

マルホ皮膚科セミナー

2012年9月20日放送

「第62回日本皮膚科学会中部支部学術大会②

シンポジウム1-4 皮膚筋炎の最新治療」

名古屋大学大学院 皮膚結合組織病態学

准教授 室 慶直

はじめに

皮膚筋炎・多発性筋炎の病型分類は以前より、皮膚症状を伴わない多発性筋炎、皮膚症状と筋炎を伴ういわゆる古典的な皮膚筋炎、筋炎所見に乏しい amyopathic と呼ばれる皮膚筋炎、発症が小児期の小児皮膚筋炎、悪性腫瘍に伴う皮膚筋炎、他の膠原病に伴う筋炎に分けられています。最近の研究から、これらの臨床的な病型分類が患者血清中に存在する自己抗体の種類と対応することがわかってきています。

本日は皮膚筋炎の3つの病態、ひとつは amyopathic な皮膚筋炎にしばしば合併する急速進行性の間質性肺炎、2番目は特に小児皮膚筋炎で問題となる皮下の石灰化、3番目は筋炎に伴う嚥下障害、のそれぞれに対する最新の治療法について紹介します。

皮膚筋炎・多発性筋炎の病型分類

第1型:多発性筋炎

第2型:皮膚筋炎

第3型:amyopathic皮膚筋炎

第4型:小児皮膚筋炎

第5型:悪性腫瘍に伴う皮膚筋炎

第6型:他の膠原病に伴う筋炎

皮膚筋炎に伴う急速進行性間質性肺炎の治療

皮膚筋炎・多発性筋炎の各病型の中で、特に amyopathic な皮膚筋炎、ここでは ADM と略しますが、それに高い頻度で併発してくる急速進行性の間質性肺炎は、生命予後に直結する病態で、これに対する治療法の確立は非常に重要な課題になっています。これまでのところ、わが国では、早期からの一日、体重1kgあたりプレドニゾロン換算1mgもしくはパルス療法といったステロイド大量療法と同時に、シクロスポリンやタクロリムスといったカルシニューリン製剤の併用、そして無効例にはシクロフォスファミドの

パルス療法の併用が用いられます。シクロフォスファミドパルス療法を早期からステロイド大量療法に併用することもあります。ただ、そういった治療が一般的になった最近でも、予後不良な症例の報告がなくなったわけではありません。

他の免疫抑制薬としてミコフェノール酸モフェチルをこの病態の患者に使用し、良好な治療成績を得たという報告が海外からされています。この薬剤は活性化 T 細胞、B 細胞のプリン代謝を強く抑制することにより抗腫瘍作用、免疫抑制作用を持っています。プレドニゾロン 1 日 60mg の内服に加え、ミコフェノール酸モフェチルを連日 3 グラム内服した 3 症例において 7 か月、12 か月、13 か月後に自覚症状、肺機能ともに改善したという報告です。経過中プレドニゾロンは漸減され、改善した時点での一日内服量はそれぞれ 25mg、4mg、10.5mg まで減量されています。日本では皮膚筋炎に保険適応がありませんが、今後考慮されてもよい治療法かもしれません。

ADMに伴う急速進行性間質性肺炎と密接に関係する自己抗体として抗CADM140抗体が有名です。この抗体の対応抗原はMDA5という分子であることが判明しています。細胞質に存在する蛋白で、ある種のウイルスの受容体として機能し、そのシグナル伝達系は最終的にタイプ1インターフェロンの分泌を誘導します。つまりウイルス感染に対する防護機構として自然免疫系で重要な役割を果たす分子です。名古屋大学皮膚科ではこれまでに30例以上の同抗体陽性の治療例を経験しており、一部は残念ながらその甲斐なく不幸な転機を辿っています。治療のタイミングや薬剤の選択をどうすればよいかを考えるときに、過去の予後不良例や治療が遷延化した症例の特徴を検討することは重要ですが、今のところ一定の見解には達していません。しかし、一部の症例は高齢者であったり、ステロイド剤と免疫抑制剤のコンビネーション療法が行えなかった症例、治療開始が肺病変の増悪後1か月以上経過した症例などがありました。ではこの抗体が陽性であれば、それだけを根拠にして強い免疫抑制療法を全例に行うべきかについては、結論が出ていません。たとえば、この抗体が陽性でも全く肺病変が認められず、ほぼ無治療で5年が経過したADMの女性例を経験していますので、やみくもに強力な治療を行うべきではないと言えるかもしれません。間質性肺炎を認めればごく早期から治療を開始するべきですが、プレドニゾロン1日20mgで間質性肺炎が軽快した症例も経験しています。動脈酸素分圧、HRCTの画像、KL-6、SP-Dやフェリチンの値などから総合的に病勢を判断して、治療導入のタイミングを逃さないように気を付けることが大切です。

