

抗 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A
reductase 抗体陽性筋症と悪性腫瘍との
関連に関する研究

かどや まさと
角谷 真人

(神経病学専攻)

防衛医科大学校
平成 30 年度

目次

第1章	背景	1
第1節	特発性炎症性筋疾患における壊死性筋症の概念の確立	
第2節	壊死性筋症に関連する各種病態	
第3節	壊死性筋症における筋炎特異自己抗体の関与と抗 HMGCR 抗体の発見	
第4節	本研究の動機	
第2章	目的	7
第3章	対象と方法	8
第1節	症例の選択	
第2節	臨床情報の調査	
第3節	悪性腫瘍関連筋炎の定義	
第4節	抗 HMGCR 抗体測定	
第1項	ELISA	
第2項	Western blot	
第5節	抗 HMGCR 抗体以外の筋炎特異自己抗体の測定	
第6節	筋病理所見の解析	
第7節	悪性腫瘍合併の疫学的評価	
第8節	統計学的解析	
第4章	結果	17
第1節	抗 HMGCR 抗体の測定結果	
第2節	抗 HMGCR 抗体陽性筋症 33 例の臨床的特徴	
第3節	悪性腫瘍合併の疫学的評価	
第4節	「悪性腫瘍合併群」および「悪性腫瘍既往群」の臨床像	

第5節	「悪性腫瘍非合併群」の臨床像	
第5章	考察	23
第1節	結果のまとめ	
第2節	抗 HMGCR 抗体陽性筋症の臨床病理像について	
第3節	抗 HMGCR 抗体陽性筋症の発症と悪性腫瘍の関連について	
第4節	「悪性腫瘍合併群」の臨床像について	
第5節	「悪性腫瘍非合併群」の臨床像について	
第6章	総括	30
第7章	結論	31
謝辞		32
付記		33
略語		34
引用文献		36
図表		44

第1章 背景

第1節 特発性炎症性筋疾患における壊死性筋症の概念の確立

特発性炎症性筋疾患 (idiopathic inflammatory myopathy, IIM、以下筋炎) は、亜急性～慢性の経過で四肢近位筋を主体に対称性筋力低下を生じ、筋病理学的に炎症細胞浸潤および筋線維破壊を認める自己免疫疾患である。従来、筋炎は多発筋炎 (polymyositis, PM)、皮膚筋炎 (dermatomyositis, DM)、封入体筋炎 (sporadic inclusion body myositis, sIBM) の3群に分類されてきた。PM および DM の診断および分類基準としては、1975 年の Bohan と Peter による診断基準が広く用いられ、この基準では皮膚症状の有無により PM と DM が分類された^{1,2)} (表 1)。1980 年代頃から明らかとなってきた筋病理組織の免疫組織化学所見および超微形態所見も筋病理判定基準に加えられ、PM では CD8 陽性リンパ球が MHC-class I 抗原を発現する非壊死筋線維を取り囲み侵入している像 (CD8/MHC-I complex)³⁾、DM では筋束周辺部に 2～10 層にわたり筋線維の変性・萎縮がみられる筋束周辺部萎縮 (perifascicular atrophy, PFA)、筋内鞘小血管への膜侵襲複合体 (membrane attack complex, MAC) の沈着^{4,5)}、筋内鞘の血管密度減少⁵⁾、電子顕微鏡観察での筋内鞘血管内皮細胞における小管状封入体^{6,7)}、が特徴的所見とされた。

一方で、上記の PM や DM の病理学的特徴とは異なる「壊死再生線維を認めるものの炎症細胞浸潤に乏しい筋病理像」を呈する症例の存在が古くから知られていた。既に、1947 年の転移性気管支癌合併筋炎の症例報告に同所見の記載がみられる^{8,9)}。1969 年に Smith は、傍腫瘍性に生じた壊死性筋症 2 例を通常の筋炎とは異なる一群であると記載した¹⁰⁾。それ以降も 1970～1990 年代にかけて

「悪性腫瘍に伴う筋壊死（muscle necrosis）または壊死性筋症（necrotizing myopathy）」の報告が散発的に続いており¹¹⁻¹³⁾、壊死性筋症は PM や DM と異なる病態として認識されていた。

壊死性筋症は長らく筋炎の診断基準において独立したサブグループとして分類されることはなかった⁹⁾。しかしながら、上述の知見の集積を背景として、2004 年の 119th European Neuromuscular Centre (ENMC) international workshop で提唱された分類（表 2）において、初めて壊死性筋症が独立した一つのサブグループとして定義された¹⁴⁾。当分類において、壊死性筋症（もしくは免疫介在性壊死性ミオパチー：immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM）の診断基準は「DM に典型的な皮疹がなく、筋病理で豊富な壊死再生線維を認めるが、それに比して炎症細胞浸潤の程度が乏しい組織像を呈し、CD8/MHC-I complex や PFA などの他の特徴的組織所見を認めない症例」とされた。この 2004 年の ENMC 分類と診断基準において壊死性筋症の概念が確立され、その後の検討に用いられるようになった。

第2節 壊死性筋症に関連する各種病態

壊死性筋症は、「豊富な壊死再生線維を認めるものの炎症細胞浸潤が乏しい」という筋病理学的特徴により定義される概念である（図 1）。臨床的には亜急性の四肢近位筋筋力低下と血清クレアチンキナーゼ（creatine kinase, CK）著明高値（多くは数千～1 万 IU/l 以上）を特徴とする。筋病理学的に壊死性筋症の像を呈する症例に合併する病態は均一ではなく、悪性腫瘍、膠原病、ウイルス感染、**薬剤による有害事象**などが報告されている^{9, 15, 16)}。悪性腫瘍が合併する場合、腫瘍への免疫応答がきっかけとなって神経障害を生じる傍腫瘍性神経症候群の一種

として捉えられるが、合併する悪性腫瘍の原発臓器は多様である^{8, 10-13, 16-18})。膠原病としては、強皮症、シェーグレン症候群、混合性結合組織病など、ウイルス感染としては、ヒト免疫不全ウイルス感染や慢性活動性 C 型肝炎との関連がみられる^{9, 16})。

薬剤による有害事象としては、コレステロール低下薬のスタチンにより誘発される壊死性筋症が報告されている^{19, 20})。スタチンは、コレステロール合成系のメバロン酸経路²¹)において律速酵素として作用する 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A 還元酵素 (HMG-CoA reductase, HMGCR) を阻害しコレステロール合成を低下させるが²²)、7～29%の服用者で筋痛等の何らかの筋症状を呈する²³)。スタチン内服で生じる通常の筋痛 (もしくは横紋筋融解症) が内服中止により数週～数ヶ月以内に軽快するのと異なり、スタチン誘発性壊死性筋症はスタチン内服中止後も自然軽快せず、免疫治療により改善したことから、中毒性ミオパチーではなく免疫介在性の病態と推測された^{19, 20})。

第3節 壊死性筋症における筋炎特異自己抗体の関与と抗 HMGCR 抗体の発見

一方、筋病理学的特徴による分類とは異なる視点として、1970 年代半ば頃から筋炎患者の血清中に特異的に見出される自己抗体 (筋炎特異自己抗体 : myositis-specific autoantibodies, MSAs) が存在することが明らかとなった。これらの自己抗体には、抗アミノアシル転写 RNA 合成酵素抗体 (anti-aminoacyl-tRNA synthetase autoantibodies, anti-ARS antibodies) や、抗 signal recognition particle (SRP) 抗体などがあり、それぞれの MSA と筋炎の臨床像の関連が注目されるようになった。例えば、抗 ARS 抗体陽性例では、間質性肺炎、機械工の手 (mechanic's hand)、レイノー現象、関節炎、発熱などの筋外症状を呈する特徴がある²⁴)。ま

た、1986年に同定されていた抗 SRP 抗体²⁵⁾ 陽性筋炎症例が、2000年代初頭の Case series において筋病理学的に壊死性筋症の特徴を呈することが指摘され^{26, 27)}、抗 SRP 抗体が壊死性筋症に関連する MSA として認識された。

さらに、壊死性筋症に関連する新たな MSA として、2010～2011年に米国の Mammen らが、蛋白免疫沈降法により、既知の病因不明の壊死性筋症症例の血清中から抗 HMGCR 抗体を同定した^{28, 29)}。Mammen らの一連の報告²⁸⁻³¹⁾では、抗 HMGCR 抗体陽性例は筋炎全体の 5～6%であったが、スタチン内服既往を有する症例が高率（63～73%）であることが注目された。その後の抗 HMGCR 抗体陽性筋症の Case series ではスタチン内服既往は 15～100%と様々であり必ずしも高率という報告だけではなかった^{16, 32-37)}。その理由として中国や本邦からの報告^{34, 37)}でスタチン内服既往の頻度が低いことから、患者側の遺伝的背景の差異（人種差）や他の発症誘因の存在が推測された^{32, 34)}。一方で、抗 HMGCR 抗体陽性筋症では、5～26%が悪性腫瘍を合併することも報告された^{28, 32-34, 36)}。抗 HMGCR 抗体陽性筋症の臨床像として、①女性例が多く、②平均発症年齢は 50-60 歳程度で、③血清 CK 値は数千から数万 IU/l に上昇し、④四肢近位筋筋力低下を高率に認め、④その他、筋痛、嚥下障害、筋萎縮などを認めるが、⑤筋力低下がなく筋痛や CK 値上昇のみを呈する場合もあり、⑥皮疹や間質性肺炎などの筋外症状は少ない、といった特徴が報告されている^{29, 32-34)}（表 3）。筋病理所見ではいずれの報告でも壊死性筋症の病理学的特徴に合致する症例が多く^{29, 31-34, 37)}、抗 HMGCR 抗体は抗 SRP 抗体とともに、壊死性筋症に関連する筋炎特異自己抗体として注目されるようになった。

第4節 本研究の動機

壊死性筋症は各種の背景病態や MSA と関連がみられることが示されたが、傍腫瘍性壊死性筋症（悪性腫瘍合併例）と MSA との関連については、

- (1) 抗 SRP 抗陽性筋症では、1990 年代以降の複数の Case series で悪性腫瘍合併例は 5～10% であり³⁸⁻⁴¹⁾、一般に抗 SRP 抗体と傍腫瘍性壊死性筋症の関連は乏しいと考えられている。従って、傍腫瘍性壊死性筋症において、抗 SRP 抗体以外の自己抗体が関与している可能性は強いと考えられる。
- (2) 実際、抗 HMGCR 抗体陽性筋症では 5～26% が悪性腫瘍を合併し^{28, 32-34, 36)}、豪州の Limaye らの報告において、悪性腫瘍合併筋炎患者において抗 HMGCR 抗体陽性例の頻度が高い（18%）傾向が指摘された³⁶⁾。
- (3) また、我々は東京大学肥田らの研究グループとの共著で、本邦の悪性腫瘍関連筋炎の臨床病理学的検討を行い⁴²⁾、悪性腫瘍関連筋炎に認められる MSA として、抗 transcriptional intermediary factor1- γ (TIF1- γ) 抗体⁴³⁾が最も高頻度に出現することを見出したが、その検討では抗 TIF1- γ 抗体に次いで抗 HMGCR 抗体の出現頻度が 2 番目に高かった。また、悪性腫瘍合併壊死性筋症に限れば、7 例中 5 例が抗 HMGCR 抗体陽性だった。これらの結果から、我が国の悪性腫瘍合併壊死性筋症において抗 HMGCR 抗体が高頻度で関与していることが予測される。

一方で、抗 HMGCR 抗体陽性筋症においてスタチン内服が発症誘因として当初注目されたものの、その後国内外のいくつかの検討^{32, 34, 37)}では、スタチン内服既往例の頻度は 15～44% とより低いことも示され、スタチン内服以外の発症誘因の存在が推測されていた。これらのことを総合し、我々は「悪性腫瘍に関連した傍腫瘍性機序がスタチン内服以外の抗 HMGCR 抗体陽性筋症の発症誘因として重要であり、古くから記載されてきた傍腫瘍性壊死性筋症には近年同定された抗 HMGCR 抗体が関わっているのではないか」という作業仮説を立てた。

そしてその考えを検証する目的で、本邦の連続的に集積された多数の筋炎症例において抗 HMGCR 抗体陽性筋症を同定し、これらの筋症症例を対象に、スタチン内服既往と悪性腫瘍合併に注目しつつ臨床病理学的特徴を詳細に調査・解析することにより、抗 HMGCR 抗体陽性筋症の発症と悪性腫瘍との関連性の検討を行うこととした。

筋炎患者を診療する臨床医にとって、悪性腫瘍の検索を行うことはほぼ常識ではあるものの、抗HMGCR抗体と悪性腫瘍との関連が強いことが示されれば、特に腫瘍検索に注意を要する症例として、より有益な情報を臨床医に提供することが可能である。また、抗 HMGCR 抗体陽性筋症の臨床病態を明らかにすることにより、heterogeneous な筋炎の病態解明と治療法開発の突破口にもなり得ると考えた。

以上のことを背景として、本研究では、連続的に集積された筋炎 621 症例について、抗 HMGCR 抗体陽性例の臨床病理学的特徴および悪性腫瘍との関連について検討を行った。

第2章 目的

本研究では、連続的に集積された筋炎症例 621 例の中から、抗 HMGCR 抗体陽性筋症症例を同定した上で、これらの抗 HMGCR 抗体陽性筋症多数例について、特に、悪性腫瘍合併の有無とスタチン内服既往に注目し詳細な調査・検討を行った。そして、本邦における抗 HMGCR 抗体陽性筋症の臨床病理学的特徴を明らかにし、傍腫瘍性機序が抗 HMGCR 抗体陽性筋症の発症誘因となり得るかどうか検証すること、を目的とした。

第3章 対象と方法

本研究は防衛医科大学校倫理委員会の承認を得て実施した（受付番号：2424）。患者からのインフォームド・コンセントは、説明文書を用いて取得した。抗 HMGCR 抗体測定系樹立のための検討においては、健常人 20 名からの健常対照血清、筋炎以外の神経疾患を患った患者 72 名（自己免疫性中枢神経疾患 25 名、自己免疫性末梢神経疾患 18 名、その他の神経疾患 29 名）からの疾患対照血清も用いた。これらの健常人、患者についても、インフォームド・コンセントを説明文書を用いて取得した。

第1節 症例の選択

2000 年から 2015 年の 16 年間に、Bohan と Peter の基準^{1,2)}（表 1）に合致し、本研究の共同研究機関である東京大学神経内科において筋病理学的検索が行われた連続症例（16 歳以上の成人例）のうち、生検時の臨床情報および血清検体が入手可能であった 621 例を対象とした。sIBM については、Griggs の診断基準⁴⁴⁾における確実な sIBM を除外した。筋ジストロフィーやその他のミオパチー、サルコイドーシスに伴う筋障害は、治療反応性も含めた臨床像および筋病理所見に基づいて除外した。

第2節 臨床情報の調査

臨床調査票および診療録を元に後方視的に解析した。各患者について、発症年齢、性別、スタチン内服の既往、悪性腫瘍の合併、生検時の臨床徴候（頸部/上

下肢近位および遠位筋の筋力、筋痛、嚥下障害、皮疹、関節痛、modified Rankin scale [mRS])、併存疾患（間質性肺障害、筋炎以外の膠原病、慢性 C 型肝炎）、血液検査データ（CK、C-reactive protein [CRP]、血沈(1h)、抗核抗体）、筋炎の治療内容、最終診察時の状況（頸部/上下肢近位および遠位筋の筋力、CK、服薬内容、最終転帰等）について調査した。筋炎の発症時期は、何らかの筋症状（筋痛、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 値上昇が確認された時点、と定義した。筋炎の診断時期は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、筋炎診断までの罹病期間は筋炎発症から筋炎診断時までの期間、筋炎の経過追跡期間は筋炎発症時から死亡時または最終診察時までの期間、とそれぞれ定義した。

第3節 悪性腫瘍関連筋炎の定義

臨床調査の観察期間中に悪性腫瘍が確認された症例については、筋炎診断と悪性腫瘍診断の時間的關係、悪性腫瘍の原発臓器、病期（早期もしくは進行期）、について調べた。悪性腫瘍の診断時期は、悪性腫瘍が各種画像検査や生検などにより客観的に確認された時点、と定義した。悪性腫瘍と筋炎の時間的間隔がどの程度までの症例を悪性腫瘍関連筋炎とみなすかについては統一された基準はないが、多くの先行研究は「悪性腫瘍が筋炎診断の前後 3 年以内に同定された症例」と定義する見解⁴⁵⁾に従って検討されている^{43, 46-48)}ことから、本研究においてもこの定義に該当する症例を「悪性腫瘍合併群」とした。

第4節 抗 HMGCR 抗体測定

Mammen らは、当初蛋白免疫沈降法により抗 HMGCR 抗体を同定したが、その後、同グループは抗 HMGCR 抗体の認識エピトープが HMGCR 蛋白 C 末端であることを明らかにし、リコンビナント HMGCR-C 末蛋白を用いた enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) による測定系が、蛋白免疫沈降法と高い信頼性で結果が一致することを報告した²⁹⁾。その後の報告においては ELISA による抗体測定が主流であることから、本研究でも ELISA 法を採用し、我々の研究室で測定系を確立して研究に用いた。抗原としてリコンビナント HMGCR-C terminal 蛋白 (Sigma 社, St. Louis, MO, USA) を用い、まず全対象症例の血清について ELISA でスクリーニングを行い、その結果陽性と判定された症例について、Western blot でも血清中の抗 HMGCR 抗体を確認した。両手法で陽性であった症例を最終的に陽性と判定した。患者血清は、筋生検時に採取され、-80℃で凍結保存された血清を抗体測定に用いた。また、対照血清は、同意取得時に採取され、-80℃で凍結保存された血清を抗体測定に用いた。

第1項 ELISA

- Mammen らの先行報告²⁹⁾に基づき、若干の修正を加えて行った。すなわち、
- (1) 抗原のリコンビナント HMGCR-C terminal 蛋白を PBS で希釈し、2 μ g/1ml となるよう調製した。調製した抗原液を ELISA プレート (Corning 社, Corning, NY, USA) に 1 ウェルあたり抗原 100ng となるよう加え (50 μ l)、4℃で 12 時間静置した。コントロールのウェルには抗原を加えていない PBS のみ 50 μ l を同様に静置した。
 - (2) ウェルに残った抗原液および PBS を捨てたのち、PBS で希釈した 1% ウシ血

清アルブミン液（1% BSA in PBS）を 100 μ l 加え、室温で 120 分間ブロッキングした。

- (3) ブロッキング液を捨て、1%BSA in PBS で 400 倍に希釈した患者血清 50 μ l を一次抗体として、室温で 120 分間反応させた。
- (4) 一次抗体を捨て、Tween 20（MP Biomedicals 社, Santa Ana, CA, USA）を 0.05% 添加した PBS（以下 PBS-T）300 μ l で 3 回洗浄したのち、1%BSA in PBS で 500 倍に希釈した horseradish peroxidase 標識抗ヒト IgG-Fc 抗体（MP Biomedicals 社）50 μ l を二次抗体として、室温で 90 分間反応させた。
- (5) 二次抗体を捨て、PBS-T 300 μ l で 3 回洗浄したのち、100 μ l の O-phenylenediamine（40mg/dl で pH5.0 リン酸-クエン酸緩衝液に溶解）で 2 分間発色させた。
- (6) 8N 硫酸（50 μ l）で反応を停止させ、Microplate reader（Bio-Rad 社, Hercules, CA, USA）を用いて OD 値（490nm）を測定した。抗原を入れたウェルの OD 値から、コントロールのウェルの OD 値を引いたものを補正 OD 値として算出した。血清 1 検体あたり抗原およびコントロールのウェルをそれぞれ 2 ウェルずつ測定し、補正 OD 値はその平均値で決定した。健常対照血清 20 例の補正 OD 値の平均+5SD（Standard deviation：標準偏差）を Cut-off 値として、それを上回った場合に陽性と判定した。

第2項 Western blot

ドデシル硫酸ナトリウム（sodium dodecyl sulfate, SDS）およびポリアクリルアミドゲルを使用した電気泳動法（SDS-polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE）により測定した。すなわち、

- (1) 抗原のリコンビナント HMGCR-C terminal 蛋白（76kDa）を 2x Sample buffer

(pH6.8 Tris-HCl、SDS、glycerol、2-mercaptoethanol、bromophenol blue、蒸留水より組成)と等量で混合して抗原液(25 μ g/1ml)を作製し、100℃で5分間加熱処理した。

- (2) ポリアクリルアミドゲル(4~15%ミニプロテインTGXゲル®、Bio-Rad社)の各レーンに抗原 250ng となるよう抗原液を注入し、PAGE を 100V で 70 分間行った。
- (3) PVDF 膜 (Merck Millipore 社, Burlington, MA, USA) をメタノールで親水化処理した後に、泳動後のゲルを PVDF 膜に転写した (120V、70 分間)。転写後の PVDF 膜を 0.05%Tween 添加トリス緩衝生理食塩水 (Tris buffered saline, TBS) (以下 TBS-T) で希釈した 5%スキムミルクで 150 分間ブロッキングした。
- (4) ブロッキング後、PVDF 膜を 5%スキムミルク in TBS-T で 400 倍に希釈した患者血清を一次抗体として、4℃で一晩インキュベートした。
- (5) 一次抗体を捨て、PVDF 膜を TBS-T で 3 回洗浄したのち、5%スキムミルク in TBS-T で 5000 倍に希釈した horseradish peroxidase 標識抗ヒト IgG-Fc 抗体 (MP Biomedicals 社) を二次抗体として、室温で 60 分間インキュベートした。
- (6) 二次抗体を捨て、PVDF 膜を TBS-T で 3 回洗浄したのち、ECL Prime Western Blotting Detection Reagent® (GE healthcare 社, Chicago, IL, USA) に PVDF 膜を反応させて増強化学発光を行い、LAS3000® (富士フイルム社、東京) を用いてバンドを検出した。目視により、76kDa 付近に対照と比較して明らかにバンドが濃く確認された場合に陽性と判定した。

第5節 抗 HMGCRCR 抗体以外の筋炎特異自己抗体の測定

抗 HMGCRCR 抗体以外に検索した筋炎特異自己抗体は、抗 Jo-1 抗体（抗ヒスチジル tRNA 合成酵素抗体）、抗 PL-7 抗体（抗スレオニル tRNA 合成酵素抗体）、抗 PL-12 抗体（抗アラニル tRNA 合成酵素抗体）、抗 Mi-2 抗体、抗 TIF1- γ 抗体、抗 melanoma differentiation-associated gene 5（MDA5）抗体、抗 SRP 抗体である。筋生検時に採取され、-80℃で保存された血清を抗体測定に用いた。抗体の種類により検出法が異なるため、下記のとおり複数の検出法を用いて測定を行った。

- (1) 抗 Jo-1 抗体、抗 PL-7 抗体、抗 PL-12 抗体、抗 Mi-2 抗体は、先行研究⁴²⁾に記載した各抗原のリコンビナント蛋白（Diarect AG 社, Freiburg, Germany）を用いた Dot blot 法により検出した。
- (2) 抗 TIF1- γ 抗体、抗 MDA5 抗体は、先行研究⁴²⁾に記載した in vitro 転写/翻訳系を用いた免疫沈降法により検出した。
- (3) 抗 SRP 抗体は、株式会社保健科学研究所に委託し RNA 免疫沈降法により検出した。

第6節 筋病理所見の解析

(1) 筋凍結切片作製および染色方法

生検筋の凍結ブロックから作製した 10 μ m 厚の薄切切片を用いて、ルーチン染色および組織化学染色として hematoxylin-eosin (H&E)染色、modified Gomori-trichrome 染色、NADH-tetrazolium reductase 染色、myosin-adenosine triphosphatase 染色を行った。また、同じく凍結薄切切片を用いて、抗ヒト major histocompatibility complex (MHC)-class I 抗体（DAKO 社, Glostrup, Denmark）、抗ヒト MHC-class II

抗体 (DAKO 社)、抗 C5b-9 (MAC) 抗体 (DAKO 社) を用いた免疫組織化学染色を行った。一次抗体はマウス由来モノクローナル抗体で、希釈倍率はいずれの抗体も 1:100 で用いた。二次抗体には、ビオチン化抗マウス IgG 抗体 (Vector 社, Stuttgart, Germany) を 1:500 に希釈して用いた。市販キット (Vector 社) を用いてアビジン-ビオチン複合体を形成した後、3,3'-diaminobenzidine (DAB) を使用して発色させた。ルーチン染色、組織化学染色、免疫組織化学染色の標本を光学顕微鏡 (Zeiss 社, Oberkochen, Germany) で観察した。

(2) 筋病理組織評価方法 (図 2)

ルーチン染色および組織化学染色において、壊死再生線維の有無、筋周鞘もしくは筋内鞘への炎症細胞浸潤の有無について、なし～軽度 (少量)、中等度、高度の 3 段階で半定量的評価を行った。119th European Neuromuscular Centre international workshop において提唱された基準 (2004 年) (表 2) に従って、半定量評価で中等度以上の壊死再生線維を認め、かつ、筋周鞘もしくは筋内鞘への炎症細胞浸潤は認めないか軽度、の症例を壊死性筋症と診断した。免疫組織化学染色については、非壊死筋線維の筋膜上への MHC-class I 抗原および MHC-class II 抗原の発現亢進の有無について評価し、25%以上の筋線維膜上に全周性に発現亢進を認める場合に陽性と判定した。また、筋内鞘の小血管もしくは筋線維膜上への C5b-9 沈着の有無についても評価した (全周性の沈着を 1 本以上認めた場合に陽性と判定)。

第7節 悪性腫瘍合併の疫学的評価

抗 HMGCR 抗体陽性筋症患者における悪性腫瘍合併の疫学的評価として、標準化罹患比 (Standardized incidence ratio, SIR) を算出した。筋炎診断前後 3 年 (計

6 年間)、および前後 1 年（計 2 年間）の SIR をそれぞれ下記の計算式で算出した。

$$\text{SIR} = \text{実際の悪性腫瘍合併数 (Observed number)} / \text{標準人口における悪性腫瘍予測数 (Expected number)}$$

- (1) 悪性腫瘍予測数は、観察人時間（person-time）に、患者の属する標準人口における年齢階級別の悪性腫瘍罹患率を掛け合わせて算出した。標準人口における年齢階級別悪性腫瘍罹患率は、国立がん研究センターがん情報サービスのホームページ https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html に公開されている統計資料⁴⁹⁾を参照し、対象症例の分布期間の中央年として 2008 年度のデータを用いた。
- (2) 筋炎診断前後 3 年の SIR を算出する際には、悪性腫瘍の診断が筋炎の診断の 3 年より前になされている症例は除外し（根治例も含む）、最大 6 年の観察期間中に死亡、フォローアップ脱落、悪性腫瘍診断が生じた症例はその時点で打ち切りとした。筋炎診断前後 1 年の SIR についても、同様の方法を用いた。
- (3) SIR の 95%信頼区間（95% confidence interval, 95%CI）はポアソン分布に従うと仮定し、Haenszel らの表⁵⁰⁾を用いて算出した。SIR が 1 より大きく、かつ 95%信頼区間の下限値が 1 より大きい場合に、その集団の悪性腫瘍罹患が一般人口と比較して統計学的に有意に高いと判定した。

第8節 統計学的解析

臨床像および病理学的所見の 2 群間における統計解析について、カテゴリカ

ルデータの検討では両側 Fisher 正確検定、連続変数の検討ではデータが正規分布していなかったため Mann-Whitney *U* 検定を行った。また、Kaplan-Meier 法により「悪性腫瘍合併群」と「悪性腫瘍非合併群」の生存分析を行った。統計学的計算には JMP Pro11 (SAS 社, Cary, NC, USA)、および GraphPad Prism5 (GraphPad 社, San Diego, CA, USA) を用いた。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。

第4章 結果

第1節 抗 HMGCR 抗体の測定結果（図 3 および図 4）

先述の手順により健常対照 20 例で ELISA を行った結果、平均補正 OD 値は 0.0506 ± 0.0158 （標準偏差：standard deviation, SD）であった。そのため、ELISA 陽性と判定する際の Cut-off 値を $0.0506 + 0.0158 \times 5 = 0.130$ と設定した。筋炎 621 例で測定した結果、補正 OD 値が Cut-off 値を超えた症例は計 34 例（補正 OD 値： 0.834 ± 0.222 [平均 \pm SD]、範囲：0.167～1.389）であった（図 3）。Cut-Off 値の妥当性の検証のため、あわせて疾患対照 72 例（自己免疫性中枢神経疾患 25 例、自己免疫性末梢神経疾患 18 例、変性疾患等のその他の神経疾患 29 例）で測定を行ったが、平均補正 OD 値はそれぞれ 0.052 ± 0.015 (SD)、 0.053 ± 0.012 (SD)、 0.048 ± 0.020 (SD)であり、Cut-off 値を超えた症例はなかった。

次に、ELISA で陽性と判定された 34 例について、Western blot で反応性を確認したところ、ELISA で最も反応性が低かった症例（補正 OD 値：0.167）を除く 33 例では 76kDa 付近に明瞭にバンドを認め、反応性が確認された（図 4）。ELISA で最も反応性が低かった症例については、再検しても Western blot で反応性が確認できなかったため、総合的に抗 HMGCR 抗体陰性と判断した。

以上の結果より、連続的に集積された筋炎 621 例中 33 例（全体の 5.3%）を抗 HMGCR 抗体陽性と判定した。この 33 例について、その他の MSA（抗 Jo-1 抗体、抗 PL-7 抗体、抗 PL-12 抗体、抗 Mi-2 抗体、抗 TIF1- γ 抗体、抗 MDA5 抗体、抗 SRP 抗体）について検索したところ、2 例で抗 SRP 抗体陽性であった。その他の MSA は全例陰性であった。

第2節 抗 HMGCR 抗体陽性筋症 33 例の臨床的特徴（表 4）

抗 HMGCR 抗体陽性筋症 33 例の性別は女性 23 例/男性 10 例で女性優位であり、平均発症年齢は 59 ± 15 (SD) 歳であった。ENMC 分類基準⁽¹⁴⁾に基づくと、病型は壊死性筋症 21 例（66%）、非特異的筋炎 9 例（28%）、皮膚筋炎 2 例（6%）であり、残る 1 例は生検検体が脂肪組織のみであったため筋病理の評価が不可能であった。非壊死筋線維膜上の MHC-class I 発現は 16 例（50%）で認めたが、MHC-class II 発現は認めなかった。筋膜上の C5b-9 沈着は 23 例（72%）で認めた。上記 33 例の中で壊死性筋症との関連性が報告されている背景病態として、スタチン内服既往を 7 例（21%）、膠原病を 2 例（6%）、慢性 C 型肝炎を 2 例（6%）で認めた。スタチン内服既往のない症例は、既往のある症例に比べて平均発症年齢が低かった（ 56 ± 16 歳 vs 71 ± 8 歳 [平均 \pm SD]、 $p = 0.03$ ）。この中の壊死性筋症 21 例においては、スタチン内服既往 6 例（29%）、慢性 C 型肝炎 2 例（10%）で、膠原病は認めなかった。一方、非特異的筋炎・皮膚筋炎をあわせた 11 例では、スタチン内服既往 1 例（9%）、膠原病 2 例（18%）で、慢性 C 型肝炎は認めなかった。

抗 HMGCR 抗体陽性筋症 33 例の中で悪性腫瘍が確認された症例は、「悪性腫瘍合併群」（悪性腫瘍が筋炎診断の前後 3 年以内に同定された症例）が 12 例（36%）、「悪性腫瘍既往群」（筋炎診断の 3 年より前に悪性腫瘍と診断された既往を有する症例）が 3 例（9%）であった。筋炎診断の 3 年後以降に悪性腫瘍と診断された症例はなかった。その他、既往を含め観察期間中に悪性腫瘍を認めなかった症例については、「悪性腫瘍非合併群」（筋炎診断後 3 年以上観察して悪性腫瘍を認めなかった症例）が 10 例（30%）、「観察 3 年未満群」（悪性腫瘍を認めないが観察期間が 3 年未満であった症例）が 8 例（24%）であった。以上の 4 群におけ

るスタチン内服既往は、「悪性腫瘍合併群」の 4 例、「観察 3 年未満群」の 3 例で認めた。図 5 に示すとおり、本研究において抗 HMGCR 抗体陽性筋症 33 例の関連病態としては、悪性腫瘍合併（筋炎の診断前後 3 年以内）が 12 例（36%）であり、スタチン内服既往 7 例（21%）よりも多いという結果となった。この中の 4 例では悪性腫瘍合併とスタチン内服既往ともに認めた。筋病理所見間の比較においては、この中の壊死性筋症 21 例において、「悪性腫瘍合併群」は 8 例（38%）、「悪性腫瘍既往群」は 1 例（5%）であった。一方、非特異的筋炎・皮膚筋炎の 11 例においては、「悪性腫瘍合併群」は 4 例（36%）、「悪性腫瘍既往群」は 2 例（18%）であった。このように、筋病理所見間の比較では、壊死性筋症とその他の筋炎の間で悪性腫瘍合併率に有意な差はみられなかった。

第3節 悪性腫瘍合併の疫学的評価

抗 HMGCR 抗体陽性筋症 33 例において、筋炎診断前後 3 年以内および 1 年以内の悪性腫瘍の標準化罹患比（SIR）は、それぞれ 9.1（95%CI：4.5～16.2）、22.1（95%CI：10.6～40.7）と有意に高かった。「悪性腫瘍合併群」12 例および「悪性腫瘍既往群」3 例における筋炎の診断と悪性腫瘍診断の時間的關係を図 6 に示した。「悪性腫瘍合併群」12 例のうち、11 例（92%）は筋炎診断の前後 1 年以内に、残る 1 例は筋炎診断の 1.3 年後に悪性腫瘍の診断を受けていた。「悪性腫瘍既往群」3 例では、それぞれ早期大腸癌（筋炎診断の 11 年前、12 年前）、悪性リンパ腫（同 7 年前）と診断されていたが、いずれも根治治療され再発は認めていなかった。

第4節 「悪性腫瘍合併群」および「悪性腫瘍既往群」の臨床像（表 5）

「悪性腫瘍合併群」12 例と、「悪性腫瘍非合併群」10 例の臨床的特徴の比較では、前者で平均発症年齢が高く（ 65 ± 12 歳 vs 49 ± 14 歳 [平均 \pm SD], $p = 0.01$ ）、筋痛をより多く合併し（ 58% vs 10% , $p = 0.03$ ）、検査所見では炎症反応（CRP 値および血沈）が高かった（CRP 値 4.2 ± 7.8 mg/dl vs 0.1 ± 0.1 mg/dl [平均 \pm SD], $p = 0.03$ ；血沈 38.1 ± 22.2 mm/h vs 15.1 ± 15.1 mm/h [平均 \pm SD], $p = 0.03$ ）。また、観察期間中の死亡率が著明に高く、生命予後が極めて不良であった（ 75% vs 0% , $p < 0.001$ ；Kaplan-Meier 曲線を図 7 に示す）。

「悪性腫瘍合併群」12 例では、ENMC 診断基準における病型は、壊死性筋症 8 例（67%）、非特異的筋炎 3 例（25%）、皮膚筋炎 1 例（8%）で、悪性腫瘍の原発臓器は様々であったが、10 例（83%）は進行期であり、9 例（75%）が観察期間中に死亡していた。筋炎診断から死亡までの期間は 1.2 ± 1.0 年（平均 \pm SD、範囲：0.2～2.7 年）で、6 例が 1 年以内であった。悪性腫瘍に対して、7 例は何らかの治療（手術、放射線、化学療法のいずれかもしくは複数）を受けていたが、3 例では緩和治療のみであった。筋炎に対する治療としては、全例で経口副腎皮質ステロイドが投与され、7 例はさらに何らかの治療を追加されていた。悪性腫瘍が手術で根治切除され最終観察時点まで再発を認めなかった 3 例（Pts.1-3）では、CK 値の正常化と筋力改善が得られていた。筋炎診断 1 年以内に腫瘍関連死した 6 例（Pts.4-6, 9-11）では、腫瘍の進展に伴って筋力を含む全身状態が悪化したため、ステロイドや免疫抑制薬等による免疫治療の効果判定が困難であった。筋炎診断の 2 年以上後に腫瘍関連死した 3 例（Pts.7, 8, 12）では、免疫治療により一時的に CK 値および筋力の改善が得られていたが、腫瘍の出現・進展に伴い筋力（頸部、四肢の MRC scale）は再増悪していた。

「悪性腫瘍既往群」3例については、病型は壊死性筋症1例（33%）、非特異的筋炎2例（67%）であった。スタチン内服既往は全例認めなかった。3例のいずれも筋炎治療として免疫グロブリン静注療法 (intravenous immunoglobulin, IVIg) を他の免疫治療に追加して施行されていた。最終観察時点で、2例 (Pts.13, 14) は筋力正常化していたが、1例 (Pt.15) ではCK値は正常化したものの高度の日常生活動作 (activities of daily living, ADL) 障害が残存していた (mRS 5の状態で筋炎診断0.7年後に転院)。早期大腸癌の既往を有する男性 (Pt.13) は、早期大腸癌の手術の際に初めて無症候性高CK血症 (>1000IU/l) を指摘され、以後、特発性高CK血症として12年間経過観察された後に軽度の下肢筋力低下を生じた。

「悪性腫瘍既往群」の他の2例については、筋症状発症前のCK値の推移は情報が得られなかった。

第5節 「悪性腫瘍非合併群」の臨床像 (表6)

既往を含め観察期間中に悪性腫瘍を認めなかった18例のうち、筋炎診断後3年以上観察して悪性腫瘍を認めなかった10例 (観察期間: 5.7 ± 2.9 年 [平均 \pm SD]、範囲: 3.1~10.7 年) を「悪性腫瘍非合併群」として解析した。ENMC分類基準における病型は、壊死性筋症6例（60%）、非特異的筋炎2例（20%）、皮膚筋炎1例（10%）で、1例は分類不能（脂肪組織のみ）であった。壊死性筋症の比率はと前述の「悪性腫瘍合併群」（67%）、「悪性腫瘍既往群」（33%）と比べて有意差はなかった。「悪性腫瘍非合併群」10例ともスタチン内服既往はなかった。

筋炎の治療としては、1例を除き、ステロイド治療（経口プレドニゾンおよびメチルプレドニゾンパルス）に加えて何らかの免疫治療が追加されていた。免疫抑制薬は、6例 (Pts. 2, 4-6, 9, 10) では初期治療の段階でステロイドと組み

合わせて導入され、3 例 (Pts. 1, 7, 8) では、寛解後の増悪時に導入されていた。IVIg 療法は初期治療時に 5 例 (Pts. 1, 2, 8-10) で施行され、うち 3 例 (Pts. 8-10) では、増悪時に再施行されていた。IVIg 施行後には、いずれの症例でも筋力改善および CK 値低下が得られていた。最終観察時の免疫治療の内容は、ステロイド単独が 5 例、ステロイド+免疫抑制薬が 4 例 (methotrexate 3 例、azathioprine 1 例)、免疫抑制薬のみが 1 例 (methotrexate) であった。

最終観察時の状態は、5 例 (Pts. 1~5) では CK 値の正常化が得られ、ADL 障害もほぼ認めなかった (mRS 1~2)。一方、残る 5 例 (Pts. 6~10) では CK 高値が持続しており、うち 2 例 (Pts. 6, 7) では CK 高値とともに中等度~高度の ADL 障害も残存していた (mRS 3~4) が、3 例 (Pts. 8~10) では筋症状はほとんど認めない (mRS 0~1) にも関わらず最終観察時の CK 値は著明に高値であった (2871 ± 1152 IU/l [平均 \pm SD], 範囲 : 1701~4004 IU/l)。この 3 例については、比較的若年で発症しており、ステロイドおよび免疫抑制薬による治療には抵抗性であったが、IVIg により筋力改善を示し、寛解が得られていた。

第5章 考察

第1節 結果のまとめ

本研究では、抗 HMGCR 抗体陽性筋症の臨床病理像を解析し、スタチン内服以外に悪性腫瘍が発症に関連するかどうかについて検討することを目的とした。連続的に集積された筋炎 621 例を対象として、そのうち 33 例 (5.3%) に抗 HMGCR 抗体陽性例を見出し、スタチン内服および悪性腫瘍との関連を含めてその臨床病理像を解析した。筋炎診断前後 3 年以内の悪性腫瘍合併を認めた症例 (=悪性腫瘍関連筋炎) は 12 例 (36%) であり、スタチン内服既往を認めた症例 (7 例、21%) よりも頻度が高かった。4 例は悪性腫瘍合併とスタチン内服既往を両方認めた。「悪性腫瘍合併群」12 例において、悪性腫瘍の種類は様々であったが、92% (11 例) が筋炎診断前後 1 年以内に診断されており、83% (10 例) は進行期であった。抗 HMGCR 抗体陽性筋症患者の筋炎診断前後 1 年以内における悪性腫瘍の標準化罹患比は 22.1 (95%CI : 10.6~40.7) と、極めて高かった。「悪性腫瘍合併群」では、「悪性腫瘍非合併群」と比較して、発症年齢が高く、筋痛を多く合併し、検査所見では炎症反応が高いという臨床的特徴を認めた。また、観察期間中の死亡率が著明に高く (75%)、生命予後が極めて不良であった。筋病理所見の比較では、両群の間に有意な差はなかった。筋炎に対する治療としては、多くの症例でステロイドに加えて免疫抑制薬や IVIg などの免疫治療が組み合わさられて施行されていた。一部の症例では、免疫治療によりほぼ完全に筋力改善が得られているにもかかわらず、CK 値の上昇が持続していた。

本研究は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り、対象症例に関して①筋生検が施行された症例に限定されること、

②地域バイアスを持つ可能性、③フォロー脱落症例が追跡困難であること、等の欠点を有するが、case series 研究としては既報告（750 例²⁹⁾、233 例³⁵⁾、207 例³⁶⁾、405 例³⁴⁾、387 例⁵¹⁾）と同規模の症例数を対象としており、十分な規模と考えられた。

第2節 抗 HMGCRC 抗体陽性筋症の臨床病理像について

本研究では、本邦で連続的に集積された筋炎症例を対象とした検討を行ったが、抗 HMGCRC 抗体陽性例の頻度は、諸外国での同規模の検討（米国 6%²⁹⁾、チェコ 4.7%³⁵⁾、豪州 9.2%³⁶⁾、中国 5.4%³⁴⁾）と同様の結果であった。本邦の別の研究グループからの報告⁵¹⁾では 12%とやや高率であったが、検討対象に含まれる壊死性筋症の割合が多かったことがその要因として推測されている。既報告にみられる抗 HMGCRC 抗体陽性筋症の臨床病理像の特徴^{29, 32-34)}は、本研究においても共通して認められ、筋炎としての臨床像は人種間で大きな差はないと考えられた。

一方、本研究では、既知の抗 HMGCRC 抗体陽性筋症の関連病態であるスタチン内服既往は 21%に過ぎず、他のアジア地域からの報告（本邦：18%⁵¹⁾、および中国：15%³⁴⁾）と同様に低率であった。抗 HMGCRC 抗体陽性筋症の病態機序には、患者側の遺伝的感受性および環境因子（スタチン内服、およびスタチン内服既往のない症例ではその他の因子）が関連することが推測されており^{52, 53)}、頻度の違いには、スタチン内服に対する遺伝的感受性に人種差が存在する可能性やスタチン内服以外の環境因子の関与が大きい可能性が推測された。

抗 HMGCRC 抗体以外の MSA として、検索した範囲（抗 Jo-1 抗体、抗 PL-7 抗体、抗 PL-12 抗体、抗 Mi-2 抗体、抗体 TIF1- γ 抗体、抗 MDA5 抗体、抗 SRP 抗

体)において、抗 HMGCR 抗体陽性 33 例中 2 例 (6%) で抗 SRP 抗体陽性例を認めた。MSA は筋炎の臨床像に密接に関連し、通常一人の患者に認められるのは一種類であり、抗 HMGCR 抗体・抗 SRP 抗体の共陽性例は既報告でも散見されるが、その頻度は低い (抗 HMGCR 抗体陽性 17 例中 1 例¹⁶⁾、抗 SRP 抗体陽性 100 例中 3 例⁴¹⁾)。本研究では、抗 HMGCR 抗体・抗 SRP 抗体共陽性例は「悪性腫瘍既往群」1 例 (表 5、Pt. 13)、「悪性腫瘍非合併群」1 例 (表 6、Pt. 5) であり、ともにスタチン内服既往はなかった。また、ENMC 分類ではいずれも壊死性筋症に該当し、免疫治療により最終受診時には寛解が得られていた (mRS 1 および 2)。一方、既報告の 4 例では、1 例でスタチン内服既往があったが、悪性腫瘍との関連を含め、その他の詳細な臨床像の記載はなく、抗 HMGCR 抗体・抗 SRP 抗体共陽性例の出現頻度や、その臨床的特徴を明らかにするためには、さらに症例の集積が必要と考えられた。

第3節 抗 HMGCR 抗体陽性筋症の発症と悪性腫瘍の関連について

本研究においては、悪性腫瘍合併 (筋炎診断前後 3 年以内) が 36% であり、スタチン内服既往よりも高率であった。既報告においては、悪性腫瘍合併について筋炎診断と悪性腫瘍診断との時間的關係 (どの程度の期間までを悪性腫瘍合併と判断するか) は考慮されていないが、その頻度は 4~26% と報告されている^{28, 32-34, 36, 51)}。本研究では筋炎発症に関連すると通常みなされる診断前後 3 年以内に限定しても既報告より悪性腫瘍合併の頻度は高かった。その理由としては、人種による遺伝的背景の違いのほか、悪性腫瘍検索方法、フォロー期間等が影響している可能性がある。

本研究では単に悪性腫瘍合併の頻度だけでなく、悪性腫瘍と筋炎の時間的相

関および悪性腫瘍の進行度についても検討した。その結果、①悪性腫瘍合併のリスクは筋炎診断前後 1 年以内が極めて高率で、悪性腫瘍と筋炎の発生に密接な時間的相関を認めること、②合併する悪性腫瘍の種類は様々だが多くの場合進行期であること、が明らかになった。この「悪性腫瘍合併のリスクが筋炎診断前後 1 年以内に極めて高率で、進行癌が多い」という特徴は、悪性腫瘍関連筋炎で最も高頻度（48%）にみられる抗 TIF1- γ 抗体陽性例の特徴⁴²⁾と共通していた。また、筋炎診断 3 年後以降に悪性腫瘍が生じた症例は認めなかった。

以上より、本研究における悪性腫瘍合併 12 例のうち、少なくともスタチン内服既往のない 8 例では、悪性腫瘍が発症誘因として抗 HMGCR 抗体陽性筋症に関連していることが強く示唆された。また、スタチン内服既往のある悪性腫瘍合併例 4 例においても、いずれも悪性腫瘍は進行期で筋炎診断前後 1 年以内に生じていたことから、スタチン内服の影響も否定できないものの、悪性腫瘍が発症誘因となった可能性が推測された。

悪性腫瘍関連筋炎の病態機序に関しては、腫瘍組織と筋組織との共通抗原を標的とした自己免疫機序が推定されている。すなわち、悪性腫瘍組織と未分化筋芽細胞がともに筋炎関連抗原の発現を認め抗原的に類似した環境であることが指摘され⁵⁴⁾、何らかの筋障害が誘因となって正のフィードバックにより免疫応答が増幅され、筋の炎症性障害が成立すると推測されている。HMGCR はコレステロール合成系の律速酵素であり、腫瘍組織では細胞増殖に伴うエネルギー需要の亢進から HMGCR の過剰発現が生じ得る^{55,56)}。また、抗 HMGCR 抗体陽性筋症では再生筋線維に HMGCR が発現している^{29,37)}。これらの知見から、悪性腫瘍合併抗 HMGCR 抗体陽性筋症においても、腫瘍組織と再生筋線維に発現する HMGCR を共通抗原とした傍腫瘍性の筋炎発症機序が生じ得ることが推測される。これらを実証するためには、悪性腫瘍合併抗 HMGCR 抗体陽性筋症症例

における腫瘍組織と筋組織での HMGCR 発現を多数例で検討するとともに、抗 HMGCR 抗体陰性の担癌・非筋炎患者の腫瘍組織での HMGCR 発現と比較することが必要であり、今後の課題と考えられる。

第4節 「悪性腫瘍合併群」の臨床像について

抗 HMGCR 抗体陽性筋症における悪性腫瘍合併例については、既報告^{28, 32-34, 36, 51)}においては主にその頻度や原発臓器が記載されるのみであり、詳細な臨床病理像の検討はなかった。本研究では、筋炎診断前後 3 年以内という時間的相関を加味して「悪性腫瘍合併群」および「非合併群」を抽出し比較した。その結果、「悪性腫瘍合併群」では「悪性腫瘍非合併群」に比べ、発症年齢がより高く、筋痛がより多く、CRP 値・血沈値がより高いという臨床的特徴が明らかとなった。両群の症例数が少ないため、さらに多数例での検証が必要ではあるものの、抗 HMGCR 抗体陽性例の診療において、より注意深く腫瘍検索を行うべき症例の指標となることが期待できる。また、悪性腫瘍合併は筋炎診断前後 1 年以内に集中して認められたことから、筋炎診断時の精査で悪性腫瘍を認めなかったとしても、抗 HMGCR 抗体陽性例については特に 1 年間は注意深い腫瘍検索を継続すべきといえる。本研究では、アトルバスタチン内服歴があったことから当初スタチン誘発性と考えられたが筋炎診断後 0.8 年で進行期膵癌と診断された 1 症例も存在した（表 5、Pt. 11）。スタチン内服既往の有無によらず、悪性腫瘍合併の可能性に留意してフォローすべきであることを示唆している。

本研究と同時期に行われた壊死性筋症多数例における悪性腫瘍リスクの検討⁵⁷⁾において、抗 HMGCR 抗体陽性壊死性筋症患者における悪性腫瘍のリスクが一般人口より高いことが示された。一方、本研究においては、「悪性腫瘍合併群」

12 例には壊死性筋症以外の非特異的筋炎や皮膚筋炎症例も含まれており、抗 HMGCR 抗体陽性例においては、筋炎の病型によらず悪性腫瘍を合併し得ることが示唆された。本研究では「悪性腫瘍合併群」における筋病理所見の特徴は見出せなかった。Chung らは、抗 HMGCR 抗体陽性筋症で観察されるにおけるマクロファージについて、通常は筋組織の再生や修復に関与する CD163 陽性の M2 phenotype がほとんどだが、胆管癌を合併した症例では、組織障害性を有する CD11c 陽性の M1 phenotype が多く認められたと報告している⁵⁸⁾。抗 HMGCR 抗体陽性筋症の浸潤マクロファージの免疫組織化学的表現型の特徴と悪性腫瘍の合併との関連については今後の課題である。

「悪性腫瘍合併群」では観察期間中に 75%が腫瘍関連死していたが、悪性腫瘍が根治できた症例では筋炎の寛解が得られており、抗 HMGCR 抗体陽性筋症の生命予後には、合併する悪性腫瘍自体の予後が強く関連すると考えられた。また、本研究における悪性腫瘍合併抗 HMGCR 抗体陽性筋症の死亡率は、同様の定義で悪性腫瘍関連筋炎 75 例（うち抗 TIF1- γ 抗体陽性 36 例）を検討している先行研究⁴²⁾における死亡率（悪性腫瘍関連筋炎全体 49%、抗 TIF1- γ 抗体陽性例 64%）よりも高率だった。本研究では悪性腫瘍に対して緩和治療が選択された症例が偶然多かった可能性もあるが、抗 HMGCR 抗体を含め、抗 TIF1- γ 抗体などの悪性腫瘍との関連が強いと考えられている筋炎特異自己抗体ごとに悪性腫瘍関連筋炎の生命予後が異なるかどうかについて検証が必要と考えられた。

第5節 「悪性腫瘍非合併群」の臨床像について

本研究における「悪性腫瘍非合併群」の 10 例はいずれもスタチン内服既往はなく、スタチン内服および悪性腫瘍以外の発症誘因が存在することが推測され

る。筋炎の治療としては、ステロイド治療単独の症例は1例のみで、他の9例ではステロイド治療で筋力やCK値が十分改善しない、あるいはステロイド漸減中に症状再燃やCK値再上昇を認める等の理由により、免疫抑制薬やIVIgが追加されていたが、最終観察時に8例はmRS 2以下だった。このような治療経過は既報告^{31, 32, 34, 51, 59)}と同様だったが、本研究は後方視的検討で症例数も少なかったため、治療反応性因子や予後関連因子を明らかにすることはできなかった。

興味深いことに、「悪性腫瘍非合併群」の3例では、免疫治療により筋力が十分に改善しているにもかかわらず、CK高値が持続していた。抗HMGR抗体陽性筋症の治療経過においてCK値の低下と臨床的な筋力改善がよく相関したとの報告もみられるが⁵⁹⁾、本研究のみならず、初期治療後に臨床的に筋力がほぼ完全に回復してもCK高値のまま推移する症例が、スタチン内服既往の有無を問わず、報告されている^{19, 20, 28, 31, 60)}。また、本研究では全33例中4例が筋症状出現前に1年以上無症候性高CK血症として経過しており、既報告でも発症時に筋力低下がなく筋痛やCK値上昇のみを呈する症例がみられたが^{29, 32, 33)}、これらの症例は筋炎治療後に筋力正常・CK高値で推移する状態と同様の病態である可能性が考えられた。筋力がほぼ保たれているにもかかわらずCK高値が持続する機序については、筋の再生能力が壊死を凌駕することで筋力が維持されているとの推測がある⁵³⁾。このような筋力正常・CK高値で推移する症例の治療方針（筋力改善を指標としてCK高値は許容すべきか、あくまでCK値正常化を目指して免疫治療を強化すべきか）については、前向きな検討を行って検証する必要がある。

第6章 総括

- (1) 本邦筋炎連続 621 例から 33 例 (5.3%) の抗 HMGCR 抗体陽性例を見出した。
この頻度は諸外国の比率と大差なかった。
- (2) 抗 HMGCR 抗体陽性筋症 33 例において、筋炎診断前後 3 年以内の悪性腫瘍合併を認めた症例は 12 例 (36%) であり、スタチン内服既往例 7 例 (21%) よりも頻度が高かった。
- (3) 抗 HMGCR 抗体陽性筋症では筋炎診断前後 1 年以内の悪性腫瘍の標準化罹患比が 22.1 倍と極めて高い値を示した。
- (4) 抗 HMGCR 抗体陽性筋症の中で、「悪性腫瘍合併群」の臨床的特徴として、「悪性腫瘍非合併群」と比較し、発症年齢がより高く、筋痛がより多く、炎症反応がより高値で、生命予後が極めて不良であることを明らかにした。一方、筋病理所見は両群間で大きな差はなかった。
- (5) 抗 HMGCR 抗体陽性筋症の一部の症例では、免疫治療によりほぼ完全に筋力改善が得られたにも関わらず血清 CK 値上昇が持続する例がみられた。

第7章 結論

抗 HMGCR 抗体陽性筋症の発症誘因として、スタチン内服以外に、悪性腫瘍（傍腫瘍性機序）が重要であることが示唆された。抗 HMGCR 抗体陽性筋症の悪性腫瘍合併は筋炎診断前後 1 年以内に多く、合併例は生命予後不良である。今後、抗 HMGCR 抗体陽性筋症の分子レベルでの発症機序と、悪性腫瘍やスタチンとの関わりについて研究を進めていきたい。

謝辞

稿を終えるにあたり、本研究の機会を与えていただき、本研究におけるご指導ならびに本研究論文のご高閲を賜りました、防衛医科大学校神経抗加齢血管内科学講座教授 池脇克則先生、同准教授 海田賢一先生、同病態病理学講座教授 津田均先生、東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科学准教授 清水潤先生、に深謝致します。また、疫学的評価についてご指導賜りました、東京大学大学院医学系研究科健康と人間の安全保障 (AXA) 寄付講座特任教授 井上真奈美先生、抗体測定および病理標本作成に関してご尽力いただきました、防衛医科大学校神経抗加齢血管内科実験助手 坂牧道代様、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、対象症例の臨床情報をご提供いただきました多くの共同研究施設の先生方、生検検体および血清検体の解析の機会を与えてくださった患者様方に深謝致します。

付記

本論文の一部は以下で発表した。

Kadoya M, Hida A, Hashimoto Maeda M, Taira K, Ikenaga C, Uchio N, Kubota A, Kaida K, Miwa Y, Kurasawa K, Shimada H, Sonoo M, Chiba A, Shiio Y, Uesaka Y, Sakurai Y, Izumi T, Inoue M, Kwak S, Tsuji S, Shimizu J.

Cancer association as a risk factor for anti-HMGCR antibody-positive myopathy.

Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2016;3:e290.

略語

ARS: aminoacyl-tRNA synthetase, アミノアシル転写 RNA 合成酵素

BSA: bovine serum albumin, ウシ血清アルブミン

CK: creatine kinase, クレアチンキナーゼ

CRP: C-reactive protein, C 反応性タンパク質

DM: dermatomyositis, 皮膚筋炎

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay, 酵素結合免疫吸着アッセイ

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, HMG-CoA 還元酵素

IIM: idiopathic inflammatory myopathy, 特発性炎症性筋疾患

IMNM: immune-mediated necrotizing myopathy, 免疫介在性壊死性ミオパチー

MAC: membrane attack complex, 膜侵襲複合体

MDA5: melanoma differentiation-associated gene 5

MHC: major histocompatibility complex, 主要組織適合遺伝子複合体

MRC: Medical Research Council

mRS: modified Rankin scale

MSA: myositis-specific autoantibodies, 筋炎特異自己抗体

NAM: necrotizing autoimmune myopathy, 壊死性筋症

OD: optical density, 吸光度

PAGE: polyacrylamide gel electrophoresis, ポリアクリルアミドゲル電気泳動

PBS: phosphate buffered saline, リン酸緩衝生理食塩水

PFA: perifascicular atrophy, 筋束周辺部萎縮

PM: polymyositis, 多発筋炎

PVDF: polyvinylidene difluoride, ポリフッ化ビニリデン

SDS: sodium dodecyl sulfate, ドデシル硫酸ナトリウム

sIBM: sporadic inclusion body myositis, 封入体筋炎

SIR: standardized incidence ratio, 標準化罹患比

SRP: signal recognition particle, シグナル認識粒子

TBS: tris buffered saline, トリス緩衝生理食塩水

TIF1- γ : transcriptional intermediary factor 1- γ

引用文献

1. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med*. 1975;292(7):344-7.
2. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med*. 1975;292(8):403-7.
3. Arahata K, Engel AG. Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies. I: Quantitation of subsets according to diagnosis and sites of accumulation and demonstration and counts of muscle fibers invaded by T cells. *Ann Neurol*. 1984;16(2):193-208.
4. Kissel JT, Mendell JR, Rammohan KW. Microvascular deposition of complement membrane attack complex in dermatomyositis. *N Engl J Med*. 1986;314(6):329-34.
5. Emslie-Smith AM, Engel AG. Microvascular changes in early and advanced dermatomyositis: a quantitative study. *Ann Neurol*. 1990;27(4):343-56.
6. De Visser M, Emslie-Smith AM, Engel AG. Early ultrastructural alterations in adult dermatomyositis. Capillary abnormalities precede other structural changes in muscle. *J Neurol Sci*. 1989;94(1-3):181-92.
7. Kissel JT, Halterman RK, Rammohan KW, Mendell JR. The relationship of complement-mediated microvasculopathy to the histologic features and clinical duration of disease in dermatomyositis. *Arch Neurol*. 1991;48(1):26-30.
8. Mc CR, Mac MH. Dermatomyositis associates with metastasizing bronchogenic carcinoma; a clinicopathological conference. *Med Clin North Am*. 1947;31(5):1148-62.
9. Liang C, Needham M. Necrotizing autoimmune myopathy. *Curr Opin*

Rheumatol. 2011;23(6):612-9.

10. Smith B. Skeletal muscle necrosis associated with carcinoma. J Pathol. 1969;97(2):207-10.

11. Urich H, Wilkinson M. Necrosis of muscle with carcinoma: myositis or myopathy? J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1970;33(3):398-407.

12. Vosskamper M, Korf B, Franke F, Schachenmayr W. Paraneoplastic necrotizing myopathy: a rare disorder to be differentiated from polymyositis. J Neurol. 1989;236(8):489-90.

13. Levin MI, Mozaffar T, Al-Lozi MT, Pestronk A. Paraneoplastic necrotizing myopathy: clinical and pathological features. Neurology. 1998;50(3):764-7.

14. Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, Choy EH, Lundberg IE, Rose MR, 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(5):337-45.

15. Allenbach Y, Benveniste O. Acquired necrotizing myopathies. Curr Opin Neurol. 2013;26(5):554-60.

16. Kassardjian CD, Lennon VA, Alfugham NB, Mahler M, Milone M. Clinical Features and Treatment Outcomes of Necrotizing Autoimmune Myopathy. JAMA Neurol. 2015;72(9):996-1003.

17. Bronner IM, Hoogendijk JE, Wintzen AR, van der Meulen MF, Linssen WH, Wokke JH, et al. Necrotising myopathy, an unusual presentation of a steroid-responsive myopathy. J Neurol. 2003;250(4):480-5.

18. Sampson JB, Smith SM, Smith AG, Singleton JR, Chin S, Pestronk A, et al. Paraneoplastic myopathy: response to intravenous immunoglobulin. Neuromuscul Disord.

2007;17(5):404-8.

19. Needham M, Fabian V, Knezevic W, Panegyres P, Zilko P, Mastaglia FL. Progressive myopathy with up-regulation of MHC-I associated with statin therapy. *Neuromuscul Disord.* 2007;17(2):194-200.

20. Grable-Esposito P, Katzberg HD, Greenberg SA, Srinivasan J, Katz J, Amato AA. Immune-mediated necrotizing myopathy associated with statins. *Muscle Nerve.* 2010;41(2):185-90.

21. Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature.* 1990;343(6257):425-30.

22. Endo A. A gift from nature: the birth of the statins. *Nat Med.* 2008;14(10):1050-2.

23. Stoes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J.* 2015;36(17):1012-22.

24. Katzap E, Barilla-LaBarca ML, Marder G. Antisynthetase syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2011;13(3):175-81.

25. Reeves WH, Nigam SK, Blobel G. Human autoantibodies reactive with the signal-recognition particle. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986;83(24):9507-11.

26. 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.

27. Kao AH, Lacomis D, Lucas M, Fertig N, Oddis CV. Anti-signal recognition particle autoantibody in patients with and patients without idiopathic inflammatory

myopathy. *Arthritis Rheum.* 2004;50(1):209-15.

28. 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(9):2757-66.

29. Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, Rosen P, Rosen A, Doering KR, et al. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum.* 2011;63(3):713-21.

30. Mammen AL, Gaudet D, Brisson D, Christopher-Stine L, Lloyd TE, Leffell MS, et al. Increased frequency of DRB1*11:01 in anti-hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(8):1233-7.

31. Werner JL, Christopher-Stine L, Ghazarian SR, Pak KS, Kus JE, Daya NR, et al. Antibody levels correlate with creatine kinase levels and strength in anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum.* 2012;64(12):4087-93.

32. Allenbach Y, Drouot L, Rigolet A, Charuel JL, Jouen F, Romero NB, et al. Anti-HMGCR autoantibodies in European patients with autoimmune necrotizing myopathies: inconstant exposure to statin. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(3):150-7.

33. Alshehri A, Choksi R, Bucelli R, Pestronk A. Myopathy with anti-HMGCR antibodies: Perimysium and myofiber pathology. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2015;2(4):e124.

34. Ge Y, Lu X, Peng Q, Shu X, Wang G. Clinical Characteristics of Anti-3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Antibodies in Chinese Patients with Idiopathic Inflammatory Myopathies. *PLoS One.* 2015;10(10):e0141616.

35. Klein M, Mann H, Plestilova L, Zamecnik J, Betteridge Z, McHugh N, et al. Increasing incidence of immune-mediated necrotizing myopathy: single-centre experience. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(11):2010-4.
36. Limaye V, Bundell C, Hollingsworth P, Rojana-Udomsart A, Mastaglia F, Blumbergs P, et al. Clinical and genetic associations of autoantibodies to 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase in patients with immune-mediated myositis and necrotizing myopathy. *Muscle Nerve*. 2015;52(2):196-203.
37. Watanabe Y, Suzuki S, Nishimura H, Murata KY, Kurashige T, Ikawa M, et al. Statins and myotoxic effects associated with anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase autoantibodies: an observational study in Japan. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(4):e416.
38. Hengstman GJ, ter Laak HJ, Vree Egberts WT, Lundberg IE, Moutsopoulos HM, Vencovsky J, et al. Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotising myopathy. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(12):1635-8.
39. Takada T, Hirakata M, Suwa A, Kaneko Y, Kuwana M, Ishihara T, et al. Clinical and histopathological features of myopathies in Japanese patients with anti-SRP autoantibodies. *Mod Rheumatol*. 2009;19(2):156-64.
40. Suzuki S, Hayashi YK, Kuwana M, Tsuburaya R, Suzuki N, Nishino I. Myopathy associated with antibodies to signal recognition particle: disease progression and neurological outcome. *Arch Neurol*. 2012;69(6):728-32.
41. Suzuki S, Nishikawa A, Kuwana M, Nishimura H, Watanabe Y, Nakahara J, et al. Inflammatory myopathy with anti-signal recognition particle antibodies: case series of 100 patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:61.
42. Hida A, Yamashita T, Hosono Y, Inoue M, Kaida K, Kadoya M, et al. Anti-TIF1-

gamma antibody and cancer-associated myositis: A clinicohistopathologic study. *Neurology*. 2016;87(3):299-308.

43. Fujimoto M, Hamaguchi Y, Kaji K, Matsushita T, Ichimura Y, Kodera M, et al. Myositis-specific anti-155/140 autoantibodies target transcription intermediary factor 1 family proteins. *Arthritis Rheum*. 2012;64(2):513-22.

44. Griggs RC, Askanas V, DiMauro S, Engel A, Karpati G, Mendell JR, et al. Inclusion body myositis and myopathies. *Ann Neurol*. 1995;38(5):705-13.

45. Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay JL, Goulet JR, Raymond Y, Senecal JL. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(4):231-49.

46. Chinoy H, Fertig N, Oddis CV, Ollier WE, Cooper RG. The diagnostic utility of myositis autoantibody testing for predicting the risk of cancer-associated myositis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(10):1345-9.

47. 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 (Oxford)*. 2010;49(9):1726-33.

48. Trallero-Araguas E, Rodrigo-Pendas JA, Selva-O'Callaghan A, Martinez-Gomez X, Bosch X, Labrador-Horrillo M, et al. Usefulness of anti-p155 autoantibody for diagnosing cancer-associated dermatomyositis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(2):523-32.

49. Hori M, Matsuda T, Shibata A, Katanoda K, Sobue T, Nishimoto H, et al. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2009: a study of 32 population-based cancer registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. *Jpn J Clin*

Oncol. 2015;45(9):884-91.

50. Haenszel W, Loveland DB, Sirken MG. Lung-cancer mortality as related to residence and smoking histories. I. White males. J Natl Cancer Inst. 1962;28:947-1001.

51. Watanabe Y, Uruha A, Suzuki S, Nakahara J, Hamanaka K, Takayama K, et al. Clinical features and prognosis in anti-SRP and anti-HMGCR necrotising myopathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016;87(10):1038-44.

52. Babu S, Li Y. Statin induced necrotizing autoimmune myopathy. J Neurol Sci. 2015;351(1-2):13-7.

53. Mammen AL. Statin-Associated Autoimmune Myopathy. N Engl J Med. 2016;374(7):664-9.

54. Casciola-Rosen L, Nagaraju K, Plotz P, Wang K, Levine S, Gabrielson E, et al. Enhanced autoantigen expression in regenerating muscle cells in idiopathic inflammatory myopathy. J Exp Med. 2005;201(4):591-601.

55. Bengtsson E, Nerjovaj P, Wangefjord S, Nodin B, Eberhard J, Uhlen M, et al. HMG-CoA reductase expression in primary colorectal cancer correlates with favourable clinicopathological characteristics and an improved clinical outcome. Diagn Pathol. 2014;9:78.

56. Gustbee E, Tryggvadottir H, Markkula A, Simonsson M, Nodin B, Jirstrom K, et al. Tumor-specific expression of HMG-CoA reductase in a population-based cohort of breast cancer patients. BMC Clin Pathol. 2015;15:8.

57. Allenbach Y, Keraen J, Bouvier AM, Jooste V, Champtiaux N, Hervier B, et al. High risk of cancer in autoimmune necrotizing myopathies: usefulness of myositis specific antibody. Brain. 2016;139(Pt 8):2131-5.

58. Chung T, Christopher-Stine L, Paik JJ, Corse A, Mammen AL. The composition

of cellular infiltrates in anti-HMG-CoA reductase-associated myopathy. *Muscle Nerve*. 2015;52(2):189-95.

59. Ramanathan S, Langguth D, Hardy TA, Garg N, Bundell C, Rojana-Udomsart A, et al. Clinical course and treatment of anti-HMGCR antibody-associated necrotizing autoimmune myopathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015;2(3):e96.

60. Mammen AL, Tiniakou E. Intravenous Immune Globulin for Statin-Triggered Autoimmune Myopathy. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1680-2.

