

博 士 論 文

血清学的非活動性皮膚筋炎の  
臨床および筋病理組織学的検討

平 賢一郎

血清学的非活動性皮膚筋炎の  
臨床および筋病理組織学的検討

東京大学大学院医学系研究科医学博士過程  
脳神経医学専攻

指導教員 戸田 達史 教授

申請者 平 賢一郎

## 【要旨】

皮膚筋炎（DM）では古典的筋症状である血清 CK 上昇や筋力低下を欠く群が有る。本論文では、血清 CK 正常で筋力低下を示す群を血清学的非活動性皮膚筋炎（SIDM）と呼び、臨床的および病理学解析を行った。連続筋生検症例において、SIDM は DM の 17%を占めた。SIDM は無筋症性皮膚筋炎（ADM）と同等の血清 CK 値、古典的皮膚筋炎（cDM）と同等の筋力低下を示した。血清自己抗体の解析では、抗 MDA5 抗体（53%）と抗 TIF1- $\gamma$ 抗体（23%）が大半を占め、cDM の多様な血清自己抗体プロファイルと異なっていた。SIDM は抗 MDA5 抗体と抗 TIF1- $\gamma$ 抗体で特徴づけられる疾患群であることを明らかにした。

## 目次

【要旨】 .....	2
【略語】 .....	5
【序文】 .....	7
1 筋疾患と血清クレアチンキナーゼ .....	7
2 皮膚筋炎 .....	8
3 皮膚筋炎の診断基準と血清 CK、筋力低下 .....	12
4 血清 CK 正常の皮膚筋炎 .....	16
5 血清 CK 正常の皮膚筋炎と血清自己抗体について .....	18
6 血清 CK 正常の皮膚筋炎の筋病理像について .....	20
7 血清学的非活動性皮膚筋炎について .....	20
8 本検討の動機および本論文の構成 .....	21
【本文】 .....	23
背景 .....	23
目的 .....	24
方法 .....	24
1 対象 .....	24
2 倫理面 .....	27
3 臨床情報の調査 .....	27
4 筋凍結切片作成法および染色法 .....	28
5 筋病理組織評価 .....	29
6 電子顕微鏡 .....	30
7 血清自己抗体の検討 .....	30
8 統計解析 .....	31
結果 .....	32
1 連続筋生検症例の分類について .....	32
2 SIDM の臨床的特徴 .....	32
3 SIDM の血清自己抗体プロファイル .....	33
4 抗 MDA5 抗体陽性 SIDM と抗 TIF1- $\gamma$ 抗体陽性 SIDM との比較 .....	34
5 抗 MDA5 抗体陽性 SIDM と抗 MDA5 抗体陽性 ADM と cDM との比較 .....	35
6 抗 TIF1- $\gamma$ 抗体陽性 SIDM と抗 TIF1- $\gamma$ 抗体陽性 cDM との比較 .....	36

考察 .....	37
結論 .....	47
<b>【図表】</b> .....	48
<b>【参考文献】</b> .....	73
<b>【謝辞】</b> .....	85

**【略語】**

ADM = amyopathic dermatomyositis、無筋症性皮膚筋炎

ARS = aminoacyl transfer RNA synthetase

CADM = clinically amyopathic dermatomyositis、臨床的無筋症性皮膚筋炎

cDM = classical dermatomyositis、古典的皮膚筋炎

CK = creatine kinase、クレアチンキナーゼ

DM = dermatomyositis、皮膚筋炎

ENMC = European Neuromuscular Center

EULAR/ACR = European League Against Rheumatism/American College of  
Rheumatology

H & E = Hematoxylin-Eosin

HDM = hypomyopathic dermatomyositis、低筋症性皮膚筋炎

IMACS = International Myositis Assessment and Clinical Studies Group

IMCCP = International Myositis Classification Criteria Project

MAC = membrane attack complex

MDA5 = melanoma differentiation-associated gene 5

MHC = major histocompatibility complex

MMT = manual muscle testing、徒手筋力テスト

MRC = Medical Research Council

MxA = myxovirus resistance protein A、ミクソウイルス抵抗蛋白質 A

NADH-TR = NADH-tetrazolium reductase

NSE = non-specific esterase

NXP2 = nuclear matrix protein 2

PFA = perifascicular atrophy、筋束周辺部萎縮

PRMDM = premyopathic dermatomyositis、前筋症性皮膚筋炎

SAE = small ubiquitin-like modifier activating enzyme

SIDM = serologically inactive dermatomyositis、血清学的非活動性皮膚筋炎

TIF1- $\gamma$  = transcriptional intermediary factor 1  $\gamma$

TRP = tubuloreticular profile、小管状封入体

## 【序文】

### 1 筋疾患と血清クレアチンキナーゼ

1959年に Okinaka らにより血清クレアチンキナーゼ (creatinase、CK) が筋疾患において最も優れたマーカーであることが明らかとなり<sup>1</sup>、以来血清 CK は筋疾患のスクリーニング検査として広く用いられている。CK は二つのサブユニットからなる二量体の蛋白質であり、このサブユニットには B:脳型、M:筋型の2種類があるため、この組み合わせによって3種類のCK (MM、BB、MB) がアイソザイムとして存在し、骨格筋ではMM型が産生される<sup>2</sup>。筋変性や筋細胞膜が破壊されると血清CKなどの筋酵素は血中へ放出され、血清CKの上昇として検出される<sup>3</sup>。しかし、筋疾患であっても血清CKが必ずしも上昇するわけではない。例として、孤発性成人発症型ネマリンミオパチー<sup>4</sup>やステロイドミオパチー<sup>5</sup>のような筋疾患では筋力低下があるにも関わらず血清CKが正常または低下を示しうる。また、小児および成人皮膚筋炎、膠原病合併筋炎などの炎症性筋疾患でも、血清CKが上昇せずに筋力低下を示す症例が知られている<sup>3</sup>。すなわち、現在広く行われている血清CKによる筋疾患のスクリーニング検



査では、一部の筋疾患は見逃される恐れがある。血清 CK が正常あるいは低下する筋疾患の詳細な病態機序は明らかでない。

血清 CK と筋力低下との関連を検討するためには、なるべく背景が同じ疾患群の中において検討する必要があると考えた。そこで我々は、保有するサンプルのうち、症例数が多くかつ多様な臨床像を呈する皮膚筋炎を対象に選び検討することにした。

## 2 皮膚筋炎

皮膚筋炎は特発性炎症性筋疾患に含まれる病態で、小児と成人の両方でみられ、初期症状として典型的皮疹や筋力低下を呈する<sup>3,6</sup>。原因は不明で、炎症性筋疾患の中でも頻度の高い疾患であり<sup>3,6</sup>、ヨーロッパ多施設共同研究では31% (=949/3067) を占め最多である<sup>7</sup>。厚生労働省の難病指定に含まれる。皮疹には、上眼瞼に浮腫を伴った赤紫色調のヘリオトロープ皮疹、手指関節背側の表面ががさがさとして盛り上がった紅斑としてゴットロン疹、肘関節や膝関節外側のがさがさした紅斑としてゴットロン徴候、首から胸にかけての紅斑はV徴候、肩から上背部にかけての紅斑はショール徴候が典型的皮疹として知られ、その他でも顔面には紅斑や紫色の落屑を伴う皮疹を頬部、鼻梁、鼻唇溝などに

も認める<sup>3,6</sup>。そのほかの筋外症状として、間質性肺炎と悪性腫瘍の合併が知られ、生命予後を左右するため全身検索を必要とする<sup>3,6</sup>。

歴史的には、1863年のWagner<sup>8</sup>、1887年のJackson<sup>9</sup>の報告に始まり、1887年にUnverrichtらが1例目の剖検報告をした<sup>10</sup>。その文献に詳細な経過が記載されており、29歳男性の石工師で、急性経過で四肢近位優位の筋力低下と筋痛を認め、1週間後に顔面と四肢の浮腫、それから発熱、顔面浮腫を伴いながら青紫色調をした眼瞼周囲の皮疹を認め、それから数日後にはさらに嚥下障害や呼吸苦を伴い、全経過数週間にて呼吸不全で死亡した。1891年、さらに2例目をUnverrichtが報告し、初めてDermatomyositis (DM) と命名した<sup>11</sup>。筋炎は稀な病態であり、系統立った包括的検討は長い間なされなかった。しかし、1975年にBohanとPeterが国際的な診断基準を発表し<sup>12</sup>、現在にかけても広く用いられている。この基準は非常に簡素化されており、典型的皮疹の有無で皮膚筋炎を疑うことができる。一方で、基準項目にある血清CK上昇は筋炎特異的な検査結果ではない点や、血清CKは上昇していれば活動性を強く反映している一方で、筋炎の活動期でも血清CKは正常値を示すことは問題点として知られていた<sup>13,14</sup>。

1975年以降、様々な炎症性筋疾患の診断基準が提唱されている。現在、筋炎の診療は、神経内科、膠原病科、そして皮膚科など複数の診療科が携わるゆえ、それぞれが中心となって作成された基準が存在する<sup>15-17</sup>。MRIをはじめとする画像検査、針筋電図所見や筋病理所見など、そして血清自己抗体（筋炎特異抗体）など様々な項目が設けられている。近年の知見では、筋炎特異抗体と臨床および筋病理学的所見とで強い関係性があることが明らかになった<sup>18,19</sup>。病態機序における血清自己抗体の正確な役割は明らかでないが、血清自己抗体により分類するような診断基準の改訂も提唱されている<sup>20</sup>。

近年、皮膚筋炎の70%以上は筋炎特異抗体が陽性となることが知られる<sup>21,22</sup>。古典的には、抗 Jo-1 抗体が皮膚筋炎で陽性になることは知られていた<sup>6</sup>。特に皮膚筋炎に特異的に出現する抗体として、抗 TIF1- $\gamma$ 抗体 (transcriptional intermediary factor 1  $\gamma$ )、抗 MDA5 抗体 (melanoma differentiation associated gene 5)、抗 Mi-2 抗体がよく知られ<sup>21</sup>、2016年10月よりそれら3抗体が本邦では保険収載検査となった。そのほか、成人例では抗 SAE 抗体 (small ubiquitin-like modifier activating enzyme)、抗 NXP2 抗体 (nuclear matrix protein 2) が稀に陽性となることでも知られる<sup>21,23-25</sup>。これら以外にも様々な血清自己抗体の研究が現在進行中であり、

血清自己抗体とその臨床的特徴についてまとめた（表 1）。皮膚筋炎の亜型として、古典的特徴である筋症状に乏しい臨床的無筋症性皮膚筋炎（clinically amyopathic dermatomyositis、CADM）が報告される<sup>15</sup>など、皮膚筋炎の臨床像の広がりも知られるようになってきている。臨床的無筋症性皮膚筋炎（CADM）では、抗 MDA5 抗体が高頻度に陽性になることが知られ<sup>26</sup>、また抗 TIF1- $\gamma$ 抗体<sup>27</sup>、そして稀に抗 Jo-1 抗体<sup>28</sup>や抗 SAE 抗体<sup>21</sup>などの抗体も陽性になることが知られている。

筋病理像の特徴として、古典的には筋束周辺部で 2 から 10 層にわたり筋線維の変性・萎縮を示すような筋束周辺部萎縮（perifascicular atrophy、PFA）や、筋内鞘小血管への補体（complement membrane attack complex、MAC）沈着が知られており、液性免疫が関与した補体活性化による血管障害説が考えられている<sup>29</sup>。古典的病理像を呈する血清自己抗体として抗 TIF1- $\gamma$ 抗体が知られている<sup>30</sup>。その他、皮膚筋炎では I 型インターフェロンが病態に重要な役割をしていることが知られており<sup>6</sup>、I 型インターフェロンによって誘導される蛋白質の一種であるミクソウイルス抵抗蛋白質 A（myxovirus resistance protein A、MxA）が筋束周辺部の筋線維だけではなく筋組織全体でも強く染色される<sup>31,32</sup>。

### 3 皮膚筋炎の診断基準と血清 CK、筋力低下

皮膚筋炎における筋症状の評価においては、血清 CK 上昇と筋力低下が非常に重要であるが、今までの基準の中に両項目がどのように組み込まれているのかを以下に検討した。2018 年現在にかけて、様々な皮膚筋炎の診断基準が存在する。電気生理的検査と筋病理所見を含めた Bohan と Peter の基準<sup>12</sup>が先立ち、皮膚科医 Sontheimer が提唱した基準<sup>15</sup>（2006 年）、本邦の厚生省研究班による皮膚筋炎・多発筋炎の改訂診断基準（2015 年）、筋病理的立場の 119th European Neuromuscular Center（ENMC、2004 年）の国際ワークショップの基準<sup>16</sup>、膠原病科が中心となった European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology（EULAR/ACR、2017 年）の基準<sup>17</sup>を対象とした。

まず、古典的である Bohan と Peter の診断基準・分類<sup>12</sup>（表 2）であるが、臨床項目に加えて診断項目として、典型的皮疹（特にヘリオトロープ疹、ゴットロン徴候）を必須とし、(1) 進行性の四肢近位筋、頸部屈筋の両側性の筋力低下、(2) 筋病理像で筋線維の壊死、貪食、再生、萎縮、大小不同および炎症細胞浸潤の存在、(3) 血清 CK などの筋原性酵素の上昇、(4) 針筋電図所見で筋原性変化（安静時の fibrillation、随意収縮時の低振幅、short duration、多相性波形）、

とされる。これら4項目陽性であれば「確実な皮膚筋炎」となるが、3項目陽性で「皮膚筋炎と考えられるもの」と分類され、必ずしも血清CK上昇または筋力低下が必要とはされない。ただし、両項目陰性であればその限りではない。

次に、Sontheimerが提唱した、臨床的に血清CK値と筋力低下が分類基準に大きく反映された臨床的無筋症性皮膚筋炎(CADM)の分類<sup>15</sup>について示す(表3)。まず、無筋症性皮膚筋炎(amyopathic dermatomyositis、ADM)は、典型的皮疹を有し6ヶ月以上血清CK上昇と筋力低下を伴わない例、低筋症性皮膚筋炎(hypomyopathic dermatomyositis、HDM)は6ヶ月以上臨床的に明らかな筋力低下を示さないが、血清CK上昇、筋電図所見、MRIなどで異常所見を認める例、これら2疾患群を併せて臨床的無筋症性皮膚筋炎(CADM)と定義した。ただし、この6ヶ月という期間の根拠は記されていない。また、皮疹出現から6ヶ月以内の症例は前筋症性皮膚筋炎(premyopathic dermatomyositis、PRMDM)とも呼ばれる。この基準は皮膚筋炎の臨床分類を細分化し、臨床像の広がりを示した点が画期的であった。

