

内 容 要 旨 目 次

主 論 文

Anti-SS-A/Ro antibody positivity as a risk factor for relapse in patients with polymyositis/dermatomyositis

(抗 SS-A 抗体は多発性筋炎/皮膚筋炎患者における再燃危険因子である)

建部智子、佐田憲映、浅野洋介、**Sonia Zeggar**、平松澄恵、宮脇義亜、大橋敬司、森下美智子、勝山隆行、勝山恵理、渡辺晴樹、檜崎真理子、渡部克枝、川畑智子、和田 淳

Modern Rheumatology (掲載予定)

平成28年4月第60回日本リウマチ学会学術集会に発表

主論文

Anti-SS-A/Ro antibody positivity as a risk factor for relapse in patients with polymyositis/dermatomyositis

(抗 SS-A 抗体は多発性筋炎/皮膚筋炎患者における再燃危険因子である)

【緒言】

多発性筋炎 (PM) および皮膚筋炎 (DM) は、近位骨格筋症状や特有の皮膚症状を特徴とし、肺・心臓など様々な重要臓器を障害し、しばしば悪性腫瘍を合併する特発性炎症性筋疾患 (IIM) である。治療により多くの患者は一時的に臨床症状の改善を認めるが、再発や慢性的な進行を認める患者も多い。既報では IIM の予後不良因子として、悪性腫瘍、性別 (男性)、高年齢、間質性肺疾患 (ILD) の合併、clinically amyopathic dermatomyositis (CADM) などが挙げられている一方、IIM の再燃危険因子を検討した報告は少なく、これまでに有意なものは明らかになっていない。2006 年 Agawal らの研究では IIM 再燃の危険因子となる可能性がある因子として 高齢、ILD の合併、診断までに要した時間の長さ を報告しているが、いずれも有意差はみられなかった。

抗 SS-A/Ro 抗体は筋炎関連自己抗体の一つであり、IIM 患者においてしばしば抗 SS-A/Ro-52 抗体が陽性となること、また PM/DM における予後不良因子となることが報告されている他、抗 SS-A/Ro-52 抗体と PM/DM 患者における ILD の合併や進行との関連も報告されている。

今回我々は、PM/DM 患者における再燃を評価し、疾患安定化後の再燃危険因子を明らかにする目的で本研究を行った。また、抗 SS-A/Ro 抗体陽性 PM/DM 患者の臨床的特徴についても検討した。

【対象と方法】

患者選択

2004 年から 2014 年に岡山大学病院にて寛解導入療法を行い、Bohan & Peter の診断基準 (probable or definite)、または無症候性皮膚筋炎 (CADM) の基準を満たし、治療により疾患安定化に至った新規 PM/DM 患者 50 名を対象とした。疾患活動性評価には myositis intention to treat activity index (MITAX) スコアリングシステムを使用し、治療開始後に少なくとも 4 週間臨床症状・筋酵素データの悪化がなく、MITAX の全ての項目が 2 以下の状態を疾患安定化と定義した。

調査項目

患者背景因子 (年齢、性別、合併症)、疾患関連因子 (疾患分類、診断までに要した時間、検査データ、臨床症状)、治療関連因子 (副腎皮質ステロイド量、免疫抑制剤や免疫グロブリン併用有無) について調査した。血液検査データは初回治療時点のクレアチニンキナーゼ (CK)、C 反応性蛋白 (CRP)、フェリチン、シアル化糖鎖抗原 (KL-6)、抗 SS-A/Ro 抗体、抗 Jo-1 抗体の他、29 名ではラインプロット法を用いて抗 PL-7 抗体、抗-PL-12 抗体、抗 EJ 抗体、抗 SRP 抗体、抗 Ku 抗体、抗 OJ 抗体、抗 Mi-2 抗体、抗 PM-Scl75 抗体、抗 PM-Scl100 抗体についても調査した。その他筋電図、筋生検、皮膚生検の結果も調査した。ILD の有無は CT 結果で判断した。

