

症例報告

抗 PM/Sci-75 抗体が陽性であった封入体筋炎の 1 例

山本 真義^{1)2)*} 津崎 光司¹⁾ 井谷 公美³⁾
立花 直子¹⁾ 井上 学⁴⁾ 濱野 利明¹⁾

要旨：症例は 71 歳男性である。2008 年頃から左膝折れを自覚し転倒することが多くなった。その後、両下肢の筋力低下が緩徐に進行し、立ち上がる際に手すりが必要となったため、2014 年 11 月に入院した。四肢筋に MMT4 の筋力低下を認め、生化学検査で CK 304 IU/l と軽度高値であった。左上腕二頭筋生検で多数の縁取り空胞を認め、単核球の筋内鞘および非壊死筋線維内部への浸潤を伴っており封入体筋炎 (inclusion body myositis; IBM) と診断した。抗 PM/Sci-75 抗体が陽性であった。免疫グロブリン大量静注療法を行ったが一時的な筋力改善に留まった。自己免疫学的病態の関与を考察する上で抗 PM/Sci 抗体陽性 IBM の報告は稀であり重要と考えられた。(臨床神経 2020;60:264-267)

Key words：封入体筋炎、免疫グロブリン大量静注療法、筋炎自己抗体、PM/Sci

前 文

近年、封入体筋炎 (inclusion body myositis; IBM) に対する新規治療が期待されている一方で、免疫調節療法である免疫グロブリン大量静注療法 (intravenous immunoglobulin therapy; IVIg) の効果を認めたとする報告がある¹⁾。今回我々は IVIg で筋力改善が得られた抗 PM/Sci-75 抗体陽性 IBM の 1 症例を経験し、重要と考えられたので、報告する。

症 例

症例：71 歳男性

主訴：四肢筋力低下

既往歴：高血圧症、前立腺肥大症。

生活歴：飲酒は焼酎 1 合/day、喫煙なし。

現病歴：2008 年頃から左下肢で膝折れを自覚し転倒することが多くなった。その後、両下肢の筋力低下が緩徐に進行し、2012 年頃から手すりを持たないと立ち上がれなくなった。さらに両上肢にも筋力低下が拡がり、左手にレジ袋を持っている時に手指が伸展してしまうようになった。また、疲労時の両側下腿背面の筋痛を自覚するようになった。2014 年 11 月中旬に四肢筋力低下の精査目的に入院した。

入院時現症：身長 165 cm, 67 kg, 一般身体所見に特記な

し、手指硬化などの皮膚症状を認めなかった。意識清明、見当識正常、脳神経領域異常なし、握力：右 13 kg 左 9 kg, MMT (徒手筋力テスト)：三角筋/手関節伸筋群/上腕三頭筋/棘上筋/虫様筋/腓腹筋/足趾屈筋で 5/5, 小指外転筋/大臀筋/股関節内転筋群/股関節外転筋で 4+/4+, 上腕二頭筋/腕橈骨筋/手関節屈筋群/棘下筋/大胸筋/総指伸筋/短母指外転筋/短母指伸筋/長母指屈筋/浅指屈筋/腸腰筋/大腿四頭筋/ハムストリングス/足趾伸筋群で 4/4, 深指屈筋/前脛骨筋で 3/3, Mann 姿勢位不安定、歩行は動揺性で、Gowers 徴候が陽性であった。四肢深部腱反射は正常、感覚障害を認めず、Romberg 徴候は陰性であった。

