

# 重症筋無力症合併筋炎と免疫チェックポイント阻害薬投与後筋炎の臨床病

## 理像に関する研究

分担研究者： 清水 潤

所属施設名： 東京工科大学医療保健学部

**研究要旨** 970 人の筋炎連続症例で同定した重症筋無力症 (MG) 合併筋炎 10 名 (1%) の臨床病理学的特徴を免疫関連有害事象 (irAE) としての筋炎症例 3 例と比較した。MG 合併筋炎 10 名中 7 例で筋炎発症と長期間離れた時期に胸腺腫を合併し、6 例で MG 発症と筋炎発症の時間経過が解離していた。また、筋炎診断時には、抗 AChR 抗体陽性以外は MG としての症状や検査所見は乏しい例が多く、全例が PD-1 陽性細胞の局所浸潤を伴う多発筋炎 (PM) 型の病理を示した。3 例の irAE の筋炎は、反復刺激試験での waning が乏しいなど MG と筋炎の病勢が解離する例があり、全例 PD-1 陽性細胞浸潤を伴う PM 型で、臨床病理像は MG 合併筋炎と類似していた。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。

### A. 研究目的

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) の免疫関連有害事象 (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、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。

### B. 研究方法

MG 合併筋炎は、1987 年 4 月～2017 年 3 月に病理診断を行った 970 例の特発性筋炎連続症例において MG の病歴をもつことを確認した 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 (79 歳女性、70 歳男性、75 歳男性) 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/ HMGR/ TIF1- / MDA5 抗体、筋炎特異自己抗体、抗 titin 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おこなった (G10072)。

### C. 研究結果

MG 合併筋炎の筋炎診断平均年齢は  $59.6 \pm 10.2$  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 $2712 \pm 3382$  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。

#### D. 考察

特発性筋炎における重症筋無力症(MG)合併頻度は1%であった。7例(7割)で胸腺腫を合併しており, 6例(6割)でMG発症と筋炎発症の時間経過が解離していた。また, 筋炎診断時には, 抗AChR抗体陽性以外はMGとしての症状や検査所見は乏しい例が多く, 全例がPD-1陽性細胞の局所浸潤を伴う多発筋炎(PM)型の病理を示し, 通常の筋炎としては稀な臨床病理像をとる例が多かった。一方, irAEの筋炎は, 反復刺激試験でのwaningが乏しいなどMGと筋炎の病勢が解離する例もあり, 筋炎として稀なPD-1陽性細胞浸潤を伴うPM型でMG合併筋炎と類似していた。このことは, MG合併筋炎においてMGと筋炎は単なる合併ではなく, 筋炎は胸腺腫に伴う免疫細胞

の自己認識機構の異常が背景にあり, 何等かの誘因でMGと異なる時間経過と形で筋傷害をおこした病態と考えた。

#### E. 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。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。

#### F. 研究発表

(1) 国内

口頭発表 (1) 件  
第60回日本神経学会学術集会レクチャーマラソン  
11「免疫チェックポイント阻害薬と神経・筋疾患」  
免疫チェックポイント阻害薬と筋疾患

(2) 海外発表

原著論文による発表 (3) 件  
発表論文  
Ikenaga C, et.al. [Shimizu J](#). Clinico pathologic features of myositis patients with CD8-MHC-1 complex pathology. *Neurology* 58: 1060-1068, 2017

Uchio N, et.al. [Shimizu J](#). Granulomatous myositis induced by anti-PD-1 monoclonal antibodies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 5: e464, 2018

Uchio N, et.al. [Shimizu J](#). Inflammatory myopathy with myasthenia gravis: Thymoma association and polymyositis pathology. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 6: e535, 2018

#### G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし