

症例報告

心不全と心伝導障害が先行した抗ミトコンドリア M2 抗体陽性筋炎の
69 歳男性例

大垣圭太郎¹⁾ 藤田 裕明^{1)*} 国分 則人¹⁾
濱口 眞衣¹⁾ 西野 一三²⁾³⁾ 鈴木 圭輔¹⁾

要旨：症例は 69 歳男性。2 年前より心不全症状が出現し、洞不全症候群に対しペースメーカー植込み術を受けた。1 年前より歩行時に両下肢の疲労感が出現した。近位筋の筋力低下、腰椎前弯の増強、筋 CT で胸腰椎傍脊柱筋、腹直筋、ヒラメ筋の萎縮を認めた。血清 CK 値は 1,455 U/l であった。筋病理では軽度から中等度の筋線維の大小不同、壊死再生線維を認めたが、細胞浸潤は無く、HLA-ABC の発現は僅かであった。抗ミトコンドリア M2 抗体が陽性であり、プレドニゾロンの投与により臨床所見の改善を得た。抗ミトコンドリア M2 抗体陽性筋炎は筋生検で診断が確定し難く、致死的な心合併症が先行・合併しうることに注意が必要である。

(臨床神経 2022;62:135-139)

Key words：抗ミトコンドリア M2 抗体陽性筋炎, 心伝導障害, 心不全, 体幹筋罹患, ヒラメ筋

はじめに

抗ミトコンドリア抗体は原発性胆汁性胆管炎において高頻度に検出される自己抗体であり、M1 から M9 まで知られている亜分画のうち、M2 分画が原発性胆汁性胆管炎に特異性が高いことが知られている。抗ミトコンドリア M2 抗体は、ミトコンドリア内膜に存在するピルビン酸脱水素酵素複合体の E2-サブユニットと分枝 2-オキソ酸脱水素酵素を対応抗原とすることが知られ¹⁾、炎症性筋疾患との関連が指摘されている²⁾。血清中に本抗体が検出される抗ミトコンドリア M2 抗体陽性筋炎はいくつかの臨床的特徴が報告されている²⁾³⁾。我々は不整脈や心不全で発症し、後に筋症状を呈した抗ミトコンドリア M2 抗体陽性筋炎の 69 歳男性例を経験したため、文献的考察を加え検討する。

症 例

症例：69 歳、男性

主訴：歩行時の両下肢の疲労感

既往歴：2019 年（68 歳）、洞不全症候群（徐脈頻脈症候群）に対しペースメーカー植込み術。

慢性腎臓病（腎硬化症の疑い）、高血圧、スタチン製剤の内

服歴はない。

家族歴：類症無し。両親の近親婚なし。幼少期運動は得意であった。

現病歴：2018 年夏頃（67 歳）倦怠感があり労作時に息切れを自覚するようになった。近医循環器内科を受診し、心拡大、高 CK 血症（497 U/l）、心駆出率低下（30%）を指摘された。その後失神発作を認めたことを契機に洞不全症候群（徐脈頻脈症候群）の診断を受け、ペースメーカー植込み術が施行された。このとき検査施設外睡眠検査で respiratory event index 25.4 回/時、3% oxygen desaturation index が 10.2 回/時と中等度の睡眠時無呼吸があり、心不全によるチェーン・ストークス呼吸も認めたためアダプティブ・サーボ・ベンチレーションが開始された。2019 年 1 月頃（68 歳）から長距離歩行時に両下腿や大腿の疲労感が出現し、血清 CK 値上昇（1,273 U/l）を認めたため前医にて筋生検が施行された。精査目的に 2020 年 8 月（69 歳）当科紹介受診となった。

現症：身長 158 cm、体重 41 kg。脈拍 86/分・整、体温 36.5°C、血圧 115/67 mmHg。

前胸部にペースメーカーが留置されていた。皮疹はなく、心音、呼吸音に異常を認めなかった。高口蓋や顔面筋の罹患はなく、嚥下障害は認めなかった。傍脊柱筋の著明な萎縮を認めた。肩・肘関節やアキレス腱に拘縮を認めなかった。立

*Corresponding author: 獨協医科大学脳神経内科 [〒 321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林 880]

¹⁾ 獨協医科大学脳神経内科

²⁾ 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

³⁾ 国立精神・神経医療研究センターメディカルゲノム・センターゲノム診療開発部

(Received May 19, 2021; Accepted September 15, 2021; Published online in J-STAGE on January 31, 2022)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001644

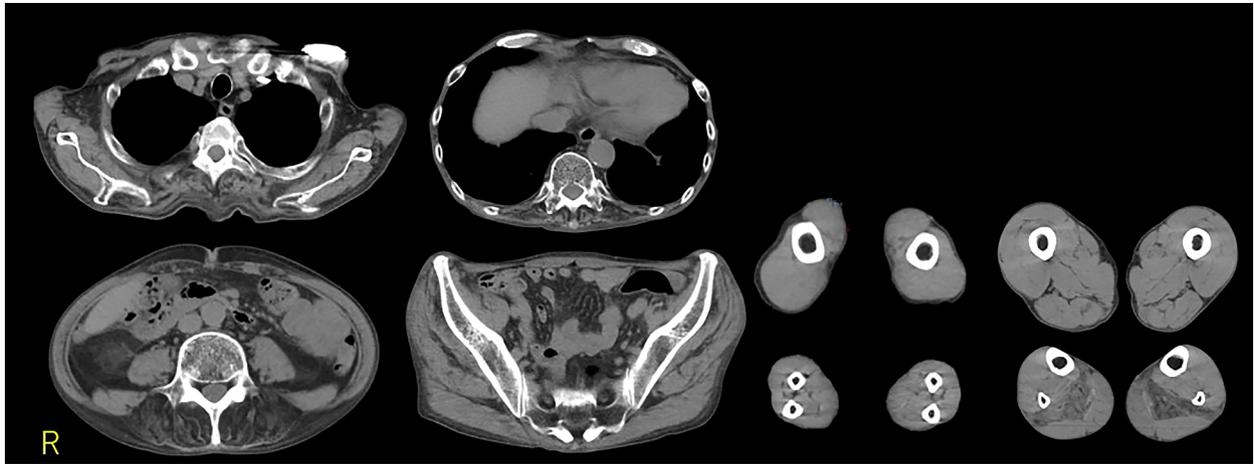


Fig. 1 Muscle CT findings.

Prominent atrophies of the thoracic to lumbar paraspinal muscles, rectus abdominis muscle, and soleus muscle are found.

位では腰椎前弯の増強を認め、歩行時に軽度前傾を認めた。握力は右 21 kg, 左 22 kg で、徒手筋力検査 (MMT) では三角筋、上腕二頭筋、腸腰筋に 3~4 程度の左右対称性の筋力低下を認め、左の下腿三頭筋に MMT 4 の筋力低下を認めた。片足つま先立ちは左で不能であり、床からの立ち上がりは介助なしには困難であった。腱反射は四肢で減弱し、病的反射はみられなかった。線維束性収縮や筋痙攣、筋把握痛、ミオトニア現象はなく、感覚系に異常はなかった。

検査所見：血液検査では血算は正常で、生化学検査では肝胆道系は AST 23 U/l, ALT 37 U/l, ALP 197 U/l, GGT 39 U/l, 総ビリルビン 0.9 mg/dl と正常であった。HBs 抗体 1436 mIU/ml, HBc 抗体 0.50 index と陽性であったが、HBs 抗原、HBV-PCR は陰性であり既往感染と判断した。HCV 抗体は陰性であった。CK 1,455 U/l (基準値：41~153) と高値であり、BNP は 270 pg/ml (基準値：18.4 以下) と上昇していた。抗 aminoacyl tRNA synthetase 抗体は陰性で、ACE は 9.2 U/l (基準値：8.3~21.4) と正常範囲であったが、赤沈は 43 mm (1 時間値) と亢進していた。甲状腺機能は正常で、抗核抗体は 20 倍であった。便潜血は陰性であった。動脈血ガス分析では pH 7.460, PCO₂ 47.6 mmHg, PO₂ 81.7 mmHg, BE 7.9 mmol/l, HCO₃ 33.1 mmol/l と二酸化炭素の貯留を認めた。心電図はペースメーカー電位であり、呼吸機能検査では努力性肺活量 2.70 l (88.5%), 一秒率 78.5% であった。経胸壁心臓超音波検査では心駆出率 20% で、びまん性壁運動低下を認めた。胸部単純写では心臓胸郭比 66% と心拡大を認めた。腹部超音波検査で肝胆道系に異常はなく、胸腹部 CT では間質性肺炎や悪性腫瘍を認めなかった。筋 CT では胸腰椎レベル傍脊柱筋、腹直筋、及びヒラメ筋に左右対称性の萎縮を認めた (Fig. 1)。筋電図では右三角筋、ヒラメ筋で線維自発電位を少量認めた。随意運動時運動単位の動員、干渉は良好に保たれ、ミオパチーを示唆する所見であった。筋病理所見 (左外側広筋) では軽度から中等度の筋線維の大小不同があり、少数の壊死・再生線維がみられた。リンパ球浸潤

はみられず、HLA-ABC の筋線維膜での染色性亢進はごく僅かであった (Fig. 2)。Ragged red fiber, strongly succinate dehydrogenase-reactive blood vessel や cytochrome c oxidase deficiency はみられなかった。

リンパ球細胞浸潤を伴わない筋線維壊死・再生変化を反映した組織所見を認めたことから、組織学的には免疫介在性壊死性ミオパチーが疑われた。前医にて抗 Signal recognition particle 抗体および抗 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase 抗体が測定されたがいずれも陰性であった。抗ミトコンドリア M2 抗体を測定したところ Index 値 134 (基準値：7.0 未満) であった。慢性の経過、体幹筋に強い筋萎縮と中等度の血清 CK 上昇の臨床像と合わせ、抗ミトコンドリア M2 抗体陽性筋炎と診断し経口プレドニゾロン 1 mg/kg を開始した。血清 CK 値は速やかに正常化し、投与 5 か月目には、三角筋、上腕二頭筋、腸腰筋を含め MMT は 5 となった。治療開始前の採血にて B 型肝炎既往感染であることが判明しており、また筋力、血清 CK 値の正常化も速やかであったため、プレドニゾロンは短期間で終了した。投与終了後も症状の再燃を認めず、治療介入前には不可能であった床からの立ち上がりも容易に可能となった。2021 年 6 月 (70 歳) 現在筋力の低下はなく、血清 CK 値は正常値を維持している (Fig. 3)。一方、プレドニゾロン治療 5 か月時点で心駆出率は 43% と上昇したものの血清 BNP は 351 pg/ml であり、また努力性肺活量は 2.44 l と心機能、呼吸機能の改善は認められなかった。

考 察

本例では心不全、心伝導障害が先行し、その後緩徐な経過で四肢の筋力低下が顕在化した。画像診断にて胸腰椎レベル傍脊柱筋、腹直筋の萎縮を認め、抗ミトコンドリア M2 抗体陽性筋炎と考えられた。腓腹筋に比してヒラメ筋の萎縮が強い点が特徴的であった。なお本例では MRI 非対応のペースメーカーが留置されていたため MRI の評価は行えなかった。

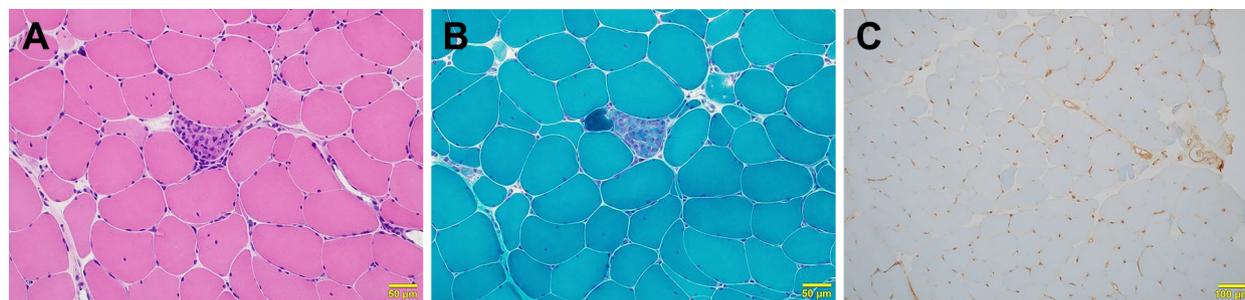


Fig. 2 Muscle pathology findings (biopsy was taken from the left rectus femoris).

(A, B) Few regenerating and necrotic muscle fibers are seen, in addition to mild to moderate fiber size variation. Lymphocyte infiltration is absent (A: hematoxylin and eosin staining, bar = 50 µm, B: modified Gomori trichrome staining, bar = 50 µm). (C) HLA-ABC is only minimally expressed (Immunostaining, Bar = 100 µm).

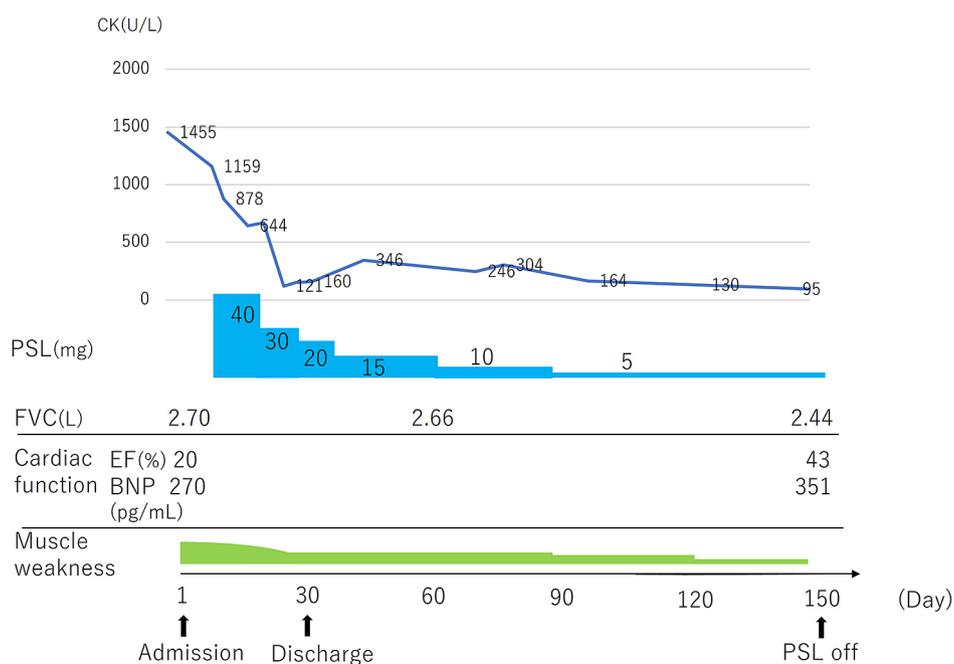


Fig. 3 Treatment course after admission.

Proximal muscle weakness, elevated CK level and reduced ejection function were seen at admission. 1 mg/kg/day of prednisolone was administered, and serum CK level was normalized promptly. Subsequently, the muscle weakness gradually improved. Five months after the start of prednisolone, his cardiac EF was slightly improved. Prednisolone was able to be tapered out without worsening of the symptom. EF = ejection fraction, PSL = prednisone, FVC = forced vital capacity.

抗ミトコンドリア M2 抗体は原発性胆汁性胆管炎 (Primary biliary cholangitis, 以下 PBC と略記) の 95% に出現する自己抗体である。1974 年に Uhl らは PBC と特発性炎症性筋疾患の関連を報告した⁴⁾。その後 PBC の診断基準を満たさず抗ミトコンドリア M2 抗体が陽性であるミオパチーの症例が報告されるようになった。2012 年に Maeda らは初めて本症について包括的に検討し、212 例の炎症性筋疾患症例中の 24 例 (11.3%) で抗ミトコンドリア M2 抗体が陽性であり、慢性経過、筋萎縮を伴う、心肺合併症が多い、病理学的に肉芽腫性炎症が多いなどの臨床的特徴を挙げ、抗ミトコンドリア M2

抗体陽性筋炎を炎症性筋疾患の一つのサブタイプとして位置付けた²⁾。その後日本³⁾、フランス⁵⁾、アメリカ⁶⁾、中国⁷⁾ で大規模調査が行われ、徐々に本症の特徴的な臨床所見が明らかになってきている。

本症では近位筋や体幹筋⁵⁾、とりわけ傍脊柱筋の罹患が高度であり²⁾³⁾、本例の罹患筋分布はこれらの特徴と合致する。下肢障害筋の分布について、Minamiyama らは大内転筋の炎症性浮腫と、大内転筋、半膜様筋の脂肪置換を本症の特徴として挙げ、これらの筋の障害が強い背景として type 1 線維優位でミトコンドリアが豊富であることを考察した⁸⁾。本例で

は下腿において、腓腹筋に比べ明らかに強い両側のヒラメ筋の萎縮を認めたのが特徴的であった。腓腹筋が保たれヒラメ筋優位の障害を認める疾患は限られており、脊髄性筋萎縮症で報告がある⁹⁾。通常ヒラメ筋は立位維持の際に重要な役割を担い、type 1 線維と type 2 線維の割合がほぼ 1:1 である腓腹筋に対して、ヒラメ筋では type 1 線維が約 90% を占めている¹⁰⁾。本症では前述の通りミトコンドリア内膜に存在するピルビン酸脱水素酵素複合体を対応抗原とする抗体が検出されることから、ミトコンドリア酵素活性が高くミトコンドリアが豊富である type 1 線維優位の筋は、ミトコンドリア酵素活性が低い type 2 線維優位の筋に比して、障害が顕著である可能性がある。Shimazaki らは 1 年の経過で首下がり呈した 73 歳男性例を報告し、MRI にて左上腕二頭筋と頸部傍脊柱筋の浮腫性変化に加え、ヒラメ筋と半膜様筋の脂肪置換を認めたことを記載した¹¹⁾。その他我々が検索し得た範囲で本症の下腿筋の障害筋分布について詳細に記載した報告はない。本症の下肢の障害筋分布の特徴を把握するためには今後の症例の蓄積が必要であるが、ミトコンドリア分布に関連した罹患筋分布を呈する可能性がある。

抗ミトコンドリア M2 抗体陽性筋炎の筋病理所見は壊死性ミオパチー、皮膚筋炎、多発筋炎など多彩で^{2)5)~7)}、リンパ球の浸潤は少ない傾向があり³⁾、肉芽腫は 25%、壊死・再生線維は 96% でみられる¹²⁾。本症は壊死・再生線維の出現がみられるものの、病理学的に特異的な所見に乏しいことが窺える。また本症は四肢筋に比して体幹筋の障害が強い傾向がある。上腕二頭筋からの筋検体で診断的価値のある標本が得られず腹直筋からの生検が有用であった報告もあり¹³⁾、本症を疑った際は慎重に生検筋を選択する必要がある。

抗ミトコンドリア M2 抗体陽性筋炎では心症状の合併が 29~71% と報告されている^{2)3)5)~7)}。Maeda らの報告では不整脈が 23%、心筋障害が 21% でみられ、ペースメーカーやカテーテルアブレーションの施行例もみられた²⁾。心疾患はしばしば筋症状の出現に先行するため³⁾、病初期に筋症状がめだたない症例では本症の診断が遅れる可能性がある。一方筋症状で発症した症例でも経過中に心合併症の出現が報告されており²⁾、本症の管理上、心不全や心伝導障害などの心合併症に常に注意を払う必要がある⁶⁾。

本症の治療では多くの例で副腎皮質ステロイドが使用され、単独投与で治療反応性が良好であるが、免疫抑制薬の併用例も散見される⁵⁾⁸⁾。副腎皮質ステロイドによる心駆出率や肺活量の改善の報告もあるが¹³⁾、心伝導障害に対する効果は不明である。本患者は副腎皮質ステロイドの投与により筋力や血清 CK 値の改善がみられたが、心機能や呼吸機能の改善は得られなかった。

心症状が先行し発症時には筋症状がめだたなかった抗ミトコンドリア M2 抗体陽性筋炎の症例を経験した。本例は傍脊柱筋に加えヒラメ筋の障害が顕著であった。本症の管理上心合併症の発現に留意する必要がある。

