

論文内容の要旨

氏 名	西森 裕佳子
題 名	Anti-mitochondrial M2 antibody-positive myositis may be an independent subtype of autoimmune myositis. （和 訳） 抗ミトコンドリア M2 抗体陽性筋炎は独立した自己免疫性筋炎のサブタイプであるかもしれない。
	抗ミトコンドリア M2 抗体（Anti-mitochondrial M2 antibody :AM2A）は原発性胆汁性胆管炎のマーカーとして知られている。AM2A 陽性となる筋炎が認知されるようになってきたが、独立した自己免疫性筋炎の一亜型であるかはこれまで明らかにされていない。本研究では、筋病理診断支援を行っている国立精神・神経医療研究センター（National Center of Neurology and Psychiatry : NCNP）に蓄積された大規模コホートを用いて、その臨床病理学的特徴を明らかにすることを目的とした。2008 年から 2020 年の間、NCNP で診断された 201 人の AM2A 陽性筋炎の患者を対象として、比較対象に 101 人の免疫介在性壊死性ミオパチー（immune-mediated necrotizing myopathy : IMNM）、212 人の抗合成酵素症候群（anti-synthetase syndrome : ASS）、256 人の皮膚筋炎（dermatomyositis : DM）の患者を選定した。筋病理標本、病歴データを後方視的に解析した。筋病理においては、筋線維/血管/炎症細胞/間質の項目に分けてスコアリングシステムを構築し、免疫染色も併せて実施し病理学的解析を行った。臨床像においては、筋生検時の年齢、性別、初発症状、筋生検までの罹病期間、血清クレアチンキナーゼ値、筋力スコア（manual muscle testing score）、嚥下障害や皮膚症状、間質性肺炎、膠原病やその他の自己免疫疾患、悪性腫瘍の有無、心機能、呼吸機能、治療歴のデータを抽出した。これらのデータを基に、Fisher 正確確率検定や一元配置分散分析、Uniform manifold approximation and projection(UMAP)、主成分分析（principal component analysis : PCA）、ロジスティック回帰分析などの統計学的手法を用いて解析した。罹病期間の異なる群間での比較も行った。結果、筋炎の中で AM2A 陽性筋炎は筋生検までの罹病期間が最も長いこと（平均 48.7 ヶ月）、不整脈の頻度が最も高いこと（51.1%）、人工呼吸器を要する頻度が最も高いこと（14.7%）が判明した。筋病理では筋線維膜上への膜侵襲複合体の沈着を 43.3%の患者で認め、ASS や DM で認める筋束辺縁部の変化が乏しく、IMNM の病理像に類似していた。一方で、IMNM で高頻度に認める p62 の筋線維細胞質への顆粒状沈着像は稀であった（10.0%）。罹病期間の短い患者の筋検体では CD8 陽性リンパ球の浸潤がより多くみられた。UMAP や PCA を実施すると ASS や DM とは明瞭に区別できたが、IMNM とは一部重なりを伴う結果であった。そこで、AM2A 陽性筋炎と IMNM とでロジスティック回帰分析を行ったところ高い感度、特異度をもって両者が分離されることが示された（感度 0.846、特異度 0.842）。 本研究では世界最大規模のコホートを用いて解析を行った。IMNM と類似した筋病理像を呈し、慢性経過をたどること、重篤な合併症や呼吸障害を伴うことが明らかとなり、AM2A 陽性筋炎が独立した自己免疫性筋炎の一亜型であることを示唆する結果であった。