

筋生検から診断に至った全身性 AL アミロイドーシスの 1 例

矢田 知大^{1)2)*} 三輪 隆志¹⁾³⁾ 荒木 克哉¹⁾ 木田 亨⁴⁾
 豊岡 圭子²⁾ 西野 一三⁵⁾ 巽 千賀夫¹⁾

要旨：症例は 69 歳男性。1 年前から緩徐に進行する易疲労性があり，初診時に下肢優位の四肢近位筋の筋力低下と嚁声，軽度の嚥下障害を認めた。三角筋の筋生検で ring fiber 様の構造を有する筋線維と血管壁におけるアミロイド沈着があり，アミロイドミオパチーと診断した。血中，尿中で κ 型 Bence-Jones 蛋白を検出し，骨髓検査で異形形質細胞の増加を認め，多発性骨髄腫による AL アミロイドーシスと診断した。上部下部消化管でも生検でアミロイド沈着を認めた。化学療法を行ったが，筋力低下が進行し誤嚥性肺炎で死亡した。筋生検を契機に全身性 AL アミロイドーシスの診断と治療を経験した 1 例だった。

(臨床神経 2020;60:60-63)

Key words：アミロイドミオパチー，AL アミロイドーシス，多発性骨髄腫，筋生検

はじめに

アミロイドーシスは不溶性線維蛋白が全身の臓器に沈着し機能障害を起こす疾患群であり，複数臓器にアミロイドが沈着する全身性アミロイドーシスと，ある臓器に限局して沈着する限局性アミロイドーシスがある¹⁾。頻度は少ないが，骨格筋へのアミロイド沈着によりアミロイドミオパチーを呈する例がある²⁾。筋生検でアミロイドミオパチーを認めたことを契機に全身性 AL アミロイドーシスと診断した症例を報告する。

症 例

症例：69 歳男性

主訴：歩行時の易疲労性

既往歴：65 歳時に直腸癌に対し前方切除術施行。2 型糖尿病に対し内服加療中。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2017 年 1 月頃から歩行時の易疲労性を自覚し始めた。同年 7 月頃から下肢の疼痛が出現した。易疲労性は緩徐に進行し 2018 年 2 月に精査目的に入院となった。

入院時現症：バイタルサインに異常はなかった。身長

167 cm，体重 66 kg。皮疹や肝脾腫，リンパ節腫脹はなかった。意識清明で，眼球運動障害や眼瞼下垂はなく，舌の萎縮や肥大はなかった。軽度の嚁声と嚥下困難感を自覚していた。握力は 25/23 kg，徒手筋力テスト (MMT) は三角筋 4/4，上腕二頭筋 4/4，上腕三頭筋 5/5，手根屈筋 5/5，手根伸筋 5/5，腸腰筋 3/3，大腿四頭筋 4/4，ハムストリング 4/4，前脛骨筋 5/5，腓腹筋 5/5 と左右差なく下肢近位筋優位に低下していた。両側腓腹筋に仮性肥大を認めた。両側でアキレス腱反射が低下していたが，その他の深部腱反射は正常で，病的反射はなかった。起立時に Gower's 徴候を認め，動揺歩行だった。

検査所見：検血は異常なく，生化学検査では CK 1,086 IU/l，LDH 302 IU/l と筋逸脱酵素の上昇を認めた。HbA1c は 6.0% だった。抗核抗体，抗 SS-A 抗体，抗 ARS 抗体，PR3-ANCA，MPO-ANCA，抗 SRP 抗体，抗 HMGCR 抗体は陰性だった。%VC 64.3% と肺活量は低下していた。

運動神経伝導検査は概ね正常だった。感覚神経伝導検査では両側正中神経と尺骨神経の活動電位が低振幅で，両側腓腹神経では導出されなかった。右正中神経の手根部には軽度伝導遅延を認めた。針筋電図では右三角筋，右大腿四頭筋，右腸腰筋で線維自発電位や陽性鋭波を認め，運動単位電位は低電位で，右三角筋で早期動員パターンを呈し，活動性の筋原性変化が示唆された。

*Corresponding author: 国立病院機構大阪刀根山医療センター脳神経内科〔〒 560-8552 大阪府豊中市刀根山 5 丁目 1 番 1 号〕

¹⁾ 市立豊中病院神経内科

²⁾ 国立病院機構大阪刀根山医療センター脳神経内科

³⁾ 大阪大学医学部医学系研究科神経内科学

⁴⁾ 市立豊中病院内科 (血液内科)

