

皮膚筋炎の皮疹から病態を予測する  
～自己抗体別の症状の特徴を特定～

研究成果のポイント

1. 膠原病の一つである皮膚筋炎の患者では、筋炎特異自己抗体と呼ばれる特有の自己抗体が多数同定されていますが、この自己抗体別に皮膚症状の特徴があることを、病理組織学的解析で裏付けました。
2. 皮膚筋炎では、様々な皮膚症状が出現しますが、特に必発である指の皮疹に着目し、診断目的で行った皮膚生検像を4つの皮膚炎パターンに分類して、自己抗体ごとの特徴を見出しました。
3. 皮膚筋炎と一くりにされていますが、自己抗体別にまったく別の病態が起こっていることが示唆され、治療法開発においても、このサブグループごとに丁寧な解析が必要であると考えられます。

国立大学法人筑波大学医学医療系臨床医学域皮膚科の沖山奈緒子講師らは、横浜市立大学、金沢大学、中京病院、東京女子医科大学、東京医科歯科大学との多施設共同研究にて、膠原病の一つである皮膚筋炎の指の皮膚症状が、各種の筋炎特異的自己抗体により分類できることを解明しました。

皮膚筋炎は自己免疫疾患である膠原病の一つで、筋肉に炎症を生じ、力が入らなくなったり、紅斑などの皮膚症状が現れる疾患です。近年、いくつかの特異的自己抗体が同定され、抗体ごとに、皮膚症状・筋炎・間質性肺炎・癌の合併率といった臨床像の特徴が、サブグループに分類されることが分かっています。特に、慢性進行性間質性肺炎や関節炎が問題となる抗ARS抗体陽性例、急速進行性間質性肺炎で死亡率も高い抗MDA5抗体陽性例、高齢者であれば内臓悪性腫瘍の合併が高率である抗TIF1 $\gamma$ 抗体陽性例が、主なサブグループとして挙げられますが、その病態については詳しくわかっていません。

今回の解析では、これらのサブグループ毎の皮疹が、病理組織学的にも異なることを詳細に裏付けました。皮膚筋炎に限らず、膠原病の皮疹では、病理組織学的には苔癬反応と呼ばれる表皮角化細胞死を特徴とする反応が見られますが、抗ARS抗体陽性例では、苔癬反応として角化細胞の個細胞角化という所見が特徴で、これに加えてかぶれなどで見られる湿疹反応や、別の炎症性疾患である乾癬を示唆するような病理組織像が見られたことが、「かさかさした」皮疹を裏付けるものと考えられます。一方、抗MDA5抗体陽性例の皮疹では、微小血管傷害が強く見られることから、「暗紅色で潰瘍化する」皮疹となると思われます。また、抗TIF1 $\gamma$ 抗体陽性例では、苔癬反応の中でも角化細胞空胞変性が強く、「びらん形成」につながる所見でした。さらに、I型インターフェロン反応性蛋白MxAの表皮発現は、抗MDA5抗体陽性例で明らかに強く、抗ARS抗体陽性例では全く見られないことから、近年開発されているI型インターフェロン標的療法は、抗MDA5抗体陽性例へは有望であるものの、皮膚筋炎の中でも大きな割合を占める抗ARS抗体陽性例に対しては期待が持てないことが予測されます。

本研究の成果は、2019年9月1日付「JAMA Dermatology」で公開されました。

## 研究の背景

皮膚筋炎は、膠原病の一つと考えられている炎症性筋疾患ですが、近年多数同定された筋炎特異的自己抗体別に様々な臨床像を呈します。例えば、抗 aminoacyl-transfer RNA synthetase (ARS)抗体には抗 Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, KS, Ha, Zo 抗体があり、これらの自己抗体が検出される症例では、筋炎に加えて慢性進行性間質性肺炎、関節炎、発熱などの症状を呈し、antisynthetase 症候群とも称されます。抗 melanoma differentiation-associated protein 5 (MDA5)抗体陽性例では、筋炎には乏しいものの、時に致死的な急速進行性間質性肺炎を伴うのが特徴です。抗 transcriptional intermediary factor 1 (TIF1)  $\gamma$  抗体は、小児と高齢者に発症することが多く、特に高齢者の場合には高率に内臓悪性腫瘍を合併しますが、間質性肺炎は合併しません。

特異的な皮膚症状としては、上眼瞼の浮腫性紅斑であるヘリオトロープ疹や、指関節背側のゴットロン丘疹・徴候があり、皮膚筋炎の診断基準にも含まれています。これ以外にも様々な皮膚症状を呈し、筋炎特異的自己抗体別にも皮膚症状の特徴があります。抗 ARS 抗体陽性例では、機械工の手と呼ばれる、指側面の角化性病変が特異的であり、抗 MDA5 抗体陽性例では指関節屈側周囲の暗紅色斑が特徴的で、逆ゴットロン徴候、鉄棒豆様皮疹とも言われ、また、皮膚潰瘍の多さも指摘されています。一方、抗 TIF1  $\gamma$  抗体陽性例では、全体に皮膚症状が重症で時にびらんを伴い、ヘリオトロープ疹やゴットロン丘疹・徴候以外にも V ネット徴候、ショール徴候、鞭打ち様紅斑が広範囲に認められます。

皮膚生検病理組織像では、皮膚筋炎に限らず膠原病の皮疹の生検組織像で見られる苔癬反応(表皮角化細胞死を意味する個細胞角化や空胞変性)があることや、それが慢性であることを反映した真皮のムチン沈着が特徴として挙げられていますが、これらは皮膚筋炎に特異的なものではありません。また、上述のような筋炎特異的抗体別の解析は、これまで行われていませんでした。そこで本研究では、これらの詳細な解析を試みました。

## 研究内容と成果

筑波大学、横浜市立大学、金沢大学、中京病院、東京女子医科大学、東京医科歯科大学それぞれの附属病院皮膚科にて、2007年9月から2018年8月の間に受診し、皮膚筋炎と診断され、指の皮疹から皮膚生検を行い、また筋炎特異的抗体として、抗 ARS 抗体、抗 MDA5 抗体、抗 TIF1  $\gamma$  抗体のいずれかが同定されている74症例の検体を解析しました。

皮疹生検組織の HE(ヘマトキシリン・エオジン)染色標本では、代表的な皮膚炎病理像が存在するかどうかについて、その特徴の有無で判定し、1)苔癬反応(interface dermatitis):空胞変性、個細胞壊死、2)乾癬様皮膚炎(psoriasiform dermatitis):表皮突起が延長した表皮肥厚、不全角化、3)湿疹反応(eczematous reaction):表皮海綿状態、4)血管傷害(vascular injury):真皮毛細血管壁への炎症細胞浸潤と出血像、の4つのサブグループに分類しました。

その結果、苔癬反応(interface dermatitis)は3つの群で半数以上の患者に認められたものの、乾癬様皮膚炎(psoriasiform dermatitis)や湿疹反応(eczematous reaction)は抗 ARS 抗体陽性群でのみ高頻度に認められました。また、血管傷害(vascular injury)は、抗 MDA5 抗体群で有意に高頻度でした(図1)。

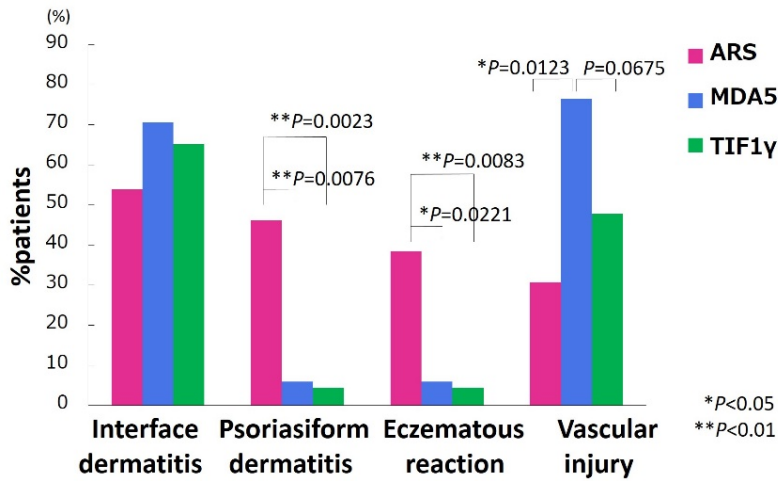


図1 筋炎特異抗体別群ごとの、各皮膚炎病型の観察頻度

また、苔癬反応の中でも、個細胞角化(Dyskeratotic cell)の所見は抗 ARS 抗体群に強く、空胞変性(Liquefaction degeneration)の所見は抗 TIF1γ 抗体群で強く認められました(図2)。

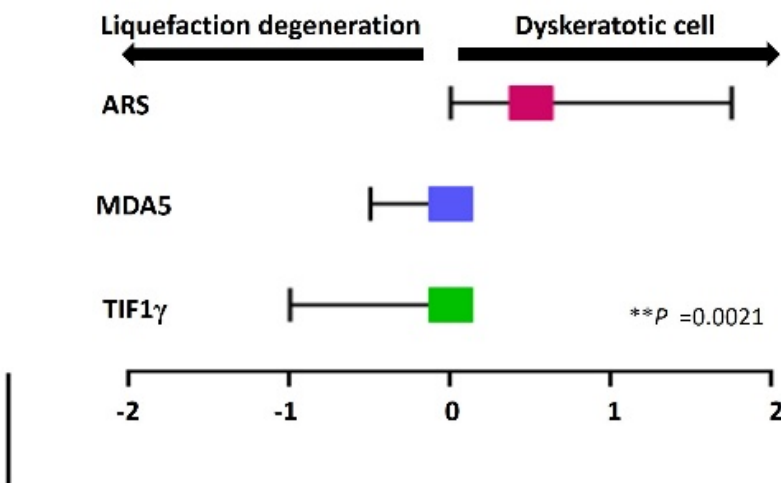


図2 苔癬反応のうち個細胞角化所見と空胞変性所見の偏り

さらに、I型インターフェロン反応性蛋白 MxA を免疫組織染色し、表皮の染色面積について Index 値をつけて評価したところ、明らかに抗 MDA5 抗体群では表皮全層が強く染色され、抗 ARS 抗体群ではほぼ染まりませんでした(図3)。

