

## 診断未確定慢性ミオパチーにおける 壊死性ミオパチー関連抗体スクリーニング

久留 聡<sup>1)\*</sup> 鈴木 重明<sup>2)</sup> 尾方 克久<sup>3)</sup> 小林 道雄<sup>4)</sup>  
石田 千穂<sup>5)</sup> 渡辺 千種<sup>6)</sup> 松村 剛<sup>7)</sup>

要旨：診断未確定慢性ミオパチーを対象に抗 signal recognition particle (SRP) 抗体および抗 HMG-CoA 還元酵素 (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase; HMGCR) 抗体のスクリーニングを行った。対象 42 例のうち抗 SRP 抗体陽性 2 例、抗 HMGCR 抗体陽性 2 例であった。抗 SRP 抗体陽性例は、嚥下障害を示し、血清クレアチンキナーゼは 3,000 IU//以上と著明高値であった。抗 HMGCR 抗体陽性例は高齢発症で筋障害は軽度であった。慢性ミオパチーの中には免疫介在性壊死性ミオパチーが含まれる可能性があり抗 SRP 抗体、抗 HMGCR 抗体を測定する価値がある。

(臨床神経 2017;57:562-566)

Key words：抗 SRP 抗体、抗 HMGCR 抗体、慢性ミオパチー、免疫介在性壊死性ミオパチー

### はじめに

慢性経過をとるミオパチーには多様な疾患があり、診断に苦慮することも多い。その中でも、治療可能な疾患を見逃さず早期に診断することが極めて重要である。近年、分類不能の肢帯型筋ジストロフィー (limb girdle muscular dystrophy; LGMD) とされている症例の中に、治療可能な遅発性 Pompe 病が存在することが報告されている<sup>1)</sup>。これと同様に、免疫介在性炎症性筋疾患も分類不能 LGMD や未診断の慢性ミオパチーの中に含まれている可能性は否定できない。しかしながら、これまでこの点について必ずしも十分な検討はなされていなかった。近年、免疫介在性壊死性ミオパチーに関連する抗体として抗 signal recognition particle (SRP) 抗体および抗 HMG-CoA 還元酵素 (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase; HMGCR) 抗体が注目されている<sup>2)3)</sup>。本邦では、両抗体の測定法は慶應義塾大学のグループによって確立され、感度・特異度が高いことが示されている<sup>2)4)5)</sup>。今回われわれは、国立病院機構の筋ジストロフィー病棟を有する施設において、診断未確定の慢性ミオパチーを対象に両抗体のスクリーニングを実施し、壊死性ミオパチーの頻度および鑑別点について検討した。

### 方 法

参加 6 施設 (国立病院機構あきた病院、国立病院機構東埼玉病院、国立病院機構鈴鹿病院、国立病院機構医王病院、国立病院機構刀根山病院、国立病院機構広島西医療センター) において以下の基準を満たす症例を対象とした。

1. 臨床的に筋原性疾患と診断されている
2. 遺伝子診断未確定あるいは未施行
3. 明らかな家族歴を有さない
4. 発症から 1 年以上経過
5. 年齢制限はない

研究期間は 2013 年 9 月～2016 年 3 月である。

抗 SRP 抗体は RNA 免疫沈降法で、抗 HMGCR 抗体は enzyme-linked immune-sorbent assay (ELISA) 法で、いずれも慶應義塾大学神経内科において測定した。年齢、性別、暫定臨床診断名、発症年齢、初発症状、臨床症候、血清クレアチンキナーゼ (creatinase; CK) 値、薬剤服用歴、膠原病、悪性腫瘍合併の有無、筋病理所見、人工呼吸療法の有無、歩行不能年齢を抗体陽性例と陰性例とで比較した。

対象者には研究の内容について十分な説明を行い、書面にて同意を得た。本研究は国立病院機構鈴鹿病院の倫理審査委

\*Corresponding author: 国立病院機構鈴鹿病院神経内科 [〒 513-8501 三重県鈴鹿市加佐登三丁目 2-1]

<sup>1)</sup> 国立病院機構鈴鹿病院神経内科

<sup>2)</sup> 慶應義塾大学医学部神経内科

<sup>3)</sup> 国立病院機構東埼玉病院神経内科

<sup>4)</sup> 国立病院機構あきた病院神経内科

<sup>5)</sup> 国立病院機構医王病院神経内科

<sup>6)</sup> 国立病院機構広島西医療センター神経内科

<sup>7)</sup> 国立病院機構刀根山病院神経内科

(Received June 15, 2017; Accepted July 24, 2017; Published online in J-STAGE on September 28, 2017)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001075

Table 1 Tentative diagnosis.

