

博士論文

重症筋無力症合併筋炎の臨床病理学的特徴および  
筋炎における異所性リンパ濾胞様構造の意義に関する検討

内尾 直裕

重症筋無力症合併筋炎の臨床病理学的特徴および  
筋炎における異所性リンパ濾胞様構造の意義に関する検討

所属 脳神経医学専攻 神経内科学

指導教員 戸田 達史

申請者 内尾 直裕

## 【要旨】

多様性を持つ疾患群である筋炎の連続症例において、免疫病態を反映する指標として、重症筋無力症(MG)合併、異所性リンパ濾胞様構造(ELS)保有の2つに注目し、それぞれの指標を有する症例の臨床病理像を検討した。MG合併例の筋炎はMGとは異なる病勢を示し、胸腺腫の関連、多発筋炎病理を認めた。臨床病理像は免疫チェックポイント阻害剤誘発性のMG合併筋炎と類似しており、免疫チェックポイント異常を背景にもつ可能性のある筋炎と考えた。ELS保有例は皮膚筋炎関連抗体陽性例、抗アミノアシル転写RNA合成酵素抗体陽性例、膠原病合併例に多く、ELSが特定の筋炎の病態と関連して出現する可能性を指摘した。

## 【目次】

【要旨】.....	2
【目次】.....	3
【略語】.....	5
【序文】.....	6
1. 炎症性筋疾患(筋炎)は臨床像, 自己抗体, 筋病理像により特徴付けられる.....	6
2. 筋炎を特徴付ける他の指標.....	7
3. 筋炎の病態に対する免疫学的異常の観点からの注目.....	8
4. 本論文の構成.....	12
【検討 I :重症筋無力症合併筋炎の臨床病理学的特徴】.....	13
I-1. 背景.....	13
I-2. 目的.....	13
I-3. 材料および方法.....	13
I-3-1. 症例の選択.....	13
I-3-2. 重症筋無力症(MG)と胸腺腫の診断.....	15
I-3-3. 筋炎および MG の発症時期の定義.....	15
I-3-4. 患者生検筋を用いた組織化学および免疫組織化学評価.....	15
I-3-5. 筋炎特異自己抗体および抗 titin 抗体の検出方法.....	17
I-3-6. 統計学的方法.....	18
I-4. 結果.....	18
I-4-1. 筋炎診断時における臨床的特徴.....	18
I-4-2. 骨格筋病理所見.....	21
I-4-3. 胸腺腫の特徴.....	24
I-4-4. 臨床経過と治療反応性.....	25
I-4-5. MG 非合併胸腺腫関連筋炎.....	26
I-4-6. MG 非合併かつ胸腺腫非関連 PM との比較.....	27
I-4-7. 免疫チェックポイント阻害薬(ICI)誘発性 MG 合併筋炎.....	27
I-5. 考察.....	29
I-5-1. 本検討で明らかにした点.....	29
I-5-2. MG 合併筋炎の臨床像の既報告との比較.....	30
I-5-3. MG 合併筋炎の頻度, MG 合併筋炎における胸腺腫の頻度.....	30
I-5-4. 胸腺腫の WHO 分類, コントロール状態.....	31
I-5-5. TMG 合併筋炎における MG の発症時期, 横紋筋融解様の発症.....	33
I-5-6. 胸腺腫非関連 MG (NTMG) 合併筋炎の TMG 合併筋炎との類似性... ..	34
I-5-7. 骨格筋病理の特徴.....	35
I-5-8. 二次性 rippling muscle disease 合併の可能性.....	37
I-5-9. MG 非合併胸腺腫関連筋炎の MG 合併筋炎との類似性.....	38
I-5-10. MG 非合併かつ胸腺腫非合併 PM との比較.....	38

I-5-11. ICI 誘発性 MG 合併筋炎との類似性.....	39
I-5-12. 胸腺腫と免疫チェックポイント.....	42
I-5-13. 本検討の限界.....	43
I-5-14. 本検討のまとめ.....	44
<b>【検討Ⅱ:筋炎における異所性リンパ濾胞様構造の意義】.....</b>	<b>46</b>
II-1. 背景.....	46
II-2. 目的.....	46
II-3. 材料および方法.....	47
II-3-1. 症例.....	47
II-3-2. 異所性リンパ濾胞様構造(ELS)の定義とスクリーニング方法.....	47
II-3-3. 筋炎自己抗体の測定.....	48
II-3-4. 統計学的手法.....	48
II-4. 結果.....	48
II-4-1. 筋炎連続症例の母集団におけるMSAとMAAの陽性率.....	49
II-4-2. ELS保有44例の臨床検査所見.....	49
II-4-3. 抗Mi-2抗体陽性症例におけるELSの有無と臨床検査所見.....	51
II-4-4. MSA陰性症例におけるELSの有無と臨床検査所見.....	52
II-5. 考察.....	52
II-5-1. 本検討で明らかにした点.....	52
II-5-2. ELS保有症例と筋外病変.....	53
II-5-3. ELS保有症例と自己抗体.....	54
II-5-4. 抗Mi-2抗体陽性症例におけるELS.....	55
II-5-5. MSA陰性症例におけるELS.....	56
II-5-6. 本検討の限界.....	56
II-5-7. 本検討のまとめと今後の研究の展望.....	57
<b>【総合考察】.....</b>	<b>58</b>
<b>【検討Ⅰと検討Ⅱのまとめ】.....</b>	<b>60</b>
<b>【参考文献】.....</b>	<b>61</b>
<b>【図表】.....</b>	<b>69</b>
<b>【謝辞】.....</b>	<b>104</b>

## 【略語】

ARS: aminoacyl-tRNA synthetase, アミノアシル転写 RNA 合成酵素  
ASS: antisynthetase syndrome, 抗合成酵素症候群 (抗 ARS 抗体症候群)  
CADM: clinically amyopathic dermatomyositis, 臨床的無筋症性皮膚筋炎  
CK: creatine kinase, クレアチンキナーゼ  
DM: dermatomyositis, 皮膚筋炎  
ELS: ectopic lymphoid-like structure, 異所性リンパ濾胞様構造  
FDC: follicular dendritic cell, 濾胞樹状細胞  
H & E: hematoxylin and eosin staining, ヘマトキシリン・エオジン染色  
IBM: inclusion body myositis, 封入体筋炎  
ICI: immune checkpoint inhibitor, 免疫チェックポイント阻害薬  
IMNM: immune-mediated necrotizing myopathy, 壊死性筋症  
irAE: immune-related adverse events, 免疫関連有害事象  
LCA: leukocyte common antigen, 白血球共通抗原  
MAA: myositis-associated autoantibodies, 筋炎関連自己抗体  
MCTD: mixed connective tissue disease, 混合性結合組織病  
MSA: myositis-specific autoantibodies, 筋炎特異自己抗体  
MG: myasthenia gravis, 重症筋無力症  
MHC: major histocompatibility complex, 主要組織適合遺伝子複合体  
MMT: manual muscle testing, 徒手筋力テスト  
NTMG: non-thymomatous myasthenia gravis, 胸腺腫非関連重症筋無力症  
NSM: nonspecific myositis, 非特異的筋炎  
PM: polymyositis, 多発筋炎  
RA: rheumatoid arthritis, 関節リウマチ  
SjS: Sjögren's syndrome, シェーグレン症候群  
SLE: systemic lupus erythematosus, 全身性エリテマトーデス  
SSc: systemic sclerosis, 全身性強皮症  
TMG: thymomatous myasthenia gravis, 胸腺腫関連重症筋無力症

## 【序文】

### 1. 炎症性筋疾患(筋炎)は臨床像, 自己抗体, 筋病理像により特徴付けられる

炎症性筋疾患 (inflammatory myopathy, 以下筋炎とする) は, 骨格筋組織を炎症の場とし, 筋組織破壊を特徴とする様々な病態機序を背景に持つ疾患の総称であり, 臨床像, 血清中に出現する自己抗体, 筋組織病理像により特徴付けられ, 分類される。

臨床的には, 皮疹や間質性肺炎, 悪性腫瘍, 膠原病の合併などにより特徴付けられている<sup>[1-3]</sup>. 筋炎に出現する自己抗体(筋炎自己抗体)としては, 現在までに 15 種以上の筋炎特異自己抗体(myositis-specific autoantibody:MSA), および筋炎以外の膠原病にも出現する筋炎関連自己抗体(myositis-associated autoantibody:MAA)が知られており, 筋炎全体の約 3/4 の症例では筋炎自己抗体が出現するとされている<sup>[4-8]</sup>. MSA は出現する場合, 原則各患者に 1 種類であり, 臨床像との密接な関係が知られている(表1)<sup>[4-8]</sup>. MSA は筋炎発症の背景にある病態機序と関係することが推定されているものの, その産生機序や病原性については現在まで不明である. 一方, 筋炎の分類では臨床像を重視した 1975 年の Bohan と Peter による分類(表2)<sup>[1,2]</sup>の他に, 筋病理像が病態機序に関係するとの観点から病理所見を重視した分類が行われており, 2003 年のヨーロッパ神経筋センター (European Neuromuscular Centre:ENMC) の分類が代表的である(表3)<sup>[9]</sup>. これら筋病理像と筋炎自己抗体との関連についても明らかにされつつある(図1). 最近では抗アミノアシル転写 RNA 合成酵素(aminoacyl-

tRNA synthetase:ARS)抗体陽性の抗ARS抗体症候群(antisyntetase syndrome:ASS)は臨床病理学的に他から独立したサブタイプとされることも多い<sup>[10]</sup>.なお,臨床像,MSA,筋病理像すべての観点を組み入れた新しい筋炎の診断基準として the International Myositis Assessment and Clinical Studies Group(IMACS)によるものが提唱されており,従来の診断基準より高い診断感度,特異度を示すが,MSAは抗Jo-1抗体の結果のみが採用されている<sup>[11]</sup>.

このように,多くの筋炎症例でMSAは臨床病理像を特徴付けるマーカーと言えるが,現在までそれぞれのMSA陽性筋炎に特異的な治療に結びつく病態機序の解明はなされていない.また,筋炎症例全体の約半数に存在するMSA陰性例(さらにその約半数はMAAも陰性)の筋炎の背景に関しては不明な点が多い.

## 2. 筋炎を特徴付ける他の指標

一方で,筋炎において,頻度は少ないものの様々な特徴をもつ症例,たとえば膠原病以外の自己免疫疾患や血液疾患などとの合併を示す症例,筋炎自己抗体以外の自己抗体が陽性となる症例,特徴的な病理像を示す症例などが,これまで報告されてきた(表4).これら特徴的な臨床像,自己抗体,筋病理像を呈する筋炎症例は,従来の筋炎検討軸(臨床像—自己抗体—筋病理像)では検討対象となっていない指標を持つことが特徴となっている.



自己抗体については、たとえば抗ミトコンドリア抗体<sup>[12]</sup>は原発性胆汁性肝硬変 (primary biliary cirrhosis:PBC)で検出されるが、抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎は、慢性経過や傍脊柱筋に目立つ筋萎縮、PBC 合併を示すことが多く、心合併症、呼吸筋障害を認める場合もある。筋病理では、慢性筋原性変化に加え肉芽腫を形成するなど、臨床病理学的に筋炎自己抗体陽性例とは異なる特徴的なサブタイプを形成する<sup>[12]</sup>。

また、Four-and-a-Half LIM domain 1 (FHL1)は主に筋に発現し、その遺伝子変異はまれな X 染色体連鎖性ミオパチーの原因となるが、最近、抗 FHL1 抗体は筋炎のサブタイプを問わず重症例で高頻度に検出されることが報告されている<sup>[13]</sup>。

このように、筋炎自己抗体の他にも多様な自己抗体が筋炎では出現し臨床病理像と関連していること、また従来 of 病理学的検討には用いられていない筋病理像が存在し何らかの免疫病態と関連していることが注目されている。しかし、これらの臨床像、自己抗体、病理像に関しては、頻度が少ないがゆえに十分な検討が行われていないものが多い。したがって、これらのまれだが特徴的な症例群をそれぞれ検討することは、従来の筋炎検討軸(臨床像—自己抗体—筋病理像)に新たな特徴的指標を加えて検討することとなるため、筋炎発症の病態理解を進展させ、病態機序に基づく新たな治療法の発見の端緒になると考えた。

### 3. 筋炎の病態に対する免疫学的異常の観点からの注目

以上の考えをもとに、私は新たな検討指標として、臨床像としては I) 重症筋無力症合併、筋病理所見としては II) 異所性リンパ濾胞様構造、を取り上げた。以下、その背景を述べる。

## I) 筋炎と胸腺関連免疫病態

重症筋無力症 (myasthenia gravis: MG) は、大部分の症例で血清中に抗アセチルコリン受容体 (acetylcholine receptor: AChR) 抗体が出現し、骨格筋の神経筋接合部を障害することで、易疲労性や日内変動を伴う筋力低下を特徴とする筋無力症状を発症する自己免疫疾患である<sup>[14]</sup>。過去に MG と合併した筋炎の臨床病理像について、少数例の症例報告<sup>[15-42]</sup>や MG 多数例における筋炎が合併した症例の報告<sup>[43]</sup>があるものの、筋炎連続症例を用いた MG 合併例の検討はない。MG では胸腺腫や胸腺過形成を認めることがあり、全体の約 10% が胸腺腫関連 MG である<sup>[14]</sup>。また MG 全体の 15% で甲状腺炎、全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus: SLE)、関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA) など他の自己免疫疾患を合併する<sup>[14]</sup>。胸腺は自己反応性 T リンパ球の negative selection の場であり、MG 合併筋炎においても胸腺関連の免疫病態の関与の可能性が考えられる。

MG 合併筋炎の臨床的特徴としては、首下がり<sup>[15,16,27,35-37,43]</sup>、呼吸不全<sup>[16-18,20,27,35-43]</sup>、筋痛を伴う筋腫脹<sup>[19,20,43]</sup>、心合併症<sup>[16,27,38,42-44]</sup>など、筋炎では一般的でない特徴

が目立つ。一方で、皮疹を呈する例は少なく<sup>[15-17,21,26,31,35,39]</sup>、間質性肺炎合併の報告はない。自己抗体については、胸腺腫関連または高齢発症 MG で抗横紋筋抗体(抗 titin 抗体)が高率に認められるが、MG 合併筋炎においても抗横紋筋抗体は認め、病態と関連する可能性も指摘されている<sup>[43,45]</sup>。MSA 陽性の報告は非常に少ない<sup>[31,35]</sup>。病理学的には巨細胞または肉芽腫<sup>[19,20,32,33,38]</sup>を指摘する報告が目立つ。ただし、これらはいずれも症例報告であり、筋炎全体の中での MG 合併筋炎の臨床病理像は不明である。

一方、近年、悪性腫瘍患者に対して免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor : ICI) の投与後に骨格筋が標的となる免疫関連有害事象 (immune-related adverse events : irAE) の報告が増えており<sup>[46-69]</sup>、これらの症例では、筋炎と MG がオーバーラップしたような臨床像を呈する。irAE の発症については、抗 programmed cell death 1 (PD-1) 抗体の場合、T リンパ球上の PD-1 と腫瘍細胞上の programmed cell death ligand 1 (PD-L1) との結合を阻害することで抗腫瘍 T リンパ球を活性化するが、非選択的に腫瘍抗原と類似の自己抗原に対する T リンパ球も同時に活性化することで自己免疫破綻をおこす機序などが想定されている<sup>[58]</sup>。

私も、当科診断症例中の抗 PD-1 抗体を投与後に irAE として筋炎を発症した 2 例を報告し、本研究を遂行する上での動機の一つとなった<sup>[70]</sup>。これらの症例は臨床的には他の類似報告と同様に、1 例では抗 AChR 抗体陽性、眼筋症状といった MG がオ

ーオーバーラップした所見を呈し、2例とも MSA は陰性だった。筋病理学的には、局所的に CD8 陽性 T リンパ球の非壊死筋線維への侵入像が特徴である多発筋炎 (polymyositis: PM) 病理を認めた上に、筋線維へのマクロファージ浸潤による肉芽腫性病変を認めた。また、筋内鞘への PD-1 陽性細胞の浸潤を認め PD-1 陽性細胞と接する筋線維周辺の非壊死性線維にも及ぶ PD-L1 の発現亢進を認めることを明らかにした。これらの特徴は従来知られている筋炎の臨床病理像とは異なるものであり、この点からも、筋炎と MG の合併病態では、これまで検討されていない免疫チェックポイントの異常を含む免疫学的異常が関与している可能性があると考えた。

## II) 筋炎と異所性リンパ濾胞様構造

異所性リンパ濾胞様構造 (ectopic lymphoid-like structure: ELS) では、2 次リンパ組織の類似構造が自己免疫疾患や感染症、悪性腫瘍の標的組織に異所性に形成される。構造の主体は B リンパ球の集簇から成る濾胞であるが、その中心部に CD21 陽性濾胞樹状細胞 (follicular dendritic cell: FDC) による網状構造が存在し、B リンパ球の外側には T リンパ球、そのさらに外側に形質細胞からなる層状構造を持つ。また濾胞内に HEV (high endothelial venules) と呼ばれる血管が存在する (図2)<sup>[71]</sup>。ELS は慢性炎症の場に出現し、異所性胚中心として B リンパ球分化や疾患関連の自己抗体産生により局所の炎症に関与することで、病態に関与することが指摘されている<sup>[71,72]</sup>。自己

免疫疾患において ELS は, RA の滑膜, シェーグレン症候群 (Sjögren's syndrome: SjS) の唾液腺, 多発性硬化症の髄膜などに出現し, 病勢や疾患修飾薬の効果に関与すると考えられている(表5)<sup>[71]</sup>. 一方で, 筋炎における ELS についての知見は乏しく, DM<sup>[37,73-75]</sup>と膠原病合併筋炎(オーバーラップ症候群)<sup>[37,76]</sup>, MG 合併筋炎<sup>[37]</sup>で少数報告があるのみである. 筋炎は様々な病態を背景にもつ疾患であり, 約半数の症例では各症例 1 種類の MSA が出現することが知られているが, MSA の産生機序, 病態における意義は不明である. 筋炎において MSA を含む自己抗体の種類や臨床病理像と, ELS との関係を明らかにすることは, 筋炎における自己抗体の意義や筋炎の病態解明の端緒となるのではないかと考えた.

#### 4. 本論文の構成

検討母集団として当科で病理診断を行った筋炎連続症例を検討材料として用い, 第 I 部では, 重症筋無力症合併筋炎の臨床病理学的特徴 第 II 部では, 筋炎における異所性リンパ濾胞様構造の意義 を検討した.

## 【検討 I :重症筋無力症合併筋炎の臨床病理学的特徴】

### I-1. 背景

過去に MG 合併筋炎は、症例報告や MG 多数例における症例検討の形でなされているが、筋炎連続症例の中における MG 合併筋炎を検討した報告はない。筋炎における MG 合併の頻度、筋炎発症と MG 発症・増悪の時間的關係、筋病理像の詳細は不明である。

### I-2. 目的

薬剤性、感染性を除いた筋炎(以下、特発性筋炎とする)連続症例の中で、MG 合併筋炎の臨床病理学的特徴を明らかにする。また ICI による irAE の MG 合併筋炎の臨床病理学的特徴と比較を行う。

### I-3. 材料および方法

#### I-3-1. 症例の選択

1987 年 4 月～2017 年 3 月に当科で病理診断を行った 970 例の特発性筋炎連続症例を後方視的に検討し 10 例の MG の病歴(筋炎診断後を含む)を有する MG 合併筋炎を確認した(図3)。筋炎の診断は、Bohan と Peter による基準<sup>[1,2]</sup>において、筋病理

所見において壊死・再生線維における炎症性変化、および非壊死筋線維膜上への MHC-class I の発現亢進<sup>[1,2,9]</sup>のうち 1 つ以上を認めること、血清 CK 高値を認めることを必須条件としたうえで possible PM あるいは possible DM 以上に相当する症例を選択した。筋ジストロフィーは臨床症状と免疫組織化学により除外を行った。封入体筋炎 (inclusion body myositis: IBM) の除外のためには、ENMC の IBM 基準を用いた<sup>[77]</sup>。サルコイドミオパチーは、臨床的および病理学的所見に基づき除外した<sup>[78]</sup>。ICI を含む薬剤の副作用として筋炎を発症したと考えられる症例も除外した。また、筋炎連続症例から、MG 合併筋炎の他に、生検時臨床情報と生検後の問い合わせにより胸腺腫の病歴 (筋炎診断前および診断後) を有する筋炎症例も 8 例抽出し、胸腺腫関連で抗 AChR 抗体陽性であるものの、MG とは診断されなかった 1 例を認めた。また、ICI の irAE としての筋炎症例 4 例から、臨床的に MG 合併とされた 2 例を比較対象として選択した。さらに、特発性筋炎連続症例の中から、MG 非合併かつ胸腺腫非関連の PM (ENMC 分類) 症例 16 例を別の比較対象として選択した。なお、MG 合併筋炎 3 例 (症例 5<sup>[79]</sup>, 9<sup>[80]</sup>, 10<sup>[81]</sup>)、MG 非合併胸腺腫関連筋炎 1 例 (症例 11<sup>[82]</sup>)、ICI の irAE としての筋炎 1 例 (症例 ir-1<sup>[70]</sup>) はそれぞれ既に報告されている。

本研究計画は、東京大学大学院医学系研究科医学部倫理委員会により承認を得た (「末梢神経筋疾患の病態機序解明のための分子病理学的遺伝子解析研究 (審査番号 G10072) )。研究参加同意は筋生検および血清のサンプリングの際に、各患者

から書面で研究参加同意を得た。

### **I-3-2. MGと胸腺腫の診断**

MGの診断は、日本神経学会編『重症筋無力症診療ガイドライン 2014』重症筋無力症診断基準案 2013(表6)をもとに、臨床症状として筋力の易疲労性や日内変動を認めることに加え、以下3項目の検査所見、①エドロフonium試験陽性、②反復刺激試験における10%以上の漸減現象(waning)、および③単線維筋電図(single fiber electromyogram:SFEMG)におけるjitterの増加またはblockingのうち1項目以上を認めることを必須条件とした。胸腺腫の診断は、CTにおいて前縦隔腫瘍を認め、病理学的に胸腺腫に合致する所見を認めることを条件とした。

### **I-3-3. 筋炎およびMGの発症時期の定義**

筋炎の発症時期は、血清CK値の上昇を伴う持続的な骨格筋筋力の低下が発生した時期と定義した。MGの発症時期は、骨格筋の易疲労性(複視、眼瞼下垂、骨格筋力の日内変動など)を認めた時期、またはエドロフonium試験、反復刺激試験、SFEMGの異常を認めた時期のうち、より早い方の時期と定義した。

### **I-3-4. 患者生検筋を用いた組織化学および免疫組織化学評価**



生検筋をコルク片に筋線維の長軸方向が垂直になるように乗せ、液体窒素で十分に冷却したイソペンタン内で急速凍結後、 $-80^{\circ}\text{C}$ で保存した。切片作成時には、凍結保存された筋検体からクリオスタットにより  $10\ \mu\text{m}$  厚に薄切し、風乾後に組織化学および免疫組織化学的検討に使用した。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-TR (nicotinamide adenine dinucleotide-tetrazolium reductase) 染色, PAS 染色, non-specific esterase (NSE) 染色を施行した。免疫組織化学染色では $-20^{\circ}\text{C}$ 冷アセトンで 5 分間固定し, phosphate buffered saline (PBS) で洗浄後に、内在性ペルオキシダーゼ活性不活化のため 3%  $\text{H}_2\text{O}_2$ /メタノールで室温, 10 分間処理した。続けて, 10%正常ヤギ血清でブロッキングを室温 30 分間で行った。各種一次抗体(表7)を使用し, 室温 1 時間反応させた。その後, 一次抗体の免疫動物種に応じて, 二次抗体反応をビオチン化抗マウス IgG ウマ血清(Vector 社, 1:1000)またはビオチン化抗ウサギ IgG ヤギ血清(Vector 社, 1:1000)を用いて室温 30 分反応させた。そして, アビジン・ビオチン-ペルオキシダーゼ複合体(ABC kit Elite standard, Vectastain, Vector 社)で室温 30 分間反応させた。3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride (DAB) in 0.003% hydrogen peroxide で発色後に, 蒸留水で洗浄し, アルコールによる脱水, キシレンによる脱脂を行い, 非水溶性封入剤を用いて標本を作製した。

光学顕微鏡で観察を行い, 炎症細胞浸潤の程度, MHC-class I の発現レベルにつ

いて、炎症細胞浸潤(-, なし; ±, 5 個未満;+, 5 個以上 20 個未満;++, 20 個以上 100 個未満; +++, 100 個以上). 非壊死性線維上の MHC-class I の発現レベル(+, 25%未満; ++, 25%以上 50%未満; +++, 50%以上)のように半定量的に評価した. ELS は CD20 陽性リンパ球の一カ所あたり 100 個以上の集簇を認めた場合に陽性と定義した.

### I-3-5. 筋炎特異自己抗体および抗 titin 抗体の検出方法

患者血清は、生検時に採血し、3000 rpm, 4°Cで10分間遠心し、血餅と分離後-80°Cで凍結保存した. MSA のうち、抗 Jo-1 抗体、抗 PL-7 抗体、抗 PL-12 抗体、抗 Mi-2 抗体、抗 SRP54 抗体は、リコンビナントタンパク質(Diarect AG 社)を用いた dot blot 法によって定性的に検出した. 抗 TIF1 $\gamma$  抗体および抗 MDA5 抗体は免疫沈降法によって定性的に検出し、抗 HMGCR 抗体は enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) によって定量的に検出した<sup>[83,84]</sup>. 抗 HMGCR 抗体の ELISA において、陽性の判定は以下のように行った. すなわち、各患者血清において、抗原を入れたウェルの OD (optical density) 値から、抗原を入れていないコントロールのウェルの OD 値を引いたものを補正 OD 値として算出し、健常対照血清 20 例においても同様に算出した補正 OD 値の平均+5 SD (standard deviation) 0.130 をカットオフ値とし、それを上回った場合に陽性と判定した. 抗横紋筋抗体の一つの抗 titin 抗体は ELISA (DLD Diagnostika

社)によって定量的に検出した。抗 titin 抗体の ELISA において陽性の判定は、各患者血清において抗原を入れたウェルの OD 値を、キャリブレーター血清において抗原を入れたウェルの OD 値により基準化した値が 1.0 以上の場合に陽性と判定した。

### I-3-6. 統計学的方法

統計学的検定には JMP pro 14(SAS 社)を使用した。量的データは Wilcoxon rank sum test, 質的データは Fisher's exact test を用いた。統計学的有意差を  $P < 0.05$  とした。

## I-4. 結果

### I-4-1. 筋炎診断時における臨床的特徴

#### 胸腺腫関連の有無, 筋炎と MG の発症時期の前後関係, MG 関連所見

表8に MG 合併筋炎 10 例の臨床的特徴を示す。筋炎診断時の平均年齢は  $59.6 \pm 10.2$  歳(47~78 歳), 男女比は 2:3 であった。皮疹や間質性肺炎の合併は全例で認めなかった。胸腺腫との関連を認めた MG(thymomatous MG:TMG)合併症例は 7 例(症例 1~7), 胸腺腫との関連を認めなかった MG(non-thymomatous MG:NTMG)合併症例は 3 例(症例 8~10)だった。筋炎と MG の発症時期の前後関係は, ① TMG 合併 5 例(症例 1, 2, 4~6)では筋炎診断の 9 年以上前に MG と診断, ② TMG 合併 1 例(症例 7)では筋炎診断の 5 年後に MG と診断, ③ TMG 合併 1 例(症例 3)

および NTMG 合併 3 例 (症例 8~10) では, 1 年以内に筋炎と MG 両方が診断されていた. 筋炎診断時における MG に関する臨床検査所見では, 抗 AChR 抗体陽性 (9/10, 90%) をほぼ全例で認めたが, 日内変動を伴う眼筋症状 (2/10, 20%), 反復刺激試験で waning を示す四肢筋力低下 (4/10, 40%) は多くなかった. エドロフォニウム試験陽性 (2/3, 67%) は施行された症例が少なかった.

