特集：自己抗体

総 説

抗 MDA5 (melanoma differentiation-associated gene 5) 抗体と皮膚筋炎・急速進行性間質性肺炎

中 嶋 蘭^{*1}, 三 森 経 世^{*2}**Anti-MDA5 (melanoma differentiation-associated gene 5) antibody and dermatomyositis with rapidly progressive interstitial pneumonia**Ran NAKASHIMA^{*1} and Tsuneyo MIMORI^{*2}^{*1}*Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Kyoto University Hospital*^{*2}*Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Kyoto University Graduate School of Medicine*

(Accepted February 14, 2013)

summary

Anti-MDA5 antibody is one of the dermatomyositis-specific autoantibodies and anti-MDA5-positive patients show characteristic clinical features, such as hypomyositis, high prevalence of acute/subacute interstitial pneumonia (A/SIP) with poor prognosis, hyperferritinemia and elevated hepatobiliary enzyme. We found that serum IL-6, IL-18, M-CSF and IL-10 were significantly higher and serum IL-12 and IL-22 were significantly lower in anti-MDA5-positive patients than in anti-MDA5-negative patients before treatment. Taking together these serological findings, we hypothesized that monocyte and macrophage activation may underlie in the pathophysiology of anti-MDA5-positive patients. They rarely survive after they become to need oxygenation, and so need to be treated as soon as possible once the diagnosis has been made. Intensive regimen of combined immunosuppressive therapy (high-dose corticosteroids, oral cyclosporin and intravenous cyclophosphamide (IVCY, 900–1000 mg/m² in every other week)) improved the survival rate of anti-MDA5-positive patients. Especially, the serum ferritin levels tended to go down about 14 days after IVCY, suggesting that IVCY might be a key drug in the treatment of anti-MDA5-positive A/SIP patients.

Key words——anti-MDA5 antibody; dermatomyositis; interstitial pneumonia; ferritin; macrophage

抄 録

抗 MDA5 抗体は皮膚筋炎特異的抗体であり、同抗体陽性例は筋症状が少なく、高率に急速進行性間質性肺炎を併発し予後不良であること、高フェリチン血症・肝胆道系酵素上昇を伴うなど特徴的な臨床像を呈する。抗 MDA5 抗体陽性患者と陰性皮膚筋炎患者の治療前血清サイトカインを比較したところ前者では有意に IL-6, IL-18, M-CSF, IL-10 が高値を示し、IL-12, IL-22 は低値を示した。これらのことから、抗 MDA5 抗体陽性例においては単球・マクロファージの異常活性化が病態の背景に存在すると考えている。抗 MDA5 抗体陽性例は一旦酸素投与が必要な呼吸不全状態になると極めて救命率が低いため、診断後可及的速やかに治療介入が必要であると考えられる。ステロイド大量療法・シクロスポリン内服・シクロホスファミド間歇静注療法 (IVCY) の 3 剤を併用した強力免疫抑制レジメンを用いることで、同抗体陽性例の予後が改善した。特に疾患活動性を反映することが報告されている血清フェリチン値は、IVCY 投与約 2 週後に低下する傾向を認め、IVCY が同抗体陽性例の治療においてキードラッグとなることが示唆された。

^{*1}京都大学医学部附属病院 免疫・膠原病内科^{*2}京都大学大学院医学研究科臨床免疫学

はじめに

自己免疫疾患では様々な自己抗体が検出され、疾患の診断のみならず、分類・治療方針の決定・予後予測においても有用な指標となる。また病因・病態を解く鍵となることもしばしばある。近年筋症状のない皮膚筋炎に特異的な自己抗体として抗 CADM-140 抗体が見いだされ、その対応抗原が MDA5 であることが示された¹⁻³⁾。MDA5 は細胞質内でウイルス RNA を認識し、下流にシグナルを伝えて 1 型インターフェロン産生を誘導するという、自然免疫において重要な役割を担う分子である⁴⁾。

抗 MDA5 抗体陽性例は特徴的な臨床像を呈することが近年報告されてきており、とくに急速進行性間質性肺炎 (acute/subacute interstitial pneumonia; A/SIP) を併発し、生存率が低いことが知られている³⁾。しかしその病態は未だ明らかでなく、エビデンスのある治療法も確立していない。本稿では抗 MDA5 抗体陽性例における血清サイトカインの特徴をもとに病態の仮説を立て、有望な治療法について概説する。

I. 抗 CADM-140 (MDA5) 抗体の特徴

定型的な DM の皮疹 (ゴットロン徴候、ヘリオトロープ疹) があるものの筋炎所見を認めない症例は amyopathic DM (ADM) と呼ばれ、臨床的に筋症状がないものの検査所見で筋炎所見を認めるもの (hypomyopathic DM) も含めて clinically ADM (CADM) と総称される。CADM は日本人において治療抵抗性の急速進行性間質性肺炎を併発する頻度が高く、予後不良の病態として多くの報告がなされてきた⁵⁾。2005 年 Sato らは 314 例の膠原病、特発性間質性肺炎患者と健常人の血清に対し、タンパク免疫沈降法による自己抗体のスクリーニングを行い、CADM 患者 15 例中 8 例に 140 kD タンパクを沈降する自己抗体を見出し、抗 CADM-140 抗体と命名した¹⁾。同抗体陽性患者は全例 CADM であり、A/SIP を高率に併発することを報告した。その後同抗体の対応抗原が melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) と同定された^{2,3)}。この分子は細胞内でピコルナウイルスなどの RNA を認識し I 型インターフェロン産生を誘導して自然免疫で重要な役割を果たすことが知られており⁴⁾、PM/DM の発症にコクサッキーウイルス感染との関連が以前から報告されていることから興味深いもので

あった⁶⁾。今までに抗 MDA5 抗体陽性例の臨床的特徴についてはアジアを中心に報告されてきており、皮膚筋炎の約 15% に認め、筋炎所見が少なく、血清フェリチンや肝胆道系酵素が高値を示す頻度が有意に高いこと、また IP を高頻度に併発し (約 95%)、特に A/SIP を併発し (50~70%) 呼吸不全で死亡する頻度が高いことなどが報告されている^{3,7,8)}。一方、欧米人の集団におけるコホートでは IP の頻度は 67%、A/SIP は 22% と低く、人種差が認められる⁹⁾。さらに血清フェリチン値は抗 MDA5 抗体陽性例の間質性肺炎の疾患活動性と相関することも示唆されている^{3,10)}。

抗 MDA5 抗体陽性例における間質性肺炎の初診時画像パターンとしては「下肺野の浸潤影もしくはスリガラス陰影」や「ランダムなスリガラス陰影」を呈する頻度が高く、反対に「小葉内網状影」を呈することがないのが特徴であるという報告があり¹¹⁾、前述の臨床・血清学的特徴とともに抗 MDA5 抗体の存在を予測する参考所見になると考えられる。今後さらなる症例を集めた解析が望まれる。

II. 抗 MDA5 抗体陽性例の病態

前述のように抗 MDA5 抗体陽性例では肝胆道系酵素上昇・高フェリチン血症を呈するとともに、筆者らの予備的な検討では血球減少を来す頻度も高いことからマクロファージ活性化状態が同抗体陽性例の病態に関連している可能性があると考えた。そこで治療前患者血清を用いて同抗体陽性例 (n=23) と陰性 DM 例 (n=19) のサイトカイン濃度を比較したところ、血清 IL-6, IL-18, M-CSF, IL-10 は同抗体陽性例の方が陰性例よりも有意に高値を示し、IL-12, IL-22 は有意に低値を示した (表 1)。また、Gono らは抗 MDA5 抗体陽性例のうち生存例にお

