

症例報告

抗 signal recognition particle 抗体陽性ミオパチーとして加療中,
アミロイドミオパチーの診断に至った1例川上 暢子^{1)*} 勝山 祐輔¹⁾ 萩原 由佳¹⁾
吉田 英史¹⁾ 金 剛¹⁾ 原田 清¹⁾

要旨：症例は78歳男性。亜急性に進行する近位筋の筋力低下と嚥下困難感が出現した。筋病理での炎症細胞浸潤を伴わない筋壊死再生所見と抗 signal recognition particle (SRP) 抗体陽性から抗 SRP 抗体陽性ミオパチーと診断し、プレドニゾロンとアザチオプリンの併用療法で血清 CK 値と臨床症状は軽快したが、1年後に増悪した。蛋白電気泳動検査で IgG (κ 及び λ) 型 M 蛋白陽性であり、筋病理で筋内の血管と筋線維辺縁にアミロイド沈着を認め、かつ免疫染色で抗 λ 抗体陽性を確認し、アミロイドミオパチーと診断した。全身性 AL アミロイドーシスへの治療で症状は改善した。治療反応性よりアミロイドーシスが主病態と考えたが、二つのミオパチー病態を呈した意義について検討した。

(臨床神経 2017;57:168-173)

Key words：抗 SRP 抗体、壊死性ミオパチー、アミロイドーシス、アミロイドミオパチー、IgG 型

はじめに

アミロイドミオパチーはアミロイドが筋組織へ沈着することで生じる稀な筋疾患である。本症例は、全身性 IgG-λ 型 AL アミロイドーシスによりアミロイドが筋内末梢血管に沈着し筋阻血が起こればミオパチーを来したと考えた。一方で壊死性ミオパチーとの関連が示唆されている抗 signal recognition particle (SRP) 抗体が検出された。ミオパチーの病態解明に役立つ可能性があると考え報告する。

症 例

症例：78歳、男性

主訴：階段や坂道が歩きにくい、腕が上がらない、飲み込みにくい

既往歴、家族歴、生活歴に特記事項なし。

現病歴：2012年8月頃から、徐々に力の入りにくさや飲み込み辛さを自覚するようになった。11月には坂道や段差を歩くのが大変になり、翌年1月には階段をはってのぼるようになった。同年3月、近医整形外科で両下肢の筋萎縮を指摘され当院を紹介受診し、5月、精査目的に入院となった。

入院時身体所見：体重 50 kg (1年前より約 10 kg 減少)。リンパ節腫脹や肝脾腫、巨舌は認めなかった。

神経学的所見：内、外眼筋障害や眼瞼下垂は認めなかつ

た。舌萎縮や構音障害はなく、咽頭反射は正常だった。全身の筋力は徒手筋力テスト (MMT) で頸部屈筋 3、大胸筋 4/4、三角筋 3/3、上腕二頭筋 4/4、腸腰筋 3/3、大臀筋 1/1、中臀筋 2/2、大腿四頭筋 4/4、ハムストリング 3/3、と近位筋優位に左右対称性に低下していた。前胸部や肩甲骨周囲、臀部～大腿の筋萎縮を認めた。歩容は骨盤後傾姿勢で、Gowers' 試験は陽性だった。感覚障害はなかった。腱反射は上下肢とも軽度低下しており、病的反射は認めなかった。

検査所見：血算、一般生化学では、CK 903 (正常 48～280 IU/l)、AST 90 IU/l、ALT 83 IU/l、LDH 366 IU/l と上昇し、筋逸脱酵素のアルドラーゼも 16.1 IU/l と上昇していた。血球沈降速度 (1時間値) 13 mm と軽度延長していた。ACE や甲状腺機能、ビタミンは正常、糖尿病は認めなかった。抗核抗体、抗 SS-A 抗体 (CLEIA 法での測定)、抗 SS-B 抗体、抗 Sm 抗体、抗 Scl-70 抗体、抗 Jo-1 抗体、抗 RNP 抗体、PR3-ANCA、MPO-ANCA はいずれも陰性だった。腫瘍マーカーは Pro GRP のみ軽度陽性を示した。免疫グロブリンは IgG、IgA、IgM のいずれも正常値だったが、免疫電気泳動検査で IgG 型 (κ 及び λ) M 蛋白血症が認められた。末梢血及び骨髓検査では形質細胞の異常増生は認められず、臓器障害の存在も疑われないことから意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症 (monoclonal gammopathy of undetermined significance; MGUS) と判断した。全身 CT 及び PET-CT では異常所見は認められなかった。

*Corresponding author: 静岡県立総合病院神経内科 [〒 420-8527 静岡市葵区北安東 4 丁目 27 番 1 号]

¹⁾ 静岡県立総合病院神経内科

(Received November 2, 2016; Accepted February 17, 2017; Published online in J-STAGE on March 30, 2017)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-000974

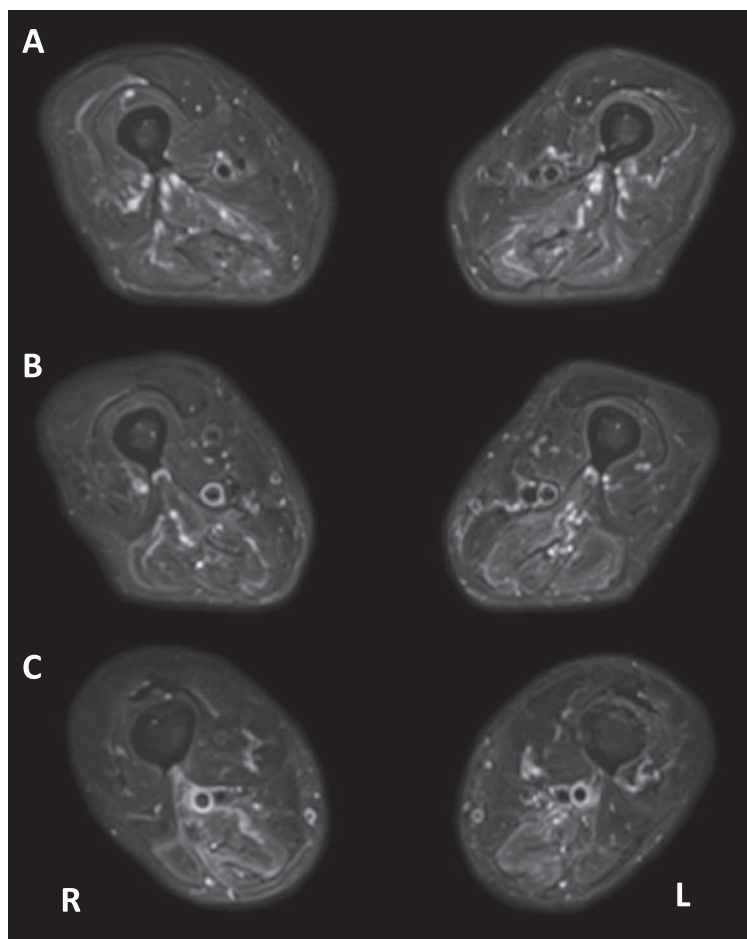


Fig. 1 MRI scan of muscles in the lower limbs.

A, B, C: Short inversion time inversion recovery (STIR) images (TR 10,990 mS, TE 67 mS). Slight hyper intensity is evident in the hamstrings.

神経伝導検査では特記すべき所見はなかった。筋電図では、右三角筋、上腕二頭筋、第一背側骨間筋、大腿外側広筋、前脛骨筋において、運動単位電位は低振幅、短持続を呈した。線維自発電位や陽性鋭波、線維束電位は認められなかったが、第一背側骨間筋の運動単位電位では半数ほど高振幅波形も混在していた。また、被検筋全てで早期動員を認めた。下肢筋MRIでは、両側ハムストリングにSTIR高信号変化を認め、部分的に筋膜周囲の高信号が増強していた (Fig. 1)。左大腿二頭筋からの筋生検では、中程度の筋線維大小不同を認め、壊死再生線維が散見され、部分的に group atrophy も混在していた。筋周膜に脂肪浸潤がみられたが、リンパ球浸潤は認められなかった (Fig. 2)。活動性の筋線維壊死、再生変化を反映していると考えられ、壊死性筋炎などの可能性も示唆された。RNA沈降法では、筋炎関連自己抗体のうち抗SS-A抗体、抗SRP抗体が陽性だった。

