

症例報告

スピルリナ（サプリメント含有成分）の摂取後に発症した
広範な皮膚症状をともなった炎症性筋疾患の1例

今野 卓哉¹⁾ 梅田 能生¹⁾ 梅田麻衣子¹⁾
河内 泉²⁾ 小宅 睦郎¹⁾ 藤田 信也^{1)*}

要旨：症例は49歳女性である。スピルリナ（サプリメント含有成分）を摂取した数日後に顔面から両上肢・体幹へと拡大する浮腫性紅斑が出現した。2カ月後にスピルリナを中止した後も皮疹は増悪し、5カ月後に筋力低下と筋原性酵素の上昇をみとめ、当科に入院した。筋生検では、多数の壊死線維と好酸球の浸潤をみとめ、免疫染色では血管周囲にCD20陽性B細胞の集簇をみとめた。副腎皮質ステロイドとシクロフォスファミドを併用し、症状は改善した。スピルリナはtumor necrosis factor (TNF)- α の産生を促進するなどの免疫刺激作用を有し、これにより皮膚症状をともなった炎症性筋疾患の発症がうながされた可能性があると考えられた。

（臨床神経 2011;51:330-333）

Key words：スピルリナ，サプリメント，炎症性筋疾患，好酸球，tumor necrosis factor- α

はじめに

炎症性筋疾患として皮膚筋炎(dermatomyositis: DM)、多発筋炎や封入体筋炎などが知られている。その病因は不明であるが、何らかの自己免疫機序が関与しているとされる。今回われわれは、スピルリナ（サプリメント含有成分）が発症に関与したと推測されるDM類似の皮膚症状をともなった炎症性筋疾患の症例を経験した。スピルリナをふくむサプリメントを摂取し、DMを発症した白人女性の類似症例が報告されており¹⁾、注意を喚起する必要があると考え報告する。

症 例

患者：49歳，女性

主訴：顔面・体幹・両上肢の皮疹

家族歴，既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：2009年1月中旬よりサプリメントの摂取を開始した。1月下旬より顔面に掻痒感をともなう浮腫性紅斑が出現し、その後、体幹・両上肢へと拡大した。3月初旬にサプリメントの摂取を中止した。しかし皮疹は改善せず、6月下旬に近医皮膚科を受診し、中毒疹のうたがいで当院皮膚科を紹介受診した。CKの上昇もありDMがうたがわれ、6月某日に当科を紹介受診し、精査加療目的に入院した。

入院時現症：身長160cm，体重64kg，血圧140/82mmHg，

体温36.9度，顔面・前胸部・背部・両側腹部・両上肢に色素沈着をともなう浮腫性紅斑を広範にみとめた(Fig. 1)。紅斑は掻痒感をともない，両上肢から手指にかけて浮腫をみとめた。両眼瞼部に紫紅色の浮腫性紅斑(Heliotrope斑)があり，手指関節背面には紫紅色の角化性紅斑(Gottron徴候)をみとめた。

神経学的所見：意識は清明で，脳神経には異常はなかった。徒手筋力テストで頸部屈筋と左上肢近位筋に4レベルの筋力低下をみとめた。筋の把握痛や自発痛はなく，Gowers徴候は陰性であった。小脳性運動失調はなく，感覚系，自律神経系に異常をみとめなかった。腱反射は四肢で左右差なくやや亢進していたが，病的反射はなかった。

検査所見：血液検査では白血球4,400/ μ l(好酸球2.0%)，赤血球522 \times 10⁴/ μ l，血色素14.7g/dlと好酸球増多や貧血はみとめなかった。生化学ではCK 1,268IU/l，AST 90IU/l，ALT 67IU/l，LDH 357IU/l，Aldolase 22.2U/lと筋原性酵素の上昇をみとめ，KL-6 576U/mlと軽度上昇していた。CRPは陰性で，電解質，腎機能は正常であった。血清学的には免疫グロブリンおよび補体系は正常で，リウマチ因子は陰性であった。抗核抗体は2,560倍と陽性であったが，抗Jo-1抗体をふくめ各種特異自己抗体は陰性であった。体幹部CT検査で，両肺胸膜下に軽度の間質性肺炎をみとめたが，悪性腫瘍をうたがわせる病変はなかった。上部消化管内視鏡検査および婦人科的検査でも悪性腫瘍は見つからず，各種腫瘍マーカーは正常範囲であった。針筋電図では上腕二頭筋，手指背側骨間筋，大腿外

*Corresponding author: 長岡赤十字病院神経内科〔〒940-2085 長岡市千秋2丁目297-1〕

¹⁾長岡赤十字病院神経内科

²⁾新潟大学脳研究所神経内科

(受付日：2010年7月2日)



Fig. 1 Dermatologic findings.

Erythematous skin rash with edema and pigmentation, spreading to large parts of the body.

側広筋、前頸骨筋で低振幅・多相性、持続時間の短縮といった筋原性所見をみとめた。右前腕の皮膚生検では、基底細胞層の液状変性、真皮上層の浮腫および真皮浅層血管周囲に単核球主体の細胞浸潤をみとめた。左上腕二頭筋の筋生検では、筋周膜は浮腫状で、筋周膜・筋内膜に炎症細胞浸潤をみとめた。筋線維は全体に径が小さく、壊死線維を多数みとめ、perifascicular atrophy (PFA) は明らかでなかった (Fig. 2a)。炎症細胞はリンパ球に混じて好酸球を比較的多数みとめた (Fig. 2b)。免疫染色では、筋周膜を主体として一部筋内膜に CD4 陽性 T 細胞をみとめ (Fig. 2c)、血管周囲に CD20 陽性 B 細胞の集簇をみとめた (Fig. 2d)。広範な皮疹と体幹・四肢近位筋優位の筋力低下をみとめ、筋原性酵素上昇をともない、皮膚・筋の病理組織から DM 類似の皮膚症状をともなった炎症性筋疾患と診断した。

入院後経過：副腎皮質ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン 1g/日×3日間）を開始し、翌日から掻痒感と前腕の浮腫が軽減した。CK は治療前 3,806IU/l まで上昇していたが、パルス療法後に 1,944IU/l まで減少した。後療法として経口プレドニゾロン (PSL) 60mg/日から投与を開始したが、ふたたび CK が 3,327IU/l まで上昇し、四肢近位筋の筋力が 4 程度まで低下し、ベッドから起き上がるのに努力を要するようになった。このためステロイドパルス療法 2 クール目を施行し、シクロフォスファミド 100mg/日を追加した。その後、浮腫性紅斑、両上肢の浮腫は著明に改善し、CK の改善とともに筋力も回復した。治療開始 1 カ月後には、CK 196IU/l、KL-6 358U/ml といずれも正常化した。入院第 50 病日に独歩で退院した。

考 察

本症例は、サプリメントの摂取開始から数日後に浮腫性紅斑が出現し、2 カ月後にサプリメントを中止した後も皮疹は増悪し、5 カ月後に筋力低下が出現した。広範な浮腫性紅斑に加え、体幹・四肢近位筋の筋力低下と筋原性酵素の上昇をみ

とめた。DM にみとめられる Heliotrope 斑や Gottron 徴候はあったが、顔面・体幹・両上肢には通常の DM でみられるよりも広範な皮疹をみとめた。また、筋生検では PFA は明らかでなく、多数の壊死線維と好酸球の浸潤をみとめ、免疫染色で血管周囲に CD20 陽性 B 細胞の集簇をみとめた。臨床像は DM に類似したが、広範な皮疹と多数の壊死線維の存在からサプリメントによる中毒性障害との鑑別は困難と考えられ、皮膚症状をともなった炎症性筋疾患と診断した。

好酸球の関連する筋疾患として、好酸球性筋膜炎²⁾や好酸球性筋炎³⁾が鑑別に挙げられるが、本症例では末梢血の好酸球の増多はみとめなかった。また、筋膜炎で一般的にみとめられる四肢の皮膚硬結もなく、広範な浮腫性紅斑をともなったことから、臨床的に鑑別できると考えられた。病理学的にも、筋組織への浸潤細胞は好酸球のみならず CD4 陽性細胞を多数みとめることから、好酸球性筋炎とことなると思われた。