検査所見：末梢血液像・生化学検査では、CK 値が 304 IU/l (正常対照 62~287 IU/l) と軽度高値であった。抗核抗体は蛍光抗体法で 40 倍であり、斑紋型および核小体型を呈した。アルドラーゼは 5.1 U/ml で正常であった。針筋電図検査では、右深指屈筋、前脛骨筋、大腿直筋で筋原性の変化がみられ、右前脛骨筋、大腿直筋では陽性鋭波もみられた。MRI では、左上腕二頭筋、上腕三頭筋、大腿直筋、前脛骨筋が異常高信号を呈した (Fig. 1)。左上腕二頭筋の筋生検で、筋線維の大小不同、炎症細胞の筋内鞘および・非壊死筋への浸潤、多数の縁取り空胞を認めた (Fig. 2A~E)。Perifascicular atrophy はなかった。免疫組織学的染色では HLA-ABC 染色で筋線維膜上の発現亢進を認めた (Fig. 2F)。少数の CD8 陽性細胞 (Fig. 2G)

*Corresponding author: 関西電力病院 [〒 553-0003 大阪府大阪市福島区 2 丁目 1-7]

¹⁾ 関西電力病院脳神経内科

²⁾ 公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院脳神経内科

³⁾ 関西医科大学神経内科

⁴⁾ 大阪市立総合医療センター脳神経内科

(Received September 2, 2019; Accepted December 24, 2019; Published online in J-STAGE on March 31, 2020)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001363

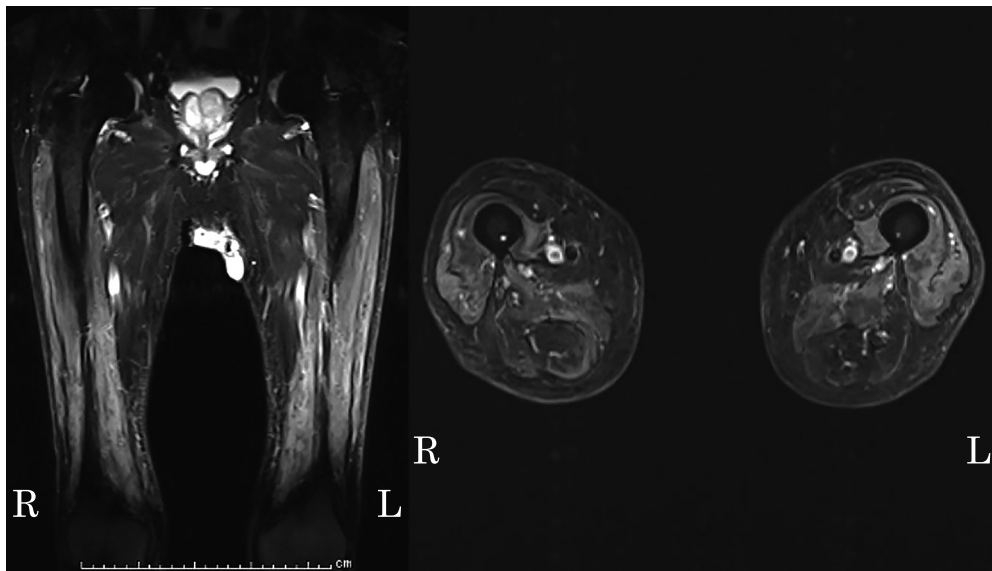


Fig. 1 MRI of the bilateral thighs.

The left image shows a coronal section at 1.5 T (T_2 -weighted imaging with short T_1 inversion recovery: TR, 4,800 ms; TE, 79 ms), and the right shows an axial section at 1.5 T (T_2 -weighted imaging with short T_1 inversion recovery: TR, 5,300 ms; TE, 72 ms). R = right side. L = left side. Increased signal intensity in the images of the bilateral quadriceps and hamstrings was observed.

