

博士論文

論文題目 悪性腫瘍関連筋炎の臨床疫学及び
筋病理組織学的検討

氏名 肥田 あゆみ

【要旨】

本研究では 520 例の筋炎において悪性腫瘍関連筋炎の臨床疫学的特徴及び, 抗 transcriptional intermediary factor 1- γ (TIF1- γ) 抗体陽性筋炎の筋病理学的特徴を検討した. 筋炎診断前後 3 年以内に悪性腫瘍が診断された症例は 19%であった. 筋病理所見では, 悪性腫瘍合併群において補体複合体の筋内鞘小血管への濃い染色性, 筋細胞質内の空胞変性像が有意に高頻度であり, 抗 TIF1- γ 抗体陽性筋炎ではそれに加えて perifascicular atrophy 所見が有意に高頻度であった. 抗 TIF1- γ 抗体陽性筋炎において補体の血管沈着が関与した筋線維変性が関与することを明らかにした.

【目次】

【要旨】.....	2
【目次】.....	3
【略語】.....	4
【序文】.....	6
1. 炎症性筋疾患(筋炎)の従来分類と問題点.....	6
2. 筋炎の病理学的特徴.....	7
3. 筋炎に出現する自己抗体.....	10
4. 悪性腫瘍関連筋炎及び抗 TIF1- γ 抗体.....	11
5. 筋炎と悪性腫瘍の関連性についての疫学における先行研究	15
6. 本研究の動機.....	16
【目的】.....	19
【方法】.....	19
1. 症例の選択	19
2. 臨床情報の調査.....	20
3. 筋炎特異抗体の測定.....	20
4. 筋病理所見の解析.....	24
5. 悪性腫瘍関連筋炎の疫学的評価.....	25
【結果】.....	27
1. 悪性腫瘍関連筋炎の臨床的特徴.....	27
2. 悪性腫瘍関連筋炎の筋炎特異自己抗体の特徴.....	29
3. 悪性腫瘍関連筋炎・抗 TIF1- γ 抗体陽性筋炎の病理所見の特徴.....	30
4. 悪性腫瘍関連筋炎の疫学的評価.....	32
【考察】.....	34
1. 結果のまとめ.....	34
2. 本研究の研究手法及び対象症例数について.....	35
3. 対象 520 例の全体像について.....	36
4. 悪性腫瘍関連筋炎の臨床的特徴について.....	36
5. 悪性腫瘍関連筋炎の筋炎特異自己抗体の特徴について.....	39
6. 悪性腫瘍関連筋炎及び抗 TIF1- γ 抗体陽性筋炎の病理所見の特徴について.....	41
7. 悪性腫瘍関連筋炎の疫学的評価について.....	44
8. まとめと今後の展望.....	47
【参考文献】.....	49
【図表】.....	63
【謝辞】.....	89

【略語】

IIM: idiopathic inflammatory myopathy, 炎症性筋疾患

DM: dermatomyositis, 皮膚筋炎

PM: polymyositis, 多発筋炎

sIBM: sporadic inclusion body myositis, 封入体筋炎

CADM: clinically amyopathic dermatomyositis, 臨床的無筋炎型皮膚筋炎

SIR: standardized incidence ratio, 標準化罹患比

ICD: International Classification of Diseases, 国際疾病分類

H & E: hematoxylin and eosin staining, ヘマトキシリン-エオジン染色

NADH-TR: NADH-tetrazolium reductase

ATP ase: adenosine triphosphatase, アデノシン三リン酸加水分解酵素

MHC: major histocompatibility complex, 主要組織適合遺伝子複合体

PFA: perifascicular atrophy, 線維束周囲性萎縮

TRP: tubuloreticular profile, 小管状封入体

MAC: membrane attack complex, 補体複合体

NAM: necrotizing autoimmune myopathy, 自己免疫性壊死性筋症

MSA: myositis-specific autoantibodies, 筋炎特異自己抗体

MAA: myositis-associated autoantibodies, 筋炎関連自己抗体

ARS: aminoacyl-tRNA synthetase, アミノアシル転写 RNA 合成酵素

SRP: signal recognition particle, シグナル認識粒子

MDA5: melanoma differentiation-associated gene 5

TIF1: transcriptional intermediate factor 1

TGF- β : transforming growth factor- β , トランスフォーミング増殖因子

LCA: leukocyte common antigen, 白血球共通抗原

MMT: manual muscle testing, 徒手筋力テスト

CK: creatine kinase, クレアチンキナーゼ

ESR: erythrocyte sedimentation rate, 赤血球沈降速度(赤沈)

CRP: C-reactive protein, C 反応性蛋白質

【序文】

1. 炎症性筋疾患(筋炎)の従来分類と問題点

炎症性筋疾患 (idiopathic inflammatory myopathy: IIM, 以下筋炎)は、亜急性～慢性の経過で四肢骨格筋を中心に対称性の筋力低下を生じ、筋病理学的には炎症細胞浸潤と筋線維破壊を認める自己免疫疾患である。従来、筋炎は多発筋炎 (PM: polymyositis), 皮膚筋炎 (DM: dermatomyositis), 封入体筋炎 (sIBM: sporadic inclusion body myositis) の3群に分類されてきた。PMおよびDMの診断および分類基準に関しては、1975年のBohanとPeter^{1,2}による炎症性筋疾患の診断基準(表1, 2)及び、本邦における基準である1992年の厚生省研究班による皮膚筋炎・多発筋炎の改定診断基準³(表3)が現在までに広く用いられている。

BohanとPeterによる診断基準^{1,2}においては、筋炎の診断項目として、進行性の四肢近位筋と頸部屈筋の対称性の筋力低下、クレアチンキナーゼ(CK)を中心とした筋原性酵素の上昇、針筋電図で筋原性変化、筋病理所見における壊死再生所見と炎症細胞浸潤、特徴的な皮疹(Gottoron 徴候, heliotrope 疹)が挙げられた。その上で、皮膚症状の有無でPMとDMに分類した。さらに合併疾患と発生年齢によって病型を①多発筋炎, ②皮膚筋炎, ③悪性腫瘍を伴う多発筋炎／皮膚筋炎, ④膠原病を伴う多発筋炎／皮膚筋炎, ⑤小児の多発筋炎／皮膚筋炎, の5群に分類した。また、厚生省研究班による診断基準³においては、皮膚症状の有無でPMとDMを分類するが、Bohanらの基準に加え、血液学的検査所見(CRP上昇, 赤沈亢進, 抗Jo-1抗体陽性など)や臨床症状(発熱, 筋痛, 関節症状)が診

断項目に挙げられた。これらの分類は現在まで広く用いられているが、

①sIBM の概念^{4,5} (高齢発症で緩徐進行性、手指屈筋や大腿四頭筋が障害され、ステロイドなどによる治療反応性が乏しいという特徴を有し、筋病理では筋内鞘優位の炎症細胞浸潤と rimmed vacuole の形成を認める) が確立する前の基準であること、

②近年、新たなサブグループとして確立されつつある^{6,7} 壊死性筋炎 (NAM: necrotizing autoimmune myopathy) (筋病理学的に壊死・再生線維の多発、重篤な筋症状と著明な CK 高値などに特徴づけられ、治療抵抗性を示すことが多く、筋炎特異自己抗体との関連が注目されている) が分類できないこと、

③Sontheimer ら^{8,9} により新たなサブグループとして位置付けられるようになった clinically amyopathic dermatomyositis (CADM) (皮膚筋炎に典型的な皮疹を有するが、筋症状を欠くか乏しい) が分類できないこと、
などの問題点が指摘されている。

2. 筋炎の病理学的特徴¹⁰⁻¹²

1980 年代頃より、免疫組織化学的手法及び超微形態的手法を用いて病態機序を推測する研究が行われてきた。それらの知見をまとめると、DM では液性免疫が主に関与し、補体に関与した筋内鞘の血管破壊が筋炎の病態機序と考えられるようになった。すなわち、血管障害が基盤にあると推測される、筋束周辺部に 2-10 層にわたり筋線維の変性・萎縮がみられる筋束周辺部萎縮 (perifascicular atrophy: PFA, 図 1A)¹³ や、免疫染色による筋内鞘

の小血管の補体複合体(membrane attack complex:MAC, 図 1B)の沈着^{14,15}, 筋内鞘の血管数の減少¹⁵, そして電子顕微鏡観察で筋内鞘血管の内皮への小管状封入体(tubuloreticular profile:TRP, 図 1D)である^{16,17}. 一方 PM では細胞性免疫機序が関与するとされ, 炎症は血管周囲, 間質, 筋内鞘のいずれにおいても認めるが, 特徴的な所見は, CD8 陽性リンパ球が, MHC-class I 抗原を発現している非壊死筋線維を取り囲み, 侵入していること(CD8/ MHC-class I complex, 図 2A-D)とされた^{11,18}. sIBM も PM と同様に, 細胞性免疫が関与し, CD8/MHC- I complex が認められるが, この所見に加えて, 縁取り空胞(rimmed vacuole)を有する変性筋線維を認め, 同時にアミロイドの変性産物を認めることが特徴的であるとされた¹⁹(図 3, 文献⁵より引用改編).

上記の知見を踏まえ, 2000 年代前半より炎症性筋疾患の特徴的な病理所見を考慮した分類が提唱されるようになった. 2003 年 Dalakas ら¹¹は, 病理学的立場から炎症性筋疾患の診断基準を提唱した. この分類では, 皮疹があり, かつ, 筋病理組織で PFA(図 1A)を認めるものを definite DM, 皮疹がなく, かつ, CD8/ MHC-class I complex(図 2A-C)症例を definite PM と診断することに特徴がある. また, 2004 年の 119th European Neuromuscular Center (ENMC) の国際ワークショップ¹²においても, 同様に炎症性筋疾患の特徴的な病理所見を重視した診断基準が提唱された. この分類では, PFA を認める症例を definite DM, CD8/ MHC- I complex を認める症例を definite PM と診断する点は Dalakas の基準と同じであるが, PFA がない場合でも, 筋内鞘の小血管における MAC 沈着, 血管密度の減少, 電子顕微鏡観察において血管内

皮細胞の TRP を認める場合に **probable DM** と診断し、また、CD8 陽性リンパ球の筋線維内への浸潤像がない場合でも、筋内鞘への CD8 陽性リンパ球の浸潤があり、筋線維周囲を取り囲む像を認める場合には **probable PM** と診断する点が特徴である。また同分類においては、多数の壊死・再生線維を認めるが、その頻度に比して炎症細胞浸潤の程度が相対的に乏しい病理組織像を呈する症例を **immune-mediated necrotizing myopathy** と診断する(図 4)。そして、筋周膜の炎症細胞浸潤や CD8 陽性リンパ球の散在を認めるものの、上記のいずれの特徴にもあてはまらない症例は **non-specific myositis** (非特異的筋炎)の診断となる。また、皮膚筋炎に特徴的な皮膚症状を有するにもかかわらず、筋症状に乏しく、筋病理においても特記すべき所見を認めないものは、**amyopathic dermatomyositis (ADM)** と診断する。この ENMC による分類は、診断に際して、詳細な免疫組織化学的検討が必要であり、すべての施設で常時可能ではなく臨床場面において実際的ではない可能性が指摘されるものの、筋炎の病態機序を反映し、その治療検討に用いる上での組織検討の重要性が指摘された。そして、現在、**International Myositis Assessment and Clinical Studies Group (IMACS)** が主となり、大規模な症例集積に基づき、より高い感度の筋炎診断基準を作成しようとする国際プロジェクトが進行中である (<http://www.niehs.nih.gov/research/resources/imacs/>)。

3. 筋炎に出現する自己抗体²⁰

筋炎患者の血清において、一定の割合で他の膠原病と同様に自己抗体が検出される。これらの自己抗体には、筋炎に特異的に見出される筋炎特異自己抗体(myositis-specific autoantibodies:MSA)と、他の膠原病においても検出されうる筋炎関連自己抗体(myositis-associated autoantibodies:MAA)が存在するが、特に出現する MSA と臨床像に関連が認められることが明らかになった。主な MSA について表 4 にまとめた(文献²⁰より引用改編)。

筋炎特異自己抗体には、抗アミノアシル転写 RNA 合成酵素抗体(anti-amino-acyl tRNA synthetase antibodies: anti-ARS antibodies) と、それ以外の抗体が知られている。抗 ARS 抗体は、対応するアミノアシル転写 RNA 合成酵素によって、8 種類の自己抗体が知られる。抗ヒスチジル抗体(抗 Jo-1 抗体)が最も頻度が高く、その他、抗スレオニル(PL-7)、抗アラニル(PL-12)、抗イソロイシル(OJ)、抗グリシル(EJ)、抗アスパラギル(KS)、抗フェニルアラニル(Zo)、抗チロシル(Ha) の各抗体が存在する。抗 ARS 抗体陽性群では、間質性肺炎、機械工の手 (mechanic's hand)、レイノー現象、関節炎、発熱などの筋外症状を呈するなどの共通の特徴を持つことが知られている²¹。抗 Mi-2 抗体は、1976 年に初めて報告された抗体で²²、成人 DM で 10% 程度に出現する²³。典型的な皮膚症状に加えて、ショール徴候、V サインなどの皮疹を有し、悪性腫瘍や間質性肺炎の合併症は比較的低率で、ステロイド療法に反応良好という特徴が挙げられる²⁴。抗 signal recognition particle 抗体(抗 SRP 抗体)は、1986 年に報告された 6 種のポリペプチド(72, 68, 54, 19, 14,

9kDa) と 7SL-RNA からなる細胞質リボ核タンパク質に対する抗体である²⁵。同抗体陽性例は、皮膚症状がなく、亜急性～慢性の経過で重症化し、呼吸筋や嚥下筋の障害も来たし。治療に抵抗性で、再燃例も多いという特徴がある。筋病理像は壊死性筋炎 (NAM: necrotizing autoimmune myopathy, 図 4) を示すことが多い。抗 melanoma differentiation associated gene5 抗体 (抗 MDA5 抗体) は, CADM と密接に関連する抗体として, 2005 年に CADM-140 抗体として報告され²⁶, 後に対応抗原が明らかとなった^{27,28}。MDA5 は別名 interferon induced with helicase C domain 1 といい, ウイルス感染時に 1 型インターフェロンを誘導することでウイルス感染防御に重要な役割を担うことが明らかとなっている。同抗体陽性例は急速進行性間質性肺炎の合併率が高いことから臨床的に重要である。抗 transcriptional intermediary factor1- γ 抗体 (抗 TIF1- γ 抗体) は, 悪性腫瘍関連筋炎に高頻度に出現する抗体として 2006-2007 年にはじめて報告された抗体であるが^{29,30}, 悪性腫瘍と密接に関連する同抗体については, 本研究の柱の 1 つであるため後の項にて詳述する。

筋炎特異抗体陽性例では, 臨床的特徴, 経過, 治療反応性は抗体ごとに比較的共通していることから, 筋炎自己抗体が共通のサブグループごとの解析は筋炎の病態解明において有効なアプローチであると考えられる。

4. 悪性腫瘍関連筋炎及び抗 TIF1- γ 抗体

悪性腫瘍関連筋炎の最初の報告は約 1 世紀前に遡り, 1916 年に Stertz により DM と胃癌の合併例が報告されたことに始まる³¹。それ以降, 筋炎の一部は傍腫瘍性症候群として

の側面を持ち、特徴的な臨床像を呈するとして多くの報告がなされてきた。前述の Bohan と Peter の筋炎の分類においては、悪性腫瘍関連筋炎は筋炎の中で一つの独立した群として位置付けられており、臨床的に重要な一群をなすと考えられている¹。

悪性腫瘍を合併した筋炎の臨床像については、皮膚症状を呈する症例が多く、重篤な皮膚症状を有する例もある³²、筋障害が高度で進行が急速であり、ときに遠位筋の筋力低下が目立つ³³、嚥下障害や、呼吸筋障害に伴う拘束性換気障害の頻度が高い³³、といった特徴が報告されている。筋外の合併症に関しては、間質性肺炎の合併が少なく³⁴、急速進行性間質性肺炎の合併は稀で、筋炎以外の膠原病の合併頻度が少なく、関節炎／関節痛やレイノー現象の頻度は低いと報告されている³³。多くの例で悪性腫瘍と筋炎の病勢には密接な関連性があり、悪性腫瘍の治療のみで筋炎症状が改善する例や、悪性腫瘍と筋炎の活動性がパラレルに動く例も経験される。

悪性腫瘍関連筋炎の病態機序に関しては、傍腫瘍性神経症候群と同様に、腫瘍組織と筋組織との共通抗原を標的とした自己免疫機序が推定されてきた。この機序に関し、ある報告では、悪性腫瘍組織と未分化筋芽細胞がともに筋炎関連抗原の発現を認め抗原的に類似した環境であることを指摘したうえで、何らかの筋傷害がトリガーとなり、正のフィードバックを生じて免疫応答が増幅され、筋の炎症性障害が成立するという仮説を論じている³⁵。

悪性腫瘍関連筋炎の筋病理組織像については、免疫組織化学的手法や超微形態的手法を用いた検討の報告に乏しく、多数例についての先行研究はない。現時点の知見として、筋組織にて毛細血管の障害のある例において悪性腫瘍のリスクが高いとの記載がある

が詳細について言及はない³⁶。また、悪性腫瘍関連筋炎の筋病理について、補体 MAC の微小血管内沈着や PFA など DM の所見を示すものが多いとの記載が参照できるものの³⁷、多数の筋炎症例を用いた解析に基づく知見ではない。また、1960 年代後半から悪性腫瘍に関連した壊死性筋炎(筋症)が知られ³⁸、稀な病態として傍腫瘍性壊死性筋症(paraneoplastic necrotizing myopathy) という一群が存在すると認識されている³⁹が、悪性腫瘍関連筋炎全体の中での頻度は明らかではない。

2006～2007 年にかけて悪性腫瘍関連筋炎に高頻度に出現する抗体として抗 155/140 抗体(抗 p155 抗体)が発見され^{29,30}、その対応抗原が TIF1 (transcriptional intermediary factor-1) であることが判明した。さらに TIF1 には、TIF1- α , β , γ , δ の 4 つのアイソフォームがあり、155kDa 抗原が TIF1- γ 、140kDa 抗原が TIF1- α であることが示され、抗 155/140 抗体は抗 TIF1- α/γ 抗体、抗 p155 抗体は抗 TIF1- γ 抗体であることが明らかになった⁴⁰。本邦の検討では、40 歳以上の抗 TIF1 抗体(抗 TIF1- γ 抗体または抗 TIF1- α/γ 抗体)陽性例の 72%、60 歳以上では 85%に悪性腫瘍が合併していた²⁰。また Trallero-Araguas らが 6 報告をまとめたメタアナリシス⁴¹では、抗 TIF1 抗体と悪性腫瘍合併筋炎(すべて典型皮疹のある DM 症例)との関連について、感度 78%、特異度 89%、陽性的中率 58%、陰性的中率 95%と高い相関が示された。現在までに、抗 TIF1- γ 抗体陽性例では、皮疹が重症であることが多い、間質性肺炎の合併率が有意に少ない、DM 以外の膠原病では殆ど検出されない、といった特徴が報告されているが、これらは従来悪性腫瘍関連筋炎の臨床像として報告されていた特徴と共通のものが多い。なお、抗 TIF1- γ 抗体陽性例で合併する悪性腫瘍の臓器や

組織型に一定の傾向は見出されていない^{20, 24, 42}. 同抗体は成人において悪性腫瘍に強く
相関する一方で, 小児 DM の 20~30% においても検出されることが知られるが^{30, 40, 43}, 小児
の場合は悪性腫瘍を合併しないとされ, 同抗体の出現する意義については興味深い. これ
までに抗 TIF1- γ 抗体の出現頻度について検討されている既報告^{29, 30, 40, 43-48}について表 5
にまとめた.

TIF1- γ タンパク質そのものの生物学的機能としては, TGF- β のシグナル伝達の強度に
関与するとされている⁴⁹⁻⁵¹. TGF- β が細胞の受容体に結合すると, Smad2 または Smad3 がリ
ン酸化され, Smad4 と三量体を形成する. Smad 複合体は核内に移行し, 標的遺伝子の転
写制御領域に結合して他の転写因子や多数の cofactor と結合し, 細胞応答を行う. TIF1- γ
タンパク質は, 各 Smad と相互作用することによって細胞の分化や増殖に関わっているとされ
る. すなわち, TGF- β シグナル伝達制御機構において, Smad2/3 との結合が Smad4 より
TIF1- γ 優位になる agonistic model と, TIF1- γ が Smad4 をユビキチン化して各 Smad を解離
させる antagonistic model の 2 つが考えられている²⁴. TIF1- γ がこのように核内で転写に関
与するタンパク質であることを踏まえると, 先に紹介した悪性腫瘍細胞と未分化筋芽細胞の
抗原の類似性に基づく悪性腫瘍関連筋炎の病態仮説とを結び付けて論じることは難しく,
TIF1- γ 抗体が病態そのものに関わっているのか, 単なる疾患マーカー的な存在であるのか
は, 現時点では不明である.

