

症例報告

ヒトパルボウイルス B19 感染を契機に発症した 抗 signal recognition particle 抗体陽性免疫介在性壊死性ミオパチーの 1 例

鈴木 郁¹⁾ 中尾 遼平¹⁾ 垂髪 祐樹¹⁾ 宮崎 由道^{1)*}

要旨：症例は 44 歳女性で、発熱・発疹後より続く四肢の浮腫があり、ヒトパルボウイルス B19 (human parvovirus B19, 以下 PVB19 と略記) IgM 抗体陽性で伝染性紅斑と診断された。その後浮腫は遷延し、体幹および四肢近位筋優位に進行性の筋力低下を認めた。下肢 MRI の STIR で近位筋に異常高信号と皮下浮腫を認め、筋生検で筋線維の再生変化や大小不同を認めた。抗 signal recognition particle 抗体陽性であり、免疫介在性壊死性ミオパチー (immune-mediated necrotizing myopathy, 以下 IMNM と略記) と診断した。ステロイド療法や免疫療法を施行し、筋力と皮下浮腫は緩徐に改善した。本症例は PVB19 感染を契機として IMNM を発症したと考えられた。
(臨床神経 2022;62:363-368)

Key words：免疫介在性壊死性ミオパチー、抗 signal recognition particle 抗体、ヒトパルボウイルス B19、皮下浮腫

はじめに

免疫介在性壊死性ミオパチー (immune-mediated necrotizing myopathy, 以下 IMNM と略記) は、筋病理学的に炎症細胞の浸潤よりも筋線維の壊死・再生変化を主体とする特発性炎症性筋疾患の一病型である。IMNM は、筋萎縮や脂肪置換、機能障害の長期経過といった観点から、特発性炎症性筋疾患の中で最も重篤な疾患とされる¹⁾。抗 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (HMGCR) 抗体や抗 signal recognition particle (SRP) 抗体が IMNM の病理で重要な役割を担うと考えられている²⁾。

我々は、ヒトパルボウイルス B19 (human parvovirus B19, 以下 PVB19 と略記) 感染後に抗 SRP 抗体陽性を示した IMNM の症例を経験した。IMNM も感染契機に発症し得るが³⁾、PVB19 感染を契機とした IMNM の報告は我々の調べた範囲では存在せず、本報告が初の症例報告となる。

症 例

症例：44 歳、女性

主訴：四肢の疼痛、脱力感、浮腫

既往歴：脂質異常症。

家族歴：類症者なし。

現病歴：2020 年 4 月中旬より子供が伝染性紅斑に罹患し

た。4 月下旬から四肢に両肩優位の関節痛と、顔面・体幹・四肢に発疹が出現、5 月上旬からは 38℃ の発熱がみられた。関節痛は 1 週間程度で改善した。発疹は眼瞼や露光部に顕著ではなく、顔面に紅斑を伴った後に全身の発疹は癒痕を残さずに消退した。関節痛や発疹の出現と同時期から両側下腿優位に四肢の浮腫を自覚し、靴が履けなくなった。発疹消退後も浮腫は増悪し、正座も困難となった。体重の増加を毎日認めるようになり、5 月中旬に当院内科を受診した。血液検査でクレアチンキナーゼ (CK) 2,389 IU/l と高値であり、PVB19 IgM 抗体陽性だった。甲状腺エコーでは異常所見を認めなかったものの、TSH 高値、FT4 低値であり、抗サイログロブリン (Tg) 抗体陽性 (230.0 IU/ml)、抗甲状腺ペルオキシダーゼ (TPO) 抗体陽性 (26.9 IU/ml) であった。PVB19 感染に続発した甲状腺機能低下症と診断され、レボチロキシナトリウム水和物の内服が開始された。6 月頃には両側下腿でのみ浮腫はわずかに改善し、TSH も正常範囲内に改善したが、両肩と両下肢の疼痛が出現、CK 値は 7,000 IU/l まで上昇した。7 月上旬より両下肢で軽度の筋力低下を自覚、CK 値の上昇と筋力低下は経時的に進行し、布団からの起き上がりにも支障をきたすようになった。8 月上旬に精査加療目的に当科入院となった。

