

症例報告

筋萎縮が頸筋と上肢帯筋にほぼ限局してみとめられた
抗 SRP 抗体陽性多発筋炎の 1 例

三輪 道然* 中村 由紀 長坂 高村 新藤 和雅 瀧山 嘉久

要旨：症例は 29 歳男性である。27 歳頃より頸部の筋力低下を自覚し、健診にて高 CK 血症を指摘され、当院を受診。頸部と上肢帯の高度の筋力低下と筋萎縮をみとめ、血中 CK 値は 9,159IU/l と上昇していた。四肢近位筋で実施した針筋電図は、当初、筋疾患に典型的な低振幅 MUP がめだたなかったが、経過中に徐々に低振幅 MUP となった。血中抗 SRP 抗体陽性で、三角筋生検は壊死性ミオパチーの所見であり、多発筋炎と診断した。プレドニゾンとタクロリムスにより、症状は軽減した。本症例は、慢性の経過で頸部と両上肢帯の高度の筋力低下・筋萎縮をみとめながら、下肢はほとんど障害されておらず、過去の報告例と比較し、特徴的な症例と考えられた。

(臨床神経 2012;52:234-238)

Key words：多発筋炎，抗SRP抗体，筋萎縮，筋電図，筋原性変化

はじめに

抗 signal recognition particle (SRP) 抗体は多発筋炎の約 4~6% に検出されるといわれている¹⁾²⁾。多発筋炎の診断では通常、生検筋における炎症性細胞浸潤が有力な診断根拠となるが、抗 SRP 抗体陽性多発筋炎（以下 SRP-PM）では、筋線維の壊死・再生像をみとめながらも細胞浸潤をとまなうことがほとんどない。また臨床像は、四肢近位の筋力低下が急速に進行し高度であることや、筋外症状がめだたないことが特徴とされている²⁾。しかし、本疾患は症例数が比較的小さいため、病理所見は一定の傾向をみとめるものの、臨床像は未だ明確ではない。今回われわれは、頸部筋力低下を主たる症状とした SRP-PM の 1 例を経験し、その経過と臨床所見において、本症例の特異性をみとめたため、文献的な考察を加え報告する。

症 例

患者：29 歳，男性

主訴：頸部筋力低下

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

生活歴：喫煙 20 本/日 10 年，飲酒 機会飲酒。

現病歴：25 歳時より慢性的な肩こりがみられた。27 歳時より頸部の筋力低下を自覚。その頃に受けた職場健診にて血液検査の再検査を指示されたため、近医を受診し高 CK 血症 (3,989IU/l) を指摘された。28 歳時，当科を紹介受診し，CK

高値であったものの、針筋電図において一部に高振幅電位をみとめたものの干渉波は良好であり、神経疾患・筋疾患のいずれも鑑別しながら経過観察としていた。頸部の筋力低下が緩徐に進行するため、29 歳時に精査目的に入院した。

入院時現症：身長 179cm，体重 56kg，BMI 17.5，血圧 114/70mmHg，脈拍 64/分，整で、一般身体所見に異常をみとめなかった。神経学的には、意識清明で、脳神経は、舌に異常所見なく咽頭反射は正常であったが、パンや麺類で軽度の嚥下困難がみとめられた。徒手筋力テストでは左右差なく、頸部前屈 2，頸部後屈 3，三角筋 2，上腕二頭筋 4，腸腰筋 4+，大腿四頭筋 4+，大腿屈筋群 4+ と頸部にもっとも強い、体幹および四肢近位筋優位の筋力低下をみとめた。立位・歩行時の頭部保持は可能であったが、頸部・肩甲部に高度の筋萎縮と筋把握痛をみとめ、臥位での頭部挙上は困難であった (Fig. 1)。腱反射は正常で、病的反射をみとめず、感覚、小脳、自律神経系に異常をみとめなかった。

検査所見：血算は異常なく、生化学では LDH 785IU/l，AST 215IU/l，ALT 158IU/l，CK 9,159IU/l，と筋原性酵素の著明な上昇をみとめ、CRP は正常であった。免疫学的検査では、抗 DNA 抗体，抗 Jo-1 抗体，抗 RNP 抗体，抗 SS-A/Ro 抗体，抗 SS-B/La 抗体，PR3-ANCA，MPO-ANCA，抗ミトコンドリア抗体はそれぞれ陰性で、抗 SRP 抗体が陽性であった。抗 SRP 抗体は SRL に測定を依頼し、免疫沈降法で実施された。心電図，心エコー，血液ガス，呼吸機能検査および神経伝導速度検査は正常であった。針筋電図は、初診からまもなくおこなわれたものでは明らかな筋原性所見はえられなかった (Fig. 2)。しかし、経過につれて徐々に低振幅で多相性の MUP

*Corresponding author: 山梨大学医学部神経内科 [〒409-3898 山梨県中央市下河東 1110]
山梨大学医学部神経内科
(受付日：2011 年 6 月 14 日)

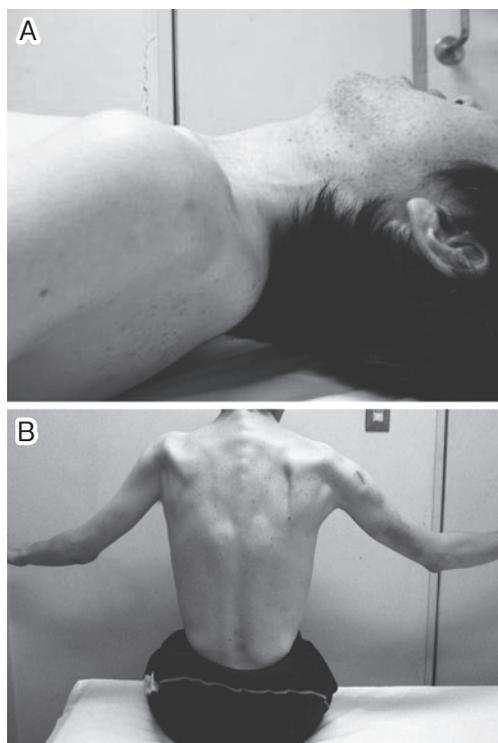


Fig. 1 Disability in neck muscle (A) and muscle atrophy of trapezius and paraspinalis (B).

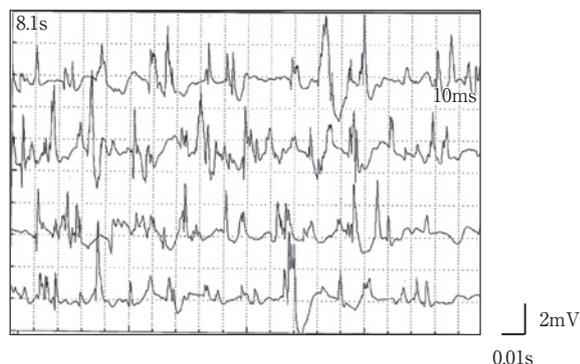


Fig. 2 Electromyography (EMG) of the right quadriceps femoris on the first examination. High amplitude (over 6mV) motor unit potentials (MUPs) can be seen partially during voluntary contraction.

をみとめるようになり、初診10カ月後には低振幅・短持続の典型的な筋原性変化の所見となった。右三角筋で実施した筋生検では、散在性に小角化線維様の筋萎縮をみとめた。筋線維の大小不同はめだたず、炎症細胞の浸潤や間質の増生をみとめなかった (Fig. 3)。悪性腫瘍の検索として各種腫瘍マーカー、上部消化管内視鏡、胸腹部CT、Gaシンチをおこなったが、異常をみとめなかった。

