

200936079A

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

封入体筋炎 (IBM) の臨床調査および
診断基準の作成に関する研究

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 青木正志

Chairperson : Masashi Aoki, M.D.

Department of Neurology, Tohoku University Hospital

Sendai, Japan

2010 年 3 月印刷

目次

I. 班体制

II. 総括研究報告書

東北大学病院 神経内科

青木正志

III. 分担研究報告書

1. 封入体筋炎と診断されていた遺伝性筋疾患例

国立精神・神経センター神経研究所 疾病研究第一部

西野一三

2. 封入体筋炎との鑑別を要した遠位優位の炎症性筋疾患の症例報告

国立精神・神経センター病院 神経内科

森 まどか

3. 封入体筋炎におけるDNA二本鎖切断の検討

関西医科大学 神経内科

日下博文

4. 封入体筋炎剖検例における筋病理学的診断

鹿児島大学 神経内科

樋口逸郎

5. 封入体筋炎の嚥下障害の検討

和歌山県立医科大学 神経内科

近藤智善

6. 診断に苦慮するIBM症例

熊本大学 神経内科

内野 誠

7. 炎症性筋疾患における筋エコーの検討

徳島大学 神経内科

梶 龍児

8. IBM班の各協力施設における集計結果

東北大学 神経内科

糸山泰人

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

V. 研究成果に関する刊行物

封入体筋炎（IBM）の臨床調査および診断基準の作成に関する研究
班体制

研究代表者	青木 正志	東北大学病院 神経内科
研究分担者	西野 一三	国立精神・神経センター神経研究所 疾病研究第一部
	森 まどか	国立精神・神経センター病院 神経内科
	日下 博文	関西医科大学 神経内科
	樋口 逸郎	鹿児島大学医学部・歯学部附属病院 神経内科
	近藤 智善	和歌山県立医科大学 神経内科
	内野 誠	熊本大学大学院 神経内科学分野
	梶 龍兒	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 神経内科
	糸山 泰人	東北大学大学院医学系研究科 神経内科
事務局	金森 洋子	東北大学病院 神経内科
	鈴木 直輝	東北大学病院 神経内科

總 括 研 究 報 告

「封入体筋炎（IBM）の臨床調査および診断基準の作成に関する研究」

研究代表者： 青木 正志
東北大学病院 神経内科 講師

研究要旨

封入体筋炎 (Inclusion Body Myositis 以下 IBM) 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伴う難治性・進行性筋疾患であり、時に筋萎縮性側索硬化症 (ALS) と鑑別困難な場合もある難病である。欧米では高齢者の筋疾患の中で最多という報告もあるが、日本での自然歴や有病率は検討されたことがない。

国立精神神経センターには世界にも類を見ない数の筋病理が保管されており、後向き調査を行う場合に非常に有用である。これらの全国からの検体情報と各協力施設の症例を検討することにより日本人の IBM の有病率を 10 万人当たり 1.17 人と推定した。これは 1990 年代前半のデータ推定の 0.25 人と比較して 5 倍弱の増加であり日本で IBM が急増していることを裏付ける結果であった。現在日本には 1500 人前後の IBM 患者がいると考えられこの後向き調査を元に暫定的な日本語版の診断基準を作成することができた。さらに IBM の臨床調査票を作成し倫理委員会による承認も得た。日本人の IBM 患者は増加傾向が明らかであり前向き調査を行い病態解析・治療法を開発すること今後必要である。

分担研究者

西野 一三 (国立精神・神経センター
神経研究所 疾病研究第
一部)
森 まどか (国立精神・神経センター
病院 神経内科)
日下 博文 (関西医科大学 神経内科)
樋口 逸郎 (鹿児島大学 神経内科)
近藤 智善 (和歌山県立医科大学 神
経内科)
内野 誠 (熊本大学 神経内科)
梶 龍兒 (徳島大学 神経内科)
糸山 泰人 (東北大学 神経内科)

A. 研究目的

封入体筋炎 (Inclusion Body Myositis:以

下 IBM) 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伴う難治性・進行性筋疾患であり、時に筋萎縮性側索硬化症 (ALS) と鑑別困難な場合もある難病である。ステロイドや免疫グロブリン大量療法といった免疫学的治療に不応もしくはかえって増悪することもあり、有効な治療法は無い。これまで炎症性筋疾患とされていたが縁取り空胞には Aβ 蛋白やユビキチンの存在が指摘され、アルツハイマー病との相同性が注目されており、「筋変性疾患」と分類し直すべき病態と考えられる。IBM の診断基準は 1995 年に Griggs らが提唱されたものが改変されて用いられているが病理学的に多発筋炎との相違が問題になる

例も多く、病理を中心とした診断基準では将来的な臨床治験を見据えると不十分である。欧米では高齢者の筋疾患の中で最多という報告もあるが、IBMの日本での自然歴や有病率は検討されることがない。