本症例における好酸球の存在はサプリメントに対するアレルギー反応を考えさせるが、サプリメント中止後も症状が増悪し、副腎皮質ステロイドで治療中にも増悪したことから、病態は単なるアレルギー反応だけではなく、サプリメントによって何らかの免疫異常がひきおこされ DM 類似の炎症性筋疾患を発症した可能性がある。Vasconcelos らは、3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A 還元酵素阻害剤であるシンバスタチンにより本症例と類似の DM 様症状を呈した症例を報告している⁴⁾。筋病理では PFA と好酸球浸潤をみとめ、シンバスタチン中止後も症状は改善せず、副腎皮質ステロイドにより症状の改善をみとめたことから、シンバスタチンにより免疫異常がひきおこされ、DM 様の病態を形成したと推測している⁴⁾。好酸球は細胞障害活性をもつ major basic protein などの顆粒蛋白の放出や、種々のサイトカイン産生によって炎症性筋障害に関与することから⁵⁾、サプリメントや薬剤の使用が好酸球動員の契機となって筋炎の病像を形成する可能性がある。

Lee らは、サプリメントの摂取により DM を発症した白人女性を報告している¹⁾。摂取開始から数日後に典型的皮疹で発症し、摂取中止後も改善せず、その約半年後に筋症状が出現しており、本症例と類似点が多い。この報告例で原因成分と推測されたスピリリナが、本症例のサプリメントにも含有されており、両者は同様の機序で炎症性筋疾患を発症した可能性がある。

スピリリナは、藍藻の一種で、蛋白質、ビタミンやミネラルが豊富であり、同じ藍藻の一種であるクロレラと並んで健康食品として扱われている（国立健康・栄養研究所ホームページ <http://hfnet.nih.go.jp/>）。生産量は世界で年間 1,000 トンを超え、世界中で汎用されている⁶⁾。貧困や飢餓に苦しむアフリカの子供たちへの栄養源として、スピリリナを提供することを活動目的とする国連の政府間機関も存在する。

一方、スピリリナは免疫刺激作用をもち、tumor necrosis factor (TNF)- α 、interleukin (IL)-1、IL-8 など各種サイトカインの産生をうながしたり、マクロファージや T 細胞・B 細胞を活性化する作用を有することが、動物実験で確認されてい

