

令和 5 年 5 月 24 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K07542

研究課題名(和文) 抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎の臓器合併症の臨床調査および病態機序解析

研究課題名(英文) Organ involvement in patients with anti-mitochondrial antibody-positive myositis

研究代表者

前田 明子 (Maeda, Meiko)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：20646799

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：抗ミトコンドリア(anti-mitochondrial antibody; AMA)抗体陽性筋炎(以下AMA筋炎と略す)における心臓合併症および拘束性換気障害に関する質問紙を用いた全国調査を施行し、脳神経内科が把握しうる範囲での日本における過去10年間でのAMA筋炎の有病率、合併症頻度、危険因子を報告した。自施設解析症例のAMA筋炎の臨床情報、病理所見のデータベース更新・解析を行い、観察期間中の再発率、臓器合併症率を報告した。AMA筋炎の剖検症例の病理検索での心筋骨格筋の病理所見を報告した。過去のAMA筋炎のケースレビューを行った。3例のAMA筋炎での血清心筋自己抗体検索を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎は、抗ARS抗体陽性筋炎や皮膚筋炎とは異なり慢性経過をとり、心臓合併症や拘束性換気障害、骨格筋萎縮、傍脊柱筋障害を呈する頻度の高さ、診断の難しさが指摘されている。一方で早期診断、治療を行うことの重要性も指摘されていることから、本疾患の正確な臨床病理像の把握は重要であると考えられる。本研究の学術的意義は、本疾患の病理所見の観察、自己抗体解析によって病態機序解明に繋げることである。社会的意義は、難治性の希少疾患と考えられる本疾患の有病率、合併症、治療経過の把握を行うことで今後の本疾患の診断基準や治療法確立の基礎データを得るということである。

研究成果の概要(英文)：First, we conducted a nationwide survey using a questionnaire on cardiac complications and restricted ventilatory failure in patients with anti-mitochondrial antibody (AMA)-positive myositis. The prevalence, complication frequency, and risk factors of AMA-positive myositis in Japan over the past 10 years as far as the Department of Neurology could ascertain were reported. Second, we reported the recurrence rate and organ complication rate of AMA-positive myositis during the observation period. Third, pathological findings of cardiac skeletal muscle in pathological search of autopsy cases of AMA-positive myositis were reported. Forth, a case review of past cases of AMA-positive myositis was performed. Fifth, screening for serum autoantibody associated with myocarditis or cardiomyopathy was performed in three cases of AMA-positive myositis.

研究分野：神経免疫学

キーワード：抗ミトコンドリア抗体 筋炎 心臓合併症 拘束性換気障害 質問紙

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

抗ミトコンドリア抗体 (anti-mitochondrial antibody) は原発性胆汁性胆管炎 (primary biliary cholangitis: PBC) に特異的な自己抗体である。抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎は通常の筋炎とは異なり、慢性経過で、不整脈、心伝導障害、拘束性呼吸障害、骨格筋萎縮を高頻度に合併するという特徴を有する (Maeda *et al.* Brain 2012)。平成 25~28 年度科研費 (若手研究 B) (課題番号: 25860731) において、血清抗ミトコンドリア抗体陽性もしくは原発性胆汁性胆管炎を合併した筋炎症例の臨床情報の追跡調査、臨床データベースの構築、筋生検組織の顕微鏡的観察、血清自己抗体の検索を行った。臨床追跡調査では心臓合併症を伴う抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎症例 18 例のうち 10 例で心臓ペースメーカーなどのインターベンション治療を受け、5 例で緊急入院および処置を必要とした。転機に関しては 18 例中 4 例で観察期間中死亡し、死因は突然死 (2 例)、呼吸不全 (2 例) であった。文献的には本疾患は過去に約 30 例の報告があるが、症例報告にとどまっているものが大多数であり、また報告により治療方法、経過は症例によって異なるのが現状である。今後本疾患の病態機序を把握し、体系的な治療方針を編み出していく上では、まず全国実態調査が必要であると考えられる。また、抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎において、不整脈、心筋障害、呼吸筋障害は致命的な合併症である。この発症機序を明らかにすることは急務である。

