

重症筋無力症合併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⁾, 鷗沼敦¹⁾, 久保田暁¹⁾, 戸田達史¹⁾

研究要旨

重症筋無力症 (myasthenia gravis: MG) 合併筋炎の筋炎連続症例における検討は行われていない。また MG と筋炎のオーバーラップが指摘されている免疫関連有害事象 (irAE) の筋炎との関連も不明である。そこで、970 人の筋炎連続症例において MG 合併筋炎 10 名の臨床病理学的特徴を検討し、irAE 筋炎症例 3 例と比較した。MG 合併筋炎では 7 名 (70%) が胸腺腫関連 MG を合併していた。筋炎と MG の発症時期は 6 名の胸腺腫関連 MG 合併症例で 5 年以上離れており、胸腺腫関連 MG 合併症例 1 名と胸腺腫非関連 MG 合併症例 3 例では 1 年以内に両疾患が診断されていた。胸腺腫関連 MG 合併症例 7 例は、横紋筋融解様の特徴を伴う呼吸不全 (4/7)、首下がり (3/7)、心合併症 (2/7)、抗アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体陽性 (7/7)、抗 titin 抗体陽性 (4/6) を示した。筋炎診断時に眼筋症状 (2/7) や反復神経刺激における waning (1/7) はまれだった。胸腺腫非関連 MG 合併症例 3 例は、横紋筋融解症様の特徴を伴う呼吸不全 (1/3)、抗 AChR 抗体陽性 (2/3) および抗 titin 抗体陽性 (2/2)、眼筋症状を伴わない筋力の日内変動 (3/3) を示した。筋病理学的には、CD8 陽性 T リンパ球の浸潤 (9/9)、散在する programmed cell death 1 (PD-1) 陽性細胞 (9/9)、PD-1 陽性細胞周囲の筋線維への programmed cell death ligand 1 (PD-L1) の発現亢進 (7/9) を認めた。irAE の筋炎では、眼筋症状 (2/3)、反復刺激試験での waning (1/3)、抗 AChR 抗体陽性 (2/3)、CD8 陽性 T リンパ球の浸潤 (3/3)、肉芽腫 (3/3)、散在する PD-1 陽性細胞 (3/3)、PD-1 陽性細胞周囲の筋線維への PD-L1 の発現亢進 (3/3) を認め、MG 合併筋炎との臨床病理像の類似性を認めた。MG 合併筋炎の発症には、免疫チェックポイントの異常を含む胸腺腫関連の免疫病態が関与する可能性を考えた。

研究目的

特発性筋炎における MG 合併の頻度、筋炎発症と MG 発症・増悪の時間的關係、筋病理像の詳細は不明である。また、近年、抗 PD-1 抗体を代表とする免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) の irAE として、筋炎と MG がオーバーラップした臨床像の報告があり、特発性 MG 合併筋炎と類似した臨床像が指摘されている。本検討では、特発性筋炎連続症例の中で、MG 合併筋炎の臨床病理学的特徴を明らかにすること、irAE の筋炎の特徴と比較検討することを目的とした。

研究方法

1987 年 4 月～2017 年 3 月に当科で病理診断を行った 970 例の特発性筋炎連続症例において MG の病歴をもつ 10 例を対象とした。irAE の筋炎としては、抗 PD-1 抗体投与後に新規に筋炎を発症した 3 例を対象とした。臨床像解析には、生検時の臨床チャート、依頼施設からの追加情報を用いた。筋病理像解析には、ルーチン筋組織化学染色、免疫組織化学染色を施行した。自己抗体解析では、筋生検時の血清を利用し、抗 Jo-1/PL-7/PL-12/Mi2/SRP54/HMGCR/TIF1- γ /MDA5 抗体、抗 titin 抗体を測定した。

1). 東京大学医学部附属病院 神経内科

(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

MG 合併筋炎の筋炎診断平均年齢は 59.6 ± 10.2 歳 (47 ~ 78 歳), 男女比は 2:3 だった。皮疹や間質性肺炎は認めなかった。7 例は胸腺腫関連 MG (TMG), 3 例は胸腺腫非関連 MG (NTMG) を合併していた。筋炎と MG の発症時期は, TMG 合併 5 例では筋炎診断の 9 年以上前に MG と診断, TMG 合併 1 例では筋炎診断の 5 年後に MG と診断, TMG 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。胸腺腫の診断は 2 例で筋炎診断と同時だったが, 5 例では筋炎診断から 12 ~ 17 年先行していた。

筋炎診断時の臨床検査所見では, 抗 AChR 抗体陽性 (9/10) をほぼ全例で認めたが, 日内変動を伴う眼筋症状 (2/10), 反復刺激試験で 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 値一過性上昇のエピソード (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。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) も認めた。その他検査所見では, 平均 CK 値は 2712 ± 3382 IU/L (>1000 IU/L が 60%), 抗 titin 抗体陽性 (6/8), 針筋電図

安静時電位 (8/9) を認めた。

筋病理学的には, 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, 全例が多発筋炎 (PM) の病理を示した。一部症例で異所性リンパ濾胞様構造 (2/10), 肉芽腫 (1/10) を認めた。また, 筋内鞘には PD-1 陽性細胞の散在 (9/9), PD-1 陽性細胞近傍の非壊死筋線維へ PD-L1 の発現亢進 (7/9) を認め, PD-1 陽性細胞から離れた筋線維上への PD-L1 の発現亢進 (2/9) を認めた症例もあった。

irAE の筋炎では, 眼筋症状 (2/3), 反復刺激試験での waning (1/3), 抗 AChR 抗体陽性 (2/3), PM 病理 (3/3), 肉芽腫 (3/3), PD-1 陽性細胞 (3/3), PD-L1 の PD-1 陽性細胞近傍および離れた非壊死筋線維への発現亢進 (3/3) を認めた。

考察

特発性 MG 合併筋炎と irAE の筋炎の間に, PD-1, PD-L1 の発現も含め臨床病理像の類似性を認めた。

結論

MG 合併筋炎はまれだが, 筋炎と MG の偶発的合併ではなく, 胸腺腫関連の免疫病態と関連することが多く, 特徴的な臨床像と PM 病理を共通に示す筋炎であると明らかになった。irAE の筋炎との臨床病理像の類似性から, 免疫チェックポイント異常の病態への関与も示唆された。

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