

論 文 要 旨

**Inclusion body myositis coexisting with
Hypertrophic Cardiomyopathy: An autopsy study****肥大型心筋症を合併した封入体筋炎の
剖検例**

稲 森 由 恵

【序論および目的】

封入体筋炎は緩徐進行性の四肢筋力低下を呈し、筋病理学的に rimmed vacuole とアミロイド関連蛋白の集積を特徴とする原因不明の炎症性筋疾患で、有効な治療法は確立されていない。一般に孤発性であるが、家族歴を有する報告もあり、遺伝的な背景も考慮されている。一方、肥大型心筋症は原発性の心室肥大をきたす疾患で常染色体優性の家族歴を有するものが多い。今回、肥大型心筋症を合併した封入体筋炎剖検例において、病変の広がりや骨格筋病変の経時的変化、遺伝学的背景を明らかにするために以下の研究を行った。

【材料および方法】

症例は HTLV-1 キャリアの 69 歳男性で、緩徐進行性の四肢筋力低下を認め、筋生検にて封入体筋炎と診断された。姉に同様の骨格筋症状を認めた（詳細は不明）。免疫療法を施行されたが効果なく、診断から数年で寝たきりとなった。診断から 5 年後、突然死し、剖検にて肥大型心筋症による不整脈が原因と考えられた。

本例の生検骨格筋（左上腕二頭筋）および剖検骨格筋（左上腕二頭筋、大腿四頭筋、腹直筋、横隔膜、両側腸腰筋）、剖検心筋、剖検脳について、免疫組織学的検討を含めた病理学的検討を行った。左上腕二頭筋において、骨格筋病理の経時的変化について検討した。

また、本邦における家族性肥大型心筋症の原因遺伝子として頻度が高い cardiac myosin binding protein C (*MYBPC3*), β -myosin heavy chain (*MYH7*), cardiac troponin T (*TNNT2*) について direct sequencing を行った。

本研究は、鹿児島大学医学部研究倫理委員会の承認を得て行われた。

【結 果】

生検骨格筋は縁取り空胞を伴う炎症性ミオパチーの所見を示し、CD8 陽性リンパ球の非壊死線維への浸潤、筋膜上のびまん性 MHC-class I 抗原発現、p62、TDP43 の空胞内および細胞質内への集積を認め、pathologically defined inclusion body myositis の診断基準を満たした。横隔膜を含めた全ての剖検骨格筋で縁取り空胞を伴う炎症性ミオパチーの所見を認めたが、炎症の程度や縁取り空胞、p62、TDP43 陽性沈着物の出現頻度、肥大線維や萎縮線維の程度は筋毎に異なっており、腸腰筋においては明らかな左右差を認めた。生検骨格筋と剖検骨格筋の比較では、剖検筋では縁取り空胞の出現頻度や p62、TDP43 陽性

沈着物の出現頻度は増加し、炎症細胞浸潤は減少していた。剖検脳は肉眼的に明らかな萎縮は認めず、神経原線維変化は Braak stage II であった。剖検心筋では肉眼的に内腔の拡大を伴わない左室肥大を認め、組織学的には肥大線維と錯綜配列を認めた。炎症細胞浸潤は認めず、一部の細胞質に空胞変性を認めた。MYBPC3, MYH7, TNNT2 の direct sequence にて、MYBPC3 ヘテロ接合体変異 T1046M を同定した。

