

## 症例報告

## 骨格筋でのみアミロイドの沈着を確認しえた アミロイドーシスの1例

大塚 喜久<sup>1)\*</sup> 安井 直子<sup>1)</sup> 関口 兼司<sup>1)</sup> 古和 久朋<sup>1)</sup>  
西野 一三<sup>2)</sup> 荻田 典生<sup>1)</sup> 戸田 達史<sup>1)</sup>

**要旨：**症例は75歳男性，7カ月前から進行する歩行障害を主訴に入院した。両下肢近位筋優位の四肢筋力低下と腱反射低下をみとめた。血清免疫電気泳動検査でIgA $\lambda$ 型M蛋白が陽性，骨髓中に形質細胞の単クローン性増加をみとめIgA型多発性骨髓腫と診断した。CTにて異常がみられた外側広筋の筋生検ではring fiber様の異常筋線維をみとめ，その細胞質周囲はCongo redで染色され，アミロイドミオパチーと診断した。多発性骨髓腫にともなう貧血・腎障害・骨病変などの臓器障害はみとめず，心筋・直腸粘膜および腓腹神経の生検ではアミロイドの沈着を証明できなかった。本例は骨格筋においてのみ証明しえたアミロイドーシスであった。

(臨床神経 2012;52:739-743)

**Key words：**アミロイドミオパチー，アミロイドーシス，多発性骨髓腫

### はじめに

アミロイドーシスとは不溶性の線維蛋白質であるアミロイドが諸臓器に沈着することによって生じる疾患群である。神経系では末梢神経へのアミロイド沈着が多く，骨格筋への沈着はまれである。今回，われわれは骨格筋生検によりアミロイドの沈着を確認しえたアミロイドミオパチーの症例を経験した。アミロイドーシスでは多臓器が障害され，各臓器での生検にてアミロイドの沈着が確認されることも多いが，本例ではアミロイドの沈着は骨格筋のみに限局して証明された。

### 症 例

症例：75歳 男性

主訴：歩行障害

既往歴：10代後半から慢性C型肝炎，68歳より高血圧，70歳より肥大型心筋症と診断され利尿薬を投与されていた。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2008年9月より両下肢の脱力感が出現し，階段を昇りづらくなった。同12月から手をつかないと床から立ち上がれなくなった。2009年1月に他院にて血清中CKが500IU/l台の上昇を指摘された。同3月から歩行の際に杖が必要になった。同4月，筋疾患がうたがわれ当科に紹介受診した。一般身体所見：両下腿にpitting edemaをみとめた。

神経学的所見：意識清明で，高次機能や脳神経領域に異常はなかった。四肢にMMT3~4/5程度の下肢優位，近位筋優位の筋力低下をみとめた。筋萎縮や筋肥大はみとめなかった。四肢腱反射はすべて低下しており，両下肢で振動覚が低下していた。

検査所見：一般検血に異常はなかったが，生化学検査でCK 519IU/lと上昇していた。抗核抗体，抗Jo-1抗体，抗U1-RNP抗体など自己抗体は陰性であった。IgG 651mg/l，IgM 29mg/lと低下，IgA 1,130mg/dlと上昇していた。血清免疫電気泳動検査ではIgA $\lambda$ 型M蛋白陽性，尿中 $\lambda$ 型Bence-Jones蛋白も陽性であった。骨髓穿刺で，形質細胞の単クローン性増加をみとめたためIgA型多発性骨髓腫と診断した。

筋CTでは両側下肢筋に低吸収域をみとめ，広範な脂肪置換がうたがわれた。上肢の筋には明らかな異常はみとめられなかった(Fig. 1)。運動神経伝導検査では両側正中神経で遠位潜時の延長(右5.2ms，左4.3ms)をみとめた。感覚神経伝導検査では左正中神経の感覚神経活動電位(sensory action potential, SAP)が8.0 $\mu$ Vと低値で，右正中神経のSAPや両側腓腹神経のSAPは導出されなかった。針筋電図検査では右上腕二頭筋・右大腿直筋・右三角筋でfibrillationやpositive sharp wave (PSW)，低振幅，短持続のmotor unit potentials (MUP)をみとめ，早期動員パターンを呈していた。

以上の所見から，骨髓腫にともなった筋障害と遠位優位の末梢神経障害の合併をうたがった。筋障害の確定診断の目的で左外側広筋から筋生検をおこなった。ヘマトキシリン・エ

\*Corresponding author: 神戸大学大学院医学研究科神経内科学〔〒650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町7-5-2〕

<sup>1)</sup>神戸大学大学院医学研究科神経内科学

<sup>2)</sup>国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第一部

(受付日：2011年5月23日)

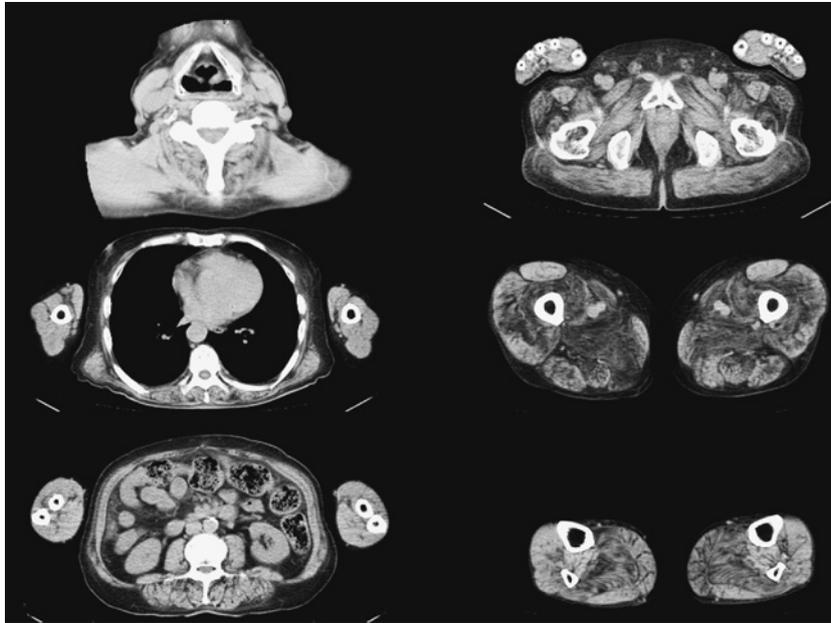


Fig. 1 Muscle CT scan images.

Muscle CT scan showed severe fatty infiltration of femoral muscles. Moderate fatty infiltration was observed in gastrocnemius, soleus, and tibialis anterior muscles.

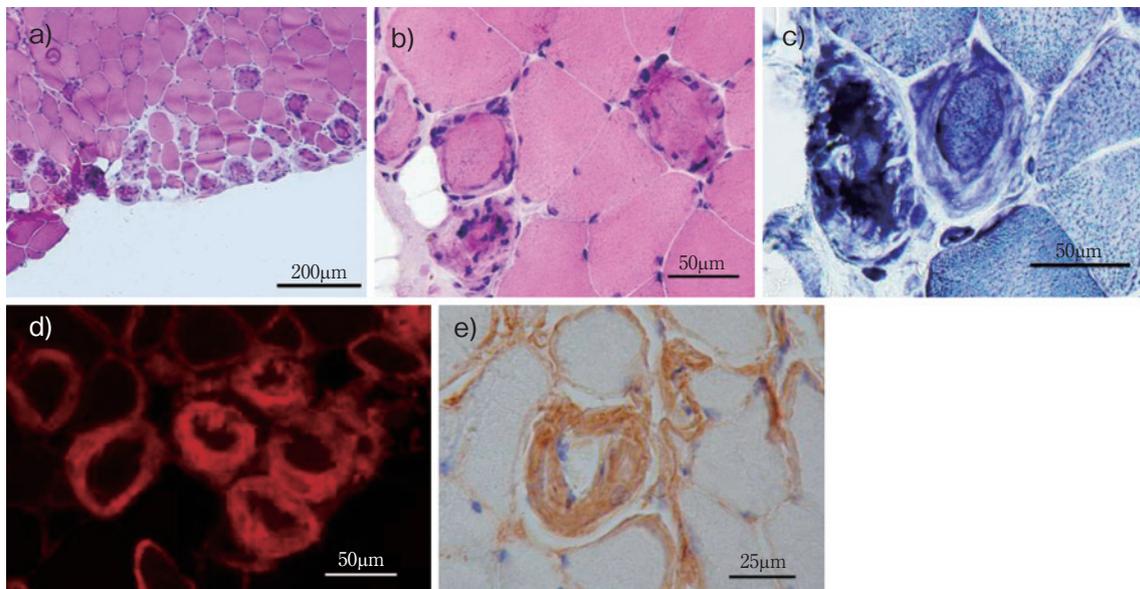


Fig. 2 Microscopic findings of biopsied specimen of left vastus lateralis muscle tissue.

