

201024172A

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）の臨床病理学的調査
および診断基準の精度向上に関する研究

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 青木 正志
東北大学 神経内科

平成 23 年 3 月 印刷

目次

I. 班体制

II. 総括研究報告書

東北大学神経内科 青木正志

III. 分担研究報告書

1. アジア初の骨Paget病と前頭側頭型認知症を伴う封入体性ミオパチー

国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第一部 西野 一三

2. 重篤な嚥下障害を来した抗SRP/抗RNP抗体陽性壊死性ミオパチーの2症例

国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科 森 まどか

3. 封入体筋炎におけるDNA二本鎖切断反応の検討

関西医科大学 神経内科 日下 博文

4. 肥大型心筋症を伴った封入体筋炎2例についての検討

鹿児島大学 神経内科 樋口 逸郎

5. 嚥下障害を有する封入体筋炎患者へのバルーンカテーテル拡張法の検討

和歌山県立医科大学 神経内科 近藤 智善

6. 封入体筋炎におけるALS関連分子の筋病理学的検討

熊本大学 神経内科 内野 誠

7. 封入体筋炎における筋エコーの有用性について

徳島大学 神経内科 梶 龍兒

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

I. 班体制

主任研究者	青木 正志	東北大学 神経内科
研究分担者	西野 一三	国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第一部
	森 まどか	国立精神・神経医療研究センター病院 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
事務局	金森 洋子	東北大学 神経内科
	鈴木 直輝	東北大学 神経内科

総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

「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」

研究代表者： 青木 正志
東北大学 大学院医学系研究科 神経内科 教授

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・神経医療研究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が増加していることを裏付ける結果であった。一方、神経内科専門医・患者アンケートにより有病率を推定し2005年からの5年間での神経内科専門医による新規診断数は1047名と算定した。現在、日本には1000-1500人前後のIBM患者がいると考えられる。協力施設によるIBMの臨床調査を継続して行っている。日本人のIBM患者は増加傾向にあり前向き調査を行い病態解析・治療法を開発することが今後必要である。

分担研究者

西野 一三 (国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第一部)
森 まどか (国立精神・神経医療研究センター病院 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)

A. 研究目的

封入体筋炎(Sporadic 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、有効な治療法はない。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・神経医療研究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した。さらに今年度は神経内科専門医・患者アンケートにより有病率を推定し、自然歴を解析する。

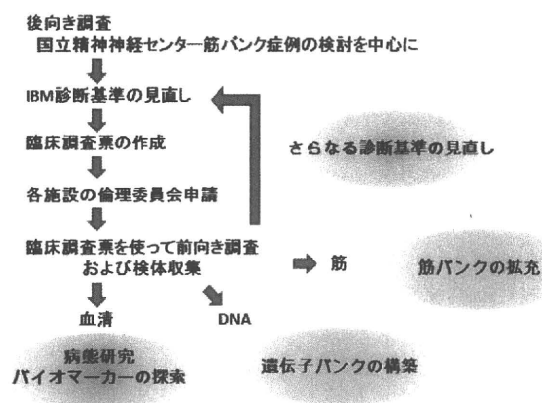
B. 研究方法

国立精神・神経医療研究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する。

さらに平成22年度には全国の神経内科専門医4587名に依頼し、IBMの2005-2009年の新規診断数、2009年の外来受診数を調査した。協力の得られる患者にアンケート調査を依頼し、自然歴について調査を行った。



〈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・神経医療研究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が増加していることを裏付ける結果であった。現在日本には1000-1500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。

平成 22 年度は全国の神経内科専門医を対象に新規診断数および外来受診者数の調査を行った。2005 年からの 5 年間の神経内科専門医による新規診断数は 1047 名と算定された。この数値は昨年度、筋バンクで推定した数値と同程度であり、方法の妥当性が示されたものと考えている。

さらに IBM 患者に自己記入・郵送してもらう形で患者アンケートを行った。67 名(男 49 名、女 18 名)から回答を得た。平均年齢は 73 歳、発症から平均 8.7 年経過していた。特に肉類を好んで食するのは 11%程度だった。症状の出現時期としてはしゃがみ立ち不能が発症後 4.6 年、車椅子が 7.3 年、電動車椅子が 13.7 年、ペットボトルの開栓不能が 6.6 年、洗顔不能が 7.2 年であった。これらは将来的な治験などを行ううえで自然歴として重要なマイルストーンと考えられる。嚥下困難の出現時期、胃ろうの有無については追加調査を予定し

ている。また今回の調査では患者の生の声が多く聞かれ、特に精神的・経済的不安が見られた(添付表)。主介護者が年老いた配偶者であることも影響していると思われ、公費負担などの患者支援の必要性が感じられた。

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。

昨年度は研究協力施設のみの調査であったが、今年度の全国調査により患者数推計の裏づけを行うことができた。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える。

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 が増加していることを裏付ける結果であった。現在日本には 1000-1500 人前後の IBM 患者がいると推定できる。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。今後は継続した前向き調査での病態解明や患者数把握が必要である。また患者アンケートにより病期のマイルストーンや患者の抱く不安について明らかにすることができた。公費負担を含めた社会的支援も必要と考える。

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

鈴木直輝、青木正志ら：日本における
封入体筋炎の臨床・病理学的特徴の検討.
第 51 回日本神経学会総会 2010 年 5 月
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

IBM 患者アンケート 不安について

●精神的不安

- ・ IBM が難病だと知り、大変ショックを受けた。根本的治療もないことで、ますます気分的に落ち込み、なぜこのような病気に取りつかれたのか情けない思いをした。現在は気長に付き合っていくしかないと半ばあきらめています。
- ・ 生きているのが辛い
- ・ いつまで現状維持できるかいつも不安。
- ・ 今までしていたゴルフや飲み会などにでかけたい。仕事も手助けが全くできない。
- ・ いらだち。挫折感。
- ・ 動けないのが歯がゆくてしょうがない。
- ・ 運動量がすくないため、熟睡できない。人との交流が絶えたため、夢を見ることが多くなった。
- ・ 思っている行動がとれない
- ・ 介護者への負担、筋力低下に対する不安
- ・ 介護を心臓弁膜症の夫にゆだねているのが心理的に苦痛。身の間ありのことの最低限すらできない苦しみ。
- ・ 外出が苦になる。つまりいて転ぶ夢をよく見る。
- ・ 外出ができなくなる。出かけるのがおっくうになった。
- ・ 介助がなければ生活できない。
- ・ 家族のために明るく一日を過ごすようにしている。内外歩行器を使い、一日一時間ほど歩き、家事もゆっくりでもやっています。アートフラワー創作、CD を聞いたり、とにかく前向きに家族に見守られて生活しています。
- ・ 活動的に動けないのでイライラする。
- ・ 悲しいとか辛いというよりは、ただ悔しい。現代医学ではどうにもならないということ。
- ・ 体が不自由なためいらいらする。体が疲れやすい。2階に昇れない。ひとりで歩きにくい。
- ・ 気分が落ち込む
- ・ 気持ちにゆとりが感じられず気をもむようになりました。現在は主にプレドニゾロンを服用していますが、なかなか症状改善が見られず、私の病気にあっているのか不安があります。今後はこれらのアンケート調査をもとにして病態解明、治療や薬品開発に一日も早い研究結果が出ますよう一患者として切にお願いいたします。
- ・ この症状が加齢によるものか、病気によるものか医師に伝えても分かってもらえない。年だからと片づけられる。見かけが元気なため、怠け者呼ばわりされ悲しい思いをする。病気が判明するまで歩行困難を伝えても理解が得られず、腹が立った。
- ・ この病気がどのように進行していくのか不安。
- ・ 今後どのようになるのかと思うと、不安でいっぱいです。
- ・ 先行き不安
- ・ 仕方ないが、はがゆい。
- ・ 自身で自由に移動行動ができない。いつから車いすになるか不安。
- ・ 施設にいたので手伝ってもらえるが、自分のことが自分でできないストレス。
- ・ 自分で何もできないので他人に助けをもらうのが苦痛。生きているだけで何もできない。
- ・ 社会的な地位・役職をすべて放出したので開放的な気分となった反面、万事気力・思考力が衰えてきている。旅行各種交際がなくなり、閉鎖的孤独感に襲われる。パソコン、ゲーム、TV等の時間が長くなった。趣味の俳句の句材が陰鬱になったと指摘される
- ・ 自由に行動できなくなったため、落ち込むことが多くなった。あまり家族に迷惑かけたくないという気持ちになっ

