

## 増えてきた封入体筋炎\*

鈴木 直輝\*\*

井泉瑠美子\*\*

青木 正志\*\*

Key Words : inclusion body myositis (IBM), inflammatory myopath, rimmed vacuole, inflammation, degeneration

(神経治療 37 : 135-140, 2020)

## I. 疾患概念

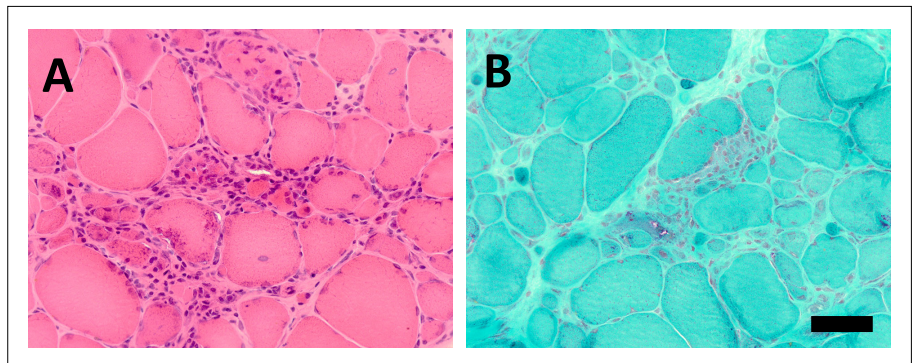
封入体筋炎 (inclusion body myositis : IBM) は50歳以上の中高齢で発症する慢性進行性の筋疾患である<sup>1-4)</sup>。筋力低下と筋萎縮が大腿四頭筋や手指・手首屈筋に見られる。骨格筋には縁取り空胞と呼ばれる特徴的な組織変化を生じ炎症細胞浸潤を伴う。診断の難しさや受診の遅れなどから症状の初発から5年以上診断がつかない例も多い。免疫学的治療に反応せず、かえって増悪することもある。嚥下障害や膝折れに伴う転倒・骨折にも注意が必要である。診断には筋病理が必要である。炎症の要素を反映して筋内鞘への単核球浸潤を伴っている。特徴的な所見として縁取り空胞を伴う筋線維、非壊死線維や筋内鞘への単核球の侵入や単核球による包囲が見られる (Fig. 1)。またシトクロムCオキシダーゼ (cytochrome c oxidase : COX) 染色陰性の筋線維が年齢に比して高頻度に見られる。免疫染色では非壊死線維への単核細胞 (主にCD8陽性細胞傷害性T細胞) の浸潤や形態学的に正常な筋線維における主要組織適合性複合体 (major histocompatibility complex : MHC) クラスIの発現亢進がみられる。

## II. 疫学

厚生労働省難治性疾患政策研究事業「希少難治性筋疾患」班では国立精神・神経医療研究センターの筋病理診断症例の中の多発筋炎の症例数と比較しIBMの有病率を推定した。1990年からの9年間ではIBMと多発筋炎は各8例と151例、1999年からの9年間では各69例と165例であった (Fig. 2)。2000年代に入って飛躍的にIBM診断数が増えていることがわかる。多発筋炎の特定疾患受給者数が約3,000人と一定であることから、IBMの日本での有病率は2000年代で100万人当たり9.83人と推定され、1990年代の推定1.28人と比較して増加していた。さらに2000年代に入ってから神経内科専門医に対するIBM患者数のアンケート調査においても2005年から2009年の5年間での診断症例数は286例、2011年から2015年の5年間では384例と、患者数は増え続けている (Table 1)<sup>5)</sup>。増加の原因としては日本社会の高齢化、IBMの疾患認知度の向上、生活様式の欧米化などが関与していると推察している<sup>6)</sup>。研究班の調査では、日本には1,000-1,500人のIBM患者がいると推定している<sup>6)</sup>。