⁵⁾ 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

(Received June 27, 2019; Accepted September 11, 2019; Published online in J-STAGE on December 17, 2019)

doi: 10.5692/clinclinneuro.001339

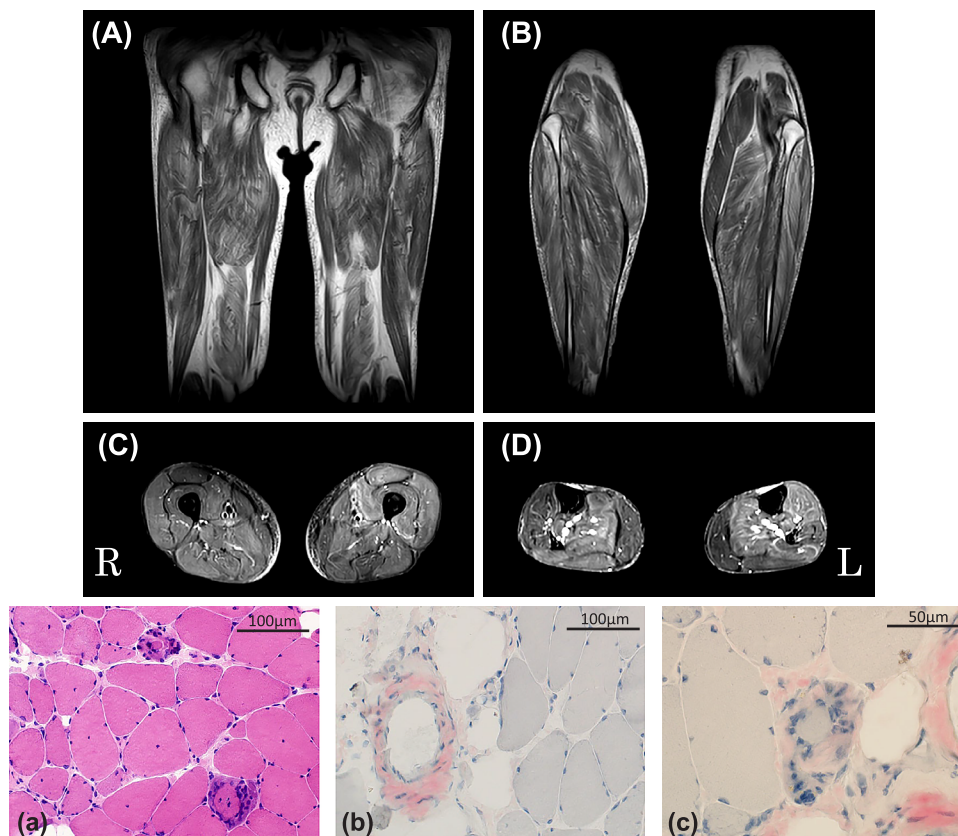


Fig. 1 Muscle MRI scan images and frozen sections of biopsied left deltoid muscle.

Coronal T₁ weighted images of the patient's (A) thighs and (B) lower legs. These show fatty infiltration in the lower extremities. Axial short inversion time inversion recovery (STIR) images of the patient's (C) thighs and (D) lower legs. High intensity signals are visible in the hamstring, soleus, and gastrocnemius muscles in the right lower extremity and in the quadriceps, tibialis anterior, and soleus muscles in left side. (a) On hematoxylin and eosin (H&E) stain, there is moderate variation in the fiber size. Some ring-like fibers have degenerative cytoplasm circumferentially in the subsarcolemmal area with several nuclei. (b), (c) On Congo red stain, amyloid deposition is seen in the blood vessels and ring-like fibers.

下肢筋 MRI では、脂肪置換を示唆する T₁ 強調像での高信号変化と、浮腫や炎症を示唆する short inversion time inversion recovery (STIR) 高信号変化を認めたが、後者は左側優位だった (Fig. 1A~D)。

左三角筋の筋生検ではヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色で筋線維の大小不同や、中心核を有する線維の軽度増加を認めた。また ring fiber 様に周囲が好塩基性に染色され、多数の核を有する異常筋線維を認めた。Congo red 染色で血管壁と結合組織、前記の異常筋線維にアミロイド沈着を認め、アミロイドミオパチーと診断した (Fig. 1a~c)。

追加で施行した免疫固定法で血清中と尿中に κ 型 Bence-Jones 蛋白が検出され、血中遊離軽鎖測定で κ/λ 比は 45.51 と上昇していた。骨髓穿刺で異型形質細胞の増加を認め、多発性骨髄腫と診断した。

2018 年 3 月頃から頻回な下痢や下血が出現し、上部および下部消化管生検を施行し、粘膜下層の血管周囲にアミロイド沈着を認めた。骨格筋と消化管でアミロイド沈着を認め、全身性 AL アミロイドーシスと診断した。

臨床経過：多発性骨髄腫の治療としてレナリドミド、デキサメサゾン併用療法を開始し、 κ/λ 比は改善したが、4 週間後の MMT は上肢 3/3、下肢 2/2 程度に悪化した。その後嚥下機能低下により誤嚥性肺炎を繰り返したため、化学療法の継続は困難と判断し、緩和ケア目的で 8 月上旬に転院した。転院 13 日後に誤嚥性肺炎から呼吸状態が悪化し死亡した (Fig. 2)。剖検は行われなかった。

考 察

骨格筋へのアミロイド沈着によりアミロイドミオパチーを呈する症例報告は少なく、AL アミロイドーシスの 0.75%³⁾とされる。アミロイドミオパチー患者 51 例で見られた症状は、近位筋優位の筋力低下 45%、筋肉痛 33%、巨舌 33%、顎跛行 25%、嚥声 18% だった⁴⁾。巨舌や筋の仮性肥大はアミロイドミオパチーに特徴的とされる⁵⁾が、その頻度は 25~34%³⁾⁴⁾⁶⁾ だった。本症例でも四肢近位筋優位の筋力低下と嚥声、両下腿の仮性肥大を認めたが、筋症状以外の所見に乏しく、早期

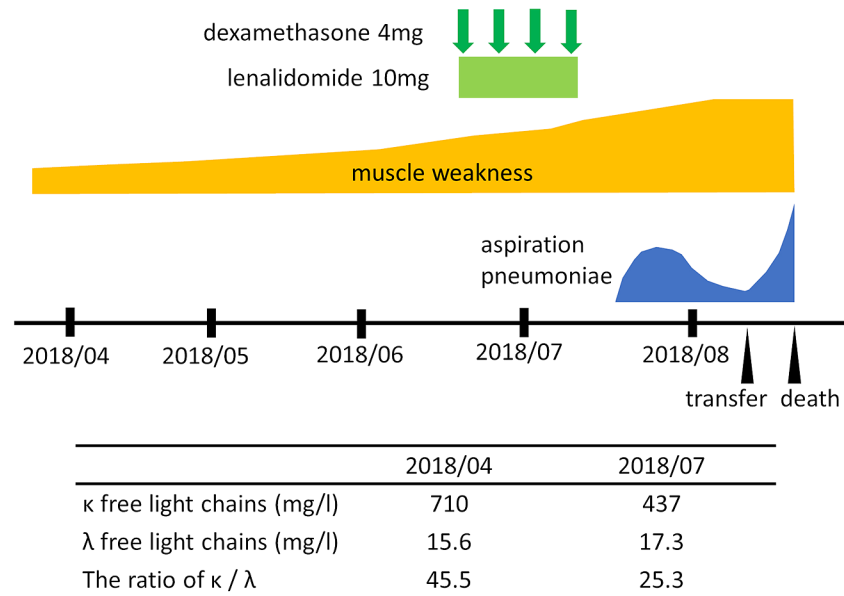


Fig. 2 Clinical course.

The first course of chemotherapy was administered with dexamethasone and lenalidomide. Although it decreased the serum κ free light chains level and the ratio of κ to λ, the muscle strength gradually reduced, and he experienced aspiration pneumonia several times. Although he was transferred for palliative treatment, he died of aspiration pneumonia.

にアミロイドーシスを疑うことは困難だった。また筋以外でアミロイド沈着を確認できなかった症例⁷⁾⁸⁾もある。

アミロイドミオパチーの筋病理所見として、筋内膜や筋周膜、血管周囲のアミロイド沈着が見られる³⁾。また本例のようにHE染色で周囲が好塩基性に染色され、辺縁部に多数の核を持つ異常筋線維を認めた報告があり⁸⁾、この所見がある場合はアミロイド沈着を積極的に確認すべきと考える。初回の筋生検時にアミロイド沈着を確認されずに他の筋疾患と診断され、再検査でアミロイドミオパチーと診断された例は複数ある⁹⁾¹⁰⁾。Spulerらは全ての筋生検でCongo red染色を行うことでアミロイドミオパチーの診断頻度が10倍になったと報告し、アミロイド沈着を確認することの重要性を述べている²⁾。

本例は電気生理検査から感覚性ニューロパチーに加え筋疾患が疑われたが、自己抗体は陰性で、筋MRI所見は左右対称のMMTと解離して非典型的であり、診断確定には筋生検が不可欠だった。また化学療法でκ/λ比は改善したが、臨床症状の改善には至らず、早期診断と早期治療の重要性が示唆された。

本例は国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費(29-4)の支援を受けた。

※著者全員に本論文に関連し、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) Blancas-Mejia LM, Ramirez-Alvarado M. Systemic amyloidosis. *Annu Rev Biochem* 2013;82:745-774.
- 2) Supler S, Emslie-Smith A, Engel AG. Amyloid myopathy: an underdiagnosed entity. *Ann Neurol* 1998;43:719-728.
- 3) Gerz MA, Kyle RA. Myopathy in primary systemic amyloidosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:655-660.
- 4) Muchtar E, Derudas D, Mauermann M, et al. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis-associated myopathy: presentation, diagnostic pitfalls, and outcome. *Mayo Clin Proc* 2016;91:1354-1361.
- 5) 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.
- 6) Chapin JE, Kornfeld M, Harris A. Amyloid myopathy: characteristic features of a still underdiagnosed disease. *Muscle Nerve* 2005;31:266-272.
- 7) Liewluck T, Milone M. Characterization of isolated amyloid myopathy. *Eur J Neurol* 2017;24:1437-1445.
- 8) 大塚喜久, 安井直子, 関口兼司ら. 骨格筋でのみアミロイドの沈着を確認し得たアミロイドーシスの1例. *臨床神経* 2012;52:739-743.
- 9) Karacostas D, Soumpourou M, Mavromatis I, et al. Isolated myopathy as the initial manifestation of primary systemic amyloidosis. *J Neurol* 2005;252:853-854.
- 10) Mandl LA, Folkerth RD, Pick MA, et al. Amyloid myopathy masquerading as polymyositis. *J Rheumatol* 2000;27:949-952.

Abstract

A case of systemic AL amyloidosis diagnosed on muscle biopsy

Tomohiro Yata, M.D.¹⁾²⁾, Takashi Miwa, M.D.¹⁾³⁾, Katsuya Araki, M.D., Ph.D.¹⁾, Toru Kida, M.D.⁴⁾,
Keiko Toyooka, M.D., Ph.D.²⁾, Ichizo Nishino, M.D., Ph.D.⁵⁾ and Chikao Tatsumi, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Toyonaka Municipal Hospital

²⁾Department of Neurology, Osaka Toneyama Medical Center

³⁾Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine

⁴⁾Department of Internal Medicine (Hematology), Toyonaka Municipal Hospital

⁵⁾Department of Neuromuscular Research, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP)

A 69-year-old man was admitted to our hospital with a 1-year history of progressive easy fatigability while walking. He presented with proximal muscle weakness dominant in the lower extremities, hoarseness, and mild dysphagia. Muscle pseudo-hypertrophy was observed in the gastrocnemius. A biopsy specimen from the left deltoid muscle revealed amyloid deposition in the blood vessels and ring-like fibers. These findings suggested amyloid myopathy. The serum and urine immunofixation electrophoresis detected κ type Bence-Jones proteins, and bone marrow examination showed an increase in atypical plasma cells; thus, we established a diagnosis of multiple myeloma. Thereafter, he experienced frequent diarrhea, and the gastrointestinal endoscopy revealed extensive amyloid deposition in the upper and lower digestive tract. We started treatment with lenalidomide and dexamethasone; however, his condition worsened, and he died of aspiration pneumonia. Amyloid myopathy indicated systemic AL amyloidosis; therefore, muscle biopsy was necessary in this case.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2020;60:60-63)

Key words: amyloid myopathy, AL amyloidosis, multiple myeloma, muscle biopsy
