



CD206 (マクロファージマンノース受容体) による抗MDA5抗体陽性皮膚筋炎に合併する間質性 肺炎の重症度分類

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2022-12-16 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 鈴木, 勇三, 須田, 隆文 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00004242

CD206(マクロファージマンノース受容体)による抗MDA5抗体陽性皮膚筋炎に合併する間質性肺炎の重症度分類

< 著者名 >

鈴木勇三¹⁾，須田隆文¹⁾

< 所属機関 >

〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山 1-20-1

浜松医科大学 内科学第二 呼吸器内科

1) 浜松医科大学 内科学第二 呼吸器内科

< 著者連絡先 >

浜松医科大学 内科学第二 呼吸器内科

〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山 1-20-1

電話：053-435-2263

Mail: yuzosuzu@hama-med.ac.jp

< キーワード >

抗MDA5抗体，皮膚筋炎，マクロファージマンノースレセプターCD206

< 英文題名 >

Classification of macrophage-mannose

receptor CD206 in severity of anti-MDA5
antibody positive dermatomyositis
associated ILD

1.はじめに

皮膚筋炎・多発筋炎(PM/DM)は原因不明の全身性炎症疾患で、皮膚や筋肉だけでなく肺を含めた全身臓器を侵す(1)。なかでも肺病変・間質性肺炎は合併頻度も高く、時に致死的な呼吸不全を惹起する(2-5)。特に致死率の高い急性・亜急性の間質性肺炎は、皮膚筋炎(DM)や筋症状に乏しい皮膚筋炎(CADM)に合併することが多く、適切な診断と重症度判定が非常に重要である。

PM/DM患者の30-40%に、筋炎特異的自己抗体と言われる種々の自己抗体が存在する(6-8)。近年、自己抗体の種類により筋炎の病型、病態、臨床経過や治療反応などの臨床像が異なることが明らかになってきた。特に抗MDA5抗体はDMやCADM患者に多く認められ、急速進行性の間質性肺炎を高頻度に合併する(9-12)。しかし、抗MDA5抗体陽性皮膚筋炎に合併する間質性肺炎(抗MDA5抗体陽性DM/CADM-ILD)は、病初期には限局的なすり

ガラス影や喫状の浸潤影など僅かな変化しか呈さないことが特徴で，早期から蜂巢肺を認めることは稀である．このため CT での病変の拡がりから重症度を類推することは困難であり，重症度や予後予測に資するバイオマーカーの開発が求められている．

CD206 は主に M2 マクロファージ表面に発現するパターン認識型受容体で (図 1)，細胞表面に存在する膜型に加えて可溶型 CD206 (sCD206) としても末梢血中へも分泌されている (13-17)．マクロファージの活性化は PM/DM をはじめとした膠原病の発症にも深く関わり，PM/DM においてはマクロファージ活性化症候群・血球貪食症候群を呈する症例も報告されている (18, 19)．さらに興味深いことに，M2 マクロファージは肺の線維化にも関わることが知られている (20, 21)．そこで “M2 マクロファージの活性化が抗 MDA5 抗体陽性 DM/CADM-ILD の重症度と関連するのではないか” と考えた．本研究では抗 MDA5 抗体陽

性 DM/CADM-ILD 症例の血清 sCD206 値と，抗 MDA5 抗体陽性 DM/CADM-ILD 肺における CD206 発現を検討した(13)。

2. 方法

2.1 対象と方法

抗 MDA5 抗体陽性 DM/CADM-ILD 33 名と，年齢と性別をマッチさせた健常コントロール 36 名を対象とした。DM は Bohan and Peter の基準を用いて診断した(1)。DM に特徴的な皮疹があるが筋炎症状の乏しい症例は CADM と診断した(3-5)。

2.2 方法

血 sCD206 値は治療前血清を用いて，ELISA 法で測定した。免疫染色は抗 MDA5 抗体陽性 DM/CADM-ILD の生検肺 2 例と剖検肺 1 例，肺癌切除肺の健常部位を用いて行った。

3. 結果

3.1 患者背景

抗 MDA5 抗体陽性 DM/CADM-ILD 症例の臨床背景を表 1 に記す。年齢 53 歳 [IQR:46-66]，女性

が 26 例 (78.8%), DM/CADM は各 15/18 例. ILD の病型は 33 例中 30 例 (90.9%) が急性・亜急性 ILD であった. 抗 MDA5 抗体の抗体価は 185 [161-204] U/ml, 血清フェリチン値や KL-6 も多くの症例で上昇していた. 一方で CRP 上昇はわずかで, 低酸素血症も 69.0 [63.1-82.6] torr と入院時は重度ではなかった. 呼吸機能検査では大半の症例で拘束性換気障害と肺拡散能低下を呈し, また気管支肺胞洗浄液ではリンパ球分画の上昇している症例が多く認められた.

3.2 生存例と死亡例の比較

抗 MDA5 抗体陽性 DM/CADM-ILD 33 症例中 10 例が呼吸不全により死亡した. 生存例と死亡例の比較では, 年齢や性別に有意差はなかったが, 死亡例では“CADM”と“急性ILD”, “発熱”を呈する頻度が高かった. 検査値では血清フェリチン, KL-6, sCD163 が死亡例で有意に高値であった. PaO₂ や %FVC は死亡例で有

意に低値であった。一方で BAL 分画は生存例と死亡例に違いはなかった。

3.3 血清 sCD206 値

抗 MDA5 抗体陽性 DM/CADM-ILD 症例では健常者と比較して、血清 sCD206 値は有意に高値であった(中央値: 502.1 ng/ml vs 248.2 ng/ml, 図 2A)。さらに生存例と死亡例を比較すると、死亡例の sCD206 は有意に上昇していた(中央値: 851.2 ng/ml vs 450.0 ng/ml, 図 2B)。

3.3 多変量解析

年齢と性別で調整した多変量解析を表 2 に記す。単変量解析では、マクロファージの活性化に関連する sCD206, sCD163, フェリチンが有意因子であった。加えて PaO₂ 低値, %FVC 低値や急性発症 ILD も予後不良と関連していた。年齢と性別で調整した多変量解析においても、急性発症 ILD, %FVC 低値, PaO₂ 低値, 血清フェリチン高値および血清 sCD206 高値は独立した予後不良因子であった。

3.4 血清 sCD206 値と生存分析

次いで死亡を予測する最適のカットオフ値を ROC 分析により求め、抗 MDA5 抗体陽性 DM/CADM-ILD 症例の予後解析を行った。血清 sCD206 の最適カットオフ値は 745 ng/ml であった。図 3A に示すように血清 sCD206 上昇例は、有意に予後が不良であった。同様に最適値を用いると血清フェリチン (800 ng/ml), PaO₂ 低下症例 (70 torr) も同様に予後不良であった。MDA5-DM/CADM-ILD 症例の予後を層別化するために、1) 血清 sCD206 値と PaO₂, 2) 血清フェリチンと PaO₂, 3) sCD163 と PaO₂ を組み合わせて検討したところ、1) 血清 sCD206 値と PaO₂ の組み合わせが最も優れていた (図 3B)。

3.5 肺組織での CD206 発現

抗 MDA5 抗体陽性 DM/CADM-ILD 症例の外科的肺生検組織と MDA5-DM-ILD 剖検肺および健常肺を用いて、CD206 発現を検討した。健常肺では僅かに肺胞マクロファージが染まるの

みであったが，外科的肺生検組織や剖検肺の気腔内に多数の CD206⁺マクロファージ(矢頭)の集簇が確認された．特に剖検肺では硝子膜形成(矢印)，フィブリン析出とともに，多くの CD206⁺マクロファージが認められた(図 4)．

4.まとめ

抗 MDA5 抗体陽性 DM/CADM-ILD 例では血清 sCD206 値の上昇が見られ，抗 MDA5 抗体陽性 DM/CADM-ILD 肺には多数の CD206⁺マクロファージの集簇が認められた．特に死亡例では sCD206 は高値を示し，PaO₂ と組み合わせることにより予後を層別化することが可能であった．バイオマーカーを組み合わせることにより，抗 MDA5 抗体陽性 DM/CADM-ILD の重症度判定や治療方針の決定に際して有用かもしれない．

Legend

図 1 M1 マクロファージと M2 マクロファージ

図 2 抗 MDA5 抗体陽性 DM/CADM-ILD における
血清 sCD206 値

A: 抗 MDA5 抗体陽性 DM/CADM-ILD と健常コ
ントロールの比較.

B: 抗 MDA5 抗体陽性 DM/CADM-ILD 生存例と
死亡例の比較.

図 3 CD206 による抗 MDA5 抗体陽性
DM/CADM-ILD の予後層別化

A: 抗 MDA5 抗体陽性 DM/CADM-ILD と健常コ
ントロールの比較.

