□ 症 例 報 告

慢性関節リウマチ，シェーグレン症候群に 合併した封入体筋炎の1例

丸 山 俊 昭・福 田 哲 也・立 石 睦 人・窪 田 哲 朗
奥 田 正 治・佐 藤 和 人*・宮 坂 信 之**

Jpn. J. Clin. Immun., 15 (4) : 397~404, 1992.

A case of inclusion body myositis complicated with rheumatoid arthritis and Sjögren's syndrome

Toshiaki Maruyama, Tetsuya Fukuda, Mutsuto Tateishi, Tetsuro Kubota,
Masaharu Okuda, Kazuto Satoh* and Nobuyuki Miyasaka**

The First Department of Internal Medicine, Tokyo Medical and Dental University

**Institute of Rheumatology, Tokyo Women's Medical College*

***Division of Immunological Diseases, Medical Research Institute,
Tokyo Medical and Dental University*

【Summary】

A 51-year-old male with rheumatoid arthritis (stage III, class II) was admitted to our hospital because of progressive proximal muscular weakness with atrophy. Laboratory data showed elevated levels of myogenic enzymes including creatine kinase. Electromyogram showed myogenic changes and deltoid muscle biopsy demonstrated muscle atrophy with marked inflammatory cell infiltration showing follicle formation. Further examination revealed a complication of Sjögren's syndrome associated with monoclonal gammopathy. He started to be treated with 40 mg/day of prednisolone (PSL) with remarkable clinical responses. Insidious but progressive muscular weakness with atrophy became evident, however, when PSL was tapered to 10 mg/day. Concomitant use of oral cyclophosphamide was not effective and he was again admitted. Both proximal and distal muscular atrophy was prominent with mild elevation of myogenic enzymes. Light microscopy of muscle biopsy specimens showed degenerative muscle fibers with numerous rimmed vacuoles. Furthermore, electron microscopy disclosed intranuclear and intracytoplasmic inclusions, and a definite diagnosis of inclusion body myositis (IBM) was made. Whether he had IBM

東京医科歯科大学第1内科 *東京女子医科大学リウマチ痛風センター

**東京医科歯科大学難治疾患研究所ウイルス・免疫疾患研究部門 (1992・5・25 受付)

from the beginning or had polymyositis in his early course as an initiation of IBM is discussed on the basis of immunohistochemical studies.

Key words : inclusion body myositis,
polymyositis,
rheumatoid arthritis,
Sjögren's syndrome

【概 要】

慢性関節リウマチ、シェーグレン症候群に合併した封入体筋炎の1例を報告する。症例は53歳男性。51歳時、筋力低下にて入院。近位筋群の筋力低下と筋原性酵素値の上昇、筋生検にて著明な炎症細胞浸潤を伴う筋原性変化を認め、慢性関節リウマチとシェーグレン症候群に合併した多発性筋炎と診断。prednisolone (PSL) 40 mg/日投与し、筋力は回復、筋原性酵素も正常化した。しかし、PSLを10 mg/日に漸減した頃(10ヵ月後)より、CPKの上昇と筋力低下、筋萎縮の進行を認め、cyclophosphamide 50 mg/日投与したが改善せず、2回目の入院となった。近位筋群に加え、遠位筋群にも筋力低下と筋萎縮が明らかで、再度、筋生検を施行したところ、rimmed vacuoleが目立ち、電顕にてfilamentous inclusionを認め、封入体筋炎の確定診断が得られた。自己免疫疾患に封入体筋炎が合併したとする報告は少なく、免疫組織学的所見と併せて報告する。

I. 緒 言

自己免疫疾患は、いくつかの疾患が合併したり、互に移行することが知られている。

我々は、病初期には典型的な多発性筋炎(PM)の筋生検像を示しながら、3年後には封入体筋炎(IBM)と診断された、慢性関節リウマチ(RA)とシェーグレン症候群(SjS)の合併症例を経験した。IBMと他の自己免疫疾患の合併例の報告は少なく、臨床的に興味深い症例と考え、その概略に免疫組織的検討、および若干の文献的考察を加え報告する。

II. 症 例

患 者：53歳、男性、会社員。

主 訴：筋力低下。

家族歴および既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：昭和50年頃より眼の乾燥感があった。昭和53年頃、右膝関節痛にて近医受診しRAを疑われ、疼痛時のみprednisolone (PSL) 10 mg内服し2年程で疼痛消失したが、次第に手指の関節変形が生じてきた。昭和58年頃より歯が多発、口腔内の乾燥感が出現し、昭和62年1月より、全身倦怠感、肩から上肢にかけての脱力感が強くみられたが放置していた。6月検診にて赤沈亢進(120 mm/hr)と血清総蛋白の異常高値を指摘され、8月中旬より筋力低下進

行したため、12月10日某院を受診しPMとSjSを疑われ、精査加療のため12月14日当科第1回目の入院となった。入院時、近位筋群の筋力低下、筋原性酵素値の上昇(CPK 508 U/l)、筋電図上の近位筋群優位の筋原性変化、筋生検での筋線維の変形、破壊と濾胞形成を伴うリンパ球の著明な浸潤より、PMと診断した。また、多発性関節炎の所見、手指の変形、X-p上の骨びらん、乾燥性角結膜炎の存在、唾液腺造影でのapple-tree patternと口唇生検での、唾液腺の破壊像と濾胞形成を伴うリンパ球の著明な浸潤、さらに、血清IgGの著明な上昇(4,700 mg/dl)、免疫電気泳動におけるIgG、 κ の増加、M蛋白の存在などの所見により、RA (stage III, class II)、SjS、良性単クローン性高 γ グロブリン血症の診断も同時に下された。以上より昭和63年1月7日よりPSL 40 mg/日の投与を開始したところ、筋力の回復とともに、28日以内に筋原性酵素値も正常化した。PSLを30 mg/日に漸減し2月14日退院。同年6月14日には、10 mg/日にまで漸減したが、以後徐々に、CPK値の上昇と筋力低下・筋萎縮が進行したため、平成元年4月4日より、cyclophosphamide (CPA) 50 mg/日の併用投与を開始し、一過性にCPK値の低下を認めたが、11月22日には、CPK 577 U/lに上昇し、筋力低下も進行したため、12月1日当科第2回目の入院となった。

入院時現症：身長165 cm、体重59 kg、体温

35.5°C, 血圧 158/98 mmHg, 脈拍 60/分 (整)。結膜に貧血, 黄染なし。口腔内は乾燥著明で, う歯は多数あり, 舌乳頭萎縮を認めた。胸部に異常なし。腹部で, 肝を1横指触知した。四肢で両側手指の尺側偏位, 外反母趾などの変形を認めた。筋萎縮を上腕二頭筋, 三頭筋, 前腕, 大腿に高度, 三角筋, 肩甲骨に中等度認めた (図1)。近位筋群, 遠位筋群ともに著明な筋力低下 (左右対称性) を認めた。

入院時検査成績: 一般検査所見 (表1) では, 赤沈が, 17 mm/hr と軽度亢進し, 白血球分画で st 21, seg 58 と核の左方移動を認めたが, 尿所見に異常を認めなかった。血液生化学的検査では LDH が 596 U/l, CPK が 499 U/l (MB 10%, MM 83%), Aldolase 6.2 U/l, myoglobin 111 ng/ml と上昇していた。

免疫血清学的検査 (表2) では, CRP 陰性, RA テスト 2+, RAHA テストは 160 倍と陽性であった。IgG は 1,635 mg/dl, IgM は 63 mg/dl, IgA は 482 mg/dl で, 前回入院時存在した M 蛋白は今回は認められなかった。抗核抗体, 抗 DNA 抗体, 抗 ENA 抗体, 抗 SS-A 抗体, 抗 SS-B 抗体, 抗 Jo-1 抗体, 抗 SRP (signal recognition particle) 抗体はいずれも陰性であった。

筋電図では, 左上腕二頭筋と三頭筋, 総指伸筋に, low amplitude, short duration potential と, 前腓骨筋に polyphasic potential を認めた。

筋生検では, 光顕 (図2) では筋線維の大小不同, rimmed vacuole が目立ち, 核内に diffuse に eosinophilic lesion を認めた。また, 軽度ながら血管周囲性にリンパ球浸潤像も認められた。電顕 (図3) では筋内に交差する異常な filament の集簇像, 並びに多数の myeloid body を認めた。

生検組織の免疫組織学的検討: 入院時に採取した生検組織を用いて各種単クローン抗体 (日科機より供与) と ABC (Avidin Biotin Complex) 法を用いた免疫組織染色法を行った。第1回入院時に行われた口唇小唾液腺組織生検像では, 図4に示すごとく, 浸潤しているリンパ球は濾胞様構造を取っており, 腺組織の破壊が著明にみられた。濾胞の中心部を占める細胞は CD 20 陽性の B 細胞であった。これに対して, 周辺部には CD 2 陽性の T 細胞が取り囲むように存在し, しかもその大多数は CD 4 陽性であった。HLA-DR 抗原の発現は B 細胞のみならず, 広く T 細胞や導管上皮にも認められた。

