症例報告 (推薦論文)

推薦者: 日本臨床免疫学会理事 住田孝之

慢性移植片対宿主病 (慢性 GVHD) の経過中に多発性筋炎を発症したと考えられる一例

岡崎 貴裕, 前田 聡彦, 井上 誠
北 蘭 貴子, 柴田 朋彦, 尾崎 承一

A case of chronic graft-versus-host disease presenting with polymyositis.

Takahiro OKAZAKI, Akihiko MAEDA, Makoto INOUE,
Takako KITAZONO, Tomohiko SHIBATA and Shoichi OZAKI

Division of Rheumatology and Allergy, Department of Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine

(Received January 15, 2009)

summary

Polymyositis is an uncommon manifestation as a complication of chronic graft-versus-host disease (GVHD). We report a case of a 55 years' old woman diagnosed as polymyositis 2 years after bone marrow transplantation against T-cell lymphoma. Muscle weakness and the elevation of CPK value were compatible with pathognomonic findings of polymyositis. However, the muscle weakness was distributed particularly into distal lower extremities and neck. It is different from that of the typical findings in autoimmune polymyositis. Histological findings showed atrophy and anisocytosis of muscles without invasion of mononuclear cells. This might be a case of GVHD-induced polymyositis occurring symptomatically after substantially progressing under the treatment with immunosuppressive agents to control chronic GVHD after bone marrow transplantation. The treatment with prednisone (1 mg/kg) brought the rapid improvement of muscle weakness and CPK value as well as mouth dryness and cholestatic liver dysfunction like in primary biliary cirrhosis. Moreover, dose up of cyclosporine and addition of mizolizine allowed for the use of lower dose of prednisone. This case suggested that the mononuclear cells invasion into muscles in a chronic GVHD patient could not always be a definitive finding of chronic GVHD-associated polymyositis because of prior use of immunosuppressive agents.

Key words——GVHD; polymyositis

抄 録

移植後に発症する慢性移植片対宿主病の発現病態としては稀とされる多発性筋炎を経験した。症例は55歳、女性。T細胞リンパ腫にて実姉よりHLA一致、血液型一致の同種骨髄移植を受けた約2年後に、脱力感を主訴に近医を受診するも改善せず当院を紹介され入院した。筋力低下、筋痛、CPK値、炎症所見、筋電図より多発性筋炎と診断されたが、徒手筋力テストでの筋力低下は近位筋のみならず遠位にも及んでおり、定型的多発性筋炎の障害様式との相違がみられた。筋生検では筋萎縮や大小不同が見られたが細胞浸潤に極めて乏しい所見が得られた。治療は、プレドニゾロン (1 mg/kg/日) を開始するとともに速やかに自覚症状およびCPK値の改善を認め、原疾患である慢性移植片対宿主病に対してミゾリビン 150 mg/日を追加投与することによりステロイドの漸減も可能となった。過去の報告では筋組織所見で強い細胞浸潤を認めた報告が多いが、慢性移植片対宿主病の病勢制御のための長期間の免疫抑制剤投与や、ステロイド治療が奏効している結果を考慮すると、細胞浸潤の有無は必ずしも筋炎の診断に決定的な根拠とはなり得ないことが示唆された。

はじめに

慢性 GVHD (graft-versus-host disease) は同種移植後 100 日以降に発症し、その病像は、シェーグレ

ン症候群、強皮症や原発性胆汁性肝硬変などの自己免疫疾患に似た病像を呈する。しかし、多発性筋炎の病像を呈する報告は極めて少ない。移植後、多発性筋炎を発症したが診断に苦慮し、当科にて診断、加療に至った一例について文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：55 歳，女性

主訴：脱力感

既往歴：47 歳，特発性血小板減少性紫斑病（摘脾）．52 歳，悪性リンパ腫（骨髄移植）．

現病歴：2001 年 6 月に T 細胞リンパ腫で他院にて実姉より HLA 一致，血液型一致の同種骨髄移植を受けた．以後も経過観察されていたが，2003 年 4 月上旬より右手指の腫脹を自覚するようになった．4 月下旬から脱力感が出現・増悪し，歩行時の息切れも自覚するようになったため近医受診し，強皮症と診断された．安静にて息切れは軽快したものの，脱力症状がとれないため血液検査をしたところ CPK 上昇（665 IU/l）を指摘され，紹介入院となった．

入院時現症：身長 148 cm，体重 35 kg，血圧 102/62 mmHg，脈拍 90 回/分，体温 36.6℃，意識清明．眼球結膜は貧血様，涙点プラグを両眼に装着．表在リンパ節腫脹を認めず．呼吸音正常．心音：Systolic murmur I/VI，腹背部を中心とする体幹に色素沈着および皮膚硬化所見を認めた．左右大腿部および臀部において，把握痛を認めた．徒手筋力テスト（表 1）：頸部および近位筋の筋力低下も認めたが，主体は下肢中心であり，Gastrocnemius m.

にも有意な筋力低下を認めた．

入院時検査所見（表 2）：白血球 10,200/ μ l と軽度増加のなか，白血球分画においてはリンパ球が 71%を占めていた．また，AST, ALT, LDH, ALP, γ -GTP の著増を伴う胆汁うっ滞性の肝障害パターンを伴い，CPK およびアルドラーゼの上昇も見られた．抗核抗体は 10,240 倍（nucleolar pattern）を示したが，膠原病における代表的特異抗体は検出できなかった．胸部レントゲンや心電図では，異常所見は認められなかった．

表 1 入院時徒手筋力テスト（MMT）

右	Muscle	左
2	Sternocleidomastoid	2
4	Deltoid	4
4+	Rotators (Ext, Int)	4+
5	Biceps	5
4+	Triceps	4+
5	Supinator	5
5	Pronator	5
3+	Iliopsoas	3+
2+	Gluteus maximus	3-
3+	Biceps Femoris	3+
3+	Quadriceps	3+
2	Gastrocnemius	2
4	Ant. Tibialis	4+

表 2 入院時検査所見

WBC	10,200/ μ l	TP	6.2 g/dl	IgG	1,804 mg/dl
band	0%	T-Bil	1.7 mg/dl	IgA	121 mg/dl
seg	23%	D-Bil	1.2 mg/dl	IgM	229 mg/dl
lymph	71%	AST	184 IU/l	RF	<2 以下
eosino	1%	ALT	110 IU/l	ANA	10,240 倍
baso	0%	LDH	360 IU/l	ANA pattern	Nucleolar
RBC	324 $\times 10^4$ / μ l	ALP	1,414 IU/l	抗 DNA 抗体	3 IU/ml
Hb	9.3 g/dl	γ -GTP	381 IU/l	抗 RNP 抗体	(-)
Ht	29.7%	CPK	399 IU/l	抗 SCL-70 抗体	(-)
Plt	42.4 $\times 10^4$ / μ l	Amy	128 IU/l	抗セントロメア抗体	(-)
ESR	33 mm/hr	T-Cho	249 mg/dl	抗ミトコンドリア抗体	(-)
		TG		抗 Jo-1 抗体	(-)
PT	87%	HDL-Cho		抗 ACR 結合抗体	(-)
APTT	35.7 scc	Crc	0.81 mg/dl	C1q-CIC	3.4
Fib	337 mg/dl	BUN	17.4 mg/dl	C3	61 mg/dl
		CRP	0.4 mg/dl	C4	10 mg/dl
Urine		Aldorase	9.1 IU/l/37℃	CH50	26.7 U/ml
pH	6.5				
protein	(-)	CPK isozyme			
sugar	(-)	MM 型	96%		
RBC	(-)	MB 型	4%		

筋電図では、左上腕二頭筋および右大腿直筋にて、**low amplitude, short duration** のパターンを認め、筋原性異常と考えられる所見を示した。

上記の結果にもとづいておこなった筋生検 (図 1) では、組織学的に、筋繊維に多数の様々な大きさの筋繊維を伴った大小不同が認められた。しかし、炎症細胞浸潤や間質の線維化は認められなかった。

