

症例報告

無症候性高 CK 血症で長期経過した 慢性型抗 signal recognition particle (SRP) 抗体 陽性ミオパチーの壮年期男性例

板谷 一宏^{1)*} 井上 学¹⁾ 岩波 弘明¹⁾
 大中 洋平²⁾ 自見 隆弘^{1,3)} 市川 博雄¹⁾

要旨：症例は 65 歳男性である。無症候性高 CK 血症で 12 年の経過の後に筋力低下が出現した。臨床診断は肢体型筋ジストロフィーであったが、骨格筋 MRI で異常信号域をみとめたことから筋生検をおこなった。筋病理は壊死性ミオパチーであり、抗 signal recognition particle (SRP) 抗体を測定し陽性が判明した。副腎皮質ステロイドに加え免疫グロブリン大量静注療法をおこない、筋力の改善がえられた。遺伝性筋疾患がうたがわれる症例の中に、本例のごとく免疫療法が適応となる抗 SRP 抗体陽性ミオパチーが潜在している可能性があり注意する必要がある。

(臨床神経 2015;55:254-258)

Key words：壊死性ミオパチー，自己抗体，signal recognition particle，無症候性高 CK 血症，骨格筋 MRI

はじめに

SRP (signal recognition particle) は、7SL-RNA と 6 種類のポリペプチドから構成される細胞質リボ核酸で、リボソームで合成された新生蛋白が小胞体内へ移動する際の制御に関与している¹⁾。この SRP に対する自己抗体が抗 SRP 抗体であり、筋炎特異的自己抗体の一つとされている。抗 SRP 抗体陽性ミオパチーは、病初期に亜急性の経過をとるステロイド抵抗性の再燃性筋炎として知られてきた^{2)~7)}。しかし最近では若年発症で慢性の経過を呈する若年発症例も報告されている⁸⁾⁹⁾。今回われわれは、10 年以上におよぶ無症候性高 CK 血症の後に筋力低下を呈した、壮年期発症の慢性型抗 SRP 抗体陽性ミオパチーの 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例：65 歳，男性

主訴：高 CK 血症

既往歴：胆嚢摘出 (42 歳)，高尿酸血症 (50 歳時に指摘)，S 状結腸癌 (53 歳時に腫瘍摘出)。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：53 歳時に高尿酸血症で通院中であつた近医の定期検査で高 CK 血症 (669 IU/l) をはじめて指摘された。翌年も

高 CK 血症は持続しており精査目的に入院した。身体所見では自覚的に筋力低下なく、筋電図検査においても異常所見はみられなかった。また、左上腕二頭筋からおこなった筋生検においても有意な異常所見はみとめられなかった。一方、同時におこなった全身検索において S 状結腸癌が発見され腫瘍摘出術をおこなったが、術後も高 CK 血症は改善せず傍腫瘍性の病態は否定された。高 CK 血症の原因に関しては確定診断がえられず、その後は特発性高 CK 血症として近医で経過観察されていたが、筋力低下もなく、血清 CK 値は 1,000 IU/l 程度で推移していた。しかし、65 歳時に階段昇降の困難感を自覚するようになり当科を再診した。血清 CK の上昇 (4,846 IU/l) をみとめたため、精査目的に再入院した。

入院時現症：身長 167.0 cm，体重 67.1 kg，BMI 24.0 kg/m²，血圧 134/82 mmHg，脈拍 64/分・整，体温 36.2°C。一般身体所見には異常をみとめず、皮疹などの皮膚所見もみとめなかった。

神経学的所見：高次脳機能は正常，脳神経領域に異常はなく，眼球運動，眼瞼下垂，顔面筋力低下，構音障害，嚥下障害，舌萎縮などはみとめられなかった。歩行は安定しており，Gowers 徴候は陰性であつたが，両側大腿部に軽度の筋萎縮がみられ，右上肢近位筋と左下肢近位筋に軽度の筋力低下 (MRC score で 5- 程度) をみとめた。頸筋や四肢遠位筋の筋力は正常であり，筋痛，筋把握痛，関節痛はなかった。腱反

*Corresponding author: 昭和大学藤が丘病院脳神経内科 [〒 227-8501 神奈川県横浜市青葉区藤が丘 1-30]