入院後経過 (Fig. 4)：以上の結果より抗SRP抗体陽性多発筋炎と診断し、プレドニゾロン (PSL) 60mg (1mg/kg) の内

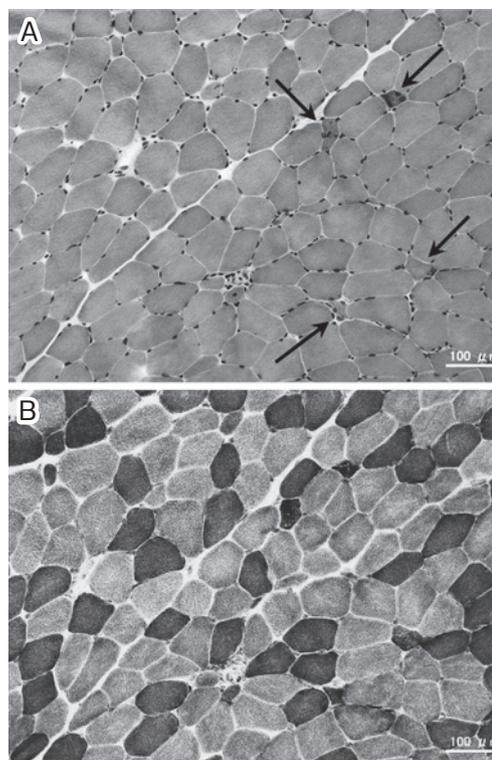


Fig. 3 Muscle biopsy of the right deltoid muscle (hematoxylin and eosin staining, $\times 100$). There is no marked variation in fiber size or fibrotic proliferation. Dissected small angular fiber-like atrophy (arrow) without lymphocytic infiltration typical of the pathology of polymyositis can be seen (A). Dissected small sized necrotizing fibers are observed with various densities in NADH-TR staining. Absent of fiber type grouping suggests that the atrophic fiber is different from chronic neurogenic change (B).

服を開始した。数日後には筋把握痛は消失し、15日目にはCK値2,000台にまで改善したが、その後低下がみられず、29日目よりメチルプレドニゾロン1g/日3日間のパルス療法をおこなない、直後からPSL 60mgとタクロリムス3mgの併用内服とした。内服開始より2カ月後にPSLを漸減し始め、82日目 (PSL 45mg)にはCKが正常化した。この時徒手筋力テストでは、左右差なく、四肢は三角筋、上腕二頭筋、腸腰筋を除き概ね回復していたが、頸部は改善が乏しかった。治療経過中に両側膝関節痛が出現し、タクロリムスによるカルシニューリン阻害薬関連疼痛症候群 (CIPS) の可能性を考え、タクロリムスを減量中止したところ、膝関節痛はすみやかに消失し、その後も筋炎の再燃はみられなかった。症状が安定していることを確認しながらPSLを漸減し、30mg/dayとなった143日目に退院した。退院後28カ月経過した時点で、CKは正常範囲を推移しており、四肢筋力は概ね正常範囲であるが、頸部筋力の回復はみられていない。

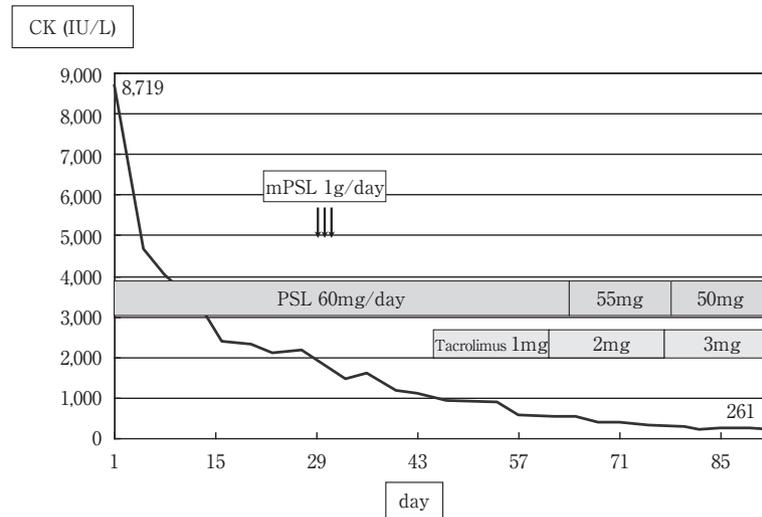


Fig. 4 Clinical course.

考 察

多発筋炎/皮膚筋炎 (PM/DM) では種々の細胞成分に対する自己抗体が検出されるが、一部の抗体はPM/DMに特異的で、診断、分類、予後、合併症の予測など臨床的に有用なものも多い。中でも抗SRP抗体陽性例は、概ね筋症状のみで比較的難治性であり、細胞浸潤をとまわらない筋線維の壊死・再生像をみとめる特徴的な筋病理所見もふくめて特異的である。抗SRP抗体陽性の多発筋炎に関して、2002年にMillerらが³⁾、2004年にKaoらが⁴⁾、2006年にはHengstmanら⁵⁾がそれぞれ複数症例を報告しており、いずれも臨床的な特徴として、血中CKの高度上昇、高度の筋力低下と筋萎縮などを挙げている。また、急速進行性の発症および経過で、数週から数カ月で日常生活が困難となることが多いが、最近の報告では本症例と同様な慢性進行例も散見される⁶⁾。2007年のDaliaらの3例の報告では、年単位の進行であったため、当初は肢帯型筋ジストロフィーと診断されていた症例もふくまれていた⁶⁾。また、鈴木らは、若年発症の慢性進行例において、PMと筋ジストロフィーの鑑別に抗SRP抗体測定が有用であったことを報告している⁷⁾。本症例は血中CK値の著明な上昇および、初期より一貫して筋外症状をみとめなかったことは、SRP-PMに典型的であった。しかし、頸部・肩甲部以外の筋力低下はほとんどみとめず、臥位からの頭部挙上は困難でありながら、症状の自覚から数年間日常生活は自立し、入院時も歩行に不自由はないといった慢性の経過が特徴的であった。

臨床症状について、詳細な記載がある過去の報告例を検討すると、すべての症例において四肢筋力の低下をみとめ、その大部分が立位・座位が困難な程度であった^{3)8)~11)}。しかしながら、頸部筋力低下を呈したものは少なく、更に高度な筋力低下・筋萎縮が頸部・肩のみにめだったものはなく、本症例に特異的な所見と考えられた。また、慢性進行性の三角筋の筋力

低下のみをみとめた軽症例が1例みられたが⁶⁾、同症例では頸部筋力低下はみとめておらず、本症例とはことなっていた。

SRP-PMの病理所見は通常の筋炎とことなり、筋線維の壊死・再生像をみとめながらも細胞浸潤をとまわることがほとんどない壊死性ミオパチーを特徴とする。高田らは、11例のSRP-PMにおける病理所見の検討において、炎症性細胞浸潤をみとめたのは1例のみであったと報告している¹²⁾。本症例でも病理所見はこれまでの報告と同様、炎症性細胞浸潤や間質の増性をともわらない筋萎縮を散在性にみとめ、壊死性ミオパチーそのものの所見であった。針筋電図についての記述は少ないが、過去の報告ではすべて短持続・低振幅という典型的な筋原性の所見であり、われわれがしらべえたかぎり、経時的に追跡されているものもなかった。本症例の針筋電図では当初は一部に高振幅のMUPをみとめていた。四肢筋力低下に乏しく慢性経過でもあったため慎重に経過を追い再検査を重ねたが、徐々に高振幅のMUPはみられなくなり、経過と共に低振幅のMUPが主体の所見となった。筋疾患でも針筋電図において、高振幅のMUPがみとめられることは既知であり¹³⁾¹⁴⁾、封入体筋炎はその代表的疾患として知られている。本症例は一部で高振幅MUPをみとめたものの、干渉波は一貫して良好であり、ミオパチーの所見として矛盾のないものと考えられた。SRP-PMの過去の報告例では同様の所見はみられていないが、ほとんどの症例が急速進行性であることや、本症例の振幅の経時変化が主に症状の軽微な部位でみとめられていることなどから、慢性進行性症例の初期の段階でみとめやすい所見である可能性が考えられた。また、壊死性ミオパチーを反映した経時的所見の可能性もあり、今後の症例の蓄積が待たれる。

本疾患はステロイド治療抵抗性の症例が多いと報告されており、一般にIVIg療法、免疫抑制剤、血漿交換療法による追加治療が試みられている¹⁵⁾。本症例においてもステロイド単剤では改善が不十分であり、パルス療法とタクロリムスの併

用にて症状の改善をえた。その後、副作用によりタクロリムスを中止したが再燃はみられず、少しずつステロイドを漸減できているが、安定化には長期を要することが予想される。

本邦でも本疾患の報告が増えつつあり、本症例のような非典型例も散見されるようになり、今後病態解明に向け、臨床的特徴をさらに明らかにすることは重要であると考えられる。

文 献

- 1) 平形道人. 多発性筋炎・皮膚筋炎における自己抗体とその臨床免疫学的意義. 日本臨床免疫学会誌 2007;30:444-454.
- 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) Dimitri D, Andre C, Roucoules J, et al. Myopathy associated with anti-signal recognition peptide antibodies: clinical heterogeneity contrasts with stereotyped histopathology. *Muscle Nerve* 2007;35:389-395.
- 7) Suzuki S, Satoh T, Sato S, et al. Clinical utility of anti-signal recognition particle antibody in the differential diagnosis of myopathies. *Rheumatology* 2008;47:1539-1542.
- 8) 白井悠一郎. 抗 signal recognition particle (SRP) 抗体が検出されたステロイド療法抵抗性多発性筋炎の 1 例. 日内会誌 2007;96:2522-2524.
- 9) 竹口将文. 心筋炎で発症し診断に苦慮した抗 SRP 抗体陽性多発性筋炎の 1 例. 新薬と臨床 2006;55:46-53.
- 10) 林新太郎. ステロイドに反応性であった抗 signal recognition particle (SRP) 抗体陽性の多発性筋炎 2 例の検討. *Neuroimmunology* 2009;17:162.
- 11) Whelan BR, Isenberg DA. Poor response of anti-SRP-positive idiopathic immune myositis to B-cell depletion. *Rheumatology* 2009;48:594-595.
- 12) Takada T, Hirakata M, Suwa A, et al. Clinical and histopathological features of myopathies in Japanese patients with anti-SRP autoantibodies. *Mod Rheumatol* 2009;19:156-164.
- 13) 園生雅弘. 神経原性変化と筋原性変化 (レベル診断). *神経内科* 2006;65 Suppl 4:128-138.
- 14) Stålberg E. Electrodiagnostic assessment and monitoring of motor unit changes in disease. *Muscle Nerve* 1991;14:293-303.
- 15) Arlet JB, Dimitri D, Paqnoux C, et al. Marked efficacy of a therapeutic strategy associating prednisone and plasma exchange followed by rituximab in two patients with refractory myopathy associated with antibodies to the signal recognition particle. *Neuromuscul Disord* 2006;16:334-336.

Abstract**Atypical distribution of muscular atrophy in a 29-year-old man with polymyositis and anti-SRP antibodies**

Michiaki Miwa, M.D., Yuki Nakamura, M.D., Takamura Nagasaka, M.D.,
Kazumasa Shindo, M.D. and Yoshihisa Takiyama, M.D.
Department of Neurology, Faculty of Medicine, University of Yamanashi

A 29-year-old man developed muscle weakness in the neck at age 27. An increasing serum creatine kinase (CK) activity was detected. The first examination at our hospital revealed severe muscular atrophy at the front of the neck. Subsequently, muscular atrophy and weakness developed in the shoulders and upper extremities with an increasing serum CK level, which reached 9,159 IU/l. Needle electromyography (EMG) was not able to reveal typical myopathic change represented low-amplitude motor unit potentials (MUPs) in the proximal parts of the upper and lower extremities at the first examination, but in the course of the disease, the MUPs amplitude decrease in the same muscles. Serum examination gave a positive result for anti-signal recognition particle (SRP) antibodies. A biopsy of the deltoid muscle revealed necrotizing myopathy including small angular fiber-like atrophy without inflammatory cell infiltration or fibrotic proliferation. He was treated with prednisolone and tacrolimus with the diagnosis of polymyositis. The characteristic feature in this patient is that muscular atrophy and weakness were mainly observed in the neck. Moreover, the neurogenic changes on EMG in the early stage are also observed on atypical. Polymyositis with anti-SRP antibodies has the distinctive feature of typical polymyositis with cellular infiltration clinically and pathologically. In this respect, this case has striking and suggestive features of polymyositis with anti-SRP antibodies.

(Clin Neurol 2012;52:234-238)

Key words: polymyositis, anti-signal recognition particle antibodies, muscular atrophy, electromyography, myogenic changes
