

抗SRP抗体陽性多発性筋炎に合併したS状結腸癌の一例

(多発性筋炎／抗SRP抗体／S状結腸癌)

松原加歩^{1,3)}・山本 徹¹⁾・百留亮治¹⁾・荒木亜寿香²⁾・平原典幸¹⁾・田島義証¹⁾

A Case of Anti-SRP Antibody-Positive Polymyositis Associated With Early Sigmoid Cancer

(primary multiple myositis / anti-SRP antibody / sigmoid colon cancer)

Kaho MATSUBARA, Tetsu YAMAMOTO, Ryozi HYAKUDOMI,
Asuka ARAKI, Noriyuki HIRAHARA, Yositsugu TAZIMA

Abstract A 53-year-old man complaining of general fatigue, weight loss, and muscle weakness was diagnosed with polymyositis associated with anti-SRP antibody based on elevated serum levels of creatinine phosphokinase (CK), electromyogram findings, femoral muscle MRI examination, and histologic findings of muscle biopsy. Cancer screening tests detected a pedunculate polyp (type Ip) with the type V1 pit-pattern in the sigmoid colon, and a polypectomy was performed. Because histological examination revealed adenocarcinoma with submucosal invasion of 6,000 μ m deep (T1b) and severe lymphatic invasion (ly3), the patient underwent a laparoscopic sigmoidectomy with D3 lymph node dissection. The elevations in CK values and muscle weakness were continued after surgery, and the patient required a combination therapy with steroids, tacrolimus, and an intravenous high-dose administration of immunoglobulin, which gradually improved patient's symptoms and decreased serum CK levels.

Anti-SRP antibody positive dermatomyositis associated with early colon cancer is extremely rare. Although anti-SRP antibody positive polymyositis is often refractory to treatment, our patient was successfully managed with carefully planned treatment combined with surgery and medication.

【要旨】53歳男性。全身倦怠感と体重減少、筋力低下を主訴に来院し、精査にて抗SRP抗体陽性多発性筋炎と診断された。スクリーニングの大腸内視鏡検査でS状結腸にIpポリープを認め、ポリペクトミーが施行されたが、病理検査にて中分化管状腺癌（深達度sm, 6,000 μ m, ly3）であったため、追加治療として腹腔鏡下S状結腸切除術を施行した。術後経過良好であったが、腫瘍切除後も筋炎の改善はみられず、高用量ステロイドと免疫抑制剤および免疫グロブリン大量療法を行ったところ症状の改善を認めた。多発性筋炎は悪性腫瘍を併存例が多く、腫瘍切除のみで改善を認める症例も存在するが、抗SRP抗体陽性多発性筋炎は治療抵抗性なために強力な薬剤治療を要することが多い。本例は、外科的・内科的治療を連携して行うことで良好な治療経過を得ることができた。

皮膚筋炎に悪性腫瘍が合併することは周知であるが、多発性筋炎、特に抗SRP抗体陽性多発性筋炎に合併した大腸癌の報告例は少なく、貴重な1例と思われた。

¹⁾ 島根大学医学部消化器・総合外科学講座

Department of Gastroenterology and General surgery, Faculty of Medicine, Shimane University

²⁾ 島根大学医学部附属病院臨床病理部

Department of Clinical Pathology, Shimane University Hospital

³⁾ 松江市立病院

Matsue City Hospital

I. 緒 言

多発性筋炎 (polymyositis、以下PM) や皮膚筋炎 (dermatomyositis、以下DM) が悪性腫瘍を合併することは周知であり、腫瘍随伴症状としての報告も散見される。一般に、PMはDMに比べて悪性腫瘍を合併する頻

