

抗 HMGCR 抗体陽性筋炎と抗 AChR 抗体陽性筋炎の病態に関する研究

分担研究者： 氏名 清水 潤

所属施設名： 東京大学医学部附属病院神経内科

研究要旨 抗 HMG-CoA 還元酵素 (HMG-CoA reductase, HMGCR) 抗体陽性の筋炎は 545 例中 30 例 (5.5%) で亜急性経過, 高度筋力低下, 筋外症状が乏しく CK 著明高値であった。スタチン既往は 7 例 (23%) に過ぎず, 悪性腫瘍合併を 12 例 (40%) で認めた。悪性腫瘍合併例は予後不良であったが, その他例の筋炎としての長期予後は比較的良好と考えられた。一方, 抗 AChR 抗体陽性重症筋無力症は筋炎 889 例中 11 例 (1.2%) で体幹筋筋力低下, 浸潤性胸腺腫合併が多く, 抗 Titin 抗体陽性の頻度は高かった。筋炎発症は MG の病勢と一致しないこともあり, 病理学的には多発筋炎型が高頻度であった。

A. 研究目的

スタチン投与との関連で発症する抗 HMG-CoA 還元酵素 (HMG-CoA reductase, HMGCR) 抗体陽性の筋炎と抗 AChR 抗体陽性重症筋無力症 (myasthenia gravis: MG) に合併する筋炎の臨床病理像を明らかにすること。

B. 研究方法

抗 HMGCR 抗体陽性筋炎の同定は筋炎連続 545 例で, 抗 HMGCR 抗体測定は ELISA 法でおこなった。抗 AChR 抗体陽性筋炎の同定は筋炎連続の 889 症例から, 生検時の臨床情報から抽出した。それぞれの検討において, さらに抗 Signal recognition particle (SRP) /TIF1- γ 抗体 (免疫沈降法), 抗 Jo-1 /PL7 /PL12 /Mi-2 /PM-Scl 100 抗体 (Dotblot 法) もあわせて測定した。臨床情報は調査票により後方視的に把握した。筋病理については, 凍結標本を作成し, 切片作成後ルーチン筋組織染色, 抗 MHC-class I 染色, 抗 MHC-class II 染色, 抗 C5b-9 染色を施行し, 光顕検討を行った。

(倫理面への配慮)

患者情報の使用にあたっては, 匿名可した上で臨床情報, 病理所見情報を用いた。東京大学医学系研究科倫理委員会の承認を受けおこなった (G10072)。

C. 研究結果

1) 抗 HMGCR 抗体陽性筋炎

545 例中, 抗 HMGCR 抗体陽性症例は 30 例 (5.5%) で女性優位 (73%) であった。スタチン既往は 7 例 (23%) に過ぎず, 悪性腫瘍合併を 12 例 (40%) で認めた。臨床的には, 亜急性経過, 高度筋力低下, 筋外症状が乏しい, CK 高値 (平均 9567 IU/L) などの特徴を認め, 病理学的には 72% が壊死性筋症に該当した。初期の筋炎寛解治療として, 73% でステロイド以外の追加治療を要した。悪性腫瘍合併の 12 例中 8 例は初診から 3 年以内に腫瘍関連死していた。2 年以上フォローし生存が確認された 15 例では, 12 例が予後良好 ($mRS \leq 2$) であった。抗 HMGCR 抗体陽性筋炎において, 悪性腫瘍合併例は極めて予後不良であったが, 筋炎としての長期予後は比較的良好と考えられた。

2) AChR 抗体陽性筋炎

筋炎連続 889 例中で, 抗 AChR 抗体陽性例は 11 例 (1.2%) 存在した。MG 合併例は 8 例, MG と診断されなかった非合併例は 3 例だった。筋炎診断と MG 発症・増悪の時期は必ずしも一致しなかった。MG 合併例は嚥下障害, 呼吸障害を半数以上で認めることが特徴的であった。2 例では心筋障害を認めた。MG 合併例で皮疹は認めなかった。MG 合併例では 6 例で浸潤

性胸腺腫を合併した。MG 合併例のうち 7 例は初期治療に反応したが、うち 2 例はその後感染症で死亡した。1 例は初期治療に反応せず死亡した。血清学的には MG 合併例のすべてで筋炎特異抗体は陰性だったが、抗 Titin 抗体は高率に陽性だった。病理学的には MG 合併例のすべてが多発筋炎型であったが、巨細胞肉芽腫やリンパ濾胞様構造を伴う非典型例が少数あった。MG 非合併例は 1 例のみ抗 Titin 抗体陽性で病理学的にも多発筋炎型を示し MG 合併例と類似の病態と考えられた。

D. 考察

1) 抗 HMGCR 抗体陽性筋炎

抗 HMGCR 抗体陽性例ではスタチン内服既往例は約 1/4 に過ぎず、悪性腫瘍の合併例(40%)の存在が明らかになった。また一定期間無症候性高 CK 血症で経過する例、CK 正常化が得られていなくても ADL 改善が良好な場合があり、CK 正常化を治療目標とすべきかどうか検討の余地がある。悪性腫瘍合併以外の筋炎としての長期予後は比較的良好と考えられた。

2) AChR 抗体陽性筋炎

抗 AChR 抗体陽性筋炎は筋炎の中で 1.2%であり稀であった。MG 例の抗 AChR 抗体陽性筋炎は、体幹筋筋力低下を多く、浸潤性胸腺腫合併、抗 Titin 抗体陽性の頻度は高かった。生検時に症状の日内変動を伴った例や反復刺激試験で waning を示した例は少なく、筋炎発症は MG の病勢と一致しないこともあることが示された。病理学的には MG 例では多発筋炎型が高頻度であることが明らかになった。

E. 結論

本邦の抗 HMGCR 抗体陽性例では悪性腫瘍の合併例の頻度がスタチン内服既往例より多い。

抗 AChR 抗体陽性筋炎は浸潤型胸腺腫の合併が多く多

発筋炎型が高頻度である。

F. 研究発表

(1) 国内

口頭発表 (1) 件

第 57 回日本神経学会学術集会シンポジウム「変貌する炎症性筋疾患の概念」抗 HMGCR 抗体陽性ミオパチーの臨床病理学的検討

(2) 海外発表

原著論文による発表 (3) 件

発表論文

Maeda MH, et. al. Shimizu J, Uesaka Y. Sporadic late-onset nemaline myopathy as a rare cause of slowly progressive muscle weakness with young adult onset. Muscle Nerve 51: 772-4, 2015

Hida A, et.al. Shimizu J. Anti-TIF1-gamma antibody and cancer-associated myositis: A clinicohistopathologic study. Neurology 87: 299-308, 2016

Kadoya M, et.al. Shimizu J. Cancer association as a risk factor for anti-HMGCR antibody positive myopathy. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 3: e290, 2016

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし