

封入体筋炎 診療の手引き

編集

難治性疾患等政策研究事業

希少難治性筋疾患に関する調査研究 班

封入体筋炎 分科会

協力

一般社団法人 日本神経学会

(日本神経学会承認日 2017年9月16日)

日本神経学会

封入体筋炎・診療の手引き 作成委員会

委員長

厚生労働科学研究費 難治性疾患等政策研究事業

「希少難治性筋疾患に関する調査研究」班 研究代表者

東北大学大学院医学系研究科神経内科学講座 教授 青木 正志

委員

鹿児島大学医学部保健学科理学療法学専攻 基礎理学療法学講座 樋口 逸郎

関西医科大学 神経内科 日下 博文

徳島大学 神経内科 梶 龍兒

熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野 山下 賢

和歌山県立医科大学神経内科 村田 顕也

国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科 森 まどか

国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第一部 西野 一三

編集協力者

鹿児島大学医学部保健学科理学療法学専攻 基礎理学療法学講座 橋口 昭大

大阪市立総合医療センター 神経内科 中野 智

徳島大学病院 神経内科 野寺 裕之

徳島大学病院 神経内科 松井 尚子

東北大学病院 神経内科 鈴木 直輝

*開示すべき利益相反は存在しない

目次

1. 疾患概要
2. 疫学・経過・予後
3. 病因・病態
4. 診察・電気生理
5. 病理・血清マーカー
6. リハビリテーション四肢・嚥下
7. 治療
8. 結語
9. 付記：厚生労働省指定難病 疾患概要・診断基準・重症度分類

1. 疾患概要

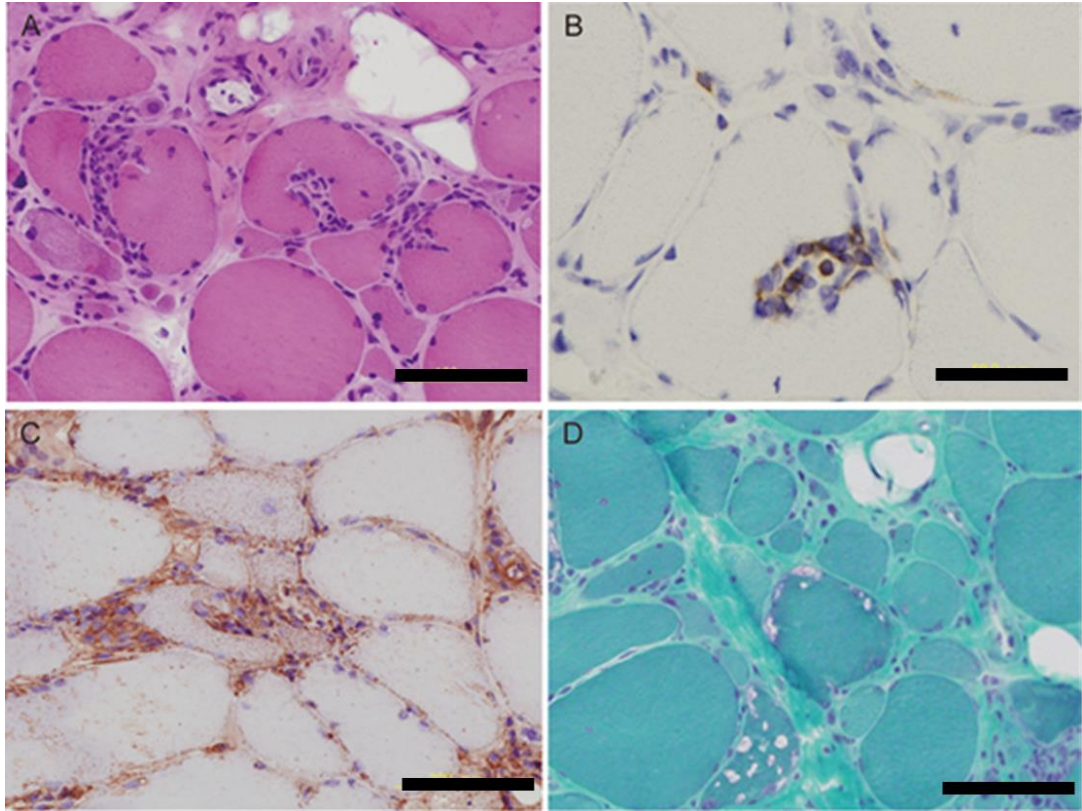
封入体筋炎(Sporadic Inclusion Body Myositis:以下 sIBM)は主に 50 歳以上で発症する慢性進行性の筋疾患である¹⁻⁴。左右非対称の筋力低下と筋萎縮が大腿四頭筋や手指・手首屈筋に見られる。骨格筋には縁取り空胞と呼ばれる特徴的な組織変化を生じ炎症細胞浸潤を伴う。免疫学的治療に反応せず、かえって増悪することもある。診断には筋病理が重要であり、炎症の要素を反映して筋内鞘への単核球浸潤を伴っている。特徴的な所見として縁取り空胞を伴う筋線維、非壊死線維や筋内鞘への単核球の侵入や単核球による包囲が見られる(図 1)。免疫染色では非壊死線維への単核細胞(主に CD8 陽性 T 細胞)の浸潤や形態学的に正常な筋線維における主要組織適合抗原(MHC)クラス I の発現が観察される。また疾患の特徴である封入体内部には多様な蛋白の局在が指摘されており、ユビキチン、アミロイドβ蛋白、エメリン、ラミン A/C、valocin-containing protein (VCP)、ヒストン、43 kDa TAR DNA binding protein (TDP-43)、p62 などの多様な蛋白の存在が報告されている。これらの所見はアルツハイマー病や筋萎縮性側索硬化症(ALS)などの神経変性疾患との類似性が議論されるところであるが、その病的意義はまだ定まっていない。

本稿では、未だ治療法が確立されていない封入体筋炎に関して、実臨床での対応を踏まえて診療の手引きとして記載する。

参考文献

1. Griggs, R.C., et al. Inclusion body myositis and myopathies. *Ann Neurol* 38, 705-713 (1995).
2. Needham, M. & Mastaglia, F.L. Inclusion body myositis: current pathogenetic concepts and diagnostic and therapeutic approaches. *Lancet Neurol* 6, 620-631 (2007).
3. 鈴木直輝、青木正志. 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ 骨格筋症候群 32, 324-328 (2014).
4. 青木正志、鈴木直輝、加藤昌昭、割田仁. 封入体筋炎の診断基準と病態に関する最近の知見. *臨床神経学*. 12, 1115-1118 (2014).

