



2021年3月15日放送

「第84回日本皮膚科学会東部支部学術大会 ③」

シンポジウム2-3 皮膚筋炎 Up date」

筑波大学 皮膚科  
講師 沖山 奈緒子

炎症性筋疾患の中での皮膚筋炎の立ち位置

炎症性筋疾患には、皮膚筋炎、多発性筋炎と、封入体性筋炎、免疫介在性壊死性筋炎があります。これらの疾患では、特に皮膚筋炎に特異的である、抗 TIF1 $\gamma$ 抗体、抗 Mi2b 抗体、抗 MDA5 抗体、抗 NXP2 抗体、抗 SAE 抗体、さらに、皮膚筋炎・多発性筋炎どちらの病型も取る、抗 Jo-1 抗体を代表とする抗 ARS 抗体、免疫介在性壊死性筋炎では、抗 SRP 抗体と抗 HMGCR 抗体といった自己抗体が同定されており、自己免疫をベースとした疾患群であると考えられます。

炎症性筋疾患の分類には、筋病理が重要で、中でも皮膚筋炎で特異的とされるのは、筋束の辺縁に有意にみられる筋線維委縮の像、Perifascicular atrophy, PFA ですが、他に、筋内膜にある血管壁には補体が沈着する MAC という所見が見られると言われています。最近、DM のマーカーとして同定されたのが、MxA という I 型インターフェロン反応性に細胞質に発現する蛋白であり、皮膚筋炎以外では認められません。なお、抗 ARS 抗体陽性例、つまり抗合成酵素症候群はまた別で、HE 像でも皮膚筋炎とは異なっていて、PFA, atrophy ではなく、PFN, necrosis が見られ、MxA も陰性です。

筋炎特異抗体による皮膚筋炎サブグループ

皮膚筋炎では、5つの筋炎特異的自己抗体が同定されています。さらに、抗合成酵素症候群も、臨床像としては DM となる症例が多く含まれます。

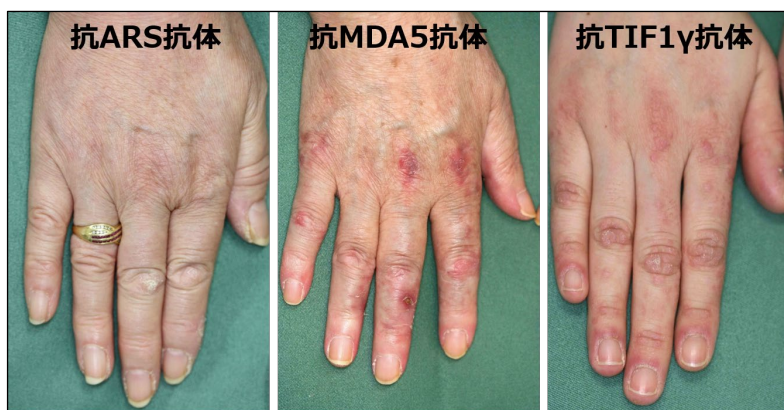
どの抗体群でも、小児から成人までの症例

|           | 抗Mi2抗体   | 抗TIF1抗体             | 抗NXP2抗体        | 抗SAE抗体     | 抗MDA5抗体     | 抗ARS抗体         |
|-----------|----------|---------------------|----------------|------------|-------------|----------------|
| 年齢        | 小児<br>成人 | 小児<br>成人<br>(若年・老年) | 小児<br>成人       | 小児<br>成人   | 小児<br>成人    | 小児 (10代)<br>成人 |
| 筋炎        | あり       | あり<br>(体幹)          | あり<br>(体幹)     | あり<br>(体幹) | なし~弱        | なし~あり          |
| 皮膚炎       | あり       | 重度                  | 重度~なし<br>(石灰化) | 重度<br>広範囲  | あり<br>血管傷害性 | なし~あり<br>機械工の手 |
| 間質性<br>肺炎 | あり       | なし                  | あり~なし          | あり~なし      | 急速進行性       | 慢性<br>(必須)     |
| 悪性腫瘍      | なし       | あり<br>老年            | あり~なし          | あり~なし      | なし          | なし             |

