

審査の結果の要旨

氏名 内尾 直裕

本研究は、従来の筋炎分類基準では用いられない特徴をもつ筋炎の特徴を明らかにするため、検討指標として、臨床像としては重症筋無力症（MG）合併、筋病理像としては異所性リンパ濾胞様構造（ELS）を取り上げ、それぞれ検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. MG 合併筋炎の臨床病理像を解析するために、特発性筋炎 970 例から MG 合併筋炎 10 例を確認し、臨床的特徴を検討した。すると、7 例は胸腺腫の関連を認めた。筋炎と MG の発症時期の前後関係は、胸腺腫関連 MG 合併 6 例では筋炎診断から 5 年以上前後しており、胸腺腫関連 MG 合併 1 例および胸腺腫非関連 MG 合併 3 例では、1 年以内に両疾患が診断されていた。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）抗体陽性をほぼ全例で認めたが、日内変動を伴う眼筋症状、反復刺激試験での **waning** を示す四肢筋力低下は少なかった。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、筋炎発症時に横紋筋融解様の急性の CK 値上昇と筋力低下の急速進行を認めた例があった。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、重度四肢筋力低下、体幹筋障害（首下がり）、筋痛、嚥下障害、心合併症を認め、これらは筋炎としては非典型で、MG 非合併かつ胸腺腫非関連多発筋炎（PM）の臨床像とも異なる点が多かった。
2. MG 合併筋炎の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、半数で侵入像も認め、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、全例で筋内鞘には PD-1 陽性細胞の散在、大部分で PD-1 陽性細胞近傍の筋線維膜上へ **programed cell death ligand 1**（PD-L1）の発現亢進を認め、一部で 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。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。
3. MG 合併筋炎と免疫チェックポイント阻害薬（ICI）誘発性筋炎の比較をするために、抗 PD-1 抗体投与後に筋炎を発症した 2 例の臨床病理像を検討した。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、反復刺激試験での waning を認めなかった。両例ともに、筋病理像は ENMC 基準で definite PM に相当し、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。MG 合併筋炎と ICI 誘発性筋炎との間に臨床病理学的類似性が示唆された。

4. 筋炎における ELS の意義を検討するために、生検時血清を用いて筋炎特異抗体 (MSA) と筋炎関連抗体が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。すると、ELS は筋炎全体の 7% で認めた。ELS 保有例は ENMC 分類では DM と NSM に偏っていた。また、ELS 保有例の半数は 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。MSA 陽性例のすべてが筋外病変 (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、特に膠原病合併例が目立った。
5. 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 抗体が有意に多かった。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、ELS が強い炎症状態と関係している可能性が示唆された。

以上、本論文は筋炎症例において、MG 合併例は、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、呼吸障害、心合併症など、筋炎では非典型的な臨床像が多いこと、PM 病理を認めることを示し、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存在する可能性も考えた。また、筋炎の骨格筋組織における 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する可能性を示した。本研究はこれまで筋炎連続症例における検討がなかった MG 合併筋炎の臨床病理学像と筋炎骨格筋組織における ELS の病態解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。