

●症 例

筋炎症状を認めなかった抗 Signal recognition particle (SRP)

抗体陽性間質性肺炎の1例

河野 雅人 須田 隆文 貝田 勇介
乾 直輝 中村祐太郎 千田 金吾

要旨：症例は54歳，女性。2007年4月に検診にて間質性肺炎を指摘された。陰影が徐々に増悪するため，2009年2月に当科へ入院した。胸部聴診上 fine crackle を認め，Mechanic's hand を呈していた。関節炎，筋炎症状，Reynaud 症状などは認めず。血液検査上は抗核抗体 (speckled, cytoplasmic)，抗 SS-A 抗体が陽性であった。胸部 CT 上，両側肺底部にスリガラス陰影を認め，下葉の容積減少を伴っていた。肺機能検査では軽度の拘束性障害あり，気管支肺胞洗浄では有意な所見は認めなかった。確定診断目的で胸腔鏡下肺生検を施行し，fibrotic NSIP パターンを認めた。プレドニゾロン 40mg/日から開始し，陰影は軽快傾向となった。後日，免疫沈降法にて抗 SRP 抗体が陽性と判明した。筋炎を伴わない抗 SRP 抗体陽性間質性肺炎の報告は非常に稀であり，文献的考察を加えて報告する。

キーワード：抗 SRP 抗体，間質性肺炎，非特異的間質性肺炎

Anti-signal recognition particle antibody, Interstitial pneumonia,
Nonspecific interstitial pneumonia (NSIP)

はじめに

抗 SRP 抗体とはシグナル認識粒子 (signal recognition particle; SRP) に対する自己抗体である。抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体 (抗 ARS 抗体) と同じく筋炎特異自己抗体の一つとされ，主に多発性筋炎に関連する自己抗体として報告されている^{1)~7)}。ステロイド抵抗性を示す重度の筋炎症状を認める例が多く，間質性肺炎などの筋外症状は比較的稀とされている。

しかし，今回，我々は，筋炎症状を認めなかった抗 SRP 抗体陽性間質性肺炎の1例を経験したので報告する。

症 例

症例：54歳，女性。

主訴：全身倦怠感，皮疹，胸部異常陰影。

既往歴：40歳時に子宮筋腫（子宮摘出術）。

家族歴：母に大腸癌。

生活歴：喫煙・飲酒歴なし。その他，特記事項なし。

服薬歴：特記事項なし。

現病歴：2007年4月の検診にて胸部異常陰影を指摘

された。6月に某総合病院を受診し，胸部画像上，両側下葉背側にスリガラス陰影が見られ，間質性肺炎が疑われた。しかし，自覚症状がないため経過観察されていた。その後，徐々に陰影は増悪傾向となったため，10月に当院当科を紹介受診された。2008年12月から両側手指背側に皮疹が出現し，同時期から全身倦怠感を自覚するようになった。症状の改善なく，2009年2月3日に当科へ精査加療目的で入院となった。

入院時現症：身長151cm，体重48kg，体温37.0℃，血圧106/57mmHg，脈拍95/min・整。貧血・黄疸・浮腫・チアノーゼを認めず，表在リンパ節は触知せず。胸部聴診上，両側下肺野に fine crackle を聴取。ばち指なし。両側手指背側に紅斑あり，両側手指側面に角化性紅斑 (Mechanic's hand) を認めた。その他，顔面・体幹・四肢などには皮疹を認めず。関節痛，筋力低下，筋肉の自発痛，把握痛なし。dry eye, dry mouth なし。Raynaud 現象を認めず。腹部および神経学的異常所見なし。

入院時検査所見 (Table 1)：血算に異常所見を認めず。生化学では肝・腎機能，電解質に異常所見を認めなかった。LDH 218U/l と軽度上昇し，CPK, aldolase, KL6, SP-D は正常範囲内であった。自己抗体では，抗核抗体が40倍と低力価陽性であり，蛍光抗体法にて speckled 40倍，cytoplasmic 80倍であった。また，抗 SS-A 抗体が1倍で陽性であった。その他の自己抗体はいずれも陰

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		γ GTP	13 IU/l	MPO-ANCA	< 10 EU
WBC	7,000/ μ l	CPK	148 IU/l	PR3-ANCA	< 10 EU
Neut	63.9%	aldolase	4.9 IU/l	Arterial blood gas (room air)	
Eos	0.4%	TP	7.8 g/dl	pH	7.406
Lym	32.7%	Alb	4.4 g/dl	PaCO ₂	42.2 Torr
Mono	2.7%	Serology		PaO ₂	89.4 Torr
RBC	444 \times 10 ⁴ / μ l	CRP	0.04 mg/dl	Pulmonary function test	
Hb	13.2 g/dl	IgG	1,528 mg/dl	VC	1.90 L
Ht	40.6%	IgA	313 mg/dl	%VC	70.0%
Plt	24 \times 10 ⁴ / μ l	IgM	56 mg/dl	FVE _{1.0}	1.78 L
Biochemistry		KL-6	253 U/ml	FVE _{1.0%}	93.7%
Na	142 mEq/l	SP-D	32.6 ng/ml	Bronchoalveolar lavage (BAL)	
K	3.8 mEq/l	ANA	40 \times	Recovery	69%
Cl	105 mEq/l	speckled	40 \times	TCC	0.99 \times 10 ⁵ /ml
BUN	10.9 mg/dl	cytoplasmic	80 \times	AM	95.0%
Cre	0.34 mg/dl	RA	< 15 IU/ml	Lym	2.8%
GOT	17 IU/l	Jo-1 Ab	(-)	Neut	1.2%
GPT	13 IU/l	Scl-70 Ab	(-)	Eos	1.0%
LDH	218 IU/l	SS-A Ab	1 \times	CD4/CD8	3.58
T.Bil	0.9 IU/l	SS-B Ab	(-)		



Fig. 1 Chest radiograph on admission shows ground-glass opacities in both lower lung zones with volume loss.

性であった。動脈血液ガス分析では室内気で PaO₂ 89.4 Torr と低酸素血症を認めず、肺機能検査では拘束性障害を認めた。

入院時胸部 X 線写真 (2009 年 2 月 3 日) (Fig. 1) : 両側下肺野にスリガラス陰影を認め、両側下肺野の容積減少を認める。

入院時胸部 CT (2009 年 2 月 3 日) (Fig. 2) : 両側下葉胸膜側優位にスリガラス状濃度上昇を認める。わずかに牽引性気管支拡張所見を認める。Subpleural curvilinear

shadow 所見あり。明らかな蜂巣肺は認めず。

臨床経過 : 入院後、2 月 4 日に気管支鏡検査を施行した。右 B5 から施行した気管支肺胞洗浄 (Table 1) では、回収率 69%、総細胞数 0.99×10^5 /ml、細胞分画はほぼ正常であり、細菌学的検査も陰性であった。経気管支肺生検では非特異的な胞隔炎のみであった。

一方、間質性肺炎の原因疾患に関しては、経過中に皮疹が出現しており、膠原病が背景に存在する可能性が示唆された。抗 SS-A 抗体が陽性であったため、シェーグ

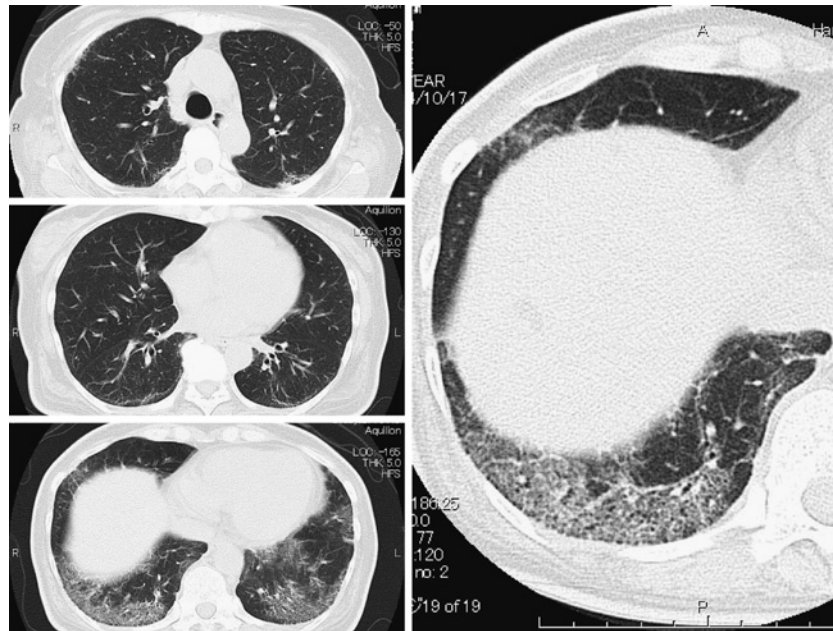


Fig. 2 Chest CT scan on admission shows ground-glass opacities in both lower lung lobes with predominant subpleural lesions, and also shows mild traction bronchiectasis and subpleural curvilinear shadows, without typical honeycomb.

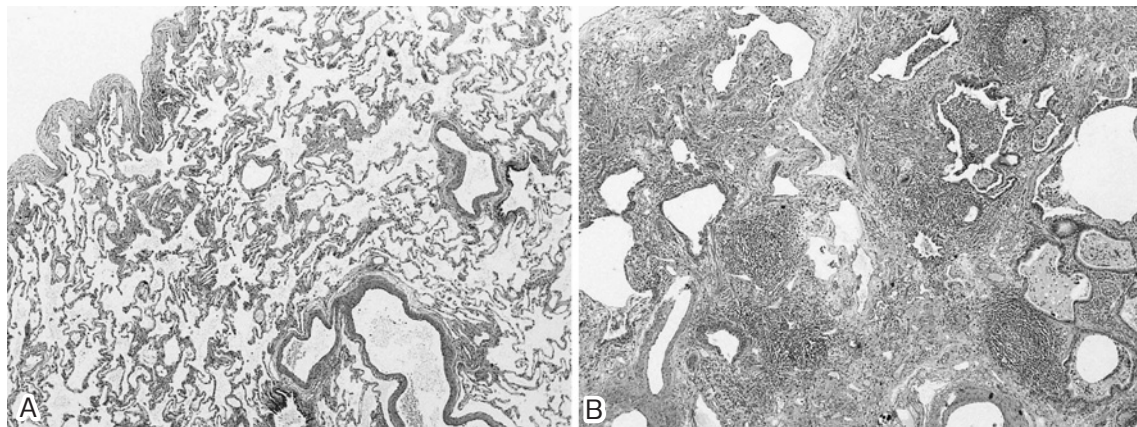


Fig. 3 Histopathological findings of right S3 (A) and S9 (B) by video associated thoracoscopic surgery (VATS) show diffuse and uniform alveolitis with collagen deposition (A) and microscopic honeycomb change with lymphoid follicles (B).

レン症候群を疑い、シルマー試験、ローズベンガル試験、蛍光色素試験、サクソテスト、口唇生検を施行したがいずれも陰性であった。手指背側の皮疹に関しては皮膚生検を施行し、組織学的に、過角化と皮下真皮中層にかけて中等度から高度の単核球細胞浸潤を認めるものの、典型的なゴットロン徴候とは言えず、amyopathic DMも否定的と考えられた。手指側面に角化性紅斑 (Mechanic's hand) が認められ、さらに、抗核抗体が蛍光抗体法にて cytoplasmic 80 倍であったことから抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体症候群 (抗 ARS 抗体症候

群) が疑われた。筋炎特異抗体測定を京都大学大学院医学研究科内科学講座 (臨床免疫学) (細野祐司先生、三森経世先生) へ依頼したところ、患者血清を用いた免疫沈降法にて核酸成分の 7SL-RNA に一致したバンドを認めため、抗 SRP 抗体陽性と判明した。なお、抗 ARS 抗体は検出されなかった。

