

施行後、嚥下障害の改善を自覚している。さらに、IVIG療法前後で嚥下造影を施行したところ、治療前は3mlの模擬食物を飲み込むのに5-6回の空嚥下が必要であったが、加療後は1-2回で可能となった。

方法:対象を椅子に座らせ、食道内圧計を経鼻的に挿入した。模擬食物(3ml)を嚥下させた際の、中咽頭、下咽頭、上食道括約筋、上部食道での嚥下圧をIVIG療法前後で測定した。

C. 研究結果

1. 嚥下造影

封入体筋炎(IBM)では、咽頭後壁の前方隆起(Web)が全例で確認された(図1, 2)。Webは、輪状咽頭筋(C5-6)を含んだ上食道括約筋(UES)(C5-7)に加え咽頭口部(C2-3)の下咽頭収縮筋にも確認された。

さらに、Web形成が高度な症例ほど食道入口部の開大が不良で、嚥下障害を自覚した(図1、2、3)。

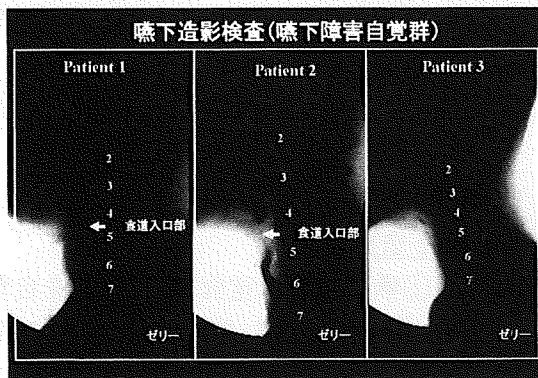


図1 嚥下造影検査(嚥下障害自覚群)

嚥下障害自覚群では、咽頭後壁の前方隆起(Web)が確認された。また食道入口部の開大不全も認められる。

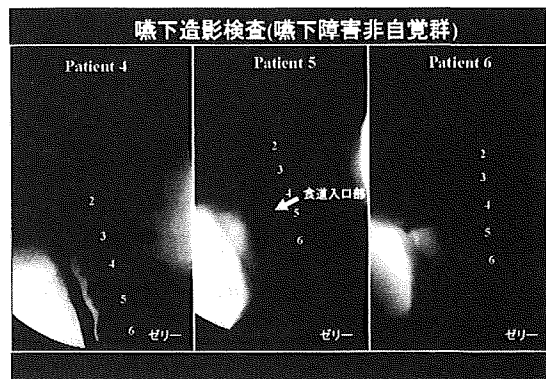


図2 嚥下造影検査(嚥下障害非自覚群)

嚥下障害非自覚群でも、咽頭後壁の前方隆起(Web)が確認された。

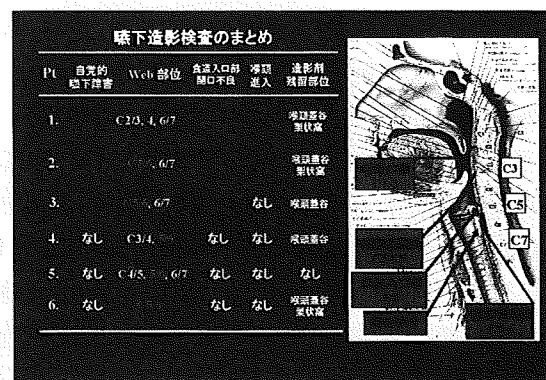


図3 嚥下造影のまとめ

2. 嚥下内圧検査

健常人の咽頭期の嚥下内圧は、まず、中咽頭部の内圧が上昇し次に下咽頭部の内圧が上昇する。食道入口部は、両者の嚥下内圧が最高値を示す直前で陰圧を呈し開大する。(図4)

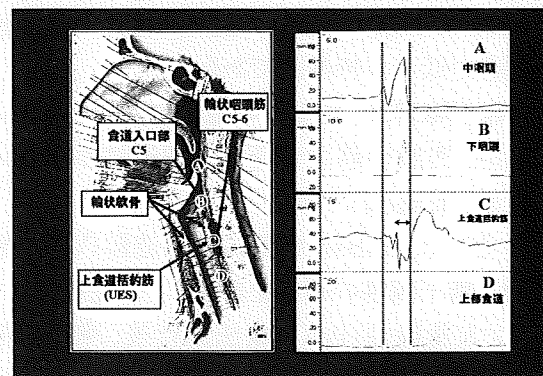


図4 健常人の嚥下圧の変化

IVIG 加療前の IBM 患者では、咽頭期の中咽頭・下咽頭の嚥下内圧の上昇は軽度で、上食道括約筋も開大力低下のため陰圧を呈さない(図5)。

IVIG 加療後は下咽頭部の嚥下圧は加療前に比べて上昇した。しかし、上食道括約筋部の陰圧は出現せず、同部位の開大不良は改善しなかった(図5)

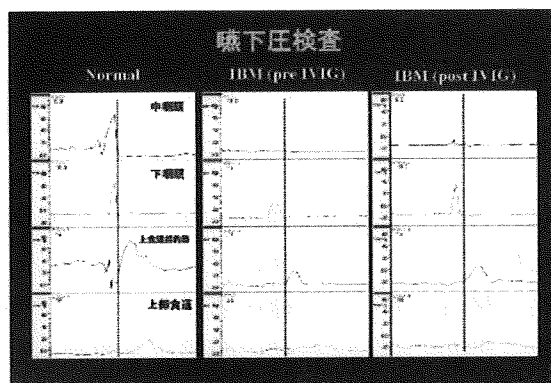


図5 健常人と IBM 患者 (IVIG 治療前後) の嚥下圧検査

D. 考察

今回VF検査にて、咽頭後壁の前方突出(Web と略す)が、輪状咽頭筋 (C5-6)を含んだ上食道括約筋 (UES) (C5-7)に存在することが確認された。特に、Web 形成が高度な3例 (Pt 1-3)では、食道入口部の開大困難もあり、嚥下障害を自覚した。

これまでにも、IBM 患者 40 例中 5 例で同様の輪状咽頭筋の前方突出が報告されている。(Brain 112:1989)。また、「輪状咽頭筋アカラシア」として炎症性ミオパチーやミトコンドリア病でも輪状咽頭筋の Web 形成が報告されている。(Neurology 56:2001)。

今回は、輪状咽頭筋以外に咽頭口部 (C2-3)の下咽頭収縮筋にも Web 形成が確認された。VF 検査から、Web 形成は下咽頭収縮筋(咽頭口部・咽頭喉頭部)や UES(輪状喉頭筋含む)の弛緩障害に起因すると推測された。

また、IBM 患者のうち嚥下障害非自覚群で

も Web 形成が確認された。IBM では、咽頭収縮筋の拡張障害は初期から出現し、食道入口部の開大困難が顕在化してから嚥下障害を自覚することが判明した。

さらに、嚥下内圧検査にて、IBM では、中・下咽頭収縮筋と上食道括約筋 (UES)の収縮力低下が確認された。IVIG 後に嚥下障害の改善を自覚した症例では、加療にて下咽頭収縮筋の収縮力が増大し、食塊の頸部食道への通過が容易になったと推測された。しかし、食道入口部は、同部位の嚥下圧が陰性を呈するほど開大しなかった。

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。咽頭収縮筋や上食道括約筋の結合織増生が同部位の弛緩力低下と、筋萎縮が、同部位の収縮力低下と関連していると推測された。今後多数例での検討が必要である。

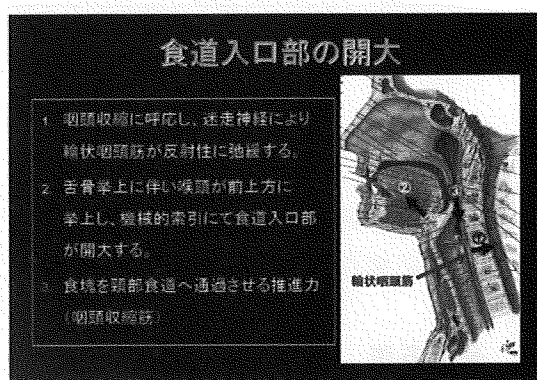


図6 食道入口部開大の機序

E. 結論

1. IBM では、嚥下障害自覚前から、中・下咽頭収縮筋・上部食道括約筋の弛緩障害が存在する。
2. 輪状咽頭筋を含む上部食道括約筋の拡張障害が進行し、食道入口部の開大障害が顕在化してから、嚥下障害を自覚する。
3. IVIG療法後、嚥下障害の自覚的改善に呼応し、低下していた下咽頭収縮筋の収縮力が増大した。

「診断に苦慮する IBM 症例」

研究分担者： 内野 誠（熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科）
共同研究者： ○木村 円¹，山下 賢¹，植田明彦¹，内野克尚¹，
石崎雅俊¹，菅 智宏¹，小出達也¹，山下太郎¹，前田 寧¹，
上山秀嗣²（¹熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科，
²国立病院機構熊本再春荘病院 神経内科）

研究要旨

封入体筋炎（IBM）は、高齢者に多く、慢性に進行する四肢の筋萎縮・筋力低下・嚥下障害を来す難治性疾患である。多くは副腎皮質ステロイドの効果はないかあっても一時的である。診断基準を作成することは病態の解明と新しい治療法を開発する上で極めて重要である。今回、我々の経験した診断に苦慮する IBM 症例の問題点を報告し診断基準作成のために必要な項目を検討した。また多発性筋炎、運動神経病とされている症例に封入体筋炎が紛れている可能性あり、必要に応じ再検討すべきである。

A. 研究目的

我々の経験した診断に苦慮する IBM 症例の問題点を明らかにし、診断基準作成のために必要な症候・検査所見を検討する。

B. 研究方法

1) 熊本大学 神経内科（旧・第一内科を含む）で40年間に行った筋生検例の中から封入体筋炎と診断、もしくは疑われた8症例の臨床徴候・検査、筋病理組織所見、及び治療経過を再検討し暫定版・封入体筋炎の診断基準を元に再度カテゴリー分類を行った。2) 最近4年間に筋生検を行った症例の病理組織及び臨床経過を集計した。3) これらを含む炎症性筋疾患の筋組織のMHC class I染色を示した。

C. 研究結果

1) 症例報告

症例1：84歳 男性 [主訴] 上肢筋力

低下（左>右） [現病歴] 79歳頃から、果物の皮がむきにくい、字を書くのに力が入らない。徐々に起立・歩行が困難。[神経学的所見] 顔面筋、頸筋、両側上肢遠位側・大腿伸側に筋力低下と筋萎縮。腸腰筋、大腿四頭筋、指屈筋に強い。握力は両側とも0kg。線維束性収縮なく、感覚も正常。反射は低下し、病的反射は認めなかった。MRIで両側大腿四頭筋の強い萎縮と脂肪変性を認めた。

症例2：71歳 男性 [主訴] 大腿筋萎縮 [現病歴] 68歳時 運動会で走るときに足が上がり、前に出ないように感じた。CK高値（364）を指摘。69歳 階段に躓きやすくなった。握力も低下した。70歳 飲み込みにくさを自覚。[神経学的所見] 顔面筋、頸筋、両側上肢遠位側・大腿伸側に筋力低下と筋萎縮。大腿四頭筋、指屈筋に強い。握力は右8kg、左5kg。嚥

| 生検年 | 症例 | 家族歴 | ステロイド の効果 | affected muscles | 進行 | 発症年 齢 | CK | 嚥下障 害 | ER | PSW/ Fib/ CRD | RV% | Non- necrotic invasion | 筋束内 細胞浸 潤 | 壊死・ 再生 | CD8 | MHC class I | Congo- phlic |
|------|----|-----|--------------|------------------|-----|----------|-----|----------|----|---------------------|-------|------------------------------|-----------------|-----------|-----|----------------|-----------------|
| 2009 | 1 | - | - | 指屈筋・大腿四頭筋 | 緩徐 | 79 | 235 | + | + | + | 10.2% | + | + | + | + | + | + |
| 2008 | 2 | - | - | 指屈筋・大腿四頭筋 | 緩徐 | 68 | 364 | + | + | + | 16.9% | + | + | + | + | + | + |
| 2000 | 3 | - | - | 下腿・前頸骨筋 | 緩徐 | 29 | 148 | - | + | + | 4.0% | - | + | ± | | | |
| 2007 | 4 | - | - | 片側下腿・前頸骨筋 | 亜急性 | 58 | 733 | - | - | + | < 1% | - | + | ± | + | ± | - |
| 1990 | 5 | - | - | 下腿・前頸骨筋 | 緩徐 | 60 | 517 | - | | | 5.6% | + | + | + | | | |
| 1995 | 6 | + | - | 四肢近位筋・大腿四頭筋 | 緩徐 | 66 | 203 | - | + | | 2.9% | + | + | + | | | |
| 1991 | 7 | + | - | 四肢近位筋・大腿四頭筋 | 緩徐 | 59 | 431 | - | | | 0.9% | ± | + | + | | | |
| 2005 | 8 | - | - | 指屈筋・大腿四頭筋 | 緩徐 | 40 | 240 | + | + | + | 9.9% | + | + | + | + | + | + |

下障害を認め、感覚は正常。反射は低下し、病的反射は認めなかった。MRI で両側大腿四頭筋萎縮と脂肪変性を認めた。

症例3：34歳女性〔主訴〕下腿筋萎縮〔現病歴〕29歳頃より転倒しやすい。32歳、足趾が上がらない、下腿が細くなっていることに気がついた。〔神経学的所見〕前脛骨筋の筋萎縮・筋力低下が著明。感覚は正常。反射は低下し、病的反射は認めなかった。MRI で両側大腿四頭筋の強い萎縮と脂肪変性を認めた。〔経過〕当初はステロイドに反応し筋力が改善。その後16年の経過で緩徐に進行し、現在は上肢も遠位筋が萎縮し、箸、フライパンが使いづらい。妹も同様の症状で発症した。

症例4：58歳男性〔主訴〕下腿筋萎縮（右）〔現病歴〕58歳時、右足でブレーキを踏む力がない。下腿が細くなっていることに気がついた。〔神経学的所見〕右側前脛骨筋の筋萎縮・筋力低下が著明。左はほぼ正常。感覚障害はなく、反射は右で低下、病的反射は認めなかった。〔検査〕MRI で両側大腿屈筋群の萎縮と脂肪変性を認めた。筋生検の結果は壊死・再生・細胞浸潤を認めた。〔経過〕免疫グロブリン治療、ステロイド治療に反応せず、1年の経過で、右下肢>左下肢>上肢へと筋萎縮が進行した。嚥下障害・呼吸筋麻痺のために現在人工呼吸器を用いて在宅療養中。

症例5：64歳男性〔主訴〕下腿筋萎縮（左>右）〔現病歴〕60歳、躓いて転倒しやすくなった。63歳下腿のクランプ。64歳走れなくなり受診。〔神経学的所見〕下肢遠位筋、特に前頸骨筋の萎縮と筋力低下。右大腿部に筋線維束攣縮を認めた。〔経過〕当初ステロイド治療に反応。その後20年間ステロイド内服を続け、緩徐に進行。現在80歳。認知症と糖尿病性壊疽を併発している。

症例6：68歳女性〔主訴〕大腿筋筋力低下・萎縮〔現病歴〕66歳左大腿の脱力を自覚。右側にも進行した。階段を上るのが困難で座ると立ちあがれない。〔神経学的所見〕嚥下困難。眼輪筋もやや低下。頸部・上下肢近位筋の筋萎縮と筋力低下がみられる。〔経過〕ステロイド治療をうけたが効果なし。

症例7：61歳男性 症例6の弟〔主訴〕大腿筋筋力低下・萎縮〔現病歴〕59歳時、階段を上りにくくなった。入浴中に両大腿のやせを指摘された。〔神経学的所見〕嚥下困難。眼輪筋筋力低下、頸部、上下肢近位筋の筋萎縮と筋力低下。〔経過〕ステロイド治療をうけたが効果はなく、肺結核を再発し治療を受けた。

症例8：64歳女性〔主訴〕大腿筋萎縮〔現病歴〕40歳ころから、立ち上がりにくい。40代後半、左手でものがつかみづらい。50歳ころ、階段を昇るのに手すりを使い、飲み込みにくさを自覚。59

歳から杖歩行。[神経学的所見] 顔面筋、頸筋、両側上肢遠位側・大腿伸側に筋力低下と筋萎縮。大腿四頭筋、指屈筋に強い。嚥下障害はなく、感覚は正常。反射は低下し、病的反射は認めなかった。MRIで両側大腿四頭筋の強い萎縮と脂肪変性を認めた。

8症例の病状、検査結果を表1にまとめた。症例1, 2, 8は暫定・診断基準を満たし、病理学的確実例と考えられた。

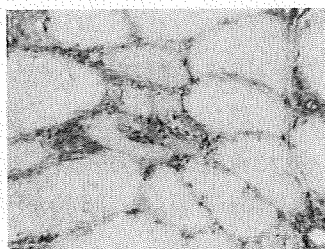
2) 当研究室での筋病理診断の内訳

2005/12-2010/1 に熊本大学神経内科で筋生検を行った106例の病理診断の内訳では、封入体筋炎と診断されたケースは2例であった。しかしながら、多発筋炎と初期診断した30例中、ステロイドが無効であるもの、RVの陽性線維が5%以上あるもの、もしくはnon-necrotic invasionを認めるものを抽出したところ、うち6例は封入体筋炎であった可能性が示唆された(PM/IBM)。

3) MHC class I染色の結果

Dalakasらによる、封入体筋炎の筋病理学的特徴は1) Rimmed Vacuolesを含む変性筋線維の増加、2) 筋線維細胞質のCongophilic deposits、3) CCO negative 線維の増加、4) ほとんどすべての筋線維膜でMHC class I 陽性である(1)。このうち、4)

MHC class Iの筋線維での発現は炎症性ミオパチーに分類される疾患の特徴でもある。



我々は、封入体筋炎を含む炎症性筋疾患の筋組織のMHC class I染色を行い、観察した。皮膚筋炎・多発性筋炎・封入体筋炎では、効率的にMHC class Iが陽性であったのに対し、運動神経病および正常コントロールではほとんど陰性であった

(1例、運動神経病でもMHC class Iが陽性だった例が含まれていた)。

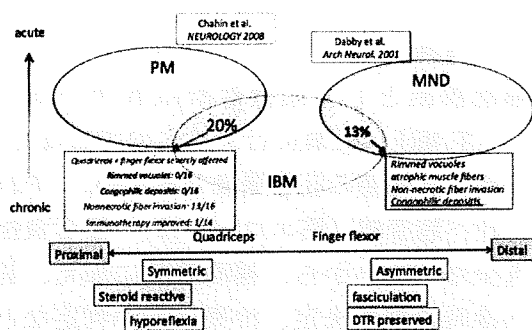
D. 考察

封入体筋炎は、60歳代の発症で男性に多く、階段の上りにくさや、プルタブがあけづらい、ペットボトルのふたが回せない、などの指屈筋の症状ではじまる。数ヶ月から数年の経過で徐々に進行する。下肢は近位筋・大腿四頭筋に強い萎縮(大腿直筋はスピアされる)と上肢は遠位筋・特に指屈筋(深指屈筋:flexor digitorum profundus muscle (FDP)が、flexor digitorum sublimus muscle (FDS)に比して、強い萎縮を来す)と特徴的な筋萎縮の分布を示す。比較的早期に受診された場合は、下肢近位筋のみの症状のことがある。筋電図では、典型的なER, low amplitude MUPのみならず、fib, fas等のacute denervationに加えて、polyphasic MUPの神経原性変化をしめすこともあり、運動神経病との鑑別が問題になる。封入体筋炎の診断には、臨床症候と病理学的特徴を組み合わせで行っている(2)。特徴的な縁取り空胞と非壊死線維周囲の単核球の浸潤・迷入がみられる場合は本症を考え、アミロイドの沈着や、電顕による16-20 nmのフィラメント状封入体の観察を行う。

上肢の特徴的な筋萎縮の分布を呈さない場合、特徴的な縁取り空胞がみられない場合は、多発性筋炎との鑑別が難しい(3)。実際、我が国で一般に用いられている多発筋炎の診断基準(4)の項目には封入体筋炎と共通するものが多く、封入体筋炎も多発筋炎と診断されているケースが多いと考えられる。多発性筋炎として治療を受けている症例の中に封入体筋炎が紛れている可能性があり、経過中に加わってきた萎縮筋の分布、ステロイド治療に対する反応性、筋病理組織を再検討す

る必要がある。我々の経験した症例のように長期にステロイド内服が続けられ、ステロイドの副作用が問題になる場合も少なくないと考えられ、慎重な経過観察と診断の見直しはときに重要である。また一方で、ALS として進行の遅い症例の中にも封入体筋炎が含まれていたケースが報告されている(5)。初期には筋電図学的にも筋原性変化を認めず、極めて鑑別が難しいケースがある。今回我々が検討した症例は全例が病理組織検査を受けたものであるが、実際の臨床現場では、運動神経病を診断する場合、必ずしも筋生検は必要とされない。上位運動ニューロンの所見が乏しく進行が遅い症例、特に前腕指屈筋の筋力低下が著明な場合には、封入体筋炎を疑って筋生検を検討する価値がある。

Clinical manifestations of sIBM



E. 結論

本研究班で提案された封入体筋炎の暫定版・診断基準は、臨床的に簡便で使いやすい。また慢性に経過しステロイドに反応しない多発性筋炎の例、ALS の中でも進行が遅く指屈筋の萎縮が目立つ例は、診断を再考する必要がある。

F. 健康危険情報

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

I. 参考文献

1. Dalakas MC. Sporadic inclusion body myositis--diagnosis, pathogenesis and therapeutic strategies. *Nat Clin Pract Neurol.* 2006 Aug;2(8):437-47.
2. Needham M, Mastaglia FL. Inclusion body myositis: current pathogenetic concepts and diagnostic and therapeutic approaches. *Lancet Neurol.* 2007 Jul;6(7):620-31.
3. Chahin N, Engel AG. Correlation of muscle biopsy, clinical course, and outcome in PM and sporadic IBM. *Neurology.* 2008 Feb 5;70(6):418-24.
4. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med.* 1975 Feb 13;292(7):344-7.
5. Dabby R, Lange DJ, Trojaborg W, Hays AP, Lovelace RE, Brannagan TH, et al. Inclusion body myositis mimicking motor neuron disease. *Arch Neurol.* 2001 Aug;58(8):1253-6.

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

「炎症性筋疾患における筋エコーの検討」

研究分担者： 梶 龍兒（徳島大学神経内科）

共同研究者： 松井 尚子，高松 直子，寺澤 由佳，和泉 唯信
（徳島大学神経内科）

研究要旨 我々は健常者と封入体筋炎を含む炎症性筋疾患患者に対し、超音波を用いて骨格筋の観察を行った。炎症性筋疾患では、健常者に比べ、エコー輝度が上昇しており、補助検査として有用である可能性が示唆された。

A. 研究目的

炎症性筋疾患の診断には、臨床症状に加え、血液検査、筋電図、筋生検が重要であり、骨格筋CTやMRIなども補助検査として使用されている。超音波検査は空間分解能に優れ、非襲侵的でコストの負担も少ない。

超音波検査により、四肢に筋原性変化について評価を行い、生検部位の同定や炎症性筋疾患の補助検査として有用であるかを検討する。

B. 研究方法

対象は健常者1例、多発性筋炎・皮膚筋炎2例、封入体筋炎1例。周波数7.5～11MHz程度のリニア型プローブを使用し、皮下の脂肪の量に応じ、STC(sensitivity time control)及びゲインを適切な状態に調整した上で輝度の変化、筋膜の肥厚、脂肪変性などを評価する。筋電図ならびに病理所見もともに比較した。

C. 研究結果

皮膚筋炎・多発性筋炎では筋膜の肥厚、エコー輝度上昇を認めた。封入体筋炎で

もエコー輝度上昇を認めたが、皮膚筋炎・多発性筋炎に比べ、よりエコー輝度が高い傾向にあった。なお封入体筋炎では筋萎縮、脂肪変性も確認し得た。

D. 考察

補助診断として画像診断は有用であるが、CT、MRIは頻繁に行えるものではなく、一度に広範囲の筋を撮像できない。それに比べ超音波（筋エコー）は、患者負担も少ないことから、補助診断に加え、筋生検時の部位決定、治療効果の判定などに応用できる可能性がある。今後は画像的に定量化し、治療の経過に応じた変化を検討する必要があると思われた。

E. 結論

炎症性筋疾患において、筋エコーが補助検査として有用である可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

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

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

「IBM 班の各協力施設における集計結果」

研究分担者： 糸山 泰人（東北大学神経内科）

共同研究者：鈴木 直輝¹、豎山 真規¹、割田 仁¹、井泉 瑠美子¹、島倉 奈緒子¹、
安藤 里紗¹、中谷 寿子¹、新井 法子¹、秋山 徹也¹、高橋 俊明²、
青木 正志¹

（1 東北大学神経内科、2 国立西多賀病院神経内科）

研究要旨

【目的】封入体筋炎(Inclusion Body Myositis; IBM)は骨格筋に縁取り空胞を生じ炎症細胞浸潤を伴う難治性筋疾患である。欧米では高齢者の筋疾患の中で最多とされる。日本での有病率や臨床的特徴を検討する。【方法】厚生労働省難治性疾患克服研究事業 IBM 班の調査で臨床経過の詳細な情報が得られた IBM121 症例の臨床的特徴を解析した。国立精神神経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有病率を推定した。【結果】日本での有病率の概数は 2003 年時点で 10 万人当たり 1.17 人であった。1990 年代前半の推定 0.25 人と比較して約 5 倍増加していた。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、初発症状は 74%が大腿四頭筋の脱力による階段登りなどだった。嚥下障害は 23%に見られた。CK 値は 511.2±368.1 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た。【結論】IBM は近年日本でも増加しており高齢者の大腿を中心とした筋脱力の場合には念頭に置く必要がある。

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。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の筋バンク症例を中心に臨床経過を後向き調査することで IBM の臨床経過の特徴をつかむ。後向き調査を元に診断基準を作成する。

C. 研究結果および考察

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数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。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た。

D. 結論

過去に疫学調査が行われていない日本人 IBM の特徴を抽出した。欧米化に伴い日本の患者数は増加していると考えられる。本年度に作成した診断基準・臨床調査票を用いて前向き調査を行うことが有病期間の長い IBM の自然歴を明らかにする上で必須である。

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

研 究 成 果 の 刊 行

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

| 著者 | 論文タイトル | 書籍全体の編集者 | 書籍名 | 出版社 | 巻頁 | 出版年 |
|------------------------------|--------------------|---------------|------------|-----------------------|---------------------|--------|
| Marinos C Dalakas (翻訳者 松井尚子) | 多発性筋炎、皮膚筋炎および封入体筋炎 | 福井 次矢 黒川 清 | ハリソン内科学第3版 | メディカル・サイエンス・インターナショナル | 第383章 p2798-2805 | 2009年度 |

総説

| 著者 | 論文タイトル | 掲載誌名 | 巻 | 出版年 |
|-------------------|---------------------------|------------------------|--------|------|
| | | | 頁 | |
| 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. | 28 (2) | 2010 |
| | | | 229 | |

383

Marinos C. Dalakas

多発性筋炎, 皮膚筋炎および封入体筋炎

炎症性ミオパチー inflammatory myopathy は, 骨格筋の筋力低下を引き起こす後天性の治療可能な疾患の中で最大のグループを形成している。これらはさらに, 多発性筋炎, 皮膚筋炎, 封入体筋炎という3つのグループに大別できる。

■ 臨床像

炎症性ミオパチーの有病率は10万人に1人と見積もられている。独立した疾患単位としての多発性筋炎は, 成人が罹患するまれな疾患である。皮膚筋炎は小児にも成人にもみられ, 男性より女性に多い。封入体筋炎の男女比は3:1で, 黒色人種より白色人種に多く, 50歳以上の人が罹患しやすい。

これらの疾患は進行性で, 非対称のパターンをとりうる封入体筋炎を除き, 左右対称の筋力低下を示す。患者は通常, 近位筋の働きを必要とする日常動作(椅子から立ちあがる, 階段をのぼる, 縁石にのぼる, ものを持ちあげる, 髪をすくなど)が困難になってきたと訴える。遠位筋の筋力に依存する巧緻な動作(ワイシャツのボタン掛け, 裁縫, 編みもの, 書字など)は, 多発性筋炎や皮膚筋炎では疾患が進行した後にはじめて障害されるが, 封入体筋炎ではかなり初期から障害される。封入体筋炎では大腿四頭筋の障害が早期に起こり, 膝に力が入らないため, よく転倒する。眼筋は進行した未治療例でも障害されない。眼筋が障害されている場合には, 炎症性ミオパチーの診断は疑わしい。多発性筋炎と皮膚筋炎では顔面筋は障害されないが, 封入体筋炎では顔面筋の軽度の筋力低下がよくみられる。咽頭筋および頸部屈筋は炎症性ミオパチーのすべての病型で障害され, 嚥下障害を起こしたり頭部を持ちあげているのが困難になったりする(首下がり head drop)。進行例や, まれに急性例でも, 呼吸筋が障害される。未治療例で高度の筋力低下がある場合には, ほとんど常に筋萎縮を伴う。感覚は正常に保たれている。腱反射は保たれるが, 高度の筋力低下や筋萎縮が起きている場合には消失または著しく減弱することがあり, 大腿四頭筋や遠位筋の萎縮が起こる封入体筋炎では特に多い。少数の患者では筋痛や筋圧痛がみられる。通常これらは初期にみられ, 特に結合組織病に関連した皮膚筋炎に多い。多発性筋炎や皮膚筋炎の筋力低下は週単位または月単位で亜急性に進行し, まれに急性に進行することもある。これに対して, 封入体筋炎は非常にゆっくりと年単位で進行し, 経過は晩期の筋ジストロフィ(第382章)や緩徐進行性の運動ニューロン疾患(第369章)に似る。

■ 特異的臨床像

表 383-1 参照。

多発性筋炎 多発性筋炎 polymyositis の実際の発症時期は容易に決定できないことが多く, 患者は発症から数カ月もたってから医師を受診することが多い。この点で, 皮疹のため早期に気づかれる皮膚筋炎とは対照的である(下記参照)。多発性筋炎は, ほかの多くのミオパチーと似ており, 除外診断することになる。この疾患は亜急性の炎症性ミオパチーであり, 罹患するのは成人で, 小児はまれである。患者には発疹や外眼筋, 顔面筋の障害はない。神経筋疾患の家族歴や筋障害を引き起こす薬物や毒物への曝露歴, 内分泌障害, 神経原性の疾患, 筋ジストロフィ, 生化学的筋疾患(筋酵素の欠損症)もなく, 筋生検所見(下記参照)により除外される封入体筋炎もない。独立した疾患単位としての多発性筋炎はまれであり(過剰診断されている), 通常は, 全身性の自己免疫疾患または結合組織病に合併して起きたり, 既知のウイルスや細菌の感染により起きたりする。薬物, 特に D-penicillamine

表 383-1 炎症性ミオパチーの臨床像

| 特徴 | 多発性筋炎 | 皮膚筋炎 | 封入体筋炎 |
|------------------------|-----------------|-----------------------|-----------------|
| 発症年齢 | 18歳以上 | 成人期および小児期 | 50歳以上 |
| 家族発症 | なし | なし | ときにあり |
| 筋外症状 | あり | あり | あり |
| 関連疾患 | | | |
| 結合組織病 | あり ^a | 強皮症および混合性結合組織病(重複症候群) | あり(症例の20%まで) |
| 全身性自己免疫疾患 ^b | しばしば | まれ | まれ |
| 悪性腫瘍 | なし | あり(症例の15%まで) | なし |
| ウイルス | あり ^c | 証明されていない | あり ^c |
| 薬物 ^d | あり | まれにあり | なし |
| 寄生虫および細菌 ^e | あり | なし | なし |

- ^a 全身性エリテマトーデス, 関節リウマチ, Sjögren 症候群, 全身性硬皮症, 混合性結合組織病。
^b Crohn 病, 血管炎, サルコイドーシス, 原発性胆汁性肝硬変, 成人脂肪便症, 慢性移殖片対宿主病, 円板状エリテマトーデス, 強直性脊椎炎, Behçet 症候群, 重症筋無力症, 劇症瘰癧, 疱疹状皮膚炎, 乾癬, 橋本病, 肉芽腫性疾患, 無γグロブリン血症, 単クローン性免疫グロブリン血症, 好酸球増加症候群, ライム病, 川崎病, 自己免疫性血小板減少症, 高γグロブリン血症性紫斑, 遺伝性補体欠損症, IgA 欠損症。
^c ヒト免疫不全ウイルス(HIV)およびヒトTリンパ球指向性ウイルス(HTLV)I型。
^d penicillamine(皮膚筋炎および多発性筋炎), zidovudine(多発性筋炎), 汚染されたトリプトファン(皮膚筋炎様疾患)などの薬物。筋を障害するその他の薬物は, 炎症性ミオパチーを引き起こさないが, その他の種類のミオパチーを引き起こすことがある(詳細は本文参照)。
^e 寄生虫性筋炎(原生動物, 条虫類, 線虫類によるもの), 熱帯性筋炎, 細菌性筋炎(化膿性筋炎)。

