

封入体筋炎 診療の手引き

2023年 改訂版

編集

難治性疾患等政策研究事業
希少難治性筋疾患に関する調査研究 班
封入体筋炎 分科会

協力

一般社団法人 日本神経学会



難治性疾患等政策研究事業 希少難治性筋疾患に関する調査研究 班 封入体筋炎 分科会
封入体筋炎・診療の手引き 作成委員会

委員長

厚生労働科学研究費 難治性疾患等政策研究事業

「希少難治性筋疾患に関する調査研究」班 研究代表者

東北大学大学院医学系研究科神経内科学講座 青木 正志

委員

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神経内科・老年病学 橋口 昭大

NHO 宇多野病院 梶 龍兒

国際医療福祉大学 成田病院 脳神経内科 山下 賢

和歌山県立医科大学神経内科 村田 顕也

国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科 森 まどか

国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第一部 西野 一三

編集協力者

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 樋口 逸郎

前・関西医科大学 神経内科 日下 博文

前・大阪市立総合医療センター 神経内科 中野 智

徳島大学大学院臨床神経科学分野（脳神経内科） 和泉 唯信

天理よろづ相談所病院 脳神経内科 野寺 裕之

徳島大学大学院臨床神経科学分野（脳神経内科） 松井 尚子

徳島大学病院 脳神経内科 山崎 博輝

東北大学病院 脳神経内科 井泉 瑠美子

東北大学病院 脳神経内科 鈴木 直輝

* 開示すべき利益相反は存在しない

イラスト提供：<https://illust-ryokka.jp/>

目次

1. 疾患概要

2. 疫学・経過・予後

CQ 封入体筋炎はどのくらいの患者数がありますか？

CQ 封入体筋炎の経過・予後を教えてください

3. 病因・病態

CQ 封入体筋炎の病態はどのようなものが想定されていますか？

4. 診察・電気生理

CQ 封入体筋炎の診断に有用な診察・検査所見は何ですか？

5. 病理・血清マーカー

CQ 封入体筋炎の病理・血清バイオマーカーについて教えてください。

6. リハビリテーション四肢・嚥下

CQ 嚥下障害にはどのような対応が可能でしょうか。

CQ 封入体筋炎ではどのようなリハビリテーションが適切でしょうか。

7. 治療

CQ 封入体筋炎の治療開発について教えてください。

8. 結語

9. 付記：厚生労働省指定難病 疾患概要・診断基準・重症度分類

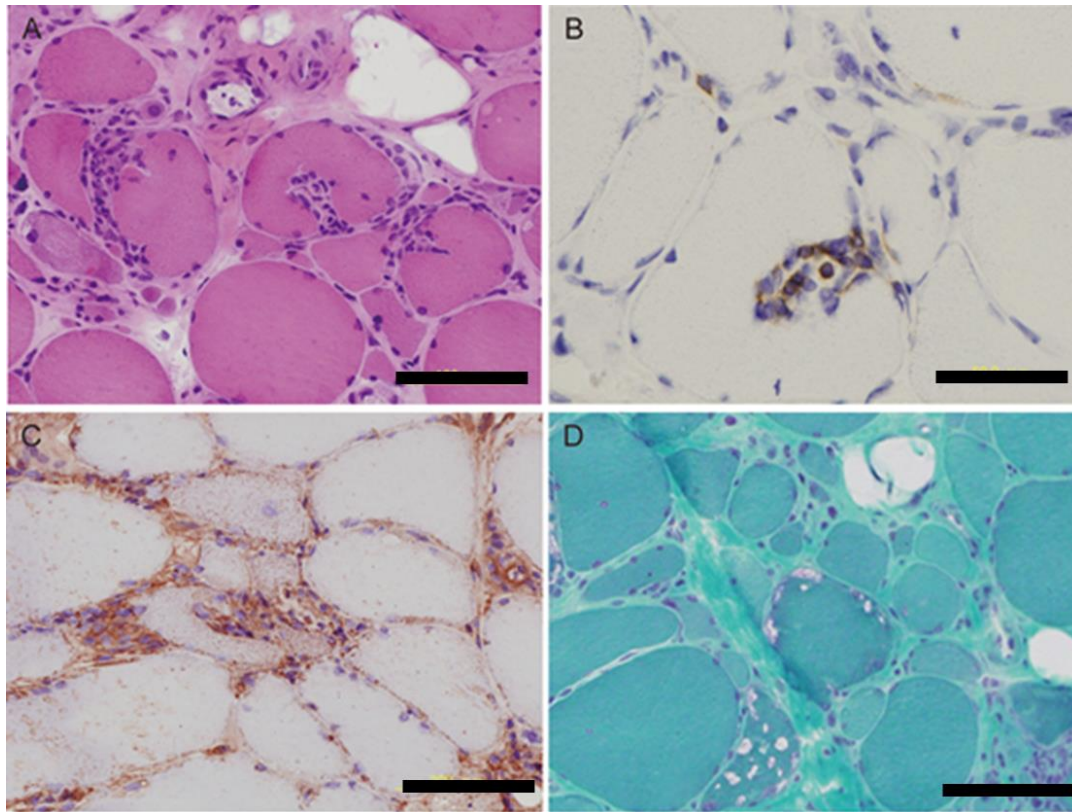


1. 疾患概要

封入体筋炎 (Sporadic Inclusion Body Myositis)は主に 50 歳以上で発症する慢性進行性の筋疾患である¹⁻³。左右非対称の筋力低下と筋萎縮が大腿四頭筋や手指・手首屈筋に見られる。骨格筋には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伴う。免疫学的治療に反応せず、かえって増悪することもある。診断には筋病理が重要であり、炎症の要素を反映して筋内鞘への単核球浸潤を伴っている。特徴的な所見として縁取り空胞を伴う筋線維、非壊死線維や筋内鞘への単核球の侵入や単核球による包囲が見られる(図1)。免疫染色では非壊死線維への単核細胞(主に CD8 陽性 T 細胞)の浸潤や形態学的に正常な筋線維における主要組織適合抗原(MHC)クラス I の発現が観察される。また疾患の特徴である封入体内部にはユビキチン、アミロイドβ(Aβ)、エメリン、ラミン A/C、valocin-containing protein (VCP)、ヒストン、43 kDa TAR DNA binding protein (TDP-43)、p62 などの多様な蛋白の存在が報告されている。これらの所見はアルツハイマー病や筋萎縮性側索硬化症(ALS)などの神経変性疾患との類似性が議論されるところであるが、その病的意義はまだ定まっていない。近年患者数が増えており^{4,5}、脳神経内科・整形外科・老年内科等で遭遇する機会が多くなっている。

本診療の手引きは 2017 年に初版が発行されたが、以降、封入体筋炎についての新たな知見が蓄積されてきている。すなわち日本人における自然歴が明らかとなり⁶、予後に直結する嚥下機能に関する輪状咽頭筋圧痕像についての知識が深まり⁷、cytosolic 5'-nucleotidase 1A (cN1A: NT5C1A) 抗体についての臨床的意義が検討されてきた⁸。治療開発としては bimagrumab の臨床試験が行われ^{9,10}、ロボットスーツの本疾患への適応が認められ¹¹、シロリムス(別名ラパマイシン)など新たな臨床試験の試みが開始されようとしている¹²。2022 年現在、未だ治療法が確立されていない封入体筋炎に関して、最新の知識を求める声は高まってきている。クリニカルクエスチョン(CQ)に回答する形で、臨床現場での対応を踏まえて診療の手引きとして記載する。