### **TMG 合併群と NTMG 合併群の MG 関連所見の比較**

臨床的特徴を TMG 合併群と NTMG 合併群の間で比較した (表 8). 筋炎または MG の発症年齢については, 筋炎発症年齢は差がなかったが, MG 発症年齢は TMG 合併群で有意に低かった. また 1 年以内に筋炎と MG の両方が診断された割合は TMG 合併群で有意に低かった. MG 関連所見については, TMG 合併例では, 眼筋症状 (2/7, 29%) や反復刺激試験における waning (1/7, 14%) はほとんど認められず, 筋炎診断時における MG の再燃は明らかでない症例が多かった. 特筆すべきことに, 1 例 (症例 3) は MG に対し, 経口プレドニゾロン (最大 50 mg/日) を開始し, 3 カ月後に 35 mg/日まで減量した時点で, 血清 CK 値上昇 (1008 IU/L) を伴う急速進行性の四肢麻痺および呼吸不全を発症したが, 筋炎診断時点では, 眼筋症状の改善を認め, 反復刺激試験も正常化しており, MG の再燃は明らかではなかった. 一方, NTMG 合併例では全例において MG が筋炎と同時期に診断されており, 反復刺激試験における waning (3/3, 100%) およびエドロフォニウム試験陽性 (2/2, 100%) を認めたが, MG

症状として一般的な眼筋症状を示した例はなかった(0/3, 0%). MG 関連所見を TMG 合併群と NTMG 合併群で比較すると, 反復刺激試験の waning の陽性率が TMG 合併例で有意に低かった以外は差を認めなかった.

### 横紋筋融解様の急性の高 CK 血症

筋炎診断以前に, 2 例では, 四肢筋力低下を伴わない血清 CK 値の一過性上昇のエピソードを有していた(症例 1, 4209 IU/L; 症例 8, 518 IU/L). また 5 例では, 急速な筋炎としての筋力低下を認めた. 4 例の TMG 合併例では反復刺激試験は正常だったが, 血清 CK 値の急性の上昇(1008~10226 IU/L)を伴う筋力低下の急速進行を認めた(4/7, 57%). そのうち, 2 例(症例 1, 3)は, 重度の筋力低下を認め, 筋炎発症 2 週間以内に人工補助換気を必要とし, 別の 2 例(症例 6, 7)では入院時点においては中等度の筋力低下を示したが, 1 週間に急速に筋力低下が進行し, 人工補助換気を必要とした. NTMG 合併 1 例(症例 9)は, 四肢筋力は保たれていたが, 心不全および血清 CK 値上昇(1140 IU/L)を伴う呼吸筋麻痺を発症した.

### その他の臨床的特徴, 合併症

MG 合併筋炎 10 例のその他の臨床的特徴に, 補助換気を要する呼吸障害(5/10, 50%), 重度の四肢筋力低下(4/10, 40%), 筋痛(4/10, 40%), 首下がり(4/10, 40%), 嚥下障害(5/9, 56%)および心合併症(3/10, 30%)があった. 呼吸障害例では人工呼吸器使用 4 例(症例 3, 6, 7, 9), 非侵襲的陽圧換気法(NIPPV:Noninvasive Positive

Pressure Ventilation)使用 1 例(症例 1)だった。心合併症の内訳は、前壁中隔壁運動低下 1 例(症例 4)、びまん性壁運動低下 1 例(症例 6)、びまん性壁運動と心室頻拍 1 例(症例 9)だったが、症例 6 でのみ心筋生検が施行され、リンパ球性心筋炎に合致する豊富な T リンパ球(CD8 陽性細胞が主体)浸潤の所見を認めた。TMG 合併 1 例(症例 7)は、初発症状として前腕の筋腫脹と筋痛を示したのが特徴だった。また、MG や胸腺腫のまれな合併症で味覚受容体に対する自己免疫反応の可能性が指摘されている味覚障害<sup>[85]</sup>は、TMG 合併 4 例で認めた(4/10, 40%)。これらすべての臨床症状、合併症発生率について、TMG 合併群と NTMG 合併群の間で有意差は認めなかった(表10)。

#### 血液検査所見, 針筋電図所見

平均血清 CK 値は  $2712 \pm 3382$  IU/L(263~10226 IU/L)だった。MSA は全例陰性だった(0/9, 0%)。抗 titin 抗体は、6 例(6/8, 75%)で陽性だった。針筋電図では大部分で安静時電位を示した(8/9, 89%)。以上のすべての血液検査所見、針筋電図所見について、TMG 合併群と NTMG 合併群の間で有意差は認めなかった(表10)。

#### I-4-2. 骨格筋病理所見

##### 筋炎所見と PM 病理

図4と表11に筋病理所見を示す。全例で筋周膜と筋内鞘両方に、ごく軽度～重度

まで様々な程度の壊死・再生線維および炎症細胞浸潤を認めた。また、併せて全例で非壊死筋線維膜上への MHC-class I 抗原の染色性を認め、筋炎として合致する所見だった。PM 病理で認められる非壊死筋線維膜上の MHC-class II の染色性<sup>[86]</sup>も大部分で認めた(9/10, 90%)。全例で筋内鞘において、MHC-class I 抗原を発現する非壊死筋線維への CD8 陽性 T リンパ球の包囲像(10/10, 100%)を認め、半数で非壊死筋線維への侵入像(5/10, 50%) (図4A)も認め、ENMC 分類<sup>[9]</sup>で 5 例が definite PM, 5 例が probable PM に相当する所見だった。ASS を除く DM で認められる type I interferon (IFN) 誘導タンパクの myxovirus resistance protein A (MxA) 陽性線維<sup>[87]</sup>は全例で認められなかった。なお神経筋接合部は 2 例(症例 2, 5)で含まれており、同部位の C5b-9 染色性を認めた。

### **ELS と肉芽腫**

2 例(症例 3, 8)では筋周膜に局所性の単核球集簇を示し、その多くは CD20 陽性であり ELS と考えられた(図4D, E)。うち 1 例は内部に CD21 陽性細胞から構成される網状構造を認めた(図4F)。なお、TMG 合併 1 例(症例 7)では、多核巨細胞を伴う肉芽腫性病変を認めた(図4B, C)。

### **CD45RA 陽性ナイーブ T リンパ球の確認**

MG 患者では、筋炎の合併がなくても、骨格筋組織において”lymphorrhage”と呼ばれる筋内鞘へのリンパ球浸潤の存在が歴史的に知られており、特に TMG 患者で多い

[29,88]. このリンパ球浸潤は自己免疫性筋炎の所見ではなく、胸腺由来の CD8 陽性 CD45RA 陽性ナイーブ T リンパ球の浸潤との報告がある[29]. 今回, CD45RA の免疫組織化学染色を行ったが, 全例で筋内鞘には CD45RA 陽性細胞を認めず, 非壊死筋線維を包囲侵入する筋内鞘の CD8 陽性 T リンパ球は CD45RA 陰性細胞であった (9/9, 100%). 2 例 (症例 3, 8) で筋周膜に CD45RA 陽性細胞の集簇を認めたが, これは連続切片で ELS と考えられる CD20 陽性 B リンパ球の集簇部位と局在が一致することから, 多くは B リンパ球であると考えられたが, CD45RA 陽性ナイーブ T リンパ球なども含まれる可能性は否定できなかった.

### **PD-1, PD-L1 の発現**

次に免疫チェックポイント分子の PD-1 と PD-L1 の発現を評価するため, PD-1 と PD-L1 の免疫組織化学染色を行った. PD-L1 の発現は PD-1/PD-L1 経路が局所で関与している指標であり, 腫瘍細胞上の PD-L1 発現は抗 PD-1 抗体の適応基準としても用いられている. すると, 全例で筋内鞘に散在する PD-1 陽性細胞を認めた (9/9, 100%). また, PD-1 陽性細胞が接するか侵入する筋線維膜上への PD-L1 の発現亢進を認めた (7/9, 78%) (図4G, H). 興味深いことに, 2 例 (症例 1, 9) では, PD-1 陽性細胞と接する筋線維周辺の非壊死性線維にまで及ぶ PD-L1 の発現亢進を認めた (図4I, J). なお, PD-1 陽性細胞と CD8 陽性 T リンパ球の局在はおおむね一致しており, PD-1 陽性細胞の大部分は CD8 陽性 T リンパ球であると考えられた (図4K, L)



### caveolin-3 の発現

臨床的に CK 高値を認めた一方で、壊死・再生線維の所見は軽度な例が多かったため、二次性 rippling muscle disease (RMD) が合併している可能性も検討した。RMD は筋の過興奮による波状収縮 (rippling) を認めることが特徴で高 CK 血症も伴う。caveolin-3 遺伝子変異による常染色体優性遺伝形式の遺伝性疾患として発症する以外にも、二次性(免疫介在性)に発症することがあり、胸腺腫や MG に合併した症例の報告がある<sup>[89-91]</sup>。RMD は筋病理で筋線維細胞膜における caveolin-3 タンパクの染色性低下を認めるため、免疫組織化学染色で caveolin-3 の評価を行ったが、染色性低下は全例で認めなかった (0/9, 0%) (図5)。

#### I-4-3. 胸腺腫の特徴

TMG 合併 7 例に関連した胸腺腫はすべて浸潤性胸腺腫だったが、WHO 分類(表 9)<sup>[92]</sup>は情報が得られなかった 1 例を除くと、B2 (n=5), B3 (n=1) であった(表8)。胸腺腫診断時の平均年齢は 45.0±6.9 歳(36~56 歳)であった。胸腺腫診断は、5 例(症例 1, 2, 4, 5, 6)において平均 14.6±2.1 年(12~17 年)筋炎診断に先行していたが、2 例(症例 3, 4)においては胸腺腫と筋炎は同時に診断されていた。筋炎診断時における胸腺腫のコントロール状態は、無治療で経過観察されているが再発または増悪なし (n=3), 化学療法中 (n=1), 同時期診断のため治療前 (n=2), 増悪 (n=1) と様々であ

った。なお、胸腺腫診断と筋炎診断が同時期のため胸腺腫の治療前だった 2 例を除く 5 例では胸腺摘除術が胸腺腫診断時に施行されていた。

#### I-4-4. 臨床経過と治療反応性

表12に治療内容と臨床経過を示す。症例 8 は、床上安静のみで血清 CK 値の正常化を認めたため、免疫抑制療法の導入はされなかったが、最終フォローアップまでの 2.6 年間、症状の増悪を認めなかった。残り 9 例(床上安静の間に血清 CK 値の正常化を示した 2 例を含む)は免疫抑制療法で治療された。免疫抑制剤単独使用が 1 例(症例 4)あったが、他 8 例では経口プレドニゾン増量(20~60mg/日)と経口免疫抑制剤(n=4)、ステロイドパルス療法(n=4)、免疫グロブリン大量療法(n=4)および免疫吸着療法(n=1)が組み合わせて併用された。

興味深いことに、血清 CK 著明高値を示した TMG 合併 3 例(症例 1, 6, 7)を含む全 9 例(情報が得られなかった1例を除く)で、治療 3 週間以内に血清 CK 値の正常化が得られていた。平均フォローアップ期間は  $3.8 \pm 4.7$  年(0.5~10.9 年)であった。フォローアップ中に 3 例が死亡したが、死亡原因は、びまん性汎細気管支炎 2 例(症例 5, 7)、心機能障害および赤芽球癆に合併した気管支肺炎 1 例(症例 9)だった。なお、びまん性汎細気管支炎で死亡した 2 例のうち、症例 5 は筋炎診断 1 年前に副鼻腔炎で発症し、閉塞性換気障害を認め、びまん性汎細気管支炎と診断されていた<sup>[79]</sup>。症

例 7 は筋炎診断 4 年後に同病と診断されていた。両例とも嚥下障害は筋炎診断時に認められたが、持続性の誤嚥があったか情報は得られなかった。最終フォローアップ時に生存していた 7 例の modified Rankin Scale (表13) は、grade 0 (n=1), grade 1 (n=4), grade 3 (n=2) と様々だったが独歩は可能で。同 7 例の MG Foundation of America Post-intervention Status (表 1 4) <sup>[93]</sup> は Pharmacologic Remission (n=2), Minimal Manifestation (n=4), Improved (n=1) と MG 症状はコントロールされていた。

#### I-4-5. MG 非合併胸腺腫関連筋炎症例

筋炎連続症例中において、MG 合併筋炎 10 例とは別に、MG 症状を呈さない胸腺腫関連筋炎 1 例を認めた(症例 11)。本例は 51 歳女性で、四肢や呼吸筋に中等度から重度の筋力低下を認めたが、呼吸不全に対し人工呼吸器を必要とした。血清 CK 値上昇(695 IU/L)および抗 AChR 抗体陽性(77 nmol/L)、抗 titin 抗体陽性を認めた。針筋電図では安静時電位を伴う筋原性変化を認めた。反復刺激試験は正常で、エドフォニウム試験も陰性だった。SFEMG は施行されなかった。胸部 CT では 1 cm 大の前縦隔腫瘍を認めたが、針生検では壊死組織のみであった。筋生検では、豊富な壊死・再生線維と CD8 陽性 T リンパ球の MHC-class I 抗原を発現する非壊死性筋線維への侵入像を認め、ENMC 分類の definite PM の基準を満たした<sup>[9]</sup>。プレドニゾロンで治療され症状改善した。その後、前縦隔腫瘍は緩徐に増大したが、神経学的症状

の増悪は認めなかった。筋炎診断5年後に腫瘍は切除され病理学的にWHO分類でB2/B3型の胸腺腫と診断された。11年のフォローアップ期間中、筋炎および胸腺腫の増悪、MGの発症は認めなかった。MG非合併胸腺腫関連筋炎はMG合併筋炎と多くの特徴が類似していた。

#### I-4-6. MG非合併かつ胸腺腫非関連PMとの比較

これまでの結果より、MG合併筋炎や胸腺腫関連筋炎はPM病理が特徴であることが示されたため、MG非合併かつ胸腺腫非関連PM(ENMC分類)との臨床検査所見の比較を行った(表15)。すると、MG合併筋炎は、急性経過や重度四肢筋力低下、呼吸障害、発熱、心合併症、味覚障害が有意に多かった。MG合併筋炎の臨床像は、MG非合併かつ胸腺腫非関連のPMと、皮疹が無いことやPM病理所見は類似するが、臨床像では異なる点が多いことが示された。病理学的にはPD-1陽性細胞浸潤や筋線維膜上へのPD-L1の発現亢進に有意差は認められず、PM病理に共通した染色性である可能性が考えられた。

#### I-4-7. ICI誘発性MG合併筋炎

表16にペムブロリズマブ(ヒト化抗ヒトPD-1モノクローナル抗体)投与後に筋炎を発症した2例の臨床検査所見を示す。症例ir-1は70歳男性で腎細胞がんに対しペム

ブロリズマブを使用後に眼筋症状で発症し、1 週間の経過で四肢筋力低下が進行した。症例 ir-2 は 74 歳男性で、肺腺がんに対しペムブロリズマブを使用後に眼筋症状で発症し、1 週間の経過で四肢筋力低下が進行した。両例とも筋炎診断時に、抗 AChR 抗体陽性と眼筋症状、易疲労性を認めた。しかし、症状の日内変動、反復刺激試験で waning を示す四肢筋力低下、エドロフォニウム試験陽性は症例 ir-2 で認められたものの、症例 ir-1 では明らかではなかった。両例とも血清 CK 高値を認めた。MSA は症例 ir-1 で陰性だったが、症例 ir-2 は血清が得られなかった。

筋病理所見を図6に示す。両例ともに炎症細胞の浸潤と、非壊死筋線維膜上への MHC-class I 発現亢進を認め、筋炎に合致する所見だった。さらに両例ともに CD8 陽性 T リンパ球の非壊死筋線維への侵入像を認め ENMC 分類の definite PM に相当する所見だったのに加えて、肉芽腫を認めたが、症例 ir-1 は内部に CD68 陽性の多核巨細胞も認めた(図6A, B)。また筋内鞘への PD-1 陽性細胞の浸潤を認め、PD-1 陽性細胞と接する筋線維周辺の非壊死性線維上にまで PD-L1 の発現亢進を認めた(図6C, D)。連続切片の検討からは PD-1 陽性細胞は CD8 陽性 T リンパ球と局在が一致していた。また、両例ともに炎症細胞周囲の非壊死筋炎線維膜上への MHC-class II 抗原の発現亢進も認め、PM 病理と矛盾ない所見であった。MxA の有意な染色性は認めず、type I IFN 経路の亢進は示唆されなかった。両例ともペムブロリズマブ中止後に、免疫抑制療法を開始され、治療反応性は良好で、フォローアップ期間中に

腫瘍の明らかな増悪も認めなかった。ICI 誘発性筋炎は臨床病理学的特徴が ICI 誘発性でない特発性の MG 合併筋炎と類似していた。

## I-5. 考察

### I-5-1. 本検討で明らかにした点

検討 I では以下について明らかにした。

- ①大規模特発性筋炎症例において MG の合併率は 1.0% (10/970) とまれである。
- ②MG 合併筋炎において 70% (7/10) と高頻度で浸潤性胸腺腫との関連を認める。
- ③TMG 合併筋炎において MG と筋炎の発症時期は大きく異なり、大部分 (6/7) で 5 年以上離れており、筋炎発症時における MG の発症・増悪も多く (5/7) で明らかでない。
- ④NTMG 合併筋炎は TMG 合併筋炎より MG 発症が高齢で、MG と筋炎の同時期発症が多いが、それ以外は TMG 合併筋炎と類似する特徴をもつ。
- ⑤MG 合併筋炎の半数 (5/10) では横紋筋融解様の急性の高 CK 血症を呈する。
- ⑥MG 合併筋炎の病理像は全例で PM 病理を示し、TMG 合併筋炎の一部で ELS、肉芽腫も認める。
- ⑦二次性 rippling muscle disease の合併の可能性は臨床病理学的に否定的である。
- ⑧MG 非合併胸腺腫関連筋炎 1 例は、MG 非合併以外の臨床病理学的特徴は MG

合併筋炎と類似する。

⑨ICIによるirAEのMG合併筋炎2例は(特発性)MG合併筋炎と臨床病理学的に類似する。病理学的に、CD8陽性Tリンパ球の非壊死線維への侵入像を伴うPM病理、肉芽腫、PD-L1の非壊死筋線維上への発現亢進が共通する特徴である。

以下、これらの点を中心に考察を行う。

### I-5-2. MG合併筋炎の臨床像の既報告との比較

表17にMG合併筋炎の既報告中<sup>[15-43]</sup>の47症例のまとめを示す。平均筋炎診断年齢は54歳と高齢で、MG診断は同時が32%、1年以上前後していたのは26%だった。胸腺腫関連症例は48%だった。皮疹を認める症例は10例認めたが、DM典型的皮疹は4例に限られた。その他の所見として、首下がり(23%)、筋痛(62%)、嚥下障害(30%)を認めた。また、呼吸障害(33%)を認めた症例の33%は人工呼吸器を必要とした。MSA陽性の記載は2例のみの一方で、抗AChR抗体は94%が陽性、抗横紋筋抗体の測定例が少ないが90%が陽性だった。心合併症は26%で認めた。以上より、既報告と本検討における結果は、おおむね矛盾はないものと考えられた。

### I-5-3. MG合併筋炎の頻度、MG合併筋炎における胸腺腫の頻度

筋炎患者におけるMGの合併は、約30年前の筋炎の各種合併疾患の検討では非

常にまれ(1/315, 0.3%)とされている<sup>[94]</sup>. 本検討では, より大規模な筋炎連続症例で解析を行ったが, 同様にまれだった(10/970, 1.0%). また, 今回, MG 合併筋炎患者における胸腺腫関連症例は70%だったが, これは一般的なMG患者における合併率(約10%)<sup>[14]</sup>よりも高率だった. 過去のMG連続症例中のMG合併筋炎においても50%(2/4)で胸腺腫の関連が報告されている<sup>[43]</sup>. MG合併筋炎で高率に胸腺腫が関連することは, 胸腺腫に伴う免疫学的異常が筋炎発症において重要な役割を果たすことを示唆している.

今回, 胸腺腫関連症例の大部分(7/8)がMG合併例という結果であった. 胸腺腫患者において, MGの合併は30%で認めるのに対し, 他の筋炎を含む自己免疫疾患の合併は<5%と少ない<sup>[95]</sup>. また, 複数の自己免疫疾患を合併する場合の多くでMGは含まれることから<sup>[95]</sup>, 胸腺腫では, 自己免疫疾患を発症しやすい免疫学的異常(negative selectionの異常など)が伴うとMGを最も合併しやすいが, さらに, 特徴的な臨床像とPM病理を呈する筋炎を合併することがあると考えられた.

#### I-5-4. 胸腺腫のWHO分類, コントロール状態

今回のTMG合併筋炎症例の胸腺腫のWHO分類はB2(n=5)とB3(n=1)とB2がほとんどだった. しかし, 既報告で筋炎を合併する胸腺腫瘍のWHO分類はA(7/28, 25%), B(11/28, 39%), C(10/28, 36%)と一定の傾向はなかった<sup>[96]</sup>. また, 抗AChR抗



体陽性 MG 合併筋炎症例の既報告で胸腺腫瘍の WHO 分類が明記されている症例報告は 12 例あったが、A (n=1)<sup>[27]</sup>, AB (n=3)<sup>[20,33,43]</sup>, A または B1 (n=1)<sup>[19]</sup>, B1 (n=2)<sup>[38,43]</sup>, B2 (n=2)<sup>[29,97]</sup>, B3 (n=3)<sup>[29,30,32]</sup>と一定の傾向は見られなかった。MG 合併筋炎に関連する胸腺腫に特定の傾向があるか確定するには症例の蓄積が必要である。

今回、筋炎の診断時点において 5 例で 12 年以上前に診断された胸腺腫の既往歴があり、他 2 例では胸腺腫は筋炎と同時期に診断されていた。胸腺腫の既往歴がある 5 名の患者において胸腺腫のコントロール状態は寛解維持から再発まで様々だった。既報告では、MG 合併筋炎 4 例が、筋炎診断の 4~17 年前に胸腺腫と診断されていたが<sup>[29,38,43]</sup>、筋炎診断時における胸腺腫のコントロール状態は、再発を認めなかった剖検例 1 例を除くと、記載がなく不明だった。

MG の治療としての胸腺摘除の効果は、胸腺腫では胸腺過形成よりも乏しいとされており、胸腺腫において胸腺摘除後にも免疫学的異常が持続する理由として、胸腺腫由来の Tリンパ球が胸腺摘除後も年単位で末梢に存在していることが報告されている<sup>[98]</sup>。さらに、胸腺腫は胸腺摘除から 10 年以上の長期経過後の再発<sup>[99]</sup>や、画像検査で検出不能な顕微的胸腺腫 (<1 mm)<sup>[100]</sup>の存在も報告されている。したがって、筋炎診断時における画像検査で異常所見を認めない場合でも、胸腺腫の可能性は否定できない。胸腺腫の再発を見逃さないためには、TMG 合併筋炎患者では、慎重なフォローアップが必要であり、さらに NTMG 合併患者においても、その後の胸腺腫の出現

に注意する必要がある。

#### I-5-5. TMG 合併筋炎における MG と筋炎の発症時期の違い，横紋筋融解様の発症

TMG 合併筋炎において，筋炎診断時に MG の活動性を示す眼筋症状や反復刺激試験における waning の所見は少なかった。また，正常な反復刺激試験所見を示した 4 例（全例エドロフonium試験は未施行）では，血清 CK 値の急激な上昇（横紋筋融解様）を伴う急速進行性の筋力低下および呼吸不全を発症したが，MG の増悪による症状は明らかでなく，筋炎が横紋筋融解様の発症様式をとったと考えられた。既報告にも同様の特徴を呈した患者の報告があり，抗 AChR 抗体陽性であっても反復刺激試験で異常を認めない胸腺腫関連筋炎<sup>[23,30,33,97]</sup>，TMG 合併筋炎または胸腺腫関連筋炎における血清 CK 著明高値を伴う急速進行性の筋力低下および呼吸不全<sup>[42,44]</sup>が報告されている。今回の結果から，TMG 合併筋炎症例において，MG と筋炎が同時期に発症または増悪することは少なく，また，しばしば横紋筋融解様の急性かつ著明な血清 CK 高値を伴う重度の筋力低下を呈する症例があることが示された。

TMG 合併筋炎患者における筋炎と MG の発症時期が大きく異なることは，胸腺腫に関連する免疫学的異常が疾患の間で違うことを示している。疾患によって発症時期が大きく異なることは，自己免疫疾患の発症において胸腺から放出された自己反応性

Tリンパ球は末梢において自己抗原と出会うことが必要とする, 2-hit 仮説で説明できる可能性はある<sup>[98,101]</sup>. 胸腺で自己抗原に感作され放出された自己反応性 Tリンパ球は 20 年以上も末梢に存在しうることが知られているが<sup>[98]</sup>, 疾患によって末梢で標的自己抗原を認識し自己免疫反応を起こす時期は大きく異なると考えられる.

また, 今回, 筋炎と MG の発症時期の前後関係では MG 先行例が多かったが, MG 合併筋炎の既報告で 1 年以上発症時期が離れているものに限ると, MG 先行例は 7 例<sup>[21,24,29,38,42,43]</sup>, 筋炎先行例は 5 例<sup>[23,28,43]</sup>と MG 先行例に偏っているわけではなかった. 抗 AChR 抗体陽性 MG が既に存在し, 神経筋接合部の炎症が継続することで, 横紋筋抗原が放出されることがあると, antigen-spreading などにより, 横紋筋抗原反応性の Tリンパ球が活性化され, 筋炎を発症しやすくなる可能性は考えられるが, 胸腺腫関連患者における筋炎の発症において, MG がすでに存在することが筋炎を発症しやすくなるかについては今後の検討が必要である. なお, MG 先行例はすべて MG に対する免疫抑制治療中に筋炎を発症しており, 多くの症例で筋炎発症時に MG の病勢は低かったことから, MG の病勢の抑制に有効な治療(用量)が, 筋炎の発症の抑制には不十分だったことを示唆すると考えられる.

#### I-5-6. NTMG 合併筋炎の TMG 合併筋炎との類似性

NTMG 合併筋炎 3 例では, MG との 1 年以内の発症が多く, MG 診断年齢は高か

ったが、TMG 合併筋炎症例と特徴が類似している部分もあった。すなわち、眼筋症状を示した症例はなかったが(0/3)、1 例は急性呼吸不全および心不全を呈し(1/3)、全例で抗 titin 抗体陽性(2/2)、MSA 陰性(2/2)、PM 病理(3/3)を示した。今回、TMG 合併例と NTMG 合併例との間に臨床的、血清学的、病理学的特徴の類似点が認められたことは、NTMG 合併例においても、胸腺腫に伴う免疫病態と類似した病態が存在する可能性を示唆している。NTMG 合併例における MG の平均診断年齢は 69 歳と 50 歳以上で高齢発症 MG の定義に合致する。TMG と胸腺腫非関連である高齢発症 MG は異なる MG のサブグループだが<sup>[14]</sup>、他の MG サブグループでは陽性率の低い抗横紋筋抗体の陽性率がともに高い点では類似しており、少なくともこの点においては共通または類似の病態があり、それが筋炎発症に関与しているのかも知れない。

#### I-5-7. 骨格筋病理の特徴

今回の検討では全例で PM 病理を認めた。近年、骨格筋線維を標的とする自己反応性 CD8 陽性 T リンパ球による細胞性免疫によって特徴付けられる PM 病理は、厳密な病理像に基づくと筋炎全体の 5%であることが示されており<sup>[102]</sup>、膠原病やウイルス感染、悪性腫瘍、薬物中毒<sup>[103]</sup>などに伴う二次性筋炎の病理学的特徴として出現することが多い。

また、MG 患者では、自己免疫性筋炎の所見ではなく、胸腺由来の CD8 陽性

CD45RA 陽性ナイーブ T リンパ球の浸潤である”lymphorrhage”の所見を認めることがある<sup>[29]</sup>. しかし, 本検討では, 全例で筋内鞘に浸潤するリンパ球が CD8 陽性 CD45RA 陰性細胞であることと, MHC-class I の非壊死筋線維膜上への広範な発現が認められたことから, “lymphorrhage”の所見ではなく, 自己反応性エフェクター T リンパ球を伴う細胞性免疫が介在する PM 病理を示す自己免疫性筋炎の所見と考えられた. また, MG 合併筋炎の既報告において PM 病理を厳密に検討した報告はわずかに存在する<sup>[29]</sup>. 以上より, MG 合併筋炎の病態としては, 筋炎全体では頻度が少ないとされる, 骨格筋を自己抗原として認識する CD8 陽性 T リンパ球による自己免疫反応が広く存在する可能性を示した.