	Total	SRP (+)	HMGCR (+)
Limb-girdle muscular dystrophy	28	2	0
Facioscapulohumeral muscular dystrophy	4	0	0
Congenital myopathy	4	0	0
Hyper CKemia	1	0	0
Chronic myopathy of unknown etiology	1	0	1
Drug-induced myopathy	1	0	1
Congenital muscular dystrophy	1	0	0
Mitochondrial myopathy	1	0	0
Myopathy with joint contracture	1	0	0

SRP, signal recognition particle; HMGCR, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase.

員会で承認された(承認番号 14-01, 承認日 2014 年 7 月 15 日).

## 結 果

6 施設から 42 症例 (男性 21 例, 女性 21 例) が本研究に登録された。発症年齢は 0~67 歳 (平均 52.0 ± 21.6 歳), 罹病期間は 23.1 ± 17.3 年 (1~68 年) であった。暫定診断名は LGMD が 28 例と多く, 以下顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー 4 例, 先天性ミオパチー 4 例など様々であった (Table 1)。

抗 SRP 抗体陽性の症例が 2 例 (4.7%), 抗 HMGCR 抗体陽性症例が 2 例 (4.7%) であり, いずれも女性であった。両抗体の重複陽性例は無かった。発症から診断 (抗体陽性判明) までの年数は平均 11.3 年 (4~23) であった。抗 HMGCR 抗体陽性の 2 例はいずれもスタチンの服用歴はなかった (Table 2)。

抗体陽性症例の概要は以下の通りである。

### 症例 1 抗 SRP 抗体陽性例, 29 歳女性

臨床診断: LGMD

24 歳時にベッドから起き上がりにくいことに気付いた。以降頸部および四肢近位筋の筋力低下が緩徐に進行した。軽度の嚥下障害を伴った。呼吸障害, 心筋障害はなく, 筋痛を認めなかった。血清 CK は 5,063 IU/l と著明高値であった。診断確定後の骨格筋 MRI では全般に筋萎縮がみられ, T<sub>2</sub>STIR では主に外側広筋, 大腿直筋, 大内転筋に高信号領域が認められた (Fig. 1)。また診断確定後の聴取によりレイノー症状があることが判明した。治療としては, 発症半年の時点で前医で試験的にステロイド剤を投与されたが効果は明らかではなかった。投与量など詳細は不明である。転医後にステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン 1,000 mg 静注, 3 日間) を 2 クール, ハーフパルス療法 (メチルプレドニゾロン 500 mg 静注, 3 日間) を 1 クール施行し, その後プレドニゾロン 60 mg/日の経口投与を開始し以降漸減した。1 クール目のパルス療法後, MMT に明らかな変化はないもののベッドからの起き上がりがスムーズとなり, 缶コーヒーのプルトップを開けやすくなるなど ADL に改善がみられた。嚥下障害も軽快し, 嚥下造影でみられていた喉頭侵入, 咽頭残留は 1 か月後

の再検で消失した。治療後 2 か月で血清 CK が 4,633 IU/l から 227 IU/l へと著明に改善し, 肺機能は FVC 1,920 ml, %FVC 63.4% から FVC 2,340 ml, %FVC 77.2% へと改善した。

### 症例 2 抗 SRP 抗体陽性例, 59 歳女性

臨床診断: LGMD

46 歳時に下肢筋力低下で発症し, 以降頸部および四肢近位筋の筋力低下が緩徐に進行した。軽度の嚥下障害を伴った。呼吸障害, 心筋障害はなく, 筋痛を認めなかった。血清 CK は 3,201 IU/l と高値であった。治療は, ステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン 1,000 mg 静注, 3 日間) 施行後, プレドニゾロン 45 mg/日の経口投与を開始し以降漸減した。治療開始後嚥下障害がまず軽快し, 四肢の筋力は徐々に改善し, 2 週間には椅子からの立ち上がり以前より楽にできるようになった。血清 CK は 3,201 IU/l と高値であったものが 3 か月で正常化した。その後経過観察中に間質性肺炎を併発した。

### 症例 3 抗 HMGCR 抗体陽性例, 74 歳, 女性<sup>6)</sup>

臨床診断: 原因不明の慢性ミオパチー

両親は血族婚で, スタチン系薬剤内服歴はない。52 歳時に偶然血清 CK 高値 (2,604 IU/l) が判明, 身体所見ではごく軽度の頸部・腰帯筋力低下を認めるのみであった。57 歳から起立動作や階段歩行に苦勞するようになり, 生検筋病理所見から筋炎を疑われ, ステロイド内服療法が行われた。しかし, CK が低下したのみで筋力低下に無効かつ不眠等の副作用が生じたためステロイドは中止され, 以後は原因不明の慢性ミオパチーとして 17 年間経過観察された。59 歳からときに嚥下困難を自覚, 69 歳から上肢挙上が弱くなった。59 歳から唾液減少や眼球乾燥を自覚し, 72 歳でシェーグレン症候群と診断。経過を通じて筋痛の自覚はなく, 血清 CK 値は 1,500~6,000 IU/l を推移し, 呼吸と心臓の障害はなかった。診断確定後に免疫グロブリン静注療法を 5 日間 1 コース行ったところ, 治療前に 250 m であった 6 分間歩行距離が治療 4 か月後まで 280 m と改善し, また同時期まで嚥下の改善を自覚した。治療前に 823 IU/l であった血清 CK は, 治療 2 か月後に 386 IU/l まで低下したが, その後は治療前の水準へ漸増した。

Table 2 Clinical characteristic of patients with or without anti-SRP, anti-HMGCR antibody.

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Patients without anti-SRP, anti-HMGCR antibody (n = 38)
Sex	female	female	female	female	M:F 21:17
Age at entry	29	59	74	68	51.9 ± 21.6
Age at onset	24	46	52	64	27.5 ± 20.6
Diagnosis	LGMD	LGMD	Chronic myopathy of unknown etiology	Drug-induced myopathy	
Anti-SRP antibody	+	+	-	-	0 (0%)
Anti-HMGCR antibody	-	-	+	+	0 (0%)
Risk factor					
Exposure to statin	-	-	-	-	0 (0%)
Malignancy	-	-	-	-	3 (7.9%)
Collagen disease	-	-	Sjögren syndrome	-	1 (2.6%)
Muscular symptoms					
Laterality	-	-	-	-	1 (2.6%)
Neck involvement	+	-	+	-	20 (52.6%)
Scapular winging	-	-	-	-	6 (16.7%)
Dysarthria	-	+	-	-	2 (5.3%)
Dysphagia	+	+	-	-	3 (7.9%)
Facial involvement	-	-	-	-	7 (18.4%)
Cardiac involvement	-	-	-	-	6 (15.8%)
Respiratory involvement	-	-	-	-	3 (8.1%)
Tube feeding	-	-	-	-	1 (2.6%)
Hyporeflexia	-	-	+	-	26 (72.2%)
Myalgia	-	-	-	+	7 (18.4%)
Extramuscular symptoms					
Pyrexia	-	-	-	-	1 (2.6%)
Skin rash	-	-	-	-	0 (0%)
Arthritis	-	-	-	-	2 (5.3%)
Raynaud's phenomenon	+	-	-	-	1 (2.6%)
Interstitial pneumonia	-	+	-	-	1 (2.6%)
Laboratory findings					
CK (IU/l)	5,063	3,201	1,567	1,147	808.9 ± 1,380
antinuclear antibody	-	-	-	-	1 (4.2%)

SRP, signal recognition particle; HMGCR, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase; LGMD, limb girdle muscular dystrophy; CK, creatine kinase.

症例 4 抗 HMGCR 抗体陽性例, 69 歳女性

臨床診断: 薬剤性ミオパチーの疑い

64 歳時に脂肪肝・高脂血症に対してエゼチミブ投与を開始した。筋痛等の自覚症状はなかったが, 66 歳時に血清 CK 値が 1,000 IU/l 以上であることを発見され, 再検査でも高値が続くために精査を行った。神経学所見は筋力低下なく筋痛も認めなかった。心機能・呼吸機能, 骨格筋 CT, 下肢 MRI, 針筋電図等に明らかな異常は無かった。エゼチミブ中止後も血清 CK 値は 1,000 IU/l 以上を継続, 68 歳から重いものを持った後に筋痛が見られるようになった。

抗 SRP 抗体価は症例 1 のみ測定し, 2.3 IU/ml (カットオフ値は 1.0) であった。

筋生検は SRP 抗体陽性群の 2 例, 抗 HMGCR 抗体陽性群のうち 1 例 (症例 3) で施行され, いずれも筋線維の大小不同,

内在核線維の増加, 壊死再生線維の散在が認められるが, 炎症細胞浸潤はみられなかった。症例 1 では, 大部分の筋線維が HLA-class I 陽性であった。他の 2 例は HLA-class I に対する免疫染色は行われていない。

なお, 抗体陰性例のうち LGMD と診断されていた 18 歳男性は Pompe 病であることが後に判明した。

## 考 察

診断未確定の慢性ミオパチー患者 42 例に対して免疫介在性壊死性ミオパチー関連抗体のスクリーニングを行い, 抗 SRP 抗体, 抗 HMGCR 抗体が陽性であったのはそれぞれ 2 例ずつ (4.7%) で, 全例女性であった。

国立病院機構の筋ジストロフィー病棟は, 慢性に経過した

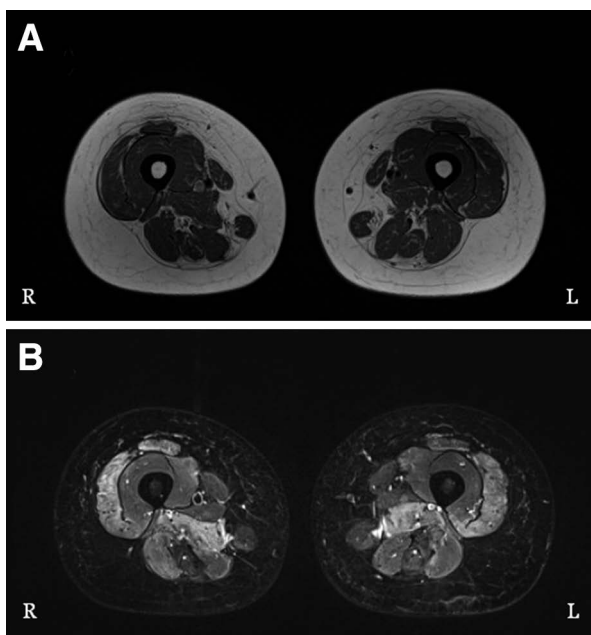


Fig. 1 Thigh MRI of case 1.

MRI shows high signal lesion in the vastus lateralis, the rectus femoris and the adductor magnus muscles in  $T_2$  STIR image. (A)  $T_1$ -weighted-image (Axial view, 1.5 T; TR, 600 ms, TE, 9.10 ms). (B)  $T_2$  STIR image (Axial view, 1.5 T; TR, 5,000 ms, TE, 62 ms).

