

## 衰弱、暗い尿、嚥下障害のある 65 歳の女性

65 歳の女性が転倒、衰弱、尿の黒ずみ、嚥下困難のためこの病院に入院しました。

現在の入院の約 35 年前に、患者は精巣摘除術、陰茎切除術、および尿道固定術を行った別の病院で男性から女性への性転換手術を受け、その後陰茎形成術および造脘術を施行した。エストロゲン療法が開始された。

現在の入院の 17 か月前に、友人が患者がアパートの床に倒れており、左半身麻痺となっているところを発見した。CT のある病院へ救急搬送され、CT 血管造影で、右中大脳動脈の領域の脳梗塞が明らかになった。6 時間後、患者はこの病院に移送されました。検査により、左側の顔、腕、脚の失語症と脱力が明らかになりました。

同じ日に、この病院で行われた頭部 MRI および磁気共鳴血管造影 (図 1A) により、右中大脳動脈の領域における脳梗塞の存在が確認されました。右中大脳動脈に閉塞があり、右大脳回、角状回および被殻の急性梗塞を引き起こし、放射冠および被殻にわずかな出血があった。

ゴールデン博士: 経胸壁心エコー検査では、32%の左心室駆出率と左心房と左心室の拡張があり、心臓内血栓、弁膜症、または心内シャントは認められませんでした。心臓 MRI では、複数の冠動脈分布にまたがる心外膜下および中壁領域の線形パターンにおける後期ガドリニウムの増強が明らかにされ、これは以前の心筋炎と最も一致しています。心原性脳梗塞が疑われました。エストロゲン療法は中止され、アスピリン、アトルバスタチン、フロセミドが開始されました。6 週間後、左の二頭筋と股関節屈筋の脱力が持続しました。ワルファリンが開始されました。

現在の入院の 6 ヶ月前、患者はこの病院に左半身の衰弱の悪化を訴え、乾性咳嗽、労作時の呼吸困難、および脚の浮腫が続きました。

シン博士: 磁気共鳴血管造影と CT 血管造影は、右中大脳動脈の領域の慢性梗塞と一致する変化を示したが、急性梗塞は認めなかった。

ゴールデン博士：経胸壁心エコー検査では左室駆出率が31%であり、冠動脈造影では正常でした。心臓再同期療法用のデバイスが埋め込まれました。

運動時の呼吸困難は改善しましたが、現在の入院の3か月前に、進行性の一般的な衰弱と疲労を自覚しました。患者は、服を着るなどの基本的な日常活動が困難であった。入院の2週間前、液体、固体両方の嚥下困難を自覚した。筋力が低下しコートを掛けたり、座った姿勢から立ち上がって（腕を使って自身自身を引き上げた）、靴や靴下を履き、足を持ち上げて車に入るのが困難になった。現在の入院の1週間前に、彼女は転倒しました。転倒の4日後、彼女は尿が黒ずんでいることに気づき、つじつまの合わない会話があったことを友人に指摘された。

尿意切迫感、2~3日ごとの軟便、および背中に軽度の搔痒感があった。患者は、彼女が脳卒中以来早期に満腹感があり、食物に全体的に無関心であり、彼女は24kg体重減少があった。彼女は、発熱、悪寒、寝汗、視力の変化、複視、難聴、運動失調、しびれ、頭痛、呼吸困難、喘鳴、正呼吸、嚥下障害、排尿障害、吐き気、嘔吐、新しい発疹、またはあざを報告しませんでした。

患者の病歴には、高血圧、非虚血性心筋症、緑内障、イレウス（S状結腸鏡検査および腸減圧を引き起こした）、結腸ポリープ（ポリペクトミーを引き起こした）、および頸椎の変性疾患があった。薬物には、アスピリン、アピキサバン、アトルバスタチン、フロセミド、ヒドララジン、二硝酸イソソルビド、コハク酸メトプロロール、スピロラクトン、ドキュセート、およびオメプラゾール、ならびにラタノプロストおよびチモロール点眼薬が含まれました。アンジオテンシン変換酵素阻害剤は血管浮腫を引き起こし、ヘパリンは免疫性血小板減少症を引き起こしました。患者は最近ニューイングランドの外に旅行していませんでした。彼女は一人暮らしで、管理者として働いていました。彼女は杖をついて歩行していました。アルコール、タバコ、市販薬、ハーブ薬、または違法薬物を使用しませんでした。彼女の父親は79歳で心筋梗塞で死亡し、母親は股関節置換術につながる高血圧と変形性関節症を患い、兄弟は彼が50代のときに前立腺癌の診断を受け、妹はサルコイドーシスを患っていました。