5. 筋炎と悪性腫瘍の関連性についての疫学における先行研究

筋炎と悪性腫瘍の関連性について検討された初期の検討として、1959 年の報告⁵²では、590 例の筋炎において悪性腫瘍合併例は 92 例あり、筋炎に合併した悪性腫瘍は胃癌、乳癌、肺癌の順で多かった。1976 年の報告では、258 例の悪性腫瘍関連筋炎において、悪性腫瘍は筋炎の発生から 1 年以内に合併することが多く、合併した悪性腫瘍の種類について、卵巣癌、乳癌、肺癌、胃癌の順で多かった⁵³。

1992 年以降、筋炎診断と同時～診断後の悪性腫瘍の発生頻度を一般人口と比較し、標準化罹患比 (standardized incidence ratio: SIR) を算出した後方視的な population-based cohort study が 9 報告 (デンマーク 1, スウェーデン 1, フィンランド 1, スコットランド 1, オーストラリア 2, 台湾 2, 北欧 3 国をまとめたメタ解析 1) 発表された⁵⁴⁻⁶²。これらの報告では、筋炎データベースと国の悪性腫瘍登録データベースとの照会を行うことにより、筋炎患者の悪性腫瘍発生について把握しており、筋炎患者における悪性腫瘍発生の SIR は DM 2.4～7.7, PM 1.7～2.2 の間に分布している。しかし、これらの先行研究において、悪性腫瘍を合併した筋炎の臨床的特徴や出現する筋炎特異自己抗体、筋病理組織所見などについて網羅的に検討されているものはない。一方、悪性腫瘍と筋炎の関連性について検討した case series は多数報告されているが、100 症例以上を対象に悪性腫瘍合併率を検討した報告は 11 報告 (アメリカ 3, フランス 2, ハンガリー 1, オーストラリア 1, 中国 1, 台湾 1, 韓国 1, 日本 1) である^{32-34, 63-70}。このうち、日本 (聖マリアンナ医大) の報告と韓国の報告では筋炎診断と同時～診断後の悪性腫瘍発生の SIR を算出しており、日本の報告の SIR は筋炎全体で 13.8,

韓国の報告の SIR は DM 14.2, PM 1.4 であった。更に, 2011 年 Zahr ら⁷¹ は, それまでに報告された 42 の case series のメタアナリシスを行い, 悪性腫瘍の合併率が DM 24%, PM 10% と報告している。これらの case series 研究においては, 悪性腫瘍関連筋炎の臨床像について検討されているものが多いが, 筋炎特異自己抗体や, 筋病理組織像も含めて多面的に検討しているものはない。Population-based cohort study では, 国家レベルの多数の症例数を扱うことができること, 国内における地域差や施設ごとのバイアスの影響がないことが利点となるが, 日本では悪性腫瘍の登録データベースがないために施行できない。筋炎診断と同時~診断後の悪性腫瘍発生リスク (SIR) を検討した 11 の先行研究 (9 つの cohort study, 2 つの case series)^{55-62, 69, 70, 72} を表 6 にまとめた。これらの先行報告において, オーストラリアの報告⁵⁵ では, 筋炎データベースより, CD8/MHC- I complex を認めた症例を PM として抽出し, PFA を認めた症例を DM として抽出した上で, これらの 2 病型について悪性腫瘍発生の SIR を算出しているが, その他の報告は全て, 皮疹の有無により分類した PM と DM について検討している。

6. 本研究の動機

従来, 筋炎の臨床及び病態の研究は皮膚症状の有無による古典的な分類によりなされてきたが, 筋病理組織所見, 筋炎特異自己抗体などの研究の進歩から, 筋炎は単に皮疹の有無では分類することができない, 多様性をもつ疾患であることが明らかになった。例を挙げれば, DM に特徴的な筋病理所見とされている PFA や補体沈着を呈する症例でも皮

疹を有さない症例を経験することがあり、皮疹の有無による Bohan と Peter の診断基準は病態機序を必ずしも反映するものではない。また、先に述べた壊死性筋炎は皮疹を有さないという観点からは PM に含まれてしまうが、抗 ARS 症候群としての PM とは臨床的にも筋病理学的にも病態が異なることは明らかである。

このように多様な疾患である筋炎の中で、悪性腫瘍との強い関連性をもつ抗 TIF1- γ 抗体の存在が明らかにされたが、その筋病理組織所見についての既報告はない。このような背景から、私は

①筋炎の臨床像、筋病理組織像、出現する筋炎特異自己抗体の関連を明らかにする統合的な検討が病態解明に不可欠である、

②悪性腫瘍との強い関連性をもつ抗 TIF1- γ 抗体の筋病理組織所見の解明は、筋炎の病態解明の突破口になる可能性がある、
と考えた。

その一方で、抗 TIF1- γ 抗体の筋病理組織所見の解明には、悪性腫瘍と筋炎の関連性の把握が必須である。これまでに悪性腫瘍と筋炎との関連性についての疫学的検討や臨床的検討は世界各国から多くの報告がなされてきたが、本邦における大規模な悪性腫瘍関連筋炎の疫学的既報告は乏しく、本邦における悪性腫瘍関連筋炎の特徴を整理することが必要である。また、一般臨床医としての立場からは、筋炎患者に遭遇した際に悪性腫瘍の検索が必要であることがほぼ常識となっているが、どのような特徴を有する症例において、特に念入りに腫瘍検索を行うべきか、どのような種類の悪性腫瘍に留意すべきなのか等につい

て、殆どが個々の臨床医の経験に基づくところである。私は平素より筋炎の筋病理診断に携わっており、悪性腫瘍を合併した筋炎では、筋内鞘小血管の補体 MAC 沈着を呈することが多く、更に MAC 沈着を呈する症例では極めて高い頻度で、筋線維細胞質内に特徴的な空胞を有していることを経験した。筋炎において筋線維の空胞変性を認めることがあるとの記載を成書上に見つけることはできたものの⁷³、空胞がどのような症例において出現するのかなど、空胞について検討されている既報告はなかった。そこで、これらの特徴的な所見が、悪性腫瘍を合併した筋炎とどの程度相関があるのか、多数例を用いて解析をしてみたいと考えた。そして、筋病理診断医 兼 一般臨床医として、筋病理所見から悪性腫瘍の存在を疑うべき病理像を解析し報告することで一般臨床に役立てたいと考えた。

以上のことを背景として、本研究では、筋炎連続 520 症例について悪性腫瘍の合併に関する疫学的な検討及び、抗 TIF1- γ 抗体陽性例の筋病理学的特徴についての検討を行った。

【目的】

①組織学的に診断された筋炎 520 例の追跡調査により, 悪性腫瘍の合併を把握し, 悪性腫瘍関連筋炎の臨床疫学的特徴を明らかにする.

②抗 TIF1- γ 抗体陽性筋炎の筋病理組織学的特徴を明らかにする.

【方法】

1. 症例の選択

1985 年 5 月～2013 年 6 月の 28 年間に, Bohan と Peter の基準²(及び Sontheimer の CADM の基準⁸)に合致し, 当科にて筋病理学的検索を行い, 組織学的に筋炎の診断が確定した連続症例のうち, 生検時の臨床情報が入手可能で, かつ生検後のカルテ調査が可能であった症例 520 例を対象とした. 15 歳未満の小児例は除いた. 筋病理診断については, 筋ジストロフィーやその他のミオパチーを除外し得たもので, ①壊死再生像を伴う炎症細胞浸潤, ②非壊死筋細胞膜上への MHC-class I 抗原の発現亢進, の少なくとも一方を満たし, 治療反応性も含め炎症性筋疾患に合致するものとした. 封入体筋炎は, Griggs の診断基準⁴で確実な sIBM を除外した. また, 特殊病態としてサルコイドーシスに伴う筋障害, 特発性肉芽腫性筋炎, 移植片対宿主病に伴う筋炎, 限局性筋炎は検討に含めなかった.

なお, 序文で述べたように, 筋炎に関しては, 臨床像, 筋病理組織所見, 筋炎特異自己抗体の観点から様々な捉え方がなされつつあるが, 悪性腫瘍関連筋炎に関する大多数の先行研究が皮膚所見の有無に基づき PM と DM を定義しているため, 本研究では, 上記の

方法で筋炎を診断した後に,

DM: 皮膚筋炎に典型的な皮疹を有する筋炎

PM: それ以外の筋炎

と定義した.

倫理面では同意を患者本人より書面で得ており, 研究計画は東京大学大学院医学系研究科医学部倫理委員会で承認を得た[「自己免疫神経疾患および各種自己免疫疾患に出現する血液・髄液中の自己抗体の解析(東京大学倫理申請 1283)」, 「末梢神経筋疾患の病態機序に関する遺伝子解析研究(東京大学倫理申請 3401)」].

2. 臨床情報の調査

臨床チャートを後方視的に解析した. 各症例について, 悪性腫瘍の合併, 生検時の臨床徴候[筋力(上肢, 下肢, 頸部), 病歴上の嚥下困難感, 拘束性換気障害(%VC80%未満), 関節痛または関節炎所見, 筋痛, 筋萎縮, 37 度以上の発熱], 併存疾患(間質性肺炎, 筋炎以外の膠原病), 血液検査データ(CK, CRP, ESR(1h), KL-6, 抗核抗体, ヘモグロビン)を調べた.

3. 筋炎特異抗体の測定

520 例のうち, 血清が得られた 353 例について, 筋炎自己抗体の検索を行った. 検索した自己抗体は, 抗 Jo-1 抗体をはじめとした抗 ARS 抗体群, 抗 Mi-2 抗体, 抗 SRP(SRP54)

抗体, 抗 TIF1- γ 抗体, 抗 MDA5 抗体である. 抗体測定に用いた血清は生検時に採取され -80°C で保存されている血清を用いた. 抗体の種類により検索方法が異なるため, ①in vitro 転写／翻訳系を用いた免疫沈降法 (抗 TIF1- γ 抗体, 抗 MDA5 抗体), ②Dot Blot 法 (抗 Jo-1 抗体, 抗 PL-7 抗体, 抗 PL-12 抗体, 抗 SRP54 抗体, 抗 Mi-2 抗体), ③RNA 免疫沈降法 (抗 ARS 抗体, 抗 SRP 抗体), ④ELISA 法及びオクタロニー法 (臨床検査で確定された抗 Jo-1 抗体) の 4 方法を用いた. 複数の検査方法により検索が行われ, 結果に乖離があった場合, いずれか 1 つの検索方法で陽性の判定が下された場合に, その症例において当該抗体が陽性であったと判定した.

①抗 TIF1- γ 抗体, 抗 MDA5 抗体の測定 (in vitro 転写／翻訳系を用いた免疫沈降法)

抗 TIF1- γ 抗体, 抗 MDA5 抗体について, Hoshino らにより報告された in vitro 転写／翻訳系を用いた免疫沈降法⁴⁷を modify した方法で行った (図 5). TIF1- γ については pBluescript II SK(+) vector にインサートされた Full length TIF1- γ (TRIM33) cDNA (Kazusa Institute 社)を, MDA5 については pCR-BluntII-TOPO vector にインサートされた Full length MDA5(IFIH1) cDNA (Open Biosystems 社)を入手した. in vitro 転写／翻訳系で目的タンパク質を発現させる目的で, ベクターをそれぞれ pTNT™ vector (T7/SP6 プロモーター) (Promega 社)に差し替え, 翻訳効率を向上させる目的にインサートの開始コドンの直前に Kozak 配列 (gccgcc) を組み入れたプラスミドを作製した.

TnT T7 Quick coupled transcription/translation system® (Promega 社) と上記プラスミドを使

用し、ビオチン化 TIF1- γ /MDA5 リコンビナントタンパク質を作製した。すなわち、40 μ l の TnT Quick master mix (ウサギ網状赤血球ライセート, T7 RNA ポリメラーゼ, SP6 RNA ポリメラーゼ, メチオニンを除いたアミノ酸混合液, 反応バッファー), TIF1- γ または MDA5 の cDNA がインサートされた pTNT ベクタープラスミド 1 μ l (250–300ng/ μ l), 1 μ l の 1mM メチオニン, 1.5 μ l の biotin-lysyl tRNA, 6.5 μ l の nuclease-free-water を混合し, 30°C で 90 分間インキュベートしてリコンビナントビオチン化タンパクを得た。免疫沈降反応は IP kit Dynabeads protein G[®] (Veritas 社)を用いて行った。患者血清 10 μ l とキット付属の Binding buffer 190 μ l を混合し抗体液とした。磁気ビーズ懸濁液 50 μ l をとり, 磁石に取り付け上清を除去し, 抗体液とビーズを 30 分間室温・回転下で反応させた。ビーズ/抗体複合体を 1 回 wash したのち, 上記リコンビナントビオチン化 TRIM33 (TIF1- γ) 抗原 10 μ l と 0.5% Nonidet P-40 in PBS 190 μ l にプロテアーゼインヒビターカクテル (Thermo scientific 社) 2 μ l, EDTA 2 μ l を混合したものを抗原液とし, ビーズ/抗体複合体と抗原液を 30 分間室温・回転下で反応させた。ビーズ/抗原抗体複合体を washing buffer で 3 回 wash したのち, 100 μ l の washing buffer で複合体を再懸濁した。磁石に取り付け上清を除去したのち, 20 μ l の elution buffer を加え再懸濁し, 5 μ l の 4xSDS サンプルバッファーを混合した。70°C で 10 分間インキュベートしたのち, ビーズを磁石に取り付け, 上清を回収した。7.5% のミニプロティアン TGX ゲル[®] (Bio-Rad 社) に回収した上清をロードし, ポリアクリルアミド電気泳動を 200V で 35 分間行った。PVDF メンブレンをメタノールにて親水化処理し, 泳動後のゲルを PVDF メンブレンに 90 分間転写を行った。転写後の PVDF メンブレンを 60 分間 0.5% Tween-TBS に浸し振盪したのち,

Transcend colorimetric Non-Radioactive Translation Detection System[®] (Promega 社) キットを用いて検出を行った。すなわち, streptavidin-alkaline phosphatase 試薬 6 μ l を 0.5% Tween-TBS 15ml に混合したものに PVDF メンブレンを入れて 60 分間振盪した。メンブレンを 4 回 wash 後, 付属の Western Blue Substrate 5ml を PVDF 膜にかけて 5-10 分間振盪し, 免疫沈降したビオチン化抗原抗体複合体の有無を検出した。抗 TIF1- γ 抗体陽性症例では約 150kDa 付近に, 抗 MDA5 抗体陽性症例では 140kDa 付近に紫色のバンドが検出される (図 6)。

②抗 Jo-1 抗体, 抗 PL-7 抗体, 抗 PL-12 抗体, 抗 SRP54 抗体, 抗 Mi-2 抗体 (Dot Blot 法)

各抗原タンパクについて, リコンビナントタンパク (Direct 社) を入手し, ニトロセルロース膜に 0.8 μ l ずつ滴下した。TBS-Tween (以下 TBS-T) に膜を浸して室温で 30 分間ブロッキング反応を行ったのち, 患者血清 (x1000) を室温で 2 時間以上反応させ一次反応とした。TBS-T で 3 回 wash out した後, ペルオキシダーゼ標識抗ヒト goat IgG 抗体 (x5000) (Cappel 社) と室温で 30 分間反応させ二次反応とした。ECL Prime Western Blotting Detection Reagent[®] (GE healthcare 社) に膜を反応させた後, 冷却 CCD カメラシステムである LAS-3000[®] (富士フイルム社) を用いてブロットを検出した。目視によりコントロール血清と比較して明らかにブロットが濃く確認された場合に, そのタンパク質に対する血清中の抗体が陽性であると判定した。陽性症例については 2 回以上の測定を行い, 陽性を確認した。

その他, 抗 ARS 抗体, 抗 SRP 抗体は, 京都大学免疫・膠原病内科で RNA 免疫沈降

法⁷⁴にても測定をおこない、抗 Jo-1 抗体に関しては臨床検査結果も参照した。

4. 筋病理所見の解析

①筋凍結切片作成方法及び染色方法

生検筋をコルク片に載せて、液体窒素で十分に冷却したイソペンタン内で急速に凍結後、-80℃のディープフリーザーで保存した。切片作成時に凍結ブロックよりクリオスタートにて10μm厚に薄切し、スライドガラス上に載せ、風乾燥後に染色を行った。染色はルーチン組織化学染色として hematoxylin-eosin (H & E) 染色, modified Gomori-trichrome 染色, NADH-tetrazolium reductase (NADH-TR) 染色, PAS 染色, non-specific esterase (NSE) 染色, acid phosphatase 染色, myosin adenosine triphosphatase (ATP ase) 染色を、免疫染色として 抗 HLA-ABC (MHC-class I) 染色, 抗 HLA-DR (MHC-class II) 染色, 抗 C5b-9 (MAC) 染色, 抗 LCA 染色, 抗 CD68 染色, 抗 CD8 染色, 抗 CD4 染色を行った。染色後の標本を光学顕微鏡にて観察した。なお、免疫染色に際し使用した一次抗体の一覧を表 7 に示す。

②筋病理組織評価方法

光学顕微鏡での観察を行った。評価項目については、ルーチン組織化学染色において、筋線維の大小不同, 中心核の増加, 筋内鞘の線維化の有無, 筋原線維間網の構築の乱れの有無, PFA の有無, 壊死再生変性線維の有無及び頻度, 筋周膜, 筋内鞘それぞれについて炎症細胞集簇の有無とその頻度, 筋線維細胞質内の特徴的な空胞変性の有無の

各項目を評価した。免疫組織化学染色については、筋内鞘の小血管への C5b-9(補体 MAC)の濃い沈着性の有無、非壊死筋線維への CD8 陽性リンパ球侵入像の有無、筋細胞膜(sarcolemma)上への MHC-class I 抗原(HLA-ABC)/MHC-class II 抗原(HLA-DR)の発現亢進の有無及びその程度、について評価し、判定した。各病理所見の評価方法及び半定量化基準については表 8 に記載した。代表的な病理像については、図 7 に記載した。

③統計学的方法

臨床及び筋病理組織像検討の 2 群間における統計解析について、カテゴリカルデータの検定には Fisher's exact test を、平均値の検定には Student's t test を用いた(SAS 社, JMP pro10.0)。

5. 悪性腫瘍と筋炎の関係性についての疫学的評価

調査において悪性腫瘍が確認された症例については、筋炎の診断と悪性腫瘍診断の時間的關係、悪性腫瘍の臓器と組織型、進行期(stage 分類)を調べた。悪性腫瘍臓器については、ICD-10 のコード別に分類した。筋炎の診断時は筋生検にて筋炎の診断が確定された時(=筋生検施行日)、悪性腫瘍の診断時は悪性腫瘍が画像などのモダリティにより初めて悪性腫瘍の存在が客観的に確認された時と定義した。なお、1 症例につき複数悪性腫瘍を有した場合(16 例)に関しては、それぞれの悪性腫瘍を 1 つずつカウントした。筋炎の経過追跡期間は、筋炎発生後、死亡時または最終フォローアップ時までとした。

また、対象となる 520 例のうち、悪性腫瘍の診断が筋炎の診断に先行した 54 例は全て

除外し、466 症例について下記の計算式により悪性腫瘍発生の標準化罹患比 SIR:

standardized incidence ratio を算出した。

$$\text{SIR} = \frac{\text{実際の悪性腫瘍発生数 (Observed Case No)}}{\text{標準人口での悪性腫瘍期待数 (Expected Case No)}}$$

悪性腫瘍期待数は、観察人時間 (person-time) に、患者の属する標準人口における年齢階級別の悪性腫瘍罹患率を掛け合わせて算出する。標準人口における年齢階級別悪性腫瘍罹患率は、国立がんセンターのホームページ <http://ganjoho.jp/public/statistics/> に公開されている統計資料⁷⁵を用いた。日本標準人口として、上皮内癌を含めた臓器別の年齢階級別悪性腫瘍罹患率のデータが入手可能である年度が 2003 年度以降であるため、対象症例の分布期間の中央に最も近い年度として 2003 年度のデータを選択した。SIR が 1 より大きく、かつ、95%信頼区間の下限值が 1 より大きい場合に、その集団の悪性腫瘍罹患が一般人口と比較して統計学的に有意に高いと判定できる。この SIR を、十分な母集団が得られた場合に算出した。SIR の 95%信頼区間 (95% confidence interval: 95% CI) はポアソン分布を仮定し、Haenszel らの表⁷⁶を用いて算出した。

【結果】

1. 悪性腫瘍関連筋炎の臨床的特徴

対象全 520 症例の筋病理診断依頼元の診療科の内訳は、神経内科 121 例(23%)、リウマチ膠原病内科 237 例(46%)、皮膚科 79 例(15%)、呼吸器内科 38 例(7%)、一般内科及びその他の内科 39 例(8%)、その他の診療科 6 例(1%)であった(図 8)。男女別内訳は、男 174, 女 346(M:F≒1:2)、平均年齢は男性 57.2±15.3 歳(16~87 歳)、女性 55.3±15.2 歳(17~87 歳)であった。平均経過追跡期間は、55 カ月(4.6 年)、経過追跡期間の中央値は 36 カ月(3 年)であった(表 9)。

① 悪性腫瘍関連筋炎と非合併筋炎の臨床像の比較(表 9)

既往歴を含め、経過中に悪性腫瘍を認めた症例は 129 例、悪性腫瘍を認めなかった症例は 391 例であった。更に、129 例のうち筋炎診断の前後 3 年以内に悪性腫瘍が同定された症例は 101 例、391 例のうち筋炎診断後 3 年以上悪性腫瘍の発生が無いことが確認されている症例は 210 例であった。

悪性腫瘍合併群と非合併群の臨床像の特徴に関して、3 年以内に悪性腫瘍が診断された群(以下、悪性腫瘍合併群)101 例と 3 年以上悪性腫瘍非合併群(以下、悪性腫瘍非合併群)210 例で比較検討した。死亡率は悪性腫瘍合併群 48.5%、悪性腫瘍非合併群 9.5%であり、悪性腫瘍合併群で統計学的有意に(以下、有意に)高かった。脱落症例の割合については、統計学的有意差(以下、有意差)は認めなかった。悪性腫瘍の合併に関して性差はなく、有意に高齢であった。PM と DM の比率は悪性腫瘍合併群で PM 52 例と

DM 49 例, 非合併群で PM 148 例と DM 62 例であり, 悪性腫瘍合併群で有意に DM 例を多く認めた. 臨床経過は, 悪性腫瘍合併群は非合併群に比較し, 受診までの期間が有意に短く, 経過観察期間も短期間であった.

臨床症状の比較では, 悪性腫瘍合併群は嚥下困難感が有意に高く, 筋萎縮を呈する割合, 関節炎所見を呈する割合が有意に低かった. 筋力, 筋痛, 発熱には有意差を認めなかった. 検査データに関し, 悪性腫瘍関連筋炎で CRP 値, ESR 値(1h)が有意に高く, ヘモグロ빈は有意に低かった. 抗核抗体保有率, CK, KL-6 については有意差を認めなかった. 拘束性換気障害(%VC80%未満)を呈する割合に有意差はなかった. 悪性腫瘍以外の合併症に関し, 悪性腫瘍関連筋炎で間質性肺炎の合併が有意に低く, 筋炎以外の膠原病を併存する割合が有意に低かった. 筋炎以外の膠原病の内訳では, 全身性強皮症の合併割合に有意差はなく, SLE, 関節リウマチ, シェーグレン症候群の合併割合は有意に少なかった.