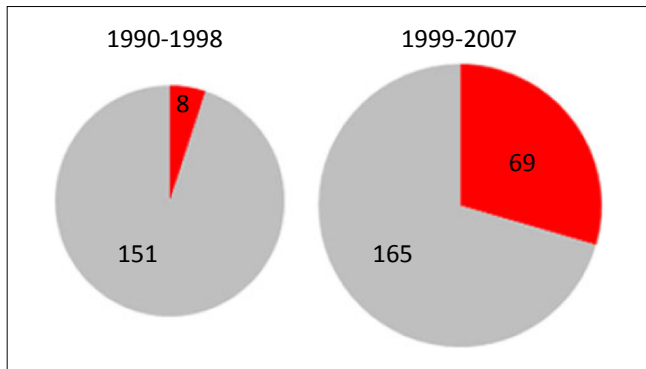
Fig. 1 Muscle pathology of IBM

A. infiltration of immune cells into muscle endomysium and deep invasion into non-necrotic myofibers. Hematoxylin and eosin staining. B. rimmed vacuoles. Modified Trichrome Gomori staining. Bar : 50µm.



\* Inclusion body myositis—an increasing entity.

\*\* 東北大学大学院医学系研究科神経内科 Naoki SUZUKI, Rumiko IZUMI, Masashi AOKI : Department of Neurology, Tohoku University School of Medicine [http://doi.org/10.15082/jsnt.37.2\\_135](http://doi.org/10.15082/jsnt.37.2_135)



**Fig. 2** The number of IBM (red) and polymyositis (grey) patients diagnosed in the NCNP. Data are presented as the total of each half decade. Modified from Ref <sup>6)</sup>.

**Table 1** Diagnosed IBM patients/5 years from reply-paid post-card Questionnaire. Modified from Ref <sup>5)</sup>.

Term (year)	Sent Cards	Reply	Reply ratio (%)	Diagnosed patients /5 years
2005-2009	4857	1253	25.8	286
2011-2015	5500	1316	23.9	384

100万人あたりのIBMの有病率は国ごとで異なっており、アメリカで10.7、西オーストラリアでは14.9、オランダでは4.9、ノルウェーでは33、トルコでは1.1と報告されている<sup>7)</sup>。欧米の734症例の検討では男女比は3:1と男性が多く、またIBMの死因では嚥下障害に伴う誤嚥性肺炎が重要であり、予後の改善のためには口腔咽頭筋の障害による嚥下障害への対策が必要であるとされている<sup>7)</sup>。オランダにおける64例のIBM患者の12年間の経過観察による研究では、筋力やADLは明らかに低下するが、一般集団と比較して平均寿命に有意差はないと報告されている<sup>8)</sup>。IBM患者と年齢をマッチさせた一般集団を比較すると、嚥下障害を呈する疾患であることから想像できるように、呼吸器系の疾患（IBM患者の41.3%対一般人口の11.5%）、特に肺炎（28.3%対4.4%）が80歳から85歳のIBM患者の死因として重要であった。筋力低下の進行は下肢で著明で、定量的筋力検査での年間低下率は5.4%であった<sup>8)</sup>。またイギリスとフランスのIBM患者136例の長期経過観察によると14年間で75%の患者が歩行障害を来し、37%が車いすになった。一般集団と比較して平均寿命に有意差はないが、60歳以降に発症した患者は60歳以前に発症した患者に比べて死亡リスクが高かった。北米の916例のsIBM患者へのアンケート調査による横断的研究では、患者の平均年齢は70.4歳、男女比は2:1で初発症状出現から診断までの平均期間は4.7年である。最初の診断でsIBMとされたのは半数の患者であった<sup>9)</sup>。

ヒトT細胞白血病ウイルス-1（human T cell lymphotropic virus type 1: HTLV-1）やC型肝炎ウイルス（hepatitis C virus: HCV）陽性例も前述の研究班の調査で約20%の症例でみられ、これらのウイルス感染とIBM発症の関連が示唆されている。HTLV-1陽性のIBM、11例中2例で突然死を認めたとの報告があり、合併症として肥大型心筋症をきたす可能性も指摘されている。HTLV-1陽性IBM患者11例の末梢血単核細胞中のHTLV-1プロウイルス量はHTLV-1関連脊髄症患者と同程度に増加していた。またIBM患者1例の筋細胞を取り囲むCD8陽性T細胞においてHLA-A\*0201/Tax pentamer染色が陽性であり、HTLV-1を認識する細胞障害性T細胞が筋内に浸潤していることが証明された。IBMと診断された患者114例のうち32例（28%）がHCV抗体陽性であり、これは年齢をマッチさせた多発筋炎におけるHCV抗体陽性率4.5%や60歳代の日本人のHCV抗体陽性率3.4%に比べて有意に高率であった。IBM発症前にHCVに対するinterferon治療をうけていた症例もHCV抗体陽性の8例中3例みられた<sup>5)</sup>。

