

## 原発性肺癌に合併した抗 nuclear matrix protein 2 抗体陽性筋症の 1 例

太田 真<sup>1)\*</sup> 宇野田喜一<sup>1)</sup> 中嶋 秀人<sup>1)</sup>  
池田宗一郎<sup>2)</sup> 濱口 儒人<sup>3)</sup> 木村 文治<sup>1)</sup>

**要旨：**症例は 44 歳の男性である。1 ヶ月前から上肢浮腫と四肢筋肉痛が出現し、高 CK 血症を指摘され当院を受診。四肢近位筋の把握痛がみられ、血中 CK 値は 6,432 U/l と上昇し、筋生検では筋束内の軽度炎症細胞浸潤がみられたのみで壊死再生像はなかった。胸部 CT で肺線維症はなかったが右肺上葉に径 8 cm の腫瘤病変をみとめ外科手術で切除され原発性肺癌と診断された。入院 1 ヶ月後に開始された術前の化学療法と放射線治療により血中 CK 値と臨床症状は回復した。本例では血清で抗 nuclear matrix protein 2 (NXP-2) 抗体陽性をみとめ、悪性腫瘍関連筋障害と考えられたが病理学的に特異的筋炎所見がなく、肺癌治療により筋障害が治癒した点が特徴であった。

(臨床神経 2016;56:573-576)

**Key words：**筋症, 肺癌, 悪性腫瘍関連筋障害, 抗 nuclear matrix protein 2 (NXP-2) 抗体

### はじめに

近年、炎症性筋疾患において特異性の高い新たな自己抗体が同定されるようになり、筋炎特異自己抗体と臨床症状、悪性腫瘍や間質性肺炎など合併症との関連性が明らかにされている<sup>1)</sup>。抗 nuclear matrix protein 2 (NXP-2) 抗体は小児の皮膚筋炎 (dermatomyositis; DM) に関連する抗体として報告され<sup>2)</sup>、近年では悪性腫瘍合併との関連が示唆され始めているが、筋障害の病態や筋病理所見の詳細は明らかになっていない。われわれは原発性肺癌に合併した抗 NXP-2 抗体陽性筋症と考えられた 1 例を経験したので文献的考察とともに報告する。

### 症 例

**症例：**44 歳, 男性

**主訴：**上肢浮腫と筋肉痛

**既往歴：**特記すべきことなし。

**生活歴：**喫煙歴 30 本/日 25 年, 飲酒歴日本酒 2 合/日 24 年。

**現病歴：**1 ヶ月前から両側大腿と下腿の筋肉痛を自覚していたが、数日前より 38°C の発熱と上肢皮膚の紅潮浮腫が出現し、近医の血液検査で CK 値の上昇を指摘され紹介された。

**身体所見：**身長 178 cm, 体重 70 kg, 体温 38.1°C, 血圧

116/70 mmHg。右側胸部呼吸音の減弱をみとめ、上肢は全体に腫脹し四肢近位筋に把握痛がみられたが、体幹と下肢の皮膚異常、ヘリオトロープ疹、ゴットロン徴候、皮下石灰沈着、関節炎はみられなかった。神経学的所見では徒手筋力検査で上肢下肢とも近位筋は 4、筋力低下と筋の把握痛がみられたが遠位筋は正常であった。その他には明らかな神経学的異常をみとめなかった。

**検査所見：**一般血液検査には異常なかったが、CRP は 4.07 mg/dl と上昇し、CK 6,432 IU/l, AST 225 IU/l, ALT 85 U/l, アルドラーゼ 44.4 IU/l と筋原性酵素は高値であった。抗核抗体、抗 RNP 抗体、抗 ARS 抗体、抗 Jo-1 抗体、抗 SRP 抗体、抗 Scl-70 抗体、抗セントロメア抗体、MPO-ANCA, PR3-ANCA は陰性で、補体や ACE も正常であった。胸部単純 X 線と胸部単純 CT で右肺上葉に径 80 mm の腫瘤性病変をみとめたが、肺線維症はみとめられなかった (Fig. 1a, b)。下肢 MRI では T<sub>2</sub> 強調画像において大腿四頭筋に T<sub>2</sub> 高信号域をみとめ (Fig. 1c)、針筋電図は安静時に自発電位はなく、弱収縮時の運動単位電位は低振幅短持続時間であった。左大腿四頭筋にて筋生検を施行し、HE 染色で筋細胞の大小不同と円形化、筋束内に軽度の炎症性単核球の浸潤と間質の結合織の増生がみられるのみで、壊死再生像はなく MHC-class I 抗原の発現亢進はみられなかった (Fig. 1d, e)。

**入院後経過：**肺腫瘤に対して気管支鏡検査が施行され非小

\*Corresponding author: 大阪医科大学内科学 I・神経内科 [〒 569-8686 高槻市大学町 2-7]

<sup>1)</sup> 大阪医科大学内科学 I・神経内科

<sup>2)</sup> 大阪医科大学内科学 I・呼吸器内科

<sup>3)</sup> 金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科

(Received August 6, 2015; Accepted June 23, 2016; Published online in J-STAGE on July 29, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-000790

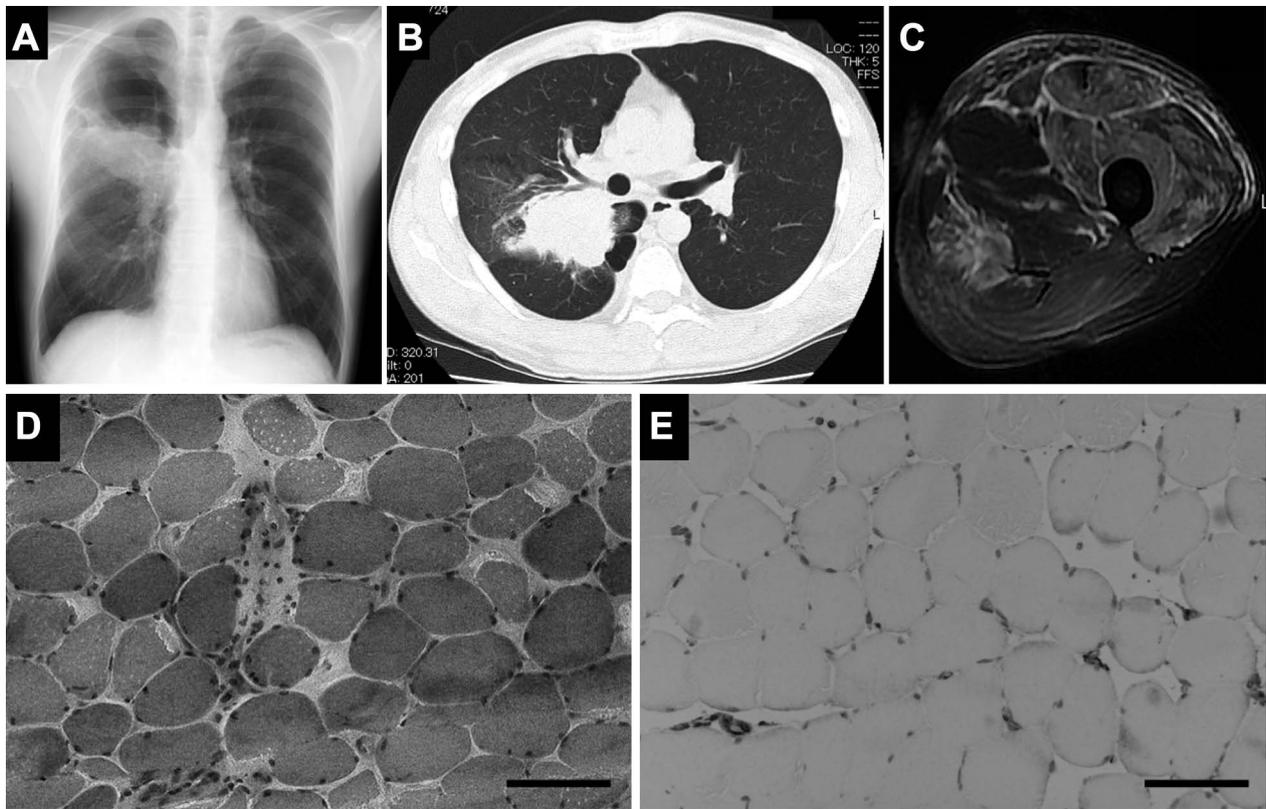


Fig. 1 Chest images, muscle MRI and biopsy.

Chest X-ray (A) and CT (B) show tumor shadow on the right upper lung field, but CT doesn't indicate the findings of interstitial lung disease. (C) T<sub>2</sub>-weighted MRI shows inflammatory lesions in the thighs (TR: 4,500 msec, TE: 102 msec). (D) Biopsied specimen from the left quadriceps femoris muscle shows mild variation in fiber size or mild mononuclear inflammatory infiltrate surrounding muscle fibres but no fiber necrosis. Haematoxylin and eosin stain, Bar = 100 μm. (E) It shows no reactivity for major histocompatibility complex (MHC) class I on the sarcolemma of muscle fibers. Bar = 100 μm.

