IV. 関節リウマチ以外の膠原病，話題の疾患

4. 多発性筋炎・皮膚筋炎

中嶋 蘭

要 旨

多発性筋炎 (polymyositis : PM) / 皮膚筋炎 (dermatomyositis : DM) の診断基準は古く，新たな国際基準が求められている。PM/DMでは多くの筋炎特異的抗体が見出され，病型分類・予後予測・治療方針決定に役立つ。治療はそうした病型に応じて行うべきである。大量ガンマグロブリン療法が保険適応となり，生物学的製剤の有効性も報告されるなど選択肢が広がっている。また，間質性肺疾患合併例では早期から免疫抑制薬の併用が望ましい。

〔日内会誌 103 : 2487~2491, 2014〕

Key words 筋炎，分類基準，自己抗体，免疫抑制薬

はじめに

PM (polymyositis) / DM (dermatomyositis) は原因不明の自己免疫性炎症性筋疾患である。PM/DMといっても単一の病態集団ではなく，臨床症状・合併症・治療反応性・予後全ての点において多様であり，個々の患者において的確な診断と治療方針の決定が必要になる。近年検査法が発達し，治療薬の選択肢も拡大してきており，PM/DMに対する診断・分類・治療法が変わりつつある。本稿ではPM/DMに関する最近の進歩・トピックスを紹介する。

1. PM/DMの診断・分類

1) 診断・分類基準

PM/DMの診断は従来，1975年のBohanとPeterの診断基準が用いられてきた¹⁾。しかし，この基準ではPM/DMと鑑別すべき封入体筋炎や薬剤性筋炎などを除外することが困難である。本邦では診断の特異性を高めるため，1992年に厚生省自己免疫疾患調査研究班により診断基準が策定された (表1)。しかし，これも筋症状のない皮膚筋炎 (amyopathic DM : ADM) が診断できないなど問題点が残っていた。この他にも，世界で多くの分類・診断基準が提案されてきたが，いずれも国際的gold standardとされるものがなかった。そこで，近年MRI (magnetic resonance

トピックス

表 1. 厚生省自己免疫疾患調査研究班策定の診断基準

1. 診断基準項目
(1) 皮膚症状
(a) ヘリオトロープ疹：両側または片側の眼瞼部の紫紅色浮腫性紅斑
(b) Gottron徴候：手指関節背面の角質増殖や皮膚萎縮を伴う紫紅色紅斑
(c) 四肢伸側の紅斑：肘・膝関節などの背面の軽度隆起性の紫紅色紅斑
(2) 上肢または下肢の近位筋の筋力低下
(3) 筋肉の自発痛または把握痛
(4) 血中筋原性酵素（クレアチンキナーゼまたはアルドラーゼ）の上昇
(5) 筋電図の筋原性変化
(6) 骨破壊を伴わない関節炎または関節痛
(7) 全身性炎症所見（発熱、CRP上昇、または血沈亢進）
(8) 抗Jo-1 抗体陽性
(9) 筋生検で筋炎の病理的所見：筋線維の変性および細胞浸潤
2. 診断基準判定
・皮膚筋炎：(1) の皮膚症状の (a)～(c) の 1 項目以上を満たし、かつ経過中に (2)～(9) の項目中 4 項目以上を満たすもの
・多発性筋炎：(2)～(9) の項目中 4 項目以上を満たすもの
3. 鑑別診断を要する疾患
・感染による筋炎、薬剤誘発性ミオパチー、内分泌以上に基づくミオパチー、筋ジストロフィー、その他の先天性筋疾患

imaging) などの新しい診断技術・方法が利用できるようになってきたことも踏まえ、2004 年に the International Myositis Classification Criteria Project (IMCCP) という国際委員会が設立され、新分類基準を策定するためにデータが収集されてきた。そして 2012 年、米国リウマチ学会 (American College of Rheumatology : ACR) において新分類基準として 2 つのモデルが提唱された。1 つは基準項目に対して点数が設定され、合計点数で分類する方法であり、もう 1 つはアルゴリズム形式にした方法である²⁾。こうした新分類基準案についてはさらなる validation が必要であり、本邦でもその評価を行う動きが現在進んでいる。

2) 自己抗体

PM/DM には多彩な筋炎特異的自己抗体 (myositis-specific autoantibodies : MSA) が数多く見出され、それらの臨床的意義が報告されてきている。多くの MSA はそれぞれに対応するような臨床的特徴・予後が存在するため (表 2)、MSA をもとに筋炎を分類するという考え方が広まりつつある。近年話題となっている MSA につ

いていくつか述べる。

(1) 抗アミノアシル tRNA 合成酵素 (aminoacyl-tRNA synthetase : ARS) 抗体

抗 ARS 抗体として抗 Jo-1 抗体、抗 PL-7 抗体、抗 PL-12 抗体、抗 EJ 抗体、抗 OJ 抗体、抗 KS 抗体が主に知られており、これら 6 種類を合わせると PM/DM の 25～30% で認められる。

抗 ARS 抗体陽性例は共通の臨床特徴 (筋炎、間質性肺疾患 (interstitial lung disease : ILD)、多関節炎、発熱、Raynaud 現象、機械工の手) を呈し、抗合成酵素抗体症候群 (anti-synthetase syndrome : ASS) と呼ばれる。しかしこのような共通特徴を持ちながら、各 ARS 抗体間で差があることも報告されており、抗 PL-7 抗体や抗 PL-12 抗体陽性群は抗 Jo-1 抗体陽性群に比べて筋症状が少なく、ILD の頻度が高いことや、非抗 Jo-1 抗体群は抗 Jo-1 抗体群に比べて予後が悪い^{3,4)}。本邦においては、2014 年 1 月に抗 ARS 抗体検査 (混合抗原 ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay) が保険適用となり、今後日常臨床に役立てられると期待される。

表 2. 筋炎特異的自己抗体とその臨床的意義

筋炎特異的自己抗体	PM/DMでの出現頻度	臨床的意義
抗アミノアシルtRNA合成酵素 (ARS) 抗体 <div style="border-left: 1px solid black; padding-left: 5px; margin-left: 10px;"> 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 </div>	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="border-left: 1px solid black; padding-left: 5px; margin-left: 10px;"> 25 ~ 30% 15 ~ 20% <5% <5% <5% <5% <5% </div> <div style="margin-left: 10px;"> </div> </div>	抗ARS抗体症候群 (anti-synthetase syndrome) : 筋炎, 間質性肺炎, 多関節炎, Raynaud現象, 発熱, 機械工の手
抗SRP抗体 抗MDA5 抗体 抗Mi-2 抗体 抗TIF1- γ 抗体	5% CADMの 50% 5 ~ 10% DMの 15%	重症・難治性・再発性筋炎 ADM, 急速進行性間質性肺炎 小児・成人のDM DM, 特に悪性腫瘍合併DM

ARS : aminoacyl tRNA synthetase

(2) 抗MDA5 (melanoma differentiation-associated gene 5) 抗体

定型的なDMの皮疹があるものの, 筋炎所見をほとんど認めない症例はclinically ADM(CADM)と総称される. 抗MDA5 抗体はCADMの 50~70% に認められ^{5,6)}, 筋症状のあるclassical DMにも 5~10% に認められる^{6,7)}. 同抗体陽性例ではILDを高頻度に併発し (約 95%), 特に急性/亜急性ILDに至り (50~70%), 呼吸不全で死亡する頻度が高い^{6,7)}. また, フェリチン高値を示す頻度が高く, 疾患活動性と相関する⁶⁾. さらに, 抗MDA5 抗体の抗体価が疾患活動性や予後と関連することが報告されている⁸⁾.

(3) 抗TIF1- γ (transcriptional intermediary factor 1- γ) 抗体

PM/DMに悪性腫瘍が併発する頻度が高いことが知られているが, 抗TIF1- γ 抗体は悪性腫瘍合併筋炎に高率に認められるとして報告された^{9,10)}. 同抗体は皮膚筋炎特異的に認められ悪性腫瘍に対する陽性的中率は 42~100% である¹¹⁾. 抗TIF1- γ 抗体価が疾患活動性と相関することや¹²⁾, TIF1- γ が大腸癌発生の初期段階において高発現されていることも報告されている¹³⁾.

2. PM/DMの治療

1) 筋炎に対する治療の進歩

PM/DMの中には重度の筋力低下や高度のCK (creatinine kinase) 値上昇を認め, ステロイド治療に抵抗する例がある. このような症例にはステロイド療法に加えて, 早期よりメトトレキサート (methotrexat) やシクロスポリン (cyclosporine : CyA) などの免疫抑制薬を併用することが有効である. また, γ グロブリン大量静注療法 (intravenous immunoglobulin : IVIG) も, ステロイド抵抗性の難治性筋炎, 再発性筋炎での有効性が報告されており, 副作用も少ない治療法として期待される. 我が国では 2010 年 10 月にIVIGがPM/DMでの保険適用を認可された.

抗シグナル認識粒子 (signal recognition particle : SRP) 抗体は重症・難治性筋炎の指標として知られているが¹⁴⁾, 近年抗SRP抗体陽性例に対してリツキシマブ (rituximab, 抗CD20 モノクローナル抗体) の有効性が欧米で報告されており¹⁵⁾, 今後, 長期経過における有効性・安全性に関して検討が望まれる.

トピックス

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/日を 4 週間投与の後, 2 ~ 4 週ごとに漸減
2. シクロスポリン (CyA)
開始量: 3 ~ 5 mg/kg/日.
内服後 2 時間値 (C2) (700 ~ 1,000 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 週ごと
初回投与量: 500 mg/m², 漸増する.
7 回目以降は 4 ~ 8 週ごと 合計 10 ~ 15 回続ける

— intensive regimen を投与された症例 (n=12)
 従来法で病状に応じて治療を強化した症例 (n=14)

図. 抗MDA5 抗体 (+) 例における治療法による生存率の差

2) ILDに対する治療の進歩

DMでは合併するILDが急性/亜急性である頻度が高く, 生命予後を左右する. 急性型ILDには初期治療の重要性が示唆されており¹⁶⁾, 初期よりステロイド大量療法に加えてタクロリムス (tacrolimus: TAC) や (CyAが投与されたり, 複数の免疫抑制薬 (シクロホスファミド大量静注療法 (intravenous cyclophosphamide: IVCY) およびカルシニューリン阻害薬など) が併用されたりする¹⁷⁾.

前述の抗MDA5 抗体陽性例は急性型ILDの併発率が高いため, DMの中でも短期間における生命予後が最も不良な病型である. そこで, 当科

では同抗体陽性例に対して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)¹⁸⁾. 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よかった (6 カ月生存率 75.0% vs 28.6% ; p=0.038) (図)¹⁸⁾.

最近, TACがPM/DMに伴う間質性肺炎に対して保険適用となり, 上記レジメンにおいてCyAの代わりにTACを用いても同様の効果が期待され, 今後さらなる症例の集積と前向き試験が必要である.

おわりに

PM/DMの診断と治療における近年の進歩はめざましく, 特に近年新たに見出されたMSAに基づく病型分類が筋炎の治療方針に大きな情報を与えてくれる. しかし, 多くのMSAはまだ限られた施設でしか検査することができず, 日常診療でルーチンに活用することはできない. 今後, 多くのMSAを簡便に測定できる検査法の開発が望まれるとともに, 予後予測をもとにした新たな治療プロトコルガイドラインの構築が望まれる.

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に

関連して特に申告なし

文 献

- 1) Bohan A, et al: Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 292: 344-347, 1975.
- 2) Pilkington C, et al: A47: progress report on the development of new classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheumatol* 66 Suppl 11: S70-S71, 2014.
- 3) Hervier B, et al: Hierarchical cluster and survival analyses of antisynthetase syndrome: phenotype and outcome are correlated with anti-tRNA synthetase antibody specificity. *Autoimmun Rev* 12: 210-217, 2012.
- 4) Aggarwal R, et al: Patients with non-Jo-1 anti-tRNA-synthetase autoantibodies have worse survival than Jo-1 positive patients. *Ann Rheum Dis* 73: 227-232, 2014.
- 5) Sato S, et al: Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 52: 1571-1576, 2005.
- 6) Nakashima R, 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.
- 7) Hoshino K, et al: Anti-MDA5 and anti-TIF1-gamma antibodies have clinical significance for patients with dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 49: 1726-1733, 2010.
- 8) Sato S, et al: Anti-CADM-140/MDA5 autoantibody titer correlates with disease activity and predicts disease outcome in patients with dermatomyositis and rapidly progressive interstitial lung disease. *Mod Rheumatol* 23: 496-502, 2013.
- 9) Targoff IN, et al: A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 54: 3682-3689, 2006.
- 10) Kaji K, et al: Identification of a novel autoantibody reactive with 155 and 140 kDa nuclear proteins in patients with dermatomyositis: an association with malignancy. *Rheumatology (Oxford)* 46: 25-28, 2007.
- 11) Selva-O'Callaghan A, et al: Malignancy and myositis: novel autoantibodies and new insights. *Curr Opin Rheumatol* 22: 627-632, 2010.
- 12) Fujimoto M, et al: Myositis-specific anti-155/140 autoantibodies target transcription intermediary factor 1 family proteins. *Arthritis Rheum* 64: 513-522, 2012.
- 13) Jain S, et al: Association of overexpression of TIF1 gamma with colorectal carcinogenesis and advanced colorectal adenocarcinoma. *World J Gastroenterol* 17: 3994-4000, 2011.
- 14) Targoff IN, et al: Antibody to signal recognition particle in polymyositis. *Arthritis Rheum* 33: 1361-1370, 1990.
- 15) Valiyl R, et al: Rituximab therapy for myopathy associated with anti-signal recognition particle antibodies: a case series. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 62: 1328-1334, 2010.
- 16) Nagasaka K, et al: Efficacy of combination treatment with cyclosporin A and corticosteroids for acute interstitial pneumonitis associated with dermatomyositis. *Modern Rheumatology* 13: 231-238, 2003.
- 17) Kameda 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.
- 18) Nakashima R, et al: Anti-MDA5 (melanoma differentiation-associated gene 5) antibody and dermatomyositis with rapidly progressive interstitial pneumonia. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 36: 71-76, 2013.