患者は痩せており、軽度の構音障害があった。温度は37.4°C、心拍数は毎分67拍、血圧は98/54 mm HG、呼吸数は毎分16呼吸、酸素飽和度は97%でした。腹部は隆起していましたが、軟らかかった。神経学的検査では、上腕の筋力低下が顕著であり、左の三角筋、上腕三頭筋、上腕二頭筋が4/5、右側の同じ筋肉群が4 + / 5でした。握力は両側で4 + / 5でした。左右の股関節屈曲が

5/5で、左側が5/5膝の伸展と屈曲で、脚の強度が低下しました。足首背屈および足底屈は、両側で正常でした。左側にわずかな回内運動のドリフトがありました。反射は1+で、全体に対称でした。歩行は正常でした。ロンバーグ徴候は陰性でした。下肢に1+の浮腫があり、右側よりも左側でわずかに有意であった。残りの検査結果-脳神経機能の検査、軽い触覚とピン刺しの感覚、首、胸、腹部の調整と評価を含む-は正常で、以前の性別確認手順で得られた結果と一致していました。

白血球数、差数、血小板数、およびヘモグロビン、マグネシウム、グロブリン、ビリルビン、アルカリホスファターゼ、甲状腺刺激ホルモン、および抗核抗体のレベルは、尿および血液毒性スクリーニングの結果と同様に正常でした。その他の臨床検査結果を表1に示します。

シン博士：頭部単純CT(図1Cおよび1D)では、新しい梗塞や出血は認められませんでした。下肢の超音波検査では血栓が陰性でした。

メイソン・W・フリーマン博士：この65歳の女性は、非虚血性心筋症と左半身麻痺をおこす脳梗塞の既往歴があり、慢性的な進行性の衰弱と疲労、嚥下障害を呈しました。入院の数日前に、彼女は自分の尿が暗いことに気づき、つじつまの合わない会話をするエピソードがあった。身体検査で、びまん性の筋力低下、軽度の構音障害があり、頭蓋神経欠損、認知障害、または感覚喪失がありました。画像検査では、新規病変は認めませんでした。検査所見は、クレアチンキナーゼレベルが1リットルあたり20,793 Uであった。腎機能検査の結果と同様に、赤血球沈降速度やCRPなどの炎症マーカーは正常範囲内でした。

### 横紋筋融解症

患者の筋肉の衰弱と痛みと暗い尿の存在、および血中クレアチンキナーゼレベルの臨床的に有意な上昇は、横紋筋融解症の診断と最も一致しています。横紋筋融解症の診断は比較的簡単ですが、筋肉の故障の根本的な原因を特定するのは簡単ではありません。米国の横紋筋融解症のほとんどの症例は、外傷(圧迫による損傷)、長期の固定または拘束、または術後虚血によって引き起こされます。入院の1週間前に発生した患者の転倒は臨床的に重大ではなく、症状の前兆であったとは考えにくい。発作やテタニーなどの自発的長期運動または不随意運動はなかった。検査所見は、低カルシウム血症、低リン血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、甲状腺機能低下症など、ミオパチーを引き起こす可能性のある主要な代謝障害と一致していません。患者の年齢と現在の病気の

前に明らかに筋肉の問題がないため、グリコーゲン分解、解糖系、または脂質代謝に影響を与える先天性代謝欠損症候群は考えにくい。筋力低下以外の特定の症状や発熱の欠如、異常な白血球数、および炎症マーカーの上昇（例、赤血球沈降速度およびC反応性タンパク質レベルの高さ）は、横紋筋融解症の感染原因となる可能性が低い。

横紋筋融解症の残りの主な原因には、薬物または毒素による筋肉損傷、ならびに慢性炎症性または壊死性筋障害が含まれます。神経弛緩薬性悪性症候群、悪性高熱症、およびセロトニン症候群は、これらの症状を引き起こす薬物への暴露歴がないため除外することができます。同様に、娯楽目的の薬物使用、重金属の摂取、またはヘビや昆虫の毒への暴露を示唆する歴史はありません。患者は横紋筋融解症のまれな原因である3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルコエンザイムAレダクターゼ(HMGCR)阻害剤アトルバスタチンの1つの薬物を内服していました。スタチンは、2つの異なるメカニズムを介して横紋筋融解症を引き起こす可能性があります。1つは筋肉に対する直接的な毒性効果で、もう1つは酵素HMGCRに対する自己抗体の誘導です。直接的な毒性メカニズムは、自己免疫メカニズムよりも一般的であるようで、100,000人のスタチン使用者ごとに約2~5回発生します。スタチン関連の毒性ミオパシーは、スタチンの投与量に変化がある場合、またはシトクロムP-450 3A4阻害剤などのスタチンの代謝を変化させる別の薬剤が患者のレジメンに追加された場合によく発生します。

## スタチン関連自己免疫性ミオパチー

スタチン関連の自己免疫性ミオパチーは通常、潜行性の発症と長期にわたる経過を示します。

<sup>3-5</sup> スタチン関連の自己免疫または中毒性ミオパシーの患者では、回復を可能にするために薬物を停止する必要があります。ただし、自己免疫症候群の患者は通常、薬物単独の中止では回復しませんが、毒性症候群の患者はしばしば回復します。したがって、スタチンの使用中止後1週間または2週間以内に患者の状態が実質的に改善しない場合、自己免疫の原因を考慮する必要があります。重要な診断テストは、HMGCRをターゲットとする自己抗体の検出です。スタチン関連自己免疫性ミオパシーは、多発性筋炎、皮膚筋炎、およびシグナル認識粒子または他の筋肉の核酸またはタンパク質標的に対する自己抗体から生じる壊死性自己免疫性ミオパシーを含む、古典的な炎症性ミオパシーに似ています。<sup>6</sup>

患者には筋力低下の長期にわたる経過があり、筋肉傷害症状の発症時に重要な薬物間相互作用を引き起こす可能性のあるスタチンの投与量または薬物の導入に変化がなかったた

め、私はスタチンの直接的な毒性効果よりも自己免疫性ミオパシーの診断を支持します。スタチンの回収が行われ、その後、注意深い待機期間が続きます。あるいは、筋肉生検をすぐに実行し、血液をHMGCRに対する自己抗体の検出についてテストすることができます。この患者ではスタチンの直接的な毒性作用は診断の可能性が低く、診断はスタチン関連の自己免疫性ミオパシーまたは別の炎症性ミオパシーである可能性が高いと思うので、筋肉生検を行います。おそらく、筋肉の患部を選択する可能性を高めるためのMRIガイダンスがありません。患者は多発性筋炎または他の壊死性自己免疫性ミオパシーのいずれかを患っている可能性があります。生検標本では炎症の徴候はほとんど見られず、血液検査によりHMGCRに対する自己抗体レベルの上昇が確認され、スタチン関連自己免疫の診断が確認されます。

#### メイソン・W・フリーマン博士の診断

スタチン関連の自己免疫性ミオパシー。

#### 神経学的検査

アマンダ・C・ギドン博士:この患者は横紋筋融解症であったため、横紋筋融解症の素因を与えた可能性のある、基礎となるミオパシーまたは筋炎があるかどうかをさらに調査するために、電気診断研究を行いました。孤立性横紋筋融解症の患者では、神経伝導研究の結果は通常正常であり、筋肉の針筋電図記録は正常であるか、ミオパシーを示唆する微妙な特徴を示します。<sup>7</sup> 顕著な異常な自発活動の存在または実質的に異常と思われる運動単位電位の存在(低振幅、短時間、多相、および早期補充)は、基礎となる筋肉障害を示唆しています。<sup>8</sup>

この患者では、予想通り、神経伝導研究の結果は本質的に正常でした。その後、筋障害が筋力低下を説明しているかどうかをさらに理解し、関与のパターンを線引きするために、患者に弱い筋肉グループの筋電図検査を実施しました(上腕二頭筋と大腿四頭筋を含む)。安静時には異常な自発活動があり、これは筋肉膜の刺激性を示していました。活性化により、振幅、多相、および早期補充の減少を伴うまたは伴わない短期間の運動単位電位が存在しました。

