



HLA typing in focal myositis

関口, 兼司

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2005-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲3368

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1003368>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



【 94 】

氏 名・(本 籍) 関口 兼司 (愛知県)

博士の専攻分野の名称 博士 (医学)

学 位 記 番 号 博い第1647号

学位授与の 要 件 学位規則第5条第1項該当

学位授与の 日 付 平成17年3月25日

【 学位論文題目 】

HLA typing in focal myositis
(限局性筋炎の HLA タイピング)

審 査 委 員

主 査 教 授 甲村 英二
教 授 熊谷 俊一
教 授 黒坂 昌弘

背景

限局性筋炎は、一疾患単位なのか、または多発筋炎の特殊な一型なのかははっきりしていない。ケースによっては、自然経過によって軽快する可能性があるため、臨床上限局性筋炎を古典的多発筋炎と区別することは重要である。しかしながら、組織所見などから両者を区別することは難しく、臨床経過を見て判断する必要がある。一般的にいくつかの炎症性ミオパチーでは HLA タイピングとの関連といった遺伝的な要因の関与が推定されている(多発筋炎における HLA B8, DR3, DW6 など)。しかし今までのところ限局性筋炎についての報告はなかった。我々は今回初めて限局性筋炎と診断された共通する HLA タイピングをもつ 4 人の日本人患者について提示し、遺伝的背景の存在を推定した。

症例 1:

40 歳男性。6 ヶ月間続く左のふくらはぎの痛みのため来院。入院時に明らかな筋力低下はなかったが左のふくらはぎは腫脹し局所的に熱感があり把握痛があった。腱反射含め他の神経学的所見に異常はなかった。血清クレアチンキナーゼ (CK) は、85 IU/l, アルドラーゼは 2.3 IU/l と正常であったが、白血球 9100 /mm³, CRP 3.09 mg/dl, 血沈 57 mm/hr と炎症所見を認めた。抗核抗体、抗 Jo-1 抗体、抗リン脂質抗体は全て陰性、下肢静脈の超音波検査法、磁気共鳴静脈造影法で静脈性血栓症や血栓性静脈炎は否定された。筋肉の MRI 検査で T2 強調画像及び STIR 画像にて左のヒラメ筋に限局した高信号域を認めた(図 1)。筋電図は正常であった。筋生検での筋壊死の所見は乏しかったが筋周鞘や筋内鞘に炎症細胞の浸潤がみられた(図 2)。免疫染色では筋線維での HLA class I 抗原の発現亢進を認め浸潤している単

核細胞は CD4 及び CD8 陽性でマクロファージも散見された(図 3)。筋膜に好酸球の浸潤はなく正常であった。筋炎と診断しコルチコステロイドの投与にて筋痛の消失及び検査所見の正常化がみられたが、容量を減量すると痛みは再燃した。本例の HLA 血清型は、A2-B61-B62-Cw3-DQ3-DR9-DR11, HLA-D DNA タイピングは DRB1*0901-DRB1*1101-DQB1*0303-DQB1*0302 であった。

症例 2:

24 歳男性。特に誘引なく左のふくらはぎ痛が出現。自然軽快したが 2 ヶ月後に再発し整形外科に入院。MRI で腓腹筋に異常信号があり生検にて炎症所見が認められた。CK は正常で CRP および血沈が陽性であった。コルチコステロイドの投与で痛みは消失した。本例の HLA 血清型は、A2-A24-B62-Cw3-DQ3-DR9 で HLA-D DNA タイピングは DRB1*0901-DQB1*0303 であった。

症例 3:

41 歳男性。6 ヶ月前より左ふくらはぎ痛が出現。非ステロイド系抗炎症剤は無効。下肢動静脈の造影検査で異常なく、腓腹筋の生検で炎症性変化があったが疼痛は自然に消退した。しかし 8 ヶ月後に再発し入院。コルチコステロイドで症状及び検査 MRI の異常は改善した。4 年後に再発したが再び自然寛解した。

症例 4:

45 歳男性(症例 3 と 4 は一卵性双生児。二人は 20 年以上にわたって別々に暮らしている)。左のふくらはぎの腫脹と把握痛が出現。MRI で腓腹筋に異常信号域あり生検では筋線維間の開大と炎症性の単核細胞浸潤があった。コルチコステロイドは有効で 3 年の間数回再発したがその後治癒した。症例 3 及び 4 の HLA 血清型は A2-A24-B46-B62-Cw1-Cw3-DQ1-DQ3-DR4-DR8 で HLA-D DNA タイピングは

DQB1*0302-DQB1*0601-DRB1*0403-DRB1*0803 であった。

考察

現在までに少なくとも 50 の症例が限局性筋炎として報告されており、各患者の臨床像は、1977 年 Heffner らによって報告された巣状筋炎か、Cumming らによって同年報告された限局性結節性筋炎のどちらかに類似していた。Heffner らによって報告された巣状筋炎とは下肢の疼痛性腫瘍から始まり、CK を含む検査異常をほとんど示さず、外科的生検あるいは切除の後には全身的に悪化せず予後良好な経過をとる炎症性筋疾患とされている。一方 Cumming らによって報告された限局性結節性筋炎とは、当初疼痛を伴う小さな筋腫瘍から始まるが多くは一年以内にCKが上昇し全身性の筋炎に移行するとされている。組織学的検索では両者の区別は難しく長期経過を追うことが診断に重要であると考えられている。我々の患者に共通した特徴は全身に拡大せず同一部位に数ヶ月間続くふくらはぎの疼痛および腫張であり、筋の把握あるいは伸張によって疼痛は悪化した。CRP、血沈、白血球数といった炎症所見が軽度認められたが筋力低下やCKの上昇は認めなかった。MRIで筋分画に限定した異常信号を認めるものの筋電図で異常を認めなかった。免疫組織化学では、筋膜上 HLA class I 抗原の発現亢進を認め、筋周鞘や筋内鞘に T 細胞やマクロファージからなる炎症細胞浸潤が見られるものの壊死筋線維が乏しい像が特徴的だった。組織学的には非特異的な炎症性ミオパチーとしか診断できないものであった。特発性炎症性ミオパチーは、遺伝的素因がある個人が特定の環境に曝露された結果発症すると考えられている。たとえばコーカソイドにおいては HLA-B8, HLA-DR3 (DRB1*0301), HLA-DQA1*0501 をもっていれば特発性炎症性ミオパチーに罹患

しやすいと報告されている。日本人においては HLA-DR8 アリル(DRB1*0802 および DRB1*0803)をもつことは、多発筋炎との関連があると報告されている。しかし限局性筋炎においての報告はない。我々が経験した 4 例では全ての患者が同一の HLA 血清型(HLA-A2, HLA-B62, HLA-Cw3, HLA-DQ3)をもっていた。健常な日本人集団における各アリル頻度はそれぞれ 24.4%, 8.3%, 31.6%, 18.8%と報告されている。HLA-A2 と HLA-Cw3 は単独では日本人において頻繁に見られるアリルであるが A2-B62-Cw3 ハプロタイプは、連鎖不平衡のため 0.5%以下と非常にまれである。我々の研究ではハプロタイプ同定は行わなかったが、他のいかなるハプロタイプの組み合わせであっても 0.5% 未満であった。一方 HLA-DQ DNA タイピングについては、2 名に DQB1*0303 が、3 名に DQB1*0302 が認められた。日本の筋炎患者におけるこれらのアリル頻度は正常集団より低く、負の相関があると報告されている。炎症性ミオパチーにおける HLA-DQ 抗原の意義について明らかにするためには更なる症例の蓄積が必要である。Causes らは関節リウマチとの関連がよく知られている HLA-DR4 (DRB1*0401)を持つ限局性筋炎の 2 名の患者を報告した。そのうちの一名は我々の症例と同じく一側のふくらはぎが障害されており、かつ HLA-A2, HLA-B62, HLA-DQ3 を持っていた。加えて我々の患者(症例 3 及び 4)が生活環境を別とする一卵性双生児であることは、この疾患における遺伝子的疾病素因の存在を強く疑わせた。以上よりここに提示した臨床所見で特徴付けられる“限局性筋炎”は遺伝子的疾病素因をもつ独立した新臨床疾患単位であると考えられ、多発筋炎のような免疫療法が必要かどうかははっきりしていないため、長期の観察が必須であると考えられる。

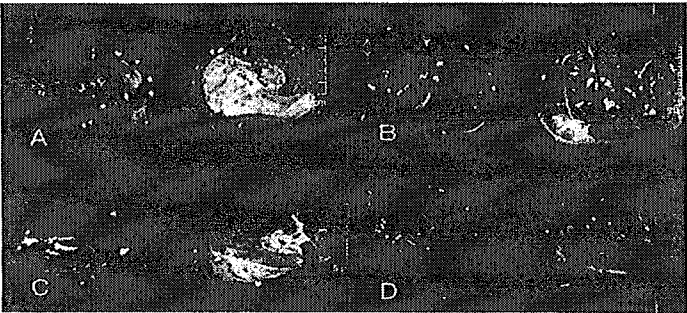
表 1. HLA class I タイピング

症例 1	A2	-	B61	B62	-	Cw3
症例 2	A2	A24	-	B62	-	Cw3
症例 3	A2	A24	B46	B62	Cw1	Cw3
症例 4	A2	A24	B46	B62	Cw1	Cw3