本研究における主要評価項目は症状安定後の再燃割合であり、再燃は少なくとも 1 つ以上の MITAX 項目が 3 以上で、治療の強化や変更を要する状態と定義した。

統計分析

単変量解析は、再燃群と非再燃群間で、連続変数はスチューデントの t 検定またはマンホイットニー U 検定を使用し、カテゴリー変数はフィッシャーの直接確率検定を用いて比較した。多変量解析では単変量解析の結果や既報から変数を設定し、ロジスティック回帰分析を行った。さらにカプラン・マイヤー法やログランク検定を用いて累積再発率を分析した。

【結果】

患者の平均年齢は 58 歳で 34 名 (68%) が女性であり、21 名 (42%) が PM、27 名 (54%) が DM、2 名 (4%) が CADM であった。悪性腫瘍は 6 名 (12%) に、シェーグレン症候群は 3 名 (6%) に、ILD は 30 名 (60%) に合併がみられた。近位筋力低下は 47 名 (94%) でみられ、筋酵素の上昇は 49 名 (98%) でみられた。自己抗体は抗 Jo-1 抗体 8 名 (16%)、抗 SS-A/Ro 抗体 21 名 (42%)、抗 PL-7 抗体 4 名 (14%)、抗

PL-12 抗体 2 名(7%), 抗 EJ 抗体 2 名(7%), 抗 SRP 抗体 2 名(7%), 抗 Ku 抗体 2 名(7%)で陽性であった。筋電図は検査した 34 名中 21 名(62%)で筋原性変化がみられた。筋生検を行った 38 名中 23 名(61%)で筋炎に合致する所見を認め、皮膚生検を行った 27 名中 23 名(85%)で皮膚筋炎に合致する所見を認めた。

全ての患者は寛解導入療法で副腎皮質ステロイド薬を使用されており、初回導入時の平均プレドニゾロン(PSL)量は 46mg/日で、13 名(26%)ではステロイドパルス療法を併用されていた。免疫抑制剤は 24 名(48%)で使用され(タクロリムス 12 名, アザチオプリン 4 名, シクロスポリン 4 名, シクロホスファミド 3 名, メトトレキサート 1 名), 免疫グロブリン(IVIG)は 4 名(8%)で使用された。

臨床経過と再燃危険因子

初回治療開始後、疾患安定化までに要した日数は平均 33 日であった。観察期間中に 5 名が死亡した。死因は 2 名が悪性腫瘍(卵巣癌 1 名, 肺癌 1 名), 1 名はニューモシスチス肺炎で、残りの 2 名は不明であった。

観察期間中 20 名(40%)に再燃を認め、再燃までの平均日数は 342 日であった。再燃した 20 名のうち 12 名は筋炎, 7 名は ILD, 4 名は皮膚病変, 2 名は関節炎の悪化を認めた。再燃時の平均 PSL 量は 11mg/日で 9 名が免疫抑制剤を併用していた(シクロスポリン 4 名, タクロリムス 2 名, アザチオプリン 1 名, メトトレキサート 2 名)。

単変量解析により、再燃群では非再燃群と比較して筋力低下を認めた割合が低く(85% 対 100%, $p=0.03$), 抗 SS-A/Ro 抗体の陽性率が高かった(65% 対 27%, $p=0.007$)。他の患者背景や合併症、自己抗体を含めた検査データ、治療関連因子などに有意差はみられなかった。ラインプロット法を用いて自己抗体を検査した 29 名において、抗 ARS 抗体陽性群は陰性群と比較して高い再燃率を呈していた(71% 対 25%, $p=0.01$)。ログランクテストにおいても抗 SS-A/Ro 抗体陽性患者は陰性患者と比較して高い再燃率を示した。

抗 SS-A/Ro 抗体陽性患者と陰性患者の比較

年齢、性別、臨床症状は両群間で有意差を認めなかった。抗 SS-A/Ro 抗体陽性群では、陰性群と比較して抗 Jo-1 抗体陽性率(29% 対 7%, $p=0.04$)や抗 ARS 抗体陽性率(79% 対 21%, $p=0.001$)が高く、血清補体レベルが低かった(C3: 94 ± 21 mg/dl 対 108 ± 23 mg/dl, $p=0.03$; C4: 20 ± 8 mg/dl 対 28 ± 9 mg/dl, $p=0.0017$; and CH50: 42 ± 11 U/ml 対 49 ± 10 U/ml, $p=0.015$)。

