

症例報告

間質性肺炎の経過観察中に抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎と診断された1例

A case of myositis associated with anti-mitochondrial antibody diagnosed during follow-up for interstitial lung disease

聖隷浜松病院 呼吸器内科

前田 彩華 河野 雅人 綿貫 雅之 池田 新 三輪 秀樹

三木 良浩 橋本 大 中村 秀範

同 膠原病リウマチ内科

大久保 悠介 大村 晋一郎 宮本 俊明

同 病理診断科

大月 寛郎

Key words : 間質性肺炎、抗ミトコンドリア抗体、筋炎

要 旨

症例は76歳、女性。10年前に肝機能障害、抗ミトコンドリア抗体 (AMA) 陽性から原発性胆汁性肝硬変が疑われたが確定診断に至らず。2年前に間質性肺炎を指摘され、無治療経過観察中であった。労作時呼吸困難の悪化、筋力低下のため当科紹介入院となった。胸部CT上は両肺下葉主体の牽引性気管支拡張を伴うすりガラス・網状陰影の悪化、心拡大を認め、傍脊柱筋萎縮が目立っていた。また、拘束性肺機能障害の進行を認めた。一方、持続するCK高値と近位筋筋力低下・筋痛を認め、筋電図および上下肢MRIにて筋炎が疑われ、大腿筋生検にて活動性筋炎所見を認めた。また、心機能低下、不整脈、トロポニンI高値から心筋障害が疑われ、心筋生検にて線維化主体の病変を認めた。AMA以外の有意な筋炎関連自己抗体は認めず、AMA陽性筋炎と診断された。ステロイド治療は希望されず、対症療法のみとなった。本症例は、間質性肺炎の経過観察中にAMA陽性筋炎と診断された貴重な症例と考えられた。

英文要旨

A 76-year-old woman was admitted to our hospital owing to dyspnea on exertion and muscle weakness. The patient was suspected of having primary biliary cirrhosis 10 years ago because of liver dysfunction and a positive anti-mitochondrial antibody (AMA) test result, without a definitive diagnosis. The patient was diagnosed with interstitial lung disease (ILD) 2 years ago and has been under observation. Chest computed tomography showed ground-glass opacity and reticulation with traction bronchiectasis predominantly in the lower lobes of both the lungs, cardiac enlargement, and remarkable paraspinal muscle atrophy. Pulmonary function test demonstrated severe restrictive impairment. Proximal muscle weakness, myalgia, and persistent high serum creatine kinase levels were present. Electromyography and magnetic resonance imaging findings were consistent with myositis, and biopsy of the femoral muscle revealed active myositis. Additionally, cardiac dysfunction, an arrhythmia, and high troponin I levels suggested myocardial damage, and myocardial biopsy revealed fibrotic lesions. Other than AMA, significant myositis-related autoantibodies were absent. On the basis of

these findings, the patient was diagnosed with AMA-positive myositis. Best supportive care without corticosteroids was provided at the patient's request. Thus, in this valuable case, the patient developed AMA-positive myositis, which was during follow-up for chronic ILD.

緒 言

抗ミトコンドリア抗体 (Anti-mitochondrial antibody: AMA)は原発性胆汁性肝硬変(primary biliary cirrhosis: PBC)に特徴的な自己抗体であり、PBCの約95%において出現することが知られている¹⁾。AMA陽性筋炎は1974年にPBCに合併した筋炎として初めて報告され²⁾、その後、PBC合併有無に関わらず、AMA陽性を示す筋炎として報告されるようになった^{3,4)}。本邦の報告では、炎症性筋炎全体の約11%にAMA陽性を認めるとされ⁵⁾、臨床的には皮疹を伴わない多発筋炎に類似した像を呈するが、他の炎症性筋炎と比較して、慢性経過、筋萎縮(特に

傍脊柱筋)、心筋障害の合併を有する例が多い⁵⁻¹⁰⁾。呼吸器病変に関しては、呼吸筋障害に伴う換気不全や間質性肺炎の合併が報告されている^{5,7,9-11)}、AMA陽性筋炎における間質性肺炎の臨床像に関する報告はほとんどない¹²⁾。

今回、我々は、間質性肺炎の経過観察中にAMA陽性筋炎と診断された症例を経験したため報告する。

症 例

症 例：77歳、女性
 主 訴：労作時呼吸困難、筋力低下
 既往歴：高血圧症、心房細動、両側難聴
 家族歴：特記事項なし
 生活歴：喫煙歴 10本/日 (45~55歳)、飲酒歴 なし、粉塵吸入歴 なし
 内服薬：エドキサバン、ビソプロロールフマル酸塩、アムロジピンベシル酸塩、フロセミド
 現病歴：X-10年に肝機能障害、AMA陽性からPBCが疑われ、肝生検などの精査が施行されたが確

表1 入院時検査所見

血算		自己抗体			
WBC	5780 / μ L	ALP	254 U/L	抗核抗体	40倍
Neut	67.2 %	γ GT	152 U/L	Speckled	40倍
Lym	21.6 %	LD	641 U/L	抗RNP抗体	(-)
Mo	7.4 %	CK	2842 U/L	抗SS-A抗体	(-)
Eo	2.9 %	CK-MB	152 U/L	抗SS-B抗体	(-)
Ba	0.9 %	Trop I	1367 pg/mL	抗ARS抗体	(-)
RBC	450 $\times 10^4$ / μ L	BNP	333.3 pg/mL	抗MDA-5抗体	(-)
Hb	12.7 g/dL	KL-6	504.8 U/mL	抗TIF-1 γ 抗体	(-)
Plt	24.6 $\times 10^4$ / μ L	SP-D	151 ng/mL	抗Mi-2抗体	(-)
				抗Ku抗体	(-)
				抗PM-Scl-100抗体	(-)
				抗PM-Scl-75抗体	(-)
				抗SRP抗体	(\pm)
				抗Ro-52抗体	(\pm)
				抗ミトコンドリア抗体	80倍
				抗ミトコンドリアM2 Index	26.8
生化学		動脈血液ガス分析(室内気)			
Na	139 mEq/L	pH	7.442		
K	4.5 mEq/L	PaCO ₂	54.0 Torr		
Cl	100 mEq/L	PaO ₂	56.3 Torr		
TP	7.3 g/dL	HCO ₃ ⁻	36.9 mEq/L		
Alb	3.2 g/dL				
BUN	14 mg/dL	呼吸機能検査			
Cre	0.36 mg/dL	FVC	0.71 L		
T-Bil	0.6 g/dL	% FVC	36.0 %		
AST	134 U/L	FEV ₁	0.71 L		
ALT	136 U/L	% FEV ₁	61.7 %		
		FEV ₁ /FVC	100 %		

定診断には至らなかった。X-2年に間質性肺炎を指摘されたが、無治療経過観察を希望された。X-1年頃から頸部の筋力低下を自覚していた。X年に労作時呼吸困難の悪化および下腿浮腫を認め、間質性肺炎進行および右心不全のため在宅酸素療法が導入された。この頃よりCreatine kinase (CK) 値が2,000 U/L台と上昇を認め、精査加療目的に当科に入院となった。

入院時現症：身長 140cm、体重 44.2kg、BMI 22.6kg/m²、体温 36.4℃、血圧 146/66mmHg、脈拍 79/分・不整、呼吸数 20回/分、SpO₂ 97% (鼻カヌラ2 L/分)。心尖部でLevine II/VIの収縮期雑音を聴取。呼吸音は左右差を認めず、両側肺野で捻髪音を聴取する。徒手筋力テストにて近位筋優位の左右対称性の筋力低下を認め、首下がり認め。両側上腕・大腿の筋把握痛あり。関節の発赤腫脹・可動域制限は認めず。明らかな皮疹を認めず (Heliotrope疹なし、Gottron徴候・丘疹なし、Mechanic's handなし、V-neck徴候なし、Shawl徴候なし)。口腔内乾燥・口内炎なし。爪周囲の紅斑・点状出血なし。

