

< Symposium 30-3 > 筋炎の病態研究の最近の進歩

## 筋炎特異抗体をともなう筋炎の筋病理所見の特徴

清水 潤<sup>1)</sup> 三森 経世<sup>2)</sup>

**要旨：**筋炎の病態は多様であり、さまざまな特徴的な病理像と筋炎自己抗体が出現することが知られている。筋炎の約7割で筋炎自己抗体が出現するが、組織PM像では自己抗体の出現は少なく、筋束周辺部萎縮像では抗Tif1 $\gamma$ 、抗Jo1、抗Mi-2抗体が出現し、筋内鞘血管補体沈着病理像では抗Tif1 $\gamma$ 、抗MDA5、抗ARS抗体が出現、壊死性筋炎の多くの症例で抗SRP抗体が出現する。筋炎自己抗体と病理像からの筋炎へのアプローチは病態解明において相互に補う関係にある。

(臨床神経 2014;54:1113-1114)

Key words：筋炎、病理所見、筋炎自己抗体

筋炎は、古典的にはBohanとPeterの診断基準<sup>1)</sup>に基づき多発筋炎(polymyositis; PM)と皮膚筋炎(dermatomyositis; DM)に分類されたが、その後、臨床像の特徴や、特徴的な筋病理像、出現する筋炎自己抗体の種類によりさまざまな分類がなされてきた。筋病理像を重視した分類としては、European Neuromuscular Centre (ENMC)<sup>2)</sup>により提唱された基準が存在する。ここでは、封入体筋炎をGriggsの診断基準<sup>3)</sup>により除外したのちに、筋炎を臨床像と特徴的病理所見に基づきPM, DM, amyopathic DM, 壊死性筋炎(necrotizing autoimmune myopathy; NAM), 非特異的筋炎(unspecified myositis; UM)の5つに分類している。特徴的病理所見として多発筋炎ではMHC-class I抗原の発現亢進をみとめる非壊死筋線維にCD8陽性リンパ球が取りかこみ侵入する像(CD8/MHC-1 complex)とし、DMでは筋束周辺部萎縮(perifascicular atrophy; PFA)と筋内鞘小血管への補体複合体(C5b9)沈着像(membrane attack complex; MAC)、NAMでは壊死再生線維の多発と乏しい炎症細胞像とし、さらに、amyopathic DMは典型的皮疹を示すが筋症状がないまたは乏しい例、UMは特徴的病理所見をみとめない例としている。BohanとPeterの基準では皮膚症状のない筋炎を多発筋炎(polymyositis; PM)としており、本基準での多発筋炎は組織PMとして区別される点に注意が必要である。筋病理像は筋の破壊機序を反映しており、病態解明には重要な指標になると考えられている。

一方、近年になり筋炎にはさまざまな自己抗体が存在し、臨床像や病態に密接に関係することが明らかになってきた<sup>4)</sup>。筋炎自己抗体には、他の膠原病でもみとめる筋炎関連自己抗体と筋炎に特異的に出現する筋炎特異自己抗体(myositis specific autoantibodies; MSAs)が存在する。MSAsの代表としては、アミノアシル転写RNA合成酵素に対する自己抗体(抗ARS抗体)が知られるが、間質性肺炎、機械工の手、関節炎、

発熱などの筋外症状を呈するなど共通の臨床的特徴をもち抗ARS症候群と呼ばれる。抗ARS抗体は、対応するアミノ酸の種類により抗Jo-1、抗PL-7、抗PL-12、抗OJ、抗EJ、抗KS、抗Zo、抗YRSなど8種類が知られている。その他、壊死性筋炎と関連する抗SRP抗体、典型皮疹と良好な治療反応性と関連する抗Mi-2抗体、急速進行性間質性肺炎と関連する抗MDA-5抗体、悪性腫瘍合併と関連する抗Tif1 $\gamma$ 抗体などが知られている。MSAsは特徴的な臨床像と関連し、互いに独立して出現することが多いことより、やはり病態機序に密接に関連すると考えられている。

現在までの筋炎の病態へのアプローチは、臨床像、筋炎自己抗体、病理像のそれぞれの観点からなされ、筋炎自己抗体と筋病理像の関連検討は充分になされていない。2013年にFernandezらにより筋炎例で病理像と抗体との関係の検討がなされている<sup>5)</sup>。筋病理像の分類としてENMC分類に準じたものをもちい経過観察もふくめ筋炎と最終診断された156例で検討である。結果ではDMはもっとも高頻度で抗Ku抗体、抗SRP抗体を除くさまざまな抗体が関連し、UMが次に頻度が多くoverlap myositisの臨床像および抗Ku、抗PM-Scl抗体と関連し、組織PMには自己抗体の出現が乏しいと報告している。

本シンポジウムでは、診断目的の生検依頼をされた406症例をもちい、筋炎自己抗体と特徴的組織所見の関連解析の結果を報告した<sup>6)</sup>。自己抗体の測定はRNA免疫沈降法(京都大学)、Dot Blot法(Mi-2, SRP54, PM/Scl 100)、蛋白免疫沈降法(TIF1- $\gamma$ , MDA5)を併用した。特徴的組織像は、1)非壊死筋線維CD8リンパ球侵入像、2)縁取り空胞を有する線維:rimmed vacuole (RV像)、3)筋束周辺部萎縮、4)筋内鞘血管補体沈着、5)壊死性筋炎とした。臨床病理分類は、組織PM、封入体筋炎(IBM):CD8+RV像、DM:典型的な皮疹

