

論文の内容の要旨

論文題目 悪性腫瘍関連筋炎の臨床疫学及び筋病理組織学的検討

氏名 肥田 あゆみ

【背景】

筋炎は古典的に皮膚症状の有無から皮膚筋炎 (dermatomyositis: 以下 DM), 多発筋炎 (polymyositis: 以下 PM) の2群に分類されてきたが, 筋病理学的立場, 或いは出現する筋炎自己抗体の観点より, 単に2群に分類することのできない, いくつかの特徴的なサブグループに分類されうる多様な疾患群であることが明らかになりつつある. その一方で, 約1世紀前より筋炎の一部は傍腫瘍性症候群としての側面を持ち, 特徴的な臨床像を呈することが知られてきた. 多くの悪性腫瘍関連筋炎では悪性腫瘍と筋炎の病勢には密接な関連性があることがしばしば経験される. その病態機序に関し, 腫瘍組織と筋組織との共通抗原を標的とした自己免疫機序が推定されているが, 詳細なメカニズムは明らかになっていない. そのような中, 近年, 悪性腫瘍関連筋炎に高頻度に出現する抗体として抗 p155 抗体 (抗 155/140 抗体) が発見され, その対応抗原が TIF1- γ (transcriptional intermediary factor-1) であることが明らかになった. しかし, 悪性腫瘍関連筋炎の病態における同抗体の動態は不明である.

悪性腫瘍関連筋炎は, 病態が多様である筋炎症候群の中において, 悪性腫瘍の存在がその病因と考えられるため, 多様な筋炎症候群の中では比較的均一な病態機序が想定される. そして近年明らかになった抗 TIF1- γ 抗体の存在からは, 悪性腫瘍関連筋炎の特徴の多面的な解析がその病態機序解明の端緒になる可能性があると考えられる. 悪性腫瘍関連筋炎の筋病理学的特徴に関しては, 筋の毛細血管の障害のある例や補体複合体の筋内鞘の血管への沈着を認める例, perifascicular atrophy (PFA) を認める例で悪性腫瘍のリスクが高いとする記載が散見されるものの, 多数の悪性腫瘍関連筋炎の病理組織像について解析した報告はなく, 抗 TIF1- γ 抗体陽性筋炎の筋病理像を解析した報告もない.

【目的】

筋病理組織学的に診断された筋炎 520 例の追跡調査により、悪性腫瘍の合併を把握し、悪性腫瘍関連筋炎の臨床疫学的特徴を明らかにする。また、抗 TIF1- γ 抗体陽性筋炎の筋病理組織学的特徴を明らかにする。

【方法】

筋病理組織学的検討により筋炎が証明された連続 520 例(そのうち血清の検討は 353 例)について、個々の症例の病歴を追跡して悪性腫瘍の合併状況を検討した。また、臨床チャートを後方視的に解析し、生検時の臨床徴候や検査データ、悪性腫瘍合併例については悪性腫瘍と筋炎の診断の時間的間隔、合併悪性腫瘍の種類、悪性腫瘍の進行期を調べた。

また、悪性腫瘍合併群(筋炎の前後 3 年以内に悪性腫瘍診断症例)と悪性腫瘍非合併群(筋炎診断時より 3 年以上悪性腫瘍がないことが確認されている症例)の 2 群間において、PM・DM の比率、臨床像、出現する筋炎特異抗体、筋病理組織像について、カテゴリカルデータについては Fisher's exact test、平均値の検定については Student's t test を用いて比較検討をおこなった。

更に、対象となる 520 例のうち、悪性腫瘍の診断が筋炎の診断に先行した症例を除外し、典型皮疹の有無による PM 及び DM について、また、悪性腫瘍に関連性を認める各因子について、母集団数が十分に得られた場合に悪性腫瘍発生の標準化罹患比 SIR: standardized incidence ratio を算出した。

【結果】

対象全 520 症例の男女別内訳は、男性 174、女性 346(M:F \approx 1:2)、平均年齢は男性 57.2 \pm 15.3 歳(16~87 歳)、女性 55.3 \pm 15.2 歳(17~87 歳)であった。平均経過追跡期間は、55 カ月(4.6 年)、経過追跡期間の中央値は 36 カ月(3 年)であった。症例の診療科は膠原病科が最も多く、以下神経内科、皮膚科、呼吸器内科と続いた。全 520 症例において、筋炎の診断前後 3 年以内に悪性腫瘍が同定された症例は 101 例(19.4%)であった。悪性腫瘍関連筋炎の臨床像の特徴を、筋炎診断の前後 3 年以内に悪性腫瘍が同定された 101 例(悪性腫瘍合併群)と 3 年以上悪性腫瘍の発生がないことが確認されている 210 例(悪性腫瘍非合併群)を比較検討したところ、悪性腫瘍合併群には有意に DM が多く、