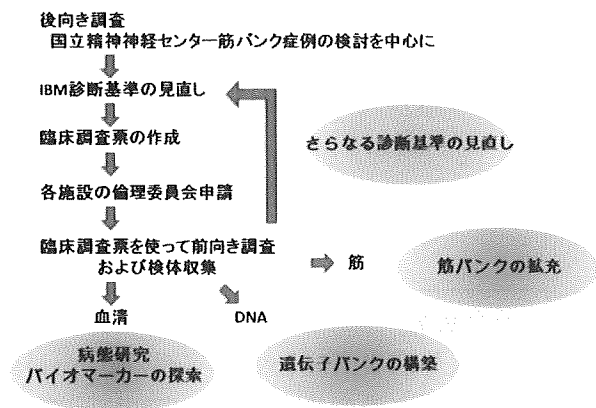
国立精神神経センターの筋バンクは世界にも類を見ない数の筋病理が保管されており、後向き調査を行う場合に非常に有用である。これを元に臨床経過をさかのぼって評価することでIBMの臨床経過の特徴をつかむことができる。この後向き調査を元に欧米で用いられている診断基準を見直し、IBM診断基準を作成する。協力施設からIBM患者情報を収集し、日本人IBM患者の臨床的特徴を抽出する。

B. 研究方法

国立精神神経センター神経研究所の筋バンクを用いて縁取り空胞を呈した難治性筋疾患の臨床的特徴の抽出を行う。臨床情報の追跡調査が必要な症例については後述の臨床調査票を作成し自然歴を明らかにする。この後向き調査を元に、国内外の文献検索とその検討を行いつつ診断基準を見直し、前向き調査で用いる臨床調査票を作成する。特にIBMで特徴的な手指屈筋・手関節屈筋・大腿四頭筋の筋力低下や免疫学的治療への反応性について詳細に調査する。これらは研究班構成員全員に配布して意見を交換する。

なお、患者からの臨床情報の取得およびDNAの採取に関しては「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従い、最初に東北大学医学部のヒトゲノム委員会および倫理委員会に研究計画書を提出する。その審議を経たのちに他施設のヒトゲノム委員会および倫理委員会に研究計画書を提出して審議を行ってもらう。

〈研究の流れ図〉



C. 研究結果および考察

平成21年度に国立精神神経センターの全国からの検体情報と各協力施設の症例を検討し日本での有病率の概数を2003年時点で10万人当たり1.17人と推定した。これは1990年代前半の0.25人と比較して5倍弱の増加であり日本でIBMが急増していることを裏付ける結果であった。現在日本には1500人前後のIBM患者がいると考えられこの疾患に対する対策の重要性を明らかにした。臨床的・病理学的にIBMと確定した121例の検討では男女比は1.23:1で男性にやや多く、初発年齢は 64.4 ± 8.6 歳(40-81)、初発症状は74%が大腿四頭筋の脱力による階段登りなどの障害であった。嚥下障害は23%に見られ生命予後を左右する要因の一つである。CK値は 511.2 ± 368.1 (30-2401) IU/Lだった。初発症状が出てから診断確定までに 52.7 ± 47.6 ヶ月(4-288)かかっており、病理前診断がIBMだったものが半数程度であることから疾患の認知度を広めることも重要と考えられる。またHTLV1やHCV陽性患者が20%、家族歴のあるものが5例おり興味深い。この後向き調査を元に暫定的な日本語版の診断基準を作成した。さらにIBMの臨床

調査票を作成し倫理委員会による検体収集を含めた調査の承認も得ている。過去 10 年での日本人 IBM の患者数増加には第二次世界大戦後生れの発症数増加が寄与していると考えられる。生活習慣の欧米化も影響があるものと推測しており、疫学的に IBM の病因を推定する上でも貴重な資料となりうる。本年度は研究協力施設のみの調査であったが、正確な患者数把握には全国調査が必要である。また病態把握や将来の治療開発のためには生体サンプルの収集や自然歴の把握が必要であり戦略的・継続的な調査が必須であると考え

D. 結論

全国からの検体情報と各協力施設の症例を検討することにより日本人 IBM の有病率を 10 万人当り 1.17 人と推定した。これは 1990 年代前半の 0.25 人と比較して 5 倍弱の増加であり日本で IBM が急増していることを裏付ける結果であった。現在日本には 1500 人前後の IBM 患者がいると考えられる。今回の後向き調査を元に暫

定的な日本語版の診断基準を作成することができた。今後は前向き調査での病態解明や患者数把握が必要である。

E. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

暫定版：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 (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)

- ・嚥下障害が見られる
- ・針筋電図では早期動員、PSW/Fibrillation/CRD の存在

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 16-20 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

* Myofibrillar myopathy (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。特に家族性の場合には検討を要する。

●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)

●文献

- ・ Griggs RC, Askanas V, DiMauro S, et al. Ann Neurol 1995;38:705-713.
- ・ Needham M, Mastaglia FL. Lancet Neurol 2007;6:620-631.