<sup>1)</sup> 東京大学医学部附属病院神経内科〔〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1〕

<sup>2)</sup> 京都大学内科学講座臨床免疫学

(受付日:2014年5月24日)

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. 筋炎自己抗体は 288 例 (71%) で出現 (重複あり). ARS 78 (19% : Jo-1 38, PL-7 10, PL-12 2, EJ 22, OJ 7, KS 2), HMW (Ku) 12 (3%), 7-2RNP 5 (1%), SRP 33 (8%), Mi-2 18 (4%), Tif-1 $\gamma$ 39 (10%), MDA5 22 (5%), 抗ミトコンドリア抗体 (AMA) 10 (2%), SSA 39 (10%), SSB8 (2%), U1RNP 32 (8%), PM/Sci100 4 (1%), リボソーム 18 (4%), Sm10 (2%) であった. 筋炎に特徴的な組織像は 148 例 (36%) で出現 (重複あり). 特徴的組織像での筋炎特異抗体の出現は CD8 像で 3/41 (KS1, Mi2 1, Tif1 $\gamma$ 1), PFA 像で 22/27 (Jo1 7, Mi-2 5, Tif1 $\gamma$ 9, MDA5 1), C5b9 像で 33/49 (Jo1 2, OJ 1, SRP 1, Mi-2 1, Tif1  $\gamma$ 24, MDA5 4), NAM 像で 33/43 (SRP 33) であった. 臨床病理分類での筋炎特異抗体の出現は組織 PM 1/15 (KS1), IBM 2/26 (Mi2 1, Tif1 $\gamma$ 1), DM 93/132 (Jo1 13, PL-7 6, PL-12 2, EJ 5, OJ 2, Mi-2 12, Tif1  $\gamma$ 31, MDA5 22), NAM 33/43 (SRP 33), PM 65/190 (Jo1 25, PL-7 4, EJ 17, OJ 5, KS 1, Mi-2 6, Tif1  $\gamma$ 7) であった.

組織 PM, IBM は PM と比較して筋炎自己抗体の出現頻度は低く両者はことなる病態であることが自己抗体の観点からも示唆された. NAM の 1/4 は抗 SRP 抗体陰性であり別の機序が存在する可能性が示唆された. PFA 像, C5b9 像に関連する筋炎自己抗体は複数存在することが明らかになった. 筋炎自己抗体と病理像からの筋炎へのアプローチは病態解明において相互に補う関係にあることが明らかになった.

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

## 文 献

- 1) Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 1975;292:403-407.
- 2) Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, et al. 119th ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10-12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 14:337-345.
- 3) Griggs RC, Askanas V, DiMauro S, et al. Inclusion body myositis and myopathies. *Ann Neurol* 1995;38:705-713.
- 4) Ghirardello A, Bassi N, Palma L, et al. Autoantibodies in polymyositis and dermatomyositis. *Curr Rheumatol Rep* 2013; 15:335.
- 5) Fernandez C, Bardin N, De Paula AM, et al. Correlation of clinicoserologic and pathologic classifications of inflammatory myopathies: study of 178 cases and guidelines for diagnosis. *Medicine (Baltimore)* 2013;92:15-24.
- 6) 清水 潤. 多発筋炎/皮膚筋炎の病態と治療法解明のための統合的検討, 難治性疾患等克服研究事業厚生労働科学研究自己免疫性疾患に関する調査研究 (代表 住田孝之) 平成 25 年度研究報告書. 2014, p59-60.

## Abstract

### Pathological features of myositis with myositis -specific autoantibodies

Jun Shimizu, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup> and Tsuneyo Mimori, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, University of Tokyo, Graduate School of Medicine

<sup>2)</sup>Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Kyoto University Graduate School of Medicine

Myositis is a heterogeneous group of systemic autoimmune disorders characterized by inflammation of skeletal muscle. Historically, myositis has been defined using clinical features including muscle weakness, skin disease, internal organ involvement, and an association with cancer in adults. From a clinicopathologic approach, myositis has been classified into pathologically distinct subsets, polymyositis, dermatomyositis (DM), necrotizing autoimmune myositis, amyopathic DM, and non-specific myositis. Although the characteristic pathological changes are believed to be important in pathological mechanisms of each subset of myositis, in clinical practices, the percentages of the patients with typical pathological findings are usually not high. On the other hand, with the recent discovery of new myositis-specific autoantibodies (MSAs), it has been revealed that around 60% of patients with IIMs have been shown to have a anti-myositis-specific autoantibody, including anti-synthetase, anti-Mi-2, anti-MDA5, anti-TIF1 and anti-SRP antibodies. Because of striking association between unique MSAs and distinct clinical phenotypes, these antibodies are thought to be important not only for classifications of IIMs, but also as factors involved in the mechanism underlying their pathogenesis. This review reports recent progress in understanding of pathological features of myositis with MSAs.

(*Clin Neurol* 2014;54:1113-1114)

**Key words:** myositis, pathological features, myositis-specific autoantibodies