

高橋 昭良<sup>1)</sup>      本間友佳子<sup>1)</sup>      松本 苑美<sup>1)</sup>      藤野 修司<sup>1)</sup>      七條 光市<sup>1)</sup>  
谷口多嘉子<sup>1)</sup>      渡邊 力<sup>1)</sup>      坂部 和代<sup>2)</sup>      飛田泰斗史<sup>3)</sup>      藤井 義幸<sup>4)</sup>

1) 徳島赤十字病院 小児科  
2) 徳島赤十字病院 眼科  
3) 徳島赤十字病院 皮膚科  
4) 徳島赤十字病院 病理診断科

## 要 旨

症例は14歳の女子。多関節炎で発症し、初期にリウマチ因子陽性の多関節型若年性特発性関節炎 (JIA) と診断した。メソトレキセート、エタネルセプトで治療したが、3ヵ月経過した後も炎症が鎮静化せず、逆ゴットロン徴候などの皮疹があきらかとなったため、筋炎特異的抗体を検査したところ、抗 MDA 5 抗体が陽性であった。筋症状はあきらかでなかったが、大腿部 MRI で筋炎の所見を認め、若年性皮膚筋炎と診断した。また、呼吸器症状もみられなかったが、胸部 CT で間質性肺炎の所見を認めたため、寛解導入を目的にステロイドパルス療法を行い、免疫抑制剤を併用した維持療法を行った。わが国における若年性皮膚筋炎の死因の大半は抗 MDA 5 抗体陽性急速進行性間質性肺炎とされており、早期診断・早期治療が必要な疾患である。しかし、本例のように発症初期に典型的な所見が乏しい症例もあり、鑑別が必要であれば積極的に筋炎特異的抗体を検査すべきと考えられた。

キーワード：若年性皮膚筋炎、間質性肺炎、抗 MDA 5 抗体、若年性特発性関節炎

## はじめに

若年性皮膚筋炎（以下 JDM）は特徴的な皮疹と近位筋優位の筋力低下を呈する膠原病である。わが国における有病率は小児人口10万人に1.74人という稀な疾患であるが、その臨床像はさまざまであり、他の膠原病との鑑別に苦慮することもある。近年の研究により、筋炎特異的抗体が次々と同定され、それぞれの抗体に対応する臨床的特徴があきらかとなってきた。治療の進歩により生命予後は改善しているが、JDM による死亡は全膠原病による死亡者の3分の1以上を占めている。死因の多くは合併する急速進行性肺疾患であるが、初期には自覚症状を欠くため、JDM を早期に診断して適切な治療を開始する必要がある。今回われわれは、多関節炎で発症し、肺病変を伴った抗 MDA 5 抗体陽性若年性皮膚筋炎の14歳女子例を経験したため、文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

患 児：14歳、女子

主 訴：関節痛

家族歴・既往歴：特記すべきことなし

現病歴：20XX 年1月中旬からよく熱を出すようになった。1月末から前頸部や肘関節に掻痒を伴う紅斑が出現した。2月中旬から手指や手関節、肘関節の腫脹が出現し、朝のこわばりも自覚した。近医でロキソプロフェン内服や湿布で経過をみられていたが、症状が続き2/27に紹介され精査加療目的に入院した。

入院時現症：

身長 153cm、体重 47kg、体表面積 1.42m<sup>2</sup>

体温 36.9℃、HR 111/min、BP 96/63 mmHg

咽頭、口腔内に異常なし、リンパ節腫脹なし、呼吸音清、心雑音なし、肝脾腫なし、腹部腫瘍なし

皮疹：手背と肘関節部に浸潤を伴う紅斑あり（図1）

関節所見：

頸部を前屈すると痛みあり

両側指関節（I～V指のPIP，MP関節）に腫脹あり  
両側の手関節にも軽度の腫脹あり  
関節痛は両側指，手，足，膝関節にあり

入院時血液検査所見を（表）に示す．

臨床経過（図2）

臨床症状，身体所見からリウマチ因子陽性多関節型JIAと診断して治療を開始した．眼科診察でぶどう膜炎の所見はみられなかった．ナプロキセン 300mg/dayを投与したが，嘔気のため8病日からイブプロフェン 600mg/dayに変更した．臨床症状の改善に乏しく，リウマチ因子陽性，ESR 促進，頸椎の痛みも



図1 皮疹

表 検査結果

【血算】		ヒアルロン酸		【血清学的検査】	
WBC	4,050 / $\mu$ l	SAA	13.8 $\mu$ g/ml	ESR	74 mm/1hr
seg	62.2 %	MMP-3	36.1 ng/ml	RF	21.2 IU/ml
mono	7.2 %	【免疫学的検査】		抗 CCP 抗体	0.7 U/ml
lymph	27.9 %	IgG	1,490 mg/dl	抗核抗体	40 倍
Hb	11.6 g/dl	IgA	214 mg/dl	C3	118 mg/dl
Ht	35.3 %	IgM	231 mg/dl	C4	26 mg/dl
Plt	13.6 万/ $\mu$ l	【凝固線溶系】		CH50	45 U/ml
【生化学】		PT	13.3 sec	抗 dsDNA 抗体	陰性
Na	141 mEq/l	APTT	36.2 sec	抗 Sm 抗体	陰性
K	4.1 mEq/l	FDP	5.6 $\mu$ g/ml	抗 SSA 抗体	陰性
Cl	106 mEq/l	D-dimer	2.3 $\mu$ g/ml	抗 SSB 抗体	陰性
AST	115 U/L	【尿検査】		抗 JO1抗体	陰性
ALT	66 U/L	尿蛋白	陰性	抗 RNP 抗体	陰性
LDH	426 U/L	尿潜血	陰性	【HLA】	
CK	126 U/L			B27	陰性
T-Bil	0.5 mg/dl			DR4	陰性
CRP	0.06 mg/dl				
フェリチン	342 ng/ml				

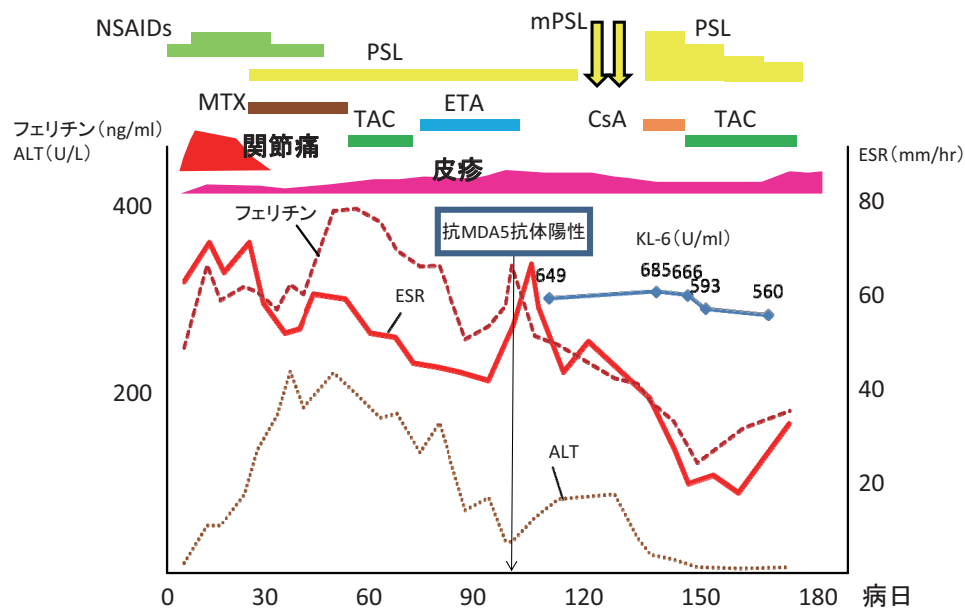


図2 経過図

ありハイリスクとして18病日からプレドニン 7.5mg/day+メソトレキセート（以下 MTX）10mg/day（週1回）の投与を開始したところ、関節腫脹は消失し、皮疹も軽減した。肝機能悪化傾向のため29病日よりイブプロフェンを300mg/dayに減量した。手背や左肘部に皮疹の残存がみられたため皮膚生検を行った。病理の結果は反応性組織球浸潤と考えられたが、多中心性網状組織球症の早期所見の可能性も疑われた。46病日に MTX 5週となったが、ESRの改善はみられなかった。肝障害が継続するためイブプロフェンを頓用とし、葉酸を併用した。MTX 6週投与しても改善がみられないため、57病日からタクロリムス（以下 TAC）2mg/dayの内服を開始した。TACを3週間投与した後も病勢は変わらず、78病日よりエタネルセプト（以下 ETA）18.8mg（0.4mg/kg）の週2回投与を開始した。手関節、手指関節の腫脹が一時軽減し、ウルソデオキシコール酸の内服もあって肝機能が改善傾向となった。しかし、ETA投与3週間経過するも、やはり ESRの改善に乏しく、フェリチンも300ng/ml前後で推移した。皮疹が残存して逆 Gottron 徴候があらかとなり（図3）、CK上昇はみられないが、アルドラーゼの軽度上昇もあって、100病日に皮膚筋炎の抗体検査を提出したところ抗 MDA 5 抗体陽性の結果であった。他院で小児リウマチ専門医の診察も受けた結果、若年性皮膚筋炎が強く疑われた。皮膚生検の

追加検査で全層のムチン沈着を認め（図4）、125病日の大腿 MRI（図5）で筋炎の所見を認めた。呼吸器症状はみられなかったが、胸部 CT（図6）で間質性肺病変を認め、KL-6の上昇もみられたため、間質性肺病変を合併した抗 MDA 5 抗体陽性若年性皮膚筋炎と診断した。寛解導入のため131病日よりステロイ

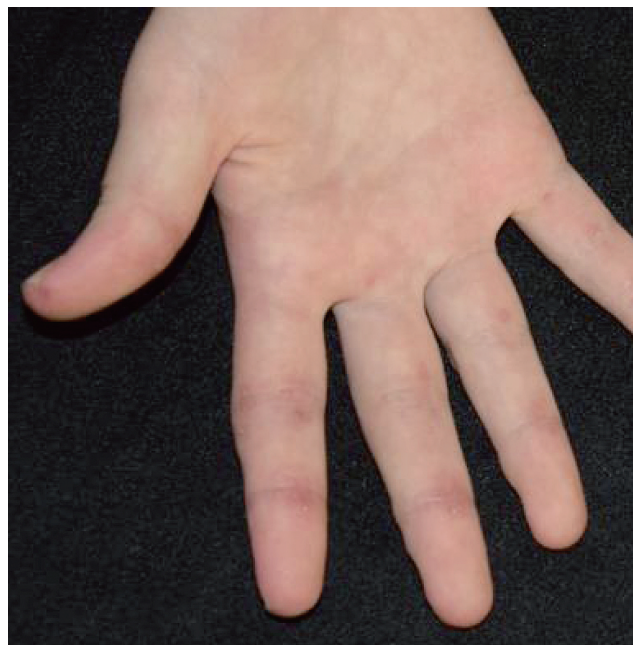


図3 逆 Gottron 徴候



ドパルス療法を2クール施行したところ ESR の改善を認め、以降シクロスポリン（以下 CsA）を併用しつつプレドニゾロンを減量した。眼痛の副作用がみられたため、CsA を TAC に変更し、プレドニゾロンを減量したところ、ESR が再度上昇し、皮疹部の潰瘍形成など再燃を疑う症状がみられた。

## 考 察

若年性皮膚筋炎 (juvenile dermatomyositis: JDM) は特徴的な皮疹と近位筋優位の左右対称性筋力低下を呈する自己免疫疾患と考えられている。疾患の本態は血管障害と炎症によって生じる組織障害であり、皮膚と筋に限局した炎症性疾患というよりも全身性疾患と捉えられ<sup>1)</sup>、その病態は大きく2つに分けて考えられる。1つは免疫グロブリンと補体からなる膜攻撃複合体沈着による血管障害とその結果生じる阻血による筋

や皮膚の障害である。もう1つは形質細胞様樹状細胞による Type-I インターフェロン産生とこれがもたらす筋細胞の HLA Class I の異所性発現と小胞体ストレスによるアポトーシス、ならびに免疫細胞の活性化である<sup>2)</sup>。

臨床症状は、発熱・倦怠感などの非特異的症状をしばしば呈する。筋症状としては、つまづきやすいなどの軽微なものから、寝たきりなどの重度のものまであり、嚥下困難・呼吸困難を呈することもある。皮膚所見は上眼瞼のヘリオトロープ疹、手背の Gottron 徴候

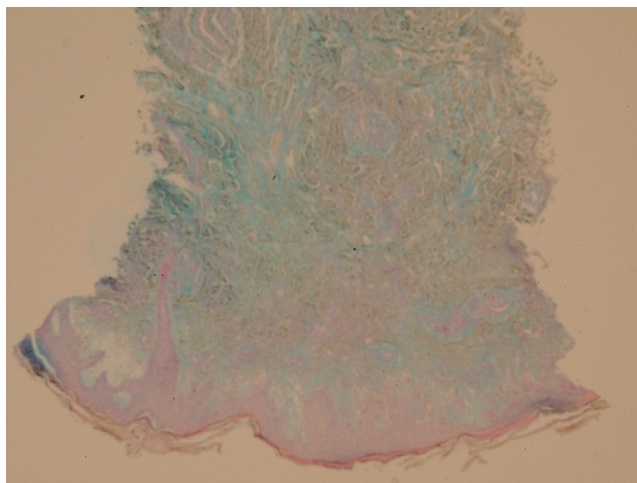


図4 皮膚病理

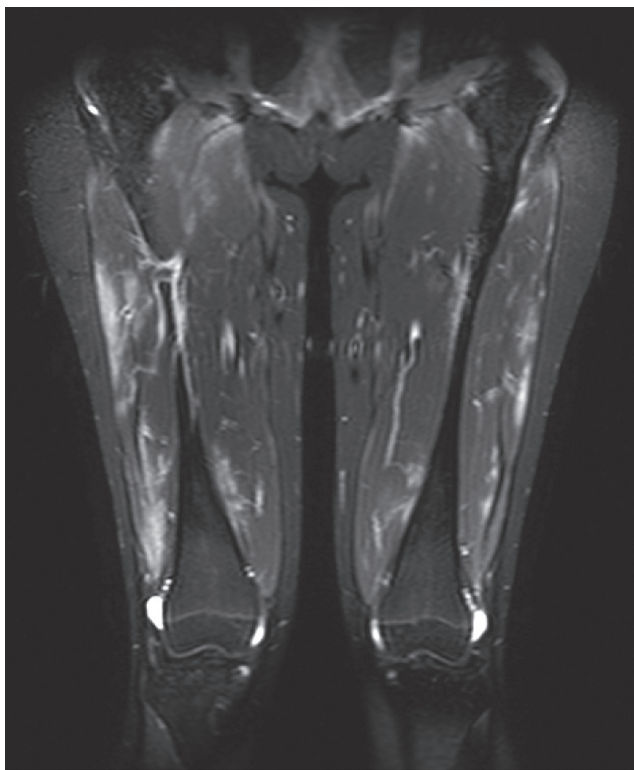


図5 大腿部 MRI

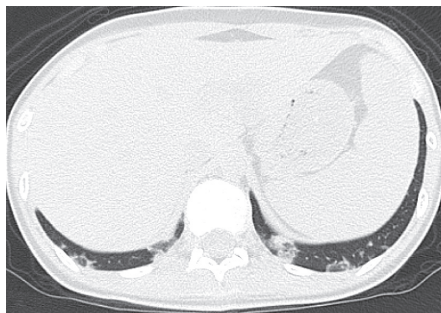


図6 胸部 CT



が特徴的であるが、本例のように手掌側に生じることもある(逆 Gottron 徴候)。合併症として間質性肺炎、消化管潰瘍、心筋障害、非破壊性関節炎などを認めることがある。

近年、筋炎特異的抗体が次々と同定されており、その中のひとつが本例で認められた抗 MDA 5 抗体である。抗 MDA 5 抗体は2005年に Satoh らにより、clinically amyopathic DM (CADM) 患者血清中に存在する 140 kDa 蛋白を認識する自己抗体として抗 CADM-140抗体と命名された<sup>3)</sup>。その後、細胞内でウイルスに対する自然免疫応答を誘導するはたらきをもつ MDA 5 (melanoma differentiation-associated gene 5) が対抗抗原であることが同グループより報告された<sup>4)</sup>。JDM における陽性率はあきらかではないが、Kobayashi らは自験例の38%に認められたと報告している<sup>5)</sup>。本抗体は成人において予後不良な急速進行性間質性肺炎 (RP-ILD) との関連が深いとされているが、小児においても抗体価が高値であれば間質性肺疾患の合併率は高いと報告されている<sup>5)</sup>。また、高フェリチン血症、肝機能障害、皮膚潰瘍、口内炎などに関連があることがわかっており<sup>6)</sup>、本例でみられた特徴とも合致するものと考えられた。

本例は初期にヒアルロン酸上昇を伴う強い多関節炎で発症しており、鑑別診断として若年性皮膚筋炎も疑われたが、皮膚病理所見が非特異的であり、Jo-1 抗体も陰性で、頸椎の痛みなどを伴っていたため、ハイリスクの多関節型 JIA として早期治療を開始した。NSAIDs では関節痛をコントロールできず、少量プレドニン内服により著明に改善したが、筋炎症状がマスクされてしまい、結果として診断に時間を要した。自験例の男子で、当初全身型 JIA として治療していたが、自己抗体を検査した結果、若年性皮膚筋炎と診断がついた例もある。JIA や SLE に比べ、一般小児科医が JDM を診察する機会が少ないこともあり、しばしば診断が遅れ、治療が不適切となる傾向にあると考えられる<sup>7)</sup>。JDM に関する知識を深めるとともに、リウマチ専門医との密な連携のもと正しく診断、治療を行う必要があると考えられた。

皮膚筋炎や多発性筋炎はその自己抗体陽性率の低さから検査の有用性が乏しいと考えられていたが、近年あらたな自己抗体が同定され、皮膚筋炎の8割近くで陽性になるといわれる<sup>8)</sup>。抗 MDA 5 抗体は、抗 TIF 1- $\gamma$  抗体、抗 Mi-2 抗体とともに2016年10月に ELISA

法による測定が保険収載された。膠原病類縁疾患の病態で、若年性皮膚筋炎が疑われた場合は積極的に測定すべきであると考えられる。

治療に関して、現在のところ若年性皮膚筋炎に関するガイドラインは作成されていないが、MTX, CsA の有効性はランダム化比較試験で示されており、さらにステロイド+MTX はステロイド+CsA に対して安全性・有効性ともに優れていることが示されている<sup>9)</sup>。治療薬としては JIA と類似したものであるが、寛解導入のためには十分な投与量が必要となるため、やはり初期に十分な鑑別診断を行うことが重要である。さらに、間質性肺病変を合併する JDM ではより強力な免疫抑制治療を必要とする。本例ではステロイドパルス療法+シクロスポリンを選択したが、副作用のためシクロスポリンをタクロリムスに変更した後、ステロイド減量により再燃傾向がみられた。本例と同様の抗 MDA 5 抗体陽性 JDM に対してステロイドパルス療法、シクロスポリン、シクロホスファミドを併用した多剤免疫抑制療法が有効であった症例や<sup>10)</sup>、初期から肺病変を認め、ステロイドパルス療法では効果が不十分でシクロホスファミドパルス療法を追加することにより改善した症例などの報告がみられる<sup>11)</sup>。本例でも今後の治療の選択肢として考えられる薬剤であるが、将来的な妊孕性への影響も懸念されるため、その投与にあたっては慎重に適応を検討すべきと考えられた。

## 利益相反

本論文に関して、開示すべき利益相反なし。

## 文 献

- 1) 小林一郎: 若年性皮膚筋炎. 小児診療 2015; 78: 1101-8
- 2) 小林一郎: 小児期発症皮膚筋炎. 小児内科 2016; 48: 1672-5
- 3) Sato S, Hirakata M, Kuwana M, et al: Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. Arthritis Rheum 2005; 52: 1571-6
- 4) Sato S, Hoshino K, Satoh T, et al: RNA heli-

- case 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 : 2193–200
- 5) Kobayashi I, Okura Y, Ymada M, et al: Anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody is a diagnostic and predictive marker for interstitial lung diseases associated with juvenile dermatomyositis. *J Pediatr* 2011 ; 158 : 675–7
- 6) 室 慶直：皮膚筋炎特異抗体. *臨皮* 2017 ; 71 : 62–5
- 7) 小林一郎：若年性皮膚筋炎. *日小児会誌* 2012 ; 116 : 499–508
- 8) 藤本学：皮膚筋炎の新しい自己抗体とその臨床的意義. *医のあゆみ* 2012 ; 243 : 889–94
- 9) Ramanan AV, Campbell-Webster N, Ota S, et al: The effectiveness of treating juvenile dermatomyositis with methotrexate and aggressively tapered corticosteroids. *Arthritis Rheum* 2005 ; 52 : 3570–8
- 10) 鈴木竜太郎, 神崎美玲, 本山景一, 他：早期から多剤免疫抑制療法を開始できた抗MDA5抗体陽性若年性皮膚筋炎の6歳女児例. *日小児皮会誌* 2016 ; 35 : 93–9
- 11) 深江俊愛, 鈴木美華子, 原聡, 他：初発時から肺病変を認めシクロホスファミド・パルス療法により寛解導入した若年性皮膚筋炎の1男児例. *日小児皮会誌* 2016 ; 35 : 81–6

---

## Anti-MDA 5 –positive dermatomyositis with severe polyarthritis

Akiyoshi TAKAHASHI<sup>1)</sup>, Yukako HONMA<sup>1)</sup>, Sonomi MATSUMOTO<sup>1)</sup>, Shuji FUJINO<sup>1)</sup>,  
Koichi SHICHIJO<sup>1)</sup>, Takako TANIGUCHI<sup>1)</sup>, Tsutomu WATANABE<sup>1)</sup>,  
Kazuyo SAKABE<sup>2)</sup>, Yasutoshi HIDA<sup>3)</sup>, Yoshiyuki FUJII<sup>4)</sup>

1) Division of Pediatrics, Tokushima Red Cross Hospital

2) Division of Ophthalmology, Tokushima Red Cross Hospital

3) Division of Dermatology, Tokushima Red Cross Hospital

4) Division of Diagnostic Pathology, Tokushima Red Cross Hospital

A 14-year-old girl suffered from polyarthritis that was initially diagnosed as rheumatoid factor-positive polyarticular juvenile idiopathic arthritis. Despite treatment with methotrexate and etanercept for approximately three months, erythrocyte sedimentation rate (ESR) did not improve, and facial erythema and inverse Gottron's papules appeared. An examination of the autoantibodies revealed that anti-MDA 5 antibody was positive. MRI of the foot showed myositis without reported muscle weakness. Using a skin biopsy, we diagnosed juvenile dermatomyositis. Chest computed tomography showed silent interstitial pneumonia. ESR gradually improved from administration of methylprednisolone pulse therapy and cyclosporine. In Japan, the leading cause of death in patients with juvenile dermatomyositis is anti-MDA 5-positive rapid progressive interstitial pneumonia; therefore, this condition requires early diagnosis and treatment. Examination of autoantibodies is useful for diagnosing juvenile dermatomyositis.

Key words: Juvenile dermatomyositis, Interstitial pneumonia, Anti-MDA 5 antibody, Juvenile idiopathic arthritis

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 23:42–48, 2018

---