

令和 3 年 5 月 31 日現在

機関番号：32644

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08419

研究課題名(和文)皮膚筋炎に併発する急速進行性間質性肺炎の病態解明と新規治療法開発の試み

研究課題名(英文)Clarification of pathogenesis in patients with dermatomyositis and rapidly progressive interstitial lung disease for new therapeutic approach

研究代表者

佐藤 慎二 (Sato, Shinji)

東海大学・医学部・教授

研究者番号：90276238

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：抗MDA5抗体は皮膚筋炎(DM)に併発する予後不良の急速進行性間質性肺炎(RP-ILD)と密接に関連する。抗MDA5抗体陽性以外に高齢、SpO₂<95%、CRP 1mg/dL、フェリチン 500ng/dL、KL-6 1000U/dLなどが予後不良予測因子として報告されているが、本研究でSP-D高値も予後不良予測因子の可能性が示唆された。また、予後不良症例の治療法の検討で、高用量ステロイドに免疫抑制薬を2剤併用する治療に加え早期からの血漿交換療法の導入でさらなる予後の改善が示され、治療効果判定には抗MDA5抗体価および予後不良予測因子と報告されたバイオマーカーの推移が有用であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

DMに併発するRP-ILDは、急速に進行する抵抗性の予後不良の病態であるが、早期に診断し、可能な限り早期より強力な治療を開始することで救命も可能であることがあきらかになっている。近年、単アーム多施設前向き試験で副腎皮質ステロイド大量療法に免疫抑制薬多剤併用の有効性が示されたが、この治療を行っても、治療開始時に症状が進行している症例を中心に治療が奏功しないあるいは重症な感染症を合併して不幸な結果に終わる症例が未だ多く存在する。かかる点において本研究の成果は、DM/RP-ILD予後不良予測因子のさらなる追究、生存率をより向上させる新規治療法の開発という点から学術的・社会的意義あると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Anti-Melanoma Differentiation-Associated Gene 5 (MDA5) antibody is one of DM-specific autoantibodies and is well known by its close association with RP-ILD. Previous studies revealed that anti-MDA5 antibody is a powerful predictive factor for poor prognosis. Other than anti-MDA5 antibody positivity, several risk factors for poor prognosis, such as age 60 years, SpO₂ < 95%, CRP 1mg/dL, ferritin 500ng/dL, KL-6 1,000 U/dL were reported. This study suggested that high concentration of serum SP-D was also a predictive factor for poor prognosis. As for treatment for refractory cases of DM and RP-ILD, we found that the early initiation of plasma exchange therapy in addition to intensive immunosuppressive combination therapy improved the prognosis of this condition. Our findings also highlight the usefulness of changes in anti-MDA5 antibody titer as well as serum ferritin or KL-6 levels in monitoring of disease activity and prediction of disease outcome.

研究分野：医歯薬学

キーワード：抗MDA5抗体 皮膚筋炎 急速進行性間質性肺炎 予後予測 新規治療 自己抗体

1. 研究開始当初の背景

皮膚筋炎 (Dermatomyositis:DM)は、骨格筋の炎症にともなう近位筋の筋力低下・筋痛を主症状とする炎症性筋疾患であり、ヘリオトロープ疹やゴットロン徴候などの典型的な皮膚症状を呈することが特徴である。本疾患は、自己免疫疾患のひとつで、これまで DM に特異的に出現する自己抗体の存在が知られている。これら特異自己抗体の対応抗原の多くは、生命現象に必須な酵素や調節因子であり、それらの追究は病因解明につながる事が期待される。

一方、DM のサブタイプである臨床的に筋炎症状に乏しい DM (Clinically amyopathic DM: CADM) では、自己抗体陰性がひとつの特徴とされ、特異的な自己抗体の存在は明らかではなかった。また、CADM は、治療抵抗性で予後不良の急速進行性間質性肺炎 (Rapidly progressive Interstitial Lung Disease: RP-ILD) を合併することも知られている。RP-ILD の治療法ははまだ確立されておらず、早期から強力な治療を開始しなければ致命的となる事が多く、かかる点で、RP-ILD 併発 CADM の病態解明は、有効な新規治療法開発の観点から臨床的に非常に重要である。

以上のような背景をふまえ、我々は、CADM 15 例を含む膠原病および健常人 306 例の血清を、白血球細胞由来 K562 細胞抽出物を用いた免疫沈降法で検討し、CADM 患者血清が分子量約 140kDa の蛋白を免疫沈降することを見出し、この新たな自己抗体を抗 CADM-140 抗体と命名した (*Arthritis Rheum.* 50(9):S398, 2003)。抗 CADM-140 抗体は、CADM に認められたが、他の膠原病および健常人では認められなかった。非常に興味深いことに、抗 CADM-140 抗体陽性例は陰性例と比較して RP-ILD 併発が有意に高頻度であり、同抗体と RP-ILD との関連が示唆された (*Arthritis Rheum.* 52(5): 1571-76, 2005)。そこで、我々は、抗 CADM-140 抗体の対応抗原を追究するために、HeLa 細胞由来 cDNA ライブラリーを使用して、対応抗原遺伝子のクローニングをおこない、その発現蛋白について検討したところ、対応抗原が、自然免疫におけるウイルス感染防御で重要な役割を果たしている分子である MDA5 (melanoma differentiation-associated gene 5) であることが明らかになった (*Arthritis Rheum.* 60(7): 2193-200, 2009)。MDA5 は、Retinoic acid-inducible gene 1 (RIG-I) ファミリーに属する蛋白質で、細胞内ウイルス感染を認識し、抗ウイルス作用を有する I 型インターフェロン (IFN) を誘導することで、自然免疫におけるウイルス感染防御に重要な役割を果たす。RIG-I, MDA5 とともに、ウイルス感染防御機構を促進し、MDA5 はピコルナウイルスを認識するために必要である。これまで、ピコルナウイルス科のコクサッキーウイルスの抗体価が小児 DM 患者では若年性関節リウマチやウイルス感染症患者と比較して高かったと報告されるなどウイルス感染が炎症性筋疾患の病因の一つと推測されている。この点で、CADM-140 抗原が、ウイルス感染防御に関与する MDA5 であることは、非常に重要な意味を持つ。なぜなら、MDA5 (CADM-140 抗原) が認識するピコルナウイルス感染が、予後不良の RP-ILD 併発 CADM の病因になっている可能性が考えられるからである。これまでも、筋炎特異自己抗体やその分解産物が、筋炎の発症に関与するとする仮説が提唱されている。Casciola-Rosen らは、セリンプロテアーゼのグランザイム B が筋炎特異自己抗体の抗 Jo-1 抗体の対応抗原 (ヒスチジル tRNA 合成酵素) を通常とは異なる N 末端領域で分解し、産生された分解産物が自己免疫応答を引き起こすことを報告した。このような知見をふまえると、CADM-140 抗原 (MDA5) は、ウイルス感染により、感染細胞内で高発現され、引き続いておこるウイルス感染防御機構が、感染細胞のアポトーシスを引き起こし、多量の MDA5 あるいはその分解産物やウイルスとの複合体などが血中に流出する。それらが、組織への免疫担当細胞の遊走を促進あるいは抗原提示細胞によって自己抗原として処理され、MHC 分子とともに提示されることで、CADM-140 抗原特異的な自己免疫現象を引き起こす。また、それらに対する免疫応答の結果、MDA5 に対する自己抗体が産生され、さらに、MDA5 に対する自己免疫応答は自己抗体依存的・非依存的に組織障害を進展させる可能性がある。

2. 研究の目的

本研究では、RP-ILD 併発 DM 発症における抗 MDA5 抗体の臨床的意義、MDA5 の病原性ならびに同病態に対する新規治療法の追究を目的とした。具体的には、

- (1) 抗 MDA5 抗体陽性の RP-ILD を併発した DM 症例の生命予後を規定する因子について検討。
- (2) 予後不良予測モデル (血清フェリチン 500 ng/mL, 血清 CRP 1.0 mg/dL, 血清 KL-6

