

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 19 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591289

研究課題名(和文) 筋炎のデータベース構築と統合的多要因解析による病態解明と治療実態の検討

研究課題名(英文) Correlation of Clinicoserologic and Pathologic Features of Inflammatory Myopathies

研究代表者

清水 潤 (Shimizu, Jun)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：40260492

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、筋炎の臨床像、自己抗体、病理所見の関連を統合的に検討した。抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎症例は、慢性経過で心合併症や慢性呼吸不全を合併しやすく肉芽腫性炎症と関連すること、血清中の抗Tif1抗体陽性例は、悪性腫瘍発見と時間的に密接に関係し筋組織所見として補体沈着を伴う筋束周辺部萎縮と関係すること、皮膚筋炎に特徴的な病理所見である筋束周辺部萎縮には抗Jo1、抗Tif1、抗Mi2抗体の合併頻度が高く、背景病態が単一ではないことが明らかになった。臨床像、筋炎自己抗体、筋炎の病理像の特徴を用いた統合的アプローチは筋炎の分類と病態解明に有用であることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：The purpose of the project was to elucidate the correlation among clinical and histological features and autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathies (IIMs). I found that patients with IIM associated with anti-mitochondrial antibody frequently have chronic disease course with cardio-pulmonary involvement showing granulomatous inflammation in histopathological findings. I found that patients with serum anti-Tif1 antibody have close temporal association with cancer and frequently show C5b-9 deposition with perifascicular atrophy as a histological finding. I also found that perifascicular atrophy is a histopathological finding with frequent association with serum anti-Tif1, Jo1, or Mi-2 antibodies, which suggested the heterogeneous background of dermatomyositis. The above findings suggested that clinic-serological and pathological approach is important not only for classification of IIMs but also for revealing pathological mechanisms of IIMs.

研究分野：神経内科 炎症性筋疾患 免疫性神経疾患

キーワード：inflammatory myopathies autoantibodies histology

## 1. 研究開始当初の背景

炎症性筋疾患(筋炎)は臨床像として皮疹, 膠原病や悪性腫瘍などの合併症を有し, 血液中には筋炎特異抗体や筋炎関連抗体などの自己抗体が出現し, 筋組織ではさまざまな炎症性変化と筋破壊像を認める症候群である. 現在まで, 皮膚科医や膠原病内科医は臨床免疫学的な所見からのアプローチをおこない, 神経内科医は臨床筋組織所見からのアプローチをおこなってきた. 診療科により診る患者群が異なることや, 疾患に対するアプローチが立場により異なることより, 筋炎に対して統合的なアプローチがなされておらず分類や病態解明において課題になっていた. 炎症性筋疾患(筋炎)に対しての臨床, 血清自己抗体, 筋組織所見の相互を関連づけた統合的なアプローチは筋炎の病態解明や治療開発の上での重要かつ有用なアプローチと考えられた.

## 2. 研究の目的

背景病態が多様な疾患である筋炎を臨床像, 血清中に出現する自己抗体の種類, 免疫組織学的評価でも筋組織像の特徴から統合的に把握した上で共通する特徴ごとにグループ化し, サブグループごとに臨床像の把握と病態解明を目指すことを目的にした.

## 3. 研究の方法

診断目的に筋生検の病理所見の検討をおこない, 臨床病理学的に炎症性筋疾患と確定診断された症例を検討対象とした. 生検時の臨床情報, 血清, 病理組織像の関係を検討した.

臨床像の把握には, 生検時の臨床調査票を用いる一方, 悪性腫瘍の合併に関しては追跡調査をおこなった. 筋炎自己抗体の測定は RNA 免疫沈降法に Dot Blot 法 (Mi-2, SRP54, PM/Scl 100), 蛋白免疫沈降法 (TIF1-, MDA5) を併用した. 特徴的組

織像は, 1)MHC-class 抗原を発現した非壊死筋線維への CD8 陽性細胞浸潤像 (CD8 像), 2) rimmed vacuole (RV 像) 3) perifascicular atrophy (PFA 像), 4) 小血管への C5b9 沈着 (C5b9 像), 5) 壊死再生線維の多発を認め MHC-class の発現やリンパ球の集簇が乏しい (NAM 像) とした. 臨床病理分類は, 組織 PM: CD8 像, 封入体筋炎 (IBM): CD8 + RV 像, DM: 典型的な皮疹を有する例, 壊死性筋炎: NAM 像, 多発筋炎 (PM): 皮疹がなく IBM, 組織 PM, NAM に合致しない例とした.

なお, 本研究でおこなわれた臨床病理像の解析の実施にあたっては, 各被検者に対してその内容を説明し, 文書による同意を得た上で実施した.

## 4. 研究成果

### 抗ミトコンリア抗体 (AMA) 陽性の筋炎の臨床病理像の解明

抗ミトコンリア抗体 (AMA) 陽性の筋炎の特徴に関して検討した. 212 例の血清が利用可能である筋炎症例を用い, 24 例の AMA 陽性例と 188 例の AMA 陰性例について, 後方視的に臨床像, 病理組織像を比較した. 212 例中の 24 例 (11.3%) で AMA が陽性であり, 7 例は PBC 合併, 17 例は PBC 非合併であった. 24 例中 13 例において 12 ヶ月以上の慢性経過をとり, 6 例は筋力低下の自覚がなかった 13 例全例において受診時に筋萎縮を認めていた. 合併症は, 8 例で不整脈・心伝導障害, 心拍出量の低下などの心臓合併症を認め, 2 例でカテーテル・アブレーション治療をうけていた. 6 例で肺活量の低下を認め, 2 名で人工呼吸器を必要としていた. 筋病理所見では, 炎症細胞浸潤に加え 13 例では慢性の筋原性変化を認め, 6 例において肉芽腫性的変化を認めた. 統計解析では, AMA 陽性筋炎は陰性筋炎に比較して, 臨床像の慢性経過, 心臓合併症, 筋萎縮, 筋病理像の慢性筋原性

変化，肉芽腫像の項目において高頻度であった．AMA 陽性筋炎のうち PBC 合併群と非合併群の比較では，心合併症は PBC 合併群により高頻度であったが，それ以外の項目では差はなかった．治療経過が追えた 15 例中，治療された 12 例では，少量副腎皮質ステロイドで治療された 1 例を除き全例で 3 ヶ月以内に CK は正常化し，6 例で筋力は改善，残りの症例では期間中の改善は認めていなかった．3 例の無治療例では 2 例で新たに不整脈を発症しており 1 例でペースメーカーが装着されていた．抗ミトコンドリア抗体は筋炎のうち慢性経過，筋萎縮，心筋障害，肉芽腫性炎症を特徴とするサブグループのマーカーとなることが明らかになった．

#### 悪性腫瘍合併筋炎（CAM）の臨床病理学的特徴の検討

520 例の PM（多発筋炎）/DM（皮膚筋炎）の連続症例の経過中に悪性腫瘍の合併は 129 例（147 件）に認め，そのうち筋炎発症 3 年以内の合併は 101 例（110 件）であった．3 年以内に悪性腫瘍合併群の 101 例の筋炎（CAM 群）と 3 年以上非合併の 210 例の筋炎（non-CAM 群）の臨床像の比較では，発症年齢は CAM 群で有意に高齢，男性が多い傾向があった．CAM 群では DM が高頻度，発症から診断までの期間と経過観察期間が短期であった．353 例で筋炎自己抗体（抗アミノアシル転写 RNA 合成酵素，抗 Tif-1，抗 Mi2，抗 MDA5，抗 SRP）を測定し，悪性腫瘍合併例 91 例と非合併例 262 例の比較した結果，悪性腫瘍群では抗 Tif-1 抗体が有意に高頻度，抗 MDA5 が有意に低頻度であった．101 例の CAM 群と 210 例の non-CAM 群の病理像の比較では，CAM 群で筋原線維構築の乱れ，筋内鞘血管の補体沈着，空胞筋変性が目立ち，MHC- 抗原の非壊死筋線維上の発現亢進，非壊死筋線維への CD8 リンパ球浸潤の頻度は有意に少なかった．筋束周辺部萎縮所見（PFA）は CAM 群