や zidovudine (AZT) も, 多発性筋炎に似た炎症性ミオパチーを惹起しうる。

皮膚筋炎 皮膚筋炎 dermatomyositis は, 筋力低下に伴う(またはしばしば先行する)特徴的な皮疹により同定される疾患である。皮疹は, 上眼瞼の浮腫を伴う青紫色の変色(ヘリオトロープ疹, 図 55-3), 顔面および上部軀幹の扁平な赤い皮疹, 膨隆した紫色の落屑性の皮疹を伴う手指関節の紅斑(Gottron 徴候, 図 55-4)からなる。紅斑性の発疹は, その他の身体表面, すなわち, 膝, 肘, 踝, 頸部および前胸部(しばしばVサイン様), あるいは背部および肩(ショール徴候 shawl sign)にもみられ, 日光への曝露により増悪することがある。一部の患者の皮疹は痒疹を伴い, 特に頭皮, 胸部, 背部に多い。爪床にできた拡張した毛細血管ループも特徴的な所見である。爪の角質は不整で, 肥厚し, ゆがんでいる。手指の側面および掌側は粗く, ひび割れており, 汚れのような不規則な水平の線がみられ, 整備士の手 mechanic's hands に似ている。筋力低下は軽症であることも, 中等症であることも, 四肢不全麻痺をきたすほど重症であることもある。ときに筋力が正常にみえることもあるため, 筋炎を伴わない皮膚筋炎 dermatomyositis sine myositis という言葉もある。しかし, そのような症例でも, 筋生検を行うと血管周囲や筋周膜にかなりの炎症所見がみられることが多い。

皮膚筋炎は通常は単独で発症するが, 強皮症や混合性結合組織病と重複して起こることもある。汚染されたL-トリプトファンの経口摂取により好酸球増加-筋痛症候群 eosinophilia-myalgia syndrome を発症した患者では, 慢性の皮膚筋炎に似た筋膜炎や皮膚の肥厚がみられた。**封入体筋炎** 50歳以上の患者の炎症性ミオパチーでは, 封入体筋炎 inclusion body myositis の頻度が最も高い。多発性筋炎と誤診されることが多く, 多発性筋炎に対する治療に反応しなかったとき, はじめて封入体筋炎が疑われる。遠位筋, 特に足伸筋や深部手指屈筋の筋力低下と筋萎縮がほとんどすべての患者にみられ, これが早期診断の手がかりとなる。一部の患者は, 転倒しやすくなったと訴えて医師を

受診する。これは、早期に大腿四頭筋の筋力低下が起きて、膝が折れ曲がるためである。またある患者は、ゴルフクラブを握ったり、キーを回したり、結び目をつくったりする動作が困難になったと訴えて受診する。これは小指筋、特に手指屈筋の筋力低下をきたしているためである。ときには、筋力低下や随伴する筋萎縮が左右非対称であったり、下位運動ニューロン疾患と同様に、大腿四頭筋、腸腰筋、三頭筋、二頭筋、手指屈筋に選択的にみられることもある。嚥下障害はよくみられ(封入体筋炎患者の60%にのぼる)、窒息が起こることもある。感覚検査は一般に正常である。一部の患者では踝で振動覚が軽度低下しており、加齢に関連していると推測されている。遠位筋の筋力低下は運動ニューロン疾患または末梢神経疾患と一見似ているが、これは遠位筋を選択的に障害するミオパチー性過程によるものである。疾患は、緩徐であるが確実に進行する。大部分の患者は発症から数年以内に、杖、歩行器、車椅子などの補助器具を必要とするようになる。

封入体筋炎の患者の少なくとも20%が、全身性の自己免疫疾患または結合組織病を伴っている。封入体筋炎の典型例の家族内集積も知られており、家族性炎症性封入体筋炎 familial inflammatory inclusion body myositis と命名されている。この疾患は、遺伝性封入体ミオパチー hereditary inclusion body myopathy とは別のものである。遺伝性封入体ミオパチーは、劣性遺伝性(まれに優性遺伝性)の各種の症候群からなるグループであり、非炎症性ミオパチーである。このうち、大腿四頭筋の障害のない病型が、1つの疾患単位として扱われるようになってきた。最初はイランのユダヤ人でこの疾患は報告されたが、現在では多くの民族で確認されており、染色体9p1に連鎖しており、UDP-N-アセチルグルコサミン2-エピメラーゼ/N-アセチルマンノサミンキナーゼ遺伝子(GNE)の変異により発症する。

■ 随伴する臨床所見

筋外症状 多発性筋炎または皮膚筋炎の患者には、さまざまな程度の筋外症状がみられる。

1. 全身症状: 例えば、発熱、倦怠感、体重減少、関節痛、Raynaud現象があり、特に炎症性ミオパチーが結合組織病を伴うときにみられる。
2. 関節拘縮: 大部分は皮膚筋炎にみられ、特に小児に多い。
3. 嚥下障害および胃腸症状: 口腔咽頭の横紋筋および上部食道の障害に起因する。特に皮膚筋炎および封入体筋炎に多い。
4. 心臓の障害: 房室の伝導障害、頻脈性不整脈、拡張型心筋症、駆出率の低下のほか、まれにうっ血性心不全(疾患自体あるいはグルココルチコイドの長期使用による高血圧による)を生じる。
5. 肺機能障害: 胸郭筋の筋力低下、間質性肺疾患、あるいはmethotrexateなどの薬物誘発性肺炎に起因し、呼吸困難、空咳、誤嚥性肺炎などをきたす。間質性肺疾患は、ミオパチーに先行するかその初期に起こり、多発性筋炎または皮膚筋炎患者の10%にみられる。こうした患者の多くが、以下に述べる転移RNA(tRNA)シンターゼに対する抗体を有する。
6. 皮下石灰化: 皮膚筋炎でみられ、ときに皮膚から突出して、潰瘍や感染を引き起こす。
7. Jo-1抗体陽性の皮膚筋炎患者や多発性筋炎患者の一部で関節痛、滑膜炎、あるいは指骨間関節の亜脱臼を伴う変形性関節症が起こる(下記参照)。

悪性腫瘍との関連 すべての炎症性ミオパチー患者、特に高齢の患者は、偶然に悪性腫瘍を併発することがある。しかし、悪性腫瘍の発生率が高いのは皮膚筋炎患者だけであり、多発性筋炎や封入体筋炎の患者では高くない。皮膚筋炎と関連してみられる頻度の高い腫瘍は、卵巣癌、乳癌、黒色腫、結腸癌および非Hodgkinリンパ腫である。皮膚筋炎を有する成人患者において潜在的な悪性腫瘍をどこまで検索するかは、臨床状況によって決まる。これらの患者の腫瘍はやみくも

な検査ではなく、病歴や身体診察の異常所見により明らかになるものである。高額で侵襲的な腫瘍検索を手あたり次第に実施することの有効性は、多くの証拠から否定されている。ほとんどの患者では年1回の身体診察、すなわち骨盤内臓器・乳房(必要ならマンモグラフィ)、直腸診(年齢と家族歴によっては大腸内視鏡検査)、検尿、全血球計算、血液化学検査、胸部X線撮影などで十分であろう。アジア人では鼻咽頭癌がよくみられるので、耳、鼻、喉の注意深い診察が必要である。**重複症候群** 結合組織病を伴う炎症性ミオパチーを重複症候群 overlap syndrome という。典型的な重複症候群は、全身性硬皮症や混合性結合組織病の徴候(真皮の硬化性肥厚、関節拘縮、食道低運動、細小血管障害、カルシウム沈着)を有する皮膚筋炎患者にみられる(表383-1)。これに対して、皮膚筋炎患者に関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、Sjögren症候群の徴候がみられることは非常にまれである。皮膚筋炎と全身性硬皮症を有する重複症候群患者は、核小体蛋白複合体に対する特異的な抗核抗体(抗PM/Scl抗体)をもつ。

■ 病因

炎症性ミオパチーが自己免疫に起因することは、ほかの自己免疫疾患や結合組織病の合併があること、種々の自己抗体の存在、主要組織適合遺伝子複合体(MHC)の特定の遺伝子との関連、T細胞による筋障害や補体による細小血管障害の存在、ならびに免疫療法に対する反応などから間接的に裏づけられている。

自己抗体および免疫遺伝学 核抗原に対する種々の自己抗体(抗核抗体)および細胞質抗原に対する種々の自己抗体が、炎症性ミオパチー患者の20%にみられる。細胞質抗原に対する抗体は、蛋白合成にかかわるリボ核蛋白に対する抗体(抗シンターゼ抗体)または翻訳運搬 translational transport に対する抗体(抗シグナル認識粒子抗体)である。ヒスチジルtRNAシンターゼに対する抗体は抗Jo-1抗体と呼ばれており、すべての抗シンターゼ抗体の75%を占めている。抗Jo-1抗体陽性患者の80%が間質性肺疾患に罹患しているため、この抗体は臨床的に有用である。抗Jo-1抗体陽性患者の一部は、Raynaud現象、非壊爛性関節炎、MHC分子のDR3およびDRw52を有している。DR3ハプロタイプ(具体的にはDRB1*0301およびDQB1*0201)は、多発性筋炎および封入体筋炎の患者の75%にみられる。これに対して、若年の皮膚筋炎患者ではDQA1*0501がよくみられる(第309章)。

免疫病理学的機序 皮膚筋炎では、液性免疫機構の関与により細小血管障害と筋虚血が起きている(図383-1)。筋内膜に浸潤する炎症性細胞は、CD4⁺T細胞、樹状細胞とマクロファージに近接して存在するB細胞である。非壊死筋線維のリンパ球浸潤は比較的少ない。膜侵襲複合体 membrane attack complex (MAC)である補体C5b-9の活性化は、炎症誘発性サイトカインやケモカイン放出の引き金となる初期の重要な出来事であり、内皮細胞における血管細胞接着分子(VCAM)1および細胞間接着分子(ICAM)1の発現を誘発し、活性化リンパ球の筋内膜および筋内膜空間への遊走を促進すると考えられている。これにより、血管内皮細胞の壊死、筋内膜の毛細血管数の減少、虚血、および微小梗塞に似た筋線維崩壊が起こる。残存毛細血管は虚血に反応して管腔が拡大していることが多い。より大きな筋内血管も同様のパターンで障害を受けることがある。残存筋束辺縁の萎縮は、筋束の辺縁の著しい血流低下を反映している。

