



2010 Vol.28 **2**

# Clinical 月刊 臨床神経科学 Neuroscience

膠原病と神経疾患  
—基礎から臨床まで

中外医学社

## 筋炎ではない

徳富智明  
とくとみともはる国立精神・神経センター神経研究所  
疾病研究第一部圓谷理恵 同  
つぶらや り え西野一三 同 部長  
にし の いちぞう

## 病態仮説

IBM (inclusion body myositis, 封入体筋炎) は、1978年に Carpenter らによって最初に報告され、50歳以降に発症し、男性に多い散発性 (sporadic) の疾患である<sup>1)</sup>。特に大腿四頭筋と手根・指関節屈曲筋が侵されやすく、進行は緩徐で、血清CK値は正常ないし軽度上昇する<sup>2)</sup>。確定診断は、以下の筋病理所見<sup>2,3)</sup>に基づく。① 緑取り空胞の出現、② 筋線維内のフィラメント様の封入体 (tubulofilamentous inclusion)、③ アミロイドβの蓄積、④ タウ蛋白質リン酸化、⑤ ユビキチン・プロテアソーム系の活性化、⑥ 赤色ぼろ線維などのミトコンドリア異常、⑦ CD8陽性T細胞の筋内鞘から一部非壊死性筋線維内部への浸潤。原因は不明である。①～⑤の筋病理所見は緑取り空胞を伴う遠位型ミオパチー (distal myopathy with rimmed vacuoles; DMRV) にも認められる。DMRVは主に欧米で遺伝性封入体ミオパチー (hereditary inclusion body myopathy; hIBM) と呼ばれ、区別のために封入体筋炎は sporadic IBM (sIBM) と記載されることがある。

## 「IBMは筋炎ではなく、筋変性疾患である」とする根拠

本稿では、「IBMは筋炎ではなく、筋変性疾患である」との立場から議論を進める。以下にその根拠を列挙する。

1. IBMには筋変性疾患と同様の所見がある：上記の①～⑤の所見は、緑取り空胞の出現を特徴とする遺伝性筋変性疾患にほぼ普遍的に認められる所見である。代表的な疾患としては DMRV がある。各種の炎症性筋疾患の中でこれらの所見が定常的に認められるものではなく、炎症では説明不可能な筋変性のプロセスが存在することを強く示唆している。

2. IBMには筋線維の壊死・再生変化が乏しい：多発筋炎を始めとする筋線維損傷型の筋炎では、一般に炎症に伴って筋線維の壊死・再生変化が生じ、その結果としてCK値の上昇を認めるが、IBMには壊死・再生線維が乏しく、CK値はほとんど上昇しない<sup>2)</sup>。

3. ステロイドが無効：基本的に炎症であればステロイドが有効なはずであるが、IBMでは原則として無効である<sup>4)</sup>。

4. 膠原病ではない：多発筋炎や皮膚筋炎は膠原病の一つとして捉えられており、しばしば関節・肺・皮膚など他臓器の炎症を合併する。しかし、IBMでは他臓器の炎症を伴うことはなく<sup>5)</sup>、いわゆる膠原病的要素が全くない。また、各種自己抗体の上昇も認められない。

5. 遺伝性筋疾患でも炎症反応は認められる：近年疾患概念が確立しつつある myofibrillar myopathy では、しばしば緑取り空胞を認めるとともに高頻度に炎症細胞浸潤を認める。三好型ミオパチーあるいは肢帯型筋ジストロフィー 2B型の臨床型を示す dysferlin 欠損症では、しばしば比較的広範な炎症所見を呈し、一見、慢性筋炎の像を呈することがある。Lamin A/C 変異による肢帯型筋ジストロフィー 1B型も幼少期には高頻度に強い炎症所見を認めることが最近明らかとなってきた (論文準備中)。

