

## 【3】

氏 名	あおき れいか 青木 怜佳
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第741号
学位授与の日付	令和2年3月4日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (内科学（神経）)
学位論文題目	Needle electromyography, muscle MRI, and muscle pathology : Correlations in idiopathic inflammatory myopathies (針筋電図、骨格筋MRI、筋病理：特発性炎症性筋疾患における関連)
論文審査委員	(主査) 教授 志水 太郎 (副査) 教授 宮本 智之 教授 矢澤 卓也

### 論文内容の要旨

#### 【背景】

特発性炎症性筋疾患の診断は、臨床所見、生化学検査、針筋電図、骨格筋MRIおよび筋病理所見を組み合わせて行われる。針筋電図では線維自発電位や陽性鋭波（fibrillation potential and positive sharp waves ; Fib/PSWs）が活動性のある筋炎の特徴と考えられており、筋生検の部位の選択に役立てられているものの、針筋電図所見と筋病理所見の相関を評価した研究はわずかである。また、治療介入による針筋電図所見の経時変化についても、明らかにはされていない。

#### 【目的】

特発性炎症性筋疾患における筋病理、針筋電図、骨格筋MRI所見の相関とステロイド治療による針筋電図所見の経時変化について明らかにする。

#### 【対象と方法】

本研究はオプアウト方式の後向き研究として獨協医科大学病院臨床研究審査委員会の承認を得て、指針に従った。

対象は2013年1月から2018年12月までの間に獨協医科大学病院で針筋電図および筋生検を受けた特発性炎症性筋疾患患者50例。臨床症状は針筋電図施行時に評価を行い、全経過中の最大血清クレアチンキナーゼ値を調べた。針筋電図は2筋以上で施行し、Fib/PSWsの出現頻度を0から4+までの5段階で評価した。両側大腿または片側上腕の骨格筋MRIは49例で施行し、short tau inversion recovery画像でのT2高信号を0から3までの4段階で評価した。筋生検は主に外側広筋か上腕二

頭筋から採取し、筋内膜と筋周膜および血管周囲への炎症細胞浸潤、壊死/再生/変性線維、MHC class I の発現亢進を評価した。特発性炎症性筋疾患の分類は119th European Neuromuscular Centre (ENMC) international workshopの診断基準を用いて、皮膚筋炎、多発筋炎、免疫介在性壊死性ミオパチー、封入体筋炎、非特異的筋炎に分け、さらに抗aminoacyl transfer RNA synthetase (ARS) 抗体を有する患者は抗ARS抗体症候群として分類した。119th ENMC international workshopの無筋症性皮膚筋炎の診断基準をすべて満たすものと、筋病理所見を除く基準を満たすものを合わせた一群を臨床的無筋症性皮膚筋炎として分類した。

2群間の比較にはFisher exact test、Mann-Whitney U testを用いた。血清クレアチンキナーゼ値とFib/PSWsのグレードの相関の検定にはJonckheere-Terpstra trend testを用いた。それぞれの検定において、 $p < 0.05$ を有意とした。

## 【結 果】

患者の内訳は皮膚筋炎（40%）が最多で、続いて抗ARS抗体症候群（24%）であった。

針筋電図では50例中36例（72%）でFib/PSWsを認めた。骨格筋MRIでは49例中42例（86%）で筋内の異常信号を認めた。筋病理では、筋内膜に炎症細胞浸潤を認めたのは50例中33例（66%）、筋周膜および血管周囲への炎症細胞浸潤を認めたのは10例（20%）、MHC class I の発現亢進を認めたのは38例（90%）であった。筋病理でいずれかの炎症所見を認めた44例（88%）において、34例でFib/PSWsが陽性であり、40例でいずれかの筋にT2高信号を認め、30例は生検筋にT2高信号を認めた。CADMは全例Fib/PSWsを認めなかったが、1例で筋内膜に炎症細胞浸潤を認め、2例でT2高信号を認めた。

全経過中の最大血清クレアチンキナーゼ値が高いほどFib/PSWsのグレードが高い傾向があったが（ $p < 0.01$ ）、全患者のうち最も高い血清クレアチンキナーゼ値を記録した患者のFib/PSWsグレードは1+であった。

Fib/PSWsとT2高信号には相関がみられた（ $p < 0.05$ ）。Fib/PSWsは筋周膜および血管周囲への炎症細胞浸潤と壊死/再生/変性線維と相関していたが（ $p < 0.01$ ）、筋内膜への炎症細胞浸潤やMHC class I 発現亢進との相関はみられなかった。

対象患者50例の内、29例は針筋電図施行時に未治療で、21例は副腎皮質ステロイドを含む免疫抑制療法を受けていた。Fib/PSWsの陽性率は未治療群と治療群で有意差はなかった。3例は治療介入後4週を越えてもFib/PSWsが陽性であった。筋生検時に未治療だったのは35例であり、治療が開始されていたのは15例であった。両群間で筋周膜および血管周囲への炎症細胞浸潤を認めた割合に有意差はなかったが、筋内膜への炎症細胞浸潤は治療群で有意に少なかった（ $p < 0.05$ ）。

## 【考 察】

本研究では、間質性肺炎などで病状の重い患者は、針筋電図や筋生検が行われる前にステロイド治療が開始されていた。血清クレアチンキナーゼ値やmRSのスコア、Fib/PSWsの陽性率は未治療群と治療群で差はなかった。筋病理における筋内膜への炎症細胞浸潤は治療群で有意に少なく、Fib/PSWsが活動性のある炎症細胞浸潤よりも筋線維の断裂もしくは分節性壊死と関連していると考えられた。ステロイド治療開始後少なくとも4週間はFib/PSWsが検出可能であることも、これに矛盾し

ない。全患者中で最も高い血清クレアチンキナーゼ値を示した患者のFib/PSWsグレードが低かった理由として、筋線維が過度に損傷され、線維自発電位を発生させられなかった可能性がある。

無筋症性皮膚筋炎は、皮膚筋炎の典型的な皮膚症状を有していながら筋症状を認めないものと言う。本研究では、臨床的無筋症性皮膚筋炎患者は全例fib/PSWsを認めなかったものの、2例は骨格筋MRIで信号変化を認め、1例は筋病理で筋内膜への炎症細胞浸潤とMHC class Iの発現亢進を認めた。既報告では、臨床的無筋症性皮膚筋炎患者の13%は6ヶ月後に筋力低下が出現するとされている。本研究でも、無筋症性皮膚筋炎と皮膚筋炎は連続的なスペクトラムの疾患であり、無筋症性皮膚筋炎は筋症状の極めて少ないタイプの皮膚筋炎と考えられた。

本研究では、骨格筋MRIにおいて86%の患者でいずれかの筋にT2高信号を認めた。しかし筋病理で炎症所見を認めた患者で筋生検の被検筋にT2高信号を認めたのは75%にすぎなかった。また、筋病理で炎症所見を認めなかった5例のうち1例で筋生検の被検筋にT2高信号を認めた。骨格筋MRIは炎症の生じている範囲を過小または過大評価している可能性がある。MRIは針筋電図や筋生検に比べ、より深い筋層を含む広範囲の検索を行うことができるためスクリーニングに適しているが、T2高信号は炎症の他に浮腫や運動後の正常な筋においても出現し得るため注意が必要である。針筋電図を組み合わせることで、骨格筋MRIによる評価の確実性を高めることができると考える。

## 【結 論】

特発性炎症性筋疾患の診断において、針筋電図と骨格筋MRIは有用な指標であり、Fib/PSWsは炎症細胞浸潤よりも筋線維の断裂や分節性壊死と関連している可能性がある。ステロイド治療開始後、少なくとも1ヶ月まではFib/PSWsの検出が可能である。