この患者では、電気診断研究の異常のパターンから、根底にある「過敏性ミオパシー」が示唆されました。過敏性ミオパシーの考えられる原因には、炎症性、ジストロフィー、毒性または壊死性ミオパシー、先天性および代謝性障害が含まれます。<sup>8</sup> 追加の診断血液検査と筋肉生検が実施されました。

### 病理学的考察

ネイサン・F・クレメント博士:患者の血液は参照研究室に送られ、酵素結合免疫吸着検定法により HMGR に対する自己抗体がテストされました。このテストは 94~95%感度、99~100%特異的です。<sup>9,10</sup> 自己抗体価はミリリットルあたり 200 IU を超えていました(参照範囲 <20)。これはスタチン関連ミオパシーの強力な証拠です。

### 図 2. 筋肉生検標本。

抗体検査後、右二頭筋の生検が行われました。生検標本の顕微鏡検査により、いくつかの角張った萎縮線維を伴う線維サイズの軽度の変動が明らかになりました。子宮内膜領域では、細胞性のわずかな増加と、いくつかの変性した繊維および核バグが示されましたが、壊死の証拠は示されませんでした(図 2A)。CD68 の免疫組織化学染色により、軽度のマクロファージ浸潤が示されました(図 2B)。免疫組織化学染色ではリンパ球性炎症はありませんでした。PAS 染色、オイルレッド O 染色、および ATPase 染色は正常な結果を示しました。全体として、この発見は、マクロファージ浸潤の存在と壊死の非存在で顕著でした。

このシナリオでは壊死の証拠が予想されるが、筋生検でこの発見が存在しないことは珍しいことではないです。<sup>11</sup> この発見の欠如は、おそらく筋肉の関与の少ない領域のサンプリングを反映しています。マクロファージは、スタチン関連自己免疫性ミオパシーの患者の筋肉生検で見られる最も一般的なタイプの炎症細胞です。1 件の研究では、HMGR に対する自己抗体に関連するミオパシーの 18 人の患者全員が、筋肉生検でマクロファージ浸潤を示しました。<sup>12</sup> 全体として、この患者の所見-HMGR に対する高力価の自己抗体および筋肉生検でのマクロファージ浸潤の存在を含む-は、スタチン関連ミオパシーの診断を確認します。

### 管理の議論

#### スタチン関連ミオパシー

*Sheila L. Arvikar* 博士:前述のように、スタチン関連ミオパシーが疑われる患者では、スタチンを直ちに中止すべきです。しかし、スタチン関連中毒ミオパシーの患者とは異なり、スタチン関連の自己免疫ミオパシーの患者では、スタチン単独投与中止後の改善はめったに見られません。スタチン関連の自己免疫性ミオパシーの患者のほとんどは、多くの場合複数の治療薬による免疫抑制を受けます。HMGCR タンパク質は、再生中の筋肉細胞で高度に発現され、スタチンが中止された後も自己免疫応答を永続させる自己抗原の強力なソースを提供します。<sup>4</sup>スタチン関連の自己免疫性ミオパシーは難治性であり、他の炎症性ミオパシーよりも重症である可能性があり、筋萎縮が急速に進行する可能性があります。発症時の積極的な免疫抑制は、長期的な障害を防ぐ可能性があります。

スタチン関連自己免疫性ミオパシーの管理をガイドするランダム化臨床試験のデータは限られています。ほとんどの患者では、この疾患はグルココルチコイド単独での治療には抵抗性です。したがって、推奨誘導レジメンは、典型的には、グルココルチコイドおよび1つ以上の疾患修飾性抗リウマチ薬、から成る<sup>9</sup>軽度から中程度の場合には、メトレキサート、静脈内免疫グロブリン (IVIG)、リツキシマブ、アザチオプリン、又はミコフェノール酸モフェチルを含むことができます。重症または難治性の疾患では、IVIG とリツキシマブが使用されます。IVIG は一部の患者で単剤療法として成功裏に使用されており、一次治療として台頭しています。<sup>13</sup>最後に、患者の要因が考慮されます。若い患者は、古い患者よりも予後が悪く、積極的な治療の恩恵を受ける可能性があります。<sup>14</sup>この患者は、血栓塞栓性疾患とうっ血性心不全の既往歴があり、IVIG 治療により悪化する可能性があるため、プレドニゾン (70 mg から開始) と IVIG の代わりにリツキシマブによる治療を受けました。スタチン関連の自己免疫性ミオパシーの患者では、皮膚筋炎の患者よりも癌のリスクが高くなる可能性があります。<sup>4</sup>少なくとも、年齢に応じたがんのスクリーニングを実施する必要があります。この場合、前立腺がんのスクリーニング、マンモグラフィ、および大腸内視鏡検査の結果は目立たなかった。

