

令和 7 年 5 月 30 日現在

機関番号：32692

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2022～2024

課題番号：22K07506

研究課題名（和文）筋炎特異抗体“陰性”筋炎の臨床・分子病理像解析と合併背景免疫の病態への関与の検討

研究課題名（英文）Analysis of the clinical and molecular pathology of myositis-specific antibody-negative myositis and their background immunity

研究代表者

清水 潤（Shimizu, Jun）

東京工科大学・医療保健学部・教授

研究者番号：40260492

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000 円

研究成果の概要（和文）：筋炎特異抗体“陰性”筋炎の代表である強皮症による筋障害の臨床病理像を炎症群と非炎症群に分け検討した。非炎症群の病態に先行報告で微小循環障害が推測されている。臨床像では、筋力低下の程度、筋電図異常の頻度に両群に差はなかったが、非炎症群で筋力低下の自覚は乏しく、血清CK低値で、筋MRI異常は乏しかった。筋炎分類基準合致度は非炎症群 23%、炎症群89%であった。組織像では、非炎症群でも、筋炎に特徴的な筋線維上のMHC発現を炎症群と同等に高頻度に認めた。本研究で非炎症群と炎症群の臨床病理像の特徴を明らかにしたことで、異なる病態機序が混在する強皮症筋炎患者の診断と治療において有用な知見が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

強皮症は、皮膚線維化、強皮症特異抗体出現、皮膚虚血変化を特徴とする。強皮症患者の中に倦怠感、筋痛、筋力低下などの筋症状を主訴とする患者がいるが、筋炎の合併（炎症群）なのが微小循環障害を背景とする強皮症の骨格筋障害（非炎症群）であるか不明な例が多い。炎症群はステロイド治療がされるが非炎症群はステロイド治療で腎障害出現のリスクがある。本研究では、筋症状を有する強皮症患者の中で非炎症群の臨床病理像の特徴を明らかにした。患者の治療選択の判断の上で社会的意義がある。また、微小循環障害による筋障害という、炎症と異なる新たな筋障害機序の臨床病理像を明らかにした点で学術的意義がある。

研究成果の概要（英文）：Myopathy associated with systemic scleroderma (SSc-AM) is a common subtype of myositis-specific antibody-negative myositis. SSc-AM has been divided into two groups: inflammatory (SSc-IM) and non-inflammatory (SSc-NIM), with microcirculatory disturbances thought to underlie the pathology of the SSc-NIM. Biopsies from 40 patients meeting ACR/EULAR criteria for SSc with muscle symptoms were divided into two groups (SSc-NIM, 22; SSc-IM, 18). We compared the clinical features of patients with SSc-NIM and SSc-IM with 104 patients with inflammatory myopathies not associated with SSc (non-SSc-IM). Compared to non-SSc-IM, SSc-NIM had less subjective muscle weakness, more elevated CK without symptoms, milder proximal muscle damage in the upper extremities, and lower serum CK levels. Patients meeting ACR/EULAR criteria for myositis were 22% in SSc-NIM and 89% in SSc-IM. We have shown that the clinical features of patients with SSc-NIM significantly differ from those of usual myositis.

研究分野：筋炎、筋病理、免疫性疾患

キーワード：全身性強皮症 筋炎特異抗体陰性 筋炎 筋病理像 臨床像

1. 研究開始当初の背景

筋炎の約 7 割では筋炎特異抗体が出現し、出現自己抗体の種類により特徴的な臨床像、組織像を取ることが明らかになった。一方、残り 3 割の“筋炎特異抗体陰性の筋炎”では筋炎関連抗体が出現し、膠原病合併筋炎が代表である。膠原病合併筋炎では、通常、複数の自己抗体が出現するが、膠原病合併筋炎の免疫組織変化プロファイルは検討されていない。複数抗体存在の病態への関与は不明である。

2. 研究の目的

本研究は、筋炎の中の“筋炎特異抗体陰性の筋炎”をターゲットとし、(1)複数の免疫背景が存在する場合の臨床病理像が変化するか否か？の疑問に答え、(2)筋炎特異抗体陰性の筋炎”である膠原病合併筋炎の臨床病理像の特徴と免疫組織変化プロファイルを明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 検討I：複数の免疫背景が存在する場合の臨床病理像が変化するか否か？