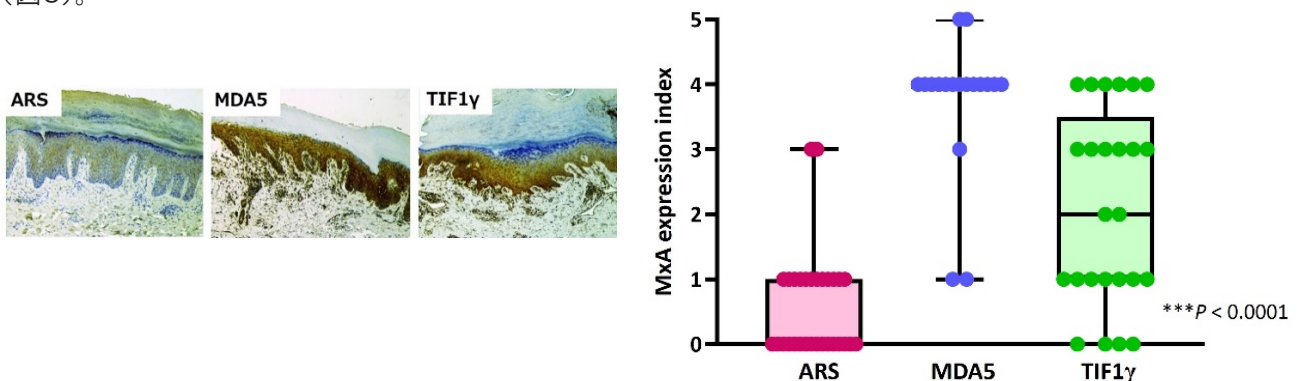


図3 筋炎特異抗体別 MxA 染色の代表像とその定量的解析

これらの結果より、皮膚筋炎の皮疹は、病理組織学的にもはっきりと自己抗体別にサブグループ分類されることが分かりました(図4)。

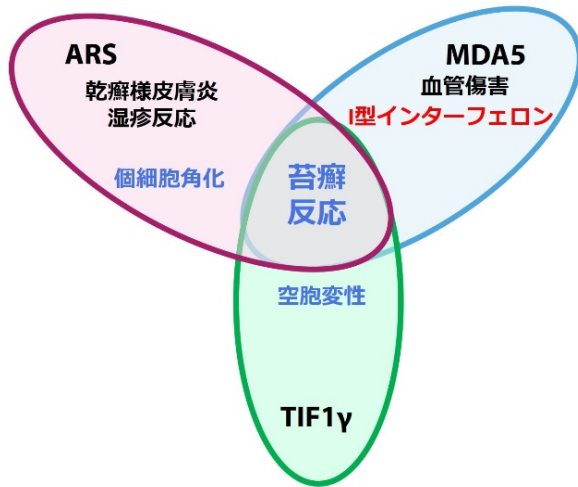


図4 皮膚筋炎皮疹病理解析の筋炎特異抗体別まとめ

抗 ARS 抗体陽性例では、角化性で、しばしば乾癬や湿疹と誤診される皮疹であることが、病理組織学的にも示唆されます。また、内出血様の暗紅色斑が特徴である抗 MDA5 抗体は、やはり病理組織でも血管傷害が強く認められました。抗 TIF1 $\gamma$  抗体陽性例では、重篤な皮疹がびらん化することがありますが、これは苔癬反応の空胞変性(細胞障害の一種)が引き起こしているものと考えられます。

さらには、I 型インターフェロンは、抗 MDA5 抗体陽性例の病態には関与していると考えられるものの、抗 ARS 抗体陽性例では関与が見られないことが示唆されました。

#### 今後の展開

皮膚筋炎では、皮疹が診断の重要なウェイトを占めますが、湿疹や乾癬などの一般的な疾患と誤診されやすいという課題があります。本研究成果は、世界で初めて、特に抗 ARS 抗体群では誤診の懸念があることを、病理学的に裏付けとともに示すものであり、今後の診断基準に影響を与えることが期待されます。

また、I 型インターフェロンは、従来より皮膚筋炎病態への関与が示唆されていますが、抗体医薬が開発され臨床試験が試みられたものの、不成功に終わっています。これは、皮膚筋炎の中でも、I 型インターフェロンの病態への関与がない抗 ARS 抗体陽性例を試験に含めているためと考えられます。このことは、我々の皮疹での解析に先立って、筋炎筋病理組織解析でも同様の報告があり、より確かであると考えられます。一方、致死的な急速進行性間質性肺炎が問題となる抗 MDA5 抗体陽性例に対しては、I 型インターフェロン標的療法の有望性が示され、治療法開発にとって大きなインパクトとなります。

#### 掲載論文

【題名】 Distinct Histopathologic Patterns of Finger Eruptions in Dermatomyositis Based on Myositis-Specific Autoantibody Profiles.

(皮膚筋炎筋炎特異的自己抗体別の指の皮疹の病理組織学的分類)

【著者名】 Okiyama N, Yamaguchi Y, Koder M, Hamaguchi Y, Yokozeki H, Ishiguro N, Fujimoto M.

【掲載誌】 JAMA Dermatology (DOI: 10.1001/jamadermatol.2019.1668)

問合わせ先

沖山 奈緒子(おきやま なおこ)  
筑波大学 医学医療系 講師