図表

表 1. Bohan Peter（1975 年）の診断基準

多発筋炎および皮膚筋炎の診断基準

- | |
|--|
| (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、大小不同及び炎症細胞浸潤の存在
(3) 血清クレアチンキナーゼ（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・短潜時・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、Gotttron 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)を含めた 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 2. 119th European Neuromuscular Centre international workshop (2004)の診断基準

封入体筋炎を除く特発性炎症性筋疾患の分類基準の構成要素

<p>1. 臨床症状</p> <p>選択基準</p> <ul style="list-style-type: none"> (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>頸部進展 (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） <p>除外基準</p> <ul style="list-style-type: none"> (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
<p>2. 血清 CK 値の上昇</p>
<p>3. 他の検査所見</p> <p>(a) 筋電図</p> <p>選択基準</p> <ul style="list-style-type: none"> (I) 刺入および自发放電の増加（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 <p>除外基準</p> <ul style="list-style-type: none"> (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
<p>4. 筋病理所見</p> <ul style="list-style-type: none"> (a) 非壊死筋線維を取り囲み侵入する筋内鞘の炎症細胞浸潤（T 細胞） (b) 非壊死筋線維を取り囲むが侵入していない筋内鞘の CD8 陽性 T 細胞とびまん性の MHC-class I 発現 (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 (f) 筋内鞘に散見する CD8 陽性 T 細胞 (g) 壊死線維の多発が最も優位な異常としてみられ、炎症細胞浸潤はわずかに血管周囲にみられるのみ (h) 封入体筋炎を示唆する縁取り空胞、赤色ぼろ線維、CCO 陰性筋線維 (i) 膜侵襲複合体の非壊死筋線維膜上への沈着、筋ジストロフィーを示唆する免疫組織染色

分類基準

・多発筋炎

確実例

1. 皮疹を除く全ての臨床症状
2. CK 値上昇
3. 筋病理所見(a)を満たし、(c)(d)(h)(i)を除外

ほぼ確実例

1. 皮疹を除く全ての臨床症状
2. CK 値上昇
3. 他の検査所見 3 つ[(a)(b)(c)]のうち 1 つを満たす
4. 筋病理所見(b)を満たし、(c)(d)(h)(i)を除外

・皮膚筋炎

確実例

1. 全ての臨床症状
2. 筋病理所見(c)を満たす

ほぼ確実例

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[(a)(b)(c)]のうち 1 つを満たす

無筋症性皮膚筋炎

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[(d)(e)]なし

・非特異的筋炎

1. 皮疹を除く全ての臨床症状
2. CK 値上昇
3. 他の検査所見 3 つ[(a)(b)(c)]のうち 1 つを満たす
4. 筋病理所見(e)または(f)を満たし、その他の所見を除外

・免疫介在性壊死性ミオパチー（壊死性筋症）

1. 皮疹を除く全ての臨床症状
2. CK 値上昇
3. 他の検査所見 3 つ[(a)(b)(c)]のうち 1 つを満たす
4. 筋病理所見(g)を満たし、その他の所見を除外

表 3 主な抗 HMGCR 抗体陽性筋症多数例の既報告のまとめ

報告	Mammen et al. 2011 (米国) ²⁹⁾	Allenbach et al. 2014 (欧州) ³²⁾	Alshehri et al. 2015 (米国) ³³⁾	Ge et al. 2015 (中国) ³⁴⁾
症例数	45	45	49	22
男/女	19/26	12/33	16/33	6/16
年齢 *	52 ± 16	49 ± 22	50 ± 3	41 ± 14
スタチン 既往あり	67%	44%	38%	15%
膠原病 合併	記載なし	0%	自己抗体陽性 16% (PM-Scl, SS-A, RNP)	記載なし
経過	記載なし	亜急性 (<6 ヶ月) 64%、慢性 33%	亜急性～ 慢性 (>10 年)	亜急性 30% 慢性 (>1 年) 70%
CK 値 (IU/l) *	9718 ± 7383	6941 ± 8802	4232 ± 874	2539 ± 3048
筋力低下	96% ※筋痛のみ 2%	98% (当初筋痛のみ 7%/当初 CK 値上昇 のみ 9%を含む)	84% ※筋の不快感/痙攣/ 線維束攣縮のみ 16%	75% ※筋力低下を伴わ ない例の記載なし
筋痛	記載なし	53%	78%	70%
嚥下障害	記載なし	27%	35%	50%
筋萎縮	記載なし	22% (翼状肩甲 4%)	記載なし	記載なし
筋外症状	間質性肺炎 4%	体重減少 20% 間質性肺炎 2% 関節痛 11% レイノー症状 11%	皮疹 25% 間質性肺炎 20%	関節痛 25% 間質性肺炎 15%
筋病理 所見	壊死再生 100% 炎症細胞浸潤 20%	壊死再生 95% 炎症細胞浸潤 40% 補体沈着：筋線維＋ 血管 65%	壊死線維 52% 再生線維 66% 炎症細胞浸潤 27% 補体沈着：筋細胞質 53%、間質 18%	壊死性筋症に合致 67%

* 平均値 ± 標準偏差を示す

表 4 抗 HMGR 抗体陽性筋症 33 例の臨床的特徴

臨床病理学的所見	症例数 (%)			p 値**	症例数 (%)	
	全症例 (n=33)	悪性腫瘍 合併群 (n=12)	悪性腫瘍 非合併群 (n=10)		悪性腫瘍 既往群 (n=3)	観察 3 年 未満群 (n=8)
性別 (男性 : 女性)	10:23	2:10	3:7	0.62	2:1	3:5
発症年齢 (歳) *	59 ± 15	65 ± 12	49 ± 14	0.01	50 ± 7	68 ± 16
関連病態						
悪性腫瘍	15 (45)	12 (100)	0 (0)	—	3 (100)	0 (0)
筋炎診断前後 3 年	12 (36)	12 (100)	0 (0)	—	0 (0)	0 (0)
スタチン内服既往	7 (21)	4 (33)	0 (0)	0.10	0 (0)	3 (38)
膠原病	2 (6)	1 (8)	1 (10)	1.00	0 (0)	0 (0)
慢性 HCV 感染	2 (6)	0 (0)	1 (10)	0.45	0 (0)	1 (13)
ENMC 診断基準による分類						
壊死性筋症	21 (66)	8 (67)	6 (67)	1.00	1 (33)	6 (75)
非特異的筋炎	9 (28)	3 (25)	2 (22)	1.00	2 (67)	2 (25)
皮膚筋炎	2 (6)	1 (8)	1 (11)	1.00	0 (0)	0 (0)
分類不能	1	0	1	—	0	0
臨床症状						
慢性経過 (>1 年)	5 (15)	2 (17)	2 (20)	1.00	1 (33)	0 (0)
無症候性 CK 高値 (>1 年)	4 (12)	1 (8)	2 (20)	0.57	1 (33)	0 (0)
高度筋力低下 (MRC≤3)	25 (76)	10 (83)	8 (80)	1.00	1 (33)	6 (75)
筋痛	14 (42)	7 (58)	1 (10)	0.03	1 (33)	5 (63)
嚥下障害	8 (24)	5 (42)	1 (10)	0.16	0 (0)	2 (25)
皮疹	5 (15)	3 (25)	1 (10)	0.59	0 (0)	1 (13)
関節痛	2 (6)	0 (0)	1 (10)	0.45	1 (33)	0 (0)
間質性肺炎	1 (3)	0 (0)	1 (10)	0.45	0 (0)	0 (0)
Modified Rankin scale	2.6 ± 1.0	2.6 ± 0.8	2.5 ± 0.8	0.80	1.7 ± 0.6	3.0 ± 1.2
検査所見						
血清 CK (IU/l) *	9767 ± 8131	12094 ± 12040	8361 ± 3459	0.77	11006 ± 10861	7569 ± 2661
血清 CRP (mg/dl) *	2.1 ± 5.1	4.2 ± 7.8	0.1 ± 0.1	0.03	1.2 ± 2.0	1.9 ± 3.2
血沈 (mm/h) *	28.2 ± 25.8	38.1 ± 22.2	15.1 ± 15.1	0.03	14.3 ± 6.4	39.3 ± 45.0
抗核抗体 (≥1:40) 陽性	9 (30)	2 (20)	3 (30)	1.00	1 (33)	3 (43)
陰性	21 (70)	8 (80)	7 (70)	1.00	2 (67)	4 (57)
不明	3	2	0	—	0	1
筋炎特異自己抗体陽性	2 (6)	0 (0)	1 (10)	0.45	1 (33)	0 (0)
観察期間中の死亡者数	9 (21)	9 (75)	0 (0)	<0.001	0 (0)	0 (0)

病理学的所見							
壊死再生線維	無～軽度	1 (3)	1 (8)	0 (0)	1.00	0 (0)	0 (0)
	中等度	8 (25)	3 (25)	2 (22)	1.00	2 (67)	1 (13)
	高度	23 (72)	8 (67)	7 (78)	0.66	1 (33)	7 (88)
	評価不能	1	0	1	—	0	0
炎症細胞浸潤	無～軽度	24 (75)	10 (83)	7 (78)	1.00	1 (33)	6 (75)
	中等度	6 (19)	1 (8)	2 (22)	0.55	2 (67)	1 (13)
	高度	2 (6)	1 (8)	0 (0)	1.00	0 (0)	1 (13)
	評価不能	1	0	1	—	0	0
MHC-class I 発現	陽性	16 (50)	5 (42)	6 (67)	0.39	1 (33)	4 (50)
	陰性	16 (50)	7 (58)	3 (33)	0.39	2 (67)	4 (50)
	評価不能	1	0	1	—	0	0
MHC-class II 発現	陽性	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—	0 (0)	0 (0)
	陰性	32 (100)	12 (100)	9 (100)	—	3 (100)	8 (100)
	評価不能	1	0	1	—	0	0
筋膜上の C5b-9 沈着	陽性	23 (72)	6 (50)	8 (89)	0.16	2 (67)	7 (88)
	陰性	9 (28)	6 (50)	1 (11)	0.16	1 (33)	1 (13)
	評価不能	1	0	1	—	0	0

* 平均値 ± 標準偏差を示す。

** p 値は「悪性腫瘍合併群」と「悪性腫瘍非合併群」との比較。

表5 「悪性腫瘍合併群」および「悪性腫瘍既往群」の臨床像

Pt	発症 年齢 ／性	スタチン 内服既往	他の MSA	ENMC 診 断基準に よる分類	悪性腫瘍		治療前の状態			治療内容		観 察 期 間 (年)	最 終 転 帰 (mRS)	死 亡	
					原 発 臓 器 (病期)	診 断 時 期 (筋炎診断を 基準, 年)	上肢/下 肢筋力 (MRC)	mRS	CK (IU/l)	悪性腫瘍に 対する治療	筋炎に対する 治療				
悪性腫瘍合併群															
1	34/M ^b	－	－	皮膚筋炎	リンパ上皮癌, 甲状 腺癌 (分類不能)	- 0.1	2/3	3	46466	手術, 放射線	CS, MP, IVIG	0.4	3	－	
2	77/F	－	－	非特異的 筋炎	胃癌 (進行期)	- 0.2	4/3	3	5180	手術	CS	1.5	1	－	
3	78/F	－	－	非特異的 筋炎	卵巣癌 (早期)	- 0.1	4/4	2	3831	手術	CS	3.4	2	－	
4	71/M	－	－	壊死性 筋症	胃癌 (進行期)	± 0	3/3	3	18844	化学療法	CS	0.2	6	＋	
5	76/F	アトルバ スタチン	－	壊死性 筋症	胃癌 (進行期)	± 0	4/3	2	5702	緩和治療	CS, MTX	0.4	6	＋	
6	71/F	－	－	壊死性 筋症	肺癌, 胸腺癌 (進行期)	± 0	3/3	3	8456	手術, 放射 線, 化学療法	CS, MP, IVIG	0.5	6	＋	
7	62/F	シンバス タチン	－	壊死性 筋症	卵管癌 (進行期)	± 0	4/3	4	6715	手術, 放射線	CS, MP, IVIG, MTX	2.7	6	＋	
8	56/F	－	－	壊死性 筋症	乳癌 (再発) (進行期)	- 0.1	2/3	3	6515	化学療法, 放 射線	CS	2.5	6	＋	
9	61/F	シンバス タチン	－	壊死性 筋症	腎盂癌, 尿管癌 (進行期)	- 0.7	3/3	3	15970	放射線	CS, IVIG, MTX	0.7	6	＋	
10	60/F	－	－	壊死性 筋症	腎盂癌 (進行期)	+ 0.4	4/4	2	16440	緩和治療	CS, IVCY	0.6	6	＋	
11	67/F	アトルバ スタチン	－	壊死性 筋症	膵癌 (進行期)	+ 0.8	4/5-	1	2630	緩和治療	CS	1	6	＋	
12	67/F	－	－	非特異的 筋炎	肺癌 (進行期)	+ 1.3	3/3	2	8388	化学療法	CS, MP, IVIG, IVCY, TCR	2.7	6	＋	

悪性腫瘍既往群														
13	53/M	—	SRP	壊死性筋症	大腸癌（早期）	- 12	5-/5-	1	4846	手術	CS, IVIG	2.6	1	—
14	55/F	—	—	非特異的筋炎	大腸癌（早期）	- 11	3/4	2	4625	手術	CS, IVIG	3.8	0	—
15	42/M	—	—	非特異的筋炎	悪性リンパ腫（分類不能）	- 7	4/5-	2	23547	化学療法	CS, MP, IVIG, MTX	0.7	5	—

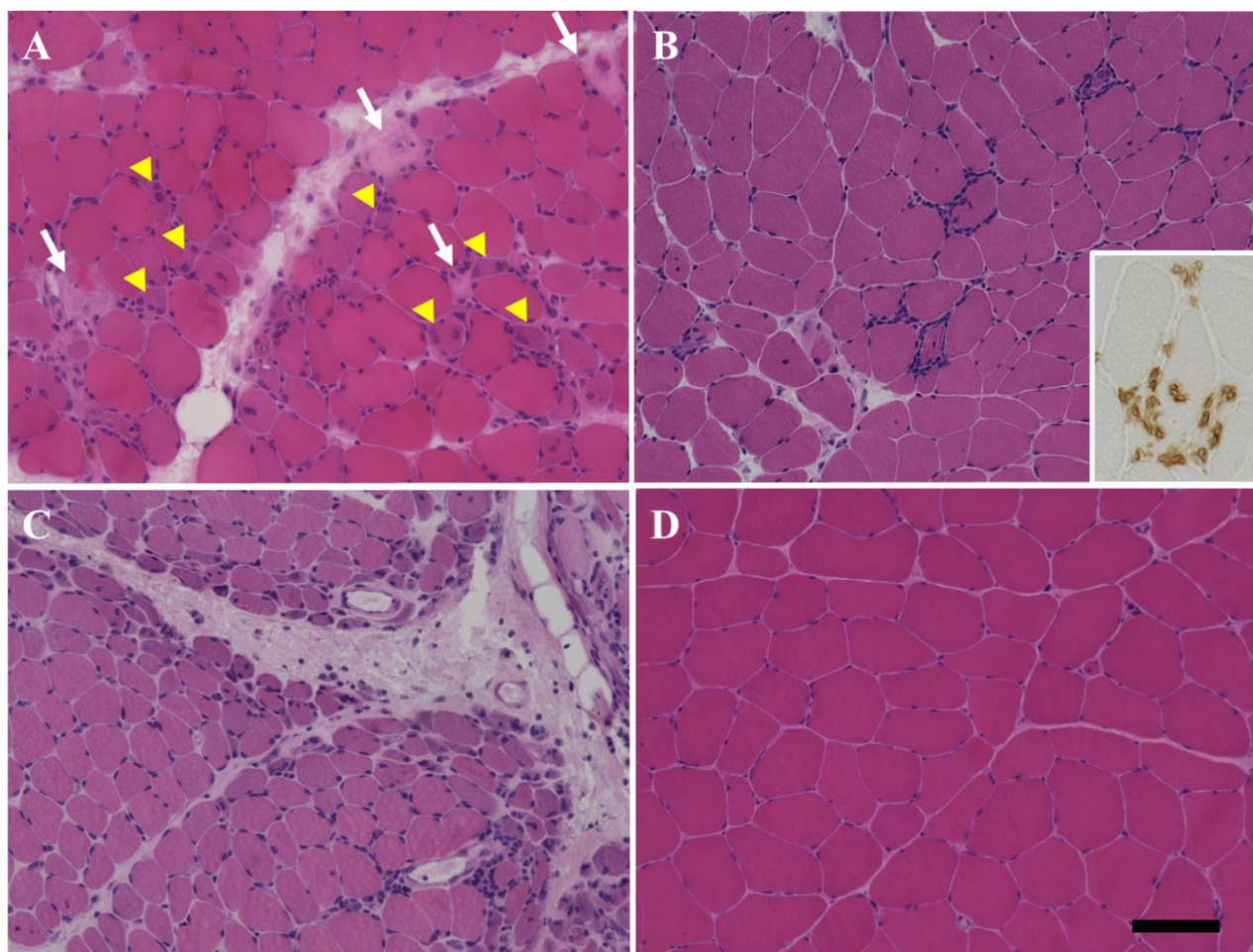
CS: corticosteroid, ENMC: European Neuromuscular Centre, IVCY: intravenous cyclophosphamide, IVIg: intravenous immunoglobulin, MP: methylprednisolone pulse, MRC: Medical Research Council, mRS: modified Rankin scale, MSA: myositis-specific autoantibodies, MTX: methotrexate, TCR: tacrolimus

表6 「悪性腫瘍非合併群」の臨床像

Pt	発症 年齢 ／性	スタチ ン内服 既往	他の MSA	ENMC 診 断基準に よる分類	治療前の状態			筋炎に対する治療		最終受診時の状態			観察 期間 (年)	CK 持続 高値	死亡
					上肢/下 肢筋力 (MRC)	mRS	CK (IU/l)	全期間	最終受診時の 内服	上肢/下 肢筋力 (MRC)	mRS	CK (IU/l)			
1	58/F	－	－	壊死性 筋症	3/3	3	5152	CS, IVIG, MTX	PSL 10 mg/d MTX 4 mg/w	4/5	1	198	3.1	－	－
2	64/M	－	－	壊死性 筋症	4/3	2	6112	CS, MP, IVIG AZA	PSL 10 mg/d	5/5	2	71	3.4	－	－
3	30/F	－	－	非特異的 筋炎	4/5	2	7432	CS, MP	PSL 1 mg/d	5/5	1	157	4	－	－
4	62/F	－	－	皮膚筋炎	4/4	3	15870	CS, IVCY, MTX	PSL 6 mg/d	5/4	1	110	5.9	－	－
5	42/F	－	SRP	壊死性 筋症	5/3	3	4532	CS, MP, MTX	MTX 2 mg/w	5/4	2	126	10.7	－	－
6	69/F	－	－	非特異的 筋炎	3/4	4	9269	CS MTX→AZA	PSL 5 mg/d AZA 50 mg/d	不明	3	648	3.8	＋	－
7	47/M	－	－	壊死性 筋症	4/4	3	5651	CS, MP, MTX	PSL 10 mg/d MTX 16 mg/w	3/3	4	297	10.7	＋	－
8	39/F	－	－	評価不能	4/3	2	7960	CS, MP, IVIG AZA	PSL 10 mg/d	5/5	1	4004	3.7	＋	－
9	43/M	－	－	壊死性 筋症	5-/5-	1	10743	CS, MP, IVIG MTX→TCR	PSL 15 mg/d	5/5	0	2908	5.1	＋	－
10	31/F	－	－	壊死性 筋症	4/4	2	10889	CS, MP, IVIG TCR→MTX	PSL 20 mg/d MTX 6 mg/w	5/5	0	1701	6.5	＋	－

AZA: azathioprine, CS: corticosteroid, ENMC: European Neuromuscular Centre, IVCY: intravenous cyclophosphamide, IVIg: intravenous immunoglobulin, MP: methylprednisolone pulse, MRC: Medical Research Council, mRS: modified Rankin scale, MSA: myositis-specific autoantibodies, MTX: methotrexate, PSL: prednisolone, TCR: tacrolimus

図1 各種筋炎の筋病理所見（H&E 染色）

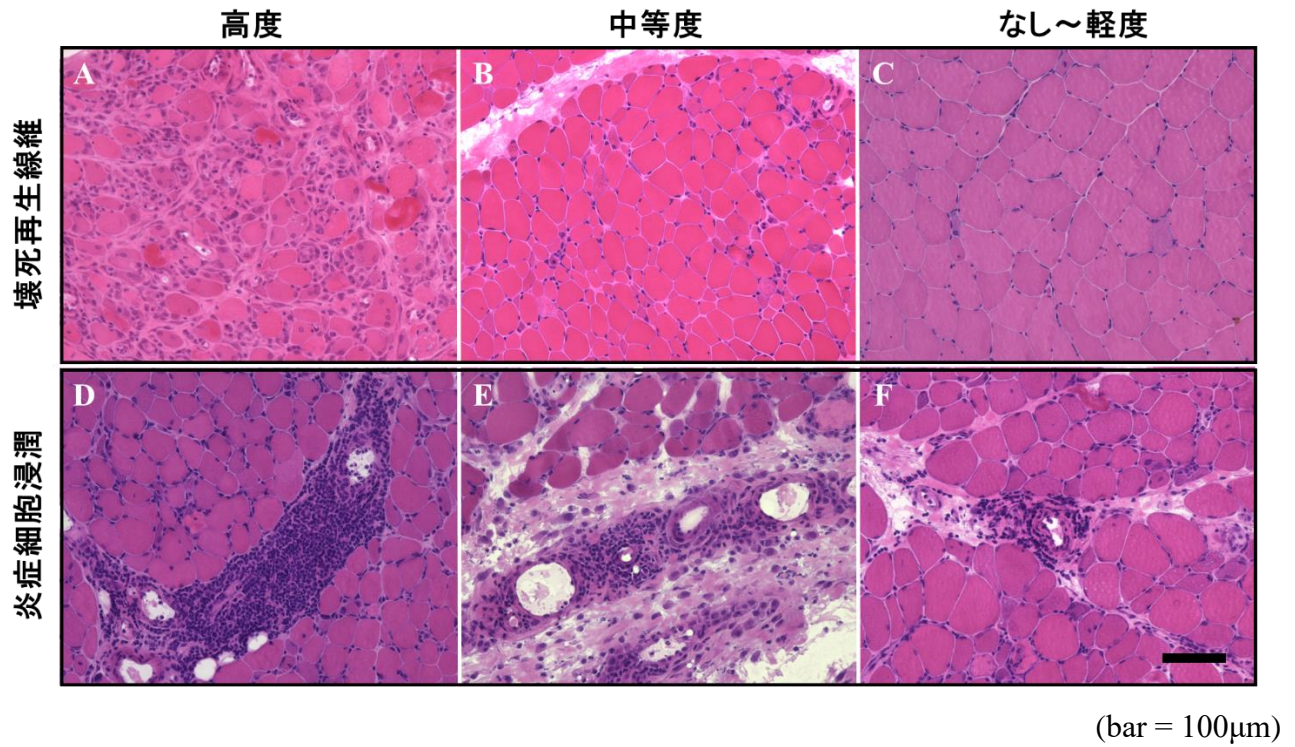


(bar = 100μm)

A. 壊死性筋症（抗 HMGCR 抗体陽性例）：壊死線維（arrows）および再生線維（arrow heads）を豊富に認める一方で、筋内膜や筋周膜および血管周囲への炎症細胞浸潤は乏しい。B. 多発筋炎：筋内鞘に炎症細胞浸潤を認め、CD8 陽性リンパ球が非壊死筋線維を取り囲み侵入する像を認める（inset: 抗 CD8 染色）。C. 皮膚筋炎（抗 TIF1- γ 抗体陽性例）：筋束周辺部萎縮（perifascicular atrophy）を認める。D. 非特異的筋炎：筋線維の大小不同を認めるが、壊死再生線維はほとんど認めない。

図2 筋病理所見の判定基準

(1) 壊死再生線維および炎症細胞浸潤の有無の半定量的評価



(2) 免疫組織化学染色の判定

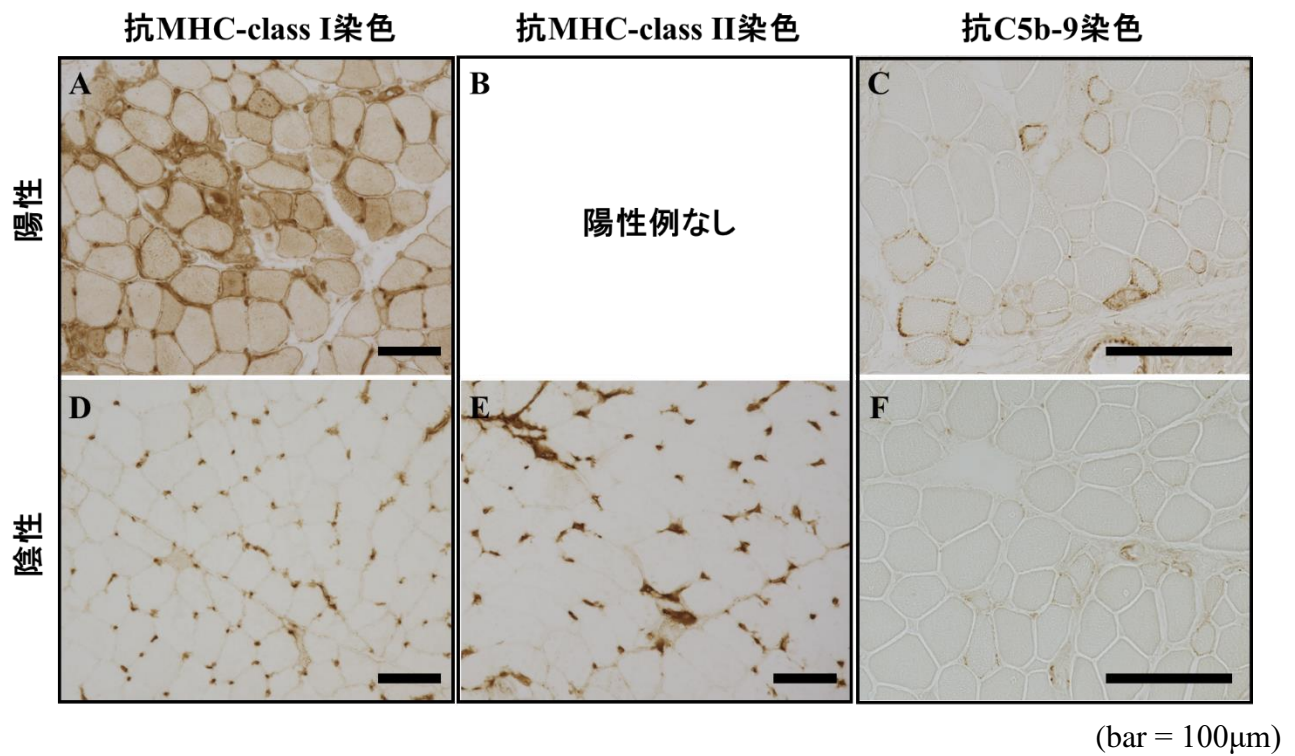
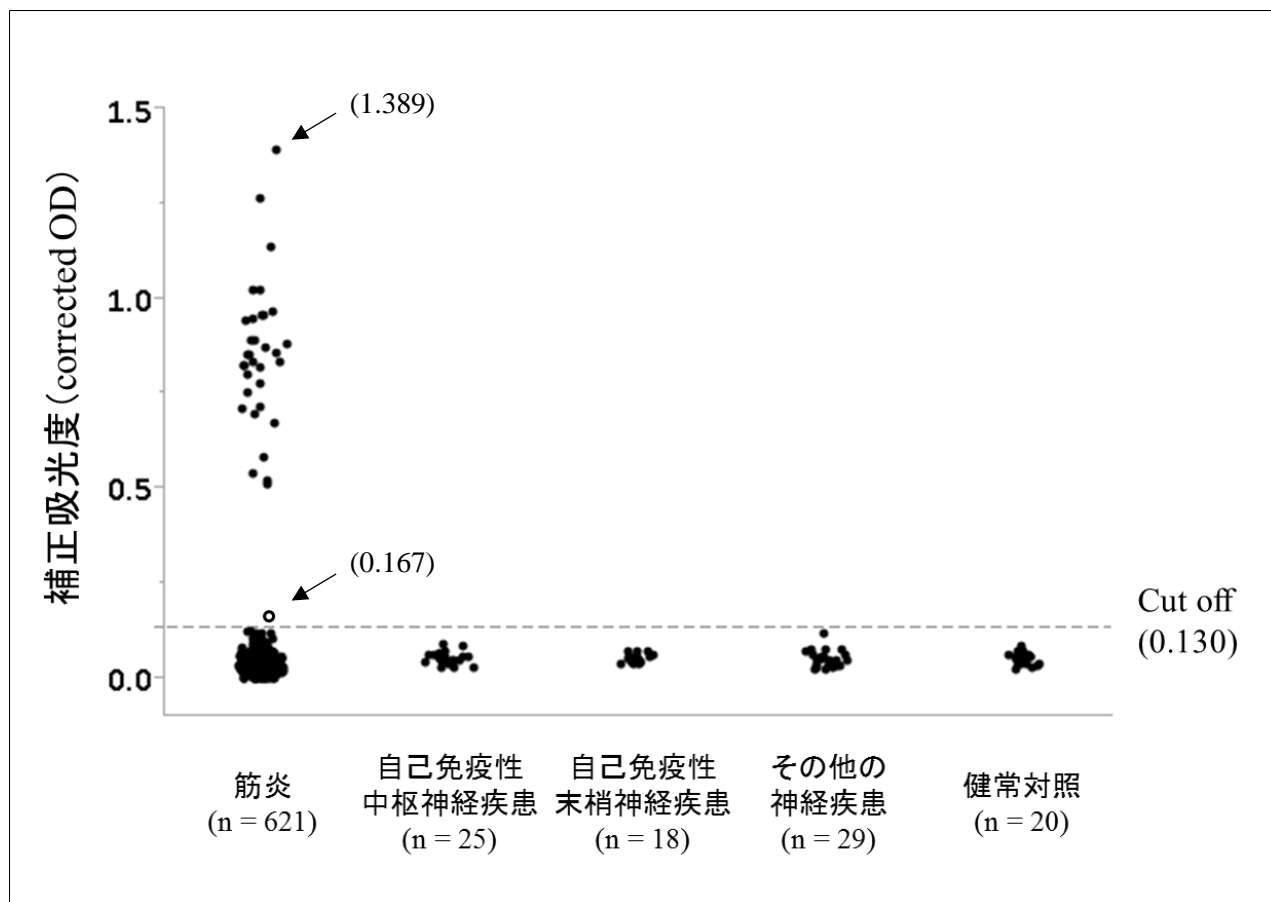
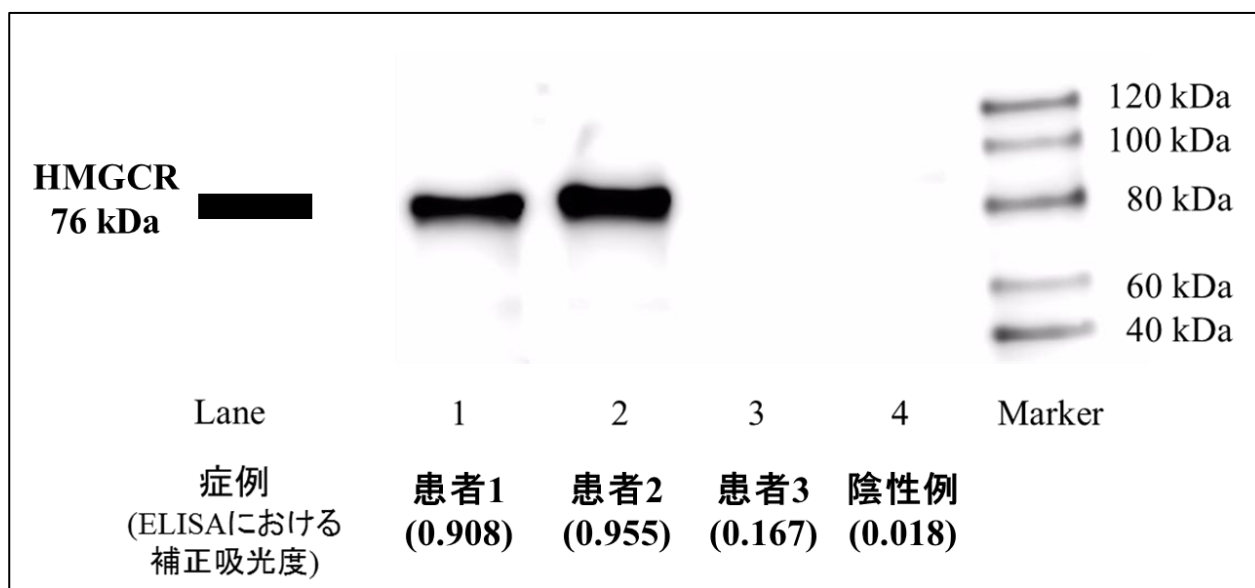


