

抗 SRP 抗体・抗 HMGCR 抗体陰性の 免疫介在性壊死性ミオパチーの臨床病理像の検討

班 員 清水潤¹⁾²⁾

共同研究者 鶴沼敦¹⁾，内尾直裕³⁾，久保田暁¹⁾，戸田達史¹⁾

研究要旨

免疫介在性壊死性ミオパチー (Immune-mediated necrotizing myopathy: IMNM) は抗 SRP 抗体および抗 HMGCR 抗体陽性例が主たる構成群とされるが，両抗体が陰性の症例 (seronegative IMNM) も IMNM の 3-4 割を占める．近年 IMNM の病態として，マクロオートファジーの関与が指摘されたが，seronegative IMNM における関与は不明であったため，検討を行った．

IMNM と非特異的筋炎 (non-specific myositis: NSM) に相当する 335 例の筋検体を用いた．IMNM は検討症例の 41% (138/335 例) で認め，seronegative IMNM は 42% (58/138 例) を占めた．抗 SRP・HMGCR 両抗体陰性群における IMNM 頻度は，抗 SRP・HMGCR 抗体陽性群 (それぞれ 86% (54/63 例) 63% (26/41 例) よりも有意に低かった ($p < 0.001$)．Seronegative IMNM の臨床像は，NSM の間に明らかな差異を認めなかった．

p62 染色性頻度については，seropositive IMNM の 92% に比べ，seronegative IMNM では 12% と有意に低く ($p < 0.001$)，p62 染色性は IMNM ではなく，抗 SRP/HMGCR 抗体陽性例に感度・特異度の高い所見であった．抗 RNP 抗体陽性筋炎について，p62 染色性頻度 (33% (6/18 例)) が抗 SRP/HMGCR 抗体陽性例よりは有意に低い ($p < 0.001$) ものの，その他の群よりは有意に高い ($p < 0.001$) ことを示した．抗 RNP 抗体陽性筋炎におけるオートファジーの関与を初めて示した．

Seronegative IMNM におけるオートファジーの関与は乏しく，壊死の機序が seropositive IMNM とは異なると思われる．オートファジーの観点からは，形態的分類よりも筋炎自己抗体の分類が病態により即している可能性を示した．この結果は今後の疾患概念の分類に寄与すると思われる．

研究目的

免疫介在性壊死性ミオパチー (Immune-mediated necrotizing myopathy: IMNM) は壊死・再生像に比して炎症細胞浸潤に乏しいという病理学的特徴により定義される筋炎の一群である．IMNM の病理基準は定まっておらず，病理学的特徴に乏しい非特異的筋炎 (non-specific myositis: NSM) との境界は不明瞭である．抗 SRP 抗体および抗 HMGCR 抗体陽性例 (seropositive IMNM) が主たる構成群とされるが，両抗体が陰性の症例 (seronegative IMNM) も IMNM の 3-4 割を占めるとされる．近年 IMNM の病態として，

マクロオートファジーの関与が p62 染色性などから指摘されたが，先行報告では病理基準や抗体毎の記載がなく，NSM での頻度や，seronegative IMNM における検討は不十分であった．そこで，seronegative IMNM の臨床病理像を明らかにしつつ，オートファジーの関与を明らかにすることを試みた．

研究方法

材料として，当科で筋病理診断を行い，生検時血清を用いて筋炎自己抗体を評価した，成人発症筋炎連続症例のうち，IMNM と NSM に相当する 335 例の筋検体を用いた．H&E 染

所属：1) 東京大学医学部附属病院脳神経内科，2) 東京工科大学医療保健学部理学療法学科，3) 三井記念病院神経内科

色で壊死・再生変化と炎症細胞浸潤を半定量的に評価し、それぞれ中等度以上・中等度以下の症例を IMNM とした。非壊死筋線維の細胞質に顆粒状染色性が 3 本以上の筋線維に認められる場合を「p62 染色性陽性」とした。これらの臨床検査所見（臨床像，筋炎自己抗体，p62 染色性）を検討した。

臨床像および病理学的所見の 2 群間比較について、定性データの検討には Fisher 正確検定、定量データの検討には Wilcoxon 検定を行った。有意水準が 0.05 未満の場合に、統計学的有意差ありと判定した。すべての統計解析は、統計分析ソフト R (3.6.1)を用いた。

研究結果

IMNM は検討症例の 41% (138/335 例)で認めた。Seronegative IMNM は 42% (58/138 例)を占めた。58 例中のうち筋炎自己抗体が判明した例数 (2 例以上)と IMNM 頻度は ARS 15%(10/68 例)，AMA 35% (14/40 例)，RNP 32% (6/19 例)，Ku 38% (6/16 例)，SS-A 43% (3/7 例)であった。抗 SRP・HMGCRCR 両抗体陰性群における IMNM 頻度は、抗 SRP・HMGCRCR 抗体陽性群 (それぞれ 86% (54/63 例)，63% (26/41 例)) よりも有意に低かった ($p<0.001$)。また、seronegative IMNM では seropositive IMNM と比べ、血清 CK 値が有意に低かった。一方、形態学的に分類した seronegative IMNM の臨床像は、NSM の間に明らかな差異を認めなかった。

p62 染色性頻度については、seropositive IMNM の 92%に比べ、seronegative IMNM では 12%と有意に低かった ($p<0.001$)。SRP・HMGCRCR 陽性では病理変化が軽度でも p62 は

高頻度で陽性であったが、その一方で SRP・HMGCRCR 陰性では病理所見が高度でも p62 は多くが陰性であった。p62 染色性は IMNM ではなく、抗 SRP/HMGCRCR 抗体陽性例に感度・特異度の高い所見であることがわかった。

抗 RNP 抗体陽性筋炎について、p62 染色性頻度 (33% (6/18 例)) が抗 SRP/HMGCRCR 抗体陽性例よりは有意に低い ($p<0.001$) もの、その他の群よりは有意に高い ($p<0.001$) ことを示した。

結論

形態学的に定義した seronegative IMNM の臨床像は、seronegative NSM との間に明らかな差を認めなかった。Seronegative IMNM におけるオートファジーの関与は乏しく、壊死の機序が seropositive IMNM とは異なると思われた。形態学的に seronegative IMNM を抽出する意義は本検討では見いだせなかった。

その一方で、抗 RNP 抗体陽性筋炎におけるオートファジーの関与を初めて示した。

オートファジーの観点からは、形態的分類よりも筋炎自己抗体の分類が病態により即している可能性を示した。この結果は今後の疾患概念の分類に寄与すると思われる。

健康危険情報 なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし