

マルホ皮膚科セミナー

2019年8月26日放送

「第48回日本皮膚免疫アレルギー学会 ②」

基調講演1 皮膚科からの膠原病診療パラダイムシフト

大阪大学大学院 皮膚科
教授 藤本 学

近年の研究の進歩

最近、様々な疾患において病態の解明や新規治療の開発などの進歩が進んでいます。膠原病の分野も例外ではありません。本日は、膠原病の分野に関して、筋炎、特に皮膚筋炎の診療における進歩についてお話ししたいと思います。

古くから、皮膚筋炎は、多発筋炎とならんで、炎症性筋疾患に分類されていました。近年、炎症性筋疾患では、新しい疾患特異的自己抗体がいくつも同定され、それに基づいて、炎症性筋疾患がクリアカットに分類できることがわかってきたことから、その診療にも大きな変化が起きています。まず皮膚筋炎では、1980年代から抗 Mi-2 抗体が知られていましたが、1990年代終わりから、抗 MJ 抗体、抗 CADM140 抗体、抗 155/140 抗体が報告され、現在それぞれ、抗 NXP2 抗体、抗 MDA5 抗体、抗 TIF1 抗体として知られています。また2000年後半には抗 SAE 抗体も報告されており、現在、5つの皮膚筋炎特異抗体が同定されていることとなります。

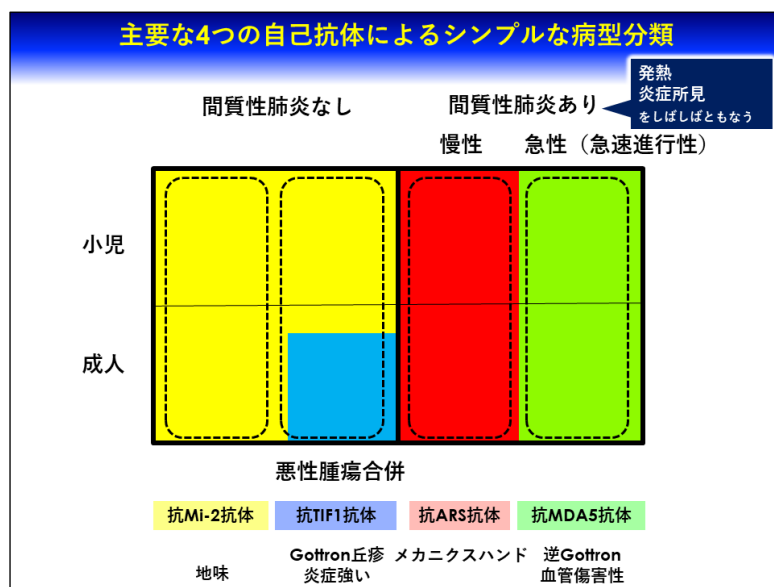
一方、多発筋炎では、以前から抗 SRP 抗体が知られていましたが、これは炎症細胞浸潤に乏しく筋線維の壊死・再生を主体とし、典型的な多発筋炎とは異なることが知られていました。近年、スタチン内服患者に発症する筋症で抗 HMGCR 抗体が陽性になることが報告されました。この抗 HMGCR 抗体はその後、スタチン内服に限定されるものではないこと、抗 SRP 抗体陽性例と同様の筋線維の壊死像を呈する病理所見を呈することから、抗 SRP 抗体と抗 HMGCR 抗体に代表されるこのような組織像の筋症は、免疫介在性壊死性筋症という病名で、多発筋炎から独立して扱われるようになってきています。

次に、抗 Jo-1 抗体は昔から保険収載もされていてなじみのある自己抗体ですが、抗 Jo-1 抗体に加えて、抗 PL-7 抗体、抗 PL-12 抗体、抗 EJ 抗体、抗 KS 抗体など計8種類のアミ

ノアシル tRNA 合成酵素 (ARS) に対する自己抗体は抗 ARS 抗体と総称され、皮膚筋炎や多発筋炎とは異なる病態として位置づける考え方が出てきています。このように、これまで長きにわたって多発筋炎・皮膚筋炎の 2 つに分類されてきた疾患の捉え方も転換期を迎えているといっても過言ではありません。

皮膚筋炎の分類

続いて、筋炎全体から皮膚筋炎に絞って話を進めたいと思います。皮膚筋炎だけをとっても、筋症状、皮膚症状、合併症などの面から非常に多様性のある疾患であり、いくつかのサブタイプに分類することができます。年齢からは、小児皮膚筋炎と成人発症例に分けることができ、臨床的には、間質性肺疾患を合併しやすい群と、合併しにくい群の 2 群に大別されます。間質性肺疾患を合併しやすい群は、さらに間質性肺疾患の病型が慢性のタイプと急性ないし急速進行性のタイプに分類することができます。一方で、間質性肺疾患を合併しにくい群では、成人では悪性腫瘍をしばしば合併します。皮膚筋炎ではこのような分類を念頭に置いて、その症例がどのようなサブタイプになるのかを考えながら診療にあたるのが重要です。



この分類は、筋炎特異抗体と密接に相関しています。数年前に、抗 ARS 抗体、抗 MDA5 抗体、抗 TIF1 γ 抗体、抗 Mi-2 抗体の 4 つが保険収載され、筋炎の診療は大きく進歩しました。この 4 つの自己抗体で、皮膚筋炎と診断される例の 75%以上がカバーされると考えられています。

まず、慢性間質性肺疾患を合併しやすい群は、抗 ARS 抗体が陽性になることが多い群です。抗 ARS 抗体陽性例は、慢性の間質性肺疾患のほか、筋炎、関節炎、発熱、CRP 上昇、レイノー現象、メカニクスハンドなどの症状を呈することが多く、「慢性」、「再燃」、「炎症所見」がキーワードです。抗 ARS 抗体陽性例では常に皮疹があるわけではなく、そのような意味から皮膚筋炎に特異的な抗体ではありません。従来の診断名からいえば、皮膚筋炎、多発筋炎、特発性間質性肺炎と診断されることになるわけですが、現時点では抗 ARS 抗体症候群の名称がもっとも適切ではないかと思えます。

次に、急性ないし急速進行性間質性肺疾患を合併しやすい群は抗 MDA5 抗体が高率に陽性になります。これらの例は筋症状を伴わないか、伴ったとしても軽微な例、いわゆる臨床的無筋症性皮膚筋炎が多いことが知られていますが、小児では筋症状を呈することが多い

とされ、注意が必要です。皮膚症状では、手掌側の関節周囲に好発する鉄棒まめ様皮疹が大きな特徴です。関節部に穿掘性の潰瘍を生じることもあります。間質性肺疾患は致死性のことも多く、速やかに多剤免疫抑制療法を開始する必要があります。抗 MDA5 抗体価や血清フェリチン値が疾患活動性の指標となります。

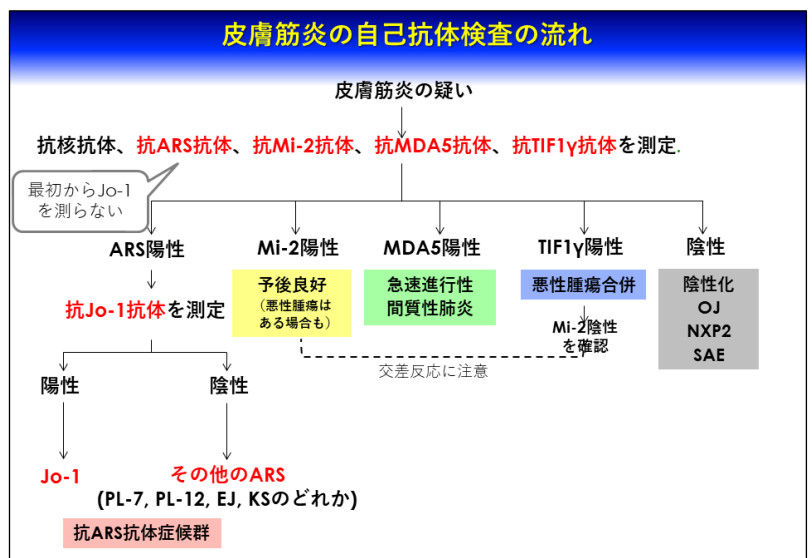
成人で悪性腫瘍を合併しやすい群は、抗 TIF1 抗体に代表されます。抗 TIF1 抗体陽性例では、40 歳以上の発症だと 70%以上に悪性腫瘍を合併します。この群もしばしば無筋症性皮膚筋炎の病型をとることがあります。それ以外の例でも四肢の筋症状はそれほど重症ではないことが多いですが、嚥下障害が高頻度で重症なことには留意しておく必要があります。皮膚症状は広範囲の浮腫性紅斑を呈することが多く、水疱形成を認めることもあります。なお、TIF1 には Mi-2 と相同性の高い領域があり、抗 Mi-2 抗体が陽性の場合に交差反応することがあるため、抗 TIF1 抗体は抗 Mi-2 抗体が陰性であることを確認する必要があります。

