

マルホ皮膚科セミナー

2023年2月6日放送

「第121回日本皮膚科学会総会 ⑰

教育講演34-5 皮膚筋炎の病勢を占う」

東京医科歯科大学大学院 皮膚科
教授 沖山 奈緒子

はじめに

皮膚筋炎は炎症性筋疾患に含まれる疾患であり、かつ膠原病＝全身性自己免疫疾患です。診断は、近位筋優位に筋力低下を来す筋炎を軸に、特異的な皮疹であるヘリオトロープ疹やゴットロン徴候・丘疹があれば皮膚筋炎とされます。間質性肺疾患を合併し、これがもっとも生命予後を左右することもあります。また、膠原病では珍しく、悪性腫瘍を合併する症例も多く認めます。一方で、筋炎を伴わず、皮疹のみで診断される無筋症性皮膚筋炎の症例も存在します。

治療は、ステロイドパルス療法を含む高用量ステロイドや、各種免疫抑制剤、大量免疫グロブリン静注療法などが行われています。さまざまな事前評価より治療方針を決定するとともに、治療反応性をモニターして、治療に当たります。

皮膚筋炎の疾患病勢評価ツール

(1) International myositis assessment & clinical studies group (IMACS)

コアセット

皮膚筋炎は膠原病＝全身性自己免疫疾患であるため、‘全般的に’評価されます。IMACS コアセットは、(1)visual analog scale (VAS) を用いた医師による全般的評価、(2)VAS を用いた患者による全般的評価、(3)徒手筋力テスト (MMT)、(4)HAQ-DI による日常生活動作 (ADL) 評価、(5)血清筋原性酵素、(6)筋外病変 (全身症状および皮膚、消化管、呼吸器、心病変) に関する全般的評価で構成されています。このセットにおいて、治療強

化を要する再燃を、①医師による VAS が 2 cm以上の増悪、かつ MMT で 20%以上の増悪、②筋外病変に関する VAS が 2 cm以上の増悪、③コアセット 6 項目中 3 項目以上で 30%以上の増悪と定義されており、これを参考に治療方針を立てます。

(2) 筋症状の評価

日常診療において治療反応性や再燃兆候の察知のためには、採血検査にて血清クレアチニンキナーゼ (CK)、アルドラーゼといった筋逸脱酵素や、肝逸脱酵素でもある LDH、AST、ALT をフォローアップしています。ただし、最も重要なアウトカムは筋力であり、MMT で評価します。他には、VAS で把握したり、針筋電図検査で線維自発電位 (fibrillation potential) や陽性鋭波 (positive sharp wave) が活動性筋炎を示唆する所見であり、また特に小児でも有用な所見としては MRI 脂肪抑制 T2 強調画像による骨格筋高信号は活動性筋炎と捉えることが出来ます。

(3) 皮膚症状の評価

もっとも広く使われるようになってきたツールとしては、modified cutaneous dermatomyositis disease area and severity index (CDASI)があります。これは乾癬の皮膚症状の評価ツールである psoriasis area and severity index (PASI)を基盤にして開発されており、部位×皮疹重症度の総和です。ただし、Activity (活動性) を評価するスコアと、Damage (損傷) を評価するスコアに分かれています。免疫抑制剤による治療に反応するのは、主に Activity スコアです。

(4) 間質性肺疾患の評価

採血検査によるフォローアップでは、血清 KL-6 や SP-D が頻用されています。その前に、レントゲンや高解像度 CT スキャンによる画像検査で広がり进行评估し、また呼吸機能検査や動脈血ガス検査にて肺機能低下を感知することも重要です。

特に抗 MDA5 抗体陽性症例では、間質性肺疾患が急速進行性となり、時に致死的にもなることより、バイオマーカーが多く検討されてきました。一般的に炎症を反映する CRP は大きくは上昇しないことから、よく臨床現場で使われているのが血清フェリチン値で