分 担 研 究 報 告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

「封入体筋炎と診断されていた遺伝性筋疾患例」

研究分担者： 西野一三

（国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第一部）

共同研究者： Sherine Shalaby, 圓谷理恵, 埜中征哉, 林由起子

（国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第一部）

研究要旨

封入体筋炎（IBM）は基本的に炎症細胞浸潤と縁取り空胞という2つの病理学的所見により定義されているが、ともに本質的には非特異的な所見であることから、特に高齢者骨格筋でこのような所見が認められる場合には、診断が極めて困難になる。国立精神・神経センターで筋病理診断がなされた例のうち、当初病理学的に IBM と診断され、その後遺伝性筋疾患であることが判明した例を検討したところ6例（56歳～75歳）が該当した。FHL1 変異1例、ベッカー型筋ジストロフィーの女性例1例、ZASP 変異4例であった。何れも IBM 好発年齢であり、臨床的にも IBM が疑われている例が多かった。更なる病態解明研究により IBM に特異的なバイオマーカーを同定することが必要と考えられる。

A. 研究目的

封入体筋炎（IBM）は基本的に炎症細胞浸潤と縁取り空胞という2つの病理学的所見により定義されているが、ともに本質的には非特異的な所見である。従って、IBM と病理学的に診断される中には本質的には IBM ではない筋疾患も含まれるものと考えられる。このような筋疾患群を知ることは IBM の鑑別診断考える上で重要であるのみならず、依然として不明な点の多い IBM の病態を知る上でも重要と考えられる。そこで、当初病理学的に IBM と診断され、その後遺伝性筋疾患であることが判明した例の診断と臨床病理学的特徴を明らかにすることを目的として研究を行った。

B. 研究方法

国立精神・神経センターにおいて筋病

理診断が行われた例のうち、当初病理学的に IBM と診断され、その後遺伝性筋疾患であることが判明した6例について、後方視的に、その臨床病理学的特徴を再検討した。遺伝学的診断確定には、FHL1、ZASP を含む myofibrillar myopathy 関連遺伝子の全エクソンとイントロン内の一部について、ゲノム DNA 上でシーケンス決定を行った。また、骨格筋組織に対して、ジストロフィンを含む免疫染色ならびにウェスタンブロット解析を行った。蓄積蛋白質の性状を知るためにβ-アミロイドを含む各種蛋白質に対する免疫染色を行うとともに、リンパ球表面マーカーおよび MHC class I 抗原に対する抗体を用いて免疫組織化学的検討を行った。

C. 研究結果

6例の内訳は、56歳男性（FHL1変異）、65歳女性（ベッカー型筋ジストロフィー）、69歳男性（ZASP変異）、75歳男性（ZASP変異）、65歳男性（ZASP変異）、61歳女性（ZASP変異）であった。何れも高齢者であり、IBM好発年齢と合致していた。FHL1変異例ならびにBMD例はIBMで典型的に認められる内鞘へのリンパ球浸潤と縁取り空胞を認めた。ZASP変異例はリンパ球浸潤がやや乏しかったが、臨床診断がIBMであり、積極的にIBMを否定することができない所見であった。ただし詳細を見るとcytoplasmic bodyなどの封入体があり、いわゆるmyofibrillar myopathyとしての特徴を備えていた。蓄積蛋白質、浸潤リンパ球ともにIBMとの本質的差は認められなかった。また、MHC class I抗原の発現にも差は認められなかった。

D. 考察

封入体筋炎（IBM）は基本的に炎症細胞浸潤と縁取り空胞という本質的に非特異的な病理学的所見により定義されているために、特に高齢者でこのような所見が認められる場合には、診断が極めて困難になる。蓄積蛋白質、リンパ球表面抗原、MHC class I抗原の発現に本質的な差はなく、これらのマーカーによる鑑別は困難と考えられる。更なる病態解明研究によりIBM特異的なバイオマーカーを同定することが必要と考えられる。

E. 結論

高齢者に認められる緩徐進行性の遺伝性筋疾患においては、IBM類似の筋病理所見を呈することがある。IBMとこれらの疾患を鑑別するには、今後の研究の進歩により新たなバイオマーカーを見出す必要が

ある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

徳富智明, 圓谷理恵, 西野一三.
ディベート IBMは筋炎であるか否か：
筋炎ではない
Clinical Neuroscience, 2010
Feb;28(2):229.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

「封入体筋炎との鑑別を要した遠位優位の炎症性筋疾患の症例報告」

研究分担者： 森まどか（国立精神・神経センター病院神経内科）

共同研究者： 近土善行・大矢寧・西野一三*・村田美穂（国立精神・神経センター病院神経内科・同神経研究所疾病第一部（*））

研究要旨

封入体筋炎(IBM)と類似の臨床経過をたどり、手指屈筋の筋力低下が軽症で、病理学的にIBMと異なる、ステロイド反応性炎症性筋疾患の一例について詳細を報告する。症例は57歳女性、8年前に手指屈筋筋力低下で発症、下腿前面、ついで大腿四頭筋の筋力低下・筋萎縮も発症し症状は進行。ステロイドは有効であったが減量とともに症状増悪。筋生検では縁取り空胞や封入体を伴わない筋炎所見を認め、HLA-ABCの異所性発現、浸潤細胞はCD4、CD8、CD20陽性細胞が混在していた。上記の特徴は封入体筋炎や多発筋炎として一般的でなく、異なる免疫機序を持つ「遠位型筋炎」と称すべき一群が存在する可能性もあるが、過去の報告との比較では

A. 研究目的：封入体筋炎 (inclusion body myositis, IBM)は手指屈筋・大腿四頭筋など特徴的な筋肉病変の分布を呈する炎症性筋疾患である。我々は臨床的にIBMと類似の筋病変分布を呈し、病理学的所見および治療効果がIBMと異なった症例を経験し、IBMとの鑑別について文献を交えて考察した。IBMよりもステロイドの効果が明らかであり、治療の適応を考える上で診断が重要であった。

B. 研究方法：当科で経験した炎症性筋疾患で、IBMと類似の筋病変分布を取った一例について、臨床・病理学的に詳細に検討した。

C. 研究結果：

【症例】 57歳女性、元美術教師【主訴】 歩きにくい、手が動かしにくい

【既往歴】 30歳 両側扁桃摘除術 45歳 頸部痛、両手のしびれに頸椎症手術(C3-C7)

【家族歴】 近親婚・類症なし、父 不整脈

【現病歴】

49歳 左手で絵画用の大きなクリップがつまみにくくなった。次第に鍋が片手で持てなくなった。5ヶ月後、歩行時つま先が引っ掛かり転倒するようになった。右手の握力も低下した。

50歳 B病院神経内科入院。上肢>下肢遠位筋（下腿は前面）優位の筋力低下、CK 553 IU/L、針筋電図で筋原性変化あり。左TA筋生検、macrophagic myofascitisの診断でステロイドパルス1クール。握力は両手0kgから右5kg/左2kgまで改善。パルス後PSL60mg2週間投与後、漸減。症状は不変。

52歳 PSL10mg内服。この頃から膝くずれがあった。その後起立はつかまり立ち、階段昇降困難、易転倒出現。

54歳 ペットボトルの開栓困難。

56歳 引き出しや冷蔵庫の扉が開けにくくなった。

57歳 PSL中止。更に歩行が遅くなった。当科入院。

【現症】皮疹なし、右利き、高次機能、脳神経異常なし。

手内筋高度萎縮、前腕・下腿・大腿前面も萎縮。

筋力：頸部：前屈 SCM 2/2、伸展4・側方回旋4/4、肩関節：前方挙上 4/4、側方挙上 4/4・伸展 4/4、肘関節：屈曲 4/4・伸展 4<4 回内3/3、手関節：屈曲 2/2・伸展 2<2、MP：屈曲 2/2・伸展3/3、PIP：屈曲3/2・伸展3/3、DIP：屈曲2>2・伸展3/3 握力 測定不能、股関節：屈曲4/4・伸展 3/2、内転 5/5・外転 4/3、膝関節：屈曲4>4・伸展2<2、足関節：底屈1/3・背屈2/2、母趾：底屈0/0、背屈 2/4、足趾：屈曲0/0、伸展4/4

歩行：動揺性歩行、鶏歩

腱反射：BB： N/↓，BR： ↓↓/↓↓，TR： -/-，PTR： -/-，ATR： ↓↓/↓↓

病的反射・感覚障害・小脳症状・自律神経症状なし

四肢周径(Rt / Lt)：上腕 27.5/28.6cm，前腕 22.7/23.1cm 大腿 42.5/43.5cm，下腿 33.6/33.6cm

【血液検査所見】LDH 368 U/l， CK 484 U/l， ACE 12.2 U/L 抗核抗体 40倍 (Homogen 40倍，Speckle 40倍) 抗SS-A抗体 33.3U/ml(基準値10.0以下) 抗DNA抗体(RIA)，抗SS-B抗体，抗Jo-1抗体，抗RNP抗体，抗SRP抗体，P-ANCA，C-ANCA，抗ACHR抗体；すべて陰性 血沈 31 mm/hr

【悪性腫瘍検索】異常なし

【神経伝導速度検査】上肢でCMAPの低下、下肢tibial導出不能

【針筋電図】早期動員、多相性・短持続時間低振幅電位の出現、陽性鋭波・線維自発放電を認め、active myogenic changeであった。

【筋CT】(50歳・56歳・57歳時に撮像) 50歳時、前腕筋・前脛骨筋・下腿三頭筋(特に内側頭)の筋萎縮、大臀筋と下腿三頭筋外側頭の脂肪弛緩を認める。56歳時、大腿四頭筋・中殿筋の萎縮と脂肪置換出現。胸鎖乳突筋の萎縮、前脛骨筋と腓腹筋の脂肪置換の進行。57歳時・胸鎖乳突筋・前腕筋と大腿四頭筋・中殿筋の筋萎縮進行。

【上腕MRI】三角筋・上腕二頭筋・上腕三頭筋にT2，STIRで斑状の高信号あり。上腕二頭筋は筋膜に沿ってSTIR高信号。三角筋・上腕三頭筋は部分的にT1，T2強調画像で高信号を呈する。

【上腕二頭筋筋生検所見】血管周囲・筋束内の炎症細胞浸潤、筋束単位での壊死再生・間質開大、隣接筋束にも及ぶCCO活性低下部位、免疫染色でHLA-ABCのびまん性異所性発現、HLA-DRは一部の筋線維に異所性発現あり。毛細血管・筋鞘膜はC5b9で異常染色性を認めず、筋束内にもCD8(+)T細胞，CD4(+)T細胞，CD20(+)B細胞も浸潤

【入院後経過】筋生検で炎症性筋疾患の所見であったことから、ステロイドパルス3クール施行。施行後、上肢I，II指間でのピンチ力、握力、起立歩行時間の改善、CK値の低下を認めた。3クール終了後、ピンチ力(左/右)は13.7/7.3Nから24.6/9.1/3Nとなった。維持療法のためタクロリムス3mg/日を開始。2ヶ月後CK値が297IU/Lに再上昇し、ステロイドパルス2コース施行、CK値は正常化した。2回目のパルス後の筋力の変化は明らかではなかった。治療開始後3ヶ月後に退院した。

D. 考察

本症例は中年発症、手指屈筋・下腿の筋力低下で発症し緩徐進行、さらに大腿前面にも及んだ封入体筋炎類似の筋力低下を呈した。筋病理は炎症性筋疾患であったが、IBMやサルコイドーシスの所見はなかった。ステロイドが奏功したが、副作用を考慮し内服は行わず、免疫抑制剤を投与した。

遠位優位の分布を取り得る炎症性筋疾患の鑑別として、まずIBMがあげられるが、本症例はIBMとは病理組織所見、臨床症状、ステロイドへの反応性が異なっていた。長期経過を取るIBMと異なり、本例では手指の屈筋の筋力がMMT2と残存しており、また前医同様今回のステロイド投与でもある程度の効果を認めたことは、IBMよりもステロイドへの反応性が良好であることを示すと考えた。またサルコイドーシスも病理学的に否定された。

過去の類似症例を検索すると、炎症性筋疾患のうち、遠位優位の分布を取る症例の報告が8報10例見られる[1-8]。発症年齢は20歳から64歳で中年期以降に多く、上肢優位の症状を取った例が6例、顔面筋、体感筋にも症状を認めた例が各2例ずつあった。CK値は正常か

ら4690IU/Lまでとばらつきがあり、血沈上昇が10例中3例、抗核抗体、リウマチ因子、抗環状シトルリン化ペプチド抗体陽性例がみられた。悪性腫瘍が合併した例を2例認めた。発症から筋生検までの年月は1ヶ月から7年であった。病理学的には炎症細胞浸潤が筋束周囲に存在する症例が6例、筋線維周囲5例、小血管周囲7例であり、炎症マーカーの免疫染色を施行した3例の報告では[8]、筋形質膜へのHLA-ABCの異所性発現2例、c5b9の筋形質膜への染色性3例であり、浸潤細胞の表面マーカーはCD4、8が等量が1例、CD4優位が1例であった。治療について、9例中8例でステロイドが有効、免疫抑制剤（アザチオプリン、メソトレキセート）は3例に投与され全例で有効、免疫グロブリン大量療法は2例に投与され、有効無効各1例ずつであった。

本症例も含めこれらの症例は発症年齢、自己抗体や悪性腫瘍の有無など背景が一定しておらず、免疫学的に完全に同一でない疾患の集合であると思われる。また本例はCD20陽性リンパ球の浸潤を認めているが、一般に炎症性筋疾患では浸潤はリンパ球の集簇部位などにごく少量存在するに過ぎず、診断的な意義を持つ可能性がある。ステロイド反応性があることから、筋力の予後がIBMなどより治療により良好に保たれる可能性が高いと考えられる。本例でも経過によってはステロイドの再導入を考慮するべきと考えた。

E. 結論

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

第68回neuromuscular conference 2009年12月19日東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

「封入体筋炎における DNA 二本鎖切断の検討」

研究分担者： 日下 博文（ 関西医科大学神経内科学講座 ）
共同研究者： 中野 智（ 関西医科大学神経内科学講座 ）
西井 誠（ 関西医科大学神経内科学講座 ）
中村 聖香（ 関西医科大学神経内科学講座 ）

研究要旨

縁取り空胞は封入体筋炎における筋病理上の診断的特徴である。縁取り空胞には核由来成分が証明されており、空胞の少なくとも一部は筋核の変性産物と考えられる。本研究では、封入体筋炎の核変性が DNA 損傷を伴っているかどうかを検証した。10 例の封入体筋炎患者と 50 例の他の神経筋患者から得られた生検筋のクリオスタットを用い、リン酸化ヒストン H2AX (γ -H2AX : DNA 二本鎖切断の組織学的マーカー) と DNA-PK (DNA 二本鎖切断修復酵素 : DNA-PKcs、Ku70、Ku80 で構成されている) に対する特異抗体を用いて DNA 二本鎖切断の有無を免疫組織化学的に検討した。封入体筋炎の空胞辺縁には γ -H2AX と DNA-PK の 3 因子の陽性沈着物がしばしば観察された。また、Ku70 と核膜成分であるエメリン、DNA の 3 重蛍光染色では、核の崩壊像が明瞭に観察され、また Ku70 の核への輸送障害が示唆される像が得られた。封入体筋炎の非空胞化線維に比べ、空胞化筋線維では γ -H2AX 陽性核の割合が有意に高値であった。封入体筋炎では、筋細胞の核膜になんらかの異常があり、そのことが核の脆弱性や DNA 二本鎖切断、核輸送障害を引き起こしているものと推定された。

A. 研究目的

封入体筋炎は 50 歳以上のミオパチーの原因としてかなりの部分を占めるが、未だに有効な治療法が見出されていない。

封入体筋炎の筋病理は、炎症細胞浸潤像のほかに、縁取り空胞がみられることが特徴である。この縁取り空胞の由来は細胞核であることを示した仕事はいくつか発表されている。この核の異常が DNA 損傷を伴っているかを明らかにすることが本研究の目的である。DNA 損傷として DNA 二本鎖切断 (DSB) を対象とした。

B. 研究方法

DSB のマーカーとして広く用いられているリン酸化ヒストン H2AX (γ -H2AX) に対する特異抗体、DSB 修復酵素 DNA-PK の 3 つの構成因子 DNA-PKcs、Ku70 および Ku80 に対する特異抗体を用いて免疫組織化学 (ペルオキシダーゼ法、蛍光多重染色法)、免疫電顕により、10 例の封入体筋炎患者と 50 例の対照例の筋生検クリオスタット切片で検討した。

C. 研究結果

γ -H2AX の免疫組織化学では、病理学的所見のない例ではほとんど陽性反応を認めなかった。皮膚筋炎の per fascicular atrophy にある筋線維の核や神経原性筋萎縮症の grouped atrophy の小径角化線維の核で陽性反応をみとめた。封入体筋炎組織では、 74.1 ± 13.0 % (平均 \pm SD) の空胞化線維の空胞辺縁に陽性沈着物を認めた。また、筋核に注目すると、空胞化線維で 64.7 ± 7.1 % (平均 \pm SD)、非空胞化線維では 25.7 ± 8.7 % の核で陽性であり、有意 ($p < 0.01$) に空胞化線維の核が γ -H2AX に陽性であった。つぎに DNA-PK の免疫組織化学では、いずれのコンポーネントも空胞辺縁でしばしば陽性であった。また Ku70 は細胞質に封入体を形成していた。次に Ku70 の分布を蛍光 3 重染色 (Ku70、エメリン[核膜のマーカー]、DNA) で検討したところ、再生筋線維では Ku70 はエメリンで囲まれた範囲内に限局していたが、封入体筋炎の空胞化線維ではその位置関係がくずれて、Ku70 陽性沈着物と核の断片と入り乱れてみられた。また、核膜が破れている像も見られた。一方、核膜が破れておらず Ku70 が核外にあるような像も観察された。免疫電顕では、細胞質の Ku70 陽性沈着物、核由来と考えられる構造物の周囲に陽性沈着物を認めた。

D. 考察

封入体筋炎の筋細胞では、核の変性・空胞形成と並行して DNA 二本鎖切断 (DSB) が生じている。また、DSB 修復酵素活性化因子 Ku70 の細胞質・核間輸送の障害が認められ、このことがさらに DSB を促進させていると考える。

Perifascicular atrophy の筋細胞核など、一部の病的筋線維の核でも γ -H2AX 陽性

を示したことから、封入体筋炎では、筋細胞核崩壊を生じさせる別のファクターを考える必要がある。核膜は老化により核孔蛋白、核膜の裏打ち蛋白であるラミンが変性し、物理的に脆弱になる、あるいは、核細胞質間輸送障害が起こるなどの変化が明らかにされており、封入体筋炎の核変性には、核膜の老化が関与している可能性がある。

E. 結論

封入体筋炎の筋細胞の核変性・縁取り空胞形成には DNA 二本鎖切断が関与している。老化などによる核膜変性によりこれらの変化が生じていると推定される。今後は核膜構成成分の変化についての検討が必要である。

F. 健康危険情報

報告すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kinoshita Y, Ito H, Hirano A, Fujita K, Wate R, Nakamura M, Kaneko S, Nakano S, Kusaka H. Nuclear contour irregularity and abnormal transporter protein distribution in anterior horn cells in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 68:1184-92, 2009
- 2) Shinde A, Kunieda T, Kinoshita Y, Wate R, Nakano S, Ito H, Yamada M, Kitamoto T, Nakamura Y, Matsumoto S, Kusaka H. The first Japanese patient with variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD). *Neuropathology* 29, 713-719, 2009
- 3) Ohnishi S, Ito H, Suzuki Y, Adachi Y, Wate R, Zhang J, Nakano S, Kusaka H, Ikehara S. Intra-bone marrow-bone marrow transplantation slows disease progression and

prolongs survival in G93A mutant SOD1 transgenic mice, an animal model mouse for amyotrophic lateral sclerosis. Brain Res 1296:216-24, 2009

4) Kamada M, Maruyama H, Tanaka E, Morino H, Wate R, Ito H, Kusaka H, Kawano Y, Miki T, Nodera H, Izumi Y. Screening for TARDBP mutations in Japanese familial amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Sci 284:69-71, 2009

5) 中村聖香, 和手麗香, 新出明代, 朝山真哉, 中野智, 日下博文. HIV 感染に関連した小脳性運動失調症の1例 臨床神経学 49:651-655, 2009

2. 学会発表

1) 封入体筋炎における核蛋白質の分布異常—免疫電顕による検討、第50回日本神経学会総会

西井誠, 中野智, 中村聖香, 和手麗香, 新出明代, 金子鋭, 日下博文 2009/05、仙台

2) 筋疾患筋組織における O-GlcNAc 修飾白の分布、第50回日本神経学会総会

中村聖香, 中野智, 西井誠, 和手麗香, 新出明代, 金子鋭, 日下博文 2009/05、仙台

3) 骨格筋 channelopathy の運動負荷試験、第50回日本神経学会総会

中野智, 齋藤朱実, 迫田俊一, 新出明代, 金子鋭, 日下博文 2009/05、仙台

4) 好塩基性封入体を伴う成人発症運動ニューロン病での autophagy 関連蛋白質の免疫組織化学、第50回日本神経学会総会

藤田賢吾, 金子鋭, 伊東秀文, 木下芳美, 中村正孝, 西井誠, 和手麗香, 中野智, 日下博文 2009/05、仙台

5) 長期の臨床経過を示した弧発性筋萎縮性側索硬化症の一剖検例、第50回日本神経病理学会総会学術研究会

西井誠, 伊東秀文, 木下芳美, 中村聖香, 朝山知子, 朝山真哉, 中村正孝, 藤田賢吾, 和手麗香, 新出明代, 中野智, 日下博文 発表年月 2009/06、高松

6) レボドパ反応性でパーキンソン病様の経過をたどった進行性核上性麻痺の1剖検例、第50回日本神経病理学会総会学術研究会

中村聖香, 伊東秀文, 新出明代, 朝山真哉, 中村正孝, 西井誠, 木下芳美, 藤田賢吾, 朝山知子, 和手麗香, 中野智, 日下博文 2009/06、高松

7) コルヒチンミオパチーの1例、第1回日本神経病理学会近畿地方会

中野智, 中村聖香, 西井誠, 金子鋭, 日下博文 2009/12、京都

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

「封入体筋炎剖検例における筋病理学的検討」

研究分担者：樋口 逸郎（鹿児島大学神経内科・老年病学）
共同研究者：稲森 由恵，橋口 昭大，白石 匡史，東 桂子，
大窪 隆一，有村 公良
（鹿児島大学神経内科・老年病学）
井上 輝彦，三山 吉夫
（大悟病院老年期精神疾患センター）

封入体筋炎剖検例における横隔膜を含めた複数の骨格筋および心筋について組織学的に検討を行った。症例は60歳代後半（HTLV-1陽性）で緩徐進行性の四肢筋力低下，歩行困難を認め，筋生検にて封入体筋炎と診断された。ステロイド治療が施行されるも効果無く，診断から5年後に突然死した。剖検では，横隔膜を含めた全ての骨格筋において炎症細胞浸潤とrimmed vacuoleの存在を認めた。生検筋との経時的比較では，免疫治療により炎症性機序は抑制されていたが，rimmed vacuoleの出現頻度は増加しており，IBMの進行過程には自己免疫よりもautophagyを伴う筋変性がより関与している可能性が考えられた。心筋所見は肥大型心筋症を示唆する所見を認めた。明らかな炎症細胞浸潤は認められなかったが，一部の細胞質にLC3，ubiquitinで濃染する部位を認め，IBMとの関連が疑われた。

A. 研究目的

封入体筋炎剖検例における骨格筋および心筋所見について検討する。また，生検筋との比較を行い，経時的変化について検討する。

B. 研究方法

症例は60代後半の男性（HTLV-1陽性）。緩徐進行性の四肢筋力低下と歩行困難を認め，筋生検にて炎症細胞浸潤とrimmed vacuole，CD8/MHC-I complexを認め，封入体筋炎と診断された。ステロイド治療が施行されるも効果無く，診断から5年後突然死された。死亡時のADLは終日ベッド臥床，明らかな呼吸障害は認められなかった。剖検にて，封入体筋炎，肥大型心筋症，大腸腺癌を認め，死因は肥大型心筋症に伴う不整脈と考えられた。本症例において，複数の骨格筋（上腕二頭筋，腹直筋，両側腸腰筋，大腿四頭筋，横隔膜）および心筋について一般組織学的染色（HE，GT，CCO）および免疫組織化学的染色（CD8，CD4，MHC-class I， α Bクリスタリン，LC3，TDP43，SMI-31，Amyloid）について検討した。

また，上腕二頭筋における生検筋と剖検筋との比較を行い，経時的変化について検討した。

C. 研究結果

骨格筋所見では横隔膜を含めた全ての筋で炎症細胞浸潤とrimmed vacuoleの存在を認めた。生検筋との比較で，剖検筋で炎症細胞浸潤は著明に減少し，MHC-class Iの発現も消失していたが，rimmed vacuoleの出現頻度は増加していた。Rimmed vacuoleの一部はLC3， α Bクリスタリン，TDP43，SMI-31，amyloidにて染色され，腹直筋，横隔膜ではrimmed vacuoleに一致しない部位にもLC3， α Bクリスタリン，TDP43，amyloidの染色を認めた。心筋所見では，肉眼的にも組織学的にも肥大型心筋症を示唆する所見を認めた。明らかな炎症細胞浸潤は認められなかったが，一部の細胞質でLC3，ubiquitinが染色され，rimmed vacuole様の所見を呈する部位も認められた。

D. 考察および結論

IBM進行例において，明らかな呼吸障害を呈していなくても病理学的に横隔膜も障害されていた。免疫治療により炎症性機序は抑制されているにもかかわらず，rimmed vacuoleの出現頻度は増加傾向にあり，IBMの進行過程においては，自己免疫よりもautophagyを伴う筋変性がより関与している可能性が考えられた。心筋では明らかな炎症細胞浸潤は認められなかったが，細胞質の一部にLC3，ubiquitinの濃染部位を認めた。これまでにIBMの心筋所見についての報告はなく，IBMと心病変の関連が疑われた貴重な症例と考えられた。IBMの重篤な合併症として，心病変をきたす可能性が考えられた。

E. 健康危険情報
なし

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
国際神経筋学会 (ICNMD 2010)にて発表の予定

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

封入体筋炎の嚥下障害の検討

研究分担者： 近藤智善（和歌山県立医科大学神経内科）

共同研究者： 村田顕也、三輪英人（和歌山県立医科大学神経内科）

研究要旨

【目的】封入体筋炎（IBM）は、緩徐進行性の筋疾患である。約 1/3 の症例で嚥下障害の併発が報告されているが、四肢筋力との関連性が乏しいため、看過されやすい。そこで、IBM 患者に嚥下造影（VF）を施行し、嚥下障害の病態を評価した。また、IVIG 療法で嚥下障害の改善を自覚した症例の嚥下圧を治療前後で計測した。

【対象・方法】対象は、IBM 患者 6 名（男 3 女 3）。嚥下障害自覚の有無で障害自覚群と非自覚群に大別した。模擬食品を用い VF を撮影し、一部の症例では、中咽頭、下咽頭、食道入口部、食道内の 4 点の嚥下圧をマンメーターで測定した。

【結果】障害自覚群 3 例の平均年齢は 72 歳と非自覚群の 67 歳に比べ高齢であったが、その他の臨床症状に差異はなかった。VF では、6 例とも食道入口部付近の咽頭後壁の前方隆起（cricopharyngeal web）が確認された。障害自覚群の嚥下圧検査では、下咽頭収縮筋の収縮力は低下し、食道入口部の開大障害が存在した。障害非自覚群では咽頭蓋谷・梨状陥凹に造影剤が残留するのみであったが、障害自覚群では喉頭侵入も認められた。

【考察】IBM では、嚥下障害を自覚する前から咽頭収縮筋の拡張障害を示す cricopharyngeal web が存在し、食道入口部の開大障害が高度になってから嚥下障害を自覚する。IBM の嚥下障害は四肢筋障害の程度とは関連しないので、早期から潜在病変の有無を検討する必要がある。

A. 研究目的

封入体筋炎（IBM）は、緩徐進行性の筋疾患である。臨床的には、上肢遠位部（手指屈筋群）と下肢近位部（大腿四頭筋）の筋萎縮と筋力低下が特徴的である。

嚥下障害は、約 1/3 の症例で報告されているが、四肢の筋力低下との関連性が少ないため、看過されやすい。

そこで、①IBM 患者に嚥下造影（VF）を施行し嚥下障害の病態を評価し、②免疫グロブリン大量静注（IVIG）療法施行後、嚥下障害の改善を自覚した症例で、咽頭期の嚥下内圧を治療前後で比較した。

B. 研究方法

1. 嚥下造影検査

対象：①嚥下障害自覚群：嚥下障害を自覚している IBM 患者 3 例（男性 1 例、女性 2 例、平均年齢 72 歳、平均罹病期間 10.7 年）

②嚥下障害非自覚群：嚥下障害を自覚していない IBM 患者 3 例（男性 2 例、女性 1 例、平均年齢 67 歳、平均罹病期間 10.7 年）

方法：対象を椅子に座らせ、模擬食品（ゼリー・液体）を用い嚥下造影を施行した。

2. 嚥下内圧検査

対象：嚥下障害で初発した経過 12 年の 79 歳女性。IVIG 療法（400mg/kg/day，5 日間）