¹⁾ 昭和大学藤が丘病院脳神経内科

²⁾ 昭和大学江東豊洲病院脳神経内科

³⁾ 町田慶泉病院神経内科

(受付日：2014 年 7 月 29 日)

射は正常であり、病的反射はみとめず、感覚系、協調運動系、自律神経系には異常はなかった。

血液検査所見：血算は異常なく、生化学検査ではAST 78 IU/l, ALT 50 IU/l, LDH 384 IU/l, CK 4,346 IU/l, myoglobin 776 ng/ml, aldorase 19.7 IU/l と骨格筋逸脱酵素の上昇をみとめた。CRP および血沈は正常であり、甲状腺ホルモンはFT4 0.78 ng/dl, FT3 2.95 pg/dl と正常範囲であったがTSHは7.974 μ IU/ml と上昇をみとめ、抗TPO抗体46 IU/l と陽性であった。抗核抗体は陰性であり、抗Jo-1抗体、リウマチ因子、抗RNP抗体、抗SS-A抗体・抗SS-B抗体はいずれも陰性であったが、抗SRP抗体が陽性（保健科学研究所においてRNA免疫沈降法

で測定）を呈した。各種腫瘍マーカーはいずれも正常範囲であった。

生理機能検査所見：針筋電図では、四肢近位筋において安静時自発電位がみられ、運動単位電位は低振幅を呈し、筋原性変化をみとめた(Fig. 1)。呼吸機能検査では、%VC 89.7%, FEV₁% 95.8%と異常はなかった。心エコー検査に異常はなかった。

画像検査所見：大腿部骨格筋MRIでは、両側大腿内転筋群を中心に脂肪抑制(STIR)画像で高信号をみとめた(Fig. 2)。胸腹骨盤部造影CTに異常はなく、悪性腫瘍を示唆する所見はみとめられなかった。

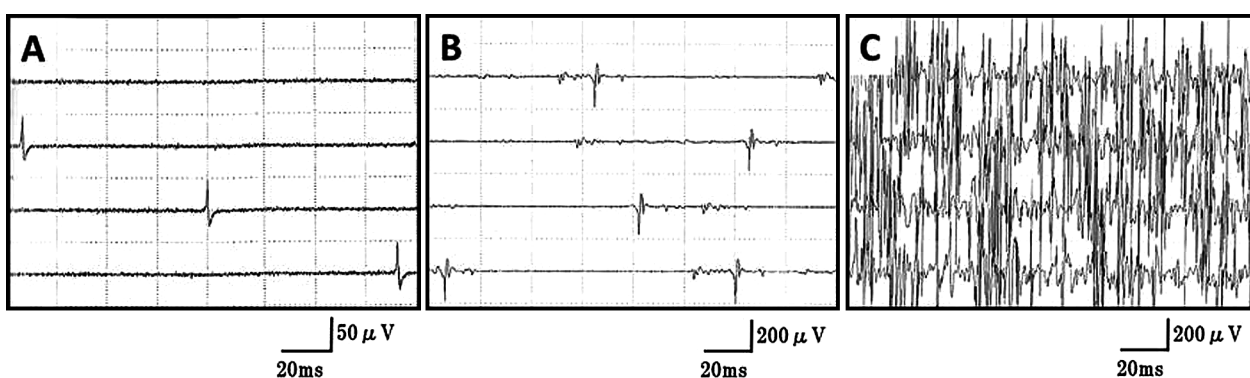


Fig. 1 Electromyographic findings of the right iliopsoas muscle.

Myopathic patterns are observed, including spontaneous discharges (A), small motor unit action potentials (B), and well-preserved interference (C).



Fig. 2 Skeletal muscle images on fat-suppressed short T₁ inversion recovery MRI.

Coronal (A) and axial (B, C) images had high-intensity signals in the bilateral thigh adductor muscles (A, B) and the right gracilis muscle (C).

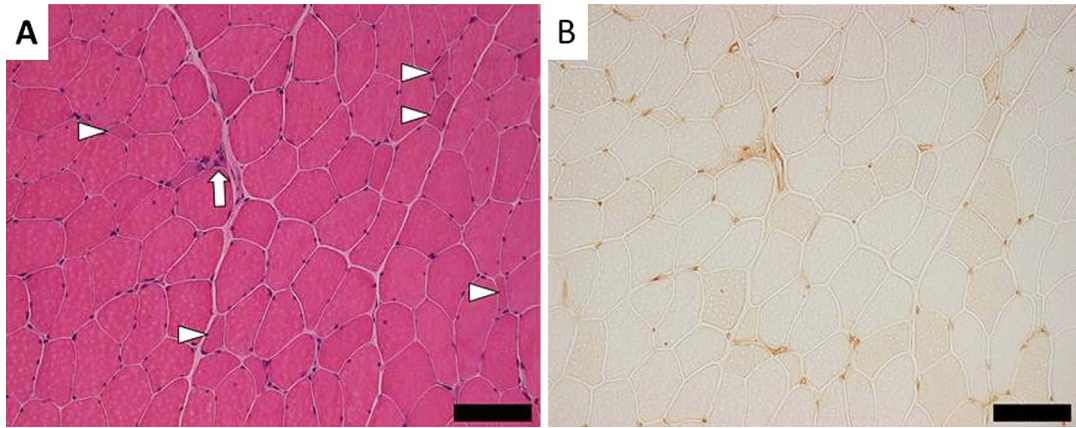


Fig. 3 Muscle pathology obtained from the left rectus femoris.

Serial sections stained with hematoxylin and eosin (HE) (A) and HLA-ABC (B) are shown. A. Mild variation in fiber size, a few necrotic fibers (arrow), and scattered regenerating fibers (arrowhead) without prominent inflammatory cell infiltration. B. Despite scattered necrotic fibers and regenerating fibers, there was no increase in MHC class I antigen expression on the sarcolemma of non-necrotic fibers. These findings are consistent with autoimmune necrotizing myositis. Bar = 100 µm.

筋病理所見：左大腿直筋にて実施した筋生検でえられた筋病理所見において、HE染色でリンパ球浸潤をとまなわない少数の壊死線維と多数の再生線維をみとめた (Fig. 3A)。抗HLA-ABC染色では非壊死筋線維膜上へのMHC-class I抗原をみとめなかった (Fig. 3B)。

臨床経過：筋病理所見は壊死性ミオパチーであり、血清抗SRP抗体陽性であったことから抗SRP抗体陽性ミオパチーと診断し、プレドニゾロン 35 mg/日 (0.5 mg/kg) の内服を開始した。内服開始後に血清CK値は2,000 IU/l程度まで低下したが、筋力の改善は乏しく、3ヵ月後から徐々に筋力低下の進行がみられたため、6ヵ月後からアザチオプリン 50 mg/日を開始した。しかし、2ヵ月後には骨髄抑制がみられたため、同薬を中止した。10ヵ月後にはMRC scoreで上肢近位筋4+、下肢近位筋4-まで筋力低下が進行し、Gowers徴候も陽性となった。ステロイド療法のみでは筋力の改善はえられないと判断し、免疫グロブリン大量静注療法 (IVIg) 400 mg/kg/日、5日間を施行したところ、投与開始10日目より筋力の改善が自覚され、MRC scoreで上肢近位筋5-、下肢近位筋4+まで改善がえられた。また、IVIg施行後から血清CK値は徐々に低下し、1ヵ月目には正常化した。その後プレドニゾロンは35 mgから20 mgまで漸減したが筋力の悪化はみとめられていない。

考 察

近年、抗SRP抗体をとまなう壊死性ミオパチー (以下本症と略す)、が多数報告されてきている¹⁰⁾¹¹⁾。抗SRP抗体はReevesら (1986)¹²⁾によりみいだされた自己抗体であり、筋炎患者における本抗体の出現頻度は5~8%とされている²⁾⁵⁾。一方、本抗体陽性ミオパチーの筋病理像は炎症細胞浸潤に乏

