

封入体筋炎における治療効果と病理学的背景

研究協力者：橋口 昭大¹⁾

共同研究者：兒玉 憲人¹⁾、岡本 裕嗣²⁾、樋口 逸郎³⁾、高嶋 博²⁾

1. 鹿児島大学病院 脳・神経センター 脳神経内科
2. 鹿児島大学医歯学総合研究科 脳神経内科・老年病学
3. 鹿児島大学医学部保健学科理学療法学専攻 基礎理学療法学講座

研究要旨

封入体筋炎に対して L-arginine 投与の有効性を検討し、治療効果判定として病理所見やバイオマーカーが参考となりうるかを検討した。L-arginine 投与群 8 例中 7 例で短期的な筋力改善が見られ、有効例は HLA-class 2 抗原がびまん性に発現亢進している傾向にあった。ミトコンドリア病のバイオマーカーとされる GDF-15 は封入体筋炎でも高い傾向にあり、治療効果判定のマーカーとなりうる可能性がある。

A：研究目的

封入体筋炎は、主に 50 歳以上に発症し、骨格筋に縁取り空胞を生じる難治性炎症性筋疾患である。免疫療法が検討されるが、現段階では有効な治療法は確立されていない。その筋病理において高率に ragged-red fiber (RRF) や cytochrome c oxidase (CCO) 欠損線維が見られ、病態にミトコンドリア機能異常が関与していると考えられ、当施設ではこれまで L-arginine 投与の有効性について報告してきた。封入体筋炎における L-arginine の有効性とその病理学的背景、また評価マーカーの有効性について検討した。

B：研究方法

2014 年から 2019 年までに当科に入院した封入体筋炎患者 9 名(男性 2 名, 女性 7 名, 平均年齢 72.7 歳)について、筋生検におけるミトコンドリア異常と LC3, HLA-class 抗原の発現について検討し、L-arginine 投与の反応性との関連について検討した。また、ミトコンドリア病のバイオマーカーと言われる GDF-15 (growth/differentiation factor 15) の測定を行った。

(倫理面への配慮)

ミトコンドリア機能異常を伴う神経筋疾患に対する L-arginine 投与に関する臨床研究倫理審査を受けている。症例については匿名化し、L-arginine 投与においてはインフォームド・コンセントを得ている。

C：研究結果

病理学的検討において、CCO 欠損線維および SDH 濃染線維は全例で認められたが、RRF 線維を認めたのは 4 例であった。LC3 免疫染色は全例で陽性であった。HLA-class 1 抗原は全例でびまん性に亢進し、HLA-class 2 抗原も亢進しやすい傾向にあった。6 例でステロイドパルスが施行され、著効は 1 例であった。また L-arginine 投与については、短期評価では 7 例中 6 例(85.7%)で有効であった。HLA-class 2 抗原の発現亢進の程度において、L-arginine 有効例ではびまん性に亢進している傾向が見られた。L-arginine 投与群のうち、長期経過をフォローできた 1 例において、ステロイド漸減により CK 上昇と筋力低下の緩徐な進行が見られた。GDF-15 値については、ミトコンドリア病と同様に高い傾向にあった。

D：考察

ステロイド投与群においても非投与群においても、L-arginine 投与は短期的には有効と考えられた。しかし、長期経過では L-arginine 単独での効果維持はばらつきも大きい。LC3 免疫染色は筋線維内の封入体を検出するのに鋭敏であり、封入体筋炎の早期診断にはつながりうるが、治療効果の指標とはならないと考えられた。HLA-class 2 抗原発現の程度と GDF-15 値は症例間でばらつきもあるが、L-arginine の有効性の指標とはなりうる可能性

がある。

E：結論

L-arginine は封入体筋炎の有効な治療となる可能性があるが、長期的な効果維持のためには既存の治療との組み合わせも有効である。HLA-class2 の発現亢進が強く見られる症例は、積極的に L-arginine を使用しても良い。治療評価においては、神経学的評価のみならず GDF-15 等のバイオマーカーの構築が必要である。

F：健康危険情報

なし

G：研究発表

(発表雑誌名、巻号、頁、発行年なども記入)

1：論文発表

なし

2：学会発表

封入体筋炎に対する L-arginine 治療の適応と病理学的背景の検討、兒玉憲人、橋口昭大、第 60 回日本神経学会学術大会 2019. 5 月. 大阪
炎症性筋疾患における HLA-classII 抗原発現の解析、兒玉憲人、橋口昭大、第 5 回日本筋学会 2019. 8 月. 東京

H：知的所有権の取得状況(予定を含む)

1：特許取得

なし

2：実用新案登録

なし

3：その他

なし