図1 封入体筋炎の代表的病理像



(A) ヘマトキシリン・エオジン染色、筋内鞘への単核球浸潤、非壊死線維への単核球の侵入や単核球による包囲が見られる。(B) CD8 免疫染色、非壊死線維への単核細胞浸潤は主に CD8 陽性 T 細胞である。(C) 主要組織適合抗原 (MHC) クラス I 染色、形態学的に比較的保たれている筋線維における MHC class I 発現亢進。(D) ゴモリトリクローム変法染色、縁取り空胞を伴う筋線維。Scale bars= 100 μm (A)、50 μm (B)、200 μm (C)、100 μm (D)

2. 疫学・経過・予後

CQ 封入体筋炎はどのくらいの患者数がありますか？

2020 年度末における封入体筋炎の指定難病受給者数は全国で 690 人である。2012 年に報告された厚生労働省難治性疾患政策研究事業「希少難治性筋疾患」班(研究代表者：青木正志)の調査では、日本には 1,000-1,500 人の封入体筋炎患者がいると推定された⁴。この数字から得られる推定有病率は約 8.3-12.5 人/100 万人となる。しかし、これは多発筋炎を比較対象として推定された患者数であり、病理学的に多発筋炎と解釈される症例が少なくなった現状を考慮すると推定患者数はもっと多いと考えられる。一方、海外における有病率は 24.8-45.6 人/100 万人と報告されている¹³。2016 年から 2021 年の間に国立精神・神経医療研究センターにおける筋病理件数、そのうちの炎症性筋疾患、封入体筋炎と診断のついた割合から推定される患者数はおよそ 3,700 人程度と考えられる（貴重なデータは同センター西野一三先生のご厚意による）。この数字から得られる推定有病率は 30.8 人/100 万人となり、海外における有病率とほぼ同等と考えることができる。

CQ 封入体筋炎の経過・予後を教えてください

研究班の協力施設の 146 症例の検討によれば男女比は 1.2:1 と男性の割合が若干高く、初発年齢は平均 64.4 歳であった。さらに封入体筋炎患者アンケートをおこない自然歴を解析したところ、67 名（男 49 名、女 18 名）から回答を得た。発症から平均 8.7 年経過時点での回答であり、各症状の出現時期はしゃがみ立ち不能が発症後 4.6 年、ペットボトルの開栓不能が 6.6 年、洗顔不能が 7.2 年、車椅子が 7.3 年、電動車椅子が 13.7 年であった¹⁴。封入体筋炎が平均余命に影響を与えるという明確な証拠はないが、進行する筋力低下による歩行障害と嚥下障害が主な障害として重要である。オランダにおける 64 例の封入体筋炎患者の 12 年間の経過観察による研究では、筋力低下は下肢に著明で筋力合計点数は年間 3.5-5.4%低下したが、一般集団と比較して平均余命に有意差はないと報告されている¹⁵。イギリスとフランスの封入体筋炎患者 136 例の長期経過観察によると発症からの経過期間の中央値 14 年間で 75%の患者が歩行障害を来し、37%が車いすになった。観察期間中、40%の患者に嚥下障害が認められた。この報告でも一般集団と比較して平均余命に有意差はなかったが、60 歳以降に発症した患者は 60 歳以前に発症した患者に比べて死亡リスクが高かった¹⁶。

3. 病因・病態

CQ 封入体筋炎の病態はどのようなものが想定されていますか？

封入体筋炎の病態機序は不明である。筋病理学的に観察される縁取り空胞が蛋白分解経路の異常など変性の関与を、また細胞浸潤が炎症の関与を想起させるものの、変性と炎症のどちらが一次的でどちらが副次的なのかも明らかになっていない。変性の機序の証拠としてはヒト筋生検の免疫染色で A β 蛋白が縁取り空胞内に沈着していることや、アミロイド β 前駆蛋白 (β -APP) を筋特異的に過剰発現させたモデルマウスでは筋変性や封入体の形成が見られることが挙げられるが、多発筋炎や皮膚筋炎の患者生検筋でも β -APP が沈着していることから疾患特異性は高くないと考えられる。筋線維の恒常性の維持は蛋白合成と分解の微妙なバランスの上に成り立っていると想像され、蛋白分解系が破綻し異常蛋白が蓄積するという病態機序も考えられる¹⁷。

封入体筋炎の骨格筋の封入体には家族性 ALS の原因遺伝子産物である TDP-43 および FUS 蛋白が蓄積する。TDP-43 陽性線維は、封入体筋炎患者の生検筋線維の 66~80%に検出される¹⁸⁻²⁰。このような TDP-43 の局在異常は封入体筋炎患者由来の運動負荷培養筋管細胞でも観察される²¹。RNA 結合蛋白である TDP-43 はスプライシング制御の役割も担っており、TDP-43 機能低下による標的蛋白の機能異常という病態も検討が待たれる^{22, 23}。

VCP、hnRNPA1 および A2B1 遺伝子の異常は封入体を伴うミオパチーに加えて ALS や前頭側頭型認知症(FTD)、骨 Paget 病も合併することが知られ、これらの疾患スペクトラムを多系統蛋白質症 (Multisystem proteinopathy; MSP) という概念で捉える動きがある²⁴。筋病理学的な類似点があることから病態が封入体筋炎とある程度共通している可能性が推察される。

病理学的所見の中でミトコンドリア病態も以前から注目されてきたが、COX 染色陰性線維と非壊死線維に侵入した T リンパ球数との強い相関を指摘した報告などもあり、自己免疫病態に由来したミトコンドリア機能異常という病態仮説が提唱されてきている²⁵。自己免疫性病態とミトコンドリア機能異常や凝集体形成がどのようにつながるか、どちらが先か、など病態に関する検討は今後の大きな課題である²⁶。

近年、Killer cell lectin-like receptor G1 (KLRG1) や CD57 を発現する高分化細胞傷害性 CD8⁺T 細胞が封入体筋炎患者の血液中や筋組織に増加していることが報告されている²⁷。CD57 は慢性的な抗原暴露と T 細胞攻撃性のマーカーとなる。58%の封入体筋炎患者で「6 カ月以上持続する末梢血顆粒リンパ球増殖症」と定義される T 細胞性大顆粒リンパ球性白血病 (T-cell large granular lymphocytic leukemia; T-LGLL) の診断基準を満たす末梢血 CD8⁺CD57⁺大顆粒リンパ球の増加が認められ²⁸、封入体筋炎は高分化 CD8⁺T 細胞クローンで構成されるリンパ球増殖性疾患としての側面を持つ。末梢血 CD4⁺/CD8⁺細胞比は封入体筋炎群で有意に低く、CD3⁺細胞

全体での KLRG1 の発現率は有意に高い。CD8+T 細胞分化と共に KLRG1 発現は増加し、エフェクターメモリーT 細胞やNK 細胞マーカーCD56 を共発現する T 細胞で最も多くなる。KLRG1+細胞はNK 細胞に似た攻撃性を持ちステロイドに抵抗性であり、KLRG1 は封入体筋炎での新たなバイオマーカーや免疫学的治療の標的となりうる²⁷。

