

シェーグレン症候群合併封入体筋炎の臨床病理学的特徴

研究協力者：山下 賢¹⁾

共同研究者：原 健太郎¹⁾、山崎 義宗¹⁾、向野 晃弘¹⁾、竹内 陽介¹⁾
俵 望¹⁾、山下 太郎¹⁾、柿本 麻子²⁾、上山 秀嗣²⁾
安東 由喜雄¹⁾

1. 熊本大学大学院生命科学研究部脳神経内科学
2. 国立病院機構熊本再春医療センター脳神経内科

研究要旨

封入体筋炎（IBM）は筋線維の変性と炎症を特徴とする難治性筋疾患であり、一般的に免疫治療の有効性は乏しいが、ときにシェーグレン症候群（SjS）を合併する症例ではその有効性が報告されている。本研究では、SjS 合併および非合併 IBM の臨床的相違点を明らかにすることを目的に、SjS 合併および非合併 IBM 患者の臨床病理学的特徴を比較した。本研究に登録された 248 例の内、165 例が ENMC2011 の IBM 診断基準に合致した。165 例中 10 例は SjS を合併し、155 例は非合併例であった。この両者において各種臨床病理所見を比較したところ、SjS 合併例では有意に女性が多く、肺活量および努力性肺活量が低値を示した。しかしステロイドや免疫グロブリンに対する治療反応性を含めて、その他の所見に有意差は見られなかった。IBM と SjS には共通の病態機序が関与することが推測された。一部には免疫治療に劇的な効果を発揮する SjS 合併 IBM 症例も経験することから、更なる症例の蓄積が必要である。

A：研究目的

封入体筋炎（inclusion body myositis: IBM）は、手指屈筋や大腿四頭筋の筋力低下と筋萎縮を特徴とする筋疾患であるが、原因は不明で治療法は未確立である。

従来から約 15%の IBM 患者には全身性エリテマトーデスやシェーグレン症候群（SjS）、サルコイドーシスなどの全身性自己免疫性疾患を合併し、ときに非特異的な自己抗体を有

する症例が含まれることが報告されてきた。

本研究の目的は、SjS 合併および非合併 IBM 患者の臨床病理学的特徴を比較することによって、IBM と SjS に共通する病態機序を解明することである。

B：研究方法

臨床的に IBM が疑われ、「封入体筋炎患者に対する新規血清診断法の開発」研究に同意

された患者血清連続 248 検体のうち、ENMC2011 基準において clinicopathologically defined もしくは clinically defined、probable を満たす症例のうち、SjS 合併および非合併 IBM 患者について、以下のパラメータに関して臨床病理学的特徴を比較した。

各パラメータ: 年齢、男女比、罹病期間、Body mass index、初発症状、嚥下障害の有無、筋力低下の分布 (膝伸展の筋力 < 股関節屈曲の筋力、手指屈筋の筋力 < 肩外転の筋力、握力左右差、血清 CK 値、抗 cN1A 抗体の有無、肺機能検査 (VC, %VC, FVC, %FVC)、心機能検査 (EF, %FS)、IBMFRS スコア、ステロイドおよび免疫グロブリン静注療法への反応性

(倫理面への配慮)

本研究の実施にあたっては、承認番号第 937 号「封入体筋炎患者に対する新規血清診断法の開発」および承認番号第 1124 号「封入体筋炎の病態解明と治療法の開発に関する研究」として、平成 30 年 4 月 27 日人を対象とする医学系研究疫学・一般部門倫理委員会にて承認されている。

C : 研究結果

本研究に登録された 248 例の内、165 例が ENMC2011 の IBM 診断基準に合致した。165 例中 10 例は SjS を合併し、155 例は非合併例であった。この両者において各種臨床病理所見を比較した。

SjS 合併例では有意に女性が多く、肺活量および努力性肺活量が低値を示した。しかしステロイドや免疫グロブリンに対する治療反応性を含めて、その他の所見に有意差は見ら

れなかった。抗 NT5C1A 抗体の陽性率も有意差は見られなかった。

D : 考察

自験例を含めた既報告において、SjS 合併 IBM 症例は 20 例が報告されている。診断時年齢は平均 60.5 ± 10.79 歳であり、20 例中 18 例は女性であった。SjS の発症年齢は 52.9 ± 12.2 歳であり、IBM の発症年齢は 57.3 ± 11.4 歳であった。SjS の発症が先行する症例は 8 例、同時が 6 例、IBM が先行するのは 1 例のみであった。SjS と IBM の発症までの期間は 3.18 ± 5.49 年であった。初発症状出現後、0-18 年後 (平均 6.30 ± 5.35 年後) で IBM の診断に至っていた。ほとんど全ての患者で大腿四頭筋に最も強い近位および遠位筋筋力低下を認め、嚥下障害は 5 例に見られた。顔面筋筋力低下は 3 例であり、筋痛は 6 例に認めた。CK 値は 12 例で上昇しており、うち 5 例は著明に上昇していた。1 例を除いて免疫治療を受けており、14 例は治療反応性を示した。抗 CD20 モノクローナル抗体 (リツキシマブ) が有効な症例もあった。高ガンマグロブリン血症は 4 例にみられた。補体レベルは 4 例で低下していた。抗 SS-A 抗体のみ陽性は 2 例であり、抗 SS-A および SS-B 抗体両者が陽性は 5 例、両抗体が陰性のものは 5 例であった。筋病理では 1 例を除いて全例に縁取り空胞を認め、筋内鞘への炎症細胞浸潤は全例にみられた。MHC class の高発現は 7 例に認め、フィラメント様の封入体は 6 例に観察された。

典型的な sIBM と比較して、SjS 合併 IBM では、1) 女性に好発し治療反応性が良好であること、2) ときに重症例が含まれること、3) 高ガンマグロブリン血症を伴う例があること、

4)巨舌や肥大型心筋症など非典型的症候を合併することなどが臨床的特徴と推測され、今後多施設での前向き調査が必要である。

E：結論

SjS 合併 IBM は、非合併 IBM と類似の臨床病理学的特徴を有するが、女性の頻度が高く、呼吸機能が低下する可能性が示された。これらの研究結果より、IBM と SjS には共通の病態機序が関与することが推測された。しかし一部には免疫治療に劇的な効果を発揮する SjS 合併 IBM 症例も経験することから、更なる症例の蓄積が必要である。

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

- 1) Yamashita S., Kimura E., Zhang Z., Tawara N., Hara K., Yoshimura A., Takashima H. & Ando Y. Muscle pathology of hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement with TFG Mutation. *Muscle Nerve*, 60, 739-744 (2019).
- 2) Zhang X., Yamashita S., Hara K., Doki T., Tawara N., Ikeda T., Misumi Y., Zhang Z., Matsuo Y., Nagai M., Kurashige T., Maruyama H., Ando Y. Mutant MATR3 mouse model to explain multisystem proteinopathy. *J. Pathol.*, 249, 182-192 (2019).
- 3) Doki T., Yamashita S., Wei FY., Hara K.,

Yamamoto T., Zhang Z., Zhang X., Tawara N., Hino H., Uyama E., Kurashige T., Maruyama H., Tomizawa K., Ando Y. Mitochondrial localization of PABPN1 in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Lab. Invest.*, 99, 1728-1740 (2019).

- 4) Takamiya M., Takahashi Y., Morimoto M., Morimoto N., Yamashita S., Abe K. Effect of intravenous immunoglobulin therapy on anti-NT5C1A antibody-positive inclusion body myositis after successful treatment of hepatitis C: A case report. *eNeurologicalSci.*, 16, 100204 (2019).
- 5) Yamashita S., Matsuo Y., Tawara N., Hara K., Yamamoto M., Nishikami T., Kawakami K., Zhang X., Zhang Z., Doki T., Ando Y. CYLD dysregulation in pathogenesis of sporadic inclusion body myositis. *Sci. Rep.*, 9, 11606 (2019).
- 6) Hanna MG., Badrising UA., Benveniste O., Lloyd TE., Needham M., Chinoy H., Aoki M., Machado PM., Liang C., Reardon KA., de Visser M., Ascherman DP., Barohn RJ., Dimachkie MM., Miller JAL., Kissel JT., Oskarsson B., Joyce NC., Van den Bergh P., Baets J., De Bleecker JL., Karam C., David WS., Mirabella M., Nations SP., Jung HH., Pegoraro E., Maggi L., Rodolico C., Filosto M., Shaibani AI., Sivakumar K., Goyal NA., Mori-Yoshimura M., Yamashita S., Suzuki N., Katsuno M., Murata K., Nodera H., Nishino I., Romano C., Williams VSL., Vissing J.,

