

総 説

炎症性筋疾患の治療とアフェレシス：封入体筋炎の概念と治療抵抗性について

中 瀬 浩 史

虎の門病院神経内科

Treatment of Inflammatory Myopathies: Inclusion Body Myositis and Its Therapeutic Difficulties

Hirofumi Nakase

Department of Neurology, Toranomon Hospital

Summary Evaluation of the effect of therapy for inflammatory myopathies should be performed under reliable clinical and laboratory criteria. The majority of cases with inflammatory myopathies fall into three major diagnostic categories: polymyositis, dermatomyositis or inclusion body myositis. Inclusion body myositis is not uncommon in Japan, especially among older patients. We should pay attention to this category of inflammatory disorder because inclusion body myositis is resistant to standard therapies for inflammatory myopathies. Apheresis used to be a good second-line treatment until the controlled double-blind study failed to show the therapeutic effects of plasmapheresis or leukapheresis. Now apheresis should be considered as an alternative treatment for cases that are difficult to treat using standard therapies.

Key words: inflammatory myopathies, treatment, apheresis, inclusion body myositis, intravenous immunoglobulin

1. はじめに

炎症性筋疾患の多くは従来の副腎皮質ホルモンあるいは免疫抑制剤を用いた治療に反応性がよいが、治療に抵抗する一群のあることは従来より知られていた。治療抵抗性の炎症性筋疾患について従来より様々な試みがなされており、免疫抑制剤・アフェレシス・免疫グロブリン大量投与などがあげられる。従来の検討においては診断基準の標準化・正確な比較対照試験・効果判定基準の標準化などの点において十分でないという批判が続いていた。1990年代以降このような批判に対し治療の効果判定について見直しが行われ、とくにステロイド抵抗性の筋炎に対する治療判定が進められてきた^{1,2)}。この稿ではこのような治療に関する知見を述べる一方、炎症性筋疾患の治療について考察する場合に是非必要な概念として封入体筋炎について紹介したい。封入体筋炎は骨格筋疾患の診断に習熟したものには既に常識的な事項であるが、内科一般の共通認識になっていないと思われる。封入体筋炎は決して稀な病態ではないだけにその診断について正しい認識が必要であり、炎症性筋疾患の治療評価を行うには診

断の標準化の必要性をまず強調したい。

2. 炎症性筋疾患の分類と封入体筋炎の概念

炎症性筋疾患は表1に示すように各種の疾患からなっている。感染に起因するものと自己免疫性あるいは特発性とされるものに分けられる。感染性筋疾患については個々の病原体に対する治療が主体であり、この稿ではふれない。また稀な炎症性筋疾患についても省くこととする。主要な炎症性筋疾患として従来は皮膚筋炎と多発筋炎をあげて論じることが多かった。近年は第三の炎症性筋疾患である封入体筋炎が注目され、主要な炎症性筋疾患という場合にはこの三種類の疾患をあげるようになっていく。封入体筋炎はその概念を理解すれば決して稀な疾患でないことが理解される。

封入体筋炎 (inclusion body myositis: IBM) の概念は1971年 Yunis, Samada らが細胞浸潤はないが核内及び細胞質内に15~18 nm の tubulofilamentous structure を認める筋疾患を paramyxovirus との関係性を強調して封入体筋炎と呼んだことに始まる³⁾。1970年代から欧米諸国ではこのような構造物を認める筋疾患の総称として受け入れられてきたが、par-

amyxovirus との関係はまもなく否定された。我が国においては炎症細胞浸潤を欠くがその他の特徴点は共通する類似の筋所見を示す rimmed-vacuoles を伴う遠位型ミオパチー (distal myopathy with rimmed

vacuoles: DMRV) が注目されていた⁵⁾, 封入体筋炎の概念も家族性封入体筋炎という用語が用いられるなど炎症性疾患であるのか遺伝性疾患であるのか区別されない曖昧な概念であった。そのために我が国では DMRV と IBM との鑑別がなされていないとする批判があり, 封入体筋炎の概念はそのままでは受け入れがたいものであった。1990 年代になり遺伝性筋疾患においても同様の封入体様構造を持つことが欧米においても周知され, 封入体筋炎の疾患概念の再検討が行われた。組織所見で炎症細胞浸潤の有無を重視して遺伝性筋疾患との鑑別が厳格になり, 封入体筋炎の炎症性筋疾患としての疾患概念も明確になってきた⁴⁾。また本症の診断法も進歩したことにより, 我が国においても封入体筋炎と診断される症例がまれならず存在することが知られてきた。封入体筋炎は従来の治療法には抵抗性であり, 慢性に経過する治療抵抗性炎症性筋疾患の中には相当数の封入体筋炎が含まれていると考えられる。

封入体筋炎の臨床的な特徴をあげると

1. 比較的高齢者に多い。
2. 緩徐な進行を呈する。

表 1 炎症性筋疾患の分類

A. infective form
Viral
Bacterial
Fungal
Protozoal
Helminthic
B. Autoimmune or idiopathic
Generalized
Polymyositis
Dermatomyositis
Inclusion body myositis
Eosinophilic myositis
Granulomatous myositis
Focal form
Orbital myositis
Monomelic myositis
Localized nodular myositis
Angiopathic myositis
Focal eosinophilic myositis
Inflammatory pseudotumor
Proliferative myositis

表 2 主要な炎症性筋疾患の三疾患の臨床症状と筋病理所見の対比

	皮膚筋炎	多発筋炎	封入体筋炎
臨床症状			
好発年齢	小児・40~60 歳	40~60 歳	50~70 歳
性差	女性が多い	女性が多い	男性が多い
皮膚病変	あり	なし	なし
筋力低下	近位筋優位	近位筋優位	近位・遠位筋同程度
筋萎縮	対称性	対称性	非対称性
筋痛	多い	あり	あり
皮下石灰化	あり	なし	なし
壊死性血管炎	あり(若年型)	なし	なし
血清 CK 上昇	上昇 (正常の 50 倍まで)	上昇 (正常の 50 倍まで 又は正常範囲内)	上昇 (正常の 10 倍まで 又は正常範囲内)
合併症			
膠原病	少ない	あり	まれ
悪性腫瘍	あり(成人型)	あり	なし
HIV 感染	まれ	あり	まれ
病理所見			
筋線維壊死	孤立性・群集壊死	孤立性壊死	孤立性壊死
微小梗塞	あり	なし	なし
毛細血管減少	あり	なし	なし
線維束周辺萎縮	あり	なし	なし
浸潤 T 細胞型	CD 4+	CD 8+	CD 8+
補体沈着(C 5 b-9)	あり	なし	なし
rimmed vacuoles	まれ	まれ	あり
Tubulofilamentous inclusions	なし	なし	あり
β-amyloid 沈着	なし	なし	あり
プリオン蛋白沈着	なし	なし	あり

表3 封入体筋炎の診断基準

I. 主要項目

A. 臨床症状

1. 6ヶ月以上の臨床経過
2. 発症年齢：30歳以上
3. 筋力低下は上下肢の近位筋及び遠位筋の両者に認めること
さらに以下の項目の少なくとも1項目を認めること
(a) 手指屈筋の筋力低下
(b) 手関節において伸筋よりも屈筋の筋力低下が優位であること
(c) 大腿四頭筋の筋力低下(徒手筋力検査4)

B. 検査所見

1. 血清CK 血正常の12倍以下
2. 筋生検
(a) 非壊死性筋線維に進入する単核細胞が特徴的な炎症性筋疾患
(b) 空胞を持つ筋線維
(c) 次のどちらかに該当
(i) 細胞内アミロイド沈着(アミロイドの存在を除外するには蛍光を用いて同定を試みること)
(ii) 15~18 nm tubulofilaments が電顕にて観察されること
3. 筋電図所見は炎症性筋疾患に合致すること(すなわち易刺激性の筋原性所見)；持続時間の長い運動単位電位はしばしば認められ、封入体筋炎の診断を除外するものでない。

C. 家族歴

稀には孤発性の封入体筋炎が家系内に認められる。この場合遺伝性の封入体筋症とは炎症所見を欠く点異なる。本来孤発性の封入体筋炎が家族例として認める場合には筋生検所見において空胞を有する筋線維・細胞内(筋線維内)アミロイド沈着・15~18 nm tubulofilaments の存在のほかに炎症性所見の記載が必要である。

D. 随伴疾患

封入体筋炎は免疫の関与する病態をふくめ様々な疾患と合併しうる。したがって下記の診断基準に合致すればこのような随伴疾患が存在しても問題とはならない。

II. 封入体筋炎の診断基準

A. 封入体筋炎確実例

以下の筋生検の所見をすべて満たす症例：

単核球による非壊死筋線維への細胞浸潤

空胞を有する筋線維

細胞内(筋線維内)アミロイド沈着あるいは15~18 nm tubulofilaments の存在

B. 封入体筋炎疑い例

筋所見が炎症所見(単核球による非壊死筋線維への細胞浸潤)のみを示し他の筋生検の特徴を備えていない場合に封入体筋炎疑い例の診断は主要項目の臨床徴候(I.A. 1, 2, 3)と検査所見(I.B. 1, 3)を満たす場合である。I.Cは診断の除外項目ではない。

3. 症状は初期は比較的軽度であるが徐々に進行していく。
 4. 筋力低下は近位筋のみならず、初期から遠位筋も罹患することが多い。
 5. 血清CK上昇は認められるが程度は軽い。
 6. 他の自己免疫性疾患の合併はあるが頻度は比較的少ない。
- などがあげられる。したがって鑑別には遺伝性筋疾患などの筋変性疾患も含まれる。

本症の診断は筋生検所見によっている。筋生検の特徴点は

1. 炎症細胞浸潤を認めるが多発筋炎・皮膚筋炎より少数である。
2. rimmed vacuoles を認める筋線維を多く認める(図1A)。
3. 核は明るく膨潤し、細胞内アミロイド沈着を認める(図1B)。

4. 核内あるいは細胞質内に好酸性の封入体様構造物を認める。
5. 電顕上は15~18 nm tubulofilamentous inclusion を認める。
6. 免疫組織化学上 β amyloid, tau, prion などを筋線維内に認める。

などがあげられ^{4,6)}、筋組織所見のうち細胞浸潤は多発筋炎と区別しがたく細胞内構造物はDMRVと区別しがたい。この両者の組織学的特徴を持つものを封入体筋炎として一つの疾患概念としてまとめたものである。特に50歳以上で発症した炎症性筋疾患の約30%近くが本症であると考えられ、決して希な疾患ではない。

表2, 3に他の炎症疾患との対比・診断基準についてまとめた。典型例の診断は容易であり、経験を積めば慢性多発筋炎との鑑別が問題になる場合は少なくなる。診断困難な場合の多くは筋生検部位の問題である。

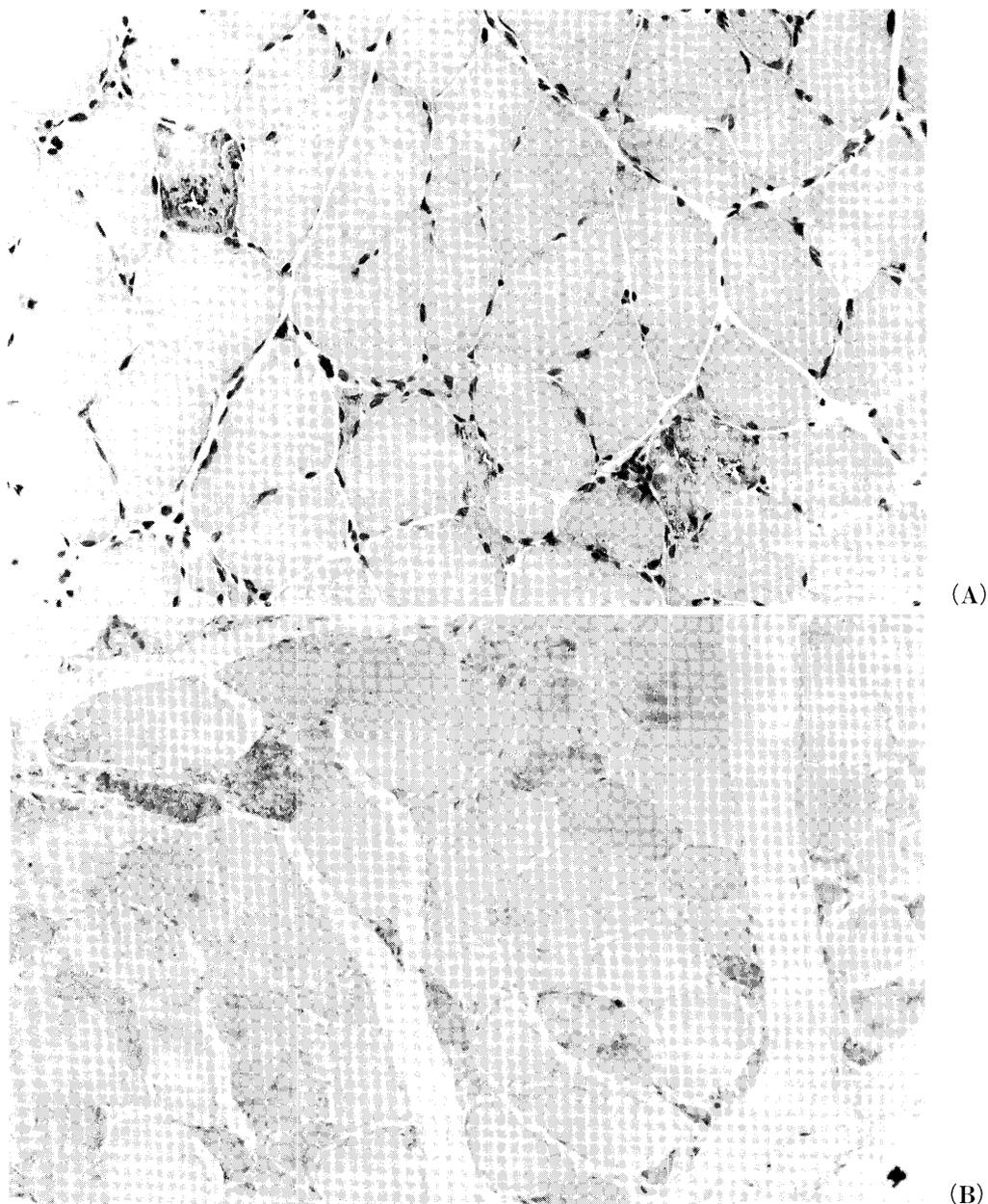


図1 封入体筋炎の筋生検所見

- A. 封入体筋炎に認められる rimmed vacuoles をもつ筋線維.
- B. 封入体筋炎に認められる congo-red 陽性物質の細胞内蓄積.

多発筋炎と比較しても同一筋内においてすら炎症の程度・病変の強さに差があり，筋生検の部位には注意を要する．生検対象筋の骨格筋 MRI を行うなど炎症の強い部位を同定して行くと診断率は向上する．

本疾患の臨床的重要性の一つとしてステロイドなどの治療に対する抵抗性である．封入体筋炎は炎症所見が認められるように，ステロイドや免疫抑制剤に反応する部分があると考えられる．しかしステロイドなどと投与した後も筋線維自体の構造変化には治療前後に差はなく，rimmed vacuoles やアミロイド沈着には差がなかったとされている．なぜ本疾患が治療抵抗

性であるか理解するためにはこのような特異な筋変性機転の解明が必要である．

3. 炎症性筋疾患の標準的治療

炎症性筋疾患の治療の第一選択薬はステロイドである．厳密な対照試験によるステロイド投与法の標準化はなされていないが，標準的な投与量と考えられる方法を述べる．多くの場合一日投与量は体重あたり 1 mg までを初期投与量として 4~6 週間投与した後，血清 CK レベルの正常化に伴い減量を開始する．初期量投与期間は 2~3 ヶ月がよいとする考えもあるが，

副作用を考えると4~6週間が無難である。筋力の回復は血清CKレベルの正常化より遅れるのが普通であるが、減量開始には支障がない。2週間で10%減量する方針で、8ないし9週で一日投与量25~35 mgまで減量する。初期投与量に反応が悪い場合には50%増量するかステロイド・パルス療法を行う。ステロイドは一年以上筋炎症状が消失した後中止する。ステロイドと免疫抑制剤との併用を当初より行うと初期の治療効果に差はなくとも長期の機能予後はいいとする報告もあるが併用は一般的ではない¹⁾。

ステロイド反応性の悪い筋炎の割合は皮膚筋炎・多発筋炎の20~30%というのが通説である。上記の封入体筋炎の場合は初期量投与時には若干反応する場合もあるが、その場合でも減量とともにすぐ筋力が再度低下する。第二の治療法には通常免疫抑制剤を用いるが、免疫グロブリン大量投与との比較試験はなされていない。通常用いられるのはmethotrexate・azathioprineである。どちらをまず投与するかは優劣はついておらず、副作用について検討し症例ごとに決定する。多くの場合は治療施設ごとに経験の多い薬剤で行っている。Methotrexateは週1日7.5 mg程度投与されることが多い。Azathioprineは一日量2~3 mg/kgの場合が多い。この2剤が効果が不十分な場合は下記の免疫グロブリン大量療法が推奨されている。他の免疫抑制剤たとえばcyclosporin, cyclophosphamide, chlorambucilなどが試みられているが、免疫グロブリン大量療法が無効であった症例を対象としている。これらの第二選択の免疫抑制剤については十分な対照試験は行われておらず、azathioprineとの優劣についても必ずしも結論はでていない。Cyclosporinは3~5 mg/kg/日以下の投与量とし腎毒性と考慮して血中濃度を測定し投与した場合かなりの反応性があるとされている。Cyclophosphamideは経口投与では一日2 mg/kgあるいは静脈内投与で1ないし4週に一度パルス療法として500 mgを投与する方法がある。

第一選択の免疫抑制剤が無効であった場合に有効性が確立しているのは免疫グロブリン大量投与(IVIg)である。初期の報告は対照試験となっていなかったが¹³⁾、Dalakasらは免疫グロブリン大量療法により対照と比較して明らかに良好な結果を得た⁷⁾。対象症例はステロイドあるいは免疫抑制剤の効果が十分でない症例で、ステロイドあるいは免疫抑制剤を使用継続した上で免疫グロブリン大量投与を行ったもので

ある。使用法は体重あたり一日量0.4 g/kgを5日間投与し、その後毎月3日間投与を反復し3~6ヶ月反応を見ながら継続するものである。副作用が免疫抑制剤などと比較しても軽度であり、皮膚筋炎においては筋症状のみならず皮膚症状も改善している。免疫不全状態の患者にも使用可能であることなどの利点が多く、効果の点からはステロイドあるいは免疫抑制剤に匹敵すると考えられる。免疫グロブリンは高価であり、保険等の費用面での問題が残っている。

以上の治療で反応がない場合に放射線照射も少量全身照射あるいはリンパ領域照射も有効な場合があるといわれている。

以上をまとめて標準的な治療法をまとめてみると1) ステロイド療法, 2) 第一選択の免疫抑制剤(methotrexate・azathioprineのいずれか), 3) 免疫グロブリン大量投与, 4) 第二選択の免疫抑制剤(cyclosporin, cyclophosphamide, chlorambucilなど)の順にステップを積んで行うことが推奨されている。

4. 難治性例での治療の試みとアフェレシス

炎症性筋疾患にアフェレシスが導入されたのは1980年代初めのことである。当時の対照をおかない臨床報告において特にステロイド抵抗性の症例において免疫抑制剤との併用が効果が上がるとして報告されていた^{8,9)}。しかし、1992年Millerらがステロイドあるいは免疫抑制剤との併用症例において二重盲検試験を行ったところ対照群と有意な差が認められなかった¹⁰⁾。方法は39例のステロイド抵抗性の多発筋炎・皮膚筋炎患者をランダム化して血漿交換群、リンパ球除去群、シャム・アフェレシス群の三群に分けて一ヶ月間に12回治療を行い筋力・日常生活機能を検討した。血清CK値の低下や血中リンパ球値の減少にも関わらず筋力及び機能面では全く対照と差がなく、合併症が目立つ結果であった。その後もDauらは免疫抑制剤とアフェレシスの併用両方の有効性を主張しているが^{11,12,14)}、一般的にはアフェレシスは標準的な治療法とは考えられなくなっており、あくまでも通常の治療法が無効であった場合に試みられる手段として残されている^{1,2)}。免疫抑制剤と併用した場合に皮膚筋炎において有用な症例があるとの指摘もあるが²⁾、免疫グロブリン大量療法もこのような場合に有用であることが多くやはり一般的ではない。

