

博士論文

免疫介在性壊死性ミオパチーと非特異的筋炎の  
臨床像と病理学的特徴の検討

鵜沼 敦

免疫介在性壊死性ミオパチーと非特異的筋炎の  
臨床像と病理学的特徴の検討

東京大学大学院博士課程 医学系研究科

脳神経医学専攻 脳神経内科学

指導教員：戸田 達史

申請者：鵜沼 敦

## 【要旨】

抗 SRP 抗体もしくは抗 HMGCR 抗体陽性の筋炎 (seropositive myopathy と呼ぶ) は壊死・再生線維が多い一方で炎症細胞浸潤が少ない例が多かった。これらの群は、p62 に対する高い染色性を示し、オートファジーの関与を示した。これまでは形態学的に分類されていたが、血清学的分類がより病態に合致していることを示した。p62 の染色性は seropositive myopathy の病理診断にも非常に有用であることを示した。

両抗体が陰性な筋炎 (seronegative myopathy) については、壊死・再生も炎症細胞浸潤も少ない例が多いながらも、多様性を有することを示した。Seronegative myopathy ではオートファジーの関与は乏しかったが、抗 RNP 抗体陽性例のみはオートファジーの関与が示唆された。

今後の病態解明、疾患概念の整理に寄与する結果である。

(298 文字)

<b>【目次】</b>	
<b>【要旨】</b> . . . . .	3
<b>【目次】</b> . . . . .	4
<b>【略語】</b> . . . . .	5
<b>【序文】</b>	
1. 炎症性筋疾患について . . . . .	6
2. 免疫介在性壊死性ミオパチー . . . . .	11
<b>【第一章】 IMNM における壊死・再生線維および炎症の程度と筋炎自己抗体の関連の検討</b>	
1. 背景 . . . . .	18
2. 目的 . . . . .	18
3. 方法 . . . . .	19
4. 結果 . . . . .	27
5. 考察 . . . . .	45
<b>【第二章】 IMNM と NSM の筋線維における p62 染色性の検討</b>	
1. 背景 . . . . .	51
2. 目的 . . . . .	51
3. 方法 . . . . .	51
4. 結果 . . . . .	52
5. 考察 . . . . .	60
<b>【第三章】 Seropositive myopathy の診断に重要な臨床病理学的因子の検討</b>	
1. 背景 . . . . .	63
2. 目的 . . . . .	65
3. 方法 . . . . .	65
4. 結果 . . . . .	67
5. 考察 . . . . .	71
<b>【本検討の限界と今後の展望】</b> . . . . .	73
<b>【本検討のまとめ】</b> . . . . .	74
<b>【参考文献】</b> . . . . .	75
<b>【謝辞】</b> . . . . .	79

【略語】

AMA: anti-mitochondrial antibody, 抗ミトコンドリア抗体  
ARS: aminoacyl-tRNA synthetase, アミノアシル転写 RNA 合成酵素  
ASS: anitisynthetase syndrome, 抗合成酵素症候群 (抗 ARS 抗体症候群)  
CK: creatine kinase, クレアチンキナーゼ  
CLEIA: chemiluminescent enzyme immunoassay, 化学発光酵素免疫測定法  
CRP: C-reactive protein, C 反応性蛋白  
CTD: connective tissue diseases, 結合組織病  
DM: dermatomyositis, 皮膚筋炎  
ELISA: enzyme linked immunosorbent assay, 酵素結合免疫吸着法  
ENMC: European Neuromuscular Centre  
H&E: hematoxylin and eosin staining, ヘマトキシリン・エオジン染色  
HMGCR: 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase  
IBM: inclusion body myositis, 封入体筋炎  
IMNM: immune-mediated necrotizing myopathy, 免疫介在性壊死性ミオパチー  
LC3: microtubule-associated protein 1 light chain 3, 微小管結合蛋白質  
MAA: myositis-associated autoantibodies, 筋炎関連自己抗体  
MRC: Medical Research Council Score  
MSA: myositis-specific autoantibodies, 筋炎特異自己抗体  
NSM: nonspecific myositis, 非特異的筋炎  
PM: polymyositis, 多発筋炎  
SRP: signal recognition particle, シグナル認識粒子  
TIF1: transcriptional intermediate factor 1

【本文中で独自に用いる用語】

AMA IMNM: 抗ミトコンドリア抗体陽性 IMNM  
AMA myopathy: 抗ミトコンドリア抗体陽性ミオパチー  
AMA NSM: 抗ミトコンドリア抗体陽性非特異的筋炎  
(抗体の部分には、他に ARS, HMGCR, Ku, RNP, SS-A, SRP が同様に入る)

Seronegative IMNM: 抗 SRP 抗体と抗 HMGCR 抗体がともに陰性な IMNM  
Seronegative myopathy: 抗 SRP 抗体と抗 HMGCR 抗体がともに陰性なミオパチー  
Seronegative NSM: 抗 SRP 抗体と抗 HMGCR 抗体がともに陰性な NSM

Seropositive IMNM: 抗 SRP 抗体もしくは抗 HMGCR 抗体が陽性な IMNM  
Seropositive myopathy: 抗 SRP 抗体もしくは抗 HMGCR 抗体が陽性なミオパチー  
Seropositive NSM: 抗 SRP 抗体もしくは抗 HMGCR 抗体が陽性な NSM

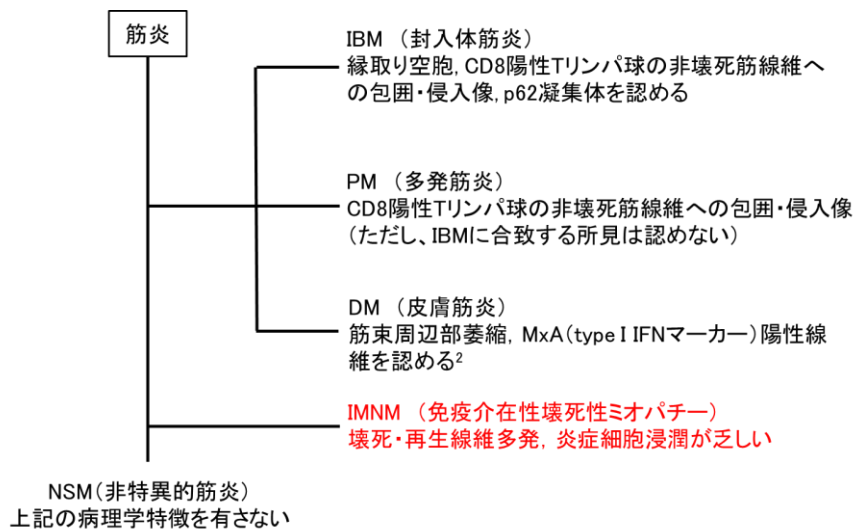
## 【序文】

### 1. 炎症性筋疾患について

#### 1-1. 炎症性筋疾患分類の概要

筋炎（炎症性筋疾患とも言う）は、四肢近位筋を中心に筋力低下を生じ、筋病理学的に炎症細胞浸潤と筋線維破壊を認め、筋組織を免疫標的とする自己免疫疾患である<sup>1</sup>。筋疾患(myopathy, 筋症とも言う)の中で、炎症所見を伴う場合が筋炎 (myositis)に分類される。筋炎は、臨床像, 筋炎自己抗体, 筋病理像における、それぞれ特徴的な所見から分類され、それぞれの所見には一定の対応関係があることが知られている<sup>4</sup>。

筋炎の病理学的な分類基準は第 119 回 European Neuromuscular Centre (ENMC) international workshop において提唱された、臨床および病理像の特徴から筋炎を分類した基準が世界的に用いられている（以下 ENMC 2004 と表記する）<sup>2</sup>。この ENMC 2004 では、封入体筋炎を除外した筋炎の分類基準であり、PM（この基準での定義は CD8 陽性 T 細胞が HLA-ABC 染色性の亢進した非壊死筋線維を包囲・侵入する像を伴う筋炎）, DM, 非特異的筋炎(Non-specific myositis :NSM)（非特異的な炎症を認めるが、特徴的な病理所見を欠く症例）、免疫介在性壊死性ミオパチー(Immune-mediated necrotizing myopathy : IMNM)（壊死・再生線維が多発しているが、炎症細胞浸潤には乏しい症例の 5 つに分類された（図 1）。



c

図 1. 筋炎の病理学的分類

ENMC 2004 における筋炎分類の概略図である。IBM, PM, DM は特異的な病理所見を持って分類される。これらの基準に合致しない筋炎を IMNM もしくは NSM に分類する。ただし、IMNM と特徴づける壊死・再生線維や炎症細胞浸潤の程度は非特異的な基準であり、明確な分類はない。

- ・ 壊死線維が局所集簇ではなく**散在して存在** (時に壊死線維は稀)
- ・ 異なった相の筋線維壊死; 壊死、貪食、再生像 (理想的には全部)
- ・ 炎症細胞浸潤の主体はマクロファージであり、**リンパ球浸潤は少数**
- ・ その他の合致所見 (時に認められる)
  - 非壊死/非再生線維の細胞膜上のMHC-I染色性
  - 細胞膜上の補体 (C5b-9) 沈着を認める非壊死筋線維の散在
  - 筋内鞘の線維化
  - 筋内鞘毛細血管の腫大

表 1. ENMC 2018 の IMNM 診断基準

そして、第 224 回 ENMC international workshop (以下 ENMC 2018 と記載) では、IMNM を定義する病理像がより詳細に記載された (表 1)<sup>3</sup>が、それでも疾患特異的な病理所見で診断を行う IBM, PM, DM とは異なり、IMNM の所見

は特徴的ではあるが特異的なものではないものに留まっている。そのため、IMNM と NSM の異同が不明瞭であることが、IMNM の病理診断を困難なものにしている。

## 1-2. 炎症性筋疾患と抗体との関係

これまでに筋炎患者の血清から様々な自己抗体が検出され<sup>4,5</sup>、最近では筋炎全体の約75%で何らかの筋炎自己抗体が出現するとされている(表3)<sup>6-8</sup>。筋炎自己抗体は筋炎に特異的に検出される筋炎特異自己抗体(myositis-specific autoantibodies : MSA)と、筋炎以外の自己免疫疾患でも検出される筋炎関連自己抗体(myositis-associated autoantibodies : MAA)に分けられる。MAAは他の抗体と重複することもあるが、MSAはほとんどの症例で1症例あたり1種類の抗体しか陽性とはならない<sup>9</sup>。

筋炎自己抗体ごとに特徴的な臨床像を有することが分かっており、表3のように、IMNMと関連する抗体として抗SRP(signal recognition particle)抗体と抗HMGCR(3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase)抗体が知られている。

筋炎自己抗体の存在は、診断に大きく寄与するばかりでなく、病態にも関係していると考えられている。ただ、抗体の病原性そのものはまだ証明されていない。



壊死性ミオパチーに関連した自己抗体			
抗SRP抗体	シグナル識別粒子	細胞内での蛋白の翻訳	亜急性発症、難治性筋炎、IMNM
抗HMGR抗体	HMG-CoA reductase	コレステロール合成の酵素	スタチン服用歴、悪性腫瘍、IMNM
抗ARS抗体症候群			
抗Jo-1抗体	ヒスジルトRNA合成酵素	細胞内での蛋白の合成	抗ARS抗体症候群 ・筋炎 ・間質性肺炎 ・関節炎 ・レイノー現象 ・発熱 ・機械工の手
抗PL-7抗体	スレオニルトRNA合成酵素		
抗PL-12抗体	アラニルトRNA合成酵素		
抗EJ抗体	グリシルトRNA合成酵素		
抗OJ抗体	イソロイシルトRNA合成酵素		
抗KS抗体	アスパラギニルトRNA合成酵素		
抗Zo抗体	フェニルアラニルトRNA合成酵素		
皮膚筋炎に関連した自己抗体			
抗Mi-2抗体	ヘリカーゼ族分子	核での転写	典型的な皮疹
抗MDA5抗体	MDA5	ウイルス感染時の免疫応答	急速進行性間質性肺炎、CADM
抗TIF1- $\gamma$ 抗体	TIF1- $\gamma$	細胞分化、発癌	悪性腫瘍合併
抗NXP2 (MJ)抗体	Nuclear matrix protein 2	核での転写、RNAの代謝	小児例（石灰化、筋拘縮）、成人例（悪性腫瘍）
抗SAE抗体	SUMO activatig enzyme	転写後の修飾	嚥下障害
その他の自己抗体			
抗U1RNP抗体	U1-snRNP	RNAのスプライシング	混合性結合組織病
抗Ku抗体	p70/p80	リボソーム構築	オーバーラップ症候群（日本人）
抗PM/ScI抗体	核小体タンパク複合体	遺伝子転写の調整因子	オーバーラップ症候群（白人）
抗cN1A抗体	Cytosolic 5'-nucleotidase 1A	DNAの修復・代謝	封入体筋炎
抗ミトコンドリア抗体	Mitochondria M2 (AMA)	細胞内小器官	原発性胆汁性胆管炎、心障害、体幹筋障害

表 2. 筋炎自己抗体の分類

### 1-3. 炎症性筋疾患の典型的筋線維変化

筋線維における壊死と再生は連続した変化である。壊死の経過は数日だが再生は数か月とされ、組織学的に壊死線維よりも再生線維の方が認めやすい。再生線維の存在は、過去に壊死があったことを意味し、壊死と再生は連続して生じる筋変性の1つの過程として扱われている。壊死・再生線維は筋炎だけでなく、筋ジストロフィーや中毒性・薬剤性・内分泌性・感染性ミオパチー、横紋筋融解症などでも生じ得るため、単独では非特異的な所見である<sup>10,11</sup>。そのため、IMNMの壊死・再生線維が多発している背景には、様々な病態が関与している可能性がある。

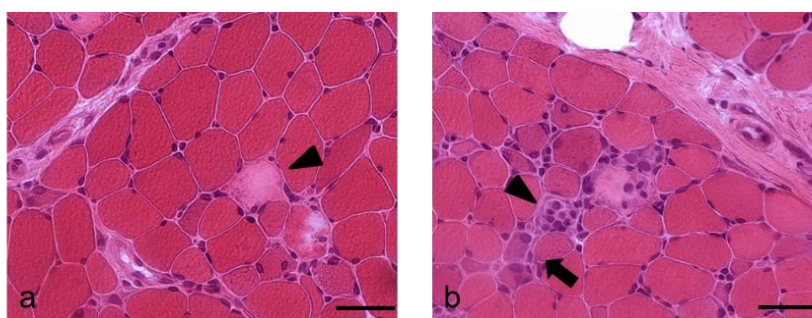


図1. SRP IMNMにおけるHE染色(凍結切片)

図1-a. 壊死線維(矢頭)

図1-b. 貪食線維(矢頭)、再生線維(矢印)

bar:50 $\mu$ m

### 図 2. 代表的な筋病理像

筋線維は壊死すると H&E 染色での染色性が減弱し、内部構造が不明瞭化する(図 1-a)。数日でマクロファージによる貪食が盛んに生じ(図 1-b)、再生過程に置き換わっていく。再生線維は径が小さく、細胞質は核酸合成を反映して好塩基性を呈し H&E 染色ではやや青く染色される。再生線維の核は筋線維径に比して大きめであるのが特徴である(図 1-b)。

## 2. 免疫介在性壊死性ミオパチー

### 2-1. 免疫介在性壊死性ミオパチーの概論

IMNM は壊死・再生線維の多発に比して炎症所見に乏しいという病理像により特徴づけられる一群で、その炎症所見の乏しさから筋炎（myositis）ではなく筋症（myopathy）と名付けられているが、免疫治療が効果を示すことから、自己免疫性疾患として筋炎に分類されている。古くは悪性腫瘍に合併したミオパチーとして知られ<sup>12</sup>、炎症性筋疾患とは異なる疾患群と考えられていた<sup>13</sup>。その後も強皮症や混合性結合組織病に伴うもの<sup>14</sup>、ウイルス感染や薬剤性<sup>15</sup>など様々な臨床的背景が指摘されており、病理像の特徴から一群とはしつつも、臨床の特徴からも分類されていた。1986年に抗SRP抗体が発見され<sup>16,17</sup>、2002年に抗SRP抗体陽性IMNM 8例のまとまった像が報告されたことで<sup>18</sup>、IMNMに血清学的な分類の概念が取り入れられるようになった。2010年から2011年にかけて抗HMGCR抗体がIMNMを来す第2の自己抗体として報告された<sup>19,20</sup>。このように、IMNMはまだ比較的新しい疾患概念と言える<sup>2</sup>。IMNMは臨床的には筋力低下が強く、血清CK値が高く、難治性とされる<sup>21</sup>。

近年では「抗SRP抗体が陽性なIMNM（以下SRP IMNMと表記）」と「抗HMGCR抗体が陽性なIMNM（以下HMGCR IMNMと表記）」がIMNMを主に構成するとのコンセンサスが得られてきている<sup>3</sup>。一方、「抗SRP抗体や抗HMGCR

抗体が陰性である IMNM」も IMNM の 3-4 割を占めるとされる<sup>3</sup>。これらは seronegative IMNM と呼ばれることが多いが、その定義は「非 SRP 非 HMGCR IMNM」としてひとまとめとする場合が多い<sup>22,23</sup>。この場合、seronegative とは、抗 SRP 抗体と抗 HMGCR 抗体がどちらも陰性という意味で用いられており、その他の筋炎自己抗体の有無は問われていない。Seronegative IMNM に対応する形で、SRP IMNM と HMGCR IMNM はまとめて seropositive IMNM と呼ばれることもある<sup>3</sup>。Seronegative IMNM の診断には、筋炎自己抗体による分類ができないため、現在のところは病理学的診断が必要とされる<sup>11</sup>。そのため、seronegative IMNM の検討においては、IMNM が病理所見で定義されるものだけに、壊死と炎症の程度に関する基準が曖昧である場合が問題になる。

## 2-2. Seropositive IMNM の壊死・再生像と炎症像について

SRP IMNM および HMGCR IMNM の臨床病理像は、当初より、壊死・再生線維が多発するが炎症所見が乏しいものとして報告されてきた。その後の検討より、抗 SRP 抗体や抗 HMGCR 抗体陽性筋症でも従来の概念では IMNM とは診断されない、炎症細胞浸潤を伴う例が 15-30%程度存在することがわかった<sup>24-</sup>  
<sup>27</sup>。これらの症例も、臨床的には IMNM と弁別できなかったため、ENMC 2018 では炎症細胞の浸潤は IMNM の除外基準からは外されている<sup>3</sup>。しかし、これらの炎症細胞集簇に関して、どこまでの程度を IMNM として含めるかについて

の統一された見解はない。また、壊死線維の程度に関しては、筋線維の 1%以上の頻度で壊死・再生像を認めることを基準としている報告もある<sup>24,28</sup>。しかし、その他の報告では評価基準の具体的な記載はなされていない。ENMC 2018<sup>3</sup>でも壊死・再生線維の散在が強調されてはいるが、その程度についての具体的な記載はない。

### 2-3. Seronegative IMNM の臨床病理像に関する先行報告

Seronegative IMNM の先行報告はあるが、複数例をまとめた検討は非常に乏しい。2018 年の検討<sup>36</sup>では、55 例の IMNM を抽出し、SRP IMNM (15 例)および HMGCR IMNM (17 例)以外に、seronegative IMNM として 23 例（抗 MDA-5 抗体 1 例・抗 Ku 抗体 2 例・抗 PM-Scl 抗体 1 例、抗 Ro-52 抗体 1 例、抗体未同定 18 例）を報告している。Seronegative IMNM は、seropositive IMNM と比べて平均血清 CK 値が半分程度であり、また自己免疫疾患合併例が多い点で seropositive IMNM とは異なる一群だと結論付けている。しかし、臨床像の検討は seropositive IMNM 全体で行われ、抗体毎の検討はなされていない。この報告では壊死・再生基準や炎症基準は記載されておらず、病理学的な検討はなされていない。なお、seronegative IMNM の病理像について、複数例を検討した報告はない。Seronegative IMNM の臨床病理像の詳細を検討するためには、壊死・再生の程度、炎症の程度について IMNM の病理像を定義した上での検討が必要である<sup>27</sup>。

#### 2-4. 症候群としての筋炎の中で、seronegative IMNM について検討する意義

歴史的に「壊死・再生線維が多いが炎症所見に乏しい」という特徴的な病理像に注目することで IMNM は疾患単位として確立し<sup>2</sup>、そして抗 SRP 抗体もしくは抗 HMGCR 抗体が IMNM に関係する代表的な抗体として広く認められるようになった。近年では「抗 SRP 抗体や抗 HMGCR 抗体が陽性である筋炎は IMNM として扱う」との血清学的な分類についてのコンセンサスも得られるようになった<sup>3,28</sup>。一方で、seronegative IMNM の存在も指摘されているが、この群は抗体による定義ができず、診断には筋生検が必要である<sup>3</sup>。もし、臨床像や病態背景が特殊であれば、筋生検という侵襲を加えても seronegative IMNM を診断する（NSM から分離する）意義があるが、その意義については現時点ではわかっていない。

「壊死・再生線維が多いが炎症所見に乏しい」という特徴的な病理像をきたす症例を検討することで、病理像を惹起する因子が見いだされるかもしれない。また、その過程で、IMNM に関連する新たな筋炎自己抗体が特定されるかもしれない。これらの疑問を解決するためには seropositive IMNM だけでなく、seronegative IMNM の検討が必要である。以上より、抗 SRP 抗体もしくは抗 HMGCR 抗体が陽性である IMNM を比較対象にしながらか seronegative IMNM の臨床病理像を検討することにした。

## 2-5. IMNM の病態における仮説

IMNM の病態について、近年、オートファジーとの関連が指摘されるようになった<sup>29,30</sup>。オートファジーとは細胞内タンパク質をリソソームにおいて分解する経路のことである。オートファジーには、マクロオートファジー（細胞質を取り囲んだ膜構造体がリソソームと融合することで細胞成分を分解する）、非小胞輸送型オートファジー（分解基質がリソソーム膜上の受容体である LAMP-2A (lysosomal-associated membrane protein 2A) を通り抜ける）、ミクロオートファジー（リソソーム膜の陥入により細胞質成分を分解する）、シャペロン介在性オートファジー（p62 をマーカーとし、選択的に細胞成分を分解する）の主に四つの経路がある<sup>31</sup>（図 3）。

選択的オートファジーにおける基質は複数知られているが、筋炎領域では p62/SQTM1（以下 p62 と記す）が広く知られている。p62 は脱分極したミトコンドリアなどをユビキチン鎖により認識し、オートファゴソームに運ぶレセプターとして働くストレス誘導性の多機能タンパク質である<sup>32</sup>。p62 は自己貪食空胞そのものではないので、オートファジーを直接示しているものではないが、免疫染色で組織への蓄積が観察される場合には、オートファジー経路が動いていることを示唆する所見といえる。筋組織では封入体筋炎の診断上で有用との報告もなされ<sup>33,34</sup>、我々も封入体筋炎の筋病理診断において p62 の染色性

を病理診断の上で有用な参考所見として用いている<sup>35</sup>。なお、p62 陽性顆粒の蓄積は、本来分解されるべき異常タンパク質と結合した p62 が、オートファジー活性の低下に伴い生じる。しかし、p62 は酸化ストレス誘導性のタンパク質である<sup>47</sup>ため、酸化ストレス負荷による p62 単独の発現亢進を否定できない場合に、p62 蓄積だけをもってオートファジー活性が低下しているとは結論づけられない。

2019 年に、IMNM ではそれ以外の筋炎よりも、p62 染色性を有する筋線維の頻度が有意に多いことが報告された<sup>29</sup>。さらに、IMNM では p62, LC3 などの同一筋線維における蓄積から CASA が認められることも報告された<sup>30</sup>。この報告では、病態について抗 SRP 抗体や抗 HMGCR 抗体が小胞体ストレスを惹起し、そこから熱ショックタンパク質などによる識別を受け、オートファジー基質である p62 と結合し、隔離膜を構成する LC3 と p62 が結合することで、分解されると推測している。p62 単独ではなく、微小管結合蛋白質 (microtubule-associated protein 1 light chain 3 : LC3)も蓄積していることで、オートファジー活性が低下していると結論付けている。ただ、これらの先行報告では病理所見や抗体による分類がなく、特に seronegative IMNM の病態にもオートファジーが関与しているかは不明であった。そこで、seronegative IMNM においてオートフ



アジアーの関与を明らかにすることを試みたが、そのためには IMNM の診断基準を定める必要があると考えた。

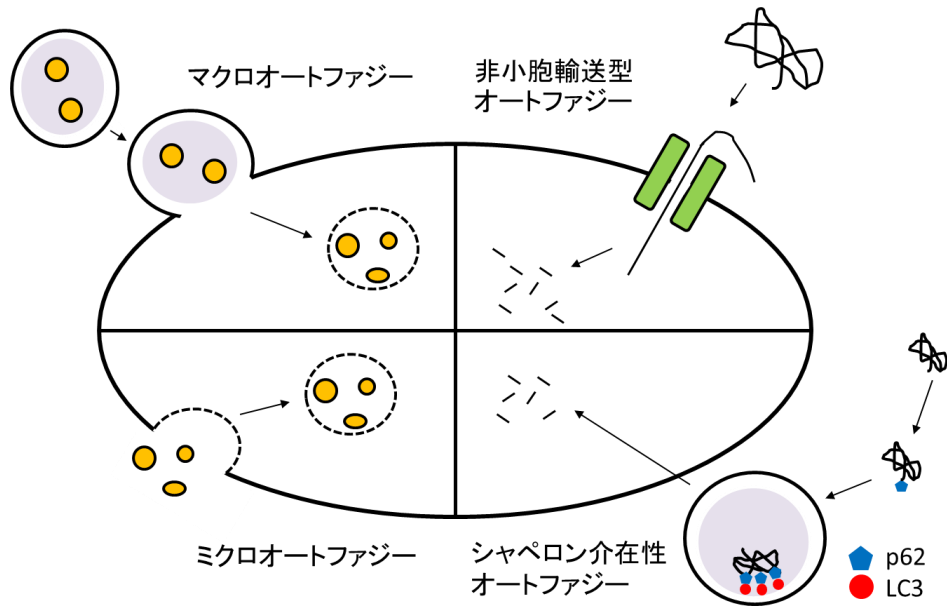


図 3. 代表的なオートファジーの概要図 (文献 30, 31, 51 より引用改変)

## 【第一章】IMNMにおける壊死・再生線維および炎症の程度と筋炎自己抗体の

### 関連の検討

#### 1. 背景

IMNMは病理所見で規定される概念であるが、今までIMNMを定義する壊死線維の頻度・浸潤細胞の程度に関する明確な基準はない。一方、抗SRP抗体と抗HMGCRCR抗体がIMNMと関連する抗体としてコンセンサスが得られている<sup>3</sup>。近年は、両抗体のどちらかが陽性のIMNMをseropositive IMNMとし、両抗体が陰性である例をseronegative IMNMと分類する考え方がある<sup>3,22,23</sup>。

近年、IMNMではオートファジーが病態に関与していることが報告された<sup>29</sup>、<sup>30</sup>が、これら先行報告では病理基準や抗体毎の記載がなく、特にNSMやseronegative IMNMにおける検討は不十分であった。そこで、seronegative IMNMにおけるオートファジーの関与を明らかにする必要性があると考えたが、そのためにはIMNMの病理基準を明らかにする必要があった。

#### 2. 目的

Seropositive myopathyを含む炎症性筋疾患連続症例で、壊死線維の頻度、炎症の程度と筋炎自己抗体の関連を明らかにし、IMNM診断に妥当な病理基準を策定する。その上で、seronegative IMNMの臨床・病理学的特徴を明らかにする。

### 3. 方法

#### 3-1. 症例の選択

当研究室で過去 14 年間（2004 年 1 月 16 日から 2018 年 7 月 18 日）に集積した筋炎症例の臨床像と病理所見を後ろ向きに解析した。上記期間に、筋炎を疑い四肢近位筋から筋生検が施行された、生検時年齢が 15 歳以上の連続 1075 症例のうち、最終的に筋炎の診断が確定した症例を対象とした。ただし IBM（ENMC 2013 診断基準<sup>37</sup>で Possible IBM 以上）例、DM（ENMC 2004 診断基準<sup>2</sup>で Probable DM 以上）例、PM（ENMC 2004 診断基準<sup>2</sup>で Probable DM 以上）例、臨床像が欠如している例および組織アーチファクトが著明な例、生検時に「副腎皮質ステロイド内服が新規に開始もしくは 5mg/日以上増量があった、免疫抑制剤による治療が新規に開始された」症例、十分な血清が得られていない症例は除外した。最終的に 335 例の IMNM および NSM の症例を得た（図 4）。

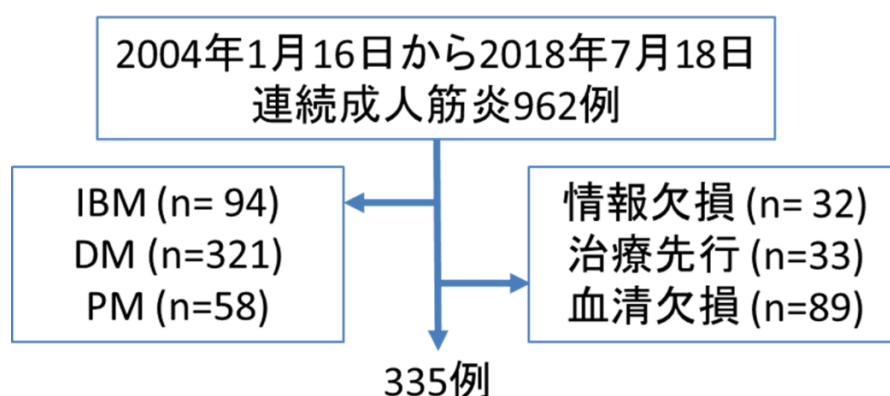


図 4. 症例のフローチャート

### 3-2. 臨床情報の評価方法および分類

生検時に得られた臨床情報およびカルテ記載の情報を後ろ向きに検討した。

各項目の判断基準については表 3 に記す。血液データは生検直前の値を採用し

た。MSA と MAA が共陽性になった場合は、MSA として分類した。抗 SRP 抗体

もしくは抗 HMGCRCR 抗体が陽性の筋炎を seropositive myopathy と、抗 SRP 抗体

および抗 HMGCRCR 抗体が陰性の筋炎を seronegative myopathy と定義した。

臨床症状	評価方法及び判定基準
筋力	Medical Research Council (MRC) scaleを用い、MRC 3以下を高度筋力低下を定義した。評価部位は頸部屈筋、頸部伸筋、上肢近位筋（三角筋・上腕二頭筋・上腕三頭筋）、上肢遠位筋（肘以遠の筋）、下肢近位筋（腸腰筋・大臀筋・大腿四頭筋・ハムストリングス）、下肢遠位筋（膝以遠の筋）とした。
筋炎の発症	何らかの筋症状（筋力低下、筋痛、易疲労性など）を初めて自覚した時点、もしくは無症候性の血清CK上昇が確認された時点と定義した。
筋炎の診断	筋生検により組織診断がなされた時点（=筋生検施行時）とした。
筋萎縮	担当医もしくは患者自身が、何れかの筋に萎縮ありと判断した場合とした。
体重減少	担当医もしくは患者自身が、体重減少があると判断した場合に陽性とした。
皮疹	皮膚筋炎に典型的な皮疹（ヘリオトロープ疹、ゴットロン徴候、Vネック徴候、ショールサイン）は検討から除外している。それ以外に何らかの皮疹を伴う例は皮疹あり、とした。
スタチン曝露	筋生検時までに内服歴がある例を曝露歴ありとした。
嚥下機能	機能低下の自覚がある、嚥下造影検査などの検査で客観的な異常がある、嚥下障害のために食事形態の変更や経鼻胃管挿入・胃瘻増設を要した症例を「嚥下障害あり」とした。
結合組織病	担当医の診察による臨床所見、各種血清学的検査、組織生検所見により、全身性エリテマトーデス（SLE）、関節リウマチ（RA）、強皮症（SSc）、シェーグレン症候群（SjS）、混合性結合組織病（MCTD）のいずれかと診断された場合、「膠原病の合併あり」とした。その他の自己免疫疾患（成人発症ステイル病、自己免疫性肝炎、慢性甲状腺炎）は含めないこととした。
間質性肺炎	胸部レントゲン検査もしくは胸部CT検査ですりガラス陰影を認めた場合を「間質性肺炎の合併あり」とした。
検査異常	評価基準
KL-6	500 U/mL以上を上昇ありとした

表 3. 臨床評価基準

### 3-3. 筋炎自己抗体の検出方法

生検依頼施設から、筋検体と同時に得た患者血清を用いた。全 335 例に対し、抗 SRP 抗体と抗 HMGCR 抗体の測定を行った (図 5)。抗 SRP 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 HMGCR 抗体は ELISA によって定量的に検出した<sup>38,39</sup>。抗ミトコンドリア M2 抗体は 2004-2009 年の症例は全例を MESACUP-2 法 (株式会社医学生物学研究所) で測定<sup>40</sup> し、以降は全例をステイシア MEBLux テストミトコンドリア M2 (STACIA-M2) 法で測定した (株式会社エスアールエル)。STACIA-M2 法は原発性胆汁性胆管炎症例に対し、感度 90%・特異度 98%と報告されている<sup>41</sup>。

2004 年 1 月 16 日～2013 年 9 月 12 日 (第一期間) に得た血清は、十分な量がある全てを京都大学リウマチ膠原病科に依頼し、抗 Jo-1, EJ, OJ, KS, PL-7, PL-12, KS, MDA-5, TIF1- $\gamma$ , Mi-2, SRP, SS-A, SS-B, U1-RNP, Ku, PM-Scl 抗体について網羅的な評価を行った (表 4)。京都大学では抗 SRP 抗体は RNA 沈降法でも評価した。2013 年 9 月 13 日～2018 年 7 月 18 日 (第二期間) については、全例についての検討は抗 SRP 抗体 (dot blot 法)、抗 HMGCR 抗体 (ELISA 法)、抗ミトコンドリア M2 抗体 (STACIA-M2 法) で行った。第二期間では提供施設および当研究室で抗体結果を得た場合はそれを採用しており、それらの症例では免疫沈降法を行っていない。複数検査方法により検索が行われ結果に乖離が

あった場合は、いずれか 1 つの検索方法で陽性判定が下された場合に、その症例において当該抗体が陽性であったと判定した。

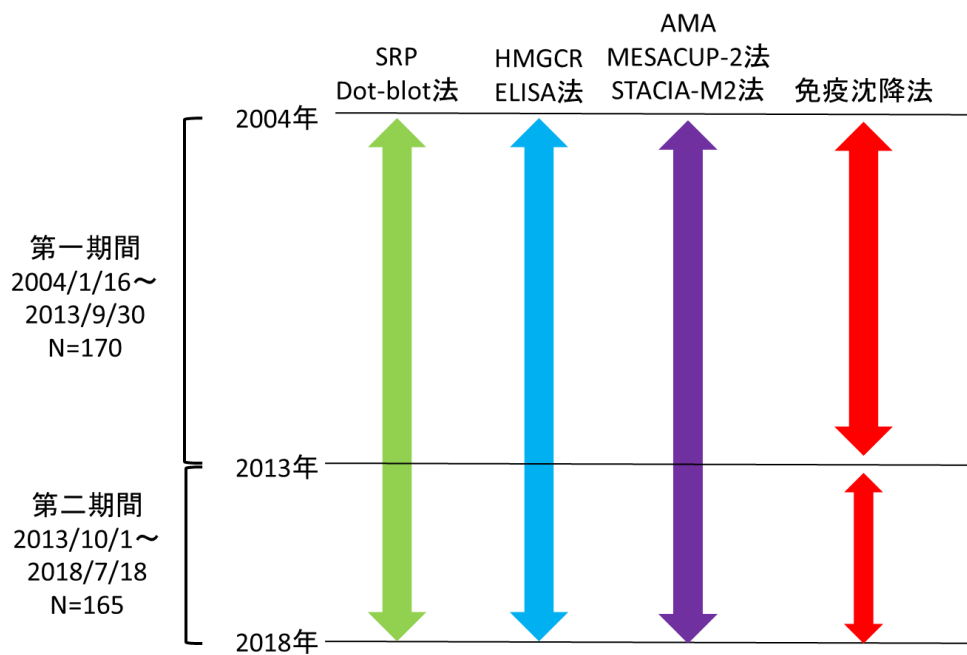


図 5. 年代ごとの抗体測定法

抗体	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MDA-5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SRP抗体	RNA免疫沈降法
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/Ro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
抗リボゾーム抗体	RNA免疫沈降法

表 4-1. 京都大学における筋炎自己抗体の測定法

抗体	測定法
抗SRP抗体	Dot-blot法
抗HMGCR抗体	ELISA
抗ミトコンドリアM2抗体	MESACUP-2法 STACIA-M2法

表 4-2. 東京大学における筋炎自己抗体の測定法

### 3-4. 病理標本の作製

生検筋は筋線維長軸方向がコルク片に垂直になるように設置し、液体窒素で十分に冷却したイソペンタン内で急速凍結とし、-80°Cで保存した。凍結検体は切片作成時に 10 $\mu$ m の厚さで薄切し、風乾させた。通常の組織化学染色として H&E 染色を施行した。

### 3-5. 病理学的な評価基準

当研究室では連続的に筋病理学的評価を行っており、DM, PM, NSM については ENMC 2004<sup>2</sup> に則り、IBM については 2013 年に ENMC から公表された基準<sup>37</sup> で評価している。背景を根拠として、IMNM を定義する炎症の程度基準と壊死・再生線維の頻度基準に関して基準を定めた (表 5)。

ENMC 2018 の IMNM の病理基準項目の壊死・再生および炎症の基準<sup>3</sup> は、具体的な規定がなく曖昧である。そこで、IMNM の特徴を捉えるために、以下の 2 つの基準を仮の基準として定め、その妥当性を検討することにした (表 6)。その他の病理評価基準の詳細は表 8 に記載した。観察はまず、臨床情報を伏せた状態で H&E 染色の所見を、二人以上で別個に光学顕微鏡を用いて観察し、判定した。評価者により病理診断が異なった場合は、該当症例を改めて全員で臨床情報を伏せた状態で確認し、合議を得た診断を採用した。



## 筋束あたりの壊死・再生線維の半定量的評価

- 1) 視認できない: 陰性
- 2) 1本以上5本未満: 軽度
- 3) 5本以上20本未満: 中等度
- 4) 20本以上: 高度

## 炎症細胞集簇の半定量的評価

- 1) 視認できない: 陰性
- 2) 少数～20個未満: 軽度
- 3) 20個以上100個未満: 中等度
- 4) 100個以上: 高度

表 5. H&E 染色の評価基準

### 基準A

- ・ 中等度以上の壊死・再生線維を含む筋束を1本以上認める
- ・ 炎症細胞(単核球の)集簇は軽度以下である

### 基準B

- ・ 中等度以上の壊死・再生線維を含む筋束を1本以上認める
- ・ 炎症細胞(単核球の)集簇は中等度以下である

表 6. 本検討で用いる IMNM の病理基準候補

### 3-6. 統計処理

臨床像および病理学的所見の2群間比較について、定性データの検討には Fisher 正確検定、定量データの検討には Wilcoxon 検定を行った。有意水準が 0.05 未満の場合に、統計学的有意差ありと判定した。すべての統計解析は、統計分析ソフト R (3.6.1)を用いた。

### 3-7. 倫理的配慮

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）」）。各患者本人からは、筋生検および血清のサンプリングの際に、担当医を経由して書面で研究参加同意を得た。

## 4. 結果

### 4-1. 抽出母集団となる IMNM 例および NSM 例、335 例の臨床的特徴

連続筋炎症例の中より、IMNM と NSM と診断される症例を抽出し、335 例を母集団とした。抽出母集団の臨床的特徴を表 7 に示す。

この 335 例のうち筋炎自己抗体陽性例の頻度は、抗 SRP 抗体 63 例 (19%), 抗 HMGCR 抗体 41 例 (12%), 抗ミトコンドリア抗体 40 例 (12%、ただし抗 SRP 抗体との共陽性 2 例があり、それらは抗 SRP 抗体陽性例として計測した)、抗 ARS 抗体 68 例、抗 RNP 抗体 19 例、抗 Ku 抗体 16 例、抗 SS-A 抗体 7 例、その他の抗体 8 例であった。抗 ARS 抗体の内訳は抗 Jo-1 (33), -EJ (17), -PL-7 (5), -PL-12 (3), -OJ (3), -KS (1)であり、残り 6 例は抗 ARS 抗体陽性ではあったが詳細は不明であった。第二期間のうち RNA 沈降法による網羅的な沈降法を施行していないが、何らかの MAA が陽性と判明した例は 31 例であった。なお、皮膚筋炎に特徴的とされる<sup>5</sup>抗 TIF1- $\gamma$  抗体陽性 4 例、抗 Mi-2 抗体陽性 2 例、抗 MJ 抗体陽性 1 例も検討に含まれていたが、いずれも皮膚筋炎に特徴的な皮疹は全く認めないとの記載を臨床情報で確認した症例である。

症例数	335
女性：男性 (女性%)	248:87 (74)
平均年齢 (年) <sup>a</sup>	60 ± 15
経過12か月以上 (%)	87/325 (27)
平均CK値 (IU/L) <sup>a</sup>	3446 ± 4004
筋萎縮 (n, %)	89/284 (31)
嚥下障害 (n, %)	66/308 (21)
間質性変化 (n, %)	119/325 (37)
スタチン既往歴 (n, %)	46/316 (15)
CTD合併 (n, %)	80/335 (24)
非特異的皮疹 (n, %)	91/334 (27)

表 7. 本検討で解析した 335 例の臨床像

a: 平均値±標準偏差

女性が 73% (246/335 例) を占めた。年齢はそれぞれ男性で平均 62±14 歳 (範囲, 21~92 歳)、女性で平均 59±15 歳 (範囲, 16~89 歳) であった。血清 CK 値は全体で 3446±4004 IU/L、男性だけで 4231±4924 IU/L、女性だけでは 3171±3585 IU/L であった。

#### 4-2. 母集団の壊死・再生像、炎症像の評価

次にこの 335 例を方法で定めた病理評価基準を当てはめ分類した（表 8）。

335 例で、壊死・再生線維の頻度が軽度以下の例は 55% (184/335 例)、中等度は 29% (96/335 例)、高度は 16% (55/335 例)であり、中等度以上の頻度は 45%であった。また、炎症細胞集簇の頻度は、軽度以下が 74% (247/335 例)、中等度以下の頻度が 93% (270/335 例)、高度の頻度が 7%であった。

		壊死・再生線維				計
		陰性	軽度	中等度	高度	
炎症細胞集簇	陰性	18	27	20	13	78
	軽度	22	75	47	25	169
	中等度	4	27	25	8	65
	高度	1	10	4	8	23
	計	45	139	96	55	335

表 8. 検討 335 例の壊死・再生像および炎症像の内訳

表9の1), 2)はそれぞれ、335例に含まれるSRP myopathy (63例)およびHMGCR myopathy (41例)の壊死・再生線維の頻度、炎症細胞の程度を分類したものである。

Seropositive myopathy では、全例で壊死・再生線維の程度が軽度以上であった。中等度以上の壊死再生像を示す例は、SRP myopathy は86%、HMGCR myopathy では73%であり、その頻度に有意差はなかった。炎症細胞の頻度は軽度以下のものが、SRP myopathy は95%、HMGCR myopathy では78%であり、HMGCR myopathy ではその頻度が有意に少なかった (p=0.01)。HMGCR myopathy では炎症細胞が高度に浸潤している例が9.8%含まれていたが、SRP myopathy では認められなかった。

1) SRP		2) HMGCR					
壊死・再生線維		壊死・再生線維					
陰性 軽度 中等度 高度 計		陰性 軽度 中等度 高度 計					
炎症細胞集簇	陰性	0	4	12	8	24	} 95 %
	軽度	0	5	20	11	36	
	中等度	0	0	1	2	3	
	高度	0	0	0	0	0	
	計	0	9	33	21	63	
		86%					
炎症細胞集簇	陰性	0	5	2	3	10	} 78 %
	軽度	0	6	9	7	22	
	中等度	0	0	3	2	5	
	高度	0	0	0	4	4	
	計	0	11	14	16	41	
		73%					

表9. Seropositive myopathy の壊死・再生線維および炎症の程度

表 10 は seronegative myopathy における壊死・再生線維の頻度、炎症細胞の程度を分類したものである。中等度以上の壊死・再生像を示す例は 29%、軽度以上の壊死・再生像を示す例は 81%であった。

4) 非SRP, 非HMGCR  
壊死・再生線維

		陰性	軽度	中等度	高度	計
炎症細胞集簇	陰性	18	18	6	2	44
	軽度	22	65	18	7	112
	中等度	4	27	20	5	56
	高度	1	10	4	4	19
	計	45	120	48	18	231

67% }  
92% }

29%

表 10. Seronegative myopathy の壊死・再生線維および炎症の程度.

以上の結果に基づき、方法の項目で示した基準 A および B との対応関係を照合した。壊死・再生基準については基準 A・B とともに中等度以上であり、炎症細胞集簇の程度についてはそれぞれ軽度以下、中等度以下に対応した。壊死・再生基準は、「中等度以上」とした場合では、 seropositive myopathy は 8 割が含まれた。一方、「軽度以上」と設定すると、 seronegative myopathy も 8 割が含まれることになった (表 11)。

		SRP + HMGCR				非SRP, 非HMGCR					
		壊死・再生線維				壊死・再生線維					
		陰性	軽度	中等度	高度	計	陰性	軽度	中等度	高度	計
炎症細胞集簇	陰性	0	9	14	11	34	18	18	6	2	44
	軽度	0	11	29	18	58	22	65	18	7	112
	中等度	0	0	4	4	8	4	27	20	5	56
	高度	0	0	0	4	4	1	10	4	4	19
	計	0	20	47	37	104	45	120	48	18	231

SRP + HMGCR: 軽度以下 81%, 中等度以下 100%

非SRP, 非HMGCR: 軽度以下 29%, 中等度以下 81%

表 11. 壊死・再生の基準に関する評価

次に、炎症基準に関する検討を行った。基準を「軽度以下」とした場合では、seropositive myopathy は 88%が含まれたが、seronegative myopathy でも 67%が該当した。さらに「中等度以下」と設定した場合は、seronegative myopathy でも 92%の症例が該当した（表 12）。Seronegative myopathy では seropositive myopathy に比べ中等度以上の壊死・再生像の頻度は有意に少なかった ( $p < 0.001$ ) が、軽度以上とすると両群の有意差は消失した。

		SRP + HMGCR				非SRP, 非HMGCR					
		壊死・再生線維				壊死・再生線維					
		陰性	軽度	中等度	高度	計	陰性	軽度	中等度	高度	計
炎症細胞集簇	陰性	0	9	14	11	34	18	18	6	2	44
	軽度	0	11	29	18	58	22	65	18	7	112
	中等度	0	0	4	4	8	4	27	20	5	56
	高度	0	0	0	4	4	1	10	4	4	19
	計	0	20	47	37	104	45	120	48	18	231

SRP + HMGCR: 軽度以下 88%, 中等度以下 96%

非SRP, 非HMGCR: 軽度以下 67%, 中等度以下 92%

表 12. 炎症細胞浸潤の基準に関する評価



表 13 は、seropositive myopathy と seronegative myopathy をそれぞれ IMNM の基準にあてはめたものである。赤囲みが基準 A，緑囲みが基準 B に相当する。

Seropositive myopathy では基準 A でも 69%が IMNM に該当しており、基準 B ではその頻度は 77%に増加したが、その差は有意ではなかった。一方、seronegative myopathy では基準 A では IMNM に該当した例は 14%のみであったが、基準 B では 25%と有意 ( $p=0.005$ ) に増加していた。

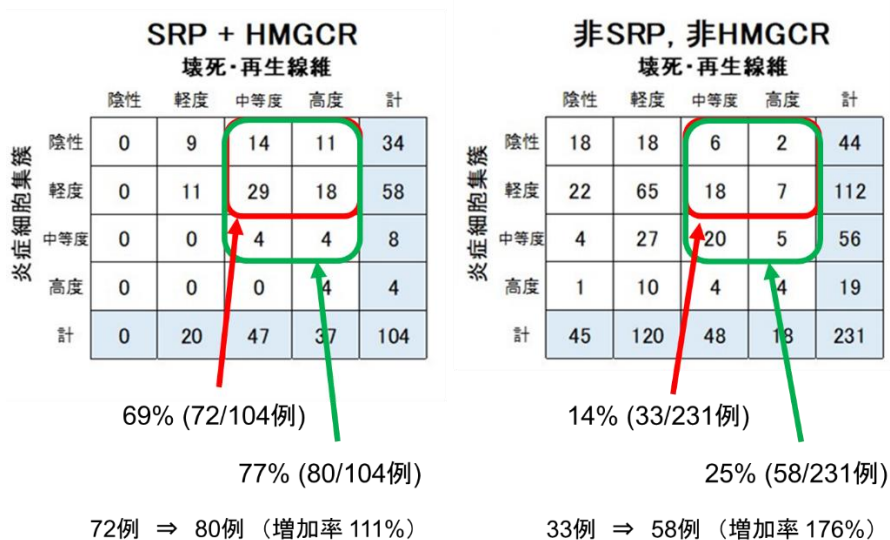


表 13. IMNM 基準と症例の分布

表 14 は seropositive myopathy と seronegative myopathy の主たる病理変化の集団を表したものである。Seronegative myopathy では「壊死・再生も炎症も軽度以下な群」が 53% (123/231 例)であり、seropositive myopathy の 19% (20/104 例)に比べ有意にその頻度が多かった ( $p<0.001$ )。一方、seropositive myopathy の主たる集団は「壊死・再生が中等度以上で炎症が軽度以下な群」であり seronegative myopathy に比べ有意にその頻度が多かった ( $p<0.001$ )。「壊死・再生が多く炎症細胞が少ない群」は、seronegative myopathy では seropositive myopathy より有意に少なかった ( $p<0.001$ )。

Seropositive myopathy は多くが IMNM に該当し、比較的均一な病理像を呈していた。一方、seronegative myopathy の病理像は多様性があり、IMNM 病理に該当する例は全体の一部だけであった。

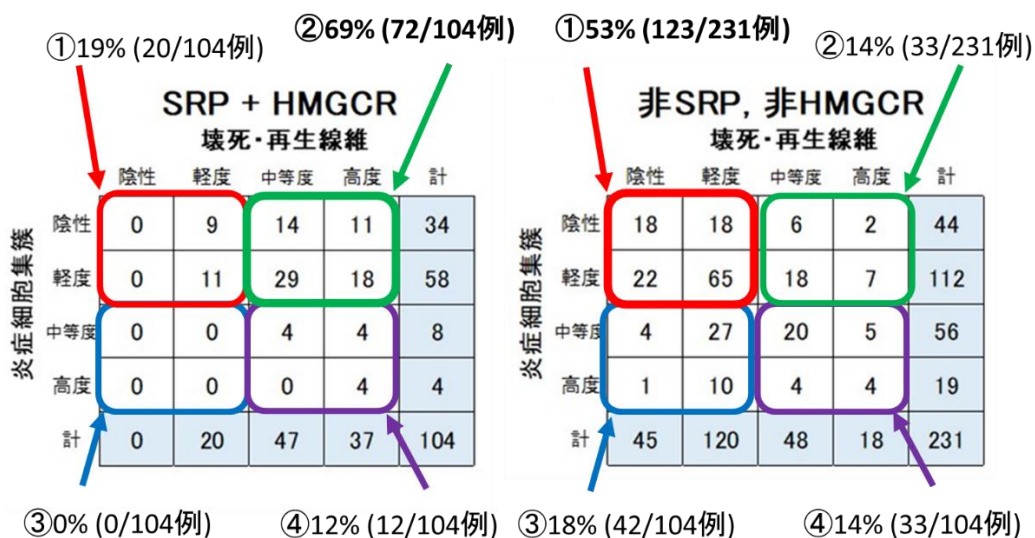


表 14. Seropositive myopathy と seronegative myopathy の病理分布

#### 4-5. Seronegative IMNM の筋炎自己抗体

図6は、基準AおよびBで得られるIMNMを筋炎自己抗体ごとに分類したものである。Seropositive IMNMが占める割合は基準Aで68%、基準Bでは58%であった。Seronegative IMNMは基準Aで32%、基準Bでは43%であった。抗体未同定群は基準Aでは10%、基準Bでは12%であった。

基準Aでも基準Bでも、SRP、HMGCRに続き、IMNMを来す頻度が一定以上の筋炎自己抗体として、AMA、ARS、RNP、Ku、SS-Aの5種類が同定された。

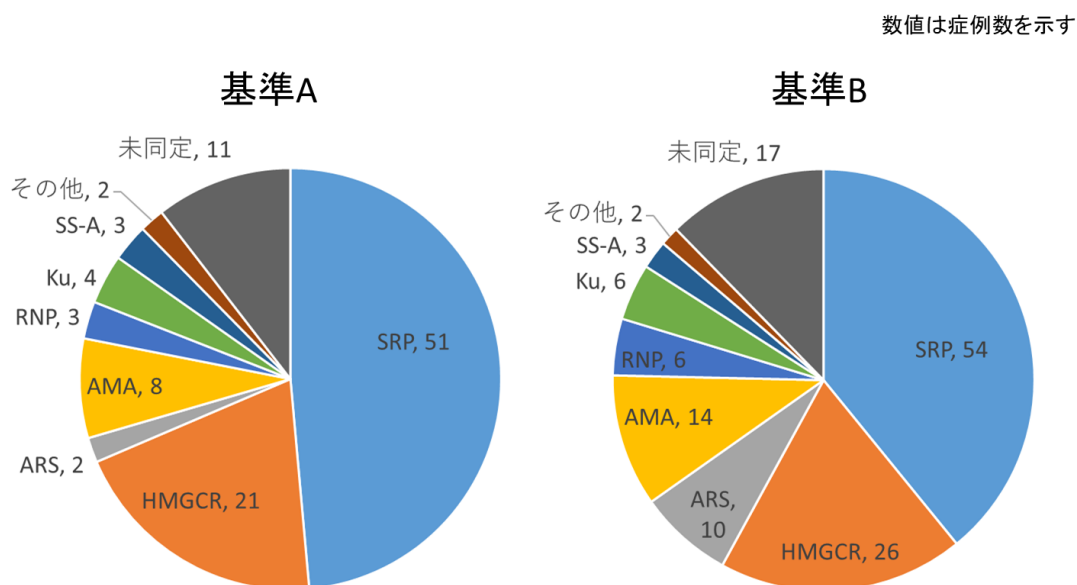


図6. 基準A/Bにより得られるIMNMの抗体内訳

#### 4-4. 診断基準による得られる IMNM の差

Seropositive myopathy において IMNM と診断される割合（基準 A/基準 B）はそれぞれ SRP (81%, 86%), HMGCR (51%, 63%)であった（図 7 および 8）。

Seronegative myopathy の IMNM 頻度は、どちらの基準においても、seropositive myopathy と比べ有意に低かった(基準 A および B のいずれにおいても  $p < 0.001$ )。

以下は、より多数例での検討が可能となる基準 B で IMNM を抽出した。

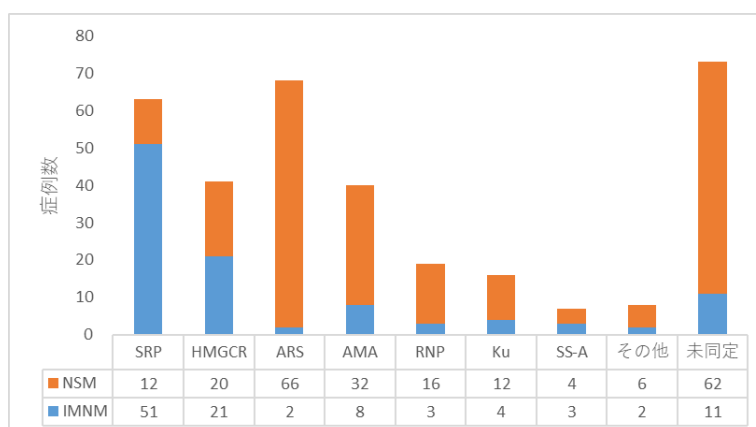


図 7. 基準 A における抗体毎の、IMNM および NSM 診断頻度



図 8. 基準 B における抗体毎の、IMNM および NSM 診断頻度

## 4-6. 各抗体における臨床病理像

### ① Seropositive myopathy

表 15 は SRP IMNM と SRP NSM、HMGCR IMNM と HMGCR NSM、SRP myopathy と HMGCR myopathy の臨床像をそれぞれ比較したものである。この結果から、Seropositive myopathy としてまとめても特徴的な臨床像は変化しないと判断した。

病理診断 (基準B) 症例数 (n)	SRP IMNM 54	SRP NSM 9	IMNM vs NSM	HMGCR IMNM 26	HMGCR NSM 15	IMNM vs NSM	SRP 63	HMGCR 41	SRP vs HMGCR
IMNMの頻度 (n, %)	-	-	-	-	-	-	54/63 (86)	26/41 (63)	0.016
女性: 男性 (女性%)	37:17 (69)	5:4 (56)	0.47	23:3 (88)	8:7 (53)	0.02	42:21 (67)	31:10 (76)	0.38
平均年齢 (年) <sup>a</sup>	60 ± 14	57 ± 9	0.64	65 ± 16	60 ± 16	0.24	60 ± 13	63 ± 16	0.10
平均経過 (月) <sup>a</sup>	11 ± 24	5.4 ± 3.5	0.69	9.3 ± 15	20 ± 39	0.48	11 ± 22	13 ± 27	<0.001
経過12か月以上 (%)	14/54 (26)	0/9 (0)	0.19	4/26 (15)	5/14 (36)	0.23	14/63 (22)	9/40 (23)	1
平均CK値 (IU/L) <sup>a</sup>	6111 ± 3373	5457 ± 4809	0.2	7256 ± 5378	7826 ± 5551	0.56	6017 ± 3544	7464 ± 5313	0.28
筋痛 (n, %)	17/49 (35)	7/9 (78)	0.026	13/25 (52)	4/15 (27)	0.19	24/58 (41)	17/40 (43)	1
体重減少 (n, %)	13/28 (46)	5/7 (71)	0.4	6/10 (60)	3/8 (38)	0.64	18/35 (51)	9/18 (50)	1
筋萎縮 (n, %)	16/45 (36)	3/8 (38)	1	6/22 (27)	4/14 (29)	1	19/53 (36)	10/36 (28)	0.49
嚥下障害 (n, %)	25/53 (47)	3/9 (33)	0.49	6/26 (23)	2/15 (13)	0.69	28/63 (44)	8/41 (20)	0.01
Raynaud現象 (n, %)	9/36 (25)	1/6 (17)	1	0/9 (0)	0/7 (0)	-	10/42 (24)	0/16 (0)	0.048
間質性肺炎 (n, %)	12/54 (22)	3/8 (38)	0.39	1/26 (3.8)	1/15 (6.7)	1	15/62 (24)	2/41 (4.9)	0.01
KL-6上昇 (n, %)	5/31 (16)	0/6 (0)	0.57	0/7 (0)	0/6 (0)	-	6/37 (16)	1/17 (5.9)	0.41
心筋障害 (n, %)	0/44 (0)	1/8 (13)	0.15	1/18 (5.6)	0/13 (0)	1	1/52 (1.9)	1/41 (2.4)	1
心伝導障害 (n, %)	4/47 (8.5)	1/9 (11)	1	1/20 (5.0)	0/13 (0)	1	5/56 (8.9)	1/33 (3.0)	0.41
スタチン既往歴 (n, %)	9/52 (17)	1/9 (11)	0.63	4/25 (16)	4/12 (33)	0.39	10/61 (16)	8/37 (22)	0.6
生検筋MRC=5 (n, %)	9/53 (17)	2/8 (25)	0.63	3/26 (12)	5/15 (33)	0.12	11/61 (18)	8/41 (20)	1
生検筋MRC≦3 (n, %)	17/53 (32)	2/8 (25)	1	11/26 (42)	3/15 (20)	0.19	19/61 (31)	18/41 (44)	0.21
頸部屈筋≦3 (n, %)	25/50 (50)	3/8 (38)	0.71	16/24 (67)	4/15 (27)	0.022	28/58 (48)	20/39 (51)	0.84
頸部伸筋≦3 (n, %)	11/47 (23)	0/7 (0)	0.32	6/23 (26)	3/11 (27)	1	11/54 (20)	9/34 (26)	0.6
上肢近位筋≦3 (n, %)	19/54 (35)	2/8 (25)	0.71	10/26 (38)	2/15 (13)	0.15	21/62 (34)	12/41 (29)	0.67
下肢近位筋≦3 (n, %)	22/54 (41)	2/8 (25)	0.47	15/26 (58)	5/15 (33)	0.20	24/62 (39)	20/41 (49)	0.42
CTD合併 (n, %)	5/54 (9.3)	2/9 (22)	0.26	0/26 (0)	2/15 (13)	0.13	7/63 (11)	2/41 (4.9)	0.48
RA	0	0	0	0	1	-	0	1	-
SLE	1	0	1	0	0	-	1	0	-
SSc	1	1	0	0	0	-	1	0	-
MCTD	1	0	1	0	0	-	1	0	-
SjS	5	5	0	0	1	-	5	1	-
非典型的皮膚疹 (n, %)	7/54 (13)	1/9 (11)	1	2/26 (7.7)	4/15 (27)	0.17	8/63 (13)	6/41 (15)	0.78
CRP>1mg/dL (n, %)	7/52 (13)	2/9 (22)	0.61	5/26 (19)	3/15 (20)	1	9/63 (14)	8/41 (20)	0.59

表 15. SRP myopathy と HMGCR myopathy の臨床像の比較

a: 平均値±標準偏差

IMNM と NSM の臨床像の差異は、SRP では筋痛の頻度のみ、HMGCR では性差と頸部屈筋筋力のみであり、明らかな差異はないと判断した。SRP myopathy と HMGCR myopathy の比較では、筋外症状の頻度が SRP myopathy で有意に多かったが、筋症状では差を認めなかった。

## ②ARS myopathy

IMNM と NSM の比率は 10:58 であった。ARS myopathy における IMNM は 15%であった。

病理診断 (基準B) 症例数 (n)	Seropositive 104	ARS IMNM 10	ARS NSM 58	Seropositive vs ARS IMNM	ARS IMNM vs ARS NSM
IMNMの頻度 (n, %)	80/104 (77)	10/68 (15)	-	<0.001	-
女性:男性 (女性%)	73:31 (70)	9:1 (90)	43:15 (74)	0.28	0.43
平均年齢 (年) <sup>a</sup>	61±15	64±11	59±14	0.75	0.42
平均経過 (月) <sup>a</sup>	12±24	11±21	6.3±9.3	0.88	0.81
経過12か月以上 (%)	23/103 (22)	2/10 (20)	7/54 (13)	1	0.62
平均CK値 (IU/L) <sup>a</sup>	6588±4386	2490±2149	1544±1514	<0.001	-
筋痛 (n, %)	41/98 (42)	3/10 (30)	29/57 (51)	0.52	0.31
体重減少 (n, %)	27/53 (51)	4/8 (50)	1/23 (4.3)	1	0.01
筋萎縮 (n, %)	29/89 (31)	1/9 (11)	4/45 (8.9)	0.27	1
嚥下障害 (n, %)	36/104 (35)	2/9 (22)	1/51 (2.0)	0.72	0.056
Raynaud現象 (n, %)	10/58 (17)	1/4 (25)	6/27 (22)	0.55	1
間質性肺炎 (n, %)	17/103 (17)	7/8 (88)	48/57 (70)	<0.001	1
KL-6上昇 (n, %)	7/54 (13)	7/9 (78)	31/48 (65)	<0.001	0.7
心筋障害 (n, %)	2/93 (2.2)	1/8 (13)	4/41 (9.8)	0.22	1
心伝導障害 (n, %)	6/89 (6.7)	1/8 (13)	5/49 (10)	0.46	1
スタチン既往歴 (n, %)	18/98 (18)	3/10 (30)	6/54 (11)	0.4	0.14
生検筋MRC=5 (n, %)	19/102 (19)	4/10 (40)	29/55 (53)	0.21	0.51
生検筋MRC≤3 (n, %)	37/102 (36)	0/10 (0)	0/55 (0)	0.029	-
頸部屈筋≤3 (n, %)	48/97 (49)	4/9 (44)	5/51 (9.8)	1	0.02
頸部伸筋≤3 (n, %)	20/88 (23)	0/9 (0)	1/52 (1.9)	0.2	1
上肢近位筋≤3 (n, %)	33/103 (32)	0/10 (0)	0/58 (0)	0.033	-
下肢近位筋≤3 (n, %)	44/103 (43)	1/10 (10)	6/57 (11)	0.049	1
CTD合併 (n, %)	9/104 (8.7)	3/10 (30)	11/58 (19)	0.07	0.42
RA	1	1	4	-	-
SLE	1	1	0	-	-
SSc	1	1	1	-	-
MCTD	1	0	0	-	-
SjS	6	1	7	-	-
非典型的皮疹 (n, %)	14/104 (13)	2/10 (20)	26/58 (45)	0.63	0.18
CRP>1mg/dL (n, %)	17/104 (16)	7/10 (70)	32/58 (55)	<0.001	0.5

表 16. ARS IMNM の臨床像. Seropositive myopathy および ARS NSM との比較

a: 平均値±標準偏差

ARS IMNM は ARS NSM と比較し、血清平均 CK 値・筋萎縮頻度・四肢筋力高度低下の頻度に差がなかった。ARS IMNM と seropositive myopathy の比較では、有意に血清 CK 値が低く、四肢筋力高度低下例が少なかった。

### ③AMA myopathy

IMNM と NSM の比率は 14:26 であった。AMA myopathy の中の IMNM は 35%に相当した。

病理診断 (基準B) 症例数 (n)	Seropositive 104	AMA IMNM 14	AMA NSM 26	Seropositive vs AMA IMNM	AMA IMNM vs AMA NSM
IMNMの頻度 (n, %)	80/104 (77)	14/40 (35)	-	<0.001	-
女性:男性 (女性%)	73:31 (70)	11:3 (79)	22:4 (85)	0.75	0.68
平均年齢 (年) <sup>a</sup>	61±15	58±12	59±13	0.29	0.91
平均経過 (月) <sup>a</sup>	12±24	37±59	32±37	0.054	0.93
経過12か月以上 (%)	23/103 (22)	9/14 (64)	16/26 (62)	0.002	1
平均CK値 (IU/L) <sup>a</sup>	6588±4386	1856±1900	1023±1067	<0.001	0.16
筋痛 (n, %)	41/98 (42)	5/14 (36)	11/24 (46)	0.78	0.74
体重減少 (n, %)	27/53 (51)	5/9 (56)	4/15 (27)	1	0.21
筋萎縮 (n, %)	29/89 (31)	7/13 (54)	13/22 (59)	0.21	1
嚥下障害 (n, %)	36/104 (35)	4/13 (31)	4/23 (17)	1	0.42
Raynaud現象 (n, %)	10/58 (17)	2/8 (25)	2/16 (13)	0.63	0.58
間質性肺炎 (n, %)	17/103 (17)	3/14 (21)	5/26 (19)	0.7	1
KL-6上昇 (n, %)	7/54 (13)	2/5 (40)	4/17 (24)	0.16	0.59
心筋障害 (n, %)	2/93 (2.2)	4/11 (36)	7/23 (30)	<0.001	1
心伝導障害 (n, %)	6/89 (6.7)	5/13 (38)	6/23 (26)	0.005	0.47
スタチン既往歴 (n, %)	18/98 (18)	1/14 (7.1)	3/24 (13)	0.46	1
生検筋MRC=5 (n, %)	19/102 (19)	3/13 (23)	11/25 (44)	0.71	0.29
生検筋MRC≤3 (n, %)	37/102 (36)	3/13 (23)	2/13 (15)	0.54	1
頸部屈筋≤3 (n, %)	48/97 (49)	2/13 (15)	9/24 (38)	0.035	0.26
頸部伸筋≤3 (n, %)	20/88 (23)	4/13 (31)	4/23 (17)	0.5	0.42
上肢近位筋≤3 (n, %)	33/103 (32)	4/13 (31)	2/25 (8.0)	1	0.15
下肢近位筋≤3 (n, %)	44/103 (43)	4/13 (31)	3/25 (12)	0.55	0.2
CTD合併 (n, %)	9/104 (8.7)	4/14 (29)	9/26 (35)	0.048	1
RA	1	0	0	-	-
SLE	1	1	1	-	-
SSc	1	1	5	-	-
MCTD	1	0	0	-	-
SjS	6	3	4	-	-
非典型的皮疹 (n, %)	14/104 (13)	4/14 (29)	10/26 (38)	0.23	0.73
CRP>1mg/dL (n, %)	17/104 (16)	1/13 (7.7)	4/26 (15)	0.69	0.65

表 17. AMA IMNM の臨床像. Seropositive myopathy および AMA NSM との比較

a: 平均値±標準偏差

AMA IMNM と AMA NSM の比較では、発症から診断までの経過、CK の平均値、筋萎縮の有無、嚥下障害、重度の四肢筋力低下の頻度には有意差がなかった。Seropositive myopathy との比較では AMA IMNM の方が、有意に経過が長く、平均 CK 値が低く、心合併症が高頻度であった。

#### ④RNP myopathy

IMNM と NSM の比率は 6:13 であった。RNP myopathy の中の IMNM は 32% に相当した。

病理診断 (基準B) 症例数 (n)	Seropositive 104	RNP IMNM 6	RNP NSM 13	Seropositive vs RNP IMNM	RNP IMNM vs RNP NSM
IMNMの頻度 (n, %)	80/104 (77)	6/19 (32)	-	<0.001	-
女性:男性 (女性%)	73:31 (70)	6:0 (100)	9:4 (69)	0.67	0.26
平均年齢 (年) <sup>a</sup>	61±15	46±17	49±16	0.03	0.66
平均経過 (月) <sup>a</sup>	12±24	4.2±1.6	6.7±6.2	0.82	0.57
経過12か月以上 (%)	23/103 (22)	0/6 (0)	2/11 (18)	0.34	0.51
平均CK値 (IU/L) <sup>a</sup>	6588±4386	2034±972	1133±743	0.002	0.09
筋痛 (n, %)	41/98 (42)	5/5 (100)	8/13 (62)	0.016	0.25
体重減少 (n, %)	27/53 (51)	3/4 (75)	2/7 (29)	0.61	0.24
筋萎縮 (n, %)	29/89 (31)	1/5 (20)	3/12 (25)	1	1
嚥下障害 (n, %)	36/104 (35)	1/6 (17)	2/13 (15)	0.66	1
Raynaud現象 (n, %)	10/58 (17)	1/3 (33)	10/12 (83)	0.46	0.15
間質性肺炎 (n, %)	17/103 (17)	2/6 (33)	8/13 (62)	0.28	0.35
KL-6上昇 (n, %)	7/54 (13)	1/4 (25)	5/11 (45)	0.46	0.6
心筋障害 (n, %)	2/93 (2.2)	0/6 (0)	2/10 (20)	1	0.5
心伝導障害 (n, %)	6/89 (6.7)	0/6 (0)	1/11 (9.1)	1	1
スタチン既往歴 (n, %)	18/98 (18)	0/5 (0)	0/13 (0)	0.58	-
生検筋MRC=5 (n, %)	19/102 (19)	1/6 (17)	6/13 (46)	1	0.33
生検筋MRC≤3 (n, %)	37/102 (36)	1/6 (17)	2/13 (15)	0.42	1
頸部屈筋≤3 (n, %)	48/97 (49)	2/5 (40)	3/11 (27)	1	1
頸部伸筋≤3 (n, %)	20/88 (23)	1/5 (20)	0/9 (0)	1	0.36
上肢近位筋≤3 (n, %)	33/103 (32)	1/6 (17)	1/13 (7.7)	0.66	1
下肢近位筋≤3 (n, %)	44/103 (43)	2/6 (33)	1/13 (7.7)	1	0.22
CTD合併 (n, %)	9/104 (8.7)	3/6 (50)	9/11 (82)	0.017	0.28
RA	1	0	0	-	-
SLE	1	1	0	-	-
SSc	1	1	1	-	-
MCTD	1	2	8	-	-
SjS	6	0	0	-	-
非典型的皮疹 (n, %)	14/104 (13)	2/6 (33)	4/13 (31)	0.21	1
CRP>1mg/dL (n, %)	17/104 (16)	1/6 (17)	5/13 (38)	1	0.6

表 18. RNP IMNM の臨床像。Seropositive myopathy および RNP NSM との比較

a: 平均値±標準偏差

RNP IMNM は RNP NSM と比較して、筋外症状や、筋萎縮の頻度、血清 CK 平均値、四肢近位部の高度筋力低下の頻度には有意差を認めなかった。RNP IMNM は seropositive myopathy との比較では、平均 CK 値は有意に低かったが、高度筋力低下例の頻度は有意差を認めなかった。



## ⑤Ku myopathy

IMNM と NSM の比率は 6:10 であった。Ku myopathy の中の IMNM は 38%に相当した。

病理診断 (基準B) 症例数 (n)	Seropositive 104	Ku IMNM 6	Ku NSM 10	Seropositive vs Ku IMNM	Ku IMNM vs Ku NSM
IMNMの頻度 (n, %)	80/104 (77)	6/16 (38)	-	0.002	-
女性:男性 (女性%)	73:31 (70)	6:0 (0)	10:0 (0)	0.18	1
平均年齢 (年) <sup>a</sup>	61±15	50±23	55±14	0.23	0.66
平均経過 (月) <sup>a</sup>	12±24	16±17	6.7±6.1	0.07	0.41
経過12か月以上 (%)	23/103 (22)	3/6 (50)	1/10 (10)	0.15	0.12
平均CK値 (IU/L) <sup>a</sup>	6588±4386	2668±1861	2233±1985	0.011	0.64
筋痛 (n, %)	41/98 (42)	3/5 (60)	6/10 (60)	0.65	1
体重減少 (n, %)	27/53 (51)	2/4 (50)	3/5 (60)	1	1
筋萎縮 (n, %)	29/89 (31)	1/4 (25)	3/9 (33)	1	1
嚥下障害 (n, %)	36/104 (35)	2/5 (40)	1/9 (11)	1	0.51
Raynaud現象 (n, %)	10/58 (17)	3/4 (75)	5/7 (71)	0.026	1
間質性肺炎 (n, %)	17/103 (17)	1/6 (17)	4/10 (40)	1	0.59
KL-6上昇 (n, %)	7/54 (13)	2/4 (50)	2/5 (40)	0.11	1
心筋障害 (n, %)	2/93 (2.2)	0/5 (0)	1/10 (10)	1	1
心伝導障害 (n, %)	6/89 (6.7)	0/6 (0)	0/10 (0)	1	-
スタチン既往歴 (n, %)	18/98 (18)	2/6 (33)	0/10 (0)	0.33	0.13
生検筋MRC=5 (n, %)	19/102 (19)	0/6 (0)	5/10 (50)	0.59	0.09
生検筋MRC≤3 (n, %)	37/102 (36)	1/6 (17)	1/10 (10)	0.42	1
頸部屈筋≤3 (n, %)	48/97 (49)	2/6 (33)	2/9 (22)	0.68	0.58
頸部伸筋≤3 (n, %)	20/88 (23)	0/5 (0)	0/8 (0)	0.58	-
上肢近位筋≤3 (n, %)	33/103 (32)	1/6 (17)	1/10 (10)	0.66	1
下肢近位筋≤3 (n, %)	44/103 (43)	3/6 (50)	0/10 (0)	1	0.036
CTD合併 (n, %)	9/104 (8.7)	1/6 (17)	5/10 (50)	0.44	0.62
RA	1	0	0	-	-
SLE	1	1	1	-	-
SSc	1	0	4	-	-
MCTD	1	0	0	-	-
SjS	6	0	2	-	-
非典型的皮疹 (n, %)	14/104 (13)	2/6 (33)	4/10 (40)	0.21	1
CRP>1mg/dL (n, %)	17/104 (16)	1/6 (17)	1/10 (10)	1	1

表 19. Ku IMNM の臨床像. Seropositive myopathy および Ku NSM との比較

a: 平均値±標準偏差

Ku IMNM は Ku NSM と比較して、血清平均 CK 値に差がなかった。Ku IMNM は seropositive myopathy と比べ平均 CK 値は有意に低かったが、四肢筋力高度低下例の頻度には明らかな差は認めなかった。

## ⑥SS-A myopathy

SS-A myopathy において IMNM と NSM の比率は 3:4 であった。SS-A myopathy は 7 例しか含まれなかった。その中の IMNM は 43%に相当した。

病理診断 (基準B) 症例数 (n)	Seropositive 104	SS-A IMNM 3	SS-A NSM 4	Seropositive vs SS-A IMNM	SS-A IMNM vs SS-A NSM
IMNMの頻度 (n, %)	80/104 (77)	3/7 (43)	-	0.07	-
女性:男性 (女性%)	73:31 (70)	3:0 (100)	4:0 (100)	0.55	1
平均年齢 (年) <sup>a</sup>	61±15	56±11	44±18	0.44	0.63
平均経過 (月) <sup>a</sup>	12±24	38±42	11±8.3	0.33	0.72
経過12か月以上 (%)	23/103 (22)	2/3 (67)	1/4 (25)	0.14	1
平均CK値 (IU/L) <sup>a</sup>	6588±4386	2891±1558	4036±3408	0.081	1
筋痛 (n, %)	41/98 (42)	1/3 (33)	2/4 (50)	1	1
体重減少 (n, %)	27/53 (51)	1/2 (50)	0/1 (0)	1	1
筋萎縮 (n, %)	29/89 (31)	0/2 (0)	1/3 (33)	1	1
嚥下障害 (n, %)	36/104 (35)	0/3 (0)	0/2 (0)	0.55	-
Raynaud現象 (n, %)	10/58 (17)	1/2 (50)	2/3 (67)	0.34	1
間質性肺炎 (n, %)	17/103 (17)	2/3 (67)	2/4 (50)	0.08	1
KL-6上昇 (n, %)	7/54 (13)	2/3 (67)	1/4 (25)	0.06	1
心筋障害 (n, %)	2/93 (2.2)	0/3 (0)	1/4 (25)	1	1
心伝導障害 (n, %)	6/89 (6.7)	0/3 (0)	0/4 (0)	1	-
スタチン既往歴 (n, %)	18/98 (18)	0/3 (0)	0/4 (0)	1	-
生検筋MRC=5 (n, %)	19/102 (19)	0/3 (0)	1/4 (25)	1	1
生検筋MRC≤3 (n, %)	37/102 (36)	0/3 (0)	1/4 (25)	0.55	1
頸部屈筋≤3 (n, %)	48/97 (49)	1/3 (33)	0/3 (0)	1	1
頸部伸筋≤3 (n, %)	20/88 (23)	0/3 (0)	1/3 (33)	1	1
上肢近位筋≤3 (n, %)	33/103 (32)	1/3 (33)	1/4 (25)	1	1
下肢近位筋≤3 (n, %)	44/103 (43)	0/3 (0)	1/4 (25)	0.26	1
CTD合併 (n, %)	9/104 (8.7)	2/3 (67)	2/4 (50)	<b>0.03</b>	1
RA	1	1	2	-	-
SLE	1	0	0	-	-
SSc	1	2	0	-	-
MCTD	1	0	0	-	-
SjS	6	0	1	-	-
非典型的皮疹 (n, %)	14/104 (13)	1/3 (33)	1/4 (25)	0.37	1
CRP>1mg/dL (n, %)	17/104 (16)	0/3 (0)	0/4 (0)	1	-

表 20. SS-A IMNM の臨床像. Seropositive myopathy および SS-A NSM との比較

a: 平均値±標準偏差

SS-A IMNM と SS-A NSM の臨床像には明らかな差異を認めなかった。SS-A IMNM の平均 CK 値は seropositive myopathy に比べると明らかな差は認めなかった。また生検部筋力が高度に低下した例も明らかな差は認めなかった。

## ⑦抗体未同定な myopathy

抗体未同定な myopathy において IMNM と NSM の比率は 17:56 であった。

病理診断 (基準B) 症例数 (n)	Seropositive 104	未同定 IMNM 17	未同定 NSM 56	Seropositive vs 未同定 IMNM	未同定 IMNM vs 未同定 NSM
IMNMの頻度 (n, %)	80/104 (77)	17/73 (23)	-	<0.001	-
女性:男性 (女性%)	73:31 (70)	10:7 (59)	33:23 (59)	0.4	1
平均年齢 (年)	61 ± 15	65 ± 16	61 ± 14	0.25	0.24
平均経過 (月)	12 ± 24	4.8 ± 4.1	13 ± 22	1	0.12
経過12か月以上 (%)	23/103 (22)	2/15 (13)	17/55 (31)	0.74	0.21
平均CK値 (IU/L)	6588 ± 4386	4768 ± 5957	2039 ± 3400	0.012	0.004
筋痛 (n, %)	41/98 (42)	10/15 (67)	22/53 (42)	0.1	0.14
体重減少 (n, %)	27/53 (51)	5/8 (63)	11/34 (32)	0.71	0.22
筋萎縮 (n, %)	29/89 (31)	6/16 (38)	18/48 (38)	0.78	1
嚥下障害 (n, %)	36/104 (35)	3/15 (20)	7/48 (15)	0.38	0.69
Raynaud現象 (n, %)	10/58 (17)	1/11 (9.1)	10/35 (29)	0.68	0.25
間質性変化 (n, %)	17/103 (17)	4/16 (25)	13/52 (25)	0.48	1
KL-6上昇 (n, %)	7/54 (13)	1/4 (25)	11/34 (32)	0.46	1
心筋障害 (n, %)	2/93 (2.2)	2/13 (15)	4/40 (10)	0.07	0.63
心伝導障害 (n, %)	6/89 (6.7)	0/13 (0)	10/46 (22)	1	0.1
スタチン既往歴 (n, %)	18/98 (18)	4/16 (25)	9/51 (18)	0.51	0.49
生検筋MRC=5 (n, %)	19/102 (19)	3/17 (18)	22/54 (41)	1	0.14
生検筋MRC ≤ 3 (n, %)	37/102 (36)	3/17 (18)	5/54 (9.3)	0.17	0.39
頸部屈筋 ≤ 3 (n, %)	48/97 (49)	4/16 (25)	13/50 (26)	0.1	1
頸部伸筋 ≤ 3 (n, %)	20/88 (23)	2/14 (14)	9/48 (19)	0.73	1
上肢近位筋 ≤ 3 (n, %)	33/103 (32)	2/17 (12)	7/55 (13)	0.15	1
下肢近位筋 ≤ 3 (n, %)	44/103 (43)	4/17 (24)	14/56 (25)	0.18	1
CTD合併 (n, %)	9/104 (8.7)	2/17 (12)	17/56 (30)	0.65	0.21
RA	1	0	3	-	-
SLE	1	1	3	-	-
SSc	1	0	10	-	-
MCTD	1	0	0	-	-
SjS	6	2	1	-	-
非典型的の皮疹 (n, %)	14/104 (13)	2/17 (12)	17/55 (31)	1	0.21
CRP>1mg/dL (n, %)	17/104 (16)	5/16 (31)	15/53 (28)	0.17	1

表 21. 未同定 IMNM の臨床像. Seropositive myopathy および未同定 NSM との比較

a: 平均値 ± 標準偏差

未同定 IMNM は未同定 NSM の臨床像と比べ、平均 CK 値は有意に高かったが、それ以外の項目では明らかな差異を認めなかった。未同定 IMNM の平均 CK 値は seropositive myopathy に比べると有意に低かったが、生検部筋力が高度に低下した例には明らかな差は認めなかった。

今回の検討では、免疫沈降法による網羅的な検討を行っても抗体が同定できなかった IMNM が 17 例中 9 例存在した (表 22)。この 9 例は男 4 人・女 5 人から構成され、平均年齢は 64 歳±18 (21-81)歳であった。膠原病の合併は症例 A のシェーグレン症候群の 1 例のみであった。これら 9 例の詳細を確認したところ。症例 D のみ抗リボソーム抗体が検出された。他 8 例では未同定の抗体の存在が示唆される症例は含まれていなかった。

症例	年齢(年)	性別	経過(月)	RNA沈降法による何らかの自己抗体										基準A	基準B	CRP (mg/dL)	CK (IU/L)	生検筋力	下肢近位	上肢近位	非典型的的皮疹	体重減少	レイノー	間質性変化	筋萎縮	嚥下困難	筋痛	ステロイド曝露歴		膠原病合併
				あり:1, なし:0	MRC																									
A	81	女	2	1	0	1	NE	NE	0	NE	NE	0	4	4	4	3286	0.16	IMNM	IMNM	検出無										
B	21	男	NE	0	NE	NE	NE	1	NE	NE	NE	0	4	4	4	860	NE	IMNM	IMNM	検出無										
C	60	男	1	0	0	0	1	0	1	NE	NE	0	3	3	3	6358	3.99	IMNM	IMNM	検出無										
D	75	女	6	0	0	0	0	0	0	NE	NE	1	4	4	4	4784	0.18	IMNM	IMNM	リボソーム抗体										
E	60	女	10	0	0	1	0	0	1	0	0	0	4	4	4	117	0.4	IMNM	IMNM	検出無										
F	89	男	1	0	0	1	0	0	0	0	NE	0	4	4	4	26400	2.1	IMNM	IMNM	検出無										
G	66	男	6	0	1	0	0	1	0	0	NE	0	2	4	2	438	0.1	IMNM	IMNM	検出無										
H	61	女	0.3	0	1	1	0	1	0	NE	NE	0	4	4	4	3232	0.14	NSM	IMNM	検出無										
I	61	女	9	0	0	0	1	0	0	0	1	0	4	4	4	2016	0.01	NSM	IMNM	検出無										
J	83	女	4	0	0	1	0	1	0	0	1	0	4	3	3	492	0.14	IMNM	IMNM	未提出										
K	71	女	0.7	0	1	NE	0	1	0	0	0	0	4	3	4	5515	0.6	IMNM	IMNM	未提出										
L	33	女	4	0	0	1	0	0	0	0	NA	0	5	5	5	4301	0.02	IMNM	IMNM	未提出										
M	65	男	0.7	0	0	1	0	0	0	NE	1	0	5	5	5	7646	4.6	IMNM	IMNM	未提出										
N	67	男	12	0	0	1	0	0	1	0	1	1	4	4	4	8892	3.81	NSM	IMNM	未提出										
O	62	女	12	0	0	1	0	0	1	0	NE	0	4	4	4	1254	0.09	NSM	IMNM	未提出										
P	68	女	NE	1	0	1	0	0	0	0	0	0	5	3	4	2773	1.55	NSM	IMNM	未提出										
Q	78	男	3	0	1	0	1	1	0	1	1	0	4	4	5	2685	0.6	NSM	IMNM	未提出										

表 22. 筋炎自己抗体未同定群 IMNM の臨床像の詳細

## 5. 考察

壊死・再生線維は筋線維の破壊過程を反映したものであるが、seronegative myopathy において IMNM の頻度が少ないことは、seronegative IMNM の背景病態が seropositive myopathy とは異なる可能性がある。IMNM の主たる構成群が抗 SRP 抗体と抗 HMGCR 抗体であるというコンセンサスを踏まえ、壊死・再生基準は当初の設定通りに中等度以上が妥当であると判断した。

炎症細胞浸潤については、壊死・再生変化に比較して seropositive myopathy と seronegative myopathy の弁別性は十分とは言えなかった。

基準については、基準 B では IMNM に該当する症例が多く、IMNM 症例のスクリーニングを目的とする場合に適切と考えた。基準 A では seropositive IMNM の症例により特異性が高く、IMNM の核となる症例の抽出には基準 A が適切であると考えた。本検討は、より多くの IMNM 症例のエントリーが可能である基準 B で検討を進めることにした。

Seropositive myopathy において IMNM の病理像を呈する頻度を 80% (56/70 例) とする報告があり<sup>42</sup>、これは基準 B の 77% と近い。また、抗 SRP 抗体陽性例の IMNM 頻度を 86% (84/98 例) とした報告もあり<sup>28</sup>、基準 B の 86% (54/63 例) と同程度であった。既報告の診断基準の詳細は不明であったが、基準 B は他施設と大きな差はないことを、筋炎自己抗体ごとの病理像分布を分析した上で示した。

そして、基準 A と比較し、基準 B では seronegative IMNM が有意に増加しており、基準 B の方が多数例での seronegative IMNM の臨床病理学的特徴の検討が容易になると考え、本検討では基準 B で IMNM を定めた。ただし、H&E 染色による形態学的な分類に強い弁別性はないことも今回明らかになった。

Seropositive myopathy の主たる集団は従来の IMNM 概念に多くが一致するのに対し、seronegative myopathy の主たる集団は IMNM には該当しない。Seronegative myopathy はいずれの抗体でも炎症細胞集簇が少ない症例が多く、筋傷害性が強い（壊死・再生変化が目立つ）部位を生検された場合に IMNM の病理診断となる可能性も考えられる。筋傷害性が示唆される筋から生検することで seronegative IMNM を検出できる可能性があるが、それらは seronegative myopathy においては主たる集団ではないことを示した。

Seronegative IMNM で出現する自己抗体に注目すると、AMA、RNP、ARS、Ku、SS-A の 5 抗体の頻度が多かった。ただ、それぞれの抗体陽性群の中で、AMA IMNM は 35%、RNP IMNM は 32%、ARS IMNM は 15%、Ku IMNM は 38%、SS-A IMNM は 43% (n=7) とその頻度は様々であったが、SRP IMNM の 86%、HMGCR IMNM の 63% と比較して低かった (SRP IMNM の頻度に対し、AMA/RNP/ARS/Ku でいずれも  $p < 0.001$ , SS-A は  $p = 0.02$  であった。HMGCR IMNM の頻度に対し、AMA ( $p = 0.01$ ), RNP ( $p = 0.03$ ), ARS ( $p < 0.001$ ), Ku ( $p = 0.14$ ), SS-A ( $p = 0.41$ ) であり SS-

A IMNM のみが有意差を認めなかった)。このことは、seronegative IMNM として明らかになった自己抗体を有する筋炎はスペクトラムを有し、その一部だけが IMNM の病理像を呈することを結果で示した。その中では、AMA/RNP/Ku が比較的 IMNM を起こしやすい抗体であることがわかった。SS-A myopathy については、症例数を増やして引き続き検討する必要があると考えた。

ARS IMNM は、ARS myopathy の中で 15%に過ぎず、seropositive myopathy に比較し生検筋力高度低下の頻度および血清平均 CK 値が有意に低かった（それぞれ  $p=0.029$ ,  $p<0.001$ ）。一方で、ARS IMNM は ARS NSM と比較して血清平均 CK 値・筋萎縮頻度・四肢筋力高度低下の頻度には差がなかった。ARS IMNM の臨床像は、ARS NSM とは差異を認めないものの、seropositive myopathy とは異なると考えた。

AMA IMNM は、seropositive myopathy と比較して平均 CK 値が有意に低かった ( $p<0.001$ )。AMA IMNM は AMA NSM と比べ、発症から診断までの経過、CK の平均値、筋萎縮の有無、嚥下障害には有意差がなかった。AMA myopathy では経過が長く心臓合併症が多いといった特徴的な臨床像が知られている<sup>40</sup>。AMA IMNM と AMA NSM どちらもがこれらの臨床像を含んでおり、IMNM の病理像の有無は AMA myopathy の特徴的な臨床像に影響はないと考えた。AMA IMNM の臨床像は、seropositive myopathy とは明らかに異なった。

また、RNP myopathy において RNP IMNM と RNP NSM の臨床像に明らかな違いはなかった。Seropositive myopathy との比較では、RNP IMNM の平均 CK 値は有意に低かった ( $p=0.002$ ) が、四肢近位部の高度筋力低下例の頻度は有意差がなかった。

Ku myopathy において Ku IMNM は Ku NSM と CK 値には差がなく、seropositive myopathy との比較では、平均 CK 値は有意に低かった ( $p=0.011$ ) が、高度筋力低下例の頻度は有意差がなかった。

RNP myopathy および Ku myopathy に重症の因子があるか、IMNM 像を呈しやすい因子が他にあるかは、さらなる検討が必要と考えた。

Seronegative myopathy では、IMNM に限っても、平均 CK 値が seropositive myopathy に比べ有意に低かった ( $p<0.001$ )。筋症状は、seronegative IMNM 全体で比較した場合は、seropositive myopathy に比べ生検部位筋力が高度に低下していた例は有意に少なかった ( $p=0.006$ ) が、個々の抗体では有意差を認めなかった。この原因としては個々の抗体群の症例数が限られていたことが可能性として挙げられる。AMA myopathy における、IMNM の割合は 18-58%と大きく異なっているが、いずれの報告も病理基準は明記されていない<sup>43-45</sup>。RNP および Ku myopathy における IMNM の頻度はそれぞれ 39% (7/18 例), 39% (3/8 例)とする報告があり<sup>24</sup>、この頻度は今回の検討でもほぼ同様であったが、既報告ではその臨



床像は検討されていない。我々は IMNM の病理基準を明記して、seronegative IMNM と NSM の臨床像の比較を行っており、いずれの抗体群でも臨床像に明らかな差を認めないことを示した。

免疫沈降法による網羅的な検討を行っても抗体が同定できなかった IMNM が 17 例中 9 例存在した（表 22）。これら 9 例の詳細を確認したところ 1 例でのみ抗リボソーム抗体が検出された。現時点で筋炎における抗リボソーム抗体の病的意義は不明であるが、症例数を重ねて改めて検討したい。残り 8 例では、未同定な自己抗体も示唆されず、IMNM の病理像を呈していた。これらの症例は臨床病理学的に横紋筋融解症でないことを確認していた症例であり、これら特徴的な一群についても引き続き検討したい。

第一章では seronegative IMNM を明らかにしたが、それらは seropositive myopathy とは臨床像が明らかに異なることがわかった。ここでさらに私は、seronegative IMNM を分離しても、それらの臨床像に明らかな差異を認めないことを示した。この点からは、臨床的には seronegative IMNM を NSM から独立させる意義は見いだせないと考えた。

## 【第二章】IMNM と NSM の筋線維における p62 染色性の検討

### 1. 背景

序文で述べたように、近年 IMNM でオートファジーが病態に関与していることが示唆された<sup>29, 30</sup>。ただし、先行報告で扱われた IMNM はいずれも規模が小さく、抗体毎の評価がなされていないため、特に seronegative IMNM における検討は十分ではない。p62 の染色性を評価することは、壊死・再生が多く炎症が少ないという IMNM の病態を解明する契機になる。また、その破壊機序が IMNM に共通したものなのか、seropositive IMNM にのみ認められるものなのか、明らかにできると考えた。

なお、オートファジーは活性亢進および活性低下のどちらでも p62 陽性顆粒は蓄積するため<sup>48</sup>、厳密な評価のためにはオートファジー活性を定量化する必要がある。しかし、この定量化についてゴールドスタンダードな手法はまだ存在しない<sup>48, 49</sup>。先行報告では p62 と隔離膜を構成する LC3 のどちらもが筋線維での染色性が亢進しており、オートファゴソームマーカーである LC3 が細胞内に蓄積していることから p62 単独の蓄積ではない、つまりはオートファジー活性が低下していると結論付けている。この先行報告を踏まえ、本コホートでも LC3 染色性からオートファジー活性について評価を行うこととした。

## 2. 目的

IMNM 筋組織における p62 染色性の特異性を、IMNM および NSM の連続症例で明らかにする。また、本コホートに含まれる症例の p62 染色性がオートファジー活性低下に合致する所見か明らかにする。

## 3. 方法

IMNM の診断には基準 B を用いた。p62 の免疫染色用の凍結筋ブロックが利用可能であった 329 例（IMNM 136 例および NSM 193 例）で検討した。p62 免疫染色には、抗ヒト p62/SQSTM1 マウスモノクローナル抗体（DAKO）を用いた。また一部の症例においては LC3 についても、抗 LC3 抗体（Polyclonal, ウサギ, IgG, 株式会社医学生物学研究所, 100 倍希釈）を用いて評価を行った。1 本以上の非壊死筋線維の細胞質に顆粒状染色性が認められる場合を「顆粒状 LC3 染色性陽性」とした。p62 と LC3 を連続切片で染色し、形態的に同一と判断される筋線維に両方の染色性が認められるか評価した。筋線維の形態変化が大きい場合は評価から除外した。LC3 を染色した症例は、もともと SRP myopathy 10 例で先行的に評価していた群に加え、SRP6 例, HMGCR5 例, RNP4 例, ARS・AMA・抗体陰性群をそれぞれ 2 例ずつ抽出した。Seronegative myopathy については、約半数が p62 陽性症例となるように選択した。

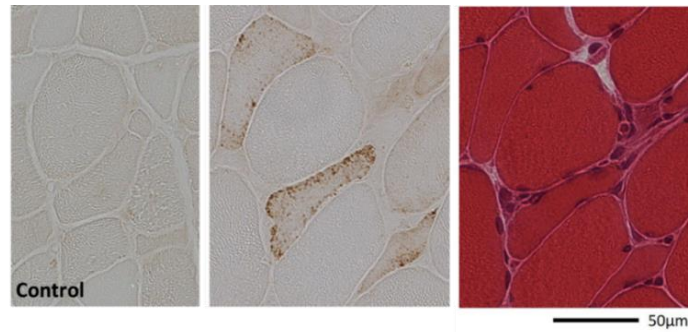
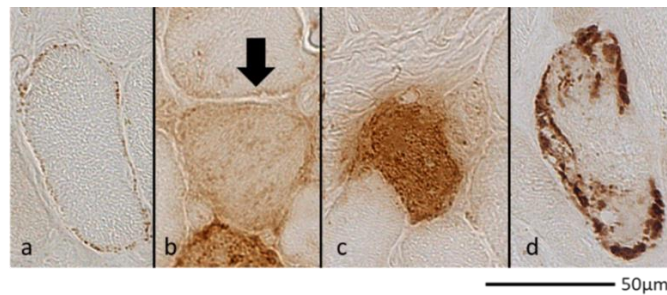


図 9. p62 陽性筋線維と H&E 染色との対応

p62 染色性の評価については、非壊死筋線維の細胞質に顆粒状染色性が 3 本以上の筋線維に認められる場合を「顆粒状 p62 染色性陽性」とした。



- 図a. 細胞膜のみの染色性
- 図b. 顆粒を伴わない、筋細胞質全体の染色性(矢印)
- 図c. 壊死線維における、筋細胞質全体の濃い染色性
- 図d. 大きなp62陽性凝集体(封入体筋炎)

図 10. 検討から除外した p62 染色性のパターン

細胞膜のみの染色性や、細胞質の均一な染色性、壊死線維で見られる均一な濃い染色性、封入体筋炎で見られる大きな凝集体は陰性と判断した。

## 4. 結果

### 4-1. 筋炎自己抗体ごとの p62 染色性

検討 329 例のうち 32% (105/329 例)において p62 が陽性であった。表 23 および図 11 は、抗体ごとの p62 陽性頻度を示したものである。免疫沈降法でも抗体の同定ができなかった 9 例の中では症例 F のみで陽性であった。SRP および HMGCR myopathy では、それぞれ seronegative myopathy に比べ有意に p62 陽性率が高かった ( $p<0.001$ )。一方、seronegative myopathy では、RNP myopathy (33%, 6/18 例)が比較的頻度が高かった。この RNP myopathy の p62 陽性率は seropositive myopathy のそれと比べ有意に低かった ( $p<0.001$ ) が、ARS/AMA/Ku/SS-A よりも有意に陽性率が高かった ( $p<0.001$ )。

筋炎自己抗体	p62陽性の症例 n (%)
SRP	53/62 (85)
HMGCR	37/39 (95)
ARS	3/67 (4.5)
AMA	1/40 (2.4)
Ku	1/16 (6.3)
RNP	6/18 (33)
SS-A	0/7 (0)
その他	1/8 (13)
未同定	3/72 (4.2)
Seropositive myopathy	90/101 (89)
Seronegative myopathy	15/228 (6.6)

表 23. 筋炎自己抗体毎の p62 陽性率

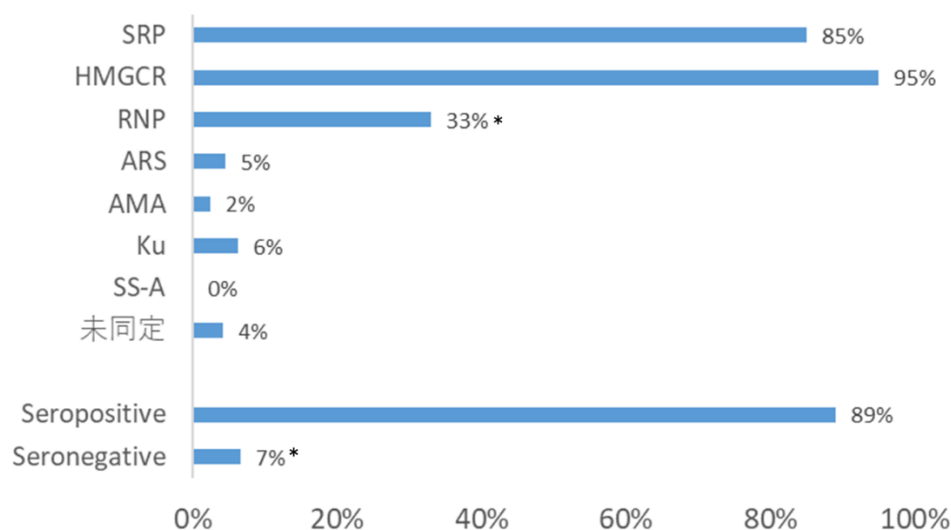


図 11. 筋炎自己抗体ごとの p62 染色性頻度

p62 染色性は、seropositive myopathy では 89%, seronegative IMNM では 6.6%であり、seropositive myopathy で有意に高頻度であった ( $p < 0.001$ )。RNP myopathy ( $n=19$ ) の p62 染色性は 32%であり、SRP, HMGCR に比較して有意に低頻度 ( $p < 0.001$ ) であったが、その他の抗体群より有意に高頻度 ( $p < 0.001$ ) であった。

\* :  $p < 0.001$  (RNP vs SRP, RNP vs HMGCR, RNP vs ARS, RNP vs AMA, RNP vs Ku, RNP vs 未同定, Seropositive vs Seronegative)

#### 4-2. 筋炎自己抗体ごとの IMNM/NSM 症例の p62 染色性

p62 陽性頻度が高かった SRP/HMGCR/RNP myopathy において、病理像の違いで p62 の染色性の頻度に差があるか検討した (表 24、図 12)。SRP myopathy の病理所見ごと (IMNM/NSM) の p62 染色性は (89%/67%,  $p=0.11$ )、HMGCR myopathy では (100%/86%,  $p=0.12$ )、RNP myopathy では (50%/25%,  $p=0.34$ ) でいずれも有意差を認めなかった。

筋炎自己抗体で分類した IMNM	p62陽性の症例 n (%)	筋炎自己抗体で分類した NSM	p62陽性の症例 n (%)
SRP IMNM	47/53 (89)	SRP NSM	6/9 (67)
HMGCR IMNM	25/25 (100)	HMGCR NSM	12/14 (86)
ARS IMNM	1/10 (10)	ARS NSM	2/57 (3.5)
AMA IMNM	1/14 (7)	AMA NSM	0/26 (0)
RNP IMNM	3/6 (50)	RNP NSM	3/12 (25)
Ku IMNM	1/6 (17)	Ku NSM	0/10 (0)
SS-A IMNM	0/3 (0)	SS-A NSM	0/4 (0)
その他 IMNM	0/2 (0)	その他 NSM	1/6 (17)
未同定 IMNM	1/17 (5.9)	未同定 NSM	2/55 (3.6)
Seropositive IMNM	72/78 (92)	Seropositive NSM	18/23 (78)
Seronegative IMNM	7/58 (12)	Seronegative NSM	8/170 (4.7)

表 24. 病理診断ごとの p62 陽性率

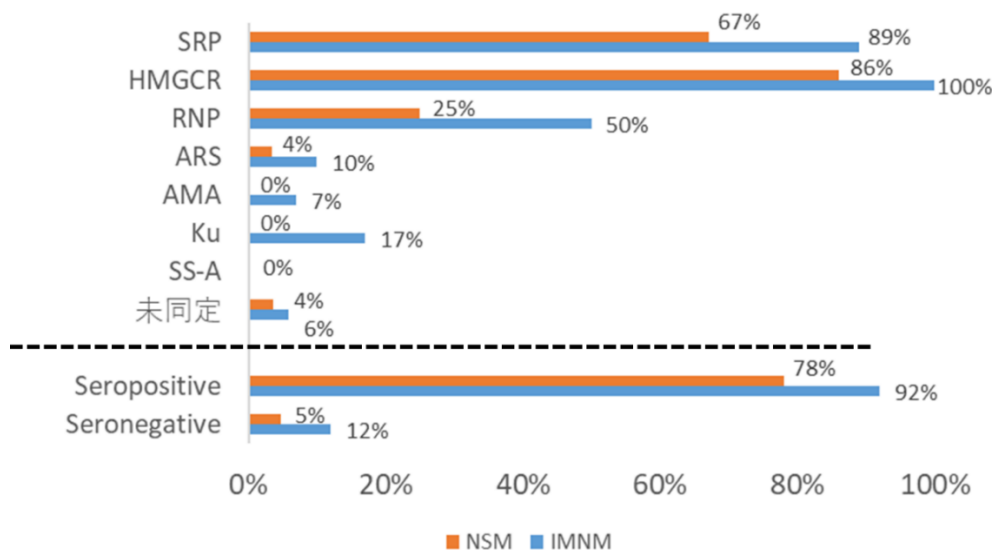


図 12. IMNM と NSM における p62 染色性頻度の違い

病理診断による p62 染色性頻度の差異は、いずれの抗体群でも認めなかった。

### 4-3. p62 染色性を規定する臨床病理学的因子の検討

#### ①血清 CK 値と p62 染色性の関係

図 13 は seropositive myopathy について、p62 染色性の有無によって血清平均 CK 値に差異があるかを検討したものであり、p62 染色性を有する群は有意に平均血清 CK 値が高かった。

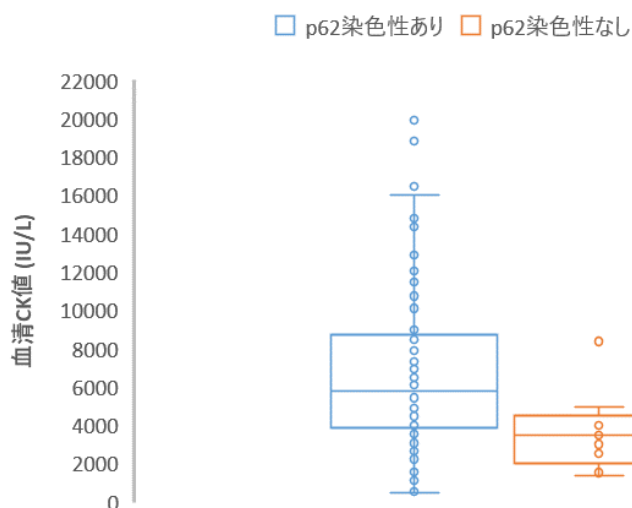


図 13. Seropositive myopathy における p62 染色性と血清 CK 値との関連

seropositive myopathy でも、p62 染色性を認めない群の血清 CK 値は平均±標準偏差で 3659±1987 IU/L (11 例) であり、この平均値は p62 染色性を認める群の 6707±4144 IU/L (90 例) よりも有意に低かった (p=0.016)。



## ②壊死・再生変化と p62 染色性の関係

図 14 は seropositive myopathy における 3 段階の壊死・再生変化の程度と p62 の陽性率の頻度を示したものである。いずれの群で比較しても有意差には至らなかった。なお、seronegative myopathy の結果については表 25 に記載したが、いずれの群でも染色性頻度は低い値に留まっており、壊死・再生変化の程度で分類してもその染色性頻度に有意な増加は認めなかった。

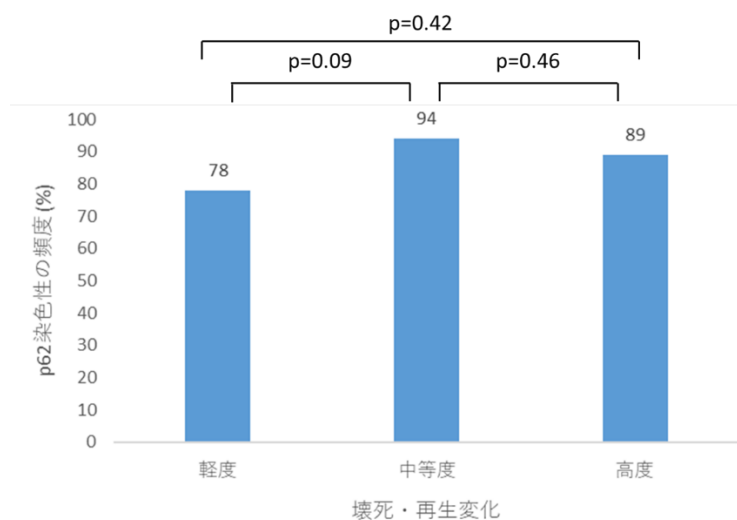


図 14. Seropositive myopathy における p62 染色性と壊死・再生変化との関連

	陰性	軽度	中等度	高度
Seropositive myopathy (n(%))	0/0 (0)	14/18 (78)	44/47 (94)	32/36 (89)
Seronegative myopathy (n(%))	2/45 (4.4)	5/117 (4.3)	4/48 (8.3)	3/18 (17)

表 25. 壊死・再生変化と p62 染色性との対応

Seropositive myopathy では壊死・再生の程度にかかわらず、高頻度で筋線維への p62 染色性を認め、いずれの群間比較でも有意差を認めなかった。一方、seronegative myopathy では、壊死・再生の程度にかかわらず、筋線維への p62 染色性は低頻度であり、いずれの群間比較でも有意差を認めなかった。

#### 4-4. RNP myopathy における p62 染色性有無による臨床像の検討

今回の検討では RNA myopathy について、p62 染色性が他の seronegative myopathy よりも高頻度であることを示した。そこで、RNA myopathy において p62 染色性の有無で臨床像が変わるか検討したが、表 26 のように差異は認めなかった。

病理診断 (基準B)	p62染色性あり	p62染色性なし	p62染色性あり vs なし
症例数 (n)	6	12	
IMNMの頻度 (n, %)	3/6 (50)	3/12 (25)	0.34
女性：男性 (女性%)	6:0 (100)	8:4 (67)	0.25
平均年齢 (年) <sup>a</sup>	41±18	53±15	0.21
平均経過 (月) <sup>a</sup>	7.2±8.5	5.4±2.9	0.56
経過12か月以上 (%)	1/5 (20)	1/11 (9.1)	1
平均CK値 (IU/L) <sup>a</sup>	1240±807	1542±788	0.68
筋痛 (n, %)	4/6 (67)	8/11 (73)	1
体重減少 (n, %)	2/4 (50)	3/7 (43)	1
筋萎縮 (n, %)	1/5 (20)	3/11 (27)	1
嚥下障害 (n, %)	1/6 (17)	2/12 (17)	1
Raynaud現象 (n, %)	4/5 (80)	6/9 (67)	1
間質性肺炎 (n, %)	2/6 (33)	7/12 (58)	0.62
KL-6上昇 (n, %)	1/3 (33)	4/11 (36)	1
心筋障害 (n, %)	0/6 (0)	2/12 (17)	0.53
心伝導障害 (n, %)	0/6 (0)	1/12 (8.3)	1
スタチン既往歴 (n, %)	0/6 (0)	0/12 (0)	-
生検筋MRC=5 (n, %)	2/6 (33)	5/12 (42)	1
生検筋MRC≤3 (n, %)	0/6 (0)	3/12 (25)	0.51
頸部屈筋≤3 (n, %)	1/5 (20)	3/12 (25)	1
頸部伸筋≤3 (n, %)	0/5 (0)	1/8 (13)	1
上肢近位筋≤3 (n, %)	0/6 (0)	3/12 (25)	0.51
下肢近位筋≤3 (n, %)	0/6 (0)	3/12 (25)	0.51
CTD合併 (n, %)	5/6 (83)	6/12 (50)	0.32
RA	0	0	-
SLE	1	0	-
SSc	1	0	-
MCTD	4	6	-
SjS	0	0	-
非典型的の皮疹 (n, %)	2/6 (33)	3/12 (25)	1
CRP>1mg/dL (n, %)	2/6 (33)	3/12 (25)	1

