

## 抗Ku抗体陽性で髄液中の蛋白高値を伴った抗SRP抗体陽性ミオパチーの一例：臨床病理学的検討

野村 太一<sup>1)</sup>，矢口 裕章<sup>1)</sup>，辻 隆裕<sup>2)</sup>，水戸 泰紀<sup>1)</sup>，田島 康敬<sup>1)</sup>

### 要 旨

抗SRP抗体陽性壊死性ミオパチーは、炎症性ミオパチーの中でもその治療反応性や病理組織像が特異的であり近年注目されている疾患である。今回我々は当院での48歳男性例をはじめて見出し、その臨床症状、病理学的所見に検討を加え報告する。患者は48歳の男性で、半年前から歩行困難を自覚していた。症状の進行があり、階段が昇り難く、転倒も繰り返すようになり当科を初診した。初診時、神経学的に頸筋と四肢近位筋優位の筋力低下を認め、Gowers徴候が陽性であった。深部腱反射は正常であり、筋把握痛も認めなかった。血液生化学的検査では炎症反応は陰性であるが、クレアチンキナーゼ(CK)、アルドラーゼ(ALD)の著明な上昇を認めた。筋MRIでは大腿にT2強調像での高信号域を認め、その一部はガドリニウム造影効果を伴っていた。針筋電図検査では筋原性変化と神経原性変化の混在を認めた。筋炎特異的抗体では抗SRP抗体と抗Ku抗体が陽性であった。また興味あることに髄液検査では蛋白の高値を認めた。筋病理組織学的検査では、CD68陽性のマクロファージの浸潤を認めるものの、リンパ球浸潤には乏しく、壊死、変性所見が主体であった。以上の結果から抗SRP抗体陽性壊死性ミオパチーと診断しステロイドパルス治療、さらには免疫グロブリン大量投与療法を行った。これらの治療によりCK、ALD値は低下したが、筋萎縮の進行があり、筋力の回復は遷延していた。

キーワード：炎症性ミオパチー、抗SRP抗体、MRI

### はじめに

自己免疫学的機序により発症する炎症性ミオパチーは多彩な病態や臨床症状、異なった治療反応性などを呈する。また、近年の炎症性ミオパチーに対する病因解明の進歩により様々な筋特異的自己抗体が明らかにされている。中でも抗signal recognition particle (SRP) 抗体は、この抗体が陽性である壊死性ミオパチーが、その特異的組織学的特徴、あるいは各種薬剤についての治療抵抗性を示すことが多いことなどから特に注目を集

めている疾患である<sup>1)~3)</sup>。今回我々は当院において、初めてこの抗SRP抗体陽性ミオパチーを診断、治療する機会があり、その組織学的特徴、臨床症状、治療効果について検討を加え報告する。

### 症 例

患者：48歳 男性  
主訴：四肢の脱力、歩行困難  
家族歴：特記事項なし  
既往歴：痛風、アトピー性皮膚炎  
現病歴：6ヶ月ほど前より誘因なく下肢の脱力感が出現し歩きにくさが加わり徐々に進行した。階

1) 市立札幌病院 神経内科

2) 同 病理診断科

段も上りにくくなり転倒も繰り返すようになったため他院整形外科を受診し紹介され当科を初診した。なおこの間体重が約20kg減少していた。

一般理学的所見：身長183cm、体重79kg 血圧136/78mmHg 脈拍72/分 不整なし 胸腹部に特記事項なし

神経学的所見：意識清明、脳神経系 小脳系、感覚系に異常なし。深部腱反射は正常で、病的反射を認めず。頸筋、四肢近位筋優位に両側性の徒手

筋力検査（MMT）で下肢3/5、頸筋4/5、上肢4/5程度の脱力を認めた。Gowers徴候は陽性で、Waddling gaitを認めた。筋把握痛は認めなかった。

検査所見：血液一般、生化学検査ではCRPは陰性であったが、CK、ALDの著明上昇を認めた。抗Jo-1抗体は陰性で通常の検査範囲での自己抗体も陰性であった。後に抗SRP抗体と抗Ku抗体が陽性であることが判明した（表1）。

表1. 代表的な血液、生化学、免疫、髄液検査結果

血液検査所見				髄液検査所見			
AST	169 U/l	WBC	8600 /mm <sup>3</sup>	IgG	12 mg/dl		
ALT	113 U/l	Hgb	15.6 g/dl	微量Alb	995 μg/ml		
LD	959 U/l	Plt	350 × 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	髄液蛋白	115 mg/dl		
TP	8.4 g/dl	TSH	1.21 μU/ml	髄液糖	61 mg/dl		
UN	45 mg/dl	CRP	<0.1 mg/dl	髄液塩素	128 mEq/l		
Cr	0.49 mg/dl	IgG	1961 mg/dl	細胞数	33 /mm <sup>3</sup>		
CK	10269 U/l	抗Jo-1抗体	(-)	IgG index	2.82		
Ald	62.3 U/l	抗RNP抗体	(-)				
HbA1c	5.9 %	抗SRP抗体	(3+)				
HBs抗原	(-)	抗Ku抗体	(3+)				
HCV抗体	(-)						

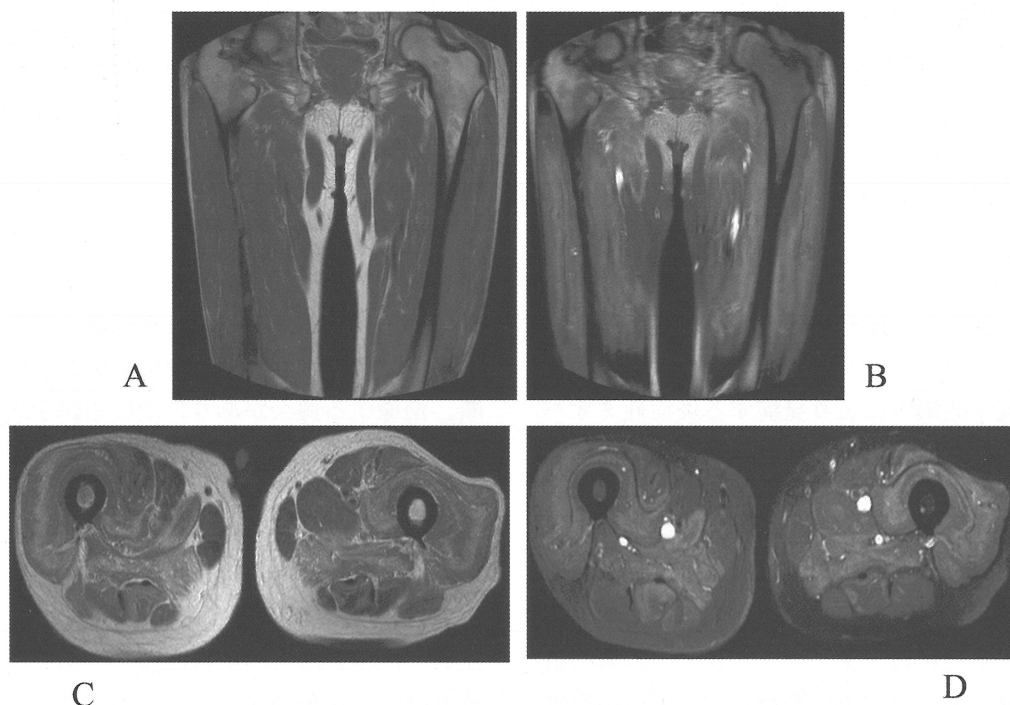


図1. 大腿筋MRI

T2強調像では筋内に高信号変化を認め（C）、T1強調ガドリニウム造影では瀰漫性に造影効果を認めた（A；単純像、B；ガドリニウム造影冠状断、D；ガドリニウム造影軸位像）

画像所見：全身検索では間質性肺炎、悪性腫瘍の合併などは確認されなかった。四肢筋のMRIでは上肢下肢ともに瀰漫性的の変化を認めた。特に大腿部ではT2強調像で高信号変化を認め（図1C）、T1強調像では広範囲にガドリウム造影効果を認めた（図1A, B, D）。脳、脊髄にはMRI画像状の変化は認めなかった。

電気生理学的所見：神経伝導速度検査では特記事項は認めなかった。針筋電図では筋原性変化と神経原性変化の両者を認めた。

髄液検査では蛋白115mg/dl 細胞数  $3/\text{mm}^3$  を認めた。

以上の結果から筋疾患を疑い、その鑑別のためMRIで信号変化の高度な右大腿四頭筋より生検を行った。

病理組織学的所見（図2）：HE染色では筋線

維の大小不同と壊死小型線維、中心核を有する筋線維を認めた（図2A, B）。modified Gomori trichrome染色ではfiber splitting, ragged-red fiberなどを認めなかった（図2C）。NADH-TR染色では筋原線維網の乱れを軽度にとめていたが（図2D）、角化線維あるいは筋線維タイプ群化の所見などは認めなかった。これらの変化は抗SRP抗体陽性壊死性ミオパチーの従来の報告とくわめてよく一致していた。

