

# マルホ皮膚科セミナー

2023年8月21日放送

「第73回 日本皮膚科学会 中部支部学術大会 ④

ミニシンポジウム2-1 筋炎特異的自己抗体の最近の知見」

大阪大学大学院 皮膚科  
特任講師 植田 郁子

## 特発性炎症性筋疾患の国際分類基準

我々皮膚科医がよくみる皮膚筋炎は特発性炎症性筋疾患に含まれています。2017年 EULAR/ACR から報告された特発性炎症性筋疾患の国際分類基準では、大きく筋生検ありの群と、筋生検なしの群に別れています。筋症状について筋力低下の有無、嚥下困難の有無、筋酵素の上昇の有無、筋生検による特徴的な所見の有無という項目から構成されており、それぞれの項目にスコアがつけられています。皮膚症状としては筋炎特異的な皮疹である、ヘリオトロープ疹、ゴットロン丘疹、ゴットロン徴候があげられていますが、皮膚症状はスコアが高く、これらの症状の有無を見極める皮膚科医は重要な役割を担うこととなります。また自己抗体は抗 Jo-1 抗体のみですが、高スコアがつけられています。

さらにこの特発性炎症性筋疾患は 18 歳以上の場合、まず皮疹の有無で分類され、皮疹がある場合には近位筋の筋力低下の有無により皮膚筋炎または無筋症性皮膚筋炎、皮疹のない場合には指屈筋の筋力低下と治療反応性不良、筋病理で縁取り空胞の有無で、封入体筋炎もしくは免疫介在性壊死性筋症を含む多発性筋炎と分類されます。

## 本邦での診断基準

本邦では 2019 年に成人小児共通の診断基準が策定されています。(1) 皮膚症状、(2) 上肢又は下肢の近位筋の筋力低下、(3) 筋肉の自発痛又は把握痛、(4) 血清中筋原性酵素の上昇、(5) 筋電図変化、(6) 骨破壊を伴わない関節炎又は関節痛、(7) 全身性炎症所見、(8) 筋炎特異的自己抗体陽性、(9) 筋生検で筋炎の病理所見という 9 つの項目からなります。特徴として、国際分類基準には含まれていない筋電図の所見が含まれており、若年例で施行が難しい症例では MRI での代用が認められています。また自己抗体として

抗 Jo-1 抗体以外に抗 ARS 抗体、抗 MDA5 抗体、抗 Mi-2 抗体、抗 TIF1 $\gamma$  抗体、抗 NXP-2 抗体、抗 SAE 抗体、抗 SRP 抗体、抗 HMGCR 抗体が含まれており、多発性筋炎皮膚筋炎の診断基準を満たすような、抗合成酵素抗体症候群や免疫介在性壊死性筋症の患者などもここに含まれることとなります。また皮膚症状のみの場合には皮膚病理所見が皮膚筋炎に合致するか、もしくは筋炎特異的の自己抗体の検出により無筋症性皮膚筋炎と診断可能となっています。

### 抗体別の臨床的特徴

次に自己抗体別に臨床的特徴についてご紹介します。

TIF1 $\gamma$  は皮膚筋炎の中でも重度の皮膚症状を示します。多くの症例で頭部や顔面、手、そして体幹四肢に水疱や潰瘍形成、掻痒、浮腫、リポジストロフィーといった症状がみられ、ほぼ全身に皮疹が分布します。嚥下障害の頻度が高く時に重度であることがあります。また悪性腫瘍を最も合併しやすい自己抗体であることが、よく知られています。

TIF1 $\gamma$  抗体陽性患者において、悪性腫瘍を合併するかの予測因子について検討したところ、悪性腫瘍合併症例は男性が多く、高齢であること、そして抗 TIF1 $\gamma$  抗体の抗体価が高いことがあげられました。また、筋力低下、嚥下障害、間質性肺疾患が多い傾向にありました。CDASI スコアでは皮膚症状の活動性が高い症例で悪性腫瘍合併が多いという結果でした。

続いて MDA5 では、間質性肺疾患と強く相関がみられており、とくにアジアでは急速進行性間質性肺疾患との関連が良く知られています。特徴的な皮膚症状は掌の丘疹、皮膚潰瘍、ゴットロン徴候とゴットロン丘疹、メカニックスハンド、爪周囲の血管異常などがあります。筋炎は軽症かもしくは無筋症性で、関節炎をしばしば伴います。皮膚潰瘍は関節背面のゴットロン丘疹の出現部位に

抗TIF1 $\gamma$ 抗体陽性皮膚筋炎における悪性腫瘍合併予測因子

	Total (n = 25)	Non-cancer DM (n = 10)	Cancer DM (n = 15)	p value
<b>Epidemiologic and demographic characteristics</b>				
Male / Female	10 / 15	1 / 10	9 / 5	0.012 *
Age, years, mean $\pm$ SEM	58.9 $\pm$ 3.5	49.3 $\pm$ 5.5	65.3 $\pm$ 3.8	0.020 *
<b>Autoantibody characteristics</b>				
Anti-TIF1 $\gamma$ antibody level, index, mean $\pm$ SEM	89.1 $\pm$ 6.5	70.6 $\pm$ 7.5	104.4 $\pm$ 8.0	0.007 **
<b>Clinical features</b>				
Fever (%)	16%	20%	13%	0.659
Muscle weakness (%)	72%	60%	80%	0.275
Dysphagia (%)	48%	40%	53%	0.513
Arthritis (%)	60%	60%	60%	0.690
Interstitial lung disease (%)	24%	10%	33%	0.181
Malignancy (%)	60%	0%	100%	1
CDASIスコアで皮膚症状の活動性が高い症例で悪性腫瘍合併が多い。				

Ly NTM. J Dermatol Sci 2021;104(3):177-84.

本邦における抗体別の臨床的特徴

	MDA5 (n = 55)	ARS (n = 54)	TIF1 $\gamma$ (n = 34)	Mi-2 (n = 14)
<b>Clinical features</b>				
Interstitial lung disease	50/55 (91%)	48/54 (89%)	5/34 (15%)	0/14 (0%)
Acute/subacute Interstitial lung disease	47/55 (85%)	12/54 (22%)	2/34 (6%)	0/14 (0%)
Malignancy	3/55 (6%)	8/54 (15%)	23/34 (68%)	3/14 (21%)
<b>Skin eruption</b>				
Heliotrope sign	27/55 (49%)	10/50 (20%)	25/33 (76%)	8/14 (57%)
Gottson's sign	48/55 (87%)	24/51 (47%)	32/33 (97%)	13/14 (93%)
Erythema on extremities	33/47 (70%)	18/49 (37%)	27/33 (82%)	12/13 (92%)

Ueda-Hayakawa I, et al. J Dermatol Sci 2021; 103: 53-56.

多く、その他に頭部の脱毛、耳輪対耳輪の紫紅色斑がみられることがしばしばあります。MDA5は抗体価が治療とともに低下し、再燃時には上昇することが報告されており、病勢と関連すると言われてています。

抗 Mi-2 抗体陽性皮膚筋炎は典型的な皮膚症状と筋炎を示し、顔面のヘリオトロープや体幹のショール徴候、V 徴候、そして手のゴットロン徴候などがみられます。

NXP-2 では著明な筋症状を示し、皮膚症状は軽度であるといわれており、皮膚症状を伴わない皮膚筋炎すなわち DM sine dermatitis の症例が多いといわれています。石灰化と浮腫が特徴的で、悪性腫瘍の合併の頻度は高いという報告がありますが議論の余地があります。

SAE 抗体陽性例では皮膚症状が筋症状にしばしば先行し、皮膚症状は重度であるといわれています。嚥下障害を伴い、とくにアジア人で軽度の間質性肺疾患がみられるといわれています。悪性腫瘍との関連もいわれておりますが、抗 TIF1γ 抗体陽性例ほど高頻度ではありません。皮膚症状は広範で重度の皮膚症状を示し、時に紅皮症様で、体幹にみられる紅斑が肩甲骨下縁をさける特徴的な像は angel wing 徴候と報告されています。悪性腫瘍の頻度も半数程度からもっと低く 15%前後とばらつきがあり、間質性肺疾患はアジアでは 6、7 割の患者にみられるといわれています。

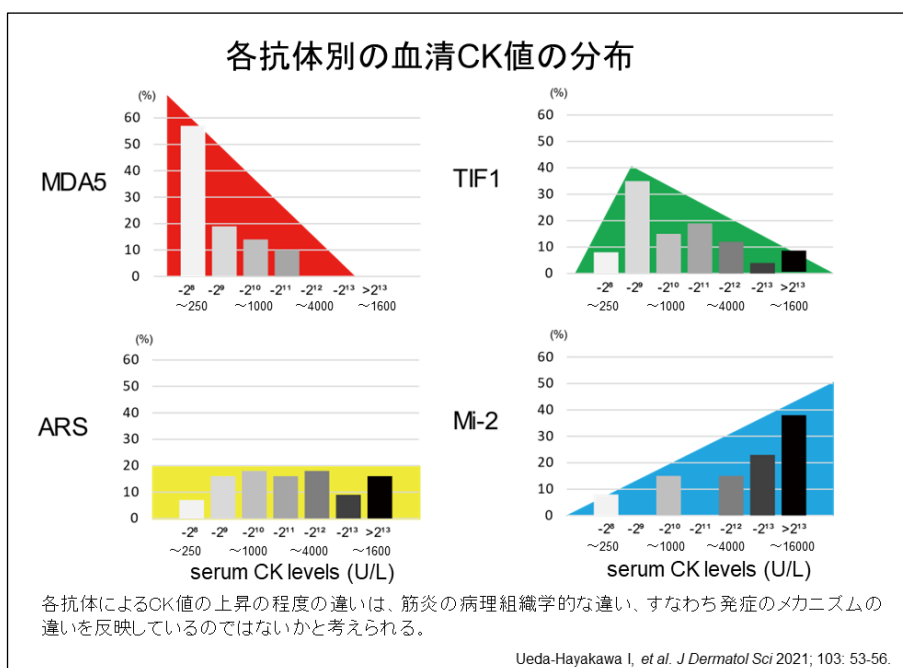
抗 ARS 抗体としては現在 8 種類が確認されていますが、本邦で汎用されている抗 ARS 抗体の測定では、このうち Jo-1、PL-7、PL-12、EJ、KS の 5 つをまとめて測定しています。筋症状は必ずしも合併せず、間質性肺疾患が慢性進行性の経過を示し最も特徴的な症状です。抗 PL-7、PL-12 陽性例で間質性肺疾患が多く、Jo-1 よりも予後不良であるといわれています。

本邦で測定できる 4 種類の自己抗体別に臨床的な特徴を比較したところ、年齢は Mi-2 抗体陽性例で低く、逆に TIF1γ で高い傾向がありました。女性の頻度は TIF1γ で 56%と低く、その他では 60~80%が女性でした。発熱は MDA5 で多く、筋力低下は MDA5 で少ないこと、そして関節炎関節痛は MDA5 と ARS で多く 60%程度みられました。間質性肺疾患は MDA5、ARS でいずれも 9 割程度ですが、とくに MDA5 では急速進行性が高頻度でした。悪性腫瘍は TIF1γ で多く、6 割以上でした。ARS ではヘリオトロープ疹、ゴットロン徴候、四肢の紅斑は半数以下でした。

	MDA5 (n = 55)	ARS (n = 54)	TIF1γ (n = 34)	Mi-2 (n = 14)
Age at onset (mean ± SD, years)	51.1 ± 14.3	53.6 ± 16.8	61.2 ± 15.8	46.4 ± 18.0
Female	73%	80%	56%	64%
<b>Clinical features</b>				
Fever	34/55 (62%)	19/47 (40%)	11/33 (33%)	5/13 (39%)
Muscle weakness	20/55 (36%)	42/51 (82%)	27/33 (82%)	13/13 (100%)
Muscle pain	17/45 (38%)	24/43 (56%)	13/33 (39%)	8/13 (62%)
Arthritis	36/55 (66%)	29/48 (60%)	6/33 (18%)	3/14 (21%)

Ueda-Hayakawa I, et al. J Dermatol Sci 2021; 103: 53-56.

各抗体別の血清 CK の値の分布を調べてみると、MDA5 では 250 以下の低値が多く、TIF1γ では上昇していますが 1000 以下であるのに対し、Mi-2 では 10000 を超えるような値の患者が多いという違いがみられました。同じ筋炎といっても筋病理組織学的な違いすなわち、発症のメカニズムの違いを反映しているのではないかと考えています。



### 封入体筋炎

封入体筋炎は皮膚症状がなく、指屈筋の筋力低下、治療反応性不良、筋病理で縁取り空胞がみられる疾患群です。封入体筋炎は一部の症例に cN1A に対する自己抗体が検出されます。筋外症状はまれで 50% 以上で嚥下障害が起こります。時に非対称性に生じ、近位筋だけではなく、遠位筋の筋力低下が特徴的で、しばしば大腿四頭筋、長指屈筋が障害されると言われています。

### 免疫介在性壊死性筋症

免疫介在性壊死性筋症は抗 HMGCR 抗体、抗 SRP 抗体そして自己抗体陰性の 3 グループに分けられます。HMGCR 陽性ミオパチーではスタチンの使用との関連が言われていますが、使用歴のない症例もあるようです。近位筋の筋力低下、筋酵素上昇が顕著で、筋組織での壊死や筋再生がみられるといわれています。SRP 抗体陽性例では心病変、嚥下障害が重症であることがあり注意が必要です。

### おわりに

このように、様々な自己抗体の測定ができるようになり、それぞれの自己抗体による臨床像が徐々に明らかとなっています。これらの検査が迅速に行われ、特異抗体に応じて予後予測をすることにより、これまでより早期から治療介入することができるようになっていきます。今後の筋炎の診療の際には是非お役立ていただきたいと思っております。

「マルホ皮膚科セミナー」

[https://www.radionikkei.jp/maruhu\\_hifuka/](https://www.radionikkei.jp/maruhu_hifuka/)