間質性肺炎の確定診断目的で2月12日に胸腔鏡下肺生検を施行した (Fig. 3)。検体は右 S3, S9 から採取された。病理組織所見では、病変はびまん性であり、比較的時相の均一な胞隔炎と間質の線維化を認めた。S9 の

Table 2 Reports of patients with anti-SRP antibodies

Author	Year	n	Clinical diagnosis	Myopathy	ILD
Targoff ⁴⁾	1990	13	PM 13	12/12 (100%)	1/10 (10%)
Love ⁶⁾	1991	7	PM 7	7/7 (100%)	0/7 (0%)
Kao ¹¹⁾	2004	19	PM 16, SSc 2, Anti-synthetase syndrome 1	16/19 (84%)	6/16 (37%)
Satoh ⁹⁾	2005	6	PM 4, DM 2	6/6 (100%)	1/6 (17%)
Hengstman ¹⁰⁾	2006	23	PM 20, DM 3	23/23 (100%)	N.D (21%)
Takada ¹²⁾	2008	23	PM 16, DM 3, PM+RA 2, RA 2	21/23 (92%)	5/23 (22%)

ILD: interstitial lung disease. PM: polymyositis. DM: dermatomyositis. SSc: systemic sclerosis. RA: rheumatoid arthritis. N.D: no data.

検体には蜂巢肺形成も見られた。リンパ濾胞形成が目立つ部位が存在し、膠原病肺が示唆された。ATS/ERS 共同コンセンサス⁸⁾に基づく病理分類では fibrotic NSIP パターンと考えられた。

抗 SRP 抗体陽性の間質性肺炎 (fibrotic NSIP パターン) と診断し、3月3日からプレドニゾン 40mg/日 (0.75mg/kg) を開始した。4週間継続した後に施行した胸部 CT ではスリガラス陰影の軽度の改善を認め、手指の皮疹も消退傾向となった。以後、プレドニゾンは2週間に5mg ずつ減量し、25mg/日の時点で退院となった。退院前に施行した胸部 CT では、わずかな縦隔気腫を認めたものの、スリガラス陰影は改善傾向であった。経過中、筋炎症状や CPK の上昇は認めなかった。現在、間質性肺炎の再燃や筋炎症状の出現に注意しながら、外来通院加療中となっている。

考 察

シグナル認識粒子 (signal recognition particle: SRP) とは 7SL-RNA と 6 種類のポリペプチド (72, 68, 54, 19, 14, 9) から構成される細胞質リボ核酸である。リボソームで合成された蛋白が粗面小胞体を通過して細胞外へ移動するのを調節する働きをもつ。この SRP に対する自己抗体が抗 SRP 抗体であり、多発性筋炎・皮膚筋炎患者の 5~10% に検出され、抗 ARS 抗体と同様に筋炎特異自己抗体の一つとされる^{1)~7)}。抗 SRP 抗体の主要抗原エピトープは 54kDa サブユニット蛋白であるが、各蛋白ユニットや 7SL-RNA に対する自己抗体の存在も明らかとなっており、免疫学的多様性を有する^{1)~3)9)}。

抗 SRP 抗体陽性患者は、典型的な多発性筋炎と関連するとされ、急性発症する重度の筋炎症状を認め、ステロイド抵抗性でしばしば再燃・増悪する経過を辿ることが多いとされる^{1)~6)10)~14)}。通常の筋炎と異なり、炎症細胞浸潤に乏しく、壊死が見られるという組織学的特徴を

有する^{10)~12)15)}。筋炎の合併する頻度は 84~100% とされ^{4)6)9)~12)} (Table 2)、本例のように筋炎を伴わない例は非常に稀であると考えられる。我々が検索した限りでは、強皮症や抗 ARS 抗体症候群、関節リウマチを伴う症例で筋炎を認めない例が報告されているのみであり¹¹⁾¹²⁾、抗原エピトープの相違などが検討されている²⁾¹¹⁾。

抗 ARS 抗体症候群とは異なり、発熱、関節痛、Raynaud 現象、間質性肺炎などの筋外症状の頻度は低いと報告されている^{4)~6)11)12)}。間質性肺炎の合併する頻度は、抗 ARS 抗体症候群では 70~95% であるのに対して⁴⁾⁵⁾¹¹⁾¹³⁾、抗 SRP 抗体陽性患者では約 20%^{4)6)9)~12)} (Table 2) と少なく、多発性筋炎・皮膚筋炎での 20~65% と比較しても同等かやや少ない¹⁶⁾。Kao らの報告¹¹⁾ (Table 2) では、抗 SRP 抗体陽性患者の間質性肺炎合併例が 16 例中 6 例 (37%) と他の報告例よりも高頻度であったが、6 例中 3 例は間質性肺炎と関連性の高い強皮症や抗 ARS 抗体症候群を伴っており、多発性筋炎症例に限れば 13 例中 3 例 (23%) であった。間質性肺炎を合併した抗 SRP 患者における肺病変先行例の報告はないが、本症例では診断後の治療・経過観察期間が短く、今後の経過中に筋炎症状が出現する可能性も考えられ注意を要する。

我々が検索した限り、抗 SRP 抗体陽性患者の間質性肺炎に関して組織学的検討をされた報告はない。本例の肺組織は ATS/ERS 共同コンセンサス⁸⁾に基づき病理分類をすると、fibrotic NSIP パターンに類似していると考えられた。しかしながら、特発性 NSIP に比較してリンパ濾胞が目立ち、いわゆる膠原病肺を示唆する印象であった。

その他、抗 SRP 抗体陽性患者の臨床的特徴として、悪性腫瘍や他の膠原病の併発が少ないこと⁴⁾⁵⁾、日本人に比較的多いこと⁹⁾、10月から1月にかけて発症する頻度が高いこと⁹⁾なども報告されている。

抗 SRP 抗体陽性患者に対する標準的治療法はない。筋炎に関しては、ステロイド剤に加えて、免疫抑制剤 (methotrexate, azathioprine, cyclosporin など) を併用している報告例が多い^{4)6)10)~12)}。ステロイド剤に対する初期反応性が比較的良好であっても、ステロイド減量中に 45~70% の症例で再燃するためと考えられる⁶⁾¹⁰⁾¹²⁾。近年では、免疫グロブリン静注療法¹⁷⁾やリツキシマブ (抗 CD20 モノクローナル抗体)¹⁸⁾などが奏功した報告もされている。本例では筋炎症状を認めておらず、ステロイド単剤にて治療を開始したところ、陰影は改善傾向を示した。

以前は、抗 SRP 抗体陽性の筋炎患者は予後不良と考えられていたが⁸⁾、最近の報告では免疫抑制剤などの併用療法などによって予後は比較的良好とされている。Kao らの報告¹¹⁾では、抗 SRP 抗体陽性の多発性筋炎患者の 5 年生存率は 89% と良好であり、抗 SRP 抗体陰性例と比較して予後に差はなかったとしている。また、Hengstman らの報告では 23 例中 5 例の死亡例が、Takada らの報告では 19 例中 3 例の死亡例が、発症からそれぞれ 12 年、7 年以上経過しており、決して予後は悪くないと考えられる。抗 SRP 抗体陽性間質性肺炎の予後も同様に悪くないと推測されるが、症例も少なく明らかとはならない。今後の症例の蓄積が望まれる。

筋炎を認めなかった抗 SRP 抗体陽性間質性肺炎の 1 例を経験した。抗 SRP 抗体陽性例としては非典型的な臨床像を呈し、間質性肺炎は fibrotic NSIP パターンであった。抗 SRP 抗体の臨床的意義について示唆に富む症例と考えられた。

謝辞：抗 SRP 抗体を測定していただいた、京都大学大学院医学研究科内科学講座 (臨床免疫学)、細野祐司先生、三森経世先生に深謝いたします。

なお、本症例は第 95 回日本呼吸器学会東海地方会において報告した。

引用文献

- 1) Mimori T, Imura Y, Nakashima R, et al. Autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathy: an update on clinical and pathophysiological significance. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 523—529.
- 2) 平形道人. 多発性筋炎・皮膚筋炎における自己抗体とその臨床的意義. *Jpn J Clin Immunol* 2007; 30: 444—456.
- 3) 佐藤慎二. 多発性筋炎・皮膚筋炎に見出される特異自己抗体 (抗 CADM-140 抗体を中心に). *Jpn J Clin Immunol* 2006; 29: 85—93.
- 4) Targoff IN, Johnson AE, Miller FW. Antibody to signal recognition particle in polymyositis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1361—1370.