そして、本邦においては、1992年の厚生省研究班による皮膚筋炎・多発筋炎の改訂診断基準において、前述のBohanとPeterの基準に加え、血清学的検査

所見（CRP 上昇、血沈亢進、抗 Jo-1 抗体陽性など）や臨床症状（発熱、筋痛、関節症状）が診断項目に挙げられた。2015 年に、先の厚生省研究班による皮膚筋炎・多発筋炎の診断基準が再改訂され、無筋症性皮膚筋炎が加えられた（表 4）。無筋症性皮膚筋炎は典型的皮疹を認めるが筋症状を呈さず、皮膚病理学的所見が皮膚筋炎に合致するものと定義されている。この基準では、典型的皮疹（ヘリオトロープ疹、ゴットロン丘疹、ゴットロン徴候のうち 1 項目以上）を必須とし、残りの臨床および病理基準 8 項目のうち 4 項目以上を満たすものを「皮膚筋炎」としている。つまり、厚生省研究班による皮膚筋炎・多発筋炎の診断基準でも必ずしも血清 CK 上昇または筋力低下が必要とはされない。

さらに、我々神経内科医が頻用する 2004 年の 119th ENMC の基準<sup>16</sup>では、筋力低下を臨床的選択基準とするが、血清 CK 上昇は必須項目として挙げられていない（表 5）。つまり、典型的皮疹を有し亜急性の四肢近位筋優位の筋力低下を示す症例において、筋病理像で PFA を認める症例を「確実例（definite DM）」とし、筋病理像で PFA がない場合でも、特徴的な筋病理所見（筋内鞘小血管における MAC 沈着、血管密度の減少、筋束周辺部を含む非壊死筋線維膜の major histocompatibility complex class I（MHC-I）染色性亢進、さらに電子顕微鏡観察に

において血管内皮細胞の tubuloreticular profile:TRP 所見)、または血清 CK 上昇、または針筋電図所見を満たせば「ほぼ確実例 (probable DM)」と診断される (表 6)。

また、無筋症性皮膚筋炎 (ADM) も定義されているが、血清 CK 正常かつ他覚的筋力低下も認めず、そのほか筋病理および皮膚生検からも皮膚筋炎を示唆する所見を認めないとされる。

最後に、EULAR/ACR の分類基準が新たに提唱され、International Myositis Assessment and Clinical Studies Group (IMACS) が主になり筋炎の新しい診断基準 International Myositis Classification Criteria Project (IMCCP) 発表された (表 7)。

筋病理診断 (生検) の有無に分けて、各診断項目のスコア化を行い、既報告の診断基準と感度特異度を照らし合わせた<sup>17)</sup>。この基準でも、典型的皮疹があり、各診断項目の合計スコアを満たせば「皮膚筋炎 (DM)」と分類され、血清 CK 上昇または筋力低下が必ずしも必要とはされない。

以上の各診断基準を総括すると、皮膚筋炎の臨床診断において、血清 CK 上昇または筋力低下は必須項目ではなく、これらを認めない症例も皮膚筋炎として分類可能である。



#### 4 血清 CK 正常の皮膚筋炎

1975年に Krain ら<sup>33</sup>が血清 CK 正常の皮膚筋炎の存在を指摘し、1975年に Devere と Bradley<sup>13</sup>が炎症性筋疾患 118 例中に血清 CK 正常例が 36%を占めることを示した。1977年には Bohan と Peter は筋炎の 4.3% (=7/153) は血清 CK 正常であることを報告し、その中に筋力低下を示すような臨床的解離を示す症例について指摘している<sup>14</sup>。1986年に Fudman らが 38 例の皮膚筋炎において、7 例においては他覚的な筋力低下を有するが血清 CK は正常であったと報告した<sup>34</sup>。さらにその 7 例は間質性肺炎や悪性腫瘍合併しており、予後不良と記している<sup>34</sup>。これらの報告により、筋力低下を呈する活動期の皮膚筋炎にも関わらず、血清 CK が正常である症例が知られるようになった<sup>3</sup>。

血清 CK 上昇や筋力低下を呈さない皮膚筋炎はその性質上、皮膚科からの報告が中心である。1991年に Euwer らが血清 CK 正常の皮膚筋炎 6 例について報告し、皮疹出現後の少なくとも 2 年間の期間において臨床的にも検査所見上も筋症状が示唆されない症例について検討している<sup>35</sup>。これらの症例では悪性腫瘍の出現が見られず経過良好であったとしている。また、2002年に el-Azhary<sup>36</sup>らは、皮膚筋炎 746 例のうち古典的特徴である筋症状を欠く 37 例について 3 つ

の群に分類した（表 8）。第 1 群は自覚的筋力低下もなく血清 CK も正常である群（27/37 例）、第 2 群は自覚的筋力低下を認めないが血清 CK 値など検査異常所見を認める群（5/37 例）、第 3 群は自覚的筋力低下を認めるが血清 CK 値など検査所見が正常である群（5/37 例）である。とくに第 3 群については、1～7 年の経過観察中に血清 CK 上昇はないとし、稀な群と報告した。2002 年に皮膚科医 Sontheimer<sup>37</sup> らが血清 CK 正常例の中で、筋力低下がない例を臨床的無筋症性皮膚筋炎（CADM）としての位置づけを提唱した。2006 年に Gerami<sup>15</sup> らが 19 カ国 291 例の症例報告を元に、総括的レビューを記した。その中で、臨床的無筋症性皮膚筋炎（CADM）を定義し、無筋症性皮膚筋炎（ADM）および低筋症性皮膚筋炎（HDM）は典型的皮疹が出現後 6 ヶ月以上の経過中に筋症状の無い例と定義した。臨床的無筋症性皮膚筋炎（CADM）の頻度としては、皮膚筋炎の 20%と報告されている<sup>6,28</sup>。また唯一の集団ベース研究では、皮膚筋炎の 20%（6/29 例）が臨床的無筋症性皮膚筋炎（CADM）と分類されたが、少数例での検討である<sup>38</sup>。しかし、医療機関や診療科による選択バイアスが生じるので、正確な評価とは必ずしも言えない。

上記の通り、血清 CK 正常の皮膚筋炎では、筋力低下を伴わない無筋症性皮膚筋炎（ADM）の検討は多くなされている一方で、筋力低下を伴う皮膚筋炎の報告は散見するが詳細な検討はなされていない。

## 5 血清 CK 正常の皮膚筋炎と血清自己抗体について

血清 CK 正常の皮膚筋炎における血清自己抗体についての包括的な検討はないが、臨床的無筋症性皮膚筋炎（CADM）において様々な報告がある<sup>28</sup>。無筋症性皮膚筋炎（ADM）では抗 MDA5 抗体や抗 TIF1- $\gamma$ 抗体が検出されることはよく知られている<sup>28</sup>。臨床的無筋症性皮膚筋炎（CADM）では 13～65%で抗 MDA5 抗体が陽性となり<sup>21,28,39</sup>、また抗 TIF1- $\gamma$ 抗体も 10%で陽性となる<sup>27</sup>。抗 ARS 抗体（aminoacyl transfer RNA synthetase）の報告も稀にあり、臨床的無筋症性皮膚筋炎（CADM）の 8%で抗 Jo-1 抗体が陽性である<sup>40</sup>。さらに抗 SAE 抗体も稀に無筋症性皮膚筋炎（ADM）で陽性となる<sup>21</sup>。抗 Mi-2 抗体は、成人皮膚筋炎の 2～45%で陽性となるが、古典的皮膚筋炎の臨床像を取ることが多く、臨床的無筋症性皮膚筋炎（CADM）での報告はない<sup>21</sup>。

抗 TIF1- $\gamma$  抗体は、成人皮膚筋炎の 7～31%で陽性となる<sup>21</sup>。特に悪性腫瘍関連筋炎において高頻度に陽性となる抗体である<sup>30,41</sup>。血清 CK 値は様々な値を呈

しうり、血清 CK が正常であった例も報告されている<sup>27</sup>。筋病理学的には PFA や筋内鞘小血管への MAC 沈着など古典的皮膚筋炎の病理像を呈する<sup>30</sup>。一方で、抗 TIF1- $\gamma$  抗体は小児皮膚筋炎の 20~30%でも陽性とされるが、小児では悪性腫瘍を合併せず<sup>42</sup>、血清 CK は比較的低値を示し長い経過を取る<sup>43</sup>。

抗 MDA5 抗体は成人皮膚筋炎例の 10~48%で陽性であり<sup>21</sup>、しばしば臨床的無筋症性皮膚筋炎 (CADM) の臨床像を取ることがよく知られている。140 kDa のタンパクと反応する抗体として発見され<sup>26</sup>、対応抗原が melanoma differentiation associated gene5: MDA5、別名 interferon induced with helicase C domain 1 と判明した<sup>44,45</sup>。MDA5 は細胞内でウイルス RNA (とくにピコルナウイルス) を認識し、シグナル伝達により I 型インターフェロン産生を誘導し<sup>46</sup>、自然免疫において重要な役割を担っている。抗 MDA5 抗体陽性皮膚筋炎では、致死的な急速進行性間質性肺炎と強く関連する<sup>45</sup> ことから、予後予測のマーカーとしても重要視されている。一方で、抗 MDA5 抗体陽性皮膚筋炎の臨床像については議論があり、血清 CK が正常であったのは抗 MDA5 抗体陽性 DM の 45%のみであったとする報告<sup>39</sup>、臨床的無筋症性皮膚筋炎 (CADM) の 13%のみが抗 MDA5 抗体陽性<sup>47</sup> など、同抗体陽性例の臨床的多様性が示唆されている。筋

病理学的には、筋炎を示唆する壊死および再生線維所見や炎症細胞集簇像などの所見に乏しいことでも知られる<sup>48</sup>。

## 6 血清 CK 正常の皮膚筋炎の筋病理像について

これまでに血清 CK 正常の皮膚筋炎の病理像についてはほとんど報告がない。2009 年、Nozaki ら<sup>49</sup>が血清 CK 正常筋炎（皮膚筋炎も含む）において、血清アルドラーゼ上昇を認める 12 例のうち 50%（6/12 例）で筋力低下を認め、血清 CK 正常筋炎の診断の補助として血清アルドラーゼ測定の有用性を示唆した。また筋病理学的には、筋束周辺部を中心とした非壊死筋線維膜上の MHC-I 染色性、筋周膜の炎症細胞集簇像を報告している。さらに、Casciola-Rosen ら<sup>50</sup>は、血清 CK 正常で血清アルドラーゼ上昇を呈する筋疾患の病態機序として、初期再生線維の障害の可能性を示唆した。2015 年、El-Dokla ら<sup>51</sup>も臨床的無筋症性皮膚筋炎例（CADM）で炎症性筋疾患を示唆する所見<sup>16</sup>である非壊死筋線維膜上の MHC-I 染色性を指摘した。

## 7 血清学的非活動性皮膚筋炎について

前述の通り、古典的には皮膚筋炎は典型的皮疹を初期より認め、血清 CK 上昇や筋力低下などの筋症状を呈する<sup>6</sup>。しかし、臨床像の広がり知られるよう

になり、無筋症性皮膚筋炎（ADM）など古典的特徴である筋症状を欠く皮膚筋炎の報告が相次いでいる<sup>15</sup>。筋炎の活動性のマーカーとして有用である血清CK<sup>6</sup>が正常にも関わらず進行性の筋力低下を呈する皮膚筋炎も報告されている<sup>3,6,16,34,36,49</sup>。このような症例の病態機序については議論の余地が残る。そこで我々は、この疾患群に着目し、血清学的非活動性皮膚筋炎（serologically inactive DM、SIDM）と呼ぶことにした。古典的皮膚筋炎（classical DM、cDM）、既報告の無筋症性皮膚筋炎（ADM）、低筋症性皮膚筋炎（HDM）と併せて、皮膚筋炎を血清CKおよび他覚的筋力低下の2つの要素で独立した4群に分類できると仮説を立てた（図1）。

## 8 本検討の動機および本論文の構成

血清CKと筋力低下が解離する血清学的非活動性皮膚筋炎（SIDM）について、明確な診断基準はなく、包括的検討もなされていない。定義上、血清学的非活動性皮膚筋炎（SIDM）は筋力低下がある点で無筋症性皮膚筋炎（ADM）とは異なり、血清CK正常という点で古典的皮膚筋炎（cDM）とは異なる。血清学的非活動性皮膚筋炎（SIDM）を無筋症性皮膚筋炎（ADM）や古典的皮膚筋炎（cDM）と比較することにより、血清CK値と筋力低下との関連を見出せると

考えた。また我々は、血清学的非活動性皮膚筋炎（SIDM）では血清 CK が正常であることで筋症状の有無の判断が臨床的に問題になることが多いことを認識していた。

これらの問題点を踏まえ、我々は血清学的非活動性皮膚筋炎（SIDM）に着目し、臨床および筋病理組織学的に解析を行った。

## 【本文】

### 背景

皮膚筋炎の古典的臨床的特徴として筋症状があり、進行性の四肢近位筋優位筋力低下、頸部屈筋の両側性の筋力低下、血清 CK などの筋原性酵素の上昇を呈する<sup>12</sup>。臨床的には、皮膚筋炎における筋症状の評価には採血（血清 CK）と徒手筋力テスト（manual muscle testing、MMT）が主に用いられている。しかし、典型的皮疹を呈するにも関わらず、血清 CK 上昇および筋力低下を伴わない皮膚筋炎が相次いで報告され、皮膚筋炎の臨床像の広がりが見られた<sup>28,52</sup>。血清 CK 上昇や筋力低下を欠く皮膚筋炎と、古典的皮膚筋炎を比較することにより、血清 CK 上昇や筋力低下の病態機序が明らかにできる可能性がある。また、血清 CK 上昇や筋力低下を欠く皮膚筋炎では針筋電図や筋生検といった侵襲的検査が忌避される恐れがあり、診断の遅れや誤診へつながる可能性が危惧される。

前述のように、進行性筋力低下を示しながら血清 CK が正常である皮膚筋炎を我々は血清学的非活動性皮膚筋炎（SIDM）と呼ぶこととした。過去の報告と併せ、皮膚筋炎は血清 CK と筋力低下により独立した 4 群に分類できると考えた

（図 1）。本検討で着目する SIDM は、今日にかけて臨床および筋病理組織学的



特徴の包括的な検討は行われていない。

## 目的

我々は連続筋生検症例における皮膚筋炎を検討対象として、血清 CK と他覚的筋力低下の二軸を基に、皮膚筋炎を 4 つの独立した群に分けられると仮説を立てた。そのうち、血清 CK 正常かつ他覚的筋力低下を認める SIDM の臨床像および筋病理組織像を解析する。さらに、SIDM を ADM や cDM と比較することにより、SIDM の疾患概念の理解を深めると同時に、皮膚筋炎における血清 CK 上昇や筋力低下の機序の基盤となる臨床および筋病理組織学的検討を行うことを目的とした。

## 方法

### 1 対象

本検討における症例の選択方法についてはフローチャートで示す（図 2）。

2000 年 5 月～2017 年 2 月の期間に、臨床的に典型的皮疹を呈し（以下、本検討の DM とする）筋生検を施行し、当科にて筋病理組織学的評価をおこなった 18 歳以上の連続 294 症例を選択し、後方視的横断研究を行った。典型的皮疹を呈した症例とは、ヘリオトロープ皮疹、首から前胸部の V 徴候、後頸部から肩に

