

< Symposium 30-4 > 筋炎の病態研究の最近の進歩

封入体筋炎の診断基準と病態に関する最近の知見

青木 正志¹⁾ 鈴木 直輝¹⁾ 加藤 昌昭¹⁾ 割田 仁¹⁾

要旨：封入体筋炎（sIBM）は骨格筋に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ともなう疾患である。厚生労働省、希少難治性筋疾患班ではsIBMの患者数把握・診断・治療改善に関する取組を継続しておこなっている。現在日本には1,000～1,500人前後のIBM患者がいると考えられる。筋病理をもちいたTDP43, p62などの検討も各施設でおこなわれており、診断マーカーとしても検討がおこなわれている。さらに2013年にはIBM患者血清中に抗cytosolic 5'-nucleotidase 1A（cN1A）抗体が存在するという報告もある。さらに現状では治療法が無い難病であるが、IBMに対するアクチビンのタイプII受容体をターゲットにした拮抗薬の治験も進行中である。

（臨床神経 2014;54:1115-1118）

Key words：封入体筋炎、縁取り空胞、炎症、変性

はじめに

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。診断の難しさや受診の遅れなどから初発症状から5年以上診断がつかない例も多い。多発筋炎（PM）や皮膚筋炎（DM）が女性に多いのと対照的にsIBMは男性に多い。厚生労働省難治性疾患克服研究事業「封入体筋炎（IBM）の臨床病理学的調査および診断基準の精度向上に関する研究」班（研究代表者：青木正志、平成22年度～平成23年度、平成24年度より希少難治性筋疾患調査研究班として継続）の調査では、日本には1,000～1,500人のsIBM患者がいると考えられる¹⁾。

研究班の協力施設の146症例の検討によれば男性の割合が多く、初発年齢は平均64.4歳、初発症状は74%が大腿四頭筋の脱力による階段昇降困難であった。筋力低下と筋萎縮が大腿四頭筋や手指・手首の屈筋群にみられ、左右非対称のこともしばしばである²⁾。嚥下障害も高頻度に見られ、誤嚥性肺炎は生命予後を左右する要因の一つであり外来管理上で重要である。深部腱反射は正常または軽度低下する。中高年の疾患であるが認知機能低下は一般的にはみとめない。約15%のsIBM患者には全身性ループスエリテマトーデス、シェーグレン症候群、強皮症、サルコイドーシスなどの自己免疫性の異常が存在するが、PMやDMとことなり肺病変、悪性腫瘍の発生頻度上昇は指摘されていない。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。約20%のsIBM患者は抗核抗体が陽性とされるが、抗Jo-1抗体などの筋炎特異的抗体は陰性である。欧米ではHLA-DR3が陽性の症例が多いとされている。骨格筋のCTおよびMRIではとくに前腕の深指屈筋や大腿四頭筋の筋萎縮が顕著であ

る³⁾。針筋電図ではいわゆる筋原性変化を反映して低振幅・多相性の運動単位電位と早期動員がみられる。深指屈筋と尺側手根屈筋のエコー強度の比較が診断に有用との報告もある⁴⁾。筋生検では筋線維の大小不同がみられる。炎症の病態を反映して筋内鞘への単核球浸潤をともなっている。sIBMに特異的ではないが特徴的な所見として縁取り空胞をともなう筋線維、非壊死線維への単核球の侵入や単核球による包囲がみられる。

診断基準について

1995年にGriggsら⁵⁾によりsIBMの診断基準が提唱され、2007年のNeedhamらの診断基準⁶⁾とともに国際的に広くもちいられている。前述の難治性疾患克服研究事業の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（Table 1）。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（とくに深指屈筋）が侵される進行性の筋力低下および筋萎縮、b.筋力低下は数ヵ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ともなっており、かつa.縁取り空胞をともなう筋線維、b.非壊死線維への単核球の侵入や単核球による包囲がみられるものとした。これらの臨床的特徴・病理所見の6項目すべてがみられるばあいを実例、臨床的特徴がみられるが、病理所見のいずれかを欠くばあいをうたがいがい例、病理所見がともなわないものを可能性あ

¹⁾ 東北大学大学院医学系研究科神経内科所属〔〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1〕
（受付日：2014年5月24日）

Table 1 封入体筋炎 (Inclusion Body Myositis; IBM) 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 (とくに深指屈筋) が侵される進行性の筋力低下および筋萎縮
- b. 筋力低下は数ヶ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)
 - ・嚙下障害がみられる
 - ・針筋電図では筋原性運動単位電位の混入, PSW/Fibrillation/CRD, 早期動員の存在