6. ミトコンドリア異常：赤色ぼろ線維を始めとするミトコンドリア異常は加齢変化でも認められる。しかしながら、IBMではそれ以上の頻度でミトコンドリア異常が認められることが示唆されており、病態的な観点からその意義が議論されてきている。IBM以外の炎症性筋疾患でミトコンドリア異常を来すものは知られていない。実際に、高齢者の多発筋炎で年齢から期待される以上のミトコンドリア異常があるとの報告はない。このことは、IBMには炎症では説明不可能な筋変性のプロセスがあることを強く示唆している。

0289-0585/10/¥500/論文/TCOPY

IBMを筋変性疾患と定義するならば、炎症所見は二次的変化ということになる。筋変性が炎症を惹起する病態仮説を列挙する。

1. 新生抗原：アミロイドβを始めとする異常分子が、樹状細胞などにより抗原として認識され、筋線維に対する自己免疫反応を刺激している可能性が示唆されている<sup>6)</sup>。

2. 小胞体ストレス：これまでの研究で、IBMの筋線維は正常な立体構造を保てない蛋白質 (unfolded protein) に対する小胞体ストレス反応が活性化し<sup>7)</sup>、小胞体シャペロンがアミロイドβやリン酸化タウと共局在している<sup>7)</sup>。シャペロン蛋白質は、主要組織適合遺伝子複合体 class I と結合し、CD8陽性T細胞反応の引き金となっていることが示されており<sup>8)</sup>、このことは、IBMにおいて unfolded protein が小胞体ストレス反応を通じて二次性の免疫反応を引き起こしている可能性も示唆している。

3. 遺伝学的要因：きわめて稀だが家族性 IBM の報告があり、何らかの遺伝性疾患であることが想定されている。このことは、遺伝学的にも IBM の病態が起こりうることを示唆しており、単なる自己免疫疾患のシナリオでは病態を説明できないことを示している。また、主要組織適合遺伝子複合体の特定のハプロタイプが IBM 患者に多いことが知られており<sup>9)</sup>、筋変性に対する免疫反応の起こりやすさには遺伝的要因が関与している可能性がある。

## むすび

以上から、IBMの病態は、筋変性変化が疾患の本質であると予想される。百歩譲るとしても、炎症がプライマリーと考えることは困難であり、炎症だけでIBMの全ての病態を説明することは不可能である。最近、特定の蛋白質がその高次構造 (コンフォメーション) 変換のため難溶性となり組織に沈着する疾患群として、コンフォメーション病という概念が提唱され、アルツハイマー病、トリプレットリピート病、プリオン病などが含まれている<sup>10)</sup>。IBMも細胞内封入体に蛋白沈着 (アミロイドβ、リン酸化タウなど) が認められることから、筋変性変化を主体としたコンフォメーション病であると捉えることが可能である。

## 文 献

- 1) Carpenter S, Karpati G, Heller I, et al. Inclusion body myositis: a distinct variety of idiopathic inflammatory myopathy. *Neurology*. 1978; 28: 8-17.
- 2) Karpati G, O'Ferrall EK. Sporadic inclusion body myositis: pathogenic considerations. *Ann Neurol*. 2009; 65: 7-11.
- 3) Carpenter S. Inclusion body myositis, a review. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1996; 55: 1105-14.
- 4) Dalakas MC. Sporadic inclusion body myositis—diagnosis, pathogenesis and therapeutic strategies. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006; 2: 437-47.
- 5) Argov Z. Hereditary inclusion body myopathy. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C, editors. *Myology*. New York: McGraw-Hill; 2004. p. 1311-20.
- 6) Karpati G, Hohlfield R. Biologically stressed muscle fibers in sporadic IBM: a clue for the enigmatic etiology? *Neurology*. 2000; 54: 1020-1.
- 7) Vattermi G, Engel WK, McFerrin J, et al. Endoplasmic reticulum stress and unfolded protein response in inclusion body myositis muscle. *Am J Pathol*. 2004; 164: 1-7.
- 8) Schmidt J, Barthel K, Wrede A, et al. Interrelation of inflammation and APP in sIBM: IL-1β induces accumulation of β-amyloid in skeletal muscle. *Brain*. 2008; 131: 1228-40.
- 9) Scott AP, Allcock RJ, Mastaglia F, et al. Sporadic inclusion body myositis in Japanese is associated with the MHC ancestral haplotype 52.1. *Neuromuscul Disord*. 2006; 16: 311-5.
- 10) Carrell RW, Lomas DA. Conformational disease. *Lancet*. 1997; 350: 134-8.

# 平成 21 年度班会議プログラム

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 研究班会議プログラム

研究代表者 東北大学病院 神経内科  
青木 正志

日 時 平成22年1月23日(土) 14:00～17:30

会 場 東北大学病院 東病棟4階 第五会議室  
〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1-2  
TEL 022-717-3792 (会議室) / 7189 (医局)

お願い：演題発表時間 15分（発表10分、討論5分）  
発表者はお自身のPCをお持ちいただきますようお願いいたします。

研究班事務局：鈴木 直輝、金森 洋子

〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1 東北大学神経内科

TEL 022-717-7189 FAX 022-717-7192

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（H21-難治一般-024）

開会挨拶および本研究班の主旨について

14:00～14:10 研究代表者 青木 正志

封入体筋炎に関する班員研究発表

Session I

14:10～14:55

座長 内野 誠

1. 手指筋力低下、下垂足で発症、3年後大腿四頭筋の高度筋力低下をきたし、筋炎の病理所見を認めた57歳女性

研究分担者 ○森 まどか<sup>1</sup> 所属：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<sup>1</sup>、大矢 寧<sup>1</sup>、西野 一三<sup>2</sup>、村田 美穂<sup>1</sup>

所属：1. 国立精神・神経センター病院神経内科  
2. 国立精神・神経センター神経研究所 疾病研究第一部

2. 診断に苦慮する封入体筋炎（IBM）症例

研究分担者 内野 誠 所属：熊本大学神経内科

共同研究者：○木村 円<sup>1</sup>、山下 賢<sup>1</sup>、植田 明彦<sup>1</sup>、内野 克尚<sup>1</sup>、石崎 雅俊<sup>1</sup>、菅 智宏<sup>1</sup>、小出 達也<sup>1</sup>、山下 太郎<sup>1</sup>、前田 寧<sup>1</sup>、上山 秀嗣<sup>2</sup>

所属：1. 熊本大学大学院医学薬学研究部神経内科  
2. 独立行政法人国立病院機構熊本再春荘病院神経内科

3. 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 所属：徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部臨床神経科学分野

共同研究者：○松井 尚子、高松 直子、寺澤由佳、和泉 唯信

所属：徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部臨床神経科学分野

Session II

14:55～15:55

座長 西野 一三

4. 封入体筋炎患者の嚥下障害の検討

研究分担者 近藤 智善 所属：和歌山県立医科大学神経内科

共同研究者：○村田 顕也

所属：和歌山県立医科大学神経内科

## 5. 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 所属：鹿児島大学神経内科・老年病学

共同研究者：○稲森 由恵 1, 橋口 昭大 1, 白石 匡史 1, 東 桂子 1, 大窪 隆一 1, 井上 輝彦 2,  
三山 吉夫 2, 有村 公良 1

所属：1. 鹿児島大学神経内科・老年病学  
2. 大悟病院老年期精神疾患センター

## 6. 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 所属：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

所属：国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第一部

## 7. 2 症例呈示：1) 初期にステロイドに反応した、長期経過観察中の封入体筋炎患者 2) 家族性封入体筋炎が疑われる 1 家系

研究分担者 日下 博文 所属：関西医大神経内科

共同研究者：○中野 智、中村 聖香、西井 誠

所属： 関西医大神経内科

\*\*\*\*\* コーヒーブレイク

15:55～16:15 \*\*\*\*\*

Session III

16:15～17:15 座長 青木 正志

## 8. 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 所属： 東北大学神経内科

研究協力者：○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

所属： 1. 東北大学神経内科  
2. 国立西多賀病院神経内科



平成 21 年度 研究報告書  
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」班  
事務局 鈴木直輝 金森洋子  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1  
東北大学医学部神経内科  
Tel (022) 717-7189 / Fax (022) 717-7192

印刷・製本 株式会社 東北プリント