【結論及び考察】

我々は封入体筋炎の経過中に肥大型心筋症を発症した症例において、家族性肥大型心筋症の原因変異として既報告の MYBPC3 T1046M 変異を見出した。臨床的には姉に同様の骨格筋病変を認めた点、病初期より肩甲帯に目立つ筋力低下・筋萎縮を認めた点、診断後、数年で寝たきりになるなど比較的進行が速い点、封入体筋炎としては非典型的であった。骨格筋病理では、臨床的に明らかな呼吸不全を認めなかったが、病理学的には横隔膜にも病変が及んでいた。複数の剖検骨格筋における検討では、病初期より筋力低下が目立った大腿四頭筋では肥大線維をほとんど認めず、cytochrome c oxidase (COX) 陰性線維の出現頻度が高いのに対し、比較的筋力が保たれていた上腕二頭筋では多数の肥大線維を認め、COX 陰性線維の出現頻度が低かった。同様の傾向が腸腰筋における左右差でも認められたことから、筋病理での肥大線維の数とミトコンドリア異常の程度が筋力に相関している可能性が示唆された。骨格筋病理の経時的变化については、生検筋と比較し剖検筋にて縁取り空胞の出現頻度や p62, TDP43 陽性沈着物の出現頻度が増加しているのに対し、炎症細胞浸潤は減少し、筋膜上の MHC-class I 抗原の発現も消失していた。P62, TDP43 の沈着の病的意義については明らかになっていないが、ubiquitin-proteasome system や autophagosomal-lysosomal pathway の機能異常を反映しているとの報告があり、封入体筋炎進行期における筋萎縮・筋力低下には炎症機序よりもこれらを介した変性機序がより関与している可能性が示唆された。また、封入体筋炎の骨格筋病理とアルツハイマー病の脳病理での共通性が言われているが、本例では臨床的にも脳病理学的にもアルツハイマー病との関連は認めなかった。本例では肥大型心筋症の原因遺伝子である MYBPC3 に変異を認めたが、一般に MYBPC3 は心筋のみで発現し骨格筋での発現はみられないとされている。しかしながら、近年、MYBPC3 変異により骨格筋病変をきたし、病理学的にも異所性 MYBPC3 の発現を認めた症例が報告されている。本例でも骨格筋にて MYBPC3 およびその関連蛋白である titin や myosin heavy chain について検討したが、明らかな異常は認めなかった。また、本例は HTLV-1 キャリアで、HTLV-1 プロウイルス量も高値であった。近年、HTLV-1 感染と封入体筋炎の関連が報告されており、本例の非典型的な臨床像に、HTLV-1 感染や MYBPC3 変異が影響を及ぼしている可能性が考えられた。

(Neuromuscular Disorders 2012 年掲載)

論文審査の要旨

報告番号	総研第 217 号	学位申請者	稲森 由恵
審査委員	主査	出雲 周二	学位 博士 (医学・歯学・学術)
	副査	有馬 直道	副査 谷本 昭英
	副査	橋口 照人	副査 久保田 龍二

**Inclusion body myositis coexisting with hypertrophic cardiomyopathy:
An autopsy study**

(肥大型心筋症を合併した封入体筋炎の剖検例)

封入体筋炎は、緩徐進行性の四肢筋力低下を呈し、筋病理学的に rimmed vacuole とアミロイド関連蛋白の集積を特徴とする原因不明の炎症性筋疾患で、病態の詳細は不明である。今回、学位申請者は肥大型心筋症を合併した封入体筋炎剖検例について、封入体筋炎の病態を明らかにすること、封入体筋炎と肥大型心筋症の関連について明らかにすることを目的とし、本研究を行った。

詳細な臨床的検討と骨格筋・心筋・中枢神経の病理学的研究、遺伝子解析を行い、その結果、以下の知見が得られた。

- 1) 症例は、HTLV-1 キャリアで臨床症状、筋病理所見より封入体筋炎と診断されたが、姉に同様の進行性筋萎縮性疾患を認めた点、病初期より肩甲帯の筋力低下・筋萎縮が目立った点、通常の封入体筋炎と比較し進行が速い点、肥大型心筋症を合併した点で非典型的であった。
- 2) 複数の骨格筋の病理では、比較的筋力の保たれていた筋では肥大線維が多く cytochrome c oxidase (COX) 陰性線維の頻度が低く、病初期より筋力低下を認めた筋では肥大線維はほとんど認めず COX 陰性線維の頻度が高かった。筋病理での肥大線維とミトコンドリア異常の程度が、筋力に関連している可能性が示唆された。
- 4) 骨格筋病理の経時的変化では、生検筋と比較し剖検筋で炎症細胞浸潤は減少し、筋膜上の MHC-class1 のびまん性の発現も消失していたが、縁取り空胞および p62, TAR DNA-binding protein 43 (TDP43) 陽性の筋線維の頻度は増加していた。このことから、封入体筋炎進行期における筋萎縮、筋力低下には、炎症機序よりもユビキチンプロテオソーム系やオートファジー系を介した変性機序がより関与している可能性が示唆された。
- 5) 心筋病理では肥大型心筋症に合致する所見で、明らかな炎症細胞浸潤や縁取り空胞は認めなかった。
- 6) アルツハイマー病の脳病理と封入体筋炎の筋病理の共通性が近年、話題となっているが、症例の脳病理でアルツハイマー性変化は認めなかった。
- 7) 遺伝子解析により、肥大型心筋症の原因変異として既報告の MYBPC3 遺伝子 p. T1046M 変異を認めた。
- 8) 症例は封入体筋炎としては非典型的であり、MYBPC3 遺伝子 T1046M 変異や HTLV-1 感染が本例の骨格筋病変に影響を及ぼした可能性が示唆された。

