

原 著

## 当科で経験した多発性筋炎・皮膚筋炎27例を 特異抗体別に比較検討する

岡山赤十字病院 膠原病・リウマチ内科<sup>1)</sup>, 皮膚科<sup>2)</sup>, 放射線科<sup>3)</sup>, 呼吸器内科<sup>4)</sup>

原 惇也<sup>1)</sup>, 樋口 俊恵<sup>1)</sup>, 赤澤 英将<sup>1)</sup>, 坂本 萌<sup>1)</sup>,  
馬屋原孝恒<sup>2)</sup>, 妹尾 明美<sup>2)</sup>, 橋村 伸二<sup>3)</sup>, 別所 昭宏<sup>4)</sup>,  
小山 芳伸<sup>1)</sup>

(令和2年10月2日受稿)

### 要 旨

皮膚筋炎 (dermatomyositis : DM) は自己免疫により主に皮膚・骨格筋そして肺に炎症をきたす稀な慢性疾患である。DM は多発性筋炎 (polymyositis : PM) など含まれる特発性炎症性筋炎 (idiopathic inflammatory myositis : IIM) という疾患スペクトラムに含まれている。最近では、抗 Jo-1抗体などのよく知られている筋炎に特異的自己抗体 (myositis specific autoantibodies : MSA) だけでなく、抗 MDA5抗体・抗 TIF1- $\gamma$  抗体・抗 SRP 抗体・抗 Mi-2抗体・抗 NXP2抗体・抗 SAE 抗体・抗 HMGCR 抗体などの様々な MSA が報告されている。それぞれの特異抗体陽性例には臨床的特徴があり、それらを知ることは、診断や予後の推定、治療法の決定などに有用である。我々は、過去8年間で岡山赤十字病院膠原病・リウマチ内科で診断・治療を行った IIM の中でも特に PM/DM について比較検討を行った。その結果、概ねこれまでの報告に合致する特徴を認めたが、一部報告とは異なる臨床像を持つ症例も存在した。特異抗体陽性に伴う典型的特徴だけでなくそのバリエーションも知っておくことは、早期の確実な PM/DM 診断や、臨床経過・治療反応予測につながる。特に難治性間質性肺炎や嚥下障害など、予後を左右する病態発現を予め予測し、先手を打って適切な治療を行う事は、予後改善に極めて重要と考える。

**Key words** : Polymyositis/Dermatomyositis, Myositis Specific Autoantibodies : MSA,  
Interstitial Lung Disease : ILD pattern, NSIP with OP

### 緒 言

皮膚筋炎 (DM) は自己免疫により、主に皮膚・骨格筋そして肺に炎症をきたす稀な慢性疾患であり、多発性筋炎 (PM) など含まれる、特発性炎症性筋炎 (IIM) に含まれている<sup>1)</sup>。患者の約8割で抗核抗体陽性であり<sup>2)</sup>、数多くの筋炎特異的自己抗体が検出できるようになってきている。具体的には、抗アミノアシル tRNA 合成酵素 (ARS) 抗体 (抗 Jo-1抗体・抗 PL-7抗体・抗 PL-12抗体・抗 EJ 抗体・抗 OJ 抗体・抗 KS 抗体・抗 Zo 抗体・抗 Ha 抗体)<sup>3)</sup>・抗 MDA5抗体・抗 Mi-2抗体・抗 TIF1- $\gamma$  抗体・抗 SRP 抗体・抗 NXP2 抗体・抗 SAE 抗体・抗 HMGCR 抗体・抗 5NT1A 抗体な

どが挙げられる<sup>4)</sup>。それぞれの抗体が陽性のときに特徴的な傾向があり (図1)、それらを知ることは診断・予後・治療法の決定に有用である<sup>5)</sup>。当院での抗体別の傾向がどうであったかを調査するために、当科で PM/DM と診断された27例について、抗体別に比較・検討した。

### 対象と方法

本研究は、2012年4月1日から2020年7月30日までの期間で岡山赤十字病院にて PM/DM と診断された症例で、当科で診断・加療された27例を対象とした。対象の特異抗体・胸部 CT による間質性肺疾患 (Interstitial Lung Disease : ILD) パターン・転機・臨床症状 (筋力低下・皮膚症状・

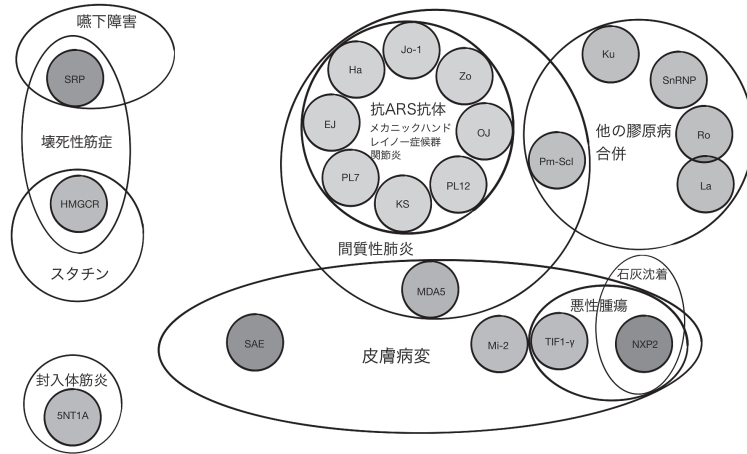


図1 特異抗体の臨床像<sup>6)</sup> より一部改変

嚥下障害)・検査値 (CK・KL-6・アルドラーゼ・フェリチン)・腫瘍合併の有無について電子カルテより抽出し比較・検討した。

【特異抗体の検出について】今回検討した全例で抗 Jo-1抗体を測定した。抗 ARS 抗体が2014年4月、抗 MDA5抗体・抗 TIF1- $\gamma$ 抗体・抗 Mi-2抗体は2016年10月より検査可能となった。また2019年ごろより前述した抗体が全て陰性の場合、保険適用外の外注検査である EUROLINE に保存検体を提出し検出した。EUROLINE によって新たに抗 SRP 抗体などが検出可能となった。

【皮膚症状の評価】当院皮膚科にて皮膚症状を診断し、メカニックハンドに加えてゴットロン徴候・ヘリオトロープ疹・四肢伸側の紅斑の3徴候を特異疹として集計した。

【間質性肺炎の評価】ILDの組織学的分類について、CT所見を当院放射線科で読影した。組織学的分類には、NSIP(non-specific interstitial pneumonia：気管支に沿って下肺野優位に網状影やすりガラス影を認め、強い容積減少・牽引性細気管支拡張を示す<sup>7)</sup>), OP (organizing pneumonia：末梢胸膜下優位の非区域性浸潤影・すりガラス影・輪状影が特徴<sup>8)</sup>), DAD (diffuse alveolar damage：局所の容積減少や牽引性気管支拡張を伴う浸潤影・すりガラス影が特徴<sup>9)</sup>) などがあるが、NSIPとOPとが混合する例はNSIP with OPとして分類した。またKL-6・フェリチンについても比較した。

【筋力低下の評価】対象患者についてCK・アルドラーゼを測定し、筋力低下と合わせて比較・検討を行った。

## 結 果

結果を示す(表1・表2)。

【抗ARS抗体陽性】抗ARS抗体陽性患者が最多で12例であった。全例でILDを合併し10例でNSIP with OPを認め、OPは1例も認めなかった。メカニックハンドは6例に認めた。抗 Jo-1抗体陽性例では筋原酵素高値を8例に認め、筋力低下は7例に認めた。抗 Jo-1抗体陰性例では陽性と比べて著明にCKの値は低く、筋力低下は1例に認めるに過ぎなかった。

【抗MDA5抗体陽性】抗MDA5抗体陽性は4例経験し、全例にKL-6高値・ILDを認めた。OPまたはNSIP with OPを初発とした3例は最終的にDADを呈して死亡したのに対して、ごく軽微なすりガラス影を呈した1例は軽快した。フェリチンはばらつきが大きいも高値を認めた。筋力低下は2例に認めた。

【抗TIF1- $\gamma$ 抗体・抗Mi-2抗体】抗TIF1- $\gamma$ 抗体と抗Mi-2抗体陽性はそれぞれ2例認めた。1例は両抗体とも陽性で後に抗TIF1- $\gamma$ 抗体が陰性化した。抗TIF1- $\gamma$ 抗体単独陽性例に腫瘍合併(左肺扁平上皮癌、5年後に右肺扁平上皮癌を新たに合併)を認めた。この例は、初回の肺癌切除後に抗体価は一旦陰性化した。新たな肺癌出現時に再陽性となり、2度目の肺癌切除後に肺炎にて死亡した。

【抗SRP抗体】抗SRP抗体は2例認めた。1例にKL-6高値・ILDを認めるも、治療により一時軽快した。しかしその後くも膜下出血にて死亡した。もう一方の例では嚥下機能の低下による誤嚥をき

表1 当科での各抗体別の臨床像

抗体	全数	平均年齢	死亡	悪性腫瘍	間質性肺炎	筋力低下	嚥下障害	特異疹	メカニックハンド	KL-6 (~500U/ mL)	CK (38~176 U/L)	アルドラーゼ (2.70~7.50 U/L)	フェリチン (男; 50~ 200ng/mL 女; 12~ 60ng/mL)		
抗 Jo-1抗体 (+)	8	57.8	1	1	8	7	1	1	4	1,502±1,963	1,068±846	19±12	264±258		
抗 Jo-1抗体 (-)	抗 ARS 抗体	4	50.5	0	0	4	1	0	3	2	1,008±937	119±145	15±11	78±50	
	抗 MDA5抗体	4	69.7	3	0	4	2	0	3	0	815±617	221±199	35±46	590±752	
	抗 TIF1-γ抗体	2	63	1	1	0	2	2	2	0	334±435	5,642±208	32±14	582±472	
	抗 Mi-2抗体	2	69.5	0	1	0	2	1	2	1	106±112	4,092±1,683	43±2	147±142	
	上記抗体陰性	抗 SRP 抗体	2	69.5	1	0	1	2	2	0	0	912±104	107±122	86 (一例未測定)	238±221
		特異抗体陰性	1	62	0	1	1	0	0	1	0	635	88	8.9	124
その他	5	71.6	2	1	3	2	0	3	1	895±874	926±1,748	7±1	115±92		

表2 各特異抗体別の初発のILDパターンと最終的にDADを呈した例

抗体	OP	NSIP	NSIP with OP	DAD		
抗 Jo-1抗体 (+)	0	2	6	0		
抗 Jo-1抗体 (-)	抗 ARS 抗体	0	0	4	0	
	抗 MDA5抗体	2	0	1	3	
	抗 TIF1-γ抗体	0	0	0	0	
	抗 Mi-2抗体	0	0	0	0	
	上記抗体陰性	抗 SRP 抗体	1	0	0	0
		特異抗体陰性	1	1	2	0
その他	1	1	1	1		

たし、一時ICUにて気管挿管による管理が必要となったが、治療により筋力は回復傾向となった。

【特異抗体陰性／その他の症例】6例が当科では特異抗体陽性とはならなかった。1例は、現在保険適用外を含めて一般に測定可能な抗体全てが陰性であった。5例については、治療後の検体を検討した結果であり、治療前検体の検討ができていれば、特異抗体陽性であった可能性が含まれる。

### 考 察

【抗ARS抗体】ARSはアミノ酸をtRNAの3'末端に結合させる酵素であり、これに対する自己抗体が抗ARS抗体である<sup>5)</sup>。20種類のアミノ酸に対

応するARSがそれぞれ存在し、その中でもヒスチジンと対応した酵素に対する抗体が抗Jo-1抗体である。抗ARS抗体はPM/DMの25~42%に検出されるとされ、間質性肺炎・メカニックハンド・発熱・多発性関節炎・レイノー症状などの臨床症状を呈し<sup>3)</sup>、抗ARS抗体症候群と呼ばれる。間質性肺炎は50~80%認められるとされILDの組織分類ではNSIP with OPが多いとされている<sup>10)</sup>。当科の抗ARS抗体陽性12例では全例間質性肺炎が確認され、10例が初発にNSIP with OPを認め報告と矛盾はなかった。メカニックハンドも抗ARS抗体陽性例では50%に認めた一方、抗ARS抗体陰性15例では2例に認めるに過ぎなかった。抗Jo-1抗体は抗ARS抗体の中でも最も高頻度に検出されるため、抗Jo-1抗体陽性例で間質性肺炎を呈する臨床像が典型的な抗ARS抗体陽性例の特徴とされていたが、近年は筋症状が明らかでない間質性肺炎例にて抗PL-12抗体・抗KS抗体が検出されることが報告されており<sup>5)</sup>、実際に抗Jo-1抗体陰性例では筋力低下を1例に認めるに過ぎなかった。抗ARS抗体陽性例での間質性肺炎は副腎皮質ステロイドが奏功することが多く、当科でもILDによる死亡例はなく治療は奏功した。

