

[Rheumatol Int.](#) 2022; 42(9): 1629–1641.

Published online 2022 Jun 4. doi: [10.1007/s00296-022-05149-6](https://doi.org/10.1007/s00296-022-05149-6)

PMCID: PMC9166182

PMID: [35661906](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35661906/)

Anti-MDA5 dermatomyositis after COVID-19 vaccination: a case-based review

COVID-19 ワクチン接種後の抗 MDA 5 皮膚筋炎:症例に基づくレビュー

[Daniel Gonzalez](#),¹ [Latika Gupta](#),² [Vijaya Murthy](#),¹ [Emilio B. Gonzalez](#),¹ [Katrina A. Williamson](#),⁴ [Ashima Makol](#),⁴ [Chou Luan Tan](#),⁵ [Farah Nadiah Sulaiman](#),⁵ [Nor Shuhaila Shahril](#),⁵ [Liza Mohd Isa](#),⁵ [Eduardo Martín-Nares](#),⁶ and [Rohit Aggarwal](#)³

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9166182/>

抄録

1

抗 MDA 5(Melanoma differentiation-associated protein 5)抗体筋炎は、皮膚筋炎(DM)のまれな亜型であり、特徴的な潰瘍性紅斑性皮膚病変および急速進行性間質性肺疾患(RP-ILD)の高リスクを特徴とする。SARS-CoV-2(COVID-19)は肺および皮膚の上皮細胞内で急速に複製されることが示されており、これは細胞質ゾルの RNA センサーである MDA5 によって感知される。次に MDA5 は 1 型インターフェロン(IFN)産生を誘発し、下流の炎症メディエータを活性化する(EMBO J 40(15):e107826,2021);(J Virol,2021,https://doi.org/10.1128/JVI.00862-21);(Cell Rep 34(2):108628,2021);(Sci Rep 11(1):13638,2021);(Trends Microbiol 27(1):75-85,2019)。また、MDA5 が mRNA COVID-19 ワクチンによって誘発され、その結果として樹状細胞が活性化されることも示されている(Nat Rev Immunol 21(4):195-197,2021)。我々の文献レビューでは、COVID-19 ワクチンによる MDA5-DM の報告症例が 1 例特定された(Chest J,2021,https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.07.646)。ここでは、様々な種類の COVID-19 ワクチンの接種直後に発生した MDA5-DM の症例を新たに 6 例提示する。COVID-19 ワクチンから筋炎を発症した他の同様の症例のレビューも行われた。我々は、MDA5-DM と COVID-19 感染およびワクチンとの関連の可能性に関する最近の推測に関連するエビデンスを調査し、考察することを目的とする。世界的なパンデミックにおけるワクチン接種の重要性は今後も維持されるべきであり、今回の知見は個人に COVID-19 ワクチンの接種を控えさせることを意図したものではない。

Keywords: MDA5, Dermatomyositis, COVID-19 vaccine

はじめに

抗 MDA 5 抗体は、DM,より具体的には Clinically Amyopathic Dermatomyositis(CADM)と関連する筋炎特異的自己抗体(MSA)である。CADM は糖尿病の亜型であり、客観的な筋力低下を伴わない糖尿病の古典的な皮膚所見の存在によって定義される。抗 MDA 5 抗体は、生命を脅かす RP-ILD を合併するリスクが高く、生存率も低いことが示されている[1-8].自然気胸および縦隔気腫を伴う合併症も抗 MDA 5 抗体で報告されている[5,9,10]。最近になって、このまれな疾患が COVID-19 感染症やワクチン、その他のウイルスと関連している可能性を示す論文が発表されているが、直接的な相関を示すエビデンスは不十分であり、さらなる検討が必要である[4,9,11-15]。これらの知見から、ウイルスとワクチンの相互作用、特に SARS-CoV-2(COVID-19)と宿主免疫応答およびそれに続く自己抗体の産生との相互作用について、さらなる理解が必要である。

ここでは、様々な種類の COVID-19 ワクチンの接種後数日以内に発生した MDA5-DM の 6 症例について報告する。これまでに判明している限りでは、COVID-19 ワクチンが MDA5-DM の誘因である可能性を示唆した症例報告は他に 1 例(2021 年 10 月に公表)のみである[9]。この症例では、新規 mRNA ベースの COVID-19 ワクチンの接種から 4 日後に呼吸不全とショックを発症した 58 歳の男性が特定された(Carrasco らは、どのワクチンの種類か、1 回目と 2 回目の接種後に症状が始まったのかについては特定しなかった)。注目すべき臨床所見としては、口腔内水疱、指の虚血/潰瘍、びまん性および胸膜下すりガラス陰影(GGO)を示す胸部 CT 所見などがあつた。COVID-19 を含む広範な感染精密検査は陰性であつた。診断は MDA5 に対する血清抗体によって確認された。この事例の意義は、COVID-19 ワクチンによる MDA5 の活性化とその後の疾患発症との関連性が初めて臨床的に裏付けられたことにある。我々は、この関係をさらに支持する目的で、文献レビューとともに 6 つの追加症例を提示する。

方法

症例と画像について、患者全員から書面によるインフォームドコンセントを得た。続いて、ガスパリヤンら[16]が提唱したレビュー論文執筆のための検索方法を採用した。PubMed,Science Direct,SCOPUS のデータベースを用いて、「("MDA5"OR"CADM"OR"皮膚筋炎")AND"Covid",("Covid"AND"筋炎"),("MDA5"OR"CADM"OR"皮膚筋炎")AND("ILD"OR"間質性肺疾患"),("Covid vaccine"AND("筋炎"OR"結合組織疾患"))」の検索語を用いて、いつでも閲覧可能な記事を検索した。各データベースでそれぞれ得られた 388 件、686 件、392 件の論文のうち、英語以外の言語で書かれた論文は除外された。COVID-19 ワクチンの接種後に MDA5-DM が発現したことを記載した論文は 1 つしか特定されなかった[9]。表題と抄録の最初のスクリーニング後、残りの論文は、COVID-19 感染と MDA5 細胞質センサーを用いたワクチンとの関連性、MDA5-DM のウイルス病因、および MDA5-DM の発生機序に従って保存された。MDA 5 関連疾患の臨床所見、診断、および治療に関するさらなる文献検索も、この症例ベースのレビューに情報を提供するために行われた(図 1)。

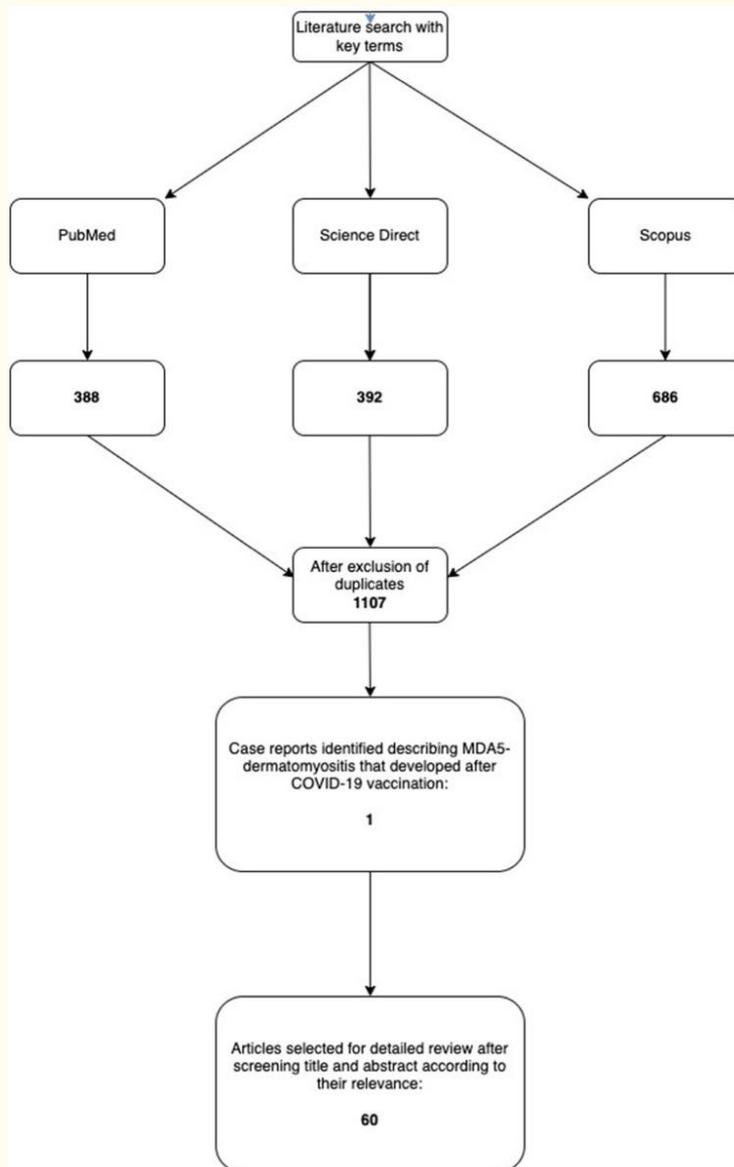


図 1

症例に基づくレビューに用いられる検索戦略

症例報告

ケース 1

45 歳のヒスパニック系男性が、Moderna(mRNA-1273)の 2 回目の接種から 2 日後に急性の発疹および腫脹を発症したが、既往歴およびルーチンの薬剤の使用はなかった。COVID-19 ワクチン。2 カ月前に 1 回目の接種を受けたが、合併症はみられなかった。2 回目の投与を受けた 2 日後、左眼周囲に腫脹および発赤が現れ始め、広範な浮腫および紅斑に進行した。その後 4-5 カ月間にわたって症状が進行し、最終的には両側中手指節 (MCP) 領域の特徴的な潰瘍性病変(ゴットロン丘疹), 指節間の掌紋上の紅斑性斑丘疹状病変(掌紋丘疹), 上眼瞼上の発赤(ヘリオトロープ紅斑), 胸部(V 徴候), 背部(Shawl 徴候), 腕、大腿上部側面、および膝が出現した。背部にはびらん性の網膜様病変も認められた(図 2)。

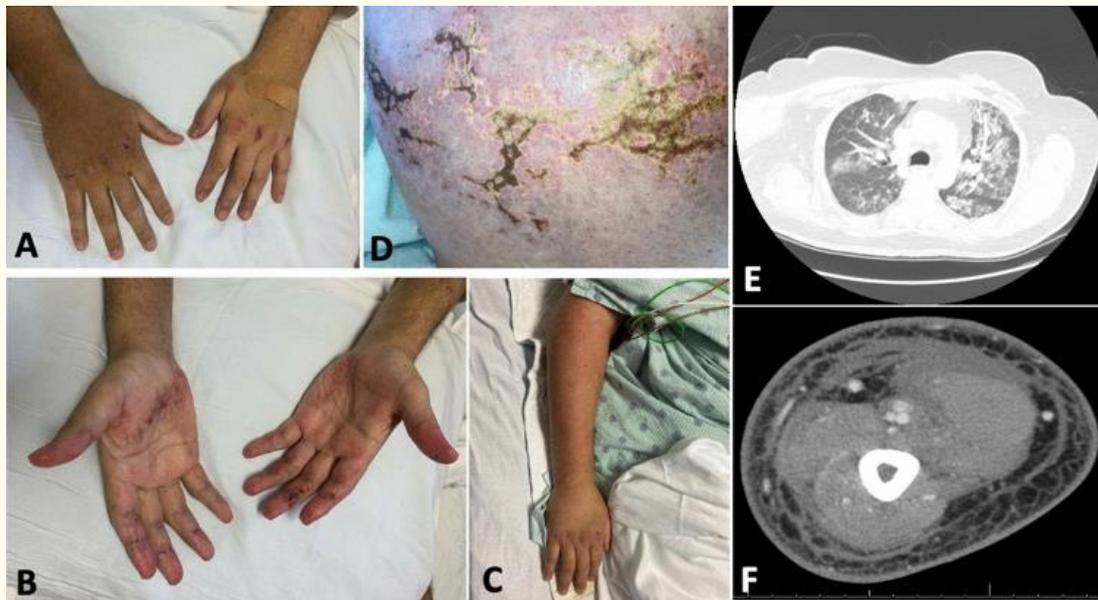


図 2

症例 1. 両側の MCP(A)上に手掌紅斑を伴うゴットロン丘疹がみられ、PIP と DIP の掌紋(B)上に"逆ゴットロン病変"がみられる。右腕全体の手に及ぶびまん性浮腫(C)。背部のびらん性の網膜様病変(D)数日で急速に発生した結節状の硬化陰影を伴う両側性の陰影を示す胸部 CT(E)。右上肢 CT 上で周囲に皮下脂肪の付着を伴う皮膚の広範な肥厚と軟部組織の腫脹を認める(F)

その後、上腕から手にかけて右腕全体に激しい腫脹が生じた。上肢の CT では、筋炎に関連するびまん性の皮下変化が認められた。彼は筋力低下を否定したが、激しい浮腫と痛みのために右腕と右手の可動域が明らかに制限されていた。診察では、他の四肢の筋力は全て正常であった。

皮膚生検では、皮膚筋炎と一致する境界部の皮膚炎とまばらな血管周囲のリンパ球浸潤が認められた。抗核抗体(ANA)は陰性、赤血球沈降速度(ESR)75(0-10 mm/時), C 反応性蛋白(CRP)8.2(<0.8 mg/dL)(後に 19 に上昇),

クレアチンキナーゼ(CK)336(後に 1066)(<194 U/L),アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)66(<40 U/L),アラニントランスアミナーゼ(ALT)139(<50 U/L),乳酸脱水素酵素(LDH)1970(300-600 U/L),血清フェリチン 5100(15-464 ng/mL)であった。抗 Ro 抗体およびリウマトイド因子(RF)は検査で陽性と判定されたが、他の自己免疫血清学的検査(抗 dsDNA 抗体、抗 Smith 抗体、抗 Jo-1 抗体、抗 SSB 抗体、抗 RNP 抗体、抗セントロメア抗体、抗 CCP 抗体、および抗 Scl 70 抗体を含む)は全て陰性であった。

呼吸器系の訴えはなく、入院時の胸部 X 線所見も正常であった。IIM が疑われたため、メチルプレドニゾロンを静注し、続いて免疫グロブリン静注(IVIG)とともにプレドニゾロンを漸減した。IVIG 療法の 3 日目には低酸素症を発症し、室内気下での酸素飽和度は約 85%にまで低下した。再度の胸部 X 線では、びまん性肺泡出血に関連するびまん性気腔の急速な進行に加えて、綿状の陰影と胸部 CT で両側性のすりガラス様および結節状の硬化した陰影が認められた。この時点で、リツキシマブ(RTX)が開始された(入院 9 日目)。

拡大筋炎パネルは 16 日目に戻り、168($N<15$)で陽性の高力価抗 MDA 5 自己抗体および 142 AU/mL(0-40)で Ro-52 を示した。その後 2 週間にわたってステロイド、IVIG,および RTX を開始したところ、患者の低酸素症は改善した。このことは、胸部 CT の再検査ですりガラス陰影(GGO)に改善がみられたことから確認された。さらに、腕の浮腫/疼痛が消失したため、外来での綿密なモニタリングを行いながら、メトトレキサート(MTX)と葉酸の連日投与を開始した。診断から 5 カ月後に外来でのフォローアップを受けるために再受診した。呼吸困難、咳嗽、低酸素症は認められなかった。最初に生じて治癒に向かっていた発疹の部位に色素沈着が残っていた。新たな発疹や潰瘍性病変は認められなかった。再度の MDA5 血清学的検査は陽性であったが、力価は 65 と低かった($N<15$)。

ケース 2

症例は 58 歳のアジア人女性で、コントロール良好の糖尿病患者であるが、Covidshield(ChAdOx1 nCoV-19)での COVID-19 ワクチンの 2 回目の接種から 1 週間後に発疹が出現した。ワクチン接種前の健康状態は良好であり、2 回目の接種 40 日前に 1 回目の接種を受け、合併症は認められなかった。診察時には、患者の顔面と膝に発疹(ゴットロン徴候)がみられ、進行性に悪化することが多かった。翌週(2 回目のワクチン接種から約 14 日後)までに、患者は重度の多発性関節痛(ほとんどが手足)を発症し、日常生活動作ができなくなった。その後、2 週目に労作時呼吸困難を発症し、その後安静時にも進行した。耳の上いくつかの潰瘍(紅斑性の耳介丘疹)も現れ、後に手足に拡大した(図 3)。患者は筋力低下を否定した。



図 3

症例 2. 右耳の潰瘍性病変(A)と左耳介後部にみられる多数の丘疹(B)。紅斑性斑状丘疹性病変を伴う遠位指。(C)を参照のこと。両側下葉のすりガラス陰影を示す胸部 CT(D)。右足内側と足関節にいくつかの潰瘍性病変がみられる(E)。左前腕の魚鱗癬(F)

その後も発疹、関節痛、呼吸困難の悪化が続き、最終的に入院が必要となった(最初の症状発現から3カ月後)。検査の結果、血算はほぼ正常で、軽度の貧血(ヘモグロビン 11.7)のみであった。フェリチンは 173.8(11-307)で正常であった。CK 値は正常で 0.88(6-1~0.2 mg/dL), LDH は 498(225-450 U/L), AST は 74(<35 U/L)であった。ウイルスマーカー(CMV-IgM, HIV, B 型肝炎, C 型肝炎)は陰性であった。胸部 CT で、GGO, 牽引性気管支拡張、胸膜下網状影の増加が確認された。血清学的検査では抗 MDA 5 抗体が強陽性であったが、ANA, 抗 Ro 52 抗体、その他の筋炎検査では抗体は陰性であった。

最初にミコフェノール酸モフェチル(MMF)とヒドロキシクロロキンによる治療を受けた(症状が最初に現れてから約2週間後)。その後、患者は入院期間を通してシクロホスファミドや RTX など数種類の免疫抑制薬を使用している。皮膚病変は改善したものの、呼吸器の問題は悪化の一途をたどった。2カ月後の胸部 CT では、ILD の悪化が示唆された。さらに、両側の鎖骨上部に複数の壊死リンパ節腫大が認められた。

tofacitinib 5 mg/日の投与を開始したところ、初期には改善がみられたが、低酸素症による二次的な悪化により ICU 入室に至った。血漿交換を併用したタクロリムスおよび IVIG(PLEX)の試験的投与が最終的に行われた。患者の低酸素症は改善し、綿密なモニタリング下での酸素投与(2 L/分)、ヒドロキシクロロキンおよびニンテダニブの投与により安定した状態で退院できると判断された。

ケース 3

症例は 45 歳の白人女性で、9 年間にわたる血清反応陽性の関節リウマチの既往があり、過去に MTX とインフリキシマブによる治療を受けていたが、upadacitinib による治療で寛解に達した。Pfizer 社(BNT162b2)の COVID-19 ワクチンの 2 回目の接種を受けてから 3 日後、手掌(機械工の手)の皮膚のひび割れ、指先の潰瘍、頬に沿った顔面の紅斑性発疹、重度の疲労、および関節痛の悪化に気づいた(図 4)。この患者は 21 日前に 1 回目のワクチン接種を受けたが、合併症は発生しなかった。関節痛が悪化したため、Upadacitinib からアダリムマブに変更し、プレドニゾン 20 mg/日を投与したが、ほとんど反応がみられなかった。プレドニゾンの用量を 60 mg/日に増量するとともにアダリムマブの投与を中止したところ、発疹の発現から 2 週間で発熱、息切れを伴う悪寒、労作時呼吸困難、13 kg の体重減少が急速に認められるようになった。症状は進行し、胸部 CT で両側上葉の GGO と末梢下葉の網状間質陰影が認められたため、入院となった。気管支肺胞洗浄(BAL)を伴う気管支鏡検査では、細菌、真菌、およびニューモシチス-PCR は陰性であった。プレドニゾン 60 mg/日の投与により呼吸困難が一時的に改善したため、2-3 L/分の在宅酸素療法を開始して退院した。外来での評価では、ANA 1:640 陽性(均一パターン)と抗 MDA 5 自己抗体強陽性が示され、残りの筋炎パネルは陰性であった。彼女の繰り返しの RF(484)と CCP(250 U を超える)はいずれも以前に関節リウマチと診断されたときと同様に非常に陽性であった。この時点での皮膚生検では、皮膚筋炎と一致する限局性の間質性肉芽腫性炎症を伴う空胞界面の皮膚炎が認められた。筋電図検査では軽度の筋原性変化が認められたが、筋生検は実施されなかった。CK 値は正常であり、筋力も正常であった。

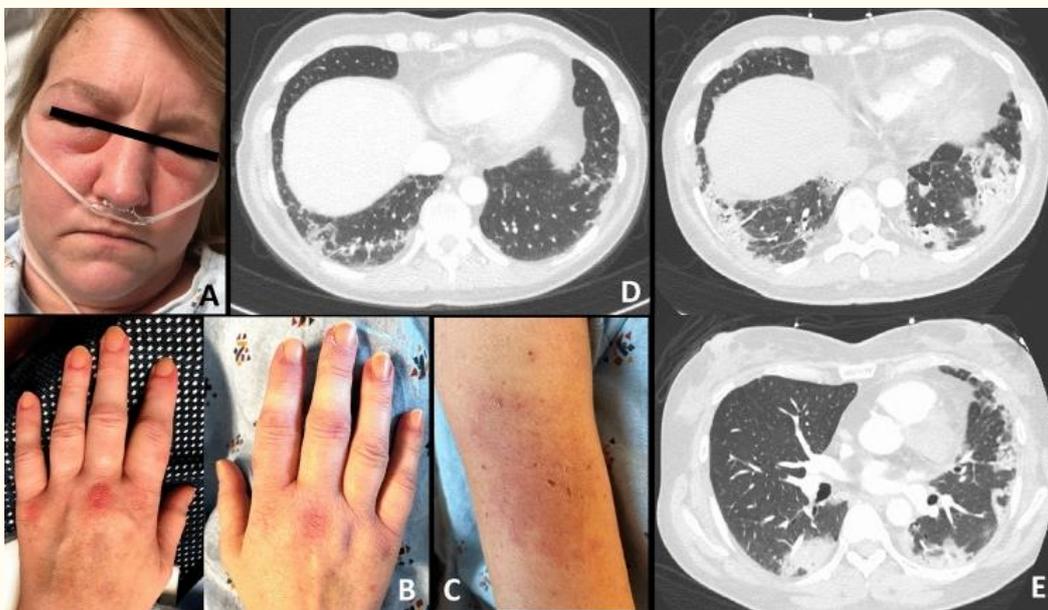


図 4

症例 3. 顔面および下眼瞼に両側性に著明な浮腫が生じ、その上に紅斑(ヘリオトロープ紅斑)がみられる(A)。両側の爪囲の発赤を伴う MCP 上の紅斑性病変(ゴットロン丘疹)(B)。前腕上の紅斑性発疹(C)。最初の胸部 CT で末梢葉にすりガラス様および網状の間質浸潤影を認める(D)。5 カ月後に再度胸部 CT を施行し、斑状の両側性

硬化像、すりガラス陰影、および「Atoll」徴候(中央の GGO が周囲の硬化像に囲まれている)を伴う進行を認める (E)

これらの特徴に基づき、患者は抗 MDA 5 陽性 CADM と診断され、RTX が開始され(1 g 静注×2,2 週間の間隔),その間にプレドニゾンが 20 mg/日まで漸減された。その後 4 週間にわたり悪化が続き、著明な顔面浮腫(ヘリオトロープ紅斑)が生じ、手の関節、特に MCP(ゴットロン丘疹),足趾、肘、頭皮、頸部、肩の皮膚発疹が悪化し、乾性咳嗽、呼吸困難、および最大 6 L/min の酸素投与を必要とする低酸素血症が悪化した。胸部 CT を再度施行したところ、抗 MDA 5 陽性 IIM による RP-ILD であることが確認され、両側性に斑状の硬化像および GGO が証明されたが、これは「Atoll」徴候を伴う器質化肺炎のパターンと一致する。BAL により基礎にある活動性感染症が除外され、PLEX とともに高用量メチルプレドニゾンが 5 日間静注された。トファシチニブの投与を開始したところ、患者の疲労と呼吸困難が改善した。1 週間後、患者は酸素需要の増加を伴う呼吸困難の急性悪化と発疹の悪化(眼窩周囲浮腫と四肢の紫色の発疹)を経験した。再度の胸部 CT 血管造影では、肺塞栓症は認められなかったが、GGO の悪化が確認されたため、再入院となり、ILD の急性増悪(flare)と推定してステロイドパルス療法が施行された。トファシチニブを中止し、タクロリムスとステロイドの漸減を行った。約 2 週間後、患者は主に呼吸器症状から COVID-19 感染症と診断された。この間、タクロリムスの投与は中断されていたが、COVID-19 の急性感染症から回復した時点で投与が再開された。呼吸状態は安定していたが、発疹の悪化が主な懸念であったため、綿密なモニタリング下で外来レジメンに IVIG が追加された。

ケース 4

甲状腺機能低下症の既往歴があり、5 年前に Brooke-Spiegler 症候群(結節性付属器腫瘍に関連するまれな常染色体優性遺伝疾患)と診断された 28 歳の白人女性に、Pfizer 社(BNT162b2)製 COVID-19 ワクチンの 2 回目の接種から約 2 週間後に、腕、顔面、肘、手、胸部、および体幹に皮膚発疹が急性発症した。21 日前に 1 回目の接種を受けたが、合併症はみられなかった。発疹は剥離して疼痛を伴い、ナスタチン-トリアムシノロンの外用およびメチルプレドニゾンの漸減経口投与による治療にもかかわらず、悪化が続いた。

2 週間後には症状が悪化し、新たに対称性の上肢および下肢近位部の筋力低下が発現した。身体診察では、頭皮全体、前額部、頬部、鼻部に V サインを伴う紅斑と落屑(びまん型ゴットロン徴候)が認められ、胸部に V サインが認められ、両側の MCP 関節と手の右側関節にゴットロン丘疹が認められた。三角筋の Medical Research Council(MRC)スケールで 4/5 の他覚的筋力低下が認められたほか、腸腰筋にも筋力低下が認められ、座位からの立ち上がりが中等度に困難であり、その他の筋力は正常範囲内であった。近位爪郭のダーモスコピーでは、拡張した毛細血管係蹄と爪周囲の発赤を伴うでこぼした爪上皮が認められた(図 5)。この一連の所見から皮膚筋炎が最も懸念されたため、パンチ生検が実施された。



図 5

症例 4. 頭皮全体、前額部、頬、鼻に紅斑と鱗屑が生じ、胸の上に(B)Vサインが現れる。C 眼窩周囲ヘリオトロープ紅斑。手の MCP 関節と IP 関節に重なる D ゴットロン徴候。E 後爪郭の毛細血管が拡張し、F のでこぼこした爪上皮と爪周囲の発赤を伴う

2 週間の追跡調査の時点では、発疹はステロイド外用薬で改善していたが(以前は効果がなかったため、経口ステロイドは回避されていた)、介助必要に筋力低下が悪化し、車の乗り降り、嚥下困難、体重減少がみられるようになった。皮膚生検で皮膚筋炎と一致する所見が認められたため、リウマチ専門医の診察を受けるまで、ヒドロキシクロロキン 300 mg/日およびプレドニゾン 1 mg/kg/日の投与が開始された。その後の臨床検査では、55 に上昇した ALT 値以外は正常な代謝パネルが示された。(40 U/L 未満)。CBC, CK, アルドラーゼ, LDH, ESR は全て正常で、ANA は陰性であった。筋炎抗体パネルは、MDA5 および TIF-1 γ の両方に対して強陽性を示した。患者は呼吸器症状を一切否定したが、胸部の胸部 X 線および CT が実施され、肺病変がないことが確認された。その後、ニューモシスチス肺炎予防のためのスルファメトキサゾールトリメトプリムとともに、MMF 1500 mg 1 日 2 回が治療レジメンに追加された。この懸念を考慮して、彼女は COVID-19 の追加接種の医療免除を勧められた。病状は安定しており、病状の再燃もみられない。

症例 5

COVID-19 感染の既往がある 51 歳のアジア人女性に、Pfizer 社(BNT162b2)製 COVID-19 ワクチンの 2 回目の接種から 1 週間後に、顔面、頸部、指関節、および大腿部に光線過敏性の発疹が出現し、多発性関節痛および進行性の呼吸困難も認められた。28 日前に 1 回目の接種を受けたが、合併症は発生しなかった。6 カ月前に COVID-19 感染症と診断され、器質化肺炎(OP)と亜区域性肺塞栓症を併発していた。COVID-19 による入院中、4 日間の挿管と 1 週間のメチルプレドニゾロンのパルス療法が必要となった。患者は改善し、経口ステロイドの漸減と呼吸器クリニックでのフォローアップにより退院することができた。5 カ月後に再度胸部高分解能 CT(HRCT)を

行ったところ、以前にみられた OP パターンに有意な改善が認められた。数カ月かけて症状は改善し、普通の生活に戻ることができた(ワクチン接種後に症状が出現するまで)。

両手の指関節に生じた発疹は、指先の潰瘍を伴う有痛性の潰瘍性病変へと進行した。その後、食欲が減退し、3カ月間で体重が13ポンド(9.5 kg)減少した。筋力低下や嚥下困難は一切否定した。リウマチ科受診時の身体診察では、両側の MCP 上に潰瘍を伴うゴットロン丘疹、ヘリオトロープ紅斑、両側大腿部の holster sign, Shawl sign が特徴的であり、これらはいずれも皮膚筋炎の発疹を示唆していた(図 6)。また、両側の膝関節と手関節に活動性の滑膜炎が認められた。肺の検査では、両側中下葉に細かい捻髪音が認められた。筋力低下、末梢浮腫、リンパ節腫脹は認められなかった。その他の身体診察では目立った所見は認められなかった。



図 6

症例 5. 紅斑性の潰瘍性病変を伴う両側性背側 PIP および MCP(A)。両側手掌、PIP および DIP の掌紋上のゴットロン病変を反転させる(B)。大腿外側を覆う紅斑性発疹(ホルスター徴候)(C)。上背部の紅斑性斑状皮疹(Shawl 徴候)(D)。肺の高分解能 CT で、進行性 ILD に関連する器質化肺炎のパターンを認める(E)

臨床検査では、血算正常、CK 正常、AST 64(<35 U/L)以外の CMP 正常、赤沈 73 亢進(0-20 mm/時)、CRP 6.8 上昇(<5.0 mg/L)、および ANA 陰性であった。補体価は正常であった。COVID-19 の PCR 検査の再検査でも陰性であった。拡大筋炎パネルは抗 MDA 5 および抗 Ro 52 に対して強陽性であった。肺の HRCT を再度行ったところ、縦隔リンパ節腫脹を伴う OP パターンの悪化が認められた(図 6)。肺機能検査(PFT)を実施したところ、拘束性パターン(FVC 44%, FEV1/FVC 89%)が認められた。結核(TB)を含む徹底的な感染精密検査は陰性であった。その後、RP-ILD を伴う MDA 5 関連 CADM と診断され、プレドニゾロン 1 mg/kg(60 mg/日)の投与が開始された。診断されてからは、RP-ILD を考慮して経口プレドニゾロンを漸減しながら、シクロホスファミド 0.6 g/m²[2](月 1 回)を 6 サイクル中 4 サイクル行っている。切開排膿を必要とする軟部組織感染症のために最近になって免疫抑制療法が

中止されたが、筋力低下の点では著明な改善が認められた(MRC スコアは 4 から現在の 1 に低下した)。感染が消失したら、HRCT と PFT を再度行う予定である。

症例 6

喘息コントロールが良好で軽度の COVID-19 感染の既往がある 54 歳のヒスパニック系女性が、BioNTech/Pfizer(BNT162b2 mRNA)の COVID-19 ワクチンの 1 回目の接種を受けた後、皮膚筋炎の懸念から Rheumatology Clinic を受診した。2021 年 6 月 1 日に Pfizer 社の COVID-19 ワクチンの 1 回目の接種を受けた。約 2 週間後、左腕の外側面に灼熱感を伴う紅斑性発疹が出現し、頸部、顔面、前胸部、中手指節関節、および右腕に進行した。さらに、両眼の眼瞼および顔面に浮腫が生じ、指趾の側面に角質増殖性の発疹が出現し、主に手と膝に多発性関節痛が生じた。7 月 12 日に 2 回目のワクチン接種を受けたが、前述の症状が悪化した。COVID-19 ワクチンに対する皮膚の有害反応が懸念されたため、最初はプレドニゾンを経口投与したところ、ある程度の改善がみられたが、症状が再発したため、皮膚生検を施行した。生検ではインターフェイス皮膚炎に一致する所見が認められた。その後、経口プレドニゾンを継続しながらヒドロキシクロロキンの投与を開始した。

その後 4 カ月間、リウマチ専門医の評価を受けるまで症状は進行を続けた。身体診察では、前額部と頬部の強い発赤(サンバーン徴候)、眼瞼(ヘリオトロープ紅斑)、胸部(V 徴候)、MCP 上の斑状丘疹状の紅斑性病変(ゴットロン丘疹)、爪周囲の発赤、および機械工の手が認められた(図 7)。滑膜炎や筋力低下は認められなかった。心肺検査も正常であった。血算、尿検査、腎臓、甲状腺の検査は全て正常であった。AST 35(N<32 U/L)と LDH 234(N<214 U/L)がわずかに上昇し、ALT 29(N<52)、CPK 64 U/L(N<223)、アルドラーゼ 4.4 U/L(N<7.6)は正常であった。CRP(1.61 mg/dl[N<0.30])および赤沈(26 mm/時[N<20])が上昇していた。C3,C4,および免疫グロブリン G は正常であった。ANA は 1:640 で陽性であり、核に細かな斑点がみられたが、抗 dsDNA 抗体、抗 Smith 抗体、抗 RNP 抗体、および抗 La 抗体は陰性であった。筋炎パネルは抗 MDA 5(54,N<10)および抗 Ro-52 抗体(23,N<10)に対して陽性であった。胸部、腹部、骨盤 CT を施行したが、間質性肺疾患や悪性腫瘍の徴候は認められなかった。筋電図検査および筋生検は実施されなかった。COVID-19 ワクチン接種と一時的に関連する抗 MDA 5 および抗 Ro-52 陽性の筋障害性皮膚筋炎の診断が下された。アザチオプリン(後に MMF に変更)と経口プレドニゾンの投与を開始したところ、十分な臨床反応が得られ、2022 年 3 月の直近のフォローアップ時には顔面浮腫と発疹がほぼ完全に消失した。数週間後、脱毛が懸念されたため MMF を中止し、代わりに MTX を投与するとともに、プレドニゾンの漸減を継続した。



図 7

症例 6. 前額部と頬に鮮紅色の発赤とヘリオトロープ紅斑を伴うサンバーン徴候。B の V サイン。C MCP 上の紅斑を伴う斑状丘疹状病変(ゴットロン丘疹)および爪周囲の発赤

事項制約事項

今回の症例で得られた知見は、いくつかの限界を考慮して検討する必要がある。第一の主な限界は、世界のワクチン接種者数を考慮すると、COVID-19 ワクチン接種による MDA 5 関連疾患の報告症例数が少ないことである。MDA 5 関連疾患はまれであること、顕著な筋力低下や CK 値上昇などの典型的な筋炎の特徴がみられないこと、COVID-19 感染症と臨床的に類似していることなど、複数の理由から、臨床医による MDA 5 関連疾患の認識だけでなく、認識も低下している可能性がある。COVID-19 感染自体が新たな疾患であり、その長期的な影響についてはまだ十分に理解されていない。我々が提示している症例については、その転帰が COVID-19 の時代以前に報告されていた MDA5 の症例と類似しているかどうかを確認するために、より長期間にわたって追跡する必要がある。

文献のレビューと考察

ここでは、IIM のまれな亜型である抗 MDA 5 CADM が COVID-19 ワクチン接種後に偶発的に 6 回出現したことについて述べる。特に世界的なパンデミックの中で世界的にワクチン接種が推進されている状況では、関連性が因果関係であることはあり得ないが、我々はインターフェロン経路、MDA5 遺伝子、COVID-19 ワクチンの特異的相互作用と筋炎との交差に関する可能性と証拠を探求し、議論する。われわれはさらに、抗 MDA 5 関連筋炎と

一般的なウイルス感染との関連を詳細に検討し、類似点を描き、免疫学的観点から aetiopathological 重複の可能性について議論する。

抗 MDA 5 自己抗体陽性および CADM と RP-ILD および不良な生存との関連は文献で十分に確立されている。この皮膚筋炎の亜型では、他覚的な筋力低下は一般的にはみられないが、皮膚および筋の症状は様々であり、ごく軽微な皮膚病変から、顕著で広範な潰瘍性病変および/または特徴的な手掌丘疹まで様々である[1-4,7,8,11,12,17-24]。CADM はまた、アミロイドーシス患者と hypomyopathic 糖尿病患者を統合した包括的用語としても使用されている。一部の症例では、皮膚および筋肉の症状がいずれも明らかに欠如しているために自己免疫性 RP-ILD の診断が遅れ、発症から数週間以内に最大 50%の患者が死に至ることがある[3,8,18,21,25,26]。

ウイルス感染は、IIM を含む自己免疫疾患の潜在的な病因であると長い間考えられてきた[1,3,12,27]。SARS-CoV-2(IIM を含む)感染後に自己免疫反応が発現することは広く報告されており、抗 MDA 5 抗体疾患および COVID-19 感染との類似性から、この疑いがさらに強まっている[1,2,4,12-15,28-35]。第一に、MDA5-DM RP-ILD による肺障害は、COVID-19 感染でみられる間質性肺炎とその後の急性呼吸窮迫症候群(ARDS)との鑑別が困難である。MDA5-DM と COVID-19 はともに、IFN-I シグナル伝達経路の活性化によるいくつかの病原性機序を共有しているようである[1-3,14,35]。注目すべきことに、COVID-19 感染は宿主防御によるウイルス排除のために下流のインターフェロンシグナル伝達を活性化し、これは RIG-I や MDA5 などの細胞質ウイルス RNA センサーによって開始される[1,2,36-38]。このことは、COVID-19 を含むウイルス感染時の抗 MDA 5 抗体の産生が CADM および RP-ILD の発症に関連する付帯現象であるという示唆に方向性を与えるものである;すなわち、感染組織における MDA 5 の発現をアップレギュレートする可能性のある皮膚および肺上皮の感染である[1-3,17,36,39]。自己免疫の機序としては、分子擬態が考えられるほか、ウイルス自体が抗原提示細胞を直接活性化して T 細胞を活性化し、結果としてサイトカインストームとそれに伴う組織損傷が生じる可能性もある[13,27]。これはさらに、抗 MDA 5 自己抗体の産生をもたらす MDA 5 抗原の耐性喪失の素因となる特定の遺伝的変異体によって促進される[3,39,40]。Megremis らが皮膚筋炎患者を対象として 2020 年に実施した研究では、ヒト SARS-CoV2 ウイルスに対して高い配列親和性を示す 6 つのエピトープが同定され、そのうち 6 アミノ酸長の 3 つの線状エピトープが SARS-CoV2 に対して高い特異性を示した[28]。この頃、Gokhale らによる症例集積研究では、COVID-19 感染のピークと一致して皮膚筋炎の症例に「突然の拍車」がかかったことが指摘された。著者らが 4-5 カ月間に観察した 5 例のうち、4 例が MSA 陽性で、そのうち 1 例が MDA 5 陽性であった[15]。重症 COVID-19 感染症でみられるサイトカインストームと同様に、MDA5-DM RP-ILD では Cutaneous T cell Attracting Chemokine(CTACK),IFN- γ , IL-8, monocyte chemoattractant protein-3(MCP-3),および stem cell growth factor- β (SCGF- β)の濃度上昇が観察された。Liu らは、2019 年 12 月から 2020 年 4 月にかけて中国全土(武漢、ハルビン、北京)の 3 つの病院を対象として後ろ向き研究を実施し、COVID-19 患者における抗 MDA 5 抗体の陽性率が 48.2%(132/274 人)であったことを示した。また、重症例と生存例以外の症例では、抗 MDA 5 抗体価が高いことが多く認められた[34]。

疫学的研究によると、MDA5-DM は秋から冬にかけて流行し、冬の終わりから春にかけてピークを迎え、夏には減少するという季節的な分布を示すことが明らかにされており[3]、抗 MDA 5 陽性 IIM の症例が木曾川に沿って全国で集団発生していることから、遺伝的素因をもつ可能性のある環境的要因が示唆される[41]。

もう1つの重要な側面は、一見して健康な若年者における重症 COVID-19 の発生であり、その後、IFN 経路に軽微な欠陥があり、MDA5 遺伝子に影響を及ぼす遺伝子多型などの多型があることが判明した[42]。また、COVID-19 の自然病原巣であるパンゴリンには MDA5 遺伝子が欠損していることが明らかにされており、これが進化上の利点となっている可能性がある[43]。自己免疫と免疫不全は連続して起こり、抗 MDA 5 陽性筋炎患者ではウイルス感染が頻繁に起こることから、ウイルスセンサーの多型性によりウイルスクリアランスが調節解除されている可能性が示唆される[27,44]。さらに、抗 MDA5 抗体陽性の IIM 患者で乾癬様の発疹および皮膚の特徴がみられたという報告が散見されるが、MDA5 変異を有する患者ではそのような発疹が別の方法で報告されていることから、この疾患に関する現在の理解は氷山の一角に過ぎず、時宜を得た遺伝子および自己免疫スクリーニングが行われていないために未診断のいくつかの病型が誤解されている可能性が示唆される[45]。

mRNA COVID-19 ワクチンは、I 型 IFN の作用のみを誘導することが示された。Toll 様受容体 7(TLR7)や MDA5 などの RNA センサーは、mRNA ワクチンによって活性化される[46]。これらの免疫学的経路のアップレギュレーションは、いくつかの免疫介在性疾患の基盤であると広く考えられており、特に核酸クリアランスが障害された遺伝的素因を有する患者ではその可能性が高い[47,48]。一部のデータからは、これらの個人は無症候性に感染する可能性があることが示唆されており、SARS-CoV-2 のエピトープに交差反応する自己反応性細胞および自己抗体の存在が、感染に対する自然な防御となる可能性がある[48]。さらなるエビデンスが必要ではあるが、核酸ワクチンを接種すると、パターン認識粒子(PRR)の感作や交差反応性細胞クローンおよび抗体の産生を介して、これらの個人に免疫学的副作用が発現するリスクがある[47]。さらに、COVID-19 mRNA ワクチンは、前述の COVID-19 感染と同様に、自己免疫や自己炎症に重要な働きをすることが知られている骨髄系細胞または形質細胞様樹状細胞(DC)を刺激することで、サイトカイン経路に不均衡を生じさせる可能性がある[32,49]。新規 mRNA COVID-19 ワクチンが自己免疫およびその後の疾患においてどの程度の役割を果たすかについては、未解決の問題があり、さらなる注意が必要である。

COVID-19 ワクチンの接種から数日以内に発症した MDA 5 関連 CADM の 1 症例(Carrasco et al.)について、これまでに 6 症例を紹介してきた[9]。DM の MDA5 亜型に対する特異的な診断基準は存在しないが、著者らの患者は全員、成人の IIM およびそのサブグループに対する 2017 年の EULAR/ACR(European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology)分類基準を満たしていた[50]。表 1 を参照。ここでは COVID-19 ワクチン(および感染)による MDA 5 関連疾患に焦点を置くが、著者らの文献レビューでは、非自己免疫性筋炎 4 例[51-53]、筋炎関連抗体(MAA)陽性筋炎 2 例[54,55]、MSA 2 例(抗 Jo-1 および SAE 1 関連皮膚筋炎)[55,56]など、COVID-19 ワクチンによる筋炎の他の病型も対象とした。

表 1

COVID-19 ワクチン接種後に MDA 5-皮膚筋炎を発症した症例が報告されている

Author/year of publication	Age	Gender	Time to symptom onset	Clinical features	Serologies	COVID-19 vaccine type	Treatments received	Outcomes
Carrasco et al. [5]	58	Male	4 days after unknown dose	Fever	ANA 1:320 (unknown pattern)	NA	Steroids	Died
				Digital tip ischemia and ulceration	MDA5		Cyclophosphamide	
				RP-ILD			IVIg	
				PTX			Colchicine	
				Pneumomediastinum			Tacrolimus	
				Pericardial effusion				
Gonzalez et al.	45	Male	2 days after second dose	Fever	SSA-52 (Ro-52)	Moderna (mRNA-1273)	Steroids	Recovered
This report 2022				Heliotrope rash	MDA5		IVIg	
Case 1				Gottron's papules			Rituximab	
				Erosive retiform rash				
				Polyarthralgia				
				RP-ILD				
				Extensive right arm edema				
Case 2	58	Female	7 days after second dose	Fever	MDA5	Covishield (ChAdOx1 nCov-19)	Steroids	Recovered
				Gottron's sign			Mycophenolate mofetil	
				Auricular papules			Hydroxychloroquine	
				Polyarthralgia			Cyclophosphamide	
							Rituximab	
			Tofacitinib					
			Tacrolimus					
			Nintedanib					
Case 3	45	Female	3 days after second dose	Fever	ANA 1:640 (Homogenous pattern)	Pfizer (BNT162b2)	Adalimumab**	Recovered

[別のウィンドウで開く](#)

ACR American College of Rheumatology, ANA 抗核抗体、DM dermatomyositis, EULAR European League Against Rheumatism, IIM idiopathic inflammatory myositis, IVIg intravenous immune globulin, MDA5 melanoma differentiation-associated protein 5, NA not available, PCP pneumocystis pneumonia, PLEX 血漿交換、ppx prophylaxis, RP-ILD rapid progressive interstitial lung disease, SSA Sjogren syndrome A, TIF-1 gamma anti-transcription factor 1 gamma

**MDA5-DM と診断された後にアダリムマブに変更された upadacitinib で寛解状態にあった血清反応陽性の関節リウマチの病歴

全症例が成人 IIM およびそのサブグループに関する 2017 年の EULAR/ACR 分類基準を満たした

筆者らが経験した MDA5-DM の症例では、いずれも古典的 DM に一致する発疹がみられ、様々な程度の筋力低下と肺疾患を伴っていた。現時点では抗 MDA 5-DM の管理に関する推奨は存在しないが、免疫抑制療法の併用が用いられており、我々の症例でみられた多様性がその例である。Carrasco らが報告した症例に加えて、著者らの 6 症例中 3 症例が RP-ILD を発症した。興味深いことに、筆者らの症例の 1 つである症例 4 では、2 つの異なる MSA (TIF-1 γ と MDA5) が陽性と判定されたが、これは非常にまれなことである[57]。症例 1 では強い片側性の四肢の腫脹がみられたが、一部の症例報告ではより進行の速い病型の IIM に片側性または両側性の

四肢の浮腫が関連している可能性が示唆されており、この点が懸念された[58,59].この患者は、症例 5 および症例 6 と同様に SSA-52(Ro-52)も陽性であったが、これは MSA と同時投与された場合に疾患強度の増大と関連する MAA である[60].

要約すると、MDA5-DM と COVID-19 ワクチン接種および感染との間にみられる関係に注目する。抗 MDA 5 関連 CADM の重症度および急速な経過のために、時宜を得た診断および治療の開始が極めて重要である。前述したように、特に世界的なパンデミックの中で世界的にワクチン接種が推進されている状況では、関連性は因果関係ではないが、我々の知見は、特に筋炎の症状を呈する患者において、ウイルスおよびワクチンと宿主免疫応答との相互作用とそれに続く自己抗体の発現を理解することが引き続き必要であることを強調している。今回の知見は、患者、特に自己免疫が判明している患者および/または易感染状態の患者に対して COVID-19 ワクチン接種を推奨しないように臨床医を説得することを意図したものではなく、ワクチン接種後の期間に発生する可能性があり、まれではあるが生命を脅かす可能性のあるこの疾患に対して医療提供者の意識を高めることを意図したものである。

著者の貢献

DG は文献のレビューと研究デザインを行い、最初の原稿を作成した。著者全員が最終原稿をレビューして承認した。

デklarレーション

利益相反

すべての共著者は、改訂された最終版の研究に精通しており、研究のあらゆる側面の完全性と正確性について全責任を負う。写真を含む原稿のいかなる部分も、他の場所にコピーされたり公開されたりしていない。

インフォームドコンセント

全ての患者から書面によるインフォームドコンセントを得た。

脚注

出版社の注意事項

Springer Nature は、公表された地図および所属する施設における管轄区域の主張に関して中立である。

References

1. Rebendenne A, et al. SARS-CoV-2 triggers an MDA-5-dependent interferon response which is unable to control replication in lung epithelial cells. *J Virol*. 2021 doi: 10.1128/jvi.02415-20. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Yin X, et al. MDA5 governs the innate immune response to SARS-CoV-2 in lung epithelial cells. *Cell Rep*. 2021;34(2):108628. doi: 10.1016/j.celrep.2020.108628. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Nombel A, Fabien N, Coutant F. Dermatomyositis with anti-MDA5 antibodies: bioclinical features, pathogenesis and emerging therapies (in eng) *Front Immunol*. 2021;12:773352. doi: 10.3389/fimmu.2021.773352. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Wang Y, Du G, Zhang G, Matucci-Cerinic M, Furst DE. Similarities and differences between severe COVID-19 pneumonia and anti-MDA-5-positive dermatomyositis-associated rapidly progressive interstitial lung diseases: a challenge for the future, (in eng) *Ann Rheum Dis*. 2020 doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218594. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Wu W, et al. Interstitial lung disease in anti-MDA5 positive dermatomyositis (in eng) *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;60(2):293–304. doi: 10.1007/s12016-020-08822-5. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Gupta R, Kumar S, Gow P, Hsien-Cheng Chang L, Yen L. Anti-MDA5-associated dermatomyositis (in eng) *Intern Med J*. 2020;50(4):484–487. doi: 10.1111/imj.14789. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Li Y, et al. Predictors of poor outcome of Anti-MDA5-associated rapidly progressive interstitial lung disease in a Chinese cohort with dermatomyositis (in eng) *J Immunol Res*. 2020;2020:2024869. doi: 10.1155/2020/2024869. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Huang K, et al. Clinical spectrum and therapeutics in Canadian patients with anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5)-positive dermatomyositis: a case-based review (in eng) *Rheumatol Int*. 2019;39(11):1971–1981. doi: 10.1007/s00296-019-04398-2. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Carrasco L, Arthur A, Gaitan Rueda J, Case C. A rapidly progressive and rare illness: autoantibodies against melanoma differentiation-associated protein 5 (anti-MDA5): amyopathic dermatomyositis with progressive interstitial lung disease that developed after covid-19 vaccine. *Chest J*. 2021 doi: 10.1016/j.chest.2021.07.646. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Kotsiou OS, Daniil Z, Gourgoulis KI. Pneumomediastinum in MDA5-associated clinically amyopathic dermatomyositis. *Rheumatol Adv Pract*. 2017;1(1):rxx003. doi: 10.1093/rap/rxx003. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
11. McNamara L, Brady VA (2021) Is COVID-19 the culprit? A case of anti-MDA5 antibody positivity in a rapidly progressive organizing pneumonia. In: TP31. TP031 INTERESTING CASES ASSOCIATED WITH SARS-COV-2 INFECTION, (American Thoracic Society International Conference Abstracts: American Thoracic Society, pp A2002-A2002. DOI: 10.1164/ajrccm-conference.2021.203.1_MeetingAbstracts.A2002
12. Saud A, Naveen R, Aggarwal R, Gupta L. COVID-19 and myositis: what we know so far (in eng) *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23(8):63. doi: 10.1007/s11926-021-01023-9. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Mehta P, Machado PM, Gupta L. Understanding and managing anti-MDA 5 dermatomyositis, including potential COVID-19 mimicry (in eng) *Rheumatol Int*. 2021;41(6):1021–1036. doi: 10.1007/s00296-021-04819-1. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Giannini M, Ohana M, Nespola B, Zanframundo G, Geny B, Meyer A. Similarities between COVID-19 and anti-MDA5

- syndrome: what can we learn for better care? *Eur Respir J*. 2020 doi: 10.1183/13993003.01618-2020. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Gokhale Y, et al. Dermatomyositis during COVID-19 pandemic (a case series): is there a cause effect relationship? (in eng) *J Assoc Phys India*. 2020;68(11):20–24. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Gasparyan AY, Ayyazyan L, Blackmore H, Kitas GD. Writing a narrative biomedical review: considerations for authors, peer reviewers, and editors (in eng) *Rheumatol Int*. 2011;31(11):1409–1417. doi: 10.1007/s00296-011-1999-3. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Sato S, Hoshino K, Satoh T, Fujita T, Kawakami Y, Kuwana M. 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 (in eng) *Arthritis Rheum*. 2009;60(7):2193–2200. doi: 10.1002/art.24621. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Sakamoto N, et al. Clinical features of Anti-MDA5 antibody-positive rapidly progressive interstitial lung disease without signs of dermatomyositis (in eng) *Intern Med*. 2019;58(6):837–841. doi: 10.2169/internalmedicine.1516-18. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Tsuji H, et al. Multicenter prospective study of the efficacy and safety of combined immunosuppressive therapy with high-dose glucocorticoid, tacrolimus, and cyclophosphamide in interstitial lung diseases accompanied by anti-melanoma differentiation-associated gene 5-positive dermatomyositis (in eng) *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(3):488–498. doi: 10.1002/art.41105. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
20. So H, Wong VTL, Lao VWN, Pang HT, Yip RML. Rituximab for refractory rapidly progressive interstitial lung disease related to anti-MDA5 antibody-positive amyopathic dermatomyositis (in eng) *Clin Rheumatol*. 2018;37(7):1983–1989. doi: 10.1007/s10067-018-4122-2. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Allenbach Y, et al. Different phenotypes in dermatomyositis associated with anti-MDA5 antibody: study of 121 cases (in eng) *Neurology*. 2020;95(1):e70–e78. doi: 10.1212/WNL.0000000000009727. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Borio G, et al. Skin rash and interstitial pneumonia can be a fatal combination: a rare case of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5)-associated interstitial lung disease (in eng) *Eur J Case Rep Intern Med*. 2021;8(10):002860. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Dunga SK, Kavadichanda C, Gupta L, Naveen R, Agarwal V, Negi VS. Disease characteristics and clinical outcomes of adults and children with anti-MDA-5 antibody-associated myositis: a prospective observational bicentric study (in eng) *Rheumatol Int*. 2021 doi: 10.1007/s00296-021-04897-1. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Gupta L, Naveen R, Gaur P, Agarwal V, Aggarwal R. Myositis-specific and myositis-associated autoantibodies in a large Indian cohort of inflammatory myositis (in eng) *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(1):113–120. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.10.014. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Chen L, Owens K, Murina A. Anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis presenting as unilateral eyelid edema. *JAAD Case Rep*. 2020;6(9):909–911. doi: 10.1016/j.jdc.2020.07.019. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Aoyama J, et al. Anti-MDA5 antibody-positive rapidly progressive interstitial pneumonia without cutaneous manifestations. *Respir Med Case Rep*. 2019;26:193–196. doi: 10.1016/j.rmcr.2019.01.012. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

