

Change in muscle volume after steroid therapy in patients with myositis assessed using cross-sectional computed tomography.

(CT 断面像を用いてのステロイド治療前後での筋炎患者の筋肉量変化の評価)

氏名 名和田 隆司

所属 山口大学大学院医学系研究科

医学専攻 器官病態内科学分野

令和2年7月

## 目 次

1. 要旨	1
2. 研究の背景	2
3. 方法	3
(1) 対象患者	3
(2) 方法	3
(3) 統計解析	4
4. 結果	5
5. 考察	10
6. 結語	12
7. 謝辞	12
8. 参考文献	13
9. 表	16

## 1. 要旨

骨格筋に炎症を来す自己免疫疾患である筋炎では、四肢の筋力低下と筋萎縮が生じる。副腎皮質ステロイドホルモン（ステロイド）は筋炎治療の第一選択薬として広く用いられており、ステロイド治療によって筋力低下は改善する。しかし、ステロイドの副作用としてステロイドミオパチーによる筋萎縮を生じることが知られており、筋炎患者のステロイド治療後の筋力改善が骨格筋量改善によるものではない可能性が示唆される。本研究では、ステロイド治療前後の筋炎患者の骨格筋量の変化を定量的に評価することで、筋炎患者の筋力改善に対する骨格筋量変化の寄与を明らかにすることを目的とした。

対象者は、2015年から2017年に当施設でステロイド治療を行った筋炎患者（筋炎群）7名と非筋炎患者（対照群）8名である。対象患者のステロイド治療前後の第3腰椎レベルの（1）skeletal muscle area（骨格筋量）と（2）low muscle attenuation rate（脂肪置換された骨格筋の割合）をCT画像を用いて定量的に測定した。

筋炎患者全例でステロイド治療後に筋力が改善していた一方で、治療前と比較してskeletal muscle areaは有意に減少し（ $p=0.0156$ ）、low muscle attenuation rateは増加傾向を示していた（ $p=0.0781$ ）。また、筋炎群では、閉塞性肺疾患を合併した患者でskeletal muscle areaが減少する傾向にあった（ $p=0.0571$ ）。

この結果からは、ステロイド治療による筋炎患者の筋力改善が、骨格筋量改善以外の要素によって生じている可能性が示唆された。

## 2. 研究の背景

筋炎は骨格筋に炎症を呈する自己免疫疾患であり、骨格筋が破壊されることによって、四肢の筋力低下や筋萎縮、血中筋逸脱酵素の上昇を生じる [1]。副腎皮質ステロイドホルモン（以後ステロイドと表記）は、筋炎治療の第一選択薬として広く用いられており、ステロイド治療によって筋炎患者の筋力低下は改善する [2]。一方で、ステロイドは用量依存性にステロイドミオパチーによる筋萎縮を生じることが知られており [3-6]、高用量ステロイドを治療に用いる筋炎ではステロイドミオパチーのリスクが高く、筋炎患者のステロイド治療後の筋力改善が骨格筋量改善によるものではない可能性が示唆される。

筋炎患者のステロイド治療前後の筋力変化は日常診療における一般的な評価指標であるが、ステロイド治療前後の骨格筋量の変化を定量的に評価した報告はなく、ステロイド治療によって筋炎患者の筋量が改善しているのかは明らかになっていない。

近年、生体インピーダンス法（BIA 法）や二重エネルギーX線吸収法（DXA 法）、CT 画像やMRI 画像などで、四肢の骨格筋量を定量化する方法が提唱されており [7-10]、我々はステロイド治療前後の CT 画像を用いて、骨格筋量の経時的変化を評価することで、筋炎患者の筋力改善に対する骨格筋量変化の寄与を明らかにすることを目的に本研究を行った。