図3 ELISA 結果



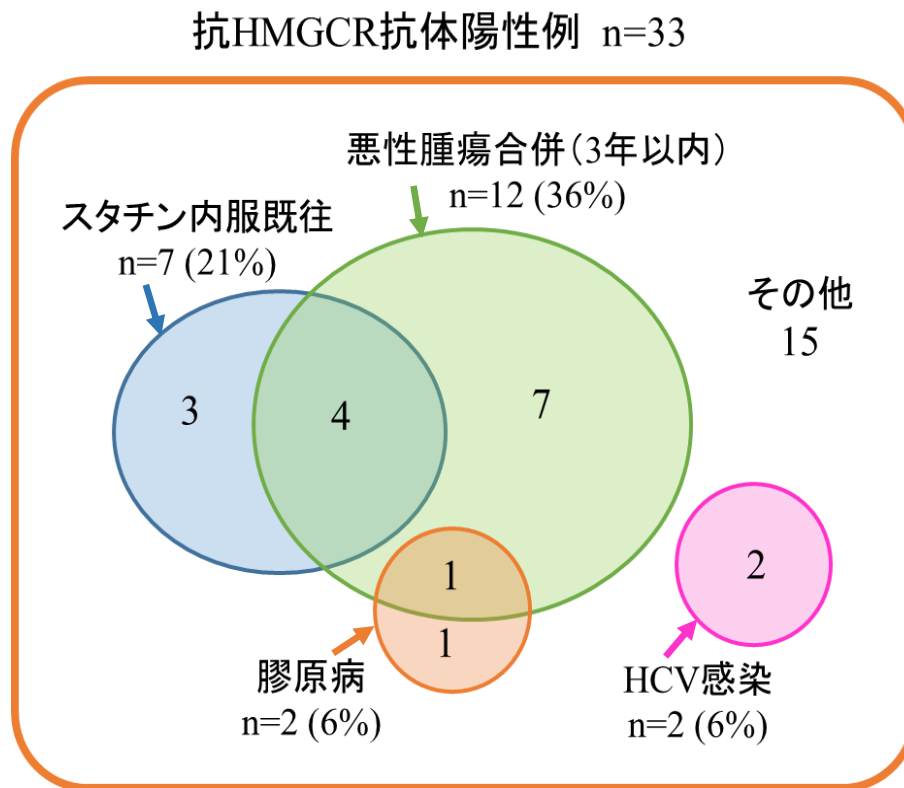
筋炎 621 例、疾患対照 72 例、健常対照 20 例の補正 OD 値を示す。筋炎 621 例中、34 例が健常対照の平均+5SD に設定した Cut-off を上回った（補正 OD 値： 0.834 ± 0.222 [平均 \pm SD]、範囲：0.167～1.389）。疾患対照および健常対照では Cut-off を上回る症例は認めなかった。Cut-off を上回った 34 例について、○印で示す症例（補正 OD 値：0.167）を除く 33 例では補正 OD 値 0.5 以上であり、疾患対照および健常対照と顕著な反応性の差を示した。

図 4 Western blot 結果



筋炎症例のうち、ELISA で陽性と判定された 3 例（患者 1～3）、および陰性であった 1 例（陰性例）の Western blot 結果を示す。患者 1、患者 2 では 76kDa 付近に明瞭なバンドを認めるが、患者 3 および陰性例では同部位にバンドは認めない。

図 5 関連病態の内訳



抗 HMGCR 抗体陽性 33 例の関連病態として、悪性腫瘍合併例（12 例、36%）はスタチン内服既往例（7 例、21%）よりも多かった。4 例は悪性腫瘍合併とスタチン内服既往、1 例は悪性腫瘍合併と膠原病を重複して認めた。15 例では、悪性腫瘍合併、スタチン内服既往、膠原病、HCV 感染のいずれも認めなかった。

図6 抗HMGCR抗体陽性筋症33例の観察期間中における筋炎と悪性腫瘍との時間的相関、およびスタチン内服既往の有無

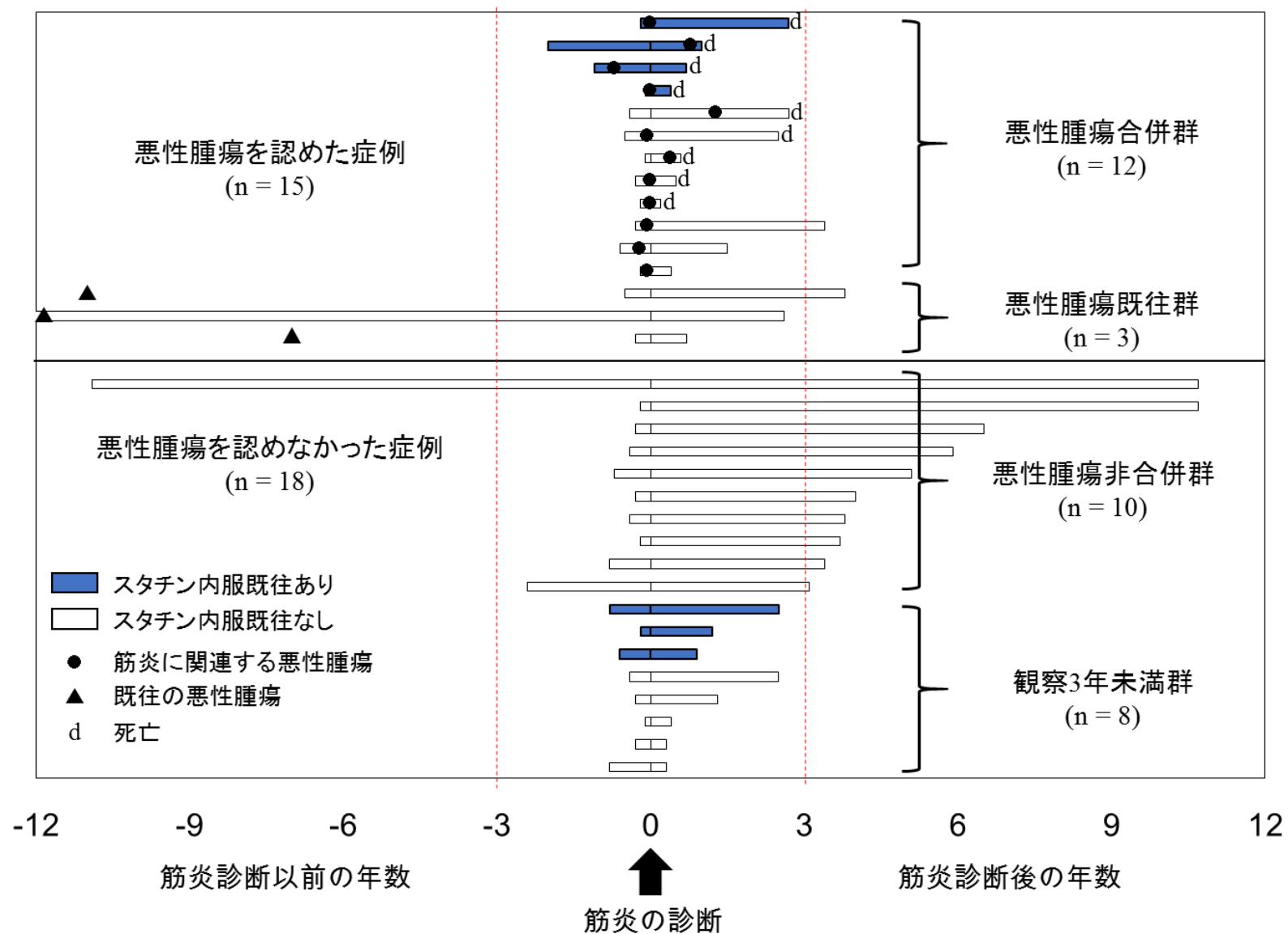
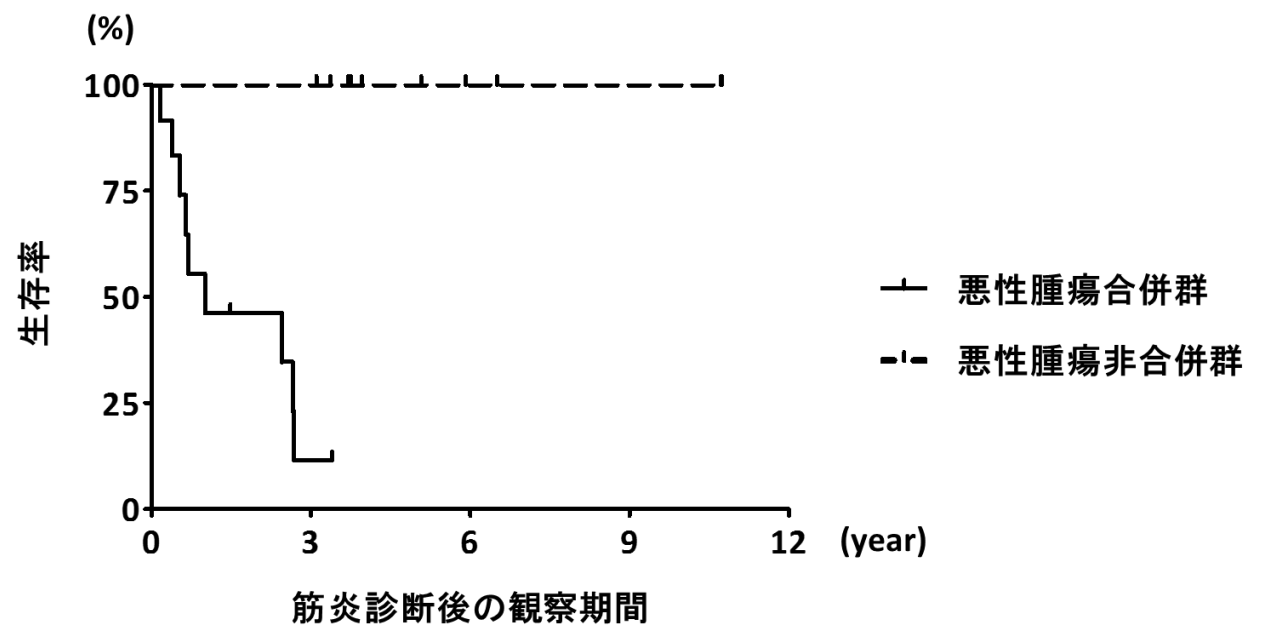


図 7 Kaplan-Meier 曲線



悪性腫瘍合併群 12 例および悪性腫瘍非合併群 10 例の筋炎診断後の生存率について示す（死亡もしくはフォロー脱落時点で観察打ち切り）。悪性腫瘍合併群では非合併群よりも有意に生命予後不良であった（Log-rank test: $p < 0.0001$ ）。