免疫介在性壊死性ミオパチー (Immune mediated necrotizing myopathy:IMNM) 連続 41 例 (抗 SRP 抗体陽性 21 例、抗 HMGCR 抗体陽性 20 例、平均年齢 62 歳) を対象とした。臨床チャートを後方視的に確認し、合併膠原病疾患、臨床所見、臨床検査データを確認した。合併自己抗体の有無は、診療データおよび保存血清を用いコマーシャルキット [EUROLINE test kit ; 筋炎セット、抗核抗体セット] で評価した。病理組織検討ではルーチン組織化学染色と免疫染色を行い、所見を半定量的に評価した。免疫染色の一次抗体としては、抗 Myxovirus resistance protein 1 (MxA) (Abcam, 1:200) 抗 HLA-ABC (抗 MHC-classI) 抗体 (Dako, 1:100)、抗 HLA-DR 抗体 (抗 MHC-classII) 抗体 (Dako, 1:100) を用いた。合併自己抗体の有無が筋病理像に影響を与えているかを評価した。統計解析には Fisher's exact test を用いた。

(2) 検討II：“筋炎特異抗体陰性の筋炎”である膠原病合併筋炎の臨床病理像の特徴と免疫組織変化プロファイルを明らかにする - 強皮症に伴う筋障害の臨床病理像を明らかにする -

方法の選択にあたり考察

検討Iの結果より、“筋炎特異抗体陰性筋炎”の検討を進める上で、筋炎特異抗体や膠原病などの背景免疫疾患の影響がない状態での評価が必須であることがわかった。“筋炎特異抗体陰性筋炎”の代表は膠原病合併筋炎であるが、膠原病合併筋炎のうち強皮症合併筋炎は頻度の高い亜型である。そこで、検討IIのターゲットとして「強皮症に伴う筋炎」を検討した。

全身性強皮症の筋障害の特徴

強皮症特異抗体出現に代表される免疫機序、虚血性変化、線維化を特徴とし、他の膠原病と同様、皮膚、肺、心臓など臓器障害に加え、骨格筋も障害する。近年、全身性強皮症 (SSc) の筋障害症例 (SSc-AM) は炎症と壊死・再生の乏しい群 (非炎症群/線維化群) と炎症群の 2 群に分類され、非炎症群では電子顕微鏡観察で小血管の基底膜変化が存在し SSc の臓器障害としての虚血が病態機序であることが知られるようになった。さらに炎症群 (SSc-inflammatory myopathy: SSc-IM) の場合はステロイド治療が有効だが、非炎症群 (SSc-non-inflammatory myopathy: SSc-NIM) はステロイド治療をすることで腎障害出現のリスクもあるため、現時点で両群の鑑別は SSc-AM の臨床、治療上の課題になっている。このような背景より、全身性強皮症の筋障害症例 (SSc-AM) の臨床病理像を検討することにした。

筋生検をおこなった SSc-AM 連続症例 40 例を検討

ACR/EULAR SSc (2013) 強皮症診断基準に合致し、2001 年から 2023 年までに筋障害評価のために筋生検をおこなった 40 例 (女性 78%、生検時平均年齢 56.1±14.6 歳) について、先行報告に基づきヨーロッパ神経筋センター筋炎分類と炎症像、壊死・再生線維の頻度に基づき、SSc-NIM 群 22 例と SSc-IM 群 18 の 2 群に分類、両群の臨床像を 104 例の SSc 非合併の筋炎連続症例 (non-SSc-IM) と比較検討した。

4. 研究成果

(1) 検討I：複数の免疫背景が存在する場合の臨床病理像が変化するか否か？

SRP-myopathy で HMGCR-myopathy より高頻度で合併自己抗体が存在

IMNM (SRP-, HMGCR-myopathy) では SRP-myopathy の 71% (15/21)、HMGCR-myopathy の 30% (6/20) の症例でシェーグレン症候群、関節リウマチ、Overlap 症候群に認める各種の合併自己抗体が存在し、SRP-myopathy において HMGCR-myopathy より高頻度に合併自己抗体が存在した。($P=0.0126$)

合併自己抗体陽性では陰性例に比較し病理炎症所見が増強している

IMNM (SRP-myopathy 21 例, HMGCR-myopathy 20 例) 全体として, 合併自己抗体陽性 21 例と陰性 20 例で筋病理像を比較すると, 合併抗体陽性例で非壊死筋線維細胞膜上の HLA-ABC の発現亢進の程度 ($P=0.0086$), 筋内鞘血管の MxA 陽性頻度 ($P=0.0088$) が亢進していた。

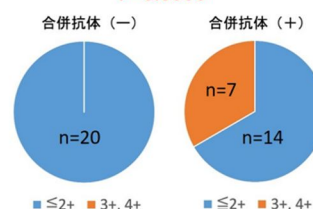
成果の位置づけとインパクト, 今後の展望

筋炎では, 個人の素因により複数の免疫背景が存在する場合が多い。本検討では IMNM の筋病理評価を指標として用いることで, 筋炎特異抗体と膠原病合併抗体が同時出現するときに自己免疫性の筋障害が増強することを示した。

本検討の結果 1) 筋炎の病勢評価に基づき治療選択をする上で合併自己抗体が存在する場合, 治療を強化するなど個人ごとのオーダーメイドの治療の根拠になることが明らかになった。2) “筋炎特異抗体陰性筋炎”の検討を進める上で, 筋炎特異抗体や膠原病などの背景免疫疾患の影響を考慮しないと, 適切な評価ができないことが明らかになった。

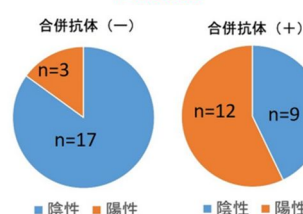
HLA-ABCの広がり

$P=0.0086$



MxA Capillaryの染色性

$P=0.0088$



(2) 検討II: “筋炎特異抗体陰性の筋炎”である膠原病合併筋炎の臨床病理像の特徴と免疫組織変化プロファイルを明らかにする - 強皮症に伴う筋障害の臨床病理像を明らかにする -

SSc-NIM (非炎症群) と SSc-IM (炎症群) の筋障害の比較 (表 1)

SSc-NIM は SSc-AM の 55%, dcSSc が 82%, 筋力低下を伴う例が 81%。SSc-NIM で SSc-IM と比較しトポイソメラーゼ抗体の頻度が高く ($P=0.0106$), 非レイノー症状出現から筋症状出現までの期間 (中央値) が長かった ($P=0.0213$)。両群で筋力低下の存在や程度, 安静時放電を伴う針筋電図異常の頻度には差がなかったが, SSc-IM で筋力低下の自覚 ($P=0.0313$), 血清 CK 値 (中央値) ($P=0.00701$), 骨格筋 MRI の信号異常 ($P=0.047$) は高頻度であった。2017 年 EULAR/ACR の筋炎分類合致度 (probable 以上) は, SSc-NIM (23%) で SSc-IM (89%) に比較して有意に乏しかった。また, SSc の合併症 (間質性肺炎, 心臓合併症, 腎障害, 逆流性食道炎) の頻度, フォロー最終時の生存率と独歩可能割合には両群に差がなかった。

組織学的検討では, SSc-NIM の筋周膜の厚さ (中央値) は正常コントロール ($n=12$) より厚かったが ($P<0.00001$), SSc-IM より薄かった ($P=0.00317$)。免疫組織学的検討では SSc-NIM での MHC-I 発現は 21/22 (95%), MHC-II の発現 11/20 (50%) に認めたが, 発現の広がりには SSc-IM に較べ乏しかった。

104 例の非 SSc 筋炎群と比較した SSc-AM の臨床像の特徴 (表 2)

104 例の非 SSc 筋炎 (non-SSc-IM) 群との比較では, SSc-NIM 群の特徴は, 筋力低下の自覚が乏しい ($p<0.00001$) 自覚症状なく CK 上昇例が多い ($P=0.000883$), 上肢 ($P=0.00788$) 下肢 ($P=0.0249$) 近位筋の筋力正常が多い, 上肢近位筋の筋力低下の程度が軽い ($P=0.0085$), 血清 CK 値が低い ($P=0.00215$), 未治療 (安静) で CK 正常化 ($P=0.0114$) であった。一方, SSc-IM は non-SSc-IM と比較し上肢遠位筋, 下肢近位筋の正常例が SSc-IM で高頻度である以外の差はなく, 筋炎分類基準 EULAR/ACR (2017) の合致度の程度にも差はなかった。

成果の位置づけとインパクト, 今後の展望

全身性強皮症 (SSc) に伴う筋障害 (SSc-AM) は筋炎特異抗体陰性筋炎の中の頻度の高い亜型である。近年, SSc-AM は炎症群 (SSc-IM) と非炎症群 (SSc-NIM) の 2 群に分かれ, 非炎症群の背景病態に微小循環障害が推測されている。本検討では, SSc-NIM での臨床像は, 通常の筋炎とは大きく異なることを明らかにした。

強皮症の中に倦怠感, 筋痛, 筋力低下などの筋症状を主訴とする患者がいるが, 臨床像は多彩であり, 筋炎の合併 (炎症群) なのか微小循環障害を背景とする強皮症の骨格筋障害 (非炎症群) であるか不明な例が多い。炎症群はステロイド治療が行われるが非炎症群はステロイド治療で腎障害出現のリスクがある。本検討では, 筋症状を有する強皮症患者の中で非炎症群の臨床病理像の特徴を明らかにしたことで, 患者の治療選択の判断の上で社会的意義がある。また, 微小循環障害による筋障害という, 炎症と異なる新たな筋障害機序の臨床病理像を明らかにした点で学術的意義がある。

表1. SSc-NIM(非炎症群)とSSc-IM(炎症群)の筋障害の比較

	非炎症群 (SSc-NIM) (n=22)	炎症群 (SSc-IM) (n=18)	P値 (非炎症vs.炎症)
性別(女:男)	17:5(女性 77%)	14:4(女性 78%)	n.s.
年齢 ^a	59.1±14.1	52.4±14.8	
dcSSc:lcSSc	18:4(dc 82%)	10:8(dc 56%)	n.s.
SSc特異3抗体			
SSc特異3抗体陽性 ^a	15/22 (68%)	3/17 (18%)	<i>P=0.00312</i>
抗セントロメア抗体	6/22 (27%)	1/18 (6%)	n.s.
抗Scl70/トポイソメラーゼI抗体	10/22 (45%)	1/18 (6%)	<i>P = 0.0106</i>
抗RNAポリメラーゼIII抗体	2/19 (11%)	1/17 (6%)	n.s.
SSc関連抗体			
抗U1-RNP抗体	3/22 (14%)	4/18 (22%)	n.s.
抗Ku抗体	0/14 (0%)	1/10 (10%)	n.s.
抗RuvBL1/2抗体	1/14 (7%)	1/10 (10%)	n.s.
抗U3-RNP抗体	1/14 (7%)	1/10 (10%)	n.s.
抗PM-Scl抗体	0/17 (0%)	0/14 (0%)	n.s.
筋炎関連抗体			
抗SS-A抗体	8/22 (36%)	7/18 (39%)	n.s.
抗SS-B抗体	2/22 (9%)	3/18 (17%)	n.s.
抗ミトコンドリアM2抗体	1/21 (5%)	2/13 (15%)	n.s.
発症			
非レイノー症状出現から筋症状出現まで(日:median)	562.5	46.0	<i>P = 0.0313</i>
非レイノー症状出現から生検日まで(日:median)	770.5	250.0	n.s.
初発筋症状出現から生検日まで(日:median)	151.0	234.0	n.s.
自覚筋症状 ^b			
筋力低下の自覚	10/22 (45%)	15/18 (83%)	<i>P = 0.0217</i>
筋痛	10/22 (45%)	7/18 (39%)	n.s.
倦怠感	7/22 (32%)	3/18 (17%)	n.s.
自覚症状なくCK上昇のみ	6/22 (27%)	2/18 (11%)	n.s.
首下がり	2/22 (9%)	0/18 (0%)	n.s.
他覚筋症状・筋力			
四肢筋力低下	17/21 (81%)	17/18 (94%)	n.s.
近位MMT5	7/22 (32%)	2/18 (11%)	n.s.
4以下	10/22 (45%)	12/18 (67%)	n.s.
遠位MMT5	14/22 (64%)	7/18 (39%)	n.s.
4以下	3/22 (14%)	5/18 (28%)	n.s.
近位MMT5	6/22 (27%)	5/18 (28%)	n.s.
5~4	15/22 (68%)	10/18 (56%)	n.s.
4以下	13/22 (59%)	10/18 (56%)	n.s.
遠位MMT5	18/21 (86%)	15/18 (83%)	n.s.
5~4	3/21 (14%)	3/18 (17%)	n.s.
4以下	1/21 (5%)	2/18 (11%)	n.s.
検査所見			
血清CK上昇(U/L)	411.0	831.5	<i>P = 0.00701</i>
針筋電図異常	17/21 (81%)	18/18 (100%)	n.s.
骨格筋MRI 四肢	10/15 (67%)	12/12 (100%)	<i>P = 0.047</i>
予後			
生存	15/22 (68%)	12/18 (67%)	n.s.
生存例のADL:独歩可能	14/22 (64%)	11/18 (66%)	n.s.
生検日から最終フォロー日まで(日:median)	1186.5	1566.5	n.s.
筋炎分類基準			
2017 EULAR/ACR probable以上	5/22 (23%)	16/18 (89%)	<i>P = 0.0000335</i>

a. mean±SD

CK=creatinase; ADL=activities of daily living; n.s.=not significant.