② 筋炎に合併する悪性腫瘍の特徴

図 9 は 129 人に認めた 147 の悪性腫瘍発症と筋炎発症の時間関係を示したものである. 悪性腫瘍の診断がなされた時期は筋炎診断の前後 3 ヶ月以内が 36.1%, 前後 1 年以内が 57.1%, 前後 3 年以内が 71.4%であった. また, 42.9%は筋炎診断に先行して悪性腫瘍が診断されていた. なお, 悪性腫瘍が先行した 5 例では筋炎発生の 3 年以上前に悪性腫瘍が診断されていたが, 悪性腫瘍の病勢悪化または再発時に筋炎が発症していた(この 5 症例については, 悪性腫瘍再発時と筋炎診断の時間的間隔で示した).

悪性腫瘍発症と筋炎発症の時間関係のグラフに、悪性腫瘍進行度を反映させたものを図 10 に示す。筋炎診断前後 1 年以内に同定された悪性腫瘍は、早期癌(stage I , II)が 23.9%, 進行癌(stage III, IV)が 63.6%, 進行期不明が 12.5%と、進行癌である割合が高かった。

147 の悪性腫瘍の臓器別統計では、胃癌 23 例、肺癌 20 例、乳癌 19 例、大腸癌 14 例、悪性リンパ腫 9 例、腎・尿路癌 8 例、膀胱癌 7 例、食道癌 7 例、口腔・咽頭癌 7 例(うち上咽頭癌は 2 例)の順番で多かった(図 11)。なお、筋炎の診断前 1 年間に同定された悪性腫瘍、筋炎の診断と同時~診断後 1 年間に同定された悪性腫瘍、その他の時期に同定された悪性腫瘍を色で分けて示してある。筋炎の前後 1 年以内に合併した悪性腫瘍に注目した臓器別統計では、胃癌 16 例、肺癌 15 例、乳癌 8 例、腎・尿路癌 8 例、大腸癌 7 例、食道癌 6 例、悪性リンパ腫 5 例の順番で多かった。なお、卵巣癌は 4 例であったが 4 例はすべて筋炎診断後 1 年以内に診断されたものであった。悪性腫瘍の組織型別統計では、腺癌 87 例(59.2%), 扁平上皮癌 23 例(15.6%), 移行上皮癌 11 例(7.5%), 血液リンパ系 10 例(6.8%)であった(図 13)。

2. 悪性腫瘍関連筋炎の筋炎特異自己抗体の特徴 (表 10)

520 例中、筋生検時の血清が得られた 353 例で筋炎特異自己抗体の有無を検討した。筋炎特異自己抗体は 55.2% (195/353 例)において出現した。血清が得られた症例は、悪性腫瘍合併群(101 例)のうち 75 例、悪性腫瘍非合併群(210 例)のうち 128 例であった。

出現抗体の内訳(%)は、抗 Jo-1 抗体 49 例(13.9%)、抗 TIF1- γ 抗体 48 例(13.6%)、抗 SRP 抗体 26 例(7.4%)、抗 MDA5 抗体 24 例(6.8%)、抗 EJ 抗体 21 例(5.9%)、抗 Mi-2 抗体 16 例(4.5%)、抗 PL-7 抗体 14 例(4.0%)、抗 PL-12 抗体 5 例(1.4%)、抗 OJ 抗体 3 例(0.8%)、抗 KS 抗体 1 例(0.3%)であった。なお、抗体重複陽性例は 10 例存在した。

悪性腫瘍合併群 75 例と悪性腫瘍非合併群 128 例において、出現した筋炎特異自己抗体の種類について群間比較を行った。検討抗体のうち、唯一、抗 TIF1- γ 抗体が悪性腫瘍関連筋炎で有意差をもち高頻度で出現していた。抗 TIF1- γ 抗体陽性 48 例のうち、3 年以内に悪性腫瘍を合併した症例は 36 例(75.0%)、筋炎との時間的間隔を問わず悪性腫瘍を合併した症例は 38 例(79.2%)であった。

なお、抗 TIF1- γ 抗体陽性と、悪性腫瘍合併群との関係について、感度は 48%、特異度は 96%、陽性的中率は 75%、陰性的中率は 87%と算出された。また悪性腫瘍合併群のうち DM を抽出した場合、悪性腫瘍合併 DM 群と抗 TIF1- γ 抗体測定系との関連性については、感度は 85%、特異度は 94%、陽性的中率は 85%、陰性的中率は 94%と算出された(表 11)。

3. 悪性腫瘍関連筋炎、抗 TIF1- γ 抗体陽性筋炎の病理所見の特徴(表 11)

悪性腫瘍関連筋炎の筋病理組織所見の特徴に関し、悪性腫瘍合併群 101 例と悪性腫瘍非合併群 210 例の筋病理組織所見を比較した。抗 TIF1- γ 抗体陽性筋炎の筋病理組織所見の特徴に関しては、抗体測定が可能であった 353 例で抗 TIF1- γ 抗体陽性例 48 例と

同抗体陰性例 305 例の筋病理組織所見を比較した.

悪性腫瘍関連筋炎では, 筋原線維間網の構築の乱れ(69.3%), 補体 MAC の筋内鞘小血管への濃い染色性(40.8%), 筋線維細胞質内の空胞変性像(36.4%)が有意に高頻度であった. この空胞変性はしばしば MAC 沈着と共存しており, 空胞変性を呈した 36 例のうち 35 例は MAC 沈着も認めていた. MAC と空胞変性の両方を有する症例は悪性腫瘍合併群で 35.7% (非合併群で 8.3%)と, 悪性腫瘍合併群で有意に高かった ($P<0.0001$). また, 悪性腫瘍合併群では MHC-class I (HLA-ABC) の広汎な発現亢進を認める症例(51.5%), 筋内鞘の高度な炎症細胞集簇を認める症例(1.0%) 及び CD8 陽性リンパ球の筋線維内浸潤(1.0%)が有意に低頻度であった. PFA は両群間において有意差は認められなかった. NAM 像を呈する症例は, 悪性腫瘍合併群の 9.9%を占めたが, 非合併群との検定で有意差は認められなかった.

抗 TIF1- γ 抗体陽性筋炎では, 筋原線維間網の構築の乱れ(75.0%), PFA (27.1%), MAC の小血管への染色性(62.5%), 筋線維空胞変性(58.3%)が同抗体陰性群と比較して有意に高頻度であった. 壊死性筋炎像を呈する症例は抗 TIF1- γ 抗体陽性群では 1 例も認めず, 陰性群と比較して有意に少なかった. 抗 TIF1- γ 抗体陽性群での MAC 沈着は 62.5% (同抗体陰性群全体では 9.2%), MAC 沈着と空胞変性の両者を有する例は 54.2% (同抗体陰性群全体では 6.3%)と, 特に高い割合を示した.

特徴的な筋病理組織所見について, 悪性腫瘍合併群, 及び, 悪性腫瘍合併 DM 群との関連における感度・特異度・陽性的中率・陰性的中率を検討し, 表 13 に示した. 悪性腫瘍

合併群との関連において、MAC 沈着の感度は 40%，特異度は 90%，空胞変性の感度は 36%，特異度は 90%であった。なお、MAC と空胞の両者を有している症例の場合、悪性腫瘍合併群との関連性において、感度は 35%，特異度は 94%であった。悪性腫瘍関連 DM 群と MAC 沈着、空胞変性の関係については、MAC 沈着の感度は 65%，特異度は 81%，空胞変性の感度は 61%，特異度は 79%であった。MAC と空胞の両者を呈している症例では、感度は 59%，特異度は 85%であった。

図 13 には抗 TIF1- γ 抗体陽性で悪性腫瘍を合併した 2 症例について、H&E 染色と抗 C5b-9(MAC)染色の連続切片を示した。筋内鞘小血管への濃い染色性を認める血管の近傍の筋線維において、内部に空胞化を認めた。

5. 悪性腫瘍関連筋炎の疫学的評価

以上の検討より、悪性腫瘍に関連する因子として、筋炎自己抗体の観点から抗 TIF1- γ 抗体、組織因子として、PFA、補体 MAC の筋内鞘小血管への沈着、筋線維細胞質の空胞変性が抽出された。そこで、筋炎診断と同時~診断後の悪性腫瘍の発生リスクを検討するため、SIR を筋炎全体、PM、DM において計算するほか、抗 TIF1- γ 抗体、PFA、MAC、空胞変性の各因子に関して計算した。

①筋炎全体、及び、PM、DM における悪性腫瘍発生リスク

筋炎全体 520 例のうち、既往例を除いた 466 例において SIR (括弧内は 95%信頼区間) を算出した(表 14)。その結果、筋炎全体で SIR=7.4 (5.9~9.3)、PM で SIR=5.7 (3.9~8.1)、

DM で $SIR=12.4$ (8.5~17.5)であった。また、筋炎診断時には通常悪性腫瘍の全身検索を行うため、検索バイアスを除くために、筋炎診断の前後 3 ヶ月に診断された悪性腫瘍を無かったものと見なして除外して SIR を算出した(表 15)。その場合、筋炎全体で $SIR=2.9$ (1.9~4.1), PM で $SIR=2.9$ (1.8~4.4), DM で $SIR=2.7$ (1.1~5.6) となった。

②悪性腫瘍に関連する因子ごとの悪性腫瘍発生リスク

悪性腫瘍に関連する各因子において SIR を算出した(表 16)。その結果、抗 TIF1- γ 抗体で $SIR=66.1$ (41.9~99.1), PFA で $SIR=9.4$ (4.3~17.8), MAC で $SIR=25.7$ (16.8~37.8), 空胞変性で $SIR=19.2$ (11.9~29.4) であった。さらに、MAC と空胞変性の両者を有する症例の $SIR=27.6$ (16.9~42.6) であった。

【考察】

1. 結果のまとめ

本研究では、悪性腫瘍関連筋炎の臨床疫学的特徴を明らかにした上で、抗 TIF1- γ 抗体陽性筋炎の筋病理学的特徴を明らかにすることを目的にした。筋病理組織診断が確定した筋炎 520 症例において、筋炎の診断前後 3 年以内に悪性腫瘍が同定された症例は 101 例 (19.4%) であった。悪性腫瘍関連筋炎の臨床像の特徴を、筋炎診断の前後 3 年以内に悪性腫瘍が同定された 101 例 (悪性腫瘍合併群) と 3 年以上悪性腫瘍の発生がないことが確認されている 210 例 (悪性腫瘍非合併群) において比較検討したところ、悪性腫瘍合併群には有意に DM が多く、初発から受診までの期間及び経過観察期間は有意に短期間、嚥下困難感、CRP 値、ESR 値が有意に高頻度であることが明らかになった。また、悪性腫瘍の診断時期は、筋炎診断の前後 3 ヶ月以内に 36.1%、前後 1 年以内に 57.1%、前後 3 年以内に 71.4% がなされ、57% では筋炎診断と同時~診断後に悪性腫瘍が診断されていた。悪性腫瘍の臓器別統計では、胃癌、肺癌、乳癌、大腸癌の順番で多く、組織型では腺癌が 60% であった。

筋炎特異自己抗体の検討が可能であった 353 例を用いた検討では、抗 TIF1- γ 抗体陽性率が悪性腫瘍合併群で有意に高頻度であった。

筋病理組織所見の検討では、悪性腫瘍合併群では筋原線維間網の構築の乱れ (69.3%)、補体 MAC の筋内鞘小血管への濃い染色性 (40.8%)、筋細胞質内の空胞変性像 (36.4%) が非合併群との比較において有意に高頻度であり、抗 TIF1- γ 抗体陽性筋炎で

は、それに加えて PFA 所見が有意に高頻度であった。なお、NAM は悪性腫瘍合併群の 9.9%であったが悪性腫瘍非合併群との比較で有意差は認めなかった。

筋炎と悪性腫瘍との関連性についての疫学的評価として、SIR を算出した。診断の前後 3 ヶ月に診断された悪性腫瘍を除外した場合においても、PM で SIR=2.9 (1.8~4.4), DM で SIR=2.7 (1.1~5.6) と一般人口と比較したリスクの増加を認めた。悪性腫瘍に関連性を認める各因子についてリスクを算出したところ、抗 TIF1- γ 抗体陽性で SIR=66.1 (41.9~99.1), MAC と空胞変性の両者を有する症例の SIR=27.6 (16.9~42.6) であった。

2. 本研究の研究手法及び対象症例数について

本研究の対象症例数は全体で 520 例、悪性腫瘍の既往歴を除外した場合でも 466 例と多数の症例数について検討を行った。これは、既報告の疫学的検討と比較すると、国のデータベース同士の照会の手法を用い、1000 症例以上を扱っている population-based cohort study の 3 報告^{57, 58, 62}には及ばないものの、case series 研究として疫学的検討を行っている日本の報告⁷⁰、韓国の報告⁶⁹より規模の大きいものであった。本研究では多数の筋炎を対象とし、臨床像、筋炎特異抗体、筋病理組織像を検討したという点で既報告にはない特徴をもつものとなった。なお、case series としての本研究は、単一医療機関における検討であるという点で地域バイアスをもつ可能性や、脱落症例が追跡困難である等の欠点を有するが、本邦には国レベルで管理されている悪性腫瘍データベースがなく、population-based cohort study を行うことが困難であるという点で研究デザイン上の限界があった。

3. 対象 520 例の全体像について

今回の対象母集団の男女比は 1:2 であり、これまでに報告されている筋炎患者の男女比と一致した⁷⁷。年齢の分布も既報告と矛盾なく、小児を除く全世代に幅広く分布した。筋病理診断の依頼元診療科の内訳は、リウマチ膠原病内科、神経内科、皮膚科をはじめとしてさまざまな診療科にわたっていた。筋炎は一般的にリウマチ膠原病内科において診療されることが最多であるが、皮疹が主訴の場合は皮膚科を、筋力低下が主訴の場合は神経内科を受診することも多く、筋炎に関する単科由来の研究は、しばしば筋炎全体を代表しているとは限らないことが強調されている⁷⁸。しかし今回は特定の診療科に偏ることなく、診療科バイアスは克服できているものと考えた。

本研究の症例の平均経過追跡期間は 55 カ月、中央値は 36 カ月であった。case series の既報告との比較では、日本の報告⁷⁰での中央値は 76.5 カ月（平均値の記載なし）、韓国の報告⁶⁹での平均値が 48.9 カ月（中央値の記載なし）であった。日本の既報告と比較すると追跡は短期間であった。本検討では、2010 年以降の症例も検討に含めたことから、これらの症例は現在までの経過観察期間が短くなり、全体の平均値を下げたと考えた。韓国の報告とはほぼ同等の経過追跡期間であった。

4. 悪性腫瘍関連筋炎の臨床的特徴について

①悪性腫瘍合併群と非合併群の臨床像の比較

悪性腫瘍合併群と悪性腫瘍非合併群の比較では、悪性腫瘍合併群で DM が多く、間

質性肺炎や筋炎以外の膠原病の合併が少ない, 嚥下困難感を呈する症例が多い, など従来報告されている悪性腫瘍関連筋炎の特徴に合致するものであった^{20, 71, 79-81}. しかし, 近位筋, 遠位筋ともに筋力に両群での差はなく, 遠位筋の筋力低下を認めるとする既報告³³と異なる結果であった. また, 拘束性換気障害(%VC80%未満)を呈した症例の割合も両群での差はなく, これも既報告³³とは異なる結果であった.

②筋炎に合併する悪性腫瘍の特徴

悪性腫瘍と筋炎の時間的間隔がどの程度までの症例を悪性腫瘍関連筋炎とみなすかについては議論が多い. 悪性腫瘍が筋炎の前後3年以内に同定された症例と定義するという見解⁸²があり, この定義に従って悪性腫瘍関連筋炎を検討した報告が散見される^{40, 41, 44, 46-48}. 本検討では多くの先行研究にならい, 悪性腫瘍合併群を筋炎の前後3年以内に悪性腫瘍が診断された症例としたが, 悪性腫瘍合併群は, 筋炎全体の19%であった.

Trallero-Araguas⁴¹らの報告における悪性腫瘍関連筋炎の頻度は筋炎全体の19%(85例中16例), Laborador-Horrillo⁴⁸らの報告では90例のDMのうち悪性腫瘍関連は21%であった. 母集団の構成が異なる(本検討では既報告との比較でPMの比率が多い)ため, 単純比較するには注意が必要ではあるが, ほぼ既報告と同程度の割合であった.

なお, PMで15.2%, DMで27.5%が前後3年以内に悪性腫瘍を合併した. 既報告での悪性腫瘍合併頻度はDMで15~42%, PMで7~18%と記載されており^{62, 71, 81}, 本検討ではこの範囲内であった. 既報告では悪性腫瘍合併率に幅が大きい, 筋炎発生と悪性腫瘍発生の期間がどの程度である症例まで悪性腫瘍合併症例と判断しているのか明記してい

ない報告が散見され、報告ごとに悪性腫瘍合併の定義が異なるためと推測された。

筋炎と悪性腫瘍の時間的関連性については、71.4%が筋炎診断の前後3年以内、57.1%が前後1年以内、36.1%が前後3ヶ月以内に悪性腫瘍が診断された。筋炎診断に先行した悪性腫瘍は42.9%であり既報告とほぼ同等であった^{54,62}。筋炎診断前後3カ月以内に診断された悪性腫瘍が全体の3分の1以上を占めていたが、既報告において筋炎前後数か月単位での検討をしたものがなく、比較できなかった。

筋炎診断前後1年以内に診断された悪性腫瘍の進行度に関しては、進行癌(stageⅢ,Ⅳ)の割合が63.6%と高かった。悪性腫瘍関連筋炎における悪性腫瘍進行度について、多数例を用いて解析された既報告はなく、新しい知見であった。

筋炎に合併した悪性腫瘍の臓器別数については、胃癌、肺癌、乳癌、大腸癌の順で高く、筋炎診断前後1年以内に限ると胃癌、肺癌、乳癌、腎・尿路癌が高かった。既報告との比較では、日本の報告⁷⁰において、筋炎診断と同時～診断後に悪性腫瘍が確認された23例の悪性腫瘍は、臓器別に、胃癌8、大腸癌/卵巣癌各3、肺癌/甲状腺癌/膵癌各2、の順番で多かった。また、日本病理剖検輯報より12年間のDM症例の剖検データを解析した報告⁸³では、69例の悪性腫瘍合併DMにおける悪性腫瘍は、臓器別に、胃癌16、肺癌8、大腸癌7、甲状腺癌/卵巣癌各6、子宮癌5、膵癌/リンパ腫各4、の順番で多かった。今回の臓器別統計はこれら本邦の既報告と同様、胃癌、肺癌の頻度が多かった。なお、筋炎に合併する悪性腫瘍の臓器として多いものは、報告される地域によって種類が異なる。北欧3国の解析⁶²では、筋炎における合併悪性腫瘍について、臓器別にSIRを算出しており、DM

では SIR の高い順に、卵巣癌、肺癌、胃癌、大腸癌、非ホジキンリンパ腫、PM では SIR の高い順に、非ホジキンリンパ腫、肺癌、膀胱癌であった。台湾からの報告⁵⁷では、DM で SIR の高い順に鼻咽頭癌、肺癌、リンパ腫・白血病、骨・関節の腫瘍、PM で SIR の高い順に骨・関節の腫瘍、脳腫瘍、鼻咽頭癌であった。また、中国をはじめとしたアジア地域やチュニジアでは悪性腫瘍合併筋炎における悪性腫瘍臓器として鼻咽頭癌(上咽頭癌)が特に多いと報告されている^{68, 84, 85}が、本検討において上咽頭癌は2例のみであった。なお、人種を問わず複数の既報告^{53, 62, 71}において女性の筋炎で卵巣癌のリスクが高い傾向がうかがえた。本検討において卵巣癌を合併した症例は4症例であったが、4例すべてが悪性腫瘍の診断から1年以内に診断され、筋炎との強い関連性が示唆されるものであった。なお、悪性腫瘍の組織型については、腺癌が多かったとする報告が散見されており^{54, 86}、本研究はこれに合致する結果であった。

5. 悪性腫瘍関連筋炎の筋炎特異自己抗体の特徴について

悪性腫瘍合併群と非合併群間における、各筋炎特異自己抗体の出現頻度に関する比較では、抗 TIF1- γ 抗体の出現頻度が唯一、有意差をもって高値であり、その他の抗体(抗 ARS 抗体、抗 SRP 抗体、抗 Mi-2 抗体、抗 MDA5 抗体)については2群間での出現率に関する有意差は認められなかった。

抗 ARS 抗体群全体に関し、悪性腫瘍の合併について検討された報告は乏しいが、本検討において悪性腫瘍合併群における抗 ARS 抗体群の出現頻度の有意な上昇は認めな

かった。抗 Jo-1 抗体, PL-7 抗体, PL-12 抗体について, 悪性腫瘍合併歴を検討した既報告⁸⁷によると, 抗 Jo-1 抗体陽性 37 例中 7 例で悪性腫瘍があった一方で, PL-7 陽性 4 例と PL-12 陽性 1 例では悪性腫瘍は見られなかった。本検討では抗 Jo-1 抗体単独に関しても, 悪性腫瘍合併群と非合併群における有意差は認められなかった。これは既報告において, 悪性腫瘍関連筋炎 28 例(筋炎診断以前の 2 年前～筋炎診断以降 3 年目までに悪性腫瘍が同定された症例と定義)に抗 Jo-1 抗体陽性例は 1 例も認めなかったとする報告³³, 抗 Jo-1 抗体陽性例で悪性腫瘍のリスクの増加はみられないとする従来⁴⁴の知見に合致するものであった。ただし, 本検討において, 悪性腫瘍合併群 75 例のうち, 抗 ARS 抗体陽性例が 15 例(20%), 抗 Jo-1 抗体陽性例が 5 例(6.7%), 抗 PL-7 抗体陽性例が 4 例(5.3%), 抗 EJ 抗体陽性例が 7 例(9.3%)と, 非合併群と比較して有意差は認めていないが, 抗 ARS 抗体陽性例にも悪性腫瘍合併症例が存在していることは注意すべき点であろう。

