

＜ Symposium 30-2 ＞ 筋炎の病態研究の最近の進歩

皮膚筋炎特異抗体の最近の知見

藤本 学¹⁾

要旨：皮膚筋炎では、これまで知られていた抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体、抗 Mi-2 抗体に加えて、近年、抗 melanoma differentiation antigen 5 抗体、抗 transcriptional intermediary factor 1 抗体、抗 nuclear matrix protein 2 抗体などが報告され、その臨床的特徴が明らかになってきた。皮膚筋炎の約 80% にいずれかの特異抗体が陽性になることから、本症の診断に有用なツールとなる。さらに、これらの抗体は、合併症や予後の予測や治療方針の決定、疾患活動性の判定にも有用であると考えられる。

(臨床神経 2014;54:1110-1112)

Key words : 皮膚筋炎, 筋炎特異抗体, 悪性腫瘍, 間質性肺病変

はじめに

関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、全身性強皮症など多くの膠原病では、疾患特異的な自己抗体が高率に陽性になる。一方、皮膚筋炎では、抗アミノアシル tRNA 合成酵素 (ARS) 抗体や抗 Mi-2 抗体などの存在はこれまで知られていたものの、多くの例では自己抗体が検出されないと考えられていた。ところが、近年になって、抗 melanoma differentiation antigen 5 (MDA5; CADM140) 抗体、抗 transcriptional intermediary factor 1 (TIF1, 150/140; p155) 抗体、抗 nuclear matrix protein 2 (NXP-2; MJ) 抗体などが報告され、皮膚筋炎患者の約 80% に疾患特異的自己抗体が陽性となることが明らかになってきた。また、これらの抗体の疾患特異性もきわめて高いことから、本症の診断に有用なツールとなることが期待されている。さらに、これらの抗体は、臨床的病型と密接に相関することから、生じる可能性の高い症状・合併症および予後の予測や治療方針の決定にも役に立つと考えられる。また、一部の抗体は病勢とも相関することから、治療効果や疾患活動性の判定にも有用である。本稿では、これらの皮膚筋炎特異的自己抗体について概説する。

抗 ARS 抗体

抗 ARS 抗体は、抗 Jo-1 抗体をはじめとして 8 種類の ARS を抗原とする自己抗体の総称であり、抗 EJ 抗体、抗 PL-7 抗体、抗 PL-12 抗体、抗 OJ 抗体、抗 KS 抗体などがある。抗細胞質抗体である。臨床症状として、間質性肺炎がほぼ必発であり、慢性の進行性の経過をとること、発熱、レイノー現象、mechanic's hands などの頻度が多いことが共通した特徴であり、まとめて「抗 ARS 抗体症候群」とよばれることもある。抗 Jo-1 抗体、抗 EJ 抗体、抗 PL-7 抗体、抗 PL-12 抗体、抗 KS

抗体の 5 つは、現在保険診療で抗 ARS 抗体としてまとめて測定できるようになっている。抗 ARS 抗体陽性例は、比較的類似した臨床像を呈するが、抗 Jo-1 抗体にくらべて、抗 PL-12 抗体は筋炎の頻度が低いなど、多少の差異がある。

抗 Mi-2 抗体

抗 Mi-2 抗体は、高力価の抗核抗体で、血清 CK 値が高い定型的な皮膚筋炎の臨床型をとることが多い。悪性腫瘍や間質性肺炎をとまなうことは少なく、治療反応性がよく予後は良好であるが、ステロイドの減量にもなまって再燃をみるばあいがしばしばある。

抗 MDA5 抗体

抗 MDA5 抗体は、臨床的に筋症状を呈さない clinically amyopathic DM (CADM) に陽性になることが多く、とくに急速進行性間質性肺炎を高率に合併する¹⁾²⁾。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、とくに手指関節部屈側にみられるいわゆる鉄棒まめの皮疹である“逆 Gottron 徴候”は有意な相関が報告されている³⁾。頻度は明らかではないが、小児例でも抗 MDA5 抗体陽性例が報告されており、成人例と同様に急速進行性間質性肺炎が高率に出現する。

MDA5 は、細胞質内に存在する RNA ウイルスセンサーで、IRF を活性化して I 型インターフェロンを産生させる。このようにウイルス感染に対する自然免疫に重要な役割を果たしている分子が DM 特異自己抗体の標的になっていることは本症や本症に併発する間質性肺炎の病因を考える上で示唆に富んでいる。

¹⁾ 筑波大学医学医療系皮膚科 [〒 305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1]
(受付日：2014 年 5 月 24 日)

抗 TIF1 抗体

抗 TIF1 抗体は、抗 155/140 抗体、抗 p155 抗体としてはじめに報告され⁴⁾⁵⁾、後に 155 kD の transcriptional intermediary factor-1 (TIF1) γ と 140 kD の TIF1 α を標的とすることが明らかになった⁶⁾。蛍光抗体間接法では低力価の抗核抗体として検出される。抗 TIF1 抗体は、小児 DM の約 25%、成人 DM の約 15~25% に陽性となり、小児と成人の双方で DM における主要な自己抗体の一つである。成人例の最大の特徴は悪性腫瘍合併が高率にみられることである⁶⁾⁷⁾。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ない。Trallero-Araguas らによるメタ解析によれば、抗 TIF1 抗体による悪性腫瘍関連 DM 診断の感度は 78%、特異度は 89% であった⁷⁾。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 72%、60 歳以上では 85% に悪性腫瘍が合併しており、とくに 40 歳以上の例では皮膚筋炎の発症後 1~2 年以内は悪性腫瘍の合併に嚴重な注意が必要である。小児 DM では抗 TIF1 抗体陽性であっても悪性腫瘍は合併しない。一方、間質性肺炎は低率であり、とくに重症化することはきわめてまれである。抗 TIF1 抗体陽性例は、広範囲で激しい皮疹を呈することが多く、急性に経過するばあいは著明な浮腫性紅斑や水泡を示し、紅皮症を呈することもある。また、慢性に経過するばあいもあり、萎縮性の紫紅色斑やポイキロデルマを呈する。

抗 NXP-2 抗体

抗 NXP-2 抗体は、もともと小児 DM に関連する抗 MJ 抗体として Oddis らにより報告された⁸⁾。小児 DM の 27~32% に陽性となることが報告されており、抗 TIF1 抗体とならんで小児 DM でもっとも高率に陽性となる自己抗体である。また、小児 DM の特徴のひとつである皮下石灰沈着が高率にみられることが報告されている。本邦の小児における陽性率は不明であるが、成人 DM では 1.6%~5.3% に陽性であったと報告されている⁹⁾¹⁰⁾。海外の成人 DM に関する報告でも、ばらつきはあるものの小児 DM よりは低率である。成人 DM では、抗 TIF1 抗体よりは低率であるが、悪性腫瘍合併と相関がみられている。

おわりに

筋炎特異抗体は近年急速にその臨床的意義が明らかにされてきた。抗 ARS 抗体が保険承認されたのに続いて、抗 MDA5

抗体、抗 Mi-2 抗体、抗 TIF1 抗体は臨床試験が進行しており、近日中に保険承認されることが期待されている。一方で、抗体の出現機序や病的意義についてはまだ不明な点が多く、今後の研究の進展が不可欠である。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Sato S, Hirakata M, Kuwana M, et al. Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2005;52:1571-1576.
- 2) Sato S, Hoshino K, Satoh T, et al. RNA helicase encoded by melanoma differentiation-associated gene 5 is a major autoantigen in patients with clinically amyopathic dermatomyositis: Association with rapidly progressive interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2009;60:2193-2200.
- 3) 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.
- 4) Kaji K, Fujimoto M, Hasegawa M, et al. Identification of a novel autoantibody reactive with 155 and 140 kDa nuclear proteins in patients with dermatomyositis: an association with malignancy. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:25-28.
- 5) Targoff IN, Mamyrova G, Trieu EP, et al. A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2006;54:3682-3689.
- 6) Fujimoto M, Hamaguchi Y, Kaji K, et al. Myositis-specific anti-155/140 autoantibodies target transcriptional intermediary factor 1 family proteins. *Arthritis Rheum* 2012;64:513-522.
- 7) Trallero-Araguas E, Rodrigo-Pendas JA, Selva-O'Callaghan A, et al. Usefulness of anti-p155 autoantibody for diagnosing cancer-associated dermatomyositis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2012;64:523-532.
- 8) Oddis CV, Fertig N, Goel A, et al. Clinical and serological characterization of the anti-MJ antibody in childhood myositis [abstract]. *Arthritis Rheum* 1997;40:S139.
- 9) Ichimura Y, Matsushita T, Hamaguchi Y, et al. Anti-NXP2 autoantibodies in adult patients with idiopathic inflammatory myopathies: possible association with malignancy. *Ann Rheum Dis* 2012;71:710-713.
- 10) Ishikawa A, Muro Y, Sugiura K et al. Development of an ELISA for detection of autoantibodies to nuclear matrix protein 2. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(7):1181-1187.

Abstract**Recent findings in dermatomyositis-specific autoantibodies**Manabu Fujimoto, M.D.¹⁾¹⁾Department of Dermatology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba

Recently, new autoantibodies specific for dermatomyositis have been identified, including anti-melanoma differentiation antigen 5 antibody, anti-transcriptional intermediary factor 1 antibody, and anti-nuclear matrix protein 1 antibody, in addition to those described previously such as anti-aminoacyl tRNA synthetase antibodies and anti-Mi-2 antibody. These disease-specific autoantibodies cover approximately 80% of the patients, and thus are useful for the diagnosis. Moreover, these antibodies are closely associated with specific disease phenotypes, and enable us to predict complications and prognosis and to evaluate disease activity.

(Clin Neurol 2014;54:1110-1112)

Key words: dermatomyositis, myositis-specific autoantibody, malignancy, interstitial lung disease
