

## 抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎

清水 潤<sup>1)</sup>

要旨：筋炎の病態は単一ではなく、さまざまな病態機序を背景としてもつ多様な病態の集まりで、臨床像、組織所見の特徴、出現自己抗体により特徴づけられる。抗ミトコンドリア抗体 (Anti-mitochondrial antibodies; AMA) は原発性胆汁性肝硬変 (primary biliary cirrhosis; PBC) に特徴的な抗体である。PBC 合併または AMA 陽性筋炎は過去に 75 例の文献上の報告があり、自験例 24 例と合わせ臨床病理学的特徴を検討した。その結果、AMA 陽性筋炎の中には、慢性経過、筋萎縮、心筋障害、肉芽腫性炎症を持つ症例が高頻度にくまることが明らかになった。AMA 陽性筋炎は多様性がある筋炎の診断、治療、病態を考える上で重要な一群といえる。

(臨床神経 2013;53:1114-1116)

Key words：抗ミトコンドリア抗体、原発性胆汁性肝硬変、筋炎

## はじめに

筋炎は自己免疫機序による炎症で筋組織が破壊される病態であるが、病態機序は均一ではなく症例ごとに臨床像、検査所見、組織所見がさまざまである。臨床像は、皮疹をみとめる例、膠原病や間質性肺炎など他の臓器障害をとともう例、悪性腫瘍を合併する例、他の臓器障害や合併症もなく筋のみが障害される例などさまざまである。また、検査所見からは、近年さまざまな筋炎特異自己抗体が発見され、これらの抗体の中には筋炎の臨床像や治療反応性に強く関係するも明らかにされつつある。筋炎は単一の疾患ではなく、さまざまな病態の集まった症候群といえる。

抗ミトコンドリア抗体 (anti-mitochondrial antibody) は原発性胆汁性肝硬変 (primary biliary cirrhosis; PBC) に特徴的な自己抗体で PBC の約 95% において出現することが知られている<sup>1) 2)</sup>。以前より、血清中の抗ミトコンドリア抗体または PBC を合併した筋炎として、慢性経過、心筋障害、呼吸筋障害、骨格筋萎縮がめだつなど、通常の筋炎とは異なった臨床像を示す筋炎として症例報告がなされていた。本報告では過去の文献上の 75 例の報告と自験例 24 例の解析結果と紹介<sup>3)</sup>、抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎の特徴を概説する。

## 既報告例からみる抗ミトコンドリア抗体合併筋炎の特徴

1973 年に Sherlock らが PBC100 例中 1 例に炎症性筋疾患の合併を指摘し<sup>4)</sup>、1974 年に Uhl らがはじめて詳細に PBC 合併筋炎の症例を報告した<sup>5)</sup>。その後、PBC の診断基準は満たさなくとも、抗ミトコンドリア抗体が陽性の筋炎が報告され<sup>6) 7)</sup>、本抗体のみが合併する筋炎も存在することが指摘さ

れるようになった。現在の時点で PubMed および医学中央雑誌で検索すると 75 例 (会議録をふくむ) が報告されている。男女比は 11:64 で女性に多く、年齢は男性 57.6 ± 6.9 歳 (42 ~ 69 歳)、女性 52.3 ± 11.3 歳 (27 ~ 75 歳) であった。受診理由は筋症状 43、肝機能障害 23、不整脈 4、皮疹 2、呼吸不全 1、不明 2 の各症例数であった。また PBC 診断との時間関係は、同時 30 例、PBC が先行 28 例、筋炎が先行 14 例あり、神経内科以外に初診しフォローされている例も多かった。臨床像の特徴として、皮疹はみとめない例が多く (73/75 例)、無症候性の PBC 例が 51 例 (68%) であった。筋障害として 69 例で筋力低下、21 例で筋萎縮の記載があるが、内科の雑誌での報告も多く詳細が不明なものも多い。その他の合併疾患として多いものとしてシェーグレン症候群 8、強皮症 4、自己免疫性血小板減少 2、慢性甲状腺炎 2 の各症例数であった。CK 値は平均が 1,891 ± 2,677 IU/l (56 ~ 15,800) であり、200 IU/l 以下の症例も 3 例あった。65 例では抗ミトコンドリア抗体または抗ミトコンドリア M2 抗体のいずれかの抗体が陽性であり、4 例は陰性であったが肝生検病理像で PBC の診断がなされていた。心筋障害として不整脈を 17 例 (23%)、心筋障害 16 例 (21%) でみとめた。不整脈の種類としては、心房細動、心房粗動、心室性期外収縮、洞不全症候群、AV ブロック、心室性頻拍、左脚ブロックであり、植込み型除細動器、ペースメーカー、アブレーション治療など侵襲的な治療を受けた例が 5 例 (6%) 存在した。呼吸筋障害としては換気不全を 11 例 (15%) でみとめ、心臓・呼吸機能障害両方の合併例が 7 例 (9%) 存在した。