興味あることに免疫組織学的検索では筋線維の辺縁に集簇する細胞浸潤を認めたが、これらは抗CD68抗体陽性のマクロファージが主体であり（図3A, B）、リンパ球浸潤は比較的乏しかった。わずかに抗CD8抗体陽性、抗CD4抗体陽性のTリンパ球を認めていた（図3C, D）。抗CD20抗体（図3D）は陰性であった。

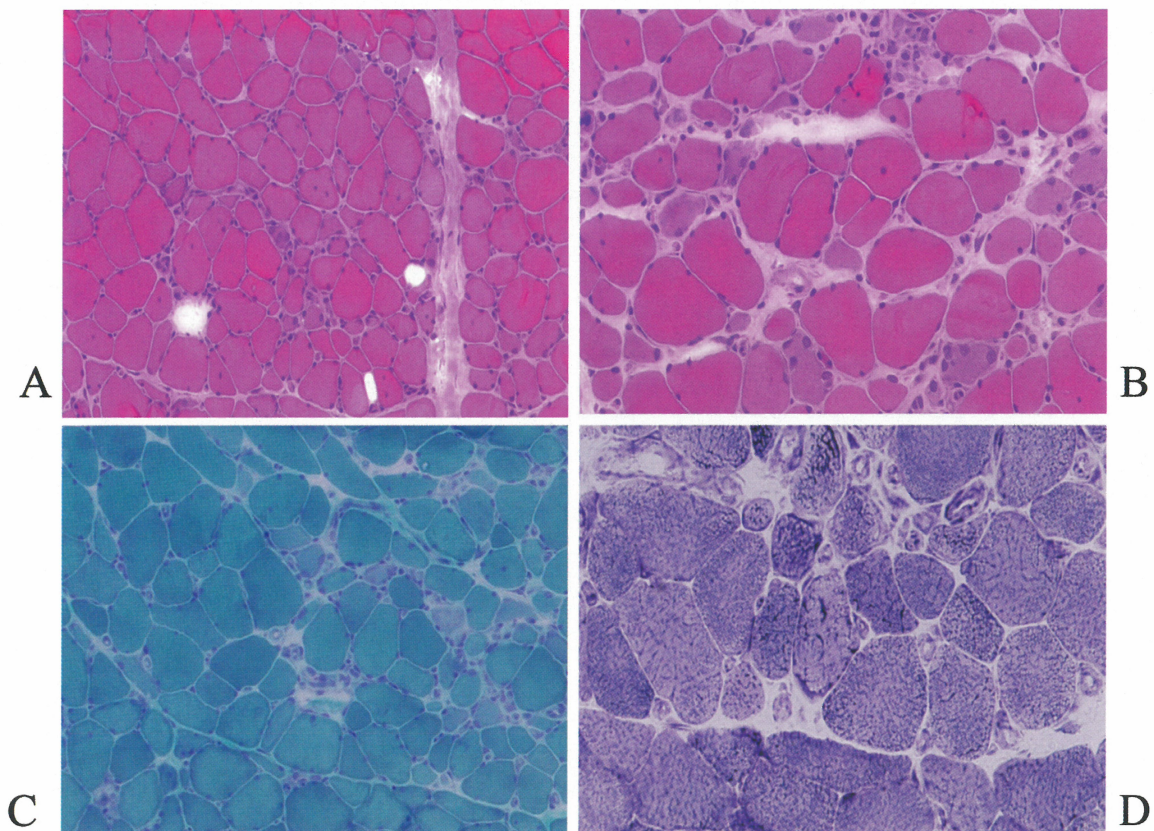


図2. 筋組織病理学的所見

A, B : H.E染色では筋線維の大小不同、小型壊死線維 中心核などを認める。(A ; x100, B ; x200)  
C : modified Gomori trichrome染色ではfiber splitting, ragged -red fiberなどを認めない。(x200)  
D : NADH-TR染色では筋原線維網の乱れを軽度にとめる。(x200)



