

〈症例報告〉

完全房室ブロックを合併した 抗 signal recognition particle (SRP) 抗体陽性ミオパチー

深井 雄太, 大澤 裕, 久徳 弓子, 逸見 祥司, 砂田 芳秀

川崎医科大学神経内科学

抄録 患者は70歳代前半女性。心不全で発症し、当院循環器内科で治療を受けた。心不全は利尿薬投与などで改善したが、CK高値があり、その後、首下がりや四肢近位筋筋力低下が出現進行したため、当科に入院した。右上腕二頭筋筋生検では、筋線維の大小不同、内部核の増加があり、壊死筋線維が多数みられたが、再生筋、myophagiaや炎症細胞浸潤は軽度であった。抗体検査の結果と合わせ、抗 signal recognition particle (SRP) 抗体陽性ミオパチーと診断した。治療として、経口ステロイド療法を開始したが、治療開始17日目に失神発作を来すようになった。心電図検査では完全房室ブロックであり、発作後3日目に永久ペースメーカー植え込み術を行った。経口ステロイド療法に加え、免疫グロブリン大量療法 (IVIg療法) を行ったところ、高CK血症や頸部四肢筋力低下は徐々に改善した。抗SRP抗体陽性ミオパチーの心合併症については、心伝導障害を含め、様々な議論があるが、これまでに完全房室ブロックを来した報告はなく、貴重な症例と考えられた。

doi:10.11482/KMJ-J43(2)75 (平成29年8月24日受理)

キーワード：完全房室ブロック、抗SRP抗体、ミオパチー

緒言

炎症性筋疾患には、皮膚筋炎、多発筋炎など様々な病態が知られているが、最近、自己抗体による新たな疾患分類が提案されている。このうち抗 signal recognition particle (SRP) 抗体陽性ミオパチーは、典型的な症例では、皮疹を伴わず、亜急性の経過で進行する高度の頸部や四肢筋力低下、嚥下障害、呼吸障害を認め、血液検査では3,000 IU/dL以上の高度のCK上昇を示すことが多く、筋生検では壊死像が目立ち、炎症細胞浸潤が目立たないという臨床の特徴がある¹⁾。抗SRP抗体陽性ミオパチーでは、主として骨格筋が障害されるが、心合併症の報告も散見される²⁻⁴⁾。抗SRP抗体陽性ミオパチー

では他の自己免疫疾患の合併は認めないことが多いが、関節リウマチやシェーグレン症候群の合併が少数報告され、抗核抗体、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体陽性例が散見される。抗SRP抗体の出現頻度については、筋炎症例の5~8%程度であると考えられている^{1, 5-7)}。SRPは細胞質内のリボ核蛋白で、リボソームでつくられた新生蛋白の細胞外や小胞体への移動を助ける作用をもつ^{8, 9)}。SRPは細胞質内の抗原であり、抗体がどのように作用するのかに関しては、他の筋炎自己抗体の病態機序への意義と同様に不明な点が多い。

今回われわれは、心不全・心嚢液貯留で発症し、経過とともに心伝導障害により完全房室ブ

別刷請求先

深井 雄太

〒701-0192 倉敷市松島577

川崎医科大学神経内科学

電話：086 (462) 1111

ファックス：086 (462) 1199

Eメール：yuta-f@med.kawasaki-m.ac.jp

ロックに至った抗SRP抗体陽性ミオパチーを経験したので報告する。

症 例

患者は70歳代女性。主訴は息切れ、頸部と四肢の筋力低下。X-1年11月に顔面・下腿の浮腫が出現し、心不全（BNP 189 pg/ml）・心嚢液貯留などを指摘され、当院循環器内科に入院した。利尿薬投与などで心不全は改善したが、血液検査で原因不明の高CK血症を指摘された。その際には、筋力低下はみられなかったが、X-1年12月下旬ごろから、頸部と四肢の筋力低下が出現し、徐々に歩行が困難となり、X年2月精査目的で当科に入院した。既往歴では高血圧などの心不全のリスク因子はなく、家族歴も特記事項なし。喫煙歴および飲酒歴はなかった。

入院時現症では、血圧124/80 mmHg、脈拍数42回/分・整、体温36.8℃。胸部聴診で大砲音を聴取した。皮疹、関節痛や下腿浮腫は認めなかった。神経学的所見では意識は清明、運動系では首下がり、四肢近位筋優位の筋力低下・筋萎縮、嚥下障害を認めた。