初発から受診までの期間及び経過観察期間は有意に短期間、嚥下困難感、CRP 値、ESR 値が有意に高頻度であった。また、悪性腫瘍の発見は筋炎診断の前後 3 ヶ月以内に 36.1%、前後 1 年以内に 57.1%、前後 3 年以内に 71.4%がなされ、57%では筋炎診断と同時~診断後に悪性腫瘍が診断されていた。悪性腫瘍の臓器別統計では、胃癌、肺癌、乳癌、大腸癌の順番で多く、組織型では腺癌が 60%であった。

筋炎特異自己抗体の検討が可能であった 353 例を用いた検討では、抗 TIF1- γ 抗体陽性率が悪性腫瘍関連筋炎で有意に高頻度であった。悪性腫瘍関連筋炎の筋病理組織所見の特徴に関し、悪性腫瘍合併群 101 例と悪性腫瘍非合併群 210 例の筋病理組織所見を比較した。抗 TIF1- γ 抗体陽性筋炎の筋病理組織所見の特徴に関しては、抗体測定が可能であった 353 例で抗 TIF1- γ 抗体陽性例 48 例と同抗体陰性例 305 例の筋病理組織所見を比較した。悪性腫瘍関連筋炎では筋原線維間網の構築の乱れ、補体 MAC の筋内鞘小血管への濃い染色性、筋細胞質内の空胞変性像が非合併群との比較において有意に高頻度であり、抗 TIF1- γ 抗体陽性筋炎では、それに加えて PFA 所見が有意に高頻度であった。なお、傍腫瘍性 NAM は悪性腫瘍合併群の 1 割を占めたが悪性腫瘍非合併群との比較で有意差は認めなかった。

悪性腫瘍関連筋炎の疫学的評価として、SIR を算出した。診断の前後 3 ヶ月に診断された悪性腫瘍を除外した場合においても、PM で SIR=2.9 (1.8~4.4)、DM で SIR=2.7 (1.1~5.6) と一般人口と比較して悪性腫瘍発生リスクの増加を認めた。悪性腫瘍に関連性を認める各因子についてリスクを算出したところ、抗 TIF1- γ 抗体陽性で SIR=66.1 (41.9~99.1)、MAC と空胞変性の両者を有する症例の SIR=27.6 (16.9~42.6) であった。

【考察】

本検討の母集団に関して、男女比は 1:2 であり既報告における筋炎患者の男女比と一致した。また、年齢の分布も小児を除く全世代に幅広く分布した。また、症例の構成について特定の診療科への偏りはなかった。

悪性腫瘍合併群と悪性腫瘍非合併群の臨床的特徴の比較検討では、悪性腫瘍合併群で統計学

的有意に(以下, 有意に)DMが多い, 間質性肺炎や筋炎以外の膠原病の合併が少ない, 嚥下困難感を呈する症例が多い, という従来報告されている悪性腫瘍関連筋炎の特徴に合致した. 悪性腫瘍合併群は, 筋炎全体の19%であり, ほぼ既報告と同程度の割合であった. 筋炎診断前後1年以内に診断された悪性腫瘍の進行度は, 進行癌(stage III, IV)の割合が63.6%と高く, 新しい知見であった. 筋炎に合併した悪性腫瘍の臓器別数については, 胃癌, 肺癌, 乳癌, 大腸癌の順で高く, 本邦の既報告と同様に胃癌, 肺癌の頻度が多かった.

悪性腫瘍合併群と非合併群の筋病理組織の特徴に関する比較検討において, 悪性腫瘍合併群では補体MACの小血管沈着と筋線維の空胞変性が有意に高頻度に認められた. 悪性腫瘍合併群で空胞変性を呈した症例の97%は補体沈着も伴って認められ, 両者は密接に関連していると考えられた. 壊死性筋症(NAM)は悪性腫瘍合併群の1割を占めた. これは, 悪性腫瘍関連筋炎に占める傍腫瘍性壊死性筋症; paraneoplastic NAMの割合を示す新しい知見であった. 悪性腫瘍合併群と非合併群についてNAMの頻度を比較した場合には有意差は認められなかったが, 傍腫瘍性NAMという一群が存在する一方で, 抗SRP抗体陽性NAMという一群が存在するためと考えた.

抗TIF1- γ 抗体陽性群においては, 悪性腫瘍合併群と非合併群の比較で有意差を認めた項目(筋原線維間網の構築の乱れ, MACの小血管沈着, 空胞変性)に加え, PFAが有意に高頻度であり, NAM像が有意に低頻度であった. 特に抗TIF1- γ 抗体陽性筋炎の6割にMAC沈着, 筋線維の空胞変性が認められ, 抗TIF1- γ 抗体陽性症例における主な病態機序が筋内鞘小血管への補体MAC沈着及びそれに関連すると推測される筋線維変性であることが示唆された. MACによる小血管障害に伴う筋細胞レベルでの虚血などによる障害の機序が推定されるが, これを示すためには, 微小血管レベルでの障害を証明することが必要となり, 微小血管の電子顕微鏡による超微形態的検討や血管密度の検索, 血管の免疫染色, さらに, 空胞内部の超微的形態観察が今後の課題と考えた.