B: 抗 MDA5 抗体陽性 DM/CADM-ILD 生存例と
死亡例の比較.

図 4 抗 MDA5 抗体陽性 DM/CADM-ILD 肺の
CD206 染色

A - C : 健常肺

D - F : 抗 MDA5 抗体陽性 CADM-ILD 生存例の外
科的生検肺

G - I : 抗 MDA5 抗体陽性 DM-ILD 死亡例の剖検肺

(A, D, G) : HE 染色

(B, E, H) : CD206 染色 40 倍

(C, F, I) : CD206 染色 100 倍

Table 1. 抗MDA5抗体陽性DM/CADM-ILDの臨床背景

	抗 MDA5 抗体陽性 DM/CADM-ILD (n=33)	抗 MDA5 抗体陽性 DM/CADM-ILD 生存例 (n=23)	抗 MDA5 抗体陽性 DM/CADM-ILD 死亡例 (n=10)	p-value
年齢, yr	53 [46-66]	53.0 [46.0-63.0]	54.0 [50.5-70.3]	0.3366
性別, 男性/女性	7 (21.2%) / 26 (78.8%)	4 (17.4%) / 19 (82.6%)	3 (30.0%) / 7 (70.0%)	0.6456
筋炎, DM / CADM, (%)	15 (45.5%) / 18 (54.5%)	12 (52.2%) / 11 (47.8%)	3 (30.0%) / 7 (70.0%)	0.2828
ILD,慢性 / 亜急性 / 急性	3 (9.1%) / 20 (60.6%) / 10 (30.3%)	3 (13.0%) / 19 (82.6%) / 1 (4.35%)	0 (0%) / 1 (10.0%) / 9 (90.0%)	<0.0001
臨床所見				
発熱	18 (54.5%)	8 (34.8%)	10 (100.0)	0.0005
皮疹	33 (100%)	23 (100%)	10 (100%)	1.0
ヘリオトロープサイン	21 (63.6%)	14(60.9%)	7 (70.0%)	0.7098
ゴットロン徴候	32 (97.0%)	23 (100%)	9 (90.0)	0.3030
筋力低下	15 (46.8%)	12 (54.6%)	3 (30.0%)	0.2654
関節炎	16 (48.5%)	11 (47.8%)	5 (50%)	1.0
検査値				
抗 MDA5 抗体, U/ml	185 [161-204]	181.5 [149.0-200.3]	212.5 [175.6-253.9]	0.1124
CPK, IU/l	113 [53-294.5]	113 [48-308]	133 [57-460]	0.7244
Aldolase, U/L	7.0 [4.8-10.7]	6.3 [4.6-10.2]	9.0 [5.1-17.7]	0.2899
CRP, mg/dl	0.27 [0.15-1.54]	0.20 [0.13-1.18]	1.2 [0.34-2.8]	0.1170
Ferritin, ng/ml	557.5 [202.1-1175.0]	396.0 [128.0-878.0]	1078.5 [685.5-2207.8]	0.0097
CD163, ng/ml	974.8 [695.7-1727.9]	829.0 [573.1-1126.0]	1199 [954.7-1607.0]	0.0466
KL-6, U/ml	739.4 [604.5-1026]	661.0 [513.0-803.0]	1026.0 [737.0-1503.8]	0.0344

SP-D, ng/ml	41.9 [23.6-80.7]	54.0 [26.5-89.1]	30.6 [17.2-49.2]	0.1822
PaO ₂ , Torr	69.0 [63.1-82.6]	73.9 [67.0-85.4]	62.2 [51.9-69.0]	0.0040
肺機能検査				
FVC, (%) (n=29)	73.1 [61.8-93.2]	81.9 [66.2-94.7] (n=23)	51.3 [40.4-69.6] (n=6)	0.0133
FEV ₁ /FVC, (%) (n=29)	82.6 [77.3-87.2]	83.2 [78.8-86.2]	77.6 [74.4-99.4]	0.6472
DLCO, (%) (n=19)	66.0 [50.9-90.3]	66.5 [52.6-90.5] (n=18)	6.50 (n=1)	0.1003
BAL (n=25)				
MAC, (%)	77.0 [62.8-85.8]	77.0 [64.6-85.6]	74.1 [49.9-86.4]	0.7991
Ly, (%)	17.9 [7.6-28.5]	19.2 [8.0-27.0]	16.1 [5.6-34.0]	0.7990
Neut, (%)	3.1 [1.1-7.6]	2.2 [1.0-4.7]	7.6 [1.4-16.2]	0.3086
Eos, (%)	0.8 [0-2.1]	1.0 [0.0-2.5]	0.6 [0-2]	0.6734
CD4 / CD8	1.4 [0.8-1.9]	1.4 [1.0-2.0]	0.9 [0.4-1.5]	0.3237
治療内容				
ステロイド単剤	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1.0
ステロイド+免疫抑制剤, (%)	33 (100%)	23 (100%)	10 (100%)	1.0
Triple therapy	10 (30.3%)	2 (8.7%)	8 (80.0%)	0.0001
CsA, Tac, IVCY	20, 14, 10	12, 12, 2	8, 2, 8	
IVIG	11 (33.3%)	4 (17.4%)	7 (70.0%)	0.0059

