症例報告

肺腺癌を合併した 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase 抗体陽性ミオパチーの 81 歳男性例

山中菜々美[1)]　佐藤　亮太[1)]　大石真莉子[1)]　清水　文崇[1)]
古賀　道明[1)]　星井　嘉信[2)]　神田　　隆[1)]*

要旨：81 歳男性．間質性肺炎の長期経過中に，頸部・体幹筋や四肢近位筋の筋力低下と高 CK 血症が出現した．筋病理で壊死性ミオパチーと診断し，3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase（HMGCR）抗体陽性であったことから，HMGCR 抗体陽性ミオパチーと診断した．スタチン内服歴はなかった．肺腺癌を合併していることが明らかとなり，病理学的に肺腺癌組織に HMGCR が高発現していることを確認した．ステロイドと免疫グロブリン大量静注療法で筋力低下は軽快した．肺腺癌に対する腫瘍免疫で HMGCR 抗体が産生され，HMGCR 抗体陽性ミオパチーをきたしたと考えられた．

（臨床神経 2021;61:456-460）
Key words：壊死性ミオパチー，3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase 抗体，肺腺癌，傍腫瘍性神経症候群，間質性肺炎

はじめに

3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase（HMGCR）抗体陽性ミオパチーは，当初スタチン製剤の内服歴がある患者で HMGCR 抗体が検出され，その疾患概念が確立された[1)2)]．米国からの報告では HMGCR 抗体陽性ミオパチーの症例の 75％はスタチン内服歴があるが[3)]，最近ではスタチン内服歴がない患者の報告例が多くなり，本邦やオーストラリアからの報告では，HMGCR 抗体陽性ミオパチー症例の半数以上はスタチン製剤の内服歴がないことが明らかとなってきた[4)5)]．一方，HMGCR 抗体陽性ミオパチーで癌合併率が高いことが指摘され，これまで様々な悪性腫瘍を合併した例が報告されている[6)]．悪性腫瘍合併例では，腫瘍細胞に発現した HMGCR に対する自己抗体（HMGCR 抗体）が，筋細胞に発現する HMGCR に結合することでミオパチーを発症する傍腫瘍性機序が想定されている．しかし，悪性腫瘍に HMGCR が発現しているかを組織学的に検討した報告は食道癌を合併した 1 症例[7)] のみであり，これまでに肺腺癌組織で HMGCR の発現を検討した報告はない．今回われわれは，間質性肺炎の長期経過中に肺腺癌を発症して，頸部・体幹筋や四肢近位筋の筋力低下が出現した HMGCR 抗体陽性ミオパチーを経験した．本例では，スタチン製剤の内服歴はなく，生検で得られた肺腺癌組織に HMGCR が高発現していたことから，肺腺癌に対する腫瘍免疫で HMGCR 抗体が産生され，HMGCR 抗体陽性ミオパチーをきたしたと考えられた．肺腺癌による腫瘍免疫で HMGCR 抗体陽性ミオパチーをきたした初めての症例であり報告する．

症　　例

症例：81 歳，男性
主訴：ベッドから起き上がれない．嚥下困難
内服薬：エドキサバン 15 mg，リナグリプチン 5 mg，タムスロシン塩酸塩 0.2 mg，酸化マグネシウム 990 mg．
既往歴：間質性肺炎（77 歳），肺気腫，前立腺肥大症．
家族歴：なし．
現病歴：2018 年 8 月から両上肢の挙上と起立が困難になった．10 月から労作時に呼吸困難が出現し，間質性肺炎の増悪と判断され，近医に入院した．メチルプレドニゾロン 160 mg/日が投与され，呼吸困難は改善傾向となり，プレドニゾロン 25 mg/日の内服で自宅退院となった．しかし退院後に嚥下困難が増悪し，ベッドから起き上がることが困難になったため再入院した．再入院時の CT で間質性肺炎に増悪はみられず，高 CK 血症を認めたことから，筋炎が疑われて当院へ転院となった．
初診時現症：身長 174 cm，体重 67 kg，体温 36.6℃，血圧

