

主論文の要旨

**Strong correlation between cancer progression and
anti-transcription intermediary factor 1 γ antibodies in
dermatomyositis patients**

〔 皮膚筋炎患者における抗TIF1 γ 抗体陽性と
合併癌の進行度との強い関連性 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
運動・形態外科学講座 皮膚病態学分野

(指導：秋山 真志 教授)

桃原 真理子

【緒言】

皮膚筋炎とは、慢性の筋炎と特徴的な皮疹を呈する全身性の自己免疫性疾患であり、皮膚筋炎患者では有意に癌の合併が多いことが古くから知られている。近年筋炎特異的自己抗体である抗 transcription intermediary factor 1 γ (TIF1 γ) 抗体陽性の皮膚筋炎では、特に癌合併の確率が高いことが解ってきた。TIF1 γ 抗原は様々な癌種で高発現していることが知られており、癌の抑制因子として作用しているのではないかと考えられている。我々は、癌に過剰発現した TIF1 γ 抗原が免疫機構に暴露されることで抗体産生が起こってきているのではないかと考え、癌が進行するほど TIF1 γ 抗原量が増えてより抗体産生されやすいのではないかと仮説を立て、抗体陽性群と陰性群の癌進行度に関する検討を行った。

【方法】

2003 年から 2016 年の間に名古屋大学皮膚科と連携病院を受診し、受診時に血清採取された皮膚筋炎患者 160 名を対象としてアンケート形式で調査を行った。皮膚筋炎の診断は Bohan と Peter の診断基準の“definite”か“probable”を満たす、あるいは Sontheimer の診断基準で無筋症性皮膚筋炎と診断できた症例とした。

癌の進行度は、執刀あるいは癌を診断した医師が判断した 2003 年版あるいは 2009 年版の Union for international cancer control (UICC) の TNM 分類に基づいて分類した。一部、本邦の進行度分類で記載されていた症例はリンパ節転移の有無を本邦の進行度分類で確認し、分類した。

UICC の TNM 分類でリンパ節転移を含むステージ以上に分類される症例、あるいは、臨床の記載でリンパ節転移を確認できるものやそれ以上の進行癌を“進行癌”、それ以外を“非進行癌”と定義し 2 群に分類した。

NXP-2/MJ、MDA5、TIF1 γ 、PM/Scl-75、PM/Scl-100、Mi-2、SAE1/2、SRP、HMGR、EJ、KS、PL-7、KL-12 を抗原とする筋炎特異的自己抗体は当教室で作成した ELISA 測定系で測定を行った。

【結果】

全 160 症例中 41 例に癌の合併を認めた。合併癌でもっとも多かったものが胃癌で 8 例あり、肺癌 5 例、大腸癌 4 例、乳癌 4 例、卵巣癌 4 例、膀胱癌 4 例、口腔咽頭癌 2 例、前立腺癌 2 例、食道癌 2 例、腹膜癌 2 例、子宮体癌 1 例、甲状腺癌 1 例、膵臓癌 1 例、原発不明の転移性扁平上皮癌 1 例であった (Table 1)。

症例 7、24、28 および 36 は日本のステージ分類基準で分類されていた。いずれの症例も遠隔転移あるいはリンパ節転移が確認されたので、日本のステージ分類基準と転移の状態を併記した (Table 1)。症例 23 は原発不明であったためステージ分類不能であったが、リンパ節転移を認めたため、“進行癌”と分類した。症例 39 は分類不明であったが、カルテ記載で経尿道的膀胱腫瘍切除術(TUR-Bt)を施行され、6 年再発を認めなかったため“非進行癌”とした。症例 41 は進行膵がんと診断され、ステージ分類

のための精査を希望されず緩和治療を選択されたためステージ不明だが、“進行癌”に分類した。癌合併を認めた41例中30例(73.1%)が“進行癌”に分類された。

160例中もっとも頻度の高かった筋炎特異的自己抗体は抗MDA5抗体であり、38症例(24%)に陽性であった。続いて抗TIF1 γ 抗体が高頻度に陽性であり、34症例(21%)であった。その他、抗ARS抗体19例(12%)、抗Mi-2抗体12症例(7.5%)、抗NXP-2/MJ抗体9例(5.6%)、抗SAE抗体7例(4.4%)、抗PM/Scl抗体6例(3.8%)、抗SRP抗体1例(0.6%)の陽性数および割合であった。抗TIF1 γ 抗体陽性群は他の抗体陽性群と比較し、有意に癌合併率が高く、抗TIF1 γ 抗体陽性皮膚筋炎患者34例中23例が癌合併であった。(figure 1)

癌合併皮膚筋炎41例を抗TIF1 γ 抗体陽性群23例と陰性群18例に分け、各群間での年齢や性別、皮膚筋炎発症から癌診断までの期間、死亡率、皮膚筋炎診断後の観察期間等の臨床像を比較検討したが、二群間で有意差を認めたのは癌の進行度(P=0.0046)のみであった(Table 2)。

全癌合併皮膚筋炎において癌進行度と関連のある因子を多変量解析で検討した結果、性別、年齢、皮膚筋炎診断から癌診断までの期間、抗TIF1 γ 抗体陽性の因子の中で抗TIF1 γ 抗体陽性のみが優位に癌の進行度と関連を認めた(P=0.009 OR:10.9)(Table 3)。

次に我々は、進行癌は皮膚筋炎診断から癌診断までの期間が短いのではないかとこの予想のもとに、抗TIF1 γ 抗体の有無における皮膚筋炎診断から癌診断までの期間の関連性について行った。皮膚筋炎診断から前後3年以内に診断された癌が癌合併皮膚筋炎の定義として使用されていることが多いが、当検討では、23例の癌合併抗TIF1 γ 抗体陽性の皮膚筋炎患者のうち、20例(87%)が皮膚筋炎診断前後半年以内に診断されていた。

【考察】

本研究では、UICC TNMの癌ステージ分類をもちつつも、“進行癌”=“リンパ節転移以上の進行があるか、あるいはリンパ節転移を含む癌ステージ以上であること”、という独自の定義で便宜上の分類を行った。これはUICC TNM分類は2009年に第7版へと改訂があり、各症例の単純なステージ比較が困難であったことや、一部の癌の国内で使用されているステージ分類が本邦独自のものを使用していたためである。本研究では抗TIF1 γ 抗体陽性皮膚筋炎のほうが陰性群と比較し有意に進行度の高い癌を合併しているという結果であったが、他研究でも、抗TIF1 γ 抗体陽性皮膚筋炎の85%(38例中29例)が進行癌(Stage III, IV)であったという報告があり、本研究を支持する結果の報告がある。

抗TIF1 γ 抗体陽性の皮膚筋炎患者では、皮膚筋炎診断から癌診断までの期間が有意に短い傾向を認めた(P=0.025)。本研究では全160症例中76例が3年未満の経過観察期間であり、皮膚筋炎発症後に癌診断まで長い経過を要した症例が統計に反映されていない可能性がある。しかしながら、本研究で3年間経過観察を行うことのできた抗TIF1 γ 抗体陽性抗体の皮膚筋炎12例中10例が皮膚筋炎診断半年以内に発見されてお

り、また、抗 TIF1 γ 抗体陽性皮膚筋炎に合併した癌のほとんどが皮膚筋炎診断 1 年以内に診断されているという過去の論文報告があることから、統計に反映されなかった症例は多くないのではないかと推察される。

【結語】

抗 TIF1 γ 抗体陽性皮膚筋炎に合併した悪性腫瘍は抗体陰性群と比較し有意に進行しており、皮膚筋炎診断から短期間で発見される傾向にあった。