- a), b) Hematoxylin and eosin stained cryosections showed peripheral replacement of cytoarchitecture with basophilic material and a preserved core ringed with nuclei in some fibers.
- c) NADH cryosections showed disorganized intermyofibrillar networks at the periphery of abnormal fibers.
- d) Congo red-stained cryosections viewed under a fluorescence microscope demonstrates marked congophilia of endomysium.
- e) Amyloid deposits were stained by anti- $\lambda$  light chain antibody (detection by DAB).

オジン (HE) 染色では、著明な筋線維の大小不同に加えて、ring fiber 様に辺縁部が好塩基性に染色され多数の核を有する筋線維をみとめた。これらの筋線維の周辺部は NADH 活

性を欠いているか、筋原線維の配列がいちじるしく乱れていた。異常筋線維の細胞質周囲、ならびに一部の間質は Congo red で染色されるアミロイドの沈着をみとめ、アミロイドミ

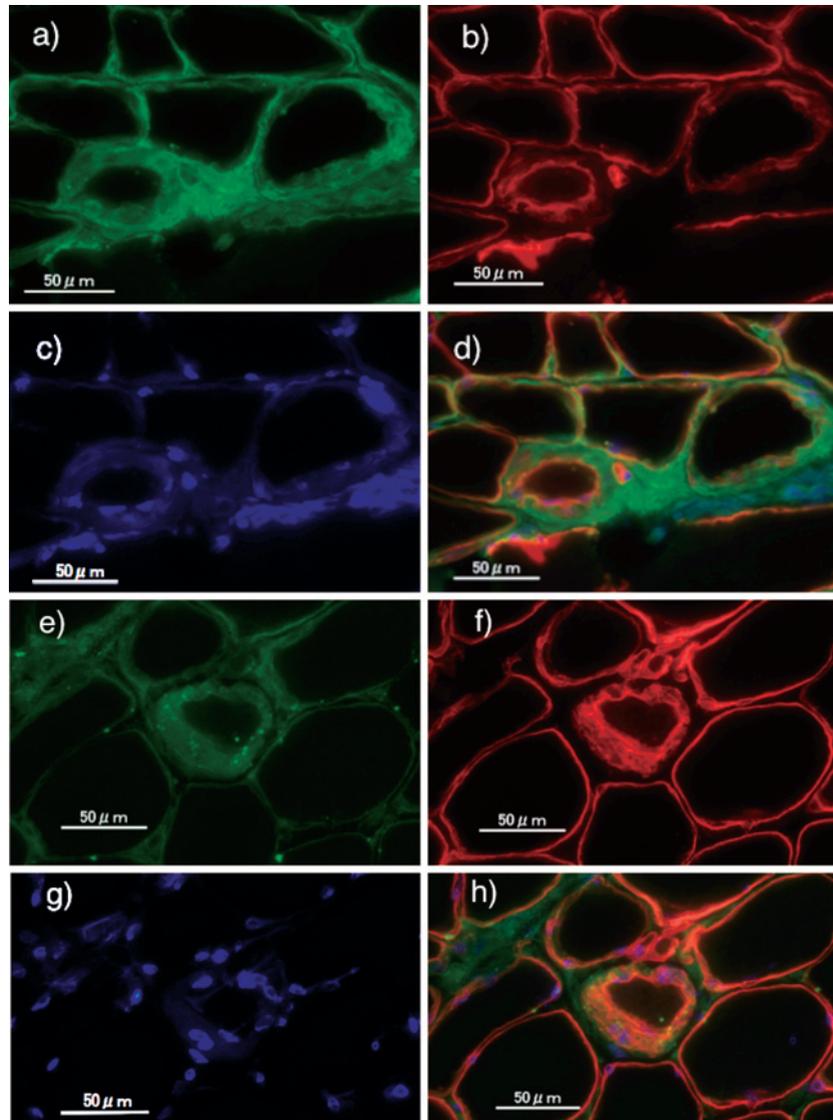


Fig. 3 Double immunohistochemical staining of left vastus lateralis muscle tissue using anti-dystrophin antibody and anti- $\lambda$  light chain antibody (green: anti- $\lambda$  light chain antibody, red: anti-dystrophin antibody, blue: DAPI).

a)-d) Anti- $\lambda$  light chain antibody-positive sites were present outside of the anti-dystrophin antibody positive sites. Deposition of amyloid on the outside of the cell membrane was indicated.

e)-h) In some muscle fibers, the anti-dystrophin antibody and anti- $\lambda$  light chain antibody positive area looked like a thick layered membrane. Many nuclei were observed on the periphery of these muscle fibers.