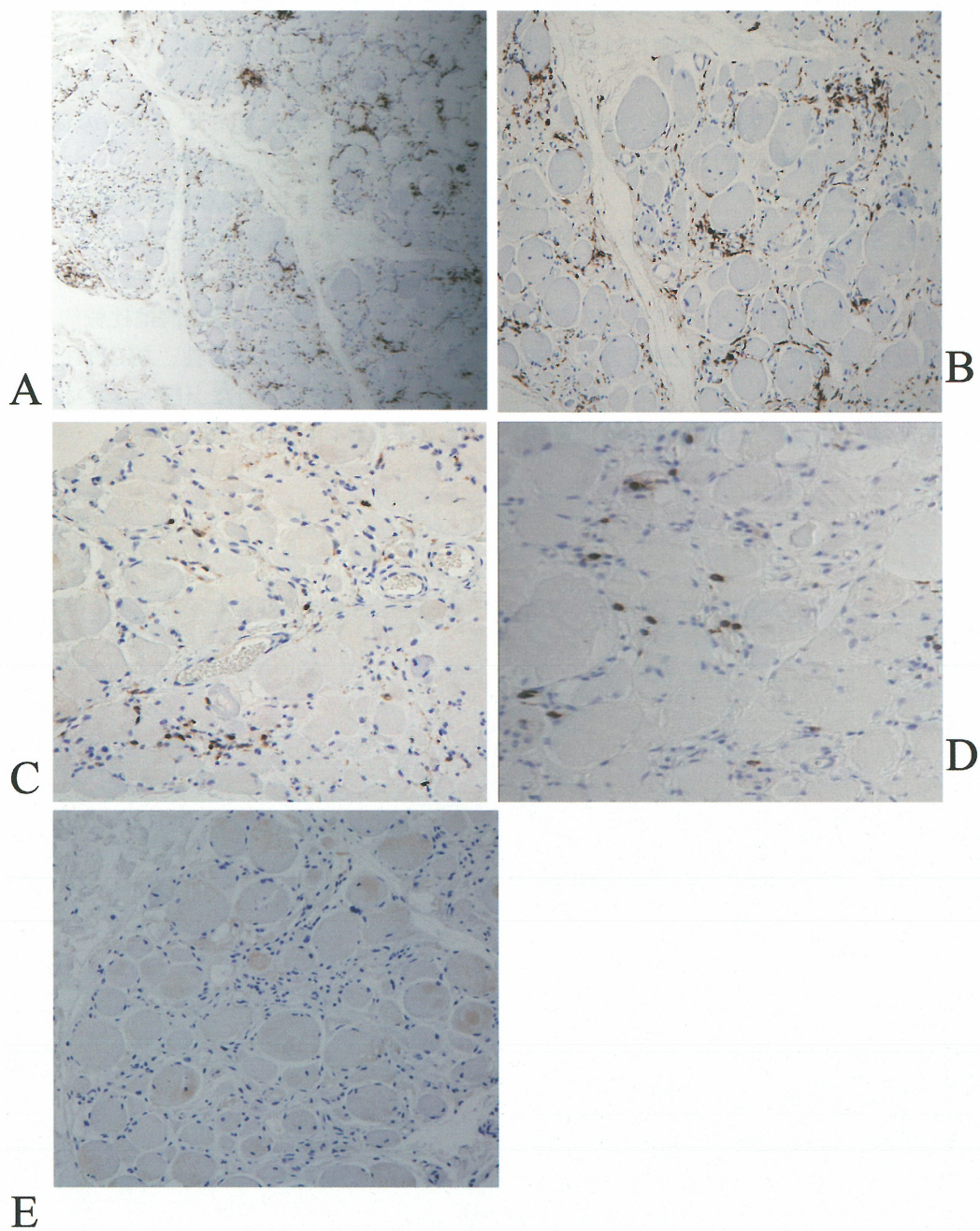


図3. 免疫組織学的所見

- A, B : 抗CD68抗体陽性のマクロファージが広範囲に認められている。(抗CD68抗体による免疫染色. A ; x40, B ; x100)  
 C : 抗CD8抗体陽性のTリンパ球を認める。(抗CD8抗体による免疫染色. x200)  
 D : 抗CD4抗体陽性のTリンパ球を認める。(抗CD4抗体による免疫染色. x200)  
 E : 抗CD20抗体による免疫染色では明らかな陽性所見は得られなかった。(抗CD20抗体による免疫染色. x200)



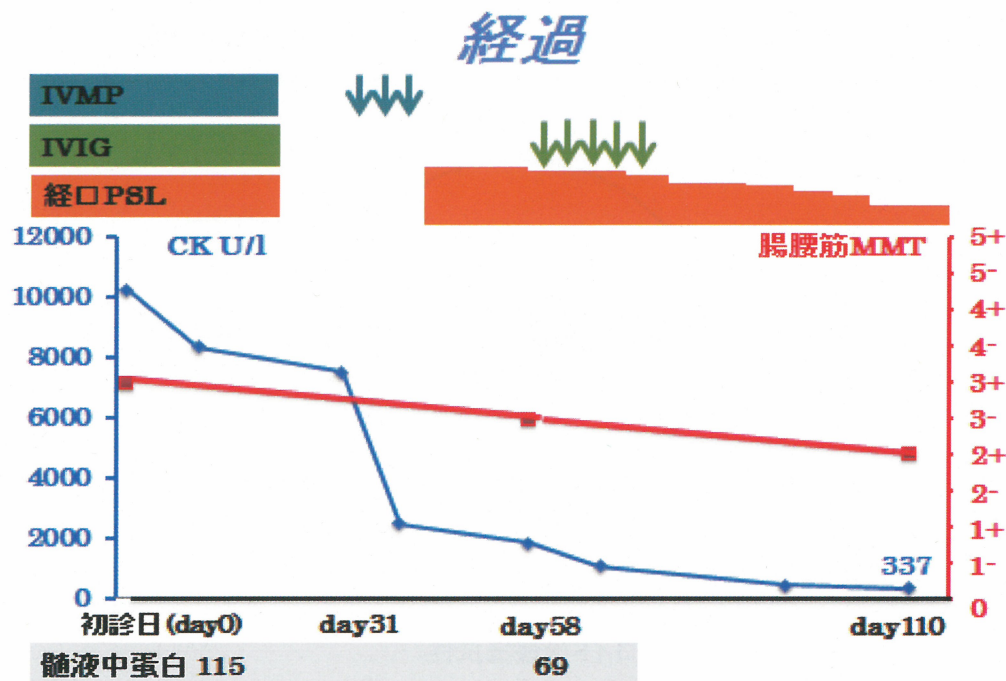


図4. 入院後の経過  
入院後の経過 治療後の筋力、CK値の変化を示した。

#### 入院後の経過 (図4)

以上の検索結果から、抗SRP抗体陽性壊死性ミオパチーと診断し、ステロイドパルス治療（メチルプレドニゾロン1000mg/日 3日間）を行い、その後経口プレドニゾロンを60mgより開始し漸減した。その結果CK、ALDは比較的急速に低下した。しかしながら筋力は回復が遅延し、筋萎縮は進行した。このため免疫グロブリン大量投与（0.4g/kg 5日間）を追加した。これらの治療によりCK、ALDは正常化し症状の進行は抑制されたが筋力の快復は遅延していた。なお、髄液蛋白は治療後に低下していた。

#### 考 案

炎症性ミオパチーはその代表的疾患として多発筋炎、皮膚筋炎、封入体筋炎などが従来よく知られている。封入体筋炎は変性疾患としての位置づけもなされることがあるが、臨床病理学的特徴として多発筋炎ではTリンパ球を主体とする細胞性

免疫機序を介した筋細胞傷害、皮膚筋炎においては補体、Bリンパ球を介した筋細胞傷害などがそれぞれ考えられている。これらは抗Jo-1抗体を代表とする抗aminoacyl-tRNA合成酵素（ARS）抗体陽性の炎症性ミオパチーであり、筋症状以外に間質性肺炎、関節炎、発熱、レイノー症状をとともなうことが多いとされている<sup>4)</sup>。一方で幾つかの新たな筋疾患特異的自己抗体が最近明らかとされているが、中でも抗SRP抗体は臨床的に筋炎と考えられる患者の5-8%程度に陽性とされていた。さらに本抗体が陽性例では壊死性ミオパチーとして特異的な病理組織学的特徴を有し、かつ治療抵抗性を示すこともあり、抗ARS抗体陽性ミオパチーとは異なる新たな疾患概念として抗SRP抗体陽性ミオパチー注目されている<sup>1)-3),5),6)</sup>。さらに抗ARS抗体と抗SRP抗体が同時には検出されない、抗SRP抗体は、抗Ku抗体、抗U1RNP抗体、抗SS/B抗体と重複して陽性になることがあるが、その際でも臨床所見は抗SRP抗体陽性ミオパチーの像を呈するという報告があり<sup>7)</sup>、それぞれの抗体が異なった病態を示す主因となっている可能性

