



2022年8月29日放送

「第85回日本皮膚科学会東京支部学術大会 ⑥シンポジウム3-2  
皮膚筋炎—自己抗体による分類と治療 update—」

横浜市立大学大学院 環境免疫病態皮膚科学  
教授 山口 由衣

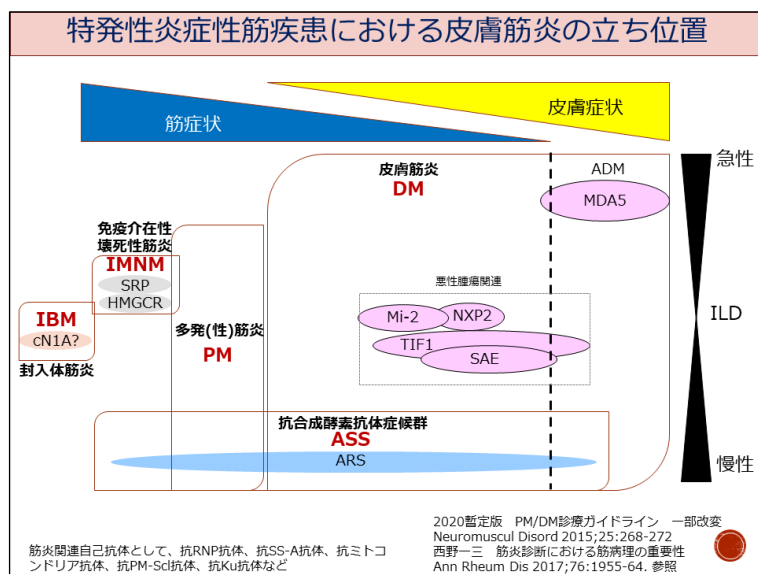
はじめに

本日は、筋炎の包括的分類と皮膚筋炎の診療に有用な自己抗体を概説し、実臨床で重要な問題となる悪性腫瘍合併皮膚筋炎について最近のトピックスをお話します。

筋炎の概念と分類 —特発性炎症性筋疾患としての皮膚筋炎—

従来、骨格筋を標的とした自己免疫機序による臓器傷害を引き起こす膠原病として多発性筋炎があり、同時に皮膚も標的となったものが皮膚筋炎とされてきました。近年は、筋病理所見や自己抗体を加味した筋炎を呈する疾患の分類が国際的に進み、2017年に広義の包括名称である特発性炎症性筋疾患 (IIM) の分類基準が提唱されています。

IIMには、PM、DMのほか、抗ARS抗体陽性の抗合成酵素抗体症候群 (ASS)、抗SRP抗体や抗HMGCR抗体が陽性となる免疫介在性壊死性筋炎、そのほか封入体筋炎が含まれます。それぞれ種々の程度に間質性肺炎の合併を伴い、また、PM/DMでは悪性腫瘍の合併も重要な予後規定因子となります。



## 皮膚筋炎の自己抗体

皮膚筋炎の自己抗体としては、5つの特異抗体が同定されており、さらに、抗合成酵素抗体症候群も臨床型としてDM様を呈するため抗ARS抗体も含まれています。抗NXP2抗体と抗SAE抗体の測定は現時点で保険未収載です。

また、筋炎関連自己抗体としては、抗SSA抗体や抗U1RNP抗体などがあり、これらが単独陽性となるDMも存在します。

皮膚筋炎の皮疹は非常に多彩ですが、その性状や病理所見も、自己抗体別に特徴があることが分かっています。その例として、抗MDA5抗体では血管障害性の変化が強く角化が軽いこと、抗TIF1 $\gamma$ 抗体では、皮疹は総じて広範囲で重症、角化性、丘疹性が強く、痲疲や紫斑を伴いやすいこと、また、抗ARS抗体では、顔面皮疹に乏しく、赤みの少ない軽度の角化性皮疹を呈すること、などがあげられます。メカニックスハンドや逆ゴットロン徴候は、間質性肺炎の合併を示唆します。抗SAE抗体では、皮疹は抗TIF1 $\gamma$ 抗体と同じく広範囲で重症で、治療にしばしば難渋します。皮膚症状に遅れて筋炎が出現し、重度の嚥下障害を伴う例も珍しくありません。抗NXP2抗体では、若年性皮膚筋炎（JDM）でも検出され、成人例では、悪性腫瘍合併率が比較的高く、間質性肺炎の合併は少ないという点で、抗TIF1 $\gamma$ 抗体と類似します。皮膚所見としては皮下石灰化を伴いやすく、また顕著な四肢末梢の浮腫を認めることがあることも特徴です。

DMの筋病理では、筋束辺縁部萎縮（perifascicular atrophy: PFA）が特徴的です。また、I型インターフェロン関連蛋白であるMxAが、DMの皮膚や筋線維に認められ、感度の高い最もすぐれたDM診断マーカーであると報告されています。一方、抗ARS抗体陽性例の筋病理では、壊死・再生繊維が筋束辺縁に観察されるperifascicular necrosis（PFN）特徴的で、皮膚や筋でMxA発現を認めないことから、一般的なDMとは病態の異なる可能性が示唆されます。

皮膚筋炎診療において、もっとも重要な予後規定因子は、間質性肺炎と悪性腫瘍です。ここからは特に悪性腫瘍関連筋炎についてお話しします。

皮膚筋炎の特異的自己抗体と臨床的特徴（成人）

自己抗体	対応抗原	皮膚炎の特徴	筋炎	間質性肺炎	悪性腫瘍
抗ARS抗体 (抗合成酵素抗体)	アミノアシル tRNA 合成酵素	赤みの乏しい角化性皮疹 メカニックスハンド 顔面皮疹少ない	- ~ + 筋病理はPFN (他はPFA)	+ 慢性	少ない
抗MDA5抗体	Melanoma differentiation- associated gene 5	ゴットロン丘疹/徴候、 ヘリオトロープ疹など典型的 血管障害性皮疹、耳介の対輪部 逆ゴットロン、潰瘍形成	- ~ ± ADM多い	+ 急速進行性 になりやすい	少ない
抗TIF1 $\gamma$ 抗体	Transcriptional intermediary factor 1- $\gamma$	広範囲で重症 角化・丘疹性の強い暗紫紅色斑	+ ~ ++ (稀にADM) 嚥下障害	- ~ ±	40歳以上で 高頻度
抗Mi-2抗体	NuRD helicase	比較的典型 シヨール徴候、V徴候	+	- ~ ±	軽度
抗SAE抗体	Small Ubiquitin-like modifier 1 activation enzyme	広範囲で重症 紅皮症 肩甲部を避ける背部皮疹 (Angel wings sign*)	+ ~ ++ 嚥下障害	- ~ + 比較的合併し やすいが軽症 が多い	比較的多い
抗NXP2抗体	Nuclear matrix protein 2	皮下石灰化 皮下浮腫 稀に皮膚症状を欠く皮膚筋炎** (筋病理は皮膚筋炎を示唆)	+	- ~ ±	比較的 多い?

\* Inoue S et al. s. Br J Dermatol. 2018;179:1414.

\*\*Inoue M et al. JAMA Neurol. 2020;77:872.



## 悪性腫瘍関連筋炎 (CAM)

悪性腫瘍関連筋炎 (CAM) は、多くの疫学的観察に基づき、炎症性筋疾患の発症前後 3 年以内に悪性腫瘍が発生したものと定義されています。これまで、一般集団で想定される悪性腫瘍発生率と比較した 5 つの炎症性筋疾患関連研究のメタ解析がありますが、どの結果においても、DM で最も悪性腫瘍のリスクが高いことが示されており、一例では、悪性腫瘍の標準化罹患比は、DM で 4.66、PM で 1.75 です。合併する悪性腫瘍の種類は様々で、コホートサイズや人種、自己抗体により異なりますが、日本人では、胃癌、肺癌、卵巣癌、乳癌、悪性リンパ腫などが多く報告されています。特定の癌腫に偏らないため、幅広い悪性腫瘍スクリーニングが必要です。

## IIM における悪性腫瘍合併のリスク因子

どのような症例において悪性腫瘍合併リスクが高いのか、を検討した報告は複数あり、近年 systematic review とメタ解析が報告されました。IIM における解析ですが、結果として、DM フェノタイプ、高齢、男性、嚥下障害の存在、皮膚潰瘍の存在、レイノーのない症例、間質性肺炎のない症例、CK 値が異常高値でないこと、抗 TIF1 $\gamma$  抗体陽性例などでリスクが高く、逆に ASS、MDA5、SRP 抗体陽性例はリスクの低下が示唆されています。これらの結果をもとに、現在、抗体の層別化などに基づく悪性腫瘍スクリーニングの国際的なガイドライン作成が検討されています。