### III. 臨床・病理所見

#### 1. 臨床症候

厚生労働省難治性疾患政策研究事業「希少難治性筋疾患」班ではsIBM分科会から診療の手引きを発行している<sup>10)</sup>。研究班の協力施設の146症例の検討によれば男女比は1.2:1と男性の割合が多く、初発年齢は平均64.4歳であった。初発症状は階段上りの困難さなど下肢近位筋脱力の症状が74%を占め、嚥下障害は23%にみられた。筋力低下と筋萎縮は大腿四頭筋や手指屈筋に著明で、左右非対称のこともしばしばみられる。血清クレアチニンキナーゼ（creatinine kinase: CK）値は軽度から中等度上昇していた（511.2±368.1IU/L）。初発症状出現から診断確定までの期間は52.7±47.6カ月であった。多発筋炎や皮膚筋炎と異なり、肺病変や悪性腫瘍の発生頻度上昇は認められない。年齢相応の認知機能の低下は見られるものの深刻な認知症の症状を呈する症例はほとんど見られない<sup>5)</sup>。

さらにIBM患者アンケートをおこない自然歴を解析したところ、67名（男49名、女18名）から回答をえた。平均年齢は73歳、発症から平均8.7年経過時点での回答であり、各症状の出現時期はしゃがみ立ち不能が発症後4.6年、車椅子が7.3年、電動車椅子が13.7年、ペットボトルの開栓不能が6.6年、洗顔不能が7.2年であった<sup>11)</sup>。

血清CK値は正常から正常上限の10倍程度まで上昇する。抗Jo-1抗体などの一般的な筋炎特異的抗体は陰性である。多発筋炎・皮膚筋炎などと異なり肺病変、悪性腫瘍の発生頻度の上昇は指摘されていない。針筋電図では筋原性変化（低振幅・多相性の運動単位電位、早期動員）に加え、線維自発電位（fibrillation potential）や陽性鋭波（positive sharp

wave) などの自発放電がみられることが多く、複合反復放電 (complex repetitive discharges) を認めることもある。神経原性変化と混同しうる線維束電位 (fasciculation potential)、高振幅・多相性の運動単位電位もしばしば観察され、筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis : ALS) とも誤診されうるので注意が必要である<sup>12)</sup>。深指屈筋の針筋電図所見がALSとの鑑別に有用であったとする報告もあり、被験筋に追加することが望ましい<sup>13)</sup>。また、骨格筋CTやMRIも他疾患との鑑別に有用とされており、前腕屈筋群、大腿四頭筋、腓腹筋に異常が認められることが多い<sup>14)</sup>。18F-PETで骨格筋内のアミロイド沈着を可視化し、多発筋炎との鑑別に有用だったとする報告もある<sup>15)</sup>。その他、筋超音波を用いた検討では、深指屈筋と尺側手根屈筋のエコー輝度の明暗差、ヒラメ筋と腓腹筋のエコー輝度の明暗差がIBMの補助診断として有用である可能性が本邦から相次いで報告されている<sup>16, 17)</sup>。

IBMでは嚥下障害を併発することが多い。Lotzらは、約10%の症例が、嚥下障害が初発症状であり、病状の進行とともに40%の症例で嚥下障害が出現すると報告している<sup>18)</sup>。本症における嚥下障害の原因は他の炎症性筋疾患同様に1. 咽頭収縮筋の筋力低下、2. 輪状咽頭筋の開大障害、3. 舌骨挙上障害が推定されている<sup>19)</sup>。嚥下障害を訴える症例の嚥下造影では、下咽頭収縮筋の拡大不全を示すcephalad prominenceや輪状咽頭筋を含んだ上食道括約筋 (upper esophageal sphincter : UES) の拡大不全を示すpharyngeal muscle propulsionが高率に認められる。また、嚥下障害の自覚がない症例でも、中咽頭や下咽頭の収縮力の低下とUESの開大障害が嚥下内圧測定にて確認されている。IBMでは、臨床経過が長期に及ぶため咽頭収縮筋や輪状咽頭筋の筋変性や萎縮が高度である。嚥下の咽頭期に食道入口部が開かず、食塊の通過が悪い状態は、輪状咽頭筋嚥下困難症と総称されている。嚥下障害が進行すると、摂食量が減少し、全身の筋量低下や体重減少に加え、誤嚥性肺炎を併発しやすくなる。進行性の嚥下障害を有する症例は、非進行性の症例に比べて機能予後や生命予後が悪くなるため治療介入が必要である。

## 2. 病理所見

前述のように、IBMの診断において筋病理所見は極めて重要な意義を有する。IBMの筋病理像の特徴として、筋線維の大小不同に加えて炎症所見と筋変性所見の混在が挙げられる。炎症所見として、筋線維の壊死・再生像と筋内鞘への単核球浸潤が特徴的であり、非壊死線維への単核球の侵入や単核球による包圍像がみられる。多発筋炎の病理像と同様に、炎症細胞の主体はCD8陽性の細胞傷害性T細胞であり、MHCクラスIを発現する非壊死線維周囲への浸潤像が見出される。一方、筋変性所見の一つとしてゴモリトリクローム変法にて赤染する顆粒で縁取られる縁取り空胞を伴う筋線維がみられる。

IBMの病態機序は不明のままである。筋病理学的に観察される縁取り空胞が蛋白分解経路の異常など変性の関与を、またCD8陽性Tリンパ球を中心とした細胞浸潤が炎症の関与を想起させるものの、変性と炎症のどちらが一次的でどちらが副次的なのかも明らかになっていない。変性の機序の根拠として免疫染色でA $\beta$ 蛋白などが縁取り空胞内に沈着していることや、 $\beta$ -amyloid precursor protein (APP) を筋特異的に過剰発現させたモデルマウスでは筋変性や封入体の形成が見られることが挙げられるが、多発筋炎や皮膚筋炎の患者生検筋でも $\beta$ -APPが沈着していることから疾患特異性は高くない。筋線維の恒常性の維持は蛋白合成と分解の微妙なバランスの上に成り立っていると想像され、蛋白分解系が破綻し異常蛋白が蓄積するという病態機序も考えられる。骨格筋特異的にプロテアソームやオートファジーを欠損させたマウスではユビキチンE3リガーゼの発現上昇や筋変性・萎縮・成長不全が見られることも報告されている<sup>20, 21)</sup>。IBMの骨格筋に家族性ALSの原因遺伝子産物であるTARDBP-binding protein (TDP-43) およびfused in sarcoma (FUS) が蓄積することも観察されている。TDP-43陽性線維は、IBM患者の生検筋線維の25~32.5%と高頻度に検出される<sup>22)</sup>。ユビキチン結合蛋白であるp62はTDP-43以上の頻度でsIBMの筋線維に染色性が認められる<sup>23)</sup>。骨Paget病と前頭側頭型認知症を伴う封入体性ミオパチーの家族例において蛋白分解系の重要な分子であるVCPの遺伝子異常が見出されたが、このVCPも蛋白分解経路の重要な因子であり、この経路の異常はIBMの病態の重要な機序と考えられる。さらにhnRNPA1およびA2B1遺伝子の異常は封入体を伴うミオパチーに加えてALSや前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia : FTD)、骨Paget病も合併することが知られ、これらの疾患スペクトラムをmultisystem proteinopathy (MSP) という概念で捉える動きがある。筋病理学的な類似点があることから病態がIBMとある程度共通している可能性が推察され、これらの疾患スペクトラムを念頭に置いて組織・細胞特異的な病態研究を行っていく重要性が高まっている。

病理学的所見の中でミトコンドリア病態は以前から注目されてきたが、COX染色陰性線維と非壊死線維に侵入したTリンパ球数との強い相関を指摘した報告などもあり、自己免疫病態からミトコンドリア機能異常という病態仮説が提唱されてきている<sup>24)</sup>。自己免疫性病態とミトコンドリア機能異常や凝集体形成がどのようにつながるか、どちらが先か、など病態に関する検討は今後の大きな課題である<sup>4)</sup>。また、病理所見で見られるCD8陽性Tリンパ球の働きやクローナルな増殖病態についても、近年large granular lymphocytic leukaemiaとの関係性から注目が高まっており、高分化Tリンパ球をターゲットにした治療も検討されている<sup>25, 26)</sup>。

## 3. 診断基準

1975年にBohanとPeterは炎症性筋疾患の診断基準を提唱

したが、当時はIBMという概念が十分に確立されていなかった。1995年にGriggsらによりIBMの診断基準が提唱され、2007年のNeedhamらの診断基準<sup>1)</sup>とともに国際的に広く用いられている。厚生労働省研究班では全国の後向き調査を元に、国内外の文献を検討し診断基準を策定した。臨床的特徴として、4つを挙げた。a. 他の部位に比して大腿四頭筋または手指屈筋（特に前腕の深指屈筋）が侵される進行性の筋力低下および筋萎縮、b. 筋力低下は数ヶ月以上の経過で緩徐に進行するとし、多くは発症後5年前後で日常生活に支障をきたすことを勘案した。また遺伝子変異を伴う筋疾患を除外するためにc. 発症年齢は40歳以上であるとした。また慢性の経過を反映しd. 安静時の血清CK値は2,000IU/Lを越えない、とした。さらに診断には筋生検が必須であるとし、筋内鞘への単核球浸潤を伴っており、かつa. 縁取り空胞を伴う筋線維、b. 非壊死線維への単核球の侵入や単核球による包囲が見られるものとした。これらの臨床的特徴・病理所見の6項目全てが見られる場合を確実例、臨床的特徴が見られるが、病理所見のいずれかを欠く場合を疑い例、病理所見が伴わないものを可能性あり、とした。IBMの診断の際には臨床経過が重要な要素であり、中高齢の慢性進行性の筋疾患では常に念頭に置くべきである。またIBM症例の一部は病期が早いことにより、また不適切な筋標本採取部位などによって特徴的な封入体を確認することができず診断確定に至らない場合があると考えられる。

一方、欧米でも診断基準の見直しが行われ、Lloydら<sup>17)</sup>は過去に発表された24の診断カテゴリーを評価し、その中では2011年のヨーロッパ神経筋センターのProbableの基準が最も感度が高いとした。また“data-derived diagnostic criteria”という診断基準を提唱し、1. 手指の屈曲か大腿四頭筋の筋力低下、2. 筋内鞘への炎症細胞浸潤、3. 非壊死線維への炎症細胞浸潤もしくは縁取り空胞の3つの要素によって構成され、3つの要素がそろえば感度90%、特異度96%であるとした。今後、これらの診断基準とのすり合わせや感度特異度の評価が必要となってくる。

#### 4. 診断バイオマーカー

2013年にはこれまでIBM患者血清中に見出されてきた43kDaの自己抗体がcytosolic 5'-nucleotidase 1A (NT5C1AまたはcN1A)であることが同定された<sup>27, 28)</sup>。Larmanらはドットプロット法を用いた抗体測定を行い、カットオフ値を10IUと定めた場合のIBM診断の感度は34%、特異度は98%であると報告した。一方、GreenbergらはIBM患者血清中にはIgG型抗NT5C1A抗体のみでなく、IgA、IgM型抗体も存在すること、さらにIgG、IgM、IgA型の3つのサブタイプの抗NT5C1A抗体測定の併用によりIBM診断感度を76%まで高めることができることを報告している<sup>29)</sup>。LarmanらやPlukらの報告以降、種々の異なる技法を用いた本抗体の検出に関する報告が相次いでいる。抗NT5C1A抗体の筋毒

性もマウスを用いた移植実験で示されている<sup>30)</sup>。同抗体は筋症状を有さないSjögren症候群や全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患患者においても検出されるとの報告もある。抗NT5C1A抗体測定は特異度の高さからIBMの診断に有用である可能性がある一方で、感度が低く、コーホートの選び方によっては陽性適中率がかなり低くなることに注意が必要である<sup>31, 32)</sup>。