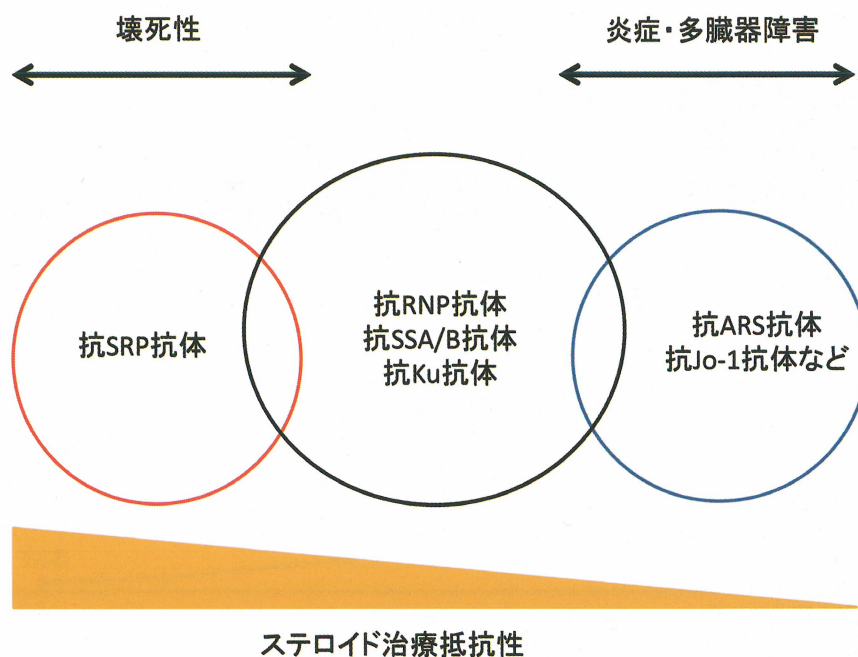


図5. 自己抗体の関与が推察される筋炎の最近の考え方

も考えられている (図5)。

ところでSRPは細胞質低分子RNA結合である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。その機能は粗面小胞体膜表面上で膜蛋白や分泌蛋白のN末シグナル配列を認識し、蛋白輸送のアダプターとして蛋白の分泌を調節すると考えられている<sup>8),9)</sup>。この蛋白に対する抗体が陽性の抗SRP抗体陽性ミオパチーは前述のように、組織病理学的には筋線維の壊死、再生像が特徴的でありリンパ球の細胞浸潤の乏しい壊死性ミオパチーを呈する。臨床、症候学的には比較的若年に、近位筋優位の筋力低下で発症し、重度の筋力低下、筋萎縮、著明な高CK血症を呈し、むしろ筋ジストロフィーに類似した経過を呈する。また筋症状が主体で、皮膚や肺をはじめとする全身病変に乏しく、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る。しかしながら筋症状は重篤であり、ステロイド抵抗性の経過を呈するとされる。我々の症例はこれらの報告にきわめてよく合致していた。Takadaらは抗SRP抗体陽性ミオパチーがステロイド治療に対する抵抗性から38%の例でステロイドに加えて免疫抑制剤や免疫グロブリン大量投与療法が必要であったと

報告している<sup>10)</sup>。またリツキシマブとステロイドの併用が著効を示す報告もあり<sup>11)</sup>、今後我々の症例でも治療について検討が必要であろう。興味あることにこの併用療法では抗SRP抗体価が治療により低下していたことも報告されている。また、我々の症例は治療前に髄液蛋白が上昇しており、いわゆる蛋白細胞解離を認めた。さらに免疫治療後に髄液蛋白は低下していた。一般に髄液中の蛋白上昇は、脱髄性末梢神経障害等で認められるが、本症例では電気生理学的検査においても末梢神経障害は検出されず、また炎症性脱髄性疾患を示唆するような造影MRIでの異常増強像も認めなかった。さらに、我々が検索した範囲内では抗SRP抗体陽性ミオパチーと髄液蛋白異常との関連性に言及した報告を認めなかった。この髄液蛋白の異常結果が抗SRP抗体陽性ミオパチーが他の炎症性ミオパチーと異なる発症機序によることに起因する可能性なども含め、今後は同様の筋疾患においても髄液異常について検索する方針である。さらに筋生検でも他の炎症性ミオパチーとは異なる病理組織学的所見が得られておりこの点についてもさらに検討を加える予定である。