入院時の血液検査所見では、血沈亢進を認め、CK 7,483 IU/L、CK-MB 286 IU/L、アルドラーゼ 69.6 U/Lと筋原性酵素の上昇を認めた。自己抗体は抗核抗体（ELISA法）63.1と弱陽性であったが、抗Jo-1抗体は陰性であった。X-3年の心電図は正常で、X-1年11月の心電図では房室ブロック（2:1伝導）、完全右脚ブロックを認め、X年2月の心電図では完全房室ブロック、完全右脚ブロックを認めた（図1）。胸部X線では、CTR 67.0%と心拡大を認め、心エコー

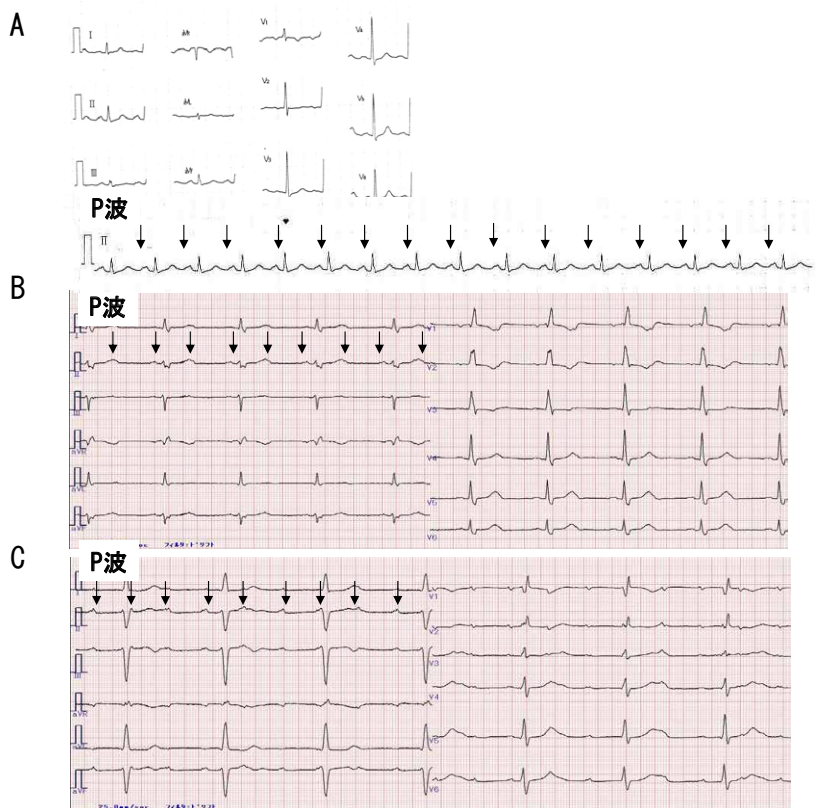


図1 心電図検査の経時変化

- A X-3年の心電図は正常範囲
- B X-1年11月(循環器内科入院時)の心電図。心拍数55回/分、房室ブロック(2:1伝導)、完全右脚ブロックを認める。
- C X年2月(当科入院時)の心電図。心拍数42回/分、完全房室ブロック、完全右脚ブロックを認める。

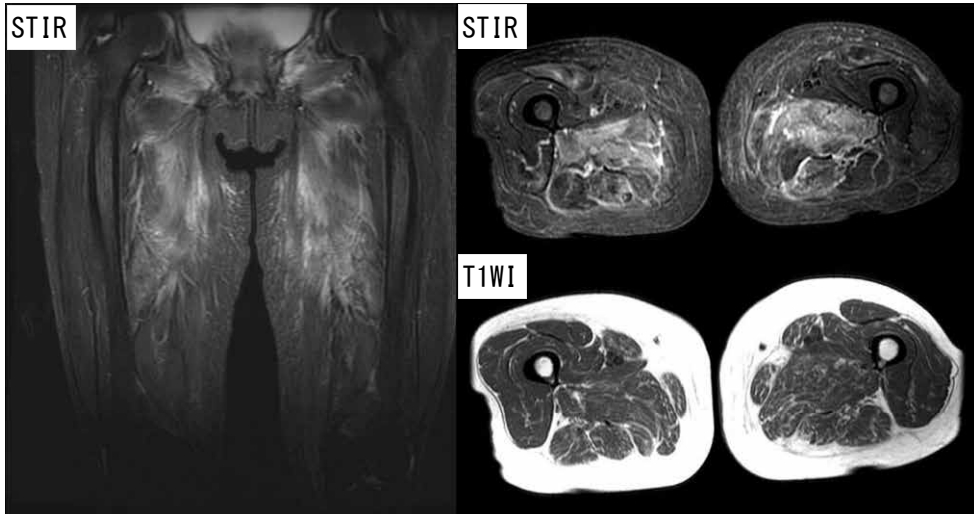


図2 大腿部骨格筋 MRI

両側大腿筋群は、背側優位にびまん性の STIR 高信号を呈しており、浮腫や炎症性変化と考えられる。特に内転筋や半腱様筋で信号変化が目立つ。

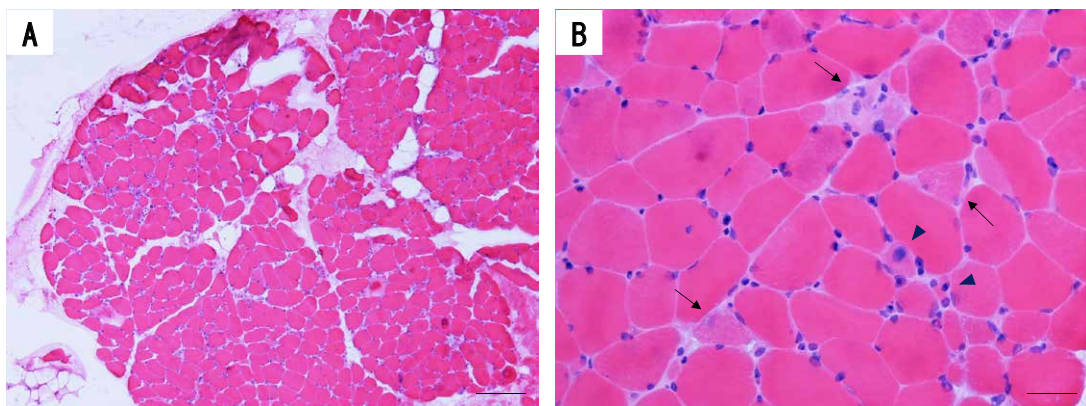


図3 右上腕二頭筋筋生検

A: HE 染色 (弱拡大 bar, 200 μm) B: HE 染色 (強拡大 bar, 50 μm)

筋線維に大小不同, 内部核の増加があり, 壊死筋線維 (矢印) が多く, 再生筋線維 (矢頭) は少ない, myophagia が散在性にみられる。一部の筋線維周囲にリンパ球浸潤が少量ある。Perifascicular atrophy は認めない。

では、全周性に1.5 cm程度の心嚢液貯留を認めましたが、左室壁運動に異常はなく、左室駆出率は73%、IVC 径1.4 cmで呼吸性変動は良好であった。筋電図検査では右三角筋、右上腕二頭筋、右腸腰筋、右外側広筋において活動性筋疾患を示唆する所見であった。大腿部 MRI では両側大腿筋群は、背側優位に STIR 高信号域を認めた(図2)。右上腕二頭筋筋生検では、筋線維の大小不同、内部核の増加があり、壊死筋線維

が多数見られたが、再生筋、myophagia や炎症細胞はわずかであった(図3)。抗 SRP 抗体陽性であることが判明し、抗 SRP 抗体陽性ミオパチーと診断した。

入院5日目から治療として、PSL 50 mg/日の連日投与を開始した。血清 CK 値は低下がみられたものの、頸部四肢筋力低下は治療開始後も悪化した。また、完全房室ブロックについては症状がなかったため経過観察していたが、入

院21日に失神発作が数回出現した。ECGモニター上20秒程度の洞停止を認めたため、一次ペースメーカー挿入し、入院24日目、永久ペースメーカー植え込み術を行った。術後経過は良好であった。経口PSL内服のみでは症状の改善が乏しく、入院47日目よりIVIg療法を施行した。その後、頸部四肢筋力低下は徐々に改善し、入院54日目には膝立てが可能となり、入院68日目には立位保持が可能となった。入院75日目には歩行器を使用しての歩行訓練が可能となった。入院95日目にはCKは正常化した。入院115日目日常生活動作が概ね自立したため退院した。

