

筋炎における異所性リンパ濾胞様構造の意義に関する検討

班 員 清水潤^{1,2)}

共同研究者 内尾直裕³⁾, 鷗沼敦¹⁾, 久保田暁¹⁾, 戸田達史¹⁾

研究要旨

異所性リンパ濾胞様構造 (Ectopic lymphoid structures: ELS) の筋炎における体系的な報告は行われていない。本研究では、筋炎連続症例を対象として、ELS 保有例を後方視的に検索し、臨床病理像を解析した。ELS は筋炎全体の 7% (28/415) で認められた。ELS 保有例の半数 (14/28) 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 (12/14) を占めていた。抗 ARS 抗体陽性例 (ASS) の過半数は DM 典型的皮疹を認めたため、MSA 陽性例の多くは、従来の筋炎診断基準で DM に分類される症例だった。DM 典型的皮疹を認めなかった ASS 症例は間質性肺炎を合併していた。2 例の抗 HMGCRCR 抗体陽性例があり、他の自己免疫疾患を合併していた。以上より、MSA 陽性例の 100% (14/14) が筋外病変を伴っていた。一方、ELS 保有例の半数は MSA 陰性だったが、筋外病変を伴う症例が多く (10/14)、膠原病合併が目立った。ELS 保有例と ELS 非保有例の間で筋炎自己抗体陽性率を比較すると、ELS 保有例では抗 Mi-2 抗体陽性例が有意に多かった。抗 Mi-2 抗体陽性例における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 保有例では筋外病変を伴う症例が多かったことから、ELS が膠原病などの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。また、抗 Mi-2 抗体陽性例の解析からは、強い炎症が ELS 形成と関連している可能性が示唆された。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で観察されるまれな病理学的所見であり、強い炎症を反映し出現し、他の臨床検査所見と関連する可能性がある。

研究目的

ELS は様々な自己免疫疾患の標的臓器に形成される 2 次リンパ組織の類似構造であるが、慢性持続性炎症を反映し出現し、疾患関連自己抗体の産生、重症度などに関係する。これまで筋炎における ELS の報告は、皮膚筋炎 (DM) や膠原病合併筋炎、重症筋無力症合併筋炎で少数あるが、筋炎全体における頻度や、ELS の臨床病理学的意義は不明である。従って、本研究では筋炎全体における ELS の臨床病理学的意義を明らかにすることを目的とした。

所属:¹⁾ 東京大学医学部附属病院 脳神経内科,
²⁾ 東京工科大学 医療保健学部,³⁾ 三井記念病院 神経内科

研究方法

2000 年 2 月 9 日から 2017 年 2 月 6 日に当科で筋病理診断を行った封入体筋炎を除く成人発症特発性筋炎連続症例 874 例のうち、生検時血清を用いて筋炎特異抗体 (MSA) が免疫沈降法と ELISA で網羅的に検討された筋炎症例 415 例を対象とし、CD20 陽性 B リンパ球の結節状集簇 (HE 染色で 100 個以上の単核球集簇があり同部位の連続切片で CD20 陽性 B リンパ球の 50 個以上の集簇を認めるもの) を示す ELS 保有例を後方視的に検索し、臨床病理像を解析した。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、RNA 免疫沈降法、タンパク免疫沈降法、ELISA により、抗 Jo-1/PL-7/PL-12/EJ/OJ/KS/Mi-2/MDA5/TIF1- γ /SRP/HMGCR 抗体を測定した。

(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行った (G10072)。

研究結果

ELS 保有例は筋炎連続症例全体の 7% (28/415) で認めた。ENMC 分類では DM (54%) と非特異的筋炎 (43%) が大部分だった。

ELS 保有例の半数 (14/28) は MSA 陽性で、内訳は、DM 関連抗体 (Mi-2, MDA5, TIF1- γ) が 6 例、抗アミノアシル転写 RNA 合成酵素 (ARS) 抗体が 6 例、抗 HMGCR 抗体が 2 例だった。抗 ARS 抗体陽性例 (ASS) の 5 例は DM 典型的皮疹を認めたため、MSA 陽性例の 79% (11/14) は、従来の筋炎診断基準で DM に分類される症例だった。DM 典型的皮疹を認めなかった ASS 症例は間質性肺炎を合併していた。抗 HMGCR 抗体陽性例は、他の自己免疫疾患 (関節リウマチ、橋本病) を合併していた。以上より、MSA 陽性例の 100% (14/14) が筋外病変 (DM 典型的皮疹、間質性肺炎、他の自己免疫疾患) を伴っていた。一方、ELS 保有例の半数は MSA 陰性だったが、筋外病変を伴う症例が 71% (10/14) で、その半数は膠原病合併例だった。

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 保有例では有

意に抗 Mi-2 抗体陽性例が多かった。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。

考察

ELS 保有例では MSA 陽性例、陰性例ともに筋外病変を伴う症例が多かったことから、ELS が膠原病をはじめとする全身性疾患の部分症状としての筋炎の病態を反映して出現する可能性を考えた。抗 Mi-2 抗体陽性例の解析からは、より低い年齢での発症や強い炎症が ELS 形成に促進的に関与している可能性が示唆された。

結論

ELS は筋炎全体ではまれな病理学的所見で、ELS 保有例には 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筋外病変を伴う筋炎が多かった。ELS は筋炎の骨格筋組織において、強い炎症を反映して出現し、他の臨床検査所見とも関連する可能性がある。

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