

論文の内容の要旨

論文題目 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

氏名 平 賢一郎

皮膚筋炎は典型的皮疹や筋力低下が中核症状であり、血清 creatine kinase (CK) 測定はスクリーニング検査に適していない。つまり、血清 CK 正常でも、典型的皮疹を有すれば、皮膚筋炎の除外診断はできないことを示唆する。古典的診断基準である Bohan と Peter の基準では、血清 CK 上昇は筋炎特異的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、筋炎活動期でも血清 CK は正常値を示すことは問題点として当時より知られていた。血清 CK 正常であるために、針筋電図や筋生検と言った侵襲的検査が躊躇され、診断の遅れや誤診へつながる可能性が危惧される。

皮膚筋炎の筋症状に関する臨床像は広いことで知られる。皮膚筋炎の各診断基準を参照すると、やはり血清 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臨床診断可能である。特に、血清 CK 正常値のなかでも、筋力低下を欠くとする無筋症性皮膚筋炎が言われる (Sontheimer 基準)。また、無筋症性皮膚筋炎は、筋炎特異抗体が特徴的であり、抗 MDA5 (melanoma differentiation-associated gene 5) 抗体が高頻度で検出され、抗 TIF1- γ (transcriptional intermediary factor 1 γ) 抗体も陽性となることが知られる。このように、血清 CK 正常の皮膚筋炎の中では、無筋症性皮膚筋炎の検討は多くなされている。しかし、血清 CK 正常にも関わらず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かった。

本論文では、血清 CK 正常でありながら筋力低下を示す群を血清学的非活動性皮膚筋炎 (serologically inactive dermatomyositis, SIDM) と命名した。Sontheimer 基準を参考にすると、血清 CK 値と筋力低下の有無によって4つの群へ分類できると仮説を立てた。つまり、(1) 古典的皮膚筋炎 classic DM、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 amyopathic DM、ADM (血清 CK 正常、筋力低下無し)、(4) 低筋症性皮膚筋炎 Hypomyopathic DM、HDM (血清 CK 上昇、筋力低下無し) と分類した。SIDM は他覚的筋力低下がある点で ADM と異なり、血清 CK が正常という点で cDM とは異なる。さらに、近年の知見では筋炎特異抗体と臨床および筋病理組織学的所見とで強い関係性があることが知られる。抗体毎で分けて SIDM を ADM や cDM と多重比較することにより、血清 CK 値と筋力低下との関係を明らかにすることを目指した。

方法としては、症例は当科にて筋病理組織学的評価を行った典型的皮疹を有する連続筋生検 294 症例 (下記、DM) について、後方視的横断研究をおこなった。血清 CK 値や筋力低下などの臨床情報不十分例を除き、初回診断の DM 271 例を最終的に対象とした。血清自己抗体は抗 MDA5 抗体、抗 TIF1- γ 抗体、抗 Mi-2 抗体、抗 Jo-1 抗体、抗 PL-7 抗体、抗 PL-12

抗体を調べた。筋病理組織学的には光学顕微鏡的所見および電子顕微鏡的所見について解析した。

結果としては、血清 CK 正常は DM 全体の 24%を占めた。SIDM は DM の 17%であった。SIDM に着目し、血清 CK 上昇 (SIDM vs cDM) や筋力低下 (SIDM vs ADM) の背景について調べた。保存血清を有する SIDM (43 例)、ADM (17 例)、cDM (159 例) について、比較検討を行った。まず、臨床的に SIDM は cDM と同等の筋力低下を示し、ADM と同等の血清 CK 正常を示した。

血清自己抗体解析では、SIDM は抗 MDA5 抗体 (53%) と抗 TIF1- γ 抗体 (23%) が大部分を占めた。cDM ではより多様な抗体プロファイルを呈した (SIDM, 76%; cDM, 41%; $p < 0.001$)。これら 2 抗体はすべての DM 群で観察された。

抗体毎で特徴付けられる臨床および筋病理組織学的特徴は SIDM でも確認できた。抗 MDA5 抗体陽性 SIDM 例は間質性肺炎の合併 (87%、 $p < 0.001$)、抗 TIF1- γ 抗体陽性 SIDM 例では悪性腫瘍の合併 (70%、 $p < 0.001$) が有意に多かった。筋病理組織学的特徴として、抗 MDA5 抗体陽性 SIDM 例は壊死および再生線維や炎症細胞浸潤に乏しい病理像 (78%、 $p < 0.001$) が有意に多く、非壊死筋線維膜上の MHC-I (major histocompatibility complex) のびまん性の染色性を認めた (100%、 $p = 1.0$)。抗 TIF1- γ 抗体陽性 SIDM 例では、筋周膜における高度の単核球集簇 (50%、 $p < 0.05$)、perifascicular atrophy (60%、 $p < 0.05$)、筋線維細胞質の空胞変性 (80%、 $p < 0.001$)、筋内鞘小血管への C5b-9 の濃い染色性 (50%、 $p < 0.05$) が有意に多く認められた。いずれの SIDM で、電子顕微鏡的所見より血管内皮細胞で特異的所見である小管状封入体を全例で認めた。以上より、SIDM は、皮膚筋炎で特徴的な筋病理組織像を示し、抗体毎の特徴を示した。

続いて、上述の 2 抗体毎での臨床および筋病理組織学的特徴を比較した。抗 MDA5 抗体陽性例では、SIDM と cDM の比較では、壊死・再生像が有意に乏しく (SIDM, 83%; cDM, 33%; $p < 0.05$)、筋破壊と血清 CK 上昇の関与が考えられた。また、筋力低下の背景として非壊死筋線維膜上の MHC-I の関連が近年報告されているが、SIDM と ADM の比較では筋病理組織像に有意差なく、両者ともに MHC-I の異所性発現を認め、筋力低下の機序は明らかでなかった。抗 TIF1- γ 抗体陽性例では、SIDM と cDM の比較では、有意に罹患期間が SIDM は長く (8.0 ± 6.8 ヶ月、 $p < 0.05$)、cDM と同等の筋病理組織像を示し、筋病理組織学的所見のみでは血清 CK 上昇する機序を説明できなかった。

考察としては、第一に、SIDM は cDM と同等の筋病理像を示した。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いと再確認した。第二に、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、MMT は検者間信頼性が乏しく、SIDM と ADM の分類は実際には必ずしも明瞭ではない。また、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。第三に、近年、抗 MDA5 抗体および抗 TIF1- γ 抗体は幅広い臨床像を呈することが知られており、本検討は両抗体の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と考えられた。第四に、SIDMにおける血清CK正常の機序について、筋病理組織学的に一部説明可能であった。抗MDA5抗体陽性例では、壊死・再生像が乏しい点より、血清CK上昇に関与すると考えた。抗TIF1- γ 抗体陽性例では、SIDMはcDMと同等の病理像を呈し、機序の説明が不可能であった。また、既報告では、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未知の因子の存在や、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など報告されており、機序について今後の検討課題が残った。

以上より、SIDMはADMやcDMとは異なることを示し、抗MDA5抗体と抗TIF1- γ 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た疾患群であることを明らかにした。SIDMは筋病理組織学的に皮膚筋炎に特徴的所見を認めることから、筋病理組織学的評価の重要性を示唆した。また、皮膚筋炎における血清CK上昇や筋力低下の病態機序は筋病理組織学的に一部説明可能であった。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。