対照的に、多発性筋炎と封入体筋炎にはT細胞による細胞傷害機構が関与していると考えられている。CD8⁺T細胞とマクロファージはMHCクラスI分子(MHC-I)を異常に発現している正常な非壊死筋線維を取り囲み、これに侵入して破壊する。MHC-Iの発現は正常筋線維の筋線維鞘にはみられないが、おそらく活性化したT細胞とマクロファージから分泌されるサイトカインによって誘発される。CD8-MHC-I複合体は多発性筋炎と封入体筋炎の特徴である。後述す

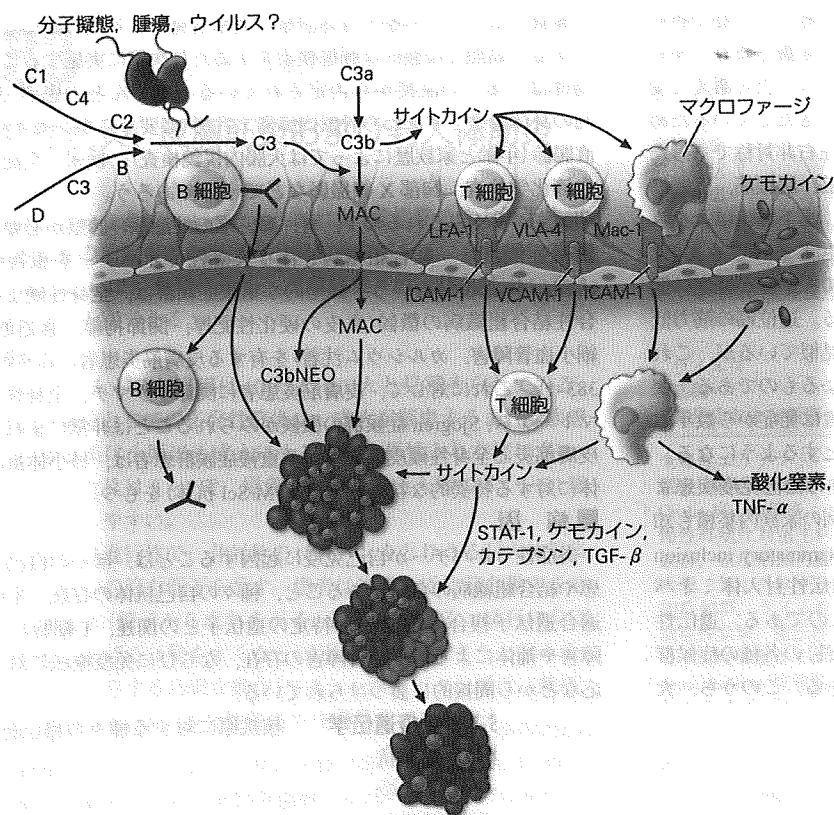


図 383-1 皮膚筋炎の免疫学的発症機序。血管内皮細胞に対する自己抗体(Y), 古典的経路あるいは第2経路を介したC3の形成により補体が活性化される。C3が活性化すると、C3b, C3bNEOおよび膜侵襲複合体(MAC)が形成される。これらは筋内膜の毛細血管の内皮細胞壁の内部や周囲に沈着する。MACの沈着は毛細血管を破壊し、虚血や微小梗塞を引き起こす。これらの変化は筋束の辺縁で最も著明であり、筋束辺縁に萎縮を生じさせる。B細胞, CD4⁺T細胞およびマクロファージは、血流から筋へと移行する。血管細胞接着分子(VCAM)および細胞間接着分子(ICAM)の内皮における発現は、単核細胞から放出されるサイトカインによって誘発される。インテグリン、特に晚期抗原(VLA)4と白血球機能関連抗原(LFA)1がVCAMやICAMと結合し、T細胞とマクロファージが内皮細胞壁を通して筋へと浸潤するのを促進する。

るように、これを検出することは多発性筋炎の病理学的診断の手助けとなる。細胞傷害性CD8⁺T細胞は、筋線維表面への指向性をもち、筋線維を誘発するパーフォリンとグランザイム顆粒を含んでいる。浸潤CD8⁺T細胞に発現したT細胞受容体分子の分析により、クローン増殖 clonal expansion や抗原結合領域の保存配列が明らかになった。これらはいずれも、何らかの抗原に誘導されてT細胞応答が起きたことを示唆している。その抗原が内因性(例えば筋)のものであるか、外因性(例えばウイルス)のものであるかは不明である。ウイルスは筋線維内では同定されていない。多発性筋炎と封入体筋炎では、T細胞の活性化や抗原の認識に必須である共刺激分子とそれらの受容体の発現が大幅に亢進している。T細胞による細胞傷害に関与するおもな分子を図383-2に示す。

封入体筋炎における非免疫学的過程の役割 封入体筋炎に自己免疫過程だけでなく変性過程も関与していることは、空胞を有する筋線維におけるβアミロイド沈着物の存在や、シトクロムオキシダーゼ陰性筋線維における異常ミトコンドリアの存在によって示唆される。Alzheimer病と同じく、封入体筋炎におけるアミロイド沈着物は、アミロイド前駆蛋白 amyloid precursor protein (APP), キモトリプシン, アポリポ蛋白E, リン酸化されたτ蛋白などに対して免疫学的に反応する。しかし、この沈着物が直接の病因であるのか、二次的現象であるのかは明らかでない。ミトコンドリア異常についても同様であり、加齢の影響であるのか、サイトカインの大量発現の二次的効果であるのかは明らかでない。サイトカインの発現や筋線維が発現するMHC

クラスI分子の増加は小胞体内ストレスを引き起こし、異常に折りたたまれた糖蛋白の細胞内蓄積や核因子κB(NFκB)の活性化を通じて、さらなるサイトカインの活性化を引き起こす。

ウイルス感染との関連とレトロウイルスの役割 コクサッキーウイルス、インフルエンザウイルス、パラミクソウイルス、ムンプスウイルス、サイトメガロウイルス、Epstein-Barrウイルスなどは、筋炎と間接的に関係があるとされている。コクサッキーウイルスに関しては、分子擬態 molecular mimicryによる自己免疫性筋炎が提唱されている。その理由は、抗Jo-1抗体(上記参照)の標的であるヒスチジルtRNAシンテターゼと、動物ピコルナウイルスである脳心筋炎ウイルスのゲノムRNAとの間に構造上の類似性があるためである。しかし、感度の高いポリメラーゼ連鎖反応(PCR)法でいくら調べても、生検筋にそのようなウイルスの存在を確認することはできていない。

多発性筋炎や封入体筋炎とウイルス感染との関係づける最も確実な証拠は、レトロウイルスに関するものである。ヒト免疫不全ウイルス(HIV)またはヒトTリンパ球向性ウイルス(HTLV)I型への感染者は、多発性筋炎または封入体筋炎を発症

することがある。類似の疾患は、サル免疫不全ウイルス(SIV)に感染したヒト以外の霊長類にも起こることが報告されている。炎症性ミオパチーがレトロウイルス感染症の初発症状となることもあれば、疾患過程の後期に筋炎が発症することもある。レトロウイルス抗原は、ときに筋内膜に存在するマクロファージに検出されるだけで、筋線維自体には検出されない。このことは、筋細胞内では持続感染やウイルスの複製が起こらないことを示唆する。組織学的な所見はレトロウイルス陰性の多発性筋炎や封入体筋炎と同じである。筋内に浸潤したT細胞はクローン的に誘導され、それらの多くがレトロウイルス特異的である。この疾患は、zidovudineを用いた長期治療によって起こるzidovudine誘発性ミオパチーと鑑別しなければならない。zidovudine誘発性ミオパチーは、疲労、筋痛、軽度の筋力低下、クレアチンキナーゼ creatine kinase (CK)の軽度上昇などを特徴とする中毒性ミオパチーであり、一般に薬物投与を中止することで改善する。組織学的には多数の赤色ぼろ線維 ragged-red fiberを特徴とするミトコンドリア異常症である。zidovudineはミトコンドリアマトリックスのみに存在するγ-DNAポリメラーゼを阻害する。

■ 鑑別診断

典型的な皮疹があり、近位筋優位またはびまん性の筋力低下を示す疾患は、皮膚筋炎以外にはほとんどない。しかし、皮膚の所見のない近位筋の筋力低下は、多発性筋炎や封入体筋炎以外にも多くの疾患で見られる。

亜急性または慢性進行性の筋力低下 これらは脊髄性筋萎縮症や

筋萎縮性側索硬化症(第369章)などの除神経により起こることがある。筋力低下に加えて、後者における上位運動ニューロン徴候と、筋電図による除神経の徴候が鑑別診断に役立つ。さらに筋ジストロフィ(第382章)も考慮しなければならないが、通常この疾患は週単位や月単位ではなく年単位で進行し、30歳以後に発症することはまれである。慢性多発性筋炎は筋生検を行っても急速進行性の筋ジストロフィと鑑別しにくいことがあり、特に、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィ、ジスフェリンミオパチー、および、初期にしばしば炎症性細胞浸潤がみられるジストロフィノパチーとの鑑別は困難である。このような疑わしい症例にも適切なグルココルチコイド療法を試みるべきであり、筋ジストロフィを除外するために遺伝子検査を施行する。筋生検によるMHC/CD8病変の同定は多発性筋炎を同定するのに有用である。筋ホスホリラーゼや酸性マルターゼの欠損による糖原病、カルニチン欠損による脂質蓄積性ミオパチー、ミトコンドリア病などの代謝性ミオパチーでは筋力低下がみられ、それぞれ特徴的な臨床徴候を伴う。その診断は、生検筋を組織化学的および生化学的に調べることにより行う。副腎皮質機能亢進症、甲状腺機能亢進症および低下症、副甲状腺機能亢進症および低下症などの内分泌性ミオパチーの診断には、適切な臨床検査が必要である。腫瘍を合併している患者の筋萎縮には、廃用、悪液質、まれに腫瘍随伴性神経筋障害(第97章)によるものがある。

重症筋無力症やLambert-Eaton筋無力症候群などの神経筋接合部の疾患は、疲労性の筋力低下を引き起こし、眼筋やその他の頭蓋筋を障害する(第381章)。これらの疾患の診断には反復神経刺激および単一筋線維筋電図検査が助けになる。

急性の筋力低下 これは、Guillain-Barré症候群(第380章)、横断性脊髄炎(第372章)、神経毒(第382章)などの急性ニューロパチーや、ポリオウイルス感染による脊髄灰白質炎、ウエストナイルウイルス感染(第376章)などに起因する。急性の筋力低下に伴って有痛性筋痙攣、横紋筋融解、ミオグロビン尿などがみられる場合には、それはウイルス感染か、筋ホスホリラーゼ欠損やカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ欠損といった代謝性障害によるものかもしれない(382章)。原虫(*Toxoplasma*, *Trypanosoma*)、条虫(囊尾虫)および線虫(旋毛虫)といった動物寄生虫は、限局性またはびまん性の炎症性ミオパチーを引き起こす(寄生虫性多発性筋炎 parasitic polymyositis)。黄色ブドウ球菌, *Yersinia*, レンサ球菌といった嫌気性菌は、熱帯性多発性筋炎 tropical polymyositis または化膿性筋炎 pyomyositis と呼ばれる化膿性の筋炎を引き起こすことが知られている。化膿性筋炎は、西洋ではまれな疾患であったが、現在はときに AIDS 患者にみられる。その他の細菌、例えばライム病の原因菌である *Borrelia burgdorferi* や

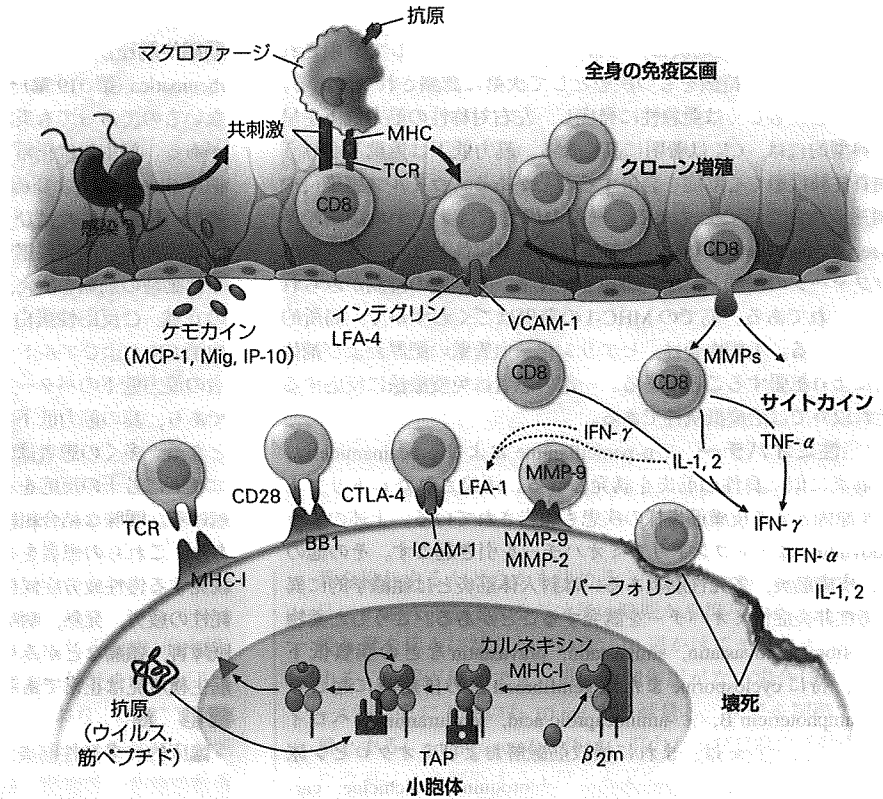


図 383-2 多発性筋炎と封入体筋炎における細胞を介した筋損傷の機構。抗原特異的 CD8⁺T 細胞は、末梢で増殖して内皮障壁を通過し、異常に発現された MHC クラス I 分子 (MHC-I) を認識する T 細胞受容体 (TCR) 分子を介して筋線維に直接結合する。共刺激分子 (BB1 と ICOSL) とそのリガンド (CD28, CTLA-4, ICOS) が結合すると、細胞間接着分子 (ICAM) I / 白血球機能関連抗原 (LFA) I とともに、CD8⁺T 細胞と筋線維との相互作用を安定化する。マトリックスメタロプロテナーゼ (MMP) は、筋表面への T 細胞の遊走と接着を促進する。筋線維壊死は、自己攻撃性 T 細胞から放出されたパーフォリン顆粒を介して起こる。インターフェロン (IFN) γ 、インターロイキン (IL) 1, 腫瘍壊死因子 (TNF) α などのサイトカインが筋細胞に及ぼす直接的な細胞傷害作用も、一定の役割を果たしている可能性がある。筋線維の死は壊死により起こる。MHC-I は 1 本の H 鎖と 1 本の L 鎖 [β_2 ミクログロブリン (β_2m)] からなっており、TAP 蛋白により筋小胞体に運ばれてきた抗原ペプチドと複合体を形成する (第 309 章)。

レジオネラ症の原因菌である *Legionella pneumophila* など、まれに筋炎を引き起こすことがある。

周期性四肢麻痺患者は痛みを伴わない急性の筋力低下の発作を繰り返すが、これらは常に小児期に発症する。慢性アルコール依存者は、大量飲酒後にミオグロビン尿を伴う有痛性のミオパチーを起こすことがある。無痛性でミオグロビン尿を伴う急性の筋力低下は、遷延性の低カリウム血症、低リン酸血症、低マグネシウム血症などでも起こりうる。この状態はアルコール依存者や経鼻の高カロリー療法を受けている患者にみられる。

筋膜炎 筋と筋膜を侵すこの特徴的な炎症性疾患は、びまん性の筋痛、皮膚の硬結、疲労、軽度の筋力低下を呈する。通常、血清 CK の軽度上昇がみられる。最も一般的なのは好酸球性筋膜炎であり、末梢血の好酸球増加と筋内鞘への好酸球の浸潤を特徴とする。一部の患者の好酸球性筋炎/筋膜炎は、寄生虫感染、血管炎、混合性結合組織病、好酸球増加症候群、あるいは毒物への曝露(例えば有毒油症候群、汚染されたレトリプトファン)、カルバイン遺伝子の変異によって起こる。筋膜炎の中には、PAS 染色陽性のマクロファージと、ときに CD8⁺T 細胞を伴う筋周囲の結合組織の著明な浸潤を特徴とするものがあり、マクロファージ性筋膜炎と呼ばれている。そのような組織学的病変は局所的であり、数カ月～数年前に受けたワクチン接種部位に限局している。この疾患は、これまでフランス以外では観察されておらず、ワクチンのアルミニウム含有基質との関連が指摘されている。患者の多くはグルココルチコイド療法に反応し、一般に予後は良好で

ある。

壊死性筋炎 壊死性筋炎は、しばしば多発性筋炎として分類されているが、明らかな特徴をもつ疾患として次第に認識されつつある。秋や冬に、急性もしくは亜急性に発症し、左右対称性の筋力低下を呈する。典型的には、CKは著明に高くなる。筋力低下は重篤となりうる。間質性肺疾患や心筋症を合併することがある。ウイルス感染後や癌に関連して起こることもある。一部の患者ではシグナル認識粒子 signal recognition particle (SRP) に対する抗体が陽性となる。筋生検はマクロファージの浸潤した壊死線維を呈する。T細胞の浸潤がみられることはまれである。筋でのMHC-Iの発現はごくわずかで、局所的に亢進している。毛細血管は、ヒアリン化、血管壁の肥厚および補体の沈着により拡張することがある。一部の患者は免疫療法に反応するが、それ以外では治療抵抗性である。

薬物誘発性ミオパチー D-penicillamine および procainamide は、多発性筋炎に似た真性の筋炎を誘発しうる。汚染されたL-トリプトファンを原因とする皮膚筋炎様の疾患も報告されている。上述のように、zidovudine はミトコンドリアミオパチーを引き起こす。その他の薬物も、皮膚筋炎、多発性筋炎あるいは封入体筋炎とは組織学的に異なる中毒性非炎症性ミオパチーを誘発することがある。こうした薬物には、clofibrate, lovastatin, simvastatin, pravastatin などの脂質低下薬があり、特に cyclosporine または gemfibrozil との併用時に起こりやすい。amphotericin B, ε-aminocaproic acid, fenfluramine, ヘロインおよび phencyclidine は、まれに横紋筋融解およびミオグロビン尿を引き起こすことがある。amiodarone, chloroquine, colchicine, carbimazole, emetine, etretinate, 吐根シロップなどの使用、低カルシウム血症を引き起こす緩下薬や甘草の慢性的な使用、グルココルチコイドや成長ホルモンの使用なども、ミオパチー性筋力低下と関係がある。pancuronium などの神経筋遮断薬をグルココルチコイドと併用すると、急性の重篤なミオパチーを生じることがある。薬物誘発性ミオパチーの診断には、薬物投与歴の詳細な聴取が不可欠である。免疫抑制療法

は必要ない。

筋痛や筋圧痛による筋力低下 リウマチ性多発筋痛症 polymyalgia rheumatica (第319章)や近接した関節の炎症性障害は、筋炎を起こさないものであっても炎症性ミオパチーとの鑑別診断が必要になることがある。筋生検は正常であるか、II型筋線維の萎縮を呈する。結合組織炎 fibrositis および線維性筋痛症 fibromyalgia (第329章)を有する患者は、限局性またはびまん性の筋圧痛、疲労、疼痛を訴えるが、これらは関節痛と明確に鑑別できないことがある。一部の患者は筋の圧痛や体動時の筋痛を訴え、膠原病の血管障害を示唆する赤血球沈降速度の亢進、C反応性蛋白の上昇、抗核抗体やリウマトイド因子のほか、血清CKおよびアルドラーゼの中等度の上昇がみられる。こうした患者の筋力低下のパターンは、姿勢の保持が困難となる「がっくり」型であり、真の筋力低下ではない。筋生検は正常または非特異的な所見となる。多くの患者は非ステロイド性抗炎症薬あるいはグルココルチコイドに若干の反応を示すが、そのほとんどが痛み以外の症状を訴え続ける。曖昧な結合組織病の場合、無痛性の筋膜炎を呈する可能性があり、これらの患者を心身症と認識してはならない。ウイルス感染に続発する慢性疲労症候群 chronic fatigue syndrome (第384章)では、消耗性の疲労、発熱、咽喉痛、有痛性リンパ節腫脹、筋痛、関節痛、睡眠障害、頭痛などがみられる。これらの患者では筋力低下はみられず、筋生検所見は正常である。

■ 診断

臨床的に多発性筋炎、皮膚筋炎、封入体筋炎が疑われる場合には、血清筋酵素、筋電図、筋生検により診断を確定することができる(表383-2)。

最も鋭敏な酵素はCKである。活動期の疾患では、CK値は50倍まで上昇しうる。CK値は通常、疾患の活動性とともに上昇するが、活動期の封入体筋炎または皮膚筋炎患者で、特に結合組織病を合併している場合には、正常であることもある。活動期の多発性筋炎患者では、CK値は常に上昇している。そのほか、AST, ALT, LDH, アルドラーゼなども上昇する。

針筋電図はミオパチー性所見を示し、随意収縮時に生じる持続時間が短く振幅の小さい多相性の運動単位電位、線維性収縮電位の増加、複合反復放電、陽性鋭波を特徴とする。混合性電位(さまざまな持続時間の多相性の運動単位電位)は、慢性的疾患過程や筋線維の再生を示唆し、封入体筋炎でよくみられる。これらの筋電図所見にもとづいて炎症性ミオパチーと診断することはできないが、活動性または慢性的のミオパチーの有無を決定したり、神経原性疾患を除外したりするのに有用である。