かけてのショール徴候、ゴットロン丘疹、ゴットロン徴候（肘や膝関節）のうち、いずれかの皮疹を臨床情報として確認できる症例とした。本検討では、皮膚筋炎における臨床症状の選択基準として、2004年の119th ENMCの国際ワークショップで提唱された皮膚筋炎の診断基準<sup>16</sup>（表5,6）を基にした。同診断基準では血清CK上昇は臨床的選択基準に必須項目ではないことから、血清CK正常例も含めて患者選択を行った。また、同診断基準の無筋症性皮膚筋炎（ADM）の項を参照すると<sup>16</sup>、血清CK上昇や他覚的筋力低下は臨床的選択基準に含まれていないことから、他覚的筋力低下を認めない例も含めた。また、筋病理診断の結果は本検討の症例選択には含めなかった。つまり、皮膚筋炎を示唆する筋病理所見の有無に問わず、解析対象例として包括的に含めた。これら筋生検を施行した典型的皮疹を有するDM 294症例において、血清CK値や筋力低下などの治療前情報が不十分な症例17例、臨床診断時にすでに免疫抑制剤が投与されていた症例（再発型）6例を除き、初回診断のDM 271症例を対象とし検討することとした。

上記の対象皮膚筋炎症例につき、血清CK上昇と筋力低下の有無によって独立した4群へ分類できると仮説を立てた（図1）。

- 1) 古典的皮膚筋炎 cDM (血清 CK 上昇、筋力低下有り)
- 2) 血清学的非活動性皮膚筋炎 SIDM (血清 CK 正常、筋力低下有り)
- 3) 無筋症性皮膚筋炎 ADM (血清 CK 正常、筋力低下無し)
- 4) 低筋症性皮膚筋炎 HDM (血清 CK 上昇、筋力低下無し)

本検討での分類で用いた ADM、HDM の定義は、Sontheimer の臨床的無筋症性皮膚筋炎 (CADM) の基準<sup>15</sup> で用いられた定義とは異なる。Sontheimer の基準では、無筋症性皮膚筋炎 (ADM に相当) は典型的皮疹を有するが皮疹出現から 6 ヶ月以上に渡り血清 CK 上昇も筋力低下も伴わない例、低筋症性皮膚筋炎 (HDM に相当) は典型的皮疹を有し検査所見 (血清 CK、針筋電図、MRI) の異常を呈するが皮疹出現から 6 ヶ月以上に渡り筋力低下を伴わない例としており、皮疹出現から 6 ヶ月以上という観察期間を設けている。しかし、臨床的には予後不良の急性進行性間質性肺炎を合併しうる無筋症性皮膚筋炎 (ADM) を 6 ヶ月無治療で観察するという状況は現実的ではなく、また皮疹出現も他覚的に観察された時期として確実性が乏しいため、皮疹出現からの期間に関わらず暫定的に考えることもできるとされる<sup>53</sup>。本検討においても、6 ヶ月以上という観

察期間が臨床情報として必ずしも得られなかったため、本検討における ADM および HDM の定義では、観察期間を設けなかった。

血清 CK は、8 大学病院および 12 市中病院から受理した 271 症例について、各施設の血清 CK 基準値（表 9）に照らし合わせ、上昇の有無を判断した。

他覚的筋力低下について、神経内科医または筋力評価に習熟した主科担当医の診察所見を参照し、MMT で Medical Research Council（MRC）スケールで 4+ 以下となる障害を四肢で一カ所以上認める場合に筋力低下がある例と定義した。

## 2 倫理面

「組織を用いた疾患の病因の解明・治療法の開発に関する研究」、「各種自己免疫疾患に出現する血液中の自己抗体の解析」を行うことについて、包括的同意を患者本人より書面で得ており、研究計画は東京大学大学院医学研究系研究科医学部倫理委員会で承認を得ている。

## 3 臨床情報の調査

生検病理依頼時に送付された生検時サマリー、入院時サマリーおよび臨床チャートを参照し、後方視的に臨床情報採集を行った。罹病期間は、何らかの臨床症状の出現（筋力低下、皮疹、関節痛、筋痛、呼吸苦、嚥下困難感など）か

ら筋生検日までの期間とした。筋症状に関する血液検査データは、診断時治療前の血清 CK 値および血清アルドラーゼ値を調べた。複数回の検査が記載されている場合、治療前であれば生検直近値を選択した。筋力評価は、MRC スケールを用いて、筋力低下が「なし」= 四肢すべてで 5、「軽度」= 四肢の最障害部位で 4+以上、「中等度」= 四肢の再障害部位で 4-以上、「重度」= 四肢の再障害部位で 3+以下とした。本検討では、頸部屈筋および背筋の筋力については評価が行われている症例が十分でなかったため、評価に含めなかった。他の筋症状として、筋痛、嚥下障害の有無を確認した。合併症については、悪性腫瘍は既報告に従い<sup>30</sup>、筋炎診断時の前後 3 年以内に悪性腫瘍が同定された症例とした。間質性肺炎は既報告に従い<sup>26</sup>、胸部レントゲンおよび胸部 CT 検査から確認できる例とし、急速進行性間質性肺炎は呼吸症状出現から 1 ヶ月以内の画像上で増悪所見が確認できる例とした。筋炎以外の膠原病は、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、強皮症、混合性結合組織病を検索した。

#### 4 筋凍結切片作成法および染色法

検体処理・保管・染色法については既報告通りである<sup>30,54-56</sup>。すべての筋検体について、生検筋はまずコルク片にのせ、液体窒素で 1~2 分かけて十分に冷

却したイソペンタン内で急速に凍結後、 $-80^{\circ}\text{C}$ のディープフリーザーで凍結保存した。切片作成時に凍結ブロックよりクリオスタットにて  $10\ \mu\text{m}$  厚に薄切し、スライドガラス上へのせ、風乾燥後に染色を行った。

染色はルーチン組織化学染色として、Hematoxylin-Eosin (H & E) 染色、modified Gömöri trichrome 染色、NADH-Tetrazolium Reductase (NADH-TR) 染色、PAS 染色、non-specific esterase (NSE) 染色を行った。また、免疫染色として抗 HLA-ABC (MHC-I) 染色、抗 C5b-9 染色、抗 LCA 染色、抗 CD68 染色、抗 CD8 染色、抗 CD4 染色を行った。なお、免疫染色に際し使用した一次抗体を一覧に示す (表 10)。

## 5 筋病理組織評価

光学顕微鏡で観察を行った。表 11 に、各病理所見の評価方法及び半定量化基準について記載した。すべての評価は、共著者二人以上よりそれぞれ独立しておこなった。評価項目は、ルーチン組織化学染色において、壊死再生変性線維の有無および頻度、筋周膜について炎症細胞集簇の有無とその頻度、PFA の有無、筋線維細胞質内の特徴的な空胞変性<sup>30</sup>の有無を評価した。免疫組織化学

染色について、MHC-I の非壊死筋線維膜上へのびまん性染色性の有無、筋内鞘小血管へ C5b-9 の濃い染色性の有無、について評価し、判定した。

## 6 電子顕微鏡

電子顕微鏡的観察について、ブロック作成、切片作成、使用する電子顕微鏡については既報告の通りである<sup>57</sup>。小血管内皮細胞への小管状封入体 (TRP) について、筋内鞘諸血管を 40,000 倍まで拡大し、合計 30 本以上観察し、1 カ所でも所見をみとめた場合に陽性と判断した。

## 7 血清自己抗体の検討

過去に血清 CK 正常筋炎において抗 MDA 抗体と抗 TIF1- $\gamma$ 抗体が陽性であったとする報告が散見された<sup>27,28</sup>ため、この 2 抗体を測定することとした。既報告の通り<sup>30</sup>、患者血清 10  $\mu$ l を用いて免疫沈降法を用いて測定した。大きく分けて 5 つの過程、(1) リコンビナントビオチン化タンパクの作成、(2) 抗原抗体反応、(3) 免疫複合体の回収と溶出、(4) SDS-PAGE で展開・PVDF 膜に転写、(5) ストレプトアビジン-AP と基質を用いた呈色反応、である。抗 MDA5 抗体陽性症例で 140 kDa 付近、抗 TIF1- $\gamma$  抗体陽性症例で約 150 kDa 付近に紫色のバンドの検出を確認した。

また、リコンビナント蛋白の入手が容易である抗 Jo-1 抗体、抗 Mi-2 抗体、抗 PL-7 抗体、抗 PL-12 抗体の 4 種類について、Dot blot 法により測定を行った<sup>30,54,55</sup> (Diarect AG、Freiburg im Breisgau、Germany)。コントロール血清と比較してプロットが濃く確認された場合に、その蛋白に対する血清中の抗体が陽性であると判定した。陽性症例について、2 回以上の測定を行い、陽性を確認した。

## 8 統計解析

カテゴリー別の出現頻度は Fisher's exact test を用いて計算し、三群相互間の比率の差の検定（多重検定）は、得られた  $P$  値を Benjamini-Hochberg 法によって有意水準の補正を行った。また、二群間の定量データは Mann-Whitney U test を、三群間は Steel-Dwass test を行った (SIDM、ADM、および cDM)。両側検定を行って  $P$  値を計算し、0.05 未満を統計学的に有意とした。すべての統計解析は、統計分析ソフト R (3.3.3 GUI 1.69 Mavericks build (7328)) を用いた。



## 結果

### 1 連続筋生検症例の分類について

検討対象の皮膚筋炎において、24% (64/271 例) では血清 CK が正常値であった。そのうち筋力低下があり SIDM と分類された例は 17% (47/271 例)、筋力低下がなく ADM と分類された例は 6.3% (17/271 例) であった。また、血清 CK が上昇していた 76% (207/271 例) のうち、筋力低下を認め cDM と分類された例は 64% (173/271 例)、筋力低下がなく HDM と分類された例は 13% (34/271 例) であった。これらの症例のうち、血清自己抗体測定が可能であった 251 例を臨床的および病理学的検討の対象とした。

### 2 SIDM の臨床的特徴

SIDM の臨床的特徴につき、ADM および cDM と比較を行った (表 12)。なお、HDM は血清 CK 正常および筋力低下の両方とも認めない群であるため、SIDM と比較せず参考値とした。

SIDM と ADM の比較では、血清 CK に差を認めず、定義として用いた筋力低下以外に臨床的特徴に差は認めなかった。一方で、SIDM と cDM の比較では、筋力低下の程度に差は認めなかったが、SIDM では筋痛や嚥下困難感を示す割合

が有意に低かった。血清アルドラーゼ値は、SIDM と ADM において cDM と比較して有意に低かったが、SIDM においても 37% (14/38 例) では基準値 7.5 IU/L 以上であった。SIDM と ADM および cDM の比較において、合併症に差は認めなかった。

また、血清 CK に影響を与えうる背景疾患として甲状腺機能亢進症、クッシング症候群、多臓器不全、そしてるい瘦が知られている<sup>5</sup>が、本検討では甲状腺機能亢進症、るい瘦 (BMI < 18.5) について、SIDM と cDM で差は認めなかった。

以上より、SIDM は cDM と匹敵する筋力低下を有し、ADM と同等の血清 CK 値を示す特徴的な群であることが明らかとなった。

### 3 SIDM の血清自己抗体プロファイル

SIDM、ADM、cDM の血清自己抗体プロファイルを図 3 および表 13 に示す。SIDM の 76% は抗 MDA5 抗体 (23/43 例、53%) あるいは抗 TIF1- $\gamma$  抗体 (10/43 例、23%) のいずれかが陽性であった。そのほか、抗 Jo-1 抗体と抗 PL-12 抗体がそれぞれ 1 例で陽性であった。

抗 MDA5 抗体は ADM でも高頻度で認められ (8/17 例、47%)、cDM でも稀であるが認められた (15/159、9.4%)。逆に抗 TIF1- $\gamma$  抗体は、cDM では高頻度に

認められたが (50/159 例、31%)、ADM では稀であった (2/17 例、12%)。抗 MDA5 抗体と抗 TIF1- $\gamma$ 抗体のいずれかが陽性となる率は、SIDM (76%) と ADM (58%) では差を認めなかったが、cDM (41%) と比較して有意に高かった ( $p < 0.001$ )。また、cDM の 14%で認められた抗 Mi-2 抗体は SIDM では全く認められず ( $p < 0.05$ )、cDM は SIDM より多様性のある血清自己抗体プロファイルを持っていると考えられた。

以上、SIDM の血清自己抗体プロファイルは抗 MDA5 抗体と抗 TIF1- $\gamma$ 抗体で大部分が占められており、特徴的であった。以降の検討につき、抗 MDA5 抗体と抗 TIF1- $\gamma$ 抗体の 2 つの血清自己抗体陽性例に着目し解析を進めた。

#### 4 抗 MDA5 抗体陽性 SIDM と抗 TIF1- $\gamma$ 抗体陽性 SIDM との比較

抗 MDA5 抗体陽性 SIDM (SIDM-MDA5) と抗 TIF1- $\gamma$ 抗体陽性 SIDM (SIDM-TIF1- $\gamma$ ) を比較すると、臨床的特徴に差は認めなかった (表 14)。合併症としては、SIDM-MDA5 は間質性肺炎の合併 ( $p < 0.001$ )、SIDM-TIF1- $\gamma$ は悪性腫瘍の合併 ( $p < 0.001$ ) が有意に多かった。

筋病理組織学的所見では (図 4)、SIDM-MDA5 は壊死および再生線維や炎症細胞浸潤に乏しい病理像 ( $p < 0.001$ ) が有意に多く、SIDM-TIF1- $\gamma$ は筋周膜に

における高度の単核球集簇 ( $p < 0.05$ )、PFA ( $p < 0.05$ )、筋線維細胞質の空胞変性 ( $p < 0.001$ )、筋内鞘小血管への C5b-9 の濃い染色性 ( $p < 0.05$ ) が有意に多く認められた (表 15)。これらの合併症および病理学的特徴は既報告の抗 MDA5 抗体陽性および抗 TIF1- $\gamma$ 抗体陽性 DM の特徴<sup>30,48</sup> と合致しており、SIDM においても血清自己抗体と合併症および病理学的特徴が相関することが示された。なお、生検筋 (上肢) について有意差は認めなかった。

## 5 抗 MDA5 抗体陽性 SIDM と抗 MDA5 抗体陽性 ADM と cDM との比較

抗 MDA5 抗体陽性 SIDM (SIDM-MDA5)、ADM (ADM-MDA5)、および cDM (cDM-MDA5) について臨床像について比較検討した (表 16)。SIDM-MDA5 と ADM-MDA5 との比較では血清 CK、合併症を含め、筋力低下の程度以外に臨床的特徴に差は認めなかった。また、SIDM-MDA5 と cDM-MDA5 との比較では近位筋優位の筋力低下の分布を含めて、筋力低下の程度、合併症を含め、血清 CK 以外に臨床的特徴に差は認めなかった。