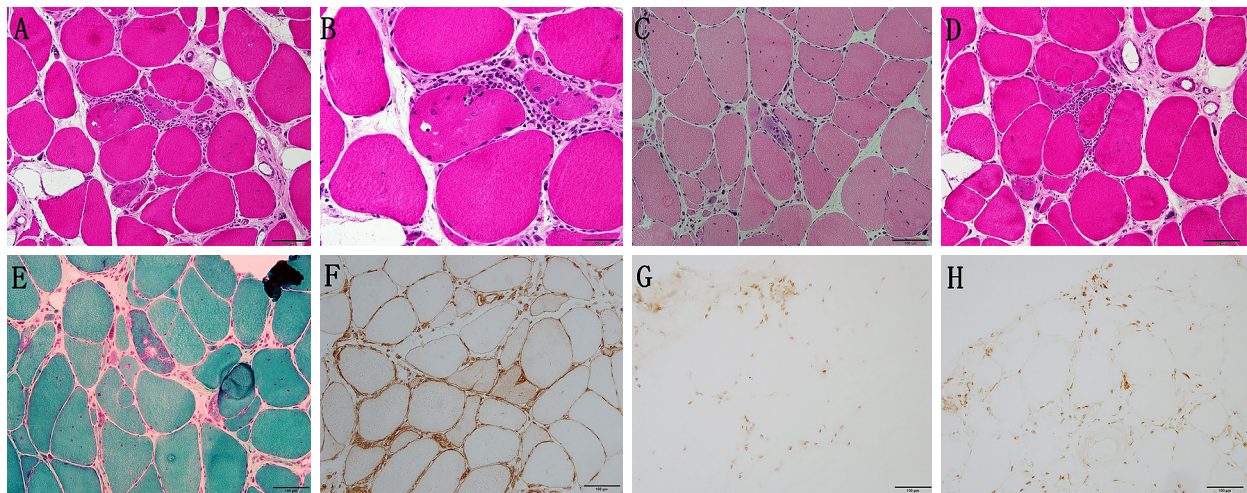


Fig. 2 Muscle biopsy of the left biceps brachii.

Sections stained with hematoxylin and eosin (HE) (A–D). Sections stained with modified Gomori's trichrome (mGT) (E), and immunohistochemical staining of the sections (F, G, H). Bar = 50 μ m (B), Bar = 100 μ m (A, C–H). Figure A and B show invasion of inflammatory cells into non-necrotic muscle fibers and variability of muscle fiber diameter. Figure C also shows invasion of inflammatory cells into muscle fibers. In figure D, non-necrotic fibers are surrounded by inflammatory cells. Figure E shows rimmed vacuoles. Figure F shows up-regulated MHC-I expression with anti HLA-ABC antibodies. A small number of CD8-positive cells (G) and CD4-positive cells (not shown) were found, and moderate infiltration by CD68-positive cells in the perimysium and endomysium is shown (H).

および CD4 陽性細胞を主に筋周鞘および筋内鞘に認めた。CD68 陽性細胞が散見された (Fig. 2H)。以上の所見から、ENMC (The European Neuromuscular Centre) 診断基準に則り clinically defined IBM と診断した²⁾。筋炎自己抗体の検索のため、ラインイムノプロットアッセイを EUROIMMUN AG (Luebeck,

Germany) に提出した。その結果、抗 PM/Scl-75 抗体陽性が判明した。その他の自己抗体は陰性であった。

臨床経過：IBM に対し、2015 年 1 月中旬より IVIg (400 mg/kg/day 5 日間) を施行したところ、両下肢近位筋、両側長母指屈筋、短母指外転筋および短母指伸筋が MMT4 から 4+

へ改善し、両側の棘下筋と総指伸筋がMMT4から5へ改善した。右前脛骨筋もMMT3から4に改善したが、両側の深指屈筋と左前脛骨筋の筋力については、改善を認めなかった。杖を使わずに歩けるようになり、ADLは改善した。疲労時の両側下腿背面の筋痛は消失した。

IVIg終了後2ヵ月経過した2015年3月頃から両下肢筋の疲労感の再増悪を自覚した。MMTにおいては筋力にめだつた変化は認めなかった。2015年7月に2度目のIVIgを施行し、再度疲労感は軽減した。その後2015年10月よりステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン1,000 mg/day 3日間)およびステロイド内服(プレドニゾロン15 mg/day)投与に変更し継続したところ、2016年1月まで筋力は安定していた。しかし、その後徐々に筋力低下が進行し、2019年には車椅子が必要となった。