### 2. 研究の目的

1) 抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎での、不整脈、心筋障害、呼吸筋障害を引き起こす機序は何か、血清や筋組織の中に、これらの合併症を引き起こす症例と起こさない症例の差があるか、を明らかにするために、本研究では血清自己抗体検索、生検筋組織を用いた mRNA 発現プロファイル解析を行い、抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎の心臓合併症及び呼吸筋合併症に関連した病態機序検索を行う。

2) 抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎での治療方針は確立していないが、不整脈、心筋障害、呼吸筋障害を未然に予防する方法として適切な治療方法は何か、を明らかにするために、抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎の全国実態調査を通じて臨床的背景を把握する。

### 3. 研究の方法

抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎の 1. 臨床データベースの構築および 2. 病態機序解明を行う。

#### 1. 臨床データベースの構築

1) 抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎の症例の臨床追跡調査: 既に本施設で病理解析を行い抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎としてデータベース化されている症例の治療内容、臨床経過、転機をアンケート形式で調査し、データベースの更新を行う。

2) 全国調査: 抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎における心臓合併症および拘束性換気障害に関する質問紙を用いた全国調査を施行した。日本神経学会を通じて全国の脳神経内科診療科長宛にアンケートを郵送し、抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎症例を過去 10 年間で外来または入院で何例診療したことがあるか、または現在診療中であるか、またそのうち、不整脈、心筋障害、呼吸筋合併症を有した症例の症例数を問い合わせを行った (一次調査)。次に、これらの臓器合併症を有した症例の詳細 (心電図、心臓エコー検査、24 時間ホルター心電図、スパイロメトリー、各種血液所見データ、内服歴など) をアンケート方式で問い合わせた (二次調査)。

#### 2. 病態機序解明

心筋障害を有する抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎症例の患者血清を用いて、拡張型心筋症に関連した血清自己抗体の検出: 抗心筋自己抗体として知られている 1 アドレナリン受容体、ラミニニン、ミトコンドリア M7、ミトコンドリア ADP/ATP トランスポーター、ミオシン重鎖、ムスカリン M2 受容体、Na-K-ATP ase、トロポニン I に対する自己抗体の検出測定を行う。

### 4. 研究成果

#### 1. 臨床データベースの構築

1) 自施設解析症例の抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎の臨床情報、病理所見のデータベース更新・解析を行い、近年循環器内科から紹介される、心臓障害が前傾に立つ症例が増加傾向にあること、観察期間中に約半数例で骨格筋症状再燃を認めること、四肢より体幹筋障害が目立つ症例が半数以上を占めること、生検では壊死線維は乏しく、HLA-ABC の染色性亢進が乏しい例が約半数程度に認めることを報告した。

2) 全国調査: 脳神経内科が把握しうる範囲での日本における過去 10 年間の抗ミトコンドリア

抗体筋炎の有病率は10万人あたり0.3人(95%CI 0.245-0.355)、合併症頻度は心臓合併症53%、拘束性換気障害33%、緊急入院などへのアウトカムに拘束性換気障害が危険因子となる可能性を報告した。

