

論文の内容の要旨

論文題目 重症筋無力症合併筋炎の臨床病理学的特徴および
筋炎における異所性リンパ濾胞様構造の意義に関する検討

氏名 内尾 直裕

筋炎は、様々な病態機序を背景に持つ疾患の総称で、臨床像の特徴、自己抗体の種類、筋病理像により特徴付けられ分類される。一方、頻度は少ないものの、従来の筋炎分類基準で用いられない臨床的、病理学的特徴を持つ症例も存在する。これらの特徴はまれであるために十分な検討が行われていないことが多いが、それぞれの特徴的指標を、従来の筋炎検討軸に加えて検討することは、筋炎の病態理解を進ませ、病態機序に基づく新たな治療法の発見の端緒になりうる。以上の考えをもとに、私は検討指標として、臨床像としてはⅠ)重症筋無力症(MG)合併、筋病理像としてはⅡ)異所性リンパ濾胞様構造(ELS)を取り上げ、それぞれ検討した。

検討Ⅰ:MG合併筋炎の臨床病理学的特徴

【背景と目的】

MGと合併した筋炎の臨床病理像について、過去に少数例の報告やMG側からの筋炎合併例の検討の報告があるものの、筋炎側からの連続症例を用いた検討はない。既報告のMG合併筋炎例には、首下がり、呼吸不全、筋痛、心合併症など、筋炎で一般的でない臨床的特徴の報告が散見され、病理像としては肉芽腫といった筋炎ではまれな所見の報告がある。通常の筋炎とは異なる臨床病理像が推測されていたが、その実際は選択バイアスのない連続症例での検討がなく不明だった。

一方、最近、悪性腫瘍に対する免疫チェックポイント阻害薬(ICI)投与後に免疫関連有害事象(irAE)として筋炎を発症する例が増加している。私も、抗programmed cell death 1(PD-1)抗体投与後に筋炎を発症した2例を経験し報告した。私の報告以外にも、irAEとしての筋炎は、筋炎とMGがオーバーラップしたような臨床像を呈することから、ICIによって誘発される新しい筋炎病態であるとの主張もなされつつある。

以上より、特発性の筋炎とMGの合併には、irAEと類似するような、これまで検討されていない免疫病態が関与している可能性を考え、筋炎連続症例を用いてMG合併筋炎の臨床病理像について解析することを目的にした。

【方法】

1987年4月～2017年3月に当科で病理診断を行い、BohanとPeterの基準でpossible以上の多発筋炎(PM)あるいは皮膚筋炎(DM)の基準を満たした特発性筋炎970例の臨床チャートからMG合併筋炎10例を確認し、対象とした。irAEのMG合併筋炎との比較解析には、自験例2

例を用い、文献的な考察も加えた。臨床像解析には、生検時の臨床チャートを用い、依頼施設から追加情報も得た。病理像解析には、組織化学染色および免疫組織化学染色を用いた。

【結果と考察】

1) MG 合併筋炎の臨床病理像検討

MG 合併筋炎 10 例の筋炎診断時の平均年齢は 59.6±10.2 歳(47~78 歳)、男女比は 2:3 であった。皮疹や間質性肺炎の合併は認めなかった。7 例は胸腺腫の関連を認める MG (TMG)、3 例は胸腺腫の関連を認めない MG (NTMG) を合併していた。筋炎と MG の発症時期の前後関係は、①TMG 合併 5 例では筋炎診断の 9 年以上前に MG と診断、②TMG 合併 1 例では筋炎診断の 5 年後に MG と診断、③TMG 合併 1 例および NTMG 合併 3 例では、1 年以内に筋炎と MG 両方が診断されていた。胸腺腫は全 7 例が浸潤性胸腺腫だった。胸腺腫の診断は 2 例で筋炎診断と同時だったが、残り 5 例では筋炎診断から 12~17 年先行していた。

筋炎診断時の MG 関連の臨床検査所見では、抗アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体陽性 (9/10) をほぼ全例で認めたが、通常 MG で認める日内変動を伴う眼筋症状 (2/10)、反復刺激試験での waning を示す四肢筋力低下 (4/10) は少なかった。また、筋炎診断以前に横紋筋融解様の CK 値の一過性上昇のエピソードを有する例 (2/10)、筋炎発症時に横紋筋融解様の急性の CK 値上昇 (1008~10226 IU/L) と筋力低下の急速進行を認めた例 (4/10) があった。その他の臨床症状として、人工補助換気を要する呼吸障害 (5/10)、重度四肢筋力低下 (4/10)、体幹筋障害 (首下がり) (4/10)、筋痛 (4/10)、嚥下障害 (5/9)、心合併症 (3/10) を認め、これらは通常の筋炎の臨床像とは大きく異なるものだった。検査所見では、平均 CK 値は 2712±3382 IU/L (>1000 IU/L が 60%) と高値が多く、針筋電図における安静時電位 (8/9)、抗 titin 抗体陽性 (6/8) を認めた。これらの所見について、TMG 合併群と NTMG 合併群の間で比較すると、反復刺激試験での waning が NTMG 合併群で多かった以外は有意差を認めなかった。

筋病理学的検討では、全例で MHC-class I 抗原が発現亢進する非壊死筋線維への CD8 陽性 T リンパ球の包囲像 (10/10)、半数で侵入像 (5/10) も認め、全例がヨーロッパ神経筋センター (ENMC) 基準で PM に相当した。また、筋内鞘には PD-1 陽性細胞の散在 (9/9)、PD-1 陽性細胞近傍の筋線維膜上へ programmed cell death ligand 1 (PD-L1) の発現亢進 (7/9) を認め、一部で PD-1 陽性細胞と接する筋線維周辺の筋線維上の PD-L1 の発現亢進を認めた (2/9)。

PM 病理は、細胞性免疫の異常が関与するとされ、筋炎全体の中でも 5% 程度にしか見られないまれな所見であることから、MG 合併筋炎は病理学的にも特徴的な一群であることが明らかになった。また、特発性の MG 合併筋炎の局所微小環境における免疫チェックポイント異常の可能性が示唆された。

2) MG 合併筋炎と ICI 誘発性筋炎の比較解析

抗 PD-1 抗体投与後に筋炎を発症した 2 例の臨床病理像と比較した。両例ともに、抗 AChR 抗体陽性と眼筋症状、易疲労性を認めたが、症状の日内変動、反復刺激試験での waning を示す四肢筋力低下、エドロフォニウム試験陽性を認めたのは 1 例のみだった。両例ともに、筋病理像は ENMC 基準で definite PM に相当し、肉芽腫も認めた。また、筋内鞘への PD-1 陽性細胞の浸潤

と、PD-1 陽性細胞近傍および PD-1 陽性細胞に接する筋線維周辺の筋線維上の PD-L1 の発現亢進を認めた。

ICI 誘発性筋炎の既報告では、皮疹や間質性肺炎はなく、横紋筋融解様の発症、体幹筋障害、筋痛が高頻度で、呼吸筋障害例や抗 AChR 抗体陽性例もあるが反復刺激試験での waning は認めない例が多く、筋病理像は PM 病理が特徴とされる。

特発性 MG 合併筋炎と ICI 誘発性筋炎に臨床病理学的な類似性が示唆された。

【結語】

MG 合併筋炎は、胸腺腫と高頻度に関連し、筋炎と MG の病勢時期が異なることが多いこと、横紋筋融解様の発症、体幹筋障害、筋痛、呼吸筋障害が多く通常の筋炎の臨床像と大きく異なること、PM 病理を認めることが分かった。MG 合併筋炎はまれではあるが、筋炎と MG の単なる偶発的合併ではなく、胸腺腫に伴う免疫病態が関与することが多い特徴的な筋炎の一群であると考えた。ICI 誘発性筋炎との臨床病理像の類似性から、背景に免疫チェックポイントの異常があると推測した。

検討Ⅱ：筋炎における ELS の意義

【背景と目的】

ELS は自己免疫疾患の標的臓器に形成される 2 次リンパ組織の類似構造で、慢性的に持続する炎症状態を反映し、疾患関連の自己抗体の産生、病態の重症度などに関連する。これまで筋炎における報告は DM や膠原病合併例などの報告が少数あるのみで体系的な報告はなく、ELS の臨床病理学的意義を明らかにすることを目的とした。

【方法】

当科で筋病理診断を行い、生検時血清を用いて筋炎特異抗体 (MSA) と筋炎関連抗体 (MAA) が免疫沈降法と ELISA で網羅的に検討された、成人発症筋炎連続症例 415 例を対象とし、CD20 陽性 B リンパ球の集簇を持つ ELS 保有例を後方視的に検索し、臨床病理像を解析した。

【結果と考察】

ELS は筋炎全体の 7%(28/415) で認めた。ENMC 分類では DM (54%) と NSM (43.%) に偏っていた。

ELS 保有例の半数 (14/28) は MSA 陽性で、DM 関連抗体と抗アミノアシル転写 RNA 合成酵素 (ARS) 抗体が大部分を占めていた。抗 ARS 抗体陽性例 (ASS) の過半数は DM 典型的皮疹を認めたため、MSA 陽性例の多くは従来の診断基準で DM に分類される症例だった。DM 典型的皮疹を認めなかった ASS 症例も全例間質性肺炎を合併していた。少数のみ、通常は炎症細胞浸潤の少ない壊死性筋症 (IMNM) と関連する抗 HMGCR 抗体陽性例があったが、他の自己免疫疾患を合併していた。MSA 陽性例の 100% (14/14) が筋外病変 (DM 典型的皮疹、間質性肺炎、他の自己免疫疾患合併) を伴っていた。一方、ELS 保有例の半数は MSA 陰性で、筋外病変を伴う症例が多く (10/14)、特に膠原病合併例が目立った。

ELS 保有例と ELS 非保有例の間で筋炎自己抗体の陽性率を比較すると、ELS 保有例では抗

Mi-2 抗体、が多、かった。抗 Mi-2 抗体陽性例のサブグループ解析では、ELS 保有例は非保有例より有意に診断年齢が低く、壊死・再生線維が多かった。

ELS 保有例では MSA 陽性例も MSA 陰性例も筋外病変を伴う症例が多かった、ことから、ELS が膠原病をはじめとする全身性疾患の部分症状としての筋炎の病態を反映している可能性を考えた。抗 Mi-2 抗体陽性例の解析からは、低年齢が ELS 形成に促進的に作用していることが示唆された。

【結語】

ELS は DM 関連抗体陽性例、抗 ARS 抗体症候群、膠原病合併筋炎といった特定の筋炎の骨格筋において強い炎症状態を反映して出現し、臨床検査所見とも関連する可能性を考えた。