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

### 【論文概要】

特発性炎症性筋疾患において、針筋電図や骨格筋MRIは補助診断として役立てられているものの、筋病理所見との関連を評価した研究はわずかであり、また治療介入後の検査所見の変化も明らかにされていない。申請論文では、特発性炎症性筋疾患における筋病理、針筋電図、骨格筋MRI所見の関連およびステロイド治療による針筋電図所見の経時変化を明らかにすることを目的として、特発性炎症性筋疾患50例について各検査所見を後方視的に検討している。結果、1) 病理学的に証明された筋炎44例の内、34例(77%)で線維自発電位/陽性鋭波(fibrillation potential/positive sharp wave: Fib/PSWs)が陽性であり、40例(91%)でいずれかの筋に筋内T2高信号変化を認めた、2) 臨床的無筋症性皮膚筋炎4例の内、2例で筋内T2高信号変化を認め、2例で病理学的に筋炎の所見を認めた、3) 全経過中の最大血清クレアチンキナーゼ値が高いほどFib/PSWsの頻度が高い傾向がみられた、4) Fib/PSWsは筋周膜/血管周囲への炎症細胞浸潤、壊死/再生/変性線維、筋内T2高信号変化と有意な相関を認めた、5) ステロイド治療群では筋内膜への炎症細胞浸潤は有意に少なく、治療開始後4週を越えてから針筋電図が施行された3例すべてにおいてFib/PSWsが陽性であった。これらの結果から、骨格筋MRIと針筋電図を組み合わせることで特発性炎症性筋疾患の診断の確実性を高めるこ

とが可能であるとし、またFib/PSWsが筋線維の断裂に関連しており、免疫療法が開始されたあとも筋炎の存在診断に有用であると結論づけている。また、皮膚筋炎と無筋症性皮膚筋炎は連続する疾患単位であると提言している。

#### **【研究方法の妥当性】**

申請論文では、国際標準の診断基準に沿って病型分類と病理所見の評価を行い、針筋電図所見や骨格筋MRI所見と筋病理所見との関連について適切な統計学的手法を用いて解析している。旧来の診断基準が用いられている既報告と比べて結果が大きく乖離していないことを示し、未加療群とステロイド治療群の比較においては各群の患者背景を明らかにした上で行っており、本研究方法は妥当なものである。

#### **【研究結果の新奇性・独創性】**

特発性炎症性筋疾患の概念は、特異的な病理像や多数の筋炎特異的自己抗体が明らかになることで近年複雑化している。針筋電図と筋病理所見の関連については、旧来の皮膚筋炎または多発筋炎として分類した報告しかなく、申請論文では現在使われている診断基準を用いて針筋電図の有用性を検討した初めての研究である。また、これまでに包括的な研究がされていない、治療介入後の患者における針筋電図所見について始めて検討された研究であり、新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

#### **【結論の妥当性】**

申請論文では、多数の症例を診断基準に基づき適切に分類し、確立された検査手法と統計解析を用いて、各検査所見の関連を明らかにしている。そこから導き出された結論は論理的に矛盾するものではなく、また、神経学、病理学など関連領域における知見を踏まえても妥当なものである。

#### **【当該分野における位置付け】**

申請論文では、針筋電図の有用性を筋病理所見との関連から明らかにしようと試み、その結果、Fib/PSWsが筋線維の断裂や分節性壊死を反映している可能性を示している。また、治療介入後も針筋電図が有用であることを明らかにし、Fib/PSWsの発症機序に関する研究の進歩や日常臨床においても大いに役立つ大変意義深い研究と評価できる。

#### **【申請者の研究能力】**

申請者は、臨床神経学や神経生理学の理論を学び実践した上で、作業仮説を立て、実験計画を立案した後、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の国際誌への掲載が承認されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

#### **【学位授与の可否】**

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士(医学)の学位授与に相応しいと判定した。

#### **(主論文公表誌)**

Neurology and Clinical Neuroscience

(8 : 28-35, 2020)