しい壊死・再生像を特徴とするため、壊死性ミオパチーの一種として注目されている⁴⁾。その臨床的特徴としては、20歳以上の成人発症例が多く、やや女性に多いことが指摘されているほか、病初期には亜急性性の経過をとることが典型とされてきた。また、左右対称性の高度な四肢筋力低下が典型であるが、時に嚥下障害、首下がりなど体幹筋の症状をみとめることもあるとされている。このような臨床的特徴が示されてきた一方、筋症状をとまなわない症例⁵⁾⁷⁾や、慢性に経過する症例⁸⁾⁹⁾¹³⁾の存在が近年報告されてきている。Dimitriら (2007)⁸⁾の報告では、若年発症で年単位の進行であったことから、当初は肢体型筋ジストロフィーと診断されていた症例もある。慢性に経過する本症を5例報告しているSuzukiら (2012)⁹⁾によれば、慢性経過例の臨床的特徴は、若年で発症し、平均1年の経過で緩徐に進行し、筋萎縮と重篤な筋力低下をみとめるほか、筋萎縮の特徴は左右非対称で、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に類似するとされている。しかし、本症例のように、壮年期発症で高CK血症を指摘されてから10年以上の経過後に筋力低下が出現し、その後緩徐に進行する臨床経過を辿った抗SRP抗体陽性ミオパチーは検索したかぎり報告がない。

本例は筋病理所見をえる以前には肢体型筋ジストロフィーとの鑑別が困難であった。しかし、スリーニングでおこなった骨格筋MRIの脂肪抑制画像において、大腿内転筋群に比較的限局する高信号域をみとめ、炎症性の病態も考慮されたことが筋病理診断をおこなう契機となった。本症における画像的検討は、骨格筋CTにおける筋萎縮の部位や程度を評価しているものが散見されるのみで、骨格筋MRI所見についての報告はない。本例のように、骨格筋MRIは進行性筋ジストロフィーとの鑑別が必要となる慢性型抗SRP抗体陽性ミオパチーにおける診断の一助となる可能性がある。脂肪抑制画像

をもちいたMRIでの高信号域は、一般に炎症と浮腫を反映しているものと筋炎においては考えられているが¹³⁾、本例で見られた異常信号域の分布が特徴的な所見であるか否かについては不明であり、本症における骨格筋MRIの特徴についてはさらなる検討が必要である。

壊死性ミオパチーの筋病理所見では、多数の壊死・再生線維をみとめるが、その頻度の割に炎症細胞浸潤に乏しいという特徴がある。炎症細胞をみとめてもその多くは壊死線維を処理するマクロファージであり、リンパ球の集簇をみることは少ないとされる。また、炎症性筋疾患では非壊死筋線維細胞膜上のMHC-class I抗原の発現亢進を広範囲にみとめることが特徴であるが¹⁴⁾、本症では多数の壊死再生線維をみとめるにもかかわらず、MHC-class I抗原の発現亢進はみとめなにか乏しいことも特徴と考えられている。このような筋病理像の違いから、本症は炎症性筋疾患とは別の病態として捉えるべきとも考えられている⁹⁾。

治療に関しては、いずれの報告でも副腎皮質ステロイドが使用されているが、単剤で寛解がえられる症例は少ない^{2)~7)9)}。副腎皮質ステロイドに反応する例であってもステロイド減量にともない再燃する例が多く、しばしば免疫抑制薬の併用が必要であることも指摘されている。一方IVIgは、比較的安全でかつ有効性が期待できるという報告もある⁸⁾。また、難治例においてはrituximabの投与が有効であった報告¹⁵⁾や、血漿交換により筋力の改善がえられた報告¹⁶⁾もみられる。本例も副腎皮質ステロイドの内服により血清CK値は低下したが、筋力や筋萎縮はむしろ進行したため、免疫抑制薬の併用を開始したが、副作用のため中止にいたった。一方、ひき続いてIVIgをおこなった後には血清CK値の正常化、筋力の改善がえられており、免疫療法の適応となりえる本症と遺伝性筋疾患との鑑別の重要性をあらためて認識する必要がある。

結 論

抗SRP抗体陽性ミオパチーの臨床的特徴が症例の蓄積により理解されつつあるが、慢性経過を示す非典型例も存在している。免疫療法の適応となりえる本症と遺伝性筋疾患との鑑別はあらゆる年齢において考慮されるべきであり、骨格筋MRIは両者を鑑別する糸口の一つになる可能性が期待される。

本報告の要旨は第55回日本神経学会学術大会にて発表した。

謝辞：筋病理診断について御指導いただきました東京大学医学部附属病院神経内科 清水潤先生に深謝申し上げます。

※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) Walter P, Ibrahim I, Blobel G, et al. Translocation of proteins across the endoplasmic reticulum. Signal recognition protein (SRP) binds to in vitro assembled polysomes synthesizing secretory protein. *J Cell Biol* 1981;91:545-561.
- 2) Targoff IN, Johnson AE, Miller FW. Antibody to signal recognition particle in polymyositis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1361-1370.
- 3) Love LA, Leff RL, Fraser DD, et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine* 1991;70:360-374.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) Hengstman GJ, ter Laak HJ, Vree Egberts WT, et al. Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotizing myopathy. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1635-1638.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) Suzuki S, Hayashi Y, Kuwana M, et al. Myopathy associated with antibodies to signal recognition particle: disease progression and neurological outcome. *Arch Neurol* 2012;69:728-732.
- 10) Liang C, Needham M. Necrotizing autoimmune myopathy. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:612-619.
- 11) Ellis E, Ann Tan J, Lester S, et al. Necrotizing myopathy: clinicoserologic associations. *Muscle Nerve* 2012;45:189-194.
- 12) 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.
- 13) 三輪道然, 中村由紀, 長坂高村ら. 筋萎縮が頸筋と上肢帯にほぼ限局して認められた抗SRP陽性多発筋炎の1例. *臨床神経* 2012;52:234-238.
- 14) Schedel H, Reimers CD, Vogl T, et al. Muscle edema in MR imaging of neuromuscular diseases. *Acta Radiol* 1995;36:228-232.
- 15) Vincze M, Danko K. Idiopathic inflammatory myopathies. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012;26:25-45.
- 16) 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). *Neuromuscle Disord* 2006;16:334-336.

Abstract**A case of chronic myopathy associated with an antibody to signal recognition particle (SRP) following long-term asymptomatic hypercreatinemia**

Kazuhiro Itaya, M.D., Ph.D.¹⁾, Manabu Inoue, M.D., Ph.D.¹⁾, Hiroaki Iwanami, M.D., Ph.D.¹⁾, Youhei Oonaka, M.D., Ph.D.²⁾, Takahiro Jimi, M.D., Ph.D.¹⁾³⁾ and Hiroo Ichikawa, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Showa University Fujigaoka Hospital

²⁾Department of Neurology, Showa University Koutoutoyosu Hospital

³⁾Department of Neurology, Machida Keisen Hospital

A 65-year-old man first visited our hospital due to hypercreatinemia (hyperCKemia) (669 IU/l) 12 years ago at age 53. At that time, he had normal muscle strength without other neurological deficits, electromyography (EMG) was normal, and a muscle biopsy obtained from the biceps brachii was intact in routine histochemical studies. These findings led to a diagnosis of idiopathic hyperCKemia that lasted for over a decade. At age 65, the patient became aware of muscle weakness and serum CK was elevated to 4,846 IU/l. Neurological examination revealed very mild atrophy in both thighs, proximal muscle weakness in the left upper and right lower limbs without myalgia, grasping pain, joint pain, and skin lesions. A typical myogenic pattern was detected on EMG exclusively in proximal limb muscles, and fat-suppressed MRI showed high intensity signal areas in adductor magnus muscles. The clinical diagnosis was limb-girdle muscular dystrophy, but MRI findings suggestive of an inflammatory process prompted us to perform muscle biopsy at the rectus femoris. The pathology had characteristic features of necrotizing myopathy containing necrotic and regenerating fibers without prominent inflammatory cell infiltration. Serum anti-signal recognition particle (SRP) antibodies were found to be positive and the final diagnosis was anti-SRP antibody myopathy. Muscle weakness progressed slowly despite therapy with oral corticosteroids. Addition of intravenous high-dose immunoglobulin therapy led to an apparent improvement of muscle weakness in parallel with lowering of the serum CK level. In those who were thought to be idiopathic hyperCKemia or hereditary muscle disorders, potential immunotherapy-effective group does exist. We suggest considering such cases including anti-SRP antibody myopathy during diagnosis, and non-invasive MRI study may be useful to differentiate immunotherapy-effective group from hereditary muscle disorders.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2015;55:254-258)

Key words: necrotizing myopathy, autoantibody, signal recognition particle, asymptomatic hypercreatinemia, skeletal muscle magnetic resonance imaging