年齢、性別、CK<500 IU/L、ILD 合併、抗 Jo-1 抗体で調整して多変量解析を行ったところ、抗 SS-A/Ro 抗体は独立した再燃危険因子となった(オッズ比 5.5; 95%信頼区間, 1.4–25.1)。

[考察]

我々は、抗 SS-A/Ro 抗体が PM/DM 患者における再燃危険因子であることを報告した。

50 名中 5 名の患者が観察期間中に死亡したが、PM/DM により死亡した患者はいなかった。本研究より長い期間(3 年から 12 年)観察されている既報では PM/DM の死亡危険因子に悪性腫瘍、男性、高齢、ILD 合併が挙げられており、中でも悪性腫瘍が死因として最も多いとされる。本研究においても 2 名の患者が筋炎の診断後早期に悪性腫瘍により死亡しており、悪性腫瘍は研究の観察期間の長さを問わず予後不良因子であると考えられた。

本研究では観察期間中に 20 名(40%)で再燃を認めた。既報(58-65%)と比較して低い再燃率には短い観察期間の影響が考えられる。既報で再燃危険因子である可能性を指摘された年齢、診断までに要した時間、ILD の合併は、今回再燃群と非再燃群間で有意差を認めなかった。既報では PM/DM 患者の 65-98%が臨床症状や検査データの改善を達成しており、本研究をみても現在の標準寛解導入療法は実質的に PM/DM 患者の臨床的改善をもたらしている。このように初回治療への反応が良いことを考慮すると、PM/DM の疾患関連死亡危険因子は再燃危険因子でもあると考えうる。CADM が予後不良因子であることはこれまでも報告されているが、今回の研究においても筋力低下を伴わない 2 名の CADM 患者はいずれも再燃していることから、CADM は再燃危険因子でもある可能性がある。

抗 SS-A/Ro 抗体は IIM との関連が知られており、IIM 患者の 20-40%で抗 SS-A/Ro52 抗体が陽性とされる。抗 SS-A/Ro 抗体陽性の筋炎患者は ILD や悪性腫瘍の合併が多く、予後不良因子であるとも報告されている。今回の研究において、抗 SS-A/Ro 陽性患者では陰性患者と比較して抗 Jo-1 抗体陽性や ILD の合併が多く、抗 SS-A/Ro 抗体は ILD 合併や抗 Jo-1 抗体で調整した後も独立した再燃危険因

子となった。それゆえ、もし本研究がより長い観察期間で行われていれば抗 **SS-A/Ro** 抗体は予後不良因子にもなったと考える。さらに、抗 **SS-A/Ro** 抗体陽性群で陰性群と比較して補体のレベルが低かったことは、抗 **SS-A/Ro** 抗体陽性が **PM/DM** 患者において免疫複合体により引き起こされる病態に関与している可能性を示唆する。

本研究の限界

第一に、疾患安定化に至らなかった患者を除外しており、我々の治療が再燃予防に不十分であった可能性があるが、これは 1 名であるため影響は最小限と考えられる。第 2 に、治療方針は主治医の裁量で決定されたため、バイアスとなった可能性がある。第 3 に、遡及的な研究であるために、視覚的アナログスケールや健康評価質問票のデータが無く、国際的な筋炎評価・臨床研究グループによって推奨されているツールを用いて筋炎の疾患活動の評価を行うことができなかった。第 4 に、抗 **Jo-1** 抗体以外の抗 **ARS** 抗体検査を行ったのは研究対象患者の約半数にとどまったため、多変量解析において抗 **ARS** 抗体による調整を行うことができなかった。これらの限界を克服するためには、厳格な治療と評価のプロトコルを用いた前向き研究を実施すべきであると考えられる。

【結論】

抗 **SS-A/Ro** 抗体は **PM/DM** 患者における再燃危険因子であり、**PM/DM** 患者における症状安定化後の再燃を予測する有用なバイオマーカーとなる可能性が示唆された。