1000 U/mL, 抗 MDA5 抗体陽性) を用いて予後不良例に対する有用な治療法について検討をおこなった。

3. 研究の方法

(1) 抗 MDA5 抗体陽性の RP-ILD を併発した DM 症例の生命予後を規定する因子

これまで当科を受診した抗 MDA5 抗体陽性の RP-ILD 併発 DM 患者 28 例を対象として, 診断時のバイオマーカー値 (血清 CRP, 血清フェリチン, 血清 KL-6, 血清 SP-D) と転帰を診療録から後ろ向きに調査し, 抗 MDA5 抗体陽性 DM の生命予後と関連する因子を検討した。統計学的解析は, 単変量ならびに COX 比例ハザードモデルによる多変量解析を用いておこなった。

(2) 予後不良予測モデルを用いた予後不良例に対する有用な治療法について検討。

2019 年まで当科を受診した抗 MDA5 抗体陽性の RP-ILD 併発 DM 患者のうち, 抗 MDA5 抗体陽性に加え, 血清フェリチン 500 ng/mL, 血清 CRP 1.0 mg/dL, 血清 KL-6 1000 U/mL の予後不良因子を 3 つ以上満たした予後不良例 14 症例を対象にした治療として副腎ステロイド大量療法に免疫抑制薬 2 剤併用した強力な治療に治療早期から血漿交換療法 (PE) を併用した群の非併用群に分けて転帰を診療録から後ろ向きに調査し比較検討した。統計学的解析は, 2 検定を用いておこなった。

4. 研究成果

(1) 抗 MDA5 抗体陽性の RP-ILD を併発した DM 症例の生命予後を規定する因子

対象の平均年齢は 56.3 ± 10.4 歳, 女性 23 例, 男性 5 例で, 追跡期間の中央値は 20 ヶ月であった。臨床診断は古典的 DM 5 例 (18%), CADM 23 例 (82%) で, 経過中に 28 例中 14 例 (50%) が死亡していた。単変量解析では, 全死亡と関連する因子として, 診断時年齢 ($P < 0.01$; HR 1.11), 血清フェリチン値 ($P < 0.01$; HR 1.00), 血清 CRP 値 ($P < 0.01$; HR 1.58), 血清 SP-D ($P < 0.01$; HR 1.01) が抽出された。単変量解析で有意差を認めた年齢, 血清フェリチン値, 血清 CRP 値, 血清 KL-6 値にこれまで予後不良因子として報告された血清 SP-D 値を説明変数として COX 比例ハザード分析による多変量解析をおこなったところ, 診断時の年齢ならびに血清 SP-D 値が死亡と関連していた。以上のことより, 抗 MDA5 抗体陽性 DM に併発する ILD の生命予後と関連する因子として, 診断時の年齢, 血清 SP-D 値が有用な指標となる可能性が示唆された。

(2) 予後不良予測モデルを用いた予後不良例に対する有用な治療法について検討

14 例中, 治療早期から PE を導入した PE 群は 3 例, PE を導入しなかった non-PE 群 11 例であった。PE 群の平均年齢は 61 ± 10 歳, 女性 2 例, 男性 1 例で, 全例予後不良因子 4 つであった。一方, non-PE 群の平均年齢は 57 ± 12 歳, 女性 5 例, 男性 6 例で, 予後不良因子 4 つが 3 例, 残りの 8 例は 3 つであった。PE 群 3 例は全例で生存していたが, non-PE 群では生存例は 3 例のみで, 予後不良因子が 4 つの全 3 例, 死亡していた。生存率は, PE 群 100% に対して, non-PE 群では 27.3% であった ($P = 0.055$)。以上のことより, 抗 MDA5 抗体陽性 DM に併発する ILD に, 従来の治療に加えて早期から血漿交換療法を導入する事で, さらなる予後改善の可能性が示唆された。

(3) まとめ

本研究では, これまでの研究期間を通じて, 抗 MDA5 抗体陽性の RP-ILD 併発 DM 患者を対象として, 生命予後と関連する因子の同定ならびに予後不良と予測される患者に対する有用な治療法の検討をおこなった。予後不良因子の検討では, 実臨床で測定可能な検査の中で, 従来から報告されている血清 KL-6 値, 血清フェリチン値ならびに血清 CRP 値に加え, 血清 SP-D 高値であることが予後不良因子として有用であることを見出した。また, 血清 KL-6 値 1000 U/mL, 血清フェリチン値 500 ng/mL ならびに血清 CRP 値 1.0 mg/dL を満たした予後不良症例の治療法について後ろ向きに検討したところ, 副腎ステロイド大量療法に免疫抑制薬 2 剤併用した強力な治療に治療早期から PE を併用した群では非併用群と比較して生存率が高く, 早期からの PE 併用療法が予後不良例に有用である可能性が示唆された。この事実は, ウィルス感染によって引き起こされた自己免疫現象に伴って出現した抗 MDA5 抗体に何らかの病原性がある可能性を示唆するとともに, 同病態の生命予後の改善

に資するものと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Sasaki N, Ishii A, Kurabayashi T, Sugiyama M, Izumi Y, Nakagome Y, Hirano K, Sasaki S, Kondo Y, Nogi S, Nishikawa A, Hosono Y, Yamada C, Sato S.	4. 巻 5
2. 論文標題 Early Initiation of Plasma Exchange Therapy for a Patient with Anti-MDA5 Autoantibody Positive Dermatomyositis Developing Rapidly Progressive Interstitial Lung Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mod Rheumatol Case Rep.	6. 最初と最後の頁 87-94
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/24725625.2020.1826641.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 佐藤慎二	4. 巻 38
2. 論文標題 多発性筋炎/皮膚筋炎	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 カレントセラピー	6. 最初と最後の頁 26-31
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 佐藤慎二	4. 巻 76
2. 論文標題 多発性筋炎・皮膚筋炎	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 医学と薬学	6. 最初と最後の頁 1419-27
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 佐藤慎二	4. 巻 36
2. 論文標題 多発性筋炎・皮膚筋炎と呼吸器疾患	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 呼吸器内科	6. 最初と最後の頁 534-9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Sasaki N, Ishii A, Shimura K, Kojima A, Sugiyama M, Nakagome Y, Izumi Y, Hirano K, Sasaki S, Kurabayashi T, Hosono Y, Yamada C, Sato S.
2. 発表標題 Efficacy of Early Initiation of Plasma Exchange Therapy for a Patient with Anti-MDA5 Autoantibody-Positive Dermatomyositis Developing Refractory Rapidly Progressive Interstitial Lung Disease
3. 学会等名 The 2020 Annual scientific meeting of American College of Rheumatology
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石井 晶, 佐々木 則子, 杉山 麻衣, 平野 一貴, 中込 陽子, 泉 勇人, 佐々木 翔, 倉林 賢慶, 細野 祐司, 山田 千穂, 佐藤慎二
2. 発表標題 抗MDA5抗体陽性皮膚筋炎の急速進行性間質性肺炎に対して, 血漿交換が奏功した3症例
3. 学会等名 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石井 晶, 倉林賢慶, 杉山麻衣, 平野一貴, 中込陽子, 泉 勇人, 佐々木 翔, 佐々木則子, 細野祐司, 山田千穂, 佐藤慎二
2. 発表標題 抗MDA5抗体陽性無筋症性皮膚筋炎 (ADM) に併発した急速進行性間質性肺炎に副腎皮質ステロイド, 免疫抑制薬2剤および血漿交換療法が奏功した1症例
3. 学会等名 日本リウマチ学会関東支部学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤慎二
2. 発表標題 皮膚筋炎に伴う間質性肺疾患の診断と治療
3. 学会等名 第63回 日本リウマチ学会総会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 佐藤慎二	4. 発行年 2018年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 375
3. 書名 間質性肺炎・肺線維症と類似疾患（多発性筋炎・皮膚筋炎に伴う間質性肺炎）	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------