その他の病理学的所見については, 2 例では ELS と考えられる CD20 陽性 B リンパ球の大規模な集簇像を認め, 別の 1 例では肉芽腫を認めた. 筋炎において ELS の報告は極めて少なく<sup>[73-76]</sup>, 肉芽腫もまれな所見である<sup>[104]</sup>. しかし, MG 合併筋炎の既報告において, ELS<sup>[37,105]</sup>および肉芽腫<sup>[19,20,32,33,38,97]</sup>の所見は報告がある. PM 病理に加えて, これらの特徴的病理所見を認めたことから, 筋炎の背景にある免疫学的機序は多元的であることが示唆される. 胸腺は成熟 T リンパ球の産生および自己寛容の誘導を含む多様な免疫学的機能を有する中枢リンパ器官であり, 胸腺腫に伴って液性免疫および細胞性免疫を含む様々な免疫学的異常が生じることから<sup>[106]</sup>, MG 合併筋炎発症の機序も複雑と考えられる.

また、これら特徴的な病理学的所見と臨床像との関連があるかも問題となる。今回 ELS を認めた 2 例は、共通する目立った特徴はなかったが、少なくとも予後不良例ではなかった。既報告で ELS を認めた MG 合併筋炎 4 例においても良好な治療反応性を認めている<sup>[37]</sup>。一方、今回肉芽腫を認めた 1 例は重症例の一つであり、筋腫脹を示した唯一の症例であった。既報告において、肉芽腫または巨細胞が記載されている症例は 5 例あるが、3 例は治療反応性を認めたものの<sup>[20,32,33]</sup>、2 例は心合併症があり入院後数日で死亡しており<sup>[27,38]</sup>、予後不良と関連する所見の可能性はある。

なお、神経筋接合部における C5b-9 の沈着が確認できた 2 例中 1 例(症例 5)は生検時に臨床的、電気生理学的には MG の所見は明らかでなかった症例であったが、抗 AChR 抗体は陽性であり、subclinical な神経筋接合部の異常はあったと考えられる。

#### I-5-8. 二次性 rippling muscle disease 合併の可能性

一般的に筋炎の病理所見では生検部位が外れていない限り、壊死・再生線維の程度は血清 CK 値の上昇程度と正の相関を示すことが多い。今回の検討において、MG 合併筋炎ではしばしば横紋筋融解様の CK 値の急性かつ著明な上昇を認め、一過性の CK 値上昇のエピソードをもつ症例もあることが分かったが、壊死・再生線維の程度は 1 例(症例 7)を除き軽度に留まっており、通常の筋炎の筋破壊機序以外の機序がないかを調べた。具体的には、臨床的には RMD は否定されるものの、RMD に類似の筋線維細胞膜の障害により CK 高値を示す可能性<sup>[107]</sup>を想定し、抗 caveolin-3 染色

を行ったが、細胞膜の染色性は全例で保たれていた。したがって、RMD 合併の可能性は病理学的にも否定されたが、MG 合併筋炎において壊死にまでは至らない筋線維細胞膜の脆弱性が存在している可能性は残った。血清 CK 値が安静、もしくはステロイドを始めとする免疫治療導入後に速やかに正常化していることもその可能性を支持する。

#### **I-5-9. MG 非合併胸腺腫関連筋炎の MG 合併筋炎との類似性**

MG 合併筋炎患者を検索する過程で、1 例の MG 非合併胸腺腫関連筋炎も認め、中等度から重度の筋力低下、呼吸不全、抗 AChR 抗体および抗 titin 抗体陽性、および PM 病理といった MG 合併筋炎と共通の臨床病理像を認めた。過去の報告でも、同様の症例があり、抗 AChR 抗体陽性であるものの反復刺激試験は正常で、心合併症があり、血清 CK 著明高値(7271 IU/L)および CD68 陽性巨細胞と筋内鞘の CD8 陽性 T リンパ球浸潤の病理を示した MG 非合併の胸腺腫関連筋炎症例が報告されている<sup>[97]</sup>。MG 合併筋炎症例と臨床病理学的特徴が類似していることから、胸腺腫に伴う免疫学的機序が、MG 症状の有無に関わらず、筋炎の発症に関係している可能性を示唆する。

#### **I-5-10. MG 非合併かつ胸腺腫非合併 PM との比較**

今回の結果から、MG 合併筋炎は、MG 非合併かつ胸腺腫非関連の PM と、皮疹がないことや CD8 陽性 T リンパ球の非壊死筋線維への包囲侵入像や PD-1 陽性細胞や PD-L1 の筋線維へ発現亢進といった筋病理像については類似するものの、臨床像は異なる点が多く、MG 合併筋炎は MG 非合併かつ胸腺腫非関連の PM とは異なるサブグループである可能性が示唆された。MG 合併筋炎は体幹筋障害が多いことから、MG 合併筋炎における CD8 陽性 T リンパ球は体幹筋特異的な抗原を認識している可能性がある。また、今回 MG 合併筋炎で抗 titin 抗体を測定したのみだが、抗横紋筋抗体陽性の場合、病態を修飾する可能性もある。たとえば抗 ryanodine receptor 抗体は MG 合併筋炎でも検出されるが<sup>[43]</sup>、*in vitro* では筋小胞体からの Ca イオンの放出を抑制することが示され、病原性をもつ可能性も指摘されている<sup>[108]</sup>。

#### I-5-11. ICI 誘発性 MG 合併筋炎との類似性

表17に ICI で誘発される irAE としての筋炎と特発性 MG 合併筋炎の特徴を示す。irAE としての筋炎は眼筋症状が多く<sup>[48]</sup>、臨床症状と抗 AChR 抗体陽性から MG 合併が示唆され、病理学的に筋炎も証明される症例や<sup>[47,50]</sup>、臨床症状と抗 AChR 抗体陽性と電気生理学的所見から MG が診断され、血清 CK 高値から筋炎が示唆される症例<sup>[49,51]</sup>の報告があり、筋炎と MG とのオーバーラップが示唆されることがある。また irAE としての MG では高率に血清 CK 高値を示すと報告されている<sup>[46,109]</sup>。ただ、MG



合併とされている症例の中には、抗 AChR 抗体は弱陽性<sup>[52]</sup>あるいは陰性<sup>[53]</sup>の症例、反復刺激試験で waning を認めない症例<sup>[50,52,53]</sup>も多く、MG の真の合併なのか疑問が残る症例もある。その他の特徴として、首下がり<sup>[48,54]</sup>、心筋炎合併<sup>[47,48,55,58]</sup>も報告されているが、皮疹や間質性肺炎の合併の報告はない。血清学的に抗横紋筋抗体陽性<sup>[52,55-57]</sup>、MSA 陰性<sup>[52,54]</sup>の報告がある。

irAE としての筋炎と特発性の MG 合併筋炎の臨床検査所見が類似していることから、本検討では PD-1 および PD-L1 の染色性を検討した。すると、全例において非壊死性筋線維に対して PD-1 陽性細胞の浸潤および PD-L1 の筋線維膜上への発現亢進を認め、2 例では非壊死線維上の PD-L1 発現亢進を広範囲に認めた。これらの所見は、MG 合併筋炎患者の筋炎の発症において PD-1/PD-L1 経路阻害と同一ないしは類似の異常が関与する可能性があり、一部の筋病理像では irAE としての筋炎で見られるのと同様の広範囲の PD-L1 の発現亢進が起こりうることを示唆している。

PD-L1 の局所発現は、がん微小環境でよく検討されており、悪性腫瘍治療においては、腫瘍細胞上の PD-L1 発現頻度が PD-1/PD-L1 経路の依存度を示すバイオマーカーとして抗 PD-1 療法の治療選択にも用いられている。自己免疫疾患の標的組織の PD-L1 の発現亢進の意義について、たとえば non-obese diabetic (NOD)マウスにおける 1 型糖尿病の発症において、膵島への T リンパ球浸潤に伴い  $\beta$  細胞に PD-L1 の発現亢進を認めるが、PD-L1 欠損 NOD マウス膵臓を野生型 NOD マウスに

移植すると、野生型 NOD マウス膵臓を移植した場合と比べ、膵炎が増強することから、膵島  $\beta$  細胞上の PD-L1 が自己反応性 T リンパ球を抑制することにより糖尿病発症を遅延させる可能性が示されており<sup>[110]</sup>、PD-L1 の発現亢進は自己反応性 T リンパ球による有害な自己組織障害を回避する機構と考えられている<sup>[111]</sup>。骨格筋組織においては、*in vitro* の実験だが、IFN- $\gamma$  の添加により筋芽細胞への PD-L1 の発現が誘導されること、筋芽細胞と T リンパ球の共培養において、PD-L1 の機能阻害によって、T リンパ球からの IFN- $\gamma$  の産生が増加することから、筋炎の骨格筋組織における筋線維膜上への PD-L1 の発現亢進を認めるが、筋障害に対して局所において防御的な機能を果たす可能性が指摘されている<sup>[112]</sup>。すなわち、PD-1 は T リンパ球が活性化された後に T リンパ球上に発現上昇するが、標的組織に発現した PD-L1 と T リンパ球上の PD-1 が相互作用することにより、有害な自己反応性 T リンパ球の機能が抑制される<sup>[113]</sup>。抗 PD-1 抗体の irAE としての筋炎では、PD-1 と PD-L1 の相互作用が阻害されているため、筋線維膜上への PD-L1 の発現亢進を代償的に広範囲に認める可能性がある。

なお、ICI 誘発性筋炎でも、PD-1 陽性細胞の多くは CD8 陽性 T リンパ球であると考えられたが、PD-L1 の発現は炎症細胞の一部にも発現を認めたものの十分な評価でしなかつた。筋炎の炎症細胞における PD-1 や PD-L1 を検討した既報告としては、特発性筋炎では筋線維と単核球に PD-L1 が発現していたとするもの<sup>[112]</sup>、ICI 誘発性の irAE としての筋炎では、PD-1 が T リンパ球に発現していたのに対し、PD-L1 はマクロ

ファージのみに発現していたとするものがあり<sup>[48]</sup>, 今回の検討でも PD-L1 陽性細胞の少なくとも一部はマクロファージの可能性がある.

#### I-5-12. 胸腺腫と免疫チェックポイント

様々な自己免疫疾患の発症に, 免疫チェックポイント分子の一塩基多型が関連していることが知られるようになっており, たとえば PD-1 遺伝子の一塩基多型は欧州とメキシコの SLE やデンマークの 1 型糖尿病と, PD-L1 遺伝子の一塩基多型は欧米の SLE などとの関連が報告されている<sup>[114]</sup>. 胸腺腫に伴う免疫学的異常と, 免疫チェックポイント経路の関係の詳細は不明だが, 胸腺腫患者における MG 発症において, 免疫チェックポイント分子の cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4) 遺伝子の一塩基多型との関連が指摘されている<sup>[115]</sup>. これは, 胸腺腫患者に, 免疫チェックポイント分子の多型があると, 自己免疫疾患の発症に促進的に働くことを示す点で重要である.

また, 最近, 胸腺腫治療として抗 PD-L1 抗体 (アベルマブ) を使用後に irAE として筋炎を発症した症例では, 発症しなかった症例と異なり, 使用前の時点で B リンパ球減少症と抗 AChR 抗体陽性を認めたとの報告がある<sup>[69]</sup>. この報告では, 筋炎発症前後で抗 AChR 抗体価が変動していないことから, 抗 AChR 抗体は筋障害に直接関係するよりは胸腺腫に関連する自己免疫病態を反映するマーカーとしており, また B リン

パ球減少症も胸腺腫患者の半数に存在する免疫不全の一つであることから筋炎発症への直接関与は考えにくい<sup>[69]</sup>、胸腺腫に伴い自己免疫性疾患を発症しやすい免疫病態が存在する場合に、免疫チェックポイントの障害が後天的に加わっても、筋炎発症に促進的に働くことを示している。

後天的な免疫チェックポイントの障害の一つの可能性として、胸腺腫では多種多様な自己抗体が産生されうること<sup>[95]</sup>、自己免疫性肝炎において自己抗体として抗 PD-1 抗体が出現すること<sup>[116]</sup>、TMG 合併筋炎の合併疾患として自己免疫肝炎の報告があること<sup>[22]</sup>を併せて考えると、MG 合併筋炎患者血清では免疫チェックポイント分子に対する自己抗体が出現し病態に関与していることも考えられる。

### I—5—13. 本検討の限界

検討 I には解釈にあたっての注意すべき点がある。第 1 に、MG と筋炎の合併が極めてまれであるため、MG 合併筋炎の患者数が少なく、症例が偏っている可能性がある。第 2 に、すべての筋炎症例で生検時に MG の合併が検討されたわけではなく、また MG の合併を評価するのに十分な期間、経過をフォローアップできてもおらず、MG 合併率を過小評価している可能性がある。第 3 に、SFEMG またはエドロフォニウム試験がすべての MG 合併筋炎患者では施行されていないため、MG の活動性を過小評価している可能性がある。第 4 に、抗 AChR 抗体や抗 titin 抗体を全例で測定してお

らず、MG 合併筋炎における特異性は評価できていない。

#### I—5—14. 本検討のまとめ

検討 I では、筋炎連続症例の中で MG 合併筋炎の臨床病理像を詳細に検討した。過去の報告は少数の症例報告や MG 多数例で筋炎を合併した症例のケースシリーズであり、本構成でしか筋炎における頻度や筋炎と MG 発症・増悪の時間的關係に関する検討はできない。

その結果、MG 合併筋炎はまれではあるが単なる偶発的な筋炎と MG の合併ではなく、胸腺腫と密接に関連し、筋炎の病勢は MG とは異なり、病理像では現在頻度が少ない位置づけにある PM 病理を共通に示すことを明らかにした。また ICI の irAE としての MG 合併筋炎に臨床病理像が類似することを明らかにした。

MG 合併筋炎では MSA 陰性であり、本検討の動機となった、従来の筋炎検討軸に別の特徴的指標を加えて検討するという点からは、筋炎の中に MG を合併し、細胞性免疫が介在する PM 病理の特徴があり、免疫チェックポイントの異常が病態に関与している可能性がある一群を見出した。

MG 合併筋炎の多くは、胸腺腫関連の免疫病態を背景に、抗 AChR 抗体陽性 MG と、特殊な臨床像と PM 病理を呈する筋炎を合併すると考えられ、さらに筋炎を合併することがあると考えた。胸腺腫関連筋炎症例の中では、経過中に抗 AChR 抗体陽性

MG の発症が診断できることが多いが、まれに抗 AChR 抗体陽性であるものの MG の合併診断できない症例も存在すると考えた。NTMG 合併筋炎は、高齢発症 MG を合併しているとも言え、抗横紋筋抗体が筋炎発症に同じように関与している可能性も考えられた。なお、NTMG 合併で抗 AChR 抗体陰性の症例 10 については、抗横紋筋抗体の有無は不明だが、抗 AChR 抗体陽性の NTMG 合併例と異なる機序をもつ可能性もある。

MG 合併筋炎では筋線維の脆弱性を起こす機序の存在も示唆されるが、RMD の合併は否定的だった。

以上の知見は、MG 合併筋炎における筋炎発症の免疫学的背景の解明につながり、ひいては胸腺腫および免疫チェックポイントに関連する筋炎の免疫病態について新たな知見を提供するものとする。

## 【検討Ⅱ：筋炎における異所性リンパ濾胞様構造の意義】

### Ⅱ－1. 背景

自己免疫疾患では、RA の滑膜、SjS の唾液腺、多発性硬化症の髄膜など様々な疾患の標的臓器病理に ELS が存在することが明らかとなっており、ELS が疾患関連の自己抗体の産生、重症度、疾患修飾薬の効果などに影響を及ぼすことが指摘されている(表5)<sup>[71]</sup>。一方、筋炎における ELS については、若年性 DM を含む DM<sup>[37,73-75]</sup>、膠原病合併筋炎(オーバーラップ症候群)<sup>[37,76]</sup>、MG 合併筋炎<sup>[37,105]</sup>の報告が少数あるに過ぎず、筋外病変に関連する筋病理指標の可能性があるものの、筋炎における ELS では FDC による網状構造を認めることは少ないことから、筋組織の環境は ELS 形成に不利との考え方もある<sup>[71]</sup>。現在まで筋炎多数例における ELS の検討はなく、筋炎全体における ELS の頻度や、筋炎自己抗体および筋炎サブタイプとの関係、ELS の機能は分かっていない。

### Ⅱ－2. 目的

筋炎自己抗体のプロファイルを確定させた筋炎連続症例において、病理像で ELS を認める症例を後方視的に抽出し、その臨床検査所見(臨床像、筋炎自己抗体、併存病理像)との関係を明らかにする。

## Ⅱ-3. 材料および方法

### Ⅱ-3-1. 症例

2000年2月9日から2017年2月6日の間に当科で筋病理診断を行ったIBMを除く成人発症特発性筋炎連続症例874例のうち、生検時に採取した血清を用いてMSAとMAAが免疫沈降法とELISAで網羅的に検討された、筋炎症例415例。倫理審査と研究同意は検討Iと同様に行われた。

### Ⅱ-3-2. ELSの定義とスクリーニング方法

本検討では、ELSの一次スクリーニングとして、後方視的に病理レポート写真、病理標本を用いてH&E染色において、単核球の100個以上の密な結節性集簇を認めた59例をELSの候補症例とした(図7)。100個以上の集簇であっても肉芽腫、あるいは筋周膜の血管周辺に広がる密でない集簇(perivascular cuffing)の場合は除外した。二次スクリーニングとして、これらの症例のうち残検体がなかった1例を除く58例から、新たに連続切片を切り出し、H&E染色、CD20(Bリンパ球マーカー)、CD21(FDCマーカー)の免疫組織化学染色を検討Iと同様の手順で施行し、下記①～③の所見の有無を確認した(図8)。

①H&E染色において100個以上の炎症細胞の結節状集簇



②CD20 陽性 B リンパ球の 50 個以上の集簇

③CD21 陽性の網状構造

そして、ELS の確からしさを下記基準で判定し、definite, probable, possible, non-ELS inflammation に分類した。

definite ELS: ①, ②, ③すべての所見を認める (n=21)

probable ELS: ①, ②を認めるが, ③を認めない (n=7)

possible ELS: ①, ②, ③のいずれも認めない (n=16)

non-ELS inflammation: ①を認めるが, ②, ③のいずれも認めない (n=14)

判定不能: 残検体なし (n=1)

### II-3-3. 筋炎自己抗体の測定

筋炎自己抗体 20 種類と抗リボゾーム抗体を測定するために、RNA 免疫沈降法、タンパク免疫沈降法、ELISA を施行した(表18)。

### II-3-4. 統計学的方法

検討 I と同様に行った。

## II-4. 結果

#### II-4-1. 筋炎連続症例の母集団における筋炎分類と MSA と MAA の陽性率

IBM を除く筋炎連続症例の全 415 例において、ENMC 分類は皮疹の有無が不明で分類不能だった 4 例を除くと多い順に、DM (n=191)、NSM (n=155)、IMNM (n=49)、PM (n=16) だった。MSA の内訳は、**図9**の通りであった。各 MSA の陽性率は、既報告における陽性率(**表1**)とおおむね同様だった。MAA はのべ陽性数の多い順に、抗 SS-A 抗体 (n=46)、抗 U1RNP 抗体 (n=36)、抗 Ku 抗体 (n=14)、抗 Sm 抗体 (n=10)、抗 SS-B 抗体 (n=8) であった。その他、抗リボゾーム 抗体 (n=15) を認めた。なお、検討 I で対象とした症例を含め、MG 合併筋炎は含まれていなかった。

#### II-4-2. CD20 陽性 B リンパ球の集簇が確認できる ELS 保有 28 例の臨床検査所見の特徴

CD20 陽性 B リンパ球の集簇が確認できる ELS (definite ELS または probable ELS) の筋病理所見を認めたのは全体の 7% (28/415) だった。**表19**に CD20 陽性 B リンパ球の集簇が確認できる ELS 保有 28 例の所見のまとめを示す(各例の詳細は**補遺**参照)。

ENMC 分類では、DM が 15 例、NSM が 12 例、PM が 1 例であり、96% (27/28) が DM もしくは NSM と特定の分類に偏った。

自己抗体の観点からは、MSA は陽性例と陰性例が 14 例ずつだったが、**図10**に示

すように、陽性 14 例中 6 例が DM 関連抗体(抗 Mi-2 抗体, 抗 TIF1 $\gamma$  抗体, 抗 MDA5 抗体), 6 例が抗 ARS 抗体であった。つまり, MSA のうち 86%(12/14)が DM 典型的皮疹や間質性肺炎と関連する抗体だった。興味深いことに, 残る 2 例は筋外病変との関連が知られていない抗 HMGCR 抗体が陽性だったが, それぞれ RA, 橋本病を合併していた。MSA 陽性例の 100%(14/14)が筋外病変(DM 典型的皮疹, 間質性肺炎, 他自己免疫疾患)を伴っていた。

さらに, MSA 陰性例の 36%(5/14)が膠原病合併例であり, 残る膠原病非合併 9 例では DM 典型的皮疹を 3 例, 間質性肺炎を 2 例で合併しており, 両方合併が 1 例含まれていた(図11)。これらの筋外病変のいずれも認めなかった 6 例のうち 1 例(症例 E-17)は PBC を合併していた。すなわち, MSA 陰性例の 71%(10/14)が筋外病変を伴っていた。したがって, CD20 陽性 B リンパ球の集簇が確認できる ELS 保有 28 例全体で筋外病変は 86%(24/28)で認めた。

CD20 陽性 B リンパ球の集簇が確認できる CD20 陽性 B リンパ球の集簇が確認できる ELS 保有例全体における合併疾患の観点からは, 膠原病合併は 25%(7/28)で認めたが, 合併疾患に一定の傾向はなかった(図12)。膠原病合併例の 71%(5/7)は MSA 陰性だった(補遺)。悪性腫瘍合併は 24%(6/25)で認めたが, 合併腫瘍は様々だった(図13)。

CD20 陽性 B リンパ球の集簇が確認できる definite および probable ELS を認めた

ELS(+群(n=28)と ELS を認めなかった ELS(-)群(n=371)で臨床検査所見を比較した(表20). ENMC 分類は ELS(+群)で IMNM が少なかったが, 他病型の割合に有意差は認めなかった. 臨床所見は ELS(+群)で関節痛が多く, 針筋電図における安静時電位の検出率が高かった. ELS(+群)で抗 Mi-2 抗体, 抗リボゾーム抗体の陽性率が高かった. その他の自己抗体の陽性率に有意差を認めなかった. さらに, CD20 陽性 B リンパ球の集簇に加えて CD21 陽性 FDC の網状構造を認め, 機能的に胚中心に相当する構造があると考えられる definite ELS を認めた ELS(+群(n=21)と ELS を認めなかった ELS(-)群(n=371)で同様の検討を行ったが, ELS(+群)では針筋電図における安静時電位の検出率が高く, 抗リボゾーム抗体の陽性率が高かった(表20).

#### II-4-3. 抗 Mi-2 抗体陽性症例における ELS の有無と臨床検査所見

MSA の種類ごとに特徴的な臨床病理像が対応すると考えられるため, ELS の臨床的意義を知るため, CD20 陽性 B リンパ球の集簇が確認できる ELS(+群)で有意に陽性率が高かった抗 Mi-2 抗体の陽性の 14 例において, CD20 陽性 B リンパ球の集簇が確認できる ELS(+群(n=3)と ELS(-)群(n=9)の間で臨床検査所見を比較した(表21). すると, CD20 陽性 B リンパ球の集簇が確認できる ELS(+群)では ELS(-)群と比べ, 筋炎診断年齢が低かった. 病理学的所見では ELS にも対応する炎症細胞集簇の所見以外に, 壊死再生線維を有意に多く認めた. 重症度と予後については有意差を

認めなかった。

#### II-4-4. MSA 陰性症例における ELS の有無と臨床検査所見

MSA は筋炎の 5 割以上の患者に出現し、MAA など他の自己抗体が併存した場合や他の膠原病が合併した場合でも、その MSA に関連する臨床病理像が主体となりやすい。そこで、MSA の因子を除き、ELS の意義を検討した。筋炎全体において CD20 陽性 B リンパ球の集簇が確認できる ELS(+)群と ELS(-)群の 2 群間で MSA 陰性例の割合に有意差を認めなかったものの、CD20 陽性 B リンパ球の集簇が確認できる ELS(+)群の半数は MSA 陰性だったため、MSA 陰性 152 例において、CD20 陽性 B リンパ球の集簇が確認できる ELS(+)群(n=13)と ELS(-)群(n=130)を比較したが(表22)、有意差のある項目は認めなかった。MSA 陰性例のサブグループである RA 合併例においても同様の比較を行ったが、有意差のある項目は認めなかった(表23)。

#### II-5. 考察

##### II-5-1. 本検討で明らかにした点

検討 II では以下の点を明らかにした。

- ①CD20 陽性 B リンパ球の集簇が確認できる ELS は筋炎症例の 7%(28/415)で認め、ELS の出現は ENMC 分類で 96%が DM(54%)か NSM(43%)という特定の

臨床病理に偏る。

- ②CD20 陽性 B リンパ球の集簇が確認できる ELS 保有例の 86%(MSA 陽性例の 100%, MSA 陰性例の 71%)が筋外病変を有する。
- ③CD20 陽性 B リンパ球の集簇が確認できる ELS 保有例の半数は MSA 陽性で、DM 関連抗体と抗 ARS 抗体が大部分を占めるが、少数、抗 HMGCR 抗体陽性例がある。
- ④CD20 陽性 B リンパ球の集簇が確認できる ELS 保有例は非保有例と比べ、抗 Mi-2 抗体、抗リボゾーム抗体陽性例が多い。
- ⑤筋炎診断年齢が、抗 Mi-2 抗体陽性例において、CD20 陽性 B リンパ球の集簇が確認できる ELS 保有例は非保有例より低い。

以下、これらの点を中心に考察を行う。

## II-5-2. ELS 保有症例と筋外病変

CD20 陽性 B リンパ球の集簇が確認できる ELS(+)症例では筋外病変の割合が高かった。また、CD20 陽性 B リンパ球の集簇が確認できる ELS(+)症例の筋炎分類は DM と NSM に偏っていた。これらの結果から、ELS の出現が、膠原病をはじめとする全身性疾患の部分症状としての筋炎の病態を反映している可能性を考えた。これを支持する報告として、少数例の疾患単位の報告だが、膠原病合併筋炎や MG 合併筋炎にお

いて ELS の所見が指摘されており<sup>[37,76]</sup>, 今回の検討 I でも MG 合併筋炎の一部症例で ELS を認めることを明らかにした. また, RA 合併筋炎の病理像では歴史的に単核球と形質細胞からなる結節状集簇を認める”nodular myositis”が特徴とされており<sup>[117]</sup>, この集簇は ELS を指している可能性がある.

なお, CD20 陽性 B リンパ球の集簇が確認できる ELS(+)<sup>MSA</sup> 陽性例においても膠原病合併を 2 例認め, これらは本来, 炎症細胞浸潤の乏しい病理像と関連する MSA の抗 HMGCR 抗体(症例 E-11)と抗 MDA5 抗体(E-23)の陽性例だった. MSA 陽性例においても, 膠原病合併は ELS 形成と関係する可能性がある.

ELS の存在は, 今回 ELS(+)<sup>症例</sup>で認めた, 橋本病や PBC を含む合併自己免疫疾患の多くの標的臓器病理において, よく知られており(表5), ASS の間質性肺炎病理においても報告がある<sup>[118]</sup>. 自己免疫疾患の標的臓器以外の病理として, RA の関節外病変(肺病変)においても ELS の存在が知られ, 関節病変と組織障害の機序が類似することが指摘されている<sup>[119]</sup>. 今回, 筋外病変の病理像(合併自己免疫疾患の標的臓器病理像)の情報が得られた症例はなかったが, ELS を形成しやすい筋外病変の炎症機序と, 骨格筋組織の炎症機序が類似している可能性は考えられる.

### II-5-3. ELS 保有症例と自己抗体

CD20 陽性 B リンパ球の集簇が確認できる ELS(+)<sup>群</sup>は, ELS(-)<sup>群</sup>と比べ MSA では

抗 Mi-2 抗体陽性例が多く、筋炎の中でも、特に抗 Mi-2 抗体陽性 DM との関連が強いことが示された。

リボゾーム抗体陽性は RNA 免疫沈降法において 5.8S, 5S の 2 つの RNA が沈降されていることを意味しているが、巨大複合タンパクであるリボソーム蛋白の中の何を対応抗原とする抗体なのか、SLE との関連がある抗リボゾーム P 抗体なのかは不明である。今回、リボゾーム抗体陽性例の半数(2/4)は MSA 陰性かつ膠原病(RA, SSc)合併であり、少なくともこれらでは膠原病合併の病態を反映し出現していると考えられるが、すべての症例で同一の抗原を認識しているのかも不明であり、今後の検討が必要である。

#### II-5-4. 抗 Mi-2 抗体陽性症例における ELS

抗 Mi-2 抗体陽性症例に限って解析すると、CD20 陽性 B リンパ球集簇が確認できる ELS(+)群は ELS(-)群より診断年齢が低かった。他の自己免疫疾患では多発性硬化症の髄膜における ELS 形成が低年齢発症と関連し、強い炎症状態を反映していることが指摘されている<sup>[120]</sup>。また、DM における ELS の既報告は若年発症<sup>[73]</sup>および比較的若い発症(17 歳, 27 歳)<sup>[74]</sup>の症例であることから、抗 Mi-2 抗体陽性筋炎の病態においても年齢が低いことが ELS 形成の促進因子である可能性がある。

最近、ASS が除外された DM(MSA 不明)において定量的 RT-PCR により、ELS 形



成には type I IFN 経路の活性化が関係しているとの報告がなされた<sup>[75]</sup>. 今回の抗 Mi-2 抗体陽性例での検討では, type I IFN 経路の活性化と関連する筋束周辺萎縮<sup>[87]</sup>の割合は ELS(+ )群で有意差はないものの多い傾向にあった. また, 炎症の強さを反映する壊死・再生線維も CD20 陽性 B リンパ球集簇が確認できる ELS(+ )群で有意に多かった. 以上より, 抗 Mi-2 抗体陽性例においては, ELS が炎症状態を反映し, 臨床検査所見とも関係する可能性が示されたが, 今後, 症例数を増やした検討が必要である.

#### II-5-5. MSA 陰性症例における ELS

CD20 陽性 B リンパ球集簇が確認できる ELS(+ )症例では MSA 陰性例が多く, ELS(- )症例よりもその割合は高かったが, 有意差は認めなかった. ELS 陰性例は, 病態が多様な筋炎の集合と考えられ, 合併症例数の多かった RA 各合併例に限って解析したものの, 臨床検査所見に有意差は認めず, 症例数が減り検出力が低下したと考えられた. 今後, それぞれの合併例について症例数を増やした検討が必要である.

#### II-5-6. 本検討の限界

本検討には解釈にあたり注意点がいくつかある. 第 1 に, ELS は局所の所見であるため, ELS 保有が過小評価されている可能性がある. また一次スクリーニングで単核

球 100 個以上の集簇としたが、それ以下の集簇にも ELS が含まれている可能性がある。第 2 に、後方視的検討のため、臨床検査所見の情報がすべての症例で揃っておらず、合併疾患が過小評価されている可能性がある。第 3 に ELS の形成量の評価は今回行えず、ELS 形成が少ない症例と多い症例との違いの比較はできなかった。しかし、ELS は局所的な所見であるため定量化が難しく、他の多くの自己免疫疾患における ELS の報告においてもなされていない。第 4 に母集団に、MG 合併例が含まれておらず、既報告や検討 I で MG 合併筋炎の筋病理で ELS が確認できるものの、検討 II の設定では MG 合併例と他筋炎と ELS の頻度や随伴する臨床検査所見の比較ができなかった。

## II-5-7. 本研究のまとめと今後の研究の展望

過去に、筋炎組織における ELS の頻度、臨床病理像との関連について多数例を用いた包括的な検討はない。検討 II では、ELS は筋炎の中でも、DM, ASS, 膠原病合併筋炎という特定の筋炎サブタイプに多いことを明らかにした。ELS は様々な自己免疫疾患の標的臓器病理において持続性の炎症を反映して出現し、病勢との関係などが指摘されていることから、特定の筋炎サブタイプの骨格筋においても、ELS は炎症状態を反映して出現する可能性が考えられた。ELS は全身性自己免疫疾患の部分病態としての筋炎の側面を示す病理指標であることが明らかとなった。

ELS の産生抗体として MSA, あるいは自己免疫疾患合併例であればその疾患の特異抗体が産生されるかどうか興味深い, 今回は ELS から産生される抗体の標的抗原にまでは迫れなかった. 今後, MSA 標的抗原を利用した免疫染色などで, MSA 陽性症例における ELS の構成細胞が MSA の標的抗原を認識するかを確認することは, 筋炎における MSA を含む自己抗体の産生機序, 筋炎における ELS の機能を知る上でも重要な課題と考えている.

### 【総合考察】

検討 I と検討 II の結果の関係について考察を行う. 検討 I において MG 合併筋炎は全例が PM 病理を示し, そのうち 2 例 (2/10, 20%) で ELS (検討 II の ELS 分類基準では definite, probable に各 1 例が相当) を認めた. 一方, MG 合併筋炎が含まれない母集団を使用した検討 II では, CD20 陽性 B リンパ球集簇が確認できる ELS(+) は 28 例あったが, 大部分は DM と NSM で, PM は 1 例だった. また, PM 症例では, CD20 陽性 B リンパ球集簇が確認できる ELS (definite または probable ELS) を認めたのは 1 例 (1/18, 6%) だった.

まず, 検討 II の CD20 陽性 B リンパ球集簇が確認できる ELS(+) 例において PM の割合は少なかったが, ELS(-) 例における PM の割合と比べて有意差は認めなかった (表 20). また, CD20 陽性 B リンパ球集簇が確認できる ELS(+) 例では IMNM の割合

が有意に少ないが、これは ELS を含む炎症細胞の集簇を認めると定義上 IMNM と分類できないためであり、DM や NSM の割合も ELS(-)例と比べて有意差はなかった。検討Ⅱの CD20 陽性 B リンパ球集簇が確認できる ELS(+)例において PM の割合は低かった、ELS(-)例と比べて低いわけではないと考えられた。

また、検討Ⅰの MG 合併筋炎と検討Ⅱの PM の ELS 保有率を比べるにあたり、表 15 で示したように、MG 合併筋炎と MG 非合併胸腺腫非関連 PM とでは、皮疹がないことや PM 病理を呈することは共通であっても、臨床像に異なる点が多く、病態の違いから ELS の陽性率も異なっている可能性がある。たとえば、DM の中でも各 MSA 陽性例で ELS の陽性率は異なり、検討Ⅱの結果では definite または probable ELS を抗 Mi-2 抗体陽性例では 3/14 (21.4%) で認めたのに対し、MDA5 陽性例では 1/38 (2.6%) でしか認めなかった(図9, 表20)。PM では MSA は通常陰性のため、合併疾患などによる分類となるが、ELS の保有率が PM のサブグループによって異なる可能性は考えられる。

さらに、検討Ⅰと検討Ⅱでは ELS の確認方法が異なり、検討Ⅰでは CD20, CD21 の免疫染色を全例で施行したのに対し、検討Ⅱでは一次スクリーニングで炎症細胞集簇を確認できた症例に限って同染色を施行したため、検討Ⅰよりも ELS の検出感度が低い可能性も考慮される。今後は、症例を増やして ENMC 分類より細かいサブグループに分類した上で、同一基準で ELS を確認し、ELS 保有率や随伴する臨床検査所見

を解析することが望まれる。

### 【検討 I と検討 II のまとめ】

筋炎は多様性のある疾患であり、臨床像、自己抗体、筋病理像により分類され把握されている。本論文では、MG 合併、ELS 保有という 2 つの指標に着目し、それぞれについて十分な症例数の筋炎連続症例群において検討し、筋炎の病態解明や治療介入につながる特徴を探索した。

その結果、検討 I では、MG 合併筋炎の背景の免疫学的機序は胸腺腫と関係があり、免疫チェックポイントの異常がある可能性も示した。また検討 II では、ELS は筋炎の中でも MSA 陽性 DM, ASS, 膠原病合併筋炎に多く認め、これらの特定の筋炎において炎症状態を反映し出現することを明らかにした。

## 【参考文献】

1. Bohan A, Peter J Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 292: 344–347 (1975).
2. Bohan A, Peter J Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 292: 403–407 (1975).
3. Allenbach Y, Benveniste O, Goebel HH, Stenzel W Integrated classification of inflammatory myopathies. *Neuropathol Appl Neurobiol* 43: 62–81 (2017).
4. Nakashima R, Hosono Y, Mimori T Clinical significance and new detection system of autoantibodies in myositis with interstitial lung disease. *Lupus* 25: 925–933 (2016).
5. Yoshifuji H, Fujii T, Kobayashi S, Imura Y, Fujita Y, Kawabata D, Usui T, Tanaka M, Nagai S, Umehara H, et al. Anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies in clinical course prediction of interstitial lung disease complicated with idiopathic inflammatory myopathies. *Autoimmunity* 39: 233–241 (2006).
6. Satoh M, Tanaka S, Ceribelli A, Calise SJ, Chan EKL A Comprehensive Overview on Myositis-Specific Antibodies: New and Old Biomarkers in Idiopathic Inflammatory Myopathy. *Clin Rev Allergy Immunol* 52: 1–19 (2017).
7. Nakashima R, Mimori T Clinical and pathophysiological significance of myositis-specific and myositis-associated autoantibodies. *Int J Clin Rheumatol* 5: 523–536 (2010).
8. Palterer B, Vitiello G, Carraresi A, Giudizi MG, Cammelli D, Parronchi P Bench to bedside review of myositis autoantibodies. *Clin Mol Allergy* 16: 1–17 (2018).
9. Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, Choy EH, Lundberg IE, Rose MR, Vencovsky J, De Visser M, Hughes RA 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* 14: 377–345 (2004).
10. De Bleecker JL, De Paep B, Aronica E, de Visser M, Amato A, Benveniste O, De Bleecker J, De Boer O, Dimachkie M, Gherardi R, et al. 205th ENMC International Workshop: Pathology diagnosis of idiopathic inflammatory myopathies Part II 28-30 March 2014, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 25: 268–272 (2015).
11. Lundberg IE, Tj A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, Visser M De, Alfredsson L, Amato AA, Barohn RJ, Liang MH, et al. 2017 European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies and Their Major Subgroups. *Arthritis Rheum* 69: 2271–2282 (2017).
12. Maeda MH, Tsuji S, Shimizu J Inflammatory myopathies associated with anti-mitochondrial antibodies. *Brain* 135: 1767–1777 (2012).
13. Albrecht I, Wick C, Hallgren A, Tjärnlund A, Nagaraju K, Andrade F, Thompson K, Coley W, Phadke A, Diaz-Gallo LM, et al. Development of autoantibodies against musclespecific FHL1 in severe inflammatory myopathies. *J Clin Invest* 125: 4612–4624 (2015).
14. Gilhus NE Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 375: 2570–2581 (2016).
15. Behan WMH, Behan PO, Doyle D Association of myasthenia gravis and polymyositis with neoplasia, infection and autoimmune disorders. *Acta Neuropathol* 57: 221–229 (1982).

16. van de Warrenburg B, Hengstman G, Vos P, Boerman R, ter Laak H, van Engelen B Concomitant dermatomyositis and myasthenia gravis presenting with respiratory insufficiency. *Muscle Nerve* 25: 293–296 (2002).
17. Ago T, Nakamura M, Iwata I, Murai H, Okuma K, Tsuru T, Kaji Y, Hayashida K, Niho Y Dermatomyositis Associated with Invasive Thymoma. *Intern Med* 38: 155–159 (1999).
18. Hassel B, Ne G, Ja A, Or S Fulminant myasthenia gravis and polymyositis after thymectomy for thymoma. *Acta Neurol Scand* 85: 63–65 (1992).
19. Seton M, Wu CC, Louissaint A Case 26-2013 : A 46-year-old woman with muscle pain and swelling. *N Engl J Med* 369: 764–773 (2013).
20. Shah A, Pace A, Hilton D, Househam E, Weatherby S Giant cell myositis responsive to combined corticosteroids and immunoglobulin. *Pr Neurol* 15: 456–459 (2015).
21. Hausmanowa-Petrusewicz I, Blaszczyk M, Jabłońska S Coexistence of scleromyositis associated with PM-SCL antibody and myasthenia. *Neuromuscul Disord* 5: 145–147 (1995).
22. Ko KF, Ho T Autoimmune chronic active hepatitis and polymyositis in a patient with myasthenia gravis and thymoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 59: 558–559 (1995).
23. Saeki S, Fukusako T, Negoro K, Nogaki H, Morimatsu M, A Polymyositis Followed by Myasthenia Gravis. *Jpn J Geriatr* 33: 532–534 (1996).
24. Kornizky Y, Heller I, Isakov A, Shapira I, Topilsky M Dysphagia with Multiple Autoimmune Disease. *Clin Rheumatol* 19: 321–323 (2000).
25. Shimojima Y, Gono T, Yamamoto K, Hoshi K, Matsuda M, Yoshida K, Ikeda SI Efficacy of tacrolimus in treatment of polymyositis associated with myasthenia gravis. *Clin Rheumatol* 23: 262–265 (2004).
26. Shichijo K, Mitsui T, Kunishige M, Kuroda Y, Masuda K, Matsumoto T Involvement of mitochondria in myasthenia gravis complicated with dermatomyositis and rheumatoid arthritis: A case report. *Acta Neuropathol* 109: 539–542 (2005).
27. Venna N, Gonzalez RG, Zukerberg LR Case 39-2011: A woman in her 90s with unilateral ptosis. *N Engl J Med* 365: 2413–2422 (2011).
28. Avni I, Sharabi Y, Sadeh M, S.Buchman A Eosinophilia, myositis, and myasthenia gravis associated with a thymoma. *Muscle Nerve* 34: 242–245 (2006).
29. Zamecnik J, Vesely D, Jakubicka B, Simkova L, Pitha J, Schutzner J, Mazanec R, Vogel H Muscle lymphocytic infiltrates in thymoma-associated myasthenia gravis are phenotypically different from those in polymyositis. *Neuromuscul Disord* 17: 935–942 (2007).
30. Kidher ES, Briceno N, Taghi A, Chukwuemeka A An interesting collection of paraneoplastic syndromes in a patient with a malignant thymoma. *BMJ Case Rep* 10: 1136 (2012).
31. Paik JJ, Corse AM, Mammen AL The co-existence of myasthenia gravis in patients with myositis: A case series. *Semin Arthritis Rheum* 43: 792–796 (2014).
32. Lin J, Lu J, Chongbo Z, Kai Q, Wenhua Z, Dongyue Y, Sushan L, Yin W, Wentao F, Jiahong L Giant cell polymyositis associated with myasthenia gravis and thymoma. *J Clin Neurosci* 21: 2252–2254 (2014).
33. Stefanou MI, Komorowski L, Kade S, Bornemann A, Ziemann U, Synofzik M A case of late-onset,

- thymoma-associated myasthenia gravis with ryanodine receptor and titin antibodies and concomitant granulomatous myositis. *BMC Neurol* 16: 1–4 (2016).
34. Inoue M, Kojima Y, Shinde A, Satoi H, Makino F, Kanda M SH Concurrence of myasthenia gravis, polymyositis, thyroiditis and eosinophilia in a patient with type B1 thymoma. *Rinsho Shinkeigaku* 47: 423–428 (2007).
  35. Santos E, Coutinho E, Martins da Silva A, Marinho A, Vasconcelos C, Taipa R, Pires MM, Gonçalves G, Lopes C, Leite MI Inflammatory myopathy associated with myasthenia gravis with and without thymic pathology: Report of four cases and literature review. *Autoimmun Rev* 16: 644–649 (2017).
  36. Mathis S, Magy L, Corcia P, Ghorab K, Richard L, Ciron J, Duchesne M, Vallat J-M Simultaneous Combined Myositis, Inflammatory Polyneuropathy, and Overlap Myasthenic Syndrome. *Case Rep Neurol Med* 2016: 1–11 (2016).
  37. Pestronk A, Kos K, Lopate G, Al-Lozi MT Brachio-cervical inflammatory myopathies: Clinical, immune, and myopathologic features. *Arthritis Rheum* 54: 1687–1696 (2006).
  38. Kon T, Mori F, Tanji K, Miki Y, Kimura T, Wakabayashi K Giant cell polymyositis and myocarditis associated with myasthenia gravis and thymoma. *Neuropathology* 33: 281–287 (2013).
  39. Hill EK, King PH, Hughey LC Dermatomyositis and concomitant overlap myasthenic syndrome: A rare presentation. *J Am Acad Dermatol* 65: e150–e152 (2011).
  40. Yoshidome Y, Morimoto S, Tamura N, Kobayashi S, Tsuda H, Hashimoto H, Takasaki Y A case of polymyositis complicated with myasthenic crisis. *Clin Rheumatol* 26: 1569–1570 (2007).
  41. Antoine JC, Camdessanché JP, Absi L, Lassablière F, Féasson L Devic disease and thymoma with anti-central nervous system and antithymus antibodies. *Neurology* 62: 978–980 (2004).
  42. Otton SH, Standen GR, Ormerod IEC T cell lymphocytosis associated with polymyositis, myasthenia gravis and thymoma. *Clin Lab Haematol* 22: 307–308 (2000).
  43. Suzuki S, Utsugisawa K, Yoshikawa H, Motomura M, Matsubara S, Yokoyama K, Nagane Y, Maruta T, Satoh T, Sato H, et al. Autoimmune targets of heart and skeletal muscles in myasthenia gravis. *Arch Neurol* 66: 1334–1338 (2009).
  44. Gidron A, Quadrini M, Dimov N, Argiris A Malignant thymoma associated with fatal myocarditis and polymyositis in a 32-year-old woman with a history of hairy cell leukemia. *Am J Clin Oncol* 29: 213–214 (2006).
  45. Suzuki S, Utsugisawa K, Nagane Y, Suzuki N Three Types of Striational Antibodies in Myasthenia Gravis. *Autoimmune Dis* 2011: 1–7 (2011).
  46. Kao JC, Brickshawana A, Liewluck T Neuromuscular Complications of Programmed Cell Death-1 ( PD-1 ) Inhibitors. *Curr Neurol Neurosci Rep* 18: 1–9 (2018).
  47. Kimura T, Fukushima S, Miyashita A, Aoi J, Jinnin M, Kosaka T, Ando Y, Matsukawa M, Inoue H, Kiyotani K, et al. Myasthenic crisis and polymyositis induced by one dose of nivolumab. *Cancer Sci* 107: 1055–1058 (2016).
  48. Touat M, Maisonobe T, Knauss S, Ben Hadj Salem O, Hervier B, Auré K, Szwebel T-A, Kramkimel N, Lethrosne C, Bruch J-F, et al. Immune checkpoint inhibitor-related myositis and myocarditis in patients with cancer. *Neurology* 91: e985–e994 (2018).



49. Chen JH, Lee KY, Hu CJ, Chung CC Coexisting myasthenia gravis, myositis, and polyneuropathy induced by ipilimumab and nivolumab in a patient with non-small-cell lung cancer: A case report and literature review. *Med (United States)* 96: 1–4 (2017).
50. Tan RYC, Toh CK, Takano A Continued Response to One Dose of Nivolumab Complicated by Myasthenic Crisis and Myositis. *J Thorac Oncol* 12: e90–e91 (2017).
51. Chang E, Sabichi AL, Sada YH Myasthenia Gravis After Nivolumab Therapy for Squamous Cell Carcinoma of the Bladder. *J Immunother* 40: 114–116 (2017).
52. Liewluck T, Kao JC, Mauermann ML PD-1 Inhibitor-associated Myopathies : Emerging Immune-mediated Myopathies. *J Immunother* 41: 208–211 (2018).
53. Chen YH, Liu FC, Hsu CH, Chian CF Nivolumab-induced myasthenia gravis in a patient with squamous cell lung carcinoma. *Medicine (Baltimore)* 96: e7350 (2017).
54. Bourgeois-Vionnet J, Joubert B, Bernard E, Sia MA, Pante V, Fabien N, Honnorat J, Streichenberger N Nivolumab-induced myositis: A case report and a literature review. *J Neurol Sci* 387: 51–53 (2018).
55. Haddox CL, Shenoy N, Shah KK, Kao JC, Jain S, Halfdanarson TR, Wijdicks EF, Goetz MP Pembrolizumab induced bulbar myopathy and respiratory failure with necrotizing myositis of the diaphragm Pembrolizumab,. *Ann Oncol* 28: 675 (2017).
56. Bilen MA, Subudhi SK, Gao J, Tannir NM, Tu S, Sharma P Acute rhabdomyolysis with severe polymyositis following ipilimumab- nivolumab treatment in a cancer patient with elevated anti-striated muscle antibody. *J Immunother Cancer* 4: 1–5 (2016).
57. Vallet H, Gaillet A, Weiss N, Vanhaecke C, Saheb S, Touitou V, Franck N, Kramkimel N, Borden A, Touat M, et al. Pembrolizumab-induced necrotic myositis in a patient with metastatic melanoma. *Ann Oncol* 27: 1352–1353 (2016).
58. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, Hicks M, Puzanov I, Alexander MR, Bloomer TL, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 375: 1749–1755 (2016).
59. Kao JC, Liao B, Markovic SN, Klein CJ, Naddaf E, Staff NP, Liewluck T, Hammack JE, Sandroni P, Finnes H, et al. Neurological complications associated with anti-programmed death 1 (PD-1) antibodies. *JAMA Neurol* 74: 1216–1222 (2017).
60. Fox E, Dabrow M, Ochsner G A Case of Nivolumab-Induced Myositis. *Oncologist* 21: e3 (2016).
61. Saini L, Chua N Severe inflammatory myositis in a patient receiving concurrent nivolumab and azacitidine. *Leuk Lymphoma* 58: 2011–2013 (2017).
62. Behling J, Kaes J, Münzel T, Grabbe S, Loquai C New-onset third-degree atrioventricular block because of autoimmune-induced myositis under treatment with anti-programmed cell death-1 (nivolumab) for metastatic melanoma. *Melanoma Res* 27: 155–158 (2017).
63. Huh SY, Shin SH, Kim MK, Lee SY, Son KH, Shin HY Emergence of myasthenia gravis with myositis in a patient treated with pembrolizumab for thymic cancer. *J Clin Neurol* 14: 115–117 (2018).
64. Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L, Loquai C, Ugurel S, Thomas I, Schmidgen MI, Gutzmer R, Utikal JS, Göppner D, et al. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer* 60: 210–225 (2016).

65. Diamantopoulos PT, Tsatsou K, Benopoulou O, Anastasopoulou A, Gogas H Inflammatory Myopathy and Axonal Neuropathy in a Patient With Melanoma Following Pembrolizumab Treatment. *J Immunother* 40: 221–223 (2017).
66. Gandiga PC, Wang AR, Gonzalez-Rivera T, Sreih AG Pembrolizumab-associated inflammatory myopathy. *Rheumatol (United Kingdom)* 57: 397–398 (2018).
67. Yoshioka M, Kambe N, Yamamoto Y, Suehiro K, Matsue H Case of respiratory discomfort due to myositis after administration of nivolumab. *J Dermatol* 42: 1008–1009 (2015).
68. Ogawa T, Ishitsuka Y, Koguchi-Yoshioka H, Tanaka R, Fujisawa Y, Ishii A, Tamaoka A, Fujimoto M Polymyositis induced by PD-1 blockade in a patient in hepatitis B remission. *J Neurol Sci* 381: 22–24 (2017).
69. Mammen AL, Rajan A, Pak K, Lehky T, Casciola-Rosen L, Donahue RN, Lepone LM, Zekeridou A, Pittock SJ, Hassan R, et al. Pre-existing antiacetylcholine receptor autoantibodies and B cell lymphopaenia are associated with the development of myositis in patients with thymoma treated with avelumab, an immune checkpoint inhibitor targeting programmed death-ligand 1. *Ann Rheum Dis* (2018).
70. Uchio N, Taira K, Ikenaga C, Unuma A, Kadoya M, Kubota A, Toda T, Shimizu J Granulomatous myositis induced by anti-PD-1 monoclonal antibodies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 5: e464 (2018).
71. Bombardieri M, Lewis M, Pitzalis C Ectopic lymphoid neogenesis in rheumatic autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol* 13: 141–154 (2017).
72. Pitzalis C, Jones GW, Bombardieri M, Jones SA Ectopic lymphoid-like structures in infection , cancer and autoimmunity. *Nat Rev Immunol* 14: 447–462 (2014).
73. De Padilla CML, Vallejo AN, Lacomis D, Mcnallan K, Reed AM Extranodal lymphoid microstructures in inflamed muscle and disease severity of new-onset Juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 60: 1160–1172 (2009).
74. Radke J, Pehl D, Goebel HH The lymphoid follicle variant of dermatomyositis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* 1: e19 (2014).
75. Radke J, Koll R, Preuße C, Pehl D, Todorova K, Schönemann C, Allenbach Y, Aronica E, de Visser M, Heppner FL, et al. Architectural B-cell organization in skeletal muscle identifies subtypes of dermatomyositis. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation* 5: e451 (2018).
76. Bleecker JLDE, Engel AG, Butcher EC Peripheral lymphoid tissue-like adhesion molecule expression in nodular infiltrates in inflammatory myopathies. *Neuromuscul Disord* 6: 255–260 (1996).
77. Rose MR, Ibm E, Group W 188th ENMC international workshop: Inclusion body myositis, 2–4 December 2011, Naarden, the Netherlands. *Neuromuscul Disord* 23: 1044–1055 (2013).
78. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS Sarcoidosis. *N Engl J Med* 357: 2153–2165 (2007).
79. Maekawa R, Shibuya H, Hideyama T, Shii Y A case of myasthenia gravis with invasive thymoma associated with diffuse panbronchiolitis, alopecia, dysgeusia, cholangitis and myositis. *Clin Neurol* 54: 703–708 (2014).
80. Suzuki S, Baba A, Kaida K, Utsugisawa K, Kita Y, Tsugawa J, Ogawa G, Nagane Y, Kuwana M, Suzuki

- N Cardiac involvements in myasthenia gravis associated with anti-Kv1.4 antibodies. *Eur J Neurol* 21: 223–230 (2014).
81. Iwatsubo T, Arahata K, Motoyoshi Y, Murayama S, Mannen T Co-existence of clinical and immunohistochemical features of polymyositis and myasthenia gravis. *Clin Neurol* 28: 913–918 (1988).
  82. Yamaguchi Y, Sakurai Y, Mannen T, Shimizu J Rapidly progressive polymyositis with elevated antiacetylcholine receptor antibody activity. *Intern Med* 39: 1108–1110 (2000).
  83. Hida A, Yamashita T, Hosono Y, Inoue M, Kaida K, Kadoya M, Miwa Y, Yajima N, Maezawa R, Arai S, et al. Anti-TIF1- $\gamma$  antibody and cancer-associated myositis: A clinicohistopathologic study. *Neurology* 87: 300–308 (2016).
  84. Kadoya M, Hida A, Hashimoto Maeda M, Taira K, Ikenaga C, Uchio N, Kubota A, Kaida K, Miwa Y, Kurasawa K, et al. Cancer association as a risk factor for anti-HMGCR antibody-positive myopathy. *Neurol Neuroimmunol neuroinflammation* 3: e290 (2016).
  85. Kabasawa C, Shimizu Y, Suzuki S, Masuda M, Nagane Y, Utsugisawa K, Suzuki Y Taste disorders in myasthenia gravis : a multicenter cooperative study. *Eur J Neurol* 20: 205–207 (2013).
  86. Inukai A, Kuru S, Liang Y, Takano A, Kobayashi Y, Sakai M, Doyu M, Sobue G Expression of HLA-DR and its enhancing molecules in muscle fibers in polymyositis. *Muscle and Nerve* 23: 385–392 (2000).
  87. Uruha A, Nishikawa A, Tsuburaya RS, Hamanaka K, Kuwana M, Watanabe Y, Suzuki S, Suzuki N, Nishino I Sarcoplasmic MxA expression: A valuable marker of dermatomyositis. *Neurology* 88: 493–500 (2016).
  88. Nakano S, Engel AG Myasthenia gravis: Quantitative immunocytochemical analysis of inflammatory cells and detection of complement membrane attack complex at the end-plate in 30 patients. *Neurology* 43: 1167–1172 (1993).
  89. Schoser B, Jacob S, Hilton-Jones D, Müller-Felber W, Kubisch C, Claus D, Goebel HH, Vita G, Vincent A, Toscano A, et al. Immune-mediated rippling muscle disease with myasthenia gravis: A report of seven patients with long-term follow-up in two. *Neuromuscul Disord* 19: 223–228 (2009).
  90. George JS, Harikrishnan S, Ali I, Baresi R, Hanemann CO Acquired rippling muscle disease in association with myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81: 125–126 (2010).
  91. Lo HP, Bertini E, Mirabella M, Domazetovska A, Dale RC, Petrini S, D’Amico A, Valente EM, Barresi R, Roberts M, et al. Mosaic caveolin-3 expression in acquired rippling muscle disease without evidence of myasthenia gravis or acetylcholine receptor autoantibodies. *Neuromuscul Disord* 21: 194–203 (2011).
  92. Travis WD, Brambilla E, Müller-hermelink HK, Harris CC (2004) *World Health Organization Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. IARC Press, Lyon.
  93. Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keeseey JC, Penn AS, Sanders DB Myasthenia gravis Recommendations for clinical research standards. *Neurology* 16–23 (2000).
  94. Plotz PH, Dalakas M, Richard L, A LL, Miller FW, Mary C Current Concepts in the Idiopathic Inflammatory Myopathies: Polymyositis, Dermatomyositis, and Related Disorders. *Ann Intern Med* 111: 143–157 (1989).
  95. Müller-Hermelink HK, A.Marx Thymoma. *Curr Opin Oncol* 12: 426–433 (2000).