MRIは通常、多発性筋炎、皮膚筋炎、封入体筋炎の診断には使われない。しかし、ある種の臨床状況では、筋生検に適した部位を示すことができる。

筋生検は、炎症性ミオパチーの診断を確定し、ほかの神経筋疾患を除外することができる。これらの疾患の組織学的特徴は炎症所見であるが、その他の所見は疾患により異なる(図383-3, 383-4, 383-5)。

表 383-2 炎症性ミオパチーの診断基準

| 基準 | 多発性筋炎 | | 皮膚筋炎 | 封入体筋炎 |
|-------------------------|---------------------------------|---|------------------------------|---|
| | 確診 | 疑診 | | |
| ミオパチー性筋力低下 ^a | あり | あり | あり ^b | あり(緩やかな発症, 早期の遠位筋障害, 頻回の転倒) |
| 筋電図所見 | ミオパチー性 | ミオパチー性 | ミオパチー性 | 混合性電位を伴うミオパチー性 |
| 筋酵素 | 上昇(50倍まで) | 上昇(50倍まで) | 上昇(50倍まで)または正常 | 上昇(10倍まで)または正常 |
| 筋生検所見 ^c | CD8-MHC-I複合体を伴う「一次性的」の炎症で、空胞はない | MHC-Iが広範囲に分布しているが、炎症所見は少なく、空胞はない ^d | 筋束周囲, 筋周膜, 血管周囲への浸潤, 筋束周囲の萎縮 | 一次性的の炎症で、CD8-MHC-I複合体, βアミロイド沈着物を含む空胞, シトクロムオキシダーゼ陰性筋線維, 慢性ミオパチー徴候を有する ^e |
| 皮疹または石灰沈着症 | なし | なし | あり ^f | なし |

^a ミオパチー性の筋力低下では、遠位筋よりも近位筋が強く障害され、眼筋および顔面筋は障害されない。数週~数カ月かけて亜急性に発症し、神経筋疾患の家族歴がない患者、内分泌障害がない患者、筋障害を引き起こす薬物や毒物への曝露がない患者、生化学的筋疾患をもたない患者(筋生検所見により除外される)では急速に進行するという特徴がある。
^b 典型的な皮疹がみられる一部の患者では、筋力は正常であるようにみえる(筋炎を伴わない皮膚筋炎)。これらの患者ではしばしば易疲労性や持久力の低下が新たに生じる。注意深い筋力検査により軽度の筋力低下が明らかになる。
^c 詳細は本文参照。
^d 疑診例では prednisone やその他の免疫抑制薬を適切な方法で試すことが認められる。治療に反応しなかった場合は、その他の疾患や封入体筋炎の可能性を除外するために、再度筋生検を考慮する。
^e 筋生検で空胞を有する筋線維が認められなくても、慢性ミオパチーと肥大筋線維, CD8-MHC-I複合体を伴う一次性的の炎症, シトクロムオキシダーゼ陰性筋線維などが認められる場合には、診断はおそらく封入体筋炎であろう。
^f 皮疹はないが、筋生検により皮膚筋炎に特徴的な所見が認められる場合、診断はおそらく皮膚筋炎であろう。

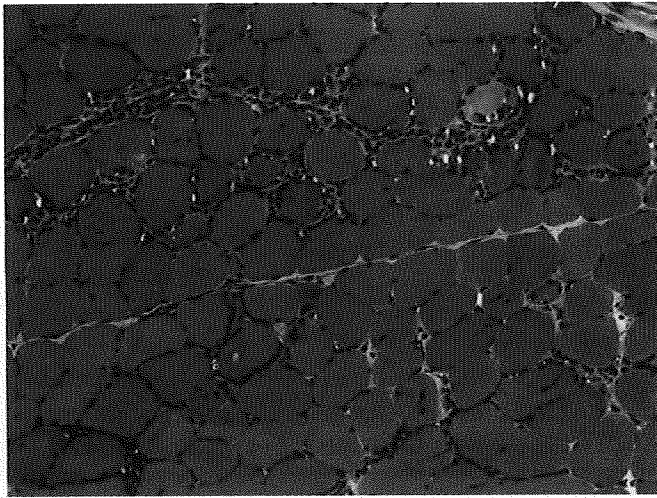


図 383-3 多発性筋炎患者の生検筋。筋線維の内部や周囲へのリンパ球浸潤を伴う炎症部分を呈する。封入体筋炎にみられるような慢性のミオパチー性所見(結合組織の増加、筋線維の萎縮あるいは肥大)はみられない。

多発性筋炎の炎症は一次性であり、T細胞はおもに筋束内(筋内膜)に浸潤し、個々の正常な筋線維を取り囲み、貪食と壊死を引き起こす(図 383-3)。MHC-I 分子は筋線維鞘上に偏在しており、CD8⁺T細胞の浸潤のない筋線維にも発現されている。CD8-MHC-I 病変は、診断を確立し、二次性の非特異的な炎症を除外するのに必須である。疾患が慢性である場合には、結合組織が増殖してアルカリホスファターゼ陽性となることがある。

皮膚筋炎で筋内膜の炎症がみられるおもな部位は、血管周囲や、(筋束内ではなく)筋束周囲である(図 383-4)。筋内血管には、管状または網状の内皮過形成、フィブリン血栓および毛細血管の閉塞がみられる。筋組織内の微小梗塞により、筋線維はしばしば群をなして壊死し、変性し、貪食されたりして、筋束の一部が楔形に変形したり、筋束周囲が変化したりする。その結果、2~10層の萎縮筋線維の重なりを特徴とする筋束周囲の萎縮が起こる。炎症がなくても、筋束周囲の萎縮により皮膚筋炎と診断できる。

封入体筋炎(図 383-5)では以下の所見がみられる。すなわち、筋内膜の炎症(MHC-Iを発現する空胞をもたない筋線維へのT細胞の浸潤を伴う)、スリット様空胞(縁取り空胞)の周囲への好塩基性顆粒状沈着物、筋線維の消失(脂肪や結合組織で置換される)、肥大筋線維、角ばった筋線維、丸い筋線維、好酸性細胞質内封入体、異常ミトコンドリア(赤色ぼろ線維またはシトクロムオキシダーゼ陰性筋線維の存在を特徴とする)、空胞内またはそれに隣接するアミロイド沈着物、電子顕微鏡により縁取り空胞の近傍にみられるフィラメント様封入体などである。

Rx 治療 治療の最終目標は、筋力の回復により日常生活動作の機能を回復させ、筋外症状(皮疹、嚥下障害、呼吸困難、発熱)を改善させることにある。筋力が改善すれば、それに応じてCK値は下がる。しかし、逆は必ずしも真でない。残念なことに、筋力低下を追跡しこれに対する治療を行う代わりに、CK値を追跡しこれに対する治療を行う傾向がある。その結果、免疫抑制薬を不必要に長く使用し、その効果について誤った評価がなされるようになっていく。適切な治療を試みても筋力の客観的な改善がみられなかった場合には、CK値低下の有無にかかわらず、薬物投与を中止するのが賢明である。多発性筋炎および皮膚筋炎の治療には以下の薬物が使用されている。

1. グルココルチコイド：第1選択はprednisoneの経口投与である。この治療法の効果と副作用により、その後により強力な免疫抑制

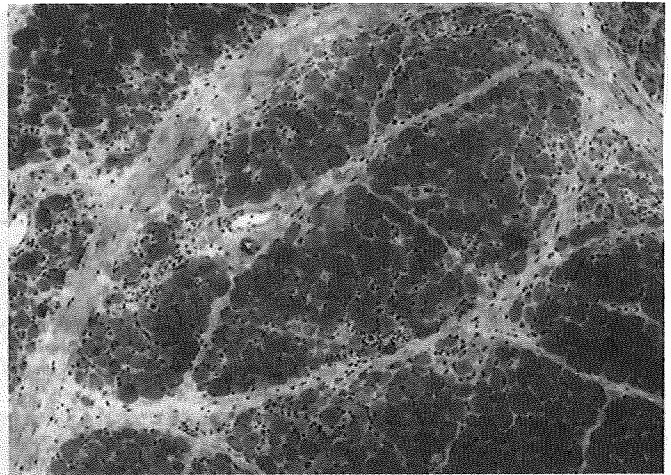


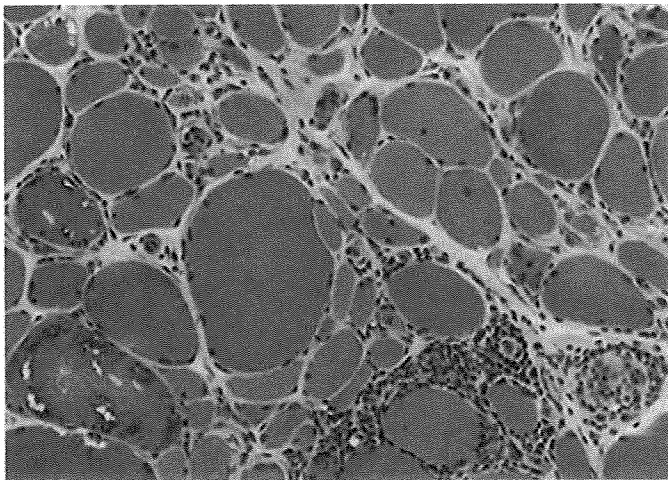
図 383-4 皮膚筋炎患者の生検筋。筋束周囲の筋線維が萎縮している。

薬を投与するかどうかを決める。大量のprednisone(少なくとも1日に1 mg/kg)をできるだけ早い時期から投与する。3~4週後から投与量を徐々に減らしていき、10週かけて1日おきに1 mg/kgとする。効果が確認でき、重大な副作用がない場合には、さらに3~4週ごとに5ないし10 mgずつ減量し、疾患を制御できる最小量とする。prednisoneの効果は、筋力および日常生活動作の客観的な改善により判断する。ほとんどの場合、改善は治療開始後3カ月以内にみられる。活力が増加してきたという感じや、筋力の増強を伴わないCK値の低下は、改善の確かな徴候ではない。prednisoneを3カ月程度にわたって大量に投与しても客観的な効果がみられない場合には、その疾患はおそらくprednisoneには反応しないので、減量を速めてつぎの免疫抑制薬の投与をはじめ。比較試験は行われていないが、真性の多発性筋炎または皮膚筋炎の患者のほとんどは、一定の期間にわたり、ある程度はグルココルチコイドに反応する。一般に、多発性筋炎より皮膚筋炎のほうが反応は良好である。

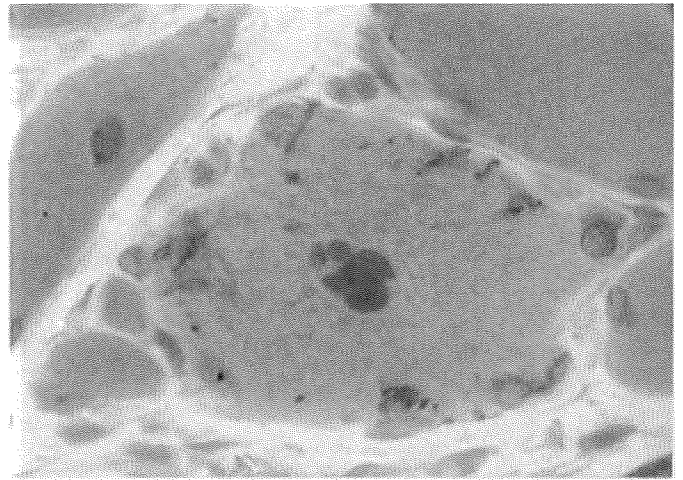
prednisoneを長期にわたって使用すると、CK値が正常または不変であっても筋力低下が増悪することがある(ステロイドミオパチーsteroid myopathy)。かつてprednisoneの大量投与に反応した患者に新たな筋力低下が生じた場合、その原因としてステロイドミオパチーまたは疾患活動性の変化(より大量のグルココルチコイドにしか反応しなくなったか、グルココルチコイド耐性になった)が考えられる。確信のない場合には、希望に応じてprednisoneを徐々に増量または減量してみるとよい。通常2~8週でその原因が明らかになる。

2. その他の免疫抑制薬：患者の約75%は最終的には追加治療を必要とする。追加治療が必要になるのは、以下のような場合である。すなわち、3カ月にわたりグルココルチコイドを投与しても十分な反応がみられなかったとき、患者がグルココルチコイド耐性になったとき、グルココルチコイドに関連した副作用が出現したとき、prednisoneを減量しようとするたびに再発するとき、および、疾患が急速に進行して重度の筋力低下や呼吸不全が起きたときなどである。

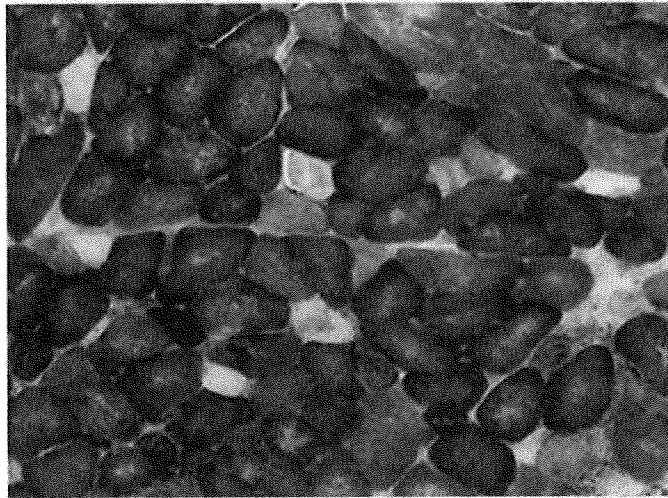
以下の薬物が一般に使用されているが、比較試験は一度も行われていない：(1) azathioprineは耐受性が高く、ほとんど副作用がなく、長期投与ではほかの薬物と同等な効果があるようである。投与量は1日3 mg/kgまでである。(2) methotrexateはazathioprineより早く効果が発現する。最初の3週間は1週あたり7.5 mgの経口投与(12時間ごとに2.5 mgずつ3回)とし、その後は毎週2.5 mgずつ増



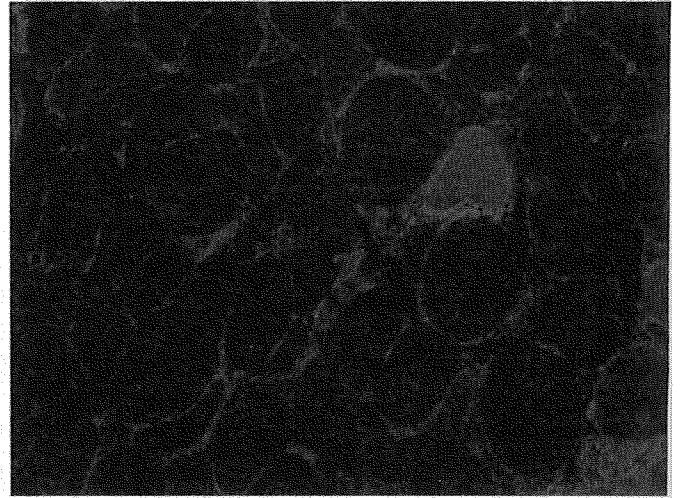
A



B



C



D

図 383-5 封入体筋炎患者の生検筋。A：空胞のない筋線維や壊死線維の周囲にリンパ球浸潤を伴う典型的な縁取り空胞を認める，B：クリスタルバイオレット染色により筋内鞘の微小なアミロイド沈着物が示される，C：ミトコン

ドリア機能異常を示唆するシトクロムオキシダーゼ陰性の筋線維，D：すべての筋線維の周囲に MHC-I の発現を認める。

量していき，最終的には1週あたり25 mgとする。まれな副作用として methotrexate 間質性肺炎があるが，これを抗 Jo-1 抗体に関連した原発性ミオパチーにおける間質性肺疾患(上記参照)と区別することは困難である。(3) mycophenolate mofetil も，azathioprine より早く効果が発現する。2.5 mg/日までの投与では，耐受性が高く，長期使用が期待できそうである。(4) 抗 CD20 モノクローナル抗体 (rituximab) は，小規模の非対照試験では皮膚筋炎患者に有効であることが示されている。(5) cyclosporine の効果は小さく，一定していない。(6) cyclophosphamide (毎月0.5~1 gの静注を6カ月間)の治療効果は限られており，かなりの毒性がある。(7) tacrolimus (以前は FK506 として知られていた)は，多発性筋炎の一部の治療抵抗性の症例に有効である。

3. 免疫調節：難治性皮膚筋炎患者の比較試験では，免疫グロブリン静注により，筋力および皮疹だけでなく，基礎にある免疫病態も改善した。効果は短期間(8週以下)しか持続しないことが多く，改善を維持するには一般に6~8週ごとの繰り返し投与が必要である。1クールとして2 g/kgを2~5日に分けて投与することが推奨されている。比較試験からは，免疫グロブリン静注が多発性筋炎患者にも有効であることが示唆されている。プラズマフェレシスも白血球分離も，多発性筋炎や皮膚筋炎には効果がないようであ

る。

多発性筋炎および皮膚筋炎の治療のための経験的なアプローチは，以下のような順序になっている。(1) prednisone の大量投与。(2) ステロイド節約効果のため azathioprine, mycophenolate, あるいは methotrexate の投与。(3) 免疫グロブリン静注。(4) rituximab, cyclosporine, cyclophosphamide, tacrolimus のいずれかの試験的投与。薬物は，患者の年齢，障害の程度，治療への耐受性，その薬物の使用経験，患者の全身状態にもとづいて選択し，慎重に投与する。間質性肺疾患を有する患者には cyclophosphamide または tacrolimus による積極的治療が有効である。

多発性筋炎が疑われるがいずれの免疫療法にも反応しない患者は，封入体筋炎または他の疾患(通常は代謝性ミオパチー，筋ジストロフィ，薬物誘発性ミオパチー，内分泌疾患など)を有している可能性がある。このような患者に対しては，再度筋生検を行ったり，ミオパチーを引き起こすほかの原因を新たに検索したりする必要がある。

皮膚筋炎の症状の1つである石灰沈着症 calcinosis は，治療が困難である。しかし，原疾患が治療に反応する場合には，新たなカルシウム沈着を予防しうる。ビスホスホネート，水酸化アルミニウム，probenecid, colchicine, 低用量の warfarin, カルシウム拮抗薬，外科的切除などが試されたが，どれも効果はなかった。

封入体筋炎は通常、免疫抑制療法に対して抵抗性である。新たに診断された患者には、prednisoneとazathioprineまたはmethotrexateとの併用療法が数カ月間試みられることが多いが、一般に効果はあまりみられない。これらを中止すると主観的に筋力低下が増悪したと感じる患者がいるため、一部の医師は疾患の進行を遅らせるために低用量prednisoneの1日おきの投与、またはmethotrexateの毎週の投与を続けている。しかし、こうした治療の裏づけとなる客観的なエビデンスはなく、比較試験も行われていない。封入体筋炎に対する免疫グロブリン静注についての2つの比較試験では、患者の30%にわずかな改善がみられたが、筋力の増強は少なく、これを一般的な治療法とするには不十分である。免疫グロブリン静注とprednisoneとの併用療法についての臨床試験では効果は認められなかった。それでも、専門家の多くは、急激な筋力低下や嚥下障害の増悪による窒息症状を経験した封入体筋炎患者に対して2~3カ月間の免疫グロブリン静注を試すことは妥当であると考えている。

■ 予 後

多発性筋炎および皮膚筋炎の患者が治療を受けた場合、5年生存率は約95%、10年生存率は84%である。死亡原因は、肺、心臓、その他の全身性の合併症が多い。初診時から重症であった患者、治療開始が大幅に遅れた患者、高度の嚥下障害や呼吸困難のある患者、高齢の患者、癌を合併した患者などの予後は悪い。皮膚筋炎患者は多発性筋炎患者よりも治療に対する反応がよく、予後も良好である。ほとんどの患者は治療により改善し、多くの患者は維持療法により機能を完全

に取り戻す。30%近い患者には、ある程度の筋力低下が残る。再発の可能性は常にある。

封入体筋炎は、炎症性ミオパチーの中では最も予後が悪い。ほとんどの患者は、発症から5~10年以内に杖、歩行器、車椅子などの補助器具を必要とするようになる。一般に、封入体筋炎の発症年齢が高いほど、疾患は急速に進行する。

(松井尚子)

参考文献

- Askanas V et al: Inclusion-body myositis: Clinical and pathologic aspects, and basic research potentially relevant to treatment. *Neurology* 24:66 (Suppl 1), 2006
- Dalakas MC: Signaling pathways and immunobiology of inflammatory myopathies. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2:219, 2006
- Dalakas MC et al: Inclusion body myositis with human immunodeficiency virus infection: Four cases with clonal expansion of viral-specific T cells. *Ann Neurol* 61:466, 2007
- Dalakas MC: Sporadic inclusion body myositis: Diagnosis, pathogenesis and therapeutic strategies. *Nat Clin Pract Neurol* 2:437, 2006
- Dalakas MC, Hohlfeld R: Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 362:971, 2003
- Engel AG, Hohlfeld R: The polymyositis and dermatomyositis syndromes, in *Myology*, 3d ed, AG Engel, C Franzini-Armstrong (eds). New York, McGraw-Hill, 2004, pp 1321-1366
- Hilton-Jones D: Inflammatory myopathies. *Curr Opin Neurol* 14:591, 2001
- Marie I et al: Polymyositis and dermatomyositis: Short term and long term outcome and predictive factors of prognosis. *J Rheumatol* 28:2230, 2001
- Mastaglia FL: Inflammatory myopathies: Clinical, diagnostic and therapeutic aspects. *Muscle Nerve* 27:407, 2003
- Mikol J, Engel AG: Inclusion body myositis, in: *Myology*, 3d ed, AG Engel, C Franzini-Armstrong (eds). New York, McGraw-Hill, 2004, pp 1367-1388
- Sontheimer RD: Dermatomyositis: An overview of recent progress with emphasis on dermatologic aspects. *Dermatol Clin* 20:387, 2002