考 察

現在、IBMは炎症性筋疾患の一つに位置付けられている。筋炎自己抗体は、炎症性筋疾患の診断および病型の分類を行う上で重要である。抗PM/Scl抗体は筋炎関連自己抗体の一種であり、強皮症筋炎重複症候群³⁾などの膠原病を背景とした筋炎で認められる。抗PM/Scl抗体は間接蛍光抗体法では核小体型を呈することが多い抗可溶性抗原抗体であり、真核細胞のエキソソームにある75 kDaもしくは100 kDaのRNA分解作用を持つ蛋白複合体に対する抗体で、それぞれ抗PM/Scl-75抗体および抗PM/Scl-100抗体と呼ばれる³⁾⁴⁾。

IBM患者において最近注目されている抗cytoplasmic 5'-nucleotidase 1A抗体の陽性率は49~53%と高いことが報告されている⁵⁾。しかし、その他の筋炎自己抗体の陽性率はIBM患者において低く⁶⁾、抗PM/Scl抗体陽性IBMは本例以外に2例の報告があるのみである。Selva O'Callaghanらの報告は、36歳の女性でIVIgおよびアザチオプリンの効果はみられなかった⁷⁾。Kimらは、ステロイド投与とメトトレキサートによる治療の効果を認めなかったが、IVIgにより一時的に筋力が改善した。72歳男性の全身性硬化症とIBMの合併例を報告している⁸⁾。検索しえた範囲では我々の症例は治療で筋力の改善が得られた抗PM/Scl抗体陽性IBMの2例目の報告である。また本例は、膠原病を合併していない抗PM/Scl抗体陽性IBMで、一時的ではあるが治療効果が得られた唯一の報告である。ただし、IBM患者において抗体陽性例に限らずIVIgによる治療効果を認め得ること¹⁾、抗PM/Scl抗体陽性IBMである本例でも一時的な臨床効果にとどまり長期的には緩徐な筋力低下の進行を認めていることに留意が必要である。筋炎関連自己抗体陽性であることが直接的に治療効果を期待できることを示唆するとは言えないことに注意を要する。

本例を含む抗PM/Scl抗体陽性IBM3例において、臨床症状では通常のIBMと異なる特徴を指摘できなかった。一方で、検査所見では抗核抗体の染色型に着目すると、本例およびSelva O'Callaghanらの報告では、抗核抗体検査で共に核小体型を呈しており抗PM/Scl抗体の特徴に合致した。Kimらの

報告では、抗核抗体が160倍(染色パターンは未記載、正常対照80倍以下)と陽性であった。IBM患者において抗核抗体が陽性あるいは核小体型を呈する時、抗PM/Scl抗体陽性IBMを推定する手がかりとなるかもしれない。

IBM患者において、一般的に免疫調節療法であるIVIgや、ステロイドなどの免疫抑制療法の効果は限定的とされている⁹⁾。しかし、その一方でIVIgの嚥下障害の進行抑制に対する効果の報告や、IVIgの臨床的効果を支持する報告もあり¹⁾¹⁰⁾、一部のIBM患者において効果が期待される。

BadrisingらとDerkらは、IBMと自己免疫疾患の合併の頻度が高く¹¹⁾、膠原病に合併したIBMにおいてステロイドやメトトレキサートによる免疫抑制療法の効果が期待できることを報告している¹²⁾。本例は膠原病の合併を認めなかったが、筋炎関連自己抗体陽性であることが、自己免疫学的な病態を反映している可能性を推察した。しかしその一方で、既報告を含め抗PM/Scl抗体陽性IBMの臨床経過は通常のIBMと差異を認めておらず、抗PM/Scl抗体陽性であることが病的意義を持たない可能性があり、IBMにおける筋炎関連自己抗体陽性の意義の解釈には注意が必要と考えられた。

IBMにおいて、筋炎自己抗体陽性の有無と、治療反応性の関連は、現時点で明らかになっていないが、本例はIBMの自己免疫学的な病態⁹⁾¹¹⁾を考える上で、重要な症例と考え報告した。