4 つめの抗 Mi-2 抗体は、高力価の抗核抗体で、筋症状を呈する古典型皮膚筋炎の病型をとることが一般的です。抗 Mi-2 抗体陽性例は、間質性肺疾患の合併はまれで、悪性腫瘍も比較的少なく、治療反応性もよいため、予後は良好です。ただし、再燃することはしばしばあります。

このように、皮膚筋炎は 4 つの自己抗体に基づいて比較的クリアカットに分類できることがわかります。興味深いことに、皮膚症状もそれぞれの抗体に特徴的なものがあり、病理組織像もよく見ると異なっています。これまで、皮膚筋炎は単一の疾患ということを前提に眺めてきたために、細かい差異にいわば気づかなかったわけですが、各病型はそれぞれが独立した疾患といってもいいくらいの違いがあることがわかります。

皮膚筋炎の自己抗体検査の流れ

皮膚筋炎の自己抗体検査の流れについてまとめておきたいと思います。まず、抗核抗体と前に述べた 4 つの特異抗体を測定します。ここで、抗 Jo-1 抗体を最初から測定する必要はありません。なぜなら、抗 Jo-1 抗体は抗 ARS 抗体の中に含まれているからです。抗 ARS 抗体陽性の場合、次に抗 Jo-1 抗体を測定すれば、抗 Jo-1 抗体陽性なのかそれ以外の抗 ARS 抗体、すなわち、抗 PL-7 抗体、抗 PL-12 抗体、抗 EJ 抗体、抗 KS 抗体のいずれかが陽性なのかを知ることができます。ただし、抗 ARS 抗体の



うち、抗 OJ 抗体は検査に含まれませんので、結果の解釈には注意が必要です。

さて、これらの抗体がすべて陰性の場合には、どのように考えたらよいでしょうか。まず、すでに治療により軽快している例では、発症時にはこれらの抗体が陽性であっても陰性化していることがあります。また、前に述べましたように、抗 OJ 抗体は抗 ARS 抗体検査に含まれていません。このほかに、抗 NXP2 抗体と抗 SAE 抗体があります。抗 NXP2 抗体は、小児では約 30%に陽性となり、成人でも 5%前後に陽性になると推測されます。石灰沈着が特徴とされ、浮腫を来す例がしばしば経験されます。成人の本抗体陽性例では約 30%に悪性腫瘍を合併します。最後に、抗 SAE 抗体は皮膚症状が先行することが多く、抗 TIF1 抗体陽性例にも似た重症の皮膚症状が特徴です。嚥下障害が後発するのも抗 TIF1 抗体に似ています。ただし、比較的軽症ではありますが間質性肺炎は高頻度で、悪性腫瘍を合併することもあります。

このように皮膚筋炎の診療はパラダイムシフトともいえるように進歩してきていますが、これは皮膚科を一つの軸として進んできており、膠原病において皮膚科的な視点から解明を進めることはわれわれにとって重要な責務の一つと考えられます。