図1 sIBMの代表的病理像



(A)ヘマトキシリン・エオジン染色、(B)CD8免疫染色、(C) 主要組織適合抗原 (MHC) クラス I 染色、(D) ゴモリトリクローム変法染色。Scale bars= 100 μm (A)、50 μm (B)、200 μm (C)、100 μm (D)

2. 疫学・経過

厚生労働省難治性疾患政策研究事業「希少難治性筋疾患」班(研究代表者：青木正志)の調査では、日本には1,000-1,500人のsIBM患者がいると推定される¹。研究班の協力施設の146症例の検討によれば男女比は1.2:1と男性の割合が多く、初発年齢は平均64.4歳であった。初発症状は階段上りの困難さなど下肢近位筋脱力の症状が74%を占め、嚥下障害は23%にみられた。筋力低下と筋萎縮は大腿四頭筋や手指屈筋に著明で、左右非対称のこともしばしばみられる。血清CK値は軽度から中等度上昇していた(511.2±368.1IU/L)。初発症状出現から診断確定までの期間は52.7±47.6カ月であった。多発筋炎や皮膚筋炎と異なり、肺病変や悪性腫瘍の発生頻度上昇は認められない。

さらにsIBM患者アンケートをおこない自然歴を解析したところ、67名(男49名、女18名)から回答をえた。平均年齢は73歳、発症から平均8.7年経過時点での回答であり、各症状の出現時期はしゃがみ立ち不能が発症後4.6年、車椅子が7.3年、電動車椅子が13.7年、ペットボトルの開栓不能が6.6年、洗顔不能が7.2年であった²。また、IBM研究班では国立精神・神経医療研究センターの筋病理診断症例の中の多発筋炎の症例数と比較しsIBMの有病率を推定した。1990年からの9年間ではsIBMと多発筋炎は各8例と151例、1999年からの9年間では各69例と165例であった。PMの特定疾患受給者数が約3,000人と一定であることから、sIBMの日本での有病率は2000年代で100万人当たり9.83人と推定され、1990年代の推定1.28人と比較して増加していた。増加の原因としては日本社会の高齢化、sIBMの疾患認知度の向上、生活様式の欧米化などが関与していると推察される。

海外における100万人あたりのsIBMの有病率は国により異なっており、アメリカで10.7、西オーストラリアでは14.9、オランダでは4.9、ノルウェーでは33、トルコでは1.1と報告されている。欧米の734症例の検討では男女比は3:1と男性が多く、またsIBMの死因では嚥下障害に伴う誤嚥性肺炎が重要であり、予後の改善のためには口腔咽頭筋の障害による嚥下障害への対策が必要であるとされている³。オランダにおける64例のsIBM患者の12年間の経過観察による研究では、筋力やADLは明らかに低下するが、一般集団と比較して平均寿命に有意差はないと報告されている。sIBM患者と年齢をマッチさせた一般集団を比較

すると呼吸器系の疾患(sIBM患者の41.3%対一般人口の11.5%)、特に肺炎(28.3%対4.4%)が80歳から85歳のsIBM患者の死因として重要であった。筋力低下の進行は下肢で最も著明で、定量的筋力検査での年間低下率は5.4%であった⁴。またイギリスとフランスのsIBM患者136例の長期経過観察によると14年間で75%の患者が歩行障害を来し、37%が車いすになった。一般集団と比較して平均寿命に有意差はないが、60歳以降に発症した患者は60歳以前に発症した患者に比べて死亡リスクが高かった。北米の916例のsIBM患者へのアンケート調査による横断的研究では、患者の平均年齢は70.4歳、男女比は2:1で初発症状出現から診断までの平均期間は4.7年である。最初の診断でsIBMとされたのは半数の患者であった。また歩行機能やADLは年齢や罹病期間と負の相関があり、運動とは正の相関があった。ただし運動がsIBMの進行を抑制するかどうかについては今後の検討が必要であるとされている⁵。

ヒトT細胞白血病ウイルス-1 (HTLV-1) やC型肝炎ウイルス (HCV) 陽性例も前述の研究班の調査で約20%の症例でみられ、これらのウイルス感染とsIBM発症の関連が示唆されている。HTLV-1陽性のsIBM、11例中2例で突然死を認めたとの報告があり、合併症として肥大型心筋症をきたす可能性も指摘されている⁶。HTLV-1陽性sIBM患者11例の末梢血単核細胞中のHTLV-1プロウイルス量はHTLV-1関連脊髄症患者と同程度に増加していた。またsIBM患者1例の筋細胞を取り囲むCD8陽性T細胞においてHLA-A*0201/Tax pentamer染色が陽性であり、HTLV-1を認識する細胞障害性T細胞が筋内に浸潤していることが証明された⁷。sIBMと診断された患者114例のうち32例(28%)がHCV抗体陽性であり、これは年齢をマッチさせた多発筋炎におけるHCV抗体陽性率4.5%や60歳代の日本人のHCV抗体陽性率3.4%に比べて有意に高率であった⁸。

参考文献

1. Suzuki, N., *et al.* Increase in number of sporadic inclusion body myositis (sIBM) in Japan. *Journal of neurology* **259**, 554-556 (2012).
2. Suzuki, N., *et al.* Multicenter questionnaire survey for sporadic inclusion body myositis in Japan.

Orphanet J Rare Dis 11, 146 (2016).

3. Price MA, B.V., Benveniste O. . Mortality and Causes of Death in Patients with Sporadic Inclusion Body Myositis: Survey Study Based on the Clinical Experience of Specialists in Australia, Europe and the USA. *Journal of Neuromuscular Disease* 3, 67-75 (2016).
4. Cox, F.M., et al. A 12-year follow-up in sporadic inclusion body myositis: an end stage with major disabilities. *Brain : a journal of neurology* 134, 3167-3175 (2011).
5. Paltiel, A.D., et al. Demographic and clinical features of inclusion body myositis in North America. *Muscle & nerve* 52, 527-533 (2015).
6. Inamori, Y., et al. Inclusion body myositis coexisting with hypertrophic cardiomyopathy: An autopsy study. *Neuromuscul Disord* (2012).
7. Matsuura, E., et al. Inclusion body myositis associated with human T-lymphotropic virus-type I infection: eleven patients from an endemic area in Japan. *Journal of neuropathology and experimental neurology* 67, 41-49 (2008).
8. Uruha, A., et al. Hepatitis C virus infection in inclusion body myositis: A case-control study. *Neurology* 86, 211-217 (2016).

3. 病因・病態

sIBM の病態機序は不明である。筋病理学的に観察される縁取り空胞が蛋白分解経路の異常など変性の関与を、また細胞浸潤が炎症の関与を想起させるものの、変性と炎症のどちらが一次的でどちらが副次的なのかも明らかになっていない。変性の機序の証拠として免疫染色で A β 蛋白などが縁取り空胞内に沈着していることや、 β -APP を筋特異的に過剰発現させたモデルマウスでは筋変性や封入体の形成が見られることが挙げられるが、PM や DM の患者生検筋でも β -APP が沈着していることから疾患特異性は高くないと考えられる。筋線維の恒常性の維持は蛋白合成と分解の微妙なバランスの上に成り立っていると想像され、蛋白分解系が破綻し異常蛋白が蓄積するという病態機序も考えられる。

sIBM の骨格筋に家族性 ALS の原因遺伝子産物である TDP-43 および FUS/TLS が蓄積することも観察されている。TDP-43 陽性線維は、sIBM 患者の生検筋線維の 25~32.5% と高頻度に検出される¹。ユビキチン結合蛋白である p62 は TDP-43 以上の頻度で sIBM の筋線維に染色性が認められる²。骨 Paget 病と前頭側頭型認知症を伴う封入体性ミオパチーの家族例において蛋白分解系の重要な分子である VCP の遺伝子異常が見出された³が、この VCP も蛋白分解経路の重要な因子であり、この経路の異常は sIBM の病態の重要な機序と考えられる。さらに hnRNPA1 および A2B1 遺伝子の異常は封入体を伴うミオパチーに加えて ALS や前頭側頭型認知症 (FTD)、骨 Paget 病も合併することが知られ、これらの疾患スペクトラムを Multisystem proteinopathy (MSP) という概念で捉える動きがある。筋病理学的な類似点があることから病態が sIBM とある程度共通している可能性が推察され、これらの疾患スペクトラムを念頭に置いて組織・細胞特異的な病態研究を行っていく重要性が高まっている。

4. 診察・電気生理

症状

前腕屈筋群や大腿四頭筋の筋力低下と筋萎縮を特徴とし、左右非対称となることもある。発症年齢は通常 50 歳以上とされているが、30 歳頃より気づかれないうちに発症していることもある¹。典型的には、大腿四頭筋の脱力により、階段の昇降や、しゃがみこんだ姿勢からの立ちあがり困難となりやすい。大腿四頭筋の筋萎縮に伴い、転倒しやすくなることもある。前腕の手指屈筋群のなかでは、深指屈筋が障害されやすく、ゴルフクラブを握りこんだり、ペットボトルの蓋の開閉が困難となるため、日常生活動作から病変部位の予測することが重要である。それ以外の、肘・手首関節・手指の進展、足関節の背屈、頸部屈曲にも支障をきたすことがある。嚥下障害は高頻度にみられるが、筋痛を伴うことは稀である²。中高年の疾患であるが認知機能低下は一般的には認めない。

検査

血清のクレアチンキナーゼ (CK) 値は正常から正常上限の 10 倍程度まで上昇する²。抗 Jo-1 抗体などの一般的な筋炎特異的抗体は陰性である。多発筋炎 (PM)・皮膚筋炎 (DM) などと異なり肺病変、悪性腫瘍の発生頻度の上昇は指摘されていない。針筋電図では筋原性変化 (低振幅・多相性の運動単位電位、早期動員) に加え、線維自発電位 (fibrillation potential) や陽性鋭波 (positive sharp wave) などの自発放電がみられることが多く、複合反復放電 (complex repetitive discharges) を認めることもある。神経原性変化と混同しうる線維束電位 (fasciculation potential)、高振幅・多相性の運動単位電位もしばしば観察され、ALS とも誤診されうるので注意が必要である^{3,4}。深指屈筋の針筋電図所見が ALS との鑑別に有用であったとする報告もあり、被験筋に追加することが望ましい⁵。また、骨格筋 CT や MRI も他疾患との鑑別に有用とされており、前腕屈筋群、大腿四頭筋、腓腹筋に異常が認められることが多い⁶。その他、筋超音波を用いた検討では、深指屈筋と尺側手根屈筋のエコー輝度の明暗差、ヒラメ筋と腓腹筋のエコー輝度の明暗差が IBM の補助診断として有用である可能性が本邦から相次いで報告されている^{7,8}。

ヒト T 細胞白血病ウイルス (HTLV) -1 や C 型肝炎ウイルス (HCV) 陽性の症例も前述の調査では 20%にみられた。HTLV-1 陽性の sIBM、11 例のうち 2 例において突然死を認めたとの報告もあり、合併症として肥大型心筋症をきたす可能性が指摘されている。

診断基準

1975 年に Bohan と Peter は炎症性筋疾患の診断基準を提唱したが、当時は sIBM という概念が十分に確立されていなかった。1995 年に Griggs らにより sIBM の診断基準が提唱され、2007 年の Needham らの診断基準とともに国際的に広く用いられている^{2,3}。前述の難治性疾患克服研究事業(現、政策研究事業)の sIBM 研究班では全国の後向き調査を元に、国内外の文献を検討し診断基準を見直した(付記参照)。

臨床的特徴として、a. 他の部位に比して大腿四頭筋または手指屈筋(特に前腕の深指屈筋)が侵される進行性の筋力低下および筋萎縮、b. 筋力低下は数ヶ月以上の経過で緩徐に進行するとし、多くは発症後 5 年前後で日常生活に支障をきたすことを勘案した。また遺伝性異常を伴う筋疾患を除外するために c. 発症年齢は 40 歳以上であるとした。また慢性の経過を反映し d. 安静時の血清 CK 値は 2,000 IU/L を越えない、とした。さらに診断には筋生検が必須であるとし、筋内鞘への単核球浸潤を伴っており、かつ a. 縁取り空胞を伴う筋線維、b. 非壊死線維への単核球の侵入や単核球による包囲が見られるものとした。これらの臨床的特徴・病理所見の 6 項目全てが見られる場合を確実例、臨床的特徴が見られるが、病理所見のいずれかを欠く場合を疑い例、病理所見が伴わないものを可能性あり、とした。sIBM の診断の際には臨床経過が重要な要素であり、中高齢の慢性進行性の筋疾患では常に念頭に置くべきである。また sIBM 症例の一部は病期が早いことにより、また不適切な筋標本採取部位などによって特徴的な封入体を確認することができず診断確定に至らない場合があると考えられる。