DM: dermatomyositis, CADM: clinically amyopathic DM, CPK: creatine phosphate kinase, CRP: C-reactive protein, KL-6: Krebs von den

Lunge-6, SP-D: surfactant protein-D, FVC: forced vital capacity, FEV_{1.0}: forced expiratory volume in 1.0 second, DLCO: diffusing

capacity of the lung for carbon monoxide, BAL: bronchoalveolar lavage, TCC: total cell count, MAC: macrophages, Ly: lymphocytes,

Neut: neutrophils, Eos: eosinophils, IVCY: intravenous cyclophosphamide, IVIG: intravenous immunoglobulin

Table 2. 抗MDA5抗体陽性DM/CADM-ILDの年齢・性別調整生存因子解析

Predictor	HR	95% CI	p-value
DM vs CADM	0.5133	0.084 – 2.717	0.4400
acute ILD	198.9	16.40 – 12924	<0.0001
CD206, 10 ng/ml	1.026	1.005 – 1.053	0.0149
Anti-MDA5ab, 10 U/ml	1.089	0.900 – 1.353	0.4009
Ferritin, 100 ng/ml	1.239	1.057 – 1.568	0.0272
CD163, 10 ng/ml	1.017	0.999 – 1.041	0.0857
KL-6, 100 U/ml	1.114	0.953 – 1.335	0.1836
FVC, %	0.926	0.851 – 0.981	0.0294
PaO ₂ , Torr	0.875	0.753 – 0.960	0.0240
CD206, ≥745 ng/ml	22.51	2.989 – 327.95	0.0068
Ferritin, ≥800 ng/ml	11.345	1.998 – 103.22	0.0120
CD163, ≥875 ng/ml	8.076	1.1120 – 166.62	0.0725
KL-6, ≥880 U/ml	9.937	1.603 – 88.10	0.0199

DM: dermatomyositis, CADM: clinically amyopathic dermatomyositis, ILD: interstitial lung disease, MDA 5: melanoma differentiation-associated

