

症例報告

胸腺腫大をともなう抗 signal recognition particle 抗体陽性ミオパチーの 1 例

太田 理絵¹⁾²⁾ 向野 晃弘¹⁾²⁾ 木下 郁夫^{1)*}
辻畑 光宏³⁾ 鈴木 重明⁴⁾

要旨：症例は 54 歳の女性である。レイノー現象と上腕の筋力低下が出現したため当科へ入院した。躯幹、四肢近位筋の筋力低下、血清 CK の上昇、胸部 CT 上胸腺腫大をみとめた。筋生検で少数の壊死線維・再生線維をみとめたが細胞浸潤はみとめなかった。ステロイドパルス療法で筋力は改善せず、しだいに四肢近位筋筋力低下は進行し、CK は高値で推移した。タクロリムスとステロイドの併用をおこなうも症状は変化せず、免疫グロブリン大量静注療法をおこなったところしだいに筋力改善をみとめた。その後、抗 signal recognition particle (SRP) 抗体が検出された。胸腺腫大をともなう抗 SRP 抗体陽性ミオパチーの報告例はなく貴重な症例として報告する。

(臨床神経 2014;54:798-802)

Key words：抗 signal recognition particle 抗体、胸腺腫大、免疫グロブリン大量療法、レイノー現象

はじめに

近年、炎症性筋疾患に対する自己抗体が数多く報告されている。免疫学的機序が介在する壊死性ミオパチーは炎症性筋疾患の一部と位置づけされる。その原因のひとつとしてシグナル認識粒子 (signal recognition particle; SRP) に対する自己抗体が注目されている。近年、抗 SRP 抗体陽性ミオパチーの報告が増加し、その臨床像、筋病理、治療効果などの特徴が明らかにされつつある。今回、われわれは、免疫グロブリンが有効であった胸腺腫大をともなう抗 SRP 抗体陽性ミオパチーの 1 例を経験した。興味ある症例と思われ報告する。

症 例

患者：48 歳、女性

主訴：躯幹・四肢近位筋の筋力低下

既往歴：特記事項なし。

家族歴：母が関節リウマチに罹患している。

生活歴：飲酒は機会飲酒で喫煙歴はない。スタチンをふくめ薬剤服薬歴はない。

現病歴：2008 年 11 月頃より手指が冷水暴露で白くなることに気づいた。その後、仰臥位から起床するのに時間がかかったり、掃除や洗濯干しなどの家事をする時に腕に力が入りに

くいことを自覚した。翌年 1 月近医を受診し、血液検査で AST・ALT・LDH の上昇を指摘され、当初は肝機能異常と考えられていた。同年 6 月当院を紹介受診し、外来での検査で血清 CK の上昇から筋疾患がうたがわれ、精査・加療目的で入院した。

入院時現症：血圧：133/77 mmHg、脈拍数：83 回/分、体温：36.1°C で貧血はなかった。ヘリオトロープ疹やゴットロン徴候など皮膚筋炎を示唆する所見はなかったが、冷水暴露にて手指にレイノー現象がみられた。胸腹部に異常をみとめなかった。

神経学的所見：意識清明で脳神経に異常はなかった。運動系に関しては MMT が頸部前屈、後屈共に 4/5、大胸筋 3～4/5、広背筋 4/5、腹直筋 2/5、上腕二頭筋・腸腰筋・大臀筋・大腿四頭筋 4/5 で、近位筋の筋力低下をみとめたがその他の四肢筋は正常であった。筋力の左右差はなかった。そのため臥位から座位への体位変換が困難で時間を要した。筋萎縮は明らかでなかった。腱反射は正常で、病的反射はみとめなかった。感覚障害、協調運動障害はなかった。歩行障害はめだたなかったが、やや動揺性で Gowers 徴候が陽性であった。

入院時検査所見：血液検査では血算に異常はなく、一般生化学検査では AST 152 U/l、ALT 100 U/l、LDH 709 U/l と上昇をみとめ、CK は 4,826 U/l と高値であった。自己抗体は RF、抗核抗体、抗 RNP 抗体、抗 Jo-1 抗体、抗 CCP 抗体、抗ミトコ

*Corresponding author: 日本赤十字社長崎原爆病院神経内科〔〒 852-8511 長崎市茂里町 3-15〕

¹⁾ 日本赤十字社長崎原爆病院神経内科

²⁾ 現：長崎大学病院第一内科神経内科

³⁾ 長崎北病院神経内科

⁴⁾ 慶應義塾大学医学部神経内科

(受付日：2013 年 10 月 2 日)

