

博士課程用（甲）

様式4)

学位論文の内容の要旨

（ 山口 公一 ） 印

（学位論文のタイトル）

Differential clinical features of patients with clinically amyopathic dermatomyositis who have circulating anti-MDA5 autoantibodies with or without myositis-associated autoantibodies

（筋炎関連自己抗体の有無による抗MDA5抗体陽性 clinically amyopathic dermatomyositisの臨床的特徴の相違）

背景：Anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5)抗体は、臨床的に皮膚筋炎に特異的な自己抗体として知られている。特に皮膚筋炎の中でも筋炎症状が乏しい clinically amyopathic dermatomyositis (CADM)で陽性になることが多く、その半数で急速進行性の間質性肺炎 (RP-ILD)を発症し致死率が高いことが知られている。また、抗MDA5抗体陽性皮膚筋炎に合併する間質性肺炎における臨床的特徴として高齢や血清フェリチンの上昇・肝機能異常、CT所見での下葉の浸潤影などが予後不良因子として知られている。

一般に、皮膚筋炎に合併する間質性肺炎における治療方法はステロイドと免疫抑制薬の併用（通常はカルシニューリン阻害剤であるシクロスポリンもしくはタクロリムス）であるが抗MDA5抗体陽性皮膚筋炎では、特にRP-ILDでは通常の治療に奏功しない例が多く報告されている。近年、RP-ILDに対しては通常治療にシクロホスファミドの免疫抑制薬を強化することで救命できる可能性が示唆されている。しかし、現在まですべての患者に早期より治療強化すべきか否かは議論が分かれるところである。その背景として、抗MDA5抗体陽性皮膚筋炎に合併する間質性肺炎の病態が均一でないことが関係している。

CADMの患者は、慢性関節リウマチおよびシェーグレン症候群のような他の結合組織疾患を特徴付ける筋炎関連自己抗体 (MAA) も陽性になることが知られているがCADM患者における抗MDA5自己抗体とMAAとの共存の臨床的意義は依然として不明であり治療効果や予後に関してもわかっていない。

したがって、本研究では、抗MAA抗体の有無が、抗MDA5抗体陽性皮膚筋炎の臨床像や予後にどのように関連するかを検討する。

方法：2008年から2017年までに当院で経験した抗MDA5抗体を有するCADM患者24

例を後方視的に分析した。24例のすべての患者は間質性肺炎を合併していた。採血では抗核抗体、抗CCP抗体、抗SSA抗体および抗SSB抗体などのMAAについて測定した。臨床評価は採血、胸部画像CT、治療効果、臨床経過に関して検討を行った。MAA陽性および陰性であった患者間で、臨床検査結果、画像検査、治療に対する反応および予後を含む臨床経過を統計を用いて比較した。統計はSPSS Version22を用いてt検定、Mann-WhitneyのU検定、Fisherの正確検定、生存時間解析はKaplan-Meier法とlog-rank検定を用いた。

結果：24例の患者のうち、MAA陽性の患者は9例であった。そのうち抗核抗体陽性者1例、抗CCP抗体陽性患者5例、抗SSA・抗SSB抗体陽性患者5例、抗カルジオリピン抗体、および抗Sc1-70抗体は1例であった（抗体の重複あり）。患者背景では全患者のうち間質性肺炎でRP-ILDが15名、慢性間質性肺炎が9名であった。MAA陽性群では9例のうち6例が慢性間質性肺炎であった（ $P=0.03$ ）。またMAA陽性群で生存者を多く認めた（ $P=0.04$ ）。採血や画像所見でMAA陽性群・陰性群での違いは認めなかった。治療期間中の合併症では感染症においてはMAA陰性群で細菌感染が多かった（ $P=0.02$ ）が真菌・サイトメガロウイルス、縦隔気腫に関しては有意な差を認めなかった。MDA5抗体陽性CADMのすべての患者は、ILDを有していたが、MAA陽性群は、ステロイドと免疫抑制剤との併用療法が効果的であり、死亡率が有意に低値であった（ $P=0.036$ ）。

結論：我々のデータは、MAAを有する抗MDA5抗体陽性CADM患者は、MAAを有さない患者よりも良好な予後であることを示している。したがって、MAAが抗MDA5陽性CADMの臨床経過を予測するバイオマーカーとなる可能性がある。