度は低いとされ、特に大腸癌合併の報告は少ない。

PMは四肢近位筋を始めとする横紋筋が広範に障害される特発性疾患で、筋肉の脱力や疼痛を伴うことが特徴である。血液検査所見では血清クレアチンキナーゼ (CK)、アルドラーゼ、乳酸脱水素酵素 (LDH)、トランスアミナーゼの上昇や、特徴的な筋電図所見がみられる。その中に、自己抗体の一つである抗signal recognition particle (SRP) 抗体を有する症例が約5%存在し、「抗SRP抗体陽性多発性筋炎」として報告されている。抗SRP抗体は重症・難治性・再燃性など、予後を悪化させる因子として注目されており、更にステロイド治療に抵抗性を示すことも多いと報告されている。

今回、S状結腸癌を合併した抗SRP抗体陽性PM患者に対して腫瘍根治切除を行い、一時的に筋炎症状の改善を認めたものの直ぐに再燃し、積極的な内科的治療を施行することで寛解が得られた症例を経験したので報告する。

II. 症 例

症例：53歳、男性。

主訴：全身倦怠感、体重減少、筋力低下。

家族歴・既往歴：特記すべきものなし。

現病歴：2ヶ月前より持続する全身倦怠感、体重減少、筋力低下にて当院膠原病内科を受診。近位筋に優位な筋力低下を認めるとともに、血液検査にてクレアチンキナーゼ (CK) の著明な上昇を認めた。MRI検査、筋電図検査、ならびに筋生検の所見、血液検査での抗SRP抗

体陽性から、厚生労働省自己免疫疾患調査研究班の診断基準¹⁾を基に、抗SRP抗体陽性多発性筋炎と診断された。

原因検索及び免疫抑制療法開始前のスクリーニング目的の検査が施行されたところ、全大腸内視鏡検査にて、S状結腸にIpポリープ (Pit pattern VI) が認められた。PMが悪性腫瘍による随伴症状である可能性も考慮に入れてポリペクトミーが施行されたが、病理検査にて深達度sm (6,000 μ m)、Iy3であったため、追加切除目的で当科紹介となった。

既往歴：幼少時、虫垂炎に対する虫垂切除術

入院時身体所見：身長180.3cm、体重64.2kg。腹部は平坦・軟で圧痛はなく、腫瘤も触知しなかった。皮膚所見としてGottron徴候やヘリオトロープ疹も認めなかった。徒手筋力テスト (MMT)：三角筋 4/4、上腕二頭筋 (C5/6) 5-/5-、上腕三頭筋 (C7) 4/4、腸腰筋 (L2,3) 4/4、大腿四頭筋 (L2-4) 4/4、膝屈筋群 (L4-S3) 4/4であった。

入院時血液検査所見：血清CK値 (正常30-190IU/l) は4,743IU/lと著明な高値をきたしていた。また、白血球やCRPは正常範囲であり明らかな炎症所見はみられなかった。抗SRP抗体陽性であったものの、他の膠原病に関連する抗体価は低値であった (表1)。

筋電図所見：右上腕二頭筋、第一背側骨間筋、大腿四頭筋、前脛骨筋で施行されたが、安静時自発放電はなく、脱神経電位を示す所見ではなかった。また、全ての筋で早期動員を認め、また近位筋では多相性の運動単位電位 (MUP) がみられるなど、筋原性変化に矛盾しない所見であった。

表1 血液生化学検査所見

血液検査		生化学検査		自己抗体検査		
WBC	8260	TP	6.6 g/dL	抗核抗体	80 倍	(<40)
RBC	4.74 $\times 10^6$ μ L	Alb	3.5 g/dL	Speckled	80 倍	(<40)
Hb	14.1 g/dL	T-Bil	0.4 mg/dL	Nucleolar	80 倍	(<40)
PLT	309 $\times 10^3$ μ L	AST	113 U/L	Cytoplasmic	40 倍	(<40)
Neu	5.46 $\times 10^3$ μ L	ALT	153 U/L	抗Scl-70抗体	<1.0	(<7.0)
Lymph	2.08 $\times 10^3$ μ L	LDH	714 U/L	抗RNP抗体	<2.0	(<5.0)
		Alp	150 U/L	抗dsDNA抗体	5.7 IU/mL	(<6.0)
		γ -GTP	25 U/L	MPO-ANCA	<1.0 U/mL	
		CK	4743 IU/L	PR3-ANCA	<1.0 U/mL	
		BUN	11.4 mg/dL	抗CCP抗体	<0.6 U/mL	(<5.0)
		Crea	0.46 mg/dL	C1q-CIC	<1.5 μ g/mL	(<3.0)
		Na	142 mmol/L	ループスアンチコアグラント	1.21	(<1.30)
		K	4.3 mmol/L	抗CL- β 2GPI抗体	3.3 U/mL	(<3.5)
		Cl	108 mmol/L	クリオグロブリン	陰性	
		Ca	8.6 mg/dL	抗Jo-1抗体	陰性	
		CRP	0.09 mg/dL	抗ARS抗体	陰性	
		TNI	0.05 ng/mL	抗SRP抗体	陽性	
		KL-6	149 U/mL			

