

血管へのMACの沈着を認める症例は少数であり、細胞障害性PMとも補体に関与するDMとも異なる病態機序が関与している可能性がある。一方、壊死性ミオパチーの像をとる抗SRP抗体陽性筋炎は、壊死線維が多発しているのに比して、MHC class Iの非壊死筋線維細胞膜への発現が乏しいといった特徴的な組織像を呈する傾向があり、やはり、異なる病態機序が関与している可能性がある。

3) 筋炎における自己抗原提示

筋炎において抗原提示をする最も可能性の高いのはdendritic cellであるが、正常筋には存在しないが⁶⁾、筋炎では筋細胞そのものもinducible costimulator (ICOS) ligandを表出し、T細胞上のICOSと相互作用することでCD4・CD8の両方を刺激し、抗原提示細胞として作用する可能性が示されている²¹⁾。これに関連して、Casciola-Rosenらは、筋炎組織の再生線維では筋炎特異抗原であるMi2やJo-1の発現が亢進していること、筋炎と合併するいくつかの悪性腫瘍（乳癌、肺癌）組織において筋炎特異抗原の発現を認めることを見出し、悪性腫瘍合併筋炎の病態機序として、腫瘍組織と筋組織との共通抗原を標的とした自己免疫反応機序を提唱している²²⁾。

11. 筋炎の治療

筋炎の症例数が多くないこともあり、現在までに精度の高いランダム化したコントロール検討は少ない。また、過去の検討の多くはBohanとPeterらの古い診断基準に基づいている。

副腎皮質ステロイドが筋炎治療の主体となる。ただし、その効果はdouble-blind placebo-controlled trialsで明らかにされていない。一般的にはプレドニゾン換算で体重あたり0.75~1.0 mgより開始し1~2カ月持続後、病勢をみながら徐々に減量する^{1,2,5)}。治療抵抗性の症例、重症間質性肺炎などの多臓器障害合併例にはメチルプレドニゾンをを用いたパルス療法が行われることが

ある。免疫抑制薬は副腎皮質ステロイド抵抗性の場合やステロイドの減量中に再発を認めた場合、筋組織以外の臓器障害を認めた場合に用いられることが多い。また、最近では、病勢のコントロール改善とステロイドの使用量を減量する目的で早期から、副腎皮質ステロイドと併用する傾向がある^{1,2,5)}。メソトレキセートは7.5 mgを週1回経口投与し、反応をみながら1~4週ごとに2.5 mgずつ、15 mg前後まで増量する。副作用としては肝障害、肝硬変、皮疹、脱毛、胃炎、骨髄抑制、間質性肺炎がある。アザチオプリンは経口50 mgより開始し、効果不十分の場合は100 mgまで増量して用いられる。副作用としては、骨髄抑制、皮疹、消化器症状、肝障害がある。メソトレキセートの効果はアザチオプリンの効果発現までの時間より早いので、しばしば用いられることが多い。治療抵抗例に対して、シクロホスファミド、シクロスポリンA、タクロリムスの有効性も報告されている^{6,7)}。治療抵抗性のDMに対する静脈内への免疫グロブリン投与(400 mg/kg/日)の効果は二重盲検試験randomized placebocontrolled cross-over studyにより示されており²³⁾、難治症例に対しては希望の持てる治療であるが薬剤費が高いという問題がある。

おわりに

筋炎は臨床像においても病態機序においても均一ではなく、さまざまな病態機序を背景にもつ疾患の集まりである。近年、血清中の自己抗体、筋組織所見において、筋炎の病態機序に関連するさまざまなことが明らかになってきたが、診断や分類基準など個々の症例の整理が充分になされていない状況である。筋炎研究が皮膚所見を含む臨床像解析、自己抗体解析、組織所見解析など複数の分野から、膠原病内科、皮膚科、神経内科より独自になされてきた背景も関連する。今後の筋炎の病態解明と治療法の開発のためには、各科の研究者が筋炎研究のために共同

し、総合的アプローチを通して患者群の臨床像の実態把握につとめることが必要と言える。

文 献

- 1) Engel A, Franzini-Armstrong C: Myology: basic and clinical. 3rd ed, McGraw-Hill, Medical Pub. Division, New York, 2004.
- 2) Dalakas MC, Hohlfeld R: Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 362: 971-982, 2003.
- 3) Targoff IN, et al: Classification criteria for the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 9: 527-535, 1997.
- 4) Troyanov Y, et al: Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. *Medicine (Baltimore)* 84: 231-249, 2005.
- 5) Mastaglia FL, et al: Inflammatory myopathies: clinical, diagnostic and therapeutic aspects. *Muscle Nerve* 27: 407-425, 2003.
- 6) Limaye VS, et al: Idiopathic inflammatory myopathies. *Intern Med J* 39: 179-190, 2009.
- 7) Mammen AL: Dermatomyositis and polymyositis: clinical presentation, autoantibodies, and pathogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 1184: 134-153, 2010.
- 8) Briani C, et al: Update on idiopathic inflammatory myopathies. *Autoimmunity* 39: 161-170, 2006.
- 9) Kissel JT, et al: Microvascular deposition of complement membrane attack complex in dermatomyositis. *N Engl J Med* 314: 329-334, 1986.
- 10) Sontheimer RD: Skin manifestations of systemic autoimmune connective tissue disease: diagnostics and therapeutics. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 18: 429-462, 2004.
- 11) Mimori T, et al: Autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathy: an update on clinical and pathophysiological significance. *Curr Opin Rheumatol* 19: 523-529, 2007.
- 12) Targoff IN: Myositis specific autoantibodies. *Curr Rheumatol Rep* 8: 196-203, 2006.
- 13) Sato S, et al: Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 52: 1571-1576, 2005.
- 14) Targoff IN, et al: A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 54: 3682-3689, 2006.
- 15) Kaji K, et al: Identification of a novel autoantibody reactive with 155 and 140 kDa nuclear proteins in patients with dermatomyositis: an association with malignancy. *Rheumatology (Oxford)* 46: 25-28, 2007.
- 16) Danko K, et al: Paraneoplastic myopathy. *Curr Opin Rheumatol* 21: 594-598, 2009.
- 17) Bohan A, Peter JB: Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 292: 403-407, 1975.
- 18) Hoogendijk JE, et al: 119th ENMC International Workshop trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10-12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 14: 337-345, 2004.
- 19) van der Meulen MF, et al: Polymyositis: an overdiagnosed entity. *Neurology* 61: 316-321, 2003.
- 20) Greenberg SA: Inflammatory myopathies: disease mechanisms. *Curr Opin Neurol* 22: 516-523, 2009.
- 21) Wiendl H, et al: Muscle fibers in inflammatory myopathies and cultured myoblasts express the nonclassical major histocompatibility antigen HLA-G. *Ann Neurol* 48: 679-684, 2000.
- 22) Casciola-Rosen L, et al: Enhanced autoantigen expression in regenerating muscle cells in idiopathic inflammatory myopathy. *J Exp Med* 201: 591-601, 2005.
- 23) Dalakas MC, et al: A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 329 (27): 1993-2000, 1993.

Annual Review 神経 2010

2010年1月25日発行

中外医学社

1) Sporadic inclusion body myositis

東京大学神経内科 久保田 暁
同 講師 清水 潤

key words MHC, CD8, chemokine, amyloid- β , ubiquitin-proteasome system, macroautophagy

要 旨

Sporadic inclusion body myositis (sIBM) はまれな筋疾患で、発症には年齢・人種・性別により差があり、特定のhuman leukocyte antigen (HLA) への関連やウイルス感染の関与が示唆されているが、原因は未だ不明である。sIBMの病理像は、炎症〔炎症細胞浸潤・major histocompatibility complex(MHC)-class I異所性発現〕と変性(縁取り空胞・封入体)が共存している点で特徴的である。炎症はpolymyositis (PM) に類似し細胞性障害が主体である。変性にはubiquitin-proteasome system(UPS)障害・小胞体ストレスの関与が示唆されており、Alzheimer病などの中枢神経変性疾患と類似した病態があると推測される。炎症と変性との関連性は不明であるが、両者に共通する病因が上流に存在すると考えられている。またsIBMの病理像では比較的再生像が少ないが、筋衛星細胞の機能低下の可能性が報告されている。sIBMは一般の免疫抑制療法に抵抗性であり、確立した治療法がないが、新たな観点からの治療の試みがなされつつある。

動 向

sIBMは dermatomyositis (DM)・polymyosi-

tis (PM) とともに特発性炎症性筋疾患 idiopathic inflammatory myositis (IIM) に分類されるが、他のIIMにはみられない異常蛋白蓄積・macroautophagyの亢進といった変性所見がみられ、Alzheimer病などの中枢神経変性疾患との類似から特に注目され研究が行われている。炎症と変性との関連性を示唆する研究も少数であるが出てきている。sIBMは未だ有効な治療法が確立していないが、炎症や変性を標的とし病態の進行を抑制する新たな試みが行われつつある。

A. 疫学的・遺伝的側面

sIBMはまれな疾患であり、また臨床的に強く疑われる例でも筋生検で特徴的な変性所見が初期にはみられない症例が少なくなく、特にPMとの鑑別が問題となる¹⁾ため、疫学的研究が難しい。近年の研究では人口100万人に対する有病率は1.07 (Turkey)²⁾、14.9 (Australia)³⁾、70.6 (Minnesota)⁴⁾と研究により大きく異なっている。この差には遺伝的・環境的要因が強く関連していると考えられる。多くの海外文献ではCaucasianにおいてsIBMは50歳以上のIIMの中で最多とされている。一方で本邦での有病率を明確