先に述べた封入体筋炎はステロイドあるいは免疫抑

制剤に対して反応せず十分な治療効果を上げることができない疾患であるが、不十分ながらも何らかの効果期待してステロイドあるいは免疫抑制剤を試みられることが多い。ステロイドで40%、免疫抑制剤で10%程度の症例で、自覚的には若干の改善あるいは進行の抑制がみられたというが、明らかな機能回復までは至らない場合が多い。また長期予後は無治療と有意な差がないとされている。免疫グロブリン大量投与も他の疾患と比較して反応は悪く、一部の症例では明らかな改善がみられたにもかかわらず、全体として効果は弱く有意な成績は得られていない。アフエリシスに対照試験で行った報告はないが通常では無効である。しかし Dalakas からもアフエリシスを行った9例中1例についてはアフエリシスに反応して機能改善に至った症例を報告しており、一部の症例では有効例もある。我々も単クローン性高ガンマグロブリン血症を伴った封入体筋炎症例で有効であった症例を経験している。高ガンマグロブリン血症を伴った炎症性筋炎の報告例では多発筋炎との症例でのアフエリシスが有効であった例がある¹⁵⁾。アフエリシスは全体として有効性は他の治療法と比較して少ないが、他の治療法に抵抗する難治例に対しては試みる価値が残されていると考える。

5. ま と め

治療抵抗性の炎症性筋疾患である封入体筋炎の概念を紹介しつつ炎症性筋疾患の治療について概説した。炎症性筋疾患の治療において導入初期に認められたアフエリシスの効果が併用されていた免疫抑制剤の効果によるとされ、アフエリシスの治療法としての位置づけは大きく後退した。特にアフエリシスよりも免疫グロブリン大量療法においてその有効性が確立されている。しかし炎症性筋疾患の中には標準的治療法に抵抗性の一群がある。その一部にはアフエリシスに対して反応する症例が存在すると考えられ、どのような症例がアフエリシスに反応するのか慎重な検討が必要である。

文 献

- 1) Mastaglia FL, Phillips BA, Zilko P: Treatment of inflammatory myopathies. *Muscle Nerve* **20**: 651-664, 1997
- 2) Dalakas MC: Current treatment of the inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* **6**: 595-601, 1994
- 3) Yunis EJ, Samaha FJ: Inclusion body myositis. *Lab Invest* **25**: 240-248, 1971
- 4) Askanas V, Serratrice GS, Engel WK, eds: Inclusion-body myositis and myopathies, 1998. Cambridge Univ Press, Cambridge
- 5) Nonaka I, Sunohara N, Ishiura S, et al: Familial distal myopathy with rimmed vacuoles and lamellar (myeloid) body formation. *J Neurol Sci* **51**: 141-155, 1981
- 6) Askanas V, Engel WK, Alvarez RB: Enhanced detection of Congo-red positive amyloid deposits in muscle fibers of inclusion body myositis. *Neurology* **43**: 1265-1267, 1993
- 7) Dalakas MC: Controlled studies with high-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of dermatomyositis, inclusion body myositis, and polymyositis. *Neurology* **51** (6 Suppl 5): S 37-45, 1998
- 8) Khatri BO, Luprecht G, Weiss SA: Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in polymyositis. *Muscle Nerve* **5**: 568-569, 1982
- 9) Clarke CR, Dyal-Smith DJ, Mackay IR, et al: Plasma exchange in dermatomyositis/polymyositis: beneficial effects in three cases. *J Clin Lab Immunol* **27**: 149-152, 1988
- 10) Miller FW, Leitman SF, Cronin ME, et al: Controlled trial of plasma exchange and leukapheresis in polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* **326**: 1380-1384, 1992
- 11) Dau PC: Plasma exchange in polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* **327**(14): 1030-1031, 1992
- 12) Cherin P, Auperin I, Bussel A, et al: Plasma exchange in polymyositis and dermatomyositis: a multicenter study of 57 cases. *Clin Exp Rheumatol* **13**: 270-271, 1995
- 13) Herson S, Cherin P, Coutellier A: The association of plasma exchange synchronized with intravenous gamma globulin therapy in severe intractable polymyositis. *J Rheumatol* **19**: 828-829, 1992
- 14) Dau PC: Immunomodulation during treatment of polymyositis with plasmapheresis and immunosuppressive drugs. *J Clin Apheresis* **9**: 21-25, 1994
- 15) Kiprov DD, Miller RG: Polymyositis associated with monoclonal gammopathy. *Lancet* **24**: 1183-1186, 1984