細胞肺癌 (cT3N1M0, stage IIIA) と診断。化学療法 (カルボプラチン・パクリタキセル療法: 6クール) と放射線同時併用療法 (40 グレイ) 施行後に根治的外科手術として右上葉切除, 右下葉 S<sup>6</sup> 部分切除, リンパ節郭清が行われた。病理組織学的には, 術前治療のため腫瘍の大部分は壊死に陥っていたが, 残存腫瘍は多形性の強い腫瘍細胞がびまん性に増殖し巨細胞癌に相当すると考えられた。肺癌に対する術前化学放射線療法開始後に CK 値の低下がみられ, 4 週後には発熱と上肢浮腫は消失し, 6 週後の術前化学放射線療法終了時には CK 値は正常化して筋肉痛も消失した。術後に地固め化学療法としてカルボプラチン・パクリタキセル療法 2 コールが行われた後も, 症状の再燃なく寛解状態が維持された。退院後に金沢大学皮膚科教室にて抗 NXP-2 抗体と抗 transcriptional intermediary factor 1 (TIF1) 抗体を検索したところ抗 NXP-2 抗体陽性が判明し抗 NXP-2 抗体陽性筋症と診断した。

## 考 察

近年, 筋炎に対して抗アミノアシル tRNA 合成酵素 (aminoacyl-

tRNA synthetase; ARS) 抗体, 抗 Mi-2 抗体, 抗 SRP 抗体, 抗 MDA5 抗体, 抗 TIF1 抗体, 抗 NXP-2 抗体, 抗 SAE 抗体など筋炎特異抗体が同定されるようになり, これら抗体の臨床的意義について解析が進んでいる<sup>1)</sup>。抗 NXP-2 抗体はもともと小児 DM に関連する抗 MJ 抗体として報告されたもので<sup>2)</sup>、臨床像として, 皮下石灰沈着, 関節炎, 関節拘縮を高頻度に伴い治療抵抗性 DM を呈することが特徴とされ, 抗 MJ 抗体の認識する抗原は癌抑制遺伝子 p53 で誘導され細胞の老化やアポトーシスに関与する 140 kDa の NXP-2 と判明した<sup>3)</sup>。

抗 NXP-2 抗体の陽性率は小児 DM において海外では 27~30%<sup>4)5)</sup>、国内では 18% にみとめられ, 抗 TIF1 抗体と並んで小児 DM に高率に出現する抗体とされている<sup>6)</sup>。成人では DM の 30% に抗 NXP-2 抗体が検出されたという海外の報告があるが<sup>7)</sup>、国内からの 2 報告では 1.6%, 5.3% と陽性頻度は低い<sup>6)8)</sup>。しかし, いずれの報告でも間質性肺炎の合併はなく, 治療反応が良いことが抗 NXP-2 抗体陽性例の特徴として示唆されている, 抗 NXP-2 抗体陽性筋炎は皮膚症状としてヘリオトロフ疹の頻度が高いことから (60%), 抗 NXP-2 抗体陽性 DM として報告されることが多いが, 2 割は多発筋炎

であったとの報告もあり<sup>7)</sup>、非特異的皮膚症状を有する例や皮膚所見のない例が少なくない可能性があると考えられる。また、成人抗 NXP-2 抗体陽性 DM の一部 (37.5%<sup>6)</sup>、17%<sup>8)</sup>) に肺、膵臓、胆嚢、卵巣の進行癌の合併が認められ、さらに 213 例の DM 患者を用いて悪性腫瘍合併リスクについて多変量解析により検討した報告では<sup>9)</sup>、中高年成人男性では抗 NXP-2 抗体陽性が関連することが示され、本抗体と悪性腫瘍との関連について注目が高まっている。

本例は肺癌に対する治療のみで筋障害が寛解しており、悪性腫瘍合併筋炎など傍腫瘍症候群としての病態機序が推測される。これまで悪性腫瘍合併筋炎の病理学的所見として一部に壊死性筋症が指摘されているが、本例では MRI で筋の信号異常がみられたが同部位には針筋電図で安静時自発電位がみられず、筋病理学的所見でも壊死性筋症など悪性腫瘍合併筋炎を示す所見がなかったことより、浮腫を主体とする筋障害が病変の主体であったと考えられた。これまで抗 NXP-2 抗体陽性の筋炎や筋障害の報告例が少なく病理学的所見についての検討がない。また、筋生検が行われた症例報告でも筋原性酵素の上昇があったが筋病理所見では筋炎の所見がみられておらず<sup>10)</sup>、抗 NXP-2 抗体が直接病態に関わっているのか、疾患マーカー的存在であるか、現時点では本疾患の特徴や病態について不明点が多い。しかし、これらの抗 NXP-2 抗体陽性筋炎・筋症では本例のように悪性腫瘍の治療により筋障害も寛解することが期待できると考えられ、抗 NXP-2 抗体など筋炎特異抗体の測定は筋炎の診療と治療戦略を立てる際に有益な情報をもたらす可能性があり、今後の症例の蓄積による詳細な検討が必要である。