入院時現症：一般身体所見として、バイタルサインは体温 36.5℃、脈拍 69 拍/分、血圧 104/60 mmHg、SpO₂ 98%。甲状腺腫大は認めなかった。下腿優位に四肢に左右差なく分布す

*Corresponding author: 兵庫県立淡路医療センター脳神経内科 [〒 656-0021 兵庫県洲本市塩屋 1 丁目 1-137]

¹⁾ 兵庫県立淡路医療センター脳神経内科

(Received August 11, 2021; Accepted January 13, 2021; Published online in J-STAGE on April 26, 2022)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001684

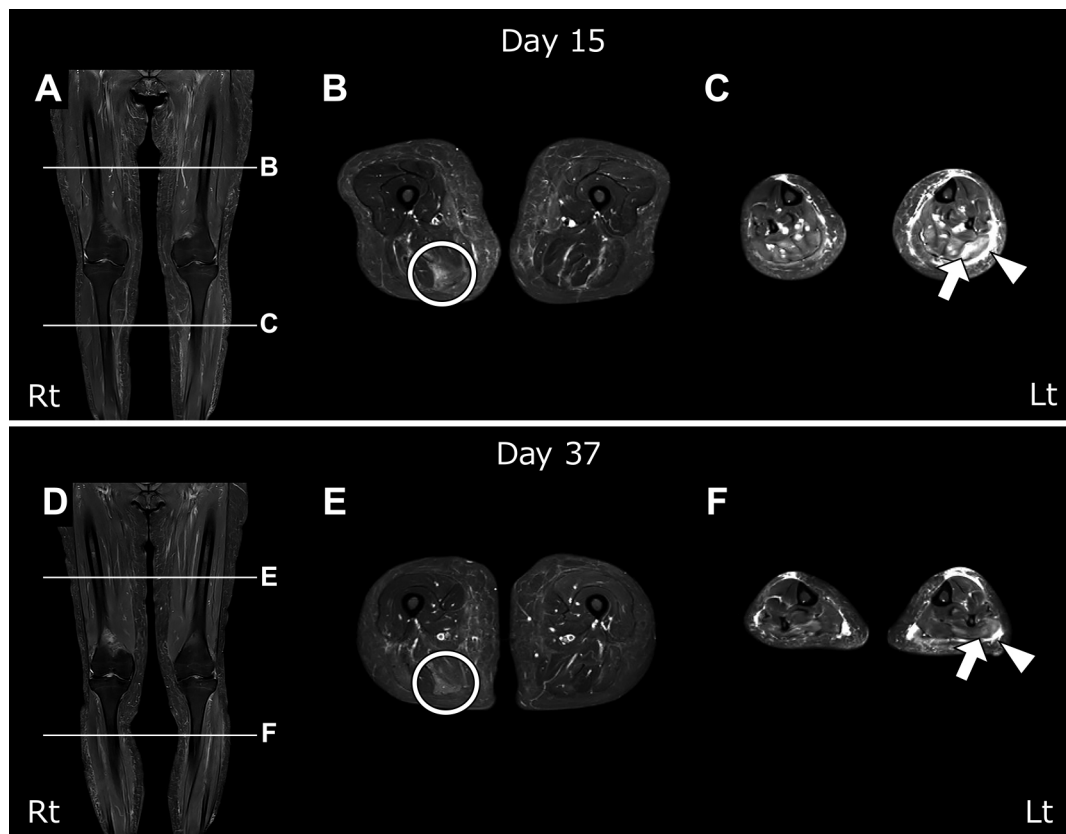


Fig. 1 Muscle MRI (STIR).

A: the entire lower extremities, B: the femoral region and C: the lower leg portion at Day 15. D: the entire lower extremities, E: the femoral region and F: the lower leg portion at Day 37. The high signal on STIR seen in the bilateral femoral region and lower legs mildly improved. Biceps femoris (circles) and gastrocnemius muscle (arrows) significantly improved. The subcutaneous edema (arrowheads), mainly in the lower legs, also tended to improve.