96. Jordan B, Eger K, Zierz S Thymomassozierte Polymyositis. *Nervenarzt* 80: 708–711 (2009).
97. Sasaki H, Yano M, Kawano O, Hikosaka Y, Fujii Y Thymoma associated with fatal myocarditis and polymyositis in a 58-year-old man following treatment with carboplatin and paclitaxel: A case report. *Oncol Lett* 3: 300–302 (2012).
98. Buckley C, Douek D, Newsom-Davis J, Vincent A, Willcox N Mature, long-lived CD4+ and CD8+ T cells are generated by the thymoma in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 50: 64–72 (2001).
99. Evoli A, Minisci C, Schino C Di, Marsili F, Punzi C, Batocchi AP Thymoma in patients with MG: Characteristics and long-term outcome. *Neurology* 59: 1844–1850 (2002).
100. Fukuhara M, Higuchi M, Owada Y, Inoue T, Watanabe Y, Yamaura T, Muto S, Hasegawa T, Suzuki H Clinical and pathological aspects of microscopic thymoma with myasthenia gravis and review of published reports. *J Thorac Dis* 9: 1592–1597 (2017).
101. Vincent A, Willcox N The role of T-Cells in the initiation of autoantibody responses in thymoma patients. *Pathol Res Pract* 195: 535–540 (1999).
102. van der Meulen MFG, Bronner IM, Hoogendijk JE, Burger H, Venrooij WJ van, Voskuyl AE, Dinant HJ, Linssen WHJP, Wokke JHJ Polymyositis: An overdiagnosed entity. *Neurology* 61: 316–321 (2003).
103. Vilela VS, Prieto-González S, Milisenda JC, Selva-O'Callaghan A, Grau JM Polymyositis, a very uncommon isolated disease: clinical and histological re-evaluation after long-term follow-up. *Rheumatol Int* 35: 915–920 (2015).
104. Le Roux K, Streichenberger N, Vial C, Petiot P, Feasson L, Bouhour F, Ninet J, Lachenal F, Broussolle C, Sève P Granulomatous myositis: A clinical study of thirteen cases. *Muscle and Nerve* 35: 171–177 (2007).
105. NEUROMUSCULAR DISEASE CENTER: BRACHIO-CERVICAL INFLAMMATORY MYOPATHY (<https://neuromuscular.wustl.edu/pathol/bcim.htm>).
106. Shelly S, Agmon-levin N, Altman A, Shoenfeld Y Thymoma and autoimmunity. *Cell Mol Immunol* 8: 199–202 (2011).
107. Liewluck T Immune-Mediated Rippling Muscle Disease: Another Inflammatory Myopathy in Myasthenia Gravis. *Arch Neurol* 67: 896–897 (2010).
108. Skeie GO, Romi F, A.Aarli J, Pal TB, Gilhus NE Pathogenesis of Myositis and Myasthenia Associated with Titin and Ryanodine Receptor Antibodies. *Ann NY Acad Sci* 998: 343–350 (2003).
109. Suzuki S, Ishikawa N, Konoeda F, Seki N, Fukushima S, Takahashi K, Uhara H, Hasegawa Y, Inomata S, Otani Y, et al. Nivolumab-related myasthenia gravis with myositis and myocarditis in Japan. *Neurology* 89: 1–8 (2017).
110. Wang J, Yoshida T, Nakaki F, Hiai H, Okazaki T, Honjo T Establishment of NOD-Pdcd1<sup>-/-</sup> mice as an efficient animal model of type I diabetes. *Proc Natl Acad Sci* 102: 11823–11828 (2005).
111. Wang J, Okazaki IM, Yoshida T, Chikuma S, Kato Y, Nakaki F, Hiai H, Honjo T, Okazaki T PD-1 deficiency results in the development of fatal myocarditis in MRL mice. *Int Immunol* 22: 443–452 (2010).
112. Wiendl H, Mitsdoerffer M, Schneider D, Chen L, Lochmüller H, Melms A, Weller M Human muscle cells express a B7-related molecule, B7-H1, with strong negative immune regulatory potential: a novel

- mechanism of counterbalancing the immune attack in idiopathic inflammatory myopathies. *FASEB J* 17: 1892–1894 (2003).
113. Sharpe AH, Wherry EJ, Ahmed R, Freeman GJ The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection. *Nat Immunol* 8: 239–245 (2007).
  114. Okazaki T, Honjo T PD-1 and PD-1 ligands: From discovery to clinical application. *Int Immunol* 19: 813–824 (2007).
  115. Chuang WY, Scröbel P, Gold R, Nix W, Schalke B, Kiefer R, Opitz A, Klinker E, Müller-Hermelink HK, Marx A A CTLA4high genotype is associated with myasthenia gravis in thymoma patients. *Ann Neurol* 58: 644–648 (2005).
  116. Matsumoto K, Miyake Y, Matsushita H, Ohnishi A, Ikeda F, Hidenori S, Akinobu T, Nouse K, Yamamoto K Anti-programmed cell death-1 antibody as a new serological marker for type 1 autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 29: 110–115 (2014).
  117. Miro O, Pedrol E, Casademont J, Garcia-Carrasco M, Sanmarti R, Cebrian M, Grau JM Muscle involvement in rheumatoid arthritis: Clinicopathological study of 21 symptomatic cases. *Semin Arthritis Rheum* 25: 421–428 (1996).
  118. Watanabe K, Handa T, Tanizawa K, Hosono Y, Taguchi Y, Noma S, Kobashi Y, Kubo T, Aihara K, Chin K, et al. Detection of antisynthetase syndrome in patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Respir Med* 105: 1238–1247 (2011).
  119. Highton J, Hung N, Hessian P, Wilsher M Pulmonary rheumatoid nodules demonstrating features usually associated with rheumatoid synovial membrane. *Rheumatology* 46: 811–814 (2007).
  120. Magliozzi R, Howell O, Vora A, Serafini B, Nicholas R, Puopolo M, Reynolds R, Aloisi F Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain* 130: 1089–1104 (2007).

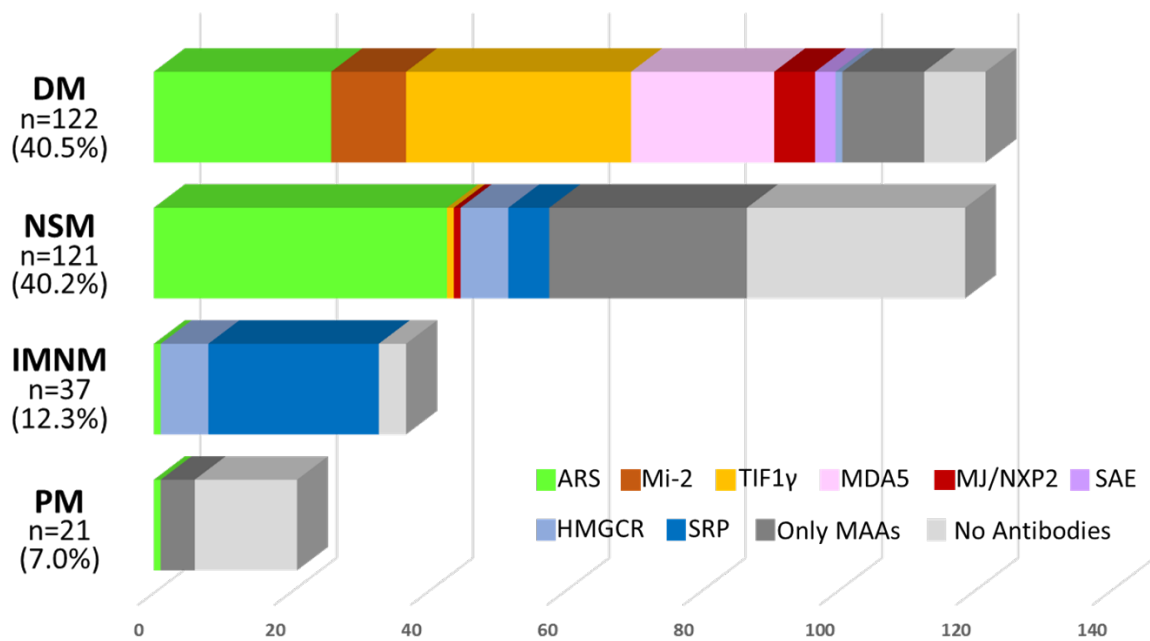


図1. 当科診断例における筋炎自己抗体と ENMC 分類の関係 (研究室データ)

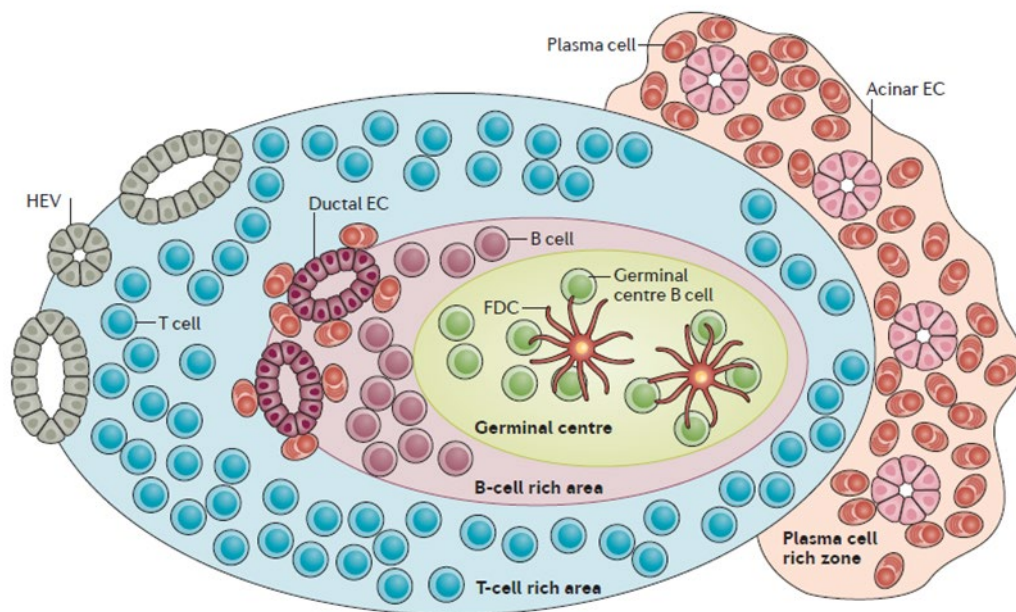


図2. ELS の模式図(文献 71 より引用改変).

ELS は二次リンパ組織の特徴を持ち, T リンパ球と B リンパ球が別の部位に存在する. High endothelial venule (HEV) は T リンパ球の多い部分に存在する. 濾胞樹状細胞 (follicular dendritic cell:FDC) の存在は機能的に胚中心であることを示す. 分化した形質細胞は ELS の辺縁に存在し, epithelial cell (EC) の侵入を伴う.

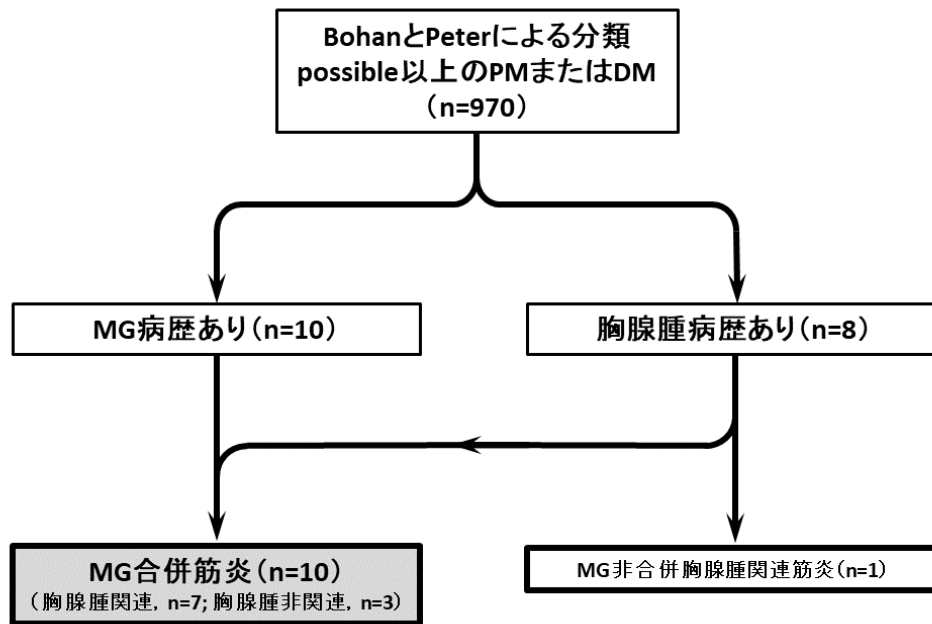
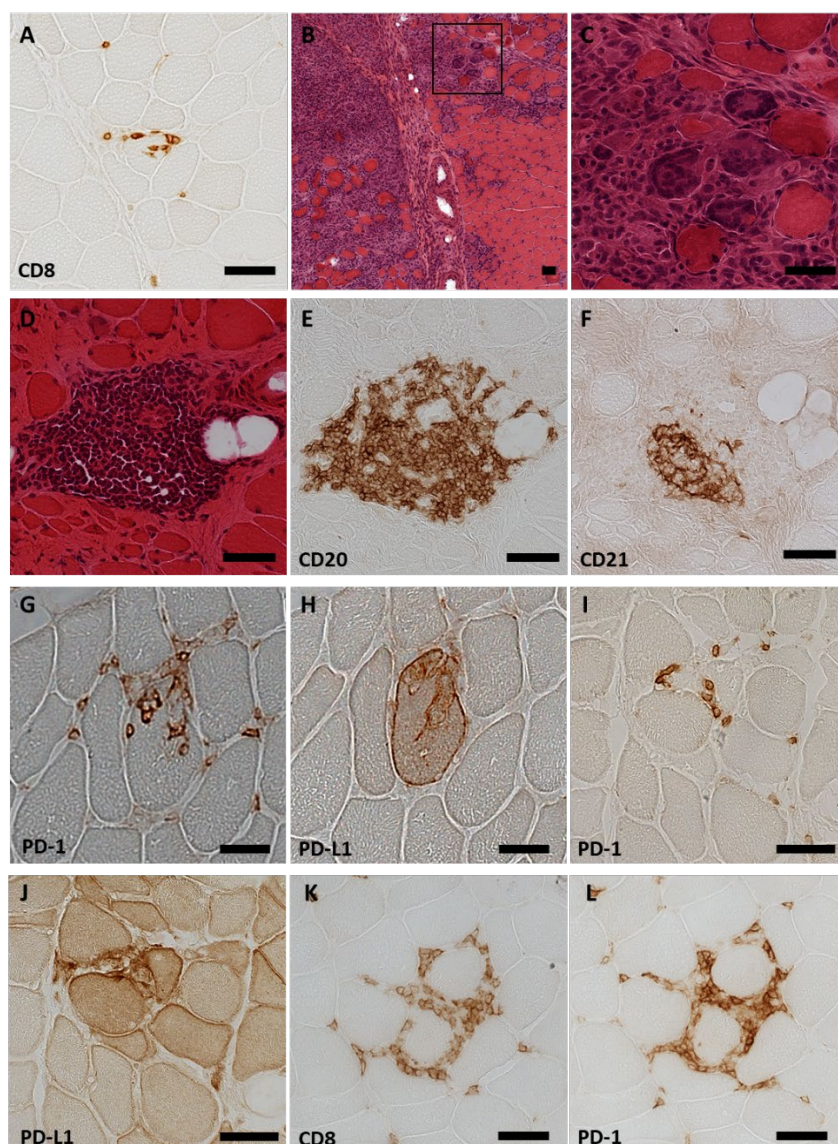


図3. MG 合併筋炎症例選択のフローチャート.

筋炎連続症例から, Bohan と Peter による基準で possible PM または possible DM 以上に相当する症例を選択し, その中から MG の病歴がある 10 症例を MG 合併筋炎症例として確認した.





#### 図4. MG 合併筋炎の筋病理所見.

(A) 抗 CD8 染色 (症例 1). CD8 陽性 T リンパ球の非壊死筋線維への包囲侵入像を認めた.

(B, C) H&E 染色 (症例 7). 弱拡大 (B) では筋束によって部位差のある肉芽腫性病変を認め、四角で囲った領域の強拡大 (C) では多核巨細胞を認めた.

(D~F) 連続切片における (D) H&E 染色, (E) 抗 CD20 染色, (F) 抗 CD21 染色 (症例 8). 筋周膜に単核球の結節状の集簇を認め、大部分が CD20 陽性 B リンパ球だった. 中心部には CD21 陽性の網状構造を認めた.

(G, H) 連続切片における (G) 抗 PD-1 染色と (H) 抗 PD-L1 染色 (症例 10). PD-1 陽性細胞に包囲侵入された非壊死筋線維の細胞膜上に PD-L1 の発現亢進を認めた.

(I, J) 連続切片における (I) 抗 PD-1 染色と (J) 抗 PD-L1 染色 (症例 9). PD-1 陽性細胞と接する筋線維周辺の非壊死筋線維膜上にも PD-L1 の発現亢進を認めた.

(K, L) 連続切片における (K) 抗 CD8 染色と (L) 抗体 PD-1 染色 (症例 10). 陽性細胞の局在は類似していた. Bar = 50  $\mu$ m.

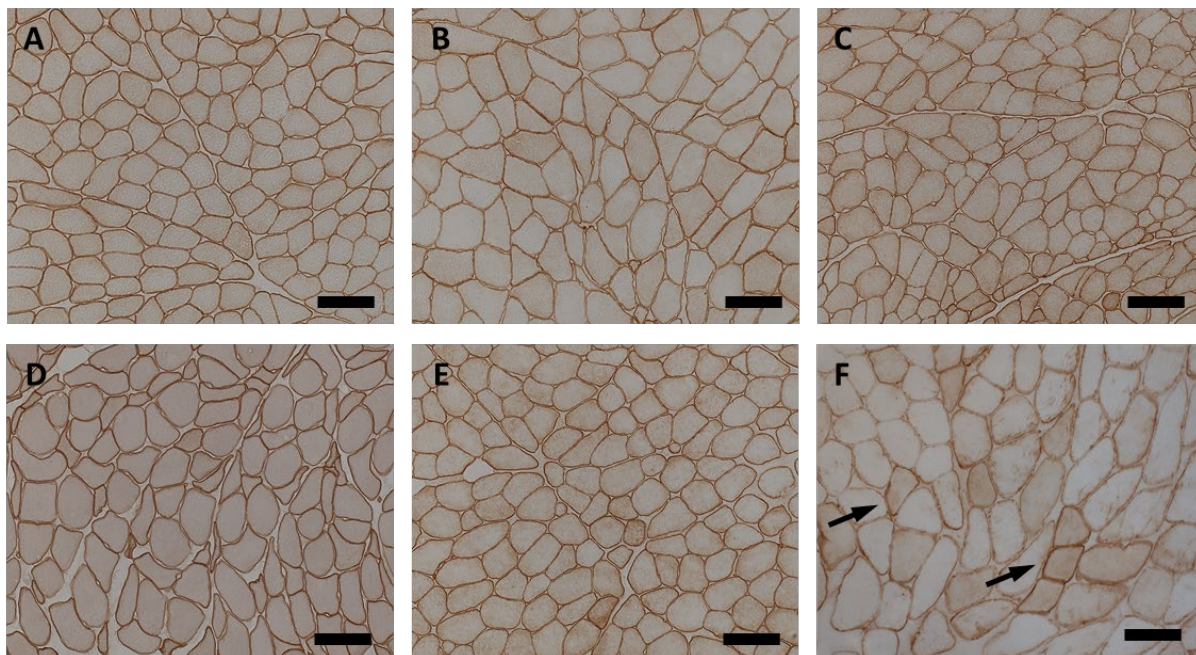


図5. MG 合併筋炎生検筋検体における caveolin-3 の免疫組織化学染色.

(A~E) MG 合併筋炎. (A) 症例 1, (B) 症例 3, (C) 症例 4, (D) 症例 9, (E) 症例 10. 全例で細胞膜の染色性は保たれていた.

(F) 二次性 rippling muscle disease. 一部の筋線維(矢印)では細胞膜の染色性は保たれていたが, それ以外の多くの筋線維では染色性が低下していた. Bar = 100  $\mu$ m.

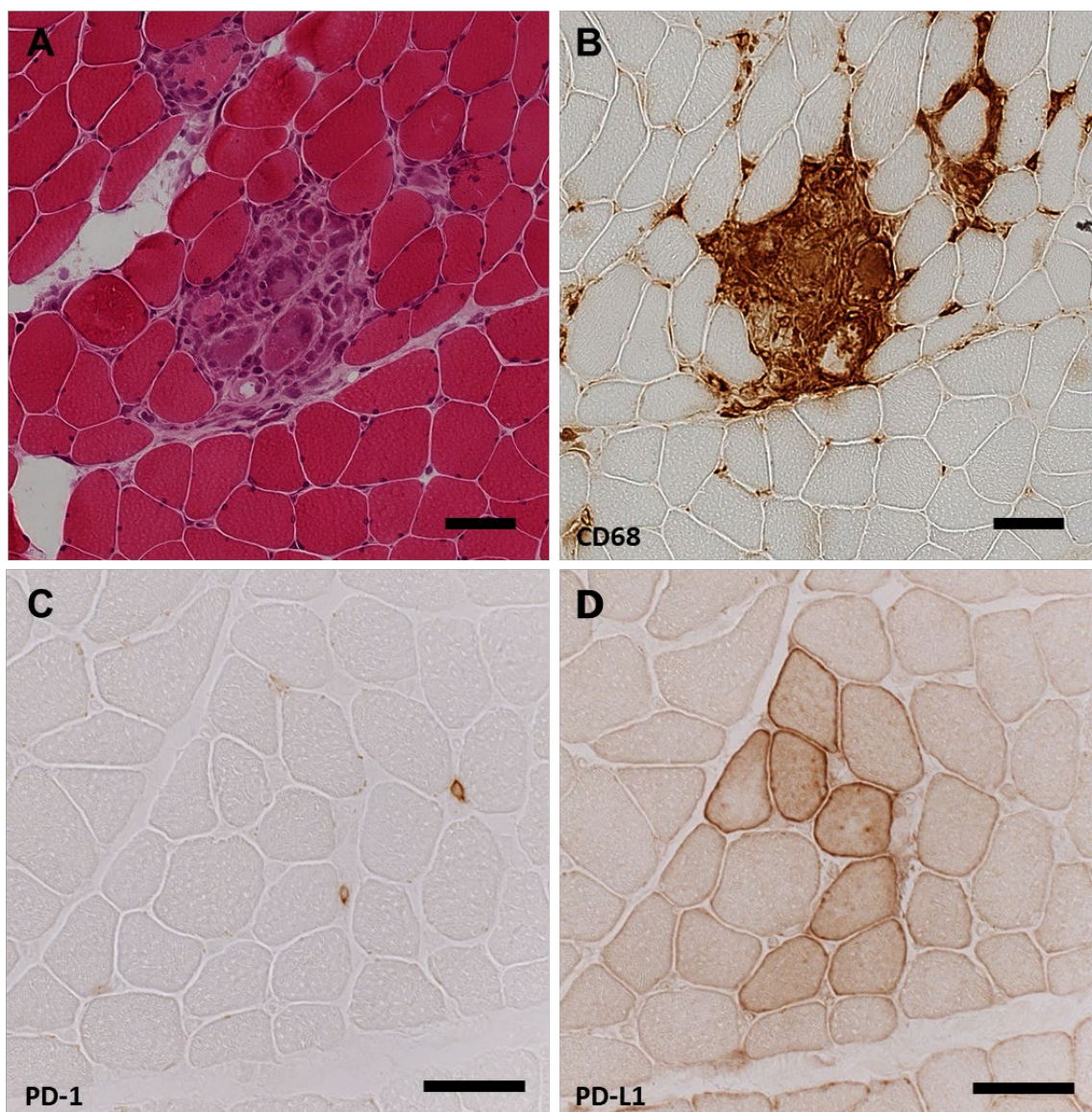


図6. ペムブロリズマブの irAE としての MG 合併筋炎の筋病理所見(症例 ir-1)

(A, B)連続切片における(A)H&E 染色, (B)抗 CD68 染色. 筋内鞘に多核巨細胞を伴う肉芽腫を認め, 肉芽腫は巨細胞も含め CD68 陽性だった.

(C, D)連続切片における(C)抗 PD-1 染色, (D)抗 PD-L1 染色. PD-1 陽性細胞と接する筋線維周辺の非壊死筋線維膜上にも PD-L1 の発現上昇を認めた. Bar = 50µm.

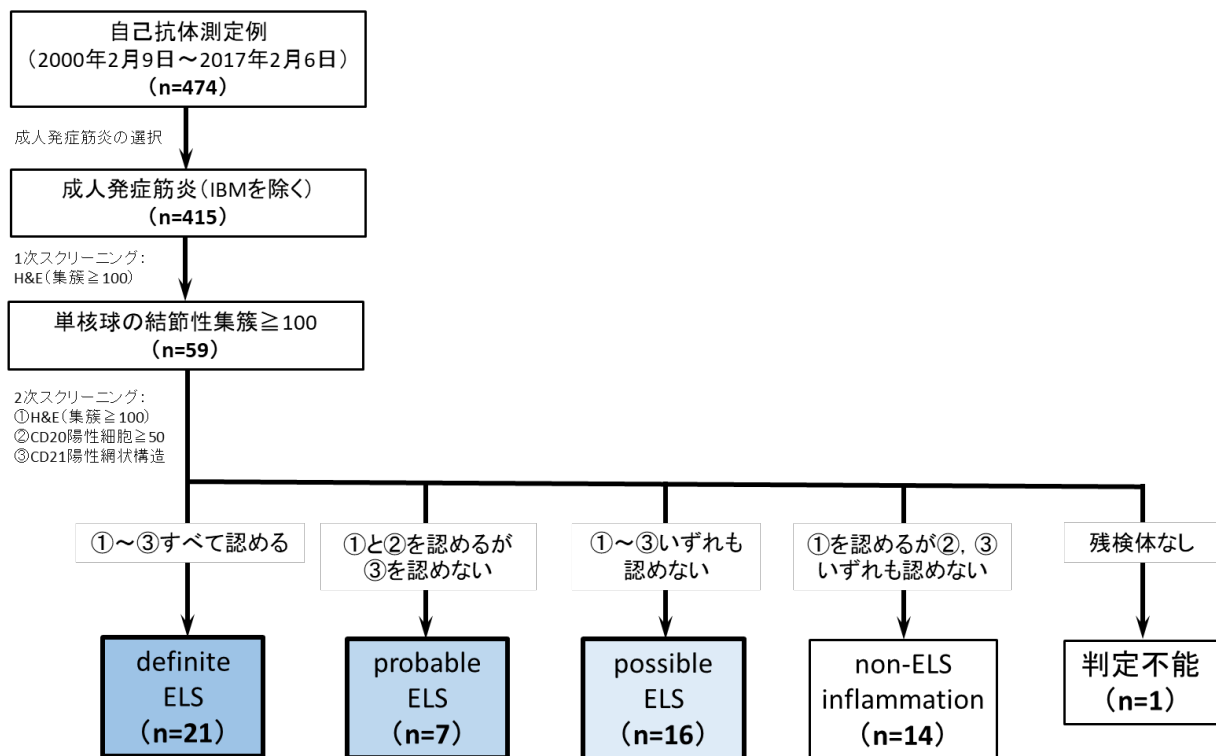


図7. ELS 保有症例のスクリーニングのフローチャート.

