

論 文 内 容 要 旨

Nailfold capillaries and myositis-specific antibodies in anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-positive dermatomyositis

(抗 MDA5 抗体陽性皮膚筋炎における爪郭部毛細血管異常と筋炎特異抗体)

Rheumatology, 2021, in press

指導教員：服部 登教授
(医系科学研究科 分子内科学)

杉本 智裕

【背景】 anti-melanoma differentiation-associated gene 5 抗体陽性皮膚筋炎 (MDA5-DM) は急速進行性間質性肺疾患 (Rapidly progressive interstitial lung disease :RP-ILD) と強く関連し、発症すれば生命予後は不良と考えられている。近年、高用量ステロイドと複数の免疫抑制剤の併用療法が確立した事で生命予後の改善を認めている。しかし、その重症度は症例間でのばらつきが大きく、血漿交換等の追加治療が必要な症例がある一方、免疫抑制剤を複数使用せずとも改善する症例もある。これまで、治療前に重症度を予測する方法は確立されていないが、過去の研究で MDA5-DM をクラスター分析した結果、RP-ILD 群と比較し、皮膚血管障害群で生命予後が良好であったとの報告がある。そこで我々は、MDA5-DM の病態における血管異常の関連性を明らかにするため、爪郭部毛細血管顕微鏡 (nailfold video capillaroscopy :NVC) を用いて検討を行った。NVC は自己免疫疾患で用いられる非侵襲的検査である。爪郭部毛細血管 (nailfold capillary :NFC) 異常は MDA5-DM の 87.5% で認め、免疫抑制治療により改善されると報告されているが、改善までの期間は知られていない。また、NFC 所見と血管関連成長因子との関連性についても報告がない。そこで今回、MDA5-DM に関して、① NFC 異常の正常化までの期間、② NFC の異常と疾患活動性の関係、③ NFC の異常と血管関連成長因子との関係性、および治療前後の変化について検討を行った。

【方法】 Bohan と Peter の基準または Sontheimer の基準を満たした MDA5-DM を研究対象とした。10 人の患者が抽出され、胸部 CT で全例に間質性肺炎を認めた。治療はプレドニゾン、シクロホスファミドとタクロリムスが投与された。臨床経過で重症と評価された 2 人の患者に血漿交換が行われた。NFC の異常は NVC を使用して評価した。i) 拡大した毛細血管 (直径 > 20 μm)、ii) 巨大毛細血管 (直径 > 50 μm)、iii) 出血の 3 項目をスコア化し、各々の症例で正常化するまで続けた。また、日常診療で用いられる血液検査所見 (フェリチン、KL-6、抗 MDA5 抗体を含む) 及び、努力肺活量 (FVC) を診療録から抽出した。さらに、10 人の患者 (治療前及び治療後) と 10 人の健常対照群の血清バイオマーカーを LEGENDplex Multi-Analyte Flow Assay Kit Human Growth Factor Panel (Biolegend) により測定した。

【結果】 治療前の NFC 異常は 9 例で観察され、治療開始から 2~17 週間で正常化した。NVC スコアは抗 MDA5 抗体価 ($R^2=0.859$, $p < 0.001$) およびフェリチン ($R^2=0.505$, $p = 0.021$) と逆相関し、FVC ($R^2=0.545$, $p = 0.015$) と正の相関を認めた。患者血清中の血管関連成長因子は、治療前の angiopoietin-2、EGF、EPO、G-CSF、GM-CSF、HGF、M-CSF、SCF、VEGF の値は健常対照群よりも有意に高かった。患者の治療前後の血清を用いて、これら 9 つのバイオマーカーの変化を調査した結果、angiopoietin-2 と epidermal growth factor (EGF) の値は治療後に減少した。さらに、これらの血清バイオマーカー (治療前) と NVC スコアや抗 MDA5 抗体価との関係を分析した。macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) および stem cell factor (SCF) 値は NVC スコアと逆相関する傾向を認めたが、有意差はなかった ($p = 0.053$ および $p = 0.068$)。また、抗 MDA5 抗体価と M-CSF および SCF 値の間には正の相関を認めた ($R^2=0.489$, $p = 0.024$ および $R^2=0.672$, $p = 0.004$)。

【考察】 本研究では、MDA5-DM において、下記の 3 つの事実を明らかにした。1) 治療により

NFC 異常は 2~17 週間で改善される 2) NVC スコアは活動性マーカーとして報告されている抗 MDA5 抗体価やフェリチン値と逆相関する 3) 治療前の血清中の M-CSF と SCF レベルは抗 MDA5 抗体価と正の相関関係を示す事である。以上の結果から、NFC 所見は治療修飾を受ける可能性が高く、治療開始前の評価が重要である事が明らかになった。また、NVC スコアが低い症例の方が予後不良と予測され、より注意深い観察と積極的な治療介入が必要と考えられた。M-CSF と SCF は、疾患活動性を反映しており、疾患メカニズムとも関連している可能性がある。今後さらなる研究が求められる。