*Corresponding author: 山口大学大学院医学系研究科臨床神経学〔〒 755-8505　山口県宇部市南小串 1-1-1〕
[1)] 山口大学大学院医学系研究科臨床神経学
[2)] 山口大学医学部附属病院病理診断科
（Received September 2, 2020; Accepted February 9, 2021; Published online in J-STAGE on June 18, 2021）
doi: 10.5692/clinicalneurol.cn-001532

92/51 mmHg，脈拍 92 回/分，呼吸数 24 回/分，SpO_2 93％（room air）で，両眼瞼は暗赤色で軽度浮腫状，前胸部に V ネック様紅斑がみられた．呼吸音は下肺野背側で軽度の coarse crackle を聴取し，心音・腹部所見に異常はなかった．顔面筋力は正常で構音障害はなかった．両側軟口蓋の挙上が軽度不良であり，嚥下障害がみられた．徒手筋力検査で頸部前屈 2，頸部後屈 5，大胸筋 3/3（右/左），三角筋 2/2，上腕二頭筋 4/4，上腕三頭筋 4/4，手首背屈 5/5，手首掌屈 5/5，腸腰筋 2/2，大腿四頭筋 2/2，大腿屈筋群 3/3，前脛骨筋 5/5，腓腹筋 5/5，長母趾伸筋 5/5 と，体幹筋・四肢近位筋優位に左右対称性の筋力低下がみられた．腱反射は四肢で低下しており病的反射は陰性であった．感覚系・小脳系・自律神経系に異常はみられなかった．

検査所見：血液検査では CK 1,192 IU/*l* と高値で，KL-6 は 349 U/m*l* と正常範囲内であった．腫瘍マーカーは CEA（18.3 ng/m*l*）と NSE（35.9 ng/m*l*）が軽度上昇していた．ARS 抗体，MDA5 抗体，TIF-1γ 抗体，Mi-2 抗体，SRP 抗体は陰性であった．その他の各種自己抗体は陰性であった．針筋電図検査では右上腕二頭筋と右外側広筋に低振幅の運動単位電位と早期動員がみられ，安静時自発放電を認めた．

画像所見：入院時の胸部 CT では左上葉に 20 mm 大の spicula を伴う結節影がみられ（Fig. 1），肺腺癌が疑われた．両側肺底部に網状影には，以前の CT と比較して明らかな増悪所見はなかった．筋肉 CT で筋萎縮や脂肪置換はみられな

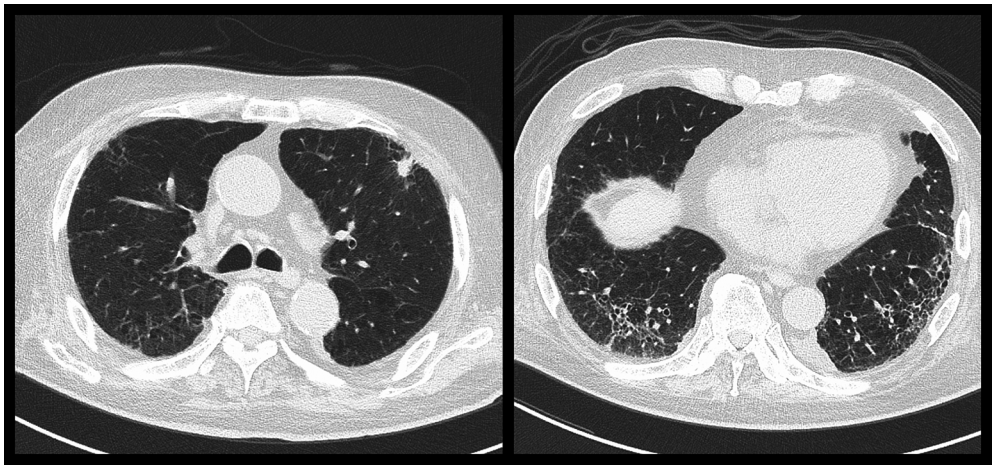

Fig. 1　Lung CT.
Chest CT showed a nodular shadow with spicula on the left upper lung field and ground-glass attenuations on bilateral lower lung field.

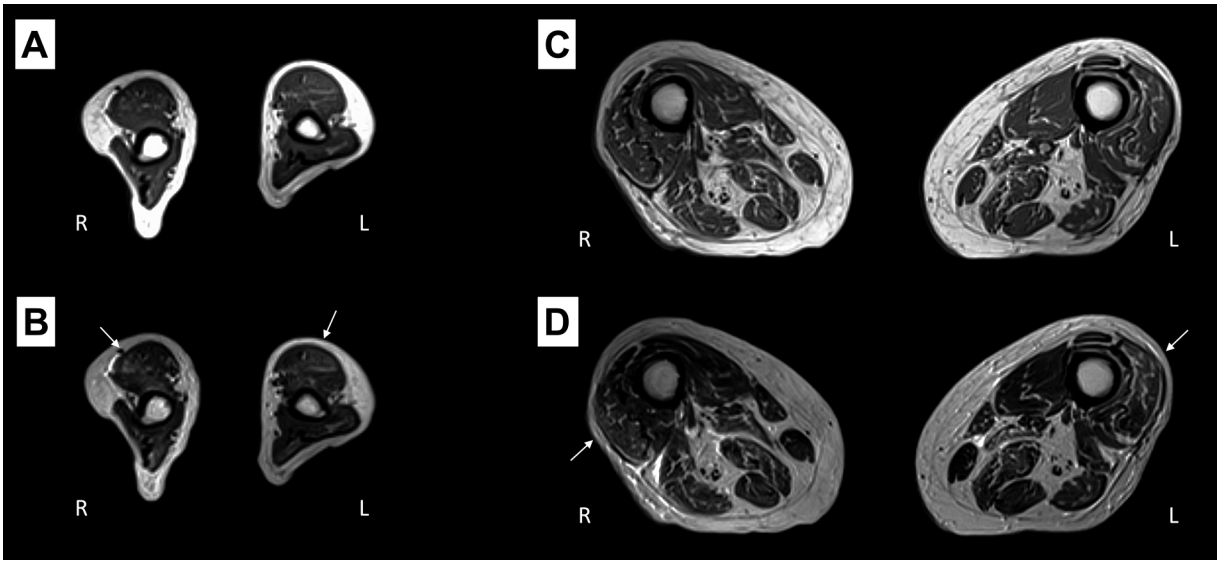

Fig. 2　Muscle MRI.
T_1-weighted axial images (A, C) and T_2-weighted axial images (B, D) at upper arms (A, B) and thighs (C, D) respectively. Note the high intensity lesions in bilateral biceps brachii and vastus lateralis at T_2-weighted image. R = right side; L = left side.

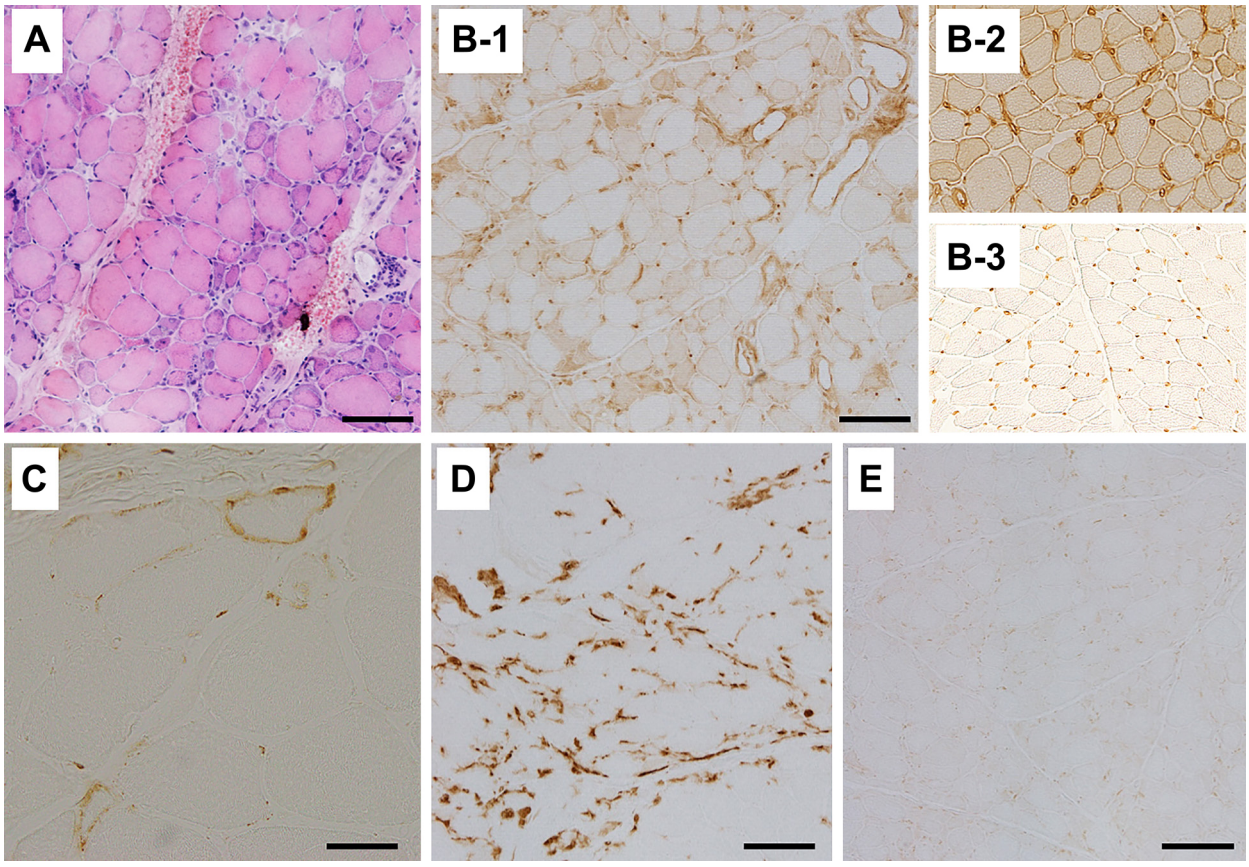

Fig. 3　Muscle pathology of the left biceps muscle.
(A) HE staining: Many regenerating muscle fibers were observed. There was no perifascicular atrophy. Bar = 100 μm. (B) Immunostaining with major histocompatibility complex (MHC) class I antibody: (B-1) Most muscle fibers showed the upregulation of MHC class I antigen. Bar = 100 μm. (B-2) Positive control, (B-3) Negative control. (C) Immunostaining with C5b-9 antibody: Positive immunostaining for C5b-9 complement membrane attack complex on the sarcolemma in a non-necrotic fiber. Bar = 50 μm. (D) Immunostaining with CD68 antibody: CD68 positive macrophages were diffusely present around myofibers. Bar = 100 μm. (E) Immunostaining with MxA antibody: No muscle fiber are stained. Bar = 100 μm.

かったが，四肢 MRI では三角筋・上腕二頭筋・上腕三頭筋・大腿四頭筋などの近位筋に T_1 強調画像で等信号，T_2 強調画像で高信号を示す病変を認めた（Fig. 2）．

病理所見：MRI で異常信号が見られた左上腕二頭筋から筋生検を行い，HE 染色で少数の壊死線維と多数の再生線維を認めた．多くの筋線維で HLA-ABC の発現が軽度亢進しており，少数の非壊死線維の筋線維膜上に C5b-9 が沈着していた．生検組織内にリンパ球浸潤はほとんどみられず，CD68 陽性のマクロファージがびまん性にみられた．perifascicular atrophy は認めず，MxA 染色は陰性であった（Fig. 3）．

経過：前医でステロイド治療を行われたにも関わらず筋力低下が進行傾向にあったことから，ステロイドの効果は乏しいと判断し，筋生検後に経静脈的免疫グロブリン療法（intravenous immunoglobulin，以下 IVI と略記．0.4 g/kg/日×5 日間）を行った．IVIg 施行後に CK は速やかに正常化した．入院 20 日目に前医で提出していた HMGCR 抗体が陽性（抗体価 2.3 IU/*l*：基準値 2.0 IU/*l* 以下）であることが判明し，HMGCR 抗体陽性ミオパチーと診断した．IVIg 療法を約 1 ヵ月ごとに計 3 回施行し，寝たきりの状態から歩行器歩行が可能になった．入院 75 日目に全身状態が安定した後に，左上葉の結節影に対して気管支肺胞洗浄（bronchoalveolar lavage）と経気管支肺生検（transbronchial lung biopsy）を施行した．核の腫大や大小不同を伴った TTF-1 陽性の異型上皮がみられ（Fig. 4A），免疫染色では肺腺癌に HMGCR の高発現が確認された（Fig. 4B）．他検査では転移巣はなく，Stage I の肺腺癌と診断された．本例は間質性肺炎があり，肺癌に対する手術や放射線治療は施行困難と判断されたため，今回の入院では治療は行わずリハビリ転院となった．

免疫染色

HMGCR 染色：肺生検組織を 10％中性緩衝ホルマリン液で固定し，一次抗体として anti-human HMGCR IgG（Funakoshi ×200）を一晩作用させ，洗浄後二次抗体として anti-rabbit

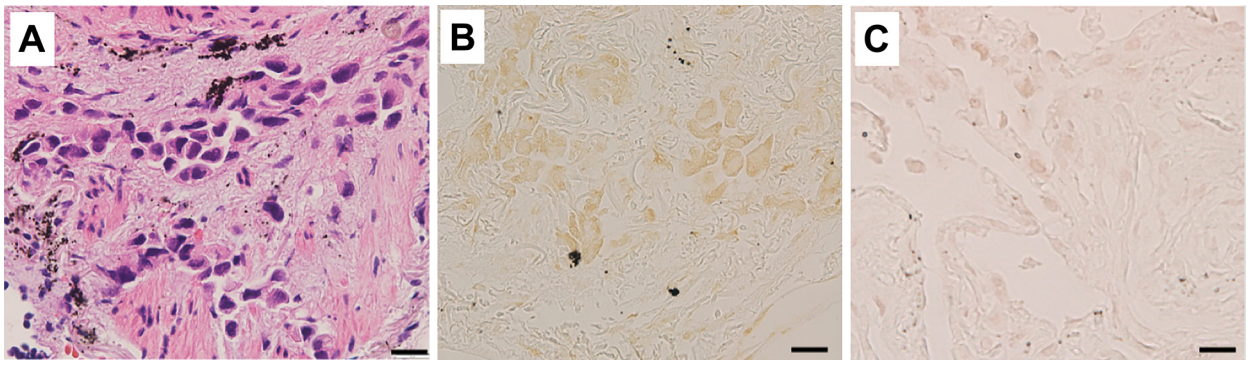

Fig. 4　Immune staining (HMGCR).
(A) HE staining of lung adenocarcinoma tissue. Note the lung adenocarcinoma cells with hyperchromatic nuclei. Bar = 20 μm. (B) HMGCR immunostaining in this patient. Adenocarcinoma cells are stained. Bar = 20 μm. (C) HMGCR immunostaining in normal lung cells are poorly stained. Bar = 20 μm.

IgG（ニチレイバイオサイエンス）を1時間作用し，3,3'-diaminobezidine（DAKO）で発色した．正常コントロールでは一部に淡い染色性がみられたが，本例では全ての異型細胞に染色性を認めた（Fig. 4B, C）．

考　察

HMGCR抗体陽性ミオパチーにおけるスタチン製剤の内服歴の頻度は，米国では75％（78/104例）[3]，豪国では31％（16/52例）[4]，日本では18％（8/45例）[5]と報告によって大きく異なり，スタチン製剤に関連した症例が半数以下であるという報告もあるため，本症発症におけるスタチン製剤内服の関与は，当初想定されていた程，重要視されなくなっている．一方，壊死性ミオパチーにおける悪性腫瘍合併率は，SRP抗体陽性例（8.1％）と比べHMGCR抗体陽性例で高く（17.3％）報告されており[6]，HMGCR抗体陽性ミオパチーでは悪性腫瘍の検索が必要である．これらからHMGCR抗体陽性ミオパチーにおいて，スタチン製剤の内服だけでなく，悪性腫瘍の関与が想定されるようになっている．本例ではスタチン製剤の使用歴はなく，生検で得られた肺組織で肺腺癌と診断された．HMGCRは正常組織にも発現するが，免疫染色を行うと，正常コントロール（Fig. 4C）と比べて本例でみられた異型細胞では濃染していた（Fig. 4B）．肺腺癌組織でHMGCRが高発現していたことから，肺腺癌に対する傍腫瘍性機序でHMGCR抗体が産生され，HMGCR抗体陽性ミオパチーを発症したと考えた．

本例のミオパチーが傍腫瘍症候群であることを証明するためには，悪性腫瘍に対する治療でミオパチーが軽快することを示すことが重要である．本例では合併症により肺腺癌に対する根治的治療を見送ったことから，肺腺癌を治療することでミオパチーが改善するかは確認できていないが，生検で得られた肺腺癌組織にHMGCRが高発現していることを病理学的に確認できた．これまでに本例と同様にHMGCRの発現量が亢進していることを確認できているのは，食道癌合併のHMGCR抗体陽性ミオパチーの1例のみである[7]．この症例では，腫瘍切除直後からステロイドパルス療法を開始され，その後も免疫治療を続けているため，食道癌の治療のみでミオパチーが改善するかの直接的な証明はされていない．また，これまでの悪性腫瘍を合併したHMGCR抗体陽性ミオパチーの報告例全てで，ミオパチーと診断された後，直ちにステロイドを含む免疫学的治療を開始されているため，悪性腫瘍に対する治療のみでミオパチーが軽快するという直接的な傍腫瘍症候群の証明はされていない[6][8]．一方で，免疫治療で一旦改善した筋力やCKが腫瘍の進行と共に増悪した症例や[8]，腫瘍切除と免疫治療開始後に一旦低下したHMGCR抗体価がリンパ節転移の再発を認めた時期から再上昇した症例の報告がなされており[7]，悪性腫瘍の増悪・再発がミオパチーの増悪，HMGCR抗体価の上昇と相関すると考えられる．本例においても肺腺癌の進行と血中CK値や筋力低下，HMGCR抗体価の増悪に相関があるかを長期的に検討する必要がある．

自験例は，肺腺癌に加え，間質性肺炎を合併していた点が特徴的であった．HMGCR抗体陽性ミオパチーで間質性肺炎を合併する頻度は5％未満と高くない[9]．本例で間質性肺炎発症からミオパチー発症までに約4年の間隔があるため，壊死性ミオパチーの筋外症状として間質性肺炎を呈したのではないと考えた．間質性肺炎では高率に肺癌を合併することが知られており，その機序として持続的な肺胞上皮細胞の障害による上皮細胞再生が亢進し，異形成上皮細胞の出現頻度が増加するためと考えられている．本例では，間質性肺炎が肺腺癌発生の素地となり間接的にミオパチー発症に関与した可能性が高いと想定される．

HMGCRは通常は細胞質に局在しているため，HMGCR抗体がHMGCRに結合するためには，HMGCR抗原が筋細胞表面に露出するか，HMGCR抗体が筋細胞内に取り込まれることが必要になるが，現時点ではどちらの機序で抗原抗体反応が生じているかは解明されていない[10]．また，HMGCR抗体がミオパチーをきたすことを証明した実験モデルはなく，未だにHMGCR抗体の直背的な病原性は証明されていない．

HMGCR抗体陽性ミオパチーの治療は，ステロイド単独では不十分であることが多く，IVIg併用などの複合的免疫療法が必要な症例が多い[1)2)]．本例もステロイドだけでは筋力の改善は不十分であり，IVIg療法を併用して筋力は改善した．悪性腫瘍合併のミオパチーにおいて悪性腫瘍は重大な予後規定因子であり，本例においても可能な限り悪性腫瘍への治療を考慮する予定である．

※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，団体はいずれも有りません．

文　献

1）Allenbach Y, Mammen AL, Benveniste O, et al. 224th ENMC International Workshop. Neuromuscul Disord 2018;28:87-99.
2）Mohassel P, Mammen AL. Anti-HMGCR myopathy. J Neuromuscul Dis 2018;5:11-20.
3）Tiniakou E, Pinal-Fernandez I, Lloyd TE, et al. More severe disease and slower recovery in younger patients with anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy. Rheumatology 2017:17:470.
4）Limaye V, Bundell C, Hollingsworth P, et al. Clinical and genetic associations of autoantibodies to 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a reductase in patients with immune-mediated myositis and necrotizing myopathy: anti-HMGCR antibodies in myositis. Muscle Nerve 2015;52:196-203.
5）Watanabe Y, Uruha A, Suzuki S, et al. Clinical features and prognosis in anti-SRP and anti-HMGCR necrotising myopathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016;87:1038-1044.
6）Allenbach Y, Keraen J, Bouvier A, et al. High risk of cancer in autoimmune necrotizing myopathies: usefulness of myositis specific antibody. Brain 2016;139:2131-2135.
7）Tsujikawa K, Hara K, Muro Y, et al. HMGCR antibody-associated myopathy as a paraneoplastic manifestation of esophageal carcinoma. Neurology 2016;87:841-843.
8）Kadoya M, Hida A, Hashimoto Maeda M, et al. Cancer association as a risk factor for anti-HMGCR antibody-positive myopathy. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2016;3:e290.
9）Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Mammen AL. Immune-mediated necrotizing myopathy. Curr Rheumatol Rep 2018;20:21.
10）Allenbach Y, Arouche-Delaperche L, Preusse C, et al. Necrosis in anti-SRP + and anti-HMGCR + myopathies: role of auto-antibodies and complement. Neurology 2018;90:e507-e517.

Abstract

A 81-year old man of anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase antibody-positive myopathy associated with lung adenocarcinoma cancer

Nanami Yamanaka, M.D.[1)], Ryota Sato, M.D.[1)], Mariko Oishi, M.D., Ph.D.[1)], Fumitaka Shimizu, M.D., Ph.D.[1)], Michiaki Koga, M.D., Ph.D.[1)], Yoshinobu Hoshii, M.D., Ph.D.[2)] and Takashi Kanda, M.D., Ph.D.[1)]

[1)] Department of Clinical Neuroscience and Neurology, Yamaguchi University Graduate School of Medicine
[2)] Department of Diagnostic Pathology, Yamaguchi University Hospital

An 81-year-old man, who had no history of taking statins, developed progressive muscle weakness of the limbs and dysphagia. Laboratory tests showed a high level of CK and positivity for serum 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (HMGCR) antibodies. Tests for other autoantibodies to ARS and SRP were negative. A pathological analysis of the left biceps muscle revealed numerous necrotic and regenerated fibers with macrophage infiltration and deposition of C5b-9 complement in and around the myofibers. Chest CT showed a nodular shadow, which was suspected to be lung cancer, in the upper left lobe. A pathological analysis of a transbronchial lung biopsy specimen revealed lung adenocarcinoma with high level of HMGCR. He was diagnosed with HMGCR necrotizing myopathy associated with lung cancer, and both his muscle strength and dysphagia improved after three treatments with intravenous immunoglobulin (IVIg). He did not undergo surgery or radiation therapy because of interstitial pneumonia. This case suggests that a paraneoplastic mechanism caused the production of HMGCR antibodies, leading to myositis in this patient. Treatment with IVIg can be effective for patients with HMGCR antibody-positive paraneoplastic necrotizing myopathy that is refractory to corticosteroid therapy.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2021;61:456-460)

Key words: necrotizing myopathy, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (HMGCR) antibodies, lung cancer, paraneoplastic neurological syndrome, interstitial pneumonia