genes 5, KL-6: Krebs von den Lunge-6, FVC: forced vital capacity

図1. M1マクロファージとM2マクロファージ

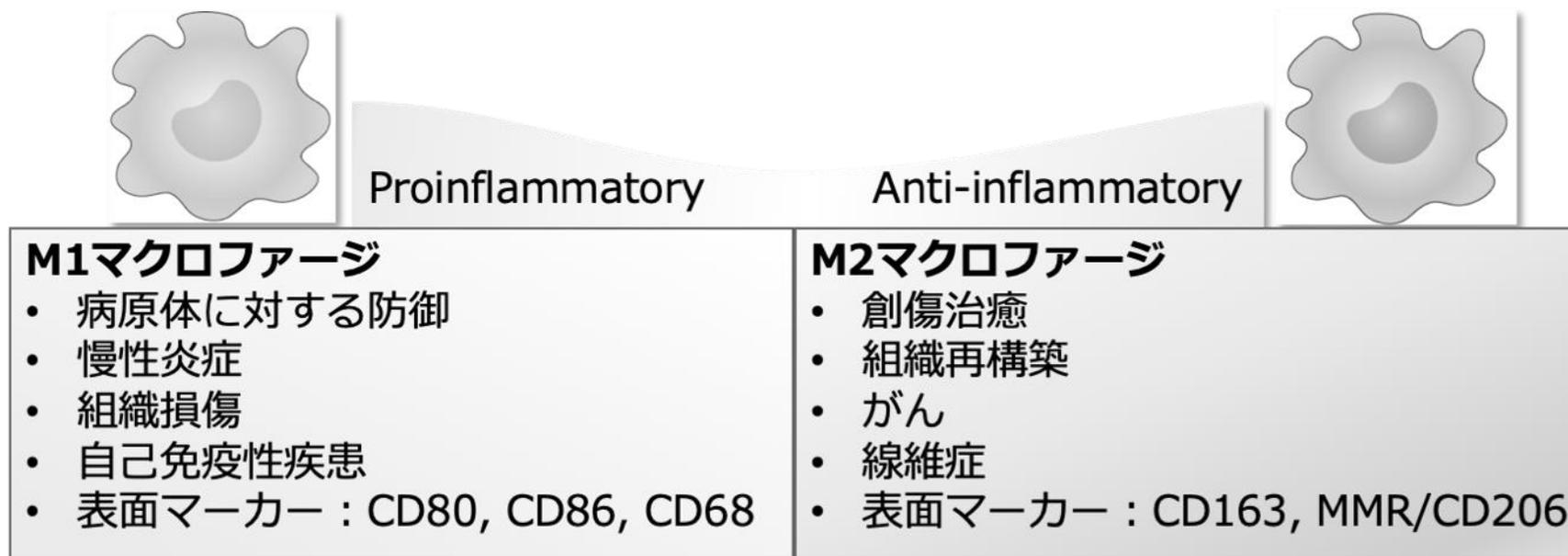


図2. 抗MDA5抗体陽性DM/CADM-ILDにおける血清sCD206値

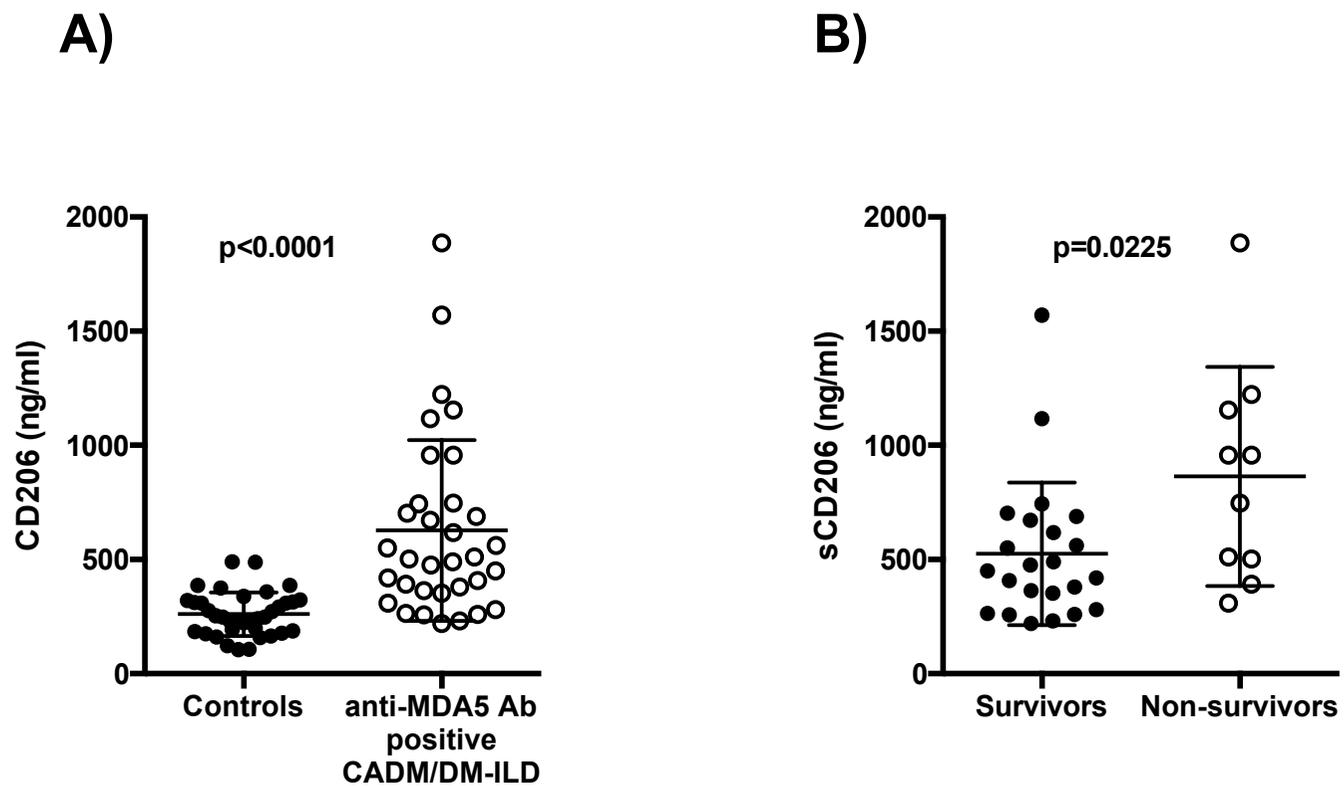
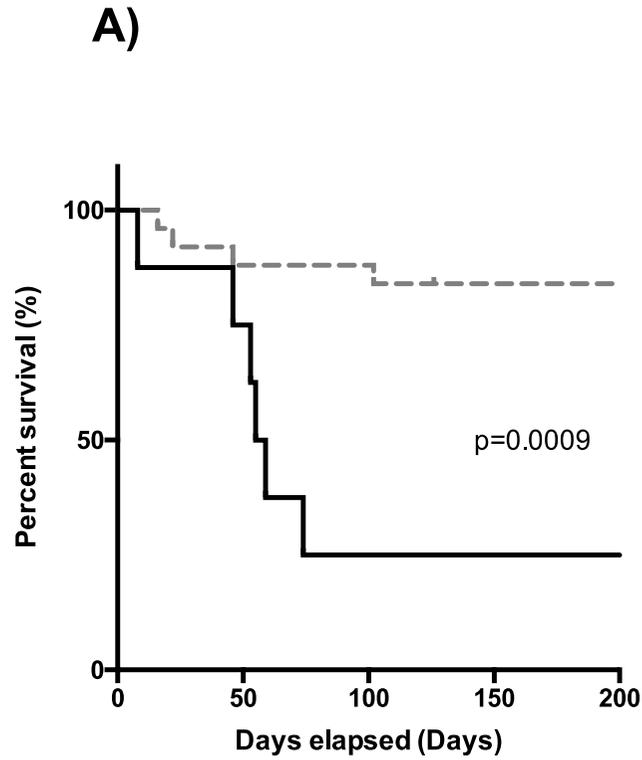
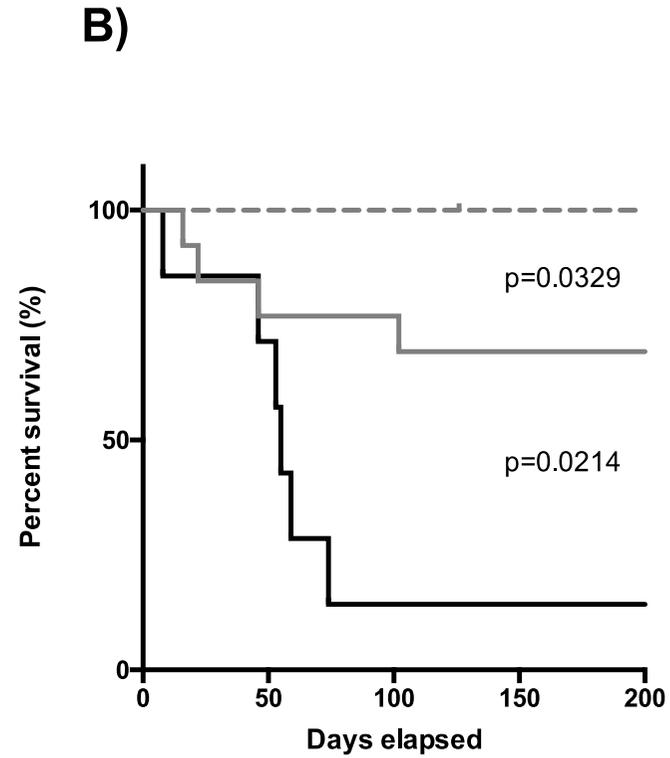


図 3. CD206 による抗 MDA5 抗体陽性 DM/CADM-ILD の予後層別化



— High sCD206 \geq 745 (n=8)

- - - Low sCD206<745 (n=25)

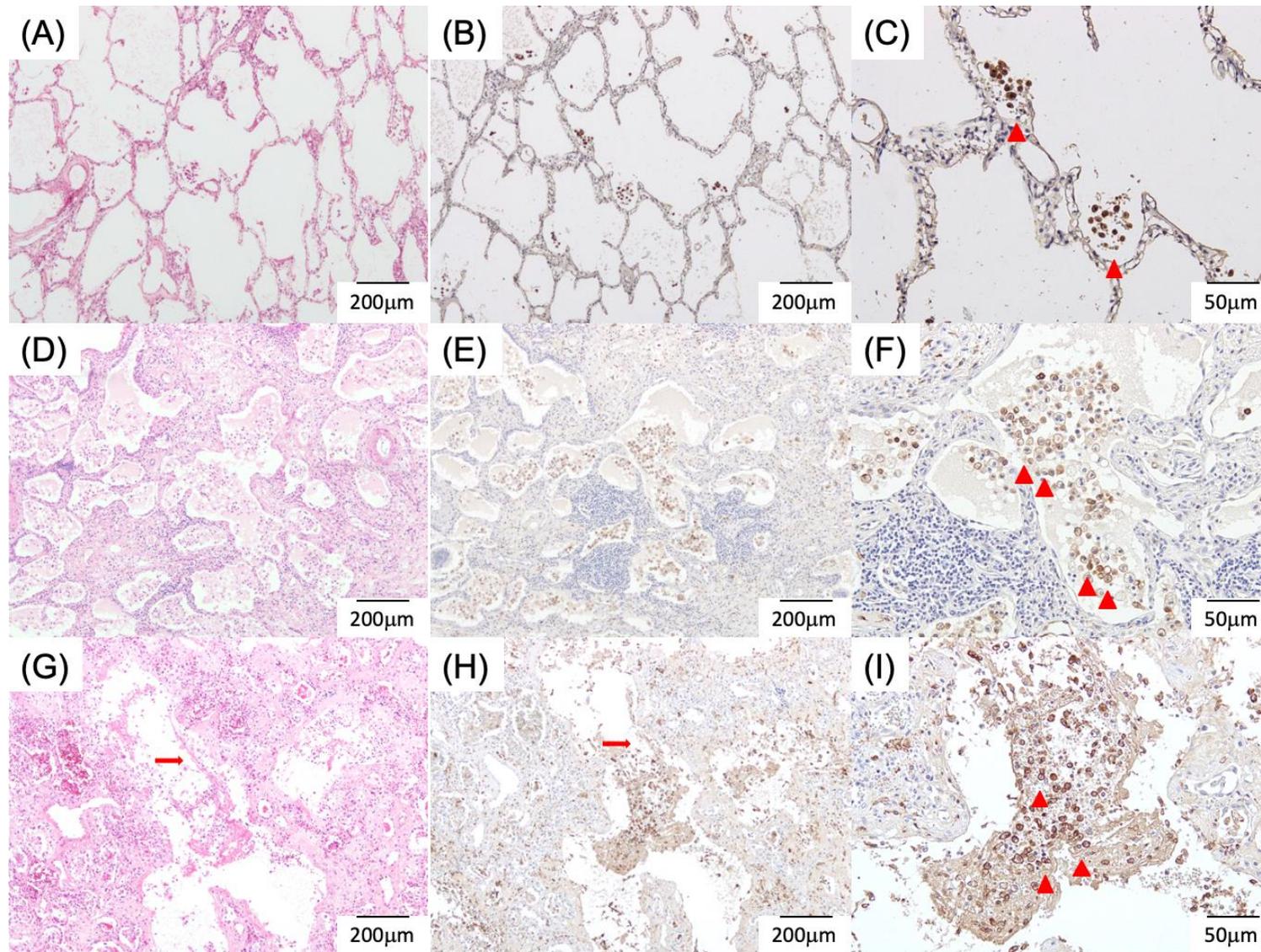


- - - 軽症: n=13 mortality rate 0%
(sCD206 \leq 745 ng/ml and PaO₂ \geq 70 torr)

— 中等症: n=13 mortality rate 30.8%
sCD206 > 745 ng/ml or PaO₂ < 70 torr

— 重症: n=7 mortality rate 85.7%
sCD206 > 745 ng/ml and PaO₂ < 70 torr

図 4. 抗 MDA5 抗体陽性 DM/CADM-ILD 肺の CD206 染色



Reference

1. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med*. 1975;292(7):344-7.
2. Cottin V, Thivolet-Bejui F, Reynaud-Gaubert M, Cadranet J, Delaval P, Ternamian PJ, et al. Interstitial lung disease in amyopathic dermatomyositis, dermatomyositis and polymyositis. *European Respiratory Journal*. 2003;22(2):245-50.
3. Enomoto Y, Suzuki Y, Hozumi H, Mori K, Kono M, Karayama M, et al. Clinical significance of soluble CD163 in polymyositis-related or dermatomyositis-related interstitial lung disease. *Arthritis research & therapy*. 2017;19(1):9.
4. Fujisawa T, Hozumi H, Kono M, Enomoto N, Hashimoto D, Nakamura Y, et al. Prognostic factors for myositis-associated interstitial lung disease. *PLoS One*. 2014;9(6):e98824.
5. Suda T, Fujisawa T, Enomoto N, Nakamura Y, Inui N, Naito T, et al. Interstitial lung diseases associated with amyopathic dermatomyositis. *Eur Respir J*. 2006;28(5):1005-12.
6. Brouwer R, Hengstman GJ, Vree Egberts W, Ehrfeld H, Bozic B, Ghirardello A, et al. Autoantibody profiles in the sera of European patients with myositis. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(2):116-23.
7. Chinoy H, Salway F, Fertig N, Shephard N, Tait BD, Thomson W, et al. In adult onset myositis, the presence of interstitial lung disease and myositis specific/associated antibodies are governed by HLA class II haplotype, rather than by myositis subtype. *Arthritis research & therapy*. 2006;8(1).
8. Koenig M, Fritzler MJ, Targoff IN, Troyanov Y, Senecal JL. Heterogeneity of autoantibodies in 100 patients with autoimmune myositis: insights into clinical features and outcomes. *Arthritis research & therapy*. 2007;9(4):R78.
9. Gono T, Kawaguchi Y, Satoh T, Kuwana M, Katsumata Y, Takagi K, et al. Clinical manifestation and prognostic factor in anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-associated interstitial lung disease as a complication of dermatomyositis. *Rheumatology*. 2010;49(9):1713-9.
10. Nakashima R, Imura Y, Kobayashi S, Yukawa N, Yoshifuji H, Nojima T, et al. The RIG-I-like receptor IFIH1/MDA5 is a dermatomyositis-specific autoantigen identified by the anti-CADM-140 antibody. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(3):433-40.
11. Sato S, Hirakata M, Kuwana M, Suwa A, Inada S, Mimori T, et al. Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2005;52(5):1571-6.
12. Sato S, Hoshino K, Satoh T, Fujita T, Kawakami Y, Fujita T, et al. RNA helicase encoded by melanoma differentiation-associated

gene 5 is a major autoantigen in patients with clinically amyopathic dermatomyositis: Association with rapidly progressive interstitial lung disease. *Arthritis Rheum.* 2009;60(7):2193-200.

13. Horiike Y, Suzuki Y, Fujisawa T, Yasui H, Karayama M, Hozumi H, et al. Successful classification of macrophage-mannose receptor CD206 in severity of anti-MDA5 antibody positive dermatomyositis associated ILD. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(12):2143-52.

14. Hussell T, Bell TJ. Alveolar macrophages: plasticity in a tissue-specific context. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(2):81-93.

15. Martinez-Pomares L. The mannose receptor. *J Leukoc Biol.* 2012;92(6):1177-86.

16. Suzuki Y, Shirai M, Asada K, Yasui H, Karayama M, Hozumi H, et al. Macrophage mannose receptor, CD206, predict prognosis in patients with pulmonary tuberculosis. *Scientific reports.* 2018;8(1).

17. Tsuchiya K, Suzuki Y, Yoshimura K, Yasui H, Karayama M, Hozumi H, et al. Macrophage Mannose Receptor CD206 Predicts Prognosis in Community-acquired Pneumonia. *Scientific reports.* 2019;9(1).

18. Madaule S, Porte L, Couret B, Arlet-Suau E. Fatal haemophagocytic syndrome in the course of dermatomyositis with anti-Mi2 antibodies. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39(10):1157-8.

19. Yajima N, Wakabayashi K, Odai T, Isozaki T, Matsunawa M, Miwa Y, et al. Clinical features of hemophagocytic syndrome in patients with dermatomyositis. *The Journal of rheumatology.* 2008;35(9):1838-41.

20. Gibbons MA, MacKinnon AC, Ramachandran P, Dhaliwal K, Duffin R, Phythian-Adams AT, et al. Ly6Chi monocytes direct alternatively activated profibrotic macrophage regulation of lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(5):569-81.

21. Prasse A, Pechkovsky DV, Toews GB, Jungraithmayr W, Kollert F, Goldmann T, et al. A Vicious Circle of Alveolar Macrophages and Fibroblasts Perpetuates Pulmonary Fibrosis via CCL18. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2006;173(7):781-92.