【抗MDA5抗体】抗MDA5抗体陽性例は無症候性皮膚筋炎症例に多く、急速進行性で治療抵抗性の間質性肺炎を合併することが特徴とされる<sup>11)</sup>。標的抗原はmelanoma differentiation-associated gene5というタンパクであり、ウイルス感染時にインターフェロンを誘導する役割を有している<sup>5)</sup>。ILD



パターンは胸膜直下を主体とする収縮傾向を伴う浸潤影と周囲のすりガラス影や網状影を伴う所見を認め、典型的な NSIP や OP とは異なるが<sup>12)</sup>、治療不応性の抗 MDA5 抗体陽性例では DAD を呈することが報告されている<sup>13)</sup>。当科での抗 MDA5 抗体陽性 4 例（後に保存検体で測定した 2 例を含む）では全例に間質性肺炎の合併を認め、様々な報告と同様に 3 例が治療抵抗性で急速な間質性肺炎の進行により死亡した。3 例とも NSIP は認めず、OP を初発として最終的に DAD を呈しており、初発の ILD パターンが NSIP よりも予後が良い OP であったにもかかわらず、最終的には DAD を呈し死亡するという特徴を認めた。また抗 MDA5 抗体陽性例の予後の推測に重要であるフェリチンは 3 例に高値を認め、当科で唯一生存した例ではフェリチン高値ではなかった。当科では筋原酵素高値・筋力低下を 2 例と高率に認め、無症候性皮膚筋炎症例に多いという報告とは異なった。以上から、筋症状の乏しい皮膚筋炎を疑う患者を診察したときは、直ちに抗 MDA5 抗体を測定する必要がある。抗 MDA5 抗体陽性例は予後が不良であり、早急に強力な治療が求められるため、診断に遅れると間質性肺炎が進行しさらに救命が困難となる。

【抗 Mi-2 抗体】抗 Mi-2 抗体陽性例は米国では DM 患者の 15~20% に検出され、典型的皮疹を伴って治療反応性が良いことで知られる<sup>5)</sup>。Mi-2 は nucleosome remodeling and histone deacetylase 複合体というヒストン脱アセチル化やクロマチンの再構成を促す分子の主要な構成分子である。また本抗体が陽性時にしばしば抗 TIF1- $\gamma$  抗体も偽陽性となることが知られており、これは Mi-2 と TIF1- $\gamma$  がどちらも転写に関わるタンパク質で相同性の高い領域があるためと考えられている<sup>14)</sup>。実際に当科で経験した本抗体陽性患者 2 例のうち 1 例は抗 TIF1- $\gamma$  抗体が弱陽性で、悪性腫瘍の合併は認めなかった。抗 Mi-2 抗体陽性例は日本人では少ないとされているが<sup>15)</sup> 当科では 2 例を経験した。

【抗 TIF1- $\gamma$  抗体】抗 TIF1- $\gamma$  抗体陽性例は特に成人において腫瘍の合併 (50~75%)<sup>5)</sup> との強い関連がある。抗 TIF1- $\gamma$  抗体は標的抗原を transcriptional intermediary factor 1 に持つ自己抗体である。TIF1- $\gamma$  は骨格筋や皮膚などの正常組織に存在しており、TGF- $\beta$  受容体のレギュレーターとしての役割がある。抗 TIF1- $\gamma$  抗体の出現のメカニズムの一つに、腫瘍細胞では変異した TIF1- $\gamma$  が出現

しこれらに対する自己抗体として抗 TIF1- $\gamma$  抗体が出現するという説がある。この抗体が骨格筋や皮膚に大量に存在する正常 TIF1- $\gamma$  に交差反応することにより、DM の症状が出現する<sup>4)</sup>。当科でも抗 TIF1- $\gamma$  抗体単独陽性の 1 例に肺癌の合併を認め、肺癌摘出により一旦陰性化したものの、新たな肺癌の発生時に再陽性となっていた。この事は、抗 TIF1- $\gamma$  抗体と悪性腫瘍の存在が高相関する事を示しており、抗体陽性が検出された場合は CT・PET などで癌の検索を行い、腫瘍が認められなかった例でも 3~5 年間は定期的に PET などを用いてフォローしていく必要があると考えられる。腫瘍に対する治療を行わなければ DM 症状は難治性とされている<sup>4)</sup>。

【抗 SRP 抗体】抗 SRP 抗体はシグナル認識粒子 (signal recognition particle) という細胞質リボ核タンパクを標的とする抗体である。SRP はリボソームで合成されたタンパクが粗面小胞体膜を通り細胞外へ移動するのを調節する役割を持つ<sup>5)</sup>。抗 SRP 抗体陽性例は比較的急性発症・高度筋力低下・嚥下障害・CK 高度上昇を特徴とし、ILD の合併の頻度は約 15% と低く、ILD が予後に関わることは少ないとされている<sup>16)</sup>。またステロイド難治性であり、リツキシマブなどの免疫抑制剤の併用を必要とする<sup>5)</sup>。当科では抗 SRP 抗体は 2 例認めた。1 例は治療抵抗性の ILD を認め、強力な免疫抑制剤を用いて一旦回復したが高フェリチン血症は改善せず最終的にも膜下出血により死亡した。この例は報告されている特徴と比較して、重症化した ILD が出現した点でかなり非特異的であった。もう 1 例は ILD を認めず著明な嚥下困難をきたし、誤嚥により ICU での管理が必要となるなど報告されている特徴と概ね一致していた。当科では抗 SRP 抗体は、保険適応の特異抗体を測定し全て陰性であった場合に測定しているが、対象の 3 例のうち 2 例に抗 SRP 抗体陽性を認め、非常に高率であった。

【特異抗体陰性】前述の他にも様々な抗体が発見・報告されてきている。抗 NXP2 抗体・抗 SAE 抗体・抗 HMGCR 抗体・抗 SAE 抗体・抗 5NT1A 抗体などが例として挙げられる<sup>4)</sup>。これらは、保険適応外の EUROLINE での検査項目にも含まれておらず、当科の特異抗体が陽性とならなかった 1 例は、いずれかが陽性である可能性もある。

## 結 語

当科で診断・治療したPM/DMを抗体別に分類し比較・検討した。近年、それぞれの特異抗体陽性によって臨床像や予後の特徴が明らかになりつつある。特に抗MDA5抗体陽性例は予後不良で、間質性肺炎の合併が軽微であっても、当初から強力な治療を必要とする。また初発のILDパターンがOPであるにもかかわらず最終的にはDADを呈することが特徴的であり、抗MDA5抗体が測定できなかった時期の死亡症例は現時点であれば救命できた可能性も残る。抗TIF1- $\gamma$ 抗体陽性例は悪性腫瘍の合併確率が高く注意深くフォローしていく必要がある。抗SRP抗体陽性はステロイドに対する反応性が悪くリツキシマブなどを用いた治療が必要となることが多い。現在抗体測定の保険適用はないが、当科の経験では保険適用の特異抗体の検査が全て陰性であったときの抗SRP抗体の陽性率が高く、このようなケースでは積極的に測定を行うことが望まれる。このようにPM/DMでは陽性の特異抗体によって臨床経過がある程度推定でき、最適な治療法の選択が可能になる。診察の際にPM/DMが鑑別に挙がるのであれば、保険適用外の検査も含め、積極的に特異抗体の検索を行うことが重要である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## 文 献