ている。

- ・将来像が全く見えないことに不安がある。どの程度進行するのか。どのような症状がでるのか。進行を遅らせる有効な手段はあるのか。
- ・徐々に寝たきり状態になることへの不安。
- ・生活希望なし。死することはばかり考える現在です。
- ・先日、膝がカクンときて圧迫骨折しました。その時感じたのですが、介護される方も大変だとわかりました。
- ・何事にも消極的になった。
- ・外を歩きづらい。車を運転できない。
- ・たち振る舞いが自分でできない。両手が自由じゃないのが困る。新聞を読むことすらできない。箸より重いものを持ってない。
- ・ちょっとした動きが思うようにできない。そのギャップにストレスを感じる。今までできていた動作が徐々にできなくなることに不安。
- ・治療法のない病気と診断され、いつも心が不安定でストレスがたまる。
- ・治療方法がないこと
- ・手足がきかない。
- ・手足が不自由なため、外出に制限があり、我慢を強いられることがある。
- ・当初、寝たきりや呼吸困難になるのでは、とストレスが強かった。
- ・人間の付き合いが少なくなった。旅行や外出ができなくなってきた。
- ・病気の進行による身体障害
- ・普通のことができない。5歳の孫ができるようなこともできなくて情けなく、腹立たしく、それが態度に出てしまう。歩行時に杖を使用しているところを知人に見られたくなく、出不精になる。
- ・歩行時は一歩一歩足の運びに注意するため速度が遅く、疲れる。疲労が重なるとカクンと膝が折れ床に倒れ、自分で立てなくなる。大概けがや捻挫をすることが多い。これを防ぐため、外出時は車いす使用と車いすトイレの有無に注意する。
- ・毎日ブルーな気分ですが、ただ耐えています。
- ・もし一人になった場合のことを考えると不安
- ・物事の考え方が消極的で前進的じゃない。将来に希望を持ってない。リハビリを頑張っても明るい夢がない。考えれば考えるほど暗くなる。

●経済的不安

- ・あらゆる介護サービスを導入しなければならない。
- ・移動手段にタクシーを利用する。電気器具の交換、水漏れを修理できない。
- ・移動手段に費用がかかる。
- ・移動方法が限定される。
- ・今までのように仕事ができないことがある
- ・今まで本職にしていたハウス園芸が全くできない。
- ・医療費がかかる。
- ・栄養機能食、おむつなどに対しても補助が受けられるとよい。
- ・介護保険、器具のレンタル費用
- ・会社経営をしているため、積極性を欠くことはマイナス要素となっている。

- ・外出が一人でできないため、タクシー等利用。自然災害時に避難できない。高速バスの乗降できない。駅などに出かける際にエレベーター必要。
- ・必ず付き添いが必要なため、仕事ができない。
- ・金の流出、一般の流通ができない
- ・現在は特にないが、徐々に悪くなることで仕事に就けなくなる。
- ・国民年金のみの収入ではきつい。
- ・国民年金のみの収入ではきつい。交通費などの出費がかさむ。
- ・自営業だったか収入がなくなって困る。
- ・自営の仕事を中断した。
- ・仕事ができなくなった。
- ・施設に入所したこと。タクシー移動。
- ・収入がなくなった。
- ・身体が自由に動かないので働けない。身体全体に力が入らないから仕事ができない。なんの仕事もできない。健全なる肉体に健全なる精神が宿る。肉体が基本だ。
- ・早期退社したため、退職金が激減し、収入が障害者年金になった。
- ・体力がなく、あまり働けない。
- ・タクシーを使用しなければならぬ。
- ・タクシーを使用しなければならぬ。
- ・何をするにも人手がいる。
- ・難病指定に認定されていない。
- ・年金生活での交通費が大変になった。
- ・年金でぎりぎり。病気じゃなかったらもっと仕事をしたかった。
- ・バスに乗れないため、タクシー利用。
- ・発症時に介護用具を購入し、また介護器具借間で経済上負担。
- ・病気のため働けず、医療費がかさみ年金生活には苦しい。
- ・ボランティアに頼らないと何もできません。
- ・一番困っているのは腕の筋力、腰痛で、歩行が不自由のため家族の助けがないと何もできません。食事、室内の運動、トイレの使用、入浴、就寝。すべて自力でできないので不安でいっぱいです。

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
- ・筋線維内のエピ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 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。特に家族性の場合は検討を要する。