入院後経過：①近位筋をふくむ下肢と頸部を中心とした筋力低下、②筋肉の自発痛および把握痛、③CPK の上昇、④赤沈の亢進、⑤筋電図における筋原性変化、⑥組織学的所見にて、厚生省の多発性筋炎の診断基準を満たすことより、多発性筋炎と診断

図 1 筋生検の組織所見 (HE 染色, $\times 100$)
筋繊維の大小不同認める。明らかな細胞浸潤は認められない。

した。筋生検の組織学的所見については炎症細胞浸潤に乏しいことが問題ではあったが、当症例が骨髄移植後の状態であり、長期にわたり免疫抑制剤 (ネオオラル®) を使用している事から考えて、筋炎の慢性期に移行している所見と矛盾しないと考えられた。この原因として、経過から慢性 GVHD が誘引となっている可能性が強く考えられた。この診断の下に現症と考えられる筋炎と、その原因である GVHD に対しプレドニゾロン 40 mg/日を開始した。プレドニゾロン開始とともに急速に筋力低下症状や CPK の改善が認められた。途中、ステロイド誘導性の高脂血症に対して、スタチン系製剤を使用し、一過性に CPK の上昇を認めたものの、原因薬剤の中止により CPK の再下降をみた (図 2)。長期的には慢性 GVHD の免疫抑制剤によるコントロールが重要であると考え、ネオオラル® 50 mg/日への増量をおこなったが、骨髄移植を行った前病院からのネオオラル® 75 mg/日以上で腎障害を起こすという報告に基づき、その代替としてミゾリビン 150 mg/日を追加投与しながら、プレドニゾロンの漸減を試みた。(図 2) これにより上記の筋力低下の改善のみならず、PBC 様の肝障害の軽減、口腔内乾燥症状の軽減、皮膚の色素沈着の改善が認められ、retrospective にも骨髄移植による慢性移植片対宿主反応が、それぞれの自己免疫病態を引き起こしていることが推察された。リハビリテーションを同時に行いつつ自覚症状が増悪しない状態を確認しながら、プレドニゾロンを 19 mg/日まで漸減し、退院

図 2 治療経過

となった。

考 察

GVHD は、骨髄移植後、主にドナーの T 細胞によって惹起される病態である。その中で、骨髄移植後 100 日以降に発症する GVHD を慢性 GVHD とよぶ。慢性 GVHD は、シェーグレン症候群、強皮症、原発性胆汁性肝硬変様の様々な自己免疫疾患様の病態として発現することが多い。しかし、多発性筋炎として発症する病態は極めて少なく、本邦でも数例の報告を認めるのみである (1-4)。その発症率においては、海外の報告に拠ると、慢性 GVHD の 7.7% (5)、3.5% (6) および 0.6% (7) とされ、様々なであるが、報告年が新しくなるにつれ減少傾向を示している。

今回我々が経験した症例は、他院にて骨髄移植が行われた症例であり、CPK の上昇をともなった筋力低下を主症状としてリウマチ専門内科を紹介され、精査加療入院に至っている。問診上、当院入院の 2 年 1 ヶ月前に、T 細胞リンパ腫に対して、実姉より HLA 一致、血液型一致の同種骨髄移植を受けていた。また、身体所見上、両眼は既に涙点プラグを装着し、口腔内も乾燥がつよく、乾燥症状も顕著であった。このようなシェーグレン症候群様の乾燥症状は、慢性 GVHD では多くみられる。筋力低下は、多発性筋炎で特徴的な近位筋のみならず、特に下肢では遠位筋にも及んでいた。全身におよぶ非局在性の筋症状の発現は、慢性 GVHD を誘因とする筋炎においては他にも報告が認められる (1, 3)。慢性 GVHD では筋力低下すなわち筋炎の分布が、特発性の多発性筋炎と異なり、近位筋以外でも起こりうる可能性が考えられた。

慢性 GVHD における筋炎の発症において、その組織像は多発性筋炎と同様の組織所見をとると報告されている (8)。しかし、本症例で採取された筋組織には、筋繊維の大小不同が目立ち明らかな筋萎縮は認められたものの、細胞浸潤と考えられる組織像は得られず、結果的には慢性変化と考えられるものであった。この理由として、第 1 に生検箇所が、入院時の炎症を反映する場所ではなかった可能性が考えられる。本症例に施行した大腿部 MRI の検査結果では明らかな高信号が認められることを確認し (図 3)、その場所にしながら施行している。本症例は骨髄移植後の GVHD をコントロールするために、シクロスポリンを中心とする免疫抑制剤を長期

図 3 下肢 MRI 所見
脂肪抑制にて右下肢大腿後方の筋群に high intensity area を認める。

にわたって服用していたことや、問診上脱力症状が始まってから入院までに 3 ヶ月近くを要していることから考えると GVHD 反応が慢性的に筋組織へ波及していたことも推察可能である。よって、慢性 GVHD によって引き起こされる筋炎による筋組織への細胞浸潤は、その経過中の免疫抑制剤の増減に左右される可能性が考えられた。

治療においては、過去の報告 (9, 10) と違わず、ステロイドに対して良好な反応を示した。途中経過にて、ステロイド誘導性高脂血症に対してスタチン製剤を投与した結果、横紋筋融解症と考えられる症候を起こしたものの、スタチン製剤の中止により、軽快をみた。リウマチ性疾患としての多発性筋炎では、ステロイド不応性の場合に免疫抑制剤が初めて考慮されるべきであるが、本症例は、慢性 GVHD によって誘導された筋炎であり、長期的なコントロールはあくまでも GVHD が対象となる。そのため、ステロイド治療に対して反応良好であることを確認後、治療の中心は免疫抑制剤が主体となった。この点でも、リウマチ性の多発性筋炎における治療 (9) との差異をみとめた。

結 論

慢性 GVHD の経過中に多発性筋炎を発症したと考えられる症例を経験した。筋力低下が、近位筋以外にも分布している点で、リウマチ性疾患としての多発性筋炎とは異なっていた。また、組織診断においては、GVHD の場合には免疫抑制剤が投与されているため、必ずしも炎症細胞浸潤が強く認められる必然性はないことに留意すべきであると考えられた。

文 献

- 1) Takahashi, K., et al. : Myositis as a manifestation of chronic graft-versus-host disease. *Intern Med* **39** : 482-5, 2000.
- 2) 中前博久, ほか : 骨髄非破壊的移植後, 多発性筋炎を併発した慢性 GVHD 症例. 臨床血液 **46** : 1213-17, 2005.
- 3) 加納聡子, ほか : 筋痛と著明な筋腫脹をみせた慢性 GVHD としての筋炎症例の骨格筋 MRI と筋病理所見. 臨床神経 **43** : 93-97, 2003.
- 4) 柳原千枝, ほか : 多発性筋炎と重症筋無力症を同時発症した慢性 GVHD の 1 例. 臨床神経 **41** : 503-506, 2001.
- 5) Sullivan, K. M., et al. : Chronic graft-versus-host disease in 52 patients : adverse natural course and successful treatment with combination immunosuppression. *Blood* **57** : 267-276, 1981.
- 6) Parker, P., et al. : Polymyositis as a manifestation of chronic graft-versus-host disease. *Medicine (Baltimore)* **75** : 279-85, 1996.
- 7) Stevens, A. M., et al. : Polymyositis as a manifestation of chronic graft-versus-host disease. *Rheumatology (Oxford)* **42** : 34-39, 2003.
- 8) Parker, P. M., et al. : Myositis associated with graft-versus-host disease. *Curr Opin Rheumatol* **9** : 513-519, 1997.
- 9) Cordeiro, A. C. and Isenberg, D. A. : Treatment of inflammatory myopathies. *Postgrad Med J* **82** : 417-424, 2006.
- 10) Couriel, D. R., et al. : Chronic graft-versus-host disease manifesting as polymyositis : an uncommon presentation. *Bone Marrow Transplant* **30** : 543-546, 2002.