







Identification of Three Different Phenotypes in Anti-Melanoma Differentiation-Associated Gene 5 Antibody-Positive Dermatomyositis Patients: Implications for Prediction of Rapidly Progressive Interstitial Lung Disease

Lingxiao Xu,¹  Hanxiao You,¹  Lei Wang,¹ Chengyin Lv,¹ Fenghong Yuan,²  Ju Li,³ Min Wu,⁴ Zhanyun Da,⁵
Hua Wei,⁶ Wei Yan,⁶ Lei Zhou,⁷ Songlou Yin,⁸ Dongmei Zhou,⁸ Jian Wu,⁹ Yan Lu,¹⁰ Dinglei Su,¹¹ Zhichun Liu,¹²
Lin Liu,¹³ Longxin Ma,¹⁴ Xiaoyan Xu,¹⁵ Yinshan Zang,¹⁶  Huijie Liu,¹⁷ Tianli Ren,¹⁸ Fang Wang,¹⁹ Yan Du,²⁰ 
Jing Xue,²⁰ Miaoja Zhang,¹ and Wenfeng Tan¹ 

[Arthritis Rheumatol. 2023;75(4):609-19.]

背景と目的

- 抗MDA5抗体陽性皮膚筋炎の臨床経過はheterogeneityがある.
- 教師なしクラスタリングによる亜群の同定を目的とする.
- 急速進行性間質性肺炎（RPILD）や死亡のリスクレベルに応じた層別化を目標とする.

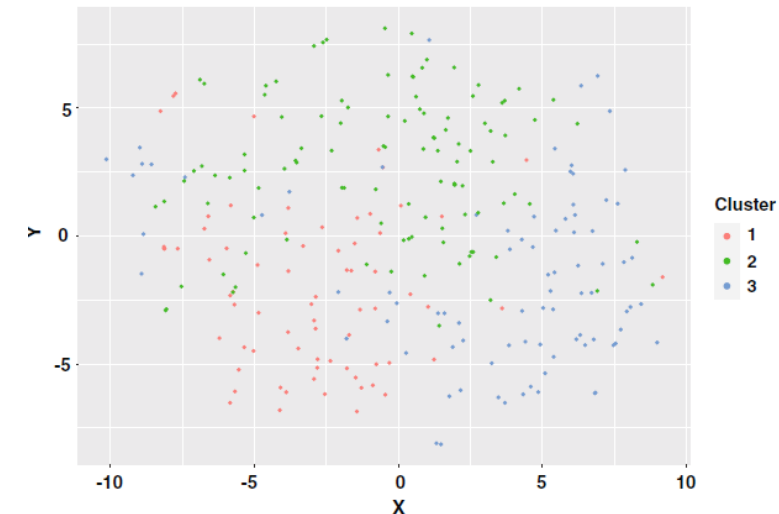
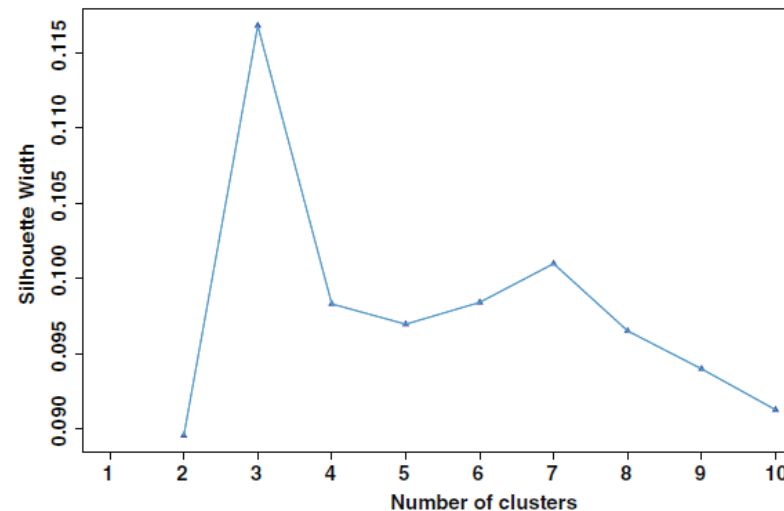
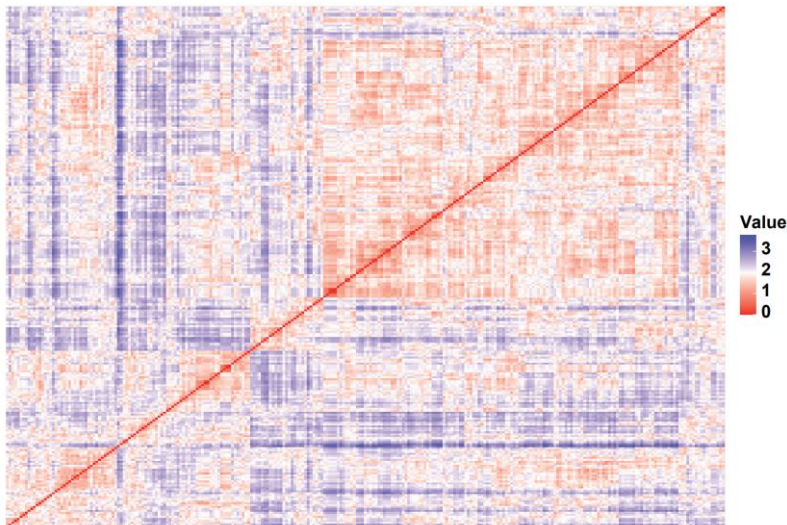
方法

- 南京医科大学の筋炎ILDコホートから, 抗MDA5抗体陽性皮膚筋炎 265人を後ろ向きにenroll (Development cohort)
- 浙江大学医学院附属第二医院の70人 (Validation cohort)
- 各患者で30の変数を測定, 欠損データを考慮して23変数で解析
- 自己免疫疾患合併例は除外 (RA/SSc/SLE)
- 抗体はEurolineで測定
- RPILD (rapid-progressive ILD)

R package “cluster”

- Gower距離を用いた k-Medoid法 (PAM) 階層的クラスタリング
 - カテゴリカル変数と連続変数を混合できる
 - 分類基準, 予後不良因子と関連するものを変数とする
 - Cluster傾向はHopkins statistic ($0.2446 < 0.5$)とVisual assessmentで判断.
 - Cluster数 (3) はシルエット法, Dunn index (0.029と最大) で判断.

The visual assessment of cluster tendency approach



結果

• 患者 (n=265) は3群にわけられた

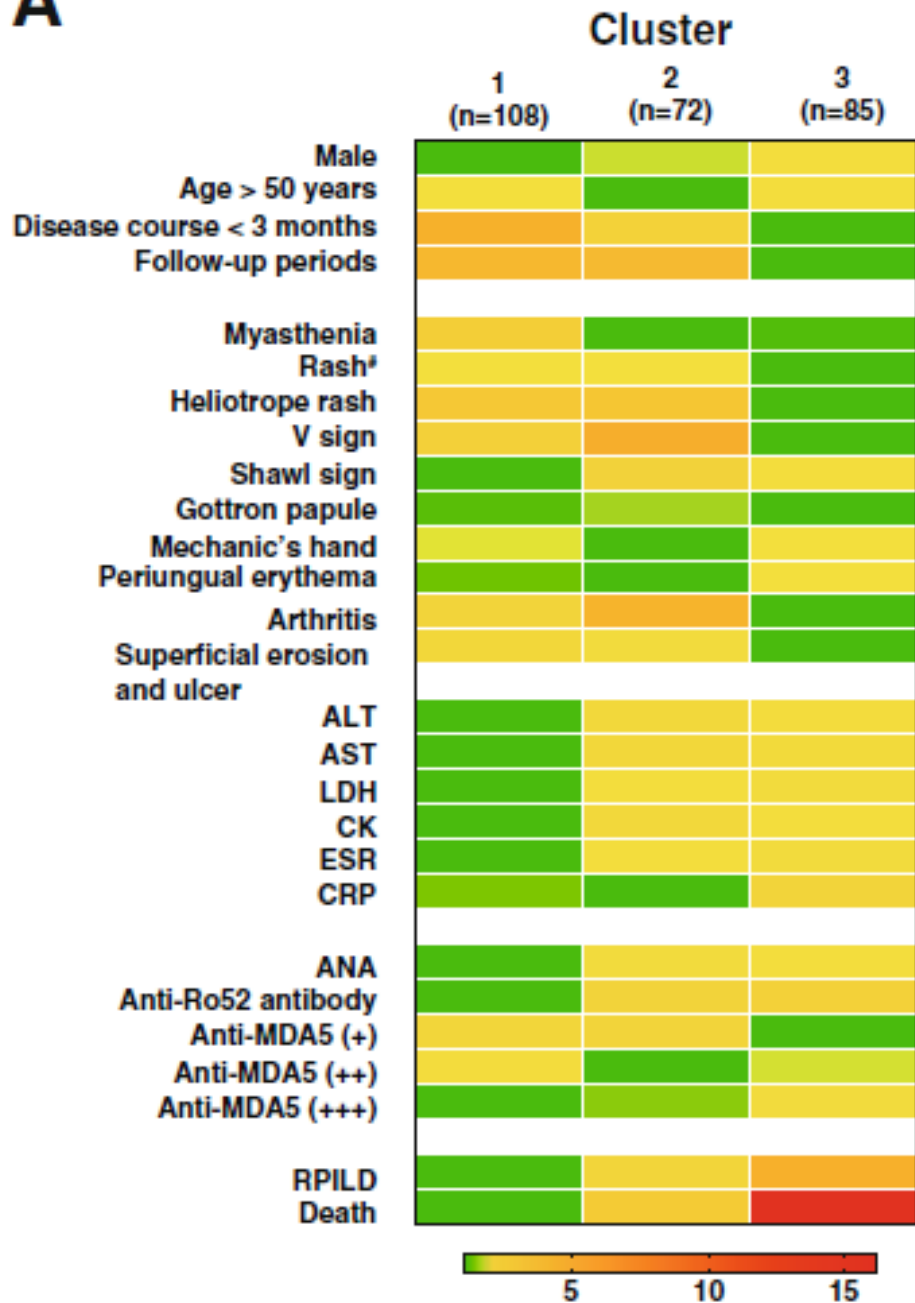
RPILD：急速進行性間質性肺炎

Table 1. Characteristics of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (anti-MDA5)-positive dermatomyositis patients stratified into 3 clusters using partitioning around medoids cluster analysis*

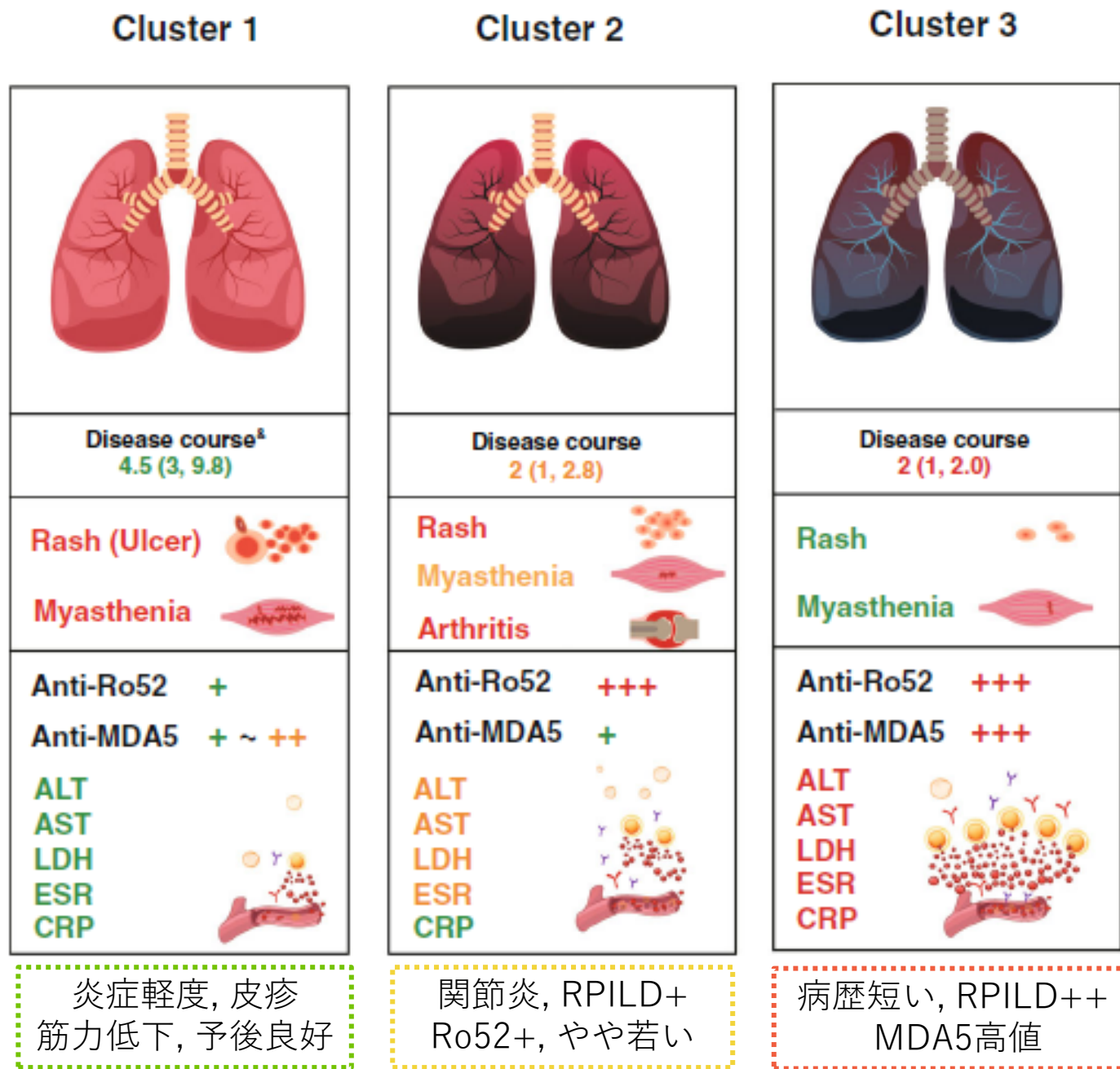
Variable	Cluster 1 (n = 108)	Cluster 2 (n = 72)	Cluster 3 (n = 85)	P
Male sex	28 (25.9)	20 (27.8)	26 (30.6)	0.773
Age, mean ± SD years	54.6 ± 12.0	47.8 ± 11.6	56.7 ± 12.5	<0.001
Disease course, median (range) months	4.5 (3–9.75)	2 (1–2.75)	1 (1–2)	<0.001
Follow-up periods, median (range) months	12 (7–21.8)	11.5 (3.3–13.8)	3 (2–11)	<0.001
Age >50 years	75 (69.4)	24 (33.3)	56 (65.9)	<0.001
Disease course <3 months	24 (22.2)	54 (75.0)	67 (78.8)	<0.001
Clinical manifestations				
Myasthenia#	74 (68.5)	21 (29.2)	25 (29.4)	<0.001
Rash	103 (95.4)	71 (98.6)	73 (85.9)	0.003
Heliotrope rash	79 (73.1)	55 (76.4)	22 (25.9)	<0.001
V sign	35 (32.4)	52 (72.2)	13 (15.3)	<0.001
Shawl sign	19 (17.6)	25 (34.7)	18 (21.2)	0.025
Gottron's papule	72 (66.7)	50 (69.4)	56 (65.9)	0.885
Mechanic's hands	31 (28.7)	19 (26.4)	25 (29.4)	0.909
Periungual erythema	23 (21.3)	15 (20.8)	20 (23.5)	0.904
Superficial skin erosion and ulcer	18 (16.7)	10 (13.9)	9 (10.6)	0.481
Arthritis	32 (29.6)	51 (70.8)	14 (16.5)	<0.001
ILD status				
No ILD	14 (13)	10 (13.9)	6 (7.1)	<0.001
ILD but no RPILD	78 (72.2)	43 (59.7)	22 (25.9)	-
ILD and RPILD	16 (14.8)	19 (26.4)	57 (67.1)	-
Laboratory features				
ALT level, median (range) units/liter	39 (21.3–67.3)	58.8 (31.3–97)	49.9 (30.0–89)	0.008
AST level, median (range) units/liter	41 (26–70.2)	65 (45.3–101.4)	58 (37.5–99.5)	<0.001
LDH level, median (range) units/liter	295 (230.5–398.5)	352 (276–407.3)	392 (282–569)	<0.001
CK level, median (range) units/liter	55.5 (33.3–118.8)	84.5 (47.6–142.8)	68 (35–222)	0.033
ESR, median (range) mm/hour	32.5 (20.3–52.2)	39 (26.9–55.8)	42 (23.7–57.5)	0.27
CRP level, median (range) mg/liter	5.39 (3.0–12.2)	5.22 (2.8–12.5)	9.4 (3.1–19.0)	0.066
Autoantibodies				
ANA positive	49 (45.4)	43 (59.7)	47 (55.3)	0.137
Anti-Ro 52 antibody positive	44 (40.7)	56 (77.8)	71 (83.5)	<0.001
Anti-MDA5 antibody				
Low titer (+)	35 (32.4)	25 (34.7)	16 (18.8)	0.111
Moderate titer (++)	21 (19.4)	11 (15.3)	14 (16.5)	-
High titer (+++)	52 (48.1)	36 (50)	55 (64.7)	-
Prognosis				
RPILD	16 (14.8)	19 (26.4)	57 (67.1)	<0.001
Death	4 (3.7)	7 (9.7)	51 (60.0)	<0.001

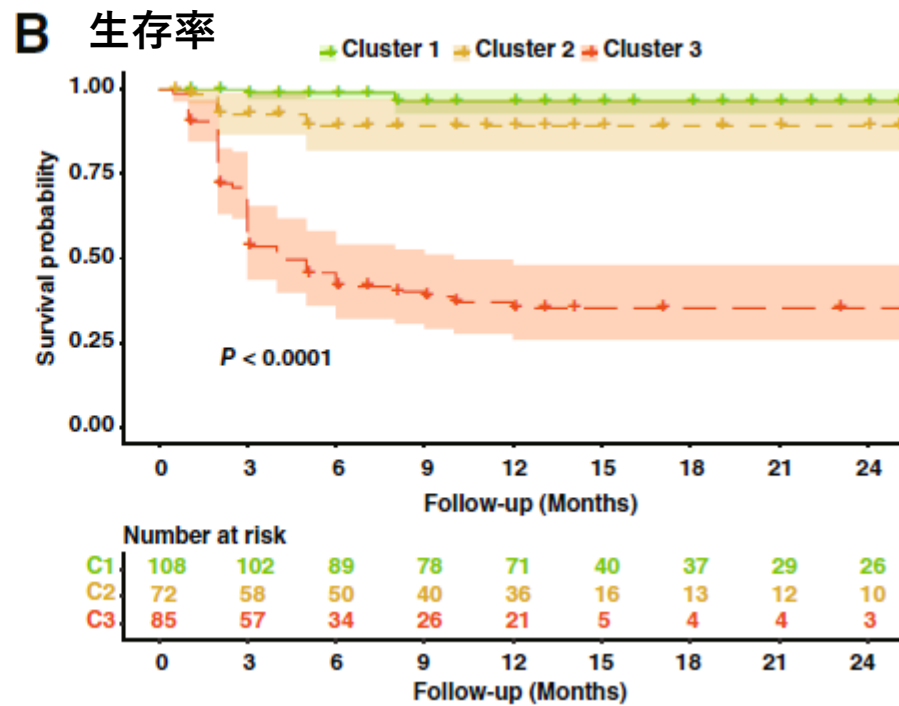
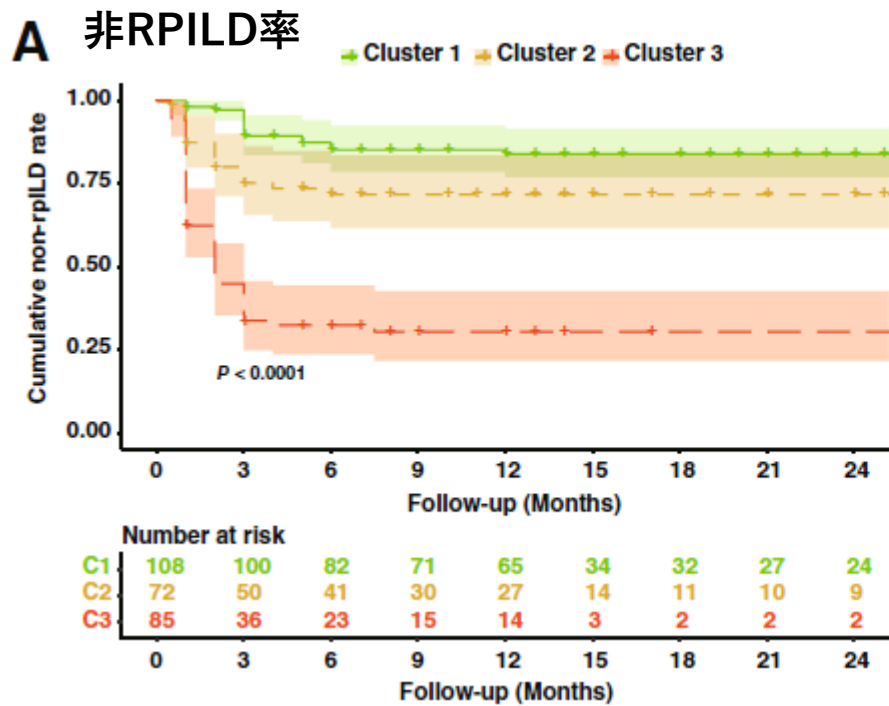
	Cluster 1 (n=108)	Cluster 2 (n=72)	Cluster 3 (n=85)
発症経過	4.5カ月	2か月	1か月
平均年齢	54.6歳	47.8歳	56.7歳
近位筋力低下	68.5%	29.4%	29.4%
Heliotrope疹	73.1%	76.4%	25.9%
V sign	32.4%	72.2%	15.3%
関節炎	29.6%	70.8%	16.5%
抗Ro52抗体+	40.7%	77.8%	83.5%
MDA5 高値	48.1%	50%	64.7%
RPILD率	14.8%	26.4%	67.1%
死亡率	3.7%	9.7%	60%

A

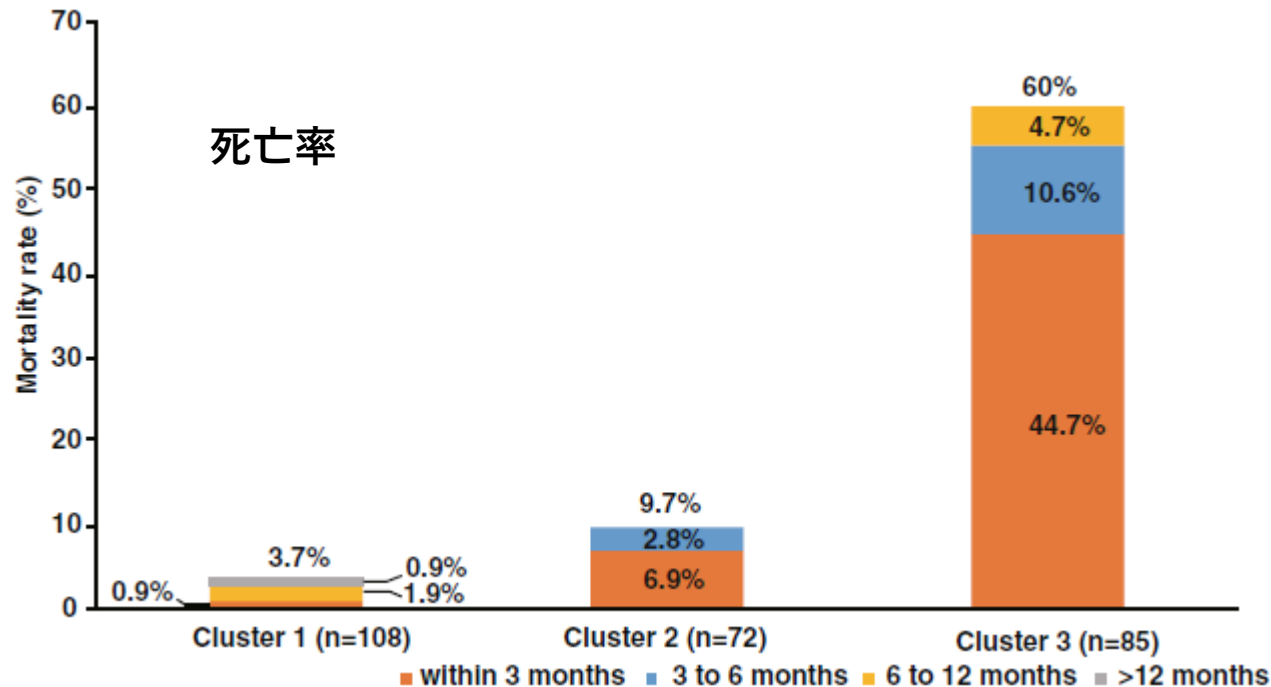


B





- 時間的経過, 予後を比較
- Cluster 3の非RPILD率, 生存率が有意に低下.



