

ラジオNIKKEI ■放送 毎週木曜日 21:00~21:15

マルホ皮膚科セミナー

2013年12月26日放送

「第112回日本皮膚科学会総会⑦ 教育講演 25-4

皮膚筋炎の特異自己抗体と病型分類」

筑波大学 皮膚科
教授 藤本 学

筋炎に特異性の高い新たな自己抗体

膠原病において自己抗体の出現は大きな特徴のひとつで、診断のみならず病型分類や治療方針の決定に重要な役割をもっています。関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、全身性強皮症などの膠原病では、疾患特異的自己抗体が大多数の例で陽性になります。ところが、多発性筋炎や皮膚筋炎では、これまで自己抗体検査があまり有用とはいえませんでした。筋炎に特異的な自己抗体として日常診療で測定可能である抗 Jo-1 抗体は、多発性筋炎で 20-30%、皮膚筋炎では約 5%にしか検出されません。さらに、蛍光抗体間接法による抗核抗体も陰性だったり低力価だったりすることが多く、これは全身エリテマトーデスや全身性強皮症で高力価の抗核抗体が高率に陽性となるのと対照的です。

しかしながら、近年になって、筋炎に特異性の高い新たな自己抗体が同定され、臨床的意義の解析が進んできました。その結果、特に皮膚筋炎では筋炎特異抗体の陽性率は約 75% となり、さきに述べた他の膠原病と比べても遜色のない陽性率となることが明らかになりました。皮膚筋炎で陽性になる筋炎特異自己抗体として、抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体、抗 Mi-2 抗体、抗 MDA5 抗体、抗 TIF1 抗体の 4 つが重要です。まず、これらの 4 つの抗体について順に説明したいと思います。

抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体 (抗 ARS 抗体)

はじめに、抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体、以下抗 ARS 抗体と略しますが、これはひとつの抗体ではなく、抗 Jo-1 抗体をはじめとする 8 種類の自己抗体の総称です。抗原で

ある ARS は、アミノ酸を tRNA の 3'末端に結合させる酵素で、20 種類すべてのアミノ酸に対応する ARS が細胞質内に存在しています。抗 Jo-1 抗体は、ARS に対する自己抗体の中で最初に発見された抗体で、ヒスチジル tRNA 合成酵素が対応抗原です。その後、抗スレオニル tRNA 合成酵素抗体である抗 PL-7 抗体や抗アラニル tRNA 合成酵素抗体である抗 PL-12 抗体、さらに抗 EJ 抗体、抗 OJ 抗体、抗 KS 抗体など合計 8 種類の抗 ARS 抗体がこれまでに報告されています。これらの抗 ARS 抗体陽性例は臨床症状が類似しているのが特徴であり、抗 ARS 抗体症候群、あるいは抗 synthetase 抗体症候群とも称されています。抗 ARS 抗体症候群の主要な症状として①筋炎、②間質性肺炎、③関節炎、④発熱、⑤レイノー現象、⑥mechanic's hands が挙げられ、特に間質性肺炎はほぼ全例に認められます。間質性肺炎の病型は慢性型が多く、横隔膜が挙上し、肺容量が減少する、いわゆる shrinking lung の像が特徴的とされています。皮膚症状は皮膚筋炎としては非定型的であることが多く、mechanic's hands を代表として鱗屑などの表皮変化が目立つ皮疹を呈する傾向があります。Mechanic's hands とは、主に拇指尺側や示指撓側にみられる、機械工の手のような手荒れ様の角化性皮疹をいいます。



抗 Mi-2 抗体

次に抗 Mi-2 抗体です。抗 Mi-2 抗体は、ヒストン脱アセチル化酵素である Mi-2 β を主要な抗原とし、通常高力価の抗核抗体として検出されます。

抗 Mi-2 抗体は小児皮膚筋炎の 5-10%、成人皮膚筋炎の約 10%に陽性になり、筋症状の明らかな定型的な皮膚筋炎の臨床像を呈します。悪性腫瘍・間質性肺炎は低率で、治療ではステロイドが奏効し、予後が良好な群といえますが、減量中に再燃する例が多いことには注意が必要です。

抗 MDA5 抗体

3つめが抗 MDA5 抗体です。この抗体は、はじめ抗 CADM140 抗体という名称で報告されましたが、後に自然免疫受容体である MDA5 が抗原であることが明らかにされました。抗 MDA5 抗体は皮膚筋炎に特異性が高く、中でも、皮疹のみを明らかな筋症状を欠く clinically amyopathic dermatomyositis、以下 CADM と略しますが、この CADM の病型をとります。抗 MDA5 抗体は CADM を含む皮膚筋炎のうち 10-25%に陽性になります。従来から、CADM では、治療抵抗性で予後不良の急速進行性間質性肺炎がしばしば生じることが知られていましたが、抗 MDA5 抗体はこのような急速進行性間質性肺炎が約 70%と高率に出現

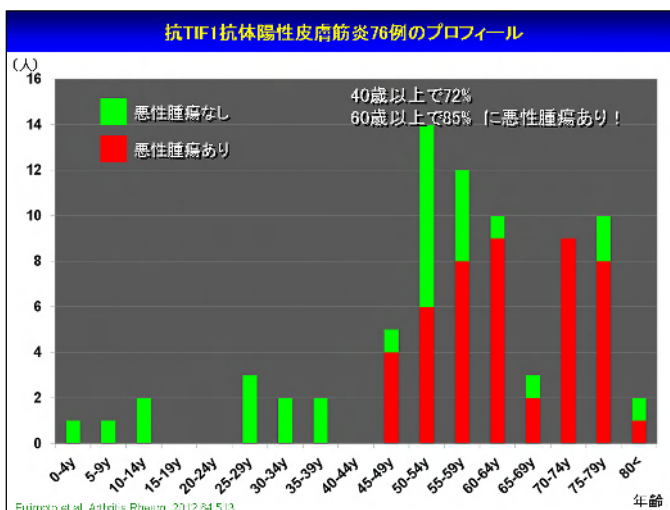
します。このように、抗 MDA5 抗体は、急速進行性間質性肺炎をともなう CADM の病型に強く相関するわけです。われわれの本邦多施設の検討では、抗 MDA5 抗体陽性皮膚筋炎 43 例のうち、間質性肺炎は 93% に認められ、その大多数が急速進行性間質性肺炎で、間質性肺炎を生じた中の約半数は死亡しており、非常に予後の悪いサブセットといえます。皮膚症状からみると、紫斑や穿掘性潰瘍などの血管障害を示唆する皮膚所見の存在が特徴的で、いわゆる逆 Gottron 徴候も高頻度に認められます。血液検査では、フェリチンが疾患活動性を反映すると報告されています。



抗 TIF1 抗体

さて、4 つめが抗 TIF1 抗体です。この抗体は当初抗 155/140 抗体、また抗 p155 抗体として報告されましたが、その後、155 kD 抗原は TIF1 γ 、140 kD 抗原は TIF1 α であることが明らかになりました。

抗 TIF1 抗体は、小児皮膚筋炎の約 20-30%、成人皮膚筋炎の約 10-25% に検出され、小児と成人の双方でもっとも頻度の高い自己抗体です。成人では悪性腫瘍合併皮膚筋炎にきわめて強く相関することが特徴です。われわれの本邦多施設例の検討でも、40 歳以上の



抗 TIF1 抗体陽性例の 70% 以上に悪性腫瘍が合併していました。このため、特に 40 歳以上の本抗体陽性例では、初診時に悪性腫瘍が見つからなくて発症後 1-2 年以内は繰り返し検査することが重要です。なお、当然ながら小児皮膚筋炎では抗 TIF1 抗体陽性であっても悪性腫瘍は合併しません。

抗 TIF1 抗体陽性例にみられる悪性腫瘍の臓器や組織型には特別の傾向はありません。われわれの検討では、肺癌がもっとも多く、胃癌がこれに次ぎ、3 番目に多かったのが大腸癌、卵巣癌、乳癌の 3 者でした。

抗 TIF1 抗体陽性例では、筋症状は、約 7 割に認められますが、あまり高度ではありません。ただし、嚥下障害を呈する頻度が比較的高いのは注意すべきといえるでしょう。一方、皮膚症状は、本抗体陽性例では、小児例でも成人例でも広範囲で激しいことが特徴であり、

水疱形成や紅皮症を呈することもあります。このような激しい皮膚症状は、以前より悪性腫瘍合併皮膚筋炎で指摘されていた特徴と一致するものといえます。一方、間質性肺炎は抗 TIF1 抗体陽性例では少なく、このことも従来から悪性腫瘍と間質性肺炎の両者がみられることは少ないと考えられていたことと一致しています。



抗 NXP-2 抗体

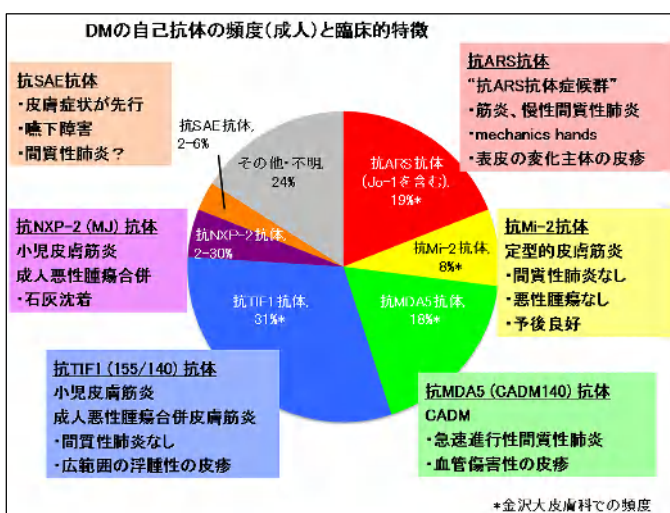
さて、以上に述べました4つの自己抗体のほかにも、最近明らかになってきた自己抗体がいくつかありますので、そのうち比較的重要である2つの抗体、抗 NXP-2 抗体と抗 SAE 抗体について簡単にご紹介したいと思います。

抗 NXP-2 抗体は、もともと小児皮膚筋炎に関連する抗 MJ 抗体として報告されました。近年のイギリスとアイルランドの研究では、小児皮膚筋炎の 27%に陽性となること、皮下石灰沈着が 54%と高率にみられることが報告されています。またアルゼンチンの研究でも、石灰沈着は高頻度ではなかったものの、小児皮膚筋炎の 32%に陽性となることが報告されています。本邦では、症例数が少ないものの、小児皮膚筋炎の 20%前後には陽性になると推測されます。このように、抗 NXP-2 抗体は、抗 TIF1 抗体とならんで、小児皮膚筋炎ではもっとも高率に出現する自己抗体といえます。一方、成人例では、小児よりずっと少なく、本邦例では 2-5%程度に陽性になると考えられます。このように低頻度ではあるものの、悪性腫瘍合併が約 30%にみられ、悪性腫瘍合併成人皮膚筋炎の血清学的マーカーとなる可能性があります。

抗 NXP2 抗体が小児皮膚筋炎と悪性腫瘍合併成人皮膚筋炎の血清学的マーカーとなる点は、抗 TIF1 抗体と類似しているわけですが、なぜ、このような一見無関係に思われる2つのサブセットにこれらの抗体が共通して陽性になるのかは明らかではありません。両者は何らかの類似した発症機序をもつサブセットであるのかもしれませんが。

抗 SAE 抗体

最後に抗 SAE 抗体ですが、これは 2009 年にはじめて報告された抗体です。イギリスの研究で成人皮膚筋炎の 8%に認められたと報告されていて、臨床的な特徴としては、皮膚症状



が先行することが多いことと嚥下障害が多いことがあげられています。われわれの本邦例の検討では、これよりも少なく、成人皮膚筋炎の2%に認められるのみでしたが、やはり皮膚症状が先行する例が多く見られたこと、顕著な嚥下障害を呈した例があったことは共通していました、さらに本邦例では間質性肺炎が高頻度に認められたことも特徴といえます。

おわりに

このように、筋炎特異的自己抗体は、診断のみならず、筋炎のサブセット分類に有用であるため、これに基づいて治療戦略を立てることが望ましいと考えられます。しかしながら、ラジオアイソトープを用いた複雑な検査法であるため、一般施設では実施困難です。現在、抗ARS抗体、抗Mi-2抗体、抗MDA5抗体、抗TIF1 γ 抗体のELISAキットが国内で開発され、臨床試験が行われています。近い将来に、これらの臨床検査試薬が保険収載され、日常診療で簡便に検査できるようになることが期待されます。