

症例報告

多発筋炎に重症筋無力症を同時期に合併した1症例

櫻木志津, 三谷紀之, 田中芳紀, 松井久末子,
松田万幸, 篠原健次, 平田郁雄

山口県立中央病院内科 防府市大字大崎77 (〒747-8511)

Key words : 多発筋炎, 重症筋無力症

和文抄録

68歳, 女性. 2ヵ月前より両大腿筋肉痛, 筋力低下, 両肩・両膝関節痛が出現し, 立ち上がり, 歩行が困難になった. 同時期より眼瞼下垂, 上下肢の易疲労性を認めた. 抗核抗体は陽性, 抗アセチルコリンレセプター抗体は著明に高値, 抗Jo-1抗体は陰性であった. エドロフォニウムテストにより眼瞼下垂は改善したが, 上下肢の筋力は改善しなかった. 一方CKは上昇し大腿筋生検では筋線維の不揃いの変性, 著明なリンパ球や好中球などの炎症細胞浸潤が認められ, 筋電図は低電位であり反復刺激ではwaningがみられた. これらの所見から重症筋無力症と, 多発筋炎の同時期の合併と考えられた. プレドニゾロンの投与により徐々に大腿の筋力は回復し歩行可能になったが四肢の易疲労性, 眼瞼下垂は残り, 後に塩化アンベノニウムを併用することで, これらの症状は改善した.

はじめに

重症筋無力症は, アセチルコリン受容体に対する自己抗体が産生され神経・筋接合部が障害される自己免疫疾患でありしばしば胸腺腫を伴って発症し, 甲状腺機能亢進症, 慢性関節リウマチなど他の自己免疫疾患を合併する¹⁾. 多発筋炎は筋肉に対する細胞および液性の自己免疫性の障害により発症すると考えられている²⁾. 両疾患の合併は稀であり, その

背景には両疾患における共通の発症機序の関与が考えられる³⁻⁷⁾. 今回我々は同時期にこれらの疾患を合併した症例を経験したので文献的考察を加えて報告する.

症 例

患者: 68歳 女性

主訴: 両大腿筋肉痛, 筋力低下, 眼瞼下垂, 易疲労性

既往歴: 25歳時子宮外妊娠にて手術

現病歴: 平成15年9月頃より両大腿部の筋肉痛, 筋力低下, 浮腫, 硬結および両肩・膝関節痛が出現した. 10月中旬に他院を受診したがその時クレアチンキナーゼ (creatin kinase, CK) は1999 IU/l (正常値, 45-163 IU/l, MM 93%) と上昇しており, 大腿四頭筋の生検が施行され病理学的に多発筋炎と診断され, 当院入院8日前よりプレドニゾロン30mg/日の投与が開始された. 間もなくして筋肉痛, 筋力低下, 関節痛は改善の傾向にあったが, 同時期より眼瞼下垂, 易疲労性が出現しこれらの症状は夕方になると増悪した. その後患者が当院での治療を希望され11月7日に当院に転院になった.

入院時理学所見: 身長148.2cm, 体重45kg, 体温36.4℃, 脈拍84/min, 意識は清明で貧血, 黄疸, 皮疹はなかった. 顔面は対称的であり, 顔筋は正常であったが, 眼瞼下垂を認めた. 眼球運動は正常で, 眼振, 複視は認めなかった. エドロフォニウム (アンチレクス, テンシロン) テストでは眼瞼下垂の改善が認められた. 徒手筋力試験 (manual muscle

平成17年3月15日受理

test: MMT) では軀幹近位の筋力低下 (頸部伸展 5, 頸部屈曲 5, 三角筋 2, 大胸筋 2, 上腕二頭筋 右 3, 左 2, 上腕三頭筋 右 3, 左 2, 手関節背屈 3, 手指伸展 5, 拇指対立 5, 腸腰筋 2, 大腿四頭筋 4, 大腿屈筋 2, 前頸骨筋 5, 腓腹筋 5) を認めた。腱反射では, 下顎反射は (-), 膝蓋腱反射は (+) - (±) であり, その他の上・下肢の腱反射は (+) であり, 病的反射は認めなかった。両上肢では萎縮は認めなかったが, 両大腿筋痛, 萎縮を認め, 片足跳び, つぎ足歩行, しゃがみこみ試験は不良であった。感覚は正常であった。エドロフォニウムテストで上肢MMT, 歩行, しゃがみこみには変化は認めなかった。

入院時検査所見

胸部CTでは胸腺腫は認めなかった。臨床検査では抗アセチルコリンレセプター抗体 anti-acetylcholine-receptor antibody (anti-AchR Ab) は 740 nmol/l (正常値 < 0.2) と著明な上昇を認めた (表 1)。入院時にはCKは正常であった。筋電図: 低振幅, 短持続であり, 安静時は脱神経電位は出現せず, insertion activityの亢進はなかった。弱収縮時には brief small abundant potentials

表 1 入院時の検査所見。

Hb 12.9g/dl	IgG 833mg/dl
Plt 32.5x10 ⁴ /μl	IgA 146mg/dl
WBC 10800/μl	IgM 80mg/dl
Total Protein 6.0g/dl	AFP 3.1ng/ml
Alb 3.3g/dl	CEA 2.1ng/dl
Glb 2.7g/dl	CA 15-3 6.5 U/ml
Total Bilirubin 0.7mg/dl	SCC 0.1ng/ml
UN 27.7mg/dl	CA 19-9 < 2.00 U/ml
Cre 0.55mg/dl	Ferritin 180 ng/ml
AST 19 IU/l	C3 122mg/dl
ALT 34 IU/l	C4 29mg/dl
LDH 326 IU/l	ANFx40(homogeneous, speckled)
Alk P 188 IU/l	anti AchR Ab 740nmol/l (< 0.2)
ChE 98 IU/l	anti RNP Ab (-)
Total Cholesterol 290mg/dl	anti Sm Ab (-)
γ-GTP 34 IU/l	anti SS-A Ab (-)
UA 4.6mg/dl	anti SS-B Ab (-)
Amylase 166 IU/l	anti Scl70 Ab (-)
CK 38 IU/l (29-203)	anti Jo-1 Ab (-)
CK-MB 35 IU/l (0-25)	
CRP 1.4mg/dl	
Na 140 mmol/l	
K 4.2 mmol/l	
Cl 102 mmol/l	

抗アセチルコリンレセプター抗体, anti AchR Abの著明な上昇を認めた。

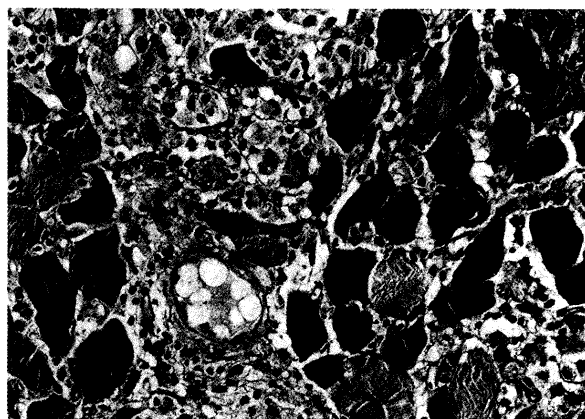


図 1 大腿四頭筋の生検所見。

筋線維束の不均等な変性およびリンパ球および好中球などの浸潤が認められた。

(BSAPs) を認め典型的な筋原性の所見を呈していた。また右正中神経反復刺激 (3Hz, 5回連続) で短母指外転筋 (abductor pollicis brevis, APB) より導出したが, 40%の減衰 (waning) が認められた。これらの所見は多発筋炎と重症筋無力症の所見と考えられた。

筋生検 (大腿四頭筋から採取, 図 1) : 筋線維の変性と間質, 筋線維周囲のリンパ球や好中球などの炎症性細胞の著明な浸潤が認められた。これらは多発筋炎として矛盾しない所見であった。

胸写, 胸, 腹部CT, 消化管内視鏡などで悪性腫瘍の合併はみられなかった。

入院後経過

入院時には前医でのプレドニゾン, 30mg/日の内服を継続した。当初は塩化アンベノニウム (マイテラーゼ) の投与は行わなかった。入院当時はベッドサイドのポータブルトイレまでの歩行および立ち上がりが困難であったが, 症状は少しずつ改善していき, その後リハビリの開始と併行してプレドニゾンを12月5日より1週間に5mgずつ減量していった。プレドニゾンを10mg/日まで減量し, 歩行器無しでの歩行, ポータブルトイレからの立ち上がりが可能になった12月下旬に退院した。退院後は手, 足の筋力はかなり改善したが, しかしなお易疲労性の改善が不十分で, 体がふらふらしてゆれる, 眼瞼が下がる, 階段を上がり難いなどの訴えが続き, これらはステロイドミオパチーに因るとは思われ

ず、重症筋無力症による可能性が有ると考え、平成16年6月よりはマイテラーゼ15mg/日の投与を開始し症状の改善をみた。8月にはMMTを含む神経学的所見は殆ど正常になり、また抗アセチルコリンリセプター抗体は51nmol/lに減少した。CKは入院中および退院後も正常値であった。

考 察

重症筋無力症における多発筋炎との合併は0.3-1%で稀である⁵⁾。本症例では重症筋無力症は眼瞼下垂、神経症状の日内変動、エドロフォニウムテスト陽性、抗アセチルコリンリセプター抗体高値により診断した¹⁾。また対称性の近位筋筋力低下、筋原性酵素の上昇、筋電図の筋原性変化、筋生検での炎症性細胞の浸潤などにより多発筋炎と診断した²⁾。本症例では当初はプレドニゾロンの投与により筋肉痛、筋力低下はある程度改善したが完全ではなく、マイテラーゼの投与の追加により筋肉の易疲労性は改善した。本症例における臨床症状および経過は重症筋無力症だけでは説明できず、また多発筋炎単独としても説明できず、両疾患の同時期の合併としてはじめて説明できる。

重症筋無力症は胸腺腫との合併が15%に見られるが¹⁾、本症例では胸腺腫は認められなかった。しかし胸腺腫は直径が1mm以下のこともあり⁸⁾、本症例でもこの点に関しては否定できない。重症筋無力症においては神経筋接合部のアセチルコリンリセプター(AchR)に対する自己抗体が出現しAchRが減少することにより発症する¹⁾。Bリンパ球の液性免疫の異常によることが主因であり、運動終板にIgGの沈着が認められるが、Tリンパ球による抗体産生の促進作用、MHC拘束性の抗原刺激反応などもある¹⁾。多発筋炎は細胞性免疫の異常によるものであり血清中にJo-1などの抗筋肉細胞抗体が認められ、生検では筋肉内にCD8陽性Tリンパ球、細胞障害性Tリンパ球、マクロファージなどの免疫性、炎症性細胞の浸潤が認められる²⁾。重症筋無力症においては炎症性ミオパチーを伴うことが稀には認められるが、筋肉に浸潤している細胞は単球、マクロファージなどの炎症性細胞が主であり細胞性免疫の関与はない^{1, 9)}。Nakanoらの研究では重症筋無力症の30症例中7例において筋肉内に単核細胞の浸潤を

認めたが、1例も運動終板における浸潤は認めず、一方全例において同部の補体の沈着を認めた¹⁰⁾。本症例においては筋線維の変性および炎症性細胞の浸潤は、筋特異抗体Jo-1が陰性ではあったが、病理学的には多発筋炎と診断された。一方Pestronkらは多発筋炎の症例において神経筋接合部におけるAchRの減少および患者の血清がAchRを減少させることを報告した¹¹⁾。最近では骨髄移植後の慢性移植片対宿主病の症状としてこれらの疾患の合併の報告がある¹²⁾。

多発筋炎と重症筋無力症の合併の原因は不明であるが、より広範な自己免疫性疾患の発症の機序を共有していることが示唆された。

多発筋炎では悪性腫瘍を合併する危険性が高いが¹³⁾本症例においては現在までその合併はない。今後注意深く経過を観察する必要がある。

文 献

- 1) Drachman D B. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1994; **330**: 1797-1810.
- 2) Plotz PH, Rider L G, Targoff I N, Raben N, O' Hanlon T P, Miller F W. Myositis: Immunologic contributions to understanding cause, pathogenesis, and therapy. *Ann Intern Med* 1995; **122**: 715-724.
- 3) 岩坪 威, 荒畑喜一, 本吉慶史, 村山繁雄, 萬年 徹. 重症筋無力症, 多発性筋炎の特徴を兼ね備えたミオパチー, 臨床的, 免疫組織学的検討. *臨床神経* 1988; **28**: 913-918.
- 4) 島田一秀, 高 昌星, 塚田直啓, 庄司進一, 柳沢信夫. 血中免疫複合体高値と筋細胞周囲に免疫複合体を認め, 多発性筋炎と悪性胸腺腫を伴った重症筋無力症の一例. *臨床神経* 1989; **29**: 432-435.
- 5) 佐伯彰子, 福迫俊弘, 根来 清, 野垣 宏, 森松光紀. 多発性筋炎の寛解後に重症筋無力症を発症した1例. *日本老年医学会雑誌* 1996; **33**: 532-534.
- 6) Kobayashi T, Asakawa H, Komoike Y, Nakano Y, Tamaki Y, Monden M. A patient with Graves's disease, myasthenia gravis and polymyositis. *Thyroid* 1997; **7**: 631-632.

- 7) Yamaguchi Y, Sakurai Y, Mannen T, Shimizu J. Rapidly progressive polymyositis with elevated antiacetylcholine receptor antibody activity. *Internal Medicine* 2000 ; **39** : 1108-1110.
- 8) Pescrmona E, Rosati S, Pisacane A, Rendina E A, Venuta F, Baroni C D. Microscopic thymoma: histological evidence of multifocal and medullary origin. *Histopathology* 1992 ; **20** : 263-266.
- 9) Aarli J A. Inflammatory myopathy in myasthenia gravis. *Current Opinion in Neurology* 1998 ; **11** : 233-234.
- 10) Nakano S, Engel A G. Myasthenia gravis: Quantitative immunocytochemical analysis of inflammatory cells and detection of complement membrane attack complex at the end-plate in 30 patients. *Neurology* 1993 ; **43** : 1167-1172.
- 11) Pestronk A, Drachman D B. polymyositis: Reduction of acetylcholine receptors in skeletal muscle. *Muscle & Nerve* 1985 ; **8** : 233-239.
- 12) Tse S, Saunders EF, Silverman E, Vajsar J, Becker L, Meaney B. Myasthenia gravis and polymyositis as manifestations of chronic graft-versus-host-disease. *Bone Marrow Transplant* 1999 ; **23** : 397-399.
- 13) Sigurgeirsson B, Lindelof B, Edhag O, Allander E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. *N Engl J Med* 1992 ; **326** : 363-367.

A Case of Polymyositis Simultaneously Complicated with Myasthenia Gravis

Shizu SAKURAGI, Noriyuki MITANI, Yoshinori TANAKA, Kumiko MATSUI,
Kazuhiro MATSUDA, Kenji SHINOHARA and Ikuo HIRATA

*Department of Medicine, Yamaguchi Prefecture Central Hospital,
77 Oosaki, Hofu, Yamaguchi, 747-8511, Japan*

SUMMARY

A 68-year-old female complained of muscle pain and weakness of both thighs resulting in gait and squatting disturbance, pain in the shoulders and knees, and these persisted for 2 months. The patient also complained of ptosis and easy fatigability of extremities. Anti-nuclear factor was positive and anti-acetylcholine receptor antibody was highly elevated, while anti Jo-1 antibody was negative. Ptosis improved on edrophonium test, while muscle power of extremities and gait disturbance did not improve. Muscle biopsy of the thigh demonstrated the irregular degeneration of the muscle fibers, infiltration by inflammatory lymphocytes and neutrophils. Electromyography measured in median nerve demonstrated a neuromuscular unit (NMU) of low amplitude and short duration, and waning. These findings were compatible with the simultaneous occurrence of polymyositis and myasthenia gravis. Muscle pain, weakness of extremities and gait disturbance were improved by administration of prednisolone, although the complaints of easy fatigability of the extremities and ptosis remained to some extent after gradually tapering the dose of prednisolone. Those complaints were later ameliorated by administration of ambenonium chloride.