

皮膚所見を欠いた抗 nuclear matrix protein (NXP)-2 抗体陽性皮膚筋炎の 1 例

竹内恵里子¹⁾²⁾ 廣澤 太輔¹⁾ 沖山奈緒子³⁾
井上 道雄⁴⁾ 西野 一三⁴⁾ 須貝 文宣^{1)*}

要旨：47 歳女性。1 か月半で四肢の筋痛、筋力低下、嚥下障害が進行し、MRI で四肢近位筋・体幹筋に炎症を示唆する異常信号域を認めたが、入院時に皮膚所見はみられなかった。左上腕二頭筋の筋生検では筋束周囲性萎縮 (perifascicular atrophy) の所見はなかったが、筋線維での myxovirus resistance protein A 発現と血清抗 nuclear matrix protein (NXP)-2 抗体陽性から皮膚筋炎 (dermatomyositis, 以下 DM と略記) と確定診断した。副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤、免疫グロブリン療法で症状は徐々に改善した。皮膚所見がない DM もあることを念頭に、抗 NXP-2 抗体を含む筋炎特異的自己抗体の測定を積極的に検討すべきと考えられる。

(臨床神経 2021;61:258-261)

Key words：皮疹のない皮膚筋炎、抗 NXP-2 抗体、myxovirus resistance protein A (MxA), 筋炎特異的自己抗体

はじめに

皮膚筋炎 (dermatomyositis, 以下 DM と略記) は原則として定型的皮膚症状を伴う炎症性筋疾患である。しかし最近、皮膚症状を伴わない DM (DM sine dermatitis, 以下 DMSD と略記) も存在すること、さらには、DMSD は抗 nuclear matrix protein (NXP)-2 抗体陽性例が有意に多いことが報告された¹⁾。今回皮疹のない筋炎症状で発症し、myxovirus resistance protein A (MxA) 発現と抗 NXP-2 抗体陽性によって、診断が確定した成人 DMSD 例を報告する。

症 例

症例：47 歳、女性

主訴：筋痛、筋力低下

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2018 年 12 月中旬に咳嗽、鼻汁、同月下旬より大腿や腹部の筋痛を自覚した。筋痛が徐々に頸部、腰部、臀部、上腕に進展したため、2019 年 1 月中旬に近医を受診したところ血清 CK 高値のため、当院内科へ紹介・入院となった。

入院時現症：身長 169 cm、体重 64 kg、血圧 109/75

mmHg、体温 36.8°C。ヘリオトロープ疹、爪周囲紅斑や石灰化沈着はなかった。意識清明で、脳神経系に異常はなく、左右対称性に、頸部屈筋、三角筋、上腕二頭筋、腸腰筋で MMT4 の筋力低下と筋自発痛、把握痛を認めた。腱反射は四肢で減弱し、病的反射はなく感覚系や協調運動系に異常はなかった。

入院時検査所見：血液検査では血清 CK が 7,094 IU/l と高値で白血球や CRP の上昇はなかった。抗 Jo-1 抗体、抗 ARS 抗体、抗 TIF-1γ 抗体、抗 Mi-2 抗体、抗 MDA5 抗体はいずれも陰性であった。右上下肢の針筋電図検査では、線維自发放電、早期動員を認めた。MRI で両側の三角筋・上腕二頭筋・背筋・腸腰筋に T₂ 強調脂肪抑制画像で高信号を認めた。体幹の単純・造影 CT で間質性肺炎や悪性腫瘍、石灰沈着は認めなかった。

入院後経過：内科へ入院後、補液、安静では CK および筋力が改善しなかったため入院 9 日目に脳神経内科へ転科した。入院 16 日目に左上腕二頭筋から筋生検を施行した。経過と症状から炎症性筋疾患を疑い入院 17 日目よりメチルプレドニゾロン 1,000 mg/日×3 日間を計 2 クール実施した後に、プレドニゾロン (PSL) 60 mg/日内服を開始した。入院 28 日目に手指の爪周囲にわずかな発赤がみられ皮膚科へ紹介したが、爪上皮の点状出血点、後爪郭の紅斑のみで、DM 特異的な皮疹は認めなかった。筋力の改善なく、入院 29 日目

*Corresponding author: 国家公務員共済組合連合会大手前病院脳神経内科〔〒 540-0008 大阪府大阪市中央区大手前 1-5-34〕

¹⁾ 国家公務員共済組合連合会大手前病院脳神経内科

²⁾ 現：大阪大学医学部附属病院神経内科・脳卒中科

³⁾ 筑波大学医学医療系皮膚科

⁴⁾ 国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第一部

(Received August 5, 2020; Accepted November 5, 2020; Published online in J-STAGE on March 25, 2021)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001528