## CAM の自己抗体

悪性腫瘍関連自己抗体として最も有名なものは抗 TIF1 $\gamma$  抗体です。抗 TIF1 $\gamma$  抗体は JDM の 25%、成人 DM の 20% 程度で陽性となり、同抗体陽性成人 DM の 50-75% で悪性腫瘍が合併し、逆に悪性腫瘍合併 DM の半分以上で同抗体陽性ともいわれています。そ

## 悪性腫瘍合併リスク因子 - SR & meta-analysis -

TABLE 1 Meta-analysis results, including calculated effect sizes, heterogeneity and publication bias for each factor Oldroyd AGS, et al. Rheumatology (Oxford). 2021;60:2615-2628.

Domain	Factor	RR/WMD (95% CI)	GRADE certainty rating <sup>a</sup>	Heterogeneity	Egger's test, P-value	
P-value Subtype <sup>b</sup>	DM	2.21 (1.78, 2.77)				
	PM	0.49 (0.37, 0.65)				
	CADM	0.44 (0.20, 0.97)				
	ASS	0.28 (0.00, 6554.79)				
Demographics	Age	11.19 (9.29, 13.08)				
	Male sex	1.53 (1.34, 1.75)				
Clinical features	Dysphagia	2.09 (1.21, 3.60)				
	Cutaneous ulceration	2.73 (1.33, 5.59)				
	Raynaud's phenomenon	0.51 (0.39, 0.95)				
	ILD	0.49 (0.32, 0.76)				
Blood parameters	CK	-1189.96 (-2132.74, -246.18)				
	LDH	-336.52 (-514.40, -158.64)				
Autoantibodies	ALT	36.29 (-313.18, 385.77)				
	ESR	4.4 (-6.2, 14.9)				
	Anti-TIF1 $\gamma$	4.68 (3.37, 6.48)				
	Anti-NXP2	1.16 (0.73, 1.87)				
	Anti-c SAE	1.59 (0.33, 7.74)				
	Anti-HMGCR	0.55 (0.19, 1.61)				
	Anti-MDA5	0.17 (0.02, 1.28)				
	Anti-MR2	1.05 (0.28, 3.92)				
	Anti-SRP	0.40 (0.14, 1.21)				
	Any ASS antibody	0.41 (0.26, 0.64)				
	Anti-Jo1	0.45 (0.25, 0.84)				
	Anti-PL7	0.68 (0.15, 3.07)				
	Anti-PL12	1.59 (0.89, 2.86)				
	Anti-EJ	0.17 (0.07, 0.44)				
Anti-OJ	1.56 (0.68, 3.52)		Low	0.870	0.0	-
Anti-KS	1.23 (0.05, 30.12)		Very low	0.717	0.0	-
MSA negative	0.89 (0.50, 1.59)		Low	0.073	50.4	-
ANA positivity	0.91 (0.58, 1.41)		Low	<0.0001	75.0	0.113

### IIM における悪性腫瘍リスク因子

- DM フェノタイプ
- 高齢 (合併例の平均 59 歳、非合併例の平均 49 歳)
- 男性
- 嚥下障害の存在
- 皮膚潰瘍の存在
- レイノーのない症例
- ILD のない症例
- CK 値が異常高値でない (合併例平均 2402、非合併例平均 3557)
- LDH が異常高値でない (合併例平均 766、非合併例平均 1078)
- TIF1 $\gamma$  抗体陽性 (ASS、MDA5、SRP はリスク低下)

## 悪性腫瘍関連自己抗体

もっとも高頻度に悪性腫瘍を合併する抗 TIF1 $\gamma$  抗体  
それ以外に、抗 NXP-2 抗体、抗 SAE 抗体で注意が必要

抗 NXP-2 抗体: 主に DM と JDM、IMNM の報告もあり  
男性成人例での悪性腫瘍リスク高いと報告 (24-38%)  
抗 SAE 抗体: 報告は少ないものの、悪性腫瘍との関連が示唆されている。  
中国のコホートでは、本抗体陽性例の約 30% で悪性腫瘍あり

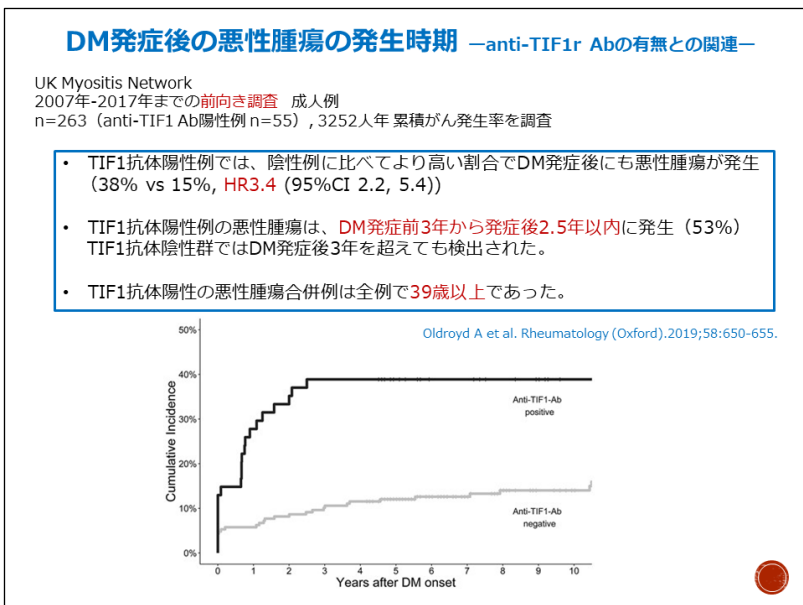
CAA	Percent frequency of the CAA in IIMs	Percent frequency of the PMS in the patients with CAAs	SIR of cancer in the patients with CAAs
Anti-TIF1 $\gamma$	13% ~ 31% in DM	38% ~ 80%	17.28 [95% CI 11.94-24.14] [our cohort] [3**]
Anti-NXP2	1.6% ~ 30% in DM	7% ~ 37.5%	3.68 [95% CI 1.2-8.6] [United States] [6*]; 8.14 [95% CI 1.63-23.86] [our cohort] [3**]
Anti-HMGCR	~5% in IIMs 44.9% in IMNM	17.3% ~ 36%	2.79 [95% CI 1.02-6.07] [France] [8]; 9.1 [95% CI 4.5-16.2] [Japan] [7]; 3.0 [95% CI 0.30-16.83] [our cohort] [3**]
Anti-SAE	1.3% ~ 10% in DM	14% ~ 57%	12.92 [95% CI 3.23-32.94] [our cohort] [3**]

CAA: Cancer-associated antibody  
PMS: paraneoplastic myositis syndrome

Ichimura Y et al. ARD 2012;71:710-713  
Curr Opin Rheumatol. 2019 Nov;31(6):643-649  
Arthritis Res. Ther. 2017, 19, 1-9.

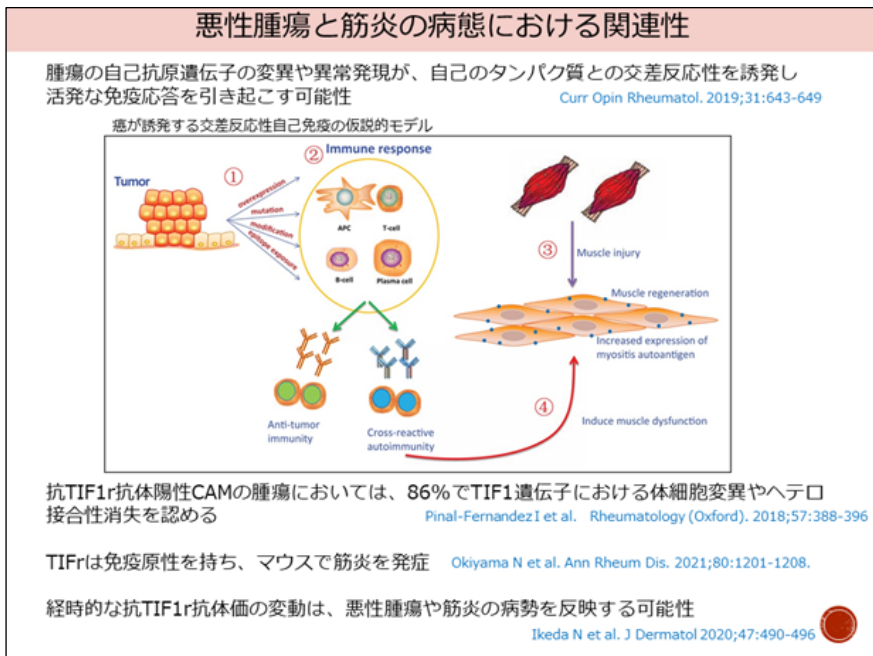
のほか、抗 NXP2 抗体や抗 SAE 抗体が悪性腫瘍を合併しやすい皮膚筋炎の自己抗体として重要です。