下肢MRI所見：脂肪抑制画像において両側内外閉鎖筋、左大臀筋内側および右大内転筋に淡い高信号域を認め、活動性筋炎の所見であった（図1）。

筋生検：上腕二頭筋の生検で、萎縮・変性に陥ったtype 2筋線維を認め、筋原性萎縮を来していた（図2）。

大腸内視鏡検査所見：S状結腸にIpポリープを認め、拡

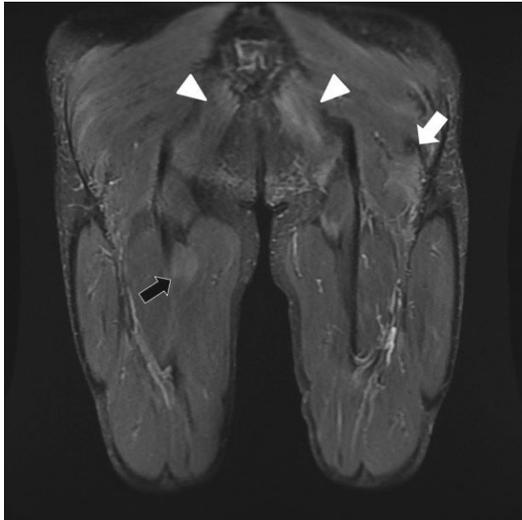


図1 下肢MRI検査所見

脂肪抑制T1強調画像・冠状断で、両側内外閉鎖筋（矢頭）、左側の大臀筋内側（黒矢印）、右内転筋（白矢印）に淡い高信号域を認める。

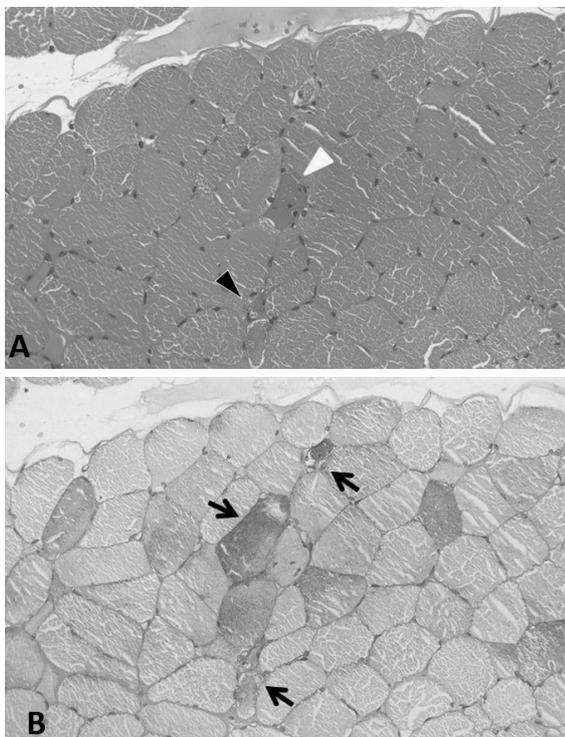


図2 上腕二頭筋生検所見

(A) 筋周囲の単核球浸潤（黒矢頭）と萎縮・変性に陥ったtype2筋繊維（白矢頭）がみられた（HE染色、40倍）。
(B) 筋原繊維の萎縮性変化（矢印）も同様に認められた（PAS染色、40倍）。

大内視鏡検査ではPit pattern VIであった（図3）。PMが腫瘍随伴症状である可能性も考慮しつつ、ポリペクトミーが施行された。

病理検査所見：切除ポリープの大きさは10mmで、腺管状増生を示す中分化型管状腺癌（tub2）で、粘膜下層への浸潤が見られた。深達度はSM 6,000 μ mで、断端近傍および粘膜筋板内のリンパ管に著明な腫瘍塞栓（ly3）を認めた（図4）。

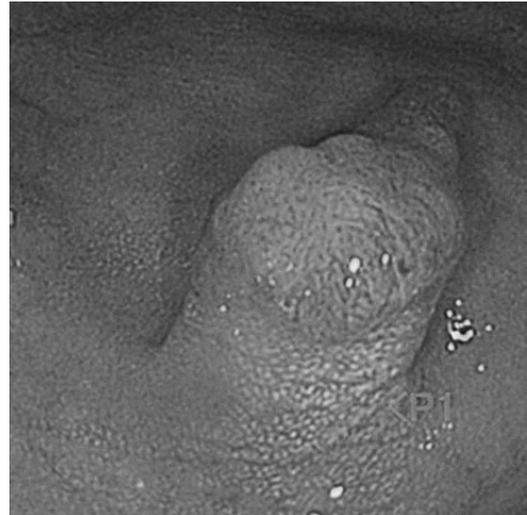


図3 大腸内視鏡検査所見

S状結腸にIpポリープを認めた。Pit pattern分類はVIであった。同部位に対してポリペクトミーが施行された。

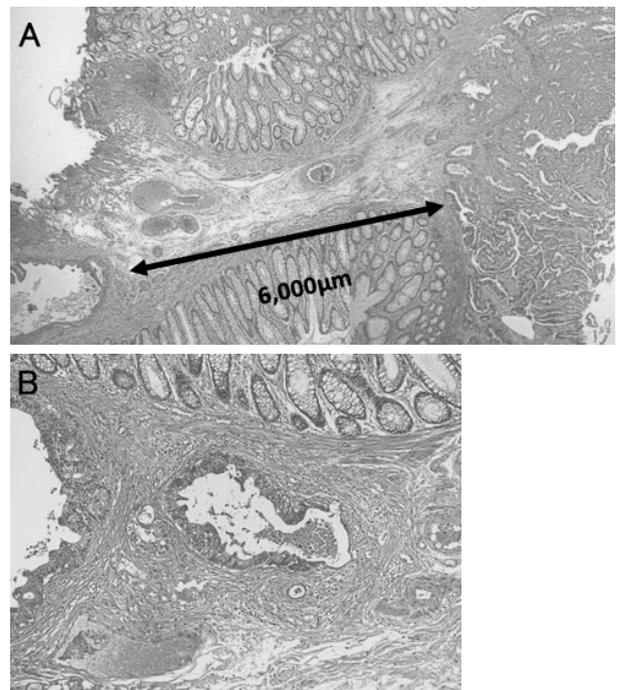


図4 ポリペクトミー標本の病理所見

(A) 粘膜下層への癌浸潤が認められ、粘膜下浸潤は6,000 μ mであった（pT1b）。
(B) 高度のリンパ管侵襲（ly3）も観察された。

造影CT検査：S状結腸の腫瘍性病変は指摘できず、周囲のリンパ節腫大や、肝や肺に遠隔転移を疑わせる所見はなかった。

以上より、抗SRP抗体陽性筋炎およびS状結腸癌(pT1b N0 M0 Stage I)の内視鏡治療不成功例と診断し追加手術予定とした。

手術所見：全身麻酔下に腹腔鏡下S状結腸切除術、D3リンパ節郭清を施行した。腹腔内には明らかな腹水、腹膜播種、肝転移を疑わせる所見はなかった。再建はDouble stapling technique (DST)にて行なった。手術時間は2時間50分、出血量は10g以下であった。

