JHospitalist Network

clinical Question　2018年11月5日

# 炎症性筋疾患を疑った際に精査すべき自己抗体と，その意義

天理よろづ相談所病院
総合診療教育部

作成者　　中山 洋一
監修　　佐田 竜一

分野　　：膠原病
テーマ　：診断検査

# 症例 54歳 女性

## 現病歴

- 入院1ヶ月前から, 両側の眼瞼・頬部, 頸部, 前胸部, 手掌に赤みを伴う皮疹が出現してきた.
- 2週前から, 口内炎が出現してきた.
- 1週前から, 両膝関節痛・両大腿筋痛が出現してきたため, 当科を受診し, 入院となった.

## 血液検査

CK 402 U/L, アルドラーゼ 23.7 U/L, LDH 834 U/L,
AST 1,122 U/L, ALT 507 U/L, フェリチン 1,586 ng/mL

## 入院後

皮膚筋炎に特徴的なHeliotrope疹・Gottron徴候を認め, MRI・筋電図でも筋炎に矛盾しない所見を得たことから**皮膚筋炎**を疑った.

指導医

筋炎関連の自己抗体を調べといてね！

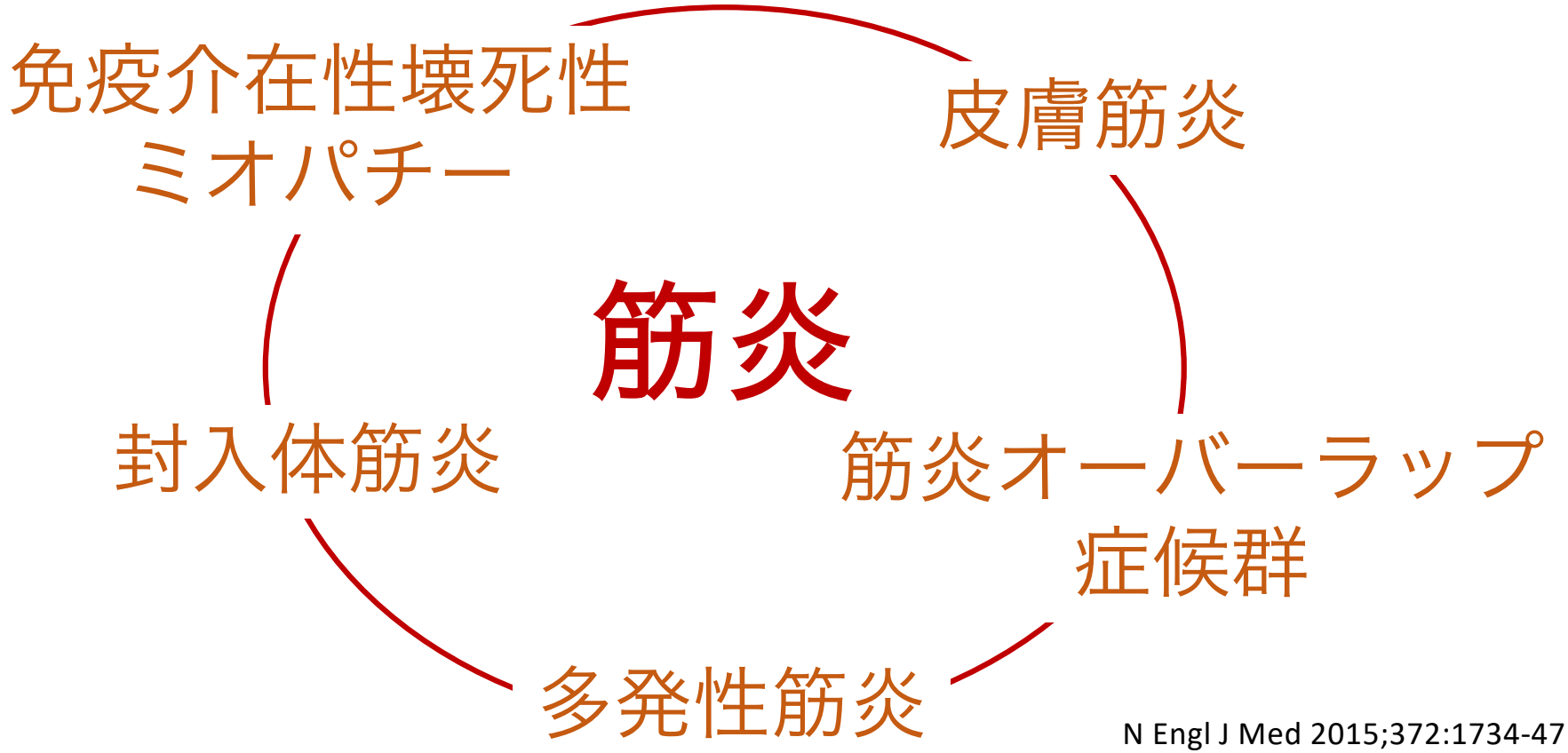
そもそも, 筋炎の自己抗体って
どんなのがあったっけ？

***Clinical Question***

炎症性筋疾患における自己抗体の
臨床的意義･位置付けは？

# そもそも筋炎とは？

- 筋炎は, 外傷性, 感染性, 自己免疫性に分けられるが, ここでは, 自己免疫性筋炎を「筋炎」とする
- 免疫学的機序により筋線維が障害される疾患の総称であり, 様々な病態機序を持つ疾患の集まりである.




N Engl J Med 2015;372:1734-47.

# 筋炎の分類

- 筋炎の分類は臨床所見･病理･自己抗体など様々な見解からなされ, 1つの基準で分類することは困難

例えば…

臨床所見から分類すると…
多発性筋炎/皮膚筋炎 (PM/DM)はBohan&Peterの分類基準に基づいて臨床的に分類される.

病理から分類すると…
免疫介在性壊死性ミオパチーは病理所見から分類された.

N Engl J Med. 1975;292(7):344-7.

自己抗体から分類すると…
Antisynthetase syndrome (ASS; 抗ARS抗体症候群)は自己抗体から分類された.

Autoimmun Rev 2014 ;13:367-371.

# 自己抗体の分類

- 筋炎に関わる自己抗体は多くの報告があるが, 主なものは以下のように分類出来ると考えられる.

灰色: 2018年12月20日現在保険収載されている自己抗体

## 抗ARS抗体

抗Jo-1抗体　抗PL-7抗体　抗PL-12抗体　抗OJ抗体

抗EJ抗体　抗KS抗体　抗Zo抗体　抗Ha抗体

## 皮膚筋炎特異自己抗体

抗MDA5抗体　抗Mi-2抗体　抗TIF1-γ抗体

## 壊死性ミオパチー関連自己抗体

抗SRP抗体　抗HMGCR抗体

## 筋炎関連自己抗体

### 筋炎Overlap症候群関連自己抗体

抗U1-RNP抗体　抗Ku抗体

抗PM/Scl抗体

### 筋炎非特異的自己抗体

抗SS-A/SS-B抗体

抗ミトコンドリア抗体

# 抗ARS抗体

抗ARS抗体

- 筋炎患者で高頻度 (PM/DMでは, 25-40%) に検出される自己抗体である.

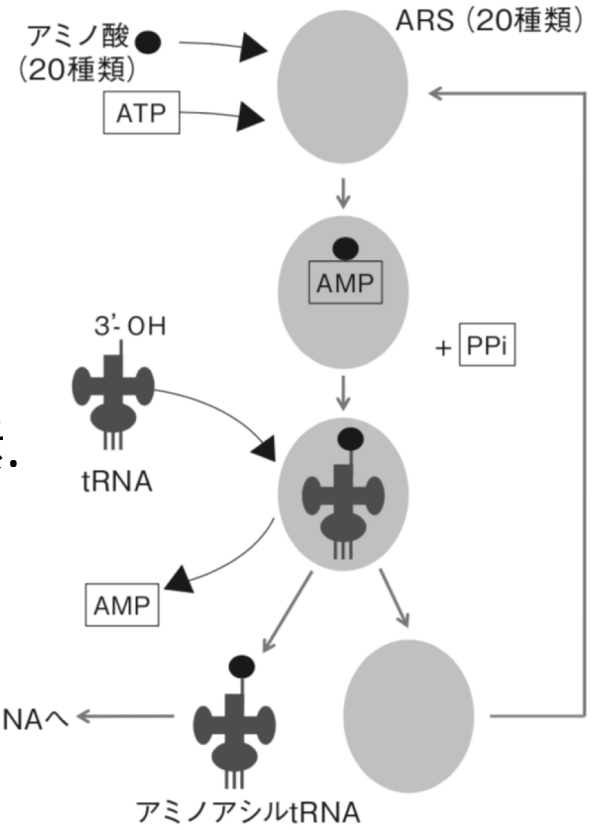
Curr Opin Rheumatol. 2007;19(6):523-9.

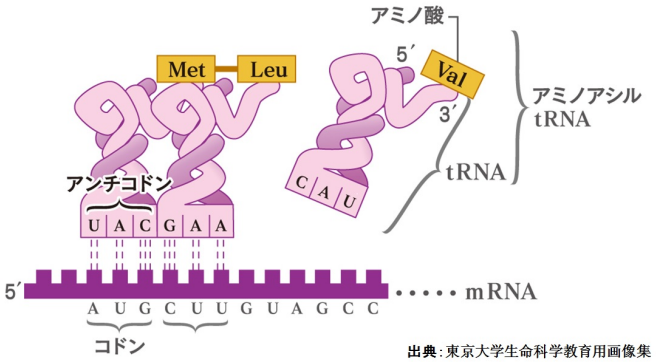
- アミノアシルtRNA合成酵素※を抗原とする抗細胞質抗体で, Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, KS, Zo, Haの8種類が同定されている.

## ※ アミノアシルtRNA合成酵素とは？

- 特定のアミノ酸と対応するtRNAを結合させる反応を触媒する酵素で蛋白生合成に関わる酵素.
- すべての種類のアミノ酸に対応する20種類のARSが細胞質内に存在する.

アミノアシルtRNA合成酵素




出典:東京大学生命科学教育用画像集

モダンメディア 60 巻 6 号 2014; 200-205.

# 抗ARS抗体検査

抗ARS抗体

- 今まで, 抗ARS抗体の検査はRNA免疫沈降法という手技が必要で, 一部の研究施設等でしか測定できなかった.
- 抗ARS抗体の内, 5種類 (Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, KS)を検出できるELISAが開発され, 2014年1月より一般施設でも測定可能となった (MESACUP ™ anti-ARS テスト※).
  ただしこの検査では, 個別の抗ARS抗体は同定できない.

| 抗ARS抗体 | 対応抗原 | 各国からの報告における筋炎での頻度 | 本邦・多施設における筋炎での頻度 | MESACUP™ |
|---|---|---|---|---|
| 抗Jo-1抗体 | Histidyl-tRNA synthetase | 20% | 13.6% | ○ |
| 抗PL-7抗体 | Threonyl-tRNA synthetase | 3-4% | 13.2% | ○ |
| 抗PL-12抗体 | Alanyl-tRNA synthetase | 3-4% | 2% | ○ |
| 抗EJ抗体 | Glycyl-tRNA synthetase | 3-4% | 6% | ○ |
| 抗KS抗体 | Asparagyl-tRNA synthetase | < 2% | 0% | ○ |
| 抗OJ抗体 | Isoleucyl-tRNA synthetase | < 2% | 0.8% | × |

※ 抗Zo抗体, 抗Ha抗体などは, 一例報告のみ

Curr Opin Rheumatol. 2007 Nov;19(6):523-9.
PLoS One. 2014 Jan 14;9(1):e85062.

# Anti-Synthetase Syndrome

抗ARS抗体

| | 身体所見 | 頻度 |
|---|---|---|
| 1. | 筋炎 | 78-91% |
| 2. | 間質性肺疾患 | 50-80% |
| 3. | 多関節炎 | 50-90% |
| 4. | Raynaud現象 | 60% |
| 5. | 発熱 | 20% |
| 6. | 機械工の手 | 17-71% |

- 抗ARS抗体陽性の患者では
  右の所見を認め, 均質な疾患群
  Antisynthetase syndrome
  (ASS; 抗ARS抗体症候群)
  を構成すると考えられている.

Curr Rheumatol Res. 2011 ; 13(3): 175-181.
Rheum Dis Clin North Am. 1992 ; 18(2): 455-482.

# 抗ARS抗体陽性例の肺病変

抗ARS抗体

- 抗ARS抗体は, 特発性間質性肺炎 (IIPs)でも10.7%で陽性になる. PLoS One. 2014 ; 9(1)e85062.

- 間質性肺疾患の進行は慢性例が多いが, 稀に急速進行性のこともある.

- 胸部画像は, 横隔膜が挙上し, 肺容積が減少する“Shrinking Lung”が特徴.

- 間質性肺病変は筋炎に先行することもあり,
筋炎先行例(33%), 間質性肺炎先行例(29%), 同時診断例(38%)となっている.

Cur Opin Rheumatol 2000;12: 501-508.

# 抗ARS抗体陽性例の治療

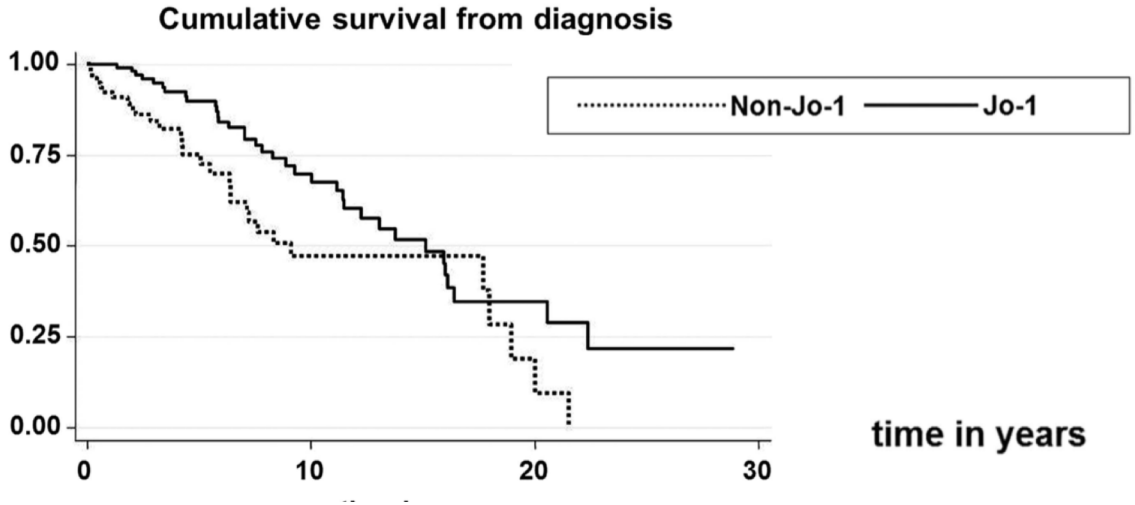
抗ARS抗体

- 抗ARS抗体陽性例では, 筋炎症状が軽微で, ステロイド反応性が良い.
- 一方で, 抗ARS抗体陽性例の再燃率が同抗体陰性例に比べ高頻度である(60% vs 20%)ことやステロイド療法で部分的な改善は認めるものの, 完全回復が得られないことがある.

Medicine(Baltimore) 1991;70:360-374.　Am J Med 1993;94:379-387.

- 予後は良いと考えられているが, 抗ARS抗体の中でも抗Jo-1抗体陰性例では陽性例よりも, 予後が悪いと言う報告もあり, 慎重な経過観察を要する.

Ann Rheum Dis. 2014 ;73(1): 227-232.



# 抗MDA5 (CADM-140)抗体

皮膚筋炎特異自己抗体

- 2005年に佐藤らが臨床的に筋症状の乏しい皮膚筋炎 (Clinically amyoathic dermatomyositis)の症例に対する自己抗体として抗CADM−140抗体を報告し，急速進行性間質性肺炎合併との関連が示された.

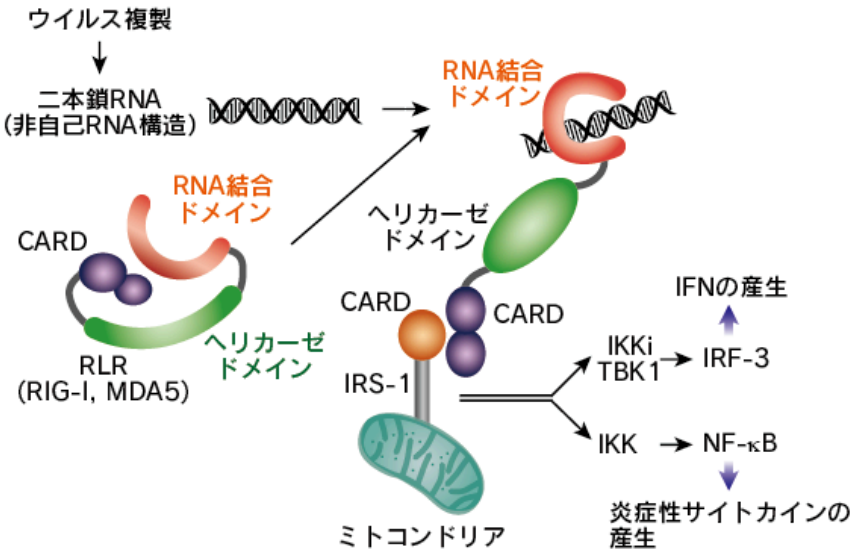
Arthritis Rheum 2005;52: 1571-1576.

- Melanoma differentiaition-associated gene 5 (MDA5)※を自己抗原とする抗細胞質抗体である.

Rheumatology(Oxford) 2010;49: 433-440.

※ MDA5とは？

- retinoic acid inducible gene I (RIG-I)ファミリーに属するタンパク質で, ウイルス感染時にⅠ型インターフェロンを誘導することで、自然免疫におけるウイルス感染防御を担っているタンパク分子である.
- 特にピコルナウイルス属 (例: コクサッキーウイルス)などのRNAウイルスに対する防御を担っている.




http://ivd.mbl.co.jp/search/detail/7873.html

# 抗MDA5抗体陽性例の特徴

皮膚筋炎特異自己抗体

| 臨床所見 | MDA5-Ab (+) [N=10] | MDA5-Ab (−) [N=67] |
|---|---|---|
| CADM | 50% | 11.9% |
| 間質性肺炎 | 67% | 18% |
| 関節痛/炎 | 70% | 24% |
| 皮膚潰瘍 | 80% | 18% |
| 逆Gottron | 60% | 1.6% |
| 口腔内潰瘍 | 50% | 7.3% |
| 発熱* | 74% | − |

逆Gottron徴候

穿屈性潰瘍

- 血液検査
  - CK低値
  - Ferritin高値
  - 肝胆道系酵素高値
  - リンパ球減少
  - 血球減少（Hb, WBC, Plt）のいずれか

マクロファージ
活性化症候群様の病態

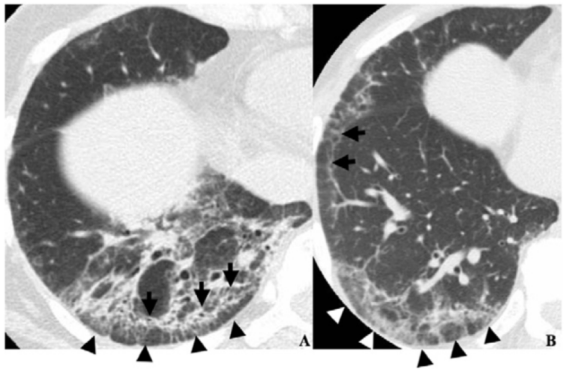
Rheumatology(Oxford) 2010; 49: 433-440.

J Am Acad Dermatol 2011;65:25-34.
Arch Dermatol. 2011;147(4):391-398.

# 急速進行性間質性肺炎

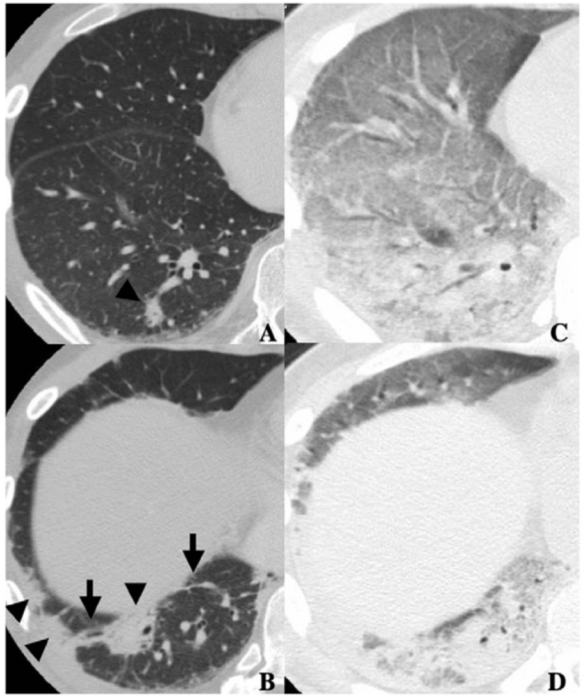
- 初診時の画像的特徴
  - 下肺野の浸潤影もしくはすりガラス影
  - ランダムなすりガラス影

※ 逆に小葉内網状影は少ない

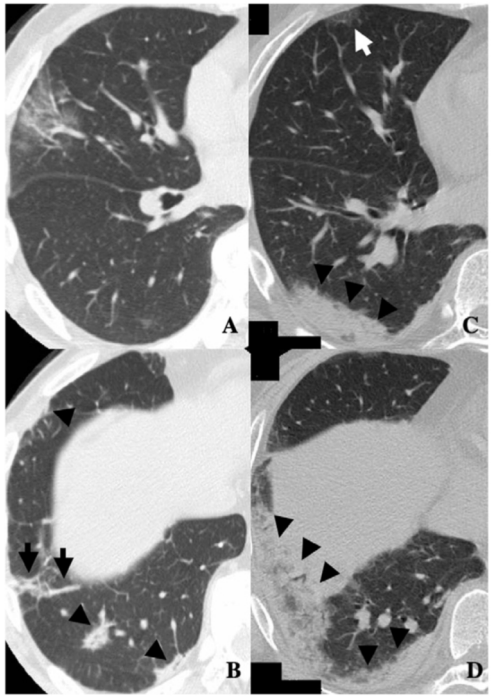



MDA5陰性患者 (PL-7陽性)

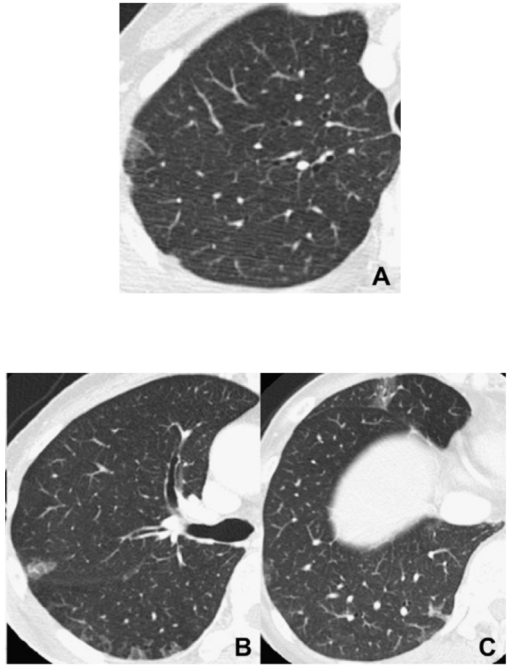
MDA5陽性患者




診断時　　6週後…増悪




下肺野の浸潤影
すりガラス影



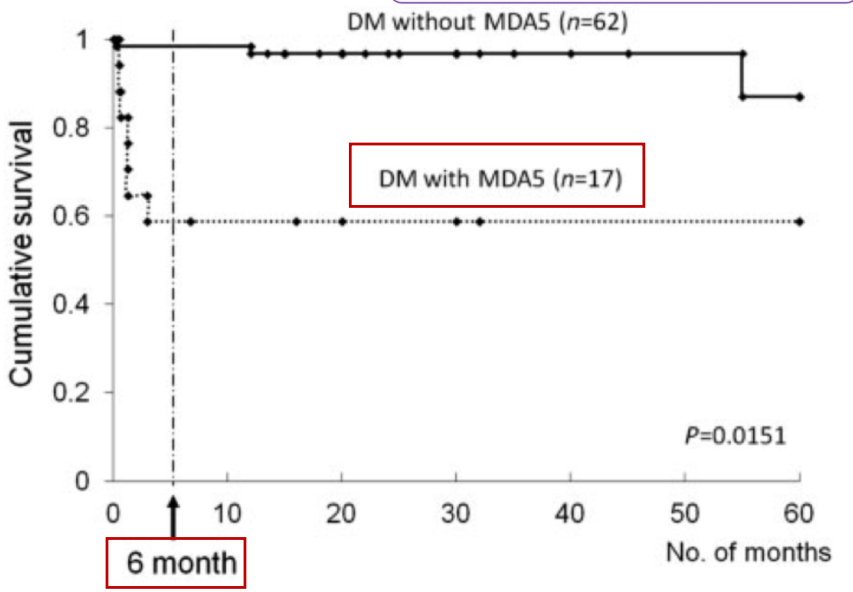

ランダムなすりガラス影

Respir Med. 2011;105:1380-1387.

# 抗MDA5抗体陽性例の予後

皮膚筋炎特異自己抗体

- MDA5抗体陽性DMの生存率は MDA5抗体陰性DMと比較して, 有意に低く, 従来治療法の 6ヶ月生存率は, 30-60%
- 6ヶ月以上の生存例は長期生存が見込めることも特徴である.




Rheumatology (Oxford). 2012; 51(7):1278-84.

治療指標・予後因子

- 治療前血清Ferritin高値 (>1600 ng/mL)は予後不良因子.

Rheumatology 2012;51:1563-1570.

※ 一方で, 疾患早期にはFerritinは上昇を続けるため, 治療早期の指標にはならない.

- 診断時の抗MDA5抗体の力価は予後と相関しないが, 治療経過中の力価の低下が予後と相関するかは不明.

Clin Rheumatol 2013;32:395-398. Rheumatology 2017;56:1492-1497.

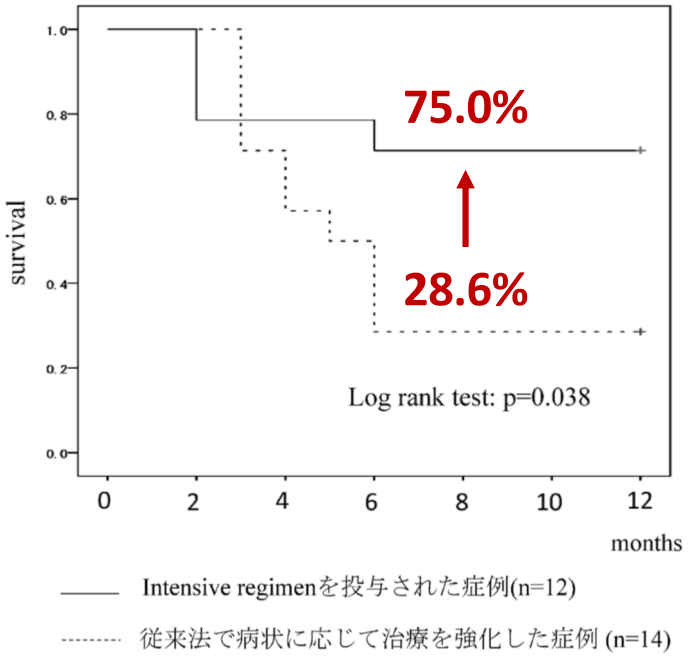
- 一方で, 抗MDA5抗体価は再燃の指標になりうる.

# 抗MDA5抗体陽性例の治療

皮膚筋炎特異自己抗体

- 治療反応性を評価しながら免疫抑制薬を順次追加するのではなく, 発症早期からの強力な多剤併用免疫抑制療法が生存率を向上させる.
  不応の場合は, 血漿交換療法などの有効性も報告されている.

- 多剤併用免疫抑制療法の例
  1. ステロイド大量療法
     (初期量: 1mg/kg/day)
  2. シクロスポリン
     (開始量: 3-5 mg/kg/day
     内服2時間値(C2): 700-1000 ng/mL)
  3. シクロホスファミド間歇静注療法
     (1〜6 回まで原則2週毎
     初期量: 500 mg/m$^2$で漸増する
     (Nadir確認しつつ). 7回目以降は
     4〜8週毎 合計10〜15回続ける




Jpn. J. Clin. Immunol. 2013; 36 (2):71-76.

# 抗Mi-2抗体の特徴

皮膚筋炎特異自己抗体

- ヒストン脱アセチル化酵素 Mi-2βを抗原とする.
- 通常, 高力価の抗核抗体 (Speckled pattern)を呈する.
- 本邦では比較的稀と考えられ, DMの2-6%に検出される.

Arch Dermatol. 2011;147(4):391-398.
J Dermatol Sci, 2016;84(3):272-281.

- Heliotrope疹, Gottron徴候の他にShawl徴候, V-neck徴候を高頻度に認め, 典型的なDMの像を呈す.

| | Mi-2 (+) [N=14] | TIF1-γ (+) [N=34] | TIF1-γ (-)/Mi-2 (-) [N=124] |
|---|---|---|---|
| 典型的DM | 100% | 88.2% | 48.4% |
| 血清CK (IU/L) | 5,690 | 861 | 750 |
| 間質性肺疾患 | 0% | 14.7% | 76.6% |
| 悪性腫瘍合併 | 21.4% | 67.6% | 7.4% |

Shawl徴候

J Dermatol Sci, 2016;84(3):272-281.

- ステロイド反応性は良好で, 予後良好な疾患群であるが, 減量過程での再燃はしばしば経験される.

Arch Dermatol. 2011;147(4): 391-398.

# 抗TIF1-γ抗体(p155/p140)の特徴

皮膚筋炎特異自己抗体

- 155kDのtranscriptional intermediary factor 1-γ (TIF1-γ)と140kDのTIF1αを抗原とする抗体である.
- 通常, 低力価 (40-160倍程度)の抗核抗体 (Speckled pattern) を呈する.
- 本邦では, DM患者の7-14%程度に見られる.

Arch Dermatol. 2011;147(4):391-398.
J Dermatol Sci, 2016;84(3):272-281.

Transcriptional Intermediary Factor-1γ

- TIF1-γ (別名: Tripartite motif-containing 33[TRIM33])は転写調節因子と考えられている.

- 悪性腫瘍との関与については, CMLにおいてはがん抑制遺伝子, B細胞白血病では, がん遺伝子と考えられている.

The Journal of Clinical Investigation. 121 (6): 2361–70.
eLife. 2015; 4: e06377.

# 抗TIF1-γ抗体陽性例の特徴

皮膚筋炎特異自己抗体

- 筋症状
  CKはそこまで上がらず, 症状は比較的軽微である.
  嚥下障害が特徴的である.

PLoS One. 2016;11(5):e0154746.

- 皮膚症状
  躯幹に及ぶ広範な紅斑 (紅皮症様)が特徴的. 皮膚症状は激しい傾向.
- 間質性肺炎は稀である.
- 悪性腫瘍を高率に合併する.
  (成人例の65%, 40歳以上の75%以上)

Arthritis Rheum. 2012 Feb;64(2):513-22.
Rheumatology. 2017;46:25-28.

Arch Dermatol. 2011;147(4):391-398.

抗TIF1-γ抗体陽性例では,
嚥下障害・激しい皮膚症状・悪性腫瘍の合併が特徴的

# 皮膚筋炎と悪性腫瘍

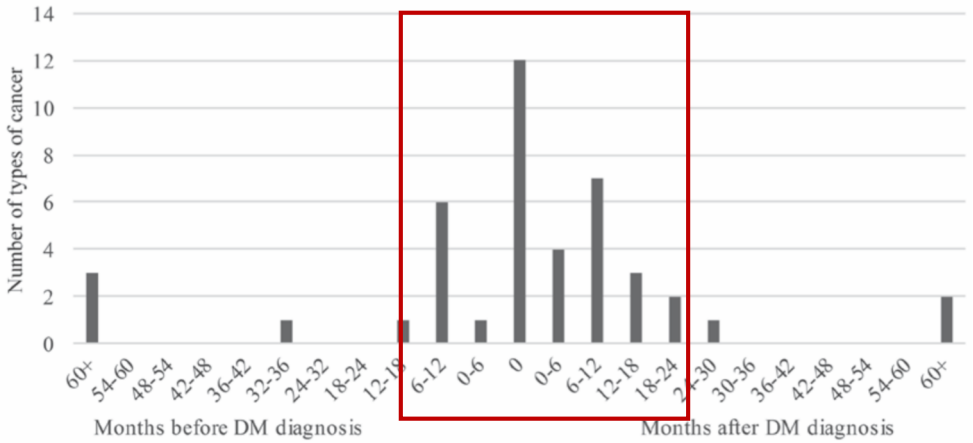
皮膚筋炎特異自己抗体

- 若年成人では, 悪性腫瘍の合併率は低いものの, 20歳代でも悪性腫瘍合併の報告はあり, 注意を要する.

J Dermatol, 2016;26(6): 623-624.

- 日本人の悪性腫瘍の部位は,
  1. 肺癌 (29.2%)
  2. 胃癌 (22.9%)
  3. 大腸・卵巣・乳癌 (いずれも, 8.3%)

と報告されている (N=48).




Arthritis & Rheumatism. 2012;64(2):513–522.

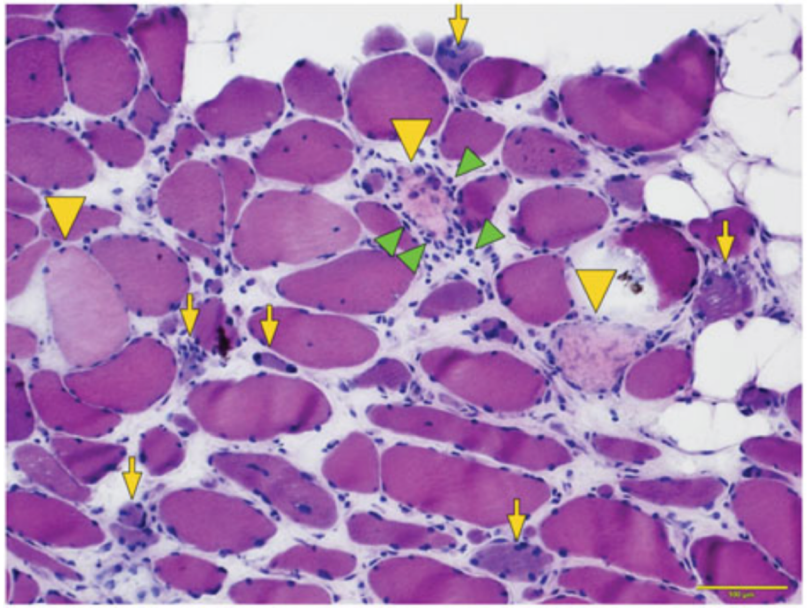
- どこまでの悪性腫瘍検索をすべきか結論は出ていないものの, DM全般に合併する悪性腫瘍はDMの発症1年前～2年後以内で発見されることが多い.

Oncology Letters, 2018;16:5960-5968.

# 免疫介在性壊死性ミオパチー

壊死性ミオパチー関連自己抗体

- 筋炎は, BohanとPeterの分類基準で大きくPMとDMに分けられるが, 筋病理を重視したEuropean Neuromuscular Centre分類で, 筋病理で壊死所見を認めるものを免疫介在性壊死性ミオパチーとすることが提唱された.
- 筋病理の特徴
  多数の壊死線維と再生線維が確認されるが, 炎症細胞浸潤を認めない または 認めても少ない.
- 臨床的特徴
  1. 四肢近位部優位の左右対称性の筋力低下と筋萎縮
  2. 血清CK高値(4000～13000 IU/L)



Mod Rheum Case R, 2017;1(2):122–126.

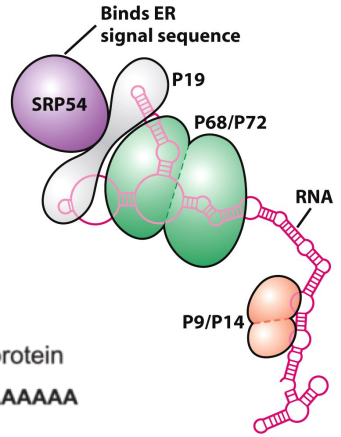
- IMNMの40%に抗SRP抗体が, 25%に抗HMGCR抗体が認められ, 疾患特異的自己抗体と考えられている.

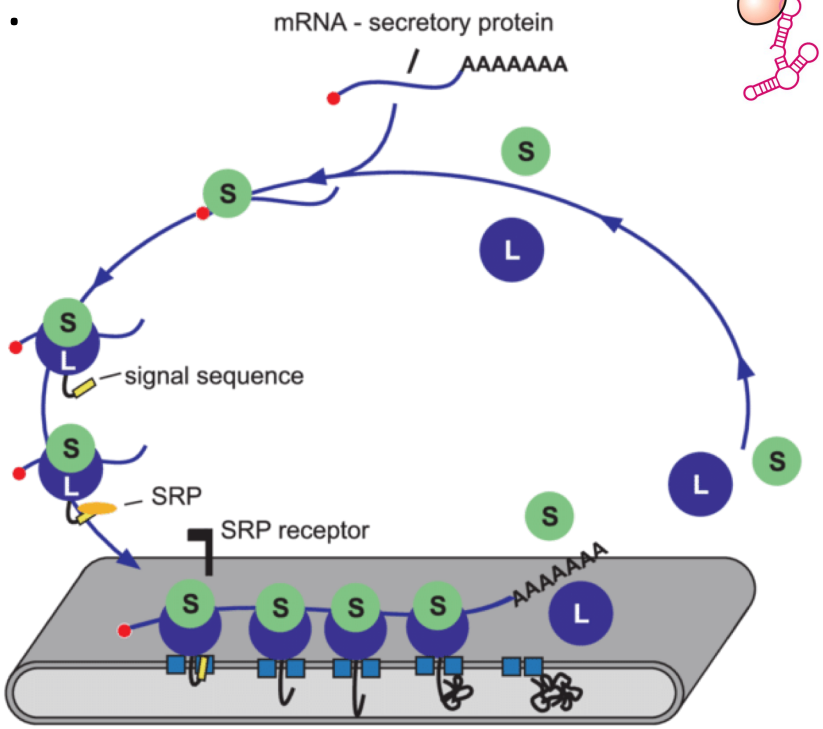
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016;87:1038-1044.

# 抗SRP抗体

壊死性ミオパチー関連自己抗体

- Signal Recognition Particle (SRP)※は7S 領域に存在するRNAと9, 14, 19, 54, 68, 72 kDaの6種類の蛋白から構成される細胞質RNA結合蛋白である.
- IMNMの40%程度で陽性となると報告され, 筋炎全体では 5%程度で陽性となる.




※ Signal Recognition Particleとは？

- SRPが, リボソームから出てくる翻訳途中のタンパク質の配列(signal sequence)を認識して結合し, リボソームを表面に連れていき、翻訳しながら小胞体内にタンパク質が輸送される.

# 抗SRP抗体陽性例の特徴

壊死性ミオパチー関連自己抗体

- 他の自己抗体陽性例と比較して,
  重篤な四肢筋力低下, 頸部筋力低下, 筋萎縮, 嚥下困難
  の頻度が高い.

  Journal of Neuroimmunology 2014;274:202–208

- BohanとPeterの分類基準では, 典型的PMに分類される.

  Arthritis and Rheumatism. 1992; 35(4).

- 筋外症状
  間質性肺炎は20-30%程度に発症する.
  また, 50%程度の症例で何らかの心電図異常は指摘されることから, 心病変の検索は必要である.

  Ann Rheum Dis 2006;65:1635–1638.

- 治療
  ステロイド抵抗性で再燃が多く, 免疫抑制薬の併用が必要なことが多い.

急激な発症と, 顕著な筋力低下が特徴的

# 抗HMGCR抗体

壊死性ミオパチー関連自己抗体

- スタチン誘発性壊死性自己免疫性筋症で最初に見出された抗体である.
- スタチンによる筋症状　・・・スタチン内服患者
  - スタチンの毒性による筋症　の10,000人に1人
    スタチンの中断により, 筋症状が改善する.
    水溶性スタチンより, 脂溶性スタチンの方が出やすい.
  - スタチン誘発性壊死性自己免疫性筋症
    スタチンを中断しても改善せず, 何らかの免疫抑制療法を要す. スタチンの種類は関係ない. ・・・同100,000人に2-3人

N Engl J Med 2016;374:664-9.

- その後の報告で, 抗HMGCR抗体陽性例の中で, スタチン内服例は非内服例よりも少なく, 本抗体はむしろIMNMに関連する抗体と考えられている.
- 特発性の炎症性筋疾患 (ただし, IMNMを多く含む群)の約12%, IMNMの約30%で陽性である

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016;87:1038–1044.

# 抗HMGCR抗体陽性例の特徴

壊死性ミオパチー関連自己抗体

- 筋力低下の程度は抗SRP抗体陽性例と比較して, 軽度であることが多い.
- IMNMの患者において, SRP陽性患者と比較して, 悪性腫瘍が抗HMGCR抗体陽性例あるいは筋炎特異抗体陰性例では増加する.

BRAIN 2016: 139; 2131–2135.

- 治療
  1. スタチンを使用している場合は, 早急に中止
  2. 抗HMGCR抗体陽性の内, スタチンを使用している症例はステロイド反応性も良い
  3. 抗SRP抗体ほどは免疫抑制薬の併用は要さないことが多い

**Table 3** Comparison of treatment

| Regimens, number (%) | Anti-SRP (n=51) | Anti-HMGCR (n=39) | p Value |
|---|---|---|---|
| Corticosteroids | 50 (98) | 38 (97) | 0.85 |
| Corticosteroids alone | 4 (8) | 12 (31) | 0.0048 |
| Azathioprine | 8 (16) | 3 (8) | 0.25 |
| Methotrexate | 4 (8) | 5 (13) | 0.44 |
| Tacrolimus | 23 (45) | 5 (13) | 0.001 |
| Cyclosporine | 7 (14) | 3 (8) | 0.37 |
| Cyclophosphamide | 2 (4) | 1 (3) | 0.72 |
| Intravenous immunoglobulin | 28 (55) | 19 (49) | 0.56 |
| Intravenous methyl-prednisolone pulse therapy | 22 (43) | 14 (36) | 0.49 |
| Plasma exchange | 2 (4) | 0 (0) | 0.21 |

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016;87:1038–1044.

# 筋炎Overlap症候群関連自己抗体

その他の筋炎関連自己抗体

- 抗U1-RNP抗体・抗Ku抗体・抗PM/Scl抗体は重複症候群 (筋炎＋SLE, 強皮症など)で検出される.
- 抗U1-RNP抗体
  MCTDの疾患標識抗体であるが, 他の自己抗体と同時に検出されることもある.
- 抗Ku抗体
  特徴に人種差がある.
  ・日本人では, PM+SScのOverlap症候群で検出される.
  ・欧米では, SLEで検出されることが一般的である.
- 抗PM/Scl抗体
  白人のOverlap症候群で検出されることがある.

# 抗SS-A(Ro)抗体・抗SS-B(La)抗体

その他の筋炎関連自己抗体

- 稀ではあるものの, 3-5%程度の原発性シェーグレン症候群 (pSS)の患者で筋炎を合併したとする報告があり, 筋炎関連抗体と考えられる.

Clin Exp Rheumatol. 2015;33(4):457-64.

- 特徴
  - 高齢発症
  - 緩徐な筋力低下
  - 軽度の筋原性酵素の上昇
  - 良好なステロイド治療反応性
- 日本からの報告では, PSL少量から中等量で良好に反応するとされている.

Mod Rheumatol. 2003;13(1):57-61.

多発性筋炎患者を見た時は, シェーグレン症候群とのOverlapも鑑別に挙げる必要がある

# 抗ミトコンドリア抗体

その他の筋炎関連自己抗体

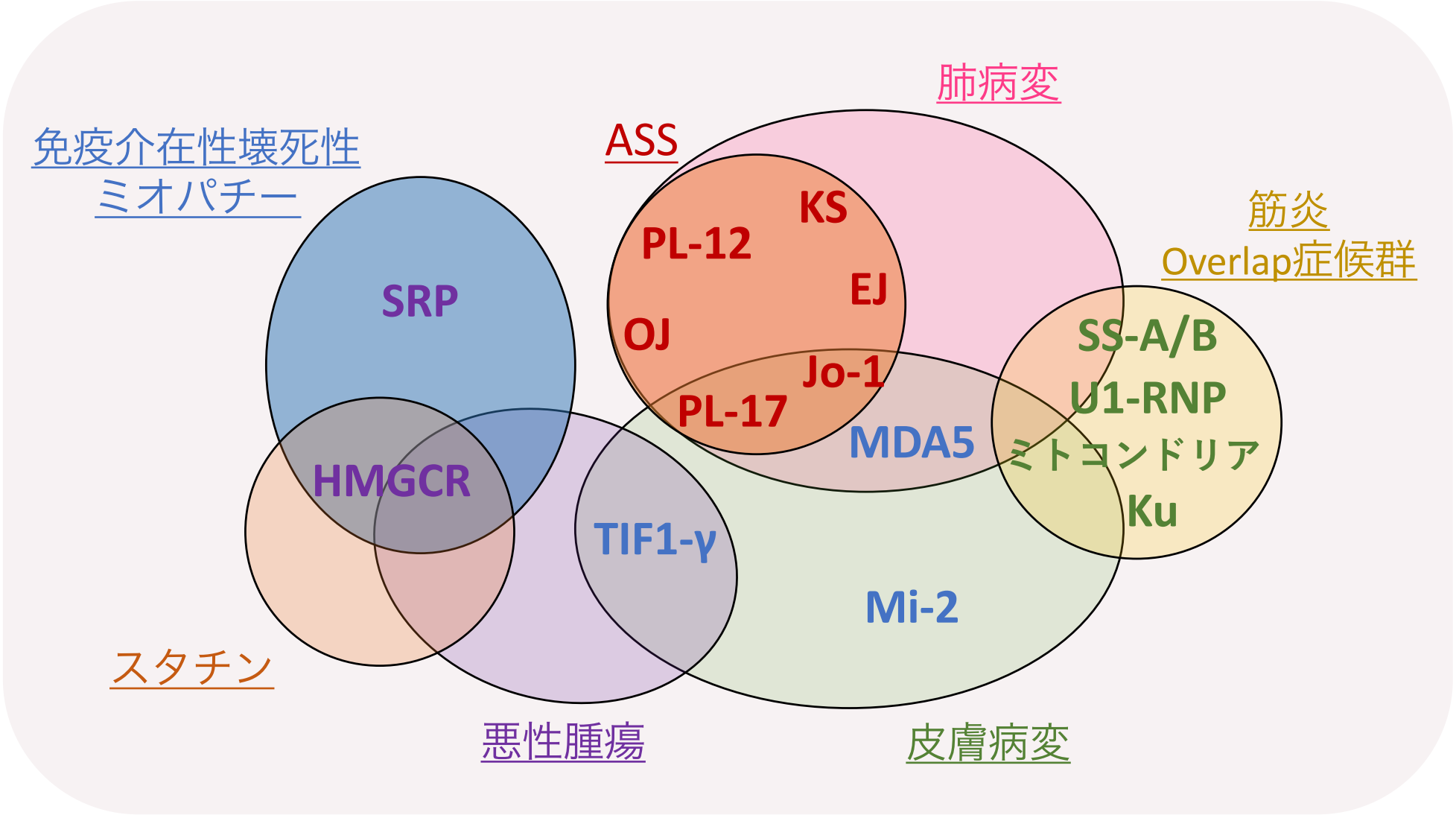
- 原発性胆汁性肝硬変 (PBC)に特徴的な
  自己抗体でPBCの約95%に出現するとされている.

