

抗 AChR 抗体陽性筋炎の臨床病理学的検討

班 員 清水潤¹⁾

共同研究者 内尾直裕¹⁾, 平賢一郎¹⁾, 角谷真人^{1),2)}, 池永知誓子¹⁾, 久保田暁¹⁾,
辻省次¹⁾

研究要旨

筋炎連続症例から抗 AChR 抗体陽性症例を抽出し、臨床病理像について後方視的に検討した。対象は筋炎連続 889 例で、生検時の臨床情報から抗 AChR 抗体陽性例 11 例を抽出した。MG 合併例は 8 例, MG と診断されなかった非合併例は 3 例だった。筋炎診断と MG 発症・増悪の時期は必ずしも一致しなかった。MG 合併例は嚥下障害, 呼吸障害を半数以上で認めることが特徴的であった。2 例では心筋障害を認めた。MG 合併例で皮疹は認めなかった。MG 合併例では 6 例で浸潤性胸腺腫を合併した。MG 合併例のうち 7 例は初期治療に反応したが、うち 2 例はその後感染症で死亡した。1 例は初期治療に反応せず死亡した。血清学的には MG 合併例のすべてで筋炎特異抗体は陰性だったが、抗 Titin 抗体は高率に陽性だった。病理学的には MG 合併例のすべてが多発筋炎型であったが、巨細胞肉芽腫やリンパ濾胞様構造を伴う非典型例が少数あった。MG 非合併例は 1 例のみ抗 Titin 抗体陽性で病理学的にも多発筋炎型を示し MG 合併例と類似の病態と考えられた。

研究目的

抗 AChR 抗体陽性重症筋無力症 (myasthenia gravis: MG) の一部に筋炎が合併し、浸潤性胸腺腫合併や抗横紋筋抗体陽性が高リスク因子であることが報告されている¹⁾。一方で、抗 AChR 抗体陽性の一部は MG 症状を呈さないことが知られているが²⁾、実際に抗 AChR 抗体陽性で筋炎症状を呈したものの MG とは診断されなかった症例の報告もある³⁾。いずれにおいても筋病理像を詳細に検討した報告はなく、抗 AChR 抗体陽性症例で MG 診断例と非診断例を比較検討した報告もないため、包括的な検討が必要と考えた。抗 AChR 抗体陽性筋炎の臨床像および筋病理所見を検討し、その特徴を明らかにする。また MG 診断例と非診断例の関係を検討する。

- 1). 東京大学医学部附属病院 神経内科
- 2). 防衛医科大学校 神経・抗加齢血管内科

研究方法

当施設において 2002 年 10 月-2016 年 9 月の間に筋病理診断を行い筋炎と診断した連続症例の 889 症例のうち、抗 AChR 抗体陽性かつ CK 高値を示した 11 例について後方視的に検討した。筋病理所見については、ルーチン筋組織染色、各種免疫染色を施行し、光顕検討を行った。保存血清利用可能症例について、抗 Jo-1/PL-7/PL-12/Mi-2/SRP54 抗体 (dot blot 法)、抗 HMGCR 抗体 (ELISA 法)、抗 Tif1y/MDA5 抗体 (免疫沈降法) を測定した。また抗横紋筋抗体は抗 Titin 抗体 (ELISA 法) を測定した。

(倫理面への配慮)

患者情報の使用にあたっては、匿名可した上で臨床情報、病理所見情報を用いた。東京大学医学系研究科倫理委員会の承認を受けおこなった (G10072)。

研究結果

1) 臨床像：抗 AChR 抗体陽性筋炎の頻度は 1.2% (11/889 例) であった。11 例中 8 例 (73%) は MG を合併 (MG 例) , 3 例 (27%) は MG と診断されていなかった (非 MG 例) 。男女比は 4:7 (MG 例 1:1, 非 MG 例全て女性) 。筋生検時年齢は MG 例 61 ± 11 歳, 非 MG 例 62 ± 10 歳。胸腺腫瘍は MG 例で 6 例 (75%) が浸潤性胸腺腫を合併し, 非 MG 例では 1 例が胸腺癌, 1 例が 5 年後に浸潤性胸腺腫を合併していた。筋炎症状については四肢筋力低下を MG 例 6 例, 非 MG 例全例で認めたが, 嚥下障害は MG 例 5 例, 非 MG 例 2 例, 呼吸障害は MG 例 4 例, 非 MG 例 1 例で認めた。心筋障害を MG 例 2 例で認めた。検査所見では, 生検時 CK 値は MG 例 2669 ± 3855 IU/L, 非 MG 例で 621 ± 416 IU/L。MG 例での MG 発症の筋炎診断に対する前後関係は, 5 例で 0.2-17 年先行, 1 例で同時, 2 例で 0.8-5 年後続だった。筋炎特異自己抗体は, 胸腺癌合併非 MG 例 1 例のみ抗 Tif1 γ 抗体が陽性。抗 Titin 抗体が MG 例の 6/7 例 (86%) , 非 MG 例の 1/3 例 (33%) で陽性だった。

2) 病理所見：MG 例 8 例全例で CD8 陽性細胞による包圍像を認め, 巨細胞肉芽腫, リンパ濾胞様構造を伴う例が各 1 例あった。非 MG 例の胸腺癌合併 1 例で筋束周辺部萎縮像を認めた。MHC-class II 抗原の発現亢進は MG 例 6 例, 非 MG 例 2 例で認め, MxA の小血管発現は非 MG 例の抗 Tif1 γ 抗体陽性 1 例でのみ認めた。

3) 経過：浸潤性胸腺腫合併例に対して 5 例で胸腺摘除, 3 例で放射線治療されていた。MG

合併例では 6 例で PSL 内服, 2 例で mPSL パルス, 2 例で免疫抑制剤併用, 1 例で CyA 単剤, 1 例では pyridostigmine のみ使用され免疫治療は行われなかった。非 MG 例では, 全例で PSL 内服, 2 例では mPSL パルスが併用されていた。予後は, MG 例 1 例は初期治療に反応せず多臓器不全で死亡, 7 例は初期治療に反応したがうち 2 例はその後感染症で死亡。非 MG 例は, いずれも初期治療に反応した。

考察および結論

抗 AChR 抗体陽性筋炎は筋炎の中で 1.2% であり稀であった。MG 例の抗 AChR 抗体陽性筋炎は, 体幹筋筋力低下を多く認める点が特徴的であった。浸潤性胸腺腫合併, 抗 Titin 抗体陽性の頻度は高かった。生検時に症状の日内変動を伴った例や反復刺激試験で waning を示した例は少なく, 筋炎発症は MG の病勢と一致しないこともあることが示された。病理学的には MG 例では多発筋炎型が高頻度であることが明らかになった。MG 非合併例にも抗 Titin 抗体陽性の多発筋炎型が 1 例あり, MG 合併例と共通の病態の症例が含まれている可能性が示唆された

文献

1. Arch Neurol. 66:1334-8, 2009
2. Clin Chim Acta. 201:201-6, 1991
3. Intern Med. 39:1108-10, 2000

健康危険情報 なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし