) 斎藤良彦, 西野一三. 筋炎・壊死性ミオパチーの筋病理 筋炎と筋ジストロフィーは病理で鑑別できるか. *BRAIN NERVE.* 2021 ; 73 : 147-159.
- 8) 村田顕也. 壊死性ミオパチーの臨床特徴と治療・予後. *神経治療.* 2016 ; 33 : 627-632.
- 9) Fernandez IP, Casal-Dominguez M, Mammen AL. Longitudinal Course of Disease in a Large Cohort of Myositis Patients With Autoantibodies Recognizing the Signal Recognition Particle. *Curr Rheumatol Rep.* 2018 ; 20 : 21.
- 10) Allenbach Y, Benveniste O, Stenzel W, et al. Immune-mediated necrotizing myopathy : clonical features and pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol.* 2020 ; 16 : 689-701.