一方、動物モデルではあるが封入体筋炎患者由来骨格筋を移植した xenograft モデルの報告がなされている。T 細胞の除去を行うと KLRG1 細胞は減少するものの縁取り空胞の存在量は変わらなかった。変性と炎症とどちらが一次的で治療標的とすべき病態なのかの決着はまだついていない²³。

封入体筋炎の骨格筋を用いた遺伝子発現解析により病態に関連する遺伝子を抽出する試みも成されている。Guanylate-binding protein (GBP) ファミリーは 1、2、5 が発現亢進しており、感染防御機構の異常が示唆される²⁹。Cadherin-1 の発現上昇と TARDBP 発現量の相関を指摘する報告もあり³⁰、封入体筋炎の病態がさらに明らかになることが期待される。ゲノムワイド関連解析では APOE や TOMM40 遺伝子が海外でみいだされており³¹、また日本からは HLA-DRB1 との関連を指摘する報告がなされている³²。



4. 診察・電気生理

CQ 封入体筋炎の診断に有用な診察・検査所見は何ですか？

診察所見

前腕屈筋群や大腿四頭筋の筋力低下と筋萎縮を特徴とし、左右非対称となることもある。発症年齢は通常 50 歳以上とされているが、30 歳頃より気づかれないうちに発症していることもある¹。典型的には、大腿四頭筋の筋力低下により、階段の昇降や、しゃがみこんだ姿勢からの立ちあがり困難となり、転倒しやすくなる。前腕の手指屈筋群のなかでも、深指屈筋が障害されやすく、ゴルフクラブを強く握れない、ペットボトルの蓋の開閉が困難であるなど、日常生活動作の障害具合から病変部位の予測をすることが可能である。肘・手首関節・手指の進展、足関節の背屈、頸部屈曲にも支障をきたすことがある。顔面筋の障害や嚥下障害がみられることもあるが、亜急性の炎症性筋疾患と異なり筋痛を伴うことは稀である^{2,33}。中高年の疾患であるが認知機能低下は一般的には認めない。ALS やその他の遠位型ミオパチーの鑑別点として、母指球筋や第一背側骨間筋などの手内筋が障害されない、浅指屈筋よりも深指屈筋の障害が目立つ、などの診察所見があげられる。

検査所見

血清のクレアチンキナーゼ（CK）値が上昇するが、正常上限の 10 倍を越えないことが多い²。抗 Jo-1 抗体などの一般的な筋炎特異的抗体は陰性である。多発筋炎や皮膚筋炎などと異なり肺病変、悪性腫瘍の発生頻度の上昇は指摘されていない。針筋電図では筋原性変化（低振幅・多相性の運動単位電位、早期動員）に加え、線維自発電位（fibrillation potential）や陽性鋭波（positive sharp wave）などの自発放電がみられることが多く、複合反復放電（complex repetitive discharges）を認めることもある。神経原性変化と混同しうる線維束自発電位（fasciculation potential）、高振幅・多相性の運動単位電位もしばしば観察され、ALS と誤診されうるので注意が必要である^{34,35}。深指屈筋の針筋電図所見が ALS との鑑別に有用であったとする報告もあり、被験筋に追加することが望ましい³⁵。また、骨格筋 CT や MRI も他疾患との鑑別に有用とされており、封入体筋炎では前腕屈筋群、大腿四頭筋、腓腹筋に異常が認められることが多い³⁶。その他、筋超音波を用いた検討では、深指屈筋と尺側手根屈筋のエコー輝度の明暗差、腓腹筋とヒラメ筋のエコー輝度の明暗差（いずれも前者でよりエコー輝度が高く描出される）が封入体筋炎の補助診断として有用であることが報告されている^{37,38}。その後、多数例の検証により、深指屈筋、腓腹筋、大腿直筋の検査が封入体筋炎と多発筋炎、皮膚筋炎、健常者を分類するうえで有用であることが報告された³⁹。

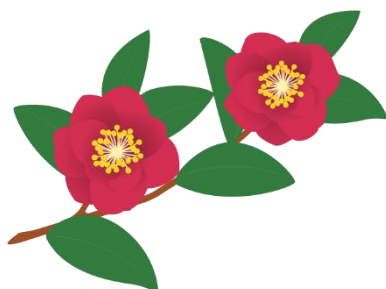
ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1)や C 型肝炎ウイルス (HCV) 陽性例も前述の研究班の調査では 20%にみられ、これらのウイルス感染と封入体筋炎発症との関連が示唆される⁴。HTLV-1 陽性の封入体筋炎 11 例のうち 2 例において突然死を認めたとの報告もあり、合併症として肥大型心筋症をきたす可能性が指摘されている⁴⁰。

診断基準

1975 年に Bohan と Peter は炎症性筋疾患の診断基準を提唱したが、当時は封入体筋炎という概念が十分に確立されていなかった。1995 年に Griggs らにより封入体筋炎の診断基準が提唱され、2007 年の Needham らの診断基準とともに国際的に広く用いられている^{2,34}。前述の難治性疾患克服研究事業（現・政策研究事業）の封入体筋炎研究班では全国の後向き調査を元に、国内外の文献を検討し診断基準を見直した（付記参照）。臨床的特徴として、a. 他の部位に比して大腿四頭筋または手指屈筋（特に前腕の深指屈筋）が侵される進行性の筋力低下および筋萎縮、b. 筋力低下は数ヶ月以上の経過で緩徐に進行するとし、多くは発症後 5 年前後で日常生活に支障をきたすことを勧告した。また遺伝子異常を伴う筋疾患を除外するために、c. 発症年齢は 40 歳以上であるとした。また慢性の経過を反映し、d. 安静時の血清 CK 値は 2,000 IU/L を越えない、とした。さらに診断には筋生検が必須であるとし、筋内鞘への単核球浸潤を伴っており、かつ a. 縁取り空胞を伴う筋線維、b. 非壊死線維への単核球の侵入や単核球による包囲が見られるものとした。これらの臨床的特徴・病理所見の 6 項目全てが見られる場合を Definite、臨床的特徴が見られるが、病理所見のいずれかを欠く場合を Probable、病理所見が伴わないものを Possible、とした。封入体筋炎の診断の際には臨床経過が重要な要素であり、中高齢の慢性進行性の筋疾患では常に念頭に置くべきである。また封入体筋炎症例の一部は病期が早いことにより、また不適切な筋生検採取部位などによって特徴的な封入体を確認することができず診断確定に至らない場合があると考えられる。

一方、欧米でも診断基準の見直しが行われ、Lloyd らは過去に発表された 24 の診断カテゴリーを評価し、その中では 2011 年のヨーロッパ神経筋センターの Probable の基準が最も感度が高いとした。また“data-derived diagnostic criteria”という診断基準を提唱し、1. 手指の屈曲か大腿四頭筋の筋力低下、2. 筋内鞘への炎症細胞浸潤、3. 非壊死線維への炎症細胞浸潤もしくは縁取り空胞の 3 つの要素によって構成され、3 つの要素がそろえば感度 90%、特異度 96%であるとした⁴¹。今後、これらの診断基準とのすり合わせや感度特異度の評価が必要となってくると考えられる。

診断の難しさや受診の遅れなどから発症から5年以上診断が見つからない例も多い。炎症性筋疾患に分類される多発筋炎と鑑別が難しいこともある。サンプリングエラーのため病理学的な確認が難しいこともある。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歳以上の患者で見られた場合には病理学的に確認できなくとも封入体筋炎の可能性が高い。封入体筋炎の診断の際には時間経過が重要な要素であり、病状の進行や筋生検部位により所見が異なることはしばしば経験するが、中高齢の慢性進行性の筋疾患では常に念頭に置くべき疾患である。今後、診断や進行予測のバイオマーカーの確立が期待される。



5. 病理・血清マーカー

CQ：封入体筋炎の病理・血清バイオマーカーについて教えてください。

前述のように、封入体筋炎の診断において筋病理所見はきわめて重要である。本症の筋病理学的特徴として、筋線維の大小不同に加えて炎症所見と筋変性所見の混在が挙げられる。炎症所見として、筋線維の壊死・再生像と筋内鞘への単核球浸潤が特徴的であり、非壊死線維への単核球の侵入や単核球による包囲像がみられる(図 1A)。炎症細胞の主体は CD8 陽性の細胞障害性 T 細胞であり(図 1B)、MHC クラス I を発現する非壊死線維周囲への浸潤像が認められる(図 1C)。一方、筋変性所見の一つとしてゴモリトリクローム変法にて赤染する顆粒で縁取られる縁取り空胞 (rimmed vacuole; RV) を伴う筋線維がみられる(図 1D)。この縁取り空胞の内部や近傍には、ユビキチンや $\alpha\beta$ 蛋白の沈着がみられることがあるが、その頻度は必ずしも高くない⁴²。RNA 結合蛋白である TDP-43 や選択的オートファジーにおけるアダプター蛋白である p62 は、高頻度に筋線維内に凝集体を形成することから^{18, 20}、病理学的指標であるとともに病態解明に重要な示唆をもたらすと考えられる。

封入体筋炎の早期診断と治療効果判定のために、血清マーカーの開発はきわめて重要である。2013 年に本患者血漿中に cN1A を標的とする自己抗体の存在が報告された^{43, 44}。その後、種々の手法による本抗体の検出が報告されたが、もっとも標準的な enzyme-linked immuno-sorbent assay (ELISA) 法による解析では感度は 33-76% にとどまるものの、特異度は 87-100% と高く⁴⁵、診断への有用性が期待されている。一方で、同抗体は筋症状を有さないシェーグレン症候群や全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎、免疫介在性壊死性ミオパチー、若年性筋炎においても検出されることがあり^{46, 47}、現時点では結果の解釈に慎重であるべきである。

本抗体陽性患者の臨床的特徴として、陽性患者では球麻痺や顔面筋障害、呼吸筋障害などの運動機能障害がより強く⁴⁸、生存期間の短縮が報告されているが⁴⁹、一方でこれらの関連性を否定する報告もある⁵⁰。また筋病理学的解析では、シトクロムオキシダーゼ (COX) 欠損線維の頻度が高いことや⁴⁹、タイプ II 線維優位の筋萎縮が顕著であることが示されている⁸。

近年、CD8 陽性 CD57 陽性リンパ球が封入体筋炎患者血中に高頻度に見出され、さらにこれらの細胞の血中の増殖度は骨格筋内での同細胞の浸潤度や筋力低下の進行度と相関があることが示された²⁸。CD8 陽性 T リンパ球はさらにナイーブ T 細胞と 3 つのメモリー T 細胞、すなわちセントラルメモリー T 細胞、エフェクターメモリー T 細胞 (effector memory T cell: TEM)、CD45RA 陽性の最終分化型 TEM (TEMRA) に分類されるが、とくに封入体筋炎の病態で主要な役割を果たしているのは KLRG1 が陽性となる高分化細胞障害性 TEMRA であると報告され²⁷、インターフェロン γ の分泌を介して強い細胞毒性と種々の免疫抑制薬に対する抵抗性を示す可能性が推測されるとともに、バイオマーカーとしての意義が注目される。



6. 嚥下障害とリハビリテーション

CQ：嚥下障害にはどのような対応が可能でしょうか。

封入体筋炎では嚥下障害を併発することが多い。Lotz らは、約 10%の症例が、嚥下障害が初発症状であり、病状の進行とともに 40%の症例で嚥下障害が出現すると報告している⁵¹。本症における嚥下障害の原因は他の炎症性筋疾患同様に①咽頭収縮筋の筋力低下②輪状咽頭筋の開大障害③舌骨挙上障害が推定されている^{52, 53}。嚥下障害を訴える症例の嚥下造影 (VF) 検討にて、下咽頭収縮筋の拡大不全を示す cephalad prominence や輪状咽頭筋を含んだ上食道括約筋 (UES) の拡大不全を示す pharyngeal muscle propulsion (輪状咽頭筋圧痕像: cricopharyngeal bar) が高率に認められる⁵³。また、嚥下障害の自覚がない症例でも、中咽頭や下咽頭の収縮力の低下と UES の開大障害が嚥下内圧測定にて確認されている⁵³。封入体筋炎では、臨床経過が長期に及ぶため咽頭収縮筋や輪状咽頭筋の筋変性や萎縮が高度である。嚥下の咽頭期に食道入口部が開かず、食塊の通過が悪い状態は、輪状咽頭筋嚥下困難症と総称されている。嚥下障害が進行すると、摂食量が減少し、全身の筋量低下や体重減少に加え、誤嚥性肺炎を併発しやすくなる。進行性の嚥下障害を有する症例は、非進行性の症例に比べて機能予後や生命予後が悪いとの報告もあり⁵⁴、治療介入が必要である。

1. IVIg 療法

Cherin らは、封入体筋炎 4 例に免疫グロブリン大量静注 (IVIg) 療法 (2g/kg/月) を 6-8 ヶ月施行し、嚥下障害が改善したと報告している⁵⁵。その後の同様の検討でも、IVIg 療法の効果は短期的であるとの報告も多いが、オーストラリアでは、急速進行性または、高度な嚥下障害の症例では、2012 年以來 IVIg 療法が認められている⁵⁶。

2. バルーン拡張法

封入体筋炎患者にバルーンカテーテルによる輪状咽頭部拡張法 (バルーン拡張法) を施行しその有効性を評価した報告がある⁵⁷。対象は、嚥下障害を自覚する封入体筋炎患者 3 名、平均年齢 78.3 歳だった。12Fr の膀胱留置用バルーンカテーテルを透視下で経口的に挿入した。食道入口部を越えた部位で、バルーン拡張後、空嚥下をさせながら、引き抜く操作を数回繰り返した。バルーン拡張法前後で、VF と c マノメーターによる中咽頭、下咽頭、食道入口部、食道内での嚥下内圧の同時測定を行った。VF では、全例で下咽頭収縮筋や食道入口部付近の咽頭後壁に前方隆起が確認された。咽頭反射が高度な 1 例を除き、バルーン拡張法の施行が可能であった。バルーン拡張法施行前の VF では、模擬食物の食道通過量の減少や、梨状窩に貯留した食塊の喉頭侵入と誤嚥が確認された。バルーン拡張法施行後も喉頭挙上は減弱したままであったが、食道通

過量が増大し、梨状窩への残留量減少に伴い、食塊の咽頭侵入や誤嚥が消失した。嚥下圧検査では、バルーン拡張法後も、食道入口部の開大障害は残存したが、中・下咽頭や輪状咽頭筋部の収縮力は増大した。バルーン拡張法により輪状咽頭筋部の機械的狭窄の改善に加え、咽頭筋部の筋収縮力も増大した。バルーン拡張法は、封入体筋炎患者での嚥下障害改善に有効と考えられた。今回の検討から、嚥下障害を有する封入体筋炎におけるバルーン拡張法は輪状咽頭筋狭窄部の物理的拡大に加え、咽頭収縮力の増大にも寄与することが確認された。

バルーン拡張法は、外科的手技である輪状咽頭筋離断術に比べて危険性は軽度であるが、上部食道でのバルーン拡張に起因する血圧低下・徐脈などの迷走神経反射が誘発される可能性がある。また、機械的な刺激による出血や組織障害による再狭窄などの可能性は想定される。しかし、バルーン拡張法は、患者自ら簡単に行える手技であり、嚥下障害を自覚する患者には施行する意義が高いと考える。

3. 輪状咽頭筋離断術

本治療法は、輪状咽頭筋の可動性が低下し、開大障害を認める症例で有効である。Dietz らは、多発筋炎と診断された 82 歳女性の輪状咽頭筋の生検を施行し、炎症細胞はほとんど認めなかったが、筋線維は高度に萎縮し、結合織の増生が著明であったと報告している⁵⁸。封入体筋炎でも同様の病理像が推測される。

嚥下時の食道入口部が開口には、①食物を咽頭に送り込む舌の筋力②咽頭収縮筋の筋力③舌骨挙上などの随意的な運動に加えて、④軟口蓋の閉鎖や⑤輪状咽頭筋反射などの不随意的な運動が関与している。輪状咽頭筋離断術は⑤の障害の輪状咽頭筋嚥下困難症では、効果が期待されが、炎症性筋疾患の場合はその他の要因の関与も推測される。Berg らも、離断術は咽頭の動きや嚥下内圧が保たれている輪状咽頭筋の弛緩障害の症例が最も適応があると報告している⁵⁹。VF のみでは嚥下障害に⑤以外の要素がどれほど関与しているのかを判断するのは、不十分で、術前にマンメーターによる嚥下内圧検査を施行する必要がある。

VF で輪状咽頭筋圧痕像を呈する通過障害を示す症例に対してケースシリーズ報告で輪状咽頭筋離断術が有効であると報告されている⁶⁰。

4. ボツリヌス毒素治療

輪状咽頭筋離断術の代わりに、ボツリヌス毒素を内視鏡的に輪状咽頭筋に投与する方法で、輪状咽頭筋離断術とその効果機序は同じである⁶¹。輪状咽頭筋嚥下困難症では効果が 6 ヶ月持続したとの報告もあり、今後症例の蓄積が必要である。

5. メンデルソン手技と呼気抵抗負荷トレーニング

封入体筋炎の嚥下障害は、食道入口部の開口障害に加えて、喉頭挙上障害の関与も想定される。その為、喉頭挙上訓練の一つであるメンデルソン手技が嚥下訓練として有効との報告もある⁶²。具体的には、舌骨と喉頭の挙上と咽頭収縮がピークに達した時点で嚥下を一時停止する様に指示し、(嚥下時に喉頭隆起が最も高い位置に保持する様に指示する) この状態を数秒間保った後に力を抜いて嚥下前の状態に戻すことを繰り返す。また、舌骨上筋群は、舌骨と咽頭を前上方に牽引し、食道入口部開大にも関与している。そこで、Mohannakらは封入体筋炎患者12例を対象に12週間舌骨上筋群の筋力強化目的に呼気抵抗負荷トレーニング法(expiratory muscle stringy training: EMST)を施行したが、嚥下障害に有意な改善は認められなかった⁶³。本検討では、罹病期間が長い症例もあり、罹病期間を考慮した検討が必要である。

CQ：封入体筋炎ではどのようなリハビリテーションが適切でしょうか。

多発筋炎や皮膚筋炎では、治療早期からのリハビリテーションの開始は筋力回復に有効との報告があるが、最終的な機能予後の改善効果については明らかでない。一方、慢性期のリハビリテーションは、炎症の悪化を伴わず筋力回復に有効であるとの可能性があり、行う事が勧められる。

Gualanoらは⁶⁴、経過8年の65歳男性の封入体筋炎患者の両大腿部にカフを巻き65mmHg以下の加圧下で最大筋力の60-70%の負荷で1セット15回のレッグプレス、レッグエクステンション、スクワットをインターバル30秒で3セットずつ12週間のプログラム訓練を週に2回行った。訓練にて筋痛や血清CK等の異常はみとめず、12週間後にはレッグプレスの筋力が15.9%、大腿部の断面積が4.7%増大したと報告している。また、Johnsonらは⁶⁵、経過4年から17年の封入体筋炎7例に対し、週に2回座位-立位訓練、最大筋力の80%の負荷で上腕二頭筋の屈曲運動、ショルダープレス、踵上げ、足関節背屈運動を行った。訓練中に2例で筋痛を訴えたものの血清CK等の上昇などの有害事象の出現はなかった。12週間の訓練の結果、股関節屈曲が171%、肘伸ばしが75%、膝曲げが70%改善したと報告している。

封入体筋炎のリハビリテーションについては、ランダム化比較試験の報告はなく、オープン試験や症例報告のみであるが、これまでの報告は概ね最大筋力の50-80%の負荷をかけたレジスタンストレーニングであり、少なくともCK上昇などの副作用はなく安全性は高いと考えられている⁶⁶。以上の結果からも、根本的な治療が無い現状では、廃用性萎縮を予防し、筋力維持を目的とした運動療法・作業療法などのリハビリテーションは有用であり、歩行時の膝折れ防止や杖などの装具の活用も有効である。今後の症例の蓄積が望まれる。

本邦では、封入体筋炎を含む 8 つの緩徐進行性の神経・筋疾患のリハビリに身体機能を改善させる装着型ロボットである CYBERDYNE 社製の HAL®(Hybrid Assistive Limb®)の使用が、保険適応で認められている。HAL®の臨床試験では、歩行可能な封入体筋炎患者 1 名が参加し 2 分間歩行に優位な改善を呈した。必ずしも封入体筋炎に特化した臨床試験ではないが、歩行理学療法が優位な改善をもたらす可能性は高い⁶⁷。入院中の封入体筋炎患者 3 名に本療法を導入し、2 分間歩行距離の延長と 6m歩行時間の短縮を認めたとの報告がある¹¹。一方で、封入体筋炎患者は、大腿四頭筋の筋力低下のため膝の固定が困難となり、加齢の影響と共に膝疾患の罹患が多い。今後は、これらの封入体筋炎患者の特性を考慮したプロトコールの作成が必要である。



7. 治療

CQ 封入体筋炎の治療開発について教えてください。

封入体筋炎の治療は確立されていない。薬物療法の試みは現時点で保険収載されているものはない。ステロイドやIVIg療法が短期的に有効な症例が存在するを経験するが、長期にわたって機能維持することは困難で、また、長期的な有効性については証明されていない。

少数のケースシリーズを除くと、ステロイドの筋力低下に対する効果のエビデンスはない^{68,69}。IVIg療法の有効性については否定的な報告が多いが、個別の症例では嚥下障害や筋力低下に部分的に有効という記載もある^{55,70-74}。Dalakas、Cherinらは封入体筋炎患者に対するIVIg療法で嚥下障害が改善した症例があると報告している^{55,72}。また近年Cherinらは免疫グロブリンの持続皮下注射により筋力と嚥下障害が投与した6症例全てに改善を観察したと報告している⁷⁴。本邦の主治医アンケートによる後ろ向き検討では、封入体筋炎のうちIVIgを使用した群では起立喪失までの期間が未使用群よりやや長い⁶。

メソトレキセート⁷⁵、ミコフェノール酸モフェチル⁷⁶には進行抑止効果はないと報告されている。メソトレキセートと抗胸腺細胞グロブリンの併用は有効性を呈したと報告されるが⁷⁷、続報はない。シクロスポリンないしタクロリムスがステロイド併用で治療効果を認めた3例のケースシリーズがある⁷⁸。インターフェロン1aのプラセボ対照二重盲検試験では明らかな有効性は見られなかった⁷⁷。アザチオプリンやシクロスポリンについては二重盲検プラセボ比較試験が行われていない。Tumor necrosis factor α 阻害剤であるインフリキシマブの非盲検試験も有効性を示さなかった⁷⁹。近年の自然歴調査では免疫抑制剤の使用が逆に封入体筋炎の病勢を悪化させていたという報告もあり注意が必要である¹⁶。

マイオスタチンの筋萎縮シグナル阻害を目的としたアクチビンIIB受容体拮抗剤のビマグルマブ/BYM338を用いた臨床試験では、全身骨格筋量は改善したものの主要評価項目である6分間歩行では有意差は得られず⁹、延長試験でも改善はなかった¹⁰。筋肥大を目的とした、AAVベクターによるフォリスタチン遺伝子治療では6分間歩行の改善を認めた⁸⁰。熱ショック蛋白誘導剤であり蛋白分解を促進するアリモクロモールによる4人の封入体筋炎患者に対する第II相試験が行われ、安全性と忍容性が確認されていたが⁸¹実証までは至らなかった。これらを踏まえると、臨床試験として行われた薬物療法で有効性を証明できている薬剤は存在しない。

現在、他の薬物による臨床試験が進行中である。オートファジーを誘導するシロリムス（別名ラパマイシン）では第IIB相試験が行われ、primary outcomeである大腿四頭筋力には有意な改善はなかったが、HAQ-DI、努力肺活量、MRIでの大腿脂肪分画、6分間歩行の改善を認め⁸²、2022年現在第III相試験が行われている。CD8陽性細胞に発現する表面抗体KLRG1に対するモノクローナル抗体製剤であるABC008は分化したCD8陽性

細胞特異的な抑制作用を呈する。第 I 相試験では、IBMFRS-38 点以下の封入体筋炎患者に対して CD8 陽性細胞の抑制機能を呈し、かつ重篤な有害事象がなかったことが報告されている(NCT04659031)。



8. 結語

封入体筋炎は欧米に多く本邦では稀とされてきたが、本研究班の調査で、過去 30 年の間にその頻度が上昇し、欧米とほぼ同様の頻度で存在することが示された。これからますます高齢化社会となる本邦では、さらに患者数が増加することが予想される。封入体筋炎は、病態の一端が少しずつ明らかになってきているとはいえ、本質的な疾患発症機序は不明であり、エビデンスレベルの高い治療法もない。このような難治性筋疾患に取り組んで行くには、正確な診断と症例集積が極めて重要である。この手引きが、日常の診療は元より、将来的な疾患の根本的な解決に向けて少しでも寄与できればと、執筆者一同願っている。



「希少難治性筋疾患に関する調査研究班」封入体筋炎 診断基準

●診断に有用な特徴

A. 臨床的特徴

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

- ・嚥下障害が見られる
- ・針筋電図では随意収縮時の早期動員（急速動員）、線維自発電位／陽性鋭波／（複合反復放電）の存在などの筋原性変化

(注：高振幅長持続時間多相性の神経原性を思わせる運動単位電位が高頻度に見られることに注意)

B. 筋生検所見

筋内鞘への単核球浸潤を伴っており、かつ以下の所見を認める

- a. 縁取り空胞を伴う筋線維
- b. 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 class I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

- ・縁取り空胞を伴う筋疾患*（眼咽頭型筋ジストロフィー・縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー・多発筋炎を含む）
- ・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
- * 筋原線維性ミオパチー（FHL1、Desmin、Filamin-C、Myotilin、BAG3、ZASP、Plectin 変異例）や ベッカー型筋ジストロフィーも縁取り空胞が出現しうるので鑑別として念頭に入れる。特に家族性の場合には検討を要する。

●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の全てを満たすもの

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）

文献

1. Griggs RC, Askanas V, DiMauro S, et al. Inclusion body myositis and myopathies. *Ann Neurol* 1995;38:705-713.
2. Needham M, Mastaglia FL. Inclusion body myositis: current pathogenetic concepts and diagnostic and therapeutic approaches. *Lancet Neurol* 2007;6:620-631.
3. Aoki M, Suzuki N. [Sporadic inclusion body myositis and amyloid]. *Brain Nerve* 2014;66:739-748.
4. Suzuki N, Aoki M, Mori-Yoshimura M, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I. Increase in number of sporadic inclusion body myositis (sIBM) in Japan. *J Neurol* 2012;259:554-556.
5. Greenberg SA. Counting People With Inclusion Body Myositis. *Neurology* 2021;96:977-979.
6. Suzuki N, Mori-Yoshimura M, Yamashita S, et al. The updated retrospective questionnaire study of sporadic inclusion body myositis in Japan. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14:155.
7. Taira K, Mori-Yoshimura M, Yamamoto T, et al. More prominent fibrosis of the cricopharyngeal muscle in inclusion body myositis. *J Neurol Sci* 2021;422:117327.
8. Tawara N, Yamashita S, Zhang X, et al. Pathomechanisms of anti-cytosolic 5'-nucleotidase 1A autoantibodies in sporadic inclusion body myositis. *Ann Neurol* 2017;81:512-525.
9. Hanna MG, Badrising UA, Benveniste O, et al. Safety and efficacy of intravenous bimagrumab in inclusion body myositis (RESILIENT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet Neurol* 2019;18:834-844.
10. Amato AA, Hanna MG, Machado PM, et al. Efficacy and Safety of Bimagrumab in Sporadic Inclusion Body Myositis: Long-term Extension of RESILIENT. *Neurology* 2021;96:e1595-e1607.
11. Suzuki N, Soga T, Izumi R, et al. Hybrid Assistive Limb(R) for sporadic inclusion body myositis: A case series. *J Clin Neurosci* 2020;81:92-94.
12. Lilleker JB, Bukhari M, Chinoy H. Rapamycin for inclusion body myositis: targeting non-inflammatory mechanisms. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58:375-376.
13. Callan A, Capkun G, Vasanthaprasad V, Freitas R, Needham M. A Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence Studies of Sporadic Inclusion Body Myositis. *J Neuromuscul Dis* 2017;4:127-137.
14. Suzuki N, Mori-Yoshimura M, Yamashita S, et al. Multicenter questionnaire survey for sporadic inclusion body myositis in Japan. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11:146.
15. Cox FM, Titulaer MJ, Sont JK, Wintzen AR, Verschuuren JJ, Badrising UA. A 12-year follow-up in sporadic inclusion body myositis: an end stage with major disabilities. *Brain* 2011;134:3167-3175.
16. Benveniste O, Guiguet M, Freebody J, et al. Long-term observational study of sporadic inclusion body myositis. *Brain* 2011;134:3176-3184.
17. McLeish E, Slater N, Sooda A, et al. Inclusion body myositis: The interplay between ageing, muscle degeneration and autoimmunity. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2022:101761.
18. Weihl CC, Temiz P, Miller SE, et al. TDP-43 accumulation in inclusion body myopathy muscle suggests a common pathogenic mechanism with frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1186-1189.
19. Dubourg O, Wanschitz J, Maisonobe T, et al. Diagnostic value of markers of muscle degeneration in sporadic inclusion body myositis. *Acta Myol* 2011;30:103-108.
20. D'Agostino C, Nogalska A, Engel WK, Askanas V. In sporadic inclusion body myositis muscle fibres TDP-43-positive inclusions are less frequent and robust than p62 inclusions, and are not associated with paired helical filaments. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2011;37:315-320.

21. Li Y, Chen W, Ogawa K, et al. Feeder-supported in vitro exercise model using human satellite cells from patients with sporadic inclusion body myositis. *Sci Rep* 2022;12:1082.
22. Susnjar U, Skrabar N, Brown AL, et al. Cell environment shapes TDP-43 function with implications in neuronal and muscle disease. *Commun Biol* 2022;5:314.
23. Britson KA, Ling JP, Braunstein KE, et al. Loss of TDP-43 function and rimmed vacuoles persist after T cell depletion in a xenograft model of sporadic inclusion body myositis. *Sci Transl Med* 2022;14:eabi9196.
24. Watts GD, Wymer J, Kovach MJ, et al. Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin-containing protein. *Nat Genet* 2004;36:377-381.
25. Rygiel KA, Miller J, Grady JP, Rocha MC, Taylor RW, Turnbull DM. Mitochondrial and inflammatory changes in sporadic inclusion body myositis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2015;41:288-303.
26. Greenberg SA. Inclusion body myositis: clinical features and pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol* 2019;15:257-272.
27. Greenberg SA, Pinkus JL, Kong SW, Baecher-Allan C, Amato AA, Dorfman DM. Highly differentiated cytotoxic T cells in inclusion body myositis. *Brain* 2019;142:2590-2604.
28. Greenberg SA, Pinkus JL, Amato AA, Kristensen T, Dorfman DM. Association of inclusion body myositis with T cell large granular lymphocytic leukaemia. *Brain* 2016;139:1348-1360.
29. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Derfoul A, et al. Machine learning algorithms reveal unique gene expression profiles in muscle biopsies from patients with different types of myositis. *Ann Rheum Dis* 2020;79:1234-1242.
30. Ikenaga C, Date H, Kanagawa M, et al. Muscle Transcriptomics Shows Overexpression of Cadherin 1 in Inclusion Body Myositis. *Ann Neurol* 2022;91:317-328.
31. Mastaglia FL, Rojana-udomsart A, James I, et al. Polymorphism in the TOMM40 gene modifies the risk of developing sporadic inclusion body myositis and the age of onset of symptoms. *Neuromuscul Disord* 2013;23:969-974.
32. Oyama M, Ohnuki Y, Inoue M, et al. HLA-DRB1 allele and autoantibody profiles in Japanese patients with inclusion body myositis. *PLoS One* 2020;15:e0237890.
33. Needham M, Mastaglia FL. Sporadic inclusion body myositis: A review of recent clinical advances and current approaches to diagnosis and treatment. *Clin Neurophysiol* 2016;127:1764-1773.
34. Dabby R, Lange DJ, Trojaborg W, et al. Inclusion body myositis mimicking motor neuron disease. *Arch Neurol* 2001;58:1253-1256.
35. Hokkoku K, Sonoo M, Higashihara M, Stalberg E, Shimizu T. Electromyographs of the flexor digitorum profundus muscle are useful for the diagnosis of inclusion body myositis. *Muscle Nerve* 2012;46:181-186.
36. Cox FM, Reijnierse M, van Rijswijk CS, Wintzen AR, Verschuuren JJ, Badrising UA. Magnetic resonance imaging of skeletal muscles in sporadic inclusion body myositis. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:1153-1161.
37. Noto Y, Shiga K, Tsuji Y, et al. Contrasting echogenicity in flexor digitorum profundus-flexor carpi ulnaris: a diagnostic ultrasound pattern in sporadic inclusion body myositis. *Muscle Nerve* 2014;49:745-748.
38. Nodera H, Takamatsu N, Matsui N, et al. Intramuscular dissociation of echogenicity in the triceps

- surae characterizes sporadic inclusion body myositis. *Eur J Neurol* 2016;23:588-596.
39. Burlina P, Billings S, Joshi N, Albayda J. Automated diagnosis of myositis from muscle ultrasound: Exploring the use of machine learning and deep learning methods. *PLoS One* 2017;12:e0184059.
 40. Inamori Y, Higuchi I, Inoue T, et al. Inclusion body myositis coexisting with hypertrophic cardiomyopathy: an autopsy study. *Neuromuscul Disord* 2012;22:747-754.
 41. Lloyd TE, Mammen AL, Amato AA, Weiss MD, Needham M, Greenberg SA. Evaluation and construction of diagnostic criteria for inclusion body myositis. *Neurology* 2014;83:426-433.
 42. Salajegheh M, Pinkus JL, Taylor JP, et al. Sarcoplasmic redistribution of nuclear TDP-43 in inclusion body myositis. *Muscle Nerve* 2009;40:19-31.
 43. Larman HB, Salajegheh M, Nazareno R, et al. Cytosolic 5'-nucleotidase 1A autoimmunity in sporadic inclusion body myositis. *Ann Neurol* 2013;73:408-418.
 44. Pluk H, van Hoeve BJ, van Dooren SH, et al. Autoantibodies to cytosolic 5'-nucleotidase 1A in inclusion body myositis. *Ann Neurol* 2013;73:397-407.
 45. Lucchini M, Maggi L, Pegoraro E, et al. Anti-cN1A Antibodies Are Associated with More Severe Dysphagia in Sporadic Inclusion Body Myositis. *Cells* 2021;10.
 46. Lloyd TE, Christopher-Stine L, Pinal-Fernandez I, et al. Cytosolic 5'-Nucleotidase 1AAs a Target of Circulating Autoantibodies in Autoimmune Diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68:66-71.
 47. Yeker RM, Pinal-Fernandez I, Kishi T, et al. Anti-NT5C1A autoantibodies are associated with more severe disease in patients with juvenile myositis. *Ann Rheum Dis* 2018;77:714-719.
 48. Goyal NA, Cash TM, Alam U, et al. Seropositivity for NT5c1A antibody in sporadic inclusion body myositis predicts more severe motor, bulbar and respiratory involvement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:373-378.
 49. Lilleker JB, Rietveld A, Pye SR, et al. Cytosolic 5'-nucleotidase 1A autoantibody profile and clinical characteristics in inclusion body myositis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:862-868.
 50. Ikenaga C, Findlay AR, Goyal NA, et al. Clinical utility of anti-cytosolic 5'-nucleotidase 1A antibody in idiopathic inflammatory myopathies. *Ann Clin Transl Neurol* 2021;8:571-578.
 51. Lotz BP, Engel AG, Nishino H, Stevens JC, Litchy WJ. Inclusion body myositis. Observations in 40 patients. *Brain* 1989;112 (Pt 3):727-747.
 52. Oh TH, Brumfield KA, Hoskin TL, Stolp KA, Murray JA, Bassford JR. Dysphagia in inflammatory myopathy: clinical characteristics, treatment strategies, and outcome in 62 patients. *Mayo Clin Proc* 2007;82:441-447.
 53. Murata KY, Kouda K, Tajima F, Kondo T. A dysphagia study in patients with sporadic inclusion body myositis (s-IBM). *Neurol Sci* 2012;33:765-770.
 54. Houser SM, Calabrese LH, Strome M. Dysphagia in patients with inclusion body myositis. *Laryngoscope* 1998;108:1001-1005.
 55. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, et al. Intravenous immunoglobulin for dysphagia of inclusion body myositis. *Neurology* 2002;58:326.
 56. Mastaglia FL, Needham M. Inclusion body myositis: a review of clinical and genetic aspects, diagnostic criteria and therapeutic approaches. *J Clin Neurosci* 2015;22:6-13.
 57. Murata KY, Kouda K, Tajima F, Kondo T. Balloon dilation in sporadic inclusion body myositis patients with Dysphagia. *Clin Med Insights Case Rep* 2013;6:1-7.