多くの悪性腫瘍は、DM 発症時に見つかることが多いですが、DM 発症後の悪性腫瘍発生率を前向きに調査した英国からの報告があります。TIF1 $\gamma$  抗体陽性例では、陰性例に比べてより高い割合で DM 発症後にも悪性腫瘍が発生しましたが、そのほとんどは、DM 発症後 2.5 年以内の発生でした。一方、TIF1 $\gamma$  抗体陰性群では頻度は少ないものの、DM 発症後 3 年を超えても検出されています。よって、特に 40 歳以上で高率に悪性腫瘍を合併する抗 TIF1 $\gamma$  抗体陽性例では、DM 発症時に悪性腫瘍が見つからなくても、発症後 2.5 年までは、注意して検索する必要があります。



### 抗 TIF1 $\gamma$ 抗体陽性 CAM のトピックス

筋炎、悪性腫瘍、自己抗体の関連を直接的に証明する病態に関しては、まだ未解明な点が多くありますが、近年の活発な病態研究により、腫瘍の自己抗原遺伝子の変異や異常発現が、自己のタンパク質との交差反応性を誘発し活発な免疫応答を引き起こす可能性が議論されています。例えば、抗 TIF1 $\gamma$  抗体陽性 CAM の腫瘍においては、86%で TIF1 遺伝子における体細胞変異やヘテロ接合性消失を認めましたが、同抗体陰性例の腫瘍にお



ける TIF1 遺伝子変異は 16.7%のみであったという報告があります。また、最近の本邦からの研究では、マウスに TIF1 抗原を免疫することで筋炎を誘発することが報告され、TIF1 と筋炎の直接的な関与を示した初の病態研究となりました。

このような免疫応答の結果産生された抗 TIF1 $\gamma$  抗体の抗体価に臨床的意義があるかどうかを検討した我々の解析では、悪性腫瘍の有無で抗 TIF1 $\gamma$  抗体価に差はなかったものの、悪性腫瘍を切除できた症例では抗体が陰転化する例が多い一方で、悪性腫瘍 Stage IV 例では抗体価が遷延しました。さらに、筋炎や悪性腫瘍の再発により、抗体価が上昇する例が複数ありました。また、抗 TIF1 $\gamma$  抗体陽性でも筋炎のない症例では有意差をもって悪性腫瘍合併が少ないことも報告しました。更なる大規模な研究が必要ですが、実臨床における抗 TIF1 $\gamma$  抗体価の有用性が示唆されます。

一方、抗 TIF1 $\gamma$  抗体陽性 DM でも悪性腫瘍合併のない例も経験します。さらに最近の興味深い報告では、抗 TIF1 $\gamma$  抗体陽性 DM 患者のうち、特に抗 CCAR1 抗体が併存する例では、悪性腫瘍発現リスクが有意に低下することが報告されました。

抗 TIF1 $\gamma$  抗体以外にも多彩な自己抗体を呈する症例では、腫瘍関連抗原に対する免疫応答により悪性腫瘍の出現が抑止される可能性が考察されており、今後の更なる研究が期待されます。

### **悪性腫瘍合併 DM の治療**

悪性腫瘍合併 DM の治療に関しては、合併する腫瘍の進展度や筋炎の重症度などを加味しながら症例ごとに行われているのが現状です。悪性腫瘍の切除により筋炎が改善する症例も稀に経験する一方で、嚥下障害などのために悪性腫瘍の治療ができず、筋炎治療を先行させるべき症例もあります。2020 年の PM/DM ガイドラインでは、様々な症例を検討したうえで、筋炎の治療を待てる場合はその前に悪性腫瘍の治療を検討すべき症例が多い、とコメントされています。一般的にはステロイド内服療法が基本であり、時にステロイドパルス療法を使用しますが、他の筋炎治療と異なり、免疫抑制剤の使用が躊躇される場面も多くあります。嚥下障害例も多いため、その治療にも有効性の高い、大量ガンマグロブリン療法を積極的に併用することで、コントロールを目指します。

本日は、皮膚筋炎の自己抗体による層別化や、特に悪性腫瘍合併筋炎の近年のトピックスをお話しました。