次に筋病理像について比較検討した (表 17)。SIDM-MDA5 と ADM-MDA5 との比較では、両群ともに HE 染色で形態変化に乏しく差は認めなかった。また、MHC-I の非壊死筋線維膜上のびまん性染色性を認め、電子顕微鏡所見で小血管

内皮細胞への TRP といった皮膚筋炎を示唆する病理像が高頻度に認められた。

SIDM-MDA5 と cDM-MDA5 との比較では、SIDM-MDA5 では壊死および再生線維や単核球集簇集簇像に乏しい病理像 ( $p < 0.05$ ) を有意に多く呈した。

## 6 抗 TIF1- $\gamma$ 抗体陽性 SIDM と抗 TIF1- $\gamma$ 抗体陽性 cDM との比較

抗 TIF1- $\gamma$ 抗体陽性 SIDM (SIDM-TIF1- $\gamma$ ) と抗 TIF1- $\gamma$ 抗体陽性 cDM

(cDM-TIF1- $\gamma$ ) を比較検討した (表 18)。抗 TIF1- $\gamma$ 抗体陽性 ADM (ADM-TIF1- $\gamma$ )

は 2 例のみであったため、参考値として表に併記した。臨床的特徴については、

SIDM-TIF1- $\gamma$ では cDM-TIF1- $\gamma$ と比較して、発症から生検までの期間が有意に長

い一方で ( $p < 0.05$ )、軽度筋力低下の比率が有意に高く ( $p < 0.05$ )、中等度以上

の筋力低下の程度に差は認めなかった。なお、近位筋優位の筋力低下の分布に

ついて有意差は認めなかった。

筋病理像の比較 (表 19) では、両群ともに PFA、筋周膜の単核球集簇像 (CD4

陽性リンパ球が有意)、筋線維細胞質内の空胞変性、筋内鞘小血管への C5b-9 の

濃い染色性といった古典的皮膚筋炎の病理像が認められ、SIDM-TIF1- $\gamma$ は

cDM-TIF1- $\gamma$ と同等の病理像を示した。なお、生検筋 (上肢) について有意差は

認めなかった。

## 考察

血清 CK 上昇や筋力低下といった筋症状を示唆する所見は炎症性筋疾患で古典的に認められる所見であるが、これらの所見を欠く皮膚筋炎が報告されている<sup>3,13,14,34,36,49-51,58</sup>。様々な皮膚筋炎の診断基準が提唱されているが、血清 CK 正常かつ特徴的な皮疹を呈する症例は、それぞれ Bohan & Peter の診断基準・分類<sup>12</sup>では「皮膚筋炎と考えられるもの」、Sontheimer の基準<sup>15</sup>では該当せず、本邦の基準では「皮膚筋炎」または「無筋症性皮膚筋炎」、119th ENMC 基準<sup>16</sup>では「確実例またはほぼ確実例 (probable or definite DM)」、EULAR/ACR (2017 年)<sup>17</sup>は「皮膚筋炎 (DM)」となる。即ち、いずれの診断基準においても血清 CK が正常であっても皮膚筋炎と診断されうる。

本検討では、連続筋生検症例における DM において、24%は血清 CK 正常を示した。既報告においても、筋炎の 36%が血清 CK 正常<sup>13</sup>、続いて筋炎の 4.3%が血清 CK 正常<sup>14</sup>、また皮膚筋炎の 18%は血清 CK 正常かつ他覚的筋力低下を伴う報告<sup>34</sup>、その他に皮膚筋炎の 20%が臨床的無筋症性皮膚筋炎 (CADM) と分類<sup>38</sup>、されており、血清 CK 値のみで皮膚筋炎の筋症状をスクリーニングするのは適切ではなく、除外するのに十分ではないと考えられる。また本検討においては、cDM

以外の非古典的DMが約1/3（SIDM 17%、ADM 6.3%、HDM 13%）を占めた。しかし、SIDMやADMでは血清CK正常であることから針筋電図や筋生検と言った侵襲的検査が忌避されるために、実際のDM症例における非古典的DMの頻度は過小評価されている可能性がある。既報告<sup>49,50,58</sup>にも有るように、本検討においてもSIDMの37%では血清CKが正常であっても血清アルドラーゼの上昇が認められた。SIDMを臨床的に疑う場合、血清アルドラーゼ測定は診断の補助として有用であると考えられる。また、本検討では血清CK値を基にserologically inactiveとしたが、血清アルドラーゼ上昇例も含めているため、serologically hypoactiveな状態とも考えられる。

本検討では血清CKと他覚的筋力低下の二軸の横断データを用いて、皮膚筋炎を分類できると仮説を立てたが、各群間の境界は必ずしも明瞭ではなく、さらに時間経過によっても分類が変化する可能性が否定できない。つまり、本検討ではSIDMとADMを筋力低下の有無で暫定的に分類したが、筋力低下の診察に用いられる徒手筋力テストは検者間信頼性が乏しく<sup>59,60</sup>、SIDMとADMの分類は実際には必ずしも明瞭ではなく、むしろADMはSIDMに含まれる可能性があると考えられる。一方で、SIDMとcDMを血清CK値で分類したが、SIDMの診断基準

に一定の観察期間を設けていないため、SIDMが経過中に血清CKの上昇を来してcDMに該当する可能性は否定できない。しかし、SIDMとcDMの罹患期間および筋力低下の程度に差は無かったことから、SIDMは単に初期のcDMではないことが示唆される。

近年、皮膚筋炎における血清自己抗体は診断マーカーとして有用であるだけでなく、臨床および筋病理学的特徴にも密接に関わっていることが明らかになっており<sup>21,22</sup>、皮膚筋炎の研究においては血清自己抗体ごとでの比較が重要である。血清自己抗体の検討ではSIDMが主に抗MDA5抗体と抗TIF1- $\gamma$ 抗体のいずれかが高率に陽性であり、cDMではより多様な抗体が陽性になることが明らかとなった。抗MDA5抗体と抗TIF1- $\gamma$ 抗体はそれぞれ臨床的無筋症性皮膚筋炎（CADM）と悪性腫瘍合併の古典的皮膚筋炎との関連が良く知られているが、両抗体ともより広い臨床像を呈しうることが知られつつある<sup>27,39,47,61,62</sup>。抗MDA5抗体は臨床的無筋症性皮膚筋炎ではなく古典的皮膚筋炎の臨床像を呈する症例が報告されている<sup>39,47</sup>。一方、抗TIF1- $\gamma$ 抗体では古典的皮膚筋炎ではなく臨床的無筋症性皮膚筋炎の臨床像を呈する症例が報告されている<sup>27</sup>。さらに、小児皮膚筋炎の抗TIF1- $\gamma$ 抗体陽性例は血清CK低値や無筋症性例であることでも知られ



<sup>43,63</sup>、臨床像の広がりに関心が高まっている。本検討でも抗MDA5抗体はSIDMおよびADMを中心に検出されたがcDMでも低頻度に検出され、抗TIF1- $\gamma$ 抗体はcDMおよびSIDMを中心に検出されたが、稀にADMでも検出された。これらの結果は、抗MDA5抗体と抗TIF1- $\gamma$ 抗体は様々な臨床像を呈しうることを裏付け、SIDMがこの両抗体の広い臨床像を背景にしていることが示唆された。

更に、我々は皮膚筋炎における血清CK上昇や筋力低下の病態機序について、血清自己抗体ごとにSIDMとADM、cDMを比較することによって解明することを試みた。最初に、皮膚筋炎における血清CK上昇の病態機序について、主に臨床的に血清CK上昇に差が見られるSIDM-MDA5とcDM-MDA5、ならびにSIDM-TIF1- $\gamma$ とcDM-TIF1- $\gamma$ を比較した。まずSIDM-MDA5ではcDM-MDA5に比較して壊死および再生線維の所見に乏しく、筋病理変化の差異がSIDM-MDA5の血清CK正常であることと関連すると考えられた。一方でSIDM-TIF1- $\gamma$ とcDM-TIF1- $\gamma$ との比較では筋病理学的に差は認められず、筋病理変化の差異だけでは血清CKが上昇する病態機序は説明できないと考えられた。

SIDMにおける血清CKが正常である機序として、過去の報告から以下の2つの可能性を考えた。1つは血清CK測定系の問題である。血清中の尿酸やシスチン

は血清CK測定系に影響を与えることが知られており、現在では改良した測定系が用いられているが、Kagenらの検討<sup>64</sup>では筋炎患者血清において障害を受けた筋線維から血清中にCK測定系に影響を与える抑制因子の存在が示唆されている。報告にある1987年の時点で、血清CKの測定系に影響を与える因子として、希釈の問題、尿酸、シスチンおよびシステインなど知られていたが、それらの外因的因子を制御しても、患者血清中に血清CK上昇抑制因子の存在があるのではないかと考察されている。SIDMにおいて、血清CKが正しく測定できていない可能性は考えられる。もう1つは障害される筋線維の種類の問題である。Casiola-Rosenらの検討<sup>50</sup>では、未分化および分化初期段階における筋線維において、アルドラーゼAの筋mRNA発現は亢進し免疫染色で染色性がある一方で、CK発現は低く染色性も欠いていた。また血清CK正常かつ血清アルドラーゼ上昇の筋炎患者の筋組織においても、特に再生線維では同様の所見が観察されたことから、再生初期の筋線維の障害では血清CKが上昇しにくい可能性を示唆している。

次に、皮膚筋炎における筋力低下の病態機序について、臨床的に筋力低下以外に差は無いSIDM-MDA5とADM-MDA5を比較した。病理学的には、SIDM-MDA5とADM-MDA5は両群ともに筋病理変化には乏しく、差は見られな

かった。既報告では、筋におけるMHC-Iの異所性発現が小胞体ストレスを惹起し、筋力低下につながる可能性が示唆されている<sup>65-69</sup>。Vitadelloらの検討によると、MHC-Iと小胞体ストレスタンパクとして知られるcalreticulin、Grp75およびGrp94が筋線維内で共局在しており、MHC-Iが異所性に産生されることで正しく折りたためなかったタンパク質（misfolded proteins）が筋小胞体で蓄積するという病態機序が想定されている<sup>66</sup>。しかし、本検討では、SIDM-MDA5でもADM-MDA5でも非壊死筋線維膜上のMHC-Iのびまん性染色性を認め、MHC-Iの異所性発現と筋力低下との関連性は確認できなかった。また、ADM-TIF1- $\gamma$ は少数例より参考値となり十分な比較検討はできなかったが、SIDM-TIF1- $\gamma$ はcDM-TIF1- $\gamma$ に匹敵する病理組織学的所見を認めた。このような病理学的変化が筋力低下に起因する可能性を示唆した。さらに、一般に、PFA所見は感度が低いにも関わらず<sup>32</sup>、SIDM-TIF1- $\gamma$ も同様にPFAを認めた（60%）が、血清CK値とPFA形成との関連性が乏しいことを示めた。つまり、このPFA出現について、SIDM-TIF1- $\gamma$ はcDM-TIF1- $\gamma$ と比較して有意に経過が長かったが、PFAが長く続いた局所的筋障害や不完全な筋修復の最終結果と考えられる点<sup>29</sup>から、経過の長さがPFA出現の一因であると考えた。

本検討は横断研究であるゆえ、SIDMにおける血清CK正常および筋力低下の機序についての十分な説明はできなかったが、経時的な評価を行うことによって病態機序の本質に迫れる可能性がある。

本検討の限界を記す。第一に症例の集め方についてである。症例選択については、筋生検を行うか否かという選択バイアスが存在する。血清CK正常の皮膚筋炎では、前述の通り針筋電図や筋生検と言った侵襲的検査が忌避されている可能性があり、SIDMの頻度は過小評価されている可能性がある。また、筋炎の診断においては未だ病理学的診断がゴールドスタンダードである<sup>6</sup>が、血清自己抗体による皮膚筋炎の臨床診断が容易になっている一方で、病理診断は労力およびリソースが必要で敷居が高くなっているように感じる。本来筋生検を行うことが妥当な患者が正しく評価されていない可能性もあり、今後は我々研究室と各病院施設間との連携を広げ、さらに診療科の枠を超えて、筋炎診断システムの改善も必要と考えている。また、皮膚筋炎は稀な病態であるゆえ<sup>6</sup>、十分な症例数を確保することが難しい。今後は国際的共同研究なども通してさらなる症例数の蓄積を切望する。第二に、本検討が横断研究である点についてである。本検討では、ある特定の時点、1回の血清CK値しか検討していない。SIDMと分

類された症例が診断後にやがて血清CK上昇を呈しcDMへ移行する可能性、逆にcDMが安静によって血清CK正常となる場合はcDMとSIDMどちらに分類するのが妥当なのかなど議論の余地が残る。第三に、データのばらつきについてである。本検討における症例は、全20施設からの筋病理診断紹介症例であり、それぞれの施設における血清CK基準値および診断医のMMTに基づいて解析した。しかし、血清CK基準値は施設毎で異なり、日本臨床検査標準協議会が設定した共用基準範囲を用いているのは7施設である。また、厳密な意味でも血清CK測定系が同一とは言いがたい。実際に、臨床検査室の質と技術的能力に関する国際規格であるISO 15189（臨床検査室-品質と能力に関する特定要求事項）は6施設、日本臨床検査標準協議会が認定する施設は3施設、日本臨床衛生検査技師会が精度保証するのは8施設、それぞれ確認できる。もちろん、これらはいくまでも検査室の総合的な認定基準であり、血清CK測定系が有意に異なることを示す訳ではないが、念頭に置く必要はあると考える。検査基準値の統一を期待したい。

また前述の通り、MMTは診察した医師による主観的評価であり、例え熟練した神経内科医同士であっても所見に差が生じうる<sup>59</sup>。筋力測定などより客観的な筋力の評価方法、画像診断による骨格筋量の評価など、客観的データの構築を期

待する。また、本検討では筋力低下の有無の評価に頸部を含めていない。しかし、筋炎診断基準では頸部の診察は含まれている<sup>12,16,17</sup>。筋炎患者において、筋力低下が一番観察される筋群のうち頸部屈筋群が挙げられており<sup>70</sup>、日常診療においても頸部診察の評価は十分に行うべきであると考え。また、生検筋の選択は担当医の判断で上肢または下肢の一箇所より採取されている。下肢よりも上肢で皮膚筋炎におけるPFA出現率が高いことが知られる<sup>71</sup>が、本検討では各群で生検筋の種類（上肢または下肢）に有意差は認めていない。筋生検は骨格筋の一部の採取であるが、特に部位差が考えられる病態の場合は所見の解釈に注意が必要であり、1筋サプルだけで全体像を把握できるとは言いがたい。第四に、情報バイアスは考えられる。臨床的無筋症性皮膚筋炎という概念が知られるようになり、血清CK正常をみれば無筋症性であると考え、診察所見に筋力低下を過小評価する可能性が考えられる。第五に、皮膚筋炎における血清CK上昇や筋力低下の背景を検討したが、ADMとHDMの比較で血清CK上昇について、さらにHDMとcDMの比較で筋力低下についての検討の余地が残る。しかし、HDMは抗MDA5抗体と抗TIF1- $\gamma$ 抗体だけでなく多様な抗体プロファイルを認めたが、その他の抗体はそれぞれ少数例より抗体毎の比較が十分に検討できず、症例数の

蓄積が今後必要である。最後に、血清自己抗体の解析についてである。本検討では網羅的に血清自己抗体測定を行っておらず、抗NXP2抗体および抗SAE抗体は測定していない。これらは皮膚筋炎に特異的に出現する抗体として知られるが、それぞれ成人日本人の筋炎および皮膚筋炎において2.0%以下と稀である<sup>23-25</sup>。抗体が陰性であった症例においては、未知の血清自己抗体が隠れている可能性もある。今後、新規の血清自己抗体の発見も期待したい。

本検討ではSIDMの臨床像、血清自己抗体、病理像の特徴を明らかにしたが、その病態機序の解明には至らなかった。SIDMは比較的稀な群であり、今後は更なる症例の蓄積が必要と考える。また、DMと血清自己抗体の関連は良く知られているが、血清自己抗体が病態機序にどのように関連するかはまだ明らかでない。本検討の結果から、抗MDA5抗体と抗TIF1- $\gamma$ 抗体という2つの血清自己抗体がSIDMの病態機序に深く関わっていると推測され、今後は血清自己抗体と筋炎の病態機序への関与について解明したい。

## 結論

本検討はSIDMを臨床および病理的に解析した最大規模の検討である。

SIDMは抗MDA5抗体と抗TIF1- $\gamma$ 抗体という広い臨床像を有する2つの血清自己

抗体を背景にし、臨床的および病理学的特徴は血清自己抗体により特徴づけら

れることを示した。一方で、SIDMとcDM、ADMとの比較においては、血清CK

上昇や筋力低下の病態機序を説明しうる病学的変化は見いだせなかった。

SIDMはcDMと同等の筋病理組織像を示した点は、筋病理組織学的評価の重要性

を示唆した。本検討は、皮膚筋炎の診断および病態生理における知見を広げる

ものである。



【図表】

図 1. DM のサブタイプ

		血清CK	
		正常	上昇
他覚的筋力低下	無し	<b>ADM</b> (Amyopathic DM)	<b>HDM</b> (Hypomyopathic DM)
	有り	<b>SIDM</b> (Serologically inactive DM)	<b>cDM</b> (Classical DM)

図 2. DM 症例の選択方法

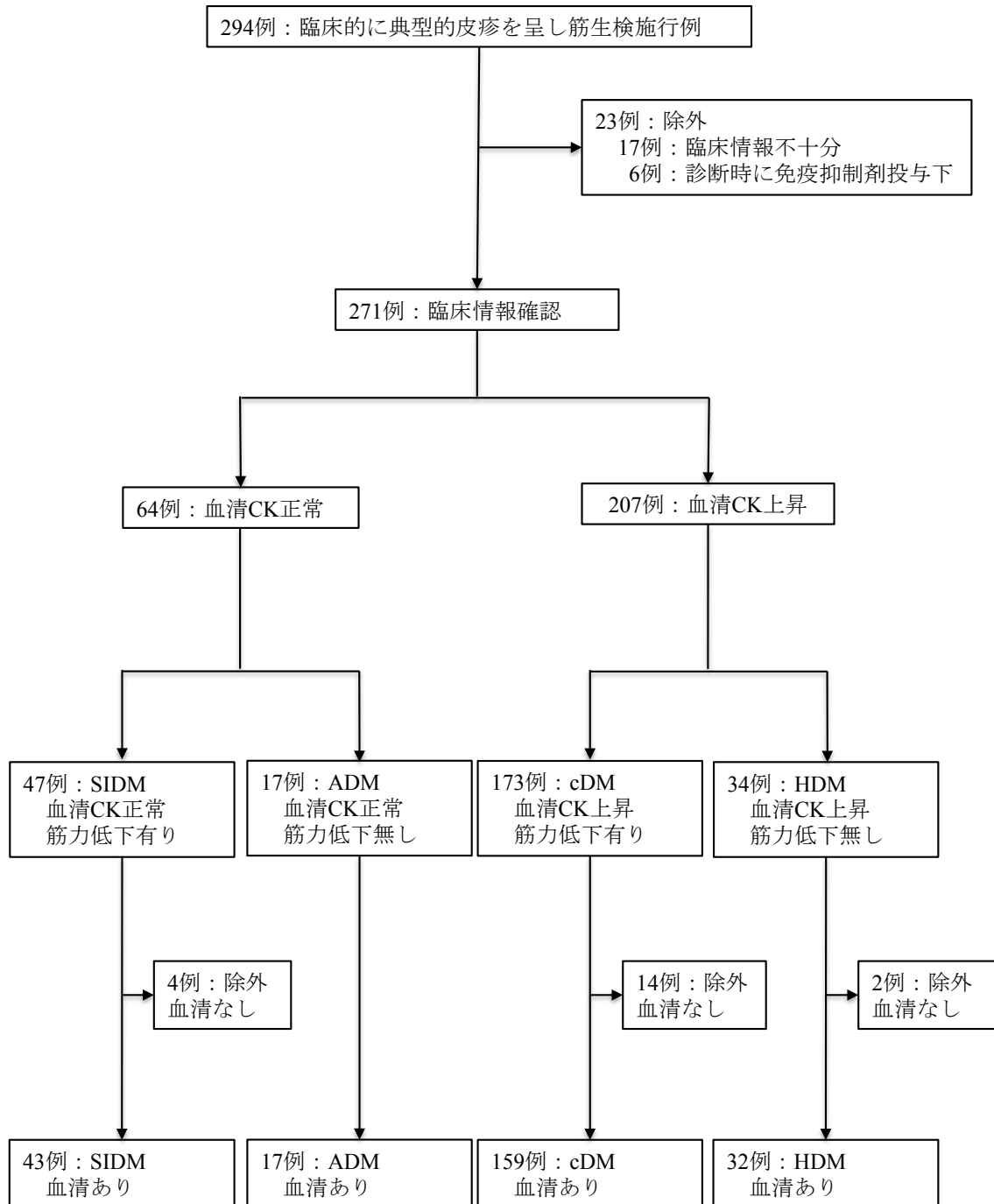
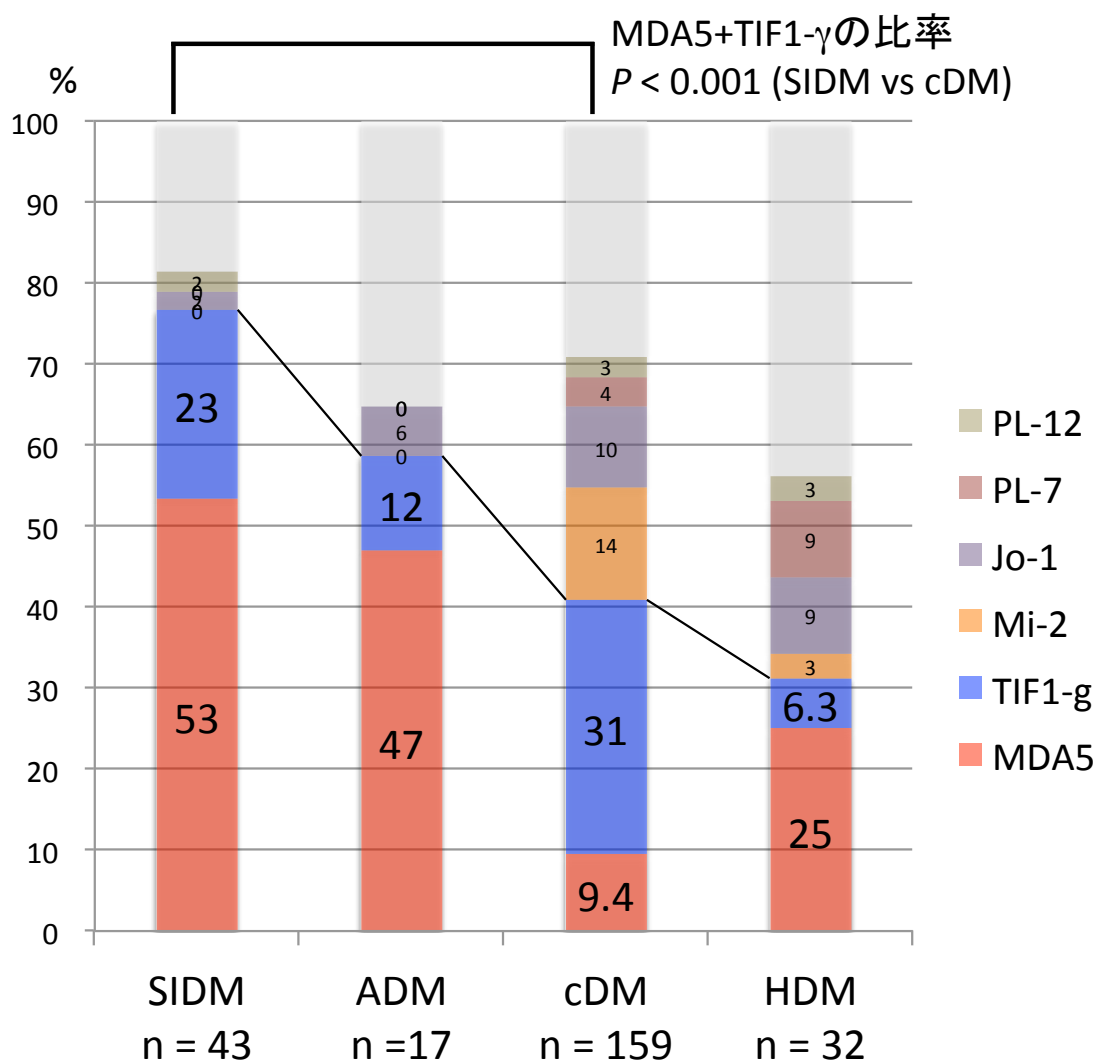
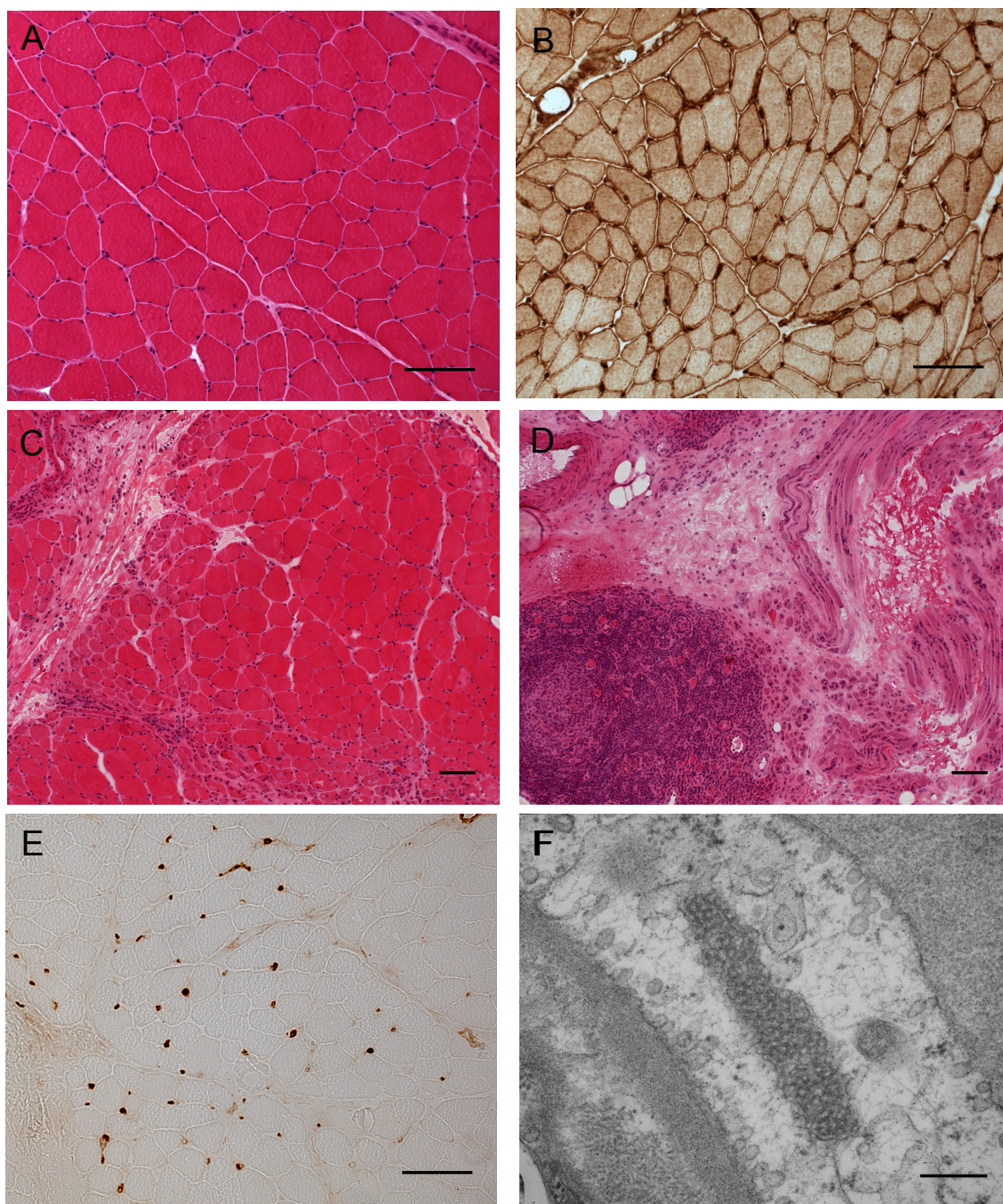


図 3. DM の血清自己抗体プロファイル



血清自己抗体解析では、抗 MDA5 抗体（赤）および抗 TIF1- $\gamma$ 抗体（青）を併せて、SIDM は 76%、ADM は 59%、cDM は 41%であり、SIDM は cDM と比較して有意に多いことを示した ( $p < 0.001$ )。つまり、SIDM はより単純なプロファイルである一方で、cDM では多様性のある血清自己抗体の種類が存在を示唆した。

図 4. SIDM の筋病理組織学的特徴



(A)、(B) 抗 MDA5 抗体陽性 SIDM、(C)、(D)、(E) 抗 TIF1- $\gamma$ 抗体陽性 SIDM。

(A) 壊死および再生所見に乏しく、単核球集簇像も明らかではない。

(B) 非壊死筋線維膜上の MHC-I のびまん性染色性を認める。

(C) PFA 所見。

(D) 筋周膜の単核球集簇像。

- (E) 筋内鞘小血管への C5b-9 の濃い染色性。Scale bar : 100  $\mu$ m。
- (F) 電子顕微鏡所見、小血管内皮細胞の TRP。Scale bar : 500 nm。