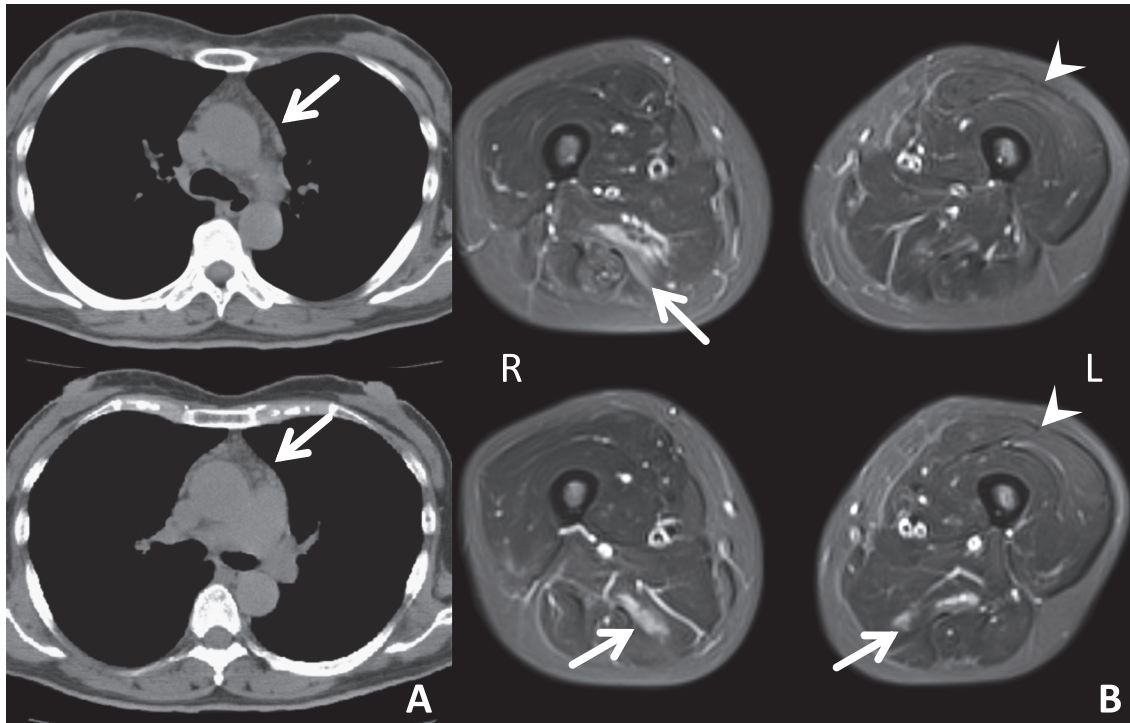


Fig. 1 A plain chest CT and MRI of the lower limbs (femoral) at admission.

A: CT shows high-density nodular lesions in the anterior mediastinum (arrow). B: MRI shows high signal lesions in the adductor magnus muscles (arrows) and left rectus femoris muscle (arrowhead) in an STIR (short T_1 inversion recovery) image (Axial, TR 5,290 msec, TE 78 msec). CT: Computerized Tomography. MRI: Magnetic Resonance Imaging.

ンドリア M2 抗体, 抗 ss-DNA IgG, 抗 ds-DNA IgG, 抗 SS-A/Ro 抗体, 抗 SS-B/La 抗体, 抗アセチルコリン受容体抗体はすべて陰性であった。四肢末梢神経伝導検査ではとくに異常なく, 右正中神経, 右脛骨神経の誘発筋電図では 3 Hz の低頻度刺激で *waning* をみとめなかった。右上腕二頭筋, 大腿直筋, 前脛骨筋の針筋電図では明らかな筋原性, 神経原性変化はみとめられなかった。胸部 CT で前縦隔に高吸収域の結節をともなう胸腺腫大をみとめた (Fig. 1A)。大腿 MRI では STIR で両側大内転筋, 左大腿直筋などに高信号をみとめた (Fig. 1B)。左大腿四頭筋 (外側広筋) の筋生検では炎症細胞浸潤はみとめず, 頻度は少ないが一部に筋線維の壊死像, 再生像が散見された (Fig. 2)。

入院後経過 (Fig. 3) : この時点では臨床所見や筋病理所見から何らかのミオパチーと考えた。その原因は明らかでなかったが, 胸腺腫大やレイノー現象の合併から免疫学的機序を考え, ステロイドパルス (メチルプレドニゾロン 1g/日 3 日間) を 3 コース施行した。血清 CK は 1,000 U/l 台まで低下がみられたがそれ以上は低値にならず, また自覚症状の改善もなかった。そのためステロイドは中止し, 外来で経過観察した。筋力低下は徐々に進行し, 階段の昇降なども困難になり, 血清 CK は 7,000 U/l 台まで上昇, 持続したため, 2011 年 1 月に第 2 回目の入院となった。入院後プレドニゾロン 50 mg/日とタクロリムス 3 mg/日の内服を開始した。約 2 ヶ