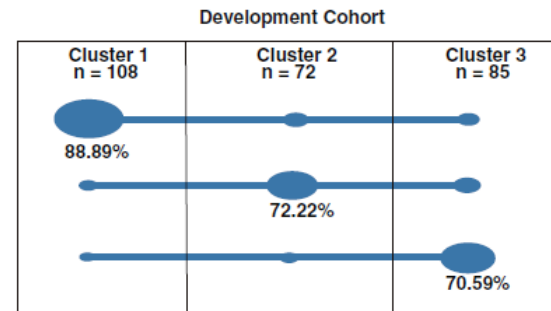
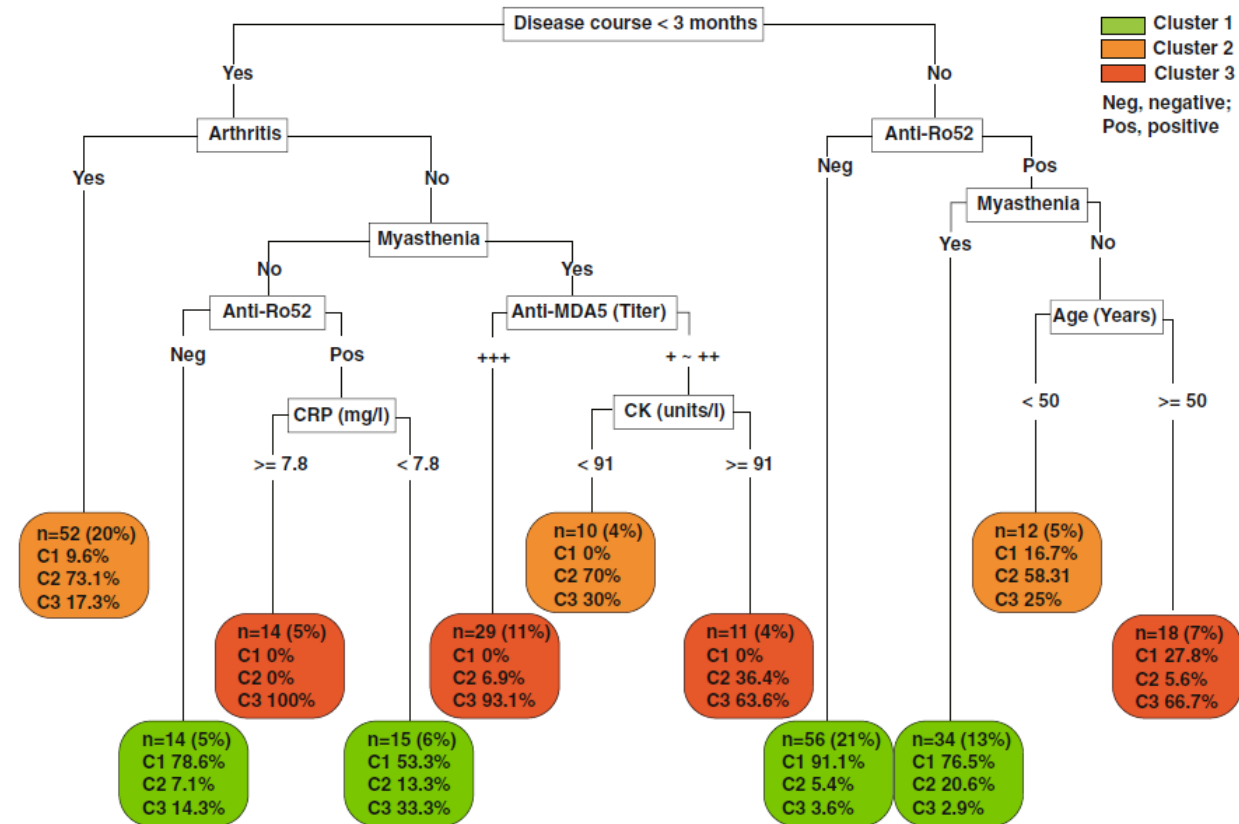
- 平均10カ月追跡での死亡例.
- Cluster 3 死亡例の70%以上が3カ月以内に認められる.