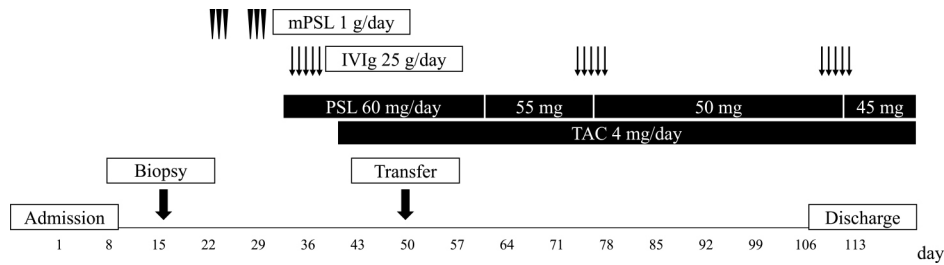


Fig. 1 Clinical course.

The symptoms gradually improved upon intravenous methylprednisolone pulse therapy in conjunction with oral prednisolone, oral TAC, and intravenous immunoglobulin therapy. mPSL; methylprednisolone, PSL; prednisolone, TAC; tacrolimus, IVIg; intravenous immunoglobulin.

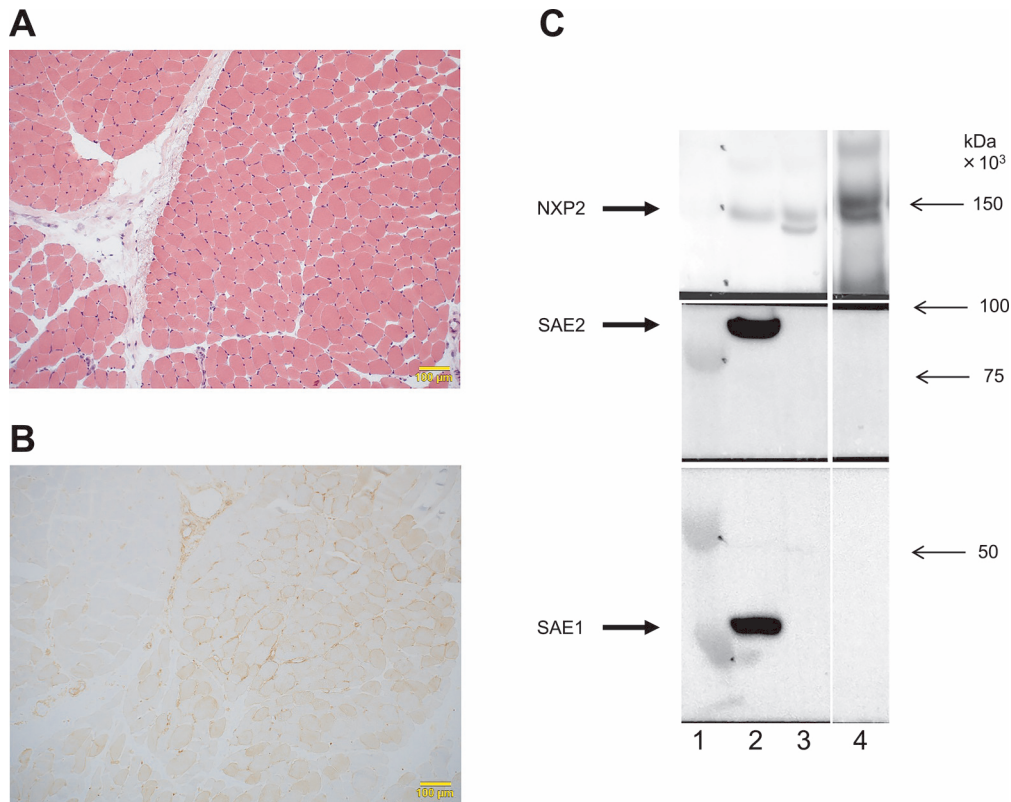


Fig. 2 Muscle pathology in the left biceps brachii muscle.

(A) Hematoxylin and eosin staining revealed no apparent perifascicular atrophy and an absence of mononuclear cell infiltration in the endomysium. (B) Myofibers showed expression of myxovirus resistance protein A. In panels A and B, the scale bar indicates 100 μ m. (C) Western blot analysis identified antibodies for nuclear matrix protein (NXP)-2 in the serum. Lane 4 was obtained from the patient before immunotherapy. Lane 1: negative control; Lane 2: antibody for SAE positive control; Lane 3: antibody for NXP-2 positive control.

より免疫グロブリン療法 (intravenous immunoglobulin [IVIg] 療法: 25 g/日) を5日間1クール実施し、タクロリムス 4 mg/日内服を開始した。その後も頸部、四肢近位筋の筋力低下は進行し、独歩困難となった。また嚥下障害が徐々に出現、進行した。入院 48 日目に他院免疫内科へ転院した。転院後は症状の増悪がみられず、PSL 内服量を漸減し、月 1 回の頻度で IVIg 療法が 2 クール実施された。筋力と嚥下障害は改善し、自宅退院した (Fig. 1)。

筋病理所見では、ヘマトキシリン・エオジン染色では 2 型線維萎縮を認めたが炎症細胞浸潤はなく、筋束周囲性萎縮は認めなかった (Fig. 2A)。免疫染色では MHC-Class I が広範な筋線維に発現するとともに、一部の筋束に含まれる筋線維で MxA が発現しており (Fig. 2B)、筋病理学的に DM と診断された。さらに K562 細胞を用いた血清免疫沈降後のウエスタンブロット解析で抗 NXP-2 抗体が検出され、抗 NXP-2 抗体陽性 DMSD と診断した (Fig. 2C)。

考 察

ヘリオトロープ疹, ゴットロン徴候, 関節伸側の落屑性紅斑といった定型的皮膚所見を DM の診断に必須とする Bohan と Peter の診断基準²⁾や, 筋病理所見における筋束周囲性萎縮を重視した Dalakas と Hohlfeld の診断基準³⁾では, 皮疹や筋束周囲性萎縮を欠く本症例の DM 診断は困難であった。Uruha らは DM34 例とその他の特発性炎症性筋疾患 (idiopathic inflammatory myopathies, 以下 IIM と略記) 120 例における検討で, MxA 発現は感度 71%, 特異度 98%と, 筋束周囲性萎縮 (47%) や毛細血管への補体沈着 (35%) と比べより有用な DM 診断マーカーであると報告している⁴⁾。MxA 発現はヨーロッパ神経筋センター国際ワークショップの基準においても DM の診断基準となっており⁵⁾, 筋束周囲性萎縮のない本症例においては MxA によって筋病理学的に DM と診断することが可能であった。DM 発症には 1 型インターフェロン (IFN) が重要な役割を果たしていることが示唆されており⁶⁾, MxA は 1 型 IFN によって誘導され発現する蛋白である⁴⁾。近年, 1 型 IFN 作用を引き起こす JAK-STAT 経路を標的とする治療薬が開発され DM での効果が報告されており, DM を他の IIM と鑑別する重要性が高まっている⁶⁾。本症例は皮膚症状や筋束周囲性萎縮を呈しておらず, 筋線維における MxA 発現は DM 診断にきわめて有用であった。

また, 成人抗 NXP-2 抗体陽性 DM の臨床的特徴である嚙下障害, 筋痛^{7,8)}はみられたが, 四肢末梢の浮腫^{7,8)}, 石灰化沈着⁹⁾, 悪性腫瘍合併¹⁰⁾は一切認められなかった。

一方で, Inoue らは, 筋線維で MxA の発現がみられ, かつ DM 特異的自己抗体が陽性の DM 患者のうち, 8% (14/168) で皮疹のない DM が存在することを明らかにし, 本症例も調査対象に含まれている¹⁾。同報告で血清抗 NXP-2 抗体陽性となったのは, 皮疹のある DM 患者で 28% (47/168 人), 皮疹のない DM 患者で 86% (12/14 人) であり, 抗 NXP-2 抗体が DMSD に関連することが示された¹⁾。同報告では筋炎発症時皮疹がなく, 後の治療経過で皮疹がみられた抗 NXP-2 抗体陽性 DM の症例も 14 例中 4 例あったとしており, その機序として, ①筋炎が皮疹に先行する一群が存在する可能性②免疫抑制治療により皮疹の出現が抑制されている可能性があげられている。本症例は筋生検後に皮疹を認めた 4 例中の 1 例であるが, 筋生検半月後に DM に特異的とは言い難い両手指爪上皮の点状出血点, 後爪郭の紅斑を認めたのみであり, 経過中に DM 特異的な皮疹は一切指摘されていない。このような例はこれまでの基準では DM とは診断困難であった。

