

炎症性筋疾患の新たな展開：anti-SRP myopathy*

鈴木 重明**

Key Words : necrotizing myopathy, signal recognition particle, anti-SRP myopathy, RNA immunoprecipitation assay, chronic form

(神経治療 32 : 165-168, 2015)

はじめに

免疫学的機序が介在する壊死性筋症 (necrotizing myopathy) は炎症性筋疾患の中で、筋病理で炎症細胞浸潤を認めず、筋線維の壊死・再生が特徴的である¹⁾。壊死性ミオパチーの原因には、自己抗体が介在するもの、スタチンなど薬剤性のもの、傍腫瘍性のもの、ウイルス感染など多岐にわたる。その中で注目されているのがシグナル認識粒子 (signal recognition particle : SRP) に対する自己抗体であり、壊死性筋症の疾患マーカーと考えられている^{2,3)}。

抗SRP抗体は多発筋炎の患者血清から同定され、筋炎特異抗体に分類されている⁴⁾。抗SRP抗体に関連したミオパチー (anti-SRP myopathy) の特徴は、臨床的に筋炎と診断された症例を中心に、主に膠原病領域の研究者から集積されてきた⁵⁻⁸⁾。しかし、anti-SRP myopathyの筋病理所見は壊死性筋症であり、筋炎とは異なる病理所見を呈しているため、新たな疾患概念として考えられるようになった。

I. 自己抗体と筋病理の関連

炎症性筋疾患の病理診断は封入体筋炎 (sporadic inclusion body myositis), 多発筋炎 (polymyositis), 皮膚筋炎 (dermatomyositis), necrotizing myopathyの4つの病型に分類される。これらの診断基準を満たさず臨床的には自己免疫性筋炎であり、炎症性細胞浸潤を認める非特異的筋炎 (non-specific myositis) が存在する。

これまで炎症性筋疾患の病型は筋病理による分類と自己抗体による分類が別々に行われてきた。自己抗体と筋病理所見の関連を明らかにする目的で慶應義塾大学と国立精神・神経

センターとの共同研究「筋炎の統合的診断研究」を開始し、全国から検体依頼を受けつけている。16歳以上、四肢筋力低下を有し電気生理あるいは筋MRIで所見があり、包括的筋病理診断で他疾患が除外でき炎症性筋疾患の診断となった207例を対象とした (女性61%, 平均年齢58歳)。自己抗体測定はHeLa細胞を用いたRNA免疫沈降法により行った。その結果、ribonucleic acid (RNA) 免疫沈降法で99例 (48%) が自己抗体陽性だった。抗SRP抗体は41例 (20%), 抗aminoacyl transfer RNA synthetase (ARS) 抗体は23例 (11%) で検出された。筋病理診断の内訳はsporadic inclusion body myositis (IBM) が33例 (16%), polymyositisが9例 (4%), dermatomyositisが20例 (10%), necrotizing myopathyが64例 (31%), その他のnon-specific myositisが81例 (39%) だった。自己抗体ごとの筋病理診断をFig. 1に示す。抗SRP抗体とnecrotizing myopathyの強い関連が明らかになったが、それ以外の自己抗体については筋病理診断に大きな特徴がなかった⁹⁾。

II. 抗SRP抗体の検出法

抗SRP抗体は多発筋炎の患者血清中からRNA免疫沈降法の手法により同定された^{5,6)}。RNA免疫沈降法による抗体検出が抗SRP抗体の基本であるが、HeLa細胞など培養細胞を抗原とするため抗体測定の手技はやや煩雑であり、多くの検体を短時間にスクリーニングする点では不向きである。一方、54kDリコンビナント蛋白を抗原としたimmunodot-assayやenzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) により抗体測定を行っている施設もある。Benvenisteらは

* New Concept of Inflammatory Myopathies : Anti-SRP Myopathy.