謝辞：筋病理についてご指導頂きました関西医科大学 神経内科 隠岐光彬先生に深謝致します。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin in inflammatory myopathies: experience based on controlled clinical trials. *Neurol Sci* 2003;24:S256-S259.
- 2) Rose MR, ENMC IBM Working Group. 188th ENMC international workshop: inclusion body myositis, 2-4 December 2011, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2013;23:1044-1055.
- 3) Hanke K, Bruckner CS, Dahnrich C, et al. Antibodies against PM/Scl-75 and PM/Scl-100 are independent markers for different subsets of systemic sclerosis patients. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R22.
- 4) Mahler M, Rajimakers R. Novel aspects of autoantibodies to the PM/Scl complex: clinical, genetic and diagnostic insights. *Autoimmun Rev* 2007;6:432-437.
- 5) Greenberg SA. Cytoplasmic 5'-nucleotide autoantibodies in inclusion body myositis: isotypes and diagnostic utility. *Muscle Nerve* 2014;50:488-492.
- 6) Brouwer R, Hengstman GJ, Vree Egberts W, et al. Autoantibody profiles in the sera of European patients with myositis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:116-123.
- 7) Selva O'Callaghan A, Mijares-Boeckh-Behrens T, Labrador-Horrillos M, et al. Anti-PM-Scl antibodies in a patient with inclusion body myositis. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:1016-1018.
- 8) Kim S, Genth E, Krieg T, et al. PM-Scl antibody positive

- systemic sclerosis associated with inclusion body myositis. *Z Rheumatol* 2005;64:499-502.
- 9) Dalakas MC. Inflammatory, immune, and viral aspects of inclusion-body myositis. *Neurology* 2006;66:S33-S38.
- 10) Dalakas MC, Sonies B, Dambrosia J, et al. Treatment of inclusion body myositis with IVIg: a double blind, placebo-control study. *Neurology* 1997;48:712-716.
- 11) Badrising UA, Schreuder GM, Giphart MJ, et al. Associations with autoimmune disorders and HLA class I and II antigens in inclusion body myositis. *Neurology* 2004;63:2396-2398.
- 12) Derk CT, Vivino FB, Kenyon L, et al. Inclusion body myositis in connective tissue disorders: a case report and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2003;33:324-328.

Abstract

A rare case of inclusion body myositis associated with anti-PM/Scl-75 antibodies

Masayoshi Yamamoto, M.D.^{1,2)}, Koji Tsuzaki, M.D.¹⁾, Kumi Itani, M.D.³⁾, Naoko Tachibana, M.D., Ph.D.¹⁾,
Manabu Inoue, M.D., Ph.D.⁴⁾ and Toshiaki Hamano, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Kansai Electric Power Hospital

²⁾Department of Neurology, Kitano Hospital, Tazuke Kofukai Medical Research Institute

³⁾Department of Neurology, Kansai Medical University

⁴⁾Department of Neurology, Osaka City General Hospital

A 71-year-old man presented with progressive muscle weakness of the four limbs in November 2014. His symptoms had started from the left leg in 2008, resulting in frequent falls. In 2011, he became unable to stand up without a handrail due to weakness of the both legs. Physical examination showed almost symmetric muscle weakness of the arms and legs; MMT4. The CK level was slightly elevated of 304 IU/l. The patient was diagnosed as having inclusion body myositis based on the muscle biopsy findings showing many fibers with rimmed vacuoles in addition to mononuclear cell infiltrating into the endomysium, surrounding and sometimes invading into non-necrotic muscle fibers. Anti-PM/Scl-75 antibodies were positive. Muscle strength improved after intravenous immunoglobulin therapy, although the effect was only temporary. This rare case suggests the autoimmunological etiology in inclusion body myositis.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2020;60:264-267)

Key words: inclusion body myositis, intravenous immunoglobulin therapy, myositis autoantibodies, PM/Scl