●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

「アジア初の骨 Paget 病と前頭側頭型認知症を伴う封入体性ミオパチー」

研究分担者： 西野一三

（国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第一部）

共同研究者： 石志鴻， 埜中征哉， 林由起子

（国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第一部）

研究要旨

臨床的あるいは病理学的に縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーが疑われるものの GNE 遺伝子変異を有しない例（86 例）、診断に至っていない肢帯型筋ジストロフィー例（25 例）、その他縁取り空胞を伴うミオパチー例（40 例）、計 151 例を対象に VCP 遺伝子解析を行った。その結果、5 例の日本人患者と 1 例の韓国人患者に 5 種類の異なるヘテロ接合型変異を見いだした。このうち p. A439P は従来報告のない新規変異であった。全例ミオパチーが主症状で、筋力低下に加えて、筋痛、有痛性筋攣縮、線維束性収縮が高頻度に認められた。血清アルカリフォスファターゼ上昇を認めた例が 1 例あったが、放射線学的に骨異常を示した例はなかった。1 例のみ軽度の認知障害と小脳失調を認めた。

A. 研究目的

封入体筋炎の類縁疾患である骨 Paget 病と前頭側頭型認知症を伴う封入体性ミオパチー（inclusion body myopathy with Paget's disease of bone and frontotemporal dementia: IBMPFD）は valosing-containing protein (VCP) 遺伝子変異によることが知られ、これまでに世界各地から 40 家系以上が見出されているが、本邦を含むアジア域で患者が同定されたことはない。本邦患者を同定すべく、国立精神・神経医療研究センターにおいて診断が行われた例を対象に VCP 遺伝子変異スクリーニングを行った。

B. 研究方法

国立精神・神経医療研究センターにおいて診断が行われた例のうち、臨床的あ

るいは病理学的に縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーが疑われるものの GNE 遺伝子変異を有しない例（86 例）、診断に至っていない肢帯型筋ジストロフィー例（25 例）、その他縁取り空胞を伴うミオパチー例（40 例）、計 151 例について、ゲノム DNA 上で VCP 遺伝子のシーケンス解析を行った。また、骨格筋組織に対して、VCP を含む各種抗体を用いての免疫組織化学的検討ならびに電子顕微鏡的検討を行った。

（倫理面への配慮）

国立精神・神経医療研究センター倫理委員会で承認を受けた所定の同意書によりインフォームド・コンセントを得ている。

C. 研究結果

5種類のヘテロ接合型変異を、計6例(日本人5例、韓国人1例;男4例、女2例)の患者に見いだした。検体採取時年齢は51, 47, 47, 43, 64, 44歳、発症年齢は38, 47, 45, 39, 58, 32歳であった。全例に同胞または両親の何れかに同症を疑わせる家族歴があった。5例は臨床的あるいは病理学的所見から、当初、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーの可能性が疑われていたが、GNE変異を認めなかった例である。ただし、遠位筋優位の筋力低下を示したのは2例のみであった。見出された変異は、p. R93C, p. R155H, p. R155C, pR191Q, p. A439Pで、このうち、p. R155Cは2例(日本人1例、韓国人1例)に認められた。このうち p. A439Pは従来報告のない新規変異であった。

何れの例においてもミオパチーが主症状であった。筋痛を認める例が3例、有痛性筋痙攣が1例、線維束性収縮が2例に認められた。CKは3例で正常、上昇例での値は215, 286, 490 IU/Lであった。1例にのみ経過中に血清アルカリフォスファターゼ上昇が認められた。放射線学的に骨異常が認められた例はなかった。3例に認知症を認めた。

筋病理診断が行われていた4例では、何れの例でも縁取り空胞を認めた。3例で群萎縮を認めた。1例で fiber type groupingがあり、残り3例では type 1 fiber predominance を認めた。免疫染色では、縁取り空胞の有無にかかわらず多くの筋線維の核内で VCP が強陽性を示した。大部分の VCP 陽性封入体はポリユビキチンと共局在していた。

電子顕微鏡観察用の検体は2例で得られた。直径15-20 nmの管状線維性封入体が核内に認められた。変性した核の周辺に自己貪食空胞が認められた。

D. 考察

認められた VCP 遺伝子変異のうち、p. A439P はこれまでに報告のない新規変異であった。439 残基の位置にあるアラニン種を超えて良好に保存されていた。また、p. A439S 変異が IBMPFD 患者で報告されていることも併せて、p. A439P は病的変異である可能性が高いと考えられた。

今回変異が同定された患者のうち、5例は臨床的あるいは病理学的所見から、当初、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーの可能性が疑われていた例であったが臨床的には、遠位筋優位の筋力低下を示したのは2例のみであった。このことは、病理学的に縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー類似の所見を呈していても、筋障害のパターンが異なる場合には、VCP 変異による IBMPFD の可能性も念頭に置いて鑑別を進める必要があると考えられた。

また炎症所見はないものの、高齢の患者で縁取り空胞を多数認めることから、封入体筋炎との鑑別も重要であると考えられる。希に家族性封入体筋炎として報告されている例もあるが、VCP 遺伝子解析による検討を加えた慎重な診断が求められる。

E. 結論

アジアで初めての IBMPFD 患者を同定した。骨症状は明らかでなく、認知症も1例にしか認められなかった。縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーなどの疾患の鑑別の際に、近位筋優位の障害パターンや優性遺伝を示唆する家族歴が疑われる場合には、積極的に IBMPFD の可能性を検討する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamazaki Y, Kamei Y, Sugita S, Akaike F, Kanai S, Miura S, Hirata Y, Troen BR, Kitamura T, Nishino I, Suganami T, Ezaki O, Ogawa Y: The cathepsin L gene is a direct target of FOXO1 in skeletal muscle. *Biochem J* 427: 171-178, Apr, 2010.
- 2) Toussaint A, Cowling BS, Hnia K, Mohr M, Oldfors A, Schwab Y, Yis U, Maisonobe T, Stojkovic T, Wallgren-Pettersson C, Laugel V, Echaniz-Laguna A, Mandel JL, Nishino I, Laporte J: Defects in amphiphysin 2 (BIN1) and triads in several forms of centronuclear myopathies. *Acta Neuropathol* 121: 253-266, Feb, 2011.

2. 学会発表

- 1) 西野一三：26年来の緩徐進行性の筋力低下と筋委縮を示す58歳男性。第51回日本神経病理学会総会学術研究会，東京，4.23, 2010.
- 2) 西野一三：封入体筋炎とは？第54回日本リウマチ学会総会・学術集会19回国際リウマチシンポジウム，神戸，4.24, 2010.

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

「重篤な嚥下障害を来した抗SRP/抗RNP抗体陽性壊死性ミオパチーの2症例」

研究分担者： 森 まどか（（独）国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科）

共同研究者： 池田 謙輔¹⁾・山本敏之¹⁾・大矢 寧¹⁾・西野一三²⁾・村田 美穂¹⁾

1)（独）国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科

2) 同センター神経研究所 疾病研究第一部

研究要旨

封入体筋炎は輪状咽頭筋開大不全による嚥下障害が強いことが特徴的な炎症性筋疾患である。炎症性筋疾患のうち嚥下障害が臨床的に問題となる抗SRP抗体陽性壊死性ミオパチー（以下SRPミオパチー）につき、封入体筋炎（以下IBM）との鑑別を特に嚥下に重点を置き検討した。SRPミオパチーの嚥下障害は若年者も含め病初期から発症し、数週間から数ヶ月の経過で急性増悪を来すことがある。嚥下障害に加えて呼吸障害がある点もIBMと異なっていた。嚥下障害では輪状咽頭筋開大不全は見られず、咽頭筋の収縮力低下・萎縮が主体であり、罹患筋の分布がIBMと異なる可能性があった。特に重症であった抗RNP抗体陽性例は、嚥下・呼吸障害が強く、筋病理所見で炎症マーカーであるHLA-ABC陽性率が高かった。抗RNP抗体陽性はSRPミオパチーの悪化因子と考えた。

A. 研究目的

封入体筋炎は輪状咽頭筋開大不全による嚥下障害が強いことが特徴的な炎症性筋疾患である（Oh et al, Mayo Clin Proc.2007）。炎症性筋疾患のうち嚥下障害が臨床的に問題となる抗SRP抗体陽性筋炎について、封入体筋炎との鑑別を、特に嚥下に重点を置き検討した。

B. 研究方法

当院で2008年以降診断・治療を受けたSRPミオパチー5例（男性2、女性3）の後ろ向き検討を行った。全例嚥下造影および筋病理検査を行った。嚥下造影の結果についてIBMと比較検討した。

C. 研究結果

全例運動発達正常。紹介時診断は筋ジストロフィーで、発症から診断までの期間は平均2.6（1-6）年であった。全例が近位筋はMMT 0-3レベルで、4例に翼状肩甲を認めた。4例で近位筋に、高度筋萎縮を伴う1例では遠位筋のみ脂肪抑制T2強調画像で高信号を認めた。自覚症状がない2例を含め全例嚥下造影（VF）で咽頭収縮の低下や水分・固形物の残留、1例に誤嚥を認めた。筋病理では壊死・再生線維が目立ち、3例では炎症細胞浸潤は目立たず、HLA-ABC異所性発現を認める筋線維の比率は20%-100%であった。全例経口ステロイドで治療開始したが、3例は漸減中に再燃、1例でステロイドミオパチーを合併し、1例は糖尿病がありステロイド早期減量を要し、全例免疫抑制剤（タクロリムス4例、シクロスポリン1例）の追加投与でさらに改善を認めた。治療により筋力と嚥下障害が改善した後もVFでの改善は乏しかった。重篤な経過を取った抗RNP抗体陽性2例の詳細を記す。

症例 1) 19 歳女性。主訴は歩行不能。既往歴・生活歴・家族歴・発達歴に特記すべきことなし。

14 歳から Raynaud 現症あり。15 歳、起き上がりや階段昇降困難が出現した。16 歳、A 大学神経内科で近位筋の筋力低下と CK 高値を指摘された。18 歳で自力歩行が不可能となった。19 歳、嚥下困難感があり食事が減少し、発熱と食思不振で当科入院した。入院時体重 28.5kg、BMI 12.2。全身の筋萎縮と筋力低下を認め、近位筋 MMT 0-1、遠位 MMT 2 レベルだった。検査所見は CK 688IU/L、抗核抗体・抗 RNP 抗体・抗 SRP 抗体・MMP3 陽性。%VC は 9.3%、夜間の酸素飽和度低下を認め NIPPV 導入した。針筋電図では筋原性変化、骨格筋 CT では選択性のない全身性の筋萎縮と脂肪置換あり。液体嚥下の嚥下造影では咽頭腔の拡張あり、咽頭収縮はほとんど見られず輪状咽頭括約筋の収縮による上部食道の開大で通過が可能だった。16 歳時に左上腕二頭筋より採取された筋病理組織では、筋線維の大小不同、間質の開大、壊死線維、少数の炎症細胞浸潤あり。HLA-ABC 免疫染色では正常径の非壊死性筋細胞の形質膜にも 47.9%に異所性発現を認めた。入院時に誤嚥性肺炎を認め、IVH による栄養管理、胃瘻造設を、ステロイドパルス{1g/day×3 日}3 クール施行後経口ステロイド(1mg/kg/day)開始、減量中 CK 値の低下が停滞したため、タクロリムス 3mg を追加した。CK 正常化、握力・肺活量も改善し、嚥下障害の改善により経口摂取を開始したが嚥下造影上の改善は乏しかった。

症例 2) 48 歳男性。主訴は飲み込みにくい、筋力低下。既往歴・家族歴、出生・発達に異常なし。

47 歳、肩周囲や上肢の筋力低下とやせを自覚、むせ込みが出現した。秋から寒い日は Raynaud 現症出現。冬、臥位から起き上がり不能となった。48 歳、当科初診し、筋生検で筋炎と診断した。治療目的の入院直前に痰量増加と嚥下困難感が急速に進行した。入院時、体重 43.3kg、BMI 16.3。起立は手を使い、歩行は動揺性だった。近位筋に MMT 2 レベルの筋力低下あり。骨格筋 CT では肩甲帯周囲・傍脊柱筋・臀筋群に軽度筋萎縮を認めた。CK 5653IU/L、抗核抗体・抗 RNP 抗体・抗 SRP 抗体陽性だった。%VC 51.8%と低下していた。針筋電図では筋原性変化だった。嚥下造影では咽頭収縮不全とそのため咽頭残留あり、誤嚥を認めた。輪状咽頭筋開大不全は見られなかった。筋生検では大小不同、壊死線維あり。HLA-ABC 免疫染色では筋線維の形質膜に発現あり。誤嚥性肺炎を認めたため、一時的に中心静脈栄養を必要とした。ステロイドパルス療法に続いて経口ステロイド(1mg/kg/day)を開始し、CK 値の低下が停滞したため、タクロリムス 3mg を追加投与した。CK 値は正常化し、肺活量・握力・自覚的な嚥下障害の改善を認めたが、その後も誤嚥性肺炎を反復した。治療後の嚥下造影では、誤嚥は見られなかったが咽頭収縮不全に変化はなかった。