一方、欧米でも診断基準の見直しが行われ、Lloyd らは過去に発表された 24 の診断カテゴリーを評価し、その中では 2011 年のヨーロッパ神経筋センターの Probable の基準が最も感度が高いとした。また“data-derived diagnostic criteria”という診断基準を提唱し、

1. 手指の屈曲か大腿四頭筋の筋力低下、2. 筋内鞘への炎症細胞浸潤、3. 非壊死線維への炎症細胞浸潤もしくは縁取り空胞の3つの要素によって構成され、3つの要素がそろえば感度90%、特異度96%であるとした⁹。今後、これらの診断基準とのすり合わせや感度特異度の評価が必要となってくると思われる。

診断の難しさや受診の遅れなどから初発症状から5年以上診断が見つからない例も多い。炎症性筋疾患に分類される多発筋炎と鑑別が難しいことも多い。サンプリングエラーのため病理学的な確認が難しいことがある。緩徐進行性・非対称性・大腿四頭筋や手首・手指屈筋の脱力と萎縮が50歳以上の患者で見られた場合には病理学的に確認できなくともsIBMの可能性が高い。sIBMの診断の際には時間経過が重要な要素であり、病期の進行や筋生検部位により所見が異なることはしばしば経験するが、中高齢の慢性進行性の筋疾患では常に念頭に置くべきである。今後、病態解明の進展に伴い疾患マーカーが確立されることが望ましい。

参考文献

1. Griggs, R.C., et al. Inclusion body myositis and myopathies. *Ann Neurol* 38, 705-713 (1995).
2. Needham, M. & Mastaglia, F.L. Inclusion body myositis: current pathogenetic concepts and diagnostic and therapeutic approaches. *Lancet Neurol* 6, 620-631 (2007).
3. Dabby, R., et al. Inclusion body myositis mimicking motor neuron disease. *Archives of neurology* 58, 1253-1256 (2001).
4. Hokkoku, K., Sonoo, M., Higashihara, M., Stalberg, E. & Shimizu, T. Electromyographs of the flexor digitorum profundus muscle are useful for the diagnosis of inclusion body myositis. *Muscle & nerve* 46, 181-186 (2012).
5. Cox, F.M., et al. Magnetic resonance imaging of skeletal muscles in sporadic inclusion body myositis. *Rheumatology* 50, 1153-1161 (2011).
6. Noto, Y., et al. Contrasting echogenicity in flexor digitorum profundus-flexor carpi ulnaris: a diagnostic ultrasound pattern in sporadic inclusion body myositis. *Muscle & nerve* 49, 745-748 (2014).

7. Nodera, H., et al. Intramuscular dissociation of echogenicity in the triceps surae characterizes sporadic inclusion body myositis. *European journal of neurology* 23, 588-596 (2016).
8. Lloyd, T.E., et al. Evaluation and construction of diagnostic criteria for inclusion body myositis. *Neurology* 83, 426-433 (2014).

5. 病理・血清マーカー

前述のように、sIBM の診断において筋病理所見は極めて重要な意義を有する。sIBM の筋病理像の特徴として、筋線維の大小不同に加えて炎症所見と筋変性所見の混在が挙げられる。炎症所見として、筋線維の壊死・再生像と筋内鞘への単核球浸潤が特徴的であり、非壊死線維への単核球の侵入や単核球による包圍像がみられる(図 1A)。多発筋炎の病理像と同様に、炎症細胞の主体は CD8 陽性の T 細胞であり(図 1B)、主要組織適合抗原(MHC)クラス I を発現する非壊死線維周囲への浸潤像が見出される(図 1C)。一方、筋変性所見の一つとしてゴモリトリクロム変法にて赤染する顆粒で縁取られる縁取り空胞(RV)を伴う筋線維がみられる(図 1D)。一般に、RV を有する筋線維への炎症細胞浸潤は乏しいことが多い。この RV の内部や近傍には、ユビキチンやアミロイドβ 蛋白の沈着がみられることがあるが、その頻度は必ずしも高くない¹。TAR DNA-binding protein of 43 kDa (TDP-43)は多くの組織や細胞で恒常的に発現する RNA 結合蛋白であるが、sIBM 骨格筋では筋核内の TDP-43 が減少し、筋形質内に蓄積することが見出されており、その頻度は筋線維の 25~32.5%に及ぶとの報告もある¹⁻⁵。さらに選択的オートファジーにおけるアダプター蛋白として機能する p62/SQSTM1 蛋白は、より高頻度に sIBM の筋線維内に発現するとの報告もあり^{6,7}、これらの知見は sIBM の病理学的指標であるとともに病態解明に重要な示唆をもたらすものと考えられる。

sIBM の早期診断と治療効果判定のために、血清マーカーの開発は極めて重要と考えられる。近年の研究において、sIBM 患者血清中に分子量 43 kDa の自己抗体が存在することが報告された⁸。2013 年になって 2 つの異なるグループより、この標的抗原が Cytosolic 5' - nucleotidase 1A (cN1A: NT5C1A) であることが明らかにされた^{9,10}。Larman らはドットブロット法を用いた抗体測定を行い、カットオフ値を 10 IU と定めた場合の sIBM 診断の感度は 34%、特異度は 98%であると報告した⁹。一方、Greenberg らは sIBM 患者血清中には IgG 型抗 NT5C1A 抗体のみでなく、IgA、IgM 型抗体も存在すること、さらに IgG、IgM、IgA 型の 3 つのサブタイプの抗 NT5C1A 抗体測定の併用により sIBM 診断感度を 76%まで高めることができることを報告している¹¹。Larman らや Pluk らの報告以降、種々の異なる技法を用いた

本抗体の検出に関する報告が相次いでおり、免疫沈降^{9, 10}やヒト骨格筋抽出サンプル⁸⁻¹⁰や NT5C1A 発現 HEK293 細胞抽出サンプル^{12,13}を用いたウェスタンブロット法、組換え全長 NT5C1A 蛋白^{11,13}や NT5C1A 由来の合成ペプチド¹⁴を用いた ELISA 法が含まれる (表 1)。一方で、同抗体は筋症状を有さないシェーグレン症候群や全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患患者においても検出されるとの報告もある¹²。今後 sIBM の診断精度向上に対する抗 NT5C1A 抗体測定の実用性を確立するためには、IgG、IgM、IgA 各クラスの測定を含め、各種検査法毎の感度・特異度の比較を通じた抗体測定法の標準化が不可欠と考えられる。少なくとも現時点では、抗 NT5C1A 抗体測定はその特異度の高さから sIBM の診断に非常に有用である可能性がある。

これまで抗 NT5C1A 抗体陽性症例と陰性症例の臨床症状の相違については、十分に解析されていない。少数例の解析では sIBM 25 例中 9 例で同抗体が陽性であり、抗体陽性群では 6 分間歩行距離は同等であるものの起立に長時間を要し、車椅子や歩行器の使用頻度が高く、MRC 筋力スコアはより低く、嚥下障害の合併頻度が高く、努力性肺活量が低く、顔面筋の罹患頻度が高いことが報告されている¹³。同抗体の臨床症状に及ぼす影響に関しても、さらに大規模な症例数での解析が期待される。

T 細胞性大顆粒リンパ球性白血病を合併した sIBM 症例の経験に端を発して、近年 sIBM 患者の末梢血中に高頻度 (58%) に CD8 および CD57 陽性の大顆粒リンパ球が検出され、生検筋への CD8 および CD57 陽性細胞の浸潤と相関し、急激な臨床症状の進行と関連する可能性が報告された¹⁵。大顆粒リンパ球の検出は sIBM の早期診断に寄与する可能性があり、症例の蓄積と臨床症状との関連性の評価が重要である。

参考文献

1. Salajegheh, M., et al. Sarcoplasmic redistribution of nuclear TDP-43 in inclusion body myositis. *Muscle Nerve* 40, 19-31 (2009).
2. Weihl, C.C., et al. TDP-43 accumulation in inclusion body myopathy muscle suggests a common pathogenic mechanism with frontotemporal dementia. *Journal of neurology, neurosurgery, and*

psychiatry 79, 1186-1189 (2008).

3. Weihl, C.C. & Pestronk, A. Sporadic inclusion body myositis: possible pathogenesis inferred from biomarkers. *Curr Opin Neurol* 23, 482-488 (2010).
4. Olive, M., et al. TAR DNA-Binding protein 43 accumulation in protein aggregate myopathies. *Journal of neuropathology and experimental neurology* 68, 262-273 (2009).
5. Kusters, B., et al. TDP-43 accumulation is common in myopathies with rimmed vacuoles. *Acta neuropathologica* 117, 209-211 (2009).
6. D'Agostino, C., Nogalska, A., Engel, W.K. & Askanas, V. In sporadic inclusion body myositis muscle fibres TDP-43-positive inclusions are less frequent and robust than p62 inclusions, and are not associated with paired helical filaments. *Neuropathol Appl Neurobiol* 37, 315-320 (2011).
7. Hiniker, A., Daniels, B.H., Lee, H.S. & Margeta, M. Comparative utility of LC3, p62 and TDP-43 immunohistochemistry in differentiation of inclusion body myositis from polymyositis and related inflammatory myopathies. *Acta Neuropathol Commun* 1, 29 (2013).
8. Salajegheh, M., Lam, T. & Greenberg, S.A. Autoantibodies against a 43 KDa muscle protein in inclusion body myositis. *PLoS One* 6, e20266 (2011).
9. Larman, H.B., et al. Cytosolic 5'-nucleotidase 1A autoimmunity in sporadic inclusion body myositis. *Ann Neurol* 73, 408-418 (2013).
10. Pluk, H., et al. Autoantibodies to cytosolic 5'-nucleotidase 1A in inclusion body myositis. *Ann Neurol* 73, 397-407 (2013).
11. Greenberg, S.A. Cytoplasmic 5'-nucleotidase autoantibodies in inclusion body myositis: Isotypes and diagnostic utility. *Muscle & nerve* 50, 488-492 (2014).
12. Lloyd, T.E., et al. Cytosolic 5'-Nucleotidase 1A As a Target of Circulating Autoantibodies in Autoimmune Diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 68, 66-71 (2016).
13. Goyal, N.A., et al. Seropositivity for NT5c1A antibody in sporadic inclusion body myositis predicts more severe motor, bulbar and respiratory involvement. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 87, 373-378 (2016).

14. Herbert, M.K., et al. Disease specificity of autoantibodies to cytosolic 5'-nucleotidase 1A in sporadic inclusion body myositis versus known autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 75, 696-701 (2016).
15. Greenberg, S.A., Pinkus, J.L., Amato, A.A., Kristensen, T. & Dorfman, D.M. Association of inclusion body myositis with T cell large granular lymphocytic leukaemia. *Brain : a journal of neurology* 139, 1348-1360 (2016).

表 1 各種抗 NT5C1A 抗体測定法における疾患別陽性率の比較

| | Salajegheh, 2011 | Pluk, 2013 | Larman, 2013 | Lloyd, 2015 | Goyal, 2015 | Greenberg, 2014 | Herbert, 2015 |
|-----------------|---------------------|---------------|-----------------|-------------------|-------------------|--------------------|------------------|
| 検出方法 | ウェスタン ブロット | 免疫沈降 | ウェスタン ブロット | ウェスタ ンブロッ ト | ウェスタ ンブロッ ト | ウェスタン ブロット | ELISA |
| sIBM | 52% | 33-60% | 34-70% | 61% | 72% | 76% | 37-73% |
| 他の炎症性筋疾患 | 0% | | | | | | 4% |
| 多発筋炎 | | 5-14% | 4% | 5% | | | |
| 皮膚筋炎 | | 4-21% | 0% | 15% | | | |
| 壊死性ミオパチー | | | | | | | |
| シェーグレン症候 群 | | | | 23% | | | 36% |
| 全身性エリテマト ーデス | | | | 14% | | | 20% |
| 他の神経筋疾患 | | 3-7% | <2% | | | | 4% |
| 健常対照 | 0% | 0% | 0% | 5% | | | |

6. 嚥下障害とリハビリテーション

I) 嚥下障害

封入体筋炎では嚥下障害を併発することが多い。Lotz らは、約 10%の症例が、嚥下障害が初発症状であり、病状の進行とともに 40%の症例で嚥下障害が出現すると報告している(1)。本症における嚥下障害の原因は他の炎症性筋疾患同様に①咽頭収縮筋の筋力低下②輪状咽頭筋の開大障害③舌骨挙上障害が推定されている(2, 3)。嚥下障害を訴える症例の嚥下造影検討にて、下咽頭収縮筋の拡大不全を示す cephalad prominence や輪状咽頭筋を含んだ上食道括約筋 (UES) の拡大不全を示す pharyngeal muscle propulsion が高率に認められる(3)。また、嚥下障害の自覚がない症例でも、中咽頭や下咽頭の収縮力の低下と UES の開大障害が嚥下内圧測定にて確認されている(3)。IBM では、臨床経過が長期に及ぶため咽頭収縮筋や輪状咽頭筋の筋変性や萎縮が高度である。嚥下の咽頭期に食道入口部が開かず、食塊の通過が悪い状態は、輪状咽頭筋嚥下困難症と総称されている。嚥下障害が進行すると、摂食量が減少し、全身の筋量低下や体重減少に加え、誤嚥性肺炎を併発しやすくなる。進行性の嚥下障害を有する症例は、非進行性の症例に比べて機能予後や生命予後が悪いとの報告もあり(4)、治療介入が必要である。

1. IVIG 療法

Cherin らは、IBM4 例に免疫グロブリン多量静注療法 (2g/kg/月) を 6-8 ヶ月施行し、嚥下障害が改善したと報告している(5)。その後の同様の検討でも、IVI g 療法の効果は短期的であるとの報告も多いが、オーストラリアでは、急速進行性または、高度な嚥下障害の症例では、2012 年以来 IVI g 療法が認められている(6)。

2. バルーン拡張法

IBM 患者にバルーンカテーテルによる輪状咽頭部拡張法(バルーン拡張法)を施行しその有効性を評価した報告がある(7)。対象は、嚥下障害を自覚する IBM 患者 3 名(男 2 女 1)平均年齢 78.3 歳。12Fr 膀胱留置用バルーンカテーテルを透視下で経口的に挿入した。食道入口部を越え

た部位で、バルーン拡張後、空嚥下をさせながら、引き抜く操作を数回繰り返した。バルーン拡張法前後で、嚥下造影(VF)と、マンメーターによる中咽頭、下咽頭、食道入口部、食道内での嚥下内圧の同時測定を行った。VFでは、全例で下咽頭収縮筋や食道入口部付近の咽頭後壁に前方隆起が確認された。咽頭反射が高度な1例を除き、バルーン拡張法の施行が可能であった。バルーン拡張法施行前のVFでは、模擬食物の食道通過量の減少や、梨状窩に貯留した食塊の喉頭侵入と誤嚥が確認された。バルーン拡張法施行後も喉頭挙上は減弱したままであったが、食道通過量が増大し、梨状窩への残留量減少に伴い、食塊の咽頭侵入や誤嚥が消失した。嚥下圧検査では、バルーン拡張法後も、食道入口部の開大障害は残存したが、中・下咽頭や輪状咽頭筋部の収縮力は増大した。バルーン拡張法により輪状咽頭筋部の機械的狭窄の改善に加え、咽頭筋部の筋収縮力も増大した。バルーン拡張法は、IBM患者での嚥下障害改善に有効と考えられた。今回の検討から、嚥下障害を有するIBMにおけるバルーン拡張法は輪状咽頭筋狭窄部の物理的拡大に加え、咽頭収縮力の増大にも寄与することが確認された。

バルーン拡張法は、外科的手技である輪状咽頭筋離断術に比べて危険性は軽度であるが、上部食道でのバルーン拡張に起因する血圧低下・徐脈などの迷走神経反射が誘発される可能性がある。また、機械的な刺激による出血や組織障害による再狭窄などの可能性は想定される。しかし、バルーン拡張法は、患者自ら簡単に行える手技であり、嚥下障害を自覚する患者には施行する意義が高いと考える。

3. 輪状咽頭筋離断術

本治療法は、輪状咽頭筋の可動性が低下し、開大障害を認める症例で有効である。Dietzらは、多発筋炎と診断された82歳女性の輪状咽頭筋の生検を施行し、炎症細胞はほとんど認めなかったが、筋線維は高度に萎縮し、結合織の増生が著明であったと報告している(8)。IBMでも同様の病理像が推測される。

嚥下時の食道入口部が開くには、①食物を咽頭に送り込む舌の筋力②咽頭収縮筋の筋力③舌骨挙上などの随意的な運動に加えて、④軟口蓋の閉鎖や⑤輪状咽頭筋反射などの不随意的な運動が関与している。輪状咽頭筋離断術は⑤の障害の輪状咽頭筋嚥下困難症では、効果が

期待されが、炎症性筋疾患の場合はその他の要因の関与も推測される。Bergらも、離断術は咽頭の動きや嚥下内圧が保たれている輪状咽頭筋の弛緩障害の症例が最も適応があると報告している(9)。嚥下造影のみでは嚥下障害に⑤以外の要素がどれほど関与しているのかを判断するのは、不十分で、術前にマンメーターによる嚥下内圧検査を施行する必要がある。

4. ボツリヌス毒素治療

輪状咽頭筋離断術の代わりに、ボツリヌス毒素を内視鏡的に輪状咽頭筋に投与する方法で、輪状咽頭筋離断術とその効果機序は同じである(10)。輪状咽頭筋嚥下困難症では効果が6ヶ月持続したとの報告もあり、今後症例の蓄積が必要である。

II) リハビリテーション

多発筋炎や皮膚筋炎では、治療早期からのリハビリテーションの開始は筋力回復に有効との報告があるが、最終的な機能予後の改善効果については明らかでない。一方慢性期のリハビリテーションは、炎症の悪化を伴わず筋力回復に有効であるとの可能性があり、リハビリテーションを行う事が勧められる。

Gualanoらは(11)、経過8年の65歳男性 IBM 患者の両大腿部にカフを巻き 65mmHg 以下の加圧下で最大筋力の60-70%の負荷で1セット15回のレッグプレス、レッグエクステンション、スクワットをインターバル30秒で3セットずつ12週間のプログラム訓練を週に2回行った。訓練にて筋痛や血清 CK 等の異常はみとめず、12週間後にはレッグプレスの筋力が15.9%、大腿部の断面積が4.7%増大したと報告している。また、Johnsonらは(12)、経過4年から17年の IBM7例に対し、週に2回座位-立位訓練、最大筋力の80%の負荷で上腕二頭筋の屈曲運動、ショルダープレス、踵上げ、足関節背屈運動を行った。訓練中に2例で筋痛を訴えたものの血清 CK 等の上昇などの有害事象の出現はなかった。12週間の訓練の結果、股関節屈曲が171%、肘伸ばしが75%、膝曲げが70%改善したと報告している。

IBMのリハビリテーションについては、ランダム化比較試験の報告はなく、Open study や症例報告のみであるが、これまでの報告は概ね最大筋力の50-80%の負荷をかけたレジスタンストレーニングであり、少なくともCK上昇などの副作用はなく安全性は高いと考えられている(13)。以上の結果か

らも、根本的な治療が無い現状では、廃用性萎縮を予防し、筋力維持を目的とした運動療法・作業療法などのリハビリテーションは有用であり、歩行時の膝折れ防止や杖などの装具の活用も有効である。今後の症例の蓄積が望まれる。

参考文献

1. Lotz BP, Engel AG, Nishino H, Stevens JC, Litchy WJ. Inclusion body myositis. Observations in 40 patients. *Brain*. 1989;112 (Pt 3):727-47.
2. Oh TH, Brumfield KA, Hoskin TL, Stolp KA, Murray JA, Bassford JR. Dysphagia in inflammatory myopathy: clinical characteristics, treatment strategies, and outcome in 62 patients. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(4):441-7.
3. Murata KY, Kouda K, Tajima F, Kondo T. A dysphagia study in patients with sporadic inclusion body myositis (s-IBM). *Neurol Sci*. 2012;33(4):765-70.
4. Houser SM, Calabrese LH, Strome M. Dysphagia in patients with inclusion body myositis. *Laryngoscope*. 1998;108(7):1001-5.
5. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, Laforet P, Simon A, Herson S, et al. Intravenous immunoglobulin for dysphagia of inclusion body myositis. *Neurology*. 2002;58(2):326.
6. Mastaglia FL, Needham M. Inclusion body myositis: a review of clinical and genetic aspects, diagnostic criteria and therapeutic approaches. *J Clin Neurosci*. 2015;22(1):6-13.
7. Murata KY, Kouda K, Tajima F, Kondo T. Balloon dilation in sporadic inclusion body myositis patients with Dysphagia. *Clin Med Insights Case Rep*. 2013;6:1-7.
8. Dietz F, Logeman JA, Sahgal V, Schmid FR. Cricopharyngeal muscle dysfunction in the differential diagnosis of dysphagia in polymyositis. *Arthritis Rheum*. 1980;23(4):491-5.
9. Berg HM, Jacobs JB, Persky MS, Cohen NL. Cricopharyngeal myotomy: a review of surgical results in patients with cricopharyngeal achalasia of neurogenic origin. *Laryngoscope*. 1985;95(11):1337-40.
10. Sharma SD, Kumar G, Eweiss A, Chatrath P, Kaddour H. Endoscopic-guided injection of botulinum toxin into the cricopharyngeus muscle: our experience. *J Laryngol Otol*. 2015;129(10):990-5.
11. Gualano B, Neves M, Jr., Lima FR, Pinto AL, Laurentino G, Borges C, et al. Resistance training with vascular occlusion in inclusion body myositis: a case study. *Med Sci Sports Exerc*. 2010;42(2):250-4.
12. Johnson LG, Collier KE, Edwards DJ, Philippe DL, Eastwood PR, Walters SE, et al. Improvement in aerobic capacity after an exercise program in sporadic inclusion body myositis. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2009;10(4):178-84.
13. Alexanderson H. Exercise in inflammatory myopathies, including inclusion body myositis. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14(3):244-51.

7. 治療

sIBM の治療は確立されていない。以下に述べる各治療の試みはいずれも現時点では保険収載されていない。一時的あるいは進行を抑制するという少数のケースシリーズを除くと、ステロイドの筋力低下に対する効果のエビデンスはない^{1,2}。免疫グロブリン大量療法 (IVIg) の有効性については否定的な報告が多い。個別の症例では嚥下障害や筋力低下に部分的に有効であったという記載もある³⁻⁸。Dalakas、Cherin らは IBM 患者に対する IVIg で嚥下障害が改善した症例があると報告している^{4,6}。また近年 Cherin らは持続皮下注射により筋力と嚥下障害が投与した 6 症例全てに改善を観察したと報告している⁸。

メソトレキセート⁹、Mycophenolate mofetil (セルセプト®)¹⁰には進行抑止効果はないと報告されている。メソトレキセートと anti-T cell globulin の併用は有効性を呈しており、二重盲検試験が期待されている¹¹。cyclosporine A ないし tacrolimus がステロイド併用で治療効果を認めた 3 例のケースシリーズがある¹²。インターフェロン 1a のプラセボ対照二重盲検試験では明らかな有効性は見られなかった¹³。アザチオプリンやシクロスポリンについては二重盲検プラセボ比較試験が行われていない。若年齢の症例に偏って用いられたため典型的な sIBM をターゲットとしていなかったという指摘もあるものの、Tumor necrosis factor α 阻害剤であるインフリキシマブの非盲検試験も有効性なしという結果であった[14]。近年の自然歴調査では免疫抑制剤の使用が逆に sIBM の病勢を悪化させていたという報告もあり注意が必要である¹⁵。

これら以外にも新規治療としてマイオスタチンの筋萎縮シグナル阻害を目的としたアクチビン IIB 受容体拮抗剤の BYM338 を用いた臨床試験も開始されている。アリモクロモールは

熱ショック蛋白誘導剤であり蛋白分解を促進するという理論で 24 人の sIBM 患者に対する第 2 相治験が行われ、安全性と忍容性が確認されている¹⁶。またオートファジーを誘導するラパマイシン、タウ蛋白凝集阻害剤、抗炎症剤でもあるイブプロフェンの投与、グリコーゲン合成酵素キナーゼ (GSK) 3 β 阻害剤などが治療薬の候補として検討されている。

参考文献

1. Barohn RJ1, Amato AA, Sahenk Z, et al. Inclusion body myositis: explanation for poor response to immunosuppressive therapy. *Neurology*. 1995;45: 1302-1304.
2. Breithaupt M, Schmidt J. Update on Treatment of Inclusion Body Myositis *Curr Rheumatol Rep* 2013;15:329U
3. Soueidan SA, Dalakas MC. Treatment of inclusion-body myositis with high-dose intravenous immunoglobulin. *Neurology*. 1993; 43: 876-879.
4. Dalakas MC, Sonies B, Dambrosia J, et al. Treatment of inclusion-body myositis with IVIg: a double-blind, placebo-controlled study.
5. Walter MC, Lochmüller H, Toepfer M, et al. High-dose immunoglobulin therapy in sporadic inclusion body myositis: a double-blind, placebo-controlled study. *J Neurol*. 2000 Jan;247(1):22-8.
6. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, et al. Intravenous immunoglobulin for dysphagia of inclusion body myositis. *Neurology*. 2002 22; 58:326.
7. Dobloug C1, Walle-Hansen R, Gran JT, et al. *Clin Exp Rheumatol*. Long-term follow-up of sporadic inclusion body myositis treated with intravenous immunoglobulin: a retrospective study of 16 patients. 2012 ;30:838-842.
8. Cherin P, Belizna C, Cartry O, et al. Long-term subcutaneous immunoglobulin use in inflammatory myopathies: A retrospective review of 19 cases. *Autoimmun Rev*. 2016 15(3): 281-286.
9. Badrising UA, Maat-Schieman ML, Ferrari MC, et al. Comparison of weakness progression in inclusion body myositis during treatment with methotrexate or placebo. *Ann Neurol*. 2002;51(3):369–

72.

10. Chaudhry V, Cornblath DR, Griffin JW, et al. Mycophenolate mofetil: a safe and promising immunosuppressant in neuromuscular disease. *Neurology*. 2001;56:94–96.
11. Lindberg C, Trysberg E, Tarkowski A, Oldfors A. Anti-T-lymphocyte globulin treatment in inclusion body myositis: a randomized pilot study. *Neurology*. 2003 Jul 22;61(2):260-2.
12. Quartuccio LI, De Marchi G, Scott CA, et al. Treatment of inclusion body myositis with cyclosporin-A or tacrolimus: successful long-term management in patients with earlier active disease and concomitant autoimmune features. *Clin Exp Rheumatol*. 2007 Mar-Apr;25(2):246-51.
13. Lindberg C, Trysberg E, Tarkowski A, et al. Anti-T- lymphocyte globulin treatment in inclusion body myositis: a randomized pilot study. *Neurology*. 2003; 61 (2):260–2.
14. Dastmalchi M, Grundtman C, Alexanderson H, Mavragani CP, Einarsdottir H, Helmers SB, Elvin K, Crow MK, Nennesmo I, Lundberg IE. *Ann Rheum Dis*. 2008 67(12):1670-7.
15. Benveniste, O., et al. Long-term observational study of sporadic inclusion body myositis. *Brain : a journal of neurology* 134, 3176-3184 (2011).
16. Machado P, M.A., Herbelin L, et al. . LB0002 safety and tolerability of arimoclomol in patients with sporadic inclusion body myositis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase IIa proof-of-concept trial. . *Ann Rheum Dis* 72, 164 (2013)

8. 結語

sIBMは欧米に多く本邦では稀とされてきたが、本研究班の調査で、過去30年の間にその頻度が上昇し、欧米とほぼ同様の頻度で存在することが示された。これからますます高齢化社会となる本邦では、さらに患者数が増加することが予想される。sIBMは、病態の一端が少しずつ明らかになってきているとはいえ、本質的な疾患発症機序は不明であり、エビデンスレベルの高い治療法もない。このような難治性筋疾患に取り組んで行くには、正確な診断と症例集積が極めて重要である。この手引きが、日常の診療は元より、将来的な疾患の根本的な解決に向けて少しでも寄与できればと、執筆者一同願っている。

<封入体筋炎 診断基準>

●診断に有用な特徴

A. 臨床的特徴

- a. 他の部位に比して大腿四頭筋または手指屈筋(特に深指屈筋)が侵される進行性の筋力低下および筋萎縮
- b. 筋力低下は数か月以上の経過で緩徐に進行する
*多くは発症後5年前後で日常生活に支障をきたす。数週間で歩行不能などの急性の経過はとらない。
- c. 発症年齢は40歳以上
- d. 安静時の血清CK値は2,000 IU/Lを越えない

(以下は参考所見)

- ・嚥下障害が見られる
- ・針筋電図では随意収縮時の早期動員(急速動員)、線維自発電位/陽性鋭波/(複合反復放電)の存在などの筋原性変化
(注:高振幅長持続時間多相性の神経原性を思わせる運動単位電位が高頻度に見られることに注意)

B. 筋生検所見

筋内鞘への単核球浸潤を伴っており、かつ以下の所見を認める

- a. 縁取り空胞を伴う筋線維
- b. 非壊死線維への単核球の侵入や単核球による包囲

(以下は参考所見)

- ・筋線維の壊死・再生
- ・免疫染色が可能なら非壊死線維への単核細胞浸潤は主にCD8陽性T細胞
- ・形態学的に正常な筋線維におけるMHC class I発現
- ・筋線維内のユビキチン陽性封入体とアミロイド沈着
- ・COX染色陰性の筋線維:年齢に比して高頻度
- ・(電子顕微鏡にて)核や細胞質における16~20nmのフィラメント状封入体の存在

●合併しうる病態 HIV、HTLV-I、C型肝炎ウイルス感染症

●除外すべき疾患

- ・縁取り空胞を伴う筋疾患*(眼咽頭型筋ジストロフィー・縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー・多発筋炎を含む)
- ・他の炎症性筋疾患(多発筋炎・皮膚筋炎)
- ・筋萎縮性側索硬化症などの運動ニューロン病
- *筋原線維性ミオパチー(FHL1、Desmin、Filamin-C、Myotilin、BAG3、ZASP、Plectin 変異例)やベッカー型筋ジストロフィーも縁取り空胞が出現しうるので鑑別として念頭に入れる。特に家族性の場合は検討を要する。

●診断カテゴリー: 診断には筋生検の施行が必須である。

Definite: Aのa~dおよびBのa,bの全てを満たすもの

Probable: Aのa~dおよびBのa,bのうち、いずれか5項目を満たすもの

Possible: Aのa~dのみ満たすもの(筋生検でBのa,bのいずれもみられないもの)