と non-CAM 群の両方に認め有意差はなかった．悪性腫瘍発生の標準化罹患比（SIR）は，筋炎全体で 7.4(5.9~9.3) PM で 5.7(3.9~8.1)，DM で 12.4(8.5~17.5)，抗 TIF1- 抗体陽性 67.6(42.9~101.4)，PFA 所見 9.4(4.3~17.8)，補体沈着所見 25.7(16.8~37.8)，空胞筋線維所見 SIR=19.2(11.9~29.4)であった．悪性腫瘍合併，抗 Tif1 抗体陽性，筋内鞘血管の補体沈着，空胞筋変性の関連が明らかになった．

#### 筋炎症例の臨床像，自己抗体，病理像の関係に関する検討

治療前の血清と筋組織像が得られた 327 例で統合検討をおこなった．327 例の臨床像は Bohan Peter 分類で皮膚筋炎(DM)111 例，多発筋炎(PM)191 例，封入体筋炎(IBM)25 例であった．ヨーロッパ神経筋センター筋炎分類（ENMC 筋炎分類）を改編し，臨床分類との区別のために PM,DM をそれぞれ p-PM, p-DM と名称し，amyopathicDM に対応し筋力低下は軽度で血清 CK が正常の例を mild-DM とした場合，DM/PM の 302 例の改編 ENMC 筋炎分類は p-DM 92 例，mild-DM 19 例，non-specific myositis 139 例，p-PM15 例，immune-mediated necrotizing myopathy (IMNM) 37 例であった．

筋炎特異抗体または筋炎関連抗体は DM の 84%，PM の 67%に出現し，抗-SSA 36，-Jo1 33，-TIF1 33，-SRP 31，-U1 27，MDA5 18，-EJ 19，-リボソーム 17，HMM(KU)11，-Sm 9，-SSB 8，-OJ 7，-PL7 7，その他 11 の各抗体であった．病理所見との関係では，IMNM は抗 SRP 抗体，筋内鞘補体沈着は抗 TIF1 抗体，perifascicular atrophy は抗 TIF1，-Mi2，Jo1，SSA の各抗体と関係した．また，p-PM の自己抗体出現率は 33%であり低頻度であった．

筋炎は臨床像・血清自己抗体の種類・病理像の観点から統合的にとらえ分類し，亜群ご

との検討が臨床病態の把握と病態解明に必要であることが明らかになった。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者, 研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計2件)

Maeda MH, Ohta H, Izutsu K, Shimizu J, Uesaka Y. Sporadic late-onset nemaline myopathy as a rare cause of slowly progressive muscle weakness with young adult onset. Muscle Nerve. 2014  
DOI: 10.1002/mus.24509

Maeda MH, Tsuji S, Shimizu J. Inflammatory myopathies associated with anti-mitochondrial antibodies. Brain 135: 1767-77. 2012  
DOI: 10.1093/brain/aws106

[学会発表](計4件)

清水潤 筋炎特異的病理組織と筋電図 第59回日本リウマチ学会総会・学術集会シンポジウム 2015年4月 名古屋

清水潤 筋炎の病理所見と自己抗体の関連検討 第55回日本神経学会学術大会シンポジウム 2015年5月 福岡

Ikenaga C, Shimizu J Hida A, Tsuji S Diagnostic utility of p62 immunohistochemistry for differentiating s-IBM from PM American Academy of Neurology 66<sup>th</sup> Annual Meeting 2014 Philadelphia

Maeda M, Uesaka Y, Tsuji S, Shimizu J Serum Cytokine Analysis in Idiopathic Inflammatory Myopathies Diagnosed on the basis of Pathological Findings American Academy of Neurology 66<sup>th</sup> Annual Meeting 2014 Philadelphia

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

[その他]

ホームページ等 なし

#### 6. 研究組織

(1)研究代表者 清水潤  
東京大学医学部附属病院・神経内科 講師  
(SHIMIZU Jun)  
研究者番号: 40260492

(2)研究分担者 なし

(3)連携研究者 なし