Amyopathic皮膚筋炎に伴う 急速進行性間質性肺炎の治療

早期からのステロイド大量療法

+ カルシニューリン製剤

(シクロスポリンやタクロリムス)の併用

+ シクロフォスファミドパルス療法の併用
(早期からの併用もありうる)

ミコフェノール酸モフェチル Mycophenolate Mofetil (MMF)
活性化T細胞、B細胞のプリン代謝を強く抑制することにより
抗腫瘍作用、免疫抑制作用を持つ。

嚥下障害の治療

次に嚥下障害の治療についてです。皮膚筋炎においては骨格筋のみならず、嚥下に関わる筋肉にも障害が及ぶ事があります。必ずしも血中の筋原性酵素の上昇を伴わず、またステロイド治療により四肢の筋力は回復したにもかかわらず、嚥下障害が遷延し問題になる例もあります。栄養不良や誤嚥性肺炎につながることから皮膚筋炎の予後不良因子として挙げられる病態で、しばしばステロイド治療に抵抗することがあります。

海外における研究で、ステロイド治療抵抗性の食道症状を伴った 34 例の皮膚筋炎患者と 39 例の多発性筋炎患者に対して免疫グロブリン療法を施行した合計 73 例のレトロスペクティブ調査があります。免疫グロブリンの使用法は体重 1kg あたり 1g を 2 日間投与し、これを月に 1 回施行するという方法ですが、平均 7 ヶ月の治療期間で、全体の 82% にあたる 60 例が改善を示し、通常の経口摂取が可能になったと報告しています。効果を示した症例では 2 ヶ月後に改善した例が 27 例、3 ヶ月後に改善した例が 33 例と、比較的早期に効果を示した事も特筆すべき結果です。彼らはステロイド治療抵抗性の嚥下障害を有する筋炎患者には、免疫グロブリン療法は試されるべき治療法で、また重篤な嚥下障害をきたしている筋炎患者のファーストラインの治療として、免疫グロブリンと高用量のステロイド薬の併用を推奨しています。

わが国では最近、皮膚筋炎・多発性筋炎の筋力低下に対して、1 日体重 1kg あたり 0.4g の免疫グロブリン療法が保健適応になりました。この治験の成績では、嚥下障害に対する効果について、7 例の嚥下障害を伴った症例中、5 例で改善を認めたとあります。さらに興味深いのは、製剤投与群とプラセボ群との比較において、日常生活動作いわゆる ADL スコア中”嚥下”の項目のみ製剤投与群において有意に改善していました。まだ、皮膚筋炎患者に対する免疫グロブリン療法は保険治療の対象症例に制約がありますが、このような病態に本剤が自由に使用可能になる事が望まれます。

皮下石灰化の治療

3 番目に皮下の石灰化に対する治療法です。皮膚筋炎は膠原病において、強皮症と共

筋炎に伴う

栄養不良や誤嚥性肺炎につながることから DM の予後不良因子として挙げられる病態。

嚥下障害の治療

しばしばステロイド治療に抵抗性である。

- ・ステロイド / 免疫抑制剤治療抵抗性の食道症状を伴った 34 例 皮膚筋炎 + 39 例 多発性筋炎
- ・免疫グロブリンの使用法: 月に 1 回、1g/kg を 2 日間投与
- ・平均 7 ヶ月の治療期間
- ・82% (60 例) が症状消失、7% (5 例) が改善を示し、通常の経口摂取が可能になった。
2クール後に改善が 27 例、3クール後に改善が 33 例と、比較的早期に効果を示した。
- ・誤嚥性肺炎での死亡 6 例、癌死 2 例

Marie I, et al. Arthritis Care Res. 2010.

筋炎に伴う嚥下障害の治療 ~わが国の成績~

ステロイド治療抵抗性皮膚筋炎・多発性筋炎に対する免疫グロブリン療法 (0.4g /kg /day x 5日間) の randomized double-blind placebo-controlled trial

- ・7 例の嚥下障害を伴った症例中、5 例が改善した。
- ・プラセボ群に比して、各種 ADL スコア中”swallowing”のみ、有意に改善した。

Miyasaka N et al. Mod Rheumatol. 2011

に皮下石灰化の頻度が比較的多い疾患です。特に小児発症の皮膚筋炎では 40%までの頻度で認められると言われてしています。詳細な機序に関しては未だ不明ですが、IL-1、IL-6、TNF- α などのサイトカインの関与が考えられており、実際に TNF- α 産生を上昇させるプロモーター領域遺伝子のポリモルフィズムとの関連も示されています。

皮下石灰化の治療には、皮膚筋炎の活動性のコントロールが前提ですが、必ずしもコントロール不十分の症例にのみ石灰化が起きてくるとも限りません。これも海外からの報告になりますが、骨粗鬆症治療薬であるビスフォスフォネート製剤の有効性が報告されています。罹病期間が 2 から 4 年の、3 歳から 8 歳の皮膚筋炎患者 3 名にビスフォスフォネート剤のパミドロネートを投与し、特に副作用なく上肢や腰部の皮下石灰化を軽減出来たそうです。静脈注射で 1 日体重 1kg あたり 1mg を 3 日間連続投与し、これを 3 ヶ月ごとに繰り返し、3 年以上使用したところ、1 例に至ってはほぼ完全に石灰化は消退したそうです。嚥下障害を来しうる皮膚筋炎においては、特に内服製剤による食道潰瘍の発生に注意しなければなりません。パミドロネートは静脈注射製剤であることより、その点について安全に使用できる薬剤であるかもしれません。作用機序については、カルシウム沈着抑制作用やサイトカインの産生放出を行うマクロファージの抑制作用が考えられています。

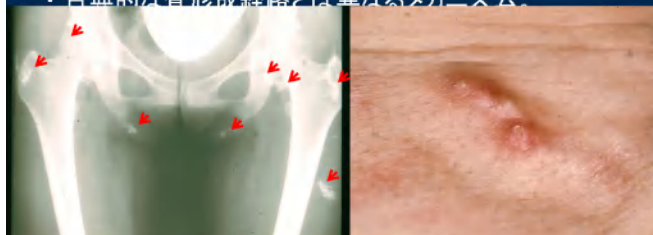
保険適応はありませんが、今後症例によっては検討されるべき治療法のひとつになるかもしれません。

おわりに

今回は皮膚筋炎患者において問題となる病態のうち 3 つについて、その最新治療法を紹介しました。他にもたとえば患者の QOL に大きく影響する顔面の紅斑や色素沈着をどのように扱うか、特に筋炎に乏しく、かつ肺病変を伴わない症例において高度な皮疹を呈した場合、強力なステロイド内服薬による治療を行なうべきか、などについても我々皮膚科医は真剣に取り組まなければならないと思います。

皮膚筋炎における皮下石灰化

- ・小児発症のDMでは40%までの頻度で認められる。
- ・IL-1、IL-6、TNF- α 等のサイトカインが関与か？
- ・TNF- α プロモーター領域のポリモルフィズムとの関連。
- ・古典的な骨形成経路とは異なるメカニズム。



皮膚筋炎における皮下石灰化の新規治療

Bisphosphonate

- ・3歳～8歳のDM患者3名(罹病期間:2～4年)
- ・pamidronate 静脈注射3日間連続投与(1mg/kg/day)/3ヶ月
- ・副作用なく上肢や腰部の皮下石灰化を軽減した。
- ・3年以上の使用で、1例でほぼ完全に消退。

カルシウム沈着抑制作用や pro-inflammatory サイトカインの産生放出を行うマクロファージの抑制作用？

Puche AM, et al. *Clin Exp Rheumatol*. 2010.