切除標本の病理所見：腫瘍の遺残はなく、郭清リンパ節にも転移を認めなかった(pN0)。ポリペクトミー時の病理所見と合わせて、最終診断はpT1b pN0 M0 pStage Iで、R0切除、根治度A (Cur A)であった。

術後経過：手術後経過は良好で、術後14日で退院となった。ポリペクトミー前の血清CK値は5,022IU/Lと著明に高値であったが、ポリペクトミー後には3,549IU/L、S状結腸切除前は5,193IU/L、術後2日目には2,302IU/L、術後1か月目には4,796IU/Lで(図5)、筋力低下が持続した。そのため、術後1ヶ月目からprednisolone (PSL) 60mg/day (≒ 1mg/kg/day)に加え、tacrolimus (TAC) 3mg/dayを4週間併用した。これらの治療により、治

療開始前には4,796IU/LであったCK値は400台まで低下した。しかしながら筋力の改善は乏しく、頸部屈筋・三角筋・腸腰筋等の近位筋中心にmanual muscle testing (MMT) scale3の筋力低下が持続した。

そのため、TACを4mgに増量し、PSLは40mgに減量したところ、CK 564IU/Lと再上昇を来したため、免疫グロブリン大量療法 (IVIG) を5日間施行した。これにより、CK値は徐々に低下し、術後3ヶ月時には正常化した。また、筋力もMMT scale1まで回復した。術後1年の時点でPSL 10mg、TAC 5mgによる維持療法を行なっているが、筋炎の再燃はなく、S状結腸癌の再発も認めていない。

III. 考 察

PM/DMは自己免疫性の炎症性筋疾患で、四肢近位や体幹、頸、咽頭の骨格筋の炎症と、それに伴う筋組織の萎縮・変性により筋力の低下を生じるのが特徴である。PMに加えて典型的な皮膚症状を伴うものは特にDMと呼ばれる^{1,2)}。PM/DMが高率に悪性腫瘍を合併することはよく知られており、悪性腫瘍の合併頻度は健常人と比較して高く、DMで約3.3倍、PMで約1.3倍とされ、やや男性に多い傾向がある。³⁾ また、50歳以上で合併頻度が増加することから、筋炎の罹患期との関連が示唆されている⁴⁾。現時点で、筋炎発症と悪性腫瘍のどちらが先行するかの結論は得られていないが、筋炎先行の報告が多い。一方、筋炎発症後1年以内に悪性腫瘍が発見されることが多く、発見される悪性腫瘍は進行癌であることが多いことから、悪性腫瘍の発生が先行している可能性も否定はできない。また、PM/DMが悪性腫瘍を高頻度に合併する機序としては、1)筋炎による免疫異常を背景に悪性腫瘍が発生する⁵⁾、2)腫瘍組織が抗原となり筋炎を発症する⁶⁾、3)NK細胞の機能低下による免疫異常が共通の原因となり筋炎と悪性腫瘍が発生する^{7,8)}、などが報告されているが、明確な定説がないのが現状であるため今後の症例集積や研究による解明が待たれる。また、合併する悪性腫瘍は進行癌であることが多いため、外科的切除が必須となるが、ステロイド治療が既に開始されていたり、筋炎症状が持続していることにより外科的治療が困難となる場合が存在するなど、外科治療のタイミングが問題となる症例が多く存在する。^{9,10)}

PMに合併する悪性腫瘍は乳癌、肺癌、卵巣癌が多い¹¹⁾。一方で、大腸癌の本邦報告は過去5年間で6例であった(医中誌にて「大腸癌」「多発性筋炎」「5年以内」で検索。会議録含む)。本邦でのPM/DM症例が年間約1,800人で、そのうち悪性腫瘍合併率が約20%であ