DMSD の存在を踏まえると, 筋炎の診断においては皮膚所

見を欠く場合でもより詳細な筋病理組織診断, および抗 NXP-2 抗体を含めた DM 特異的自己抗体測定を積極的に行うことが肝要と考える。

謝辞: 本報告の筋病理診断は, 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費 (29-4, 2-5) の支援を受けたものである。

※本論文に関連し, 開示すべき COI 状態にある企業・組織や団体

○開示すべき COI 状態がある者

沖山奈緒子: 講演料: サノフィ, 研究費・助成金: 第一三共株式会社, マルホ株式会社

○開示すべき COI 状態がない者

竹内恵里子, 廣澤 太輔, 井上 道雄, 西野 一三, 須貝 文宣

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) Inoue M, Tanboon J, Hirakawa S, et al. Association of dermatomyositis sine dermatitis and with anti-nuclear matrix protein 2 autoantibodies. *JAMA Neurol* 2020;77:872-877.
- 2) Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 1975;292:403-407.
- 3) Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003;362:971-982.
- 4) Uruha A, Nishikawa A, Tsuburaya RS, et al. Sarcoplasmic MxA expression: a valuable marker of dermatomyositis. *Neurology* 2017;88:493-500.
- 5) Mammen AL, Allenbach Y, Stenzel W, et al. 239th ENMC International Workshop: Classification of dermatomyositis, Amsterdam, the Netherlands, 14-16 December 2018. *Neuromuscul Disord* 2020;30:70-92.
- 6) Ladislau L, Suárez-Calvet X, Toquet S, et al. JAK inhibitor improves type I interferon induced damage: proof of concept in dermatomyositis. *Brain* 2018;141:1609-1621.
- 7) Rogers A, Chung L, Li S, et al. Cutaneous and systemic findings associated with nuclear matrix protein 2 antibodies in adult dermatomyositis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;69:1909-1914.
- 8) Albayda J, Pinal-Fernandez I, Huang W, et al. Antinuclear matrix protein 2 autoantibodies and edema, muscle disease, and malignancy risk in dermatomyositis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;69:1771-1776.
- 9) Valenzuela A, Chung L, Casciola-Rosen L, et al. Identification of clinical features and autoantibodies associated with calcinosis in dermatomyositis. *JAMA Dermatol* 2014;150:724-729.
- 10) Ichimura Y, Matsushita T, Hamaguchi Y, et al. Anti-NXP2 autoantibodies in adult patients with idiopathic inflammatory myopathies: possible association with malignancy. *Ann Rheum Dis* 2012;71:710-713.

Abstract

A case of dermatomyositis positive for anti-nuclear matrix protein 2 antibody without dermatologic symptoms

Eriko Takeuchi, M.D.¹⁾²⁾, Daisuke Hirozawa, M.D., Ph.D.¹⁾, Naoko Okiyama, M.D., Ph.D.³⁾, Michio Inoue, M.D., Ph.D.⁴⁾, Ichizo Nishino, M.D., Ph.D.⁴⁾ and Fuminobu Sugai, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neurology, Otemae Hospital

²⁾ Present address: Department of Neurology and Cerebrovascular Disease, Osaka University Hospital

³⁾ Department of Dermatology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba

⁴⁾ Department of Neuromuscular Research, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry

We report a 47-year-old woman who presented with progressive myalgia, weakness in the proximal limbs, and dysphagia for a month and a half. No skin rash was observed on admission. Examination of MRI data suggested inflammatory changes in the proximal limbs and trunk muscles. Biopsy specimens from the left biceps muscle showed no perifascicular atrophy, but immunohistochemical staining revealed the presence of myxovirus resistance protein A (MxA) in myofibers, strongly suggesting dermatomyositis (DM). In addition, her serum was positive for anti-nuclear matrix protein 2 (anti-NXP-2) antibody, which is reportedly useful as a marker of DM without skin lesions. Her symptoms gradually improved upon intravenous methylprednisolone pulse therapy in conjunction with oral prednisolone, oral tacrolimus, and intravenous immunoglobulin therapy. Our findings suggest that in cases where inflammatory muscle disease is suspected, anti-NXP-2 antibody analyses should be considered for precise diagnosis, even if there are no dermatological symptoms.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2021;61:258-261)

Key words: dermatomyositis without skin lesions, anti-nuclear matrix protein 2 (anti-NXP-2) antibody, myxovirus resistance protein A (MxA), myositis-specific autoantibodies