が存在します。筋炎は病名にもある症状ですが、抗 MDA5 抗体では無筋症性の症例が多くなりますし、抗 ARS 抗体陽性例でも、間質性肺炎だけで筋炎のない症例があります。間質性肺炎は、抗 TIF1 $\gamma$ 抗体陽性例では認められず、抗 MDA5 抗体陽性例では急速進行性の間質性肺炎が臨床的に大きな問題となり、抗 ARS 抗体陽性例では慢性間質性肺炎が必発です。抗 TIF1 $\gamma$ 抗体陽性例、次いで抗 NXP2 抗体陽性例では、腫瘍随伴性皮膚筋炎の症例が特徴で、悪性腫瘍の検索が必要となってきます。

### 筋炎特異抗体による皮膚筋炎サブグループごとの皮膚症状の病理組織像の違い

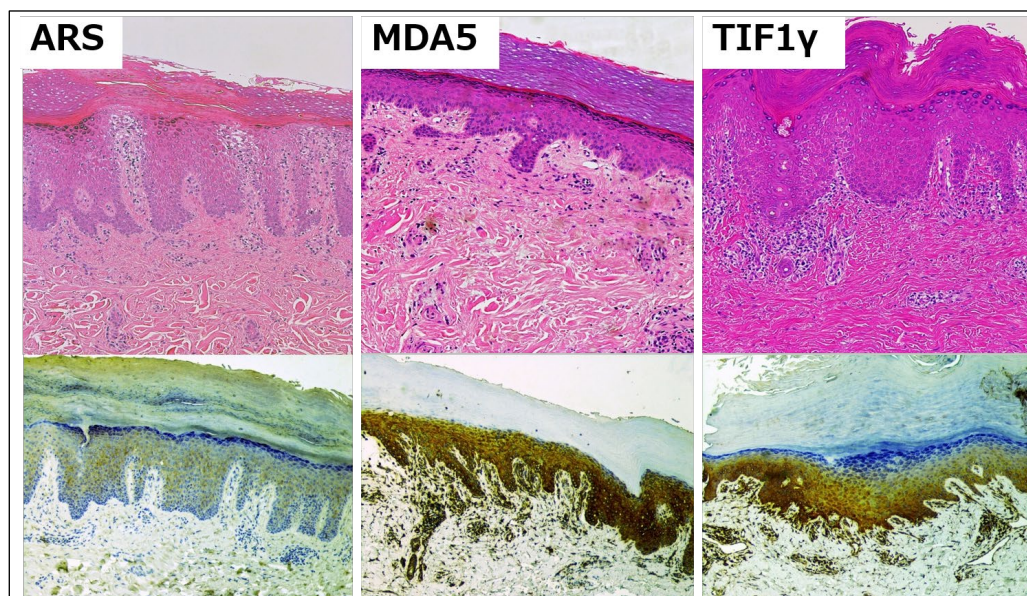
皮膚症状も、抗体ごとに特徴があります。例えば Gottron 徴候・丘疹では、角化性で赤みに乏しい抗 ARS 抗体群、紫斑や潰瘍を伴う抗 MDA5 抗体群、丘疹性で赤みも強い抗 TIF1 $\gamma$ 抗体群となります。



私たちは、この見た目の違いを皮膚病理で裏付ける、多施設共同研究をしています。空胞変性・個細胞壊死のある苔癬反応、乾癬様表皮肥厚や錯角化で特徴づけられる乾癬様皮膚炎、海綿状態を特徴とする湿疹反応、血管傷害の観点、さらに、MxA 免疫組織染色をして解析しました。

結果、抗 ARS 抗体群では、膠原病らしい苔癬反応だけではなく、乾癬様皮膚炎・湿疹反応の所見を一緒に伴うことが特徴で、苔癬反応も個細胞壊死が中心でありました。抗 MDA5 抗体群では、真皮上層の血管傷害が高頻度であり、これは臨床的に紫斑の症状を呈することと合致しています。

抗 TIF1 $\gamma$ 抗体群では、苔癬反応での空胞変性が目立つ傾向にあり、これは、癌を伴う皮膚筋炎では皮膚びらんを呈すると昔から言われていたことと合致すると考えます。



また、I 型インターフェロン反応性蛋白 MxA は、抗 ARS 抗体

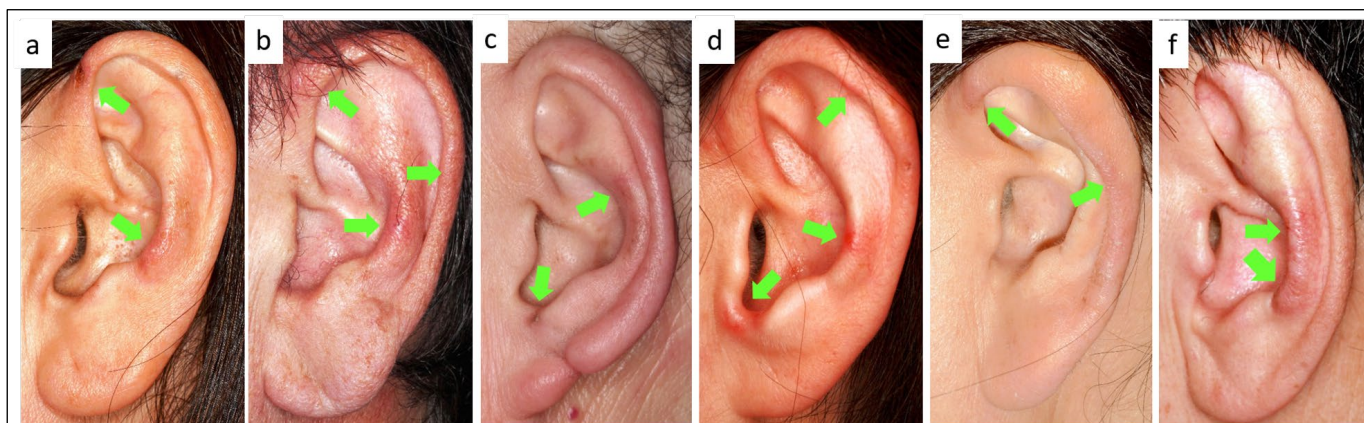
群ではほとんど発現しておらず、一方、抗 MDA5 抗体群では角化細胞全層にわたり MxA

を強く発現していました。TIF1 $\gamma$ 群は、MDA5群ほどではないものの、MxAが基底層に強く発現していました。これは、筋病理での知見と合致しています。DM患者の血液検体の分析でも、MDA5群は、血漿インターフェロン $\alpha$ 上昇、末梢血単核球でのMxA上昇が特徴であると報告されています。つまり、特に抗MDA5抗体陽性皮膚筋炎は、I型インターフェロンが病態の特性であると言えます。

### 抗MDA5抗体陽性皮膚筋炎の最近の話題

抗MDA5抗体群では、急速進行性間質性肺炎が致命的というのが基本ですが、ただ、全例がそうではありません。フランスの大規模臨床解析で、抗MDA5抗体陽性例のクラスター解析をしたところ、3つのクラスターがあり、クラスター1は急速進行性間質性肺炎、クラスター2は生命予後良好で関節症を呈するリウマチ性疾患、クラスター3はレイノー徴候や皮膚潰瘍を呈する男性例とされています。

抗MDA5抗体陽性例では、逆Gottron徴候、手掌側指関節部の皺を避けた周囲に見られる、鉄棒豆様の紫紅色斑・丘疹が有名ですが、耳介の対輪・耳輪、つまり軟骨の当たる圧迫部位にも紫紅色斑が出来ます。



### 抗TIF1 $\gamma$ 抗体陽性皮膚筋炎の最近の話題

抗MDA5抗体は抗体価が病勢と合致すると言われてしていますが、抗TIF1 $\gamma$ 抗体はどうかというと、本邦から、抗体価と皮膚筋炎の寛解がリンクすると報告されています。一方、抗体価はむしろ癌の病勢と合致することを示唆する報告も、本邦、また海外からも出されていて、これは、抗TIF1 $\gamma$ 抗体陽性皮膚筋炎症例に合併した癌ではTIF1 $\gamma$ 発現が上がっていたという知見と一致します。

