多発性筋炎を合併した
Klinefelter症候群の初報告例

住友病院内科

村上正治◇ 岸野文一郎 伏見尚子 坂田泰昭 松雪銀彦

概要 52才の男性が筋力低下と呼吸困難を主訴に来診した。15年前より関節痛とレイノー症状、5年前より間質性肺炎を指摘され、3カ月前に筋肉痛と筋力低下を自覚し始めた。知能は正常であるが類器官症を認め原発性性腺機能低下症があり、染色体は核型47XXYであった。血中筋原性酵素の著明な上昇、筋電図所見、筋肉生検所見より多発性筋炎と診断した。抗核抗体、抗Jo-1抗体が陽性であった。間質性肺炎を伴う重複型多発性筋炎と判断し免疫抑制療法を加え寛解した。Klinefelter症候群に多発性筋炎を発症した報告は、著者らの検索した範囲では見当らず初めての報告と考える。
〔日内会誌 77:530~535, 1988〕

序 言

染色体核型47XXYを示すKlinefelter症候群は類器官症として知られ、一般男性に比して全身性エリテマトーデス(SLE)を合併する頻度が高いと言われている。しかし、同症候群と多発性筋炎の合併の報告は検索したかぎり見当たらない。著者らはこのたび強度の間質性肺炎と多発性筋炎を合併したKlinefelter症候群の1症例を経験したので報告し、同症候群と自己免疫疾患の合併に関して考察を加える。

症 例

患者: 52才, 男性, 化学工場経営。

主訴: 筋力低下, 呼吸困難。

家族歴: 従兄弟二人に慢性関節リウマチ。母親に結核と気管支喘息。

既往歴: 結婚後25年間不妊である。

現病歴: 昭和46年より手関節、指関節の疼痛とレイノー症状があり近医で慢性関節リウマチとして加療されていた。昭和51年より軽度の呼吸困難があり、某国立病院にて間質性肺炎の合併が疑われ、同時にLDHとCPKの上昇を指摘されたが放置されていた。昭和61年2月、肺炎となり某市立病院に入院して原発性性腺機能低下症を発見された。間質性肺炎に対してprednisolone 30mgを

7日、15mgを7日間投与されたがその後中断した。3月になってから筋力低下と筋肉痛を自覚するようになり、呼吸困難も増強するため当科入院となった。

入院時現症: 知能は正常である。身長170cm, 体重64kg, 四肢は長く、上体/下体比=0.9である。脈拍92/分、整、血圧115/60、呼吸数28/分、体温37℃、貧血軽度、黄疸なし。口唇に軽度のチアノーゼあり、心音は3LにLev II°/VIの収縮期駆出性雑音を聴取する。両下肺野にVelcro音を聴取する。手関節、指関節に軽度の圧痛あり。女性化乳房はないが体毛は薄い。陰毛は女性型、陰茎は正常大だが睾丸は萎縮傾向(長径2.5cm)、前立腺は触知しない。四肢の筋肉に圧痛があり、近位筋群の筋力低下をみとめる(頸筋4-, 三角筋4-, 腸腰筋4-)。腱反射は正常、病的反射はなし。知覚に異常なし。

入院時検査所見(表1): 検尿、検血では異常はないが血沈は1時間値46mmと亢進していた。血液生化学所見ではLDH, GOT, CPK等の筋原性酵素やミオグロビンが著明に上昇していた。CPKのアイソザイムはMM 97.0%, MB 2.43%であり骨格筋由来と考える。

〔昭和62年6月1日受稿〕

The first report of Klinefelter's syndrome associated with polymyositis.