臨床経過：抗SRP抗体陽性ミオパチーと診断し治療を開始した。プレドニゾロン (PSL) 50 mg/day 内服により血清CK値は正常範囲まで低下し、四肢筋力も回復傾向を認めた。アザチオプリン (AZP) 50 mg/day を追加して PSL 10 mg/day ま

で漸減したが、臨床症状の悪化はなく状態を維持できた。

一方、筋病理の追加報告で、Congo red 染色で多数の血管壁といくつかの筋線維表面にアミロイド沈着が指摘された (Fig. 2)。アミロイドミオパチーの可能性を考慮したが、特徴的な筋仮性肥大や全身症状及び他の臓器障害を認めないため強く疑わず、また、これまでの抗SRP抗体陽性ミオパチーとしての治療経過が良好であったことから、現行対応を継続することとした。なお、免疫染色でジストロフィンの一部に染色性低下が疑われたことから、Becker型筋ジストロフィーによる二次的なアミロイド沈着の可能性を考えジストロフィン遺伝子検査 (MLPA法) を施行し、これは否定された。

しかし、治療1年を経過した2014年9月頃から徐々に血清CK値が上昇し、PSLを増量したが反応は乏しくCK 300~500 IU/l を推移した。さらに四肢近位筋の筋力低下が再増悪し、上肢挙上ができなくなり、平地歩行にも杖を用いるようになった。このためアミロイドミオパチーの可能性を改めて検討することとし全身を再評価した。腎機能、心機能は以前と著変はなく、消化器症状として軽度の便秘は認められたが生理的範囲内であり、また末梢神経障害も認めなかった。免

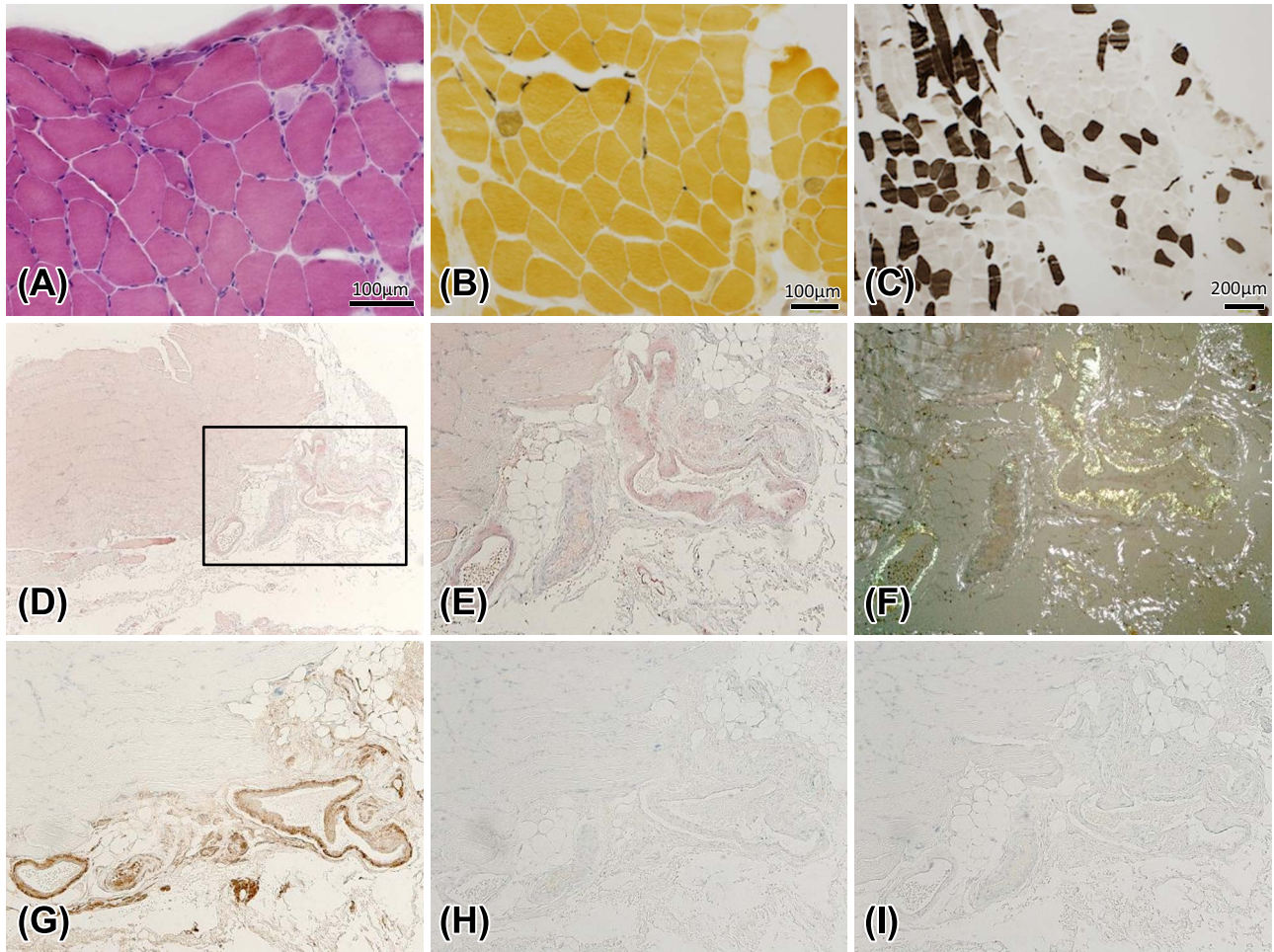


Fig. 2 Biopsy of the left biceps femoris.

(A) On hematoxylin and eosin (H&E) stained cryosections, there is a moderate variation in fiber size. Some necrotic and regenerating fibers are seen. Lymphocyte infiltration is not seen. (B) On ALP, enzyme activity is increased in some regenerating fibers but not in perimysium. (C) On ATPase, type 1, 2A, 2B and 2C fibers comprise 74%, 18%, 3% and 5%, respectively. Fiber type grouping is seen. (D), (E), (F) Congo red stain viewed with polarized light, reveals amyloid deposits in many blood vessels and the periphery of a few fibers. (G), (H), (I) Amyloid deposits were stained by anti- λ light chain antibody (G), but were not stained by anti- κ light chain antibody (H) and anti-transferrin receptor (TTR) antibody (I).

疫グロブリン値はステロイドの影響と考えられる IgG 減少を認めましたが、IgA、IgM は正常範囲であり、また、免疫電気泳動検査では前回同様に IgG 型の M 蛋白が指摘された。遊離軽鎖 (free light chain; FLC) を測定したところ κ 型、 λ 型ともに上昇しており、このため κ/λ 比は正常範囲であった (Table 1)。

2 年前の筋検体をアミロイド特異的抗体で免疫染色したところ、筋内束の血管壁及び血管周囲へのアミロイドの高度な沈着と内腔狭窄を認め、同部位は λ 抗体染色で陽性だった。また上部及び下部消化管生検では、粘膜層や血管壁へのアミロイド沈着が確認された。

筋及び消化管組織へのアミロイド沈着より全身性 IgG- λ 型 AL アミロイドーシスと診断し、血管周囲のアミロイド沈着を背景として筋阻血を来しミオパチー症状が出現したと考えた。2015 年 8 月からアミロイドーシスに対し MP (メルファラン、プレドニン) 療法を開始した。四肢筋力低下の進行は