次に筋生検組織についてみると, 第1回目入院

図1 第2回目入院時

RA による手指, 足趾の変形。IBM による筋萎縮を上腕二頭筋, 三頭筋, 前腕, 三角筋, 大腿, 肩甲骨に認める。

時には, 筋組織の破壊は著明であり, 筋線維間に著明な濾胞様のリンパ球浸潤を認めた (図5)。浸潤している細胞は口唇小唾液腺組織像と同様に, 濾胞の中心部は CD 20 陽性の B 細胞であり, その周辺部には CD 2 陽性の T 細胞がこれを取り囲むように分布していた。また大多数の T 細胞は CD 4 陽性であり, CD 8 陽性 T 細胞は少数が散在性に存在するにすぎなかった。HLA-DR 抗原の発現は, B 細胞のみならず T 細胞にも顕著であった。これに対して第2回目入院時の筋生検組織では, リンパ球浸潤の程度は軽微であり,

表 1 一般検査成績 (第 2 回目入院時)

ESR	17 mm/hr	Blood Chemistry	
		T.P	7.9 g/dl
CBC	RBC	(Alb 57.7%, α 1 gl 3.5%, α 2 gl 8.4%, β gl 12.7%, γ gl 17.7%)	
	Hb	BUN	12 mg/dl
	Ht	Cr	0.5 mg/dl
	WBC	LDH	596 U/l
	(St 21, Seg 58, Baso 1, Ly 14, Mo 6)	GOT	47 U/l
	Plt	GPT	51 U/l
	22.5 $\times 10^4$ / μ l	Al-P	149 U/l
Urine P	(-)	T-Bil	0.6 mg/dl
G	(-)	CPK	499 U/l
K	(-)	(BB 1%, Alb 2%, MB 10%, BAND 14%, MM 83%)	
OB	(-)	Aldolase	6.2 U/l
		myoglobin	111 ng/ml
		尿中クレアチニン比	52%
		尿中 Bence Jones Protein	(-)

表 2 免疫学的検査 (第 2 回入院時)

CRP	(-)	anti SS-A	(-)
RA	2 +	anti SS-B	(-)
RAHA	1 : 160	anti Jo-1	(-)
IgG	1,635 mg/dl	anti SRP	(-)
IgM	63 mg/dl	CH 50	41.3 U/ml
IgA	482 mg/dl	C 3	105 mg/dl
ANA	(-)	C 4	28 mg/dl
anti ENA			
RNase sensitive	(-)		
RNase resistant	(-)		

濾胞様構造はもはやみられなかった。浸潤しているリンパ球の大部分は CD 2 および CD 4 陽性の T 細胞であり、CD 8 陽性 T 細胞はきわめて少数であった。また HLA-DR 抗原の発現もきわめて軽度であった。

入院後の経過 (図 6) : 筋生検で、筋組織に光顕にて rimmed vacuole を、電顕にて filamentous inclusion を認め、臨床的に近位筋群と遠位筋群の筋力低下、CPK と Aldolase の上昇を認めたことから、definite IBM と診断された。治療として、PLS 12.5 mg/日、CPA 50 mg/日が続けたところ、12 月 14 日には、CPK 274 U/l、Aldolase 4.7 U/l に改善したが、筋力低下は不変であった。組織に軽度の炎症所見を認めたことから、ステロイド治療に対する反応を期待して、methyl PSL 500 mg/日による pulse 療法を 2 クール施行したが、筋力低下および CPK 値に改善

は認められなかった。

III. 考 察

本症例は第 1 回目の入院時、近位筋群の筋力低下、筋原性酵素値の上昇、筋電図上の筋原性変化、筋生検での炎症性細胞浸潤を伴う筋原性変化より RA と SjS に合併した典型的な PM と診断された。しかし、その後、徐々に近位筋群および遠位筋群の筋力低下が進行し、第 2 回目の入院時、筋生検で電顕にて filamentous inclusion を認められ、IBM と診断された症例である。

RA は、第 1 回目入院時、持続する朝のこわばり、対称性多発性関節炎の所見、手指変形、X-p 上の骨びらの存在、RF 陽性などより 1987 年の ARA の診断基準の 7 項目中 6 項目を満たす stage III, class II の RA と診断し、SjS は、シャーマーテスト、乾燥性角結膜炎の存在、唾液腺造影での apple-tree pattern と口唇生検組織像より確認されている。

IBM は、PM、DM とともに idiopathic inflammatory myopathy に分類される特異な疾患である。IBM は、1967 年に Chou が筋炎の患者に細胞質内と核内に封入体の存在を報告し¹⁾、1971 年に Yunis と Samaha が IBM として記載したのが最初である²⁾。現在までに約 125 例以上の報告があり、本邦でも数例の報告例がある。Calabrese らの提案した診断基準では³⁾、病理的には電顕における microtubular filame-

図 2 第2回目入院時，左大腿四頭筋生検組織光顕像（HE，×100）
筋線維の大小不同と rimmed vacuole を認める（↑）。

図 3 第2回目入院時，筋生検組織電顕像
交差する異常な filament の集積像，myeloid body を多数認める。

nts in the inclusions, 光顕における 1) rimmed vacuoles, 2) intranuclear and/or intracytoplasmic inclusions, そして，臨床的には，1) 近位筋群の筋力低下，2) 遠位筋群の筋力低下，3) 筋電図上の全身的な筋原性変化，4) CPK あるいは Aldolase の上昇，5) ステロイド抵抗性を挙げている。このうち確診例は，電顕の所見と近位筋群の筋力低下を認め，臨床所見のうち 2) ～ 5) の所見のいずれか 1 つを認めた場合とし，疑診例とは，光顕の 1) の所見と近位筋群の筋力低下を認め，臨床所見の 2) ～ 5) の所見のいずれか

1 つを認めた場合としている。本症例では，電顕にて筋組織に filamentous inclusion を認め，臨床的にもほぼ条件を満たし，確診例と診断された。

IBM と他の自己免疫疾患との合併については，Lotz ら⁴⁾ が報告した 40 例の IBM の中間質性肺炎，乾癬の合併例のほか³⁾，皮膚筋炎⁵⁾，全身性エリテマトーデス⁶⁾，SjS⁷⁾ と慢性自己免疫性血小板減少症⁸⁾などの合併の報告がある。しかし，本症例の様に，SjS と RA に合併した IBM の報告例は，我々が文献上検索し得た範囲では認められていない。

図 4 第 1 回入院時，口唇小唾液腺生検組織像（連続切片×40）

左上：HE，リンパ球の濾胞様構造を認める。

左下：CD 20 陽性（以下 ABC 法）の B 細胞が濾胞の中心部を占める。

右上：CD 2 陽性の T 細胞が周辺部を取り囲むように存在。

右下：HLA-DR 陽性の細胞は B 細胞，T 細胞，そして導管上皮にも認められる。

図 5 第 1 回目入院時，筋生検組織像（連続切片×100）

左上：HE，口唇小唾液腺と同様リンパ球の濾胞様構造を認める。

左下：CD 20 陽性（以下 ABC 法）の B 細胞が濾胞の中心部を占める。

右上：CD 2 陽性の T 細胞が周辺部を取り囲むように存在。

右下：HLA-DR 陽性の細胞は B 細胞，T 細胞ともに認められる。

図6 臨床経過

次に本例が当初より IBM であったのか、あるいは PM から IBM に移行したのかについて論じてみたい。本例の第1回目入院時は、近位筋に限定された著明な筋力低下を示し、筋電図上では筋原パターンのみを認めた。ほか、筋生検組織像では、筋線維の破壊、変性、著明なリンパ球浸潤を認め、定型的な PM と診断された。また採取された筋組織中には光顕上、IBM を示唆する rimmed vacuoles や intranuclear/intracytoplasmic inclusions などは確認することはできなかった。しかし、これらの IBM を示唆する所見は必ずしも組織内に連続的には存在せず、むしろ病初期には skip lesion として存在する可能性があること、このときの電顕標本を作成していないこと、などより IBM を否定することはできない。因みに Calabrese ら³⁾の報告では、彼らが経験した4例の患者の計9回の筋生検のうち、8回までにおいて当初は PM と診断され、同一の組織を再度、検討しても、なお、うち2回においては PM と組織診断されている。また本例では、第1回目の入院時も筋力低下が強いわりに CPK 値があまり上昇していないこと (504 U/ml)、ステロイド剤に対する反応も当初は良好であったものの、ステロイド漸減に伴い筋症状が出現しており、しかも徐々に遠位筋まで侵されたことなどより、むしろ、当初より IBM が存在し、経過とともに典型的な臨床病像を取った可能性のほうが強く考慮される。

本例では、臨床経過中、2回にわたって筋生検組織の免疫組織染色を行っている。第1回目は、濾胞様構

造をとる著明なリンパ球浸潤がみられ、中心部には CD 20 陽性の B 細胞が、その周辺部には CD 2 陽性の T 細胞が存在していた。T 細胞サブセット別にみると、そのほとんどが CD 4 陽性の、いわゆる helper/inducer タイプであり、CD 8 陽性の suppressor/cytotoxic タイプは散在性に、かつわずかに認められるのみであった。HLA-DR 抗原の発現は、B 細胞のみならず T 細胞上にも広く認められ、活性化 T 細胞が多く存在することが推測された。また、第2回目の組織像では、リンパ球浸潤は軽微であり、もはや濾胞構造は消失していた。また HLA-DR 抗原の発現もきわめて軽度であった。これはステロイド剤をはじめとする治療による影響が大と考えられる。しかし、浸潤しているリンパ球の大部分は依然として CD 2 及び CD 4 陽性であり、この点においては第1回目と変化は認めなかった。PM あるいは IBM の筋組織に関する免疫組織学的検討は十分にされているとはいえない。Arahata ら⁹⁾は、PM と DM では浸潤リンパ球サブセットが異なることを報告している。それによると、DM の場合には、浸潤リンパ球は主として CD 4 陽性 T 細胞と B 細胞であるのに対して、PM では主として CD 8 陽性 T 細胞が主体であるとしている。これに対して、Rowe ら¹⁰⁾は、PM の筋組織に浸潤するリンパ球は CD 4 陽性 T リンパ球が優位であることを報告している。また、Fox らは¹¹⁾、SjS を合併した PM では、唾液腺と筋組織に浸潤するリンパ球は T 細胞が多く、両者とも CD 4 陽性 T 細胞が優位であったと報

告している。一方、IBM に関しては、Arahata ら⁹⁾の報告で、IBM でも PM と同様 CD 8 陽性細胞が主体であるとしている。以上より、免疫組織学的検討の結果からは、本例を PM とするか、あるいは IBM とするかについては不明といわざるを得ない。今後、症例の積み重ねが必要と思われる。

いずれにせよ、本例のように当初、PM と考えられる症例においても、治療抵抗性、難治性の場合、また

遠位筋が侵されたり、筋電図上、非典型的パターンを取る場合は、筋生検像を見直し、電顕を含めた IBM の検索を行うことが肝要であると考えられる。

謝辞 筋生検組織の電顕による IBM の診断にご尽力下さった神経内科の和田義明先生に感謝の意を表します。

文 献

- 1) Chou, S.M. : Myxovirus-like structures in a case of human chronic polymyositis. *Sience*, 158 : 1453~1455, 1967.
- 2) Yunis, E.J., Samaha, F.J. : Inclusion body myositis. *Lab. Invest.*, 25 : 240~248, 1971.
- 3) Calabrese, L.H., Matsumoto, H., Chou, S. M. : Inclusion body myositis presenting as treatment-resistant polymyositis. *Arthritis Rheum.*, 30 : 397~403, 1987.
- 4) Lotz, B.P., Engel, A.G., Nishino, H. et al. : Inclusion body myositis, observation in 40 patients. *Brain*, 112 : 727~747, 1989.
- 5) Lane, R.J.M., Fulthorpe, J.J., Hudgson, P. : Inclusion body myositis : a case with associated collagen vascular disease responding to treatment. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 48 : 270~273, 1985.
- 6) Yood, R.A., Smith, T.W. : Inclusion body myositis and systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 12 : 568~570, 1985.
- 7) Chad, D., Good, P., Adelman, L. et al. : Inclusion body myositis associated with Sjögren's syndrome. *Arch. Neurol.*, 39 : 186~188, 1982.
- 8) Riggs, J.E., Schochet, S.S., Gutmann, L. et al. : Inclusion body myositis and chronic immune thrombocytopenia. *Arch. Neurol.*, 41 : 93~95, 1984.
- 9) Arahata, K., Engel, A.G. : Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies. V : identification and quantification of T8⁺ cytotoxic and T8⁺ suppressor cells. *Ann. Neurol.*, 23 : 493~499, 1988.
- 10) Rowe, D., Isenberg, D.A., McDougall, J., Beverly, P.C.L. : Characterization of polymyositis infiltrates using monoclonal antibodies to human leucocyte antigens. *Clin. Exp. Immunol.*, 45 : 290~298, 1981.
- 11) Fox, R.I., Carstens, S.A., Fong, S. et al. : Use of monoclonal antibodies to analyze peripheral blood and salivary gland lymphocyte subsets in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.*, 25 : 419~426, 1982.