** 慶應義塾大学医学部神経内科 Shigeaki SUZUKI : Department of Neurology, Keio University School of Medicine

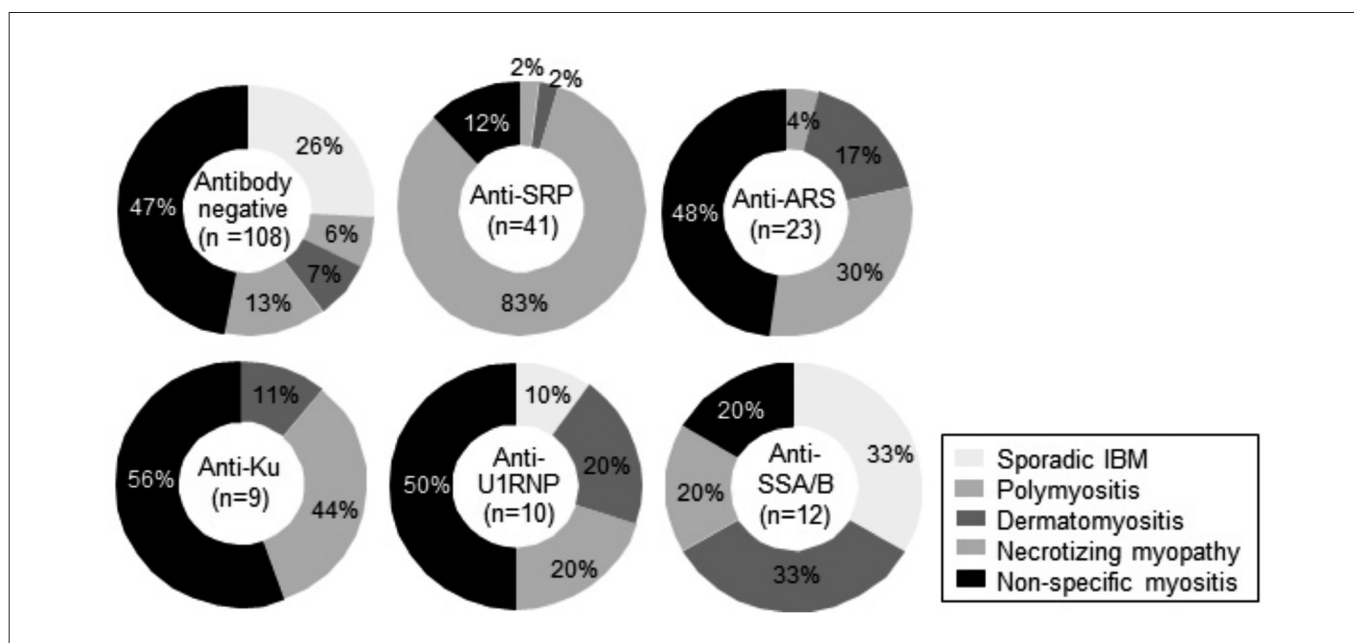


Fig. 1 Prevalence of histological diagnosis

Prevalence of sporadic IBM, polymyositis, dermatomyositis, necrotizing myopathy, and non-specific myositis in the antibody-negative patients and each of the five autoantibody-based subgroups.

54kD リコンビナント蛋白を用いた adressable laser bead immunoassay を確立し、抗体価の測定が可能であり治療後の経時的变化や血清 creatine kinase (CK) との相関を報告した¹⁰⁾。ただし抗SRP抗体のエピトープは必ずしも54kD蛋白とは限らず、SRPを構成するその他の蛋白分子や7S-RNAにも抗体エピトープが存在する可能性がある¹¹⁾。したがって54kDリコンビナント蛋白を抗原としたELISAなどの抗体検出法では偽陰性となる可能性がある。

Anti-SRP myopathyの筋病理所見は炎症性細胞浸潤やHLA class Iとclass IIの発現亢進がなく、免疫学的機序を示唆する所見に乏しいため血清中の抗SRP抗体の存在だけが自己免疫機序の根拠となる。したがって、炎症性筋疾患の診断においては必須の検査である。我々はRNA免疫沈降法を用いて多様なタイプの筋ジストロフィーなど105例の筋疾患の患者血清で自己抗体のスクリーニングを行った。抗SRP抗体は全例で検出されず、筋の壊死に対する反応として非特異的に出現する自己抗体ではない。抗SRP抗体検出は筋疾患の鑑別診断において重要な診断的意義を有している¹²⁾。