表 2. HLA class II タイピング

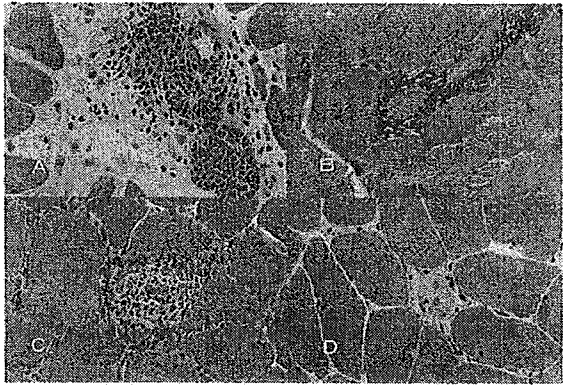
	DQ(DQB1)		DR(DRB1)	
症例 1	DQ3(*0302)	DQ3(*0303)	DR9(*0901)	DR11(*1101)
症例 2	-	DQ3(*0303)	DR9(*0901)	-
症例 3	DQ3(*0302)	DQ1(*0601)	DR4(*0403)	DR8(*0803)
症例 4	DQ3(*0302)	DQ1(*0601)	DR4(*0403)	DR8(*0803)

図 1.



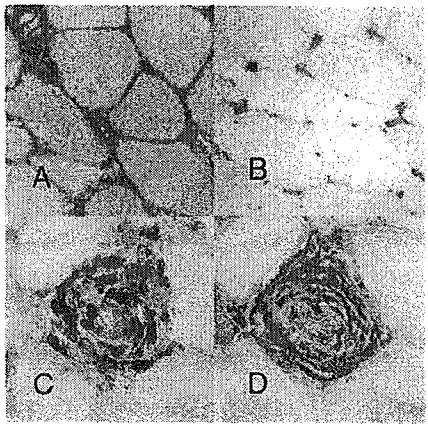
下腿 MRI: (症例 1;A, 症例 2;B, 症例 3;C, 症例 4;D. STIR 画像;A,B,D, 脂肪抑制 T2 強調画像; C). ヒラメ筋あるいは腓腹筋に高信号域を認める.

図 2.



筋生検組織像:HE 染色(症例 1;A, 症例 2;B, 症例 3;C, 症例 4;D. A,B;x200, C,D; x400). 筋線維大小不同, 間質の開大と細胞浸潤と一部に筋壊死を認める.

図 3.



筋生検組織像:免疫染色 HLA-class I 抗原(A; 患者組織, B; 正常対照), 抗 CD8 抗体(C), 抗 CD4 抗体(D); x400.

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第1648号	氏 名	関口 兼司
論文題目	HLA typing in focal myositis 限局性筋炎の HLA タイピング		
審査委員	主 査 甲 村 英二 副 査 熊 谷 俊一 副 査 黒 坂 昌弘		
審査終了日	平成 17 年 2 月 16 日		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

限局性筋炎は、独立した一疾患単位であるのか多発筋炎の特殊な一型なのかいまだ明らかでない。症例によっては、自然経過によって軽快する可能性があるため、治療方針を含めて臨床上限局性筋炎を古典的多発筋炎と区別することは重要である。しかしながら、組織所見などから両者を区別することは難しく、臨床経過を見て判断するのが一般的である。ところでいくつかの炎症性ミオパチーでは HLA タイピングとの関連が以前より指摘されている。たとえば多発筋炎における HLA B8, DR3, DW6 などである。しかし今までのところ限局性筋炎についての報告はなかった。申請者らは限局性筋炎と診断された4人の日本人患者について共通する HLA タイピングが存在することを今回初めて見出し、本症における遺伝的背景の存在を明らかにした。症例1は40歳男性で6ヶ月間続く左のふくらはぎの痛みのため来院。入院時に明らかな筋力低下はなく、神経学的所見に異常はなかった。血清クレアチンキナーゼ（CK）は正常であったが、CRP 陽性など炎症所見を認めた。筋肉の MRI 検査で左のヒラメ筋に限局した高信号域を認めた。筋電図は正常であった。筋生検での筋壊死の所見は乏しかったが筋周鞘や筋内鞘に炎症細胞の浸潤がみられた。筋炎と診断しコルチコステロイドの投与にて筋痛の消失及び検査所見の正常化がみられた。症例2は24歳男性で特に誘引なく左のふくらはぎ痛が出現。自然軽快したが2ヵ月後に再発し入院。MRI で腓腹筋に異常信号があり生検にて炎症所見が認められた。CK は正常で CRP が陽性であった。症例3および症例4は一卵性双生児である41歳男性で、二名とも左ふくらはぎ痛のため来院。MRI で腓腹筋に異常信号域あり生検で炎症性変化を認めた。4症例に共通した HLA アリルは A2, B62, Cw3, DQ3 であった。1977年 Heffner らによって報告された巣状筋炎とは下肢の疼痛性腫瘤から始まり、CK を含む検査異常をほとんど示さず、外科的生検あるいは切除の後には全身限局性筋炎は、独立した一疾患単位であるのか多発筋炎の特殊な一型なのかいまだ明らかでない。症例によっては、自然経過によって軽快する可能性があるため、治療方針を含めて臨床上限局性筋炎を古典的多発筋

炎と区別することは重要である。しかしながら、組織所見などから両者を区別することは難しく、臨床経過を見て判断するのが一般的である。ところでいくつかの炎症性ミオパチーでは HLA タイピングとの関連が以前より指摘されている。たとえば多発筋炎における HLA B8, DR3, DW6 などである。しかし今までのところ限局性筋炎についての報告はなかった。申請者らは限局性筋炎と診断された 4 人の日本人患者について共通する HLA タイピングが存在することを今回初めて見出し、本症における遺伝的背景の存在を明らかにした。症例 1 は 40 歳男性で 6 ヶ月間続く左のふくらはぎの痛みのため来院。入院時に明らかな筋力低下はなく、神経学的所見に異常はなかった。血清クレアチンキナーゼ (CK) は正常であったが、CRP 陽性など炎症所見を認めた。筋肉の MRI 検査で左のヒラメ筋に限局した高信号域を認めた。筋電図は正常であった。筋生検での筋壊死の所見は乏しかったが筋周鞘や筋内鞘に炎症細胞の浸潤がみられた。筋炎と診断しコルチコステロイドの投与にて筋痛の消失及び検査所見の正常化がみられた。症例 2 は 24 歳男性で特に誘引なく左のふくらはぎ痛が出現。自然軽快したが 2 ヶ月後に再発し入院。MRI で腓腹筋に異常信号があり生検にて炎症所見が認められた。CK は正常で CRP が陽性であった。症例 3 および症例 4 は一卵性双生児である 41 歳男性で、二名とも左ふくらはぎ痛のため来院。MRI で腓腹筋に異常信号域あり生検で炎症性変化を認めた。4 症例に共通した HLA アリルは A2, B62, Cw3, DQ3 であった。1977 年 Heffner らによって報告された巣状筋炎とは下肢の疼痛性腫瘍から始まり、CK を含む検査異常をほとんど示さず、外科的生検あるいは切除の後は全身的に悪化せず予後良好な経過をとる炎症性筋疾患とされている。一方同年 Cumming らによって報告された限局性結節性筋炎とは、当初疼痛を伴う小さな筋腫瘍から始まるが多くは一年以内に CK が上昇し全身性の筋炎に移行するとされている。我々の患者に共通した特徴は全身に拡大せず同一部位に数ヶ月間続くふくらはぎの疼痛および腫張

であり CRP 等の炎症所見が軽度認められたが筋力低下や CK の上昇は認めなかった。一般的に炎症性ミオパチーは、遺伝的素因がある個人が特定の環境に曝露された結果発症すると考えられている。たとえばコーカソイドにおいては HLA-B8, HLA-DR3, HLA-DQA1*0501 をもつことが、日本人においては HLA-DR8 をもつことが、筋炎と関連があると報告されている。しかし限局性筋炎についての報告はない。我々が経験した 4 例では全ての患者が同一の HLA 血清型をもっていた。Causes らは関節リウマチとの関連がよく知られている HLA-DR4 を持つ限局性筋炎の 2 名の患者を報告した。そのうちの一名は我々の症例と同じく一側のふくらはぎが障害されており、かつ HLA-A2, HLA-B62, HLA-DQ3 を持っていた。加えて我々の患者(症例 3 及び 4)が生活環境を別とする一卵性双生児であることは、この疾患における遺伝的疾患素因の存在を強く疑わせた。以上よりここに提示した臨床所見で特徴付けられる限局性筋炎は遺伝的疾患素因をもつ独立した新臨床疾患単位であると考えられる。

本研究は、限局性筋炎の病因・病態について、その遺伝的疾患素因を HLA タイピング解析を通じて研究したものであるが、従来全く知られていなかった HLA-A2, B62, Cw3, DQ3 が本症を発症した日本人 4 名に共通していることをはじめて発見し、限局性筋炎とその遺伝的素因について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があることを認める。