表 1. 筋炎特異抗体とその特徴

抗体	頻度	臨床像
TIF1 (p155, p155/140)	成人皮膚筋炎の 7-31%; 小児皮膚筋炎の 22-32%	成人例は悪性腫瘍合併筋炎および皮膚筋炎、典型的皮疹
MDA5	アジアにおける成人皮膚筋炎の 10-48%、白人成人皮膚筋炎の 0-13%、小児皮膚筋炎の 7-38%	ILD 合併の CADM（特に急速進行性間質性肺炎）、虚血性皮膚病変
Mi-2	成人皮膚筋炎の 2-45%、小児皮膚筋炎の 4-10%	古典的皮膚筋炎
Jo-1	成人筋炎の 9-24%	筋合併、間質性肺炎
PL-7	成人筋炎の 5%未満	筋合併、間質性肺炎
PL-12	成人筋炎の 5%未満	筋合併、間質性肺炎
EJ	成人筋炎の 5%未満	筋合併、間質性肺炎
OJ	成人筋炎の 5%未満	筋合併、間質性肺炎
KS	成人筋炎の 5%未満	筋合併、間質性肺炎
Zo	稀	筋合併、間質性肺炎
Ha	稀	筋合併、間質性肺炎
SAE	白人成人皮膚筋炎の 6-8%、日本人成人皮膚筋炎の 2%、小児皮膚筋炎の <1%	典型的皮疹。しばしば発症時は無筋症性だが、嚥下障害など合併する。
NXP2	成人筋炎の 1-17%、小児皮膚筋炎の 20-25% JDM	成人例では悪性腫瘍合併。
SRP	白人成人筋炎の 5%、アジアおよびアフリカの成人筋炎の 8-13%、小児筋炎の 2%	壊死性筋症
HMGCR	成人筋炎の 3-8%	壊死性筋症。スタチン関連性。悪性腫瘍合併。
cN1A	成人筋炎の 0-5%、封入体筋炎の 33-34%	封入体筋炎

表 2. Bohan と Peter の診断基準・分類

---

Bohan と Peter (1975 年)の診断基準・分類

- (1) 進行性の四肢近位筋、頸部屈筋の両側性の筋力低下
- (2) 筋生検で筋線維の壊死、貪食、再生、萎縮、大小不同および炎症細胞浸潤の存在
- (3) 血清 CK などの筋原性酵素の上昇
- (4) 針筋電図所見で筋原性変化(安静時の fibrillation、随意収縮時の低振幅、short duration、多相性波形)
- (5) 皮膚筋炎に典型的な皮疹 (特にヘリオトロープ疹、Gottoron 徴候)

判定基準

確実な多発筋炎 : (5)を除く 4 項目陽性

確実な皮膚筋炎 : (5)を除く 4 項目以上陽性

多発筋炎と考えられるもの : (5)を除く 3 項目陽性

皮膚筋炎と考えられるもの : (5)を含めた 3 項目陽性

---

表 3. 臨床的無筋症性皮膚筋炎 (CADM) の分類

---

(1) 古典的皮膚筋炎 (Classical DM)

典型的な DM の皮疹、近位筋優位の筋力低下、DM に合致する検査所見を有する例

(2) 無筋症性皮膚筋炎 (Amyopathic DM)

典型的な DM の皮疹を有し 6 ヶ月以上筋力低下と CK 上昇を伴わない例\*

(3) 低筋症性皮膚筋炎 (Hypomyopathic DM)

典型的な DM の皮疹を有し 6 ヶ月以上臨床的に明らかな筋力低下を示さないが\*、CK 上昇、筋電図所見、MRI で subclinical な異常所見を認める例

(4) 臨床的無筋症性皮膚筋炎 (Clinically amyopathic DM)

Amyopathic DM と Hypomyopathic DM をあわせた概念

(5) 前筋症性皮膚筋炎 (Premyopathic DM)

典型的な DM の皮疹を有し 6 ヶ月以内に筋力低下を示さない例

\*除外基準

- 1) 皮疹が出現して 6 ヶ月以内に 2 ヶ月以上の免疫抑制剤投与
  - 2) DM の皮疹をおこす可能性のある薬の使用
-



表 4. 厚生省研究班による皮膚筋炎・多発筋炎の改訂診断基準 (2015 年)

---

1. 診断基準項目

(1) 皮膚症状

- (a) ヘリオトロープ疹：両側又は片側の眼瞼部の紫紅色浮腫性紅斑
- (b) ゴットロン丘疹：手指関節背面の丘疹
- (c) ゴットロン徴候：手指関節背面および四肢関節背面の紅斑

(2) 上肢又は下肢の近位筋の筋力低下

(3) 筋肉の自発痛又は把握痛

(4) 血清中筋原性酵素 (CK 又はアルドラーゼ) の上昇

(5) 筋炎を示す筋電図変化

(6) 骨破壊を伴わない関節炎又は関節痛

(7) 全身性炎症所見 (発熱、CRP 上昇、又は赤沈亢進)

(8) 抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体 (抗 Jo-1 抗体を含む) 陽性

(9) 筋生検で筋炎の病理所見：筋線維の変性及び細胞浸潤

2. 診断基準

皮膚筋炎：(1)の皮膚症状の(a)～(c)の1項目以上を満たし、かつ経過中に(2)～(9)の項目中4項目以上を満たすもの。なお、皮膚症状のみで皮膚病理学的所見が皮膚筋炎に合致するものは無筋症性皮膚筋炎として皮膚筋炎に含む。

多発筋炎：(2)～(9)の項目中4項目以上を満たすもの。

3. 鑑別診断を要する疾患

感染による筋炎、薬剤誘発性ミオパチー、内分泌異常に基づくミオパチー、筋ジストロフィー、その他の先天性筋疾患、湿疹・皮膚炎群を含むその他の皮膚疾患

---

表 5. 119th European Neuromuscular Center (ENMC、2004 年) の国際ワークショップの基準

---

1. 臨床症状

選択基準

- (a) 通常 18 歳以上（思春期以降）の発症、ただし皮膚筋炎や非特異的筋炎では小児期発症の場合もある
- (b) 亜急性または緩徐な発症
- (c) 筋力低下の分布：近位>遠位、頸部屈曲>頸部伸展
- (d) 皮膚筋炎に典型的な皮疹（ヘリオトロープ疹、Gottron 徴候、V-sign またはショール徴候）

除外基準

- (a) 封入体筋炎の臨床像（Griggs らの基準[Ann Neurol 1995;38:705-713]）
- (b) 眼瞼下垂、単独の構音障害、頸部伸展>頸部屈曲の筋力低下
- (c) 中毒性ミオパチー、内分泌疾患、アミロイドーシス、筋ジストロフィーや近位筋萎縮症の家族歴

2. 血清 CK 値の上昇

3. 他の検査所見

(a) 筋電図

選択基準

- (I) 刺入および自発放電の増加（線維束自発電位、陽性鋭波、複合反復放電）
- (II) 短持続、低振幅、多相性の運動単位電位

除外基準

- (I) 筋緊張性ジストロフィーや他のチャネロパチーを示唆するミオトニア放電
- (II) 長持続、高振幅な運動単位電位
- (III) 運動単位電位の動員パターン減少

(b) MRI 筋組織におけるびまん性もしくは斑状の STIR 像信号変化

(c) 血清中の筋炎特異自己抗体

4. 筋生検所見

(c) 筋束周辺部萎縮（perifascicular atrophy）

(d) 小血管への膜侵襲複合体沈着、血管密度減少、血管内皮細胞の小管状封

入体、筋束周辺の筋線維の MHC-class I 発現

(e) 血管周囲、筋周膜の炎症細胞浸潤

---

表 6. 119th ENMC (2004 年) の皮膚筋炎の判定基準

---

確実例 (definite)

1. 全ての臨床症状
2. 筋病理所見(c)を満たす

ほぼ確実例 (probable)

1. 全ての臨床症状
2. 筋病理所見(d)または(e)を満たす、あるいは CK 値上昇、あるいは他の検査所見 3 つのうち 1 つを満たす

無筋症性皮膚筋炎 (Amyopathic DM)

1. 皮膚筋炎に典型的な皮疹
  2. 皮膚生検で血管密度減少、膜侵襲複合体沈着を表皮・真皮境界に認める
  3. 筋力低下なし
  4. CK 値正常
  5. 筋電図所見正常
  6. 筋生検がなされた場合、筋病理で皮膚筋炎にみられる所見なし
-

表 7. European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology  
(EULAR/ACR、2017年)の基準

項目		生検なし	生検あり
発症年齢	疾患に関連すると思われる最初の症状の 発現年齢が18歳以上40歳未満	1.3	1.5
	疾患に関連すると思われる最初の症状の 発現年齢が40歳以上	2.1	2.2
筋力低下	通常は進行性の上肢近位筋の客観的な対 称性筋力低下	0.7	0.7
	通常は進行性の下肢近位筋の客観的な対 称性筋力低下	0.8	0.5
	頸部伸筋より頸部屈筋が相対的に低下	1.9	1.6
	下肢では遠位筋より近位筋が相対的に低 下	0.9	1.2
皮膚症状	ヘリオトロープ疹	3.1	3.2
	ゴットロン丘疹	2.1	2.7
	ゴットロン徴候	3.3	3.7
臨床症状	嚥下障害または食道運動障害	0.7	0.6
検査所見	抗 Jo-1 抗体陽性	3.9	3.8
	血清 CK、LDH、AST、ALT などの正常上 限以上の上昇	1.3	1.4
	筋生検		
	筋繊維内には侵入しない筋繊維周囲の単 核球の浸潤	-	1.7
	筋周囲あるいは血管周囲の単核球の浸潤	-	1.2
	筋束周辺部の萎縮	-	1.9
	縁取り空胞	-	3.1

表 8. el-Azhary の分類

---

分類	
Group1	自覚的筋症状もなく、筋障害を示す検査所見で異常もない
Group2	自覚的筋力低下はないが、筋障害を示唆する検査所見がある
Group3	自覚的筋力低下があるが、筋障害を示す検査所見もない
	検査（もし検査していれば）
	筋原酵素（血清 CK 値やアルドラーゼ値）
	筋生検
	筋電図
	リウマチ因子
	筋炎特異的血清検査

---

表 9. 各施設の症例数と血清 CK 基準値

施設	対象人数	SIDM, 人数 (%)	正常上限 CK 値 (IU/L)	
			女	男
			性	性
大学病院-1	89	21 (24%)	153	248
大学病院-2	43	9 (21%)	244	248
大学病院-3	38	6 (16%)	210	250
大学病院-4	11	2 (18%)	140	200
大学病院-5	10	1 (10%)	153	248
大学病院-6	9	0 (0%)	153	248
大学病院-7	4	1 (25%)	160	160
大学病院-8	4	1 (25%)	153	248
市中病院-1	10	2 (20%)	150	180
市中病院-2	8	0 (0%)	165	250
市中病院-3	8	0 (0%)	153	186
市中病院-4	8	0 (0%)	120	180
市中病院-5	6	1 (17%)	178	339
市中病院-6	6	0 (0%)	144	170
市中病院-7	5	2 (40%)	163	287
市中病院-8	5	0 (0%)	163	287
市中病院-9	3	0 (0%)	165	245
市中病院-10	2	1 (50%)	163	287
市中病院-11	1	0 (0%)	135	192
市中病院-12	1	0 (0%)	115	220

表 10. 免疫染色の詳細一覧

抗体	ホスト、クローナ リテイ	アイソ タイプ	クロー ン	Source	希釈 倍率
HLA class I antigen	mouse monoclonal	IgG2a, kappa	W6/32	DAKO	1:100
C5b-9	mouse monoclonal	IgG2a, kappa	aE11	DAKO	1:100
CD4	mouse monoclonal	IgG1, kappa	MT310	DAKO	1:100
CD8	mouse monoclonal	IgG1, kappa	C8/144 B	ニチレイ	希釈済
CD68	mouse monoclonal	IgG1, kappa	KP-1	DAKO	1:100

表 11. 各病理所見の評価方法及び半定量化基準

病理所見	評価方法及び半定量化の基準
壊死および再生筋線維	HE 染色において、壊死および再生線維の頻度を、なし；1 筋束に観察されない、軽度；1 筋束に 1～5 本、中等度；1 筋束に 5～20 本、高度；1 筋束に 20 本以上と評価した。
筋周膜への単核球炎症細胞浸潤	HE 染色において、筋周膜への単核球炎症細胞浸潤または集簇を、なしまたは散見；0～5 個、軽度；5～10 個の集簇、中等度；10～100 個の集簇、高度；100 個以上の集簇と評価した。
Perifascicular atrophy (PFA)、 筋束周囲萎縮	HE 染色において、筋束の周辺部および外側部において、2 層以上にわたり筋線維の萎縮または変性を示す像が存在する場合を陽性所見とした。
筋線維細胞質の空胞変性 (vacuolated fibers)	HE 染色において、筋線維細胞質に縁取り構造を有さない空胞様構造を 1 筋束について 3 個以上集簇して認めた場合を陽性とした。特徴的なもので細胞質は好塩基性を呈し、筋細胞核は腫大し、核周囲に空胞が認められる。
MHC class I の非壊死筋線維膜上への びまん性染色性	抗 HLA-ABC (MHC class I 抗原) 染色において、非壊死筋線維膜に全周性に発現を認める線維の割合が組織全体の 75%以上を、びまん性染色性とした。
筋内鞘小血管への C5b-9 の濃い染色性	抗 C5b-9 抗体染色において、筋内鞘小血管に、内腔がみえない程度の濃い染色性をみとめ、1 筋束にて 3 個以上の血管に集簇して確認された場合を陽性所見とした。顆粒状の染色性は陰性



小血管内皮細胞への小管状封入体  
(tubuloreticular profile: TRP)

所見と判断した。

筋内鞘小血管における血管内皮細胞  
において、40,000 倍まで拡大し、小管  
状封入体所見を観察した。血管は 30  
本以上観察し、小管状封入体所見を認  
める場合に陽性所見とした。

---

表 12. 各 DM サブタイプの臨床的特徴

	DM (n = 251)				P value	
	SIDM n = 43	ADM n = 17	cDM n = 159	HDM n = 32	SIDM vs ADM	SIDM vs cDM
年齢、mean ± SD	56 ± 14	49 ± 15	58 ± 15	54 ± 13	0.32	0.52
性別、男/女、女性率 (%)	10/33 (77%)	9/8 (47%)	63/96 (60%)	17/15 (47%)	0.08	0.08
罹患期間 (発症から生検までの期間)、単位：月、mean ± SD	5.2 ± 6.2	7.0 ± 7.3	4.9 ± 6.9	11.5 ± 20.7	0.64	0.14
るい瘦、BMI < 18.5	7/29 (24%)	-	15/67 (22%)	-	-	1.0
甲状腺機能亢進症	0/27 (0%)	-	1/50 (2.0%)	-	-	1.0
<b>筋合併</b>						
筋力低下						
軽度	6 (14%)	-	6 (3.8%)	-	-	0.07
中等度	30 (70%)	-	108 (68%)	-	-	0.86
重度	7 (16%)	-	45 (28%)	-	-	0.18
筋痛	21 (49%)	4 (24%)	116 (73%)	12 (38%)	0.09	0.01
嚥下困難感	4 (9.3%)	2 (12%)	49 (31%)	5/30 (17%)	1.0	0.01
血清CK、単位：IU/L、mean ± SD、幅	105 ± 56 (22 - 246)	95 ± 55 (25 - 241)	3171 ± 4868 (185 - 46466)	1020 ± 977 (176 - 4676)	0.73	<0.001
血清アルドラーゼ、単位：IU/L、幅	7.5 ± 3.0 (n = 38)	7.1 ± 3.3 (n = 11)	25 ± 26 (n = 116)	15 ± 10 (n = 19)	0.69	<0.001
<b>合併疾患</b>						
間質性肺炎	26 (60%)	12 (71%)	72 (45%)	22 (69%)	0.56	0.13
急速進行性間質性肺炎	8/35 (23%)	6/16 (38%)	15/123 (12%)	7/24 (29%)	0.51	0.26
筋炎以外の膠原病の有無	6 (14%)	1 (5.9%)	27 (17%)	7/30 (23%)	0.82	0.82
悪性腫瘍	9 (21%)	1 (5.9%)	54 (34%)	3/30 (10%)	0.26	0.21

表 13. 各 DM サブタイプの血清抗体プロファイル

	DM (n = 251)				P value	
	SIDM n = 43	ADM n = 17	cDM n = 159	HDM n = 32	SIDM vs ADM	SIDM vs cDM
MDA5	23 (53%)	8 (47%)	15 (9.4%)	8 (25%)	0.78	<0.001
TIF1- $\gamma$	10 (23%)	2 (12%)	50 (31%)	2 (6.3%)	0.48	0.48
Jo-1	1 (2.3%)	1 (5.9%)	16 (10%)	3 (9.4%)	0.73	0.39
PL-7	0 (0%)	0 (0%)	6 (3.8%)	3 (9.4%)	1.0	1.0
PL-12	1 (2.3%)	0 (0%)	4 (2.5%)	1 (3.1%)	1.0	1.0
Mi-2	0 (0.0%)	0 (0%)	22 (14%)	1 (3.1%)	1.0	0.02

表 14. 抗 MDA5 抗体陽性 SIDM と抗 TIF1- $\gamma$  抗体陽性 SIDM との臨床像の比較

	SIDM		P value
	MDA5 n = 23	TIF1- $\gamma$ n = 10	
年齢、mean $\pm$ SD	52 $\pm$ 14	54 $\pm$ 14	0.26
性別、男/女、女性率 (%)	7/16 (70%)	2/8 (80%)	0.69
罹患期間 (発症から生検までの期間)、単位：月、 mean $\pm$ SD	5.5 $\pm$ 7.5	8.0 $\pm$ 6.8	0.12
<b>筋合併</b>			
筋力低下			
近位優位	19 (83%)	47 (94%)	0.20
軽度	2 (8.7%)	3 (30%)	0.15
中等度	17 (74%)	6 (60%)	0.44
重度	4 (17%)	1 (10%)	1.0
筋痛	8 (35%)	8 (80%)	0.03
嚥下困難感	1 (4.3%)	3 (30%)	0.07
血清CK、単位：IU/L、mean $\pm$ SD、幅	99 $\pm$ 48 (22 - 180)	100 $\pm$ 37 (41 - 145)	0.94
血清アルドラーゼ、単位：IU/L、mean $\pm$ SD、人数	7.6 $\pm$ 3.4 (n = 21)	7.4 $\pm$ 2.6 (n = 10)	1.0
<b>合併疾患</b>			
間質性肺炎	20 (87%)	0 (0%)	<0.001
急速進行性間質性肺炎	7/20 (35%)	0 (0%)	0.06
筋炎以外の膠原病の有無	3 (13%)	0 (0%)	0.54
悪性腫瘍	1 (4.3%)	7 (70%)	<0.001

表 15. 抗 MDA5 抗体陽性 SIDM と抗 TIF1- $\gamma$  抗体陽性 SIDM との病理像の比較

	SIDM		P value
	MDA5 n = 23	TIF1- $\gamma$ n = 10	
生検筋			
四肢 (%)	16/23 (70%)	10/10 (100%)	0.07
ルーチン筋病理所見			
筋緑維の壊死・再生			
なし	19 (83%)	1 (10%)	<0.001
軽度 (1筋束につき1~5本)	2 (8.7%)	6 (60%)	0.004
中等度 (1筋束につき5~20本)	0 (0%)	2 (20%)	0.09
高度 (1筋束につき20本以上)	2 (8.7%)	1 (10%)	1.0
筋周膜の単核球集簇像			
なし または 散在	18 (78%)	0 (0%)	<0.001
軽度 (1箇所につき5~10個)	1 (4.3%)	1 (10%)	0.52
中等度 (1箇所につき10~100個)	3 (13%)	4 (40%)	0.16
高度 (1箇所につき100個以上)	1 (4.3%)	5 (50%)	0.005
壊死再生所見なく、かつ炎症細胞集簇像もない	18 (78%)	0 (0%)	<0.001
Perifascicular atrophy			
筋緑維細胞質内の空胞変性 (vacuolated fibers)	2 (8.7%)	6 (60%)	0.004
免疫組織学的所見	4 (17%)	8 (80%)	0.001
MHC class Iの非壊死筋緑維膜上へのびまん性染色性 (75%以上)	23 (100%)	10 (100%)	1.0
筋内鞘小血管へのCS5b-9の濃い染色性	2 (8.7%)	5 (50%)	0.02
電子顕微鏡的所見			
小血管内皮細胞への小管状封入体 (tubuloreticular profile: TRP)	22/22 (100%)	8/8 (100%)	1.0

表 16. 抗 MDA5 抗体陽性 SIDM と抗 MDA5 抗体陽性 ADM と cDM との臨床像の比較

	抗MDA5抗体陽性DM			P value	
	SIDM n = 23	ADM n = 8	cDM n = 15	SIDM vs ADM	SIDM vs cDM
年齢、mean ± SD	52 ± 14	48 ± 16	56 ± 10	0.88	0.67
性別、男/女、女性率 (%)	7/16 (70%)	5/3 (38%)	9/6 (40%)	0.31	0.30
罹患期間 (発症から生検までの期間)、単位：月、mean ± SD	5.5 ± 7.5	3.1 ± 1.1	2.1 ± 1.7	1.0	0.08
<b>筋合併</b>					
筋力低下					
近位優位	19 (83%)	-	13 (87%)	-	1.0
軽度	2 (8.7%)	-	0 (0%)	-	0.51
中等度	17 (74%)	-	13 (87%)	-	0.44
重度	4 (17%)	-	2 (13%)	-	1.0
筋痛	8 (35%)	2 (25%)	11 (73%)	1.0	0.07
嚥下困難感	1 (4.3%)	2 (25%)	2 (13%)	0.47	0.59
血清CK、単位：IU/L、mean ± SD、幅	99 ± 48 (22 - 180)	119 ± 72 (25 - 241)	1080 ± 1390 (237 - 4494)	0.89	<0.001
血清アミノラーゼ、単位：IU/L、mean ± SD、人数	7.6 ± 3.4 (n = 21)	8.6 ± 3.8 (n = 5)	13 ± 7.9 (n = 12)	0.97	0.01
<b>合併疾患</b>					
間質性肺炎	20 (87%)	7 (88%)	14 (93%)	1.0	1.0
急速進行性間質性肺炎	7/20 (35%)	5/7 (71%)	9/12 (75%)	0.28	0.20

表 17. 抗 MDA5 抗体陽性 SIDM と抗 MDA5 抗体陽性 ADM と cDM との病理像の比較

	抗MDA5抗体陽性DM				P value	
	SIDM n = 23	ADM n = 8	cDM n = 15	HDM n = 8	SIDM vs ADM	SIDM vs cDM
生検筋						
上肢 (%)	16 (70%)	5 (63%)	9 (60%)	5 (63%)	1.0	1.0
ルーチン筋病理所見						
筋線維の壊死・再生						
なし	19 (83%)	7 (88%)	5 (33%)	7 (88%)	1.0	0.02
軽度 (1筋束につき1~5本)	2 (8.7%)	1 (13%)	7 (47%)	1 (13%)	1.0	0.048
中等度 (1筋束につき5~20本)	0 (0%)	0 (0%)	3 (20%)	0 (0%)	1.0	0.16
高度 (1筋束につき20本以上)	2 (8.7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1.0	1.0
筋周膜の単核球集簇像						
なし または 散在	18 (78%)	6 (75%)	10 (67%)	8 (100%)	1.0	1.0
軽度 (1箇所につき5~10個)	1 (4.3%)	1 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	0.68	1.0
中等度 (1箇所につき10~100個)	3 (13%)	1 (13%)	4 (27%)	0 (0%)	1.0	0.93
高度 (1箇所につき100個以上)	1 (4.3%)	0 (0%)	1 (6.7%)	0 (0%)	1.0	1.0
壊死再生所見なく、かつ炎症細胞集簇像もない	18 (78%)	5 (63%)	4 (27%)	7 (88%)	1.0	0.02
Perifascicular atrophy	2 (8.7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1.0	1.0
筋線維細胞質内の空胞変性 (vacuolated fibers)	4 (17%)	0 (0%)	5 (33%)	1 (13%)	0.55	0.55
免疫組織学的所見						
MHC class Iの非壊死筋線維膜上へのびまん性染色性 (75%以上)	23 (100%)	8 (100%)	15 (100%)	7 (88%)	1.0	1.0
筋内鞘小血管へのC5b-9の濃い染色性	2 (8.7%)	0 (0%)	3 (20%)	0 (0%)	1.0	0.79
電子顕微鏡的所見						
小血管内皮細胞への小管状封入体 (tubuloreticular profile: TRP)	22/22 (100%)	7/7 (100%)	11/12 (92%)	6/6 (100%)	1.0	1.0

表 18. 抗 TIF1- $\gamma$ 抗体陽性 SIDM と抗 TIF1- $\gamma$ 抗体陽性 cDM との臨床像の比較

	抗TIF1- $\gamma$ 抗体陽性DM			P value
	SIDM n = 10	ADM n = 2	cDM n = 50	
年齢、mean $\pm$ SD	54 $\pm$ 14	43 $\pm$ 0	65 $\pm$ 12	0.40
性別、男/女、女性率 (%)	2/8 (80%)	0/2 (100%)	23/27 (54%)	1.0
罹患期間 (発症から生検までの期間)、単位：月、mean $\pm$ SD	8.0 $\pm$ 6.8	6.0 $\pm$ 4.2	3.1 $\pm$ 5.1	0.90
<b>筋合併</b>				
筋力低下				
近位優位	9 (90%)	-	47 (94%)	-
軽度	3 (30%)	-	1 (2.0%)	-
中等度	6 (60%)	-	34 (68%)	-
重度	1 (10%)	-	15 (30%)	-
筋痛	8 (80%)	1 (50%)	40 (80%)	0.68
嚥下困難感	3 (30%)	0 (0%)	28 (56%)	1.0
血清CK、単位：IU/L、mean $\pm$ SD、幅	100 $\pm$ 37 (41 - 145)	101 $\pm$ 27 (82 - 120)	1954 $\pm$ 2674 (215 - 13189)	0.99
血清アルドラーゼ、単位：IU/L、mean $\pm$ SD、人数	7.4 $\pm$ 2.6 (n = 10)	8.0 $\pm$ 4.1 (n = 2)	12 $\pm$ 8.1 (n = 40)	1.0
<b>合併疾患</b>				
悪性腫瘍	7 (70%)	0 (0%)	40 (80%)	0.23
			2 (100%)	0.67



表 19. 抗 TIF1- $\gamma$ 抗体陽性 SIDM と抗 TIF1- $\gamma$ 抗体陽性 cDM との病理像の比較

	抗TIF1- $\gamma$ 抗体陽性DM				P value	
	SIDM n = 10	ADM n = 2	cDM n = 50	HDM n = 2	SIDM vs ADM	SIDM vs cDM
生検筋						
上肢 (%)	10 (100%)	2 (100%)	41 (82%)	2 (100%)	1.0	1.0
ルーチン筋病理所見						
筋線維の壊死・再生						
なし	1 (10%)	0 (0%)	21 (42%)	0 (0%)	1.0	0.23
軽度 (1筋束につき1~5本)	6 (60%)	2 (100%)	19 (38%)	2 (100%)	0.52	0.44
中等度 (1筋束につき5~20本)	2 (20%)	0 (0%)	5 (10%)	0 (0%)	1.0	0.99
高度 (1筋束につき20本以上)	1 (10%)	0 (0%)	5 (10%)	0 (0%)	1.0	1.0
筋周膜の単核球集簇像						
なし または 散在	0 (0%)	0 (0%)	17 (34%)	1 (50%)	1.0	0.15
軽度 (1箇所につき5~10個)	1 (10%)	1 (50%)	9 (18%)	0 (0%)	0.53	1.0
中等度 (1箇所につき10~100個)	4 (40%)	0 (0%)	10 (20%)	0 (0%)	0.77	0.67
高度 (1箇所につき100個以上)	5 (50%)	1 (50%)	14 (28%)	1 (50%)	1.0	0.75
壊死再生所見なく、かつ炎症細胞集簇像もない	0 (0%)	0 (0%)	14 (28%)	0 (0%)	1.0	0.29
Perifascicular atrophy	6 (60%)	1 (50%)	13 (26%)	0 (0%)	1.0	0.18
筋線維細胞質内の空胞変性 (vacuolated fibers)	8 (80%)	1 (50%)	27 (54%)	2 (100%)	0.68	0.51
免疫組織学的所見						
MHC class Iの非壊死筋線維膜上へのびまん性染色性 (75%以上)	10 (100%)	2 (100%)	47 (94%)	2 (100%)	1.0	1.0
筋内鞘小血管へのC5b-9の濃い染色性	5 (50%)	1 (50%)	38 (76%)	2 (100%)	1.0	0.38
電子顕微鏡的所見						
小血管内皮細胞への小管状封入体 (tubuloreticular profile: TRP)	8/8 (100%)	2/2 (100%)	26/31 (84%)	2/2 (100%)	1.0	1.0

## 【参考文献】

- 1 Okinaka S, Sugita H, Momoi H, et al. Serum creatine phosphokinase and aldolase activity in neuromuscular disorders. *Trans Am Neurol Assoc* 1959; 84: 62–4.
- 2 Ljungdahl L, Gerhardt W. Creatine kinase isoenzyme variants in human serum. *Clin Chem* 1978; 24: 832–4.
- 3 Dalakas MC. Polymyositis, Dermatomyositis, and Inclusion-Body Myositis. *N Engl J Med* 1991; 325: 1487–98.
- 4 Chahin N, Selcen D, Engel AG. Sporadic late onset nemaline myopathy. *Neurology*. 2005; 65: 1158–64.
- 5 Rosalki SB. Low serum creatine kinase activity. *Clin. Chem.* 1998; 44: 905.
- 6 Longo DL, Dalakas MC. Inflammatory Muscle Diseases. *N Engl J Med* 2015; 372: 1734–47.
- 7 Lilleker JB, Vencovsky J, Wang G, et al. The EuroMyositis registry: An international collaborative tool to facilitate myositis research. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 30–9.