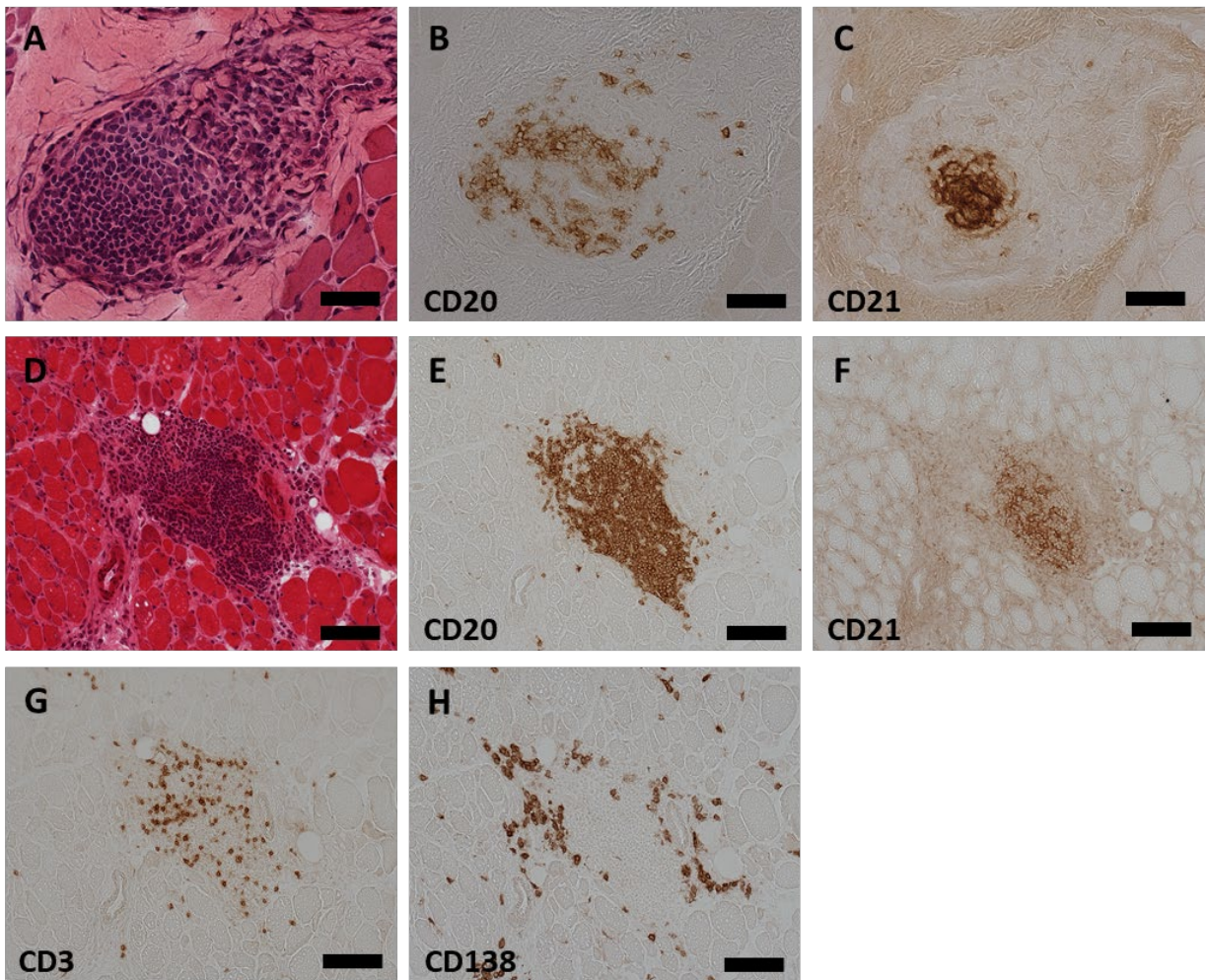


図8. definite ELS を認めた代表的症例の筋病理所見.

(A~C) 抗 Mi-2 抗体陽性例(症例 E-1)の連続切片における(A)H&E 染色, (B)抗 CD20 染色, (C)抗 CD21 染色. 筋周膜に ELS を認めた.

(D~I) MSA 陰性 RA 合併例(症例 E-13)の連続切片における(D)H&E 染色, (E)抗 CD20 染色, (F)抗 CD21 染色, (G)抗 CD3 染色, (H)抗 CD138 染色. 筋内鞘に ELS を認めた. ELS の外側寄りには CD3 陽性 T リンパ球が散在しており, ELS の辺縁には CD138 陽性形質細胞が分布していた. Bar = 50  $\mu$ m (A~C), 100  $\mu$ m (D~H).

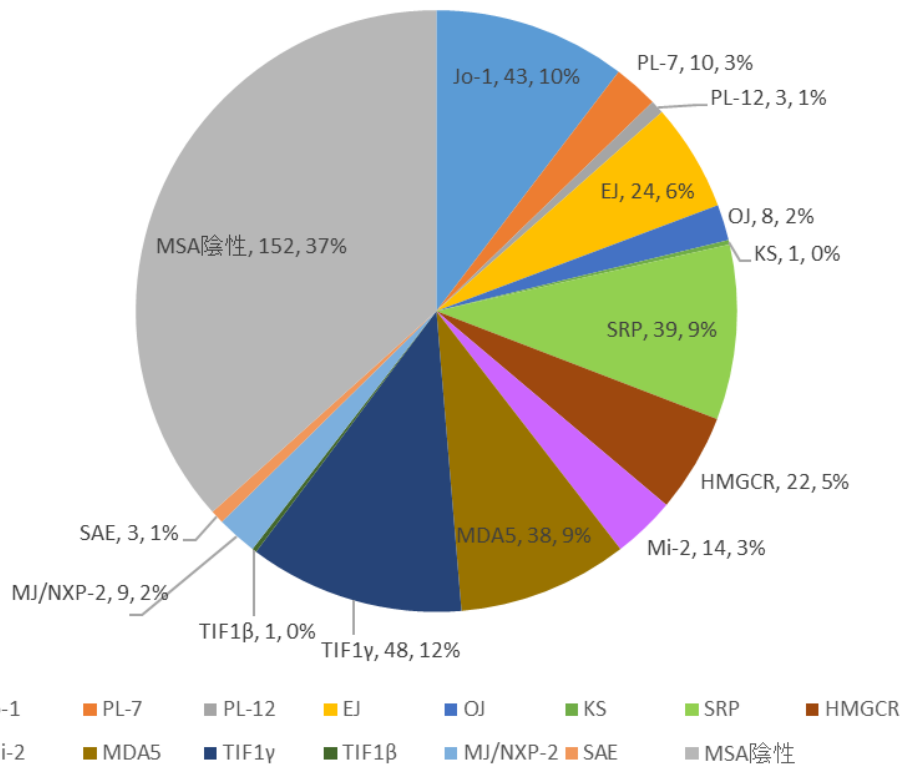


図9. IBM を除く筋炎 415 例における MSA の内訳 (MSA 名, 症例数, %)

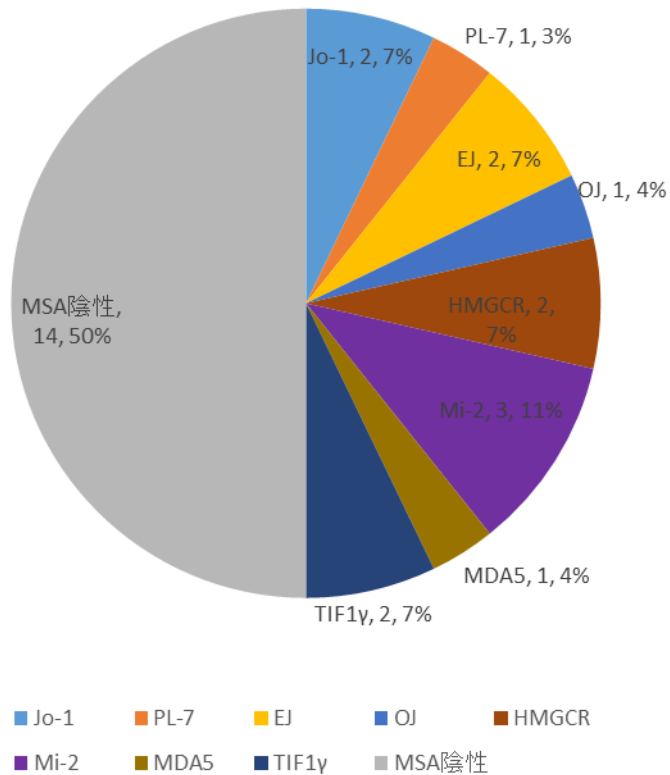


図10. definite または probable ELS(+)28 例における MSA の内訳 (MSA 名, 症例数, %)

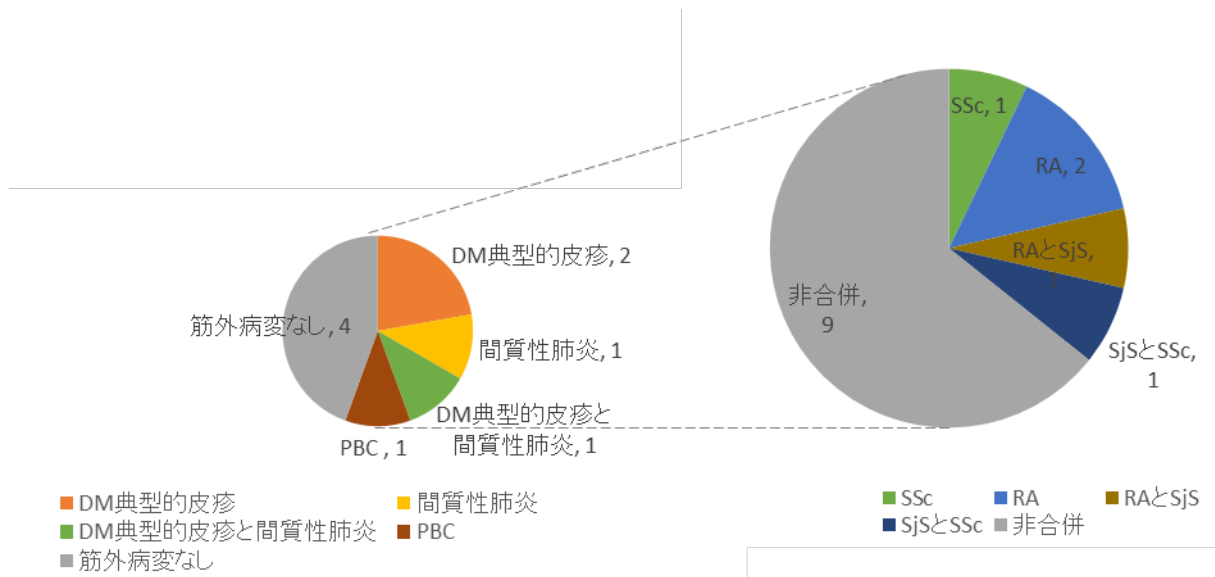


図11. definite または probable ELS(+)MSA 陰性 14 例の膠原病合併の内訳 (膠原病名, 症例数) と definite または probable ELS(+)MSA 陰性膠原病非合併 9 例における筋外病変の内訳 (病態, 症例数)

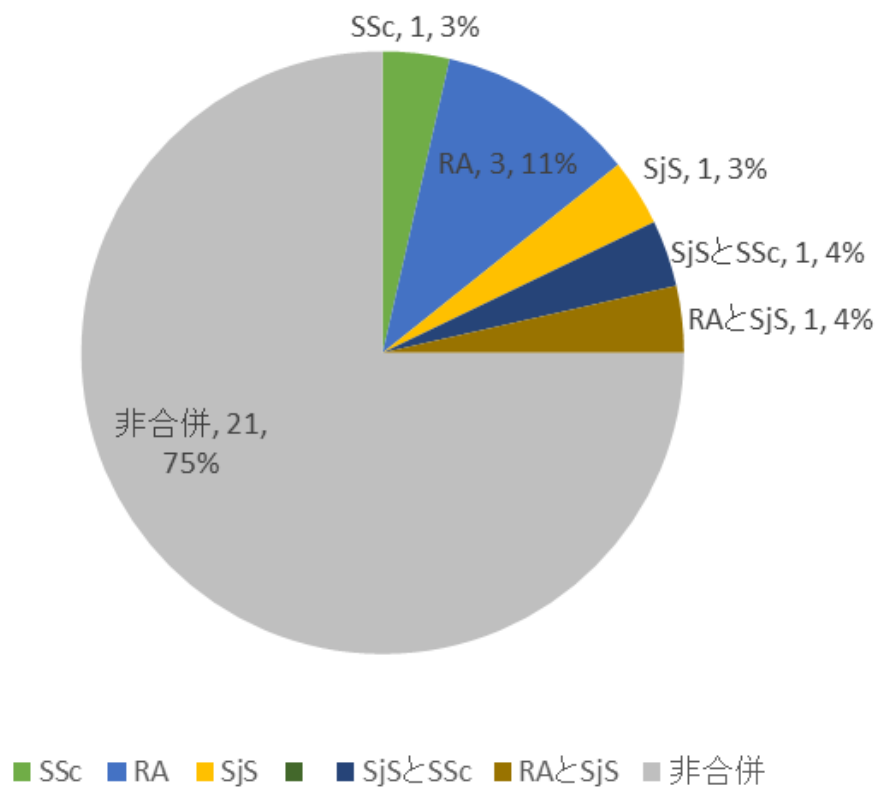


図12. definite または probable ELS(+)28 例における膠原病合併の内訳 (膠原病名, 症例数, %)

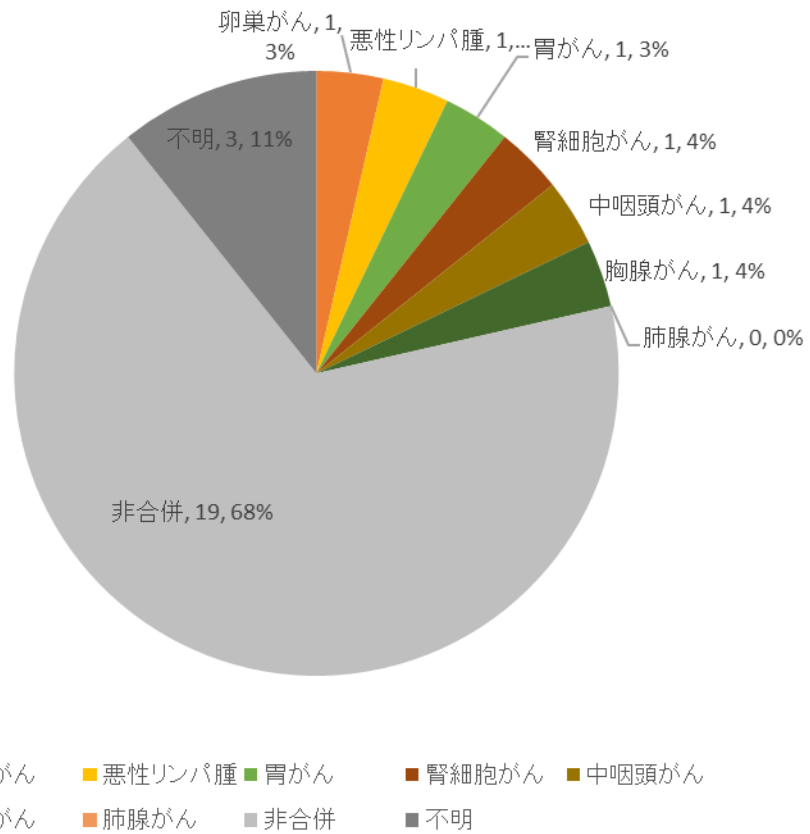


図13. definite または probable ELS(+)28 例における悪性腫瘍合併の内訳(悪性腫瘍名, 症例数, %)



表1. 筋炎自己抗体と臨床病理像の関係(文献4, 6, 7, 8より引用改変)

自己抗体	対応抗原	対応抗原の細胞内局在	陽性率(%)	臨床病理像
<b>MISA</b>				
抗ARS抗体	Aminoacyl tRNA synthetase	細胞質	~30%	ASS
抗Jo-1抗体	Histidyl tRNA synthetase		15~20%	(間質性肺炎, 機械工の手, レイノー現象, 関節炎, 発熱)
抗PL-7抗体	Threonyl tRNA synthetase		<5%	
抗PL-12抗体	Alanyl tRNA synthetase		<5%	
抗EJ抗体	Glycyl tRNA synthetase		<5%	
抗O抗体	Isoleucyl tRNA synthetase		<5%	
抗KS抗体	Asparaginyl tRNA synthetase		<5%	
抗Zo抗体	Phenylalanyl tRNA synthetase		<1%	
抗YRS(HA)抗体	Tyrosyl tRNA synthetase		<1%	
抗Mi-2抗体	Helicase protein part of NuRD complex	核	5~10%	DM
抗MDA5抗体	Melanoma differentiation-associated gene 5	細胞質	20~35% (DM), 50~70% (CADM)	急性進行性間質性肺炎, CADM
抗TIF1γ抗体	Transcriptional intermediary factor 1γ	核	20% (DM)	悪性腫瘍, DM
抗TIF1β抗体	Transcriptional intermediary factor 1β	核	~1%	DM, 軽症筋炎
抗MJ/NXP-2抗体	MORC family CW-type zinc finger 3	核, ミトコンドリア	3-15%	悪性腫瘍, 小児DM, 皮膚石灰化(小児)
抗SAE抗体	SUMO-1 activating enzyme	核	<1, 2~8% (DM)	DM
抗SRP抗体	Signal recognition particle	細胞質	5%	亜急性発症, 難治性筋炎, IMNM
抗HMGR抗体	HMG-CoA reductase	細胞質	5~8%, 42% (IMNM)	スタチン服用歴, 悪性腫瘍, IMNM
<b>MAA</b>				
抗UIRNP抗体	U1 small nuclear RNP	核	10%	MCTD, オーバーラップ症候群 (SLEまたはSSc)
抗U2RNP抗体	U2 small nuclear RNP	核	<5%	オーバーラップ症候群 (SSc, 抗UIRNP抗体と共陽性)
抗SS-A/Ro抗体	60/42kDa, Y1-Y5 RNP	核	13~37% (Ro52), 4% (Ro60)	抗Jo-1抗体と共陽性, オーバーラップ症候群 (SSc)
抗SS-B/La抗体	RNA polymerase III termination factor	核	5%	オーバーラップ症候群 (SJS)
抗Ku抗体	70/80 kDa DNA-PK regulatory subunit	核	20~30%	オーバーラップ症候群
抗PM-Scl抗体	Nucleolar protein complex of 11-16 proteins	核, 細胞質	8~10%	オーバーラップ症候群(白人)

### 表2-1. BohanとPeterによる筋炎の分類

1. PM
2. DM
3. 悪性腫瘍を伴うPM/DM
4. 小児発症の血管炎を伴うPM/DM
5. 他の膠原病とのオーバーラップ症候群

### 表2-2. BohanとPeterによるPM/DM診断基準

- |   |
|---|
| (1) 数週間から数カ月で進行する四肢近位筋, 頸部屈筋の両側対称性の筋力低下(嚥下障害や呼吸障害を伴うこともある)                        |
| (2) 筋生検所見における, 筋線維の壊死, 貪食, 再生, 筋束周辺部萎縮, 大小不同および炎症細胞浸潤                             |
| (3) 血清クレアチンキナーゼ(CK)を代表とする筋原性酵素の上昇   |
| (4) 針筋電図所見における筋原性変化(安静時のfibrillation, positive sharp wave, 随意収縮時の短潜時, 低振幅, 多相性波形) |
| (5) DMに特徴的な皮疹(特にheliotrope疹, Gottron徴候)   |

判定基準:

definite PM: (5)を除く4項目を満たす

probable PM: (5)を除く3項目を満たす

possible PM: (5)を除く2項目を満たす

definite DM: (5)を含む4項目以上を満たす

probable DM: (5)を含む3項目を満たす

possible DM: (5)を含む2項目を満たす

表3-1. ENMCの筋炎診断基準

**1. 臨床像**

包含基準

- (a) 18歳以上の発症 (DMとNSMでは小児期発症もある)
- (b) 亜急性または潜在性の発症
- (c) 筋力低下は対称性で、近位優位、頸部は屈筋優位
- (d) DM典型的皮疹: heliotrope疹, Gottron徴候, Vネックサイン, Shawlサイン

除外基準

- (a) IBMの臨床的特徴
- (b) 眼筋症状, 嚥下障害のみ, 筋力低下が頸部伸筋 > 頸部屈筋
- (c) 中毒性ミオパチー, 内分泌障害, アミロイドーシス, 筋ジストロフィーもしくは運動ニューロパチーの家族歴

**2. 血清CK上昇**

**3. 他検査所見**

- (a) 電気生理学的所見

包含基準

- (I) 安静時電位 (fibrillation, positive sharp wave, complex repetitive discharge)
- (II) short duration, small amplitude, polyphasic motor unit action potentials (MUAPs)

除外基準

- (I) myotonic discharge
- (II) long duration, large amplitude MUAPs
- (III) decreased recruitment

- (b) MRIにおけるSTIR高信号
- (c) 血清中MSA陽性

**4. 筋生検所見**

- (a) 筋内鞘の炎症細胞浸潤 (T細胞) と非壊死筋線維への侵入像
- (b) 筋内鞘におけるCD8+T細胞の非壊死筋線維への包圍像はあるが, 侵入像はなく, もしくはMHC-class I抗原の広範な発現
- (c) 筋束周辺萎縮
- (d) 小血管へのMAC沈着, もしくは小血管密度の減少, 電顕において内皮細胞へのtubuloreticular inclusion, 筋束周辺部筋線維へのMHC-class I抗原の発現
- (e) 血管周囲, 筋周膜への炎症細胞浸潤
- (f) 散在するCD8+T細胞浸潤を認めるが, 明確な包圍像もしくは侵入像を認めない
- (g) 壊死線維多発が主要組織学的所見で, 炎症細胞は散見〜血管周囲にわずかに認めるのみで, 筋周膜への浸潤は明らかでない, 小血管へのMAC沈着, もしくは電顕でpipestem capillaryを認めることもあるが, 血管内皮へのtubuloreticular inclusionはまれか認めない
- (h) IBMを示唆する縁取り空砲, 赤色ぼろ線維, cytochrome oxidase陰性線維
- (i) 非壊死線維膜上へのMAC沈着もしくは, 他の筋ジストロフィーを示唆する免疫組織学的所見

表3-2. ENMCの筋炎分類基準

<p><b>DM</b></p> <p><u>Definite DM</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. すべての臨床的基準</li> <li>2. 筋生検所見でcを含む</li> </ol> <p><u>Probable DM</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. すべての臨床的基準</li> <li>2. 筋生検所見でdまたはeを含むか, CK上昇か, 他検査所見3つのうち1つ</li> </ol> <p><u>Amyopathic DM</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. DM典型的皮疹</li> <li>2. 皮膚生検で小血管密度減少, dermal-epidermal junctionに沿う小血管へのMAC沈着, variable keratinocyte decoration for MAC</li> <li>3. 明らかな筋力低下なし</li> <li>4. 血清CK正常</li> <li>5. 正常筋電図所見</li> <li>6. 筋生検でdefiniteもしくはprobable DMに相当する所見なし</li> </ol> <p><u>Possible DM sine dermatitis</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 皮疹を除く臨床的基準</li> <li>2. 血清CK上昇</li> <li>3. 他検査所見3つのうち1つ</li> <li>4. 筋生検所見でcまたはdを含む</li> </ol>	<p><b>PM</b></p> <p><u>Definite PM</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 皮疹以外のすべての臨床的基準</li> <li>2. 血清CK上昇</li> <li>3. 筋生検所見でaを含み, c,d,h,iを除外できる</li> </ol> <p><u>Probable PM</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 皮疹以外のすべての臨床的基準</li> <li>2. 血清CK上昇</li> <li>3. 他検査所見3つのうち1つ</li> <li>4. 筋生検所見でbを含み, c,d,g,h,iを除外できる</li> </ol> <p><b>NSM</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 皮疹以外のすべての臨床的基準</li> <li>2. 血清CK上昇</li> <li>3. 他検査所見3つのうち1つ</li> <li>4. 筋生検所見でeまたはfを含み, 他すべてを除外できる</li> </ol> <p><b>IMNM</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 皮疹以外のすべての臨床的基準</li> <li>2. 血清CK上昇</li> <li>3. 他検査所見3つのうち1つ</li> <li>4. 筋生検所見でgを含み, 他すべてを除外できる</li> </ol>
--	--

表4. 筋炎におけるまれな特徴的指標の代表例

臨床像	自己抗体	筋病理像
重症筋無力症合併	抗横紋筋抗体	異所性リンパ濾胞様構造
移植片対宿主病	抗ミトコンドリア抗体	肉芽腫
造血器悪性腫瘍の直接筋浸潤	抗FHL1抗体	筋膜炎
ウイルス感染		pipestem capillary
自己免疫関連有害事象		好酸球浸潤
		ネマリン小体 (SLONM)

SLONM: sporadic late-onset nemaline myopathy

表5. 自己免疫疾患の標的組織におけるELS(文献72より引用改変)

疾患	ELSの形成部位	ELSの構成細胞の認識抗原	ELSの機能
関節リウマチ	滑膜	リウマトイド因子 シトルリン化タンパク ヒストン ビメンチンなど	B細胞分化 クラススイッチ組み換え 自己抗体分泌
シェーグレン症候群	唾液腺 涙腺	SSA/Ro SSB/La M3R	不明
多発性硬化症(またはEAE)	中枢神経系	ミエリンもしくは他の神経抗原	不明
1型糖尿病	膵島	insulin	不明
橋本病	甲状腺	thyroglobulin thyroperoxidase	不明
原発性硬化性胆管炎および原発性胆汁性胆管炎	肝臓	不明	CCL21とMADCAM1発現
重症筋無力症	胸腺	アセチルコリン受容体	不明
全身性エリテマトーデス	腎臓尿細管間質	不明	B細胞のclonal expansion somatic hypermutaiton

EAE: experimental autoimmune encephalomyelitis, M3R: muscarinic acetylcholine receptor M3

表6. 重症筋無力症診断基準案2013(日本神経学会編『重症筋無力症診療ガイドライン2014』より引用改変)

<p><b>A. 症状</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 眼瞼下垂</li> <li>(2) 眼球運動障害</li> <li>(3) 顔面筋力低下</li> <li>(4) 構音障害</li> <li>(5) 嚥下障害</li> <li>(6) 咀嚼障害</li> <li>(7) 頸部筋力低下</li> <li>(8) 四肢筋力低下</li> <li>(9) 呼吸障害</li> </ul> <p>〈補足〉上記症状は易疲労性や日内変動を有する</p>
<p><b>B. 病原性自己抗体</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 抗AChR抗体陽性</li> <li>(2) 抗MuSK抗体陽性</li> </ul>
<p><b>C. 神経筋接合部障害</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 眼瞼の易疲労性試験陽性</li> <li>(2) アイスパック試験陽性</li> <li>(3) エドロフonium試験陽性</li> <li>(4) 反復刺激試験でwaning陽性</li> <li>(5) SFEMGでjitterの増加</li> </ul>
<p><b>D. 判定</b></p> <p>以下のいずれかの場合、重症筋無力症と診断する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) Aの1つ以上があり、かつBのいずれかが認められる。</li> <li>(2) Aの1つ以上があり、かつCのいずれかが認められ、他の疾患が鑑別できる。</li> </ul>