R package “rpart”

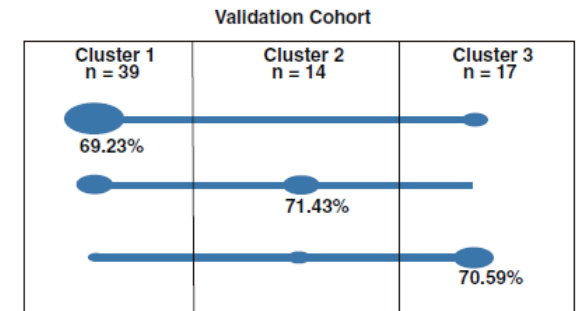
- 決定木を作る代表的パッケージ
- cost-complexity methodでpruning
- 枝の利点が複雑性に勝る場合に残す
- Cluster間で有意差のある項目を残す

決定木の8項目

- 年齢 >50歳
- 発症 <3ヶ月
- 近位筋力低下
- 関節炎
- CRP 値
- CK 値
- 抗Ro52抗体価
- 抗MDA5抗体価



78.5% accuracy



70.0% accuracy

Discussion

- 教師なしクラスタリングによって 3群にわけられた.
- RPILD risk: Cluster1 mild, Cluster2 moderate, Cluster3 High
- 紅斑の程度や炎症マーカーが群間の弁別に重要.
- Cluster 1: skin vasculopathy主体, 筋力低下→ Classic DM症状
- Cluster 2: DM紅斑多いが炎症中等度で関節炎多い.
- Cluster 3: 炎症高度でRPILD/死亡リスク高い予後不良群.
皮膚/筋症状は軽度.

Cluster 3について (distinct phenotype)

- 高度な炎症反応があり予後不良と関連する.
- Ro 52抗体陽性はより重度なILDの指標という報告がある.
- Cluster 3の病気の進行は早く, 早期の分類と介入が必要.

- French groupのclustering (→) より, RPILDリスクを層別化し, アジア人を対象とし, 高炎症群を抽出した点が優れている.