## IV. 治 療

IBMの治療は確立されていない。ほとんどの例でステロイドの筋力低下に対する効果はみられない。免疫グロブリン大量静注療法 (IVIg) はsIBMに対し特に嚙下に関して限定的な効果を示す例があるが、対照試験では一般的な症状の改善はわずかで統計学的な有意差は得られず治療前後の筋生検所見の改善のみが報告されている。後方視的な解析では起立歩行能力の維持にIVIgが有用な可能性もあり<sup>5)</sup>、前向きの検証が必要などであるが、より病態特異的な治療開発が求められてもいる。Interferon  $\beta$ や免疫抑制薬であるmethotrexate (MTX) の有効性は見出されていない。Azathioprineやciclosporinについては二重盲検プラセボ比較試験が行われていない。若年齢の症例に偏って用いられたため典型的なsIBMをターゲットとしていなかったという指摘もあるものの、tumor necrosis factor  $\beta$ 阻害薬であるinfiximabの非盲検試験も有効性なしという結果であった。近年の自然歴調査では免疫抑制薬の使用が逆にIBMの病勢を悪化させていたという報告もあり注意が必要である<sup>33)</sup>。新規治療としてマイオスタチンの筋萎縮シグナル阻害を目的としたアクチビンIIB受容体拮抗薬のbimagrumab/BYM338を用いた臨床試験も終了した<sup>34)</sup>。全身骨格筋量は改善したものの、主要評価項目である6分間歩行では有意差は得られず、残念ながら開発は中止となってしまった。Arimoclocholは熱ショック蛋白誘導薬であり蛋白分解を促進するという理論で24人のsIBM患者に対する第2相試験が行われ、安全性と忍容性が確認されていたが、概念実証までは至らなかった<sup>35)</sup>。IL-1 $\beta$ 受容体拮抗薬のcanakinumabもオープンラベル試験で有効性が確認できなかった<sup>36)</sup>。またオートファジーを誘導するrapamycin、タウ蛋白凝集阻害薬、抗炎症薬でもあるibuprofenの投与、グリコーゲン合成酵素キナーゼglycogen synthase kinase (GSK) 3 $\beta$ 阻害薬などが治療薬の候補として検討されている。

根本的な治療が無い現状では、運動療法・作業療法などのリハビリテーション、歩行時の膝折れ防止や杖などの装具の活用も有効である。さらに合併症として致命的になる可能性のある嚙下の問題に関しては食事内容の適宜変更や胃瘻造設などが検討される。バルーンカテーテルによる輪状咽頭部拡張法（バルーン拡張法）や輪状咽頭筋離断術もIBM患者での嚙下障害改善に有効な可能性がある。さらにHAL<sup>®</sup>医療用

下肢タイプ (HAL) は2016年4月よりIBMを含む緩徐進行性の8つの神経・筋疾患に保険適応が認められた。HALの筋力維持に関するエビデンス構築には症例の蓄積が重要である。

### おわりに

IBMは欧米に多く本邦では稀とされてきたが、本研究班の調査で、過去30年の間にその頻度が上昇し、欧米とほぼ同様の頻度で存在することが示された。これからますます高齢化社会となる本邦では、さらに患者数が増加することが予想される。IBMは、病態の一端が少しずつ明らかになってきているとはいえ、本質的な疾患発症機序は不明であり、エビデンスレベルの高い治療法もない。このような難治性筋疾患に取り組んで行くには、正確な診断と症例集積が極めて重要である。一日も早い治療法確立が待たれるところである。

本論文はCOI報告書の提出があり、開示すべき項目はありません。

### 謝辞

厚生労働省難治性疾患政策研究事業のIBM分科会協力施設の先生方、東北大学神経内科の豎山真規先生、嶋原妃奈子さん、島倉奈緒子さん、アンケートにご協力いただいた全国の神経内科専門医の先生方、IBMの患者さんおよびそのご家族の皆様に感謝いたします。本研究は厚生労働省難治性疾患政策研究事業の補助金によって支援されました。

### 文 献

- 1) Needham M, Mastaglia FL : Inclusion body myositis : current pathogenetic concepts and diagnostic and therapeutic approaches. *Lancet Neurol* 6 : 620-631, 2007
- 2) Aoki M, Suzuki N : [Sporadic inclusion body myositis and amyloid]. *Brain Nerve* 66 : 739-748, 2014
- 3) Suzuki N, Aoki M : [Inclusion body myositis]. *Brain Nerve* 63 : 1205-1215, 2011
- 4) Greenberg SA : Inclusion body myositis : clinical features and pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol* 15 : 257-272, 2019
- 5) Suzuki N, Mori-Yoshimura M, Yamashita S et al : The updated retrospective questionnaire study of sporadic inclusion body myositis in Japan. *Orphanet J Rare Dis* 14 : 155, 2019
- 6) Suzuki N, Aoki M, Mori-Yoshimura M et al : Increase in number of sporadic inclusion body myositis (sIBM) in Japan. *J Neurol* 259 : 554-556, 2012
- 7) Price MA, Barghout V, Benveniste O et al : Mortality and Causes of Death in Patients with Sporadic Inclusion Body Myositis : Survey Study Based on the Clinical Experience of Specialists in Australia, Europe and the USA. *J Neuromuscul Dis* 3 : 67-75, 2016
- 8) Cox FM, Titulaer MJ, Sont JK et al : A 12-year follow-up in sporadic inclusion body myositis : an end stage with major disabilities. *Brain* 134 : 3167-3175, 2011
- 9) Paltiel AD, Ingvarsson E, Lee DK et al : Demographic and clinical features of inclusion body myositis in North America. *Muscle Nerve* 52 : 527-533, 2015
- 10) 難治性疾患等政策研究事業「希少難治性筋疾患に関する調査研究班」封入体筋炎分科会 : 封入体筋炎 診療の手引き, 2016
- 11) Suzuki N, Mori-Yoshimura M, Yamashita S et al : Multicenter questionnaire survey for sporadic inclusion body myositis in Japan. *Orphanet J Rare Dis* 11 : 146, 2016
- 12) Hokkoku K, Sonoo M, Higashihara M et al : Electromyographs of the flexor digitorum profundus muscle are useful for the diagnosis of inclusion body myositis. *Muscle Nerve* 46 : 181-186, 2012
- 13) Cox FM, Reijnierse M, van Rijswijk CS et al : Magnetic resonance imaging of skeletal muscles in sporadic inclusion body myositis. *Rheumatology (Oxford)* 50 : 1153-1161, 2011
- 14) Noto Y, Shiga K, Tsuji Y et al : Contrasting echogenicity in flexor digitorum profundus-flexor carpi ulnaris : a diagnostic ultrasound pattern in sporadic inclusion body myositis. *Muscle Nerve* 49 : 745-748, 2014
- 15) Lilleker JB, Hodgson R, Roberts M et al : [18F]Florbetapir positron emission tomography : identification of muscle amyloid in inclusion body myositis and differentiation from polymyositis. *Ann Rheum Dis* 78 : 657-662, 2019
- 16) Nodera H, Takamatsu N, Matsui N et al : Intramuscular dissociation of echogenicity in the triceps surae characterizes sporadic inclusion body myositis. *Eur J Neurol* 23 : 588-596, 2016
- 17) Lloyd TE, Mammen AL, Amato AA et al : Evaluation and construction of diagnostic criteria for inclusion body myositis. *Neurology* 83 : 426-433, 2014
- 18) Lotz BP, Engel AG, Nishino H et al : Inclusion body myositis. Observations in 40 patients. *Brain* 112(Pt 3) : 727-747, 1989
- 19) Murata KY, Kouda K, Tajima F et al : A dysphagia study in patients with sporadic inclusion body myositis (s-IBM). *Neurol Sci* 33 : 765-770, 2012
- 20) Masiero E, Agatea L, Mammucari C et al : Autophagy is required to maintain muscle mass. *Cell Metab* 10 : 507-515, 2009
- 21) Kitajima Y, Tashiro Y, Suzuki N et al : Proteasome dysfunction induces muscle growth defects and protein aggregation. *J Cell Sci* 127 : 5204-5217, 2014
- 22) Weihl CC, Temiz P, Miller SE et al : TDP-43 accumulation in inclusion body myopathy muscle suggests a common pathogenic mechanism with frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79 : 1186-1189, 2008
- 23) D'Agostino C, Nogalska A, Engel WK et al : In sporadic inclusion body myositis muscle fibres TDP-43-positive inclusions are less frequent and robust than p62 inclusions, and are not associated with paired helical filaments. *Neuropathol Appl Neurobiol* 37 : 315-320, 2011
- 24) Rygiel KA, Miller J, Grady JP et al : Mitochondrial and inflammatory changes in sporadic inclusion body myositis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 41 : 288-303, 2015
- 25) Greenberg SA, Pinkus JL, Amato AA et al : Association of inclusion body myositis with T cell large granular lymphocytic leukaemia. *Brain* 139 : 1348-1360, 2016
- 26) Greenberg SA, Pinkus JL, Kong SW et al : Highly differentiated cytotoxic T cells in inclusion body myositis. *Brain* 142 : 2590-2604, 2019