考 察

本例は原因不明の心不全・心嚢液貯留で発症し、1カ月以上経過してから四肢筋力低下が出現した。比較的急速に筋力低下が進行し、高度の頸部・四肢筋力低下を来たした。また経過とともに心伝導障害の悪化がみられ、初診時、房室ブロック（2:1伝導）であったものが、約3カ月後には完全房室ブロックとなった。病勢の悪化に伴い、心伝導障害が悪化していることから、抗SRP抗体陽性ミオパチーに伴う心伝導障害が考えられた。

抗SRP抗体陽性ミオパチーに心合併症が存在するかについては、現在議論となっている。Hengstmanら⁵⁾は、抗SRP抗体陽性ミオパチー23例の連続解析のうち、心不全・動悸・胸痛などの心合併症を呈した割合は20%以下であり、抗SRP抗体陰性ミオパチー120例の解析結果と合併頻度に差異はない、と結論している。同様に、本邦のSuzukiら⁶⁾の連続100例の抗SRP抗体陽性ミオパチーの解析でも、心合併症はわずか2例であり、その存在に疑問符が投げかけられている。一方、Targoffら⁷⁾は、抗SRP抗体陽性ミオパチー13例中4例で不整脈、心不全、心筋の線維化などの心筋障害、Loveら¹⁰⁾は検討した7例全例で動悸、竹口ら³⁾は、心筋炎で初発1例、さらに清水ら¹⁾も心嚢液貯留を認めた2例を報告し、その存在を肯定する報告

もある。竹口ら³⁾は早期にステロイド治療を行うことにより、心症状は速やかに改善したと報告している。一方、有村ら²⁾はステロイド治療に抵抗性を示す心合併症があると述べており、心合併症に対するステロイド治療の有効性について、一定の見解はない。

抗SRP抗体陽性ミオパチーを含めた炎症性筋疾患全体では、心合併症として、不整脈、伝導障害や心筋炎があり¹¹⁾、時に重篤な経過をとることがあると報告されている。本例ではステロイド治療により高CK血症の改善はみられたものの、治療開始後も頸部・四肢筋力低下が進行し、心伝導障害も悪化した。

抗SRP抗体陽性ミオパチーの治療に関しては、ステロイド治療に抵抗性を示すことが多く、しばしば免疫抑制剤などの併用が必要であるとの報告が多い。Hengstmanら⁵⁾は報告例23例のうち21例でステロイド治療に抵抗性を示し、IVIg療法や免疫抑制剤の併用が必要であったとしている。またSuzukiら⁶⁾は81例の経口プレドニゾン使用例のうち、62例でステロイドパルス療法、IVIg療法や免疫抑制剤の併用が必要であったと報告している。他の治療としては、リツキシマブを使用し良好な治療効果を得たとする報告もある¹²⁾。本例では経口ステロイド治療にIVIg療法を併用することで頸部四肢筋力低下の改善を認めた。

また田中ら⁴⁾は抗SRP抗体陽性ミオパチーに伴う心膜心筋炎を報告した。報告例では本例と同様に心嚢液貯留がみられ、経過中に心電図前胸部誘導で陰性T波、心室性期外収縮・非持続性心室頻拍が出現し、CK-MB/CK比やトロポニンI上昇を認めたことから心膜心筋炎の合併と判断された。本例では失神発作を起こした時期の採血検査で、CK-MB/CK比が6.6%と軽度上昇をしていた。心電図検査で心筋炎を示唆するような異常はみられなかったものの、心嚢液貯留は抗SRP抗体陽性ミオパチーによる心膜心筋炎が原因であったのかもしれない。

ステロイド内服治療開始17日目に完全房室ブロックによる失神発作を繰り返し、永久ペース

メーカー植え込みを行った抗 SRP 抗体陽性ミオパチーを報告した。本例の心伝導障害は臨床経過から抗 SRP 抗体陽性ミオパチーによる心合併症と考えた。抗 SRP 抗体による心伝導障害が存在するか否か、今後の症例の蓄積と、その病態解明が待たれる。

本論文発表に関して開示すべき利益相反状態はありません。

引用文献

- 1) 清水潤, 前田明子:【ここまでわかった多発性筋炎・皮膚筋炎】特殊・関連筋症の概念と治療 抗 SRP 抗体陽性筋症 臨床病理像の特徴. 医学のあゆみ 239: 107-112, 2011
- 2) 有村保次, 大井長和, 塩見一剛, 山下篤, 浅田祐士郎: 慢性心筋炎の急性増悪を合併した多発性筋炎の 1 剖検例. 脳と神経 55: 599-604, 2003
- 3) 竹口将文, 南里和紀, 沖田光紀, 森原康之, 田口丈士, 石河朝子, 齊藤博彦: 心筋炎で発症し診断に苦慮した抗 SRP 抗体陽性多発性筋炎の 1 例. 新薬と臨床 55: 1904-1911, 2006
- 4) 田中真理子, 蒲生直希, 静川裕彦, 津田笑子, 下濱俊: 心膜心筋炎の合併が疑われた抗 signal recognition particle (SRP) 抗体陽性ミオパチーの 1 例. 臨床神経学 56: 862-865, 2016
- 5) Hengstman GJ, ter Laak HJ, Vree Egberts WT, Lundberg IE, Moutsopoulos HM, Vencovsky J, Doria A, Mosca M, van Venrooij WJ, van Engelen BG: Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotising myopathy. *Ann Rheum Dis* 65: 1635-1638, 2006
- 6) Suzuki S, Nishikawa A, Kuwana M, Nishimura H, Watanabe Y, Nakahara J, Hayashi YK, Suzuki N, Nishino I: Inflammatory myopathy with anti-signal recognition particle antibodies: case series of 100 patients. *Orphanet J Rare Dis* (Epub:2015.5.13), 10: 61. doi:10.1186/s13023-015-0277-y.
- 7) Targoff IN, Johnson AE, Miller FW: Antibody to signal recognition particle in polymyositis. *Arthritis Rheum* 33: 1361-1370, 1990
- 8) 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
- 9) Okada N, Mimori T, Mukai R, Kashiwagi H, Hardin JA: Characterization of human autoantibodies that selectively precipitate the 7SL RNA component of the signal recognition particle. *J Immunol* 138: 3219-3223, 1987
- 10) Love LA, Leff RL, Fraser DD, Targoff IN, Dalakas M, Plotz PH, Miller FW: A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine (Baltimore)* 70: 360-374, 1991
- 11) Mavrogeni S, Sfikakis PP, Dimitroulas T, Kolovou G, Kitas GD: Cardiac and muscular involvement in idiopathic inflammatory myopathies: noninvasive diagnostic assessment and the role of cardiovascular and skeletal magnetic resonance imaging. *Inflamm Allergy Drug Targets* 13: 206-216, 2014
- 12) Valiyil R, Casciola-Rosen L, Hong G, Mammen A, Christopher-Stine L: Rituximab therapy for myopathy associated with anti-signal recognition particle antibodies: a case series. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 62: 1328-1334, 2010

〈Case Report〉

Complete atrioventricular block in anti-signal recognition particle (anti-SRP) antibody-positive myopathy

Yuta FUKAI, Yutaka OHSAWA, Yumiko KUTOKU,
Shoji HEMMI, Yoshihide SUNADA

Department of Neurology, Kawasaki Medical School

ABSTRACT A 70-year-old woman was admitted to our hospital owing to heart failure. She was treated and improved with diuretics. However, her serum CK values were persistently elevated throughout her hospitalization. She quickly developed head drop and showed muscle weakness, predominantly in the shoulders and pelvic girdles. A muscle biopsy from the right biceps brachialis revealed large variability in the myofiber size with many necrotic myofibers and few regenerative myofibers, as well as inflammatory cell infiltration. These findings combined with the immunological blood test led to a diagnosis of anti-SRP-positive myopathy, and she was treated with oral glucocorticoids. However, she had frequent syncope attack 17 days after the beginning of treatment. Her ECG revealed complete atrioventral block, and she received a pacemaker implantation 3 days after the attack occurred. Her muscle weakness and hyperCKemia gradually improved by additional intravenous immunoglobulin treatment. The existence of cardiac complications of anti-SRP-positive inflammatory myopathy has been a matter of debate. Further extensive clinical observations will be required to clarify the clinical existence and the significance of anti-SRP antibodies on the pathogenesis of cardiac complications, including conduction block. *(Accepted on August 24, 2017)*

Key words : **Complete atrioventricular block, Anti-signal recognition particle (anti-SRP) antibody, Myopathy**

Corresponding author

Yuta Fukai

Department of Neurology, Kawasaki Medical School,
577 Matsushima, Kurashiki, 701-0192, Japan

Phone : 81 86 462 1111

Fax : 81 86 462 1199

E-mail : yuta-f@med.kawasaki-m.ac.jp