III. Anti-SRP myopathyの臨床像

臨床的に筋炎と診断された抗SRP抗体患者は重篤かつ治療抵抗性の筋炎、皮疹や間質性肺炎など全身病変に乏しく、悪性腫瘍や膠原病との合併は少ないという特徴がある。前述した我々の筋病理をベースとした検討では抗SRP抗体の頻度は20%と高率であった。自己抗体陰性例と比較すると、

発症年齢が若く、徒手筋力検査3/5以上の重篤な筋力低下、頸部筋力低下、筋萎縮、血清CK高値などの特徴が明らかになった⁹⁾。

臨床経過について抗SRP抗体が陽性となる筋炎は筋力低下の進行がはやく発症から診断までの期間が3ヵ月程度というのが特徴とされていた。一方、臨床像では亜急性に経過する筋炎の典型例に加え、小児期から若年で発症し、比較的慢性に経過する症例が存在することが報告されるようになった¹²⁻¹⁴⁾。これらの症例では、筋力低下は緩徐進行性であり、初期には炎症性筋疾患より筋ジストロフィーと診断される場合がある。またanti-SRP myopathyは10歳以下でも発症する可能性があり、あらゆる年代の筋疾患の鑑別に考慮する必要がある。

IV. Anti-SRP myopathyにおける2つの病型

慶應義塾大学において血清中に抗SRP抗体を検出したanti-SRP myopathyの症例27例(M:F=12:15)を経過から亜急性型(n=22)と慢性型(n=5)に分けてその臨床像を検討した¹⁵⁾。亜急性型は平均発症年齢が52.4歳(14~82歳)で発症から初回受診まで平均3.1ヵ月であった。中には数週間のうちに急速に進行し、かつ血清CK高値から横紋筋融解症が疑われた症例も含まれていた。一方、慢性型は平均発症年齢が15.4歳(5~32歳)と若年で発症しており、発症から初回受診まで平均10.2ヵ月であった。両型とも四肢近位筋優位の筋力低下が中心であり、慢性型では筋力低下がより重篤で、全例で

筋萎縮を伴っていた。また筋力低下、筋萎縮には左右差のある症例もあった。筋萎縮は四肢に加えて肩甲帯を中心とした体幹にも認められ、一見すると顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (facioscapulohumeral muscular dystrophy : FSHD) に類似していた。筋外症状に関して、発熱、皮疹、関節痛、レイノー現象、間質性肺炎は亜急性型でのみ認められたがその頻度は5~18%と低かった。同様に悪性腫瘍や他の膠原病の合併はいずれも亜急性型の9%で認められた。血清CK高値は特徴的であり全例で1,000IU/l以上であった。

治療に関しては全例で経口ステロイドを使用しており、半数の症例では追加の免疫療法を要していた。最近では、症状の重篤な時点で免疫グロブリン大量投与を行い、その後ステロイドを減量していく際に、容易に減量できないため cyclosporine や tacrolimus などのカルシニューリン阻害薬や methotrexate を併用している症例が多かった。難治例においては rituximab の効果も報告されている。治療により症状が順調に改善していく場合もあるが、血清CK値は低下するものの筋力回復に乏しい症例も存在する。治療後の神経学的予後について、Modified Rankin Scale を参考に検討した結果、亜急性型の45%の症例はADLに支障のない程度まで改善している。一方、免疫療法にもかかわらず十分な回復が得られない場合や再発を繰り返す症例も存在する。特に慢性型での神経学的予後は不良であり、日常ADLが障害される症例も多かった。

本論文はCOI報告書の提出があり、開示すべき項目はありません。

文 献

- 1) Liang C, Needham M : Necrotizing autoimmune myopathy. *Curr Opin Rheumatol* 23 : 612-619, 2011
- 2) 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* 73 : 420-428, 2002
- 3) Hengstman GJ, ter Laak HJ, Vree Egberts WT et al : Anti-signal recognition particle autoantibodies : marker of a necrotising myopathy. *Ann Rheum Dis* 65 : 1635-1638, 2006
- 4) Mimori T, Imura Y, Nakashima R et al : Autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathy : an update on clinical and pathophysiological significance. *Curr Opin Rheumatol* 19 : 523-529, 2007
- 5) Reeves WH, Nigam SK, Blobel G : Human autoantibodies reactive with the signal-recognition particle. *Proc Natl Acad Sci U S A* 83 : 9507-9511, 1986
- 6) Okada N, Mimori T, Mukai R et al : Characterization of human autoantibodies that selectively precipitate the 7SL RNA component of the signal recognition particle. *J Immunol* 138 : 3219-3223, 1987
- 7) Targoff IN, Johnson AE, Miller FW : Antibody to signal recognition particle in polymyositis. *Arthritis Rheum* 33 : 1361-1370, 1990
- 8) Kao AH, Lacomis D, Lucas M : Anti-signal recognition particle autoantibody in patients with and patients without idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum* 50 : 209-215, 2004
- 9) Suzuki S, Yonekawa T, Kuwana M et al : Clinical and histological findings associated with autoantibodies detected by RNA immunoprecipitation in inflammatory myopathies. *J Neuroimmunol* 274 : 202-208, 2014
- 10) Benveniste O, Drouot L, Jouen F et al : Correlation of anti-signal recognition particle autoantibody levels with creatine kinase activity in patients with necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum* 63 : 1961-1971, 2011
- 11) Valiyil R, Casciola-Rosen L, Hong G : Rituximab therapy for myopathy associated with anti-signal recognition particle antibodies : a case series. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 62 : 1328-1334, 2010
- 12) Suzuki S, Satoh T, Sato S et al : Clinical utility of anti-signal recognition particle antibody in the differential diagnosis of myopathies. *Rheumatology (Oxford)* 47 : 1539-1542, 2008
- 13) Dimitri D, Andre C, Roucoules J : Myopathy associated with anti-signal recognition peptide antibodies : clinical heterogeneity contrasts with stereotyped histopathology. *Muscle Nerve* 35 : 389-395, 2007
- 14) Suzuki S, Ohta M, Shimizu Y et al : Anti-signal recognition particle myopathy in the first decade of life. *Pediatr Neurol* 45 : 114-116, 2011
- 15) Suzuki S, Hayashi YK, Kuwana M et al : Myopathy associated with antibodies to signal recognition particle : disease progression and neurological outcome. *Arch Neurol* 69 : 728-732, 2012

New Concept of Inflammatory Myopathies : Anti-SRP Myopathy

Shigeaki SUZUKI

Department of Neurology, Keio University School of Medicine

Anti-signal recognition particle (SRP) antibody, detected in 5-8% of patients with clinical diagnosis of myositis, had been associated with severe and refractory myositis. However, it has been accepted that anti-SRP myopathy should be separated from myositis based on histological features of necrotizing myopathy. The most important pathogenesis of necrotizing myopathy is believed to be autoantibody-mediated. It is necessary to identify autoantibodies in sera of patients with necrotizing myopathy, since there is little or no evidence suggesting autoimmune mechanisms in muscle histology. Anti-SRP antibodies were regarded as the most important serological marker for necrotizing myopathy. Of 207 adult patients with idiopathic inflammatory myopathies, RNA immunoprecipitation showed that 99 patients (48%) were antibody-positive. We divided these 99 into five subgroups: anti-signal recogni-

tion particle (SRP), anti-aminoacyl transfer RNA synthetase, anti-Ku, anti-U1RNP, and anti-SSA/B. Younger age at onset, severe weakness, muscle atrophy, elevated creatine kinase, and necrosis in muscle fibers without inflammatory cell infiltration were found significantly more frequently among the patients with anti-SRP antibodies (n = 41) compared to the antibody-negative patients (n = 108). On the other hand, we reviewed clinical features of 27 patients with anti-SRP myopathy, and analyzed disease progression and neurological outcome. Of the 27 patients, 5 (18.5%) showed chronic progressive muscle weakness as well as atrophy of limbs and trunk muscles from a younger age with more severe neurological outcomes compared to the other 22 patients with the subacute form. A subset of patients with anti-SRP myopathy can show a chronic progressive form associated with severe clinical deficits.