オパチーと診断した。抗入鎖抗体をもちいた免疫染色でアミロイド沈着部分に抗入鎖抗体陽性所見をみとめ、ALアミロイドの沈着であることを確認した(Fig. 2)。またアミロイドの沈着部位と細胞膜との位置関係を確認するため抗ジストロフィン抗体と抗入鎖抗体との二重免疫染色をおこない、筋細胞膜より外側にアミロイドが沈着していることを確認した。また一部の筋線維では筋細胞膜が重なるように厚くなり、同部位にアミロイドが沈着していた(Fig. 3)。末梢神経障害合併の有無を確認するため、左腓腹神経生検を施行したが軽度の有髄線維密度の低下をみとめるのみで、アミロイドの沈着は

みとめなかった。全身検索の目的で、直腸粘膜生検や心筋生検もおこなったが、これらの組織にはアミロイドの沈着はみとめられなかった。

## 考 察

アミロイドーシスとは $\beta$ シート構造を有する蛋白質の立体構造のミスフォールディングと重合により生じた不溶性の線維蛋白質であるアミロイドが諸臓器に沈着することによって臓器障害をきたす疾患群である。アミロイドーシスの原因と

しては原発性または多発性骨髄腫にともなう AL アミロイドーシスや家族性アミロイドーシスなどが知られている。アミロイドの沈着臓器としては腎臓、心臓、肝臓、末梢神経などが多く、筋組織への沈着はまれとされており、Prayson らの報告によると生検筋 3,937 例のうちアミロイド沈着をみとめたのは 16 例 (0.4%) に過ぎなかった<sup>1)</sup>。

一般にアミロイドミオパチーは中高齢の男性に多く、下肢近位筋優位の筋力低下を呈し、筋の仮性肥大による巨舌やヘラクレス体型が特徴的所見として知られている<sup>2)3)</sup>。しかし Chapin らの報告によると、仮性肥大がみとめられたのはアミロイドミオパチー 79 例中 27 例で<sup>4)</sup>、Gertz らの報告でも 12 例中 3 例のみと<sup>5)</sup>、その出現頻度は決して高いとはいえ、本例のように仮性肥大がみとめられない症例も多い。中高齢者の原因不明の筋障害のばあい、仮性肥大がみとめられなくともアミロイドミオパチーを鑑別にあげる必要がある。

検査所見では血清 CK は正常ないし上昇しても軽度にとどまることが多い。血清中もしくは尿中に M 蛋白をみとめることは、アミロイドーシスの原因疾患を診断する上で重要な所見である。針筋電図では安静時放電をとまなう筋原性変化を呈する。筋病理所見ではアミロイドの沈着が筋周膜や筋内膜・血管周囲にみとめられる。本例では HE 染色で ring fiber 様に周囲が好塩基性に染色され、辺縁部に多数の核を有する異常筋線維をみとめており、Chapin らの報告<sup>4)</sup>と比較しても、アミロイドミオパチーに特徴的な病理所見と考えられる。しかし異常筋線維の周囲にみられた核は筋鞘核か他の細胞成分の核かなのかは不明であり今後、検討すべき課題である。筋原性変化に加えて小角化線維の集簇や筋線維タイプ群化といった神経原性変化をみとめることが多く、Prayson ら<sup>1)</sup>はアミロイドミオパチーで腓腹神経生検をおこなった 7 例のうち、全例で末梢神経にアミロイドを確認している。筋病理所見において高頻度に神経原性変化が混在しているのはアミロイドミオパチーを発症する時点ですでにアミロイドニューロパチーをきたしている症例が多いためと考えられる。本例では神経伝導検査では末梢神経障害の存在が示唆され、筋生検でも一部に小角化線維の集簇をみとめた。腓腹神経生検では軽度の有髄線維密度の低下をみとめ、末梢神経障害の原因がアミロイドーシスである可能性は否定できないが Congo red 染色は陰性であり、アミロイドは同定されなかった。また直腸粘膜・心筋の生検でもアミロイドは同定されなかった。