International myositis assessment & clinical studies group (IMACS) コアセット

- 1) VASを用いた医師による全般的評価
- 2) VASを用いた患者による全般的評価
- 3) MMT
- 4) HAQ-DIによるADL評価
- 5) 血清筋原性酵素
- 6) 筋外病変 (全身症状及び皮膚、消化管、呼吸器、心病変) に関する全般的評価

* 治療強化を要する再燃を下記のいずれかと定義

- ① 医師によるVASが2cm以上の増悪、かつMMTで20%以上の増悪
- ② 筋外病変に関するVASが2cm以上の増悪
- ③ コアセット6項目中3項目以上で30%以上の増悪

modified cutaneous dermatomyositis disease area and severity index (CDASI)									
Activity (活動性)					Damage (損傷)				
解剖学的部位	紅斑	鱗屑	びらん・潰瘍	多型皮膚病変 (色素脱失または毛細血管拡張)	石灰化	解剖学的部位	Gottron's (手)	潰瘍	手指診察し、Damage (損傷) があればスコアを付ける
顔面	0 無し 1 ピンク、淡い紅斑 2 紅色 3 暗紅色	0 無し 1 鱗屑 2 痂皮、苔癬化	0 無し 1 あり	0 無し 1 あり	0 無し 1 あり	顔面	0 無し 1 ピンク-紅色網-線状の毛細血管拡張 2 可視的な毛細血管拡張		0 無し 1 色素脱失 2 高濃化
頸部						頸部			
胸部						胸部			
その他顔部						その他顔部			
Vネック (前胸部)						Vネック (前胸部)			
上腕部と前						上腕部と前			
その他背腕と背腕部						その他背腕と背腕部			
腕部						腕部			
大腿						大腿			
その他下腿と足						その他下腿と足			
上肢						上肢			
機械工の手						機械工の手			
手背 (関節部以外)						手背 (関節部以外)			
Gottron's (手以外)						Gottron's (手以外)			

Total activity score (総活動性スコア)

左側 (紅斑、鱗屑、びらん・潰瘍、Gottron's、両腕、腕毛) のスコアを合計する

Total damage score (総損傷スコア)

右側 (多型皮膚病変、石灰化、Gottron's) のスコアを合計する

す。ただ、治療反応性を反映するという明確なエビデンスはありません。むしろ抗 MDA5 抗体陽性症例の死亡例では生存例と比較してフェリチン値が高いことが知られており、ある解析ではフェリチン値 2800 pmol/L 以上であることが生存率への関連因子であると報告されていますし、一般的には 500 pmol/L 以上であれば停滞なく集学的治療を施行すべきと言われていています。つまり、予後予測因子となります。ただし、抗 MDA5 抗体陽性間質性肺疾患が再燃するときには、血清フェリチン値も再度上がることが複数の症例報告で示されており、フォローアップする価値があるものと思われれます。他には、抗 MDA5 抗体陽性間質性肺疾患で治療に反応した症例では、治療前後で下がるバイオマーカーとして血清インターロイキン (IL) -18 が挙げられており、また発症初期から血清レベルが上がるサイトカインとして、I 型インターフェロン (IFN) が知られています。ちなみに我々も、皮疹部でも I 型 IFN 反応性蛋白 MxA の表皮角化細胞での発現は、他の筋炎特異的自己抗体陽性例と比べて、抗 MDA5 抗体陽性例で高いことを見出しています。他には、血清 IL-8 値の上昇も抗 MDA5 抗体陽性間質性肺疾患を特徴づけることが分かっています。これらのバイオマーカーは主に予後予測因子の側面が強く、病勢モニタリングに有用であるというエビデンスは実は限られます。

(5) 筋炎特異的自己抗体価

皮膚筋炎を含む炎症性筋疾患では、抗 MDA5 抗体のような筋炎特異的自己抗体が複数同定されており、好発年齢、筋炎の有無や重症度、間質性肺炎や悪性腫瘍の合併率、皮膚症状の特徴などで、この筋炎特異的自己抗体ごとにサブグループ分類されるということは、コンセンサスが得られてきていま

	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 成人	小児 成人 (若年・老年)	小児 成人	小児 成人	小児 成人	小児 (10代) 成人
筋炎	あり	あり (体幹)	あり (体幹)	あり (体幹)	なし～弱	なし～あり
皮膚炎	あり	重度	なし～重度 (石灰化)	重度 広範囲	あり 血管傷害性	なし～あり 機械工の手
間質性肺炎	あり	なし	あり～なし	あり～なし	急速進行性	慢性 (必須)
悪性腫瘍	なし	あり (老年)	ハイリスク	なし	なし	

す。つまり筋炎特異的自己抗体は有用な診断ツールであることは確立しています。ただ、抗体価は病勢を把握するためのバイオマーカーとなり得るかについては、さまざまな解析が報告されているのが現状です。

抗 MDA5 抗体価は、バイオマーカーになり得ると一般に言われています。複数の報告で抗 MDA5 抗体価高値例は予後不良のマーカーであることが示唆されました。また治療反応性の良かった症例では、治療前後で有意に抗体価が下がる一方、治療反応性が悪かった症例では下がらない症例も見られると報告されています。ただ、治療反応性が悪くても、必ずしも抗体価も下がらないというわけではないことには留意が必要です。

抗 TIF1 γ 抗体は、若年発症皮膚筋炎や、成人であれば悪性腫瘍合併皮膚筋炎のマーカーであることが知られています。抗体価は、皮膚筋炎の病勢を反映するとする報告と、合併する悪性腫瘍の病勢を反映するとする報告が混在しています。担癌 30 症例、非担癌 60

症例を解析した中国の報告では、癌の有無と抗体価は関連しないこと、筋炎の病勢（血清 CK 値、MMT、VAS）と抗 TIF1 γ 抗体価と有意な関連があることが示されています。非担癌症例では特に、病理学的筋炎重症度と抗 TIF1 γ 抗体価に有意な相関があります。一方、担癌患者においては、抗 TIF1 γ 抗体価が高い症例は生存率が低い、つまり癌死が多いことも示されています。併せますと、抗 TIF1 γ 抗体価は「皮膚筋炎（特に筋炎）の病勢とも相関するし、合併する悪性腫瘍の病勢とも相関する」というのが答えになります。

他の筋炎特異的自己抗体の抗体価はバイオマーカーとしての評価はあまりなされていません。抗 ARS 抗体陽性例は、皮膚筋炎もしくは多発性筋炎ではなく、抗合成酵素抗体症候群という独立疾患であると規定しなおされています。抗合成酵素抗体症候群では、臨床型は皮膚筋炎の場合も、多発性筋炎の場合もある上に、間質性肺疾患のみの症例もいます。むしろ間質性肺疾患は必発であり、筋炎や皮疹はない場合もあると言えます。皮疹としては機械工の手と呼ばれる母指尺側・示指橈側の角化性紅斑が有名で、他に関節症や炎症所見高値が特徴的です。また、間質性肺疾患は、抗 MDA5 抗体陽性例とは異なり、慢性で治療反応性はよいものの再燃もしやすいという臨床像を取ります。抗 ARS 抗体の代表的な抗体である抗 Jo-1 抗体は、その抗体価は血清 CK 値や CRP 値と有意に相関するとの報告はあります。

おわりに

皮膚筋炎においては、筋炎特異的自己抗体は、病型を予告できる強力な診断ツールです。その抗体価も病勢を予見し、治療効果を判定するのに有用である可能性はあります。真に疾患特異的バイオマーカーとして使用できる項目はまだなく、アンメットニーズとなっていると言えます。

「マルホ皮膚科セミナー」

https://www.radionikkei.jp/maruho_hifuka/