### 3. 方法

#### (1) 対象患者

本研究は単施設後ろ向き縦断研究である。2015年から2017年に当施設でプレドニゾン換算で0.7 mg/kg以上の高用量ステロイドを用いて治療を行った「Bohan & Peterの診断基準」[11]を満たす筋炎患者7名を対象とした（筋炎群）。筋炎群の患者の内訳は、皮膚筋炎が5名、混合性結合組織病が2名であり、女性が4名、平均年齢は55歳であった（表1）。また、プレドニゾン換算で0.7 mg/kg以上の高用量ステロイドを用いて治療を行った非筋炎患者8名を対照群として設定した。対照群の患者の内訳は、ループス腎炎が2名、顕微鏡的多発血管炎が2名、微小変化型ネフローゼ症候群が2名、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症が1名、紫斑病性腎炎が1名であり、女性が6名、平均年齢は70歳であった（表2）。入院中に廃用症候群を呈したと主治医が判断していた症例は解析対象から除外した。

この研究は、山口大学医学部附属病院の倫理審査委員会の承認を受けて、実施した。

#### (2) 方法

ステロイド治療開始6週間以内に施行されたCT画像とステロイド減量中に施行されたCT画像を用いて、患者情報を盲検化された2人の放射線科医師が解析を行った。過去の既報に基づき、-29から+150 Hounsfield units (HU)のCT値を示す領域をskeletal muscle area（骨格筋領域、図1）、-29から+30 HUのCT値を示す領域をlow muscle attenuation rate（脂肪置換された骨格筋の割合）と定義し[12]、第3腰椎レベルでskeletal muscle areaの面積とlow muscle attenuation

rate を測定した。



図 1. 第 3 腰椎レベルの skeletal muscle area

### (3) 統計解析

連続変数は、平均値±標準偏差 (SD) として示し、名義変数は各群の数およびパーセントを示した。2 検者の測定結果の一致度は Cohen の  $\kappa$  係数を用いて評価した。また、ステロイド治療前後における対応する 2 群での skeletal muscle area や low muscle attenuation rate、血中クレアチンキナーゼ値などの経時的変化に関する検定は、ウィルコクソンの符号順位検定を用いて行った。Skeletal muscle area と low muscle attenuation rate の変化と関係する因子の解析は、名義変数についてはマンホイットニーの U 検定を、連続変数についてはスピアマンの順位相関係数を用いて行った。全ての検定は、両側検定の  $p < 0.05$  を統計学的有意とした。

## 4. 結果

2 検者の skeletal muscle area と low muscle attenuation rate の測定に関しての級内相関係数は 0.89 から 0.99 であった。

筋炎群では対象 7 症例全例でステロイド治療後に徒手筋力検査法で評価した腸腰筋の筋力が改善し、筋逸脱酵素である血中クレアチンキナーゼが低下していた（治療前：1948±1855 U/L、治療後：75±74 U/L、 $p=0.0156$ 、表 1）。筋炎群の最も頻度の高い合併症は慢性閉塞性肺疾患と間質性肺疾患であり、それぞれ 4 人（57%）の患者で認めた（表 3）。

筋炎群と対照群のいずれにおいても、ステロイド治療前後で skeletal muscle area は有意に減少しており（筋炎群： $-25.6\pm 14.4\%$ 、 $p=0.0156$ 、対称群： $-12.6\pm 14.6\%$ 、 $p=0.0391$ 、図 2）、筋炎と対照群では筋炎群の方が skeletal muscle area が減少していたが、統計学的有意差は認めなかった（ $p=0.121$ 、図 3）。また、筋炎群では、閉塞性肺疾患を合併した患者で skeletal muscle area が減少する傾向を示した（ $p=0.0571$ 、図 4）。Low muscle attenuation rate については、筋炎群と対照群の両方でステロイド治療後に増加する傾向を示した（筋炎群： $+7.3\pm 8.5\%$ 、 $p=0.0781$ 、対称群： $+5.4\pm 6.6\%$ 、 $p=0.0547$ 、図 5）。

Skeletal muscle area と low muscle attenuation rate の経時的変化と関連する因子の検討を行ったが、患者年齢、治療前血中クレアチンキナーゼ値、累積ステロイド投与量、ステロイド投与開始からの期間、1 日蛋白摂取量のいずれの項目も、skeletal muscle area および low muscle attenuation rate の変化とは有意な相関関係を示さなかった。

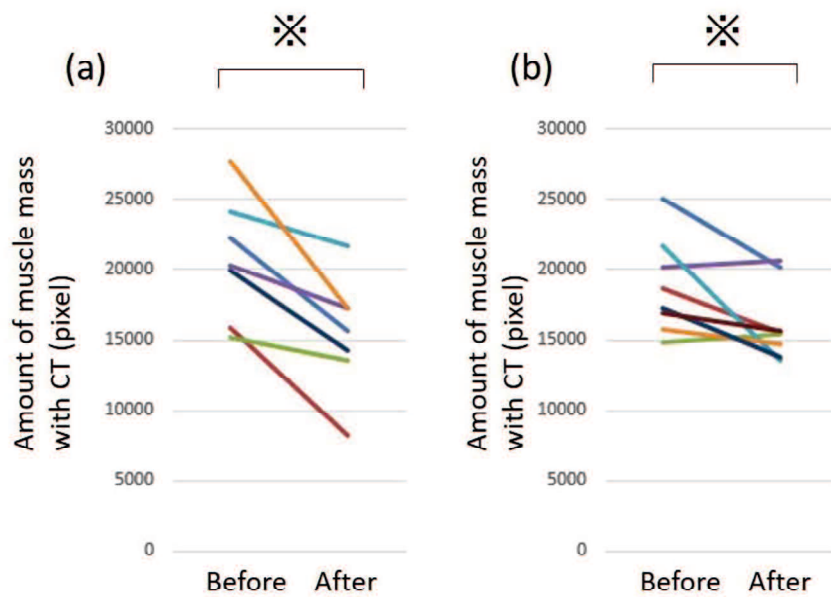


図 2. ステロイド治療前後での skeletal muscle area の変化 ( (a) 筋炎群 : p=0.0156、 (b) 対称群 : p=0.0391、※ : p < 0.05)

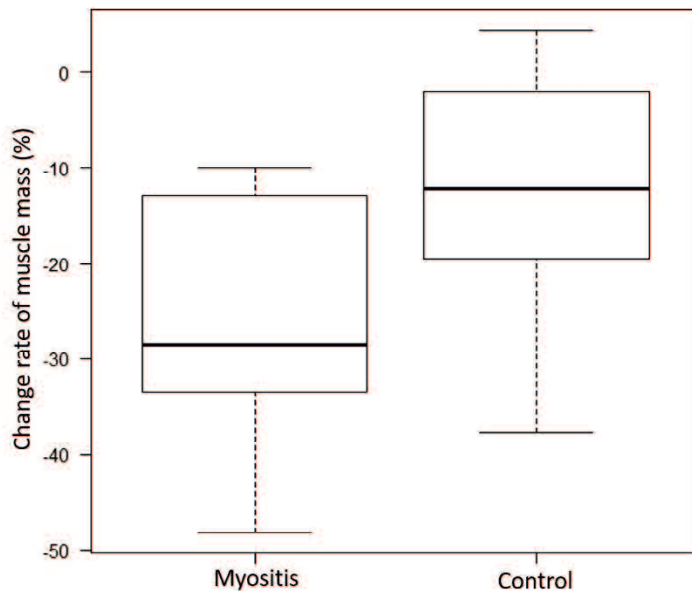


図 3.筋炎群と対照群の skeletal muscle area の比較 (p=0.121)



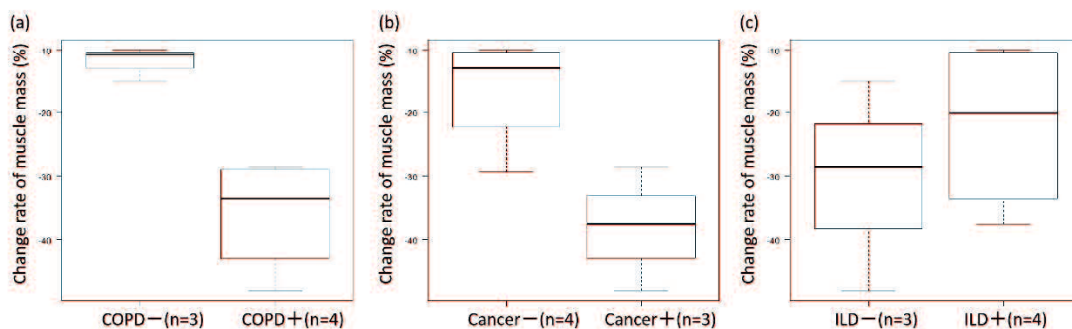


図 4. 筋炎群での合併症の有無による skeletal muscle area の変化 ( (a) 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) :  $p=0.0571$ 、 (b) 悪性腫瘍 :  $p=0.114$ 、 (c) 間質性肺疾患 (ILD) :  $p=0.629$ )

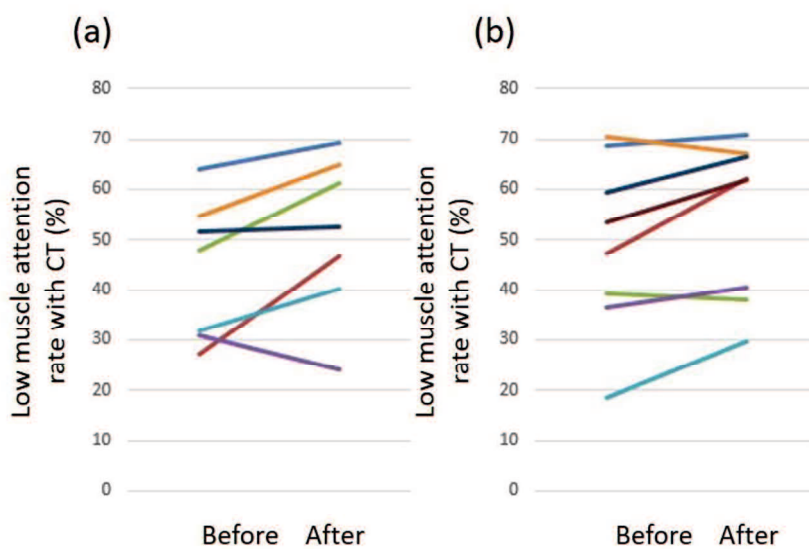


図 5. ステロイド治療前後での low muscle attenuation rate の変化 ( (a) 筋炎群 :  $p=0.0781$ 、 (b) 対称群 :  $p=0.0547$ )

## 5. 考察

本研究では以下のことが明らかになった。(1) ステロイド治療で筋力が改善した筋炎患者では、治療開始前と比較して骨格筋量は減少していた。(2) 有意差は認められなかったものの、脂肪置換された筋肉の割合もステロイド治療後に増加する傾向にあった。

一般的に筋肉量低下の原因は、外因性と内因性に分けられる。外因性の筋力低下は、外傷によってもたらされることが多いが [13]、対象患者の中に外傷既往のある患者は含まれておらず、本研究で同定された筋肉量低下は内因性要素によるものと考えられた。既報では、内因性の筋肉量低下の原因として、悪性腫瘍や慢性閉塞性肺疾患、腎機能障害、間質性肺疾患が報告されている [14-16]。本研究の対象患者の一部はこれらの疾患を合併症として有しており、合併症に伴う内因性筋肉量低下を生じていた可能性は否定できない。一方で、合併症を有していない筋炎患者でも筋肉量は低下しており、ステロイドの副作用による蛋白異化亢進 (ステロイドミオパチー) によって、筋肉量低下が生じていたと考えられた。