本報告の要旨は、第 236 回日本神経学会関東・甲信越地方会で発表した。

謝辞：本報告は、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（2-5）の支援を受けたものである。

※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、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Miyakawa H, Kitazawa E, Fujikawa H, et al. Analysis of two major anti-M2 antibodies (anti-PDC-E2/anti-BCOADC-E2) in primary biliary cirrhosis: relationship to titers of immunofluorescent anti-mitochondrial antibody. *Hepatol Res* 2000;18:1-9.
- 2) Maeda MH, Tsuji S, Shimizu J. Inflammatory myopathies associated with anti-mitochondrial antibodies. *Brain* 2012;135:1767-1777.
- 3) Uenaka T, Kowa H, Ohtsuka Y, et al. Less limb muscle involvement in myositis patients with anti-mitochondrial antibodies. *Eur Neurol* 2017;78:290-295.
- 4) Uhl GS, Baldwin JL, Arnett FC. Primary biliary cirrhosis in systemic sclerosis (scleroderma) and polymyositis. *Johns Hopkins Med J* 1974;135:191-198.
- 5) Mauhin W, Mariampillai K, Allenbach Y, et al. Anti-mitochondrial antibodies are not a hallmark of severity in idiopathic inflammatory myopathies. *Joint Bone Spine* 2018;85:375-376.
- 6) Albayda J, Khan A, Casciola-Rosen L, et al. Inflammatory myopathy associated with anti-mitochondrial antibodies: a distinct phenotype with cardiac involvement. *Semin Arthritis Rheum* 2018;47:552-556.
- 7) Hou Y, Liu M, Luo YB, et al. Idiopathic inflammatory myopathies with anti-mitochondrial antibodies: clinical features and treatment outcomes in a Chinese cohort. *Neuromuscul Disord* 2019;29:5-13.
- 8) Minamiyama S, Ueda S, Nakashima R, et al. Thigh muscle MRI findings in myopathy associated with anti-mitochondrial antibody. *Muscle Nerve* 2020;61:81-87.
- 9) Brogna C, Cristiano L, Verdolotti T, et al. MRI patterns of muscle involvement in type 2 and 3 spinal muscular atrophy patients. *J Neurol* 2020;267:898-912.
- 10) Johnson MA, Polgar J, Weightman D, et al. Data on the distribution of fibre types in thirty-six human muscles. An autopsy study. *J Neurol Sci* 1973;18:111-129.
- 11) Shimazaki R, Uruha A, Kimura H, et al. Rimmed vacuoles in myositis associated with anti-mitochondrial antibody. *J Clin Neurol* 2020;16:510-512.
- 12) Shimizu H, Nishino I, Ueda T, et al. Anti-mitochondrial antibody-associated myositis with eosinophilia and dropped head. *eNeurologicalSci* 2018;11:15-16.
- 13) Uenaka T, Kowa H, Sekiguchi K, et al. Myositis with anti-mitochondrial antibodies diagnosed by rectus abdominis muscle biopsy. *Muscle Nerve* 2013;47:766-768.

Abstract**Anti-mitochondrial M2 antibody-positive myositis preceded by heart failure and cardiac conduction disturbance. A case report**

Keitaro Ogaki, M.D.¹⁾, Hiroaki Fujita, M.D., Ph.D.¹⁾, Norito Kokubun, M.D., Ph.D.¹⁾, Mai Hamaguchi, M.D.¹⁾,
Ichizo Nishino, M.D., Ph.D.²⁾³⁾ and Keisuke Suzuki, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neurology, Dokkyo Medical University, Tochigi

²⁾ Department of Neuromuscular Research, National Institute of Neurology, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo

³⁾ Department of Clinical Genome Analysis, Medical Genome Center, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo

A 69-year-old man visited our hospital complaining of fatigue in the lower extremities while walking. The patient had a two-year history of congestive heart failure and received a permanent artificial pacemaker implantation for sick sinus syndrome. Physical examination revealed proximal muscle weakness and exaggerated lumbar lordosis. Serum creatine kinase level was 1,455 U/l. The atrophies of the paraspinal muscles at thoracic to lumbar spine levels, rectus abdominis and soleus muscles were detected on computed tomography. Muscle biopsy showed mild to moderate variability in muscle fiber size with regenerating and necrotic muscle fibers. Mononuclear cell infiltration was not found. HLA-ABC expression was minimum. After anti-mitochondrial M2 antibody was detected, administration of oral prednisolone resulted in improvements in muscle strength and serum creatine kinase level. Based on the clinical course, examination and clinical findings, the patient was diagnosed as anti-mitochondrial M2 antibody positive myositis. Anti-mitochondrial M2 positive myositis is not only difficult to diagnose by muscle biopsy, but can also be preceded or complicated by fatal cardiac complications.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2022;62:135-139)

Key words: anti-mitochondrial M2 positive myositis, cardiac conduction disturbance, heart failure, trunk muscle, soleus muscle