- 1) Cassius C, Buanec HL, et al : Biomarkers in Adult Dermatomyositis : Tools to Help the Diagnosis and Predict the Clinical Outcome. *J. Immunol. Res.* doi: 10.1155/2019/9141420 : 2019.
- 2) Reichlin M, Arnett FC : Multiplicity of antibodies in myositis sera. *Arthritis. Rheum.* **27** : 1150—1156, 1984.
- 3) Hamaguchi Y, Fujimoto M, et al : Common and distinct clinical features in adult patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies : heterogeneity within the syndrome. *P. Lo. S. One* **8** : e60442, 2013.
- 4) Vooght JD, Vulsteke JB, et al : Anti-TIF1- $\gamma$  autoantibodies : warning lights of a tumour autoantigen. *Rheumatology* **59** : 469—477, 2020.
- 5) 平形道人 : 多発性筋炎・皮膚筋炎における自己抗体とその臨床免疫学的意義. 日本臨床免疫学会誌 **30** : 444—454, 2007.
- 6) Betteridge Z, McHugh N : Myositis-specific autoantibodies : an important tool to support diagnosis of myositis. *J. Intern. Med.* **280** : 8—23, 2016.
- 7) Johkoh T, Müller NL, et al : Nonspecific interstitial pneumonia : correlation between thin-section CT findings and pathologic subgroups in 55 patients. *Radiology* **225** : 199—204, 2002.
- 8) Debray MP, Borie R, et al : Interstitial lung disease in anti-synthetase syndrome : initial and follow-up CT findings. *Eur. J. Radiol.* **84** : 516—523, 2015.
- 9) Johkoh T, Müller NL, et al : Acute interstitial pneumonia : thin-section CT findings in 36 patients. *Radiology* **211** : 859—863, 1999.
- 10) Hirakata M, Nagai S : Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Curr. Opin. Rheumatol.* **12** : 501—508, 2000.
- 11) Sato S, Hirakata M, et al : Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Arthritis. Rheum.* **52** : 1571—1576, 2005.
- 12) Tanizawa K, Handa T, et al : HRCT features of interstitial lung disease in dermatomyositis with anti-CADM-140 antibody. *Respir. Med.* **105** : 1380—1387, 2011.
- 13) Yoshida N, Kaieda S, et al : An Autopsy Case of Anti-melanoma Differentiation-associated Gene-5 Antibody-positive Clinical Amyopathic Dermatomyositis Complicated by Rapidly Progressive Interstitial Lung Disease. *Intern. Med.* **55** : 1653—1659, 2016.
- 14) Fujimoto M, Murakami A, et al : Enzyme-linked immunosorbent assays for detection of anti-transcriptional intermediary factor-1 gamma and anti-Mi-2 autoantibodies in dermatomyositis. *J. Dermatol. Sci.* **84** : 272—281, 2016.
- 15) 藤永瑞穂, 伊藤亜希子, 他 : 抗Mi-2抗体陽性の皮膚筋炎の1例と本邦報告例のまとめ. 西日本皮膚科 **78** : 125—129, 2016.
- 16) De Souza FHC, Miozzi R, et al : Necrotising myopathy associated with anti-signal recognition particle (anti-SRP) antibody. *Clin. Exp. Rheumatol.* **35** : 766—771, 2017.

<Abstract>

**Comparison based on a specific autoantibody among 27 cases of polymyositis-dermatomyositis experienced in our department**

Junya Hara<sup>1</sup>, Toshie Higuchi<sup>1</sup>, Hidemasa Akazawa<sup>1</sup>, Moe Sakamoto<sup>1</sup>, Takatsune Umayahara<sup>2</sup>, Akemi Seno<sup>2</sup>, Shinji Hashimura<sup>3</sup>, Akihiro Bessho<sup>4</sup> and Yoshinobu Koyama<sup>1</sup>  
Department of Rheumatology<sup>1</sup>, Department of Dermatology<sup>2</sup>, Department of Radiology<sup>3</sup>,  
Department of Respiratory Medicine<sup>4</sup>, Japanese Red Cross Okayama Hospital

Dermatomyositis (DM) is a rare chronic disease that causes inflammation mainly in the skin, skeletal muscle, and lungs due to autoimmunity. DM is included in the disease spectrum of idiopathic inflammatory myositis (IIM) which also includes polymyositis (PM). Various myositis-specific autoantibodies (MSAs) including not only the well-known anti-Jo-I antibody, but also anti-MDA5, anti-TIF1- $\gamma$ , anti-SRP, anti-Mi-2, anti-NXP2, anti-SAE and anti-HMGCR antibodies have been reported recently. As clinical features are associated with the specific autoantibody for which the patient is positive, knowledge about the features should be useful for diagnosis, estimation of prognosis, and/or decision of treatment plan. We have conducted a comparison among patients

with PM/DM who were diagnosed and treated at the Department of Rheumatology of Japanese Red Cross Okayama Hospital in the last eight years. We found that the clinical features associated with a particular MSA generally correspond to those described in previous reports, while some cases had different characteristics. Acquiring knowledge of the features including their variations allows early diagnosis of PM/DM and prediction of the clinical course and therapeutic response. Especially, it is very important for obtaining the best prognosis to take the initiative in treating refractory symptoms such as interstitial pneumonia and dysphagia with the appropriate treatment.