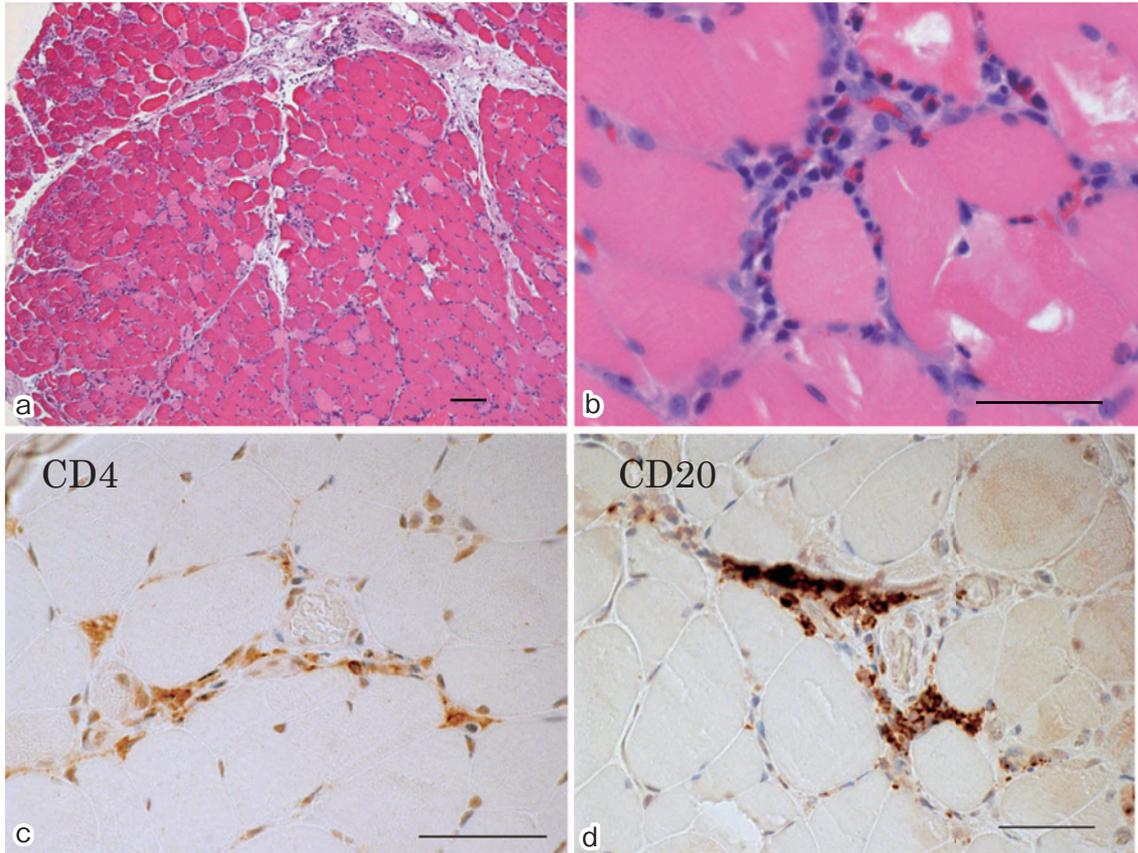


Fig. 2 Pathological findings.

Muscle biopsy indicates many necrotizing muscle fibers and the infiltration of mononuclear cells in the peri- and endomysium in a low power field (H-E, Bar = 100µm) (a). In a high power field, the infiltration cells reveals including a lot of eosinophils (H-E, Bar = 100µm) (b). Immunohistochemical staining shows the infiltration of CD4 positive cells in the peri- and endomysium and that of CD20 positive B cells in the perivascular regions (Bar = 50µm) (c) (d).

る⁶⁾⁷⁾. Grzanna らは、スピルリナを構成する高分子多糖類を投与することにより、ヒト単球性 THP-1 細胞において、TNF- α をはじめとする種々のサイトカインの発現が亢進することを報告している⁷⁾.

近年、DM をはじめとする炎症性筋疾患におけるサイトカインの関与が明らかにされつつある。中でも、TNF- α は直接に筋線維を障害するのみならず、IL-1, IL-6, IL-8, monocyte chemotactic protein-1 といった炎症性サイトカインの産生をうながしてリンパ球やマクロファージを活性化し、筋線維の萎縮を引き起こすなど、筋炎の病像形成に中心的役割を果たすと考えられている⁸⁾⁹⁾。白色人種においては、TNF- α 遺伝子のプロモーター領域-308A 多型と DM との関連を示唆する報告があり、この多型を有すると、何らかの刺激に応じて TNF- α の産生が亢進し、筋炎を発症すると考えられている¹⁰⁾¹¹⁾。前述の報告例でも、この多型の存在が確認されており、スピルリナの免疫刺激作用により TNF- α の産生が亢進して DM の発症をうながした可能性があると考えられた¹⁾。本邦において TNF- α -308A 多型と DM との関連は不明であるが、本症例においてもスピルリナの有する免疫刺激作用により DM 類似

の炎症性筋疾患の発症がうながされた可能性があると思われる。

スピルリナの使用後に、光線過敏症¹²⁾、薬剤性過敏症候群¹³⁾、横紋筋融解症¹⁴⁾、自己免疫性疾患である尋常性天疱瘡¹⁾ をきたした報告がある。スピルリナをふくむサプリメントは広く世間一般で使用されており、炎症性筋疾患をはじめとする自己免疫性疾患の発症の引き金となりうる点で注意が必要と考え報告した。

本症例は、第 191 回日本神経学会関東地方会 (2009 年 11 月 28 日、東京) にて発表した。

謝辞：本症例の筋病理診断をしていただきました新潟大学脳研究所病理学分野豊島靖子先生、皮膚病理診断をしていただきました長岡赤十字病院病理部薄田浩幸先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Lee AN, Werth VP. Activation of autoimmunity following use of immunostimulatory herbal supplement. Arch Dermatol 2004;140:723-727.
- 2) 泉浩太郎, 樋口逸郎. 好酸球増加を伴うびまん性筋膜炎. 日