表 26. RNA myopathy における p62 染色性の臨床像との関係

#### 4-5. LC3 染色による p62 染色性に対する意義の検討

検討に用いた 31 例では、LC3 染色性陽性の筋線維は p62 染色でも陽性であった。ただし、明確な顆粒状では無いため陽性とはしなかったが、p62 のみが淡く染色される筋線維が散見された。この所見は、判定に影響は与えなかったものの、共陽性となった症例全てで、少なくとも 1 本は認められた。

筋炎自己抗体	連続切片で 共に陽性	連続切片で 共に陰性	連続切片で 片方のみ陽性	合計
SRP	16	0	0	16
HMGCR	5	0	0	5
RNP	3	1	0	4
ARS	0	2	0	2
AMA	2	0	0	2
陰性	1	1	0	2
合計	27	4	0	31

表 27. LC3 および p62 染色性における抗体毎の検討症例の内訳

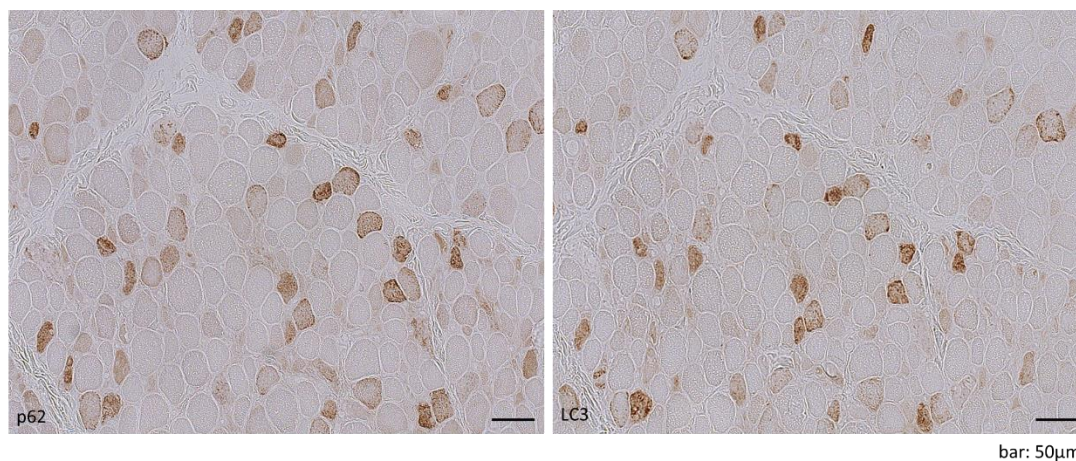


図 15. HMGCR myopathy 連続切片における LC3 および p62 の染色性

連続切片における染色では p62 染色性と LC3 染色性は一致している。

## 5. 考察

先行報告では p62 染色性は IMNM に特異的な所見と記載されているが、今回の検討では、seropositive myopathy に特異性の高い所見であることが明らかになった。抗 SRP/HMGCR 抗体の存在がオートファジーという病態に直接関係することが示唆された。

また、RNP myopathy は、p62 陽性率が 33%と比較的高く、seropositive myopathy よりは有意に低かった ( $p<0.001$ ) もの、それ以外の seronegative myopathy と比較すると有意に高頻度であった ( $p<0.001$ )。RNP myopathy について、オートファジー系が関与している可能性を初めて明らかにした。なお、RNP myopathy において、p62 染色性の有無では臨床像に明らかな差異を認めなかった。このことはオートファジー機序が病態には関与していても、臨床像への関与は大きくない可能性がある。この点は、seropositive myopathy および RNP 以外の seronegative myopathy では p62 染色性に偏りが大きく検討できなかつたため、RNP myopathy での症例数を増やすことで結論を出したい。

RNP 以外の seronegative myopathy では IMNM であっても、p62 染色性は有意に低かった ( $p<0.001$ )。壊死・再生線維が多数認められてもこれらの症例では p62 染色性を認めなかったことから、SRP/HMGCR/RNP とは筋壊死の背景病態が異なるのではないかと考えた。

p62 と LC3 に対する染色性検討の結果、seropositive myopathy における p62 と LC3 の染色性が抽出全例で一致していた。この結果は、オートファゴソームが非壊死筋線維内に蓄積していることの傍証と言えるものであり、オートファジー活性の低下に対し支持的な結果と考えた。p62 が細胞質に淡く染色されるものの、LC3 染色では陰性筋線維が僅かながら認められたが、この事実は、酸化ストレスによる p62 発現亢進を反映し、オートファジー活性低下以外の機序で細胞質に p62 が蓄積している可能性も示唆するものとする。なお、病理染色の判定は目視によるものであり、この結果が事実か明らかにするには、オートファジー活性をウェスタンブロットや mRNA 発現解析により定量的に評価することが検討される<sup>50</sup>が、今回の検討は形態学的解析を通じた臨床・血清・病理学的知見の統合を目的としており、当初の研究目的を逸脱すると判断したため、生化学的検討は行っておらず、今後の検討課題としたい。また、病態解明という点では炎症性筋疾患における LC3 染色の重要性も示唆されるが、IBM の項で上述した記載と同様に、診断という点では感度に優れた p62 染色を引き続き用いる判断が妥当と考える。

p62 陽性例の血清 CK は p62 陰性例のそれよりも有意に高い ( $p=0.016$ )ことから、筋崩壊とオートファジー活性低下になんらかの関連があることを示すものと考えた。しかし、上述したようにオートファジー活性低下と筋崩壊の

間には、酸化ストレスによる筋細胞への負荷など、さまざまな要因が関与している可能性もあり、今後の検討が必要であると考えた。今回の検討では筋崩壊とオートファジー活性低下のどちらが原因と結果であるかは明らかに出来ていないが、seropositive myopathy では壊死・再生変化が軽度でも p62 染色性が認められた。今回の検討は半定量的な評価ではあるものの、seropositive myopathy では病理変化の初期からオートファジー活性低下が関与していることが示唆された。このことを踏まえると、オートファジーを含めた何らかの病態が先行し、その結果として筋崩壊、ひいては血清 CK 値上昇が生じているのではないかと考えている。そうであれば、壊死・再生線維の多少とオートファジーの程度は関連することが予想される。今回の検討ではその関連は示されなかったが、これは壊死・再生の程度を半定量的に評価したことの限界も想定される。筋傷害性が強いこととオートファジーには関連が示唆されるが、引き続き検討を行いたい。

Seronegative myopathy においても、IMNM と診断されうる抗体群として示した ARS , AMA ,RNP, Ku, SS-A において、IMNM と NSM に分類する意義が臨床的には乏しいことを第一章で示した。私は第二章で、これらの抗体群における seronegative IMNM/NSM の p62 染色性頻度に明らかな差がないことを示した。さらに、p62 染色性が seropositive myopathy とは大きく異なり低いこと

を示した。このことは、seronegative myopathy を病理学的な p62 染色性という点でも IMNM と NSM が同様の結果、つまり分類する意義に乏しいことを新たに示した。そして、seronegative myopathy と seropositive myopathy と筋炎自己抗体で大別できることを臨床・病理学的に示した。

IMNM を形態学的な特徴で分類することよりも、抗体による炎症性筋疾患の分類が重要であることを示すものであると考える。しかし一方、IMNM は、筋炎の病態研究の歴史の中で注目されてきた分類であり、その中より SRP myopathy や HMGCR myopathy の臨床病理像が明らかになってきた。その点からは、IMNM は筋炎の病態研究の中では重要な役割を果たしてきた概念である。IMNM に関する第三・第四の抗体を確立する、炎症の乏しい壊死・再生変化の背景病態を明らかにするといった課題が解決されるまでは、IMNM の概念はまだ意義を有するものである。

### 【第三章】 Seropositive myopathy の診断に重要な臨床病理学的因子の検討

#### 1. 背景

筋炎では自己抗体と臨床像に密接な関連があることが明らかになりつつある。

Seropositive myopathy は治療抵抗性であり、早期から強力な治療が望まれる<sup>21</sup>。

しかし、現時点では抗 SRP 抗体や抗 HMGCR 抗体の測定は保険適応外であり、測定できる施設は限られ、検査結果を得るのにも時間がかかる。そして、すべての筋炎症例でこれらの抗体を測定することは現実的ではない。一方、もし、筋病理像から、seropositive myopathy であることが予想できると、臨床の場へのフィードバックの観点から有用であると考えた。

Seropositive myopathy は、他の筋炎に比較して高度の筋力低下、著明な CK 上昇を示すことが知られている<sup>21</sup>。また、seropositive myopathy の病理学的な特徴として、炎症細胞浸潤の乏しい壊死再生線維の多発の他、非壊死筋線維の筋細胞膜 HLA-ABC 染色性亢進が他の筋炎に比較して乏しいこと<sup>21</sup>、非壊死性筋線維膜に補体複合体 (C5b-9) の沈着を認めること<sup>21</sup>、などの特徴が知られている。また、第二章では seropositive myopathy では高い頻度 (89%) で p62 染色性を認め、診断に有効であることが示唆された。

これらの知見を背景に、皮膚症状を有さない筋炎症例の中から seropositive myopathy を予測する臨床・病理所見を明らかにできないかと考えた。



## 2. 目的

治療開始前、筋生検の時点で seropositive myopathy を診断できる臨床病理学的因子を明らかにする。

## 3. 方法

IBM, DM, PM を除外した筋炎連続症例（病理学的には全例が IMNM または NSM に該当する）を対象とし、抗 SRP 抗体もしくは抗 HMGCRCR 抗体が血清学的に判明した筋炎（seropositive myopathy）を疾患陽性とした。非 SRP/HMGCRCR 抗体筋炎を疾患陰性とした。後方視的に seropositive myopathy に対して、臨床・病理学的指標の診断に対する感度・特異度を算出することとした。

評価する臨床的項目では 1) 高度の筋力低下、2) 筋痛、3) CTD 合併なし、4) Raynaud 現象なし、5) 嚥下障害、6) CK 値を検討した。病理学的項目としては、1) 中等度以上の壊死・再生変化、2) IMNM の基準 A、3) IMNM の基準 B、4) HLA-ABC 染色性亢進が軽度以下、5) HLA-DR 染色性亢進なし、6) CD8 リンパ球浸潤無し、7) 筋線維膜の補体染色性あり、を挙げた。

p62 染色性については、8) 萎縮筋線維の 1 本以上の p62 染色性、9) 萎縮筋線維の 3 本以上の p62 染色性、10) 非萎縮筋線維の 1 本以上の p62 染色性、11) 非萎縮筋線維の 3 本以上の p62 染色性、12) 筋線維径によらない 1 本以上の p62 の染色性、13) 筋線維径によらない 3 本以上の p62 の染色性、を挙げた。

病理標本の作製および免疫染色は第二章と同様に行った。免疫染色で用いた一次抗体と評価法については表 27・表 28 に記載した。

抗原	clonality	免疫動物	アイソタイプ	提供元	希釈倍率
MHC class I/HLA-ABC Antigen	Monoclonal	マウス	IgG2a, kappa	DAKO	100倍
MHC class II/HLA-DP, DQ, DR Antigen	Monoclonal	マウス	IgG1, kappa	DAKO	100倍
CD8	Monoclonal	マウス	IgG1, kappa	ニチレイ	100倍
C5b-9	Monoclonal	マウス	IgG2a, kappa	DAKO	100倍
p62/SQSTM1	Monoclonal	マウス	IgG2a, kappa	DAKO	100倍

表 27. 検討に用いた一次抗体

病理所見	評価方法および半定量化の基準
CD8陽性細胞の浸潤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 200倍視野で最も多い部位を半定量的に評価した。具体的には、浸潤無し～5個未満（±:陰性）、5-20個（1+:軽度）、20個-100個（2+:中等度）、100個以上（3+:高度）と評価した。</li> <li>・ 散在性浸潤や壊死線維に集簇している炎症細胞は評価に含めなかった。</li> </ul>
非壊死筋線維膜へのHLA-ABC染色性	染色性が亢進している筋線維の本数に応じて、視認できない（±:陰性）、1%以上25%未満（1+）、25%以上50%未満（2+）、50%以上75%未満（3+）と評価した。
非壊死筋線維膜へのHLA-DR染色性	染色性が亢進している筋線維の本数に応じて、視認できない（±:陰性）、1%以上25%未満（1+）、25%以上50%未満（2+）、50%以上75%未満（3+）と評価した。
非壊死筋線維膜における補体複合体の沈着	非壊死性筋線維の細胞膜に沿った染色性が、3本以上の筋線維で、その筋線維周径の1/3以上に認められる場合に陽性とした。

表 28. 免疫染色の評価基準

#### 4. 結果

Seropositive myopathy と seronegative myopathy の臨床病理像の比較を表 29 に示す。p62 評価法における染色頻度は表 30 に記載した。また、検討したそれぞれの臨床・病理学的特徴の有用性については表 31 に記載した。

病理診断 (基準B) 症例数 (n)	Seropositive 104	Seronegative 231	Seropositive vs Seronegative
IMNMの頻度 (n, %)	80/104 (77)	58/231 (25)	<0.001
女性：男性 (女性%)	73:31 (70)	175:56 (76)	0.28
平均年齢 (年)	61±15	59±15	<0.001
平均経過 (月)	12±24	14±26	
経過12か月以上 (%)	23/103 (22)	64/222 (29)	0.23
平均CK値 (IU/L)	6588±4386	2032±2853	<0.001
筋痛 (n, %)	41/98 (42)	110/220 (50)	0.18
体重減少 (n, %)	27/53 (51)	43/123 (35)	0.06
筋萎縮 (n, %)	29/89 (31)	60/195 (31)	1
嚥下障害 (n, %)	36/104 (35)	30/204 (15)	<0.001
Raynaud現象 (n, %)	10/58 (17)	45/137 (33)	0.036
間質性変化 (n, %)	17/103 (17)	102/222 (46)	<0.001
KL-6上昇 (n, %)	7/54 (13)	75/155 (48)	<0.001
心筋障害 (n, %)	2/93 (2.2)	27/183 (15)	<0.001
心伝導障害 (n, %)	6/89 (6.7)	31/187 (17)	0.024
スタチン既往歴 (n, %)	18/98 (18)	28/218 (13)	0.23
生検筋MRC=5 (n, %)	19/102 (19)	89/224 (40)	<0.001
生検筋MRC≤3 (n, %)	37/102 (36)	20/224 (8.9)	<0.001
頸部屈筋≤3 (n, %)	48/97 (49)	49/205 (24)	<0.001
頸部伸筋≤3 (n, %)	20/88 (23)	22/196 (11)	0.018
上肢近位筋≤3 (n, %)	33/103 (32)	25/228 (11)	<0.001
下肢近位筋≤3 (n, %)	44/103 (43)	40/228 (18)	<0.001
CTD合併 (n, %)	9/104 (8.7)	71/231 (31)	<0.001
RA	1	11	-
SLE	1	10	-
SSc	1	28	-
MCTD	1	10	-
SjS	6	21	-
皮疹 (n, %)	14/104 (13)	77/330 (23)	0.037
CRP>1mg/dL (n, %)	17/104 (16)	73/224 (33)	0.002

病理診断（基準B） 症例数（n）	Seropositive 104	Seronegative 231	Seropositive vs Seronegative
IMNMの頻度（n，%）	80/104（77）	58/231（25）	<0.001
壊死・再生変化の程度			
陰性（n，%）	0/104（0）	45/231（19）	<0.001
軽度（n，%）	19/104（18）	120/231（52）	<0.001
中等度（n，%）	48/104（46）	48/231（21）	<0.001
高度（n，%）	37/104（36）	18/231（7.8）	<0.001
筋内鞘線維化（n，%）	10/104（9.6）	25/231（11）	0.85
HLA-ABC染色性亢進			
陰性（n，%）	9/91（9.9）	18/189（9.5）	1
25%以下（n，%）	46/91（51）	74/189（39）	0.09
50%以上（n，%）	15/91（16）	63/189（33）	0.003
HLA-DR染色性亢進			
陰性（n，%）	65/85（76）	59/147（40）	<0.001
25%以下（n，%）	24/85（28）	67/147（46）	0.01
50%以上（n，%）	0/85（0）	17/147（12）	<0.001
CD8陽性細胞浸潤			
陰性（n，%）	61/93（66）	113/200（57）	0.16
軽度（n，%）	19/93（20）	43/200（22）	0.88
中等度（n，%）	13/93（14）	39/200（19）	0.32
高度（n，%）	0/93（0）	5/200（2.5）	0.18
C5b-9染色性（n，%）	36/89（40）	37/202（18）	<0.001
p62顆粒状染色性（n，%）	90/101（89）	15/228（6.6）	<0.001

表 29. Seropositive myopathy と seronegative myopathy の臨床病理像における差異

Seropositive myopathy の臨床像では、嚥下障害・高度筋力低下が有意に seronegative myopathy よりも多かったが、それらの項目はそもその頻度が少なかった。病理像については、壊死・再生変化の程度が中等度・高度の症例が有意に多かった。

Seropositive myopathy で頻度が高く、seronegative myopathy での頻度が低い指標は p62 染色性が最も該当した。

	萎縮線維 1本以上に 顆粒が陽性	萎縮線維 3本以上に 顆粒が陽性	非萎縮線維 1本以上に 顆粒が陽性	非萎縮線維 3本以上に 顆粒が陽性	径問わず 1本以上に 顆粒が陽性	径問わず 3本以上に 顆粒が陽性
SRP (n=62)	52	44	50	39	54	53
HMGCR (n=39)	37	36	37	35	38	37
ARS (n=67)	2	0	9	1	7	3
AMA (n=40)	2	0	2	0	2	1
Ku (n=16)	0	0	1	1	1	1
RNP (n=18)	5	4	6	5	6	6
SS-A (n=7)	0	0	0	0	0	0
その他 (n=8)	1	0	1	0	1	1
未同定 (n=73)	4	1	7	2	4	3
Seropositive (n=101)	89	80	87	74	92	90
Seronegative (n=228)	14	5	26	9	21	15

表 30. 筋炎自己抗体ごとの p62 染色性

Seropositive myopathy ではいずれも高い頻度で p62 染色性を認めていた。Seronegative myopathy では、萎縮線維における p62 染色性頻度が少ないことが特徴的であった。