にした報告はないが経験的にはIIMのうちsIBMが占める割合はCaucasianでの割合より低いと思われる。またAustraliaの研究ではsIBMの患者のほぼ全員がCaucasianで、人口の2.4%を占めるアボリジニの発症者は無かった³⁾こともsIBMの有病率に人種差があることを示唆する。

有病率の人種差の一因と考えられているのがsIBMと特定のHLAのサブセットancestral haplotype (AH) との関連である。以前よりCaucasianのsIBMにおいて8.1AH (HLA-A*01, -B*0801, -DRB1*0301) または35.2AH (HLA-B35, -DR1) が関連することが指摘されてきた⁵⁾が、本邦においては52.1AH (HLA-B*5201, HLA-DRB1*1502) との関連が指摘されている⁶⁾。

8.1AHおよび52.1AHは他の炎症性疾患との関連も指摘されており、またHLA-DR3とsIBMの臨床病型(大腿四頭筋筋力低下)との関連を指摘する報告⁷⁾もあり、HLAとsIBMにおける炎症性機序の関連を考える上で興味深い。しかしsIBMに関連するとされる前述の3つのAHには共通するalleleはなく、sIBMに関連する遺伝子はHLAそのものではない可能性も指摘されている⁵⁾。

ところでsIBMは50歳未満での発症はまれで、多くの文献で男性に多いことが報告されている^{1,3)}。年齢や性別がいかに関係しているかは不明だが、特に加齢との関係は変性・再生機能低下との関連で注目されている。

sIBMではAlzheimer病に類似した変性がみられるが、A β precursor protein (A β PP)・apo ϵ 遺伝子との関連はみいだされていない^{5,8)}。

B. 感染的側面

近年、human immunodeficiency virus-1 (HIV-1)、およびhuman T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) の感染とsIBMの関連が示唆されてい

る。HIV-1⁹⁾・HTLV-I¹⁰⁾ それぞれの症例検討ではいずれもウイルスの筋線維への直接的な感染は認められず、非壊死筋線維に浸潤するCD8陽性T細胞の10~15%がウイルス特異的であったとし、ウイルスによる免疫調節異常が関係していると推測されている。

C. 病理学的側面

sIBMは炎症と変性の異なる2つの病理像を有することがきわめて特徴的である(図1)が、炎症と変性が併存する原因は未だ不明で、どちらが疾患のより上流に存在する病態であるかの議論は決着していない。

1. 炎症

sIBMでみられる炎症はPMと類似している。いずれもMHC-class Iを異所性発現した筋線維にCD8陽性T細胞が浸潤する細胞障害性機序が主体である。非壊死筋線維に浸潤しているCD8陽性細胞のT cell receptor (TCR) 遺伝子のV β 領域を調べると著明なoligoclonalityを示しており、特定の抗原によりT細胞が動員されていることがsIBM・PMともに指摘されている¹¹⁾。またIIMのchemokineに関する検討では、非壊死筋線維に浸潤するT細胞およびmacrophageのCXCL10・CCL2過剰発現¹²⁾、リンパ組織でT細胞primingに重要な役割を果たすとされるCCL19, CCL21/CCR7の発現¹³⁾もsIBM・PMで共通していると報告されている。Gene chipを用いた生検筋検体の遺伝子発現profileの解析では、cytokine・MHC・TCR・蛋白分解酵素・接着因子の発現はsIBMとPMは類似しており、DMと異なっていた¹⁴⁾。

一方でPMとの違いを指摘する研究もみられる。SchmidtらはIIMの生検筋におけるcytokineのmRNAおよび蛋白の分析を行い、sIBMでは

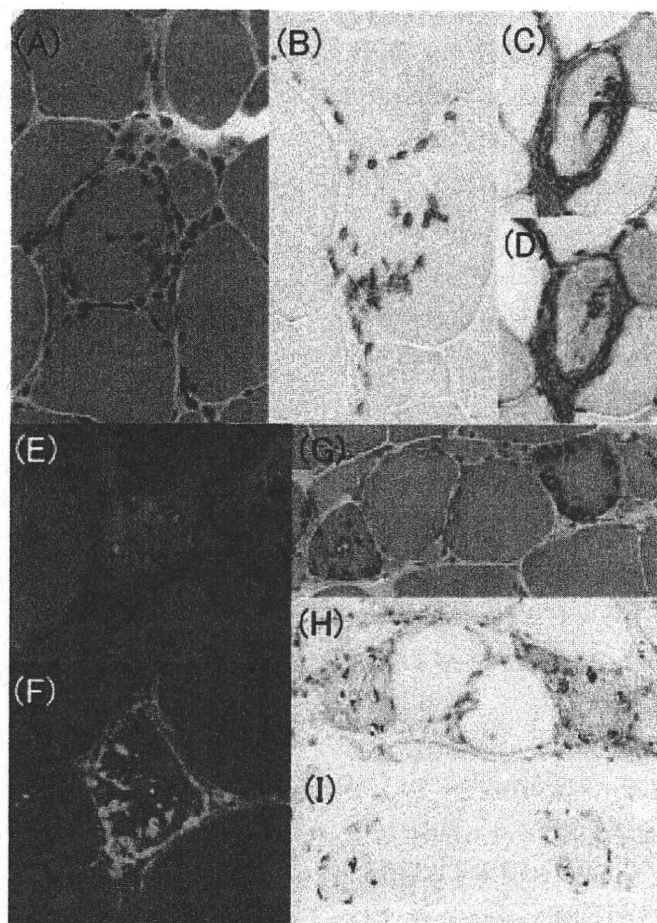


図1 封入体筋炎の特徴的な病理所見

炎症性所見 (A~D) : 筋線維は大小不同を示し, 非壊死筋線維への炎症細胞浸潤を認める. 非壊死筋線維および同線維周囲に浸潤するリンパ球はCD8陽性である. 非壊死筋線維細胞膜上にはMHC-class IおよびMHC-class IIの異所性発現を認め, 同線維へリンパ球の浸潤を認める.

A: Hematoxylin-Eosin 染色 (×200), B: 抗CD8免疫染色 (×200), C: 抗MHC-class I免疫染色 (×200), D: 抗MHC-class II免疫染色 (×200)

変性所見 (E~F) : 縁取り空胞を認める変性筋線維が多発しており, 変性筋線維にはamyloid沈着を認める. 免疫染色では, 変性線維内部にAβ42, SMI-31 (リン酸化ニューロフィラメント), ubiquitinの染色性を認める.

E: Congo-red 染色 (×400, 蛍光顕微鏡で赤色フィルターを使用), F: 抗Aβ42免疫染色 (×400), G: Gomori-Trichrome変法 (×200), H: 抗SMI-31免疫染色 (×200), I: 抗ubiquitin免疫染色 (×200)

CXCL-9, IL-1βなどの炎症性cytokineの発現がPMやDMに比べて高いと報告している. またsIBMではIL-1βとAβPPのmRNA発現に相関があること, 免疫組織学的にsIBMの生検筋ではIL-1βとAβが共存していること, ヒトの筋培養

細胞をIL-1βに暴露させるとAβPP過剰発現とAβ沈着が生じることを示し, sIBMの変性に炎症性cytokineの関与がある可能性を示唆している¹⁵⁾.

Kitazawaらは筋線維特異的にAβPP過剰発

現・A β 42沈着を起こすtransgenic mice (MCK-APP/PS1) にlipopolysaccharide注射により炎症を生じさせsIBM疾患モデルとして検討した¹⁶⁾。炎症誘発群では炎症を生じさせなかった群より運動機能は低下しており、筋組織でのA β PP・A β 42・リン酸化tau発現が増加していた。また炎症誘発群にtauリン酸化酵素glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β) の阻害を生じさせると筋組織におけるリン酸化tau発現減少・運動機能改善を認めたと報告している。さらにsIBM生検筋ではリン酸化tauとGSK-3 β が共存していること、筋培養細胞を炎症性cytokineに暴露するとGSK-3 β が活性化することを示し、炎症がGSK-3 β を介して変性に関与する可能性を示唆している。

炎症が変性を誘引する説は、他のIIMで変性がみられないこと、sIBMの患者では免疫抑制剤の投与で病理学的に炎症所見が緩和されても病状進行が抑制されないことなどの疑問が残るが、炎症と変性との関連性を示した点で注目に値する。

2. 変性

sIBMの病理所見で見られる縁取り空胞・封入体は特徴的な所見で、A β ・リン酸化tau・ubiquitin・ α -synuclein・parkinをはじめ多数の蛋白が異常蓄積していることが知られ、近年ではTAR DNA binding protein-43 (TDP-43)¹⁷⁾ やDJ-1¹⁸⁾ の沈着も報告されている。異常蛋白の蓄積からubiquitin-proteasome system (UPS) の障害・小胞体ストレスが示唆され、Alzheimer病などの中枢神経変性疾患との類似が指摘されている。

sIBMの生検筋ではA β PP mRNAが過剰発現しており、 β secretase・ γ secretaseの発現増加およびA β (A β 42が主体) の沈着が生じている¹⁹⁾。A β は筋芽細胞に細胞毒性があると報告されており²⁰⁾、筋線維に特異的にA β PPを過剰発

現させるtransgenic mice (MCK-A β PP) を用いた研究ではA β PPを過剰発現した筋の収縮力は低下したとしている²¹⁾。またAskanasらは培養筋細胞にA β PPを過剰発現させるとA β 沈着・縁取り空胞などsIBMに類似した病理像を呈すると報告し²²⁾、sIBMの病態の上流にA β PP mRNA増加があると示唆している。