表 1 DM 患者の初診時血清サイトカイン濃度比較

	抗 MDA5 抗体 (+) (pg/mL)	抗 MDA5 抗体 (-) (pg/mL)	p 値
IL-6	17.8 ± 12.1	10.1 ± 16.4	0.001
IL-18	751.0 ± 303.5	658.0 ± 730.6	0.0083
M-CSF	2800.2 ± 1802.1	1362.1 ± 1200.2	<0.001
IL-10	20.5 ± 61.1	1.8 ± 1.1	<0.0001
IL-12	1.1 ± 0.9	2.6 ± 0.5	<0.0001
IL-22	36.8 ± 47.2	64.3 ± 45.8	0.003

各平均 ± SD Mann-Whitney の U 検定

IV. 抗 MDA5 抗体陽性例に対する治療

DM の A/SIP に対しては初期治療の重要性が以前から示唆されており^{14~16)}，早期よりステロイド大量に加えてシクロスポリン (CyA) やタクロリムスを投与することが示唆されていた．また Kameda らは 3 か月以内に進行した A/SIP 合併 DM 症例においては，ステロイドに加えて初期よりシクロホスファミド間歇大量静注療法 (IVCY) および CyA を併用する方が，ステロイド+免疫抑制薬 1 剤のみに比較して救命率が改善したと報告している¹⁷⁾．こうした報告と当科での治療成功例における経験をもとに我々はステロイド大量療法・CyA・IVCY の 3 剤を組み合わせた多剤併用強力免疫抑制療法によるレジメンを策定した (表 3)．このレジメンでは抗

MDA5 抗体陽性例全例に疾患診断時よりステロイド大量療法とともに，CyA の内服量を C2 (服用 2 時間後血中濃度) が 700~1000 ng/mL に到達するように調整し，IVCY は 6 回目までは 2 週間毎を原則に高用量で投与するものである．このレジメンで加療した群 (n=12) と従来法群 (疾患が増悪するごとに治療を強化していく step-up 療法) (n=14) の生存率を比較すると有意に前者の予後が良かった (6 ヶ月生存率 75.0% vs 28.6% ; p=0.038) (図 2)．また注目すべきことに，生存では治療中血清フェリチン値が疾患初期には常に上昇する傾向を認めるものの，IVCY の約 2 週間後に低下するという経過を繰り返しながら，数か月の期間を経て疾患活動性とともに徐々に低下する傾向を認めた (図 3)．このことから，抗 MDA5 抗体陽性例の治療において IVCY がキードラッグとなる可能性が考えられた．

おわりに

近年，特発性炎症性筋疾患 (idiopathic inflammatory myopathy : IIM) では筋炎特異的自己抗体 (myositis-specific autoantibody : MSA) が次々と見いだされ，それぞれの抗体陽性例の臨床プロファイルが明らかになるにつれ，IIM を自己抗体によって分類する考え方が広まりつつある．さらに，今後は自己抗体によって治療方針を決定することも可能になると考えられる．抗 MDA5 抗体陽性例は IIM の中では短期的予後が最も不良な群であり，自己抗体の検出意義が特に大きいと考えられる．現在，一般臨床でルーチンに検出できる MSA は抗 Jo-1 抗体

表 3 多剤併用強力免疫抑制療法

1.	ステロイド大量療法
初期量プレドニゾロン (PSL) 経口 1 mg/kg/day 4 週間の後，2~4 週毎に漸減
2.	シクロスポリン (CyA)
開始量：3~5 mg/kg/day.
内服後 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 (IVCY)
1~6 回まで原則：2 週毎
初回投与量：500 mg/m ² 漸増する.
(10~14 日後の白血球の底値が 2000~2500/uL または IVCY 前後で白血球が半減する程度の投与量まで用量を増加)
7 回目以降は 4~8 週毎 合計 10~15 回続ける

図 2 抗 MDA5 抗体 (+) 例における治療法による生存率の差

図3 抗 MDA5 抗体陽性例の治療経過におけるフェリチン値の推移

だけであるが、さらに多くの MSA を広く簡便に検査できるようになることが望まれるとともに、疾患グループごとに適正な治療法が行えるよう症例の蓄積と病態研究が必要である。