止まり、臨床症状はやや軽快した。血清 CK 値は正常上限で推移を続け、また AL アミロイドーシスの治療指標である免疫グロブリン遊離軽鎖は λ 型が緩徐に低下傾向を示した (Table 1, Fig.3)。

考 察

アミロイドーシスとは不溶化した線維状の蛋白質 (アミロイド) が沈着して、細胞・組織・臓器の機能障害を引き起こす疾患群¹⁾²⁾である。複数の臓器にアミロイドが沈着する全身性アミロイドーシスでは心臓、肝臓、腎臓、消化管、末梢神経が主な沈着臓器として知られているが、筋肉への沈着によるミオパチー合併例は少なく、既報告では原発性アミロイドーシスでの合併は 0.75%³⁾に留まる。筋病理所見ではアミロイド沈着が筋内膜、筋周膜や血管周囲・血管壁に認めら

Table 1 Changes in levels of free light chains according to blood test results.

	2015/06	2015/08	2015/10	2016/01	2016/03	2016/05	2016/07
κ free light chains 3.3~19.4 mg/l	22.1	22.9	21.5	22.7	21.4	30.6	28.6
λ free light chains 5.7~26.3 mg/l	58.2	50.9	49.6	55.0	42.7	48.1	36.8
The ratio of κ/λ 0.26~1.65	0.38	0.45	0.43	0.50	0.50	0.64	0.78

Prior to treatment, levels of κ and λ IgG light chains were elevated, so the ratio of κ free light chains to λ free light chains remained within the normal range. After the start of Aug. 2015, levels of κ and λ free light chains had decreased little, but the ratio of κ free light chains to λ free light chains gradually increased to a value within the normal range.

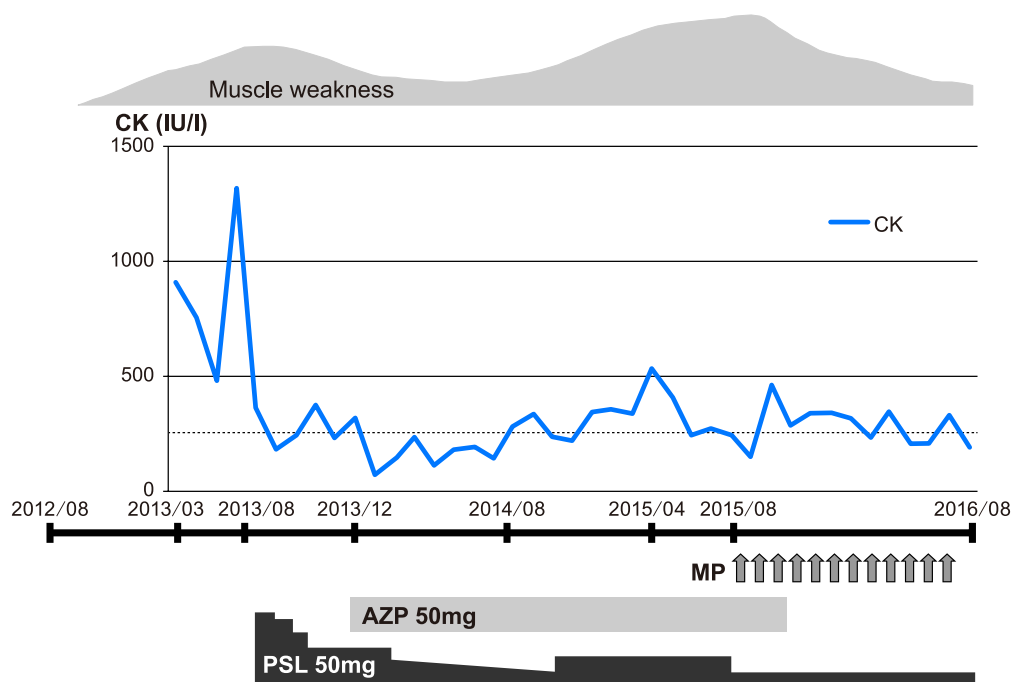


Fig. 3 Clinical course.

CK; creatinine kinase, PSL; prednisolone, AZP; azathioprine, MP; melphalan and prednisolone. Therapy with prednisolone and azathioprine resulted in improvement of the serum CK level, and clinical manifestations abated one year later, however, the serum CK level increased, and muscle weakness manifested again. After therapy with melphalan and prednisolone (MP), muscle weakness diminished

れ、ミオパチーを生じる機序として筋線維の機械的な運動障害や筋線維の電気伝導障害、血管狭窄による筋阻血などによる骨格筋の機能障害が推測されている³⁾。

本症例では Congo red 染色及び偏光顕微鏡下で筋内束血管周囲及び血管壁へのアミロイド沈着による血管内腔狭窄が確認され、さらに免疫染色により沈着アミロイドが IgG- λ 型と判明し AL アミロイドーシスの診断に至った。また、筋肉だけでなく消化管組織でもアミロイド沈着が確認され全身性と判明した。

診断には病理検査でアミロイド沈着やアミロイド前駆蛋白質の種類を確認することが重要であるが、検査法や組織採取の不備により他の筋疾患などと誤診し診断まで時間を要することも少なくない^{4)~6)}。本症例は早い時期に筋組織でアミロ

イド沈着の指摘を得られていたが、それにもかかわらず、アミロイドーシスについての検討開始が遅れてしまった。

理由として2点が挙げられる。一つは、アミロイドーシス及びアミロイドミオパチーの症状に乏しいと考え、可能性を軽視してしまった点である。全身性アミロイドーシスでは多臓器にアミロイドが沈着し多彩な臨床症状を示すが、本症例では全身症状や筋以外の臓器障害が乏しく、後日アミロイド沈着が確認された消化管でも症状は軽度の便秘のみであった。主要症状を呈した筋組織では筋力低下、筋萎縮などを来したが、アミロイドミオパチーの特徴的所見として知られる筋仮性肥大によるヘラクレス体型や巨舌などは認められなかった。

しかし、Chapin らの報告では79例のアミロイドミオパ

チーの中で筋仮性肥大の所見が見られたのは34%⁴⁾にとどまり、また Gertz らは筋仮性肥大を認めなかった9例のうち4例ではアミロイドーシスによる症状が筋萎縮に伴う筋力低下のみであったと報告している³⁾。アミロイドミオパチーでも筋仮性肥大を認めない症例も多く、またそれらの群はアミロイドーシスによる全身症状や臓器障害が乏しい場合も少なくはなく、特徴的所見が乏しいことでアミロイドミオパチーを否定する要因とすべきではなかった。

二つ目は本症例で重要な点だが、壊死性ミオパチーとの関連が示唆されている抗 SRP 抗体が陽性であった点である。抗 SRP 抗体は細胞質 RNA 結合蛋白である SRP に対する自己抗体であり筋の壊死に対して非特異的に出現するものではない。このため抗体検出は筋疾患の鑑別診断において重要な診断意義を有していると考えられており⁷⁾、また抗体陽性例の多くでは陰性例と比較して特徴的な臨床像を呈するため、本抗体が病態機序に密接に関与している可能性が推測されている⁸⁾。このため、本症例も抗 SRP 抗体陽性壊死性ミオパチーを主軸として考え、筋病理像でも壊死性ミオパチーとして大きな矛盾はないとして治療やその後の検討を進めた。しかし、その後の追加病理所見や治療経過を踏まえ、我々は本症例がアミロイドミオパチーであると結論し、また、同時期に異なる二つのミオパチーが存在したとは考えにくいことから、抗 SRP 抗体陽性壊死性ミオパチーを発症していた可能性は低いと考えた。

これまでにアミロイドーシスもしくはアミロイドミオパチーで抗 SRP 抗体が検出された報告はなく本症例が初めてとなる。前述の通り、抗 SRP 抗体は筋壊死により出現するものではないため、アミロイドミオパチーによる筋変性の影響を受けた二次的なものとは考えにくい。また、例外として臨床的・病理学的にミオパチーを呈していないにも関わらず抗 SRP 抗体が検出された報告⁹⁾¹⁰⁾が SLE や強皮症などの自己免疫疾患で見られるが、本症例では RNA 沈降法で抗 SS-A 抗体は検出されたものの自己免疫疾患の合併はなかった。