[CrossRef] [Google Scholar]

27. Huang L, et al. Association of cytomegalovirus infection with anti-MDA5 Antibody-positive dermatomyositis: a prospective cohort study (in eng) *Front Med (Lausanne)* 2021;8:740154. doi: 10.3389/fmed.2021.740154. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

28. Megremis S, et al. Antibodies against immunogenic epitopes with high sequence identity to SARS-CoV-2 in patients with autoimmune dermatomyositis. *Ann Rheum Dis.* 2020;77(10):1383–1386. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217522. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

29. Aschman T, et al. Association between SARS-CoV-2 infection and immune-mediated myopathy in patients who have died (in eng) *JAMA Neurol.* 2021;78(8):948–960. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.2004. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

30. Cao M, et al. COVID-19 or clinical amyopathic dermatomyositis associated rapidly progressive interstitial lung disease? A case report (in eng) *BMC Pulm Med.* 2020;20(1):304. doi: 10.1186/s12890-020-01335-z. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

31. Wang G, et al. Presence of Anti-MDA5 antibody and its value for the clinical assessment in patients with COVID-19: a retrospective cohort study (in eng) *Front Immunol.* 2021;12:791348. doi: 10.3389/fimmu.2021.791348. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

32. Ehrenfeld M, et al. Covid-19 and autoimmunity (in eng) *Autoimmun Rev.* 2020;19(8):102597. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102597. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

33. Rodríguez Y, et al. Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19 (in eng) *J Autoimmun.* 2020;114:102506. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102506. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

34. Liu C, et al. Analysis of the correlation between anti-MDA5 antibody and the severity of COVID-19: a retrospective study. *medRxiv.* 2020 doi: 10.1101/2020.07.29.20164780. [CrossRef] [Google Scholar]

35. Qian J, Xu H. COVID-19 disease and dermatomyositis: a mini-review (in eng) *Front Immunol.* 2021;12:747116. doi: 10.3389/fimmu.2021.747116. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

36. Thorne LG, et al. SARS-CoV-2 sensing by RIG-I and MDA5 links epithelial infection to macrophage inflammation. *Embo J.* 2021;40(15):e107826. doi: 10.1038/s41590-021-01091-0. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

37. Sampaio NG, et al. The RNA sensor MDA5 detects SARS-CoV-2 infection. *Sci Rep.* 2021;11(1):13638. doi: 10.1038/s41598-021-92940-3. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

38. Dias Junior AG, Sampaio NG, Rehwinkel J. A balancing act: MDA5 in antiviral immunity and autoinflammation. *Trends Microbiol.* 2019;27(1):75–85. doi: 10.1016/j.tim.2018.08.007. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

39. Sadler AJ. The role of MDA5 in the development of autoimmune disease. *J Leukoc Biol.* 2018;103(2):185–192. doi: 10.1189/jlb.4MR0617-223R. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

40. Caso F, et al. Could Sars-coronavirus-2 trigger autoimmune and/or autoinflammatory mechanisms in genetically predisposed subjects? (in eng) *Autoimmun Rev.* 2020;19(5):102524. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102524. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

41. Muro Y, Sugiura K, Hoshino K, Akiyama M, Tamakoshi K. Epidemiologic study of clinically amyopathic dermatomyositis and anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibodies in central Japan (in eng) *Arthritis Res*

- Ther.* 2011;13(6):R214. doi: 10.1186/ar3547. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Liu G, et al. ISG15-dependent activation of the sensor MDA5 is antagonized by the SARS-CoV-2 papain-like protease to evade host innate immunity (in eng) *Nat Microbiol.* 2021;6(4):467–478. doi: 10.1038/s41564-021-00884-1. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Fischer H, Tschachler E, Eckhart L. Pangolins lack IFIH1/MDA5, a cytoplasmic RNA sensor that initiates innate immune defense upon Coronavirus infection (in eng) *Front Immunol.* 2020;11:939. doi: 10.3389/fimmu.2020.00939. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Gupta P, Kharbada R, Lawrence A, Gupta L. Systemic flare and cutaneous ulceration following cytomegalovirus infection in a patient with anti-melanoma differentiation-associated protein 5 (MDA5) associated myositis: diagnostic challenge during the time of coronavirus disease (COVID-19) pandemic. *The Egyptian Rheumatologist.* 2021;43(4):271–274. doi: 10.1016/j.ejr.2021.06.001. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Rathore U, Haldule S, Gupta L. Psoriasiform rashes as the first manifestation of anti-MDA5 associated myositis (in eng) *Rheumatology (Oxford)* 2021;60(7):3483. doi: 10.1093/rheumatology/keaa821. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Teijaro JR, Farber DL. COVID-19 vaccines: modes of immune activation and future challenges (in eng) *Nat Rev Immunol.* 2021;21(4):195–197. doi: 10.1038/s41577-021-00526-x. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Talotta R. Do COVID-19 RNA-based vaccines put at risk of immune-mediated diseases? In reply to "potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases" (in eng) *Clin Immunol.* 2021;224:108665. doi: 10.1016/j.clim.2021.108665. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Vojdani A, Kharrazian D. Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases (in eng) *Clin Immunol.* 2020;217:108480. doi: 10.1016/j.clim.2020.108480. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Goriely S, Goldman M. From tolerance to autoimmunity: is there a risk in early life vaccination? (in eng) *J Comp Pathol.* 2007;137(Suppl 1):S57–61. doi: 10.1016/j.jcpa.2007.04.013. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Lundberg IE, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups (in eng) *Ann Rheum Dis.* 2017;76(12):1955–1964. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211468. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Theodorou DJ, Theodorou SJ, Axiotis A, Gianniki M, Tsifetaki N. COVID-19 vaccine-related myositis (in eng) *QJM.* 2021;114(6):424–425. doi: 10.1093/qjmed/hcab043. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Ramalingam S, et al. COVID-19 vaccine-induced cellulitis and myositis (in eng) *Cleve Clin J Med.* 2021;88(12):648–650. doi: 10.3949/ccjm.88a.21038. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Maramattom BV, Philips G, Thomas J, Santhamma SGN. Inflammatory myositis after ChAdOx1 vaccination (in eng) *Lancet Rheumatol.* 2021;3(11):e747–e749. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00312-X. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Capassoni M, et al. AstraZeneca (AZD1222) COVID-19 vaccine-associated adverse drug event: a case report. *J Med*

- Virol.* 2021;93(10):5718–5720. doi: 10.1002/jmv.27175. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Kaulen LD, et al. Neurological autoimmune diseases following vaccinations against SARS-CoV-2: a case series (in eng) *Eur J Neurol.* 2021 doi: 10.1111/ene.15147. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
56. Gupta K, Sharma GS, Kumar A. COVID-19 vaccination-associated anti-Jo-1 syndrome (in eng) *Reumatologia.* 2021;59(6):420–422. doi: 10.5114/reum.2021.111836. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
57. McHugh NJ, Tansley SL. Autoantibodies in myositis (in eng) *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(5):290–302. doi: 10.1038/nrrheum.2018.56. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
58. Duchesne M, et al. Edematous myositis: a clinical presentation first suggesting dermatomyositis diagnosis (in eng) *Brain Pathol.* 2020;30(5):867–876. doi: 10.1111/bpa.12844. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Milisenda JC, Doti PI, Prieto-González S, Grau JM. Dermatomyositis presenting with severe subcutaneous edema: five additional cases and review of the literature (in eng) *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44(2):228–233. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.04.004. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
60. Zheng YM, et al. Correlation study on anti-Ro52 antibodies frequently co-occur with other myositis-specific and myositis-associated autoantibodies (in chi) *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2020;52(6):1088–1092. doi: 10.19723/j.issn.1671-167X.2020.06.016. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

Articles from Rheumatology International are provided here courtesy of **Nature Publishing Group**