

## 論文内容の要旨

論文題名 筋炎自己抗体および抗ミトコンドリア抗体を有する炎症性筋疾患の

臨床, 病理学的特徴に関する検討

指導教員 辻 省次 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 18 年 4 月入学

医学博士課程

橋本明子

炎症性筋疾患は、筋線維を障害する一次的な炎症性機序が背景にあり、亜急性に四肢筋力低下を呈し、血清クレアチンキナーゼ(CK)の上昇を認める疾患である。近年、免疫組織染色や電子顕微鏡を用いた筋病理観察が行われるようになり、病態機序に関連すると考えられる病理所見の存在が明らかになってきた。

一方、炎症性筋疾患における自己抗体陽性症例の一群内では、共通した臨床的特徴が存在することは古くから知られている。筋病理所見の観察によって、筋線維の破壊形態の特徴から病態機序を捉えられるようになっており、筋炎自己抗体の検討からは、症例の臨床および免疫学的特徴を捉えることができる。筋病理所見、筋炎自己抗体の検討は、いずれも、炎症性筋疾患の病態を捉える独

立した重要な指標であり，筋炎自己抗体陽性症例の臨床像と病理像の関連を検討することは，自己抗体の臨床的意義や筋組織破壊における意義を明らかにする上で重要であると考えられるが，過去に，筋炎自己抗体陽性症例の筋病理所見に関する記載は非常に乏しい．

本検討では炎症性筋疾患 211 例における，抗体陽性症例を抽出し，筋炎自己抗体の出現頻度，特徴的病理像を有する症例の頻度を明らかにした上で，抗 SRP (signal recognition particle) 抗体，抗ミトコンドリア抗体陽性の炎症性筋疾患の臨床像と病理像の関連を調べることを目的とした．

本検討は，臨床的に炎症性筋疾患を疑われ，病理学的検索を行い，炎症性筋疾患と診断された 211 例を対象とした．臨床情報は，診察所見，カルテ記載より得た．筋炎自己抗体の検出には，抗 Jo-1 抗体，抗 PL-7 抗体，抗 PL-12 抗体，抗 SRP 抗体，抗 Mi-2 抗体，抗 PM/Scl100 抗体に関しては dot blot 法，抗ミトコンドリア抗体の測定には，市販の ELISA 法測定系を用いた．病理学的検討には，生検筋凍結切片を用いて，ルーチン染色および免疫組織染色を行い，光学顕微鏡で観察し，筋線維変化，炎症所見に関して半定量化を行った．超微形態観察においては，筋内鞘の小血管内皮における，tubuloreticular profile，破壊

血管の数を測定し、定量化した。全ての統計処理は、Graph Pad Prism5J (GraphPad software 社, USA) を使用して行った。各種臨床所見, 病理所見における, 抗体陽性群と陰性群の 2 群間比較には Mann-Whitney U test または Fisher' s exact を用いた。

検討 1 では, 過去に診断した炎症性筋疾患症例 211 例の血清自己抗体 (抗 Jo-1 抗体, 抗 PL-7 抗体, 抗 PL-12 抗体, 抗 SRP 抗体, 抗 Mi-2 抗体, 抗 PM/Sc1100 抗体) のスクリーニングを行い, 各々の抗体単独陽性率は, 10.0, 2.8, 0.9, 4.7, 4.7, 0.9%であり既報告と一致することを確認した。また, 抗ミトコンドリア抗体単独陽性筋炎は炎症性筋疾患全体の 10.0%を占めることを初めて明らかにした。また, 筋病理像に関しては, perifascicular atrophy を有する症例は 20 例 (9.5%), 非壊死筋線維へのリンパ球侵入像を有する症例は 9 例 (4.3%), いずれも認めなかった症例は 182 例 (86.3%) であった。各々の筋炎自己抗体陽性症例における筋病理所見の内訳は, perifascicular atrophy は抗 Jo-1 抗体陽性症例 3 例, 抗 Mi-2 抗体陽性症例 5 例に認め, 非壊死筋線維へのリンパ球侵入像は抗ミトコンドリア抗体陽性症例 1 例に認めたが, その他の自己抗体陽性症例では, これらの特徴的な筋病理所見は認められなかった。

検討 2 その 1 では、筋炎自己抗体の 1 つである、抗 SRP 抗体を伴う症例 10 例の臨床的、病理学的特徴について検討した。

抗 SRP 抗体陽性症例の臨床像に関しては、男性 3 例、女性 7 例と女性が多く、発症年齢は 37~73 歳 ( $61 \pm 12$  歳)、血清 CK 値は 3892~14973U/l( $7073 \pm 3411$  U/l)に分布し、高度な CK 上昇を呈する症例が多いことを示した。症状発現から生検までの期間は 1 ヶ月~2 年 10 ヶ月 ( $5.0 \pm 9.7$  ヶ月) であり、1 例を除いて亜急性の経過を呈した。抗体陰性群との統計学的比較では、四肢の高度筋力低下、嚥下障害を有する症例が高頻度に存在すること、間質性肺炎の合併は少なく、皮膚筋炎に典型的な皮疹を認めないことを明らかにした。その他に、呼吸機能障害を呈した例は 6 例 (うち 3 例では補助人工呼吸)、心嚢水を生じた例が 2 例存在し、重篤な経過をとる例も存在した。また、初診時に既に骨格筋萎縮を認めた症例や、初発症状として首下がりを呈した症例が存在したことも特徴的であった。治療に関しては、多くの例で急性期でのステロイド治療に対する反応性が不良であり、治療開始後も筋症状の悪化を認め、免疫抑制剤を併用する症例も多く存在した。また、免疫大量グロブリン大量投与療法の著効を認めた例が 3 例あり、本治療は増悪症例の治療選択の 1 つになりうると考えられた。予後に関しては、長期的には治療反応性が良い症例もある一方、再発例も存在したことから、経過に関しても多様性が存在する可能性が示された。

病理学的所見に関しては、高度な壊死再生変性線維を認める症例を多く認め、炎症性筋疾患の指標である MHC class I の筋細胞膜への異所性発現が乏しいことが明らかとなった。皮膚筋炎に診断的な病理像（perifascicular atrophy）、多発筋炎として特徴的な病理像（非壊死筋線維へのリンパ球侵入像）は認められなかった。これらの結果は、既報告の記載からも支持された。

一方、本検討で明らかになったこととして、個々の症例では炎症性単核球の集簇や、MHC class I 抗原の異所性発現の程度は症例によって差があることが挙げられ、病理所見にも多様性が存在することが示された。また、本抗体陽性症例の病態機序としては、筋内鞘の小血管への補体複合体の沈着を認めた既報告の存在により、皮膚筋炎と同様の、補体複合体の関与した、血管内皮障害による虚血性機序である可能性を指摘するものがあるが、我々の検討では、筋内鞘の小血管に補体複合体を認めた症例は一例も存在しなかった。さらに、本検討では、筋内鞘の小血管の超微形態観察も行ったが、血管内皮障害の指標として知られている tubuloreticular profile、破壊血管は、その頻度、および全血管における割合ともに抗体陰性群と比較して有意差は無く、血管破壊機序は本抗体陽性症例に特異的な変化では無いと結論付けた。以上より、抗 SRP 抗体陽性筋炎症例は、臨床的にも病理学的にも、皮膚筋炎症例とは異なり、病態機序も異なると考えられた。本抗体陽性症例の筋線維の破壊機序は不明であり、今後の

検討が必要であると考えられた。

検討 2 その 2 では、抗ミトコンドリア抗体を伴う症例 28 例を抽出し、その臨床的、病理学的特徴について検討した。

抗ミトコンドリア抗体陽性症例の臨床像に関しては、発症年齢は 32～86 歳（53 ±13 歳）に分布し、症状発現から生検までの期間は 1 ヶ月から 60 ヶ月（21 ±20 ヶ月）と幅があることが示され、膠原病の合併を 9 例、悪性腫瘍の合併を 5 例、間質性肺炎の合併を 8 例に認めた。抗体陰性群との統計学的比較では、経過が長く、不整脈・心伝導障害、心筋障害、骨格筋萎縮を合併する頻度が高いことが明らかとなった。不整脈・心伝導障害は 9 例（60.0%）存在し、うち 3 例でカテーテルアブレーションを施行したこと、呼吸筋障害は 6 例（26.1%）に認められ、うち 2 例で補助人工呼吸（NIPPV）を使用したことなど、重篤な合併症を有した症例が存在することが特徴と考えられた。また、骨格筋 CT において、頸部、胸部、腰部の傍脊柱筋の萎縮または脂肪変性を認めた症例が多く存在した点も、本疾患群の特徴と考えられた。一方、皮膚筋炎に典型的な皮疹を認めた症例の頻度は低かった。

病理学的所見に関しては、抗体陰性群との統計学的比較において、筋線維の大小不同、間質の増加、肉芽腫性炎症所見を高頻度に認めることを明らかにした。

また、皮膚筋炎に特徴的な病理像（perifascicular atrophy, 筋内鞘の小血管への補体複合体沈着, tubuloreticular profile, 破壊血管像）、多発筋炎として特徴的な病理像（非壊死筋線維へのリンパ球侵入像）には乏しかった。炎症性機序の指標である、MHC class I の筋細胞膜への異所性発現が一部の筋線維のみにしか認められない、または陰性であった症例が 28 例中 12 例存在し、炎症性筋疾患の診断の上で、ミオパチーとの鑑別が困難な場合があると考えられ、診断上注意すべきであると考えられた。以上の所見から、抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎の病態機序は、既知の皮膚筋炎、多発筋炎の病態機序とは異なり、独立した一群である可能性が示唆された。抗ミトコンドリア抗体は、他の筋炎自己抗体と同様に、炎症性筋疾患における疾患マーカーとなる可能性があると考えられた。

以上から、臨床所見に関しては、抗 SRP 抗体陽性群においても、抗ミトコンドリア抗体陽性群においても、抗体陰性群と明らかに異なる臨床的特徴を有えることを明らかにした。このことから、筋炎自己抗体陽性症例の臨床所見は、各抗体陽性群で異なることを確認した。

病理所見に関しては、抗 SRP 抗体陽性症例群では、豊富な壊死再生変性線維を、抗ミトコンドリア抗体陽性症例では肉芽腫性炎症所見を認め、皮膚筋炎や多発

筋炎の典型的病理変化とは異なった。このことから、これらの疾患群において、炎症性筋疾患の既知の病態機序とは異なる病態が存在する可能性が示唆された。

抗 SRP 抗体陽性筋炎と抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎の臨床像と病理像の特徴を、抗体陰性群との統計的比較を含めて検討した。本検討によって、抗 SRP 抗体陽性筋炎では、臨床像、病理像の幅が既報告よりも広いことを明らかにした。また、抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎が 1 つの特徴的な臨床像および病理像を持つ疾患群であることを明らかにした。