## 自験例からみる抗ミトコンドリア抗体合併筋炎の特徴

1999 年～2009 年まで自施設で病理診断をおこなった筋炎

<sup>1)</sup> 東京大学医学部附属病院神経内科 [〒 113-8655 東京都文京区本郷 7 丁目 3-1]  
(受付日：2013 年 5 月 30 日)

Table 1 抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎の特徴

## 〈疫学〉

筋炎全体の 11% (自験 212 例中 24 例)  
無症候性の原発性胆汁性肝硬変に合併することが多い  
原発性胆汁性肝硬変と合併せず抗体陽性のみのばあいもある  
中年女性に多い 男女比 9:15 ~ 1:6  
発症年齢 30 歳 ~ 70 歳

## 〈臨床的特徴〉

慢性経過の発症で緩徐進行  
筋症状以外に肝機能障害, 不整脈で発症する例もあり  
近位筋優位の筋力低下  
骨格筋萎縮がめだつ例が多い  
(とくに傍脊柱筋障害をとまうと脊椎前彎姿勢を示す)  
不整脈, 左室収縮機能障害, 呼吸筋障害例もある  
抗ミトコンドリア抗体または抗ミトコンドリア M2 抗体が陽性

## 〈組織所見〉

炎症をとまう慢性筋原性変化  
肉芽腫性変化をとまう例が存在 (CD4 優位リンパ球浸潤)

## 〈治療〉

ステロイド単剤での症状改善例が多い  
無治療経過中に不整脈・心伝導障害が出現, 悪化例あり

症例のうち, 血清がえられた連続症例 212 例で抗ミトコンドリア抗体の有無を検査し, 陽性例と陰性例の臨床病理像の差を解析した<sup>3)</sup>. 24 例 (11.3%) で抗体が陽性で, そのうち 7 例は PBC 合併, 17 例は PBC 非合併であった. 7 例の PBC 合併例のうち 3 例で PBC が筋炎に先行診断, 4 例で同時診断をうけていた. 24 例の男女比は 9:15 で発症年齢の平均は 54 ± 13 歳. 初発症状出現から診断までの期間は平均 20 ヶ月 (1 ~ 60 ヶ月), 13 例が 1 年以上の慢性経過の発症であった. 初発症状は, 筋症状が 18, 不整脈 2, 血清 CK 上昇 4 の各症例数であった. 神経所見は, 多く (23/24 例) が近位筋優位の筋力低下であったが, 13 例で筋萎縮をみとめ長期経過例の 3 例で傍脊柱筋の筋障害をみとめた. 血液 CK 値は 232 ~ 15,132 IU/l であった. 心臓合併症は 8 例で不整脈 (上室性頻脈 5 例, 心室性頻脈 2 例, AV ブロック 1 例) をみとめ, 6 例で心拍出率の低下 (<50%) をみとめた. 不整脈をみとめた 2 例ではカテーテルアブレーションによる治療をうけていた. 呼吸筋合併症として 6 例で肺活量が 80% 以下であり, 2 例では人工呼吸器をもちいた治療が行われていた. 筋病理では筋炎に合致する所見に加え, 15 例で間質の線維化をとまう慢性変化, 6 例で肉芽腫性炎症性変化をみとめ, そのうち 4 例では炎症細胞浸潤は CD4 陽性 T リンパ球が CD8 陽性リンパ球の浸潤より優位であった. 治療経過が追えた 15 例のうち 11 例が副腎皮質ステロイド (CS), 1 例がアザチオプリンで治療され, 少量 CS で治療された 1 例を除き 11 例で 3 ヶ月以内に CK は正常化し, 6 例で観察期間中に筋力の改善をみとめていた. 治療を拒否した 3 例の無治療例では 2 例で新たに不整脈を発症し, 1 例でペースメーカーが装着されていた.

## 抗ミトコンドリア抗体合併筋炎の特徴

上述した既報告 75 例の文献上での症例解析と自験例 24 例の解析の結果から, 抗ミトコンドリア抗体合併筋炎の特徴的な臨床像が浮かび上がってくる. すなわち, 慢性経過の発症で, 骨格筋萎縮 (とくに傍脊柱筋) をみとめ, 不整脈, 左室収縮機能障害, 呼吸筋障害をみとめる症例も存在し, 筋病理所見としては, 炎症性所見に加え慢性筋原性変化をみとめ, 肉芽腫性炎症性変化や CD4 優位リンパ球浸潤をみとめる. これらは, 通常によく遭遇する筋炎とことなる特徴である. 診断に際しては, 臨床病理所見からうたがいが, 抗ミトコンドリア抗体または抗ミトコンドリア M2 抗体の両方の測定をするのがよい. 治療においては, ステロイド単剤で改善をみとめる例が多いが, 無治療経過中に不整脈・心伝導障害が出現, 悪化する例が存在することは注意が必要である<sup>3) 7) 8)</sup>.

## 病態に関して

抗ミトコンドリア抗体は PBC に特徴的な抗体であるが, 抗体価と PBC の病勢との関係は知られておらず PBC の病態には抗体の作用よりも CD4 陽性 T リンパ球や CD8 陽性 T リンパ球の病態への関与が推定されている. 一方, PBC においては AMA 以外のさまざまな抗体が出現することが知られており<sup>9) 10)</sup> AMA 陽性筋炎の臨床病理学的特徴には, AMA と同時に存在する抗体が関係する可能性も推定される. AMA 陽性筋炎の頻度は多くはないが, 多様性がある筋炎の診断, 治療, 病態を考える上で重要な一群といえる.

※本論文に関連し, 開示すべき COI 状態にある企業, 組織, 団体はいずれも有りません.

## 文 献

- 1) Van de Water J, Cooper A, Surh C, et al. Detection of autoantibodies to recombinant mitochondrial proteins in patients with primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1989;320:1377-1380.
- 2) Miyakawa H, Tanaka A, Kikuchi K, et al. Detection of antimitochondrial autoantibodies in immunofluorescent AMA-negative patients with primary biliary cirrhosis using recombinant autoantigens. *Hepatology* 2001;34:243-248.
- 3) Maeda MH, Tsuji S, Shimizu J. Inflammatory myopathies associated with anti-mitochondrial antibodies. *Brain* 2012;135:1767-1777.
- 4) Sherlock S, Scheuer P. The presentation and diagnosis of 100 patients with primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1973;289:674-678.
- 5) Uhl GS, Baldwin JL, Arnett FC. Primary biliary cirrhosis in systemic sclerosis (scleroderma) and polymyositis. *Johns Hopkins Med J* 1974;135:191-198.
- 6) Mader R, Blake R, Keystone EC. Polymyositis associated with primary biliary cirrhosis. *J Rheumatol* 1991;18:1767-1768.
- 7) Simpson WG, Nickl NJ. Polymyositis associated with primary

- biliary cirrhosis. J Ky Med Assoc 1995;93:93-94.
- 8) Harada N, Dohmen K, Itoh H, et al. Sibling cases of primary biliary cirrhosis associated with polymyositis, vasculitis and Hashimoto's thyroiditis. Intern Med 1992;31:289-293.
- 9) Berg PA. The role of the innate immune recognition system in the pathogenesis of primary biliary cirrhosis: a conceptual view. Liver Int 2011;31:920-931.
- 10) Selmi C, Bowlus CL, Gershwin ME, et al. Primary biliary cirrhosis. Lancet 2011;377:1600-1609.

### Abstract

## Clinical and histopathological features of myositis associated with anti-mitochondrial antibodies

Jun Shimizu, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, University of Tokyo, Graduate School of Medicine

Anti-mitochondrial antibodies (AMA) are known to be characteristic markers of primary biliary cirrhosis (PBC). The association of PBC with myositis has been reported mainly as case reports, and comprehensive studies of the clinical and histopathological features of patients with myositis and AMAs or PBC have not been conducted thus far. We retrospectively reviewed 212 patients with inflammatory myopathies in our laboratory and found 24 patients with AMA-positive myositis (11%) (seven patients with PBC and 17 patients without PBC). The analysis of clinical and histopathological features revealed that myositis associated with AMAs frequently include patients with a clinically chronic disease course, muscle atrophy, cardiopulmonary involvement and granulomatous inflammation, regardless of the presence or absence of PBC. We also reviewed and analyzed the clinical features of previously reported patients. The analysis of 75 patients, which have been described in previous case reports including the ones of meeting abstracts, also showed the similar results about clinical features of myositis associated with AMAs and supported our findings. Our study suggests that myositis associated with AMAs form a characteristic subgroup.

(Clin Neurol 2013;53:1114-1116)

**Key words:** anti-mitochondrial antibodies, primary biliary cirrhosis, myositis

---