- 5) Hirakata M, Mimori T, Akizuki M, et al. Autoantibodies to small nuclear and cytoplasmic ribonucleoproteins in Japanese patients with inflammatory muscle disease. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 449—456.
- 6) Love LA, Leff RL, Fraser DD, et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogenous patient groups. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70: 360—374.
- 7) Brouwer R, Hengstman GJD, Vree Egberts W, et al. Autoantibody profiles in the sera of European patients with myositis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 116—123.
- 8) American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277—304.
- 9) Satoh T, Okano T, Matsui T, et al. Novel autoantibodies against 7SL RNA in patients with polymyositis/dermatomyositis. *J Rheumatol* 2005; 32: 1727—1733.
- 10) Hengstman GJ, ter Laak HJ, Vree Egberts WT, et al. Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotising myopathy. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1635—1638.
- 11) Kao AH, Lacomis D, Lucas M, et al. Anti-signal recognition particle autoantibody in patients with and without idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 209—215.
- 12) 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.
- 13) Yoshifuji H, Fujii T, Kobayashi S, et al. Anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies in clinical course prediction of interstitial lung disease complicated with idiopathic inflammatory myopathies. *Autoimmunity* 2006; 39: 233—241.
- 14) 白井悠一郎, 小泉加奈子, 小川理絵, 他. 抗 signal recognition particle (SRP) 抗体が検出されたステロイド抵抗性多発性筋炎の一例. *日内会誌* 2007; 96: 2522—2524.
- 15) 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 : 420—428.
- 16) Fujisawa T, Suda T, Nakamura Y, et al. Differences in clinical features and prognosis of interstitial lung diseases between polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 2005 ; 32 : 58—64.
- 17) Sampson JB, Smith SM, Smith AG, et al. Paraneoplastic myopathy : response to intravenous immunoglobulin. *Neuromuscul Disord* 2007 ; 17 : 404—408.
- 18) Arlet JB, Dimitri D, Pagnoux C, et al. Marked efficacy of a therapeutic strategy associating prednisone and plasma exchange followed by rituximab in two patients with refractory myopathy associated with antibodies to the signal recognition particle (SRP). *Neuromuscul Disord* 2006 ; 16 : 334—336.

Abstract

A case of interstitial pneumonia with anti-signal recognition particle (SRP) antibody without myopathy

Masato Kono, Takafumi Suda, Yusuke Kaida, Naoki Inui, Yutaro Nakamura and Kingo Chida
Second Division, Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine

Interstitial pneumonia in a 54-year-old woman was diagnosed in April 2007, without symptoms. She was admitted to our hospital in February 2009 because chest radiography showed gradual worsening. On physical examination, she had fine crackles on chest auscultation and “mechanic’s hands”, without arthritis, myopathy, or Reynaud disease. On laboratory tests, antinuclear antibody (speckled and cytoplasmic pattern) and anti SS-A antibody were positive. Chest CT showed ground-glass opacities in both lower lobes with volume loss and she had a restrictive disorder on a pulmonary function test. Bronchoalveolar lavage was within almost normal limits. For a definitive diagnosis, video associated thoroscopic surgery was performed. The histopathological findings showed a fibrotic nonspecific interstitial (f-NSIP) pattern. Corticosteroid therapy (prednisolone, initially 40mg/day) was started, and the chest radiography improved. Later, an RNA immunoprecipitation test was positive for anti-signal recognition particle (SRP) antibody. This is a rare case of interstitial pneumonia with anti-SRP antibody without myopathy.