表6. 免疫組織化学染色と免疫蛍光染色に使用した一次抗体

抗原	免疫動物	clonality	clone	製造元	希釈倍率
β-dystroglycan	マウス	monoclonal	43DAG1/8D5	Novocastra	1:100
C5b-9	マウス	monoclonal	aE11	Dako	1:100
Caveolin-3	マウス	monoclonal	26	BD	1:100
CD3	マウス	monoclonal	UCHT1	Dako	1:100
CD4	マウス	monoclonal	4B12	Dako	1:100
CD8	マウス	monoclonal	C8/144B	Nichirei	1:1
CD20	マウス	monoclonal	L26	Abcam	1:100
CD21	マウス	monoclonal	1F8	Dako	1:100
CD45/leucocyte common antigen	マウス	monoclonal	2B11+PD7/26	Abcam	1:100
CD45RA	マウス	monoclonal	4KB5	Dako	1:100
CD68	マウス	monoclonal	KP-1	Dako	1:100
CD138	マウス	monoclonal	MI15	Dako	1:50
MHC-class I/HLA-ABC antigen	マウス	monoclonal	W6/32	Dako	1:100
MHC-class II/HLA-DP, DQ, DR antigen	マウス	monoclonal	CR3/43	Dako	1:100
MxA	ウサギ	polyclonal	-	Abcam	1:200
PD-1	マウス	monoclonal	J116	Abcam	1:100
PD-L1	ウサギ	monoclonal	EPR19759	Abcam	1:100

表8. MG合併筋炎の臨床検査所見

症例	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>筋炎/MGの診断年齢</b>	59/50	73/56	53/52	50/38	57/43	49/36	47/52	78/78	70/70	60/60
<b>性別</b>	男	女	男	女	男	女	女	男	女	女
<b>MG診断から筋炎診断までの年数</b>	+9	+17	<1 <sup>a</sup>	+12	+14	+13	-5	<1	<1	<1
<b>胸腺腫</b>	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
<b>WHO分類</b>	B2	B2	B2	ND	B3	B2	B2	NA	NA	NA
<b>胸腺腫診断年齢</b>	42	56	53	38	43	36	47	NA	NA	NA
<b>筋炎診断時の胸腺腫のコントロール</b>	化学療法下	再発なし	治療前	再発なし	再発	増悪なし	治療前	NA	NA	NA
<b>MGの活動性</b>	-/-	+/+	-/- <sup>a</sup>	+/+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
<b>筋炎診断時の眼筋症状/筋力低下の日内変動</b>	-	-	-	+	-	-	-	+	+	+
<b>筋炎診断時の反復刺激試験におけるswanning</b>	NE	NE	NE	NE	NE	NE	-	+	NE	+
<b>筋炎診断時のエドフロニウム試験</b>	ND/2.2	11/540	100/ND	80/300	163/7	41/10	ND/12	47.7 <sup>e</sup>	6.5 <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>
<b>MG筋炎診断時の抗AChR抗体 (nmol/L)</b>	ND	ND	231	ND	185	41	ND	263	1140	282
<b>MG診断時の血清CK値 (IU/L)</b>										
<b>筋炎の臨床的特徴</b>										
過去の一過性血清CK上昇のエピソード	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-
筋炎診断時の進行性の筋力低下	急性 重度	なし	急性 重度	慢性 中等度	慢性 なし～軽度	急性 重度	急性 重度	慢性 なし～軽度	急性 なし～軽度	慢性 中等度
四肢筋力低下	+	-	+	-	+	-	-	+	-	-
首下がり	+	-	+	-	+	-	-	+	-	-
嚥下障害	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-
呼吸障害	+	-	+	-	-	+	+	-	+	-
筋痛	+	-	+	-	-	+	+	-	+	-
発熱	-	微熱	-	-	-	間歇熱	微熱	-	-	-
心合併症	-	-	-	前壁中隔壁運動 低下	-	びまん性壁運動 低下	-	-	びまん性壁運動 低下, 心室頻拍	-
<b>他合併症</b>	-	-	味覚障害	味覚障害	脱毛症, 味覚障 害, DPB, AIC	-	味覚障害, DPB	-	赤芽球痔	-
<b>筋炎診断時の検査所見</b>										
CK (IU/L)	10226	376	1008	341	1059	5102	7315	263	1140	292
CRP (mg/dL)	2.6	0.06	0.04	0.07	1.83	1.04	3.32	<0.3	4.7	-
血沈 (mm/h)	20	26	4	23	NE	19	73	30	NE	14
MSA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	NE
抗titin抗体	-	NE	+	+	-	+	+	+	+	NE
針筋電図における安静時電位	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-

a. MGと診断され免疫抑制剤治療導入された3か月後に筋炎を発症

b. 胸腺腫を伴う筋痛を認めた

c. 筋炎診断時のデータ

AIC : autoimmune cholangitis, 自己免疫性胆管炎; DPB : diffuse panbronchiolitis, びまん性汎細気管支炎; MV: mechanical ventilation; NA: not applicable; ND: no data; NE: not examined; NIPPV: noninvasive positive-pressure ventilation.



表9. 胸腺腫のWHO分類(文献92より引用改変)

	同義語	特徴
A	spindle cell thymoma medullary thymoma	紡錘細胞/卵形上皮腫瘍細胞が混在している胸腺上皮性腫瘍であり、リンパ球浸潤がほとんどないか、まったくない。
AB	mixed thymoma	リンパ球が乏しいA型成分とリンパ球に富んだB型成分が混在する胸腺上皮腫瘍。B型成分中の腫瘍細胞は、分散したクロマチンおよび目立たない核小体を伴う、円形、楕円形または紡錘形で色の薄い核を有する、小さな多角形上皮細胞から主に構成されるが、B1やB2胸腺腫の腫瘍細胞よりも小さくて薄い。リンパ球はA型胸腺腫より多数認めるが、B1胸腺腫より少ないこともある。2つの成分の割合には大きな違いがあり、いずれかが乏しい場合がある。
B1	lymphocyte-rich thymoma lymphocytic thymoma organoid thymoma predominantly cortical thymoma	組織学的に正常胸腺と見分けがつかない胸腺上皮細胞の腫瘍である。正常胸腺髄質と同様に、未成熟リンパ球の集団の中に散在する上皮細胞を伴う皮質類似領域と、正常胸腺髄質に類似したHassell小体を伴うこともある髄質領域から構成されている。
B2	cortical thymoma	網状に配置しており、正常胸腺皮質において多くを占める上皮細胞と似た、大きな核小体を伴ったvesicular nucleiを持つ、大きな多角形腫瘍細胞から構成される胸腺上皮腫瘍。背景に未成熟T細胞の集団が存在し、通常は腫瘍性上皮細胞よりも多い。
B3	well-differentiated thymic carcinoma epithelial thymoma squamoid thymoma	中程度の大きさの、円形または多角形の細胞から主に構成され、わずかに異型性を認める胸腺上皮腫瘍。上皮細胞はリンパ球と混在しており、シート様に増殖する。

表10. TMG合併筋炎とNTMG合併筋炎の比較

	TMG合併 (n=7)	NTMG合併 (n=3)	P value
男女比	3:4	1:2	n.s.
筋炎診断年齢 <sup>a</sup>	44.4±8.2	69.3±7.4	n.s.
MG診断年齢 <sup>a</sup>	46.7±7.1	69.3±7.4	p<0.05
1年以内に筋炎とMGの診断	1/7	3/3	p<0.05
筋炎診断時の眼筋症状	2/7	0/3	n.s.
筋炎診断時の筋力低下の日内変動	2/7	0/3	n.s.
筋炎診断時の反復刺激試験におけるwaning	1/7	3/3	p<0.05
MG診断時の血清CK値(IU/L) <sup>a</sup>	152.3±99.1	561.7±500.9	n.s.
過去の一過性血清CK上昇のエピソード	1/7	1/3	n.s.
筋炎診断時のCK(IU/L) <sup>a</sup>	3961.1±1497.1	498.1±287.6	n.s.
急性進行	4/7	1/3	n.s.
重度四肢筋力低下	4/7	0/3	n.s.
首下がり	3/7	1/3	n.s.
嚥下障害	5/7	0/2	n.s.
呼吸障害	4/7	1/3	n.s.
筋痛	3/7	1/3	n.s.
発熱	3/7	0/3	n.s.
心合併症	2/7	1/3	n.s.
他合併症	4/7	1/3	n.s.
抗titin抗体	4/6	2/2	n.s.
針筋電図における安静時電位	7/7	1/2	n.s.

a. mean±SD

n.s.: not significant

表11. MG合併筋炎の筋病理所見

筋病理所見	症例 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
筋炎・再生線維 (線死食線維含む) <sup>a</sup>	+	+	+	±	±	+	+++	+	±	+
筋周囲の炎症細胞 <sup>b</sup>	±	±	+++	++	±	±	+	+++	±	±
筋内鞘の炎症細胞 <sup>b</sup>	+	+	+	±	±	+	+++	+	+	+
CD8陽性Tリンパ球の非線死筋線維の包囲/侵入像	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+
CD45RA陽性細胞の浸潤	-	-	+	-	-	-	NE	+	-	-
MHC-class 抗原の非線死筋線維膜上への発現 <sup>c</sup>	+	+	+	+	+	+	+++	+	+	+
MHC-class II抗原の非線死筋線維膜上への発現 <sup>c</sup>	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
肉芽腫性筋炎	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
異所性リンパ濾胞網構造 <sup>d</sup>	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-
MAA陽性筋内鞘小血管または筋線維	-	-	-	-	-	-	NE	-	-	-
神経筋接合部へのJC5b-9沈着	NA	+	NA	NA	+	NA	NE	NA	NA	NA <sup>e</sup>
PD-1陽性細胞浸潤	+	+	+	+	+	+	NE	+	+	+
PD-L1の筋線維膜上への発現亢進 <sup>e</sup>	++	-	+	+	+	+	NE	+	++	+
ENMC分類	definite PM	definite PM	definite PM	probable PM	probable PM	probable PM	definite PM	probable PM	probable PM	definite PM

a. 1筋束あたりの線死再生線維: ±, sparse; +, 1 to <5; ++, 5 to <20; +++ ≥20.  
 b. 一カ所あたりの炎症細胞の数: -, 0; ±, 1 to <5; +, 5 to <20; ++, 20 to <100; +++ ≥100.  
 c. MHC class II抗原の非線死筋線維膜上への染色性: -, 0%; +, 1% to <25%; ++, 25% to <50%; +++ ≥50% to 100%.  
 d. 異所性リンパ濾胞網構造のCD20陽性Bリンパ球集積は一カ所あたり≥100個のCD20陽性細胞と定義した。  
 e. PD-L1の非線死筋線維膜上への染色性: -, なし; +, 単核球に侵入された線維のみ; ++, 単核球に侵入された線維と周辺の非線死筋線維。  
 f. CD45RA陽性細胞は筋束周囲部のリンパ球集積部においてのみ認められた。  
 g. 文獻81では蛍光免疫染色で神経筋接合部へのC9沈着は示されている。

表12. MG合併筋炎の治療と予後

治療	症例 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
筋炎診断後の免疫抑制治療	IVMP, PSL 55 mg, TCR 3 mg	PSL 30 mg	PSL 50 mg, TCR 3 mg	CyA 200 mg, PB	PSL 20 mg	IVMP, PSL 50 mg, IVlg, IAAPP, TCR 1.5 mg	IVMP, PSL 60 mg, IVlg, MTX 12.5 mg	PB	IVMP, PSL 40 mg	PSL 60 mg, PB
予後	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-
免疫抑制治療前の安静によるCK正常化 <sup>a</sup>	2週	NA	ND	1週	NA	<3週	2週	NA	4日	6日
免疫治療導入からCK正常化までの期間	1.3	3.0	2.7	2.9	1.3	0.5	6.1	2.6	0.2	17
フォローアップ期間 (年)	MM	MM	Improved	MM	Died of MG	PR	Died of MG	MM	Died of MG	PR
最終フォローアップ時のMGFA-PIS	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
筋炎再発	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MG再発	3→1	1→1	3→3 <sup>b</sup>	2→1	5→6	5→3	5→6	2→1	5→6	2→1
mRSの変化 (筋炎診断時→最終フォローアップ時)										

a. ()内はCK値の最高値からCK正常化までの期間  
 b. MGは改善したが、服用の影響がある  
 CyA: cyclosporin; IAAPP: immunoadsorption plasmapheresis; IVlg: intravenous immunoglobulin; IVMP: intravenous methylprednisolone; MGFA-PIS: Myasthenia Gravis Foundation of America post-intervention status; MM: minimal manifestations; mRS: modified Rankin Scale; MTX: methotrexate; NA: not applicable; PB: pyridostigmine bromide; PR: pharmacologic remission; PSL: prednisolone; TCR: tacrolimus.

表13. modified Rankin Scale (mRS) 判定基準(日本脳卒中学会『脳卒中治療ガイドライン2009』より引用改変)

modified Rankin Scale		参考にするべき点
0	まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候があるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

表14. Myasthenia Gravis Foundation of America Post-intervention Status (MGFA-PIS)(文献93より引用改変)

<b>Complete Stable Remission (CSR)</b>	患者は最低1年間, MGの症状または徴候がなく, MGの治療も受けていない. 神経筋疾患の評価に精通した検者による慎重な診察によって筋力低下を認めない. 閉眼の筋力低下のみを認める場合は許容される.
<b>Pharmacologic Remission (PR)</b>	患者がMGの何らかの治療を継続していること以外はCSRと同基準. コリンエステラーゼ阻害薬使用中の患者は, 筋力低下の存在を意味しており除外される.
<b>Minimal Manifestations (MM)</b>	MGによる機能制限をきたす症状はないが, いくつかの筋に筋力低下がある. MMに分類される患者は, 慎重な診察によってのみ検出可能な筋力低下があるが, そうでなければCSRまたはPRに分類される.
<b>Improved (I)</b>	治療前の臨床症状の大幅な改善, またはプロトコルで定義される継続的なMG治療薬の減量がある.
<b>Unchanged (U)</b>	治療前の臨床症状に実質的な変化またはプロトコルで定義されるMG治療薬の減量がない.
<b>Worse (W)</b>	治療前の臨床症状の大幅な増悪, またはプロトコルで定義されるMG治療薬の大幅な増加がある.
<b>Exacerbation (E)</b>	CSR, PR, またはMMの基準を満たしたが, その後にこれらの基準で許容されているよりも重い臨床所見を発症.
<b>Died of MG (D of MG)</b>	MGかMGの治療合併症によって死亡, または胸腺摘除後30日以内に死亡.

表15. MG合併筋炎とMG非合併かつ胸腺腫非関連PMとの比較

	MG合併筋炎 (n=10)	MG非合併かつ 胸腺腫非関連PM (n=16)	P value
筋炎診断年齢 <sup>a</sup>	59.6±10.2	66.2±7.9	n.s.
男女比	4:6	7:9	n.s.
急性進行	5/10 (50%)	0/16 (0%)	<0.005
皮疹	0/10 (0%)	0/16 (0%)	-
間質性肺炎	0/10 (0%)	4/16 (25%)	n.s.
他自己免疫疾患合併	10/10 (100%)	6/16 (38%) <sup>b</sup>	<0.005
HCV感染	0/10 (0%)	4/16 (25%)	n.s.
一過性血清CK上昇のエピソード	2/10 (20%)	0/16 (0%)	n.s.
急性CK上昇を伴う筋力低下	5/10 (50%)	0/16 (0%)	<0.005
重度(MMT<3)四肢筋力低下	4/10 (40%)	0/16 (0%)	<0.05
首下がり	4/10 (40%)	3/16 (19%)	n.s.
嚥下障害	5/9 (56%)	8/16 (50%)	n.s.
呼吸障害	5/10 (50%)	0/16 (0%)	<0.005
筋痛	4/10 (40%)	0/16 (0%)	n.s.
発熱	3/10 (30%)	0/16 (0%)	<0.05
心合併症	3/10 (30%)	0/16 (0%)	<0.05
味覚障害	4/10 (40%)	0/16 (0%)	<0.05
CK (IU/L) <sup>a</sup>	2712±3382	1061±840	n.s.
MSA	0/9 (0%)	0/15 (0%)	-
抗titin抗体	6/8 (75%)	NE	-
針筋電図安静時電位	8/9 (89%)	9/11 (82%)	n.s.
PD-1陽性細胞浸潤	9/9 (100%)	10/11 (91%)	n.s.
PD-L1の筋線維膜上への発現亢進	7/9 (78%)	10/11 (91%)	n.s.
PD-1陽性細胞に接する筋線維周辺の 非壊死線維膜上へのPD-L1の発現亢進	2/9 (22%)	1/11 (9%)	n.s.

a. mean±SD

b. SSc (n=1), SLEとSjS (n=1), 橋本病 (n=1), バセドウ病 (n=1), 尋常性乾癬 (n=2)

NE: not examined, n.s.: not significant

表16. ICIのirAEとしてのMG合併筋炎

症例	ir-1	ir-2
性別	男	男
初発症状	眼瞼下垂	複視
筋炎/MGの診断時年齢	70/70	74/74
MG診断から筋炎診断までの月数	0	0
悪性腫瘍	腎細胞がん	肺腺がん
抗腫瘍治療	ペムブロリズマブ, アキシチニブ	ペムブロリズマブ
初発症状出現時期	2サイクル3日目	2サイクル1日目
mRS	2	3
<b>筋炎所見</b>		
症状	四肢筋力低下	四肢筋力低下
症状出現から生検までの期間	1週	1週
MMT, 頸部屈筋/頸部伸筋	4/4	4/4
MMT, 上肢筋/下肢筋	4/5	4/5
筋痛	+	-
嚥下障害	-	-
呼吸障害	-	-
血清CK値 (IU/L)	1831	2014
MSA	-	NE
抗titin抗体	NE	NE
針筋電図安静時電位	-	+
<b>MG所見</b>		
生検時のMG症状	眼瞼下垂, 複視, 上肢筋力低下 <sup>a</sup>	眼瞼下垂, 複視, 四肢筋力低下
MGFA分類	I	II
MG診断時の抗AChR抗体 (nmol/L)	0.8	10.1
生検時の免疫抑制治療	-	-
反復刺激試験waning/エドロフオニウム試験	-/ND	-/+
<b>合併症</b>		
心合併症	-	-
<b>治療と予後</b>		
筋炎とMGに対する免疫抑制治療	IVIg, PSL 30 mg	IVIg, PSL 30 mg
フォローアップ期間(月)	6	2
mRS (筋炎診断時→最終フォローアップ時)	2 → 1	3 → 1

IVIg: 免疫グロブリン大量療法, ND: no data, NE: not examined, PSL: プレドニゾン

a. 易疲労性の記載は上肢のみで下肢は不明

表17. 特発性MG合併筋炎とICIのir-AEとしての筋炎の比較

	既報告における 特発性MG合併筋炎 <sup>[15-43]</sup>	本検討における 特発性MG合併筋炎	既報告における ICI誘発性ir-AE筋炎 <sup>[45-70]</sup>	本検討における ICI誘発性ir-AE筋炎
筋炎診断年齢	平均54歳 (26/47が50歳以上)	平均60歳	平均73歳 <sup>[48]</sup>	70歳台
MG診断年齢	平均53歳 (15/47が筋炎と同時, 12/47が1年以上, 7/47が5年以上前後)	平均54歳 (6/10が筋炎診断の5年以上前後)	診断される場合は同時期	同時期
悪性腫瘍	胸腺腫 (20/42, 48%), 胸腺がん (1/42, 2%)	胸腺腫 (7/10, 70%)	悪性黒色腫, 肺がん, 腎細胞がん, 乳がん, 胸腺腫など	腎細胞がん, 肺腺がん
皮疹	10/30 (33%) (DM典型的皮疹4例 <sup>[17,21,31]</sup> )	0/10 (0%)	0% <sup>[48]</sup>	0/2 (0%)
間質性肺炎	報告なし	0/10 (0%)	0% <sup>[48]</sup>	0/2 (0%)
<b>筋炎所見</b>				
横紋筋融解様の発症	1例報告あり <sup>[42]</sup>	4/10 (40%)	2例報告あり <sup>[47,56]</sup>	0/2 (0%)
首下がり	10/43 (23%)	4/10 (40%)	70% <sup>[48]</sup>	0/2 (0%)
筋痛	16/26 (62%)	4/10 (40%)	80% <sup>[48]</sup>	1/1 (100%)
嚥下障害	13/43 (30%)	4/9 (44%)	6例報告あり <sup>[52,54,56,58]</sup>	0/2 (0%)
呼吸障害	15/46 (33%) (MV5例 <sup>[1,61,73,93,5,62]</sup> )	5/10 (50%)	20% <sup>[48]</sup>	0/2 (0%)
CK上昇	39/43 (91%)	10/10 (100%)	100% <sup>[48]</sup>	2/2 (100%)
MSA	2/21 (10%) (TIF1 <sup>[31]</sup> , PL-7 <sup>[35]</sup> )	0/9 (0%)	0% <sup>[48]</sup>	0/1 (0%)
抗横紋筋抗体 (抗titin抗体)	9/10 (90%)	6/8 (75%)	測定例の5/7で+ <sup>[52,55,56]</sup>	NE
針筋電図安静時電位	12/13 (92%)	8/9 (89%)	測定例の4/5で+ <sup>[49,54,55,57]</sup>	1/2 (50%)
<b>MG所見</b>				
生検時の眼筋症状	19/42 (45%)	2/10 (20%)	70% <sup>[48]</sup>	2/2 (100%)
筋炎診断時の抗AChR抗体	44/47 (94%)	9/10 (90%)	MG診断例では5/6が+ <sup>[47,49,50,53]</sup> または± <sup>[52]</sup> , MG非診断例では- <sup>[48]</sup> または+ (胸腺腫例) <sup>[69]</sup>	2/2 (100%)
反復刺激試験waning	17/22 (77%)	4/10 (40%)	0% <sup>[48]</sup>	0/2 (0%)
<b>合併症</b>				
心合併症	6/23 (26%)	3/10 (30%)	40% <sup>[48]</sup>	0/2 (0%)
<b>筋病理学的所見</b>				
PM/病理	2例報告あり <sup>[29]</sup>	10/10 (100%)	1例報告あり <sup>[70]</sup>	2/2 (100%)
肉芽腫	5例報告あり <sup>[19,20,22,33,38]</sup>	1/10 (10%)	1例報告あり <sup>[70]</sup>	2/2 (100%)
ELS	4例報告あり <sup>[37]</sup>	2/10 (20%)	報告なし	0/2 (0%)
PD-1陽性細胞と接する筋線維周辺の筋線維へのPD-L1の発現亢進	報告なし	2/9 (22%)	1例報告あり <sup>[70]</sup>	2/2 (100%)
<b>治療と予後</b>				
治療	免疫抑制治療	免疫抑制療法	ICI中止, 免疫抑制療法 <sup>[48]</sup>	ICI中止, IVIg, PSL
臨床経過	心筋炎による死亡例 <sup>[27,38]</sup> 以外は予後良好が多い	心筋炎, 感染症がなければ, CKは速やかに低下し予後良好が多い	心筋炎 <sup>[64,68]</sup> , 感染症 <sup>[49]</sup> , 腫瘍 <sup>[56,61]</sup> による死亡例を除くとCKは速やかに低下し予後良好が多い <sup>[48]</sup>	CKは速やかに低下し予後良好

IVIg: intravenous immunoglobulin; MV: mechanical ventilation; PSL: prednisolone



表18. 検討ⅡにおけるMSA/MAAの測定

MSA	測定法
抗ARS抗体	
抗Jo-1抗体	RNA免疫沈降法*
抗PL-7抗体	RNA免疫沈降法*
抗PL-12抗体	RNA免疫沈降法*
抗EJ抗体	RNA免疫沈降法*
抗OJ抗体	RNA免疫沈降法*
抗KS抗体	RNA免疫沈降法*
抗Mi-2抗体	タンパク免疫沈降法*
抗MDA5抗体	タンパク免疫沈降法*
抗TIF1 $\gamma$ 抗体	タンパク免疫沈降法*
抗TIF1 $\beta$ 抗体	タンパク免疫沈降法*
抗MJ/NXP-2抗体	ELISA**
抗SAE抗体	ELISA**
抗SRP抗体	RNA免疫沈降法*
抗HMGCR抗体	ELISA
<b>MAA</b>	
抗U1RNP抗体	RNA免疫沈降法*
抗U2RNP抗体	RNA免疫沈降法*
抗SS-A/Ro抗体	RNA免疫沈降法*
抗SS-B/La抗体	RNA免疫沈降法*
抗Ku抗体	RNA免疫沈降法*
抗PM-Scl抗体	タンパク免疫沈降法*
<b>その他自己抗体</b>	
抗リボソーム抗体	RNA免疫沈降法*

\* 京都大学免疫・膠原病内科で施行した

\*\* 名古屋大学皮膚科で施行した

表19. ELS保有症例の臨床検査所見

	ELS(+) (n=44)	definiteまたはprobable ELS(+)(n=28)	definite ELS(+) (n=21)
<b>ELS分類</b>			
definite	21/44 (47.7%)	21/28 (75.0%)	21/21 (100.0%)
probable	7/44 (16.0%)	7/28 (25.0%)	-
possible	16/44 (36.4%)	-	-
<b>Bohan と Peterによる分類</b>			
DM	20/44 (45.5%)	14/28 (50.0%)	10/21 (47.6%)
PM	24/44 (54.5%)	14/28 (50.0%)	11/21 (52.4%)
<b>ENMC分類</b>			
DM	22/44 (50.0%)	15/28 (53.6%)	10/21 (47.6%)
NSM	20/44 (45.5%)	12/28 (42.9%)	11/21 (52.4%)
IMNM	0/44 (0.0%)	0/28 (0.0%)	0/21 (0.0%)
PM	2/44 (4.5%)	1/28 (3.6%)	0/21 (0.0%)
<b>臨床所見</b>			
診断年齢 <sup>a</sup>	51.7±17.1	51.1±19.3	54.9±14.1
性別 (男:女)	9:35	8:20	7:14
初発症状から生検までの月数 <sup>a</sup>	5.2±5.2	5.1±5.0	5.0±5.4
<b>DM典型的皮疹</b>	20/44 (45.5%)	14/28 (50.0%)	10/21 (47.6%)
<b>間質性肺炎合併</b>	16/43 (37.2%)	10/28 (35.7%)	8/21 (38.1%)
<b>悪性疾患合併</b>	9/39 (23.1%)	6/25 (24.0%)	5/19 (26.3%)
<b>膠原病合併</b>	12/44 (27.3%)	7/28 (25.0%)	6/21 (28.6%)
生検前免疫抑制治療有	11/44 (25.0%)	6/28 (21.4%)	3/21 (14.3%)
関節痛	18/35 (51.4%)	10/22 (45.5%)	7/16 (43.8%)
レイノー症状	11/21 (52.4%)	5/12 (41.7%)	4/9 (44.4%)
38℃以上の発熱	10/42 (23.8%)	4/26 (15.4%)	3/19 (15.8%)
針筋電図安静時電位	33/36 (91.7%)	24/25 (96.0%)	17/18 (94.4%)
治療前mRS 3以上	11/44 (25.0%)	4/28 (14.3%)	4/21 (19.0%)
<b>血液検査</b>			
CK (IU/L) <sup>a</sup>	2341.8±3063.4	2877.5±3347.6	2891.9±3079.1
CRP (mg/dL) <sup>a</sup>	1.2±2.3	0.9±1.1	1.1±1.2
血沈 (mm/h) <sup>a</sup>	41.1±31.2	42.4±32.7	49.0±35.1
IgG (mg/dL) <sup>a</sup>	2038.3±1241.5	2226±1558	1706.5±657.5
IgA (mg/dL) <sup>a</sup>	268.9±110.2	123.3±34.2	309.1±142.0
IgM (mg/dL) <sup>a</sup>	129.9±53.3	116.1±56.6	112.1±58.1
抗核抗体	28/40 (25.0%)	15/25 (60.0%)	9/18 (14.3%)
リウマトイド因子	13/32 (40.6%)	10/23 (43.5%)	7/17 (41.2%)
<b>MSA</b>			
<b>MSA陽性</b>	22/44 (50.0%)	14/28 (50.0%)	12/21 (57.1%)
<b>抗ARS抗体</b>	10/44 (22.7%)	6/28 (21.4%)	6/21 (28.6%)
抗Jo-1抗体	4/44 (9.1%)	2/28 (7.1%)	2/21 (9.5%)
抗PL-7抗体	1/44 (2.3%)	1/28 (3.6%)	1/21 (4.8%)
抗EJ抗体	4/44 (9.1%)	2/28 (7.1%)	2/21 (9.5%)
抗OJ抗体	1/44 (2.3%)	1/28 (3.6%)	1/21 (4.8%)
<b>抗HMGR抗体</b>	2/44 (4.5%)	2/28 (7.1%)	2/21 (9.5%)
<b>抗Mi-2抗体</b>	5/44 (11.4%)	3/28 (10.7%)	2/21 (9.5%)
<b>抗MDA5抗体</b>	1/44 (2.3%)	1/28 (3.6%)	0/21 (0.0%)
<b>抗TIF1γ抗体</b>	3/44 (6.8%)	2/28 (7.1%)	2/44 (9.5%)
<b>抗MJ/NXP-2抗体</b>	1/44 (2.3%)	0/28 (0.0%)	0/21 (0.0%)
<b>MSA陰性</b>	22/44 (50.0%)	14/28 (50.0%)	9/21 (42.9%)
<b>MAA, 他抗体</b>			
抗U1RNP抗体	5/44 (11.4%)	4/28 (14.3%)	2/21 (9.5%)
抗SS-A抗体	5/44 (11.4%)	4/28 (14.3%)	2/21 (9.5%)
抗SS-B抗体	1/44 (2.3%)	0/28 (0.0%)	0/21 (0.0%)
抗Ku抗体	4/44 (9.1%)	3/28 (10.7%)	2/21 (9.5%)
抗Sm抗体	1/44 (2.3%)	1/28 (3.6%)	1/21 (4.8%)
抗リボゾーム抗体	6/44 (13.6%)	4/28 (14.3%)	5/44 (23.8%)

a. mean±SD

表20. 筋炎症例全体におけるELSの有無と臨床検査所見

	ELS(-) (n=371)	definiteまたは probable ELS(+) (n=28)	definiteまたは probable ELS (+) vs ELS(-) P value	definite ELS(+) (n=21)	definite ELS(+) vs ELS(-) P value
<b>臨床所見</b>					
診断年齢 <sup>a</sup>	57.9±14.1	51.1±19.3	n.s.	54.9±14.1	n.s.
性別(男:女)	122:249	8:20	n.s.	7:14	n.s.
初発症状から生検までの月数 <sup>a</sup>	10.3±26.8	5.1±5.0	n.s.	5.0±5.4	n.s.
DM典型的皮疹	153/367 (41.7%)	14/28 (50.0%)	n.s.	10/21 (47.6%)	n.s.
間質性肺炎合併	152/335 (45.6%)	10/28 (35.7%)	n.s.	8/21 (38.1%)	n.s.
悪性疾患合併	88/224 (39.3%)	6/25 (24.0%)	n.s.	5/19 (26.3%)	n.s.
膠原病合併	86/360 (23.9%)	7/28 (25.0%)	n.s.	6/21 (28.6%)	n.s.
生検前免疫抑制治療有	63/352 (17.9%)	6/28 (21.4%)	n.s.	3/21 (14.3%)	n.s.
<b>関節痛</b>	75/315 (23.8%)	10/22 (45.5%)	<0.05	7/16 (43.8%)	n.s.
38℃以上の発熱	75/315 (23.8%)	4/26 (15.4%)	n.s.	3/19 (15.8%)	n.s.
<b>針筋電図安静時電位</b>	111/179 (62.0%)	24/25 (96.0%)	<0.0005	17/18 (94.4%)	<0.005
<b>ENMC分類</b>					
DM	165/367 (45.0%)	15/28 (53.6%)	n.s.	10/21 (47.6%)	n.s.
NSM	135/367 (36.8%)	12/28 (42.9%)	n.s.	11/21 (52.4%)	n.s.
<b>IMNM</b>	49/367 (13.3%)	0/28 (0.0%)	<0.05	0/21 (0.0%)	n.s.
PM	18/367 (4.6%)	1/28 (3.6%)	n.s.	0/21 (0.0%)	n.s.
<b>血液検査</b>					
CK (IU/L) <sup>a</sup>	2760.1±3666.4	2877.5±3347.6	n.s.	2891.9±3079.1	n.s.
CRP (mg/dL) <sup>a</sup>	1.6±4.0	0.9±1.1	n.s.	1.1±1.2	n.s.
血沈 (mm/h) <sup>a</sup>	38.6±29.0	42.4±32.7	n.s.	49.0±35.1	n.s.
IgG (mg/dL) <sup>a</sup>	1706.5±657.5	2226±1558	n.s.	2497±1751.3	n.s.
IgA (mg/dL) <sup>a</sup>	318.7±337.6	123.3±34.2	n.s.	309.1±142.0	n.s.
IgM (mg/dL) <sup>a</sup>	154.7±121.5	116.1±56.6	n.s.	112.1±58.1	n.s.
抗核抗体	173/313 (55.3%)	15/25 (60.0%)	n.s.	9/18 (14.3%)	n.s.
<b>MSA</b>					
抗ARS抗体	79/371 (21.3%)	6/28 (21.4%)	n.s.	6/21 (28.6%)	n.s.
抗Jo-1抗体	39/371 (10.5%)	2/28 (7.1%)	n.s.	2/21 (9.5%)	n.s.
抗PL-7抗体	9/371 (2.4%)	1/28 (3.6%)	n.s.	1/21 (4.8%)	n.s.
抗PL-12抗体	3/371 (0.8%)	0/28 (0.0%)	n.s.	0/21 (0.0%)	n.s.
抗EJ抗体	20/371 (5.4%)	2/28 (7.1%)	n.s.	2/21 (9.5%)	n.s.
抗OJ抗体	7/371 (1.9%)	1/28 (3.6%)	n.s.	1/21 (4.8%)	n.s.
抗KS抗体	1/371 (0.3%)	0/28 (0.0%)	n.s.	0/21 (0.0%)	n.s.
抗SRP抗体	39/371 (10.5%)	0/28 (0.0%)	n.s.	0/21 (0.0%)	n.s.
抗HMGCR抗体	20/371 (5.4%)	2/28 (7.1%)	n.s.	2/21 (9.5%)	n.s.
<b>抗Mi-2抗体</b>	9/371 (2.4%)	3/28 (10.7%)	<0.05	2/21 (9.5%)	n.s.
抗MDA5抗体	37/371 (10.0%)	1/28 (3.6%)	n.s.	0/21 (0.0%)	n.s.
抗TIF1 $\gamma$ 抗体	45/371 (12.1%)	2/28 (7.1%)	n.s.	2/44 (9.5%)	n.s.
抗TIF1 $\beta$ 抗体	1/371 (0.3%)	0/28 (0.0%)	n.s.	0/21 (0.0%)	n.s.
抗MJ/NXP-2抗体	8/371 (2.2%)	0/28 (0.0%)	n.s.	0/21 (0.0%)	n.s.
抗SAE抗体	3/371 (0.8%)	0/28 (0.0%)	n.s.	0/21 (0.0%)	n.s.
MSA陰性	130/371 (35.0%)	14/28 (50.0%)	n.s.	9/21 (42.9%)	n.s.
<b>MAA, 他抗体</b>					
抗U1RNP抗体	31/371 (8.4%)	4/28 (14.3%)	n.s.	2/21 (9.5%)	n.s.
抗SS-A抗体	41/371 (11.1%)	4/28 (14.3%)	n.s.	2/21 (9.5%)	n.s.
抗SS-B抗体	7/371 (1.9%)	0/28 (0.0%)	n.s.	0/21 (0.0%)	n.s.
抗Ku抗体	10/371 (2.7%)	3/28 (10.7%)	n.s.	2/21 (9.5%)	n.s.
抗PM-Scl抗体	1/371 (0.3%)	0/28 (0.0%)	n.s.	0/21 (0.0%)	n.s.
抗Sm抗体	9/371 (2.4%)	1/28 (3.6%)	n.s.	1/21 (4.8%)	n.s.
<b>抗リボソーム抗体</b>	9/371 (2.4%)	4/28 (14.3%)	<0.01	4/21 (19.0%)	<0.005

a. mean±SD

n.s.: not significant

表21. 抗Mi-2抗体陽性筋炎におけるELSの有無と臨床検査所見

	ELS(-) (n=9)	definiteまたは probableELS(+) (n=3)	P value
<b>臨床所見</b>			
診断年齢 <sup>a</sup>	54.6±16.3	26.0±6.2	<0.05
性別(男:女)	3:6	1:2	n.s.
初発症状から生検まで(月) <sup>a</sup>	11.3±28.3	9.0±7.9	n.s.
筋症状出現から生検まで(月) <sup>a</sup>	12.4±28.2	3.0±3.5	n.s.
DM典型的皮疹	8/9	3/3	n.s.
間質性肺炎合併	4/9	0/3	n.s.
悪性疾患合併	1/8 (大腸癌)	0/3	n.s.
膠原病合併	1/8 (SSc)	0/3	n.s.
生検前免疫抑制治療有	1/9	0/3	n.s.
関節痛	3/9	3/3	n.s.
38℃以上の発熱	0/7	1/3	n.s.
筋痛	4/8	3/3	n.s.
嚥下困難	1/9	1/3	n.s.
筋萎縮	2/9	2/3	n.s.
針筋電図安静時電位	6/8	3/3	n.s.
治療前mRS	1, n=2; 2, n=7	2, n=3	n.s.
<b>血液検査</b>			
CK (IU/L) <sup>a</sup>	3732.0±3489.1	7993.0±4873.7	n.s.
CRP (mg/dL) <sup>a</sup>	0.35±0.53	0.57±0.64	n.s.
血沈 (mm/h) <sup>a</sup>	13.0±8.0	8.0±6.0	n.s.
IgG (mg/dL) <sup>a</sup>	968.8±84.5	1203.3±270.9	n.s.
IgA (mg/dL) <sup>a</sup>	193.7±84.8	192.3±105.1	n.s.
IgM (mg/dL) <sup>a</sup>	75.6±29.2	55.0±15.1	n.s.
抗核抗体	6/7	3/3	n.s.
MAAs	0/9	0/3	-
抗リボソーム抗体	4/9	1/3	n.s.
<b>筋病理所見</b>			
筋束周辺萎縮	2/9	2/3	n.s.
筋周膜炎細胞 (>100個)	2/9	3/3	<0.05
筋内鞘炎症細胞 (>50個)	2/9	3/3	<0.05
壊死再生線維 (>20/筋束)	3/9	3/3	<0.05
MHC-class I (>50%の非壊死線維上)	6/8	3/3	n.s.
MHC-class II (非壊死線維上)	3/8	3/3	n.s.
<b>治療と治療反応性</b>			
プレドニゾロン最大投与量 (mg/日) <sup>a</sup>	55.9±12.0	56.7±5.8	n.s.
ステロイドパルス	4/8	2/3	n.s.
免疫抑制薬	2/7	2/3	n.s.
免疫グロブリン大量療法	1/8	1/3	n.s.
治療開始～退院(月) <sup>a</sup>	2.9±1.6	2.0±1.4	n.s.
フォローアップ期間(月) <sup>a</sup>	76.6±55.3	117.3±50.5	n.s.
最終CK (IU/L) <sup>a</sup>	75.0±29.0	157.7±160.1	n.s.
mRS 0または1	5/8	3/3	n.s.
mRS 6 (死亡)	2/8	0/3	n.s.
最終経口PSL (mg/月) <sup>a</sup>	6.0±3.7	2.1±3.4	n.s.
最終免疫抑制剤使用	2/7	0/3	n.s.
再入院有	0/8	1/3	n.s.

a. mean±SD

n.s.: not significant

表22. MSA陰性筋炎症例におけるELSの有無と臨床検査所見

	ELS(-) (n=130)	definiteまたは probableELS(+) (n=14)	P value
<b>臨床所見</b>			
診断年齢 <sup>a</sup>	58.9±14.2	51.2±16.8	n.s.
性別(男:女)	36:94	2:12	n.s.
初発症状から生検まで(月) <sup>a</sup>	19.3±41.9	5.5±3.4	n.s.
DM典型的皮疹	29/126 (23.0%)	3/14 (21.4%)	n.s.
間質性肺炎合併	41/122 (33.6%)	4/14 (28.6%)	n.s.
悪性疾患合併	19/118 (16.1%)	3/11 (27.3%)	n.s.
膠原病合併	13/128 (10.2%)	5/14 (35.7%)	n.s.
生検前免疫抑制治療有	25/126 (19.8%)	4/14 (28.6%)	n.s.
関節痛	38/82 (46.3%)	3/10 (30.0%)	n.s.
38℃以上の発熱	19/113 (16.8%)	0/14 (0.0%)	n.s.
針筋電図安静時電位	27/40 (67.5%)	11/12 (91.7%)	n.s.
<b>血液検査</b>			
CK (IU/L) <sup>a</sup>	1635.9±2315.6	1567.9±1440.3	n.s.
CRP (mg/dL) <sup>a</sup>	1.77±5.32	0.47±0.95	n.s.
血沈 (mm/h) <sup>a</sup>	41.0±30.5	39.9±37.5	n.s.
抗核抗体	78/117 (66.7%)	7/13	n.s.
IgG (mg/dL) <sup>a</sup>	1879.3±7373.1	2534.8±2108.4	n.s.
IgA (mg/dL) <sup>a</sup>	401.4±472.9	366.7±145.8	n.s.
IgM (mg/dL) <sup>a</sup>	169.0±162.9	133.9±52.0	n.s.
抗U1-RNP抗体	27/130 (20.8%)	2/14	n.s.
抗SS-A抗体	20/130 (15.4%)	4/14	n.s.
抗SS-B抗体	4/130 (3.1%)	0/14	n.s.
抗Ku抗体	10/130 (7.7%)	3/14	n.s.
抗Sm抗体	8/130 (6.2%)	0/14	n.s.
抗リボソーム抗体	4/130 (3.1%)	2/14	n.s.

a. mean±SD

n.s.: not significant

表23. MSA陰性RA合併筋炎症例におけるELSの有無と臨床検査所見

	ELS(-)(n=4)	definiteまたは probable ELS(+) (n=3)	P value
<b>臨床所見</b>			
診断年齢 <sup>a</sup>	60.8±5.4	63.3±13.1	n.s.
性別(男:女)	0:4	0:3	-
初発症状から生検まで(月) <sup>a</sup>	2.3±1.3	5.3±3.1	n.s.
DM典型的皮疹	0/4	1/3	n.s.
間質性肺炎合併	4/4	2/3	n.s.
悪性疾患合併	0/4	0/3	-
生検前免疫抑制治療有	4/4	1/3	n.s.
関節痛	3/3	2/3	n.s.
38℃以上の発熱	1/4	0/3	n.s.
針筋電図安静時電位	2/2	3/3	n.s.
<b>血液検査</b>			
CK (IU/L) <sup>a</sup>	3268.5±4309.2	1805.3±1434.6	n.s.
CRP (mg/dL) <sup>a</sup>	0.88±0.97	0.33±0.29	n.s.
血沈 (mm/h) <sup>a</sup>	35.8±17.9	54.4±38.5	n.s.
抗核抗体	2/4	1/3	n.s.
抗U1-RNP抗体	0/4	1/3	n.s.
抗SS-A抗体	1/4	2/3	n.s.
抗SS-B抗体	0/4	0/3	-
抗Ku抗体	1/4	0/3	n.s.
抗Sm抗体	0/4	0/3	-
抗リボゾーム抗体	0/4	1/3	n.s.

a. mean±SD

補遺. ELS保有筋炎症例の臨床像

症例	年齢	性別	ELS分類	MSA	MAAおよび他の自己抗体	Bohan & Peter分類	ENMC分類	ELSの部位	筋症状出現～生検(月)	治療前mRS	生検前免疫治療	スタチン服用	DM典型的皮疹	38℃以上の発熱	関節痛	レイノー症状	間質性肺炎
E-1	31	男	definite	Mi-2	-	definite DM	definite DM	e, p	1	2	-	-	+	+	+	ND	-
E-2	28	女	definite	Mi-2	リボゾーム	definite DM	definite DM	p	2	2	-	-	+	-	+	ND	-
E-3	69	男	definite	TIF1γ	-	probable DM	definite DM	f	3	2	-	-	+	ND	-	ND	-
E-4	79	女	definite	TIF1γ	-	probable DM	probable DM	e, p, f	2	3	-	-	+	-	-	ND	-
E-5	62	男	definite	EJ	UIRNP, Sm	definite PM	NSM	p	1	2	-	-	-	-	-	-	+
E-6	43	男	definite	EJ	-	definite DM	probable DM	f	4	1	-	-	+	-	+	ND	+
E-7	75	女	definite	Jo-1	リボゾーム	definite DM	probable DM	e, p	1	2	+	-	+	-	+	+	+
E-8	32	女	definite	Jo-1	-	definite DM	definite DM	e	2	2	-	ND	+	ND	ND	ND	-
E-9	58	男	definite	OJ	-	definite DM	probable DM	p	11	4	-	-	+	+	-	ND	+
E-10	22	女	definite	PL-7	UIRNP	definite DM	probable DM	e	3	2	-	-	+	+	+	ND	+
E-11	78	女	definite	HMGCR	-	definite PM	NSM	p	24	2	-	-	-	-	ND	ND	-
E-12	75	男	definite	HMGCR	-	definite PM	NSM	p	8	2	-	+	-	-	ND	-	-
E-13	77	女	definite	-	リボゾーム	definite PM	NSM	p	6	2	-	-	-	-	+	ND	-
E-14	62	女	definite	-	SS-A	definite PM	NSM	p	4	1	+	-	-	-	+	ND	+
E-15	36	女	definite	-	Ku	definite PM	NSM	e, p	120	2	-	-	-	-	ND	ND	-
E-16	65	女	definite	-	-	definite PM	NSM	f	2	3	+	-	-	-	ND	+	+
E-17	44	女	definite	-	- <sup>e</sup>	possible PM	NSM	p, f	2	1	-	-	-	-	-	-	-
E-18	32	男	definite	-	-	definite PM	NSM	e, p	2	2	-	-	-	-	-	-	-
E-19	56	女	definite	-	リボゾーム	definite PM	NSM	f	2	2	-	-	-	-	-	+	-
E-20	51	女	definite	-	UIRNP, U2RNP, SS-A	definite DM	probable DM	e	120	2	-	-	+	-	-	-	+
E-21	78	女	definite	-	Ku	definite PM	NSM	e	8	3	-	+	-	-	-	+	-
E-22	19	女	probable	Mi-2	-	definite DM	probable DM	p	1	2	-	-	+	-	+	ND	-
E-23	44	女	probable	MDA5	-	definite DM	probable DM	p	1	2	+	-	+	+	+	ND	+
E-24	34	女	probable	-	SS-A, Ku <sup>c</sup>	definite PM	NSM	p	3	2	-	-	-	-	-	ND	-
E-25	40	男	probable	-	-	definite PM	possible DM sine dermatitis	p	3	1	+	-	-	-	ND	ND	-
E-26	25	女	probable	-	UIRNP, SS-A	definite PM	probable PM	e, p	6 <sup>f</sup>	1	-	-	-	-	+	+	+
E-27	65	女	probable	- <sup>a</sup>	-	definite DM	definite DM	p	2	2	+	-	+	-	-	-	-
E-28	52	女	probable	- <sup>b</sup>	-	probable DM	definite DM	p	3	2	-	-	+	-	-	-	-
E-29	29	女	possible	Mi-2	リボゾーム	definite DM	definite DM	p	3	3	-	-	+	+	-	-	-
E-30	57	女	possible	Mi-2	-	definite DM	definite DM	p	1	3	-	-	+	-	-	ND	-
E-31	55	女	possible	TIF1γ	-	definite DM	probable DM	p	1	2	-	ND	+	-	+	-	-
E-32	55	女	possible	MJ/NXP-2	-	definite PM	possible DM sine dermatitis	p	2	3	-	ND	-	-	ND	ND	-
E-33	50	女	possible	Jo-1	-	probable PM	NSM	p	0.5	3	+	-	-	+	+	+	+
E-34	44	女	possible	Jo-1	-	probable DM	probable DM <sup>d</sup>	e, p	5 <sup>e</sup>	2	-	-	+	-	+	+	+
E-35	58	女	possible	EJ	SS-B	definite PM	NSM	e	2	1	+	-	-	+	-	ND	+
E-36	47	女	possible	EJ	-	possible PM	NSM <sup>e</sup>	p	6 <sup>b</sup>	1	+	-	-	+	-	+	+
E-37	60	女	possible	-	Ku	definite PM	definite PM	e	16 <sup>i</sup>	2	-	-	-	-	+	-	+
E-38	62	男	possible	-	リボゾーム	definite DM	probable DM	p	6	3	-	-	+	-	+	ND	-
E-39	56	女	possible	-	UIRNP, SS-A	definite PM	NSM	p	2	2	+	-	-	-	+	+	-
E-40	46	女	possible	-	-	possible PM	NSM	p	4	3	-	-	-	+	+	ND	ND
E-41	47	女	possible	-	-	definite PM	NSM	p	2	3	-	-	-	+	ND	+	-
E-42	30	女	possible	-	-	definite PM	NSM	p	4	2	+	-	-	-	+	+	-
E-43	67	女	possible	-	-	definite PM	NSM	e	21	2	-	+	-	-	ND	ND	-
E-44	80	女	possible	-	-	definite DM	probable DM	p	1	2	-	-	+	-	-	ND	+

a. 研究室タンパク免疫沈降では抗TIF1γ抗体陽性

b. 検体送付元情報では抗TIF1γ抗体陽性

c. 検体送付元情報ではミトコンドリアM2抗体陽性

d. 筋力低下ないため、probable DMとしては不全型

e. 筋力低下、CK高値がないためNSMとしては不全型

f. 関節痛開始し、その後筋力低下が出現

g. 関節炎が出現したが筋力低下なし

h. 咳嗽が出現したが筋力低下なし

i. 筋力低下を伴わない高CK血症が出現

j. 生検筋では認めなかったが、腸腰筋では認めた

ce : centromere, e : endomyosium, f : fascia, FMF : familial mediterranean fever, 家族性地中海熱, ho : homogeneous, JIA : juvenile idiopathic arthritis, ND : no data, NE : not examined, nu : nucleolar, p : perimysium, sp : speckled.

補遺 (続き)

症例	CK (IU/L)	CRP (mg/dL)	血沈 (mm/h)	抗核抗体	抗細胞質抗体	リウマチ因子	IgG (mg/dL)	IgA (mg/dL)	IgM (mg/dL)	安静時電位	膠原病	悪性疾患 (診断時期)	その他併症・既往症
E-1	2548	<0.3	2	x320 (Ho,Sp)	-	ND	1024	155	41	+	-	-	HBVキャリア
E-2	9484	<0.1	8	x1280 (Sp)	-	-	1515	311	53	+	-	-	-
E-3	589	3.5	52	ND	ND	-	ND	ND	ND	NE	-	胃癌 (同時)	-
E-4	82	2.34	82	x320 (Sp)	-	+	1540	ND	ND	+	-	-	尋常性白斑 (40代)
E-5	2882	2.2	69	x40 (Ho)	-	+	3504	213	169	+	-	腎細胞癌 (3カ月前)	甲状腺線中毒症
E-6	1318	0.58	47	-	+	+	1912	ND	ND	+	-	-	-
E-7	1693	0.64	59	-	+	-	1745	287	102	+	-	-	-
E-8	4265	0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	+	-	ND	-
E-9	434	1.35	34	x40 (Nu)	+	-	1033	200	40	+	-	-	好酸球性肺炎
E-10	8021	3.1	84	-	-	-	3282	198	100	+	-	-	-
E-11	4129	1.2	62	x80 (Ho,Sp)	-	+	ND	ND	ND	+	RA	卵巣癌 (1カ月前)	-
E-12	10990	0.36	ND	-	-	-	1679	250	175	+	-	-	橋本病
E-13	249	0.5	117	-	+	+	7200	350	164	+	RA	-	Basedow病
E-14	2092	<0.1	ND	-	-	-	ND	ND	ND	+	RA, SjS	-	-
E-15	1365	0.0	16	-	-	ND	ND	ND	ND	ND	-	-	気管支喘息
E-16	447	0.06	98	x1280	-	+	3779	516	214	+	SSc, SjS	中咽頭癌 (1年9カ月前)	-
E-17	28	3.44	81	-	-	-	ND	ND	ND	-	-	-	FMF (MEFVヘテロ変異), PBC
E-18	3642	0.1	17	-	-	-	1593	552	122	+	-	悪性リンパ腫 (3年7カ月後)	川崎病 (小児)
E-19	1644	0.04	10	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	SSc	ND	-
E-20	3075	0.5	40	x5120 (Sp)	-	+	1842	ND	116	+	RA	-	橋本病, JIA (小児)
E-21	1753	0.04	4	x2560 (Sp)	-	-	1640	120	110	+	-	-	-
E-22	11947	1.3	14	x1280 (Sp)	-	ND	ND	ND	ND	+	-	-	-
E-23	237	0.17	29	x160 (Sp)	-	+	2012	284	183	+	SjS	-	-
E-24	4332	<0.2	22	x5120 (Sp, Nu)	-	-	2640	363	165	+	-	-	-
E-25	273	0.33	8	-	-	-	1033	211	103	+	-	-	-
E-26	2738	0.22	17	x2560 (Sp)	-	+	ND	ND	ND	+	-	-	-
E-27	173	0.29	63	x40 (Sp)	-	+	974	ND	ND	+	-	胸腺癌 (同時)	-
E-28	139	0.06	26	x40 (Sp, Ho)	-	-	1217	208	53	+	-	ND	-
E-29	9335	0.4	21	x2560 (Sp)	-	-	1372	169	121	+	-	-	-
E-30	1682	<0.2	14	x1280 (Sp, Ho)	-	-	1295	106	94	+	-	-	-
E-31	1216	0.3	34	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-	-	卵巣癌 (同時)	-
E-32	1181	ND	ND	x40	-	+	ND	ND	ND	ND	-	肺腺癌 (同時)	-
E-33	3712	1.49	ND	x160 (Sp)	-	ND	1736	ND	ND	NE	-	ND	-
E-34	193	0.03	17	x80	+	ND	ND	ND	ND	+	-	-	-
E-35	939	2.54	59	x80	-	ND	2976	381	158	ND	SjS, SSc	悪性リンパ腫 (3カ月後)	-
E-36	109	12.8	30	x40 (Sp)	+	-	1590	271	154	+	-	-	-
E-37	609	<0.3	9	x2561 (Sp, Nu)	-	+	1709	329	172	+	SSc	-	-
E-38	330	0.25	75	x320 (Ce)	-	+	1521	289	228	-	SLE	-	-
E-39	740	0.34	ND	x2560 (Sp)	-	ND	2320	212	246	+	-	-	-
E-40	29	3.95	74	-	-	-	1927	166	165	ND	-	ND	ND
E-41	644	0.05	14	x40 (Nu)	-	-	1271	151	113	+	SSc	-	-
E-42	271	<0.04	7/h	x5120 (Sp)	-	±	2190	208	140	+	SLE	-	-
E-43	1093	0.27	72	-	-	ND	1518	288	176	+	-	-	期外収縮性不整脈 (心室性)
E-44	388	0.05	42	x80 (Sp, Ho)	-	-	ND	ND	ND	+	-	-	-



## 【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 戸田達史先生に深謝いたします。

本研究について、終始懇切なるご指導とご鞭撻を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 准教授 清水潤先生に深謝いたします。

筋炎自己抗体の測定を RNA 免疫沈降法, タンパク免疫沈降法によって行って下さいました京都大学医学部 免疫・膠原病内科 教授 三森経世先生に感謝いたします。

抗 SAE 抗体, 抗 MJ/NXP-2 抗体の測定を ELISA によって行って下さいました名古屋大学医学部 皮膚科 准教授 室慶直先生に感謝いたします。

研究において様々なご助言を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 助教 久保田暁先生に感謝いたします。

病理標本作製および抗体測定に関してご助力下さいました東京大学医学部神経内科第3研究室 実験助手 鷺島通子様, 時村直子様, 西澤雅子様, 荻原ゆき様に感謝いたします。

筋生検後の臨床情報をご提供下さいました下記の先生方に感謝いたします。

獨協医科大学リウマチ・膠原病内科 倉沢和宏先生

昭和大学リウマチ・膠原病内科 三輪裕介先生

杏林大学神経内科 千葉厚郎先生, 徳重真一先生

東京通信病院神経内科 椎尾康先生

防衛医科大学校神経内科 海田賢一先生, 角谷真人先生

帝京大学神経内科 畑中裕己先生, 北國圭一先生

福島県立医科大学神経内科 榎本雪先生, 吉田健二先生

三井記念病院神経内科 櫻井靖久先生

虎の門病院神経内科 上坂義和先生, 大崎雅央先生

最後に、筋生検検体と血清検体の解析の機会をご提供頂きました患者の皆様に心から感謝いたします。