

＜シンポジウム 12—3＞筋炎研究最近の進歩

封入体筋炎の病態と頻度

鈴木 直輝¹⁾ 豎山 真規¹⁾ 割田 仁¹⁾
井泉瑠美子¹⁾ 西野 一三²⁾ 青木 正志¹⁾

(臨床神経 2011;51:964-966)

Key words : 封入体筋炎, 発症率, 筋病理, 縁取り空胞, 炎症細胞

封入体筋炎 (Sporadic Inclusion Body Myositis : 以下 sIBM) 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ともなう難治性・進行性筋疾患であり, 時に筋萎縮性側索硬化症 (ALS) と鑑別困難なばあいもある難病である¹⁾. 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, 有効な治療法は無い. 縁取り空胞にはアミロイド蛋白の蓄積がみられることからアルツハイマー病との相同性が注目されており, 炎症・変性の両方の側面を持つ興味深い病態であると考えられる. 加齢や遺伝的背景などが病態仮説として想定されているが結論は出ていない. 欧米では高齢者の筋疾患の中で最多とされるが, これまで日本での有病率や臨床的特徴は検討されたことがなかった. また日本語の診断基準も策定されていなかった.

方法と結果

1975年に Bohan と Peter は炎症性筋疾患の診断基準^{2,3)}を提唱したが, 当時は sIBM という概念が十分に確立されていなかった. その後, sIBM の診断基準は 1995年に Griggs⁴⁾が提唱したり, 2007年の Needham^ら⁵⁾の診断基準がもちいられているが病理学的に PM 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. また感度・特異度ともに良好な診断マーカーは確立されていない. 難治性疾患克服研究事業の IBM 研究班の協力施設で臨床経過の詳細な情報がえられた sIBM 121 症例の臨床的特徴を解析し, 国内外の文献検索とその検討をおこないつつ日本語での診断基準を作成した (Table 1). 欧米で取り入れられている免疫染色や電顕所見に関しては縁取り空胞の持つ意義と同様と考え, 診断基準に組み込まず煩雑さを避けた. sIBM の診断には時間経過が重要な要素であり, 病期の進行や筋生検部位により所見がことなることはしばしば経験する. 緩徐進行性・非対称性・大腿四頭筋や手首・手指屈筋の脱力と萎縮が 50 歳以上の患者でみられたばあいには病理学的に確認できなくとも sIBM の可能性が高いと考えるべきである. 今後, 病態解明の進展にともない疾患

マーカーが確立されることが望ましい.

さらに IBM 研究班では国立精神・神経医療研究センターの筋病理診断症例の中の多発筋炎 (PM) の症例数と比較し sIBM の有病率を推定した⁶⁾. 1990 年からの 9 年間では sIBM と PM は各 8 例と 151 例, 1999 年からの 9 年間では各 69 例と 165 例であった (Fig. 1). PM の特定疾患受給者数が約 3,000 人と一定であることから, sIBM の日本での有病率は 2000 年代で 100 万人当たり 9.83 人と推定された. 1990 年代の推定 1.28 人と比較して増加していた. この推定方法には診断難度が高い症例が集まってきている NCNP の患者背景, 日本社会の高齢化, sIBM の疾患認知度の向上などの影響があるものの, 昭和初期生まれの年代以降は増加が顕著なことから, 生活様式の欧米化なども関わっていると考えられる. 一方, 神経内科専門医へのアンケート調査による推定新規診断数は 2005 年からの 5 年間で 1,047 名と算定された. 臨床的・病理学的に sIBM 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, 初発症状は階段上りの困難さなど下肢近位筋脱力の症状が 74% を占めた. 嚥下障害は 23% にみられた. CK 値は 511.2 ± 368.1 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 カ月かかっている. さらに sIBM 患者に自己記入・郵送してもらう形で患者アンケートをおこない自然歴を解析した. 67 名 (男 49 名, 女 18 名) から回答をえた. 平均年齢は 73 歳, 発症から平均 8.7 年経過時点での回答だった. 各症状の出現時期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, ベットボルの開栓不能が 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おこなううえで重要なマイルストーンとなりうる.

結 論

希少疾病の頻度を調査することは困難であるが病理診断数および神経内科専門医アンケートにより日本での sIBM 患者数は 1,000 名前後と推定される. 日本人の sIBM 患者は増加傾向にあり, 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

¹⁾ 東北大学大学院医学系研究科神経内科 [〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1]

²⁾ 国立精神・神経医療研究センター疾病研究第一部

(受付日: 2011 年 5 月 19 日)

Table 1 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

- 他の部位に比して大腿四頭筋または手指屈筋（とくに深指屈筋）が侵される進行性の筋力低下および筋萎縮
- 筋力低下は数カ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。
- 発症年齢は40歳以上
- 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)

- 嚥下障害がみられる
- 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ともっており、かつ以下の所見をみとめる

- 緑取り空胞をともなう筋線維
- 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 classI発現
- 筋線維内のユビ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16~20nm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

- 緑取り空胞をともなう筋疾患* (眼咽頭型筋ジストロフィー・緑取り空胞をともなう遠位型ミオパチー・多発筋炎をふくむ)
- 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 (FHLL, Desmin, Filamin-C, Myotilin, BAG3, ZASP, Plectin 変異例) や Becker 型筋ジストロフィーも緑取り空胞が出現しうるので鑑別として念頭に入れる。とく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 のすべてを満たすもの

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)

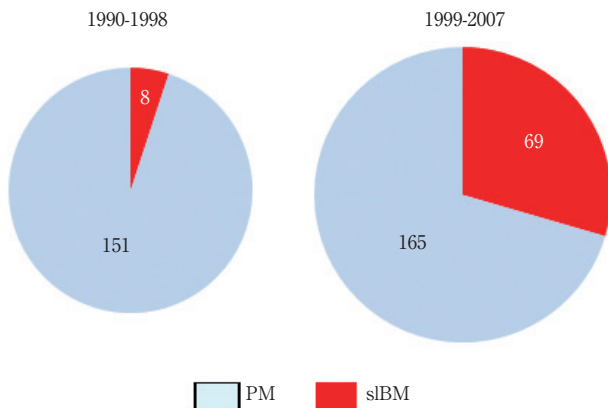


Fig. 1 The number of sIBM and PM patients diagnosed in the National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP). Data are presented as the total of each 9 years. (modified from reference 6)

査が必須である。

謝辞：筋病理の解析をおこなっていただいている安藤里紗さん、鳥倉奈緒子さん、アンケートの集計をおこなっていただいた新

井法子さん、吉田美智子さん、厚生労働省難治性疾患克服研究事業 IBM 研究班の活動でご協力いただいた先生方に深謝いたします。

文 献

- Amato AA, Barohn RJ. Inclusion body myositis: old and new concepts. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009;80:1186-1193.
- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). N Engl J Med 1975;292:403-407.
- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). N Engl J Med 1975;292:344-347.
- Griggs RC, Askanas V, DiMauro S, et al. Inclusion body myositis and myopathies. Ann Neurol 1995;38:705-713.
- Needham M, Mastaglia FL. Inclusion body myositis: current pathogenetic concepts and diagnostic and therapeutic approaches. Lancet Neurol 2007;6:620-631.
- Suzuki N, Aoki M, Mori-Yoshimura M, et al. Increase in number of sporadic inclusion body myositis (sIBM) in Japan. J Neurol 2011 in press.

Abstract**Pathomechanism and prevalence of sporadic inclusion body myositis (sIBM)**

Naoki Suzuki, M.D.¹⁾, Maki Tateyama, M.D.¹⁾, Hitoshi Warita, M.D.¹⁾,
Rumiko Izumi, M.D.¹⁾, Ichizo Nishino, M.D.²⁾ and Masashi Aoki, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Tohoku University School of Medicine

²⁾Department of Neuromuscular Research, National Institute of Neuroscience,
National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP)

Sporadic inclusion body myositis (sIBM) is an intractable and progressive skeletal muscle disease of unknown cause and without effective treatment. The etiology of sIBM is still unknown, however genetic factors, aging, life styles, environmental factors may be involved. sIBM is generally refractory to current therapy, such as steroid or immunosuppressants. To elucidate the pathomechanism of sIBM is the most important way to make therapeutic approach. In this review we estimated the prevalence of sIBM in Japan and discuss the pathomechanism of sIBM.

(Clin Neurol 2011;51:964-966)

Key words: sporadic inclusion body myositis (sIBM), prevalence, muscle pathology, rimmed vacuole, inflammation
