

症 例

抗 Melanoma differentiation-associated gene 5
(抗 MDA5 抗体) 陽性皮膚筋炎の一例

和田百合子¹⁾, 阿部和幸²⁾, 工藤温子²⁾

八戸赤十字病院 初期研修医¹⁾, 同呼吸器内科²⁾

Anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis a case report

Yuriko Wada¹⁾, Kazuyuki Abe²⁾ and Atsuko Kudo²⁾

Resident¹⁾, Department of Respiratory Medicine²⁾,
Hachinohe Red Cross Hospital

Key words : 皮膚筋炎, 抗 MDA 5 抗体, clinically amyopathic dermatomyositis (CADM)

論文要旨

抗 MDA 5 抗体陽性の皮膚筋炎の一例を経験したので報告した。

症例は 35 歳, 男性。来院 11 ヶ月前より全身倦怠感があり, 手指末端に潰瘍を伴う有痛性手掌紅斑, 角化性丘疹 (Gottron 徴候), ヘリオトロープ疹を認めた。CK 上昇や筋力低下症状も伴わないことと病理検査結果をふまえて, 皮膚筋炎, 特に clinically amyopathic dermatomyositis (CADM) と診断した。本症例では, CADM に高頻度に合併することで知られる間質性肺炎の CT 所見を示していた。身体所見と検査結果から急速進行性間質性肺炎 (RP-IP: Rapidly progressive interstitial pneumonia) の高リスク群と考え, プレドニゾン (PSL), シクロスポリン (CyA), シクロフォスファミド間欠大量療法 (IVCY) の 3 剤併用で加療した。抗 MDA5 抗体は治療開始後

に陽性の報告を得た。治療後に症状は改善し, CT 所見での間質性陰影も改善した。

I. 緒 言

皮膚筋炎に特異的な皮膚症状と皮膚生検所見を呈するものの中で, 6 ヶ月以上にわたり筋症状を認めない amyopathic dermatomyositis (ADM) と筋力低下は認めないが筋原性酵素と筋電図, MRI, 病理組織などで無症候性の筋炎を示唆する hypomyopathic dermatomyositis を併せて clinically amyopathic dermatomyositis (CADM) と呼ぶ。CADM は予後不良な急速進行性間質性肺炎 (RP-IP:Rapidly progressive interstitial pneumonia) を伴う例が多いことが知られている⁴⁾。抗 MDA 5 抗体は CADM の 40 ~ 70 % に陽性となり, 抗体陽性例では RP-IP を併発することが多く, 予後不良である。そのため, 陽性例では迅速な治療開始が必要で

ある⁴⁾。

本症例では上記の理由から早期に治療開始した。その結果抗MDA5抗体陽性であったが、急速進行性間質性肺炎の増悪を防ぐことができたと考えられる一例であった。

II. 症 例

症 例：35歳，男性

主 訴：全身倦怠感

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

生活社会歴：喫煙 15～35歳まで10本/日。

現病歴：平成27年4月から全身倦怠感があった。同年10月から両側の手掌紅斑が出現し、発疹の改善とともに四肢末端の腫脹を認め、その後両眼瞼周囲にも発疹が出現した。労作時に軽度呼吸困難感を自覚したため、膠原病疑いで平成28年3月9日当院当科へ精査加療目的に紹介された。

入院時現症：身長165cm，体重51.3kg。体温36.8℃。脈拍105/分，整。血圧115/82 mmHg。SpO₂ 99% (room air)。

呼吸音は清で，心音は洞調律で心雑音を認めなかった。両眼瞼にヘリオトロープ疹，手指末端に潰瘍を伴う有痛性手掌紅斑（図1），両手背に角化性丘疹（Gottron徴候）（図2）と爪囲紅斑を認めた。近位筋の把握痛なし・自覚症状として軽度筋力低下を訴えた（MMT-5）。神経学的異常所見はなかった。



図1：両手背にGottron徴候を認める。(2016.1.28)



図2 両手指に皮膚潰瘍を認める。(2016.1.28)

主要な検査所見：採血 WBC 4800/μl, Hb 15.1g/dl, Ht 47.4%, Plt 14万/μl, CRP 0.3mg/dl, TP 6.2g/dl, Alb 3.6g/dl, BUN 11mg/dl, Cre 0.5mg/dl, AST 42IU/l, ALT 42IU/l, LDH 368IU/l, γ-GTP 48IU/l, LDH 638IU/L, T-bil 0.6mg/dl, AMY 71IU/L, CK 139IU/l, Na 138mEq/l, K 3.9mEq/l, Cl 104mEq/l, フェリチン1698.1ng/ml, KL-6 962U/ml, アルドラーゼ7U/ml, PT-INR 1.01, APTT 34.5秒, Fbg 408mg/dl, AT-III 95%, D dimmer 2.9μg/ml, 抗核抗体陰性, 抗Jo-1抗体陰性, MPO-ANCA陰性, PR3-ANCA陰性

心電図は洞調律であった。

胸部X線写真：明らかな異常所見はなかった（図3）。胸部CT写真：両肺底部に網状影，ス



図3：胸部X線写真(2016.3.9)

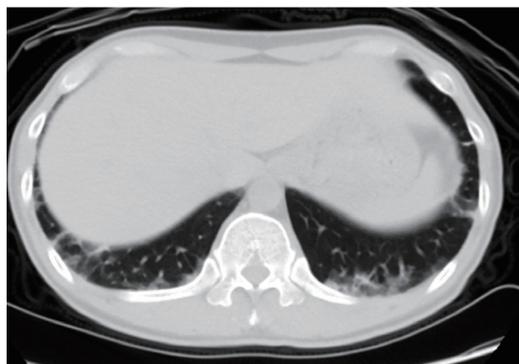


図4：胸部 CT 写真 (2016.3.9)

リガラス陰影を認めた (図4)。

皮膚生検結果 (左第1指丘疹)：皮膚表面は凹凸が著明で、真皮に軽度の粘液浮腫変化と結合組織増生をみた。汗腺の減少をみ、真皮浅層血管周囲性の軽度のリンパ球浸潤を認めた (図5, 6)。標本には筋組織はでていなかった。

入院後経過：クレアチニンキナーゼ上昇を伴わず、有痛性手掌紅斑を含む多様な皮膚所見をみとめたことから臨床的にCADMと診断した。

入院時フェリチン高値 (1668ng/ml) を伴っており、間質性肺炎の合併が考えられ、予後不良例と考えられた。PSL, CyA, IVCY の3剤併用で治療を開始した。3月10～12日、ステロイドパルス療法として、mPSL 1000mg/day

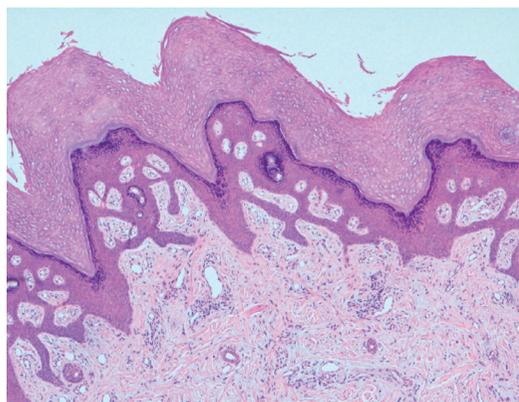


図5：筋生検の病理組織。皮膚表面の凹凸, 汗腺の減少 (2016.2.9), HE 染色. 対物×10

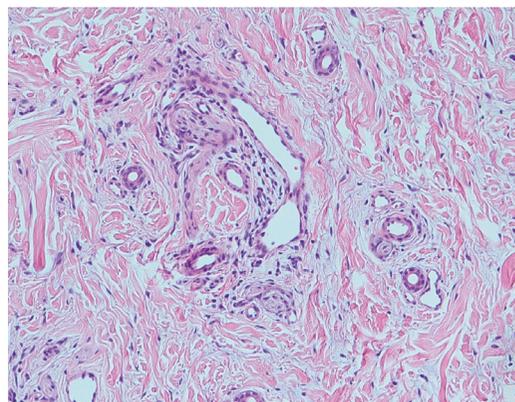


図6：筋生検の病理組織。血管周囲の炎症像, 結合組織の増加 (2016.2.9), HE 染色. 対物×10

を点滴静注した。3月13日から後療法でPSL 50mg/day (1mg/kg/day) 内服を開始した。さらに、間質性肺炎の合併も考えられたため、3月14日にIVCY 750mg/day (15kg/kg/day) を投与した。3月15日よりCyAを血中濃度で調節しながら投与した。その後、3月26日からPSL 45mg/dayへテーパリングを行った。4月8日の採血でフェリチン468.2ng/ml, LDH 251IU/Lと経時的な改善をみた。4月10日に入院時に検査を依頼していた抗MDA5抗体が陽性であると報告を受けたため、4月12日、5月10日にIVCY 750mg/dayを追加投与した。4月21日よりPSL 40mg/dayへ、以後2週間ごとに5mgずつテーパリングを行った。4月26～30日にIVIG 20g/day点滴静注した。

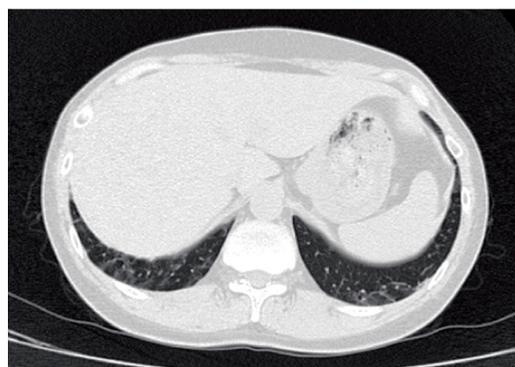


図7：胸部 CT 写真 (2016.5.13)

IVIIG 施行後, 両手指の発赤は軽減を認めた. 5月13日に施行した胸部CTでは, 間質性肺炎は一部残存していたが, 入院時と比較し背部の陰影は徐々に改善した(図7). ヘリオトロープ疹, 皮膚潰瘍, Gottron 徴候などの皮膚所見の改善を認め, 採血でもフェリチン, LDH, KL-6 は経時的に減少した. 入院80日目に症状改善し, 退院した(図8).



図8: 治療経過

Ⅲ. 考 察

近年筋症状のないDMに特異的な自己抗体として抗CADM-140抗体が見出され, その対応抗原がMDA5であることが知られている^{5) 15)}. MDA5は細胞内でピコルナウイルスなどのRNAを認識し, I型インターフェロン産生を誘導して自然免疫で重要な役割を果たす¹⁵⁾. また, PM/DMの発症にピコルナウイルスであるコクサッキーウイルス感染との関連も報告されている^{5) 15)}. 抗MDA5抗体はCADMの40~70%と比較的特異的に認められ, 同抗体陽性例はRP-IPの併発が陰性例と比べ優位に高頻度であるといわれている⁵⁾. MDA-5抗体陽性DMでRP-IPを併発した場合の生存率は54%⁵⁾と予後不良であり, 一旦酸素投与が必要な呼吸不全状態となるときわめて救命率が低い¹⁵⁾, 速やかに治療することが必要である.

同抗体陽性例では, 高フェリチン血症, 肝胆道系酵素上昇などの特徴があり, 血清サイトカインではIL-6, IL-18, M-CSF, IL-10が高値を示したとの報告もある¹⁵⁾. DMの間質性肺炎

発症の危険項目として, CADM, 抗Jo-1抗体陰性, MDA5抗体陽性, 血清フェリチン高値(>1600ng/ml)^{6) 7)}などが挙げられる. CK値の上昇しないDMは予後不良という報告もある. また身体所見からも予後に関する重要な因子がある. その皮膚所見として, 抗MDA5抗体陽性例では皮膚潰瘍や手掌紅斑を認めることが多く^{8) 9)}, 特に皮膚潰瘍を併発する症例ではステロイド治療抵抗性を示すことが多いと言われている⁴⁾.

間質性肺炎を合併するDMの治療はステロイド, 免疫抑制剤の併用療法である. CADMの合併がある症例では当初よりステロイド大量療法, タクロリムス(Tac)またはCyA, IVCYの併用療法を行う⁵⁾. 特に3か月以内に進行したRP-IP合併DM症例ではステロイドに加えて初期よりIVCYおよびCyAを併用する方がステロイド+免疫抑制剤1剤のみに比較し救命率が改善したという報告もある¹⁶⁾. 間質性肺炎の活動性の評価にはKL-6, LDHを使用する. MDA5抗体量やフェリチンがDMの治療効果やILDの状態評価に有効であるという報告もある⁸⁾. 最近, ステロイド治療抵抗性の皮膚潰瘍に対してはγグロブリン大量療法(IVIIG: high-dose intravenous immunoglobulin therapy)が治療効果があると注目されている¹⁰⁾.

本症例はヘリオトロープ疹やGottron徴候などDMに特異的な皮疹を呈した. 自覚症状出現からは11ヶ月経過しており, 全身倦怠感の原因が軽度の脱力であった可能性はあるが, 他覚的な筋力低下を認めなかったことからCADMという臨床診断となった. さらに皮膚潰瘍を認め, 抗Jo-1抗体陰性, フェリチン>1600ng/ml, CKの上昇を伴わなかったことから予後不良例と推測された. 危険因子である抗MDA5抗体の検査を依頼したが, 胸部CTで間質陰影の増強を認めており, RP-IPである可能性が強く考えられたため, 検査結果の報告を待たずしてPSL, CyA, IVCYの3剤併用の集

学的治療を開始した。後に抗 MDA5 抗体陽性の結果が届き、危険因子を多く持つ症例であったことが分かったことが、早期治療を行う必要性を裏付けた。初期に高値であった LDH、KL-6 の値が低下し、胸部 CT でも網状影の改善を認めており、間質性肺炎の軽快がみられた。皮膚潰瘍は難治性だったため IVIG を施行し、その後ヘリオトロープ疹、皮膚潰瘍、Gotttron 徴候などの皮膚所見の改善を認めた。血清フェリチンの減少を認めたことから CADM 自体も改善傾向と思われた。今回 MDA5 抗体は 1 度しか調べなかったが、退院時に検査をすれば抗体量も減少していたのではないかと予想される。本症例は、皮膚潰瘍、採血結果、胸部 CT

等の子後不良因子を有し、早期に治療介入が必要な症例であると推測され、早期に集学的治療を開始した。そのことが間質性肺炎、CADM の改善につながったと思われた。

IV. 結 語

早期に治療することができた抗 MDA 5 抗体陽性の CADM の 1 例を経験した。抗 MDA5 抗体陽性の CADM は予後不良であるが、このような特異的抗体の検査結果は判明するまでに時間を要す。身体所見やその他の簡易な採血結果や画像検査等をもとにリスク分類を行い、治療介入の必要性を早期に判断することが求められる。

文 献

- 1) 三森明夫. 膠原病診療ノート第3版, 日本医事新報社, 東京, 254-303, 2013.
- 2) 三森経世. リウマチ・膠原病内科クリニカルスタンダード, 文光堂, 97-110, 2010.
- 3) 鈴木利光・中村栄男・深山正久・山形光徳・吉野正監訳. ルービン病理学, 西村書店, 東京, 144-145, 2007.
- 4) 日比野真, 西口翔, 赤澤賢一郎, 他. 非典型的皮疹と急速進行性間質性肺炎で発症した抗CADM-140抗体陽性の皮膚筋炎の1例. 日呼吸誌 2012; 1: 27-33.
- 5) 酒井麻夫, 北俊之, 市川由加里, 他. 抗CADM-140抗体陽性の典型的皮膚筋炎に合併した急速進行性間質性肺炎の1例. 日呼吸誌 2013; 2: 761-766.
- 6) Gono T, Kawaguchi Y, Satoh T, et al. Clinical manifestation and prognostic factor in anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-associated interstitial lung disease as a complication of dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 1713-1719.
- 7) Gono T, Sato S, Kawaguchi Y, et al. Anti-MDA5 antibody, ferritin and IL-18 are useful for the evaluation of response to treatment in interstitial lung disease with anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 1563-1570.
- 8) Fiorentino D, Chung L, Zwerner J, et al. The mucocutaneous and systemic phenotype of dermatomyositis patients with antibodies to MDA5 (CADM-140): a retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 25-34.
- 9) Cao H, Pan M, Kang Y, et al. Clinical manifestations of dermatomyositis and clinically amyopathic dermatomyositis patients with positive expression of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 1602-1610.
- 10) 岡田美喜子, 田畑伸子, 豊田知子, 他. 皮膚潰瘍を呈し, 難治な経過をとった皮膚筋炎の2例. 臨床皮膚科 1999; 53: 710-713.
- 11) 高師修治, 大久保喜雄, 山崎善隆, 他. サイクロホスファミドのパルス療法が有効であった間質性肺炎を合併した amyopathic dermatomyositis の1例. 日呼吸会誌 1999; 37: 647-650.
- 12) 大道光秀, 伊達拓子, 森川裕子, 他. プレドニゾロンとシクロスポリン A の併用が有効と考えられた amyopathic dermatomyositis に随伴した間質性肺炎の1例. 日呼吸会誌 2002; 40: 478-483.
- 13) 永田一真, 富井啓介, 南條成輝, 他. 抗CADM-140抗体が陽性であった amyopathic dermatomyositis に伴う間質性肺炎の4例. 日呼吸会誌 2011; 49: 30-35.
- 14) 米倉直美, 古場慎一, 森槇子, 他. 経過中に皮膚潰瘍を伴った皮膚筋炎の1例. 西日本皮膚科 2013; 75: 215-219.
- 15) 中嶋蘭, 三森経世, 他. 抗MDA5 (melanoma differentiation-associated gene 5) 抗体と皮膚筋炎・急速進行性間質性肺炎. 日本臨床免疫学会改誌, 2013; 36: 71-76.
- 16) Kameda H, Nagasawa H, Ogawa H, et al. Combination therapy with corticosteroids, cyclosporin A, and intravenous pulse cyclophosphamide for acute/subacute interstitial pneumonia in patients with dermatomyositis. *J Rheumatol*, 2005; 32: 1719-1726.