D. 考察

抗 RNP 抗体陽性例は急激な嚥下障害の悪化、呼吸機能低下を認めた。抗 RNP 抗体陽性筋炎は軽症でステロイド反応性が良いとされるが、抗 RNP 抗体陽性 SRP ミオパチーは重症化する可能性を考えた。SRP ミオパチー全例で、IBM の嚥下障害として特徴的な輪状咽頭筋開大不全は認めなかった。このことから SRP ミオパチーの嚥下筋障害の主座は輪状咽頭筋以外に存在すると考えた。

E. 結論

SRP ミオパチーと IBM では嚥下筋の罹患分布が異なる可能性がある。罹患分布や標的抗原などに関する詳細な検討が、病因の解明に結びつく可能性があり今後も検討を継続する。疾患スペクトラムの異なる複数の自己抗体陽性例は、重症化する可能性を念頭に置き治療に当たることが望ましい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
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
2. 実用新案登録
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 二本鎖切断反応の検討」

研究分担者： 日下博文（関西医科大学神経内科）

共同研究者： 西井 誠、中村聖香、金子 鋭（関西医科大学神経内科）
中野 智（大阪市立総合医療センター神経内科）

研究要旨

孤発性封入体筋炎(s-IBM)における筋線維の縁取り空胞(rimmed vacuole)内には核の崩壊産物が認められる。この核の変性が DNA 損傷を伴っているか検討した。対象は s-IBM 10 例、対照例 50 例である。計 60 例の生検筋の連続クリオスタット切片を作成し、1) DNA 二本鎖切断部位に生じるヒストン H2AX のリン酸化型 (γ -H2AX) と 2) DNA 二本鎖切断修復酵素 DNA-PK の 3 つの構成蛋白である DNA-PKcs、Ku70、Ku80 を免疫組織学的に検討した。その結果、s-IBM の筋線維の空胞縁にしばしば γ -H2AX あるいは DNA-PKcs、Ku70、Ku80 の陽性沈着物が認められた。特に Ku70 では、空胞壁の他に細胞質に陽性沈着物が顕著に観察されたため、免疫蛍光法により Ku70 および核膜構成蛋白のエメリン、核 DNA マーカーの三重染色を行なった。この方法により、空胞化線維における核崩壊が明瞭に観察できた。同時に Ku70 が核に取り込まれないため、核外に留まっていることが示唆される像が得られた。この Ku70 の核内移行障害を示唆する像は、Ku70 の免疫電顕でも確認された。一方、筋線維の核について γ -H2AX の陽性反応を検討した結果、s-IBM 空胞化線維では、s-IBM の非空胞化線維や多発筋炎の筋線維に比べ統計学的に有意に陽性率が高く、s-IBM の筋線維の空胞変性と DNA 二本鎖切断は平行して起こっているものと考えられた。以上のように、s-IBM 筋組織では核の脆弱性、DNA 二本鎖切断の亢進、核輸送の障害が示唆される。筋細胞の核膜に障害が起こることにより、これらの異常がもたらされていると推定された。

A. 研究目的

孤発性封入体筋炎(s-IBM)患者の骨格筋組織では、炎症細胞の浸潤像、筋線維内への β -amyloid の沈着、縁取り空胞などの病理学的変化を認める。近年、筋線維に認める多くの縁取り空胞は核に起源があるとする報告がみられる。核の変性機序を調べるために DNA 二本鎖切断反応とその修復酵素に関して、s-IBM 患者とコントロール患者の生検筋を用いて検討し

た。

B. 研究方法

s-IBM 患者 10 人と 50 人のコントロール患者から得られた生検筋のクリオスタット切片を用いて DNA 二本鎖切断の指標として、Ser 139 残基がリン酸化されたヒストン H2AX (γ -H2AX)、および DNA 二本鎖切断修復酵素である DNA-PK 構成蛋白の DNA-PKcs、Ku70、Ku80 に対する抗体を用いて免疫組織学的検討を行った。