本研究では筋炎群の全症例でステロイド治療後に筋力が改善していたにも関わらず、全例で筋肉量が減少しており、筋炎患者の筋力改善は筋肉量改善以外の要素によるものである可能性が示唆された。近年、炎症性機序だけでなく、非炎症性機序も筋炎の病態に関与している可能性が提唱されている [17]。筋炎患者では、小胞体ストレス経路が慢性的に活性化されている [17]。筋炎患者および筋炎モデルマウスの生検標本で小胞体ストレス関連蛋白質である HSPA5 (Grp78) の発現が増加し、筋炎患者の生検標本では、小胞体ストレスマーカーである calnexin が MHC-class1 と共発現していたことが報告されており [18]、これらの結果は、筋炎の病態への小胞体ストレスの関与を示唆している。また、

ステロイド治療に反応性良好であった筋炎患者では血中 HSPA5 が減少する一方で、ステロイド治療不応性の筋炎患者では血中 HSPA5 の変化は乏しかったことが報告されており [19]、ステロイドが治療反応性を示す筋炎患者の小胞体ストレスを軽減していることが示唆される。

ミトコンドリア機能障害によって筋力低下や異化亢進、オートファジーの亢進が生じる [17]。小胞体ストレスは、ミトコンドリア機能障害と密接に関与する活性酸素種を増加させることが知られており [17]、ステロイド治療後に筋肉量が減少しているにも関わらず、筋力が改善した理由として、ステロイドによる小胞体ストレスの軽減によって、ミトコンドリア機能が改善した可能性が想定される。

本研究結果からは、筋炎の治療に際しては、従来のステロイドや免疫抑制剤などの免疫抑制、抗炎症作用をもたらす薬剤だけでなく、ミトコンドリア機能などの筋肉機能に関与する因子も治療標的となりうる可能性が示された。

#### 本研究の限界

本研究にはいくつかの限界が挙げられる。対象患者数が少数であったため、ステロイド治療前後の low muscle attenuation rate の変化や skeletal muscle area についての筋炎群と対照群での比較、合併症の有無での比較で統計学的有意差が生じなかった可能性がある。また、本研究は後ろ向き研究であるが、ステロイドの減量方法とステロイド治療後の CT 施行時期が患者毎に異なっているために、患者毎の厳密な比較ができなかった。筋炎群では徒手筋力試験を行っていたが、対照群では徒手筋力検査の結果が診療録では確認できなかったため、対照群の筋力変化についての評価ができなかった。したがって、より対象患者を増やした上での前向き研究が必要である。

## 6. 結語

ステロイド治療前後で筋炎患者の骨格筋量は減少しており、ステロイド治療による筋炎患者の筋力改善が、骨格筋量回復以外の要素によって生じている可能性が示された。

## 7. 謝辞

今回、このような研究を行う機会を与えて下さいました山口大学大学院医学系研究科器官病態内科学講座教授・矢野雅文先生、また直接御指導頂きました久保誠先生、研究データの収集、解析において御協力を頂いた山口大学医学部医学系研究科放射線医学講座・岡田宗正先生、野村貴文先生と器官病態内科学講座の呼吸器・膠原病班、腎臓班の先生方に厚く御礼申し上げます。

## 8. 参考文献

- [1] Lundberg IE, Miller FW, Tjärnlund A, Bottai M. Diagnosis and classification of idiopathic inflammatory myopathies. *J Intern Med.* 2016;280:39-51.
- [2] Joffe MM, Love LA, Leff RL, Fraser DD, Targoff IN, Hicks JE, Plotz PH, Miller FW. Drug therapy of the idiopathic inflammatory myopathies: predictors of response to prednisone, azathioprine, and methotrexate and a comparison of their efficacy. *Am J Med.* 1993;94:379-87.
- [3] Schäcke H, Döcke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther.* 2002;96:23-43.
- [4] Schakman O, Gilson H, Thissen JP. Mechanisms of glucocorticoid-induced myopathy. *J Endocrinol.* 2008;197:1-10.
- [5] Askari A, Vignos PJ Jr, Moskowitz RW. Steroid myopathy in connective tissue disease. *Am J Med.* 1976;61:485-92.
- [6] Bowyer SL, LaMothe MP, Hollister JR. Steroid myopathy: incidence and detection in a population with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1985;76:234-42.
- [7] Barbosa-Silva MC, Barros AJ. Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: a new perspective on its use beyond body composition equations. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2005;8:311-7.
- [8] Wang W, Wang Z, Faith MS, Kotler D, Shih R, Heymsfield SB. Regional skeletal muscle measurement: evaluation of new dual-energy X-ray absorptiometry model. *J Appl Physiol (1985).* 1999;87:1163-71.
- [9] Cesari M, Fielding RA, Pahor M, Goodpaster B, Hellerstein M, van Kan GA, Anker SD, Rutkove S, Vrijbloed JW, Isaac M, Rolland Y, M'rini C, Aubertin-Leheudre M, Cedarbaum JM, Zamboni M, Sieber CC, Laurent D, Evans WJ, Roubenoff R, Morley JE,

Vellas B. Biomarkers of sarcopenia in clinical trials-recommendations from the International Working Group on Sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2012;3:181-90.

[10] Yoshizumi T, Shirabe K, Nakagawara H, Ikegami T, Harimoto N, Toshima T, Yamashita Y, Ikeda T, Soejima Y, Maehara Y. Skeletal muscle area correlates with body surface area in healthy adults. *Hepato Res*. 2014;44:313-8.

[11] Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med*. 1975;292:344-7.

[12] Aubrey J, Esfandiari N, Baracos VE, Buteau FA, Frenette J, Putman CT, Mazurak VC. Measurement of skeletal muscle radiation attenuation and basis of its biological variation. *Acta Physiol (Oxf)*. 2014;210:489-97.

[13] Diviti S, Gupta N, Hooda K, Sharma K, Lo L. Morel-Lavallee Lesions-Review of Pathophysiology, Clinical Findings, Imaging Findings and Management. *J Clin Diagn Res*. 2017;11:TE01-TE04.

[14] Martin L, Birdsell L, Macdonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ, Murphy R, Ghosh S, Sawyer MB, Baracos VE. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol*. 2013;31:1539-47.

[15] Bernard S, LeBlanc P, Whittom F, Carrier G, Jobin J, Belleau R, Maltais F. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:629-34.

[16] Fahal IH. Uraemic sarcopenia: aetiology and implications. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:1655-65.

[17] Lightfoot AP, McArdle A, Jackson MJ, Cooper RG. In the idiopathic inflammatory

myopathies (IIM), do reactive oxygen species (ROS) contribute to muscle weakness? *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1340-6.

[18] Nagaraju K, Casciola-Rosen L, Lundberg I, Rawat R, Cutting S, Thapliyal R, Chang J, Dwivedi S, Mitsak M, Chen YW, Plotz P, Rosen A, Hoffman E, Raben N. Activation of the endoplasmic reticulum stress response in autoimmune myositis: potential role in muscle fiber damage and dysfunction. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1824-35.

[19] Xiao F, Tan JZ, Xu XY, Wang XF. Increased levels of HSPA5 in the serum of patients with inflammatory myopathies--preliminary findings. *Clin Rheumatol.* 2015;34:715-20.

## 9. 表

表 1. 筋炎群の患者情報

Patient	Age (years)	Sex	Diagnosis	Max glucocorticoid (mg/day) <sup>a</sup>	Duration between the start of treatment and second CT (months) <sup>b</sup>	Dose of glucocorticoid at second CT (mg/day)	Cumulative doses of glucocorticoid (g) <sup>c</sup>	MMT (before → after) <sup>d</sup>	Serum level of CK (U/L) (before → after)	Daily intake of protein in hospital (g/day)
1	26	M	DM	mPSL → PSL: 60	3	PSL: 25	PSL: 4.3	3+/3+ → 4+/4	102 → 21	80.0
2	58	F	DM	PSL: 40	2	PSL: 20	PSL: 1.7	4-/4- → 4-/4-	500 → 17	54.0
3	74	F	DM	PSL: 45	2.5	PSL: 18	PSL: 2.3	4-/3+ → 4/4	3677 → 55	67.5
4	70	M	DM	mPSL → sPSL: 100	4	PSL: 22.5	PSL: 6.1	3-/3- → 4+/4+	5149 → 22	65.0
5	70	M	DM	PSL: 60	7.5	PSL: 12	PSL: 6.0	4+/4 → 5/5	1119 → 122	75.0
6	15	F	MCTD	PSL: 50	1	PSL: 50	PSL: 1.4	5-/5 → 5/5	876 → 219	70.0
7	69	F	MCTD	PSL: 40	3	PSL: 20	PSL: 2.7	4/4- → 5-/5-	2210 → 69	65.0

M: male, F: female, DM: dermatomyositis, MCTD: mixed connective tissue disease, PSL: prednisolone, mPSL: methylprednisolone, sPSL: soluble prednisolone, MMT: manual muscle test, CK: creatine kinase.

<sup>a</sup>Initial mPSL dose was 1 g×3 d. <sup>b</sup>The first CTs were performed within six weeks before the initial steroid therapy. <sup>c</sup>Steroid taken using steroid pulse was excluded from cumulative doses of glucocorticoid. <sup>d</sup>Muscle strength of the bilateral iliopsoas muscle was evaluated using MMT before and after steroid therapy.



表 2. 対照群の患者情報

Patient	Age (years)	Sex	Diagnosis	Max glucocorticoid (mg/day) <sup>a</sup>	Duration between the start of treatment and second CT (months) <sup>b</sup>	Dose of glucocorticoid at second CT (mg/day)	Cumulative doses of glucocorticoid (g) <sup>c,d</sup>
1	70	M	MCNS	PSL: 40	1.5	PSL: 25	PSL: 1.4
2	66	F	LN	mPSL → PSL: 35	2.5	PSL: 20	PSL: 2.4
3	46	F	LN	mPSL → mPSL: 32	3	mPSL: 12	PSL: 2.2
4	57	F	EPGA	mPSL → PSL: 50	3	PSL: 25	PSL: 3.4
5	80	M	MPA	mPSL → PSL: 30	2.5	PSL: 15	PSL: 1.3
6	86	F	MPA	mPSL → mPSL: 32	1.5	mPSL: 20	PSL: 1.5
7	79	F	MCNS	mPSL: 32	1.5	mPSL: 16 + PSL: 2	PSL: 1.6
8	76	F	HSPN	mPSL: 32	5.0	mPSL: 8	PSL: 2.6

M: male, F: female, MCNS: minimal change nephrotic syndrome, LN: lupus nephritis, EPGA: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, MPA: microscopic polyangiitis, HSPN: Henoch-Schönlein purpura nephritis, PSL: prednisolone, mPSL: methylprednisolone. <sup>a</sup>Initial mPSL dose was 500 mg×3 d, except for Patient 3 (1 g×3 d) and Patients 7 and 8 (reported in table). <sup>b</sup>The first CTs were performed within 6 weeks before the initial steroid therapy. <sup>c</sup>Steroid taken using steroid pulse was excluded from cumulative doses of glucocorticoid. <sup>d</sup>mPSL 0.8 mg is converted as PSL 1 mg.

表 3. 対象患者の合併症

	Myositis (n = 7)	Control (n = 8)
COPD	4 (57%)	2 (25%)
ILD	4 (57%)	4 (50%)
CKD	1 (14%)	6 (75%)
Cancer	3 (43%)	0 (0%)

COPD: chronic obstructive pulmonary disease, ILD: interstitial lung disease, CKD: chronic kidney disease.

この学位論文は、Takashi Nawata, Makoto Kubo, Takafumi Nomura, Keiji Oishi, Kosaku Shiragami, Tadayoshi Ikegami, Munemasa Okada, Shigeki Kobayashi, Masafumi Yano. Change in muscle volume after steroid therapy in patients with myositis assessed using cross-sectional computed tomography. BMC Musculoskeletal Disorders 2018; 19(1):93. doi: 10.1186/s12891-018-2008-8. に原著論文として発表したものからデータを引用して作成しました。