## 結 語

今回我々は当院で初めての抗SRP抗体陽性ミオパチー症例を明らかとした。臨床症状、病理組織学的所見などは従来の報告とよく一致していた。しかしながら今後のあらたな免疫治療法の導入、発症機序に関して髄液蛋白異常との関連性も考慮に入れたさらなる検討が必要である。

## 参考文献

- 1) 鈴木重明：抗SRP抗体陽性ミオパチー。臨床神経 2011；51：961-963
- 2) 鈴木重明：抗SRP抗体陽性ミオパチー (anti-SRP myopathy)：筋炎との相違点 臨床神経 2012；52：1148-1150
- 3) Suzuki S, Yonekawa T, Kuwana M, et al: Clinical and histological findings associated with autoantibodies detected by RNA immunoprecipitation in inflammatory myopathies. J Neuroimmunol. 2014; 15; 274(1-2): 202-208
- 4) Targoff IN: Laboratory testing in the diagnosis and management of idiopathic inflammatory myopathies. Rheum Dis Clin North Am. 2002; 28: 859-890
- 5) 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(4): 420-428
- 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(12): 1635-1638
- 7) Suzuki S, Yonekawa T, Kuwana M, et al: Clinical and histological findings associated with autoantibodies detected by RNA immunoprecipitation in inflammatory myopathies. J Neuroimmunol. 2014; 15; 274(1-2): 202-8
- 8) Walter P, Linqappa VR: Mechanism of protein translocation across the endoplasmic reticulum membrane. Ann. Rev. Cell Biol. 1986; 2: 499-516
- 9) 吉田俊治, 鳥飼勝隆：多発性筋炎における自己抗体 Jpn. J. Clin. Immun. 1991; 14(1): 1-8
- 10) 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(2): 156-164
- 11) 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 (Hoboken). 2010; 62(9): 1328-1334

# A case of anti-SRP myopathy accompanied by anti-Ku antibody and increased level of CSF protein: a clinicopathological investigation

Taichi Nomura<sup>1)</sup>, Hiroaki Yaguchi<sup>1)</sup>, Takahiro Tsuji<sup>2)</sup>, Yasunori Mito<sup>1)</sup>,  
Yasutaka Tajima<sup>1)</sup>

*1) Department of Neurology, Sapporo City General Hospital*

*2) Department of Pathology, Sapporo City General Hospital*

## Summary

In recent years, anti-SRP antibody positive necrotic myopathy, an inflammatory myopathy with characteristic histopathological features and therapeutic response, has received much attention. Here, we report our first experience with this disease in a 48-year old male at our hospital and discuss his clinical symptoms and pathological findings. The patient had experienced difficulty in walking for 6 months. He visited our hospital when symptoms progressed to difficulty climbing stairs and frequent falls. Neurological symptoms at the first visit were loss of muscle strength in the neck and the proximal limb muscles with a positive Gowers' sign. Deep tendon reflexes were normal, and myalgia was not detected. Blood biochemistry results were negative for inflammation, but indicated marked increases in creatinine kinase (CK) and aldolase (ALD). Muscle MRI demonstrated hyperintensity in the thighs on T2 weighted image, with partial gadolinium enhancement. Needle electromyography revealed both myogenic and neurogenic changes. Myositis-specific antibody tests were positive for anti-SRP and anti-Ku antibodies. Additionally, cerebrospinal fluid examination revealed an elevated protein level. Muscle histopathological examination indicated infiltration of CD68-positive macrophages, minimum lymphocyte infiltration, and primarily, necrotic and degenerative findings. Based on these results, we diagnosed the patient with anti-SRP antibody positive necrotic myopathy and administered steroid pulse therapy followed by high-dose intravenous immunoglobulin. After this treatment, CK and ALD levels decreased but muscle atrophy continued to progress with delayed recovery of muscle strength.

Keywords : inflammatory myopathy, anti-SRP antibody, MRI