- 本臨床 領域別症候群35 : 骨格筋症候群 (上巻). 2001. p. 354-357.
- 3) Kaufman LD, Kephart GM, Seidman RJ, et al. The spectrum of eosinophilic myositis. *Arthritis Rheum* 1993;36: 1014-1024.
 - 4) Vasconcelos OM, Campbell WW. Dermatomyositis-like syndrome and HMG-CoA reductase inhibitor (statin) intake. *Muscle Nerve* 2004;30:803-807.
 - 5) Cantarini L, Volpi N, Carbotti P, et al. Eosinophilia-associated muscle disorders: an immunohistological study with tissue localization of major basic protein in distinct clinicopathological forms. *J Clin Pathol* 2009;62:442-447.
 - 6) Khan Z, Bhadouria P, Bisen PS. Nutritional and therapeutic potential of *Spirulina*. *Curr Pharm Biotechnol* 2005;6: 373-379.
 - 7) Grzanna R, Polotsky A, Phan PV, et al. Immolima, a high-molecular-weight polysaccharide fraction of *Spirulina*, enhances chemokine expression in human monocytic THP-1 cells. *J Altern Complement Med* 2006;12:429-435.
 - 8) Efthimiou P. Tumor necrosis factor- α in inflammatory myopathies: pathophysiology and therapeutic implications. *Semin Arthritis Rheum* 2006;36:168-172.
 - 9) De Bleecker JL, Merie VI, Declercq W, et al. Immunolocalization of tumor necrosis factor- α and its receptors in inflammatory myopathies. *Neuromuscul Disord* 1999;9: 239-246.
 - 10) Chinoy H, Salway F, John S, et al. Tumor necrosis factor- α single nucleotide polymorphisms are not independent of HLA class I in UK Caucasians with adult onset idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology* 2007;46: 1411-1416.
 - 11) Werth VP, Callen JP, Ang G, et al. Associations of tumor necrosis factor α and HLA polymorphisms with adult dermatomyositis: implications for a unique pathogenesis. *J Invest Dermatol* 2002;119:617-620.
 - 12) 大澤亨子, 船板陽子, 高井利浩ら. 健康食品含有成分スピルリナによる Persistent Light Reactor—シクロスポリン少量内服と UVA 少量連日照射の Combination 療法—。皮膚臨床 2000;42:467-471.
 - 13) 西尾大介, 伊豆邦夫, 戸倉新樹. スピルリナ製品による DIHS. 皮膚病診療 2004;26:995-998.
 - 14) Mazokopakis EE, Karefilakis CM, Tsartsalis AN, et al. Acute rhabdomyolysis caused by *Spirulina* (*Arthrospira platensis*). *Phytomedicine* 2008;15:525-527.

Abstract

A case of inflammatory myopathy with widely skin rash following use of supplements containing *Spirulina*

Takuya Konno, M.D.¹⁾, Yoshitaka Umeda, M.D.¹⁾, Maiko Umeda, M.D.¹⁾,
Izumi Kawachi, M.D.²⁾, Mutsuo Oyake, M.D.¹⁾ and Nobuya Fujita, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Nagaoka Red Cross Hospital

²⁾Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University

A 49-year old woman noticed her skin rash several days after taking supplements containing *Spirulina*, a planktonic blue-green alga. Her skin rash was spreading over large parts of her body, even after stop ingestion two months later. Five months later, she developed muscle weakness of neck flexor and left proximal upper extremity. On admission, creatine kinase (CK) was elevated to 1,268 IU/ml in the serum. A muscle specimen revealed many necrotizing muscle fibers and the infiltration of mononuclear cells in the peri- and endomysium including a lot of eosinophils. Immunohistochemical staining showed the infiltration of CD4 positive cells in the peri- and endomysium and that of CD20 positive B cells in the perivascular regions. She was diagnosed as having inflammatory myopathy with widely skin rash. Therapy with administration of prednisolone and cyclophosphamide followed by methyl-prednisolone pulse improved her clinical symptoms.

There is a similar report describing a case of dermatomyositis after ingestion of *Spirulina*, which is known to have immune-stimulating property such as accelerating tumor necrosis factor (TNF)- α production. Also, TNF- α single nucleotide polymorphisms (TNF-308A) was demonstrated to have strong association with onset of myositis in Caucasians. The use of *Spirulina* could result in inflammatory myopathy under some specific conditions.

(Clin Neurol 2011;51:330-333)

Key words: *Spirulina*, supplement, inflammatory myopathy, eosinophil, tumor necrosis factor- α