

## 抗 SRP 抗体陽性ミオパチー (anti-SRP myopathy) : 筋炎との相違点

鈴木 重明

**要旨** : Signal recognition particle (SRP) に対する自己抗体はこれまで重症, 治療抵抗性の筋炎との関連が報告されてきた。しかし, 抗 SRP 抗体陽性ミオパチー (anti-SRP myopathy) の筋病理はリンパ球の細胞浸潤が乏しい壊死性ミオパチーが特徴的であり, 筋炎とはことなる疾患概念として捉えるべきである。抗 SRP 抗体陽性ミオパチーの中には比較的若年で発症し, 慢性に経過する症例が存在し, 筋ジストロフィーに類似した経過をとる症例がふくまれている。

(臨床神経 2012;52:1148-1150)

**Key words** : 自己抗体, RNA免疫沈降法, signal recognition particle (SRP), 壊死性ミオパチー

### はじめに

自己抗体には特定の疾患や病型と密接に関連するものが多く, 疾患の補助診断, 病型分類, 治療効果や予後の判定に参考となる。炎症性筋疾患の患者血清中には複数の自己抗体が存在し, 抗体測定は診断に有用である。近年注目されているのがシグナル認識粒子 (signal recognition particle, SRP) に対する自己抗体であり, これまで筋炎特異抗体の1つと考えられてきた。抗 SRP 抗体陽性ミオパチー (anti-SRP myopathy) の筋病理は細胞浸潤が乏しい壊死性ミオパチーを特徴とし, 筋炎とはことなる病態と考えるべきである。また anti-SRP myopathy には慢性に筋力低下と筋萎縮が進行する症例が存在し, 多彩な臨床像を呈することが明らかになってきた。

### 抗 SRP 抗体

SRP は 7SL-RNA と 6 種類の蛋白から構成される細胞質 RNA 結合蛋白である。このうち 54 kD 蛋白が重要な機能を有するものと考えられ, リボゾームとの結合で膜蛋白や分泌蛋白の N 末シグナル配列を認識し, 蛋白の小胞体での移動を調節するといわれている。患者からえられた抗 SRP 抗体はこの 54 kD 蛋白の機能を抑制することが示唆されている。抗 SRP 抗体は RNA 免疫沈降法の手法により, 成人筋炎の患者血清中から同定され, 筋炎の 5~8% に検出される筋炎特異的な自己抗体として位置づけられてきた<sup>1)~5)</sup>。炎症性筋疾患に関連する自己抗体の対応抗原の多くは, RNA と複合体を形成しているリボ核蛋白であり, RNA 免疫沈降法により様々な RNA 結合蛋白抗原に対する抗体を高感度かつ特異的に検出することが可能である。われわれの施設では RNA 免疫沈降法により抗 SRP 抗体の検出をおこなっている。抗 SRP 抗体は筋ジストロフィーなど他の筋疾患では検出されず, 筋の壊死に対して非特異的に出現する自己抗体ではない<sup>6)</sup>。したがっ

て, 抗 SRP 抗体検出は筋疾患において診断的価値を有している。一方, 54 kD リコンビナント蛋白を抗原とした immunoassay も測定法として確立されている<sup>7)</sup>。本法は抗体価が測定でき経時的変化が観察できるメリットがある反面, 抗 SRP 抗体のエピトープは必ずしも 54kD 蛋白とは限らず, 陽性例を偽陰性と判定する危険がある。

### 抗 SRP 抗体陽性筋炎

抗 SRP 抗体が検出される症例は, これまで臨床的には筋炎と診断されてきた<sup>1)~5)</sup>。これまでの報告を総括すると“抗 SRP 抗体陽性筋炎”の平均発症年齢は 36~52 歳, 女性にやや多く, 臨床的には筋症状に限局し, 皮膚, 肺をはじめ全身病変に乏しく, また悪性腫瘍や他の膠原病との合併は少ないという特徴があった。とくに筋症状は重篤であり, ステロイド抵抗性, 再燃性の筋炎として広く知られていた<sup>2)~5)</sup>。これら“抗 SRP 抗体陽性筋炎”の多くが膠原病領域から報告されたものであり, 神経内科ではことなる背景の患者群の診療にあたっている可能性がある。