謝辞：肺癌の手術をしていただきました花岡伸治先生、市橋良夫先生（大阪医科大学呼吸器外科）、肺癌の病理診断をしていただきました岡田仁克先生（大阪医科大学病理学専門教授）、筋病理を検討していただきました桑原宏子先生（大阪医科大学病理学）、本例について御助言をいただきました藤本学先生（筑波大学皮膚科教授）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、団体はいずれも有りません。

## 文 献

- 1) 藤本 学. 筋炎特異自己抗体. *Brain Nerve* 2013;65:449-460.
- 2) Oddis CV, Fertig N, Goel A, et al. Clinical and serological characterization of the anti-MJ antibody in childhood myositis (abstr). *Arthritis Rheum* 1997;40:S139.
- 3) Takahashi K, Yoshida N, Murakami N, et al. Dynamic regulation of p53 subnuclear localization and senescence by MORC3. *Mol Biol Cell* 2007;18:1701-1709.
- 4) Gunawardena H, Wedderburn LR, Chinoy H, et al. Autoantibodies to a 140-kd protein in juvenile dermatomyositis are associated with calcinosis. *Arthritis Rheum* 2009;60:1807-1814.
- 5) Espada G, Maldonado Cocco JA, Fertig N, et al. Clinical and serologic characterization of an Argentine pediatric myositis cohort: identification of a novel autoantibody (anti-MJ) to a 142-kDa protein. *J Rheumatol* 2009;36:2547-2551.
- 6) Ichimura Y, Matsushita T, Hamaguchi Y, et al. Anti-NXP2 autoantibodies in adult patients with idiopathic inflammatory myopathies: possible association with malignancy. *Ann Rheum Dis* 2012;71:710-713.
- 7) Ceribelli A, Fredi M, Taraborelli M, et al. Anti-MJ/NXP-2 autoantibody specificity in a cohort of adult Italian patients with polymyositis/dermatomyositis. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R97.
- 8) Ishikawa A, Muro Y, Sugiura K, et al. Development of an ELISA for detection of autoantibodies to nuclear matrix protein 2. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1181-1187.
- 9) Fiorentino DF, Chung LS, Christopher-Stine L, et al. Most patients with cancer-associated dermatomyositis have antibodies to nuclear matrix protein NXP-2 or transcription intermediary factor 1γ. *Arthritis Rheum* 2013;65:2954-2962.
- 10) Fujimoto N, Takayama S, Hamaguchi Y, et al. Pemphigus foliaceus associated with anti-NXP2 autoantibody-positive dermatomyositis. *Acta Derm Venereol* 2014;94:478-479.

**Abstract****A case of anti-nuclear matrix protein 2 antibody positive myopathy associated with lung cancer**

Shin Ohta, M.D.<sup>1)</sup>, Ki-ichi Unoda, M.D.<sup>1)</sup>, Hideto Nakajima, M.D.<sup>1)</sup>,  
Soichiro Ikeda, M.D.<sup>2)</sup>, Yasuhito, Hamaguchi, M.D.<sup>3)</sup> and Fumiharu Kimura, M.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Division of Neurology, Department of Internal Medicine I, Osaka Medical College

<sup>2)</sup>Division of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine I, Osaka Medical College

<sup>3)</sup>Department of Dermatology, Kanazawa University

Myositis-specific autoantibodies (MSAs) are associated with myositis. Anti-nuclear matrix protein 2 (NXP-2) antibody was recently identified as a major MSA and was observed mostly in juvenile dermatomyositis. We report the case of a 44-year-old man who presented with myopathy with anti-NXP-2 antibody and large cell carcinoma of the lung. He was hospitalized because of myalgia and edema of limbs. Neurological examination revealed mild proximal-dominant weakness in all four extremities, and laboratory studies showed elevated creatine kinase level (6,432 IU/l). Needle electromyography showed myogenic patterns. MRI of the lower limbs demonstrated inflammatory lesions in the thighs. Biopsied specimen from the left quadriceps femoris muscle showed mild mononuclear inflammatory infiltrate surrounding muscle fibres but no fiber necrosis. He was diagnosed with myopathy based on neurological examinations and clinical symptoms. His chest X-ray and CT showed tumor shadow on the right upper lung field, but CT didn't indicate the findings of interstitial lung disease. This was surgically removed, and a histological diagnosis of non-small cell lung cancer was suspected. He was also treated with definitive chemoradiotherapy before and after operation. His symptoms of myopathy promptly remitted with the preoperative chemotherapy. His serum analysis was positive for the anti-NXP-2. Further investigation and experience of MSAs are necessary to evaluate the therapeutic strategy against cancer-associated myopathy/myositis.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2016;56:573-576)

**Key words:** myopathy, cancer-associated myopathy, anti-nuclear matrix protein 2 (NXP-2) antibody, lung cancer

---