- 以前よりミトコンドリア抗体陽性筋炎の報告があり,
  筋炎関連抗体と考えられている.

臨床神経 2013;53:1114-1116.

- 臨床的特徴
  - 慢性経過の発症で, 緩徐進行性
  - 近位筋優位の筋力低下
  - 骨格筋萎縮がめだつ例が多い
    (とくに傍脊柱筋障害を伴うと脊椎前彎姿勢を示す)
  - 不整脈, 左室機能障害, 呼吸筋障害例もある

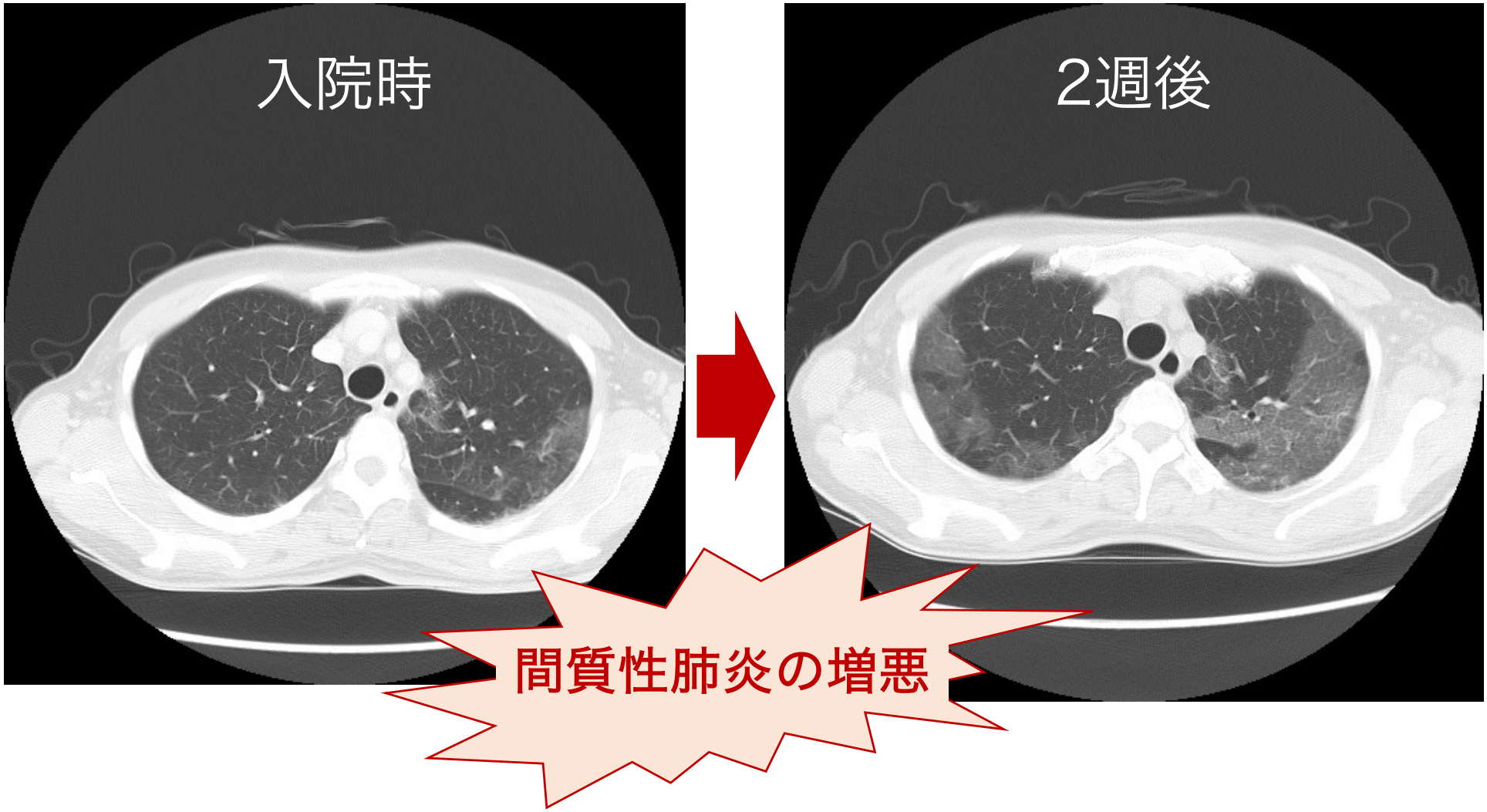
# まとめ～各自己抗体の位置づけ～




J Intern Med 2016; 280: 8–23.

# 本症例の経過①

- 入院2週間後に抗MDA5抗体が陽性と報告された.
- 入院時陰影は軽微だったが, 胸部CT検査を施行したところ…



# 本症例の経過②

- 当初, 大量ステロイド単剤による治療を行っていたものの, 抗MDA5抗体陽性＋進行性の間質性肺炎となっていたことから,
  ステロイドパルス＋タクロリムス＋IVCY
  を導入した.

- 肺病変は上記の多剤併用免疫抑制療法でも増悪傾向であったものの, 血漿交換療法などを併用し, なんとか病勢は抑えられた.

- 発症1年6ヶ月現在, 外来通院中である.

# Take Home Message

## 1.筋炎で検出される自己抗体は？

- 自己抗体の種類は病態別に大きく4つに分けられる
- 病態に応じて, 対応する自己抗体を測定する
  (自己抗体の絨毯爆撃的オーダーはしない)

## 2.それぞれの自己抗体の臨床的意義は？

- 抗ARS抗体の種類によっても病型･予後は異なる
- 皮膚筋炎特異抗体は合併症･治療･予後を推測する上で重要である
- 他の膠原病とのOverlapを自己抗体から推測できる
- 病理で壊死性筋症が疑われる場合は, 抗SRP抗体･抗HMGCR抗体の測定を考慮する