- 8 E W. Fall einer seltenen Muskelkrankheit. Arch Heilkd 1863; 4: 282.
- 9 JACKSON H. Myositis Universalis Acuta Infectiosa, with a Case. Bost Med Surg J 1887; 116: 498–9.
- 10 H U. Polymyositis acuta progressiva. Z Klin Med 1887; 12: 533.
- 11 H U. Dermatomyositis acuta. Dtsch med Wochenschr 1891; 17: 41.
- 12 Bohan A, Peter JB. Polymyositis and Dermatomyositis. N Engl J Med 1975; 292: 344–7.
- 13 Devere R, Bradley WG. Polymyositis: Its presentation, morbidity and mortality. Brain 1975; 98: 637–66.
- 14 Bohan A, Peter JB, Bowman RL, Pearson CM. Computer-assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis. Medicine (Baltimore) 1977; 56: 255–86.
- 15 Gerami P, Schope JM, McDonald L, Walling HW, Sontheimer RD. A systematic review of adult-onset clinically amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis): A missing link within the spectrum of the idiopathic inflammatory myopathies. J. Am. Acad. Dermatol. 2006; 54: 597–613.

- 16 Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, et al. 119th ENMC international workshop: Trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10-12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2004; 14: 337–45.
- 17 Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, et al. EULAR/ACR Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies and their Major Subgroups. *Ann Rheum Dis* 2017; 69: 1–12.
- 18 Benveniste O, Stenzel W, Allenbach Y. Advances in serological diagnostics of inflammatory myopathies. *Curr Opin Neurol* 2016; 29: 662–73.
- 19 Allenbach Y, Benveniste O. Diagnostic utility of auto-antibodies in inflammatory muscle diseases. *J. Neuromuscul. Dis.* 2015; 2: 13–25.
- 20 Allenbach Y, Benveniste O, Goebel HH, Stenzel W. Integrated classification of inflammatory myopathies. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2017; 43: 62–81.
- 21 Fujimoto M, Watanabe R, Ishitsuka Y, Okiyama N. Recent advances in dermatomyositis-specific autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol* 2016; 28: 636–44.

- 22 McHugh NJ, Tansley SL. Autoantibodies in myositis. *Nat Rev Rheumatol* 2018; 14: 290–302.
- 23 Ichimura Y, Matsushita T, Hamaguchi Y, et al. Anti-NXP2 autoantibodies in adult patients with idiopathic inflammatory myopathies: Possible association with malignancy. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 710–3.
- 24 Fujimoto M, Matsushita T, Hamaguchi Y, et al. Autoantibodies to small ubiquitin-like modifier activating enzymes in Japanese patients with dermatomyositis: comparison with a UK Caucasian cohort. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 151–3.
- 25 Muro Y, Sugiura K, Akiyama M. Low prevalence of anti-small ubiquitin-like modifier activating enzyme antibodies in dermatomyositis patients. *Autoimmunity* 2013; 46: 279–84.
- 26 Sato S, Hirakata M, Kuwana M, et al. Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1571–6.
- 27 Hoshino K, Muro Y, Sugiura K, Tomita Y, Nakashima R, Mimori T.

- Anti-MDA5 and anti-TIF1- $\gamma$  antibodies have clinical significance for patients with dermatomyositis. *Rheumatology* 2010; 49: 1726–33.
- 28 Bailey EE, Fiorentino DF. Amyopathic Dermatomyositis: Definitions, Diagnosis, and Management. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2014; 16: 465.
- 29 Lahoria R, Selcen D, Engel AG. Microvascular alterations and the role of complement in dermatomyositis. *Brain* 2016; 139: 1891–903.
- 30 Hida A, Yamashita T, Hosono Y, et al. Anti-TIF1- $\gamma$  antibody and cancer-associated myositis: A clinicohistopathologic study. *Neurology* 2016; 87: 299–308.
- 31 Greenberg SA, Pinkus JL, Pinkus GS, et al. Interferon- $\alpha/\beta$ -mediated innate immune mechanisms in dermatomyositis. *Ann Neurol* 2005; 57: 664–78.
- 32 Uruha A, Nishikawa A, Tsuburaya RS, et al. Sarcoplasmic MxA expression. *Neurology* 2016; 88: 493–500.
- 33 Krain L. Dermatomyositis in six patients without initial muscle involvement. *Arch Dermatol* 1975; 111: 241–5.
- 34 Fudman EJ, Schnitzer TJ. Dermatomyositis without creatine kinase elevation. A

- poor prognostic sign. *Am J Med* 1986; 80: 329–32.
- 35 Euwer RL, Sontheimer RD. Amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis). Presentation of six new cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 959–66.
- 36 El-Azhary RA, Pakzad SY. Amyopathic dermatomyositis: Retrospective review of 37 cases. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002; 46: 560–5.
- 37 Sontheimer RD. Would a new name hasten the acceptance of amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis) as a distinctive subset within the idiopathic inflammatory dermatomyopathies spectrum of clinical illness? *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 626–36.
- 38 Bendewald MJ, Wetter DA, Li X, Davis MDP. Incidence of dermatomyositis and clinically amyopathic dermatomyositis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Arch Dermatol* 2010; 146: 26–30.
- 39 Sontheimer RD. MDA5 autoantibody-another indicator of clinical diversity in dermatomyositis. *Ann Transl Med* 2017; 5: 160–160.
- 40 Hamaguchi Y, Fujimoto M, Matsushita T, et al. Common and Distinct Clinical

- Features in Adult Patients with Anti-Aminoacyl-tRNA Synthetase Antibodies: Heterogeneity within the Syndrome. *PLoS One* 2013; 8: e60442.
- 41 Trallero-Araguás E, Rodrigo-Pendás JÁ, Selva-O'Callaghan A, et al. Usefulness of anti-p155 autoantibody for diagnosing cancer-associated dermatomyositis: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 523–32.
- 42 Gunawardena H, Wedderburn LR, North J, et al. Clinical associations of autoantibodies to a p155/140 kDa doublet protein in juvenile dermatomyositis. *Rheumatology* 2008; 47: 324–8.
- 43 Rider LG, Shah M, Mamyrova G, et al. The myositis autoantibody phenotypes of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Medicine (Baltimore)* 2013; 92: 223–43.
- 44 Sato S, Hoshino K, Satoh T, et al. RNA helicase encoded by melanoma differentiation-associated gene 5 is a major autoantigen in patients with clinically amyopathic dermatomyositis: Association with rapidly progressive interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 2193–200.
- 45 Nakashima R, Imura Y, Kobayashi S, et al. The RIG-I-like receptor



- IFIH1/MDA5 is a dermatomyositis-specific autoantigen identified by the anti-CADM-140 antibody. *Rheumatology* 2009; 49: 433–40.
- 46 Kato H, Takeuchi O, Sato S, et al. Differential roles of MDA5 and RIG-I helicases in the recognition of RNA viruses. *Nature* 2006; 441: 101–5.
- 47 Moghadam-Kia S, Oddis C V, Sato S, Kuwana M, Aggarwal R. Antimelanoma Differentiation-associated Gene 5 Antibody: Expanding the Clinical Spectrum in North American Patients with Dermatomyositis. *J Rheumatol* 2017; : jrheum.160682.
- 48 Allenbach Y, Leroux G, Suárez-Calvet X, et al. Dermatomyositis with or without anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibodies common interferon signature but distinct NOS2 expression. *Am J Pathol* 2016; 186: 691–700.
- 49 Nozaki K, Pestronk A. High aldolase with normal creatine kinase in serum predicts a myopathy with perimysial pathology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 904–8.
- 50 Casciola-Rosen L, Hall JC, Mammen AL, Christopher-Stine L, Rosen A. Isolated elevation of aldolase in the serum of myositis patients: A potential biomarker of

- damaged early regenerating muscle cells. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30: 548–53.
- 51 El-Dokla AM, Aggarwal R, Oddis C V, Ali ST, Lacomis D. Histopathologic Findings in 5 Patients With Hypomyopathic Dermatomyositis: The Importance of MHC-1 Expression on Myofibers. *J Clin Neuromuscul Dis* 2015; 17: 52–8.
- 52 Troyanov Y, Targoff IN, Payette M-P, et al. Redefining Dermatomyositis. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93: 296–310.
- 53 藤本学. ここまでわかった多発性筋炎・皮膚筋炎. 医歯薬出版 2011; 239 巻: 25–9.
- 54 Maeda MH, Tsuji S, Shimizu J. Inflammatory myopathies associated with anti-mitochondrial antibodies. *Brain* 2012; 135: 1767–77.
- 55 Kadoya M, Hida A, Hashimoto Maeda M, et al. Cancer association as a risk factor for anti-HMGCR antibody-positive myopathy. *Neurol Neuroimmunol neuroinflammation* 2016; 3: e290.
- 56 Ikenaga C, Kubota A, Kadoya M, et al. Clinicopathologic features of myositis patients with CD8-MHC-1 complex pathology. *Neurology* 2017; 89: 1060–8.
- 57 橋本明子. 筋炎自己抗体および抗ミトコンドリア抗体を有する炎症性筋

- 疾患の臨床、病理学的特徴に関する検討. 東京大学博士論文 2010; 甲第 25943号.
- 58 Mathur T, Manadan AM, Thiagarajan S, Hota B, Block JA. The utility of serum aldolase in normal creatine kinase dermatomyositis. *J Clin Rheumatol* 2014; 20: 47–8.
- 59 Bachasson D, Landon-Cardinal O, Benveniste O, Hogrel J-Y, Allenbach Y. Physical activity monitoring: A promising outcome measure in idiopathic inflammatory myopathies. *Neurology* 2017; 89: 101–3.
- 60 Pfister PB, De Bruin ED, Sterkele I, Maurer B, De Bie RA, Knols RH. Manual muscle testing and hand-held dynamometry in people with inflammatory myopathy: An intra- and interrater reliability and validity study. *PLoS One* 2018; 13: e0194531.
- 61 Hall JC, Casciola-Rosen L, Samedy LA, et al. Anti-melanoma differentiation-associated protein 5-associated dermatomyositis: Expanding the clinical spectrum. *Arthritis Care Res* 2013; 65: 1307–15.
- 62 Chen Z, Cao M, Plana MN, et al. Utility of anti-melanoma

- differentiation-associated gene 5 antibody measurement in identifying patients with dermatomyositis and a high risk for developing rapidly progressive interstitial lung disease: A review of the literature and a meta-analysis. *Arthritis Care Res* 2013; 65: 1316–24.
- 63 Mamyrova G, Kishi T, Targoff IN, Ehrlich A, Curiel R V, Rider LG. Features distinguishing clinically amyopathic juvenile dermatomyositis from juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57: 1956–63.
- 64 Kagen LJ, Aram S. Creatine kinase activity inhibitor in sera from patients with muscle disease. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 213–7.
- 65 Fréret M, Drouot L, Obry A, et al. Overexpression of MHC class i in muscle of lymphocyte-deficient mice causes a severe myopathy with induction of the unfolded protein response. *Am J Pathol* 2013; 183: 893–904.
- 66 Vitadello M, Doria A, Tarricone E, Ghirardello A, Gorza L. Myofiber stress-response in myositis: parallel investigations on patients and experimental animal models of muscle regeneration and systemic inflammation. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R52.

- 67 Lightfoot AP, Nagaraju K, McArdle A, Cooper RG. Understanding the origin of non-immune cell-mediated weakness in the idiopathic inflammatory myopathies - potential role of ER stress pathways. *Curr Opin Rheumatol* 2015; 27: 580–5.
- 68 Englund P, Lindroos E, Nennesmo I, Klareskog L, Lundberg IE. Skeletal muscle fibers express major histocompatibility complex class II antigens independently of inflammatory infiltrates in inflammatory myopathies. *Am J Pathol* 2001; 159: 1263–73.
- 69 Lightfoot AP, McArdle A, Jackson MJ, Cooper RG. In the idiopathic inflammatory myopathies (IIM), do reactive oxygen species (ROS) contribute to muscle weakness? *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1340–6.
- 70 Harris-Love MO, Shrader JA, Koziol D, et al. Distribution and severity of weakness among patients with polymyositis, dermatomyositis and juvenile dermatomyositis. *Rheumatology* 2009; 48: 134–9.
- 71 Varsani H, Charman SC, Li CK, et al. Validation of a score tool for measurement of histological severity in juvenile dermatomyositis and association with clinical severity of disease. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 204–10.

## 【謝辞】

本検討の機会を与えて頂き、御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 現教授 戸田 達史先生および前教授 辻省次先生に  
深謝致します。

本検討について御指導賜りました東京大学大学院医学系研究科脳神経医学  
専攻神経内科学 准教授 清水 潤先生、久保田 暁先生、防衛医科大学校神経・  
抗加齢血管内科 角谷 真人先生、および虎の門病院神経内科 前田 明子先生に  
深謝致します。

検討をすすめるにあたり、様々な場面でアドバイスくださった東京大学神経  
内科 内尾 直裕先生、池永 知誓子先生、鵜沼 敦先生に深謝致します。

血清自己抗体測定法の確立をいただきました前 国立国際医療研究センター  
神経内科 肥田 あゆみ先生に深謝致します。

病理標本作製及び血清自己抗体測定に関して御尽力いただきました 東京大  
学医学部神経内科 第3研究室 実験助手 鷺嶋通子様、時村直子様、西澤雅子様、  
そして萩原ゆき様に深謝致します。

患者様の生検臨床情報を御提供くださいました下記の先生方に深謝致します。

東京大学医学部附属病院 皮膚科・皮膚光線レーザー科の先生方

東京大学医学部附属病院 アレルギー・リウマチ内科の先生方

東京大学医学部附属病院 その他の診療科の先生方

獨協医科大学リウマチ・膠原病内科 倉沢 和宏 先生 新井 聡子先生

昭和大学リウマチ膠原病科 三輪 裕介先生

虎の門病院神経内科 上坂 義和先生 前田 明子先生 内藤 龍彦先生

杏林大学神経内科 千葉 厚郎先生 内堀 歩先生

防衛医科大学校神経・抗加齢血管内科 角谷 真人先生

日本赤十字医療センター神経内科 橋田 秀司先生 光武 明彦先生

三井記念病院神経内科 櫻井 靖久先生 清水 崇紘先生

東京逋信病院神経内科 椎尾 康先生 佐藤 達哉先生

国立国際医療研究センター神経内科 竹内 壯介先生 海永 光洋先生

帝京大学神経内科 園生 雅弘先生 畑中 裕己先生 北國 圭一先生

自治医大さいたま医療センター神経内科 崎山 快夫先生

大阪市立大学老年内科・神経内科 長谷川 樹先生

上都賀総合病院リウマチ膠原病内科          花岡 亮輔先生

がん・感染症センター都立駒込病院膠原病科          瀬戸口 京吾先生

板橋中央病院神経内科          神林 隆道先生

最後に、生検検体の解析の機会を与えてくださった患者様方に心より深謝いたします。