Masaharu MURAKAMI, Bun-ichiro KISHINO, Hisako FUSHIMI, Yasuaki SAKATA and Yoshihiko MATSUYUKI

The Department of Internal Medicine, Sumitomo Hospital, Osaka

表 1. 入院時検査所見 (1)

検尿	蛋白 (±)	免疫学的検査	
	糖 (-)	CRP	3(+)
	沈渣 (-)	RA test	2(+)
検血		RAHA test	1:1280
RBC	416×10 ⁴ /mm ³	抗核抗体	20倍
Hb	11.4 g/dl	(Homogenous and	
Ht	36.8 %	Speckled type)	
WBC	5600 /mm ³	DNA test	(-)
(Seg 55%, Eo 2%, Ba 2%,		LE test	(-)
Lym 35%, Mo 6%)		抗RNP抗体	(-)
Platelet	20×10 ⁴ /mm ³	抗Sm抗体	(-)
血沈		抗Jo-1抗体	32倍
	46 mm 1 時間値	IgG	1394 mg/dl
血液生化学		IgA	205 mg/dl
血清総蛋白	6.2 g/dl	IgM	261 mg/dl
alb	50.7 %	補体価 C ₃	48.0 mg/dl
γ-gl	28.5 %	C ₄	20.6 mg/dl
LDH	933 U	CH ₅₀	33.3 U/ml
GOT	142 U	免疫複合体	1.5 μg/ml以下
GPT	90 U	ツベルクリン反応	0×0/0×0
CPK	3483 IU/l	リンパ球サブセット	
ALP	6.6 KAU	OKT ₃	28.8 %
γGTP	11.2 mU/ml	OKT ₄	21.0 %
BUN	14.0 mg/dl	OKT ₈	13.5 %
Creat.	1.0 mg/dl	T _h /T _s	1.56
Myoglobin	998 ng/dl	OKIA1	70.7 %

免疫学的検査ではCRP 3+, RA+test2+, RAHA testは1:1280でリウマチ因子が陽性であった。自己抗体は抗核抗体が陽性の他に、間質性肺炎を伴う多発性筋炎に特異性の高いとされる抗Jo-1抗体も陽性を示した。補体は正常で免疫複合体も低値。ツベルクリン反応は無反応の陰性。表面抗原によるリンパ球サブセットはOKT₃が28.8%で著減、OKIA₁が著増しTリンパ球とBリンパ球の比較が逆転している。

内分泌学的検査(表2)ではLH, FSHはともに高く、血清テストステロンは0.4ng/mlで女性並みに低い。尿中テストステロン、アンドロステロン、DHEAも低い値を示した。しかし、エストロゲンは血中尿中ともに成人男性正常範囲であった。他には下垂体ホルモン、副腎ホルモン等に異常を見なかった。

身体所見と内分泌検査より、Klinefelter症候群を疑って染色体分析を行ないリンパ球30細胞全てに47XXYの核型をみとめた。

動脈血ガス分析でPaco₂ 63.0mmHgと低酸素血症が認められるが、炭酸ガス分圧は正常範囲に

表 2. 入院時検査所見 (2)

内分泌学的検査	動脈血ガス分析 (Room Air)
LH	96.7 mIU/ml
FSH	110.9 mIU/ml
血中テストステロン	0.4 ng/ml
血中テストステロン	0.75 μg/d
尿中アンドロステロン	0.10 mg/d
尿中DHEA	0.03 mg/d
尿中エストロゲン 3 分画	
E ₁	4.49 μg/d
E ₂	1.62 μg/d
E ₃	6.99 μg/d
染色体分析	
30細胞全てが	核型47XXY

ある。呼吸機能検査は全肺気量、肺活量の低下が顕著で拘束性障害のパターンを示し、換気量の低下を呼吸数で補っている。

胸部X線写真(図1)では昭和56年12月の写真に既に下肺野に間質性肺炎を疑わせる影がある。今回入院時の写真では両全肺野にびまん性のスリガラス状、網状の陰影が増強し広がって、下肺野の含気量の低下もある。胸部X線CTでも下肺野を中心に強い蜂巣肺をみとめた。67Gaシンチグラフィでは両肺の全体に弱い集積を見た。

筋電図はshort duration, low amplitude, polyphasicのmotor unit potentialを示し、筋原性障害の特徴を示した。

筋肉生検(図2): 入院10日目に行なった左三角筋の生検像は筋線維の大小不同、中心核軽度増加、間質の線維化著明、リンパ球浸潤をみとめ壊死筋線維が散見され多発性筋炎の所見と一致した。

その他: 悪性疾患の合併を否定する目的で食道、胃腸透視やCT, 67Gaシンチなどを行なったが検索したかぎりでは発見しなかった。

入院後経過(図3): 病歴から慢性関節リウマチに合併した間質性肺炎と考えたが関節所見に乏しく、筋力低下と筋肉痛が強くCPK, LDH, GOT, ミオグロビンの上昇があることから筋炎を疑い、筋電図、筋肉生検により多発性筋炎とした。

また、知能は正常だが身体、内分泌学所見と染色体分析で47XXY型であり、Klinefelter症候群と診断した。

以上の診断がついたのち、5月19日よりprednisolone (PD) 60mg/日を投与開始した。筋

図1. 胸部X線写真(a: 1981年, b: 1986年)1981年に既に両下肺野に網状の影をみとめる, 今回入院時の写真bでは両全肺野に弥漫性のスリガラス状, 網状の影が広がり下肺野の含気量は減少している. 間質性肺炎の増悪がある.

図2. 左三角筋の生検組織像: 筋線維の大小不同, 中心核軽度増加, 間質線維化と血管周囲のリンパ球浸潤 (2-a) 筋線維へのリンパ球浸潤と筋線維の変性 (2-b) をみとめる (HE染色, $\times 100$)

肉痛, 微熱は消失し血中の筋原性酵素も低下傾向にあったが, CPKは2000IU/l台の高値にとどまった. ステロイド投与を開始して3週間後からazathioprine(AP)の併用を開始したところCPK, GOTの低下, 下肢挙上時間の改善も顕著となりステロイドの減量も可能となった. 入院中に1回, 軽度の肺炎となったが軽快し, PD70mg, 10mgの隔日投与とAP 200mg/日投与にて8月2日退院した. 退院時抗核抗体は陰性化し, 抗Jo-1抗体も32倍から8倍へ低下してRAHA testも40倍以下となっていた. 筋電図所見でもamplitudeが増高していた. 呼吸機能は変化をみなかった.

退院後経過(図4): 退院後は1度ウイルス性筋炎様の一過性増悪をきたしたが, 安静のみで軽快した. 多発性筋炎にしばしば合併する誤嚥性の

気管支肺炎を本症例でも数回経験したがCRP, 血沈の上昇に反してRAHA testは安定していた. 筋力の増強に反して呼吸機能の改善が得られず, 特に肺炎の合併時に呼吸困難の自覚症状は強くなる傾向があったが全身状態は次第に安定し, PD 40mg隔日投与とAP 150mgまで減量できた. 現在は抗核抗体, 抗Jo-1抗体ともに陰性化している.

考 案

多くの自己免疫疾患は女性に高頻度に発病する. 厚生省の統計¹⁾によれば日本における女/男比は, MCTD: 15.9, SLE: 10.3, PSS: 7.2, PM+DM: 2.3の順に高い. Klinefelter症候群も従来SLEの罹患率が高いとされてきた.

表3はKlinefelter症候群とSLE, PSS (scleroderma)の合併例を文献的に検索したリストであ

図 3. 入院後経過：Prednisoloneとazathioprineの併用により筋力の回復と筋原性酵素の正常化が得られた。

図 4. 退院後経過：治療開始後約 1 年間経過したが再発もなく順調にステロイドの減量を行なっている。

る^{3)~17)}。これまでSLE 17例、PSS 3例の報告があったが、私達が検索した範囲ではKlinefelter症候群に多発性筋炎を合併した報告はみあたらず、本症例が初めての報告と考える。

一般にヒトや動物では雌性の方が免疫能が高いとされており、それゆえ自己免疫疾患も女性に高頻度なのだとされる。この免疫能の性差の発現機

序は直接に性染色体の違いによる遺伝的な要素によるものとする考えもあるが、現在では性腺ホルモンによる免疫機構の修飾の結果だという説が有力である¹⁸⁾。ヒトについては例えば血中IgMは若い女性や経口避妊薬の内服者で高値なのに対して、男性、高令女性、Turner症候群では低値を示すのは、エストロゲンの抗体産生を高める作用によると考

表 3. Klinefelter症候群と自己免疫不全症

No.	Reports	(Ref)	Diagnosis	Age
1	1969 Ortiz-New C and LeRoy EC	(4)	SLE	23
2			SLE	18
3			SLE?	39
4	1970 Sead-uz-Zafar M, Gronewald WR, et al	(5)	SLE	35
5	1970 Salmon MA	(6)	Scleroderma	61
6	1973 Landwirth J, Berger A and Bridgeport C	(7)	SLE	12
7	1976 Dubois EL and Kaplan BJ	(8)	SLE	NS
8	1976 Price WH, MacLean N and Littlewood AP	(9)	SLE	30
9			SLE?	32
10	1977 Sarai T, Miyawaki S and Oofuji M	(3)	SLE	22
11	1977 Stern R, Fishman J, Brusman H et al	(10)	SLE	24
12			SLE	41
13	1977 Segami MI and Alarcon-Segovia D	(11)	SLE	25
14			SLE?	33
15	1978 Michalski JP, Snyder SM, et al	(12)	SLE	47
16	1980 Fam AG, Izsak M and Saiphoo C	(13)	SLE	33
17	1982 O'Donoghue DJ	(14)	PSS	41
18	1983 French MAH and Huges P	(15)	SLE	42
19	1983 Schlegelberger B, Schelgelberger T	(16)	SLE	18
20	1985 Nowlin NS, Zwillich SH and Brick E	(17)	PSS	56

? : Suspect of drug-induced lupus erythematosus. Ref.: References

えられている。SLEの発症数は性的な成熟期にピークを示し、男女比も20から30才台では女性に10倍だが10才以下または60才以上では2倍しかない事、エストロゲンの内服や妊娠でSLEの発症が促進、悪化する事も知られている¹⁹⁾。しかし経口避妊薬は細胞免疫を逆に抑制する事が臨床的に示されている。また、テストステロンについては臨床的には細胞免疫、液性免疫ともに抑制的にはたらくことが示唆されている¹⁸⁾。

性腺ホルモンの免疫機構に対する働きを見た動物実験としては、NZB/NZW F₁マウスを使ったものが最もよく引用される²⁰⁾。このSLEの動物モデルの一連の実験でエストロゲンの発病促進作用、アンドロゲンの抑制作用が示され、SLEが女性に多い事の有力な説明とされている。我が国でも浅沼ら²⁾は、動物実験により女性ホルモンはT細胞系を抑制するが、B細胞系には発育刺激に働くのに比べて、男性ホルモンはその両者を抑制する事を示した。

Klinefelter症候群のアンドロゲンは成熟男性の正常下限またはそれ以下だが、エストロゲンは女性のように高くない。性腺ホルモンのみで免疫状態が規定されるとするならば、同症候群では成熟男性よりは免疫亢進する可能性があるが、

女性のように液性免疫が強くなる可能性は少ないと考える。

これまでKlinefelter症候群はSLEの罹患率が男性に比べてはるかに高いとされ、そのことをアンドロゲンが免疫機構を抑制することの臨床的な証拠とする場合が多かった。確かにKlinefelter症候群とSLEの合併例を報告した初期の論文^{4)~8)}は、この二つの頻度の低い病態が合併したことを根拠に、同症候群にSLEは起こりやすい可能性があるとしてきた。しかし、同症候群におけるSLEの頻度については未だ論争中だとしかいえない状況にある。例えばPrice⁹⁾やMasi¹⁹⁾は、推計学的データが未だ不確実なため今のところ結論がだせないとしている。アンドロゲンを投与されていたにもかかわらず、SLEを発症したKlinefelter症候群の報告¹⁵⁾もある。

本症例は尿中排泄では低アンドロゲンで血中テストステロンも女性並みに低い。尿中エストロゲン3分画は、正常男性型といえる。検査した範囲での免疫機構の異常としては、高ガンマグロブリン血症(特にIgM)、抗核抗体、抗Jo-1抗体、ツ反の無反応、リンパ球T細胞とB細胞の比の逆転などがあり、全体としては液性免疫機構の亢進状態が存在する。残念ながらリンパ球幼若化反応はみ

ていないが、細胞性免疫機構は低下していた可能性が高い。この免疫異常が内分泌動態に影響を受けていた可能性は否定できないと考える。

多発性筋炎はSLEに比べれば罹患の女/男比は低い疾患であるがやはり女性に多い。我が国の多発性筋炎の有病率(10万対)は4.88で女/男比は2.3である¹⁾。男性のみの有病率は3.0で、Klinefelter症候群の出生頻度は千人中1.2~1.7人とされる。我が国の男性人口は5944万人とすればKlinefelter症候群は約71300~101000人と推計される。もし、同症候群の罹患率が一般男性に等しいとしても、多発性筋炎を合併している者は全国で2~3人と推計される。このように考えると本症例は、全国にいるはずの2人または3人の多発性筋炎に罹患したKlinefelter症候群の患者のうち1人にすぎないのかもしれない。しかし、本症例もその病歴に示したように、多発性筋炎の発症から診断まで5年以上の期間を要し、Klinefelter症候群の診断も今回の入院で初めてつけられており、両者の診断は共にかなり難しい。とすれば、多発性筋炎と同症候群を合併しながら診断されずにいる複数の患者の存在の可能性も大きいと考える。本症例は抗Jo-1抗体の存在の他、多くの点で液性免疫機構の亢進があり、臨床症状も他の膠原病との重複がみとめられる。Klinefelter症候群における膠原病の罹患率の問題は解決が着いていないとするならば、本症例の経験は注目に値すると考える。

文 献

- 1) 中江公裕, 他: 混合性結合組織病および他の膠原病3疾患の第一次疫学調査報告, 厚生省特定疾患褐色性結合組織病調査研究班, 昭和60年度研究報告書, 1986, p13.
- 2) 浅沼克次, 藤井 隆: 性ホルモンと免疫, ホルモンと臨床 12: 1450, 1981.
- 3) 更井哲夫, 他: Klinefelter症候群に多発性潰瘍を伴う全身性エリテマトーデスの1例, リウマチ 17: 48, 1977.
- 4) Ortiz-Neu C, LeRoy EC: The coincidence of Klinefelter's syndrome and systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 12: 241, 1969.
- 5) Sead-uz-Zafar M, et al: Co-existent Klinefelter's syndrome, acquired cutaneous hepatic porphyria and systemic lupus erythematosus. Henry Ford Hosp Med J 18: 227, 1970.
- 6) Salmon MA, Ashworth M: Association of autoimmune disorders and sex-chromosome anomalies. Lancet 2: 1085, 1970.
- 7) Landwirth J, et al: Systemic lupus erythematosus and Klinefelter's syndrome. Amer J Dis Child 126: 851, 1973.
- 8) Dubois EL, Kaplan BJ: SLE and Klinefelter's syndrome. Lancet 1: 93, 1976.
- 9) Price WH, et al: SLE and Klinefelter's syndrome. Lancet 1: 807, 1976.
- 10) Stern J, et al: Systemic lupus erythematosus associated with Klinefelter's syndrome. Arthritis Rheum 20: 18, 1977.
- 11) Segami MI, Alarcon-Segovia D: Systemic lupus erythematosus and Klinefelter's syndrome. Arthritis Rheum 20: 1565, 1977.
- 12) Michalski JP, et al: Monozygotic twins with Klinefelter's syndrome discordant for systemic lupus erythematosus and symptomatic myasthenia gravis. Arthritis Rheum 21: 306, 1978.
- 13) Fam AG, et al: Systemic lupus erythematosus and Klinefelter's syndrome. Arthritis Rheum 23: 124, 1980.
- 14) O'Donoghue DJ: Klinefelter's syndrome associated with systemic sclerosis. Postgrad Med J 58: 575, 1982.
- 15) French MAH, Hughes P: Systemic lupus erythematosus and Klinefelter's syndrome. Ann Rheum Dis 42: 471, 1983.
- 16) Schlegelberger B, et al: Monozygotic twins with Klinefelter's syndrome (concordant) and systemic lupus erythematosus (discordant). Klin Wochenschr 62: 906, 1984.
- 17) Noulin NS, et al: Male hypogonadism and scleroderma. J Rheumatol 12: 605, 1985.
- 18) Inman RD: Immunologic sex differences and the female predominance in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 21: 849, 1978.
- 19) Masi AT, Kalson RA: Sex effects in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 21: 480, 1978.
- 20) Roubinian JR, et al: Effect of castration and sex hormone treatment on survival, anti-nucleic acid antibodies, and glomerulonephritis in NZB/NZW F1 mice. J Exp Med 147: 1568, 1978.