- Auberson LZ., Wu M., de Vera A., Papanicolaou DA., Amato AA. & the RESILIENT Study Group. Safety and efficacy of intravenous bimagrumab in inclusion body myositis (RESILIENT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet Neurol.*, 18, 834-844 (2019).
- 7) Suzuki N., Mori-Yoshimura M., Yamashita S., Nakano S., Murata KY., Mori M., Inamori Y., Matsui N., Kimura E., Kusaka H., Kondo T., Ito H., Higuchi I., Hashiguchi A., Nodera H., Kaji R., Tateyama M., Izumi R., Ono H., Kato M., Warita H., Takahashi T., Nishino I., Aoki M. The updated retrospective questionnaire study of sporadic inclusion body myositis in Japan. *Orphanet J Rare Dis.*, 14, 155 (2019).
- 8) Yamashita S., Tawara N. Determination of cN1A autoantibodies by cell-based immunofluorescence cytochemistry. *Methods Mol. Biol.*, 1901, 89-94 (2019).
- 9) 山下賢, 青木正志 .Basic Neuroscience 神経病理 封入体筋炎は炎症か. In: 鈴木則宏, 編. Annual Review 神経 2019 . 東京: 中外医学社; 2019. p. 22-32.
- 10) 山下賢, 安東由喜雄 . 神経疾患に合併する誤嚥性肺炎の治療 . *Clinical Neuroscience* 37: 603-607, 2019.
- 11) 山下賢, 安東由喜雄 . 封入体筋炎と NT5C1A 抗体 . *脳神経内科* 91: 181-190, 2019.
- 2 : 学会発表
- 1) Yamashita S. Clinicopathological features of sporadic inclusion body myositis with anti-cytosolic 5'-nucleotidase 1A autoantibodies. 24th International Congress of the World Muscle Society, Oct 2, 2019, Tivoli Garden Concert Hall, Copenhagen, Denmark
- 2) Hara K., Yamashita S. Possible efficacy of rapamycin on myodegeneration in VCPDM mouse model. 24th International Congress of the World Muscle Society, Oct 3, 2019, Tivoli Garden Concert Hall, Copenhagen, Denmark
- 3) 山下賢. MATR3 変異を伴う MSP5 型の病態と治療戦略. 第 60 回日本神経学会総会, May 23, 2019, 大阪 (シンポジウム)
- 4) Yamashita S. Development and comparison of two possible mouse models of inclusion body myositis. 第 60 回日本神経学会総会, May 24, 2019, 大阪 (ポスター)
- 5) Hara K., Yamashita S. Rapamycin treatment reduced protein aggregates in the myofibers of the mutant MATR3 transgenic mice. 第 60 回日本神経学会総会, May 24, 2019, 大阪 (ポスター)
- 6) 山下賢. Remudy 登録項目案に基づいた当院眼咽頭型筋ジストロフィー症例の解析. 第 5 回日本筋学会学術集会, Aug 2, 2019, 東京 (ポスター)
- 7) 山下賢. 変性と炎症がクロストークする封入体筋炎の病態メカニズム. 第 31 回日本神経免疫学会学術集会, Sept 27, 2019, 千葉 (シンポジウム)
- 8) 山下賢. 声帯および咽頭麻痺を伴う遠位

型ミオパチーモデルマウスの病態解析と
治療法開発. 第 14 回筋ジストロフィー治
療研究合同発表会, Nov 2, 2019, 群馬草
津 (口演)

- 9) 山下賢. オートファジー促進薬を用いた
多系統蛋白質症治療の可能性. 第 37 回日
本神経治療学会学術集会, Nov 7, 2019, 横
浜 (口演)

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