抗 SRP 抗体陽性例⁸⁸⁻⁹⁰, 抗 Mi-2 抗体陽性例^{20, 42}については悪性腫瘍の合併が多くないという従来⁴⁴の知見に一致した。抗 MDA5 抗体陽性例と悪性腫瘍の関連性については, 21 例の MDA5 抗体陽性例において悪性腫瘍合併数が 0 であったとする報告⁴⁷, 8 例の MDA5 抗体陽性例において悪性腫瘍合併数が 0 であったとする報告⁹¹など, 同抗体陽性例は悪性腫瘍合併頻度が少ないとする見解に対して, 15 例の CADM において悪性腫瘍診断後に 3 例(20%)の悪性腫瘍発生を認めたとする報告⁷⁰も存在する。本検討においては悪性腫瘍合併群のうち抗 MDA5 抗体陽性例は 1 例のみであった。同抗体は近年になり注目されてきた抗体であり, 同抗体陽性例の悪性腫瘍合併頻度については, 今後更なる症例の蓄

積が必要と考えられる。

悪性腫瘍関連合併群に関して、本検討における抗 TIF1- γ 抗体測定系の感度は 48%、特異度 96%、陽性的中率は 75%、陰性的中率は 87%であった。抗 TIF1 抗体と悪性腫瘍合併 DM の関連について検討された 6 報告^{29, 30, 43-46}をメタ解析した研究⁴¹では、感度 78%、特異度 89%、陽性的中率 58%、陰性的中率 95%であったとされ、同抗体と悪性腫瘍の極めて強い相関が示されたが、本研究における測定系はこれと比較すると感度が低い結果であった。しかし、同既報告では検討対象である悪性腫瘍関連筋炎が全て DM(典型皮疹のある症例)であったことに対して、本検討では悪性腫瘍合併群の構成が DM52%、PM48%であったことから、既報告の筋炎集団の構成の差異が感度・特異度の違いに反映されたものと考えた。そこで、既報告にならい悪性腫瘍関連 DM と本測定系との関連性を算出したところ、感度 85%、特異度 94%、陽性的中率 85%、陰性的中率 94%と既報告と同等の結果となり、本測定系の精度の問題ではないことが示された。悪性腫瘍関連筋炎を考える際に、単に皮疹の有無により PM と DM に分類する捉え方は不十分と考えられることから、本研究における抗 TIF1- γ 抗体測定系と悪性腫瘍合併群との関係における感度 48%、特異度 96%、との結果は、悪性腫瘍関連筋炎全体と抗 TIF1- γ 抗体との関連性における新しい知見となった。

6. 悪性腫瘍関連筋炎及び抗 TIF1- γ 抗体陽性筋炎の病理所見の特徴について

①悪性腫瘍関連筋炎の筋病理所見の特徴

悪性腫瘍合併群では補体 MAC の小血管沈着と筋線維の空胞変性が特徴的に認められた。悪性腫瘍合併群で空胞変性を呈した症例の 97% (35/36 例) は, MAC 沈着も伴に認められ, 両者は密接に関連していると考えられた。この所見を呈する症例は, 全ての症例で, 切片内での所見の部位差を認めた。すなわち, 空胞変性した筋線維の近傍に MAC 沈着が目立つ小血管が存在している一方で, 同所見の見られない部位が同一切片上に共存しているというのがこのパターンの特徴であった。空胞所見については, sIBM で認める縁取り空胞 (rimmed vacuole) とは明らかに異なるものと考えられ, 縁取り構造を有さず, 主として腫大した筋線維核の周囲に空胞化しているという特徴を有するものであった。また, MAC 沈着を認める血管は H&E 染色において形態異常を指摘することはできず, 免疫組織化学的評価が有用であると考えられた。悪性腫瘍関連筋炎では PFA や MAC 沈着といった DM の病態機序を反映した病理像を呈することが多いとの記載³⁷を認めたが, PFA は悪性腫瘍合併群と非合併群との比較において有意差がないことが明らかとなった。壊死性筋症 (NAM) は悪性腫瘍合併群の 1 割を占めた。これは, 悪性腫瘍関連筋炎に占める傍腫瘍性壊死性筋症; paraneoplastic NAM の割合を示す新しい知見であった。悪性腫瘍合併群と非合併群について NAM の頻度を比較した場合には, 有意差は認められなかったが, 傍腫瘍性 NAM という一群が存在する一方で, 抗 SRP 抗体陽性 NAM という一群が存在するためと考えた。

②抗 TIF1- γ 抗体陽性筋炎の病理所見の特徴

抗 TIF1- γ 抗体陽性群においては, 悪性腫瘍合併群と非合併群の比較で有意差を認めた項目 (筋原線維間網の構築の乱れ, MAC の小血管沈着, 空胞変性) に加え, PFA が有

意に高頻度であり, NAM 像が有意に低頻度であった. 抗 TIF1- γ 抗体陽性筋炎における MAC 沈着は 62.5% (陰性群で 9.2%), 筋線維の空胞変性 58.3% (陰性群で 8.6%), MAC と空胞の両者 54.2% (陰性群で 6.3%) がそれぞれ高頻度であり, 抗 TIF1- γ 抗体陽性症例における主な病態機序は, 筋内鞘小血管への MAC 沈着及びそれに関連すると推測される筋線維変性であることが示唆された. MAC による小血管障害に伴う筋細胞レベルでの虚血などによる障害の機序が推定されるが, これを示すためには, 微小血管レベルでの障害を証明することが必要となり, 微小血管の電子顕微鏡による超微形態的検討や血管密度の検索, 血管の免疫染色, さらに空胞の本質を解明するため, 空胞内部の超微的形態観察が今後の課題と考えた.

また, 特徴的な病理所見と悪性腫瘍合併群との関連性について評価を行ったところ, MAC の感度 40%・特異度 90%, 空胞の感度 36%・特異度 90%であった. 抗 TIF1- γ 抗体と悪性腫瘍合併群との関連は, 感度 48%, 特異度 96%であったため, これらの組織所見が悪性腫瘍関連筋炎の診断において抗 TIF1- γ 抗体と同等に有用な所見であると考えられた. 抗 TIF1- γ 抗体が測定できない場合でも, 筋生検にてこれら特徴的な所見を認めた場合には, 悪性腫瘍の検索を特にしっかりと行うべきとの指標になると考えた. さらに, MAC と空胞の両者を有している場合には, 感度 35%, 特異度 94%と, 特異度が更に高くなった. なお, 参考までに, 抗 TIF1- γ 抗体の場合と同様に, 悪性腫瘍合併 DM 群と特徴的病理組織所見との関連性についても感度・特異度を算出したところ, 悪性腫瘍合併 DM と MAC の関連は感度 65%, 特異度 81%, 悪性腫瘍合併 DM と空胞との関係は感度 61%, 特異度 79%とな

り、感度は上昇したが特異度は低下した。悪性腫瘍関連 DM とこれら特徴的病理組織所見との関連については、抗 TIF1- γ 抗体と比較して感度・特異度ともにやや劣るものの、病理組織学的立場から有用な所見であると考えられた。

7. 悪性腫瘍関連筋炎の疫学的評価について

①筋炎全体、及び、PM, DM における悪性腫瘍発生リスク

筋炎全体での悪性腫瘍発生の SIR (括弧内は 95%信頼区間)は、男女計で SIR=7.4 (5.9~9.3)であった。これは、日本の既報告⁷⁰の 13.8 (9.0~21.1)と比較してやや低い値であったが、オーストラリアの検討⁵⁴での 2.6 (2.1~3.3)と比較して高かった。その他の報告では PM と DM を併せた全体としての SIR の算出はなく比較検討できなかった。PM 311 例において、全悪性腫瘍発生の SIR=5.7 (3.9~8.1)であり、DMと比較して SIR の値は低かったが、一般人口と比較して悪性腫瘍リスクは高く算出された。なお、既報告における PM の SIR は、1.0~2.1 の間に分布しており^{54, 56, 59-61}、本検討では既報告と比較して PM の悪性腫瘍発生リスクが高いことが示された。また、DM 155 例において、SIR=12.4 (8.5~17.5)であり、既報告での DM の SIR は 2.4~14.2 の間に分布していた。本検討での値はこの範囲内であった。なお、韓国既報告⁶⁹で DM の SIR が 14、その他の報告では、ほぼ 2~8 の間に分布していた。このことから、韓国や日本といったアジア民族において、DM の悪性腫瘍リスクがより高い可能性が推測された。これは、日本と韓国が人類学的にモンゴロイドであり、類似した人種であることに由来する民族間の差の可能性などが考えられる。なお、SIR の値が 10 以上と高値

を示していた、日本の既報告、韓国の既報告はいずれも個々の症例の追跡調査の手法で悪性腫瘍を把握している点で本検討と同様の手法であり、同手法においては、データベース同士の照会と比較して、漏れなく悪性腫瘍の合併状況を把握できている可能性も考えられた。また、本検討において悪性腫瘍を合併していた症例では、筋炎診断と同時期に全身検索により悪性腫瘍が診断されている例が多く、筋炎診断時からの観察人時間が短くなる。観察人時間が短ければ標準人口での悪性腫瘍期待数が小さくなるため、期待数で除した値である SIR の値が既報告より高い値を示した可能性も考えられる。

なお、筋炎患者の悪性腫瘍発生リスクを一般人口と比較して SIR を算出する際に、筋炎患者では筋炎診断時に悪性腫瘍に関する医療的介入があるため、悪性腫瘍の自然発生を反映した標準人口での悪性腫瘍罹患率と単純に比較することには問題があると考えられる。この影響をできるだけ除くために、筋炎診断時と同時(筋炎診断時の入院時に指摘された悪性腫瘍)をすべて無かったものと見なして除外し、SIR を算出している既報告⁶¹においては、PM で SIR =2.1 (1.5~2.9) から SIR=1.6 (1.1~2.4) に低下、DM で SIR=7.7 (5.7~10.1) から SIR=3.3 (2.0~5.1) に低下していたが、3 カ月を除外してもなお一般人口と比較したリスクは高かった。本検討においても、既報告と同様に、筋炎診断前後 3 カ月間に診断された悪性腫瘍を無かったものとみなして除外して SIR の算出をおこなったところ、PM、DM ともに悪性腫瘍のリスクが急激に低下し、特に DM では SIR 12.4 (悪性腫瘍観察数 32)から SIR 2.7 (悪性腫瘍観察数 7)までと値が大きく低下した。このことから DM における悪性腫瘍の多くは、筋炎診断前後 3 カ月以内に診断されていることが明らかになった。ただし、筋炎に合併

する悪性腫瘍に関しては、筋炎と同時期に診断される悪性腫瘍に確実に意義があること、検索バイアスとみなして除外した筋炎前後 3 カ月の悪性腫瘍は進行期であることが多く、検索をしなかった場合でも、後にいずれかのタイミングで明らかになると推測されることから、筋炎患者の悪性腫瘍発生に関する SIR の値を正しく評価するには研究デザイン上での限界があると考えられた。

②悪性腫瘍に関連する因子ごとの悪性腫瘍発生リスク

特徴的な因子ごとに悪性腫瘍の発生リスクを算出した既報告は乏しい。唯一、オーストラリアの報告⁵⁵では、筋炎データベースに登録された筋病理組織所見を基に症例を抽出している。この報告では、definite DM (PFA を有する症例) が 49 例抽出され、そのうち 7 例で筋炎の診断後に悪性腫瘍発生が確認され、 $SIR=2.2$ (0.9~4.5) であった。SIR の数値そのものは 1 より大きかったものの、95%信頼区間の下限値が 1 未満であるため、統計学的有意差を認めない結果であった。DM においてリスク増加を認めなかったことは、それまでの知見と異なる結果であったことについて、同報告では、理由は不明であるとしながらも、南オーストラリアでは地理、人種、環境などの因子により純粹に筋炎患者の悪性腫瘍リスクが高くないという可能性を挙げている。本検討では、PFA を有する例の SIR は 9.4 であり、リスク増加を認め、既報告と異なる結果が得られた。その他の因子ごとに悪性腫瘍のリスクを疫学的に評価し SIR を算出した既報告はなく、本検討でいくつかの特徴的な因子を有する群ごとに SIR を算出した点は新しい試みであった。ただし、これらの因子を有する各群の標本数は 40~80 程度と小規模であり、悪性腫瘍期待数 (expected case No.) が 1 未満と小さいものもある。期

待数が 1 未満の場合, 実際の発生数を期待数で除すことにより算出された **SIR** の値が過大評価される可能性があることは注意すべき点であろう. **SIR** より正しく評価するためには標本数を更に増やして検討する必要性がある.

8. まとめと今後の展望

病理組織学的に炎症性機序が確認されている筋炎の連続 520 症例について, 筋炎と悪性腫瘍の関係について, 臨床, 筋炎特異自己抗体, 筋病理組織の面から検討を行った. また, 抗 TIF1- γ 抗体陽性筋炎の筋病理像の検討を行い, 抗 TIF1- γ 抗体陽性筋炎では, 筋内鞘小血管の補体沈着と筋線維の空胞変性を示す症例が高頻度であることを明らかにした. このことから, 抗 TIF1- γ 抗体が補体の関与した免疫学的応答に関わっている可能性が示唆された.

今後は, 抗 TIF1- γ 抗体陽性症例の筋内鞘小血管の免疫組織学的解析や, 超微形態的観察により, 補体の小血管沈着による小血管障害を証明することや, 空胞内部の観察により空胞の本態を解明していくこと, また, 悪性腫瘍組織や筋組織における TIF1- γ 抗原の発現解析などを第 2 のステップとしたいと考えている. 更には, 第 3 のステップとして, 核内で **Smad** と相互作用することによって **TGF- β** の伝達制御に関わっている TIF1- γ タンパクに対する抗体が, どのようなメカニズムで小血管に特異的な補体沈着を引き起こしているのか, もしくは同抗体は単なるマーカーにすぎないのか, 等について分子生物学的手法を用いて解析していきたいと考えている. そして最終的にはこれらの研究が筋炎全体, ひいては傍腫瘍

性症候群全体の治療研究の端緒になることを目指している.

【参考文献】

1. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). N Engl J Med 1975;292:403-407.
2. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). N Engl J Med 1975;292:344-347.
3. 谷本潔昭・他. 皮膚筋炎・多発筋炎の改訂診断基準. 厚生省特定疾患自己免疫疾患調査研究班,平成4年度研究報告書 1993 25-28.
4. Griggs RC, Askanas V, DiMauro S, et al. Inclusion body myositis and myopathies. Ann Neurol 1995;38:705-713.
5. 久保田 暁, 清水 潤. 各種疾患 脱髄・免疫性疾患 Sporadic inclusion body myositis. Annual Review 神経 2010;2010:208-215.
6. Levin MI, Mozaffar T, Al-Lozi MT, Pestronk A. Paraneoplastic necrotizing myopathy: clinical and pathological features. Neurology 1998;50:764-767.
7. Liang C, Needham M. Necrotizing autoimmune myopathy. Curr Opin Rheumatol 2011;23:612-619.
8. Sontheimer RD. Cutaneous features of classic dermatomyositis and amyopathic dermatomyositis. Curr Opin Rheumatol 1999;11:475-482.
9. Sontheimer RD. Would a new name hasten the acceptance of amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis siné myositis) as a distinctive subset within

the idiopathic inflammatory dermatomyopathies spectrum of clinical illness? J

Am Acad Dermatol 2002;46:626-636.

10. 前田 明子, 清水 潤. 【ここまでわかった多発性筋炎・皮膚筋炎】組織病理と病態
皮膚筋炎、多発性筋炎の筋病理所見. 医学のあゆみ 2011;239:41-46.

11. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. Lancet
2003;362:971-982.

12. Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, et al. 119th ENMC international
workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the
exception of inclusion body myositis, 10-12 October 2003, Naarden, The
Netherlands. Neuromuscul Disord 2004;14:337-345.

13. Batten FE. Dermato-myositis in a Child, with Pathological Report. Proc R
Soc Med 1912;5:103-114.

14. Kissel JT, Mendell JR, Rammohan KW. Microvascular deposition of
complement membrane attack complex in dermatomyositis. N Engl J Med
1986;314:329-334.

15. Emslie-Smith AM, Engel AG. Microvascular changes in early and
advanced dermatomyositis: a quantitative study. Ann Neurol 1990;27:343-356.

16. De Visser M, Emslie-Smith AM, Engel AG. Early ultrastructural
alterations in adult dermatomyositis. Capillary abnormalities precede other

structural changes in muscle. *J Neurol Sci* 1989;94:181-192.

17. Kissel JT, Halterman RK, Rammohan KW, Mendell JR. The relationship of complement-mediated microvasculopathy to the histologic features and clinical duration of disease in dermatomyositis. *Arch Neurol* 1991;48:26-30.

18. Arahata K, Engel AG. Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies. I: Quantitation of subsets according to diagnosis and sites of accumulation and demonstration and counts of muscle fibers invaded by T cells. *Ann Neurol* 1984;16:193-208.

19. Askanas V, Engel WK. Inclusion-body myositis: muscle-fiber molecular pathology and possible pathogenic significance of its similarity to Alzheimer's and Parkinson's disease brains. *Acta Neuropathol* 2008;116:583-595.

20. 藤本学. 【Antibody Update】 筋炎特異自己抗体. *BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩* 2013;65:449-460.

21. 吉藤 元. 【ここまでわかった多発性筋炎・皮膚筋炎】 臨床病理 抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体. *医学のあゆみ* 2011;239:71-76.

22. Reichlin M, Mattioli M. Description of a serological reaction characteristic of polymyositis. *Clin Immunol Immunopathol* 1976;5:12-20.

23. Komura K, Fujimoto M, Matsushita T, et al. Prevalence and clinical characteristics of anti-Mi-2 antibodies in Japanese patients with dermatomyositis.

J Dermatol Sci 2005;40:215-217.

24. 室 慶直. 【ここまでわかった多発性筋炎・皮膚筋炎】臨床病理 抗 Mi-2 抗体と抗 TIF1- γ 抗体. 医学のあゆみ 2011;239:83-87.

25. Reeves WH, Nigam SK, Blobel G. Human autoantibodies reactive with the signal-recognition particle. Proc Natl Acad Sci U S A 1986;83:9507-9511.

26. Sato S, Hirakata M, Kuwana M, et al. Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. Arthritis Rheum 2005;52:1571-1576.

27. Nakashima R, Imura Y, Kobayashi S, et al. The RIG-I-like receptor IFIH1/MDA5 is a dermatomyositis-specific autoantigen identified by the anti-CADM-140 antibody. Rheumatology (Oxford) 2010;49:433-440.

28. Sato S, Hoshino K, Satoh T, Fujita T, Kawakami Y, Kuwana M. RNA helicase encoded by melanoma differentiation-associated gene 5 is a major autoantigen in patients with clinically amyopathic dermatomyositis: Association with rapidly progressive interstitial lung disease. Arthritis Rheum 2009;60:2193-2200.

29. Kaji K, Fujimoto M, Hasegawa M, et al. Identification of a novel autoantibody reactive with 155 and 140 kDa nuclear proteins in patients with dermatomyositis: an association with malignancy. Rheumatology (Oxford)

2007;46:25-28.

30. Targoff IN, Mamyrova G, Trieu EP, et al. A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2006;54:3682-3689.

31. O S. Polymyositis. *Berl Klin Wochenschr*, 1916: 489.

32. Fardet L, Dupuy A, Gain M, et al. Factors associated with underlying malignancy in a retrospective cohort of 121 patients with dermatomyositis. *Medicine (Baltimore)* 2009;88:91-97.

33. András C, Ponyi A, Constantin T, et al. Dermatomyositis and polymyositis associated with malignancy: a 21-year retrospective study. *J Rheumatol* 2008;35:438-444.

34. Antiochos BB, Brown LA, Li Z, Tosteson TD, Wortmann RL, Rigby WF. Malignancy is associated with dermatomyositis but not polymyositis in Northern New England, USA. *J Rheumatol* 2009;36:2704-2710.

35. Casciola-Rosen L, Nagaraju K, Plotz P, et al. Enhanced autoantigen expression in regenerating muscle cells in idiopathic inflammatory myopathy. *J Exp Med* 2005;201:591-601.

36. Urbano-Márquez A, Casademont J, Grau JM. Polymyositis/dermatomyositis: the current position. *Ann Rheum Dis* 1991;50:191-195.

37. 熊本 俊秀. 【傍腫瘍性神経症候群 診断と治療の進歩】 障害部位・病態による臨床病型 筋の障害. 日本内科学会雑誌 2008;97:1784-1789.
38. Smith B. Skeletal muscle necrosis associated with carcinoma. J Pathol 1969;97:207-210.
39. Levine SM. Cancer and myositis: new insights into an old association. Curr Opin Rheumatol 2006;18:620-624.
40. Fujimoto M, Hamaguchi Y, Kaji K, et al. Myositis-specific anti-155/140 autoantibodies target transcription intermediary factor 1 family proteins. Arthritis Rheum 2012;64:513-522.
41. Trallero-Araguás E, Rodrigo-Pendás J, Selva-O'Callaghan A, et al. Usefulness of anti-p155 autoantibody for diagnosing cancer-associated dermatomyositis: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Rheum 2012;64:523-532.
42. Hamaguchi Y, Kuwana M, Hoshino K, et al. Clinical correlations with dermatomyositis-specific autoantibodies in adult Japanese patients with dermatomyositis: a multicenter cross-sectional study. Arch Dermatol 2011;147:391-398.
43. Gunawardena H, Wedderburn LR, North J, et al. Clinical associations of autoantibodies to a p155/140 kDa doublet protein in juvenile dermatomyositis.

Rheumatology (Oxford) 2008;47:324-328.

44. Chinoy H, Fertig N, Oddis CV, Ollier WE, Cooper RG. The diagnostic utility of myositis autoantibody testing for predicting the risk of cancer-associated myositis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1345-1349.

45. Fujikawa K, Kawakami A, Kaji K, et al. Association of distinct clinical subsets with myositis-specific autoantibodies towards anti-155/140-kDa polypeptides, anti-140-kDa polypeptides, and anti-aminoacyl tRNA synthetases in Japanese patients with dermatomyositis: a single-centre, cross-sectional study. *Scand J Rheumatol* 2009;38:263-267.

46. Trallero-Araguás E, Labrador-Horrillo M, Selva-O'Callaghan A, et al. Cancer-associated myositis and anti-p155 autoantibody in a series of 85 patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Medicine (Baltimore)* 2010;89:47-52.

47. Hoshino K, Muro Y, Sugiura K, Tomita Y, Nakashima R, Mimori T. Anti-MDA5 and anti-TIF1-gamma antibodies have clinical significance for patients with dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1726-1733.

48. Labrador-Horrillo M, Martínez MA, Selva-O'Callaghan A, et al. Anti-TIF1γ antibodies (anti-p155) in adult patients with dermatomyositis: comparison of different diagnostic assays. *Ann Rheum Dis* 2012;71:993-996.

49. Dupont S, Zacchigna L, Cordenonsi M, et al. Germ-layer specification and

control of cell growth by Ectodermin, a Smad4 ubiquitin ligase. *Cell* 2005;121:87-99.

50. Dupont S, Mamidi A, Cordenonsi M, et al. FAM/USP9x, a deubiquitinating enzyme essential for TGFbeta signaling, controls Smad4 monoubiquitination. *Cell* 2009;136:123-135.

51. He W, Dorn DC, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Moore MA, Massagué J. Hematopoiesis controlled by distinct TIF1gamma and Smad4 branches of the TGFbeta pathway. *Cell* 2006;125:929-941.

52. WILLIAMS RC. Dermatomyositis and malignancy: a review of the literature. *Ann Intern Med* 1959;50:1174-1181.

53. Barnes BE, Mawr B. Dermatomyositis and malignancy. A review of the literature. *Ann Intern Med* 1976;84:68-76.

54. Buchbinder R, Forbes A, Hall S, Dennett X, Giles G. Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. A population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2001;134:1087-1095.

55. Limaye V, Luke C, Tucker G, et al. The incidence and associations of malignancy in a large cohort of patients with biopsy-determined idiopathic inflammatory myositis. *Rheumatol Int* 2013;33:965-971.

56. Chow WH, Gridley G, Møller H, et al. Malignant disease in patients with inflammatory myositis. *Ann Intern Med* 1998;129:101-107.

- Fraumeni JF. Cancer risk following polymyositis and dermatomyositis: a nationwide cohort study in Denmark. *Cancer Causes Control* 1995;6:9-13.
57. Chen YJ, Wu CY, Huang YL, Wang CB, Shen JL, Chang YT. Cancer risks of dermatomyositis and polymyositis: a nationwide cohort study in Taiwan. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R70.
58. Kuo CF, See LC, Yu KH, et al. Incidence, cancer risk and mortality of dermatomyositis and polymyositis in Taiwan: a nationwide population study. *Br J Dermatol* 2011;165:1273-1279.
59. Airio A, Pukkala E, Isomäki H. Elevated cancer incidence in patients with dermatomyositis: a population based study. *J Rheumatol* 1995;22:1300-1303.
60. Sigurgeirsson B, Lindelöf B, Edhag O, Allander E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. *N Engl J Med* 1992;326:363-367.
61. Stockton D, Doherty VR, Brewster DH. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis, and follow-up implications: a Scottish population-based cohort study. *Br J Cancer* 2001;85:41-45.
62. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet* 2001;357:96-100.

63. Bohan A, Peter JB, Bowman RL, Pearson CM. Computer-assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis. *Medicine (Baltimore)* 1977;56:255-286.
64. Cherin P, Piette JC, Herson S, et al. Dermatomyositis and ovarian cancer: a report of 7 cases and literature review. *J Rheumatol* 1993;20:1897-1899.
65. Chen YJ, Wu CY, Shen JL. Predicting factors of malignancy in dermatomyositis and polymyositis: a case-control study. *Br J Dermatol* 2001;144:825-831.
66. Lakhanpal S, Bunch TW, Ilstrup DM, Melton LJ. Polymyositis-dermatomyositis and malignant lesions: does an association exist? *Mayo Clin Proc* 1986;61:645-653.
67. Tymms KE, Webb J. Dermatopolymyositis and other connective tissue diseases: a review of 105 cases. *J Rheumatol* 1985;12:1140-1148.
68. Zhang W, Jiang SP, Huang L. Dermatomyositis and malignancy: a retrospective study of 115 cases. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009;13:77-80.
69. So MW, Koo BS, Kim YG, Lee CK, Yoo B. Idiopathic inflammatory myopathy associated with malignancy: a retrospective cohort of 151 Korean patients with dermatomyositis and polymyositis. *J Rheumatol* 2011;38:2432-2435.
70. Azuma K, Yamada H, Ohkubo M, et al. Incidence and predictive factors

for malignancies in 136 Japanese patients with dermatomyositis, polymyositis and clinically amyopathic dermatomyositis. *Mod Rheumatol* 2011;21:178-183.

71. Zahr ZA, Baer AN. Malignancy in myositis. *Curr Rheumatol Rep* 2011;13:208-215.

72. Buchbinder R, Hill CL. Malignancy in patients with inflammatory myopathy. *Curr Rheumatol Rep* 2002;4:415-426.

73. Dubowitz V. *Muscle biopsy: A Practical Approach*. 3rd edition ed: SAUNDERS, 2007: 522-523.

74. Yoshifuji H, Fujii T, Kobayashi S, et al. Anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies in clinical course prediction of interstitial lung disease complicated with idiopathic inflammatory myopathies. *Autoimmunity* 2006;39:233-241.

75. Matsuda A, Matsuda T, Shibata A, et al. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2007: a study of 21 population-based cancer registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43:328-336.

76. HAENSZEL W, LOVELAND DB, SIRKEN MG. Lung-cancer mortality as related to residence and smoking histories. I. White males. *J Natl Cancer Inst* 1962;28:947-1001.

77. Vincze M, Danko K. Idiopathic inflammatory myopathies. *Best Pract Res*

Clin Rheumatol 2012;26:25-45.

78. 上阪 等. 【ここまでわかった多発性筋炎・皮膚筋炎】 概論 三科で診る多発性筋炎・皮膚筋炎. 医学のあゆみ 2011;239:1-5.

79. Ponyi A, Constantin T, Garami M, et al. Cancer-associated myositis: clinical features and prognostic signs. Ann N Y Acad Sci 2005;1051:64-71.

80. 清水潤. 【傍腫瘍性神経筋疾患 update】 悪性腫瘍関連筋炎. BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩 2010;62:427-432.

81. Wortmann ANBaRL. The Risk of Malignancy in Patients with Dermatomyositis and Polymyositis. In: Kagen LJ, ed. The Inflammatory Myopathies: Humana Press Inc.,U.S., 2009: 307-318.

82. Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay JL, Goulet JR, Raymond Y, Senécal JL. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. Medicine (Baltimore) 2005;84:231-249.

83. Hatada T, Aoki I, Ikeda H, et al. Dermatomyositis and malignancy: case report and review of the Japanese literature. Tumori 1996;82:273-275.

84. Ungprasert P, Leeaphorn N, Hosiriluck N, Chaiwatcharayut W, Ammannagari N, Raddatz DA. Clinical features of inflammatory myopathies and their association with malignancy: a systematic review in asian population. ISRN

Rheumatol 2013;2013:509354.

85. Mebazâa A, Boussen H, Nouria R, et al. Dermatomyositis and malignancy in Tunisia: a multicenter national retrospective study of 20 cases. J Am Acad Dermatol 2003;48:530-534.

86. Dankó K, Ponyi A, Molnar AP, András C, Constantin T. Paraneoplastic myopathy. Curr Opin Rheumatol 2009;21:594-598.

87. Dugar M, Cox S, Limaye V, Blumbergs P, Roberts-Thomson PJ. Clinical heterogeneity and prognostic features of South Australian patients with anti-synthetase autoantibodies. Intern Med J 2011;41:674-679.

88. Takada T, Hirakata M, Suwa A, et al. Clinical and histopathological features of myopathies in Japanese patients with anti-SRP autoantibodies. Mod Rheumatol 2009;19:156-164.

89. Hengstman GJ, ter Laak HJ, Vree Egberts WT, et al. Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotising myopathy. Ann Rheum Dis 2006;65:1635-1638.

90. 清水 潤, 前田 明子. 【ここまでわかった多発性筋炎・皮膚筋炎】 特殊・関連筋症の概念と治療 抗 SRP 抗体陽性筋症 臨床病理像の特徴. 医学のあゆみ 2011;239:107-112.

91. 佐藤 慎二. 【ここまでわかった多発性筋炎・皮膚筋炎】 臨床病理 抗 CADM-140

抗体の臨床的・病因的意義. 医学のあゆみ 2011;239:77-82.

【図表】

表 1. Bohan & Peter (1975 年) の診断基準

<p>(1) 進行性の四肢近位筋, 頸部屈筋の両側性の筋力低下</p> <p>(2) 筋生検で筋線維の壊死, 貪食, 再生, 萎縮, 大小不同及び炎症細胞浸潤の存在</p> <p>(3) 血清クレアチンキナーゼ (CK) などの筋原性酵素の上昇</p> <p>(4) 針筋電図所見で筋原性変化 (安静時の fibrillation, 随意収縮時の低振幅, 短潜時, 多相性波形)</p> <p>(5) 皮膚筋炎に典型的な皮疹 (特にヘリオトロープ疹, Gottron 徴候)</p>
<p>判定基準</p> <p>確実な多発筋炎: (5) を除く 4 項目陽性</p> <p>確実な皮膚筋炎: (5) を含めた 4 項目以上陽性</p> <p>多発筋炎と考えられるもの: (5) を除く 3 項目陽性</p> <p>皮膚筋炎と考えられるもの: (5) を含めた 3 項目陽性</p>

表 2. Bohan & Peter による多発筋炎／皮膚筋炎の分類

第 1 群: 多発筋炎
第 2 群: 皮膚筋炎
第 3 群: 悪性腫瘍を伴う多発筋炎／皮膚筋炎
第 4 群: 小児の多発筋炎／皮膚筋炎
第 5 群: 膠原病を伴う多発筋炎／皮膚筋炎

表 3. 厚生省自己免疫疾患調査研究班による多発筋炎・皮膚筋炎の改訂診断基準
(1992 年)

<p>1. 診断基準項目</p> <p>(1) 皮膚症状</p> <p>(a) ヘリオトロープ疹:両側または片側の眼瞼部の紫紅色浮腫性紅斑</p> <p>(b) Gottron 徴候:手指関節背面の角質増殖や皮膚萎縮を伴う紫紅色斑または丘疹</p> <p>(c) 四肢伸側の紅斑:肘, 膝関節などの背面の軽度隆起性の紅紫色紅斑</p> <p>(2) 上肢または下肢の近位筋の筋力低下</p> <p>(3) 筋肉の自発痛または把握痛</p> <p>(4) 血清中筋原性酵素の上昇</p> <p>(5) 筋電図の筋原性変化</p> <p>(6) 骨破壊を伴わない関節炎または関節痛</p> <p>(7) 全身性炎症所見(発熱, CRP 上昇または赤沈上昇)</p> <p>(8) 抗 Jo-1 抗体陽性</p> <p>(9) 筋生検で筋炎の病理所見:筋線維の変性及び細胞浸潤</p> <p>2. 診断基準</p> <p>皮膚筋炎:(1)の皮膚症状の(a)~(c) の 1 項目以上を満たし, かつ経過中に(2)~(9)の項目中 4 項目以上を満たすもの</p> <p>多発筋炎:(2)~(9)の項目中 4 項目以上を満たすもの</p> <p>3. 鑑別診断を要する疾患</p> <p>感染による筋炎, 薬物誘発性ミオパチー, 内分泌異常に基づくミオパチー, 筋ジストロフィーその他の先天性筋疾患</p>

表 4. 主な筋炎特異自己抗体(文献 20 より引用改編)

抗体名	成人IIMにおける出現頻度	病型・臨床症状との相関
抗ARS抗体		抗ARS抗体症候群
抗Jo-1(ヒスチジルtRNA合成酵素)抗体	15～30%	筋炎
抗PL-7(スレオニルtRNA合成酵素)抗体	<10%	筋炎
抗PL-12(アラニルtRNA合成酵素)抗体	<10%	間質性肺病変
抗EJ(グリニルtRNA合成酵素)抗体	<10%	皮膚症状
抗OJ(イソロイシルtRNA合成酵素)抗体	<5%	
抗KS(アスパラギルtRNA合成酵素)抗体	<5%	
抗Ha(チロシルtRNA合成酵素)抗体	<1%	間質性肺病変
抗Zo(フェニルアラニルtRNA合成酵素)抗体	<1%	
抗Mi-2抗体	DMの10～20%	間質性肺炎や悪性腫瘍なし
抗MDA5抗体(抗CADM-140抗体)	DMの10～25%	CADM、急速進行性間質性肺炎
抗TIF1抗体(抗155/140抗体)	DMの10～25%	成人悪性腫瘍合併
抗SRP抗体	5～10%	壊死性筋炎(壊死性筋症)
抗HMG-CoA還元酵素抗体(抗200/100抗体)	?	壊死性筋症、スタチン関連
抗43kDa筋蛋白抗体	sIBMの50%?	sIBM

表 5. 抗 TIF1- γ 抗体（抗 p155 抗体, 抗 155/140 抗体）の出現頻度について検討された既報告のまとめ

	Targoff 2006	Kaji 2007	Chinoy 2007	Gunawardena 2008	Fujikawa 2009	Trallero-Araguas 2010	Hoshino 2010	Labrador-Horrio 2012	Fujimoto 2012
文献番号	30	29	44	43	45	46	47	48	40
測定抗体	抗p155抗体 (K562細胞またはHeLa細胞を用いたIP)	抗155/140抗体 (K562細胞を用いたIP)	抗155/140抗体 (K562細胞を用いたIP)	抗155/140抗体 (K562細胞を用いたIP)	抗155/140抗体 (K562細胞を用いたIP)	抗p155抗体 (HeLa細胞を用いたIP)	抗TIF1- γ 抗体 (ビオチン化リコンビナント蛋白によるIP)	抗TIF1- γ 抗体 (HeLa細胞を用いたIP, ELISA, IB)	抗TIF1- $\alpha/\gamma/\beta$ 抗体 のうちいずれか (K562細胞を用いたIP, WB, ELISA)
筋炎全体	51/244 (21%)	NA	NA	NA	NA	16/85(19%)	NA	NA	NA
DM	8/39 (21%) ※CAMを除くDM	7/52 (13%)	19/103 (18%)	6/20 (30%)	5/30 (17%)	15/65 (23%)	12/82 (15%)	23/90 (26%, ELISA) 20/90 (22%, IB)	74/445 (17%)
PM	0/48 (0%)	NA	0/109 (0%)	0/25 (0%)	NA	1/20 (5%)	0/6 (0%)	NA	0/62 (0%)
悪性腫瘍 関連筋炎 (CAM)	6/8 (75%) *	5/7 (71%)	8/16 (50%)**	? TIF1陽性 6例のうち 3例で癌あり	? TIF1陽性5例 全例で癌あり	10/16 (63%)**	7/12 (58%)	12/19** (63%, ELISA, IB)	? 成人TIF1陽性 74例のうち 48例で癌あり
juvenile DM	30/103 (29%)	NA	NA	27/116 (23%)	NA	NA	NA	NA	4/11 (36%)
juvenile PM	0/9 (0%)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
膠原病関連筋炎	2/13 (15%)	NA	0/70 (0%)	NA	NA	NA	NA	NA	NA

*CAM を筋炎診断の前後 1 年以内に悪性腫瘍が診断された症例と定義している

**CAM を筋炎診断の前後 3 年以内に悪性腫瘍が診断された症例と定義している

NA: not assessed

表 6. 筋炎診断と同時~診断後の悪性腫瘍発生リスクを検討した既報告のまとめ

年	対象国	筋病理 組織の考慮	対象症例数	PMにおける 悪性腫瘍の 頻度(%)	DMにおける 悪性腫瘍の 頻度(%)	筋炎全体 のSIR (95%信頼区間)	PMのSIR (95%信頼区間)	DMのSIR (95%信頼区間)	文献 番号
population-based cohort study									
1992	スウェーデン	なし	788	37/396 (9)	59/392 (15)	NA	男性1.8 (1.1-2.7) 女性1.7 (1.0-2.5)	男性2.4 (1.6-3.6) 女性3.4 (2.4-4.7)	60
1995	フィンランド	なし	311	12/175 (7)	19/71 (27)	NA	1.0(0.5-1.8)	6.5 (3.9-10)	59
1995	デンマーク	なし	539	26/336 (8)	31/203 (15)	NA	1.7 (1.1-2.4)	3.8 (2.6-5.4)	56
2001	オーストラリア	なし	537	58/321 (18)	36/85 (42)	2.6 (2.1-3.3)	2.0 (1.4-2.7)	6.2 (3.9-10.0)	54
2001	スコットランド(イギリス)	なし	705	71/419 (17)	77/286 (27)	NA	2.1 (1.5-2.9) 最初の3か月を除くと1.6 (1.1-2.4)	7.7 (5.7-10.1) 最初の3か月を除くと3.3 (2.0-5.1)	61
2010	台湾	なし	1655	33/643 (4)	95/1012 (9)	NA	2.2 (2.1-2.2)	5.1 (5.0-5.2)	57
2011	台湾	なし	1303	31/503 (6)	111/803 (14)	NA	1.8 (1.1-2.8)	5.4 (4.1-6.9)	58
2013	オーストラリア	あり	373	20/191 (11)	7/49 (14)	NA	1.3 (0.8-1.9)	2.2 (0.9-4.5)	55
2001	北欧(スウェーデン、フィンランド、デンマーク)※	なし	1532	137/914 (15)	198/618 (32)	NA	1.3 (1.0-1.6)	3.0 (2.5-3.6)	62 (56,59,60)
case series									
2011	韓国	なし	179	2/53 (4)	23/98 (24)	NA	1.4 (0.2-5.0)	14.2 (9.0-21.3)	69
2011	日本(川崎、聖マリアンナ医大)	なし	145	3/51 (6)	17/70 (24)	13.8 (9.0-21.1)	NA	NA	70

※3 報告(文献 56, 59, 60)のメタアナリシス

表 7. 免疫組織化学染色に使用した一次抗体

抗体名		免疫動物	クローン	Isotype	Source	希釈倍率
抗 HLA class I Antigen 染色	Monoclonal	マウス	W6/32	IgG2a, kappa	DAKO	100 倍
抗 HLA class II Antigen 染色	Monoclonal	マウス	CR3/43	IgG1, kappa	DAKO	100 倍
抗 CD4 染色	Monoclonal	マウス	MT310	IgG1, kappa	DAKO	100 倍
抗 CD8 染色	Monoclonal	マウス	C8/144B	IgG1, kappa	ニチレイ	希釈済
抗 LCA 染色	Monoclonal	マウス	2B11, PD7/26	IgG1, kappa	DAKO	100 倍
抗 CD68 染色	Monoclonal	マウス	KP-1	IgG1, kappa	DAKO	100 倍
抗 C5b-9 染色	Monoclonal	マウス	aE11	IgG2a, kappa	DAKO	100 倍

表 8. 筋病理評価基準

病理所見	評価方法および半定量化の基準
筋線維の大小不同	同一筋束において、少なくとも筋線維の短径が40μm未満のものが10%以上存在し、かつ、最も小さい筋線維と最も大きい筋線維の径の差が30μm以上の開きがある場合に大小不同ありと判定した。
中心核線維の増加	中心核線維が切片全体で5%以上に認められる場合に中心核線維増加ありと判定した。
筋内鞘の線維化 (endomysial fibrosis)	筋内鞘の結合組織が増加し、筋線維間を分断している所見が認められる場合、筋内鞘の線維化ありと判定した。
C5b-9 (MAC) の筋内鞘小血管への濃い沈着	抗C5b-9抗体染色において、筋内鞘の小血管に、内腔が見えない程度の濃い沈着物が、1筋束について3個以上の血管に集簇して確認された場合を陽性とした。顆粒状の染色性は陰性と判断した。
筋線維細胞質の空胞変性	H&E染色において、筋線維細胞質に縁取り構造を有さない空胞様構造を1筋束について3個以上集簇して認めた場合を陽性とした。特徴的なものでは細胞質が好塩基性を呈し、筋細胞核が腫大し、核の周囲に空胞が認められる。
Perifascicular atrophy (PFA)	筋束の外側部において、2層以上にわたり筋線維の萎縮または変性を示す像が存在する場合を陽性とした。
壊死・再生・変性線維	H&E染色において、壊死・再生・変性線維の頻度を、個々の症例につき、+; 1筋束に1～5本、++; 1筋束に5～10本、+++; 1筋束に10～20本、++++; 1筋束に20本以上と評価した。
筋原線維間網の構築の乱れ	NADH-TR染色の観察で、非壊死筋線維において筋原線維間網の構築が乱れた筋線維が存在する場合を陽性とした。
筋周膜への単核球炎症細胞浸潤	筋周膜への単核球炎症細胞の浸潤または集簇を、±; 数個のみ散見、+; ～10個の集簇、++; 10～20個の集簇、+++; 20～100個の集簇、++++; 100個以上の集簇と評価した。
筋内鞘への単核球炎症細胞浸潤	筋内鞘への単核球炎症細胞の浸潤または集簇を、±; 数個のみ散見、+; ～10個の集簇、++; 10～20個の集簇、+++; 20～100個の集簇、++++; 100個以上の集簇と評価した。
非壊死筋線維へのリンパ球浸潤	抗CD8染色において、CD8陽性細胞が非壊死筋線維に侵入する像を1つでも認めた場合に陽性とした。
MHC-class I 抗原の 非壊死壊死筋線維膜上への発現	抗HLA-ABC (MHC-class I 抗原) 染色において、非壊死筋細胞膜に全周性に発現を認める線維の割合を、±; 通常の染色では発現を認めないが、ペンタナ®をもちい機械染色法で陽性線維が存在、+; ～25%、++; 25～50%、+++; 50～75%、++++; 75%以上、と評価した。
MHC-class II 抗原の 非壊死壊死筋線維膜上への発現	抗HLA-DR (MHC-class II 抗原) 染色において、非壊死筋細胞膜に全周性に発現を認める線維の割合を、±; 通常の染色では発現を認めないが、ペンタナ®をもちい機械染色法で陽性線維が存在、+; ～25%、++; 25～50%、+++; 50～75%、++++; 75%以上、と評価した。
炎症の乏しい壊死・再生像 (NAM)	119th ENMC international workshopにおいて提唱された基準 (Neuromuscular Disorders 14(2004) 337-345) に基づき、多数の壊死・再生線維を認める一方で、炎症細胞浸潤に乏しい症例。参考として、MHC-class I 抗原の発現は乏しいことが多い。