入院時検査所見 (表1)：血算に異常所見を認めず。

生化学では、肝胆道系酵素の上昇、CK 2,842 U/L、KL-6 504.8 U/mL、SP-D 151 ng/mL、BNP 333.3 pg/mLの高値を認めた。また、CK-MB 152 U/L、Trop I 1,367 pg/mLと心筋骨格筋蛋白質上昇を示した。自己抗体では、抗核抗体、AMA・抗ミトコンドリアM2抗体が陽性であった。筋炎特異・関連自己抗体では、抗signal recognition particle (SRP) 抗体および抗Ro-52抗体が弱陽性を示した以外は陰性であった。動脈血液ガス分析ではPaCO₂ 54 Torrと高二酸化炭素血症を認め、呼吸機能検査では% FVC 36%と高度の拘束性肺機能障害を認めた。

入院時画像所見：胸部X線では両肺野に網状・すりガラス陰影を認め、心拡大および両側下肺野の縮小進行を認めた (図1)。胸部CTでは両肺下葉主体の気管支血管束に沿ったすりガラス・網状陰影を認め、牽引性気管支拡張を伴い、経年的に悪化傾向を認めた (図2)。また、傍脊柱筋萎縮が目立っていた。心電図では心房細動、多源性心室期外収縮を認め (図3)、心エコー検査では左室駆出率48.1%、三尖弁逆流圧較差 42.0 mmHgを示し、軽度の心収縮低下と肺高血圧が



2年前



入院時

図1 胸部X線所見

両肺野に網状・すりガラス陰影を認め、2年前と比較して、心拡大および両側下肺野の縮小進行を認める。

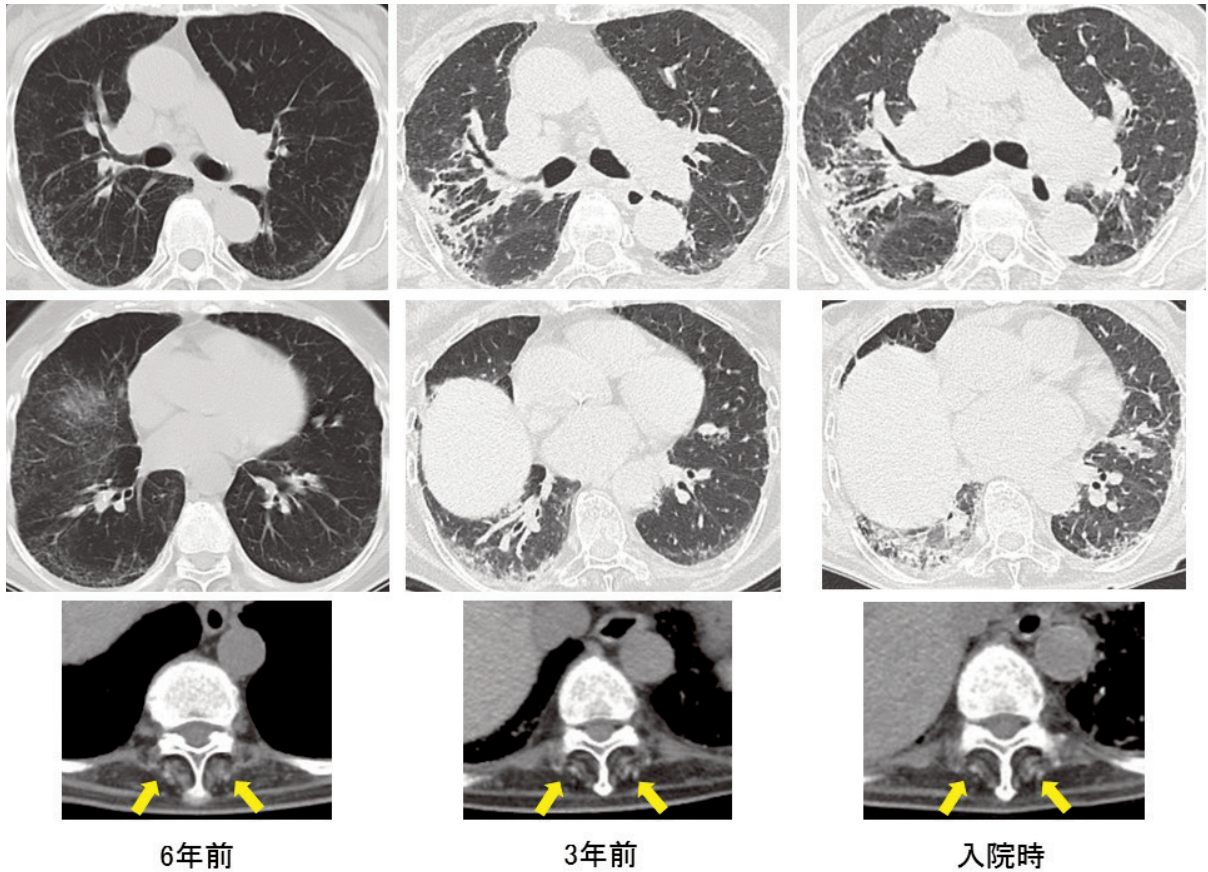


図2 胸部CT所見

両肺下葉主体の気管支血管束に沿ったすりガラス・網状陰影を認め、牽引性気管支拡張を伴う。
肺病変は経年的に悪化傾向を認め、傍脊柱筋萎縮が顕著となっている(矢印)。

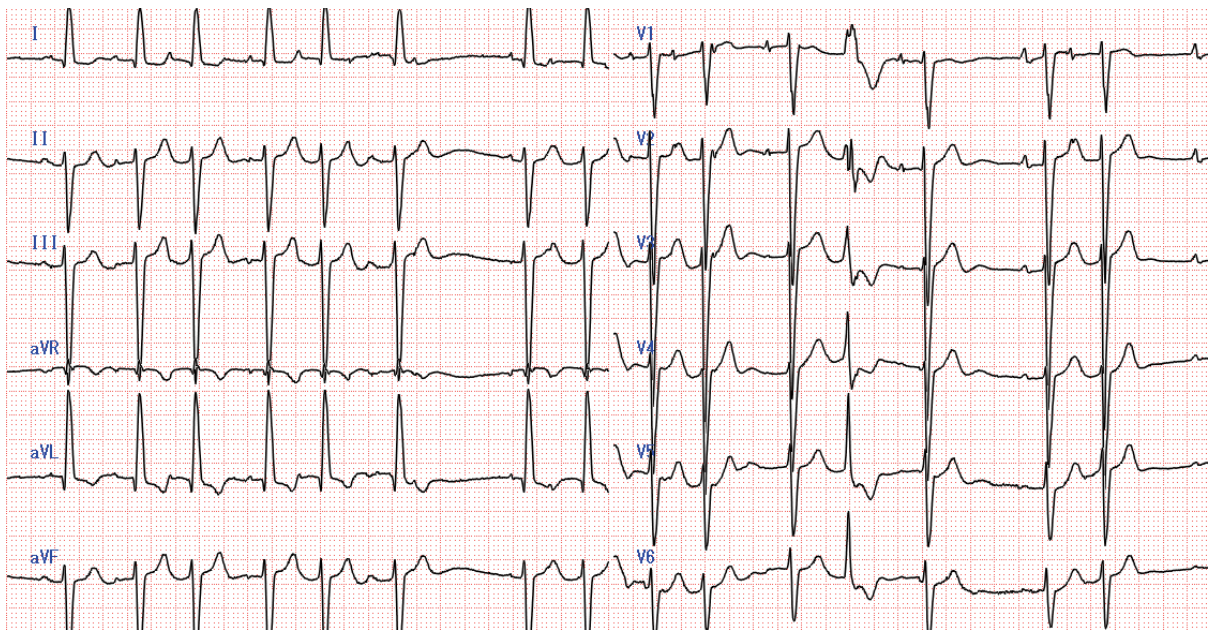


図3 心電図所見

心拍数 98/回であり、心房細動、多源性心室期外収縮を認める。

示唆された。

入院後経過：筋炎および間質性肺炎、心病変の合併が疑われた。筋炎の評価目的に筋電図検査および上下肢MRI検査を行った。筋電図検査では、腸腰筋にて線維自発電位と陽性鋭波、早期動員の所見を認めた。上下肢MRI検査では、大腿四頭筋群・上腕二頭筋など近位筋に左右対称性の

short TI inversion recovery (STIR) 高信号と造影効果を認めた(図4)。同部位の筋生検にてリンパ球や形質細胞を主体とした炎症細胞の浸潤と筋細胞の変性所見を認め、筋炎として矛盾しない所見であった(図5A)。また、心筋逸脱酵素上昇に対して冠動脈造影検査を行ったが、冠動脈狭窄・閉塞病変はなかった。心筋生検では、

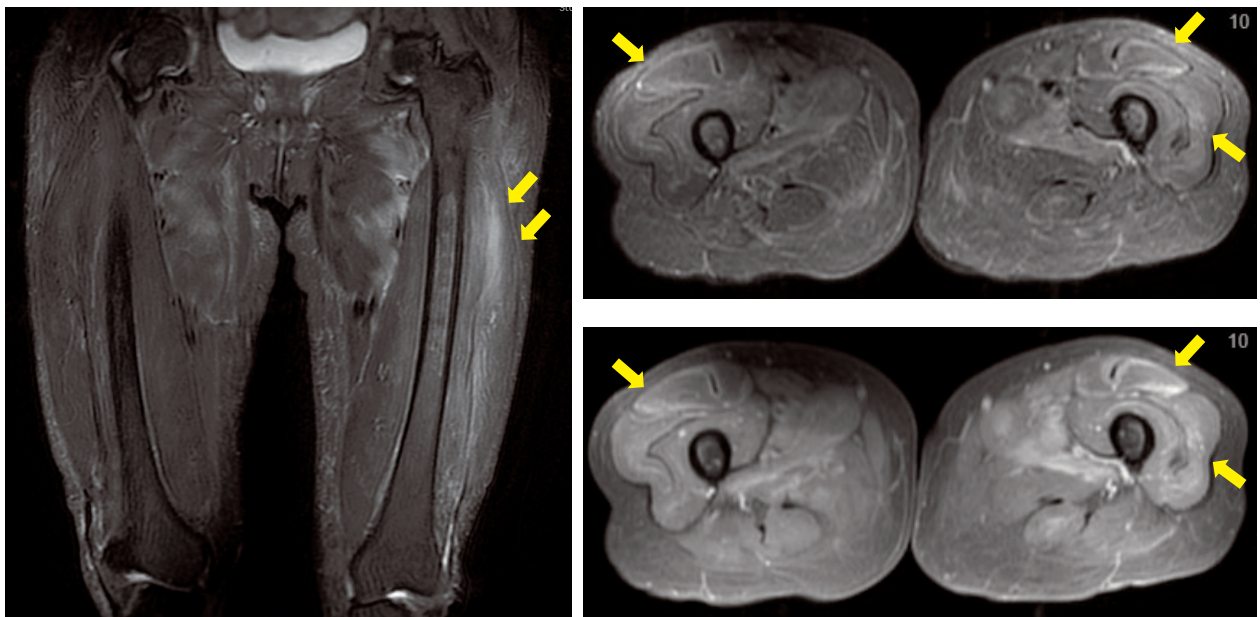


図4 造影MRI所見

大腿四頭筋群・上腕二頭筋など近位筋に左右対称性のshort TI inversion recovery (STIR) と造影効果を認める(矢印)。

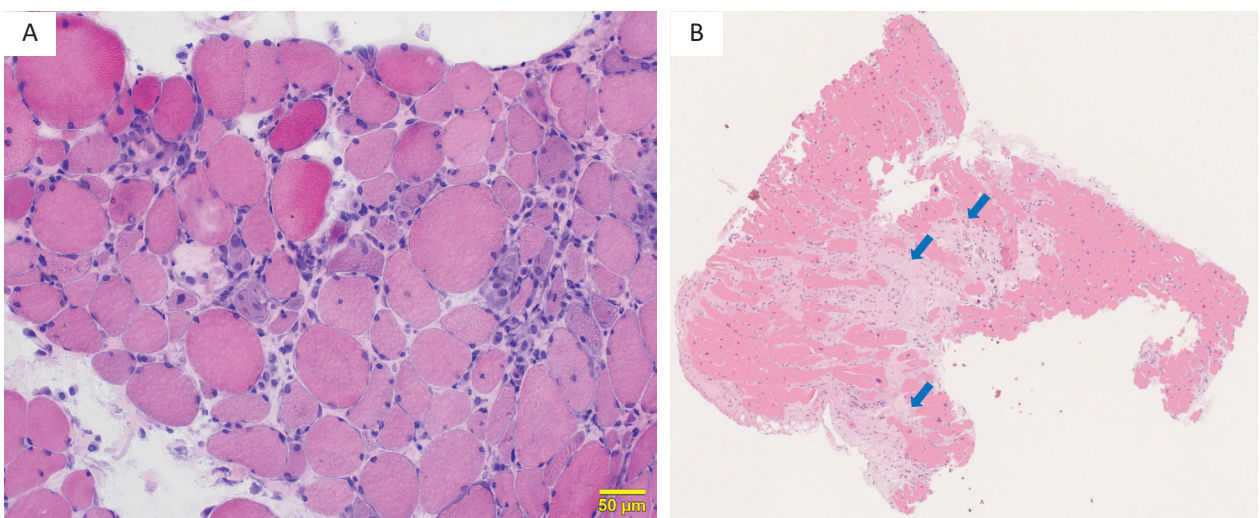


図5 病理組織所見

大腿筋筋生検にて、炎症細胞の浸潤と筋細胞の壊死・変性所見が散見される(A)。心筋生検にて、炎症細胞浸潤は目立たないが、線維化所見(矢印)を認める(B)。

炎症細胞浸潤は認めないものの線維化所見を認め、非代償期の心筋障害が示唆された(図5B)。なお、肺病変精査目的に気管支鏡検査を提案したが、精査を希望されなかった。

以上の結果より、多発性筋炎(polymyositis: PM)に類似した病像を呈したAMA陽性筋炎と診断し、間質性肺炎の経過観察中に心筋障害を伴うAMA陽性筋炎が顕在化したと考えられた。ステロイド治療を提案したが、対症療法のみ経過観察を希望された。その後、慢性Ⅱ型呼吸不全の進行を認めため、約4ヶ月後に夜間の非侵襲性陽圧換気(non-invasive positive pressure ventilation: NPPV)が導入され、在宅療養となった。

考 察

AMA陽性筋炎は、炎症性筋炎全体の0.6~19.5%に認めると報告されており⁵⁻¹⁰⁾(表2)、本邦においては皮疹を伴わないPM類似の病型が多く^{5,6)}、慢性経過、筋萎縮(特に傍脊柱筋)、心筋障害、呼吸筋障害が目立つなど、通常の筋炎とは異なった臨床像を示すことが分かっている³⁻¹⁰⁾。病理学的には多発性筋炎や壊死性筋炎などに類似した様々な像を呈する⁵⁻¹⁰⁾。本症例では、慢性進行性の多発筋炎類似の筋力低下に加え、傍脊柱筋萎縮、心筋障害、間質性肺炎などを認め、AMA陽性筋炎に矛盾しない臨床像を呈していた。

AMA陽性筋炎における間質性肺炎の発症頻度は報告によって差があり、0~55.2%とされている⁵⁻¹⁰⁾(表2)。AMA陰性筋炎と比較して、AMA陽性筋炎

における間質性肺炎合併例の割合は少ない傾向にあるが、有意差はないと報告されている^{5,6,10)}。また、Maedaらの報告では、AMA陽性筋炎24例中6例(25%)に間質性肺炎を認め、そのうちPBC合併例では7例中1例(14%)であり、PBC合併有無における間質性肺炎の発症率に有意差はなかったとしている⁵⁾。一方、AMA陽性筋炎では呼吸筋障害が目立つ場合が多く、間質性肺炎がなくとも、高度な拘束性換気障害および高二酸化炭素血症を示す例も報告されている^{6,11)}。AMA陽性筋炎に合併した間質性肺炎と生命予後の関係についてはこれまでに言及されていないが、本邦においてAMA陽性筋炎の経過中に急速進行性間質性肺炎を合併し治療に反応せずに死亡に至った例が報告されている¹²⁾。本症例では、慢性経過で線維性間質性肺炎の悪化傾向を認めており、慢性呼吸不全の進行に関与したと考えられた。

膠原病関連間質性肺炎では、肺病変の出現と膠原病としての発症のタイミングは様々であり、肺病変が先行する場合、ほぼ同時に発症する場合、膠原病の所見・診断が先行し、遅れて肺病変が出現してくる場合がある¹⁴⁾。PM/DMに伴う間質性肺炎では8~23%において肺病変が先行し、先行期間は2~15か月と報告されている¹³⁾。本症例では、間質性肺炎の経過観察から約2年後に筋炎症状が顕在化し、AMA陽性筋炎と診断されたが、非特異的なCK高値は数年前から持続していた。AMA陽性筋炎は初期症状が軽微で非特異的なCK高値として長い経過をとる可能性が指摘されている⁴⁾。本邦の報告では、AMA陽性筋炎の診断までの平均期間は

表2 抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎における間質性肺炎の頻度

Author	Year	Frequency of AMA in IIMs, n (%)	Classification of IIMs, n	ILD in AMA-positive myopathy, n (%)
Maeda ⁵⁾	2010	24/212 (11.3)	PM 24	6/24 (25.0)
Uenaka ⁶⁾	2017	8/41 (19.5)	PM 7, DM 1	1/7 (14.3)
Mauhin ⁷⁾	2018	11/141 (7.8)	PM 5, DM 1, NAM 2, ASS 2	3/11 (27.3)
Albayda ⁸⁾	2018	7/1180 (0.6)	PM 6, DM 1	0
Hou ⁹⁾	2019	7/136 (5.1)	PM 2, DM 3, NAM 2	1/7 (14.3)
Zhang ¹⁰⁾	2021	29/1167 (2.5)	PM 14, DM 11, ADM 4	16/29 (55.2)

AMA: anti-mitochondrial antibody, ADM: amyopathic dermatomyositis, ASS: anti-synthetase syndrome, DM: dermatomyositis, IIMs: idiopathic inflammatory myopathy, ILD: interstitial lung disease, NAM: necrotizing autoimmune myopathy, PM: polymyositis

20~77ヶ月であり、AMA陰性筋炎と比較して有意に診断までの期間が長いことが示されている^{4,6)}。

一方、AMA陽性筋炎において高頻度に合併するPBCでは、15.7%に間質性肺炎を合併することが報告されており、レイノー症状や他の膠原病を併存している症例において多かったとされている¹⁴⁾。また、AMA陽性筋炎における筋炎特異・関連自己抗体の陽性率は4~36%、他の自己免疫性疾患の合併率は21~46%と報告され^{5,7,8,10)}、これらが間質性肺炎の合併を含め臨床像に關与している可能性が指摘されている。本例では、無症候性PBCが存在していた可能性や抗SRP抗体・抗Ro-52抗体が弱陽性であったことは挙げられるものの、間質性肺炎の発症に強く関連した他の疾患は認めなかった。なお、AMAが筋炎特異抗体と同時に出現した場合、出現した筋炎特異抗体の臨床像に近くなることが示唆されているが⁴⁾、本症例では、既報のAMA陽性筋炎に比較的典型的な臨床像を呈していた。

AMA陽性筋炎に対する確立した治療方法はない。ステロイド単剤で改善を認める例が多いが⁵⁾、効果不十分な場合などには免疫抑制剤が併用される⁶⁻¹⁰⁾。心筋障害や呼吸筋障害が予後に影響することがある^{3,4,10)}。Maedaらの報告では、拘束性肺機能障害を呈したAMA陽性筋炎6例のうち、2例でNPPVを要した⁵⁾。また、無治療経過観察中に不整脈・心伝導障害が出現、悪化する例が報告されており、注意を要する⁵⁾。本症例では、ステロイド治療を希望されず、NPPVを要する慢性呼吸不全に移行した。

結 語

間質性肺炎の経過観察中にAMA陽性筋炎と診断された症例を経験した。AMA陽性筋炎に合併した間質性肺炎の臨床像に関する報告は少なく、今後の症例の蓄積が望まれる。

本論文の要旨は、第246回 日本内科学会東海地方会（2022年2月22日、静岡県）にて発表した。

利益相反

本研究において、開示すべき利益相反はない。

参考文献

- 1) Water JV, Cooper A, Surh CD, et al. Detection of autoantibodies to recombinant mitochondrial proteins in patients with primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1989; 320: 1377-1380.
- 2) Uhl GS, Baldwin JL, Arnett FC. Primary biliary cirrhosis in systemic sclerosis (scleroderma) and polymyositis. *Johns Hopkins Med J.* 1974; 135: 191-198.
- 3) 清水 潤. 抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎. *臨床神経*2013; 53: 1114-1116.
- 4) 清水 潤, 前田明子. 抗ミトコンドリアM2抗体陽性ミオパチー. *神経治療*2020; 37: 141-145.
- 5) Maeda MH, Tsuji S, Shimizu J. Inflammatory myopathies associated with anti-mitochondrial antibodies. *Brain.* 2012; 135: 1767-1777.
- 6) Uenaka T, Kowa H, Ohtsuka Y, et al. Less Limb Muscle Involvement in Myositis Patients with Anti-Mitochondrial Antibodies. *Eur Neurol.* 2017; 78: 290-295.
- 7) Mauhin W, Mariampillai K, Allenbach Y, et al. Anti-mitochondrial antibodies are not a hallmark of severity in idiopathic inflammatory myopathies. *Joint Bone Spine* 2018; 85: 375-376.
- 8) Albayda J, Khan A, Casciola-Rosen L, et al. Inflammatory myopathy associated with anti-mitochondrial antibodies: A distinct phenotype with cardiac involvement. *Semin Arthritis Rheum.* 2018; 47: 552-556.
- 9) Hou Y, Liu M, Luo YB, et al. Idiopathic inflammatory myopathies with anti-mitochondrial antibodies: Clinical features and treatment outcomes in a Chinese cohort. *Neuromuscul Disord* 2019; 29: 5-13.
- 10) Zhang L, Yang H, Lei J, et al. Muscle pathological features and extra-muscle involvement in idiopathic inflammatory myopathies with anti-mitochondrial antibody. *Semin Arthritis Rheum.* 2021; 51: 741-748.
- 11) Fujii S, Horiuchi K, Oshima Y, et al. Inflammatory

Myopathy Associated with Anti-mitochondrial Antibody Presenting Only with Respiratory Failure. Intern Med. 2021; 60: 3801-3804.

- 12) 野村晃生, 濱井宏介, 小林弘樹、他. 抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎に合併した急速進行性間質性肺炎の1例. 日呼吸会誌2021; 10: 358-362.
- 13) 日本呼吸器学会・日本リウマチ学会編. 膠原病に伴う間質性肺疾患診断・治療指針2020.
- 14) Shen M, Zhang F, Zhang X. Primary biliary cirrhosis complicated with interstitial lung disease: a prospective study in 178 patients. J Clin Gastroenterol. 2009; 43: 676-679.