

審査の結果の要旨

氏名 平 賢一郎

本検討では、血清 creatine kinase (CK) 正常かつ他覚的筋力低下を認めるような皮膚筋炎を血清学的非活動性皮膚筋炎 (serologically inactive dermatomyositis、SIDM) と命名した。疾患概念の理解を深めるために、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った横断研究であり、下記の結果を得ている。

1. 血清 CK と他覚的筋力低下が解離する SIDM を記した。典型的皮疹を有し筋病理組織学的評価を行った 271 例を対象とした。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。結果、DM の 24% は血清 CK 正常、SIDM は 17% を占めた。臨床的に、SIDM は ADM と同等の血清 CK 値、cDM と罹患期間や筋力低下の程度は同等であった。
2. SIDM は特徴的な血清自己抗体プロファイルを示した。SIDM は抗 MDA5 抗体 (melanoma differentiation-associated gene 5; 53%) と抗 TIF1- $\gamma$  抗体 (transcriptional intermediary factor 1  $\gamma$ ; 23%) の 2 抗体で大部分 (76%) を占めた。cDM でみられる多様な抗体プロファイルとは有意に異なっていた ( $p < 0.001$ )。これら 2 抗体はすべての DM 群で出現を認めた。
3. SIDM は抗体毎 (抗 MDA5 抗体と抗 TIF1- $\gamma$  抗体) の臨床筋病理組織学的特徴を呈した。
4. 上記の 2 抗体毎で分けて、SIDM は cDM と同等の筋病理組織像を示し、筋病理組織学的評価の重要性を示唆した。
5. 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。上記の 2 抗体毎で、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。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 (major histocompatibility complex class 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- $\gamma$  抗体陽性例では、SIDM と cDM の比較では、SIDM は有意に罹患期間が長く ( $8.0 \pm 6.8$  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。

以上、本論文は、SIDM は ADM や cDM とは異なることを示し、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た疾患群であることを明らかにした。本検討は、皮膚筋炎の診断、病態機序解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位授与に値するものと考えられる。