多数の筋疾患症例の診療に携わっている。その中には様々な理由で確定的な診断に至らずに経過を観察している症例が少なくない。長年の分子遺伝学的研究により、多くの遺伝性筋疾患が遺伝子解析による確定診断が可能となったが、非典型例や症例数の少ない病型においては診断に難渋することが多い。一方、炎症性筋疾患の中には慢性進行性の経過を取り筋ジストロフィー類似の臨床像を呈する症例が報告されている。逆に、筋病理で軽度の炎症細胞浸潤がみられ筋炎と診断されていた筋ジストロフィーの症例も認められる。このように、両者の鑑別が不十分な場合には、治療開始の遅延や、不要な治療が施行されるリスクがあるため、早期診断と精度の向上が求められる。

抗 SRP 抗体陽性ミオパチーは多彩な臨床像を呈することが知られており、大きく亜急性型と慢性型に分けられるが、慢性型の中には LGMD や顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー類似の臨床像を例が存在することが報告されている<sup>7)</sup>。今回抗 SRP 抗体陽性例の暫定臨床診断はいずれも LGMD とされていた。臨床症状では嚥下障害を伴い、CK は著明高値を呈し、筋痛は認めなかった。筋外症状としてレイノー症状、間質性肺炎が認められた。既報告では“慢性型”は若年発症で、筋外症状を認めないことを特徴としていた。本研究の結果から、より幅広い臨床像を呈する可能性があり、今後さらに症例を蓄積し、“慢性型”の特徴を明らかにしていく必要がある。

一方、抗 HMGCR 抗体は、スタチン誘発性ミオパチーに関

連する自己抗体として 2011 年に Mammen らにより同定された<sup>8)</sup>。以降、抗 HMGCR 抗体陽性ミオパチーの臨床像が各国から報告されているが、このうち慢性に進行する症例の比率は 13~70% と幅がみられる<sup>4)8)~12)</sup>。本研究において抗 HMGCR 抗体陽性例の暫定的臨床診断は高 CK 血症および薬剤性ミオパチーであった。2 例ともスタチン服用歴はなく、発症年齢は 52 歳と 64 歳と比較的高齢であった。既報告では CK は著明高値のことが多いが、本研究では 1,567, 1,147 IU/l と中等度の上昇であった。筋痛は既報告では 0~70% に認めるとされるが、本研究では 2 例中 1 例に認められた。1 例でシェーグレン症候群を合併していたが、調べ得た範囲では、シェーグレン症候群の合併例は報告されておらず、この例が単なる偶発的合併例であるかどうか検討を要する。また、癌の合併が抗 HMGCR 抗体陽性ミオパチーの危険因子であると最近報告されているが<sup>13)</sup>、本研究では陽性例に癌の合併は認めなかった。

本研究開始時は、国内で抗 SRP 抗体の意義が認識され始め、同抗体の測定が普及しつつあり、既に国立病院機構病院内でも未診断慢性ミオパチー患者における本抗体のスクリーニングがある程度進んでいたと推測される。本抗体測定済みの患者は研究対象に入っておらず、やや過小評価している可能性は否定できない。

本研究の結果は慢性ミオパチーの中にも少数ながら免疫介在性壊死性ミオパチーが含まれる可能性を示している。未診断慢性ミオパチーの中に、治療可能な Pompe 病や免疫介在性壊死性ミオパチーなど治療可能な疾患が 1 程度含まれることを常に念頭に置いて診療にあたるべきであることを強調したい。本研究の 4 例も治療可能な疾患ながら確定診断が遅延した症例である。その要因として、レイノー現象があったにも関わらず見落とされていたこと、筋病理で HLA-class I, 補体 C5b-9 に対する免疫染色など検索が不十分であったこと、スタチンの服用歴がなかったこと、確定前にもステロイド治療がなされていたものの効果がないと判断されたことが挙げられる。慢性経過のミオパチーにおいては、一度下した診断を再検証するのは決して容易ではないが、治療可能な疾患が完全に除外できないのであれば、再度病歴や臨床所見を見直した上で、自己抗体測定や再生検を含めた検索を行い、診断的治療の方法や治療効果判定法を慎重に選択して診断確定に努力すべきであるとする。なかでも抗 SRP 抗体、抗 HMGCR 抗体の測定は鑑別診断において極めて有用であり、とくに CK 著明高値例、嚥下障害を呈する例では抗 SRP 抗体関連ミオパチーを鑑別すべきであると考えられた。

※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) Preisler N, Lukacs Z, Vinge L, et al. Late-onset Pompe disease is prevalent in unclassified limb-girdle muscular dystrophies. *Mol Genet Metab* 2013;110:287-289.



- 2) Watanabe Y, Uruha A, Suzuki S, et al. Clinical features and prognosis in anti-SRP and anti-HMGCR necrotizing myopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:1038-1044.
- 3) Suzuki S, Nishikawa A, Kuwana M, et al. Inflammatory myopathy with anti-signal recognition particle antibodies: case series of 100 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:61.
- 4) Watanabe Y, Suzuki S, Nishimura H, et al. Statins and myotoxic effects associated with anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase autoantibodies: an observational study in Japan. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e416.
- 5) 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.
- 6) 岡山公宣, 谷田部可奈, 門間一成ら. 約 25 年にわたる緩徐進行性の筋力低下と嚥下障害を呈した抗 HMGCR 抗体陽性壊死性ミオパチーの 74 歳女性例(会). *臨床神経* 2016;56:216.
- 7) 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.
- 8) Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, et al. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum* 2011;63:713-721.
- 9) Allenbach Y, Drouot L, Rigolet A, et al. Anti-HMGCR autoantibodies in European patients with autoimmune necrotizing myopathies: inconstant exposure to statin. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:150-157.
- 10) Ramanathan S, Langguth D, Hardy TA, et al. Clinical course and treatment of anti-HMGCR antibody-associated necrotizing autoimmune myopathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2:e96.
- 11) Liang WC, Uruha A, Suzuki S, et al. Pediatric necrotizing myopathy associated with anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase antibodies. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:287-293.
- 12) Ge Y, Lu X, Peng Q, et al. Clinical Characteristics of anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase antibodies in chinese patients with idiopathic inflammatory myopathies. *PLoS One* 2015;10:e0141616.
- 13) Kadoya M, Hida A, Hashimoto Maeda M, et al. Cancer association as a risk factor for anti-HMGCR antibody-positive myopathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016;3:e290.

### Abstract

#### Screening of autoantibodies associated with necrotizing myopathy among undiagnosed chronic myopathy

Satoshi Kuru, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Shigeaki Suzuki, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup>, Katsuhisa Ogata, M.D., Ph.D.<sup>3)</sup>, Michio Kobayashi, M.D., Ph.D.<sup>4)</sup>, Chiho Ishida, M.D., Ph.D.<sup>5)</sup>, Chigusa Watanabe, M.D., Ph.D.<sup>6)</sup> and Tsuyoshi Matsumura, M.D., Ph.D.<sup>7)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, National Hospital Organization Suzuka Hospital

<sup>2)</sup>Department of Neurology, Keio University School of Medicine

<sup>3)</sup>Department of Neurology, National Hospital Organization Higashisaitama Hospital

<sup>4)</sup>Department of Neurology, National Hospital Organization Akita Hospital

<sup>5)</sup>Department of Neurology, National Hospital Organization Iou Hospital

<sup>6)</sup>Department of Neurology, National Hospital Organization Hiroshima-Nishi Medical Center

<sup>7)</sup>Department of Neurology, National Hospital Organization Toneyama Hospital

We screened anti-signal recognition particle (SRP) and anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (HMGCR) antibodies among 42 patients who had undiagnosed chronic myopathy from six national hospitals. Anti-SRP and anti-HMGCR antibodies were determined by RNA immunoprecipitation and enzyme-linked immune-sorbent assay (ELISA), respectively. We identified two patients with anti-SRP antibodies (4.7%) and, two with anti-HMGCR antibodies (4.7%). Both of anti-SRP-positive patients showed dysphagia with a high level of creatine kinase. Anti-HMGCR antibodies were associated with mild muscle weakness with a relatively late disease onset. Our study suggests the importance of autoantibody testing among undiagnosed chronic myopathy.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2017;57:562-566)

**Key words:** anti-SRP antibody, anti-HMGCR antibody, chronic myopathy, immune-mediated necrotizing myopathy