しかしA β PPがsIBMの病態の中心とする考えに懐疑的な意見もある。病理学的にA β 沈着を呈する筋線維は炎症細胞浸潤を呈する筋線維に比べて少なく、また臨床的にsIBMが強く疑われる症例であっても初期には変性が明らかでない例も少なくない。また生検筋のmRNAの解析¹⁴⁾、Gene chipを用いたmRNA網羅的解析¹⁵⁾、2D-gelを用いた蛋白網羅的解析²³⁾では、sIBMにおいてA β PPのmRNAおよび蛋白の発現増加を報告しているが、一方で正常筋組織との比較を2D-gelを用いて行った別の研究²⁴⁾ではA β PP発現増加は明らかでないとしている。またA β PP mRNA発現増加はPMやDMでも同程度に認められることも指摘されている^{14,15)}。

Engelらはheat shock proteinである α -B crystalline (α BC) がsIBMの病理像で変性筋線維のみならず正常に見える筋線維にも過剰発現していることを指摘し、sIBMの病態の上流にある可能性を示唆した²⁵⁾。これに対し、Askanasらは培養筋細胞を用いた研究でA β PP過剰発現やUPS障害により α BCの発現が増加すること、また α BCがA β PPやA β oligomerと共存していることを報告し、A β PPの過剰発現が α BCの発現増加に先立つ可能性を示唆している²⁶⁾。

MacroautophagyはUPSとともに細胞内の不要物の処理に重要な役割を果たしており、sIBMの骨格筋で亢進していることが知られている。LünemannらはsIBM生検筋においてmacroautophagy関連蛋白のmicrotubule-associated protein 1 light chain 3 (MAP1LC3) の発現がA β

と時に共存することを指摘し, macroautophagy が A β 沈着を標的としていると報告した²⁷⁾. また autophagosome が MHC-class II を有する小胞と融合すること, sIBM では A β 沈着・macroautophagy が亢進した筋線維は MHC-class II を発現していることから, macroautophagy が抗原提示・炎症に関与している可能性を示唆している²⁸⁾. 一方で macroautophagy の亢進はむしろ A β 産生を促進するという報告もあり²⁹⁾, また sIBM と同様に macroautophagy が亢進する hIBM³⁰⁾ では炎症がみられないことから, macroautophagy と炎症の真の関係については今後の研究を待つ必要がある.

3. 再生

sIBM の病理像には比較的再生像が少ないことは以前より知られおり, 加齢変化や変性機序による筋衛星細胞の機能低下の可能性が示唆されてきた. 過去の報告では sIBM の生検筋から分離された筋芽細胞は A β PP を発現せず, 正常に神経支配を受け, 構造や収縮力に異常はなく, 明らかな異常はないとされてきた³¹⁾. しかし近年の報告では sIBM の生検筋から分離された筋芽細胞は正常筋から分離されたものより増殖能が低く, telomere の短縮・A β 沈着などの異常を呈するとされている³²⁾.

また近年筋再生抑制因子として注目されている myostatin とその前駆蛋白 myostatin precursor protein が sIBM の筋組織に過剰発現していることが知られている. さらに培養細胞の研究では A β PP mRNA の過剰発現³³⁾ や小胞体ストレス³⁴⁾ の下で myostatin/myostatin precursor protein の発現が亢進することが知られている. Myostatin は筋再生に関連する転写因子 Pax7 を介して筋再生抑制を行っていると考えられる³⁵⁾ が, 我々は IIM の生検筋における筋再生に関する転写因子発現に関する免疫組織学的検討を行い, sIBM の

生検筋では他の IIM と比較して Pax7・MyoD1 発現細胞数は少なくないことを見いだした. sIBM における myostatin の役割についてはさらなる研究が期待される.

4. 疾患モデルの問題点

sIBM の病因は不明であり, 完全な疾患モデルは存在しない. 培養細胞系では A β PP mRNA 過剰発現や UPS 障害をきたす薬剤投与により, A β 沈着や macroautophagy 亢進などの変性を再現している²⁶⁾. Transgenic mice を用いた系では筋特異的に A β PP 過剰発現を起こす MCK-APP/PS1 がよく用いられている. いずれの系も sIBM の病理像で重要な炎症を欠くが, transgenic mice の系に lipopolysaccharide 注射により炎症を再現した試みもある¹⁶⁾. 一方で, ウサギをコレステロールを過剰に含有する餌で飼育すると炎症細胞浸潤・縁取り空胞形成・A β /リン酸化 tau/ubiquitin 沈着など sIBM に酷似した病理像が得られるという報告もあり興味深い³⁶⁾. より適切な疾患モデルが得られれば, 病態解明や治療法開発に大きな前進となるだろう.

D. 治療的側面

sIBM は他の IIM とは異なり数多の免疫抑制療法に抵抗性¹⁾, いまだ有効な治療法は確立されていない. sIBM はまれな疾患で症例数を集めにくく十分なエビデンスを得る治験が行いづらく, また sIBM が自然経過で一時的に寛解しうることも治験を困難にしている一因である.

sIBM がステロイド抵抗性であることは以前より知られ, 炎症細胞浸潤減少や血清 CK 低下をもたらす一方で縁取り空胞や A β 沈着を有する筋線維が増え, 臨床的にも筋力の改善が得られないと報告されている³⁷⁾. より強力な免疫抑制療法として methotrexate, azathioprine, cyclosporin

A, IVIg, 血漿交換などが試みられてきたが, 確実な効果は得られていない³⁸⁾. Infliximab (tumor necrosis factor (TNF) α blocker) を4例の sIBM 患者に投与した非盲検一般試験でも筋力の改善は得られていない³⁹⁾.

一方でT細胞標的の抗体は過去に非盲検無作為化試験においてわずかだが筋力が改善したと報告されている⁴⁰⁾. 近年, 成熟T細胞および単球を標的にしたヒト化抗CD52抗体 (alemtuzumab, Campath-1H) の非盲検一般試験が行われた⁴¹⁾. 本研究では13例のsIBM患者を12カ月観察した後, 全例にalemtuzumab (0.3mg/kg/day, 4日間) を投与し臨床的および病理学的観察を行っている. 投与6カ月後には4例で筋力の改善, 6例で日常生活動作の改善が得られた. 病理学的にもalemtuzumab投与6カ月後では投与前に比べ, CD3陽性細胞およびCD8陽性細胞の減少・ α BCの発現低下が認められた. Alemtuzumabには重大な副作用も報告されておらず, 今後の臨床応用が期待される. 他の免疫抑制療法の可能性として, 選択的にCXCL10/CXCR3, CXCL12/CXCR4, CCL2/CCR2などのchemokineを拮抗することによる免疫調節が提案されている¹²⁾.

前述のようにsIBMではAlzheimer病と類似した変性がみられるが, 近年Alzheimer病で試みられているA β 免疫療法をsIBMにも応用する試みが行われつつある. Transgenic mice (MCK-APP/PS1) に対しA β に対する能動免疫を行った研究では, 能動免疫を行った群では運動能力が改善し, 病理学的にも縁取り空胞を有する筋線維減少・細胞内A β 沈着減少が観察されたとしている⁴²⁾.

また主に筋ジストロフィーの治療で注目されているmyostatin抑制もsIBMに適用できる可能性がある. Myostatin中和抗体は筋ジストロフィーモデル動物において筋力増加・筋量増加・血清CK低下をもたらすことが知られており⁴³⁾, 近年

筋ジストロフィーの患者に対してPhase I/II trial も行われた⁴⁴⁾. またmyostatin抑制作用をもつfollistatinも遺伝子導入により過剰発現することで, mdx miceの筋力増加・筋量増加・血清CK値低下をもたらすことが報告されている⁴⁵⁾. これら筋再生をうながす試みはsIBMをはじめ, あらゆる筋疾患に応用できる可能性がある.

文献

- 1) Chahin N, Engel AG. Correlation of muscle biopsy, clinical course, and outcome in PM and sporadic IBM. *Neurology*. 2008; 70: 418-24.
- 2) Serdaroglu P, Deymeer F, Parman Y. Prevalence of sporadic inclusion body myositis (s-IBM) in Turkey: A muscle biopsy based survey. *Neuromuscul Disord*. 2007; 17: 849.
- 3) Needham M, Corbett A, Day T, et al. Prevalence of sporadic inclusion body myositis and factors contributing to delayed diagnosis. *J Clin Neurosci*. 2008; 15: 1350-3.
- 4) Wilson FC, Ytterberg SR, St Sauver JL, et al. Epidemiology of sporadic inclusion body myositis and polymyositis in Olmsted County, Minnesota. *J Rheumatol*. 2008; 35: 445-7.
- 5) Needham M, Mastaglia FL, Garlepp MJ. Genetics of inclusion-body myositis. *Muscle Nerve*. 2007; 35: 549-61.
- 6) Scott AP, Allcock RJ, Mastaglia F, et al. Sporadic inclusion body myositis in Japanese is associated with the MHC ancestral haplotype 52. 1. *Neuromuscul Disord*. 2006; 16: 311-5.
- 7) Needham M, James I, Corbett A, et al. Sporadic inclusion body myositis: phenotypic variability and influence of HLA-DR3 in a cohort of 57 Australian cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79: 1056-60.
- 8) Needham M, Hooper A, James I, et al. Apolipoprotein ϵ alleles in sporadic inclusion body myositis: a reappraisal. *Neuromuscul Disord*. 2008; 18: 150-2.
- 9) Dalakas MC, Rakocevic G, Shatunov A, et al. Inclusion body myositis with human immunodeficiency virus infection: four cases with clonal expansion of viral-specific T cells. *Ann Neurol*.

- 2007; 61: 466-75.
- 10) Matsuura E, Umehara F, Nose H, et al. Inclusion body myositis associated with human T-lymphotropic virus-type I infection: eleven patients from an endemic area in Japan. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2008; 67: 41-9.
 - 11) Salajegheh M, Rakocevic G, Raju R, et al. T cell receptor profiling in muscle and blood lymphocytes in sporadic inclusion body myositis. *Neurology.* 2007; 69: 1672-9.
 - 12) De Paepe B, Creus KK, De Bleecker JL. Chemokine profile of different inflammatory myopathies reflects humoral versus cytotoxic immune responses. *Ann N Y Acad Sci.* 2007; 1109: 441-53.
 - 13) Tateyama M, Fujihara K, Misu T, et al. CCR7+ myeloid dendritic cells together with CCR7+ T cells and CCR7+ macrophages invade CCL19+ nonnecrotic muscle fibers in inclusion body myositis. *J Neurol Sci.* 2009; 279: 47-52.
 - 14) Greenberg SA, Sanoudou D, Haslett JN, et al. Molecular profiles of inflammatory myopathies. *Neurology.* 2002; 59: 1170-82.
 - 15) Schmidt J, Barthel K, Wrede A, et al. Interrelation of inflammation and APP in sIBM: IL-1 β induces accumulation of β -amyloid in skeletal muscle. *Brain.* 2008; 131(Pt 5): 1228-40.
 - 16) Kitazawa M, Trinh DN, LaFerla FM. Inflammation induces tau pathology in inclusion body myositis model via glycogen synthase kinase-3 β . *Ann Neurol.* 2008; 64: 15-24.
 - 17) Olivé M, Janué A, Moreno D, et al. TAR DNA-Binding protein 43 accumulation in protein aggregate myopathies. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2009; 68: 262-73.
 - 18) Terracciano C, Nogalska A, Engel WK, et al. In inclusion-body myositis muscle fibers Parkinson-associated DJ-1 is increased and oxidized. *Free Radic Biol Med.* 2008; 45: 773-9.
 - 19) Vattemi G, Nogalska A, King Engel W, et al. Amyloid- β 42 is preferentially accumulated in muscle fibers of patients with sporadic inclusion-body myositis. *Acta Neuropathol.* 2009; 117: 569-74.
 - 20) Jayaraman M, Kannayiram G, Rajadas J. Amyloid toxicity in skeletal myoblasts: Implications for inclusion-body myositis. *Arch Biochem Biophys.* 2008; 474: 15-21.
 - 21) Shtifman A, Ward CW, Laver DR, et al. Amyloid- β protein impairs Ca(2+) release and contractility in skeletal muscle. *Neurobiol Aging.* 2008 Dec 22. [Epub ahead of print]
 - 22) Askanas V, McFerrin J, Alvarez RB, et al. β APP gene transfer into cultured human muscle induces inclusion-body myositis aspects. *Neuroreport.* 1997; 8: 2155-8.
 - 23) Li J, Yin C, Okamoto H, et al. Proteomic analysis of inclusion body myositis. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2006; 65: 826-33.
 - 24) Hutchinson DO, Jongbloed B. Two-dimensional gel electrophoresis in inclusion body myositis. *J Clin Neurosci.* 2008; 15: 440-4.
 - 25) Banwell BL, Engel AG. α B-crystallin immunolocalization yields new insights into inclusion body myositis. *Neurology.* 2000; 54: 1033-41.
 - 26) Wojcik S, Engel WK, McFerrin J, et al. A β PP-overexpression and proteasome inhibition increase α B-crystallin in cultured human muscle: relevance to inclusion-body myositis. *Neuromuscul Disord.* 2006; 16: 839-44.
 - 27) Lünemann JD, Schmidt J, Schmid D, et al. β -amyloid is a substrate of autophagy in sporadic inclusion body myositis. *Ann Neurol.* 2007; 61: 476-83.
 - 28) Lünemann JD, Schmidt J, Dalakas MC, et al. Macroautophagy as a pathomechanism in sporadic inclusion body myositis. *Autophagy.* 2007; 3: 384-6.
 - 29) Yu WH, Cuervo AM, Kumar A, et al. Macroautophagy—a novel β -amyloid peptide-generating pathway activated in Alzheimer's disease. *J Cell Biol.* 2005; 171: 87-98.
 - 30) Malicdan MC, Noguchi S, Nishino I. Autophagy in a mouse model of distal myopathy with rimmed vacuoles or hereditary inclusion body myopathy. *Autophagy.* 2007; 3: 396-8.
 - 31) McFerrin J, Engel WK, Askanas V. Cultured inclusion-body myositis muscle fibers do not accumulate β -amyloid precursor protein and can be innervated. *Neurology.* 1999; 53: 2184-7.
 - 32) Morosetti R, Broccolini A, Sanricca C, et al. Increased aging in primary muscle cultures of sporadic inclusion-body myositis. *Neurobiol Aging.* 2008 Sep 25. [Epub ahead of print].

- 33) Wojcik S, Nogalska A, McFerrin J, et al. Myostatin precursor protein is increased and associates with amyloid- β precursor protein in inclusion-body myositis culture model. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2007; 33: 238-42.
- 34) Nogalska A, Wojcik S, Engel WK, et al. Endoplasmic reticulum stress induces myostatin precursor protein and NF- κ B in cultured human muscle fibers: relevance to inclusion body myositis. *Exp Neurol.* 2007; 204: 610-8.
- 35) McFarlane C, Henneby A, Thomas M, et al. Myostatin signals through Pax7 to regulate satellite cell self-renewal. *Exp Cell Res.* 2008; 314: 317-29.
- 36) Chen X, Ghribi O, Geiger JD. Rabbits fed cholesterol-enriched diets exhibit pathological features of inclusion body myositis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008; 294: 829-35.
- 37) Barohn RJ, Amato AA, Sahenk Z, et al. Inclusion body myositis: explanation for poor response to immunosuppressive therapy. *Neurology.* 1995; 45: 1302-4.
- 38) Griggs RC. The current status of treatment for inclusion-body myositis. *Neurology.* 2006; 66(2 Suppl 1): S30-2.
- 39) Dastmalchi M, Grundtman C, Alexanderson H, et al. A high incidence of disease flares in an open pilot study of infliximab in patients with refractory inflammatory myopathies. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67: 1670-7.
- 40) Lindberg C, Trysberg E, Tarkowski A, et al. Anti-T-lymphocyte globulin treatment in inclusion body myositis: a randomized pilot study. *Neurology.* 2003; 61: 260-2.
- 41) Dalakas MC, Rakocevic G, Schmidt J, et al. Effect of Alemtuzumab (CAMPATH 1-H) in patients with inclusion-body myositis. *Brain.* 2009; 132(Pt 6): 1536-44.
- 42) Kitazawa M, Vasilevko V, Cribbs DH, et al. Immunization with amyloid- β attenuates inclusion body myositis-like myopathology and motor impairment in a transgenic mouse model. *J Neurosci.* 2009; 29: 6132-41.
- 43) Bogdanovich S, Krag TO, Barton ER, et al. Functional improvement of dystrophic muscle by myostatin blockade. *Nature.* 2002; 420: 418-21.
- 44) Wagner KR, Fleckenstein JL, Amato AA, et al. A phase I/II trial of MYO-029 in adult subjects with muscular dystrophy. *Ann Neurol.* 2008; 63: 561-71.
- 45) Rodino-Klapac LR, Haidet AM, Kota J, et al. Inhibition of myostatin with emphasis on follistatin as a therapy for muscle disease. *Muscle Nerve.* 2009; 39: 283-96.

悪性リンパ腫と重症筋無力症

松尾 皇 小久保 康昌
藤枝 敦 史 富本 秀和

神経内科

Reprinted from NEUROLOGICAL MEDICINE

Vol. 73 No. 1 July 2010

科学評論社

特集 悪性リンパ腫と神経系

悪性リンパ腫と重症筋無力症*

● 松尾 皇** / 小久保康昌** / 藤枝敦史*** / 富本秀和**

Key Words : malignant lymphoma, myasthenia gravis, rituximab, follicular lymphoma, myasthenic crisis

はじめに

重症筋無力症(myasthenia gravis : MG)は神経筋接合部を主座とする自己免疫疾患である。重症筋無力症では甲状腺機能亢進症や橋本病、関節リウマチ、全身性エリテマトーデスといったさまざまな自己免疫疾患を合併することはよく知られている。また、胸腺腫やリンパ濾胞増生などの胸腺異常を高率に合併し、傍腫瘍症候群の一面を有している。一方、重症筋無力症と悪性リンパ腫の合併は稀であるとされており¹⁾、両者の関係も明らかではない。われわれは、種々の治療に抵抗しmyasthenic crisisをきたした悪性リンパ腫合併重症筋無力症において、リツキシマブが著効した症例を経験した。本稿では、まず自験例²⁾について紹介した後、悪性リンパ腫と重症筋無力症の合併既報告例について文献的に渉猟するとともに、重症筋無力症と悪性リンパ腫の関係について考察する。

自験例²⁾

患者：59歳，男性。

主訴：仰臥位で自覚する息苦しさ，呂律が回らない，眼瞼下垂。

現病歴：生来健康。2008年4月某日頃からときどき仰臥位で息苦しさ(昼夜問わず)を自覚するようになった。発症13日後頃から眼瞼下垂が生じた。発症26日後頃から午後になると歩行時に首下がりや腰曲がりをきたすようになった。発症30日後頃から午後になると舌が動かしにくくなり会話や食事をするのに困難感を自覚するようになった。近医神経内科で抗AChR抗体陽性(8.5mmol/l)，テンシロンテスト陽性，反復刺激試験(鼻翼筋，僧帽筋)でwaningを認めたため重症筋無力症の疑いで，発症34日後に当科外来を紹介受診した。呼吸抑制を認めたことから，同日，緊急入院した。

既往歴：特記事項はない。

生活社会歴：喫煙は40本/日×11年間(27歳で禁煙)。飲酒歴はない。アレルギーはない。

入院時現症：体温36.9℃。血圧144/104mmHg。脈拍92/分。SpO₂ 96 % (経鼻O₂ 1 l/分)。心肺・腹部にとくに変化はなかった。神経学的所見では右眼瞼下垂，眼輪筋筋力低下，挺舌不良，構音・嚥下障害があり，頸部・腰背部の易疲労性(歩行可能であるが30m以上の歩行で首下がりや脊椎後彎を生じる)があり，これらの神経学的異常所見について日内変動を認めた。四肢筋力，筋トーンスは正常。不随意運動はなく，協調運動は正常。感覚系正常。反射は正常で病的反射はなかった。

* Malignant lymphoma and myasthenia gravis.

** Ko MATSUO, M.D., Yasumasa KOKUBO, M.D., Ph.D., ***Atsushi FUJIEDA, M.D., Ph.D. & Hidekazu TOMIMOTO, M.D., Ph.D.: 三重大学医学部神経内科, ***血液内科(☎514-8507 三重県津市江戸橋2-174); Departments of Neurology and ***Hematology, Mie University School of Medicine, Tsu, Mie 514-8507, Japan.

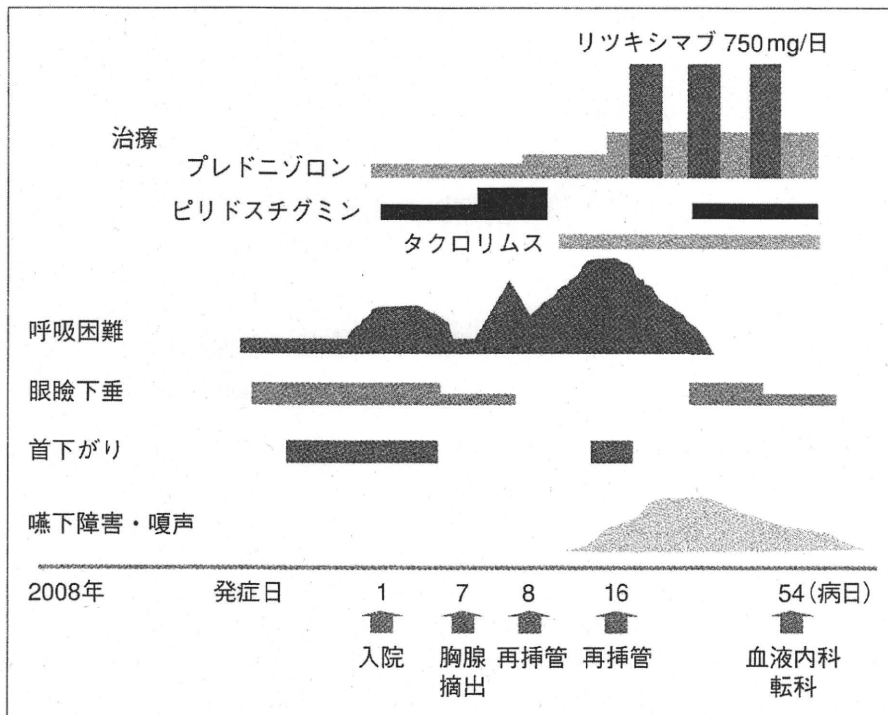


図1 自験例の臨床経過

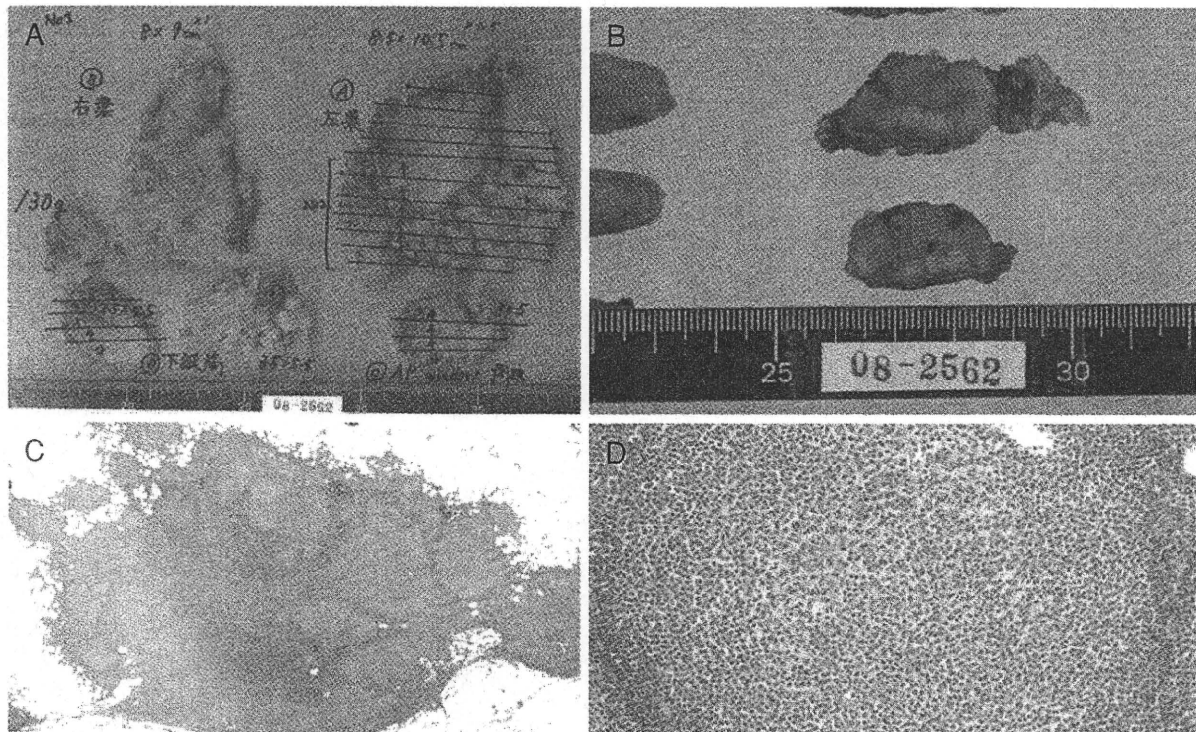


図2 胸腺病理写真

A(左上)およびB(右上)：胸腺肉眼病理。左胸腺周辺組織と下縦隔組織に径1~2cm大の灰白色充実性結節を数カ所認める。C(左下)およびD(右下)：胸腺病理組織。結節内には胸腺組織が認められず、多数の不整な腫瘍性リンパ濾胞が集まっている。多くの濾胞は被膜をもたず、周囲の脂肪組織に浸潤している。構成細胞は核のくびれを伴う異型リンパ球である。免疫染色では胚中心にbcl-2(+), そのほかにCD3(-), CD10(+), CD20(+)であった。

検査所見：血算・生化学正常。動脈血ガス分析ではpH 7.40, PaO₂ 74.2(経鼻O₂ 1 l/分), PaCO₂

40.3, HCO₃ 24.6, BE 0.0。誘発筋電図(入院日)はwaningがあった(小指外転筋10%, 鼻翼筋67%,

僧帽筋32%)。呼吸機能検査(入院日)は%VC 41.1%, 1秒率96.5%。胸部CT(入院日)は前縦隔に径1 cm程度の腫瘍が数個散在。両側横隔膜上に限局性無気肺があった。

入院後経過(図1): プレドニゾロン 5 mg/日とピリドスチグミン120mg/日の併用により呼吸困難, 眼瞼下垂, 舌の運動障害のいずれも改善した。胸腺腫合併重症筋無力症として第7病日に拡大胸腺摘出術を施行した。病理組織は悪性リンパ腫(濾胞性リンパ腫 grade I)(図2)であったため, 血液内科に併診を依頼した。

術後, 呼吸筋麻痺・嚥下障害・嗄声が増悪したため, プレドニゾロンを50mgに増量するとともにタクロリムス 3 mg/日を開始したが, 第16病日には首下がりが出現し呼吸困難がさらに増悪したため, 挿管し人工呼吸器を装着した。第20病日のCTで両側頸下部・腹部傍大動脈領域・左鼠径部にリンパ節腫大, 右腎盂~尿管に造影効果のある軟部陰影を認め, 病期はstage IVであった。濾胞性リンパ腫の予後予測モデルであるFLIPI(follicular lymphoma international prognostic index)³⁾はlow risk(予後不良因子に該当するのは臨床病期のみ, 10年生存率71%)であった。進行期のCD20陽性悪性リンパ腫であるため, R-CHOP療法(リツキシマブ, シクロホスファミド, アドリアマイシン, ピンクリスチン, プレドニゾロン)の適応であったが, 全身状態が悪いためリツキシマブのみを先行投与することとした。

第23病日にリツキシマブ750mg(375mg/m²)を投与したところ, 次第に呼吸状態が改善し, 呼吸器を離脱できた。第37病日に2回目のリツキシマブ投与を行ったところ眼瞼下垂, 嚥下障害, 嗄声といったすべての神経症状が徐々に軽快した。血液内科へ転科し, R-CHP療法(神経症状があるためR-CHOP療法からピンクリスチンを除いたレジメンとした)を計6回施行, 発症1年後には完全寛解, その後1年が経過しているが, リンパ腫, 重症筋無力症のいずれも寛解を維持している。

リンパ腫合併重症筋無力症 既報告例のまとめ(表1)

MED-LINEで検索し得た既報告27例のうち本

文が英文で記載されている22例^{1)4)~17)19)~25)}と, 医中誌で検索される1例¹⁸⁾の概要を紹介した後, 自験例も含めて考察する。

・症例1(1966年)⁴⁾

重症筋無力症で胸腺切除された患者が8年後に非Hodgkinリンパ腫(細網肉腫)を生じたとのことであるが, それ以上の詳細は記載されていない。

・症例2(1970年)⁵⁾

53歳, 男性。37歳時に重症筋無力症を発症し, 47歳時に全身倦怠感と黄疸・貧血(Hb 7.6)を生じ, 採血・骨髄検査を施行されたが原因がわからず輸血が行われた。この時から6年間は無症状であり, 抗ChE薬のみ投薬されていた。53歳で筋力低下, 黄疸・貧血, 左大腿・臀部の痛み, 両便失禁を生じた。ミエログラフィーで馬尾腫瘍と診断され, 外科的切除で非Hodgkinリンパ腫(細網肉腫)と診断された。術後に放射線照射施行された後, プレドニゾンとビンクリスチンを投与され, いったん退院したが痛みは持続した。頸部リンパ節腫脹と体重減少(3カ月で6~8kg)も生じた。3カ月後に強い背部痛で再入院した。軽度の左眼瞼下垂と肛門括約筋のトーンス低下が認められた。仙髄領域の感覚鈍麻, 下肢の対称性の軽度筋力低下, アキレス腱反射消失があった。ナイトロジェンマスタードとメチルプレドニゾンを静注されたが, 敗血症で死亡した。

・症例3(1975年)⁶⁾

41歳, 男性。27歳で主に夕方に脱力発作を繰り返すようになり労作後に全身の筋力低下を生じ安静で改善した。筋力低下は眼輪筋と四肢近位筋で顕著であった。X線で胸腺肥大を認めなかったが, テンシロンテスト陽性でピリドスチグミンに反応した。その後, 14年間の重症度は中程度であり, 高容量のピリドスチグミンを必要とする時期と完全寛解(complete remission: CR)の時期があった。41歳時に, 腹痛, 発熱, 体重減少で入院し, 左頸部の腫大リンパ節の生検で非Hodgkinリンパ腫(細網肉腫)と診断された。COP療法(シクロホスファミド, ピンクリスチン, プレドニゾン)を行い, 1カ月でCRを得た。

・症例4(1977年)⁷⁾

19歳, 女性。2カ月前から全身倦怠感, 頸部の脱力と咀嚼困難を生じた。両側の近位筋筋力低

表 1 重症筋無力症と悪性リンパ腫の合併症例

報告年	著者	初診時 年齢・性別	発症年齢		リンパ腫の組織型	リンパ腫の発生部位	治療法	MG症状の転帰	リンパ腫 の転帰
			MG	リンパ腫					
1	1966 Simpson JA ⁴⁾	不詳	不詳	(8年後)	不明(非Hodgkinリンパ腫)	胸腺外(記載なし)	不詳	不詳	不詳
2	1970 Silberstein EB ⁵⁾	53歳, 男	37歳	<53歳	不明(非Hodgkinリンパ腫)	胸腺外(頸部・馬尾)	抗ChE薬, 放射線照射, VCR, PRED, メチル プレドニゾン, ナイトロジェンマスタード	不詳	不詳
3	1975 Levo Y, et al ⁶⁾	41歳, 男	27歳	<41歳	不明(非Hodgkinリンパ腫)	胸腺外(頸部)	抗ChE薬, CPA, VCR, PRED	一般薬物で寛解	CR
4	1977 Null JA, et al ⁷⁾	19歳, 女	19歳	≒19歳	Hodgkin病	胸腺	抗ChE薬, 放射線照射	胸腺切除で寛解	CR
5	1979 Davis S, et al ¹⁾	62歳, 男	63歳	>62歳	不明(非Hodgkinリンパ腫)	胸腺胸腺外(腋窩・鼠径)	放射線照射, 抗ChE薬, PSL	一般薬物で寛解	CR
6	1983 Hansen BA, et al ⁸⁾	25歳, 男	25歳	≒25歳	リンパ芽球性リンパ腫	胸腺+胸腺外(後腹膜)	抗ChE薬, PRED, HN2, VCR, PCZ, VBL	化学療法で寛解	CR
7	1987 Bowen JD, et al ⁹⁾	25歳, 男	51歳	≒51歳	Tリンパ芽球性リンパ腫	胸腺+胸腺外(心嚢)	抗ChE薬, CPA, ADR, VCR, PRED, MTX, Ara-C	化学療法で寛解	CR
8	1992 Liu KL, et al ¹⁰⁾	60歳, 男	60歳	≒60歳	リンパ芽球性リンパ腫	胸腺	MTX, BLM, ADR, CPA, VCR, BET	化学療法で寛解	CR
9	1993 Tranchant C, et al ¹¹⁾	29歳, 女	29歳	≒29歳	Hodgkin病	胸腺	抗ChE薬, PRED, HN2, VCR, PCZ, PSL	化学療法で寛解	CR
10	1994 Padua L, et al ¹²⁾	38歳, 男	38歳	≒38歳	Hodgkin病	胸腺	抗ChE薬, コルチコステロイド	一般薬物で寛解	CR
11	1995 Abrey LE, et al ¹³⁾	44歳, 女	44歳	≒44歳	Hodgkin病	胸腺外(頸部・骨盤)	ADR, BLM, VCR, DTIC	化学療法で寛解	CR
12	1997 Mohri H, et al ¹⁴⁾	37歳, 女	37歳	>24歳	Hodgkin病	胸腺外(記載なし)	CPA, VCR, PSL, PCZ, ADR, BLM, 免疫吸 着療法, ステロイド, 抗ChE薬	免疫吸着療法と 一般薬物で寛解	死亡
13	1998 Gabrielli GB, et al ¹⁵⁾	55歳, 女	35歳	<55歳	肺MALTリンパ腫	胸腺外(肺)	抗ChE薬, CPA, PRED	一般薬物で寛解	CR
14	2001 Strauchen JA ¹⁶⁾	37歳, 男	38歳	≒35~39歳	Tリンパ芽球性リンパ腫	胸腺外(咽頭・頸部)	PRED, 抗ChE薬, CPA, ADR, VCR, BLM	化学療法で寛解	改善
15	2001 Üner AH, et al ¹⁷⁾	26歳, 男	26歳	≒26歳	リンパ芽球性リンパ腫	胸腺+胸腺外(馬尾・骨髄)	放射線照射, 抗ChE薬, IFM, IDR, VPI6	治療抵抗性 寛解のみで寛解	死亡
16	2004 青木ら ¹⁸⁾	47歳, 男	47歳	≒47歳	濾胞性リンパ腫	胸腺外(大動脈周囲・鼠径)	R, CPA, ADR, VCR, PSL	安静のみで寛解	PR
17	2004 Gajra A, et al ¹⁹⁾	79歳, 女	43歳	<79歳	濾胞性リンパ腫	胸腺外(上頸・大腿骨・その他) ※その他は詳細の記載なし	抗ChE薬, CPA, PRED, R, VCR	化学療法で改善?	PR
18	2005 Takagi K, et al ²⁰⁾	51歳, 女	18歳	<51歳	濾胞性リンパ腫	胸腺外(咽頭・頸部・腋窩)	ステロイド, 血漿交換, R, CPA, ADR, VCR, PSL	化学療法で改善?	PR
19	2006 Manckoundia P, et al ²¹⁾	87歳, 男	87歳	≒87歳	濾胞性リンパ腫	胸腺外(骨髄)	抗ChE薬, CPA, PRED	化学療法で寛解	改善
20	2006 Ferro MT, et al ²²⁾	52歳, 女	52歳	≒52歳	Hodgkin病	胸腺	ADR, BLM, VBL, DTIC	化学療法で寛解	CR
21	2008 Ayadi-Kaddour A, et al ²³⁾	22歳, 男	22歳	≒22歳	Hodgkin病	胸腺	化学療法	治療抵抗性	治療中
22	2009 Simon Z, et al ²⁴⁾	21歳, 女	24歳	>21歳	Hodgkin病	胸腺外(左鎖骨下)	CPA, VCR, PRED, PCZ, ADR, BLM	治療抵抗性	死亡
23	2010 Masroujeh R, et al ²⁵⁾	71歳, 男	71歳	≒71歳	びまん性大細胞型リンパ腫	胸腺外(右基底核)	抗ChE薬, コルチコステロイド, R, TMZ	化学療法で寛解	PR
24	2010 自験例 ²⁾	59歳, 男	59歳	≒59歳	濾胞性リンパ腫	胸腺+胸腺外(頸部・大動脈周 囲・鼠径・右腎盂~尿管)	PSL, 抗ChE薬, タクロリムス, R, CPA, ADR	化学療法で寛解	CR(報告 時はPR)

MG: 重症筋無力症, R: リツキシマブ, VCR: ビンクリスチン, PRED: プレドニゾン, CPA: シクロホスファミド, PSL: プレドニゾン, HN2: クロルメチン,
PCZ: プロカルバジン, VBL: ビンブラスチン, ADR: アドリマイシン, MTX: メトトレキサート, Ara-C: シタラビン, BLM: プレオマイシン, DEX: デキサメ
タゾン, DTIC: ダカルバジン, IFM: イホスファミド, IDR: イダルビシン, VPI6: エトポシド, TMZ: テモゾロマイド.

下があった。反復刺激試験では1 Hz刺激で9 mVの活動電位が3 Hz刺激で6 mVに減衰した。テンシロンテスト陽性で、握力が10回反復で75%減弱したため、プロスチグミンで治療された。胸部X線で胸腺腫がみつきり、切除したところHodgkin病であった。胸腺以外にはリンパ腫を認めず、病期はstage Iで重症筋無力症の症状は術後に消失した。放射線治療を施行され、術後8カ月現在まで無症状で経過している。

・症例5(1979年)¹⁾

62歳、男性。無痛性の鼠径リンパ節腫大と腋窩リンパ節腫大があり、生検で非Hodgkinリンパ腫(低分化型)と診断された。放射線治療8カ月後にリンパ節腫大は消失したが、そのさらに8カ月後に重症筋無力症を発症した。複視、眼瞼下垂、咀嚼・嚥下障害、開口困難、頸・肩・腕の筋疲労、歩行困難をきたし、日内変動を認めた。テンシロンテスト陽性、誘発筋電図でwaning(43%)、抗AChR抗体陽性より重症筋無力症と診断された。ピリドスチグミン360mg/日、プレドニゾン45mg/隔日内服で3カ月が経過したが、重症筋無力症の症状はほとんど改善し、リンパ腫の徴候もみられていない。血液検査ではT細胞の著明な減少とB細胞の軽度の減少があり、遅延型アレルギー反応(ツ反など)の低下もみられた。

・症例6(1983年)⁸⁾

25歳、男性。閉眼・嚥下・会話が困難となり、両上肢に近位筋筋力低下を生じて受診した。1分間の上方視で眼瞼下垂・複視を生じた。テンシロンテスト陽性。EMGも重症筋無力症に矛盾しないものであった。ピリドスチグミンを開始したが寛解を得られなかった。胸部X線で縦隔腫瘍があり、外科的切除でリンパ芽球性リンパ腫と診断された。術後、呼吸困難、嚥下障害を生じ、ピリドスチグミン増量、プレドニゾン併用投与された。CTで後腹膜のリンパ節腫大、左腎腫大を認めたが、骨髄生検では浸潤を認めず、病期はstage IIIBとされた。MOPP療法(クロルメチン、ピンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾン)を半年間施行された。開始から2カ月で重症筋無力症の症状は完全に消失し、さらに2カ月後にピリドスチグミンを中止しても再発しなかった。MOPP療法終了後はビンブラスチン

を維持投与された。CT所見は正常化し、その1年半後もCRを維持している。

・症例7(1987年)⁹⁾

51歳、女性。複視と構音障害で発症。2カ月後に受診し顔面・四肢の筋力低下と眼瞼下垂を指摘された。テンシロンテスト陽性、抗AChR抗体は21.0と高値、CTで縦隔腫瘍は認めなかった。ピリドスチグミンを開始され不完全ながら症状は改善した。

その7カ月後に呼吸困難・右顔面腫脹を生じ、UCGで心嚢水貯留を指摘された。CTで前縦隔腫瘍、心嚢穿刺液の細胞診で悪性細胞が認められ、縦隔腫瘍の外科的生検でリンパ芽球性リンパ腫と診断された。病期はstage IVAであった。腫瘍細胞は活性型ヘルパーT細胞のマーカーを有していた。CHOP療法(シクロホスファミド750mg/m²、アドリアマイシン50mg/m²、ピンクリスチン2mg、プレドニゾン100mgを毎日、5日間投与)を開始されたが、10日後から呼吸器感染、その5日後にクリーゼを生じたためピリドスチグミンを中止した。その2日後に症状は著明に改善し、抗AChR抗体は2.0に低下していた。化学療法は8サイクル施行され、メトトレキサートを髄腔内投与されたが嘔気のためにシタラビンに変更された。治療開始から1年以上経過した現在、リンパ腫はCRとなり、無投薬で重症筋無力症の症状が消失し、抗AChR抗体も陰性となっている。

・症例8(1992年)¹⁰⁾

60歳、男性。複視で発症し近位筋筋力低下と嚥下障害を生じ、反復刺激検査で重症筋無力症と診断された。ピリドスチグミンは効果不十分であり、胸腺摘出術でリンパ芽球性リンパ腫と診断された。m-BACOD療法(メトトレキサート、ブレオマイシン、アドリアマイシン、シクロホスファミド、ピンクリスチン、ベタメタゾン)でリンパ腫、重症筋無力症いずれもCRとなり、25カ月間無症状で経過している。

・症例9(1993年)¹¹⁾

29歳、女性。甲状腺腫の既往があり、上肢・頸部・咽頭の筋力低下が数週間で増悪した。症状は安静で改善・消失した。三角筋の反復刺激試験では振幅5 mVの電位が0.5 mVに減衰し、テ

ンシロンテスト陽性であった。抗AChR抗体は陰性であったが抗ChE薬で症状は改善した。CTで前縦隔腫瘍を認めた。発症から6カ月後に胸腺摘除術を施行され、Hodgkin病と胸腺過形成が認められた。病期はstage IIBであったが筋無力症状は術後に増悪し、プレドニゾンを追加された。MOPP療法(クロルメチン、ピンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾロン)が開始されたが副作用のため3クールで中止した。放射線照射が行われ、ステロイドと抗ChE薬も続けられた。26カ月後もHodgkin病はCRのままである。重症筋無力症の改善はより緩徐であったが、16カ月後にすべての薬を中止された。

・症例10(1994年)¹²⁾

38歳、男性。複視で発症し全身の易疲労性と嚙下障害、発声障害を生じた。単線維筋電図のジッター値増大と抗AChR抗体陽性が認められ、胸腺摘出術でHodgkin病と胸腺過形成が認められた。リンパ管造影と腹部CT、骨髄生検が施行され、病期はstage IAであった。抗ChE薬とコルチコステロイドで治療され寛解が得られた。

・症例11(1995年)¹³⁾

44歳、女性。第二子の出産後に重篤な全身の筋力低下、眼瞼下垂、複視、嚙下障害を生じた。抗AChR抗体は30nmol/lと高値。反復刺激試験と胸部MRIは正常。ピリドスチグミンで症状は改善しなかった。同じ頃から左前頸部腫瘤に気づいたが診断はなされなかった。3年後に外科的リンパ節生検でHodgkinリンパ腫が明らかになった。CTやガリウムシンチで異常なく、リンパ造影で左骨盤に異常取り込みがあり、病期はstage IIIAとされた。化学療法(アドリアマイシン、ブレオマイシン、ピンクリスチン、ダカルバジン)を3コース施行されCRとなった。同じ頃、抗AChR抗体は28 nmol/lで反復刺激試験では右正中神経で16%の減衰を認めた。化学療法で重症筋無力症の症状は徐々に改善した。治療開始から2年後の現在、ピリドスチグミンも中止して臨床的に正常であり、抗AChR抗体は14nmol/lと低下している。

・症例12(1997年)¹⁴⁾

37歳、女性。24歳時からHodgkin病に対して放射線治療を行っていた。34歳時にMOPP/ABV療

法(シクロホスファミド、ピンクリスチン、プレドニゾロン、プロカルバジン/アドリアマイシン、ブレオマイシン、ピンクリスチン)を1コース施行した後、重症筋無力症(全身倦怠、眼瞼下垂、複視、嚙下障害)と赤芽球癆を生じた。抗AChR抗体は28nmol/lであった。顔面神経・副神経の反復刺激試験は正常。免疫吸着療法とステロイド、ピリドスチグミンの複合治療が重症筋無力症と貧血に奏効した。MOPP/ABV療法の追加サイクルを施行したが2週間後に肺炎で死亡した。

・症例13(1998年)¹⁵⁾

55歳、女性。20年前に重症筋無力症と診断されたがピリドスチグミンでコントロール良好であった。大関節の関節炎と結節性紅斑を発症し、胸部X線で腫瘤影を指摘された。腫瘤の外科的切除生検で肺MALTリンパ腫と診断され、2カ月後にシクロホスファミドとプレドニゾンの経口投与を開始された。数日で関節炎と紅斑は消失し、1年後にはX線腫瘤影が消失し、シクロホスファミドを終了した。その半年後の現在もCRを維持している。

・症例14(2001年)¹⁶⁾

35歳時に嗄声と咽頭痛を生じ、咽頭リンパ組織腫大・扁桃腫大・リンパ節腫大を指摘され、扁桃切除を施行されたが改善しなかった。37歳時の咽頭組織生検の結果は炎症所見のみであり、頸部リンパ節生検では過形成であった。38歳時にリンパ組織病変に対してプレドニゾンを投与されたが全身倦怠と複視が生じた。重症筋無力症と診断され、ピリドスチグミンが開始された。39歳時の咽頭組織切除で鼻咽頭浸潤を伴うTリンパ芽球性リンパ腫と診断され、CHOP-bleomycin療法を開始されたが46歳まで再発と寛解を繰り返している。

・症例15(2001年)¹⁷⁾

26歳、男性。呼吸困難と胸痛で受診し、縦隔腫瘍を指摘され、切除検体からリンパ芽球性リンパ腫と診断され化学療法と放射線療法を施行された。治療終了数カ月後に顔面・動眼神経麻痺と進行性の不全対麻痺を生じた。単線維筋電図と反復刺激試験で重症筋無力症に典型的な所見が得られた。抗ChE薬には部分的に反応した。MRIでは馬尾への浸潤像があり、末梢血液像で白

血化を認め、脳脊髄液にも芽球を認めた。IIVP16 (イホスファミド、イダルピシン、エトポシド) に部分的に反応したが、2サイクル後に白血球増多があり、レジメンを変更したが反応しなかった。退院後、抗ChE薬も中止したところ嚥下障害、呼吸困難、易疲労性が再発した。同薬の再開で症状は改善したが数カ月後に死亡した。

・症例16(2004年)¹⁸⁾

47歳、男性。左眼瞼下垂と複視があり、反復刺激試験でwaning(11%)、テンシロンテスト陽性より重症筋無力症と診断された。抗AChR抗体は陰性で胸腺腫は認めなかった。左眼瞼下垂と複視は入院後安静で自然軽快した。鼠径部リンパ節の腫大があり、腹部CTでも大動脈周囲リンパ節の腫大を認めたことから悪性リンパ腫を疑い、生検でfollicular lymphoma grade Iと診断された。R-CHOP療法が施行された。その後半年間、重症筋無力症の症状はみられていない。

・症例17(2004年)¹⁹⁾

79歳、女性。36年前に重症筋無力症と診断され、31年前に胸腺腫を摘出された。それ以来、ピリドスチグミンを内服しているが眼瞼下垂、筋易疲労性、抗AChR抗体価の高値が残存している(筋電図上は重症筋無力症の所見なし)。今回、病的骨折で入院し、大腿骨生検で濾胞性リンパ腫と診断された。CP療法(シクロホスファミド、プレドニゾン)を行ったが無効であり、上顎の腫大を生じた。毎週375mg/m²のリツキシマブを4週間投与した後、シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾンの3剤投与を6サイクル行ったところ部分寛解(partial remission: PR)となった。10カ月後、リツキシマブをさらに4週間投与した。リンパ節腫大は画像上縮小しperformance statusも改善した。重症筋無力症の症状は最初のリツキシマブを開始して3週間後にいったん改善したが、5カ月後に再発し、2回目のリツキシマブ後に再び改善してからは4カ月以上寛解を維持している。

・症例18(2005年)²⁰⁾

51歳、女性。33年前に重症筋無力症と診断され、ステロイド・血漿交換・胸腺摘出で寛解し、服薬なしで無症状であった。今回、右頸部リンパ節腫大があり、生検で濾胞性リンパ腫と診断

された。複視と筋易疲労性も生じ、反復刺激試験陽性、抗AChR抗体価高値であった。リンパ腫がlow gradeであったため、毎週375mg/m²のリツキシマブを4コース行ったが、寛解は得られなかった。続けてR-CHOP療法を2コース行ったところPRが得られ、抗AChR抗体価も低下した(13.8 → 6.0nmol/l)。

・症例19(2006年)²¹⁾

Parkinson症候群、高血圧、前立腺腫大、肺結核の既往のある87歳、男性が転倒で入院した。全身倦怠感、四肢筋の易疲労性、両側眼瞼下垂があり、筋電図と抗AChR抗体によって重症筋無力症と診断した。また、電気泳動でγグロブリンの単クローン性の増加が認められたため骨髄生検が施行され、follicular lymphoma grade Iと診断された。ピリドスチグミンは無効で、シクロホスファミドとプレドニゾンで2カ月後に臨床所見が改善した。

・症例20(2006年)²²⁾

52歳、女性。臨床症状、薬物反応性、電気生理検査、抗AChR抗体高値(21.3nmol/l)から重症筋無力症と診断された。CTで胸腺腫を指摘され、外科的切除でHodgkin病と診断された。アドリアマイシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、ダカルバジンで重症筋無力症もHodgkin病もCRとなった。

・症例21(2008年)²³⁾

22歳、男性。胸部症状で受診し、X線検査で縦隔腫瘍を指摘された。胸腺腫の診断を考慮し、筋無力症症状はなかったが筋電図を施行したところ、重症筋無力症に合致する所見が得られた。外科的切除で胸腺Hodgkinリンパ腫と診断され治療されたが、重症筋無力症の症状は全般に増悪している。

・症例22(2009年)²⁴⁾

21歳、女性。左鎖骨下腫瘍を主訴に受診、生検でHodgkin病と診断された。骨髄浸潤があり、病期はstage IV/AX。MOPP/ABV療法(シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾン、プロカルバジン/アドリアマイシン、ブレオマイシン、ビンクリスチン)を7サイクルと放射線治療を施行され、CRとなった。その後、3年間は無症状であったが難治性のGaves病と重症筋無力

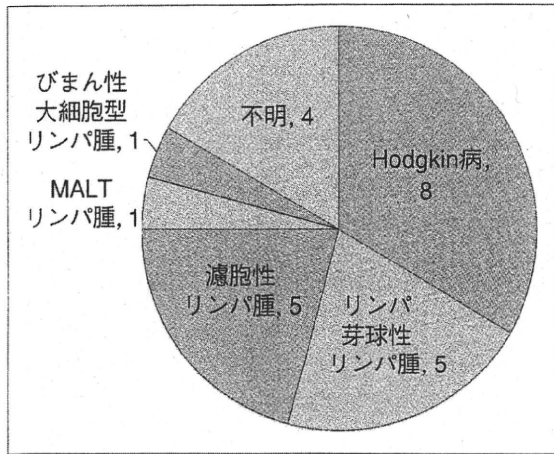


図3 重症筋無力症に合併した悪性リンパ腫の組織型(全24症例)

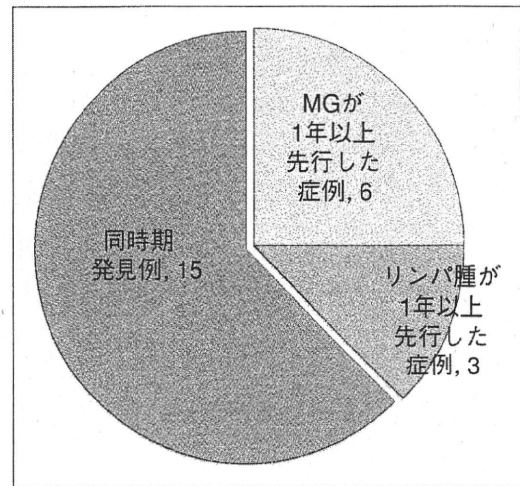


図4 重症筋無力症と悪性リンパ腫の合併症例の経過別分類(全24症例)

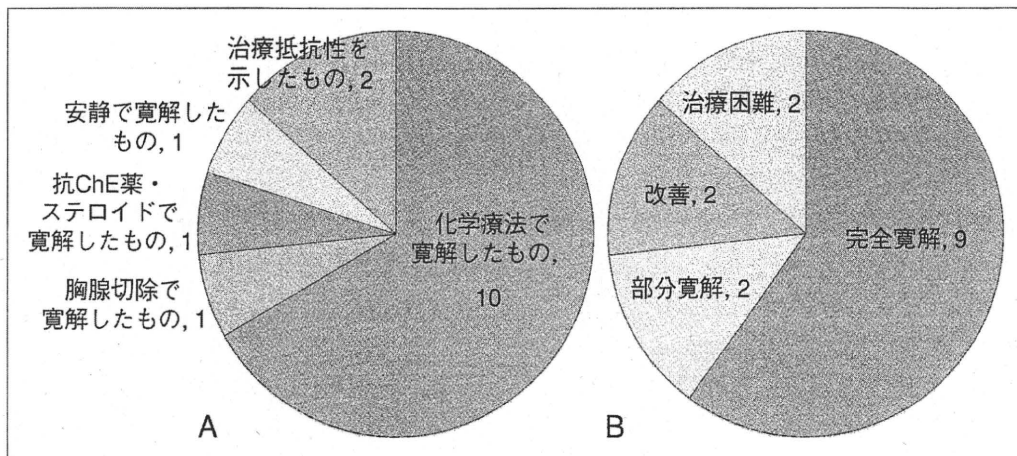


図5 重症筋無力症と悪性リンパ腫の同時期発見例(全15症例)
A(左)：重症筋無力症症状の転帰。B(右)：悪性リンパ腫の転帰。

症(クリーゼを繰り返す)を相次いで発症した。重症筋無力症は構音障害、嚥下障害、眼瞼下垂、複視で発症し、抗AChR抗体陰性であったがMuSK抗体陽性、テンシロンテスト陽性で、単線維筋電図で神経筋伝達障害に合致する所見が認められた。胸部腫瘍が増大するため摘除したところ悪性神経線維腫症であった。腫瘍が拡大し呼吸不全を生じて死亡した。

・症例23(2010年)²⁵⁾

71歳、男性。進行する左片麻痺と膀胱直腸障害で発症。頭部MRIで右基底核に腫瘤が確認され、生検でびまん性大細胞型リンパ腫と診断された。リンパ腫は脳に限局しており、MTX静注を開始されたが腫瘤は拡大した。放射線治療で著明に腫瘍が縮小し(95%以上縮小)、症状が消失した

が、その3カ月後に重症筋無力症を発症した。反復刺激試験と抗AChR抗体陽性で、ピリドスチグミン、コルチコステロイドが開始された。頭部MRIには著変なかったが、リンパ腫の再発の可能性を疑われ、毎週350mg/m²のリツキシマブ静注4週間を2サイクル、テモゾロマイド経口4日間を隔週投与で全8週間投与した。フォローアップのMRIでは造影所見はなかった。14カ月後に筋無力症状なくピリドスチグミンを終了した。

まとめ

以上の既報告例に自験例を含めた24例をまとめると、リンパ腫の内訳は、Hodgkin病8例、リンパ芽球性リンパ腫5例、濾胞性リンパ腫5例、MALTリンパ腫1例、びまん性大細胞型B