B. 筋生検所見

筋内鞘への単核球浸潤をともっており, かつ以下の所見をみとめる

- a. 縁取り空胞をともなう筋線維
- 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
 - ・過剰リン酸化 tau, p62/SQSTM1, TDP43 陽性封入体の存在
 - ・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 15 ~ 18 nm 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

- ・縁取り空胞をともなう筋疾患* (眼咽頭型筋ジストロフィー・縁取り空胞をともなう遠位型ミオパチー・多発筋炎をふくむ)
- ・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
- *Myofibrillar myopathy (FHL1, Desmin, Filamin-C, Myotilin, BAG3, ZASP, Plectin 変異例) や Becker 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. とくに家族性のばあいは検討を要する.

●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 のすべてを満たすもの

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)

●注

- ・封入体筋炎の診断基準は国際的に議論がなされており, 歴史的にいくつかの診断基準が提案されている. 本診断基準は専門医のみならず, 内科医一般に広く IBM の存在を知ってもらうことを目指し, より簡便で偽陰性の少ない項目を診断基準項目として重視した
- ・免疫染色の各項目に関しては感度・特異度が評価未確定であり参考所見とした
- ・ヘテロな疾患群であることを念頭におき, 臨床治験の際は最新の知見を考慮して組入れをおこなう必要がある

1995 年の Griggs ら⁵⁾, および 2007 年の Needham らの診断基準⁶⁾ を参照し, 作成した. 封入体筋炎の診断基準は国際的に議論がなされており, 歴史的にいくつかの診断基準が提案されている. 本診断基準は専門医のみならず, 内科医一般に広く IBM の存在を知ってもらうことを目指し, より簡便で偽陰性の少ない項目を診断基準項目として重視した. 免疫染色の各項目に関しては感度・特異度が評価未確定であり参考所見とした. ヘテロな疾患群であることを念頭におき, 治験の際は最新の知見を考慮して組入れをおこなう必要がある.

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.

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はいない.

変性の機序の証拠として免疫染色で Aβ 蛋白, Aβ 前駆蛋白 (β-APP), リン酸化タウ, プリオン蛋白, アポリポプロテイン E, α1-アンチキモトリプシン, ユビキチンやニューロフィ

IBMの病態仮説 ～病理所見から～

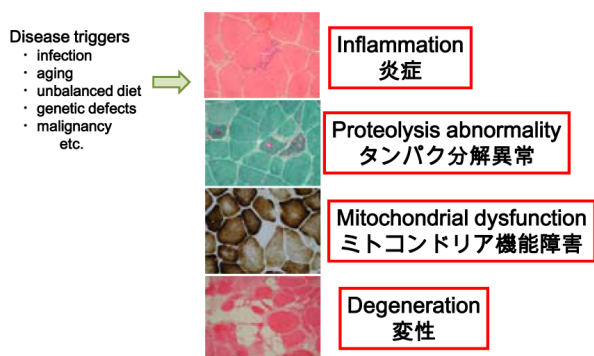


Fig. 1 sIBMの病態仮説.

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。原因は感染・加齢・食事の影響、遺伝子の要素、悪性腫瘍などが想定されているが、原因不明である。

ラメントが縁取り空胞内に沈着していることが挙げられる。 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みられる。

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る。sIBMの病態としてA β 仮説のようにある特定の蛋白が発現増強し分解能力を超える可能性も考えられるが、一方で蛋白分解系が破綻し異常蛋白が蓄積するという機序も考えられる。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、その頻度はsIBMの病理学的指標とされてきた縁取り空胞やA β 陽性線維よりも高頻度である⁷⁾。TDP43蓄積sIBM患者筋にてRNA代謝の異常も報告されており、TDP43が単なる蓄積物ではなく病態に関与する可能性も示されている⁸⁾。

sIBMの病態として炎症の関与も以前より検討されてきた。炎症細胞に包囲されている筋線維の割合は縁取り空胞やアミロイド沈着を呈する筋線維よりも頻度が高いことから、炎症の寄与も少なくないと考えられる。2013年にはIBM患者血清中に抗cytosolic 5'-nucleotidase 1A (cN1A)抗体が存在し、IBM患者においては感度が70%、特異度が92%であるとする報告もある。国内での追試が必要であるが、血清バイオマーカーや病態解明の手がかりとして重要と考えられる⁹⁾。

治療の現状

sIBMの治療は確立されておらず、ほとんどの例でステロイドの効果はみられない。CK値が減少したとしても筋力が長期にわたって維持される例は少ない。免疫グロブリン大量静注療法 (IVIg) はsIBMに対しとくに嚥下に関して限定的

な効果を示す例があるが、対照試験では一般的な症状の改善はわずかで統計学的な有意差はえられず治療前後の筋生検所見の改善のみが報告されている。近年、sIBMに対するさまざまな治療が試みられており¹⁰⁾、日本でも抗アクチビンレセプター IIb型モノクローナル抗体の治療が進行中である。

根本的な治療が無い現状では、運動療法・作業療法などのリハビリテーション、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。さらに合併症として致死性になる可能性のある嚥下に関しては食事内容の適宜変更や胃瘻造設などが検討される。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) もsIBM患者での嚥下障害改善に有効な可能性がある。

謝辞：厚生労働省難治性疾患克服研究事業のsIBM研究班 (平成24年度からは「希少難治性筋疾患」研究班) の協力施設の先生方、東北大学神経内科の堅山真規先生、井泉瑠美子先生、安藤里紗さん、島倉奈緒子さん、アンケートにご協力いただいた全国の神経内科専門医の先生方、sIBMの患者さんおよびそのご家族の皆様へ感謝いたします。本研究は厚生労働省難治性疾患克服研究事業の補助金によって支援されました。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業・組織や団体ノバルティス社から受託研究費を受けている。

文 献

- 1) Suzuki N, Aoki M, Mori-Yoshimura M, et al. Increase in number of sporadic inclusion body myositis (sIBM) in Japan. *J Neurol* 2012;259:554-556.
- 2) Amato AA, Barohn RJ. Inclusion body myositis: old and new concepts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:1186-1193.
- 3) Cox FM, Reijnierse M, van Rijswijk CS, et al. Magnetic resonance imaging of skeletal muscles in sporadic inclusion body myositis. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:1153-1161.
- 4) Noto Y, Shiga K, Tsuji Y, et al. Contrasting echogenicity in flexor digitorum profundus-flexor carpi ulnaris: a diagnostic ultrasound pattern in sporadic inclusion body myositis. *Muscle Nerve* 2014;49:745-748.
- 5) Griggs RC, Askanas V, DiMauro S, et al. Inclusion body myositis and myopathies. *Ann Neurol* 1995;38:705-713.
- 6) Needham M, Mastaglia FL. Inclusion body myositis: current pathogenetic concepts and diagnostic and therapeutic approaches. *Lancet Neurol* 2007;6:620-631.
- 7) Wehl CC, Temiz P, Miller SE, et al. TDP-43 accumulation in inclusion body myopathy muscle suggests a common pathogenic mechanism with frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1186-1189.
- 8) Cortese A, Plagnol V, Brady S, et al. Widespread RNA metabolism impairment in sporadic inclusion body myositis TDP43-proteinopathy. *Neurobiol Aging* 2014;35:1491-1498.
- 9) Pluk H, van Hoeve BJ, van Dooren SH, et al. Autoantibodies to cytosolic 5'-nucleotidase 1A in inclusion body myositis. *Ann Neurol* 2013;73:397-407.
- 10) Greenberg SA. Pathogenesis and therapy of inclusion body myositis. *Curr Opin Neurol* 2012;25:630-639.

Abstract**Recent progress in diagnosis and pathomechanism of inclusion body myositis**

Masashi Aoki, M.D.¹⁾, Naoki Suzuki, M.D.¹⁾, Masaaki Kato, M.D.¹⁾ and Hitoshi Warita, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Tohoku University School of Medicine

Sporadic inclusion body myositis (sIBM) is an intractable and progressive skeletal muscle disease of unknown etiology and without effective treatment. Muscle biopsy typically reveals endomysial inflammation, invasion of mononuclear cells into non-necrotic fibers and rimmed vacuoles, suggesting inflammation and degeneration co-exist as part of the pathomechanism. We estimated the prevalence of sIBM in Japan is 1,000–1,500 in 2003 and an increase in the number of sIBM in Japan in the decade. TDP43 can be a whole mark of the muscle pathology of sIBM patients. Anti-cytosolic 5'-nucleotidase 1A (cN1A) can be a diagnostic marker of sIBM. Elucidation of the pathomechanism of sIBM is the most important to therapy. We'll also review the status of the therapeutics and clinical trials in sIBM.

(Clin Neurol 2014;54:1115-1118)

Key words: inclusion body myositis, rimmed vacuole, inflammation, degeneration