本研究は、封入体筋炎剖検例において複数の骨格筋、心筋、脳の病理について詳細に検討した初めての報告であり、封入体筋炎の病態を明らかにする上で有意義な研究内容であり、MYBPC3 遺伝子変異や HTLV-1 感染の関与についても言及している。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 217 号		学位申請者	稲森 由恵
審査委員	主査	出雲 周二	学位	博士 (医学・歯学・学術)
	副査	有馬 直道	副査	谷本 昭英
	副査	橋口 照人	副査	久保田 龍二

主査および副査の5名は、平成24年10月15日、学位申請者 稲森 由恵君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) 骨格筋、心筋においてアミロイドの沈着はあったのか。

(回答) アミロイドβ染色にて骨格筋にアミロイドの沈着を認めた。心筋でもアミロイドの沈着様の所見を認めたが、リポフスチン顆粒も染まっており判別は困難であった。

質問2) 縁取り空胞は電顕ではどのようにみえるのか。

(回答) ライソゾームとミエリン小体の集合を形成している。

質問3) 症例の心重量はいくらか。

(回答) 心重量は600gであった。

質問4) 論文中の「 $27.2 \pm 7.8 \mu\text{m}$ in diameter」とは何の直径を指しているのか。心筋線維の直径であれば、mmではなく μm が正しいのではないか。

(回答) 左室の心筋線維の直径を指している。単位は μm が正しく、訂正する。

質問5) 論文中の「expanded fibrosis of the myocytes」とはどのような所見か。間質の線維化であれば、アザン染色は行っているのか。

(回答) 間質の広範な線維化を指しているが、アザン染色は行っていない。

質問6) 封入体筋炎に肥大型心筋症を合併するのは、40例に1例の頻度ということか。

(回答) これまでに封入体筋炎と肥大型心筋症を合併した症例の報告は1例のみであり、封入体筋炎40例における心血管異常についてまとめた表中に記載を認めるのみで、臨床経過や病理所見については言及されていない。

質問7) 肥大型心筋症の合併症として封入体筋炎の報告があるのか。

(回答) 肥大型心筋症の合併症として、封入体筋炎の報告は認めない。

質問8) 本症例においてMYBPC3遺伝子異常は封入体筋炎の発症にどのように関わっているのか。

(回答) MYBPC3遺伝子異常が直接的に封入体筋炎の発症に影響を与えているというよりは、修飾因子として働いていると考えている。

質問9) MYBPC3遺伝子異常は本例の封入体筋炎の発症過程において、炎症機序に関わっているのか。関わっているとすれば、どのように関わっているのか。

(回答) 封入体筋炎では炎症機序、変性機序がともに存在するが、どちらがprimaryであるかははっきりしていない。本例においてもMYBPC3遺伝子異常が封入体筋炎の病態に何らかの影響を与えたと考えられるが、炎症機序に関わっているかどうかは検討できていない。

質問10) 浸潤しているCD8陽性リンパ球に、HTLV-1特異的細胞障害性Tリンパ球はみられるのか。

(回答) 本例ではIn situ pentamer stainingは行っておらず、HTLV-1特異的細胞障害性Tリンパ球の有無については検討できていない。

質問11) HTLV-1キャリアにおけるミオパチー合併の頻度はどれくらいか。

(回答) HTLV-1キャリアにおけるミオパチー合併の頻度についての報告はないが、本邦の流行地域において多発性筋炎40例中11例(27.5%)、封入体筋炎21例中11例(52.3%)で血清HTLV-1抗体陽性であったとの報告を認め、同地域の一般人口における抗体保有率11.6%と比較し、有意に高頻度である。

最終試験の結果の要旨

質問 12) 封入体筋炎において、多発性筋炎と比較し免疫療法が効きにくいのはどうしてか。難治性多発性筋炎・皮膚筋炎にリツキシマブが有効であったとの報告が散見されるが、封入体筋炎に対してもリツキシマブは有効か。

(回答) 封入体筋炎に対してリツキシマブを使用した報告が 1 例あるが、無効であった。封入体筋炎では炎症機序だけでなく変性機序が混在しているため、免疫療法が効きにくいと考えられる。しかし、抗 CD52 モノクローナル抗体投与が有効であった報告を認め、炎症機序に対しては免疫療法が有効と考えられる。

質問 13) 筋病理における MHC-class1 のびまん性の発現は他の筋炎でもみられるか。

(回答) 多発性筋炎、封入体筋炎で特徴的に認められる。

質問 14) p62 や TDP43 の沈着を有する筋線維は変性の経過をとるのか。変性するのであれば、具体的にはどういう機序でおこるのか。

(回答) p62 や TDP43 の沈着は、オートファジー系やユビキチン・プロテオソーム系の機能異常が関与していると報告されており、局所的筋原線維の崩壊と自己食食機転の亢進により変性が起こると考えられる。

質問 15) 骨格筋病理で壊死線維は認められたか。

(回答) 骨格筋病理で多数の壊死線維を認めた。

質問 16) 骨格筋病理にて atrophic fiber や hypertrophic fiber が多く観察されるところでは炎症細胞浸潤が少ないようにみえるが、どのように解釈するのか。

(回答) atrophic fiber や hypertrophic fiber は慢性期に出現する。よって、これらが目立つ筋では、治療によるものか自然経過によるものかははっきりしないが、炎症機序の関与は少なくなっているのではないかと考える。

質問 17) 一般的に、封入体筋炎の病期の長短により筋病理所見において違いがあるのか。

(回答) re-biopsy された症例の報告より、病初期は炎症が主体で、進行期は変性が主体であると考えられる。

質問 18) 封入体筋炎では、まず炎症がおこり、炎症に引き続き、変性がおこると考えられるか。

(回答) 必ずしも炎症が primary とは言えないが、少なくとも本例は病初期には炎症が目立っており、慢性期の進行過程においては変性が主体であったと考えられた。

質問 19) figure 2 の剖検筋で認める炎症細胞浸潤はどのような細胞か。

(回答) CD8 陽性リンパ球が主体であった。

質問 20) 筋病理にて HTLV-1 感染細胞の同定は行ったか。

(回答) In situ PCR による同定は行っていないが、明らかな flower cell は認めなかった。

質問 21) TDP43 は封入体筋炎以外の筋疾患でも細胞質に沈着するのか。その機序は何か。

(回答) *GNE* 遺伝子異常による縁取り空胞型遠位型ミオパチーや *VCP* 遺伝子異常による inclusion body myopathy with Paget disease and frontotemporal dementia においても細胞質に沈着を認める。機序ははっきりしていないが、ユビキチン・プロテオソーム系の機能異常が言われている。

質問 22) 筋病理にて TDP43 は正常では核が染まるが、細胞質の TDP43 は変性したものか。

(回答) 正常の筋病理で核に存在する TDP43 とは異なり、細胞質で染まる TDP43 は、前頭側頭型認知症の脳病理と同様、リン酸化された TDP43 である。

質問 23) 生検筋と剖検筋を同じ尺度で検討できるか。剖検筋で考慮しなければいけない点はなにか。

(回答) 剖検筋では変性が進んでしまうため、ミトコンドリア異常については剖検筋であることを考慮しなければいけないと考える。

質問 24) 0.5mg の PSL とミゾリピンが死亡時まで投与されていたが、これらによって剖検筋での炎症が抑えられていたと考えるのか。

(回答) 免疫療法によって炎症が抑えられていたのか、自然経過で炎症が治まったのかははっきりしないが、一般に封入体筋炎の進行期でもステロイド投与で筋力の改善はなくても CK は低下することが言われており、本例においてもなんらかの効果はあったと考える。

質問 25) *MYBPC3* 遺伝子異常で肥大型心筋症をきたすとのことであるが、*MYBPC1*、*MYBPC2* の遺伝子異常ではどのような疾患をきたすのか。myopathy をきたすのか。

(回答) *MYBPC1* 遺伝子異常にて常染色体優性遺伝型遠位関節拘縮症 1 型や致死性先天性拘縮症候群 4 型をきたした報告があるが、*MYBPC2* 遺伝子異常による疾患の報告はない。*MYBPC1*、*MYBPC2* の遺伝子異常におけるミオパチーの報告はない。

以上の結果から、5名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。