## 2. 病態機序解明

心臓合併症を有する抗ミトコンドリア抗体筋炎3症例での血清心筋自己抗体検索を行った。その結果、心筋症に関連した自己抗体として知られている以下自己抗体(1 アドレナリン受容体、Caチャンネル、Carnitin, Desmin, Dehydrolipoaide dehydrogenase, Hsp60 hsp70, Iainin、myolemma, myosin, NADD, pyruvate kinase, Troponin I and T, UCR, Vimentinに対する自己抗体)は3例とも陰性であった。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 6件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Bujo Satoshi, Amiya Eisuke, Maeda Meiko Hashimoto, Ishida Junichi, Hatano Masaru, Ishizuka Masato, Uehara Masae, Oshima Tsukasa, Kojima Toshiya, Nakanishi Koki, Daimon Masao, Shimizu Jun, Toda Tatsushi, Komuro Issei	4. 巻 9
2. 論文標題 The effect of immunosuppressive therapy on cardiac involvements in anti mitochondrial antibody positive myositis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ESC Heart Failure	6. 最初と最後の頁 4112 ~ 4119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ehf2.14138	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tokimura Ryo, Hashimoto Maeda Meiko, Mitsutake Akihiko, Sakai Souichi, Suzuki Fumio, Sugasawa Keiko, Fujimoto Chisato, Ishiura Hiroyuki, Toda Tatsushi	4. 巻 98
2. 論文標題 Isolated Paravermal Hyperintensities in Neuronal Intranuclear Inclusion Disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurology	6. 最初と最後の頁 938 ~ 939
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/WNL.0000000000200590	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kubota Akatsuki, Shimizu Jun, Unuma Atsushi, Maeda Meiko, Shirota Yuichiro, Kadoya Masato, Uchio Naohiro, Sakiyama Yoshio, Arai Noritoshi, Shioo Yasushi, Uesaka Yoshikazu, Hashida Hideji, Iwata Nobue K., Goto Jun, Nakashima Ran, Mimori Tsuneyo, Toda Tatsushi	4. 巻 32
2. 論文標題 Alanine transaminase is predominantly increased in the active phase of anti-HMGCR myopathy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuromuscular Disorders	6. 最初と最後の頁 25 ~ 32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nmd.2021.10.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Deng Jianwen, Yu Jiayi, Li Pidong, et al.	4. 巻 106
2. 論文標題 Expansion of GGC Repeat in GIPC1 Is Associated with Oculopharyngodistal Myopathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The American Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 793, 804
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajhg.2020.04.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 清水 潤, 前田 明子	4. 巻 37
2. 論文標題 【筋炎の診断と治療の新たな展開】抗ミトコンドリアM2抗体陽性ミオパチー	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 神経治療学	6. 最初と最後の頁 141, 145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 前田 明子, 清水 潤, 戸田 達史	4. 巻 93
2. 論文標題 【膠原病と神経障害】多発筋炎/皮膚筋炎	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 脳神経内科	6. 最初と最後の頁 597, 607
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 前田明子	4. 巻 91
2. 論文標題 炎症性筋疾患と抗ミトコンドリア抗体	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 脳神経内科	6. 最初と最後の頁 191, 202
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kurihara Masanori, Ishiura Hiroyuki, Bannai Taro, Mitsui Jun, Yoshimura Jun, Morishita Shinichi, Hayashi Toshihiro, Shimizu Jun, Toda Tatsushi, Tsuji Shoji	4. 巻 59
2. 論文標題 A Novel de novo KIF1A Mutation in a Patient with Autism, Hyperactivity, Epilepsy, Sensory Disturbance, and Spastic Paraplegia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 839 ~ 842
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.3661-19	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Jinnin Masatoshi, Ohta Akiko, Ishihara Shoichiro, Amano Hirofumi, Atsumi Tatsuya, Fujimoto Manabu, Kanda Takashi, Kawaguchi Yasushi, Kawakami Atsushi, Mimori Akio, Mimori Tsuneyo, Mimura Toshihide, Muro Yoshinao, Sano Hajime, Shimizu Jun, et al.	4. 巻 79
2. 論文標題 First external validation of sensitivity and specificity of the European League Against Rheumatism (EULAR)/American College of Rheumatology (ACR) classification criteria for idiopathic inflammatory myopathies with a Japanese cohort	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Annals of the Rheumatic Diseases	6. 最初と最後の頁 387 ~ 392
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/annrheumdis-2019-215488	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 前田 明子	4. 巻 70
2. 論文標題 増大特集 Antibody Update 2018 筋炎と抗アミノアシル転写RNA合成酵素(ARS)抗体	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BRAIN and NERVE	6. 最初と最後の頁 439 ~ 448
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1416201016	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kochi Yuta, Kamatani Yoichiro, Kondo Yuya, Suzuki Akari, Kawakami Eiryō, Hiwa Ryosuke, Momozawa Yukihide, Fujimoto Manabu, Jinnin Masatoshi, Tanaka Yoshiya et al.	4. 巻 77
2. 論文標題 Splicing variant ofWDFY4augments MDA5 signalling and the risk of clinically amyopathic dermatomyositis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Annals of the Rheumatic Diseases	6. 最初と最後の頁 602 ~ 611
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/annrheumdis-2017-212149	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ishiura Hiroyuki, Doi Koichiro, Mitsui Jun, Yoshimura Jun, Matsukawa Miho Kawabe, Fujiyama Asao, Toyoshima Yasuko, Kakita Akiyoshi, Takahashi Hitoshi, Suzuki Yutaka, Sugano Sumio, Qu Wei et al.	4. 巻 50
2. 論文標題 Expansions of intronic TTCA and TTTA repeats in benign adult familial myoclonic epilepsy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Genetics	6. 最初と最後の頁 581 ~ 590
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41588-018-0067-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Uchio Naohiro, Taira Kenichiro, Ikenaga Chiseko, Kadoya Masato, Unuma Atsushi, Yoshida Kenji, Nakatani-Enomoto Setsu, Hatanaka Yuki, Sakurai Yasuhisa, Shioo Yasushi, Kaida Kenichi, Kubota Akatsuki, Toda Tatsushi, Shimizu Jun	4. 巻 6
2. 論文標題 Inflammatory myopathy with myasthenia gravis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation	6. 最初と最後の頁 e535 ~ e535
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/NXI.0000000000000535	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 小口絢子, 前田明子, 作石かおり, 住谷昌彦, 蔵野信, 矢富裕, 戸田達史
2. 発表標題 再発寛解型多発性硬化症における 新規バイオマーカーとしての 髄液中リゾリン脂質の検討
3. 学会等名 第34回日本神経免疫学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Meiko Hashimoto Maeda; Jun Shimizu; Takuya Kawahara; Akatsuki Kubota; Tatsushi Toda
2. 発表標題 A Survey of Anti-mitochondrial Antibody-positive Myositis using Using a Nationwide Questionnaire
3. 学会等名 63 th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 前田明子, 鶴沼敦, 間野達雄, 久保田暁, 佐竹渉, 清水潤, 戸田達史
2. 発表標題 当院過去10年間での抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎症例における筋病理所見の特徴: 臨床経過との対応について
3. 学会等名 第33回日本神経免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 前川裕貴, 前田明子, 横山敬士, 角元利行, 久保田暁, 石浦浩之, 戸田達史
2. 発表標題 抗TIF1- 抗体陽性皮膚筋炎疑いで脳神経内科へ コンサルテーションされた症例の現状把握
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 前田明子, 久保田暁, 清水潤, 戸田達史
2. 発表標題 筋筋膜同時生検で得られた炎症性筋疾患での筋膜の病理所見の検討_臨床との対応
3. 学会等名 第62回神経病理学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 前川裕貴, 前田明子, 横山敬士, 角元利行, 作石かおり, 石浦浩之, 齊藤祐子, 清水潤, 市村裕輝, 沖山奈緒子, 久保田暁, 戸田達史
2. 発表標題 高度嚙下障害, 四肢近位筋筋力低下, 皮疹を認めた78歳女性例
3. 学会等名 第62回神経病理学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 荒川 晶, 木村 聡一郎, 菊池 順子, 前田 明子, 久保田 暁, 杉本 泉, 橋田 秀司, 清水 潤, 戸田 達史
2. 発表標題 筋膜主体に炎症性変化を認めた抗Tif1- 抗体陽性皮膚筋炎3症例の臨床病理学的特徴
3. 学会等名 第32回日本神経免疫学会学術集会
4. 発表年 2020年



〔図書〕 計2件

1. 著者名 前田 明子	4. 発行年 2022年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 3
3. 書名 Clinical Neuroscience 検査からみる神経疾患 抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎	

1. 著者名 前田 明子、清水 潤、戸田 達史	4. 発行年 2021年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 9
3. 書名 リウマチ科「抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎」	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	清水 潤  (Shimizu Jun)  (40260492)	東京大学・医学部附属病院・届出診療医   (12601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------