まず筋病理では著明な壊死・再生像が特徴でありリンパ球の細胞浸潤が乏しい壊死性ミオパチー (necrotizing myopathy) が特徴的であり, 筋病理からは筋炎と診断できない<sup>3)5)</sup>。つぎに臨床像では亜急性に経過する筋炎の典型例に加え, 小児期から若年で発症し, 慢性に経過する症例が存在する<sup>6)8)</sup>。これらの症例では, 筋力低下は進行性であり, 重篤な筋力低下と筋萎縮を呈するようになり, むしろ筋ジストロフィーに類似した経過をとる。したがって, われわれはこれまでの“抗 SRP 抗体陽性筋炎”という臨床像から, 新たに anti-SRP myopathy という疾患概念を明確にするために, 神経所見と経過や予後を中心に臨床像の解析をおこなった<sup>9)</sup>。

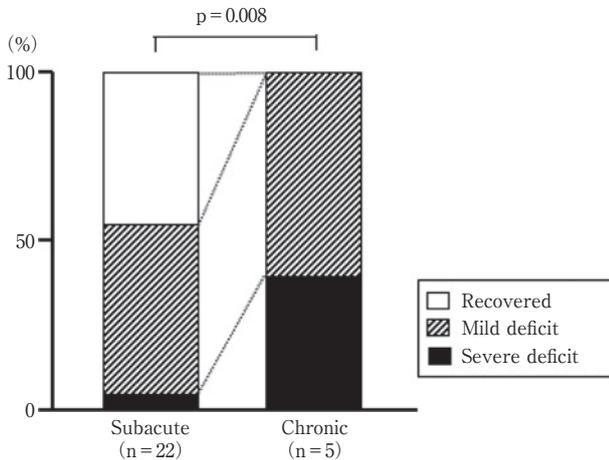


Fig. 1 Neurological outcome.

Neurological outcomes were assessed using the modified Rankin Scale with some modifications and were compared between subacute and chronic forms of anti-signal recognition particle myopathy. The neurological outcomes were divided into recovered, mild deficit, and severe deficit. Differences between the groups were analyzed with the Mann-Whitney test. Five patients with the chronic form showed more severe outcomes than 22 with the subacute form ( $p=0.008$ ).

(文献9より引用)

### Anti-SRP myopathy

これまで慶應義塾大学において血清中に抗 SRP 抗体を検出したミオパチーの症例 27 例 (M : F = 12 : 15) を、経過から亜急性型 (n = 22) と慢性型 (n = 5) に分けてその臨床像を検討した。亜急性型は平均発症年齢が 52.4 歳 (14~82 歳) で発症から初回受診まで平均 3.1 カ月であった。中には数週間うちに急速に進行し、かつ血清 CK 高値から横紋筋融解症がうたがわれた症例もふくまれていた。一方、慢性型は平均発症年齢が 15.4 歳 (5~32 歳) と若年で発症しており、発症から初回受診まで平均 10.2 カ月であった。両型とも下肢近位筋優位の筋力低下が中心であり、慢性型では筋力低下がより重篤で、全例で筋委縮をともなっていた。筋委縮は四肢に加えて肩甲帯を中心とした体幹にもみとめられ、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーと鑑別を要する。球症状は両型とも差はなく、全体の 26% でみとめられた。

筋外症状に関して、発熱、皮疹、関節痛、レイノー現象、間質性肺炎は亜急性型でのみみとめられたがその頻度は 5~18% と低かった。同様に悪性腫瘍や他の膠原病の合併はいずれも亜急性型の 9% でみとめられた。血清 CK 高値は特徴的であり全例で 1,000IU/L 以上であった。

治療に関しては全例で経口ステロイド (prednisolone 1mg/kg/day) を使用しており、半数の症例では追加の免疫療法を要していた。最近では、症状の重篤な時点で免疫グロブリン大量投与をおこない、その後ステロイドを減量していく際に、容

易に減量できないため cyclosporine や tacrolimus などのカルシニューリン阻害薬や methotrexate を併用している症例が多かった。難治例においては rituximab の効果も報告されている<sup>10</sup>。治療により症状が順調に改善していくばあいもあるが、血清 CK 値は低下するものの筋力回復に乏しい症例も存在する。神経学的予後について検討した結果、亜急性型の 45% の症例は ADL に支障のない程度まで改善している (Fig. 1)。一方、免疫療法にもかかわらず十分な回復がえられないばあいや再発をくりかえす症例も、これまでの報告のように存在している。とくに慢性型での神経学的予後は不良であり、日常 ADL が障害される症例も多かった。

### おわりに

Anti-SRP myopathy は、壊死性ミオパチーの 1 つの病型として、あらゆる年齢の筋疾患の鑑別に考慮する必要がある。今後、anti-SRP myopathy という疾患概念を確立するためには、より多くの症例を蓄積することに加えて、抗 SRP 抗体の病態に関する研究が必要である。

※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) Reeves WH, Nigam SK, Blobel G. Human autoantibodies reactive with the signal-recognition particle. Proc Natl Acad Sci U S A 1986;83:9507-9511.
- 2) Targoff IN, Johnson AE, Miller FW. Antibody to signal recognition particle in polymyositis. Arthritis Rheum 1990;33:1361-1370.
- 3) Miller T, Al-Lozi MT, Lopate G, et al. Myopathy with antibodies to the signal recognition particle: clinical and pathological features. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;73:420-428.
- 4) Kao AH, Lacomis D, Lucas M, et al. Anti-signal recognition particle autoantibody in patients with and patients without idiopathic inflammatory myopathy. Arthritis Rheum 2004;50:209-215.
- 5) Hengstman GJ, ter Laak HJ, Vree Egberts WT, et al. Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotising myopathy. Ann Rheum Dis 2006;65:1635-1638.
- 6) Suzuki S, Satoh T, Sato S, et al. Clinical utility of anti-signal recognition particle antibody in the differential diagnosis of myopathies. Rheumatology (Oxford) 2008;47:1539-1542.
- 7) Benventiste O, Drouot L, Jouen F, et al. Correlation of anti-signal recognition particle autoantibody level with creatine kinase activity in patients with necrotizing myopathy. Arthritis Rheum 2011;63:1961-1971.
- 8) Suzuki S, Ohta M, Shimizu Y, et al. Anti-signal recogni-

- tion particle myopathy in the first decade of life. *Pediatr Neurol* 2011;45:114-116.
- 9) Suzuki S, Hayashi YK, Kuwana M, et al. Myopathy associated with antibodies to signal recognition particle: disease progression and neurological outcome. *Arch Neurol* 2012; 69:728-732.
- 10) Valiyil R, Casciola-Rosen L, Hong G, et al. Rituximab therapy for myopathy associated with anti-signal recognition particle antibodies: A case series. *Arthritis Care Res* 2010; 62:1328-1334.

### Abstract

#### Anti-SRP myopathy: different entity from myositis

Shigeaki Suzuki, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Keio University School of Medicine

Anti-signal recognition particle (SRP) antibody, detected in 5-8% of patients with clinical diagnosis of myositis, had been associated with severe and refractory myositis. However, it has been accepted that anti-SRP myopathy should be separated from myositis based on histological features of necrotizing myopathy. We reviewed clinical features of 27 patients with anti-SRP myopathy, and analyzed disease progression and neurological outcome. Anti-SRP antibodies in serum were detected by RNA immunoprecipitation assay using extracts of K562 cells. Of the 27 patients, 5 (18.5%) showed chronic progressive muscle weakness as well as atrophy of limbs and trunk muscles from a younger age with more severe neurological outcomes compared to the other 22 patients with the subacute form. A subset of patients with anti-SRP myopathy can show a chronic progressive form associated with severe clinical deficits.

(*Clin Neurol* 2012;52:1148-1150)

**Key words:** autoantibodies, RNA immunoprecipitation, signal recognition particle (SRP), necrotizing myopathy

---