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.* **52** : 1571–1576, 2005.
- 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.* **60** : 2193–2200, 2009.
- 3) Nakashima R, Imura Y, Kobayashi S, et al. : The RIG-I-like receptor IFIH1/MDA5 is a dermatomyositis-specific autoantigen identified by the anti-CADM-140 antibody. *Rheumatology (Oxford)*. **49** : 433–440, 2010.
- 4) Kato H, Takeuchi O, Sato S, et al. : Differential roles of MDA5 and RIG-I helicases in the recognition of RNA viruses. *Nature*. **441** : 101–105, 2006.
- 5) Nawata Y, Kurasawa K, Takabayashi K, et al. : Corticosteroid resistant interstitial pneumonitis in dermatomyositis/polymyositis : prediction and treatment with cyclosporine. *J Rheumatol.* **26** : 1527–1533, 1999.
- 6) Christensen ML, Pachman LM, Schneiderman R, et al. : Prevalence of Coxsackie B virus antibodies in patients with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* **29** : 1365–1370, 1986.
- 7) Gono T, Kawaguchi Y, Satoh T, et al. : Clinical manifestation and prognostic factor in anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-associated interstitial lung disease as a complication of dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. **49** : 1713–1719, 2010.
- 8) Hoshino K, Muro Y, Sugiura K, et al. : Anti-MDA5 and anti-TIF1-gamma antibodies have clinical significance for patients with dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. **49** : 1726–1733, 2010.
- 9) Fiorentino D, Chung L, Zwerner J, et al. : The mucocutaneous and systemic phenotype of dermatomyositis patients with antibodies to MDA5 (CADM-14) : a retrospective study. *J Am Acad Dermatol.* **65** : 25–34, 2011.
- 10) Gono T, Kawaguchi Y, Ozeki E, et al. : Serum ferritin correlates with activity of anti-MDA5 antibody-associated acute interstitial lung disease as a complication of dermatomyositis. *Mod Rheumatol.* **21** : 223–237, 2011.
- 11) Tanizawa K, Handa T, Nakashima R, et al. : HRCT features of interstitial lung disease in dermatomyositis with anti-CADM-140 antibody. *Respir Med.* **105** : 1380–1387, 2011.
- 12) Gono T, Sato S, Kawaguchi Y, et al. : Anti-MDA5 antibody, ferritin and IL-18 are useful for the evaluation of response to treatment in interstitial lung disease with anti-MDA5 an-

- tibody-positive dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. **51** : 1563–1570, 2012.
- 13) Gono T, Miyake K, Kawaguchi Y, et al. : Hyperferritinaemia and macrophage activation in a patient with interstitial lung disease with clinically amyopathic DM. *Rheumatology (Oxford)*. **51** : 1336–1338, 2012.
- 14) Nagasaka K, Masayoshi H, Matsuto T. : Efficacy of combination treatment with cyclosporin A and corticosteroids for acute interstitial pneumonitis associated with dermatomyositis. *Modern Rheumatology*. **13** : 231–238, 2003.
- 15) Kotani T, Takeuchi T, Makino S, et al. : Combination with corticosteroids and cyclosporin-A improves pulmonary function test results and chest HRCT findings in dermatomyositis patients with acute/subacute interstitial pneumonia. *Clin Rheumatol*. **30** : 1021–1028, 2011.
- 16) Ozawa Y, Kurosaka D, Yokoyama T, Tajima N. : [Therapeutic efficacy of cyclosporin A in four cases of amyopathic dermatomyositis with rapidly progressive interstitial pneumonia]. *Ryumachi*. **40** : 798–809, 2000.
- 17) Kameda H, Nagasawa H, Ogawa H, et al. : Combination therapy with corticosteroids, cyclosporin A, and intravenous pulse cyclophosphamide for acute/subacute interstitial pneumonia in patients with dermatomyositis. *J Rheumatol*. **32** : 1719–1726, 2005.