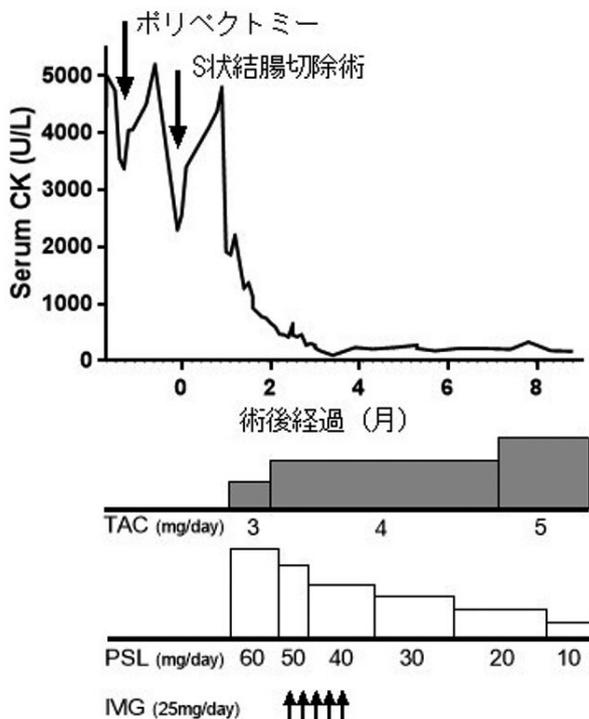


図5 CK値の推移と治療内容

ポリペクトミー施行後とS状結腸切除術後にCK値の一時的な低下がみられたが、すぐに上昇し、PM症状の悪化がみられた。ステロイド、タクロリムス、高用量免疫グロブリン療法 (IVIG) の併用療法により、PM症状は徐々に改善し、CK値も正常化した。

ることを考慮すると5年間で6例というのは稀と考えられる。¹²⁾

さらにこれらの報告例はいずれも高度進行大腸癌であり、自験例のように深達度pT1bの早期大腸癌をPM発症早期に診断できた例は極めて稀である。

SRPは、spliced-leader(SL)-RNAと6種類の蛋白(9.14, 19, 54, 68, 72kD)から構成される細胞質RNA結合蛋白で、小胞体内での蛋白の移動を調節する役割を担っている。抗SRP抗体は成人筋炎に特異的な自己抗体として認識されているが、筋炎患者の5-8%程度でしか認められず、抗SRP抗体陽性PMは比較的稀な疾患である¹³⁾。発症年齢は36~52歳で、女性にやや多く、臨床的に筋症状は重篤でステロイド抵抗性かつ再燃しやすいことが特徴である¹⁴⁾。抗SRP抗体陽性PMの悪性腫瘍の合併率は約10%といわれているが、その多くは一般的なPMと異なり発症してから7-10年経過後に発見されている。ただし、抗SRP抗体と悪性腫瘍の直接的な因果関係は明らかではない。抗SRP抗体陽性PMは治療抵抗性であるが、一方で、ステロイド、免疫抑制剤、血漿交換などの治療を併用することで良好な経過をたどることが多いのも特徴である。悪性腫瘍を合併した場合には外科的切除が必要となるが、自験例のように腹腔鏡を用いた低侵襲手術を先行することで、その後のPSLを含む薬物治療のスムーズな導入が可能になると思われた。

PMの活動性ならびに治療効果の指標として、本症例ではCK値を指標にPSL投与量を調節するとともに、筋力などの身体所見を用いて総合的に判定した。

抗SRP抗体陽性多発性筋炎は治療抵抗性で頻回の薬剤変更や追加・増減を行う必要があることから、CK値は臨床経過および薬剤選択の指標として簡便で有用であったと考えられる。一方で、結腸切除後の切除標本には遺残腫瘍やリンパ節転移陽性の所見は認めなかったものの、CKの一時的な低下を認めた。しかし臨床症状としての筋力低下は持続していたことから、PMの病態を反映していなかった可能性がある。この一時的な低下は手術時の輸液負荷や消炎鎮痛剤をはじめとした薬剤の投与による影響が考えられるため、必ずしもCK値が病態を反映しているわけではないことに注意する必要がある。近年、特異度の高い検査として抗SRP抗体価が報告されている。筋炎症状との相関も認めることから、今後、治療効果の指標としての応用が期待される¹⁵⁾。