退院の2週間後、患者は心不全の悪化とともにこの病院に再入院しました。1か月後、プレドニゾン (毎日 40 mg) を服用している間に衰弱が継続し、クレアチンキナーゼレベルが上昇したため、IVIG がレジメンに追加されました。IVIG 治療の2か月後、クレアチンキナーゼレベルは正常になりました。彼女は、リツキシマブと毎月の IVIG を含むプレドニゾンのゆっくりと漸

減するコースを受け続け、また、スタチン関連ミオパシーの患者の回復の重要な要素である集中的な理学療法を受けました。

*Dr. Mark A. Matza* (医学): 現在、最初の入院から2年後、患者の調子は非常に良好です。彼女の強さと嚥下能力は、脳卒中後のベースラインレベルに急速に戻った。クレアチンキナーゼレベルは正常範囲内にとどまっています。HMGCR に対する自己抗体のレベルは著しく低下しています。プレドニゾンは1年かけてゆっくりと漸減しました。IVIg 注入は1年後に中止されました。最終的なリツキシマブの投与量は、最初の投与から16ヶ月後に投与されました。彼女の強さ、筋肉の酵素レベル、および炎症マーカーはすべて安定したままです。彼女はとも元気です。

*医師:* この患者にスタチンで再挑戦することはありますか？

*アルビカー博士:* スタチン関連の自己免疫性ミオパシーを患う患者の再挑戦は成功しておらず、推奨されません。

*医師:* この人の異性間ホルモン療法は、病気の原因になったり、治療の選択や治療に影響を与えたりしましたか？

*博士フリーマン:* スタチン関連する自己免疫ミオパシーの12例レビューでは、ちょうど半分の患者は女性であったので、私はリスクに男女の違いを示唆している証拠を知りません。患者の性転換手術またはホルモン療法がミオパシーの発症に寄与したとは考えにくいです。

*医師:* ジェンダーを肯定するケアに関して、この事例から学ぶことができる追加の教訓はありますか？

*ロバートH.ゴールドスタイン博士:* このケースは、トランスジェンダーおよび性別が多様な患者に対する性別を確認するケアの重要性を強調する機会を提供します。トランスジェンダーは、出生時に割り当てられた性同一性と性別が一致しない人を識別するためによく使用される包括的な用語です。一部の人々は、性別非バイナリまたは性別多様性という用語を使用し、性



別のアイデンティティと性別の表現は、バイナリ分類を反映するのではなく、連続的なスペクトル上にあることを認めています。

米国では 300 人に約 1 人がトランスジェンダーまたは性別が多様であると特定しており、多くの人々が性別確認ケアへのアクセスに苦労しています。<sup>15,16</sup> これには、性同一性に関係のない日常的なヘルスケアと移行関連のケアが含まれます。ケアの障壁には、社会経済的要因（失業、年収の低さ、保険適用範囲の不足など）、および医療特有の要因（医療提供者による患者の虐待、医療提供者の不快感、医療提供者の経験不足など）が含まれます。<sup>17,18</sup> ヘルスケア環境で認知されている差別は、トランスジェンダーや性別の多様な人々が医療を受けることを防ぎます。トランスジェンダーの人々が医療環境での差別を恐れるとき、彼らはプライマリケア、緊急ケア、または緊急サービスを求める可能性が低くなります。<sup>19</sup> 表 2 に示されている 4 つの原則を尊重することは、トランスジェンダーおよび性別の多様なコミュニティに対する効果的かつ肯定的なケアの提供に役立ちます。

#### **解剖学的診断**

スタチン関連の自己免疫性ミオパチー。