臨床病理学的項目	Odds比 (95%信頼区間)
血清CK3000 IU/L以上	18.48 (9.92-36.03)
筋痛有り	0.74 (0.44-1.23)
CTD合併無し	4.67 (2.19-11.12)
Raynaud現象無し	2.34 (1.04-5.67)
嚥下障害有り	3.06 (1.69-5.59)
生検部MRC ≤ 3	7.34 (3.71-15.13)
頸部屈筋MRC ≤ 3	3.11 (1.81-5.37)
壊死・再生変化が中等度以上	10.42 (5.80-19.43)
HLA-ABC陰性もしくは25%以下	1.27 (0.76-2.13)
HLA-DR陰性	5.36 (2.87-10.33)
CD8陽性細胞の浸潤無し	1.64 (0.96-2.82)
非壊死筋線維膜の補体染色性	3.02 (1.67-5.46)
IMNM 基準A	13.35 (7.47-24.48)
IMNM 基準B	9.86 (5.60-17.89)
萎縮線維の1本以上でp62陽性	109.30 (47.44-275.62)
萎縮線維の3本以上でp62陽性	164.04 (58.85-568.04)
非萎縮線維の1本以上でp62陽性	47.23 (22.96-104.10)
非萎縮線維の3本以上でp62陽性	65.14 (28.57-166.12)
径を問わず1本以上でp62陽性	92.78 (40.22-241.85)
径を問わず3本以上でp62陽性	111.92 (48.26-285.12)

表 31. 検討した臨床・病理学的指標の、seropositive myopathy 診断への有効性

臨床像における因子については、血清 CK 値は 3000 IU/L をカットオフ値としたときにオッズ比が最も高かった。病理学的因子については、第 1 章で定めた基準 A・B を満たした場合でも、いずれも血清 CK 値よりもオッズ比が低く算出された。p62 染色性はいずれも高いオッズ比が算出され、本数の基準を同じくした場合、萎縮線維の p62 染色性が最も診断に有用であった。

## 5. 考察

### 5-1. 臨床病理項目の評価

方法で挙げた臨床病理学的項目は、seronegative myopathy と seronegative myopathy との比較でいずれも有意な差を認めるものであり、妥当と判断した。血清 CK 値は seropositive myopathy 診断において一定の有用性が示されたが、それ以外の指標は十分な精度とは言えなかった。また、基準 A, B の感度がそれぞれ CK 値のそれよりも小さく、形態的变化を重視した IMNM 診断基準では、seropositive myopathy を seronegative myopathy から十分に区別できないことがわかった。一方、p62 は非常に高い診断精度を有していた。それぞれの差異は僅かではあったが、「萎縮線維で p62 陽性である」場合が、最も適切な基準と考えられた。

p62 染色性はこれまでに報告されている臨床・病理学的な特徴のいずれよりも、seropositive myopathy の診断に寄与する指標であると考えた。

### 5-2. p62 陽性線維はどのような病態を反映した所見か

Seropositive myopathy においては壊死・再生変化が軽度な症例でも高い頻度で p62 染色性を認めることが特徴的であった。また、seropositive myopathy では萎縮筋線維で p62 染色性が認められ、その頻度は seronegative myopathy では低

いことが特徴的であった。萎縮線維は一般に、変性線維（壊死に引き続き小さくなっている課程）と再生線維（その後再度大きくなっている課程）の2種類のパターンがある。先行報告<sup>29</sup>でも萎縮線維の染色性は指摘していたが、それが変性か再生のどちらを反映したものは不明とされていた。我々の検討では、seropositive myopathyにおけるオートファジー機構が、病変化の初期段階から認められることを示唆する。Seropositive IMNMでのp62染色性を伴う萎縮線維は、変性による萎縮過程にある可能性を考える。この証明には、再生筋線維で発現するneural cell adhesion molecules (NCAM)<sup>46</sup>の染色性がp62萎縮線維では認められないことを証明する必要がある。今後の検討を要する。



## 【本検討の限界と今後の展望】

本研究の限界として、1) 単一医療機関に筋病理診断依頼のあった症例を対象とした後方視的な検討である。2) 対象症例が筋生検を施行した症例に限られる。3) 関東地域からの依頼が多く地域バイアスを伴う可能性がある。4) 血清提供が無かった症例が、統計解析に影響を与えた可能性がある。5) 小児例は検討しておらず、症例に偏りが生じている可能性がある。6) 一部欠損した臨床情報は検討から除外しており、統計解析に影響を与えた可能性がある。7) 検体処理に伴うアーチファクトが統計解析に影響を与えた可能性がある。8) 半定量評価であり、断面積の小さい標本では所見を過小評価した可能性がある。9) 網羅的な筋炎自己抗体測定を行っていない症例がある。10) 病勢が強くない部位を採取してしまった（不適切な標本抽出）ことで、NSM の病理診断が実頻度よりも多くなり統計解析に影響を与えた可能性がある（サンプリングバイアス）。一方、是正を行った点として、検討症例を増やし統計学的な影響の軽減に努めた。特に IMNM における p62 の検討としても、seronegative IMNM の検討としても規模は最大である。

今後の展望としては 1) Seronegative myopathy において病理診断が IMNM か否か、さらには p62 を有するか否かで治療反応性や予後が異なるか、長期的なフォローアップを行いたい。2) Seronegative IMNM と診断した例のうち、抗 RNP

抗体陽性例におけるオートファジーの病態関与をより明らかにしたい。3) オートファジー以外による壊死・再生変化の背景病態を明らかにしたい。

### 【本検討のまとめ】

私は第一章で、これまで曖昧であった IMNM の病理基準を示すことで、IMNM としてコンセンサスのある seropositive myopathy（抗 SRP 抗体もしくは抗 HMGCR 抗体陽性症例）との対比で、seronegative IMNM の全体像を明らかにした。しかし、seronegative IMNM の臨床像は seropositive IMNM と比べて CK 値が有意に低く、その他の臨床像も異なっていた。

第二章では、オートファジーマーカーである p62 が seropositive myopathy では高い頻度で染色性を認められたが、seronegative myopathy では明らかに低いことを示した。またその染色性の規定因子は、病理所見ではなく、筋炎自己抗体であった。また p62 と LC3 の染色性は一致しており、p62 染色性がオートファジーと関連する所見であることを示した。これらから、seropositive myopathy の病態におけるオートファジーの関与が示唆された。一方、seronegative myopathy では IMNM の診断であっても p62 染色性は乏しかった。Seronegative IMNM は病理学的にも seropositive IMNM とは背景病態が大きく異なっていることを示した。

第三章では seropositive myopathy の診断において、p62 染色性があることが感度・特異度ともに非常に優れており、既存の臨床病理学的指標よりも優れていることを示した。

あわせて、RNP myopathy でもオートファジーの関与が示唆されることを示した。SRP/HMGCR そして RNP myopathy の今後の病態解明に、オートファジーの検討が重要であることを示した。

## 【参考文献】

1. Allenbach Y, Benveniste O, Goebel HH, Stenzel W. Integrated classification of inflammatory myopathies. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2017; 43(1):62-81.
2. 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* 14: 337-345, 2004
3. Allenbach Y, Mammen AL, Benveniste O, Stenzel W; Immune-Mediated Necrotizing Myopathies Working Group. 224th ENMC International Workshop: Clinico-seropathological classification of immune-mediated necrotizing myopathies Zandvoort, The Netherlands, 14-16 October 2016. *Neuromuscul Disord.* 2018; 28(1):87-99.
4. Suzuki S, Uruha A, Suzuki N, Nishino I. Integrated Diagnosis Project for Inflammatory Myopathies: An association between autoantibodies and muscle pathology. *Autoimmun Rev.* 2017;16(7):693-700.
5. 鈴木重明. 炎症性筋疾患の自己抗体 update. *BRAIN and NERVE* 2016;68 (12):1443-51
6. Nakashima R, Hosono Y, Mimori T. Clinical significance and new detection system of autoantibodies in myositis with interstitial lung disease. *Lupus.* 2016; 25(8):925-33.
7. Satoh M, Tanaka S, Ceribelli A, Calise SJ, Chan EK. A Comprehensive Overview on Myositis-Specific Antibodies: New and Old Biomarkers in Idiopathic Inflammatory Myopathy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017; 52(1):1-19.
8. Palterer B, Vitiello G, Carraresi A, Giudizi MG, Cammelli D, Parronchi P. Bench to bedside review of myositis autoantibodies. *Clin Mol Allergy.* 2018; 16:5.
9. Sugie K, Tonomura Y, Ueno S. Characterization of dermatomyositis with coexistence of anti-Jo-1 and anti-SRP antibodies. *Intern Med.* 2012;51(7):799-802.
10. Allenbach Y, Benveniste O, Goebel HH, Stenzel W. Integrated classification of inflammatory myopathies. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2017;43(1):62-81.
11. Basharat P, Christopher-Stine L. Immune-Mediated Necrotizing Myopathy: Update on Diagnosis and Management. *Curr Rheumatol Rep.* 2015 Dec;17(12):72.
12. McCOMBS RP, MacMAHON HE. Dermatomyositis associates with metastasizing bronchogenic carcinoma; a clinicopathological conference. *Med Clin North Am.* 1947; 31(5): 1148-62.
13. Levin MI, Mozaffar T, Al-Lozi MT, Pestronk A. Paraneoplastic necrotizing myopathy: clinical and pathological features. *Neurology.* 1998;50(3):764-7.

14. Liang C, Needham M. Necrotizing autoimmune myopathy. *Curr Opin Rheumatol*. 2011; 23(6):612-9.
15. Stenzel W, Goebel HH, Aronica E. Review: immune-mediated necrotizing myopathies--a heterogeneous group of diseases with specific myopathological features. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2012;38(7):632-46.
16. Reeves WH, Nigam SK, Blobel G. Human autoantibodies reactive with the signal-recognition particle. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986; 83(24):9507-9511.
17. Okada N, Mimori T, Mukai R, Kashiwagi H, Hardin JA. Characterization of human autoantibodies that selectively precipitate the 7SL RNA component of the signal recognition particle. *J Immunol*. 1987; 138(10):3219-3223.
18. Miller T, Al-Lozi MT, Lopate G, Pestronk A. Myopathy with antibodies to the signal recognition particle: clinical and pathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73 (4):420-8.
19. Christopher-Stine L, Casciola-Rosen LA, Hong G, Chung T, Corse AM, Mammen AL. A novel autoantibody recognizing 200-kd and 100-kd proteins is associated with an immune-mediated necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum* 2010; 62:2757-2766.
20. Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, et al. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum* 2011; 63:713-721.
21. Watanabe Y, Uruha A, Suzuki S, et al. Clinical features and prognosis in anti-SRP and anti-HMGCR necrotizing myopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016; 87(10):1038-44.
22. Allenbach Y, Benveniste O, Goebel HH, Stenzel W. Integrated classification of inflammatory myopathies. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2017;43(1):62-81.
23. Allenbach Y, Benveniste O. Peculiar clinicopathological features of immune-mediated necrotizing myopathies. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(6):655-663.
24. Suzuki S, Yonekawa T, Kuwana M, et al. Clinical and histological findings associated with autoantibodies detected by RNA immunoprecipitation in inflammatory myopathies. *Journal of neuroimmunology*. 2014;274(1-2):202-8.
25. Allenbach Y, Arouche-Delaperche L, Preusse C, et al. Necrosis in anti-SRP(+) and anti-HMGCR(+) myopathies: Role of autoantibodies and complement. *Neurology*. 2018;90(6):e507-e517.
26. Wang L, Liu L, Hao H, et al. Myopathy with anti-signal recognition particle antibodies: clinical and histopathological features in Chinese patients. *Neuromuscul Disord*. 2014;24 (4):335-41.

27. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Mammen AL. Immune-Mediated Necrotizing Myopathy. *Curr Rheumatol Rep.* 2018;20(4):21.
28. Suzuki S, Nishikawa A, Kuwana M, et al. Inflammatory myopathy with anti-signal recognition particle antibodies: case series of 100 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2015; 10:61.
29. Girolamo F, Lia A, Annese T, Giannini M, et al. Autophagy markers LC3 and p62 accumulate in immune-mediated necrotizing myopathy. *Muscle Nerve.* 2019;60(3):315-327.
30. Fischer N, Preuße C, Radke J, et al. Sequestosome-1 (p62) expression reveals chaperone-assisted selective autophagy in immune-mediated necrotizing myopathies. *Brain Pathol.* 2019.[Epub ahead of print]
31. Robert G, Jacquel A, Auburger P. Chaperone-Mediated Autophagy and Its Emerging Role in Hematological Malignancies. *Cells.* 2019 ; 8(10). pii: E1260.
32. Katsuragi Y, Ichimura Y, Komatsu M. p62/SQSTM1 functions as a signaling hub and an autophagy adaptor. *FEBS J.* 2015;282(24):4672-8.
33. Dubourg O, Wanschitz J, Maisonobe T, et al. Diagnostic value of markers of muscle degeneration in sporadic inclusion body myositis. *Acta Myol.* 2011; 30(2):103-8.
34. Brady S, Squier W, Sewry C, Hanna M, Hilton-Jones D, Holton JL. A retrospective cohort study identifying the principal pathological features useful in the diagnosis of inclusion body myositis. *BMJ Open.* 2014; 4(4):e004552.
35. Ikenaga C, Kubota A, Kadoya M, et al. Clinicopathologic features of myositis patients with CD8-MHC-1 complex pathology. *Neurology.* 2017; 89(10):1060-1068.
36. Lim J, Rietveld A, De Bleecker JL, et al. Seronegative patients form a distinctive subgroup of immune-mediated necrotizing myopathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2018; 6(1): e513.
37. Rose MR; ENMC IBM Working Group. 188th ENMC International Workshop: Inclusion Body Myositis, 2-4 December 2011, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord.* 2013;23 (12):1044-55.
38. Hida A, Yamashita T, Hosono Y et al. Anti-TIF1- $\gamma$  antibody and cancer-associated myositis: A clinicohistopathologic study. *Neurology.* 2016;87(3):299-308.
39. Kadoya M, Hida A, Hashimoto Maeda M, et al. Cancer association as a risk factor for anti-HMGCR antibody-positive myopathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2016;3(6):e290.
40. Maeda MH, Tsuji S, Shimizu J. Inflammatory myopathies associated with anti-mitochondrial antibodies. *Brain.* 2012;135(Pt 6):1767-77.

41. 丹野瑞木, 谷合麻紀子, 樽井俊介, 他. 新しい抗ミトコンドリア抗体検出試薬ステイシア MEBLux テスト ミトコンドリア M2 の基礎性能および臨床的有用性の検討. 医学と薬学 67(3):485-495, 2012.
42. Casal-Dominguez M, Pinal-Fernandez I, Corse AM, et al. Muscular and extramuscular features of myositis patients with anti-U1-RNP autoantibodies. *Neurology*. 2019;92(13):e1416-e1426.
43. Mauhin W, Mariampillai K, Allenbach Y, Charuel JL, Musset L, Benveniste O. Anti-mitochondrial antibodies are not a hallmark of severity in idiopathic inflammatory myopathies. *Joint Bone Spine*. 2018;85(3):375-376.
44. Albayda J, Khan A, Casciola-Rosen L, Corse AM, Paik JJ, Christopher-Stine L. Inflammatory myopathy associated with anti-mitochondrial antibodies: A distinct phenotype with cardiac involvement. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;47(4):552-556.
45. Hou Y, Liu M, Luo YB, et al. Idiopathic inflammatory myopathies with anti-mitochondrial antibodies: Clinical features and treatment outcomes in a Chinese cohort. *Neuromuscul Disord*. 2019;29(1):5-13.
46. Edelman GM, Crossin KL. Cell adhesion molecules: implications for a molecular histology. *Annu Rev Biochem*. 1991;60:155-90.
47. Ishii T, Itoh K, Takahashi S, et al. Transcription factor Nrf2 coordinately regulates a group of oxidative stress-inducible genes in macrophages. *J Biol Chem*. 2000 ; 275(21):16023-9.
48. Mizushima N, Yoshimori T, Levine B. Methods in mammalian autophagy research. *Cell*. 2010 ; 140(3):313-26.
49. Klionsky DJ, Abdelmohsen K, Abe A, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3<sup>rd</sup> edition). *Autophagy*. 2016;12(1): 1-222.
50. 千野遥, 水島昇. オートファジーの制御機構と活性測定法. 胆と膵 39 (2): 117-124, 2018.
51. 水島昇. オートファジー総説のメタレビュー. 実験医学 35(15): 2466-2475, 2017.

## 【謝辞】

本研究の機会を与えて頂きました 東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻脳神経内科学 教授 戸田達史 先生に深謝致します。

本研究の機会を与えて頂きました 東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻脳神経内科学 前教授（現 国際医療福祉大学 特任教授） 辻省次 先生に深謝致します。

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脳神経内科学 前准教授（現 東京工科大学 医療保健学部 教授） 清水潤 先生に深謝致します。

RNA 免疫沈降法、タンパク免疫沈降法にて筋炎自己抗体の測定を頂きました 京都大学医学部免疫・膠原病内科 教授 三森経世 先生に深謝致します。

研究を進めるに際し、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脳神経内科学 助教 久保田暁 先生に深謝致します。

ELISA 法による抗 HMGR 抗体の測定系を確立し、抗体測定を頂きました 防衛医科大学校神経内科 角谷真人 先生に深謝致します。

病理標本作製や抗体測定さらには研究室移転において多大な御援助を頂きました 東京大学医学部脳神経内科第3研究室 実験助手 鷺島通子 様、時村直子 様、西澤雅子 様、萩原ゆき 様に深謝致します。

筋生検検体と血清検体をご提供頂きました、各施設の先生方に深謝致します（50音順）。

板橋中央総合病院

NTT 東日本関東病院

大阪市立大学医学部附属病院

大森赤十字病院

上都賀総合病院

岐阜大学医学部附属病院

杏林大学医学部附属病院

国際医療福祉大学三田病院

国立国際医療研究センター

国立病院機構下志津病院



国立病院機構東京病院  
済生会神奈川県病院  
産業医科大学医学部附属病院  
自治医科大学附属さいたま医療センター  
静岡市立静岡病院  
昭和大学附属病院  
ツカザキ記念病院  
帝京大学医学部附属病院  
東京医科歯科大学医学部附属病院  
東京共済病院  
東京慈恵会医科大学医学部附属病院  
東京大学医学部附属病院  
東京通信病院  
獨協医科大学医学部附属病院  
虎の門病院  
虎の門病院分院  
都立駒込病院  
日本赤十字社医療センター  
兵庫県立姫路循環器病センター  
防衛医科大学校医学部附属病院  
三井記念病院  
横浜市立大学医学部附属病院  
横浜市立脳卒中・脊椎神経センター

筋生検検体と血清検体の解析機会を与えてくださった患者の方々に深謝致します。

2020年3月