PMの治療成績は向上しつつある。反面、罹病期間が長期化し、悪性腫瘍が発生する危険性が高まる可能性がある。従って、PM患者の治療に際しては、悪性腫瘍のサーベイランスの重要性を再認識する必要がある。

IV. 結 語

早期大腸癌を合併した抗SRP抗体陽性多発性筋炎の稀な一例を経験した。抗SRP抗体陽性筋炎は治療抵抗性で再燃しやすい特徴を有するが、外科的・内科的治療を連携して行うことで良好な治療経過を得ることができた。

倫理的配慮

本症例報告は、「倫理綱領などのガイドライン」に基づいて、研究・調査対象者の人権やプライバシーに十分配慮するとともに、鳥根大学医学部 医の倫理委員会での承認を得ている。

文 献

- 1) 上阪：厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 自己免疫疾患に関する調査研究，平成26年度総括・分担研究報告書，2015
- 2) Suzuki S, Satoh T, Sato S, *et al.* Clinical utility of anti-signal recognition particle antibody in the differential diagnosis of myopathies. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47:1539-42. doi: 10.1093/rheumatology/ken325.
- 3) Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, *et al.* Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet* 2001; 357:96-100. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03540-6.
- 4) 夏目 妙, 千見寺ひろみ, 鈴木一郎, 他. 胃癌を合併した皮膚筋炎：過去12年間に日本病理剖検輯報に記載された皮膚筋炎，多発性筋炎症例における悪性腫瘍合併の検討を加えて. *西日本皮膚科* 1990;52:231-6.
- 5) Venables PJ, Mumford PA, Maini RN. Antibodies to nuclear antigens in polymyositis: relationship to autoimmune 'overlap syndromes' and carcinoma. *Ann Rheum Dis* 1981;40:217-23. doi: 10.1136/ard.40.3.217.
- 6) Curtis AC, Heckaman JH, Wheeler AH. Study of the autoimmune reaction in dermatomyositis. *JAMA* 1961; 178:571-3. doi: 10.1001/jama. 1961. 73040450012007.
- 7) 名川弘一, 久保田芳郎, 小西文雄. 皮膚筋炎を合併した直腸癌の1例. *外科* 1987;49:91-4.
- 8) Richardson JB, Callen JP. Dermatomyositis and malignancy. *Med Clin North Am* 1989;73:1211-20. doi: 0.1016/s0025-7125(16)30629-0.
- 9) 大森 健, 宗田滋夫, 橋本純平, 他. 多発性筋炎に合併した直腸癌の1例. *日本臨床外科学会雑誌* 1998; 59:764-7.

- 10) 池田 純, 李 哲柱, 武藤文隆, 他. 乳腺・胃の重複癌, 及び上行結腸癌を合併した皮膚筋炎の2例. 日本臨床外科学会雑誌 1999;60:1688-92.
- 11) Nyui S, Osanai H, Ohba S, *et al.* Relapse of colon cancer followed by polymyositis: report of a case and review of the literature. *Surg Today* 1997;27:559-62. doi: 10.1007/BF02385812.
- 12) Motomura K, Yamashita H, Yamada S, *et al.* Clinical characteristics and prognosis of polymyositis and dermatomyositis associated with malignancy: a 25-year retrospective study. *Rheumatol Int* 2019;39:1733-9. doi: 10.1007/s00296-019-04428-z.
- 13) Targoff IN, Johnson AE, Miller FW. Antibody to signal recognition particle in polymyositis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1361-70. doi: 10.1002/art.1780330908.
- 14) 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* 2011;63:1961-71. doi: 10.1002/art.30344.
- 15) Suzuki S, Ohta M, Shimizu Y, *et al.* Anti-signal recognition particle myopathy in the first decade of life. *Pediatr Neurol* 2011;45:114-6. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2011.04.009.

(受付 2020年3月31日)