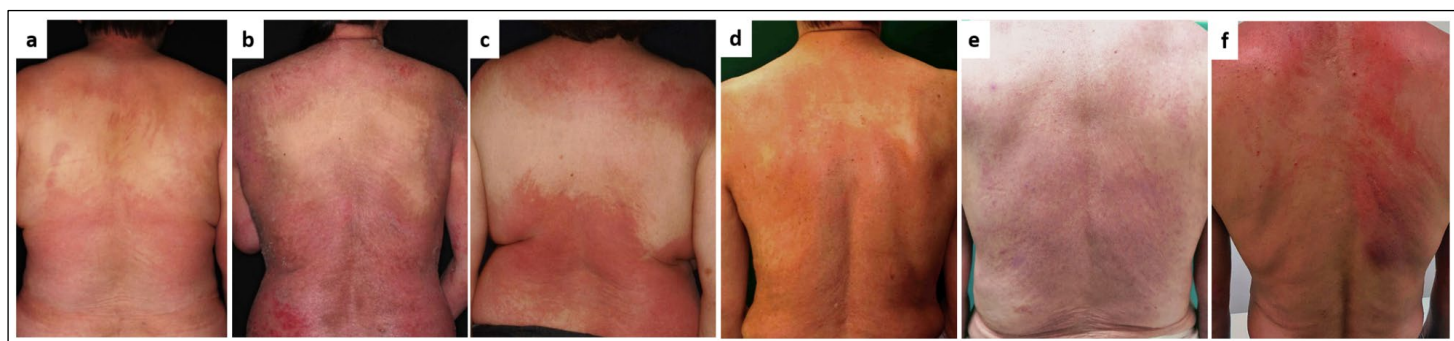
我々の観察研究では、抗TIF1 $\gamma$ 抗体陽性皮膚筋炎では、小児と高齢者に二つの発症ピークがありますが、若年女性にも小さな発症ピークがあり、この患者さんたちには妊娠を契機に発症した症例が含まれていたことが分かりました。妊娠女性の体内では、癌と同様、胎児や乳腺でTIF1 $\gamma$ 発現が上昇していることとの関連が疑われます。

つまり、現在までの知見では、抗 TIF1 $\gamma$ 抗体陽性皮膚筋炎は、癌なり妊娠なりから、TIF1 $\gamma$ に対する免疫が誘導され、それが筋炎を起こすという病態が、もっとも考えやすいと思われます。

### **抗 SAE 抗体陽性皮膚筋炎・抗 NXP2 抗体陽性皮膚筋炎の最近の話題**

この2つの抗体は、イムノブロット法 (Euroline) でも検出できますが、特に抗 NXP2 抗体に関しては、感度・特異度に疑問があります。信頼できる検査は免疫沈降法ということになります。

抗 SAE 抗体は、2007年に初めて報告された抗体で、広範な皮疹と嚥下障害が特徴とされてきました。我々も、他施設の症例も含めて解析し、広範な皮疹とは、紅皮症と言えるようなびまん性紅斑であり、ただし肩甲骨部を避けているところが天使の羽に見えるということで、Angel wings 徴候と名付けています。本抗体陽性例では、皮膚症状は必発で、半分で嚥下障害を呈しており、多くの症例で皮疹が筋炎に先行するということが見出されました。



抗 NXP2 抗体は、1997年に小児例で同定され、当初は抗 MJ 抗体と呼ばれていました。その後、成人皮膚筋炎例でも検出されること、その場合には悪性腫瘍のリスクがあることが指摘されています。最近の海外からの大規模臨床解析では、成人皮膚筋炎症例の24%という割合を占めていて、筋力低下が重篤で嚥下障害が多く、皮膚症状では皮下浮腫と石灰化が特徴であることが見出されています。さらに、筋病理組織像で MxA 陽性で皮膚筋炎の所見を呈するが皮膚炎がない、Dermatomyositis sine dermatitis と言うべき臨床像を呈する症例では、抗 NXP2 抗体陽性の場合が多いことも、本邦から報告しています。

皮膚筋炎は、Heterogeneous な疾患で、症例ごとに丁寧にオーダーメイドで予後を予測して治療戦略を立てないといけません。それには筋炎特異的自己抗体ごとのサブグループ分類が有用ですし、それぞれの病態・病因にも迫れる日が近いと考えられます。