

抗 HMG-CoA 還元酵素抗体陽性壊死性ミオパチーの 4 例

Clinical picture of Anti-HMG-CoA necrotizing autoimmune myopathy from four cases.

森永 千尋¹⁾ 吉田 亘佑子¹⁾ 坂下 建人¹⁾ 岸 秀昭¹⁾ 野村 健太¹⁾
Chihiro Morinaga¹⁾ Kosuke Yoshida¹⁾ Kento Sakashita¹⁾ Hideaki Kishi¹⁾ Kenta Nomura¹⁾
油川 陽子¹⁾ 鈴木 康博¹⁾ 黒田 健司¹⁾ 木村 隆¹⁾ 西野 一三²⁾
Yoko Aburakawa¹⁾ Yasuhiro Suzuki¹⁾ Kenji Kuroda¹⁾ Takashi Kimura¹⁾ Kazuzou Nishino²⁾

¹⁾ NHO 旭川医療センター 脳神経内科

¹⁾ Department of Neurology, Asahikawa Medical Center, NHO

²⁾ 国立精神・神経医療研究センター 疾病研究第一部

²⁾ National Center of Neurology and Psychiatry

要 旨

近年、様々な筋炎特異的抗体 (myositis specific autoantibody) が明らかになってきている。脂質異常症の治療に用いられるスタチン製剤は、副作用として筋痛やクレアチンキナーゼ (CK) などの筋原性酵素の上昇をきたすことが知られている。また、スタチン製剤中止後も筋力低下や CK 高値の持続を認める症例もある¹⁾。今回は、スタチン製剤誘導筋炎の自己抗体として注目されている抗 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (HMGCR) 抗体陽性の壊死性ミオパチーの臨床像を明らかにするため、症例を比較検討する。

キーワード：抗 HMGCR 抗体、壊死性ミオパチー

方 法

2015 年 10 月から 2016 年 3 月の間で当院で経験し

たミオパチー症例中、抗 HMGCR 抗体陽性壊死性ミオパチー症例を対象とした。病歴、症状、検査所見、治療経過について後方視的に検討した。

森永 千尋 NHO 旭川医療センター脳神経内科
〒070-8644 北海道旭川市花咲町7丁目4048番地
Phone : 0166-51-3161, Fax : 0166-53-9184 E-mail : 100107@asahikawa.hosp.go.jp

表 1：症例 1 の入院時血液検査所見

Hematology		Biochemistry		Serological examination	
Hb	13.2 g/dL	AST	91 U/L	CH50	49.3
Ht	38.7%	ALT	120 U/L	IgG	1178 mg/dL
Plt	27.4 万 /mm ³	LDH	794 U/L	IgA	261 mg/dL
Biochemistry					
Na	140 mEq/L	ALP	245 U/L	IgM	176 mg/dL
K	4 mEq/L	γ-GTP	15 U/L	IgE	88 mg/dL
Cl	101 mEq/L	BUN	13.3 mg/dL		
Ca	9.4 mEq/L	Cre	0.3 mg/dL		
BS	125 mg/dL	AMY	86 U/L		
		CRP	0.13 mg/dL		

表 2：症例 2 の入院時血液検査所見

Hematology		Biochemistry		Serological examination	
Hb	14.5 g/dL	AST	141 U/L	CH50	55.3
Ht	42.4%	ALT	239 U/L	IgG	1640 mg/dL
Plt	26.3 万 /mm ³	LDH	793 U/L	IgA	318 mg/dL
Biochemistry					
Na	139 mEq/L	ALP	219 U/L	IgM	64 mg/dL
K	4.9 mEq/L	γ-GTP	15 U/L		
Cl	101 mEq/L	BUN	14 mg/dL		
Ca	4.7 mEq/L	Cre	0.57 mg/dL		
BS	119 mg/dL	AMY	55 U/L		
		CRP	0.49 mg/dL		

症 例

① 77 歳 女性

〔主訴〕 歩行困難

〔現病歴〕 前医にて脂質異常症を指摘され、スタチン（ピタバスタチン）内服開始後に CK 高値となり、内服中止後も遷延し当科を紹介受診された。

〔既往歴〕 高血圧、腰部脊柱管狭窄症

〔家族歴〕 神経筋疾患の家族歴なし

〔血液検査所見〕 CK 4444 IU/L（表 1）

〔MRI〕（図 1）びまん性に両側下肢に STIR 高信号変化あり

② 73 歳 女性

〔主訴〕 高 CK 血症

〔現病歴〕 スタチン内服歴はなく、下肢の筋力低下及び CK 高値を指摘され当科を受診された。

〔既往歴〕 なし

〔家族歴〕 神経筋疾患の家族歴なし

〔血液検査所見〕 CK 5695 IU/L（表 2）

〔MRI〕（図 2）びまん性に両側大腿部に STIR 高信号変化あり

③ 66 歳 女性

〔主訴〕 両下肢筋力低下

〔現病歴〕 スタチン（ロスバスタチン）内服歴があり、下肢の筋力低下を主訴に前医を受診。多発筋炎疑いで当科外来を紹介受診。

〔既往歴〕 虫垂炎、脂肪肝、高血圧、糖尿病

〔家族歴〕 神経筋疾患の家族歴なし

〔血液検査所見〕 CK 2236 IU/L（表 3）

〔MRI〕（図 3）右半膜様筋・左前脛骨筋に STIR 高信号変化あり

④ 59 歳 女性

〔主訴〕 高 CK 血症

〔現病歴〕 スタチン（アトルバスタチン）内服歴があり、CK 高値を認め、内服中止後も遷延し当科へ紹介された。

〔既往歴〕 不整脈

〔家族歴〕 父：高血圧、脳梗塞

〔血液検査所見〕 CK 7133 IU/L（表 4）

〔MRI〕（図 4）左大臀筋・左大腿二頭筋に STIR 高信号変化あり

表 3：症例 3 の入院時血液検査所見

Hematology		Biochemistry	
WBC	7900 /mm ³	ALB	4.3 g/dL
RBC	444 万 /mm ³	T-Bil	0.69 mg/dL
Hb	13.3 g/dL	AST	53 U/L
Ht	39%	ALT	34 U/L
Plt	17.5 万 /mm ³	ALP	187 U/L
Biochemistry			
Na	138 mEq/L	γ-GTP	16 U/L
K	3.9 mEq/L	BUN	13.1 mg/dL
Cl	100 mEq/L	Cre	0.61 mg/dL
Ca	4.9 mEq/L	CK	2236 U/L
BS	345 mg/dL	CRP	1.57 mg/dL

表 4：症例 4 の入院時血液検査所見

Hematology		Biochemistry	
WBC	7300 /mm ³	ALB	4.2 g/dL
RBC	433 万 /mm ³	T-Bil	0.49 mg/dL
Hb	12.7 g/dL	AST	131 U/L
Ht	37.7%	ALT	226 U/L
Plt	34.7 万 /mm ³	LDH	574 U/L
Biochemistry			
Na	139 mEq/L	ALP	281 U/L
K	4.1 mEq/L	γ-GTP	243 U/L
Cl	104 mEq/L	BUN	16.3 mg/dL
Ca	4.9 mEq/L	Cre	0.47 mg/dL
BS	67 mg/dL	AMY	108 U/L
		CRP	0.25 mg/dL

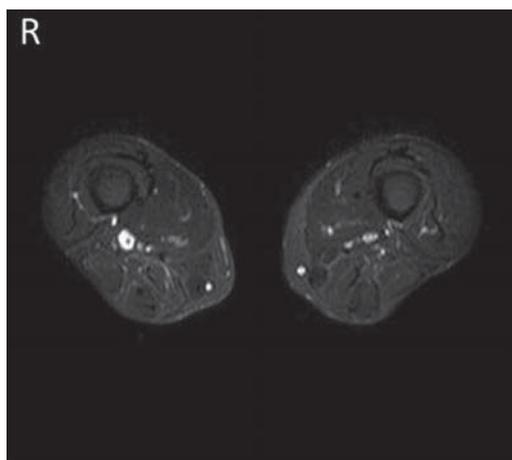


図 1

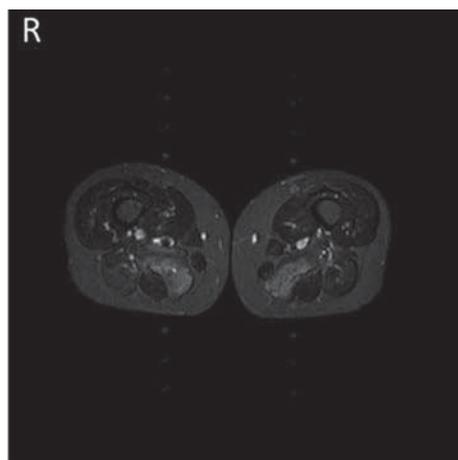


図 2

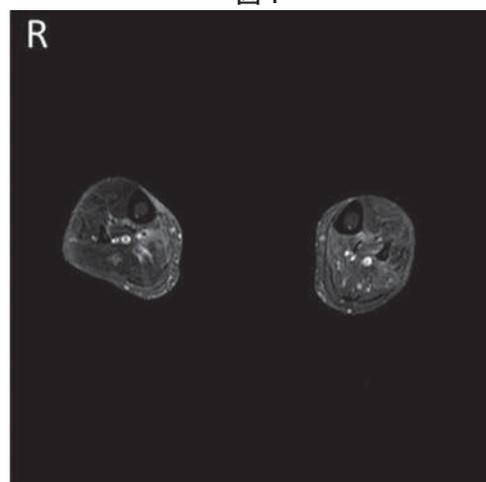


図 3

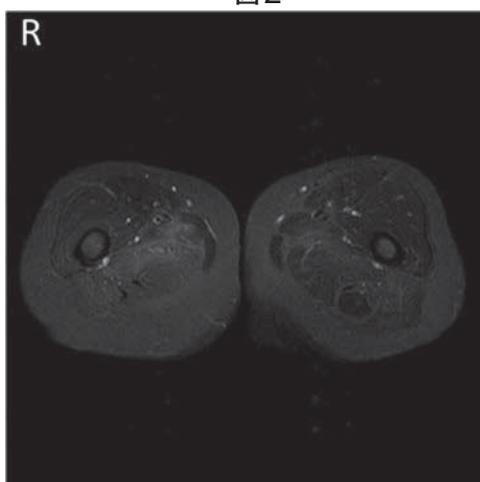


図 4

結 果

抗 HMGCR 抗体陽性壊死性ミオパチーは 4 例であった。いずれの症例も下肢近位筋優位の筋力低下を認めた。MRI では筋選択的に STIR 高信号変化を認めたが、その分布は症例毎に異なっていた。筋病理ではいずれの症例でも炎症細胞浸潤は認めず、筋の群生萎縮と一部に再生線維を認め、免疫介在性壊死性ミオパチーに矛盾しない所見だった。全症例で抗 signal recognition particle (SRP) 抗体は陰性であった。症例 1 は合併症（骨粗鬆症、頸椎症など）のためにステロイドパルスと免疫グロブリン大量静注療法 (IVIG) のいずれも施行が困難であり治療は行わなかった。症例 2 はステロイドパルス療法を施行したが症状の改善に乏しく IVIG を施行し症状が改善した。症例 3 は筋力低下が軽度であったが、ステロイドパルスを施行したところ著効した。症例 4 は CK 高値であるが、筋痛はなく、筋力低下も軽度で歩行可能であることから未治療であった。

考 察

HMGCR 阻害剤であるスタチンによる筋症状は薬剤中止により軽快するが、中には筋炎を発症し免疫抑制薬の投与を要する症例がある²⁾。今回の症例はスタチンの内服の有無に関わらず、抗 HMGCR 抗体陽性のものを検討している。抗 HMGCR 抗体陽性壊死性ミオパチーは、強皮症や混合性結合組織病 (MCTD) のような他の自己免疫疾患に合併したり、傍腫瘍性症候群や特発性として生じる場合もある。多発筋炎・皮膚筋炎 (PM/DM) と同様に、四肢の近位筋優位の筋力低下を認め、筋原性酵素の上昇がみられる。PM/DM との相違点は、筋病理において多くの場合、非壊死性の筋線維周囲に有意な炎症細胞浸潤を伴わない壊死性の筋線維を示す点と筋膜周囲の萎縮を認めない点であり²⁾、本報告のすべての症例において炎症細胞浸潤は伴っておらず、免疫介在性壊死性ミオパチーの所見として矛盾しない。

性差はないとする文献³⁾もあるが、今回の症例は

全て女性であった。急性から亜急性の経過で四肢近位筋の筋力低下を認めており、スタチン内服歴のない抗HMGCR抗体陽性症例は内服歴のあるものと比較してCKがより高値を示す以外には、臨床像で差は認めなかった。ステロイドをはじめとした免疫抑制療法にて、約7割の症例は完全寛解に近い状態に、残りの3割は部分寛解するといわれ⁴⁾、比較的治療反応性は良好である。一般的にステロイド剤に加えて免疫抑制薬やIVIGの併用が行われることが多い⁴⁾。今回の症例もステロイド、IVIGにて寛解状態となった。

HMGCRは正常組織でもわずかに発現しているものの、①同抗体陽性の筋生検組織では再生筋にHMGCRが高発現していること、②スタチンが使用されていた患者においては、同抗体の抗体価は初診時のCK値や筋力と関連することより、スタチン内服によるHMGCRの筋組織での過剰発現が本疾患の発症に関連していることが示唆される。抗HMGCR抗体は、筋炎特異的の自己抗体であり、スタチン内服をすでに中止している症例でも発症することから、過去の服薬歴も重要と言える。発症機序として、ウイルス感染、外傷等の環境要因による筋障害がHMGCRの過剰な発現を亢進し、スタチンの内服はその両方に関与していると考えられる²⁾。HMGCRのペプチドの過剰発現がHLAによりT細胞へ抗原提示され、HMGCRに対する自己抗体の産生が促進される。筋の壊死と再生が繰り返され、HMGCRが再生した筋線維より発現・曝露され、自己免疫学的な病態が進展・増悪していくことが推測される。HMGCR抗体陽性壊死性ミオパチーにおいてスタチンを中止しても、病状が改善せず、免疫抑制療法にて治療が奏効することが理解できる。

結 論

抗HMGCR抗体はスタチン関連壊死性ミオパチーとの関連が報告されている一方でスタチン内服歴がない症例も認める。本研究では臨床像のみでは他のミオパチーとの鑑別は困難と考えられた。従って、高CK血症があり近位筋優位の筋力低下を呈する症例では筋生検と自己抗体の確認が早期診断において重要である。

本論文の要旨は、第70回国立病院機構総合医学会で発表した。

参考文献

- 1)Mammen AL et al. Rarity of anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase antibodies in statin users, including those with self-limited musculoskeletal side effects. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 ;64:269-272.
- 2)Mammen AL et al. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum*. 2011 ;63:713-721.
- 3)Mammen AL et al. Increased frequency of DRB1*11:01 in anti-hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 ;64:1233-1237.
- 4)Mohassel P et al. The spectrum of statin myopathy. *Curr Opin Rheumatol*.2013 ;25:747-752