月の観察では血清 CK は 1,000 U/l 台で下げ止まり, 自覚症状の改善もほとんどみられなかった。そのため, プレドニゾロンを 20 mg まで減量し, 免疫グロブリン大量静注療法 (20 g/日 5 日間) を第 3 回目の入院で施行したところ, 血清 CK は 1,000 U/l 以下まで低下した。それにとともに, しだいに全般的に筋力が回復し, 免疫グロブリン投与半年目にはおき上がりも容易になり, 日常生活支障の程度が改善した。その後, RNA 免疫沈降法にて初回入院時の未治療血清で抗 SRP 抗体が陽性であることが判明した。免疫グロブリン投与約 2 年後の現在では, 血清 CK は 300 U/l 前後で推移し, 筋力はほぼ正常となっている。胸部 CT ではステロイド投与では変化がなかった。胸腺軟部組織成分の脂肪化, 縮小がみられた。症状悪化や血清 CK の上昇に注意しながら, 外来通院で加療継続中である。

考 察

本例は抗 SRP 抗体が検出されるまでは診断未確定で, 免疫グロブリンが有効であった筋疾患と捉えられていた。筋病理所見からは各種炎症性筋疾患, 筋ジストロフィー症, 薬剤性ミオパチー, 傍腫瘍性ミオパチーなどが鑑別に挙がり, これだけでは鑑別は困難であった。SRP は 7SL-RNA と 6 種類のポリペプチド (72, 68, 54, 19, 14, 9 kDa) で構成される細胞質

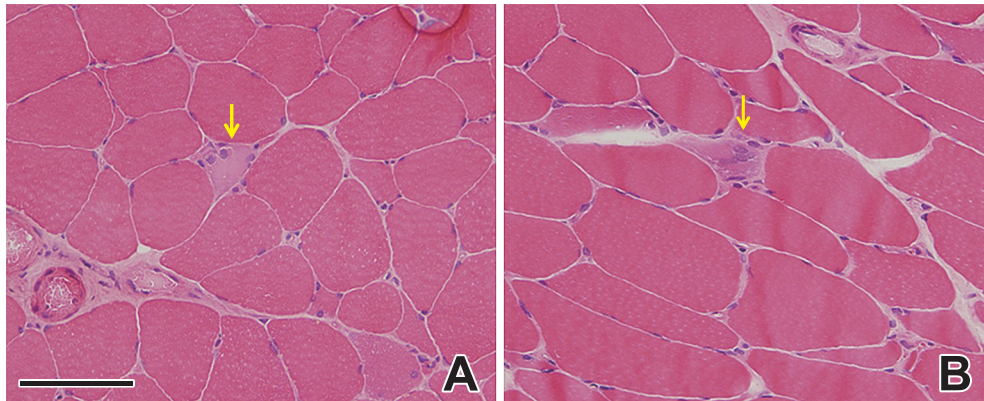


Fig. 2 Pathology of the left quadriceps femoris muscle (bar = 100 μ m).

The central nuclei were not increased and no inflammatory infiltrations were present. There were a small number of necrotic fibers (A, arrow) and regenerating fibers (B, arrow) were observed (Hematoxylin & Eosin stain).

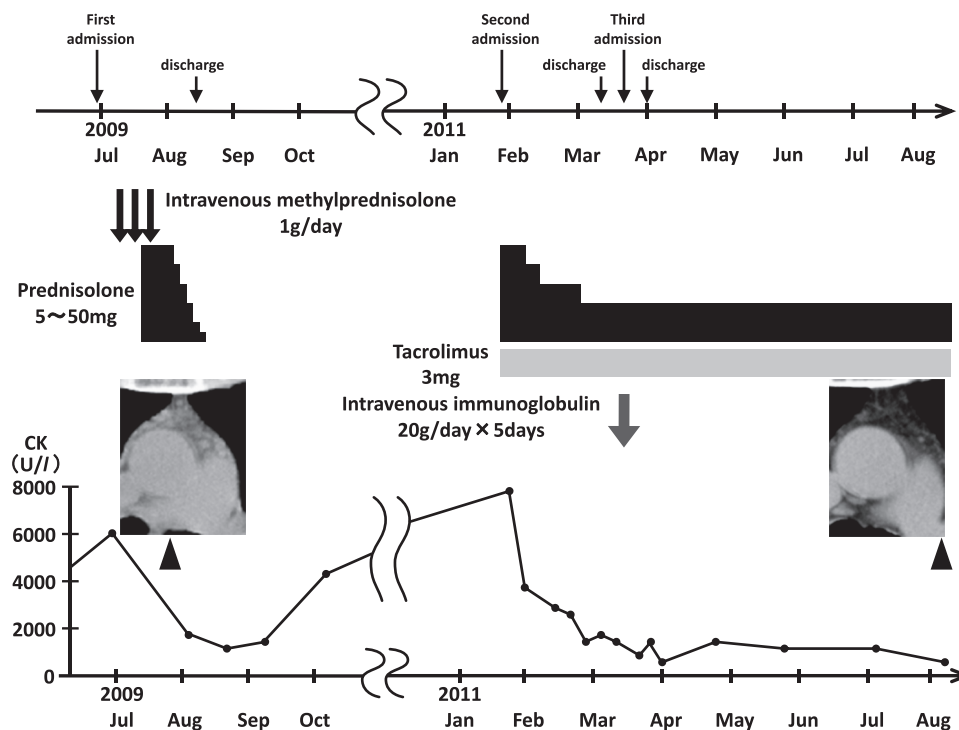


Fig. 3 Clinical course of this patient.

After the treatment of intravenous methylprednisolone and oral administration of prednisolone, her serum CK level decreased temporarily. The treatment of 3 mg tacrolimus and 50 mg prednisolone and following additional treatment of intravenous immunoglobulin felt down the serum CK level to below 1,000 U/l and the thymus soft tissue reduced. CK: Creatine kinase.

内リボ核蛋白である。54 kDa サブユニットがリボソームとの結合により膜蛋白や分泌蛋白 N 末端の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¹⁾。この SRP に対する自己抗体が抗 SRP 抗体であり、筋炎特異自己抗体の一つとされ、多発筋炎/皮膚筋炎患者の約 5~10% に検出される^{1)~3)}。近年、抗 SRP 抗体陽性ミオパチーの特徴が症例報告の増加と

ともに明らかになってきている。抗 SRP 抗体陽性ミオパチーは臨床的には筋力低下が強く、多くは秋から冬にかけて発症し、間質性肺炎や多発関節炎、レイノー現象のような多発筋炎・皮膚筋炎で多くみられるとされている合併症が一般的に少ない^{1)~3)}。Takada らによると、抗 SRP 抗体陽性患者のうち間質性肺炎合併が 23 例中 5 例 (22%)、多発関節炎合併が 23

例中 4 例 (17%), レイノー現象合併が 23 例中 1 例 (4%) であったと報告されている⁴⁾。また、筋生検では壊死線維を約 80%, 再生線維を約 100% にみとめ、炎症細胞浸潤をみとめるものはきわめて少ない³⁾⁴⁾。検査では血清 CK が比較的高値であることが多い^{2)~4)}。治療に関してはステロイドに抵抗性で、血漿交換や rituximab が有効であったという報告がある³⁾⁵⁾。また、大部分の症例では methotrexate, azathioprine, ciclosporin, cyclophosphamide などの免疫抑制剤や免疫グロブリンが併用されている³⁾⁵⁾が、ステロイド・免疫抑制剤の漸減や中止により約 70% で再発すると報告されている³⁾⁶⁾。本例ではレイノー現象をともない、間質性肺炎や多発関節痛はみとめず、経過中に血清 CK は最高 7,000 U/l 台まで上昇していた。筋生検では壊死・再生筋線維がみとめられたが、炎症細胞の浸潤はなかった。針筋電図で明らかな異常が検出されなかったのは検査した筋の障害の程度によるものと考えた。また、ステロイドとタクロリムスに治療抵抗性で、免疫グロブリンによる治療が奏功した点など、前述した抗 SRP 抗体陽性ミオパチーの特徴と合致する点が多くみとめられた。

本症例の特記すべき点は胸腺異常をみとめていることである。従来より、ミオパチーと悪性腫瘍の関連や自己免疫性筋疾患と胸腺異常の合併は良く知られている⁷⁾。悪性腫瘍をともなった筋炎における特異自己抗体の報告は少ないが、抗 SRP 抗体陽性ミオパチーに悪性腫瘍を合併した症例は数例報告 (大腸癌、大細胞性肺癌) されている⁸⁾。しかし、特異自己抗体と腫瘍組織との関連は不明である。傍腫瘍性ミオパチーは治療抵抗性であるが、胸腺癌に合併した多発筋炎の症例や、悪性腫瘍を合併した抗 SRP 抗体陽性ミオパチーの症例では、免疫グロブリンでの治療をおこなうことにより症状は改善、血清 CK も低下し、治療が有効であったと報告されている⁷⁾⁸⁾。炎症性筋疾患における免疫グロブリンの作用機序としては、病原性サイトカインの抑制および T 細胞機能の調節の関与などが考えられている⁹⁾。われわれが検索したかぎり、胸腺腫をふくむ胸腺異常を合併した抗 SRP 抗体陽性ミオパチーの報告例はなかった。本症例では胸腺の病理診断をおこなっていないため、CT での胸腺腫大は画像上、過形成が考えられるが厳密には胸腺腫である可能性も否定はできない。この胸腺腫大が病態と関連しているかは不明である。重症筋無力症で胸腺腫や過形成がステロイドにより退縮することはよく知られているが、免疫グロブリンが胸腺に影響を与えるという報告はない。しかし、上述のように免疫グロブリンは

様々な免疫細胞に作用すると推察されており、本例のようにステロイドで胸腺に変化なく、免疫グロブリン投与後に臨床症状の改善と共に胸腺組織の縮小がみられたことは、胸腺がこのミオパチーの免疫異常にかかわっていた可能性も考えられる。本症例は抗 SRP 抗体陽性ミオパチーとして特徴的な臨床症状、検査所見を呈し、ステロイド抵抗性で免疫グロブリンが奏功したという点、さらには胸腺腫大をともなっていたという点で貴重な症例と考えられた。炎症性筋疾患で検出される自己抗体は診断、臨床的特徴、治療方針の決定、臨床経過、予後など臨床的に有用である。同様の症例の積み重ねにより、今後更に抗 SRP 抗体陽性ミオパチーの特徴が明らかになり、臨床で役立っていくことが期待される。

※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) 平形道人. 多発筋炎・皮膚筋炎における自己抗体とその臨床免疫学的意義. 日臨免疫会誌 2007;30:444-454.
- 2) Miller T, Al-Lozi TM, Lopate G, et al. Myopathy with antibodies to the signal recognition particle: clinical and pathological features. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;73:420-428.
- 3) 鈴木重明. 抗 SRP 抗体陽性ミオパチー. 神経内科 2012;77:390-395.
- 4) 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.
- 5) Arlet JB, Dimitri D, Pagnoux 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 (SRP). Neuromuscul Disord 2006;16:334-336.
- 6) 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.
- 7) Inoue Y, True LD, Martins RG. Thymic carcinoma associated with paraneoplastic polymyositis. J Clin Oncol 2009;27:e33-e34.
- 8) Sampson JB, Smith SM, Smith AG, et al. Paraneoplastic myopathy: response to intravenous immunoglobulin. Neuromuscul Disord 2007;17:404-408.
- 9) Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular diseases. JAMA 2004;291:2367-2375.

Abstract

A case of an anti-SRP myopathy with enlargement of the thymus

Rie Ohta, M.D.¹⁾²⁾, Akihiro Mukaino, M.D.¹⁾²⁾, Ikuo Kinoshita, M.D.¹⁾,
Mitsuhiro Tsujihata, M.D.³⁾ and Shigeaki Suzuki, M.D., Ph.D.⁴⁾

¹⁾Section of Neurology, Japanese Red Cross Nagasaki Genbaku Hospital

²⁾Present Address: Department of First Internal Medicine, Nagasaki University Hospital

³⁾Section of Neurology, Nagasaki-Kita Hospital

⁴⁾Department of Neurology, School of Medicine, Keio University

A 54-year-old female was admitted to our hospital because of the Raynaud phenomenon and muscle weakness of the upper limbs. The neurological findings showed somatic and proximal limb weakness. Laboratory studies showed a high serum creatine kinase level. Computerized tomography (CT) revealed enlargement of the thymus. A muscle biopsy showed a small number of degenerating and regenerating fibers but no inflammatory infiltrations. At first, she was initially treated with a three-day course of intravenous methylprednisolone (1 g/day). However, the weakness progressed and the serum creatine kinase level remained high. She was subsequently treated with a combination of tacrolimus (3 mg/day) and prednisolone, but showed no any improvement of the muscle weakness. Following additional treatment with intravenous immunoglobulin, she showed improvement in her muscle weakness. Further, anti-signal recognition particle antibodies were identified after treatment. There have been no previous reports of myopathy with antibodies against the signal recognition particle and enlargement of the thymus, so we herein report the details of this unique case.

(Clin Neurol 2014;54:798-802)

Key words: anti-signal recognition particle antibody, enlargement of the thymus, intravenous immunoglobulin, Raynaud phenomenon