表 9. 対象症例の背景及び臨床像のまとめ

	全体	悪性腫瘍と筋炎の時間的間隔を考慮しない場合			悪性腫瘍と筋炎の時間的間隔を考慮(3年)した場合		
		悪性腫瘍あり N=129	悪性腫瘍なし N=391	検定 P value	悪性腫瘍 合併群† N=101	悪性腫瘍 非合併群 N=210	検定 P value
症例の構成							
死亡数	100 (19.2%)	52 (40.3%)	48 (12.3%)	<0.0001**	49 (48.5%)	20 (9.5%)	<0.0001**
脱落数	141 (27.1%)	33 (25.6%)	108 (27.6%)	0.73	21 (20.8%)	40 (19.1%)	0.76
男女比	M174/F346	M49/F80	M125/F266	0.24	M41/F60	M62/F148	0.053
年齢(M)※※	M 57.2±15.3	M 65.5±11.4	M 53.9±15.4	<0.0001**	M 66.1±11.5	M 50.3±14.9	<0.0001**
年齢(F)※※	F 55.3±15.2	F 59.8±10.6	F 53.9±16.1	0.0002**	F 58.9±11.2	F 50.4±14.4	0.0002**
年齢幅	M 16～87 F 17～87	M 35～86 F 28～87	M 16～87 F 17～87	-	M 35～86 F 28～87	M 16～83 F 17～85	-
PM/DM (Bohan and Peterの基準)	PM342/DM178	PM73/DM56	PM269/DM122	0.014*	PM52/DM49	PM148/DM62	0.002**
臨床経過追跡期間 単位: 日 (年) 生検～最終生存確認日まで ※	1666.8±82.4 (4.6年)	1301.4±146.0 (3.6年)	1774.9±97.5 (4.9年)	0.013*	896.40±108.9 (2.5年)	2974.9±134.1 (8.2年)	<0.0001**
発症から受診までの期間 単位: 月※	9.9±0.9	5.6±0.9	11.3±1.2	0.008**	4.1±0.6	13.0±1.9	0.001*
筋生検時の臨床症状							
発熱(37度以上)	185/449 (41.2%)	43/109 (39.5%)	142/340 (41.8%)	0.74	34/85 (40.0%)	75/178 (42.1%)	0.79
筋痛	248/414 (59.9%)	60/105 (57.1%)	188/309 (60.8%)	0.56	50/83 (60.2%)	103/167 (61.7%)	0.89
関節痛または関節炎	197/296 (66.6%)	25/52 (48.1%)	172/244 (70.5%)	0.003**	20/42 (47.6%)	110/139 (79.1%)	0.0002*
嚥下困難感	110/369 (29.8%)	42/100 (42.0%)	68/269 (25.3%)	0.003**	36/81 (44.4%)	32/124 (25.8%)	0.007**
Gottoron徴候 またはheliotrope疹の有無	175/520 (33.7%)	53/129 (41.1%)	122/391 (31.2%)	0.04*	46/101 (45.5%)	62/210 (29.5%)	0.007**
上肢近位筋力MMT3以下	118/476 (24.8%)	29/116 (25.0%)	89/360 (24.7%)	1.00	25/91 (27.5%)	46/187 (24.6%)	0.66
下肢近位筋力MMT3以下	126/474 (26.6%)	35/117 (29.9%)	91/357 (25.5%)	0.40	29/92 (31.5%)	44/187 (23.5%)	0.19
上肢遠位筋力MMT4以下	165/430 (38.4%)	40/105 (38.1%)	125/325 (38.5%)	1.00	31/82 (37.8%)	71/168 (42.3%)	0.58
下肢遠位筋力MMT4以下	101/440 (23.0%)	25/109 (22.9%)	76/331 (23.0%)	1.00	21/86 (24.4%)	39/173 (22.5%)	0.76
頸部屈曲MMT3以下	139/364 (38.2%)	39/93 (41.9%)	100/271 (36.9%)	0.39	30/72 (41.7%)	53/132 (40.2%)	0.88
筋萎縮	114/306 (37.3%)	21/81 (25.9%)	93/225 (41.3%)	0.02*	16/61 (26.2%)	48/100 (48.0%)	0.008**
生検時の検査データ							
拘束性換気障害 %VC80%未満	95/36(26.0%)	17/92 (18.5%)	78/273 (28.6%)	0.07	14/73(19.2%)	41/135 (30.4%)	0.10
CK値 ※	2856.9±165.5	3406.0±370.8	2676.7±182.4	0.06	3179.9±350.1	2461.3±242.2	0.09
血沈(mm/hr) ※	40.1±1.4	47.7±3.0	37.7±1.6	0.003**	47.2±3.2	35.5±2.1	0.002**
CRP (mg/dl) ※	1.5±0.2	1.8±0.3	1.4±0.2	0.23	1.6±0.3	1.0±0.2	0.049*
ヘモグロビン(mg/dl) ※	12.6±0.1	12.1±0.2	12.7±0.1	0.006**	12.1±0.2	12.7±0.1	0.006**
KL-6 (U/ml) ※	678.3±46.2	653.8±105.2	684.1±51.5	0.80	660.4±103.5	613.9±61.2	0.70
抗核抗体の有無	300/477 (62.9%)	79/112 (62.5%)	230/365 63.0%)	0.91	31/88 (35.2%)	73/197(37.1%)	0.79
合併疾患							
間質性肺炎の有無	222/520 (42.7%)	43/129 (33.3%)	179/391(45.8%)	0.014*	29/101(28.7%)	93/210 (44.3%)	0.009**
筋炎以外の膠原病の有無	130/520 (25.0%)	20/129 (15.5%)	110/391(28.1%)	0.005**	14/101(13.9%)	80/210 (38.1%)	<0.0001**
全身性強皮症	44/520 (8.5%)	11 /129 (8.5%)	33/391 (8.4%)	1.00	8/101 (7.9%)	26/210 (12.4%)	0.33
SLE	26/520 (5.0%)	2/129 (1.6%)	24/391 (6.1%)	0.04*	2/101 (2.0%)	19/210 (9.0%)	0.03*
RA	27/520 (5.2%)	4/129 (3.1%)	23/391 (5.9%)	0.26	2/101 (2.0%)	17/210 (8.1%)	0.04*
SjS	43/520 (8.3%)	7/129 (5.4%)	36/391 (9.2%)	0.20	5/101 (5.0%)	27/210 (12.9%)	0.04*
MCTD	14/520 (2.7%)	1/129 (0.8%)	13/391 (3.3%)	0.21	1/101 (1.0%)	7/210 (3.3%)	0.44

※ mean±SE ※※ mean±SD

†3 年以内の再発を含む

Fisher's exact test または Student's t test

**p<0.01 *p<0.05

表 10. 悪性腫瘍合併の有無における出現抗体の群間比較

抗体名	全体 N=353	悪性腫瘍と筋炎の時間的間隔を考慮しない場合			悪性腫瘍と筋炎の時間的間隔を考慮(3年)した場合		
		悪性腫瘍あり N=91	悪性腫瘍なし N=262	P value	悪性腫瘍 合併群 N=75	悪性腫瘍 非合併群 N=128	P value
ARS抗体群	89 (25.2%)	19 (20.8%)	70 (26.7%)	0.33	15 (20.0%)	28 (21.9%)	0.86
Jo-1	49 (13.9%)	7 (7.7%)	42 (16.3%)	0.053	5 (6.7%)	20 (15.6%)	0.08
PL-7	14 (4.0%)	4 (4.4%)	10 (3.8%)	0.76	4 (5.3%)	3 (2.3%)	0.43
PL-12	5 (1.4%)	0	5 (1.9%)	0.33	0	0	-
EJ	21 (5.9%)	9 (9.9%)	12 (4.6%)	0.07	7 (9.3%)	4 (3.1%)	0.10
OJ	3 (0.8%)	0	3 (1.1%)	0.57	0	1 (0.8%)	-
KS	1 (0.2%)	0	1 (0.3%)	-	0	0	-
SRP	26 (7.4%)	4 (4.4%)	22 (8.4%)	0.25	2 (2.7%)	11 (8.6%)	0.14
Mi-2	16 (4.5%)	2 (2.2%)	14 (5.3%)	0.38	1 (1.3%)	9 (7.0%)	0.10
TIF1-γ	48 (13.6%)	38 (41.8%)	10 (3.8%)	<0.0001**	36 (48.0%)	6 (4.7%)	<0.0001**
MDA5	24 (6.8%)	1 (1.1%)	23 (8.8%)	0.013*	1 (1.3%)	7 (5.5%)	0.26

Fisher's exact test

*P<0.05

**P<0.01

表 11. 抗 TIF1- γ 抗体測定系と悪性腫瘍関連筋炎との関係の評価

		悪性腫瘍合併群		計
		陽性	陰性	
抗TIF1- γ 抗体	陽性	36	10	48
	陰性	39	266	305
計		75	278	353
		悪性腫瘍合併DM群		計
		陽性	陰性	
抗TIF1- γ 抗体	陽性	33	6	39
	陰性	6	88	94
計		39	94	133

抗TIF1- γ 抗体測定系と 悪性腫瘍合併群との関係	
感度	48%
特異度	96%
陽性的中率	75%
陰性的中率	87%

抗TIF1- γ 抗体測定系と 悪性腫瘍合併DM群との関係	
感度	85%
特異度	94%
陽性的中率	85%
陰性的中率	94%

表 12. 悪性腫瘍合併群と非合併群 及び
抗 TIF1- γ 抗体陽性群と陰性群の筋病理組織像の比較検討

	悪性腫瘍合併の有無による検討			抗TIF1- γ 抗体の有無による検討		
	悪性腫瘍合併群 N=101	悪性腫瘍非合併群 N=210	P value	抗TIF1- γ 抗体陽性群 N=48	抗TIF1- γ 抗体陰性群 N=305	P value
性別 (M:F)	M41/F60	M62/F148	0.06	23:25	92:213	0.02*
年齢 (M) mean \pm SD	62.8 \pm 11.7	50.7 \pm 14.8	<0.0001**	66.2 \pm 12.2	55.9 \pm 14.9	0.003**
年齢 (F) mean \pm SD	66.1 \pm 11.5	50.3 \pm 14.9	<0.0001**	58.0 \pm 13.7	57.0 \pm 14.6	0.74
筋病理所見, n/N (%)						
筋線維の大小不同	61/101 (60.4%)	123/210 (58.6%)	0.81	29/48 (60.4%)	181/304 (59.5%)	1.00
中心核増加	19/101 (18.8%)	51/210 (24.3%)	0.31	13/48 (27.1%)	62/304 (20.4%)	0.34
筋内鞘の線維化	19/101 (18.8%)	62/210 (29.5%)	0.053	15/48 (31.3%)	79/304 (26.0%)	0.48
筋原線維間網の構築の乱れ	70/101 (69.3%)	107/208 (51.4%)	0.003	36/48 (75.0%)	176/303 (58.1%)	0.03*
perifascicular atrophy (PFA)	12/101 (11.9%)	24/210 (11.4%)	1.00	13/48 (27.1%)	20/303 (6.6%)	<0.0001**
豊富な壊死・再生・変性線維 (1筋束につき10本以上)	35/100 (35.0%)	61/210 (29.0%)	0.36	19/48 (39.6%)	87/303 (28.7%)	0.13
筋周膜の高度な炎症細胞集簇 (1箇所につき100個以上)	11/101 (10.9%)	41/210 (19.5%)	0.07	9/48 (18.8%)	51/303 (16.8%)	0.69
筋内鞘の高度な炎症細胞集簇 (1箇所につき100個以上)	1/101 (1.0%)	17/210 (8.1%)	0.009*	1/48 (2.1%)	21/303 (6.9%)	0.33
C5b-9 (MAC) の筋内鞘小血管への濃い沈着	40/98 (40.8%)	21/208 (10.1%)	<0.0001**	30/48 (62.5%)	28/303 (9.2%)	<0.0001**
筋線維細胞質内の空胞変性	36/99 (36.4%)	25/209 (12.0%)	<0.0001**	28/48 (58.3%)	26/301 (8.6%)	<0.0001**
※MAC沈着と空胞変性の両者を伴う例	35/98 (35.7%)	18/207 (8.7%)	<0.0001**	26/48 (54.2%)	19/282 (6.3%)	<0.0001**
非壊死筋線維へのCD8陽性リンパ球の浸潤	1/101 (1.0%)	13/210 (6.2%)	0.04*	1/48 (2.1%)	14/303 (4.6%)	0.70
MHC-class I 抗原の 非壊死壊死筋線維膜上への発現亢進 (75%以上)	51/99 (51.5%)	146/208 (70.2%)	0.002**	30/48 (62.5%)	179/303 (59.1%)	0.75
MHC-class II 抗原の 非壊死壊死筋線維膜上への発現亢進 (75%以上)	4/97 (4.1%)	22/207 (4.8%)	0.08	1/48 (2.1%)	26/303 (8.6%)	0.15
壊死性筋炎 (NAM)像を呈する症例	10/101 (9.9%)	14/210 (6.7%)	0.37	0/48 (0.0%)	35/305 (11.5%)	0.008**

Fisher's exact test (年齢は Student's t test)

*P<0.05

**P<0.01

表 13. 特徴的な筋病理組織所見と悪性腫瘍関連筋炎との関係の評価

A. MAC との関係

		悪性腫瘍合併群		計	MACと 悪性腫瘍合併群との関係	
		陽性	陰性		感度	40%
MAC	陽性	40	43	83	特異度	90%
	陰性	61	376	437	陽性的中率	48%
計		101	419	520	陰性的中率	86%
		悪性腫瘍合併DM群		計	MACと 悪性腫瘍合併DM群との関係	
		陽性	陰性		感度	65%
MAC	陽性	32	24	56	特異度	81%
	陰性	17	105	122	陽性的中率	57%
計		49	129	178	陰性的中率	86%

B. 空胞との関係

		悪性腫瘍合併群		計	空胞と 悪性腫瘍合併群との関係	
		陽性	陰性		感度	36%
空胞	陽性	36	41	77	特異度	90%
	陰性	65	378	443	陽性的中率	47%
計		101	419	520	陰性的中率	85%
		悪性腫瘍合併DM群		計	空胞と 悪性腫瘍合併DM群との関係	
		陽性	陰性		感度	61%
空胞	陽性	30	27	57	特異度	79%
	陰性	19	102	121	陽性的中率	53%
計		49	129	178	陰性的中率	84%

C. MAC と空胞両者を有する症例との関係

		悪性腫瘍合併群		計	MAC+空胞と 悪性腫瘍合併群との関係	
		陽性	陰性		感度	35%
MAC+ 空胞	陽性	35	27	62	特異度	94%
	陰性	66	392	458	陽性的中率	56%
計		101	419	520	陰性的中率	86%
		悪性腫瘍合併DM群		計	MAC+空胞と 悪性腫瘍合併DM群との関係	
		陽性	陰性		感度	59%
MAC+ 空胞	陽性	29	19	48	特異度	85%
	陰性	20	110	130	陽性的中率	60%
計		49	129	178	陰性的中率	85%

表 14. 筋炎全体及び PM, DM の分類ごとにおける悪性腫瘍発生の標準化罹患比 (SIR)

	N(癌既往を含む)	N(癌既往を除く)	Observed Case No	Expected Case No	SIR	95%CI
全体 男女	520	466	75	10.1	7.4	5.9~9.3
男	174	152	27	3.7	7.3	4.8~10.7
女	346	314	48	6.4	7.4	5.5~9.9
PM 男女	342	311	43	7.6	5.7	3.9~8.1
男	106	96	13	2.7	4.8	2.6~8.2
女	236	215	30	4.8	6.2	4.2~8.9
DM 男女	178	155	32	2.6	12.4	8.5~17.5
男	68	56	14	1.0	14.2	7.7~23.9
女	110	99	18	1.6	11.2	6.7~17.7

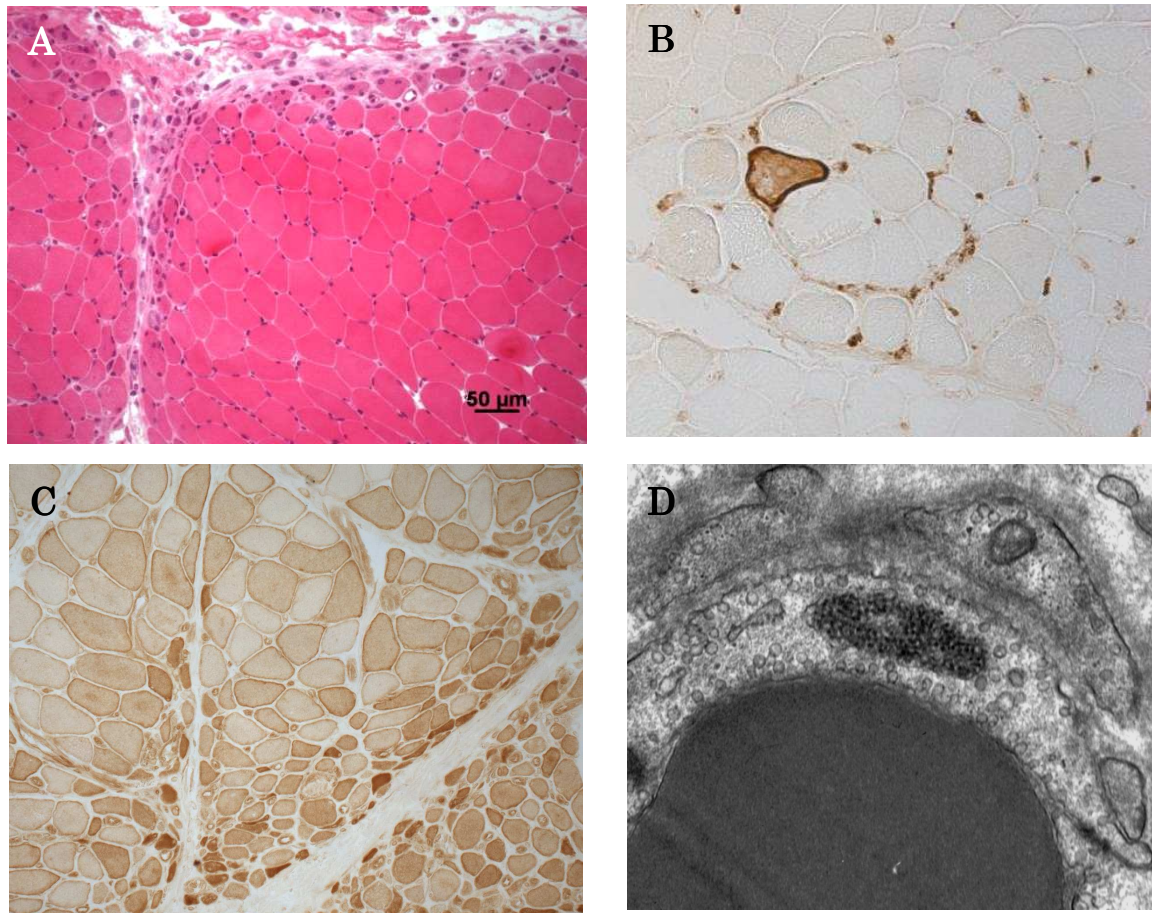
表 15. 筋炎診断前後 3 ヶ月に診断された悪性腫瘍を除外した場合の悪性腫瘍発生の標準化罹患比 (SIR)

	N(癌既往を含む)	N(癌既往及び 筋炎診断 3ヶ月以内の 癌症例を除く)	Observed Case No	Expected Case No	SIR	95%CI
全体 男女	520	422	29	10.1	2.9	1.9~4.1
男	174	135	9	3.7	2.4	1.1~4.7
女	346	287	20	6.4	3.1	1.9~4.8
PM 男女	342	290	22	7.5	2.9	1.8~4.4
男	106	89	6	2.7	2.2	0.8~4.9
女	236	201	16	4.8	3.3	1.9~5.3
DM 男女	178	130	7	2.6	2.7	1.1~5.6
男	68	45	3	1.0	3.1	0.6~8.9
女	110	85	4	1.6	2.5	0.7~6.4

表 16. 悪性腫瘍に関連する因子ごとの悪性腫瘍発生の標準化罹患比(SIR)

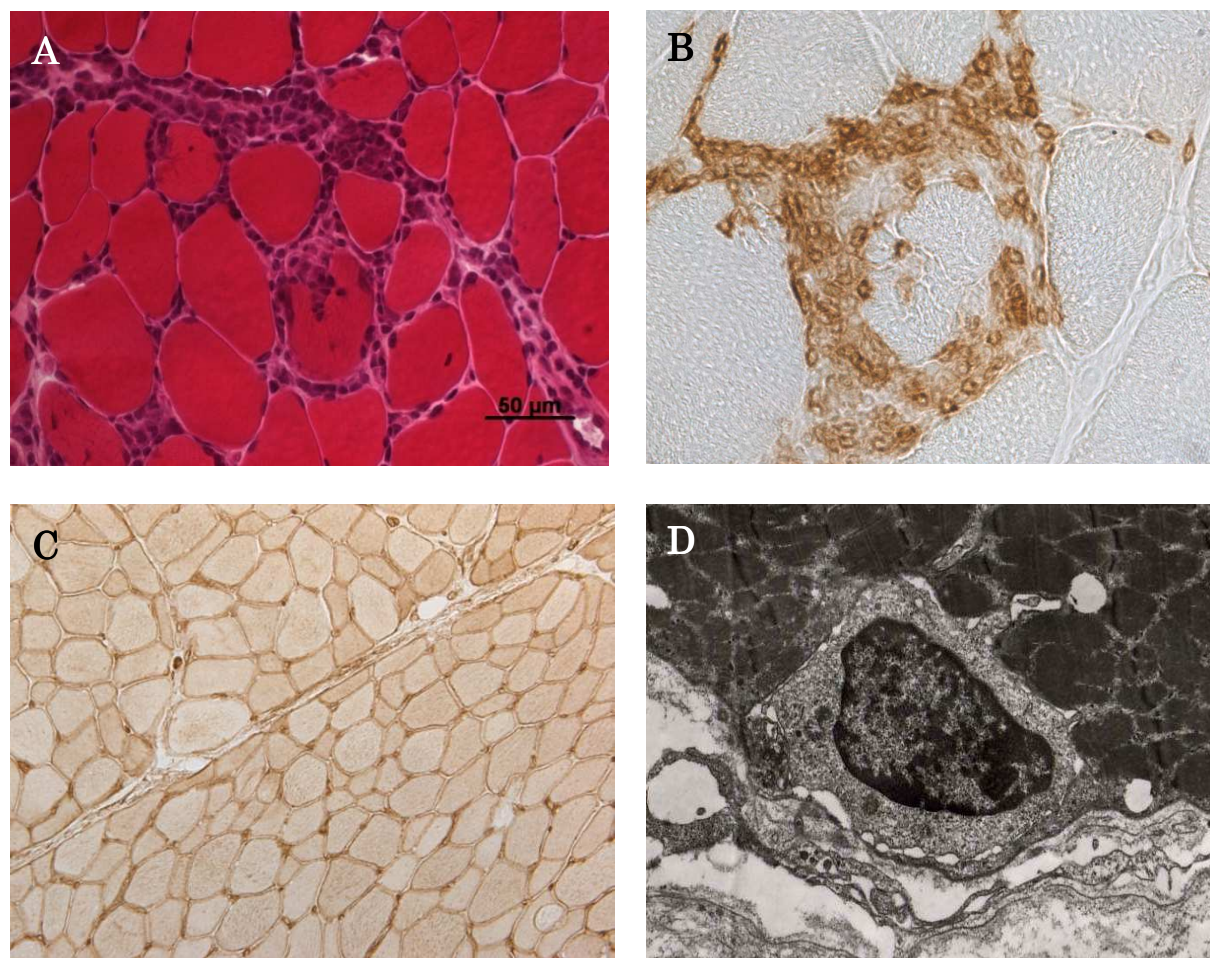
		N (癌既往を 含む)	N (癌既往を 除く)	Observed Case No	Expected Case No	SIR	95%CI
抗TIF1- γ 抗体 陽性	男女	48	32	23	0.3	66.1	41.9~99.1
	男	23	15	11	0.3	40.8	20.4~73.1
	女	25	18	12	0.1	152.8	79.0~267.3
PFA	男女	46	40	9	1.0	9.4	4.3~17.8
	男	20	16	6	0.5	12.3	4.5~26.9
	女	26	24	3	0.5	6.4	1.3~18.6
MACの 小血管への 濃い沈着性	男女	83	63	26	1.0	25.7	16.8~37.8
	男	40	26	8	0.3	26.7	11.5~52.6
	女	43	37	18	0.7	25.3	15.0~40.0
空胞変性	男女	77	57	21	1.1	19.2	11.9~29.4
	男	37	23	8	0.4	21.0	9.0~41.3
	女	40	34	13	0.7	18.3	9.7~31.2
MACと 空胞変性の両者	男女	63	43	20	0.7	27.6	16.9~42.6
	男	34	20	8	0.3	28.3	12.2~55.7
	女	29	23	12	0.4	27.2	14.1~47.7

図 1. 皮膚筋炎に特徴的とされる筋病理組織所見



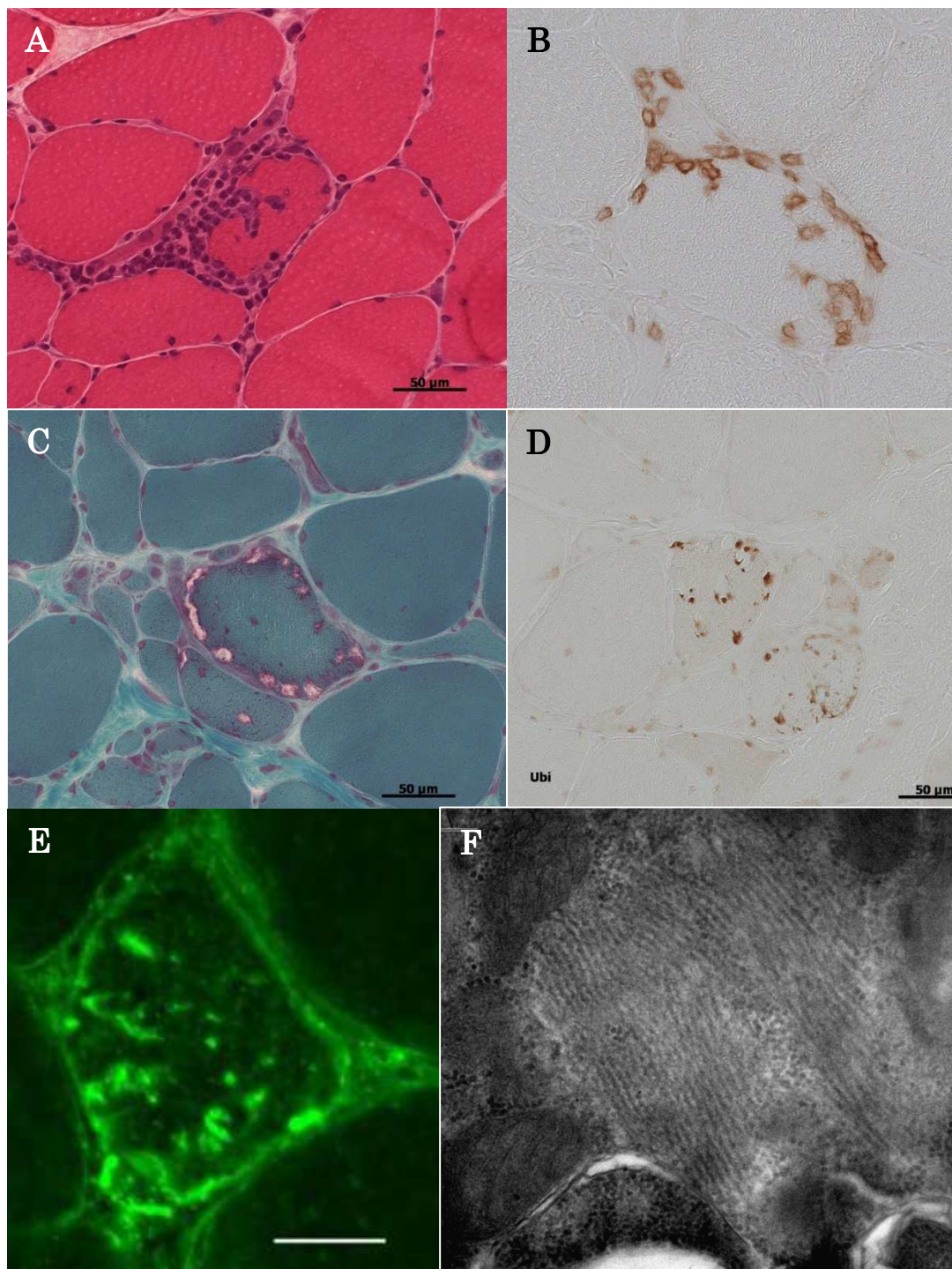
- A. Perifascicular atrophy (PFA) (凍結切片, H & E 染色)
- B. 筋内鞘小血管への補体複合体 (MAC) の沈着 (凍結切片, 抗 C5b-9 染色)
- C. MHC-class I 抗原の筋束周辺部に強調された発現 (凍結切片, 抗 HLA-ABC 染色)
- D. 小血管内皮細胞への小管状封入体 (tubuloreticular profile: TRP) (電子顕微鏡)

図 2. 多発筋炎に特徴的とされる筋病理組織所見



- A. 非壊死筋線維内へのリンパ球の浸潤像(凍結切片, H&E 染色)
- B. 非壊死筋線維内への CD8 陽性リンパ球の浸潤像(凍結切片, 抗 CD8 染色)
- C. MHC-class I 抗原の広汎な発現(凍結切片, 抗 HLA-ABC 染色)
- D. 非壊死筋線維内へのリンパ球の直接浸潤像(電子顕微鏡)

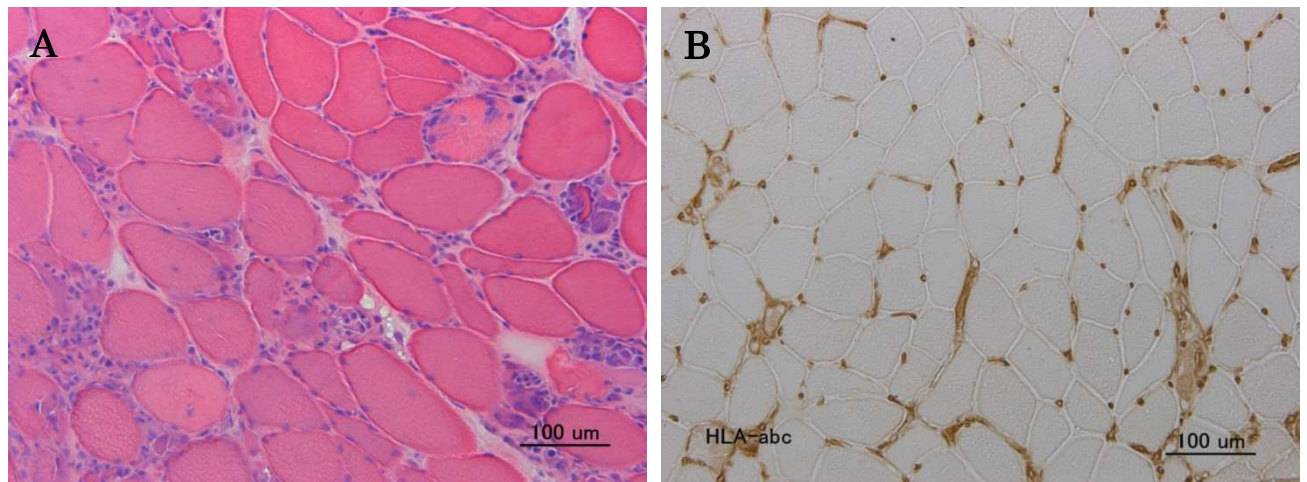
図 3. 封入体筋炎に特徴的とされる筋病理組織所見(文献 5 より引用改編)



- A. 非壊死筋線維内へのリンパ球の浸潤像(凍結切片, H&E 染色)
- B. 非壊死筋線維内への CD8 陽性リンパ球の浸潤像(凍結切片, 抗 CD8 染色)
- C. 筋細胞膜下に認められる rimmed vacuole (凍結切片, Gomori-Trichrome 変法)
- D. rimmed vacuole 内に認められるユビキチン陽性構造物(凍結切片, 抗ユビキチン染色)
- E. 変性筋線維内に認められる A β 陽性構造物(凍結切片, 抗 A β 42 蛍光免疫染色)
- F. 筋線維細胞質内部の tubulofilaments (電子顕微鏡)

図 4. immune-mediated necrotizing myopathy

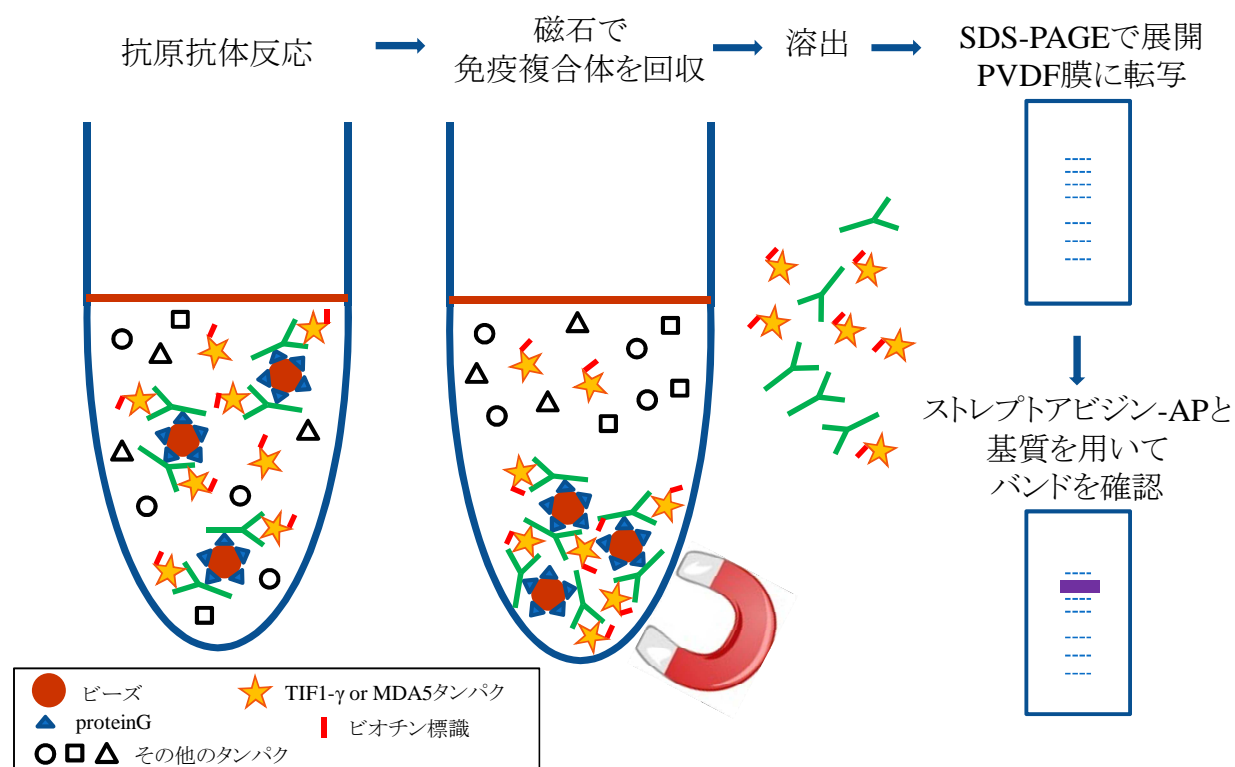
または necrotizing autoimmune myopathy (NAM) に特徴的とされる筋病理組織所見



A. 壊死・再生・貪食像が多発している（凍結切片, H&E 染色）

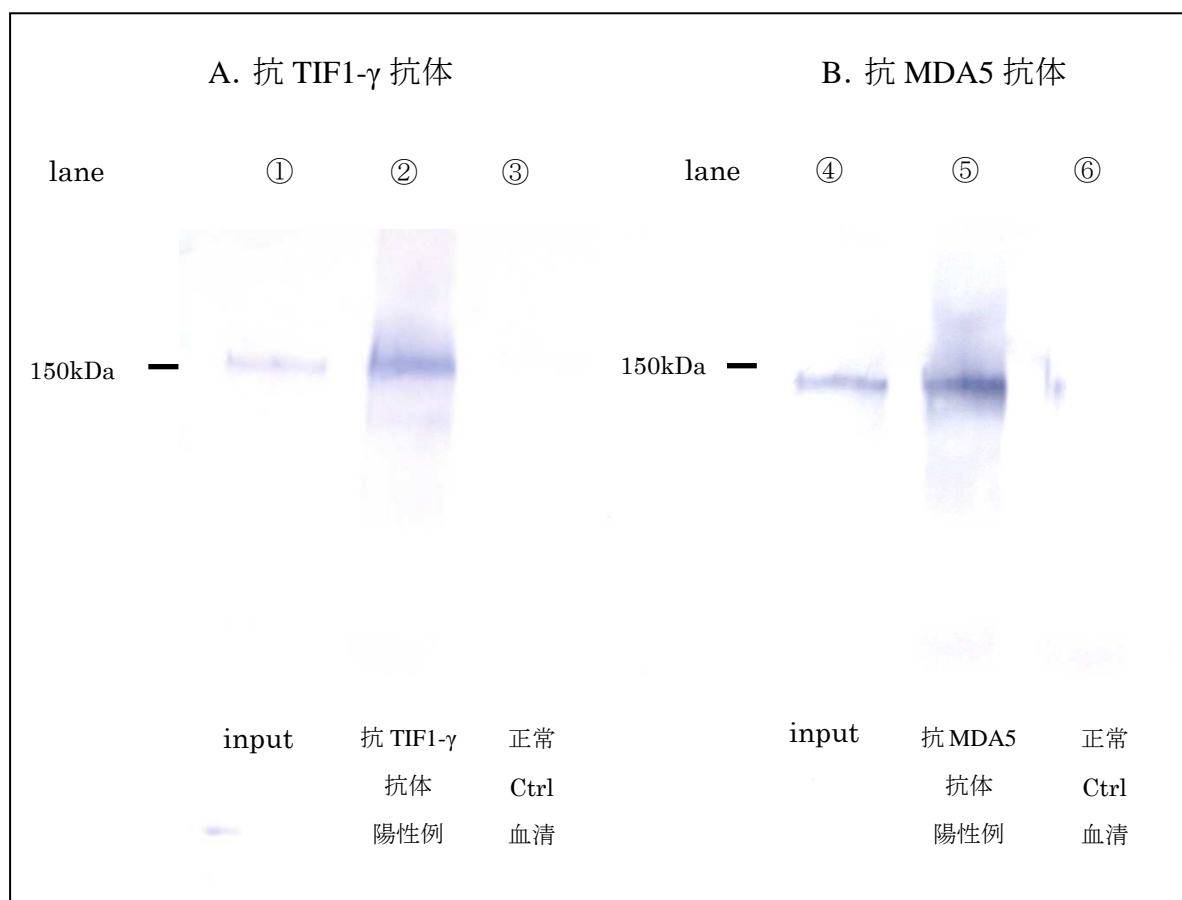
B. 壊死・再生線維が多発しているが, MHC-class I 抗原の筋細胞膜上への発現が乏しい
（抗 HLA-ABC 染色）

図 5. in vitro 転写・翻訳系を用いた免疫沈降による自己抗体の検索の方法



患者血清 10μl と binding buffer 190μl を混合し抗体液とした。抗体液と磁気ビーズを反応させたのち、リコンビナントビオチン化 TIF1-γ 蛋白または MDA5 蛋白 10μl と buffer 190μl を混合したものを抗原液とし、ビーズ／抗体複合体と抗原液を反応させた。磁石に取り付け上清を除去したのち、elution buffer と SDS サンプルバッファーを混合し、70℃にて溶出反応を行い、上清を回収した。回収した上清をポリアクリルアミド電気泳動ののち、PVDF メンブレンに転写を行った。転写後のメンブレンをストレプトアビジン-AP と基質を用いた呈色反応により、ビオチン化蛋白に反応する陽性バンドの有無を確認した。

図 6. 抗 TIF1- γ 抗体及び抗 MDA5 抗体の検出



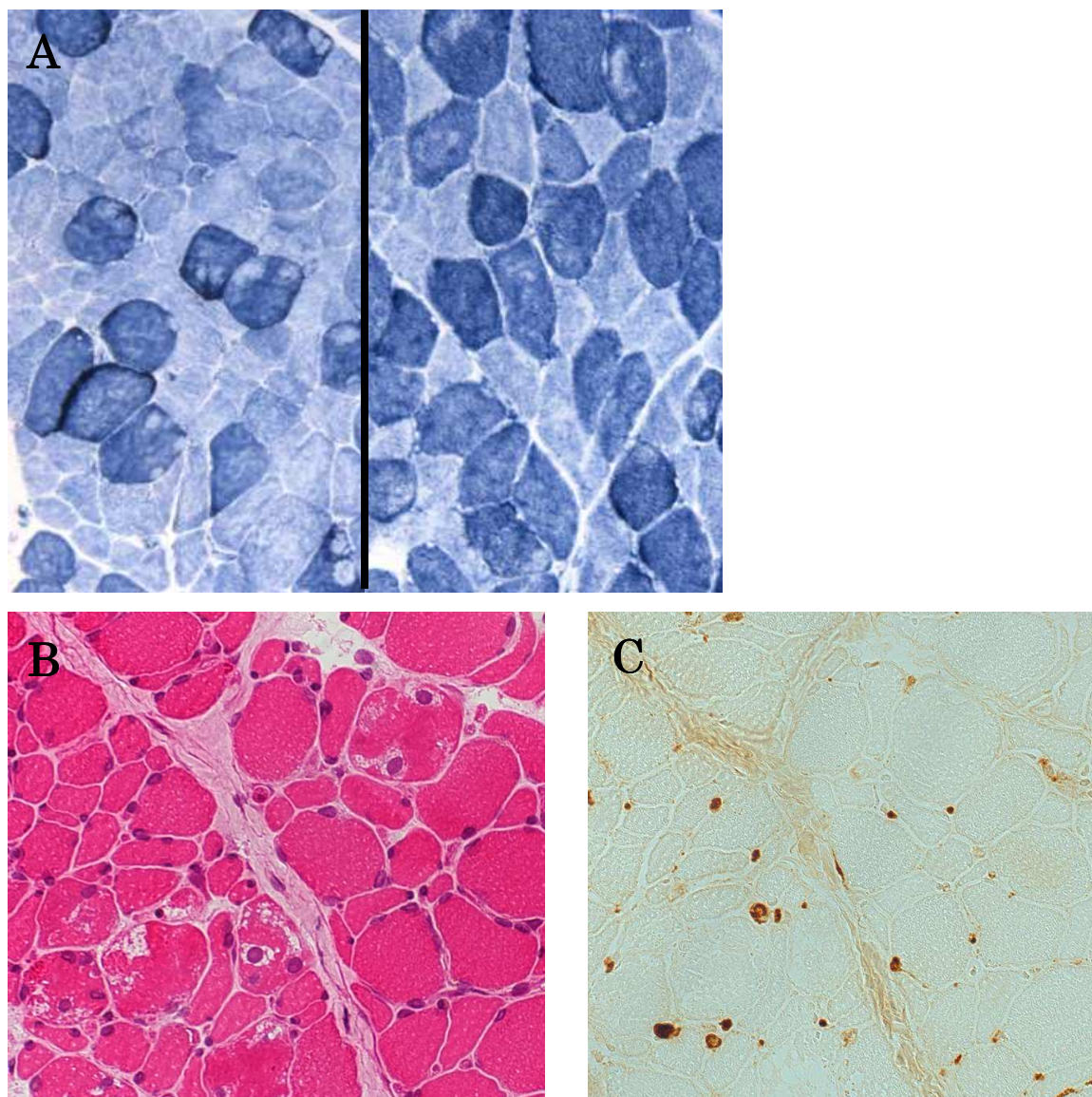
A. 抗 TIF1- γ 抗体を検出, B. 抗 MDA5 抗体を検出

Lane①及び④: input・・・免疫沈降にもちいたビオチン化蛋白(10 μ l)の10分の1量の蛋白を泳動したもの.