表2 . 104例の非SSc筋炎と比較したSSc-AMの臨床像の特徴

	非炎症群 (SSc-NIM) (n=22)	炎症群 (SSc-IM) (n=18)	非 SSc筋炎群 (n=104)	P値 非炎症群 vs 非SSc筋炎群	P値 SSc炎症群 vs 非SSc筋炎群
自覚筋症状					
筋力低下の自覚	10/22 (45%)	15/18 (83%)	94/104 (90%)	<i>P</i> <0.00001	n.s.
筋痛	10/22 (45%)	7/18 (39%)	47/104 (45%)	n.s.	n.s.
倦怠感	7/22 (32%)	3/18 (17%)	33/104 (32%)	n.s.	n.s.
自覚症状なくCK上昇のみ	6/22 (27%)	2/18 (11%)	3/104 (3%)	<i>P</i> =0.000883	n.s.
首下がり	2/22 (9%)	0/18 (0%)	5/104 (5%)	n.s.	n.s.
筋力					
四肢筋力低下	17/21 (81%)	17/18 (94%)	103/104 (99%)	<i>P</i> =0.00274	n.s.
上肢 近位MMT5	7/22 (32%)	2/18 (11%)	9/104 (9%)	<i>P</i> =0.00788	n.s.
4以下	10/22 (45%)	12/18 (67%)	79/104 (76%)	<i>P</i> =0.0085	n.s.
遠位MMT5	14/22 (64%)	7/18 (39%)	71/104 (68%)	n.s.	<i>P</i> =0.0308
4以下	3/22 (14%)	5/18 (28%)	20/104 (19%)	n.s.	n.s.
下肢 近位MMT5	6/22 (27%)	5/18 (28%)	9/104 (9%)	<i>P</i> =0.0249	<i>P</i> =0.034
4以下	13/22 (59%)	10/18 (56%)	80/104 (77%)	n.s.	n.s.
遠位MMT5	18/21 (86%)	15/18 (83%)	80/104 (77%)	n.s.	n.s.
4以下	1/21 (5%)	2/18 (11%)	15/104 (14%)	n.s.	n.s.
検査所見					
血清CK上昇 (U/L)	411.0	831.5	812.5	<i>P</i> =0.00215	n.s.
未治療でCKが正常化	6/22 (27%)	2/18 (11%)	7/103 (7%)	<i>P</i> =0.0114	n.s.
針筋電図異常	17/21 (81%)	18/18 (100%)	92/99 (93%)	n.s.	n.s.
骨格筋MRI 四肢	10/15 (67%)	12/12 (100%)	78/98 (80%)	n.s.	n.s.
筋炎分類基準 2017 EULAR/ACR probable以上	5/22 (23%)	16/18 (89%)	99/104 (95%)	<i>P</i> <0.00001	n.s.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 北村明日香，清水潤，久保田暁，前田明子，住田隼一，伏田奈津美，松下貴史，浅野善英，戸田達史
2. 発表標題 全身性強皮症の筋病理所見の特徴と出現自己抗体
3. 学会等名 第64回日本神経病理学会総会学術研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 北村明日香，清水潤，久保田暁，小巻奨吾，前田明子，住田隼一，伏田奈津美，松下貴史，浅野善英，戸田達史
2. 発表標題 全身性強皮症における筋障害の臨床的位置付けに関する観察検討
3. 学会等名 第9回日本筋学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 北村明日香，清水潤，前田明子。久保田暁，戸田 達史
2. 発表標題 合併抗体存在時に特異的筋病理像が影響を受けるか？
3. 学会等名 第64回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 北村明日香，清水潤，前田明子。久保田暁，戸田 達史
2. 発表標題 筋炎における筋内鞘血管MxA(myxovirus resistance protein A)の染色性の意義に関する検討
3. 学会等名 第34回日本神経免疫学会学術集会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	久保田 暁	東京大学・医学部附属病院・講師	
	(Kubota Akatsuki)		
	(30771589)	(12601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------