アミロイドミオパチーにおける骨格筋の機能障害の機序としては、筋線維の直接的な障害が原因とする説やアミロイド

が血管に沈着することで筋細胞が虚血に陥ることによる説がある<sup>5)</sup>。アミロイドミオパチーの症例において生検筋の電子顕微鏡による観察でアミロイドフィラメントに取りこまれた筋の筋細胞膜・基底膜の破壊をみとめたことが報告されている<sup>6)</sup>。われわれの症例では、抗入鎖抗体による免疫染色で筋細胞の周囲にアミロイドが沈着している像が確認された。また筋細胞膜が重なるように変化している像もみとめられ、アミロイドによる筋細胞膜への直接的な障害の可能性が示唆された。

本例は多発性骨髄腫にともなうアミロイドミオパチーであるが、貧血・腎障害・骨病変など典型的な臓器障害をみとめず、通常診断に有用とされる直腸粘膜生検や神経生検ではアミロイドの沈着を証明できなかった。そのため筋力低下の原因特定のために筋生検をおこない、はじめてアミロイドーシスの診断が確定した。筋障害の所見があり、他の臓器においてアミロイドーシスを示唆する所見が乏しいばあいは、積極的に筋生検をおこなうべきである。

謝辞：免疫染色をご指導いただいた神戸大学大学院医学研究科分子脳科学教室・金川基先生、末梢神経の病理診断を施行していただいた国立病院機構南京都病院リハビリテーション科・岡伸幸先生に深謝いたします。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

## 文 献

- 1) Prayson RA. Amyloid myopathy: Clinicopathologic study of 16 cases. *Hum Pathol* 1998;29:463-468.
- 2) 小宮山純, 鬼頭正典, 高橋三津男ら. 骨格筋仮性肥大型アミロイドミオパチーの運動障害の成因について. *臨床神経* 1991;31:296-300.
- 3) 豊岡圭子, 安井久美子, 上田佳世ら. アミロイドーシスにみられた筋の仮性肥大. *神経内科* 2009;70:217-219.
- 4) Chapin JE, Kornfeld M, Harris A. Amyloid myopathy: characteristic features of a still underdiagnosed disease. *Muscle Nerve* 2005;31:266-272.
- 5) Gertz MA, Kyle RA. Myopathy in primary systemic amyloidosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:655-660.
- 6) Kyriakides T, Marquez B, Panousopoulos A, et al. Amyloid myopathy: evidence for mechanical injury to the sarcolemma. *Clin Neuropathol* 2002;21:145-148.

**Abstract****A case of amyloidosis with amyloid deposition detected only in skeletal muscles**

Yoshihisa Ohtsuka, M.D.<sup>1)</sup>, Naoko Yasui, M.D.<sup>1)</sup>, Kenji Sekiguchi, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Hisatomo Kowa, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>,  
Ichizo Nishino, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup>, Fumio Kanda, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup> and Tatsushi Toda, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Kobe University Graduate School of Medicine

<sup>2)</sup>Department of Neuromuscular Research, National Institute of Neuroscience,  
National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP)

A 75-year-old man was admitted to our hospital with progressive weakness in the lower extremities for 7 months. Immunoelectrophoresis of serum detected IgA  $\lambda$  type M protein and bone marrow examination detected an increase in monoclonal plasma cells, thus leading to a diagnosis of IgA  $\lambda$  type multiple myeloma. Subsequent muscular CT scan showed severe fatty infiltration of vastus lateralis muscles, and histopathological examinations of biopsied muscle specimens an abundance of abnormal "ring-fiber-like" appearance, positive staining by Congo red and the presence of anti- $\lambda$  light chain antibody. This led to a diagnosis of amyloid myopathy. No depositions were seen in rectal mucosa, cardiac muscle, or sural nerve. The results of double immunohistochemical staining using anti-dystrophin antibody and anti- $\lambda$  light chain antibody suggested the possibility of direct injury by amyloid to muscle fibers. The case presented here was thus amyloidosis confirmed by deposition of amyloid only in muscles. In conclusion, when amyloidosis is suspected and there is evidence of muscle injury, muscle biopsy should be performed.

(Clin Neurol 2012;52:739-743)

**Key words:** amyloid myopathy, amyloidosis, multiple myeloma

---