- 27) Larman HB, Salajegheh M, Nazareno R et al : Cytosolic 5'-nucleotidase 1A autoimmunity in sporadic inclusion body myositis. *Ann Neurol* 73 : 408-418, 2013
- 28) Pluk H, van Hoeve BJ, van Dooren SH et al : Autoantibodies to cytosolic 5'-nucleotidase 1A in inclusion body myositis. *Ann Neurol* 73 : 397-407, 2013
- 29) Greenberg SA : Cytoplasmic 5'-nucleotidase autoantibodies in inclusion body myositis : Isotypes and diagnostic utility. *Muscle Nerve* 50 : 488-492, 2014
- 30) Tawara N, Yamashita S, Zhang X et al : Pathomechanisms of anti-cytosolic 5'-nucleotidase 1A autoantibodies in sporadic inclusion body myositis. *Ann Neurol* 81 : 512-525, 2017
- 31) Felice KJ, Whitaker CH, Wu Q et al : Sensitivity and clinical utility of the anti-cytosolic 5'-nucleotidase 1A (cN1A) antibody test in sporadic inclusion body myositis : Report of 40 patients from a single neuromuscular center. *Neuromuscul Disord* 28 : 660-664, 2018
- 32) Amlani A, Choi MY, Tarnopolsky M et al : Anti-NT5c1A Autoantibodies as Biomarkers in Inclusion Body Myositis. *Front Immunol* 16 : 頁, 2019 100204
- 33) Benveniste O, Guiguet M, Freebody J et al : Long-term observational study of sporadic inclusion body myositis. *Brain* 134 : 3176-3184, 2011
- 34) Hanna MG, Badrising UA, Benveniste O et al : Safety and efficacy of intravenous bimagrumab in inclusion body myositis (RESILIENT) : a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet Neurol* 18 : 834-844, 2019
- 35) Ahmed M, Machado PM, Miller A et al : Targeting protein homeostasis in sporadic inclusion body myositis. *Sci Transl Med* 8 : 331ra341, 2016
- 36) Kosmidis ML, Pikazis D, Vlachoyiannopoulos P et al : Trial of canakinumab, an IL-1beta receptor antagonist, in patients with inclusion body myositis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 6 : e581, 2019

## Inclusion body myositis—an increasing entity

Naoki SUZUKI, Rumiko IZUMI, Masashi AOKI

Department of Neurology, Tohoku University School of Medicine

Inclusion Body Myositis (IBM) is a chronic progressive muscular disease observed primarily in people aged 50 years or more. Weakness and atrophy are seen in the quadriceps and in the finger/wrist flexors. The inability to stand-up, cane-dependent gait, inability to open a plastic bottle, choking on food ingestion, and being wheelchair-bound appear to be the typical IBM milestones. Dysphagia may result in aspiration pneumonia. Falls and fractures associated with knee breaks are frequently seen.

Rimmed vacuoles and infiltration of mononuclear cells in non-necrotic fibers can be found in the muscle tissue of

IBM patients. IBM is generally refractory to current therapy, such as steroids and immunosuppressant agents. Although IBM is rarely observed in Japan compared with Europe and the United States, it has been observed more frequently over the past 30 years in Japan. In a society where the number of elderly people increases, the number of individuals with IBM would also increase. This review provides an overview of the clinical features, pathobiological mechanisms, biomarkers, and therapeutic strategies for IBM.