本症例でアミロイドミオパチーに抗 SRP 抗体が検出された機序や意義については不明であるが、ミオパチーの病態への修飾因子として働いている可能性や全く別のマーカーとして出現した可能性などが考えられる。

全身性アミロイドーシスでも筋萎縮や筋力低下などの筋症

状のみが著明となる一群があり、その中で抗 SRP 抗体が確認された興味深い症例と考え報告する。

本報告の要旨は、第 144 回日本神経学会東海・北陸地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

謝辞：筋病理診断および筋炎関連自己抗体測定；国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第一部 西村洋昭先生、西野一三先生、慶応義塾大学 リウマチ内科 桑名正隆先生、慶応義塾大学 神経内科 鈴木重明先生、アミロイドーシス病型診断；信州大学 脳神経内科 吉長恒明先生、リウマチ・膠原病内科 矢崎正英先生、ご指導、ご助言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、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) 矢崎正英, 池田修一. アミロイドとは. *Brain Nerve* 2014;66:723-730.
- 2) 三隅洋平, 安東由喜雄. アミロイドーシスの分類. *Brain Nerve* 2014;66:731-737.
- 3) Gertz MA, Kyle RA. Myopathy in primary systemic amyloidosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:655-660.
- 4) Chapin JE, Kornfeld M, Harris A. Amyloid myopathy: characteristics features of a still underdiagnosed disease. *Muscle Nerve* 2005;31:266-272.
- 5) Rodolico C, Mazzeo A, Toscano A, et al. Amyloid myopathy presenting with rhabdomyolysis: evidence of complement activation. *Neuromuscle Disord* 2006;16:514-517.
- 6) Mandl LA, Folkerth RD, Pick MA, et al. Amyloid myopathy masquerading as polymyositis. *J Rheumatol* 2000;27:949-952.
- 7) 鈴木重明. 抗 SRP 抗体陽性ミオパチー. *神経内科* 2012;77:390-395.
- 8) 清水 潤, 前田明子. 抗 SRP 抗体陽性筋症—臨床病理像の特徴. *医学のあゆみ* 2011;239:107-112.
- 9) 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.
- 10) 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.

Abstract**A case of amyloid myopathy diagnosed during the treatment of myopathy associated with anti-signal recognition particle antibodies**

Nobuko Kawakami, M.D.¹⁾, Yusuke Katsuyama, M.D.¹⁾, Yuka Hagiwara, M.D.¹⁾,
Hidefumi Yoshida, M.D.¹⁾, Kang Kim, M.D.¹⁾ and Kiyoshi Harada, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Shizuoka General Hospital

A 78-year-old man presented with subacute progressive proximal weakness and dysphagia. A biopsy specimen from the left biceps femoris revealed evidence of necrotic and regenerating muscle fibers, but lymphocyte infiltration was not noted. The patient was diagnosed with necrotizing myopathy with anti-signal recognition particle (SRP) antibodies. Concomitant therapy with prednisolone and azathioprine caused the serum CK level to return to normal and it caused clinical manifestations to abate. One year later, however, muscle weakness worsened. Immunoelectrophoresis of serum revealed IgG M protein, and muscle pathology revealed amyloid deposits in numerous blood vessels and at the periphery of a few muscle fibers, and deposits stained positive for anti- λ light chain antibody. The patient was diagnosed with amyloid myopathy, and therapy for systemic amyloid light chain amyloidosis caused muscle weakness to diminish. Amyloidosis is believed to be the primary pathology in this case based on the patient's response to treatment reaction, but the significance of a case involving both amyloid myopathy and necrotizing myopathy warranted examination.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2017;57:168-173)

Key words: anti-SRP antibody, necrotizing myopathy, amyloidosis, amyloidmyopathy, IgG type
