

主論文

Cluster Analysis Using Anti-Aminoacyl-tRNA Synthetases and SS-A/Ro52 antibodies in Patients With Polymyositis/Dermatomyositis

(多発性筋炎/皮膚筋炎患者における抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体及び抗 SS-A/Ro52 抗体を用いたクラスター解析)

【緒言】

多発性筋炎/皮膚筋炎 (PM/DM) は近位筋優位の筋力低下や特有の皮膚症状を特徴とし、間質性肺障害 (ILD) などの重篤な臓器障害や悪性腫瘍をときに併発する。PM/DM では種々の自己抗体が筋炎特異的自己抗体 (MSA) として発見されてきた。MSA のひとつとしてヒスチジル tRNA 合成酵素を対応抗原とする抗 Jo-1 抗体に代表される抗 PL-7、PL-12、EJ、OJ 抗体といった抗アミノアシル tRNA 合成酵素 (ARS) 抗体が有名である。また、MSA には含まれないが抗 SS-A/Ro52 抗体も PM/DM 患者の約 20-40% で陽性となることが報告されており、PM/DM との関連が示唆されている。抗 ARS 抗体や抗 SS-A/Ro52 抗体の診断的有用性は周知のところであるが、臨床的意義や相互関係についてはいまだ十分に明らかにされていない。今回、我々はクラスター解析を用い、これら自己抗体のプロファイルと臨床所見、予後との関連を検討した。

【対象と方法】

患者選択と研究デザイン

岡山大学病院リウマチ膠原病内科で 2012 年から 2016 年にかけて MSA、抗 SS-A/Ro52 抗体を測定した 296 例のうち、PM/DM と診断された 79 例から、臨床情報の記録が不十分であった 18 例を除外した 61 例を解析対象集団とした。PM/DM の診断は Bohan & Peter の診断基準で possible 以上とした。

電子カルテから性別、発症時年齢、悪性腫瘍の既往、シェーグレン症候群 (SjS) 合併の有無、臨床症状 (ILD、四肢の筋痛・筋力低下、関節炎、関節痛、嚥下障害、皮膚症状)、臨床検査データ (CK、ALD、CRP、KL-6)、筋電図検査および筋病理所見、初期治療 (ステロイドの初期投与量、免疫抑制剤併用の有無) などの情報を収集した。

抗 ARS 抗体、SS-A/Ro52 抗体については line blot test kit を用い半定量的に測定し、結果は陰性-、陽性+、陽性++、強陽性+++ の 4 段階で記載した。

主要評価項目は疾患活動性安定後の再燃割合とした。疾患活動性安定は治療開始後、臨床症状と筋酵素上昇がみられないことと定義した。再燃は myositis intention to treat activity index scoring system に準拠し、治療の追加変更を必要とする筋力低下、ILD、皮疹、関節炎、筋酵素上昇などの活動性項目を含む 3 項目以上を満たすことと定義した。

本研究は「ヘルシンキ宣言」に則り実施され、岡山大学研究倫理審査専門委員会 (認可番号: 1702-001) によって承認された。患者同意はオプトアウトにて取得した。

統計解析

似た自己抗体プロファイルを持つ患者集団を特定するために抗 Jo-1、PL-7、PL-12、EJ、OJ、SS-A/Ro52 抗体の半定量値をもとに階層型クラスター解析を施行し、得られたクラスターの自己抗体プロファイル、臨床的特徴、予後を比較検討した。

記述統計量は平均値と標準偏差で記載した。連続変数はデータが正規分布するか否かによりシュューデントの t 検定またはマン・ホイットニーの U 検定を用いて解析した。カテゴリー変数はフィッシャーの正確確率検定を用いた。3 群間の比較は、連続変数では F 検定、カテゴリー変数ではピアソンのカイ二乗検定を行った。統計学的有意水準は $p < 0.05$ とした。

【結果】

ベースラインの患者背景と治療状況

平均発症年齢 54 ± 14 歳、女性 44 例 (72%)、PM28 例 (46%)、DM33 例 (54%) であった。悪性腫瘍合併は 11 例 (18%)、SjS 合併は 2 例 (3%) であった。44 例 (67%) で筋力低下を、54 例 (89%) に筋酵素上昇を認めた。筋電図検査を施行された 30 例のうち 12 例 (40%) で筋原性変化を示唆する所見を認

めた。筋生検を施行された 43 例のうち 33 例(77%)で筋炎を示唆する所見を認めた。全例が何らかの筋所見を有しており、臨床的無筋症性皮膚筋炎はいなかった。ILD 合併は 37 例(61%)であった。全例で寛解導入療法としてステロイド治療を受けており、平均ステロイド投与量は 46 ± 15 mg/日、31 例(51%)が免疫抑制剤を併用していた。

各抗体の陽性率は抗 Jo-1 抗体[- 48 例(79%)、+ 3 例(5%)、++ 0 例(0%)、+++ 10 例(16%)]、抗 PL-7 抗体[- 53 例(87%)、+ 3 例(5%)、++ 2 例(3%)、+++ 3 例(5%)]、抗 PL-12 抗体[- 56 例(92%)、+ 2 例(3%)、++ 1 例(2%)、+++ 2 例(3%)]、抗 EJ 抗体[- 54 例(89%)、+ 0 例(0%)、++ 1 例(2%)、+++ 6 例(10%)]、抗 OJ 抗体[- 0 例(0%)、+ 0 例(0%)、++ 0 例(0%)、+++ 0 例(0%)]、抗 SS-A/Ro52 抗体[- 30 例(49%)、+ 4 例(7%)、++ 6 例(10%)、+++ 21 例(34%)]であった。

クラスター解析

クラスター解析の結果、3 つのクラスターが特定された。クラスター1(10 例)は全例で抗 Jo-1 抗体、抗 SS-A/Ro52 抗体の両者陽性であり、抗 Jo-1 抗体以外の抗 ARS 抗体が全例陰性であった。また、クラスター1は関節症状を有する頻度がクラスター2(90% vs. 42%、 $p = 0.020$)、クラスター3(90% vs. 26%、 $p = 0.0007$)と比較し有意に高かった。

クラスター2(24 例)の特徴は抗 SS-A/Ro52 抗体陽性率(83%)と抗 Jo-1 抗体以外の抗 ARS 抗体の陽性率(63%)が高く、抗 Jo-1 抗体が全例陰性であることであった。

クラスター3(27 例)は抗 ARS 抗体陽性率(11%)と抗 SS-A/Ro52 抗体陽性率(4%)とが非常に低かった。クラスター3のILD合併率と平均CRP値はクラスター1(ILD 33% vs. 90%、 $p = 0.0030$; CRP 0.36 ± 0.40 mg/dL vs. 0.98 ± 0.84 mg/dL、 $p = 0.0058$)とクラスター2(ILD 33% vs 79%、 $p = 0.0017$; CRP 0.36 ± 0.40 mg/dL vs. 1.98 ± 2.22 mg/dL、 $p = 0.0007$)と比べ有意に低かった。

寛解導入治療の初期ステロイド投与量と免疫抑制剤併用率はクラスター間で差がなかった。

クラスター3群のアウトカム

疾患活動性安定率はクラスター1、2、3でそれぞれ100%、100%、92%とクラスター間で差はなかった。全体で再燃は28例(49%)あり、主な症状は筋力低下(39%)、ILD増悪(18%)、皮疹(7%)、関節炎(4%)、筋酵素上昇(32%)であった。クラスター3の再燃割合はクラスター1(リスク比0.37[95%信頼区間、0.17–0.83($p = 0.026$)]、クラスター2(リスク比0.42[95%信頼区間、0.20–0.89($p = 0.019$)]と比べ有意に低かった。

【考察】

一般的に抗 Jo-1 抗体を除く抗 ARS 抗体の陽性率は低く、個々の臨床像を検討するには十分な症例数を得られない。そのため、我々はクラスター解析を行い、似た自己抗体プロファイルを持つ3つのクラスターに分けた。

クラスター1は抗 Jo-1 抗体、抗 SS-A/Ro52 抗体両者陽性であり、関節症状が高頻度にみられた。クラスター2は高率に抗 SS-A/Ro52 抗体が陽性であり、抗 Jo-1 抗体が陰性であった。クラスター3は抗 ARS 抗体、抗 SS-A/Ro52 抗体ともにほぼ陰性であり、ILD合併が少なく、CRP低値であった。また、クラスター3の再燃割合はクラスター1、クラスター2と比較し有意に低かった。

既報において抗 Jo-1 抗体は関節炎との関連が報告されているが、本研究のクラスター解析においても、抗 Jo-1 抗体陽性の PM/DM 患者では高頻度に関節症状を有しており、抗 Jo-1 抗体と関節症状との関係が改めて示唆された。

クラスター3は自己抗体陽性率の低さが特徴であり、特に抗 ARS 抗体と抗 SS-A/Ro52 抗体はほぼ陰性であることが特筆される。この他のクラスターとは大きく異なる自己抗体のプロファイルが、クラスター3のILD合併の少なさやCRP低値と関連していると考えられる。CRP上昇、抗 Jo-1 抗体がILD発症の危険因子であるとする既報や、抗 SS-A/Ro52 抗体が PM/DM においてILD合併と関連するとする既報、抗 ARS 抗体症候群にILDが高頻度で合併するという事実から、クラスター3は抗 ARS 抗体、抗 SS-A/Ro52 抗体を欠き、かつCRP値が低いことがILD合併の少なさにつながっていると考えられた。

また、クラスター3の再燃割合はクラスター1、2と比較し有意に低かった。クラスター1、2に共通の特徴としては、SjS合併がほとんどないにも関わらず、抗 SS-A/Ro52 抗体陽性率が高いことであり、一方でクラスター3には抗 ARS 抗体、抗 SS-A/Ro52 抗体を持つ患者がほとんどいなかった。我々は過去に抗 SS-A/Ro52 抗体が PM/DM の再燃を予測するバイオマーカーとして有用である可能性を報告しており、

いくつかの既報においても抗 SS-A/Ro52 抗体は PM/DM の予後不良因子である可能性が示唆されている。個々の抗体 ARS 抗体と再燃率についてはまだ十分には明らかでないが、抗 ARS 抗体陽性患者は再燃を起こす頻度が高いという報告もあり、抗 ARS 抗体と抗 SS-A/Ro52 抗体が再燃と関連している可能性が考えられた。

関節リウマチ合併の可能性を十分に除外できていない点、PM と DM を分けて検討していないため皮膚症状を合併する DM 患者の割合が再燃患者割合に影響している可能性がある点、主要評価項目が既報と違い再燃率ではなく再燃割合である点が本研究の主な制約である。

【結論】

抗 ARS 抗体、抗 SS-A/Ro52 抗体の両者、もしくはそのいずれかが PM/DM の臨床転機と関連している可能性がある。