慢性移植片対宿主病筋炎の臨床病理像の検討

班　　員　清水潤 [1)]

共同研究者　鵜沼敦 [1)], 内尾直裕 [1)], 久保田暁 [1)], 戸田達史 [1)]

研究要旨

慢性移植片対宿主病（GVHD）筋炎は幹細胞移植に伴う稀な合併症である。臨床病理像は不明な点も多く、慢性 GVHD 筋炎の臨床病理像を検討した。2000 年～2018 年に経験した 9 例を後ろ向きに検討した。7 例が男性で、2 例が女性であった。全例で近位筋の筋力低下を認めたが、44% (4/9 例)では遠位筋力低下、44% (4/9 例)で頸部伸筋力低下および首下がりも認めた。病理では、4 例（44%)で壊死・再生線維が筋束内局所に集簇する傾向があり、4 例中 3 例は急性発症例であった。CD8 陽性細胞は 4 例（44%）で非壊死筋線維への包囲像または侵入像を認めた。3 例で CD8+ﾘﾝﾊﾟ球および programmed death-1 (PD-1)+ﾘﾝﾊﾟ球の非壊死筋線維包囲、2 例で programmed death-ligand 1 (PD-L1)陽性単核球の筋内鞘浸潤像を認めた。また、67% (6/9 例)で炎症細胞の近傍の非壊死筋線維上に PD-L1 の発現を認めた。慢性 GVHD 筋炎では免疫チェックポイントの機構の乱れが病態に関与していると考えた。

研究目的

慢性移植片対宿主病（GVHD）筋炎は幹細胞移植に伴う稀な合併症である。病態には CD8 陽性細胞の関与が推測されているが、臨床病理像は不明な点も多い。適切な診断や病態解明のために、慢性 GVHD 筋炎の臨床病理像を検討した。

研究方法

2000 年～2018 年の間で、当科で経験した慢性 GvHD による筋炎 9 例の臨床病理像を後ろ向きに検討した。筋炎の診断基準は、筋力低下・筋痛・血清 creatine kinase (CK)上昇のいずれか 1 つ以上を有し、さらに生検筋の非壊死筋線維で HLA-ABC の膜染色性を認めることとした。臨床チャートを用いて臨床像を解析、生検骨格筋をルーチン組織化学と免疫組織化学染色で評価した。

研究結果

7 例が男性で、2 例が女性であった。筋炎発症から筋生検までの経過は、1 ヶ月以内が 33% (3/9 例)である一方で、44% (4/9 例)は 4 ヶ月以上であった。骨髄移植から筋炎発症までの経過は、平均 23.9（5.1-56.6）か月であった。発症時に 78% (7/9 例)の患者が何らかの免疫抑制療法を受けていた。全例で近位筋力低下を認めたが、44% (4/9 例)で遠位筋力低下、44% (4/9 例)で頸部伸筋力低下および首下がりを認めた。顔面筋罹患はなかった。67% (6/9 例)で病歴（首下がりや起き上がりにくさ）または画像での体幹筋萎縮が認められた。皮疹は 67% (6/9 例)で認められたが、いずれも慢性皮膚 GVHD と診断され、皮膚筋炎と診断された例はなかった。

筋生検時点での血清 CK 値は 6 例（239～9194 IU/L）で上昇していたが、3 例では正常であった。

1). 東京大学医学部附属病院　神経内科

急性発症の 3 例では横紋筋融解様に非常に高い CK 値を示した(5025～9194IU/L)。78% (7/9 例)の患者の CK 値は、生検時には既に低下に転じていた。抗核抗体は 57% (4/7 例)で陽性であったが、筋炎特異抗体および筋炎関連抗体は全例陰性であった。75% (6/8 例)で拘束性換気障害を認めたが、いずれも軽度の労作時呼吸苦のみで、KL-6 は全例正常範囲内であった。筋 MRI では、行われた全例で T2 強調像での筋高信号を認め、筋表面に沿った高信号を 88% (7/8 例)で認めた。

病理では、4 例(44%)で壊死・再生線維が筋束内局所に集簇する傾向があり、うち 2 例では局所の筋束内筋線維が浸潤炎症細胞により置換され高度炎症像を認めた。この 4 例中 3 例は、横紋筋融解様の急性発症をしていた。HLA-ABC の発現は全例に認め、6 例(67%)で筋束周辺部でより濃染し、いずれも皮疹を伴う例であった。抗 MxA 染色は 56% (5/9 例)で筋内鞘血管の染色性を認めたが、筋線維の染色性はなかった。また補体染色(C5b-9)では血管、筋線維に優位な染色を認めた例はなかった。CD8 陽性細胞は4例(44%)で非壊死筋線維への包囲像または侵入像を認めた。横紋筋融解様の発症をした 3 例では、3 例で CD8+リンパ球および programmed death-1 (PD-1)+リンパ球の非壊死筋線維包囲(うち 2 例で侵入像)、2 例で programmed death-ligand 1 (PD-L1)陽性単核球の筋内鞘浸潤像を認めた。また、横紋筋融解様の発症をした 3 例を含む 6 例(67%)で炎症細胞の近傍の非壊死筋線維上に PD-L1 の発現を認めた。また、56% (5/9 例)で CD11c 陽性マクロファージが非壊死筋線維を包囲・侵入している像が確認されたが、CD163 陽性マクロファージでは同所見は認めなかった。

結論

慢性 GVHD 筋炎での筋力低下は主に近位筋だが、遠位筋や体幹筋の障害の目立つ例も存在した。CK 値は正常例もあり診断の上で注意を要する。全例で筋炎特異抗体が陰性なことから、通常の筋炎とは異なる機序を考えた。

病理では、壊死線維が局所に集簇している所見が特徴的であった。PD-1 陽性リンパ球と筋線維およびマクロファージの PD-L1 染色性は、免疫チェックポイントの機構の乱れが病態に関与していると考えた。CD11c 陽性マクロファージによる非壊死筋線維への浸潤像を認めた点は、慢性 GVHD 筋炎におけるマクロファージの機能に関しての検討の必要性がある。

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