る圧痕性浮腫を認めたが、眼瞼を含む顔面や頭頸部には浮腫は明らかではなかった。四肢近位部優位の自発痛は動作時に顕著であり、同部位には圧痛を認めた。瘢痕や落屑を含め全身に発疹や痂皮等の明らかな皮疹は認めなかった。意識清明、見当識正常、脳神経系に異常はなかった。握力は両側 0.5 kg であり、徒手筋力テストは頸部屈曲 2、僧帽筋 5/5、三角筋 2/2、上腕二頭筋 4/4-、上腕三頭筋 4-/4-、手関節背屈 4/4、手関節掌屈 4/4-、腸腰筋 2/2、大腿四頭筋 4-/4-、前脛骨筋 4+/4+、腓腹筋 4-/4-と近位筋優位に筋力低下を認めた。四肢深部腱反射正常で、運動失調や感覚障害はなかった。起立歩行は自立していたが、歩行時に骨盤動揺を伴う跛行を認めた。

検査所見：血液検査では CK 11,514 IU/l と著明な上昇を認め、CRP 0.24 mg/dl、KL-6 95 U/ml であった。腎機能や肝機能に異常所見を認めなかった。腫瘍マーカーは測定していなかった。抗核抗体、抗 RNP 抗体、抗 Sm 抗体、抗 Jo-1 抗体、抗 MDA-5 抗体、抗 ARS 抗体、抗 Mi-2 抗体、抗 TIF1γ 抗体、抗ミトコンドリア抗体、抗 HMGCR 抗体はいずれも陰性だった。抗 SRP 抗体は陽性 (3.5 IU/ml) であった。神経伝導検査では異常は認めず、針筋電図検査では右棘下筋・腹直筋・内側広筋・前脛骨筋で筋原性変化を認め、腹直筋を除く各筋で

線維自発電位や陽性鋭波を認めた。心エコー、呼吸機能検査で異常はなかった。胸腹部単純 CT では、腫瘍性病変は認めず、肺野に間質性肺炎を疑う陰影を認めなかった。下肢 MRI では、近位筋優位に STIR で異常高信号を呈し、左下腿を中心に皮下組織に高信号を認めた (Fig. 1B, C)。右外側広筋での筋生検では、筋線維の大小不同を中等度に認め、少数の再生線維を認めた。筋束周囲性萎縮や筋内鞘線維化、単核球浸潤の所見は認めなかった (Fig. 2A)。免疫組織学的染色では、筋線維膜上に軽度だがびまん性の HLA-ABC 発現を認め (Fig. 2B)、補体 C5b-9 複合体である膜侵襲複合体の筋線維膜上への沈着も少数の筋線維で認めた (Fig. 2C)。タイプ 2C 線維が散見され (Fig. 2D)、細胞質内に p62 陽性の微細な凝集体をびまん性に認める筋線維がみられた (Fig. 2E)。以上の所見から、抗 SRP 抗体陽性 IMNM と診断した。また、HLA-DRB1 解析では *DRB1*08:03* を有していた。

入院後経過 (Fig. 3)：入院第 3 病日に右外側広筋より筋生検を施行、第 4 病日からステロイドパルス療法 (1,000 mg/日 × 3 日間) を施行した。後療法として入院第 7 病日からプレドニゾロン (50 mg/日) を開始し、漸減した。CK 値、筋力、疼痛とも改善がみられたが、下肢優位の筋力低下の残存がめ

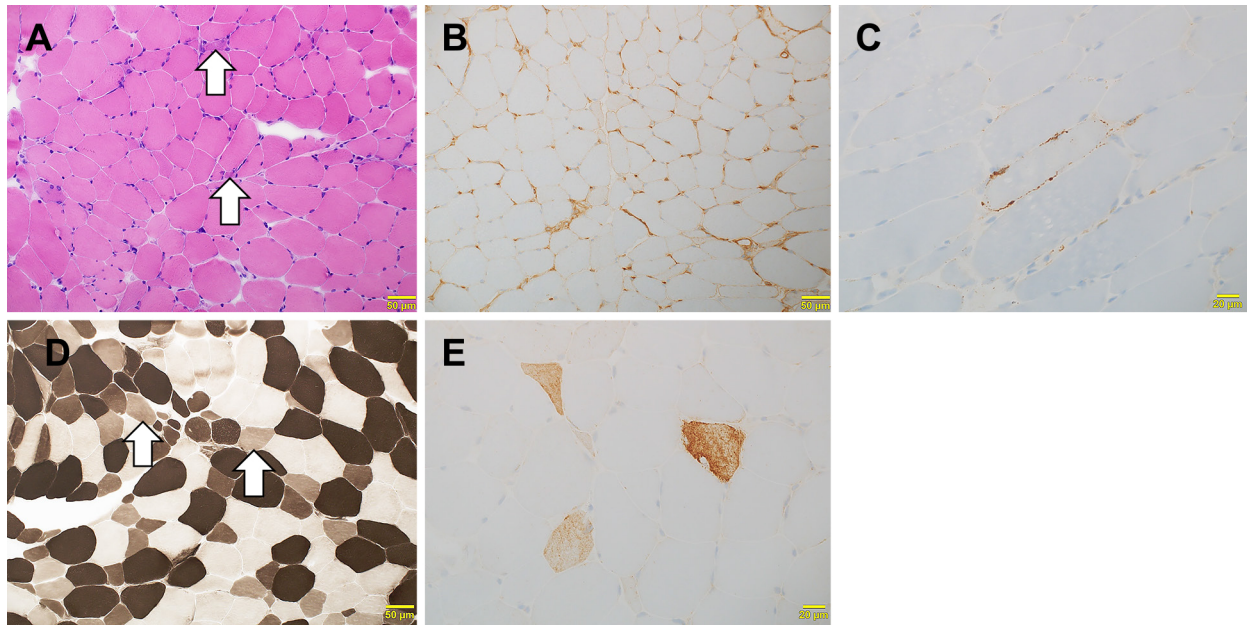


Fig. 2 Muscle biopsy of immune-mediated necrotizing myopathy.

A: A few regenerating myofibers (arrows) and moderate variation in fiber size are seen on hematoxylin and eosin. Bar: 50 μ m. B: Sarcolemma is stained by immunohistochemistry for major histocompatibility complex class I. Bar: 50 μ m. C: Sarcolemmal deposition of membrane attack complex (complement C5b-9 complex). Bar: 20 μ m. D: Type 2C fibers (arrows) are scattered on ATPase stain at pH 4.3. Bar: 50 μ m. E: Sarcoplasmic p62 aggregates in a fine granular pattern. Bar: 20 μ m.

だち、入院第 12 病日より免疫グロブリン大量静注療法 (intravenous immunoglobulin, 以下 IVIg と略記) を施行した。入院第 18 日目の下肢 MRI では STIR で筋内と皮下の高信号域は消退傾向であった (Fig. 1E, F)。同日よりタクロリムス (3 mg/日) を開始、ステロイド後療法と併用した。CK 値と筋力はともに緩徐な改善傾向を示し、浮腫は免疫療法追加後に緩徐な改善を認めた。入院第 36 日目に IVIg 2 クール目を施行、入院第 46 日目に自宅退院し、以降は外来でのフォローとした。その後も CK 値と筋力はともに緩徐に改善、浮腫も緩徐に減少し、退院後第 30 日目の血液検査で CK 値は 142 IU/l と正常化を認めた。

考 察

本症例は PVB19 感染を契機としたミオパチーであり、PVB19 の筋肉内感染によるミオパチーとの鑑別が必要となる。Crum らによると、同病態は微生物が体内に血行性に拡散した二次的な急性の筋肉内感染とされ、通常数日以内に症状は軽快する⁴⁾⁵⁾。本症例の筋力低下は PVB19 感染の約 2 ヶ月後から起こり、数ヶ月以上と経過が長く、抗 SRP 抗体陽性であり、筋病理所見も IMNM に矛盾しない。よって、本症例は PVB19 感染を契機として IMNM を発症したと考えられる。

IMNM の主要な病態機序としては、筋線維膜上に抗原として提示された SRP ないし HMGCR が各自己抗体と結合し、補体が古典的経路によって活性化して、MAC による筋線維膜

傷害が生じ、筋線維が壊死に至る²⁾と考えられている。PVB19 感染は IMNM 発症に至る過程でこれらの免疫寛容の破綻に関与している可能性が考えられる。その機序として、Kerr は PVB19 IgG の様々なヒト自己抗原に対する交差反応や、B19 誘導アポトーシスを挙げており、PVB19 感染後の経過中に様々な自己抗体が産生されたと述べている⁶⁾。本症例においても抗 SRP 抗体の他、Kerr の報告と同様に抗 Tg 抗体、抗 TPO 抗体陽性の結果があり、甲状腺機能低下症を合併していた。これは Page らのレビューのように PVB19 の感染が橋本病を含む自己免疫性甲状腺疾患を誘発する可能性があるという記載に矛盾しない⁷⁾。以上から、本症例では PVB19 感染を契機として、甲状腺機能低下症と同様に、抗 SRP 抗体が産生され IMNM の発症に至ったと考えられる。

また、IMNM では HLA-DRB1 遺伝子型の *DRB1*08:03* と抗 SRP 抗体陽性例や、*DRB1*11:01* と抗 HMGCR 抗体陽性例のように、特定の HLA 多型との関連が示されている⁸⁾。本症例は HLA 解析で *DRB1*08:03* を有しており、このような遺伝学的背景が IMNM の発症に影響した可能性がある。

本症例は発症約 1 ヶ月後から四肢近位部優位の自発痛がみられ、ステロイドパルス療法や IVIg 後に筋力と同様に改善した。PVB19 感染は、典型的には左右対称に主に小関節に関節症を合併し得るが、1~2 週間で改善するとされ⁹⁾、本症例で見られた自発痛の原因とは考えにくい。IMNM では、部位や経過は言及されていないものの、筋痛や関節痛が起こる¹⁾¹⁰⁾¹¹⁾とされ、本症例では IMNM が疼痛の原因であった可

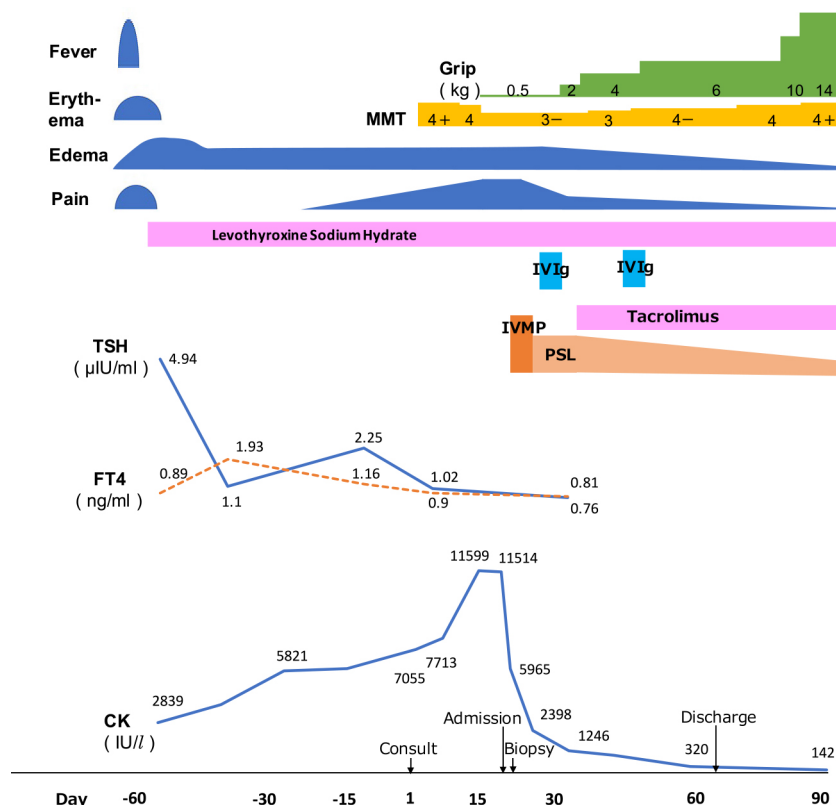


Fig. 3 Clinical course.

Day 1 refers to the first visit to the neurologist. About 2 months prior to Day 1, edema, simultaneously with fever and erythema, was slightly proportionally improved, following the improvement of TSH via levothyroxine sodium hydrate, but it was prolonged. Progressive muscle pain and weakness were also observed. The patient was administered initial methylprednisolone (1,000 mg/day) intravenously for 3 days after hospitalization. Two courses of IVIg therapies (400 mg/kg/day) for 5 days each and tacrolimus (3 mg/day) were added. The average grip strength and MMT of the extremities improved. The CK levels, edema and pain gradually decreased. MMT: manual muscle testing. IVMP: intravenous methylprednisolone. PSL: prednisolone. IVIg: intravenous immunoglobulin. CK: creatine kinase.

能性が考えられる。一方で、PVB19 感染後であり関節リウマチや全身性エリテマトーデスの合併にも留意を要する⁶⁾。本症例ではリウマトイド因子や抗環状シトルリン化ペプチド抗体は測定を怠っていたが、抗核抗体は陰性であった。PVB19 感染後の疼痛として、本症例では IMNM 由来の症状が疑われたが、その他の自己免疫疾患の合併の可能性も常に念頭に置く必要がある。

本症例では重度の握力低下がみられた。一般に IMNM の筋力低下は下肢近位筋優位に左右対称性に分布するとされるが²¹⁾、上肢帯の筋力低下がめだつ場合もある²⁾。しかしながら本例では筋力低下以外にも疼痛、浮腫を認めており、いずれもステロイドパルス療法・IVIg による治療後から緩徐に改善した。本症例では握力低下は IMNM による筋力低下だけでなく、疼痛や浮腫による手指関節の機能障害が影響した可能性がある。

本症例は、PVB19 感染後から下腿優位に四肢の浮腫があり、下肢 MRI では顕著な皮下浮腫の画像所見を呈した。IMNM

で皮下浮腫を合併することは希であり、報告は渉猟し得た範囲で 1 例のみに留まる¹²⁾。特発性炎症性筋疾患では皮下浮腫の合併例の報告は散見され、合併例は皮膚筋炎が多く筋内鞘毛細血管への C5b-9 沈着が有意に高頻度にみられる¹³⁾。皮下浮腫の機序として、筋内血管への免疫複合体沈着による血管障害を想定する報告がある¹⁴⁾。IMNM でも筋内鞘毛細血管への C5b-9 の沈着は認められるが皮膚筋炎に比べて軽度とされ¹⁵⁾、本症例でも同様の筋病理所見は認めなかった。先行報告同様に免疫療法後に改善した経過から IMNM の皮下浮腫への関与は除外できないものの、文献的考察からは同関与を補強する論拠を十分に得られなかった。他の要因として、本症例では経過が長い点が既報告と異なるが¹⁶⁾、PVB19 成人感染でも皮下浮腫は認め得る¹⁷⁾¹⁸⁾。また、加療後に浮腫が軽度改善した経過から、甲状腺機能低下症の影響も考慮される。以上から、PVB19 感染と続発する自己免疫疾患の関与により、IMNM でありながら皮下浮腫という特徴的な画像所見を呈したと考えられる。

本報告の要旨は、第 118 回日本神経学会近畿地方会で発表した (2021 年 3 月 7 日)。

謝辞: 筋病理診断は、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、同センターにおいて実施された。同センター西野一三先生をはじめスタッフの方々、治療選択についてご教授賜りました慶應義塾大学医学部神経内科鈴木重明先生に深謝致します。

※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

- Allenbach Y, Benveniste O, Stenzel W, et al. Immune-mediated necrotizing myopathy: clinical features and pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol* 2020;16:689-701.
- 漆葉章典. 免疫介在性壊死性ミオパチー. *神経治療学* 2020; 37:115-122.
- Day JA, Limaye V. Immune-mediated necrotising myopathy: a critical review of current concepts. *Semin Arthritis Rheum* 2019;49:420-429.
- Crum-Cianflone, Nancy F. Bacterial, fungal, parasitic, and viral myositis. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:473-494.
- Crum-Cianflone, Nancy F. Nonbacterial myositis. *Current infectious disease reports* 2010;12:374-382.
- Kerr JR. The role of parvovirus B19 in the pathogenesis of autoimmunity and autoimmune disease. *J Clin Pathol* 2016;69: 279-291.
- Page C, Duverlie G, Sevestre H, et al. Erythrovirus B19 and autoimmune thyroid diseases. Review of the literature and pathophysiological hypotheses. *J Med Virol* 2015;87:162-169.
- Ohnuki Y, Suzuki S, Shiina T, et al. HLA-DRB1 alleles in immune-mediated necrotizing myopathy. *Neurology* 2016;87: 1954-1955.
- Franssila R, Hedman K. Viral causes of arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:1139-1157.
- 鈴木重明. 抗 SRP 抗体陽性ミオパチー (anti-SRP myopathy): 筋炎との相違点. *臨床神経学* 2012;52:1148-1150.
- 鈴木重明, 漆葉章典, 西野一三. 筋炎の疾患概念の進歩. *日本内科学会雑誌* 109.8 (2020):1602-1608.
- Ong SG, Ding HJ. Patient with statin-associated immune-mediated necrotizing myopathy presenting with subcutaneous edema, persistent bulbar weakness and absent anti-HMGCR. *Int J Rheumatic Dis* 2017;20:2175-2178.
- Duchesne M, Leonald-Louis S, Landon-Cradinal O, et al. Edematous myositis: a clinical presentation first suggesting dermatomyositis diagnosis. *Brain Pathol* 2020;30:867-876.
- Yoshinaga I, Kawabata D, Yukawa N, et al. Severe subcutaneous generalized edema in a patient with dermatomyositis. *Mod Rheumatol* 2007;17:171-173.
- 西川敦子, 西野一三. 壊死性ミオパチーの筋病理. *神経治療学* 2017;33:622-626.
- Nakazawa T, Machi T, Kitagawa S, et al. Parvovirus infection and generalized edema in adults. *Intern Med* 1995;34:163-165.
- Qiu J, Söderlund-Venermo M, Young NS. Human parvoviruses. *Clin Microbiol Rev* 2017;30:43-113.
- Vlaar PJ, Mithoe G, Janssen WM. Generalized edema associated with parvovirus B19 infection. *Int J Infect Dis* 2014;29:40-41.

Abstract**A case of anti-SRP antibody-positive immune-mediated necrotizing myopathy triggered by human parvovirus B19 infection**

Iku Suzuki, M.D.¹⁾, Ryohei Nakao, M.D.¹⁾, Yuki Unai, M.D.¹⁾ and Yoshimichi Miyazaki, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neurology, Hyogo Prefectural Awaji Medical Center

We have reported a case of a 44-year-old woman with anti-signal recognition particle (SRP) antibody-positive immune-mediated necrotizing myopathy triggered by human parvovirus B19 (PVB19) infection. She was admitted to the hospital because of lower leg edema and muscle weakness after erythema infectiosum. Magnetic resonance imaging of the lower extremities revealed high signals in the proximal muscles and subcutaneous edema on STIR. Muscle biopsy showed myofiber regenerative changes and variation in fiber size. A myositis-specific autoantibody profile indicated a positive result for anti-SRP antibodies. We diagnosed the patient with immune-mediated necrotizing myopathy (IMNM). Muscle strength and subcutaneous edema improved gradually in 3 months following immunotherapy. This is the first case report of an IMNM associated with PVB19 infection.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2022;62:363-368)

Key words: immune-mediated necrotizing myopathy, anti-signal recognition particle antibodies, human parvovirus B19, subcutaneous edema