58. Dietz F, Logeman JA, Sahgal V, Schmid FR. Cricopharyngeal muscle dysfunction in the differential diagnosis of dysphagia in polymyositis. *Arthritis Rheum* 1980;23:491-495.
59. Berg HM, Jacobs JB, Persky MS, Cohen NL. Cricopharyngeal myotomy: a review of surgical results in patients with cricopharyngeal achalasia of neurogenic origin. *Laryngoscope* 1985;95:1337-1340.
60. McMillan RA, Bowen AJ, Bayan SL, Kasperbauer JL, Ekbom DC. Cricopharyngeal Myotomy in Inclusion Body Myositis: Comparison of Endoscopic and Transcervical Approaches. *Laryngoscope* 2021;131:E2426-E2431.
61. Sharma SD, Kumar G, Eweiss A, Chatrath P, Kaddour H. Endoscopic-guided injection of botulinum toxin into the cricopharyngeus muscle: our experience. *J Laryngol Otol* 2015;129:990-995.
62. Oh TH, Brumfield KA, Hoskin TL, Kasperbauer JL, Basford JR. Dysphagia in inclusion body myositis: clinical features, management, and clinical outcome. *Am J Phys Med Rehabil* 2008;87:883-889.
63. Mohannak N, Pattison G, Radich B, et al. Exploring the efficacy of the expiratory muscle strength trainer to improve swallowing in inclusion body myositis: A pilot study. *Neuromuscul Disord* 2020;30:294-300.
64. Gualano B, Neves M, Jr., Lima FR, et al. Resistance training with vascular occlusion in inclusion body myositis: a case study. *Med Sci Sports Exerc* 2010;42:250-254.
65. Johnson LG, Collier KE, Edwards DJ, et al. Improvement in aerobic capacity after an exercise program in sporadic inclusion body myositis. *J Clin Neuromuscul Dis* 2009;10:178-184.
66. Alexanderson H. Exercise in inflammatory myopathies, including inclusion body myositis. *Curr Rheumatol Rep* 2012;14:244-251.
67. Nakajima T, Sankai Y, Takata S, et al. Cybernetic treatment with wearable cyborg Hybrid Assistive Limb (HAL) improves ambulatory function in patients with slowly progressive rare neuromuscular diseases: a multicentre, randomised, controlled crossover trial for efficacy and safety (NCY-3001). *Orphanet J Rare Dis* 2021;16:304.
68. Barohn RJ, Amato AA, Sahenk Z, Kissel JT, Mendell JR. Inclusion body myositis: explanation for poor response to immunosuppressive therapy. *Neurology* 1995;45:1302-1304.
69. Naddaf E, Barohn RJ, Dimachkie MM. Inclusion Body Myositis: Update on Pathogenesis and Treatment. *Neurotherapeutics* 2018;15:995-1005.
70. Dalakas MC. Controlled studies with high-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of dermatomyositis, inclusion body myositis, and polymyositis. *Neurology* 1998;51:S37-45.
71. Walter MC, Lochmuller H, Toepfer M, et al. High-dose immunoglobulin therapy in sporadic inclusion body myositis: a double-blind, placebo-controlled study. *J Neurol* 2000;247:22-28.
72. Dalakas MC, Sonies B, Dambrosia J, Sekul E, Cupler E, Sivakumar K. Treatment of inclusion-body myositis with IVIg: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1997;48:712-716.
73. Dobloug C, Walle-Hansen R, Gran JT, Molberg O. Long-term follow-up of sporadic inclusion body myositis treated with intravenous immunoglobulin: a retrospective study of 16 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:838-842.
74. Cherin P, Belizna C, Cartry O, et al. Long-term subcutaneous immunoglobulin use in inflammatory myopathies: A retrospective review of 19 cases. *Autoimmun Rev* 2016;15:281-286.
75. Badrising UA, Maat-Schieman ML, Ferrari MD, et al. Comparison of weakness progression in inclusion body myositis during treatment with methotrexate or placebo. *Ann Neurol* 2002;51:369-372.
76. Chaudhry V, Cornblath DR, Griffin JW, O'Brien R, Drachman DB. Mycophenolate mofetil: a safe

and promising immunosuppressant in neuromuscular diseases. *Neurology* 2001;56:94-96.

77. Lindberg C, Trysberg E, Tarkowski A, Oldfors A. Anti-T-lymphocyte globulin treatment in inclusion body myositis: a randomized pilot study. *Neurology* 2003;61:260-262.

78. Quartuccio L, De Marchi G, Scott CA, Ferraccioli G, Beltrami CA, De Vita S. Treatment of inclusion body myositis with cyclosporin-A or tacrolimus: successful long-term management in patients with earlier active disease and concomitant autoimmune features. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:246-251.

79. Dastmalchi M, Grundtman C, Alexanderson H, et al. A high incidence of disease flares in an open pilot study of infliximab in patients with refractory inflammatory myopathies. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1670-1677.

80. Mendell JR, Sahenk Z, Al-Zaidy S, et al. Follistatin Gene Therapy for Sporadic Inclusion Body Myositis Improves Functional Outcomes. *Mol Ther* 2017;25:870-879.

81. Ahmed M, Machado PM, Miller A, et al. Targeting protein homeostasis in sporadic inclusion body myositis. *Sci Transl Med* 2016;8:331ra341.

82. Benveniste O, Hogrel JY, Belin L, Annoussamy M, Bachasson D. Sirolimus for treatment of patients with inclusion body myositis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, phase 2b trial. *Lancet Rheumatol* 2021;3:e40-48.