Lane②及び⑤: 患者血清とビオチン化蛋白を反応させた抗原抗体複合体を回収し, 溶出させたものを泳動し, 転写ののち, スレプトアビジン-AP と基質を用いて確認された陽性バンド. 抗 TIF1- γ 抗体陽性例では150kDa 付近に, 抗 MDA5 抗体陽性例では140kDa 付近に陽性バンドが確認される.

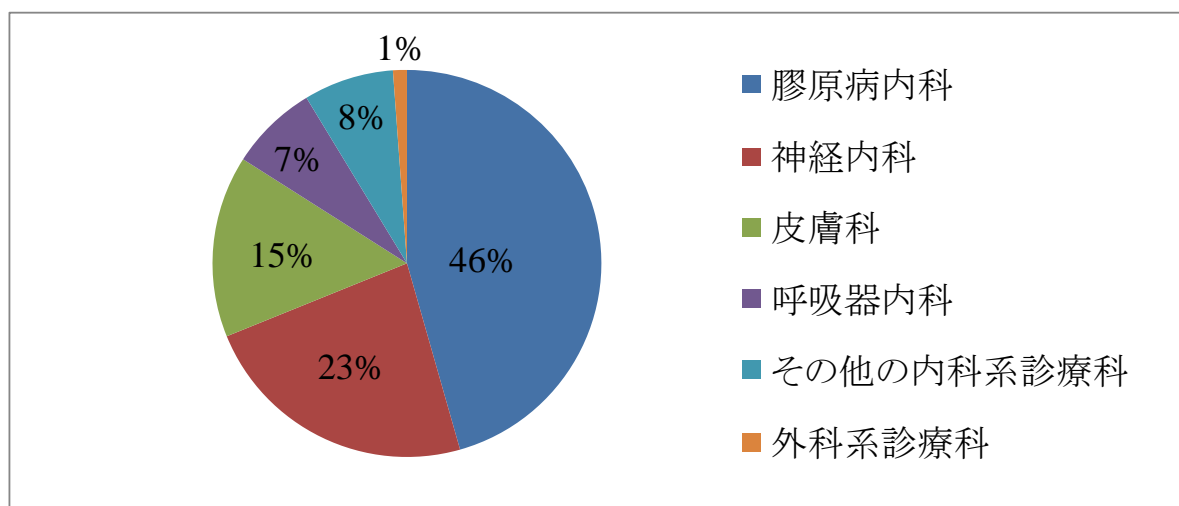
Lane③及び⑥: 健常人血清を用いて同様の反応を行った場合にはバンドは確認されない.

図 7. 代表的な病理組織像



- A. 筋原線維間網の構築の乱れ(凍結切片, NADH-TR 染色)
- B. 筋線維細胞質内の空胞変性所見
細胞核の周囲に空胞化しているのが特徴である (凍結切片, H&E 染色)
- C. 筋内鞘小血管の補体 MAC (C5b-9) の濃い沈着像 (凍結切片, 抗 C5b-9 染色)

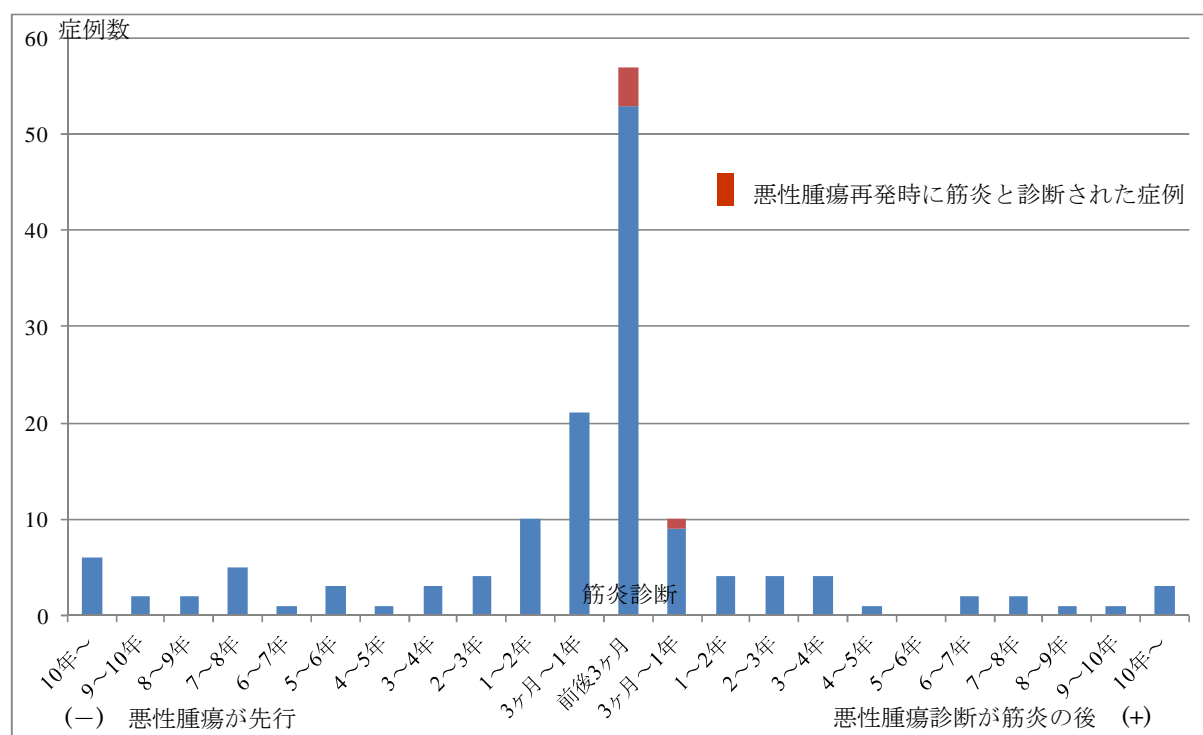
図 8. 対象症例の筋生検依頼元診療科の内訳



※その他の内科系診療科…一般内科, 老年科, 腎臓内科, 内分泌内科, 感染症内科, 血液内科

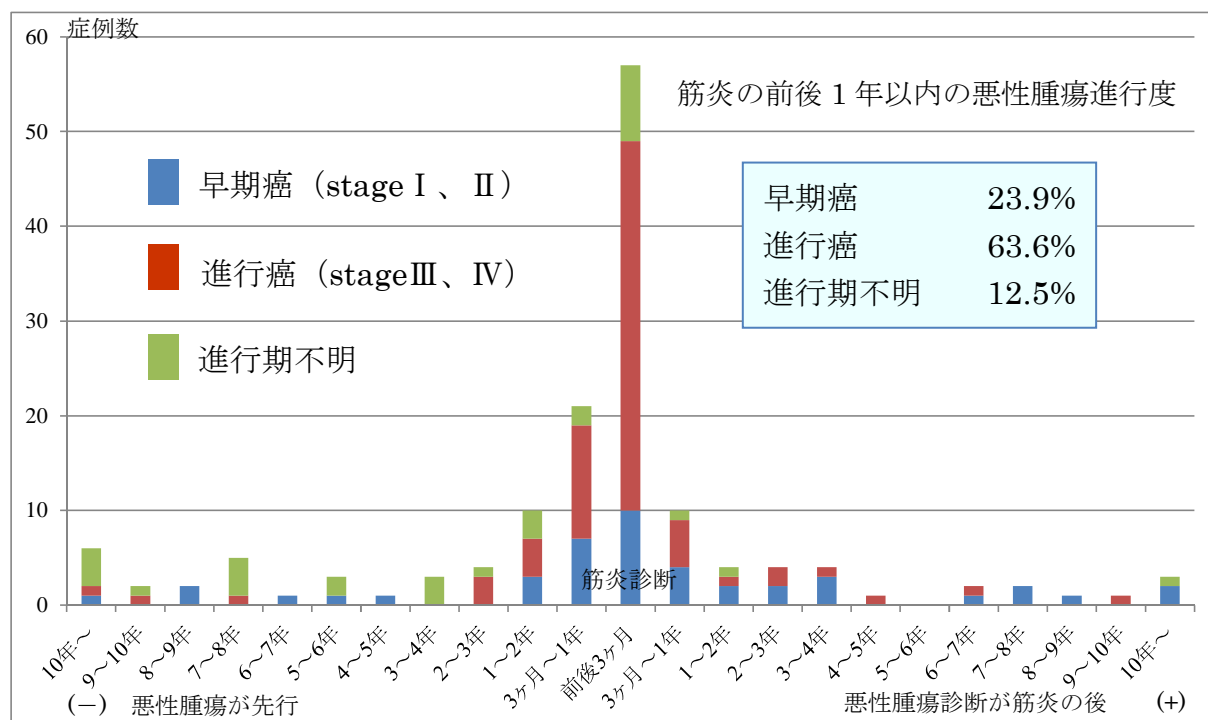
※外科系診療科…外科, 婦人科, 泌尿器科

図 9. 筋炎診断と悪性腫瘍診断の時間的関連



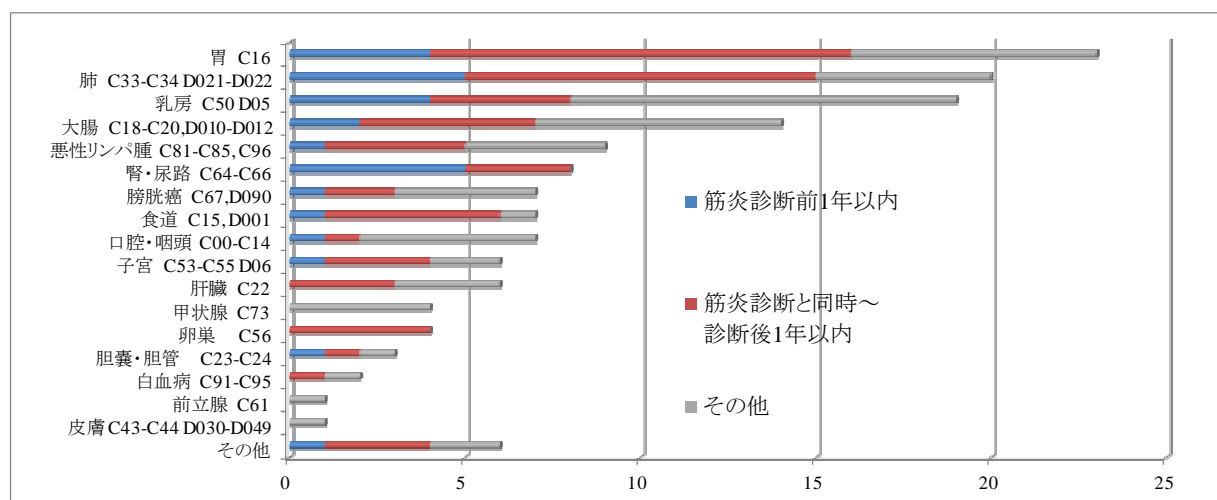
筋炎診断時をゼロとし、悪性腫瘍が筋炎に先行した症例を(-) 軸に、悪性腫瘍が筋炎の後に診断された症例を(+) 軸に示す。赤色で示した症例は、悪性腫瘍の再発時に筋炎を発症した症例で、悪性腫瘍再発時と筋炎診断の時間的間隔を示した。

図 10. 悪性腫瘍の進行期との関連



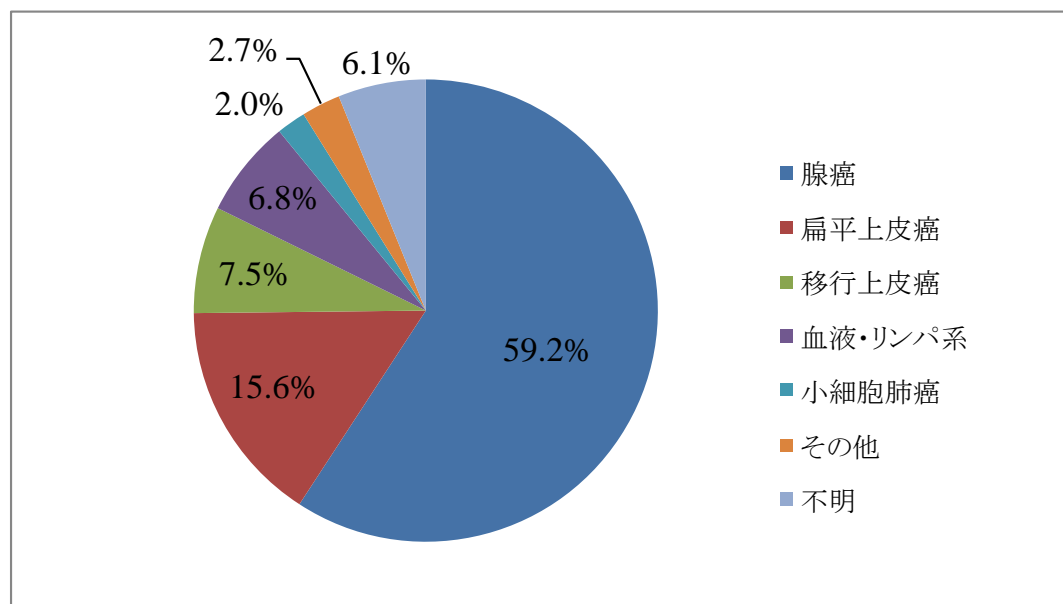
悪性腫瘍と筋炎の時間的関連に、筋炎診断時の悪性腫瘍進行度(stage 分類)を反映させたもの。筋炎診断前後 1 年以内に悪性腫瘍が診断された症例では、悪性腫瘍の 63.6%が進行癌であった。

図 11. 筋炎患者に合併した悪性腫瘍の臓器別統計



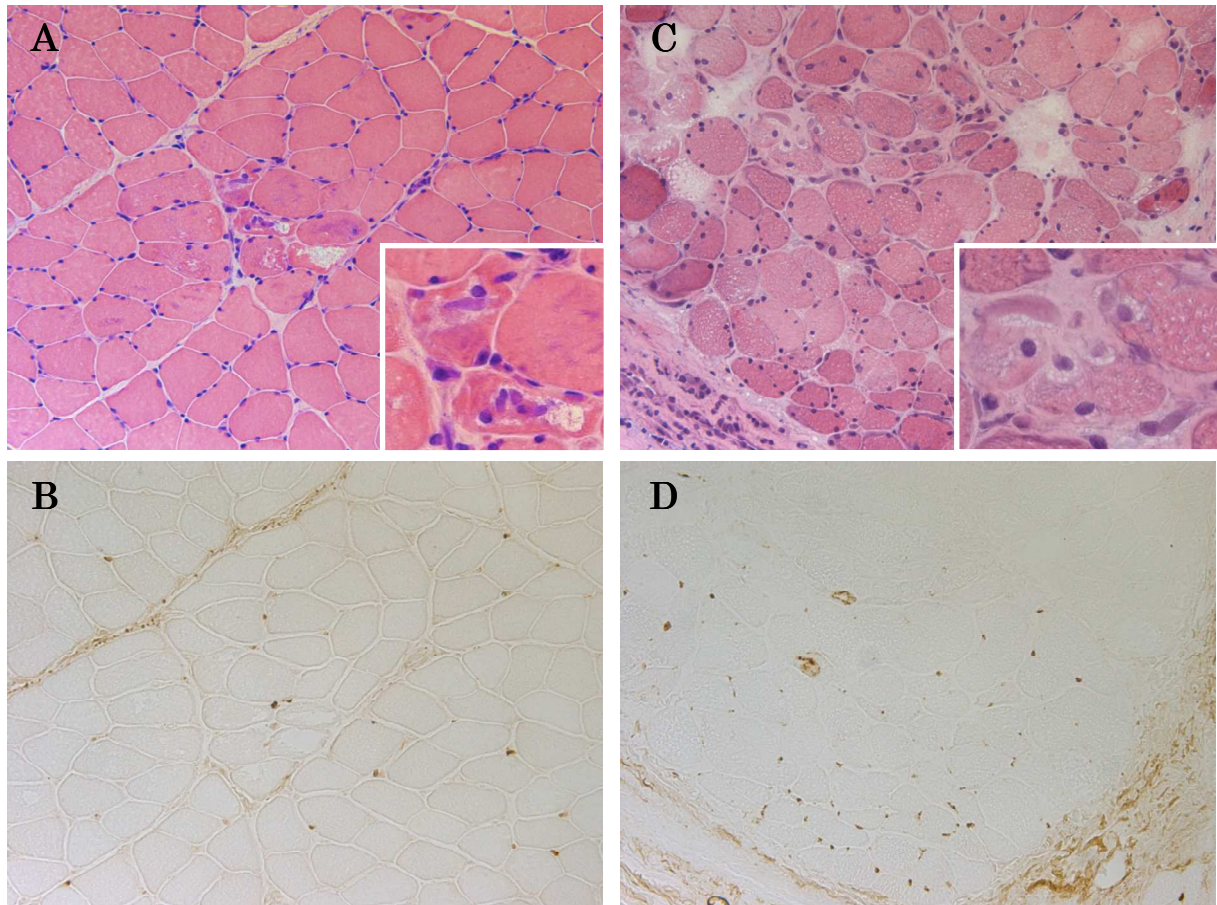
※その他: 胸腺 2, 卵管 1, 十二指腸 1, 耳下腺 1, 肉腫 1

図 12. 合併した悪性腫瘍の組織別統計



※その他: 肺大細胞癌 1, 甲状腺未分化癌 1, 皮膚基底扁平細胞癌 1, 肉腫 1

図 13. 抗 TIF1- γ 抗体陽性悪性腫瘍関連筋炎の筋病理組織像



A-B. 42 歳女性・乳癌合併症例 連続切片

A. 筋線維細胞質に空胞化を認める(凍結切片, H&E 染色). 枠内は空胞の拡大.

B. 空胞化を認める筋線維の近傍の小血管に補体 MAC の染色性を認める(凍結切片, 抗 C5b-9 染色)

C-D. 69 歳男性・胃癌合併症例 連続切片

A. 筋線維細胞質に空胞化を認める(凍結切片, H&E 染色). 枠内は空胞の拡大.

B. 空胞化を認める筋線維の近傍の小血管に補体 MAC の染色性を認める(凍結切片, 抗 C5b-9 染色)

【謝辞】

本研究の機会を与えて頂き、ご指導頂きました東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科学 教授 辻省次先生に深謝致します。

本研究についてご指導賜りました東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科学 講師 清水潤先生に深謝致します。

疫学的検討についてご指導賜りました東京大学大学院医学系研究科 健康と人間の安全保障(AXA) 寄附講座 特任教授 井上真奈美先生に深謝致します。

in vitro 転写／翻訳系を用いた抗体測定系の確立についてご指導を賜りました東京大学医学部 疾患生命工学センター 郭伸先生，山下雄也先生に深謝致します。

RNA 免疫沈降法にて筋炎自己抗体の測定をしてくださいました 京都大学 免疫・膠原病内科 三森経世先生に深謝致します。

研究をすすめるのにあたり，様々な場面でアドバイスくださった東京大学神経内科 市川弥生子先生，伊達英俊先生に深謝致します。

病理標本作製及び抗体測定に関してご尽力いただきました 東京大学医学部神経内科 第3研究室 実験助手 鷺嶋通子様，時村直子様，西澤雅子様に深謝致します。

筋炎患者様の生検後の臨床情報をご提供くださいました下記の先生方に深謝致します。

東京大学医学部附属病院 アレルギーリウマチ内科の先生方
東京大学医学部附属病院 皮膚科・皮膚光線レーザー科の先生方
東大のその他の診療科の先生方
帝京大学神経内科 園生雅弘先生, 岩波知子先生
昭和大学リウマチ膠原病科 矢嶋宣幸先生
獨協大学呼吸器アレルギー科 新井聡子先生
国立国際医療研究センター神経内科 竹内壯介先生, 坂内太郎先生
日本赤十字医療センター神経内科 橋田秀司先生, 大友岳先生
平塚共済病院神経内科 中江啓晴先生
下志津病院神経内科 三方崇嗣先生
三井記念病院神経内科 櫻井靖久先生, 杉本泉先生, 濱田健介先生
板橋中央病院神経内科 畑中裕己先生
防衛医科大学校神経内科 角谷真人先生
自治医大さいたま医療センター神経内科 崎山快夫先生
虎の門病院神経内科 前田明子先生, 神崎真実先生
国立病院機構東京病院神経内科 相澤仁志先生
大阪市立大学老年内科・神経内科 伊藤 和博先生
東京共済病院神経内科 増田直樹先生
NTT 東日本関東病院神経内科 吉澤利弘先生
三楽病院神経内科 花島律子先生
東京通信病院神経内科 椎尾康先生, 徳重真一先生
昭和大学横浜市北部病院内科 小田井剛先生
国際医療福祉大学三田病院神経内科 岩田信恵先生
札幌山の上病院神経内科 野中道夫先生
福島県立医科大学神経内科 安田恵先生
東京都健康長寿医療センター 舟辺さやか先生, 金丸和富先生
杏林大学神経内科 内堀歩先生, 千葉厚郎先生

最後に、生検検体の解析の機会を与えてくださった患者様方に深謝致します。