

《症例報告》

エンドトキシン吸着療法を含めた集学的治療により 良好な経過をたどった Clinically amyopathic dermatomyositis 合併間質性肺炎の一例

吉田 満春¹⁾, 有井 薫²⁾, 安田 早佑理²⁾, 小松 俊哉²⁾, 坂本 敬²⁾, 辻 和也²⁾

要旨：症例は57歳女性。咳嗽，発熱にてかかりつけ医を受診，胸部 X 線検査で両側下肺野に間質性陰影を認めたため当院紹介受診となった。筋炎症状を認めないものの皮膚筋炎に特徴的な皮膚所見を認め，抗 MDA5抗体陽性であったことから，clinically amyopathic dermatomyositis (CADM) 合併間質性肺炎と診断した。ステロイドパルス療法，シクロホスファミド点滴静注療法，シクロスポリン内服療法に加え，エンドトキシン吸着療法 (direct hemoperfusion using polymyxin B immobilized column: PMX-DHP) を施行し，速やかに病状のコントロールがえられ予後良好な経過を辿った。CADM 合併間質性肺炎は非常に予後が不良であることが知られているが，早期からの PMX-DHP を含めた集学的治療により病状の進行を防げた症例を経験したので報告する。

キーワード：CADM, 間質性肺炎, フェリチン, 抗 MDA5抗体, PMX-DHP

緒言

皮膚筋炎 (dermatomyositis: DM) の中に特徴的な皮疹を呈するものの筋炎症状に乏しく，高頻度で抗 MDA5 抗体が陽性となる clinically amyopathic dermatomyositis (CADM) が存在する。しばしば，急速に悪化する間質性肺炎 (rapidly progressive interstitial pneumonia: RPIP) を合併し，高用量副腎皮質ステロイド，シクロホスファミド (CPA)，シクロスポリン (CyA) などの多剤併用療法が試みられているが，進行すると治療抵抗性で予後不良となることが知られている¹⁾。本症例ではこれらの多剤免疫抑制併用療法に加えて，早期にエンドトキシン吸着療法 (polymyxin B-immobilized column direct hemoperfusion: PMX-DHP) を併用し，その後の RPIP の進行を防ぎえた症例であったため報告する。

症例

患者：57歳，女性

主訴：咳嗽，発熱

既往歴：狭心症

内服薬：なし

生活歴：喫煙なし 飲酒なし

家族歴：膠原病の家族歴なし

現病歴：20XX-1年12月頃から易疲労感を自覚，20XX年4月になり両手背および手指の腫脹，疼痛，乾燥過角化が出現した。また同時期より眉間や鼻，後頸部，前胸部，手背など日光暴露部位に発赤を認めるようになった。6月末には両肘伸側に有痛性紅斑が出現，その後，手指爪周囲の紅斑と点状出血および乾性咳嗽，37度台の発熱も出現していた。7月中旬かかりつけ医を受診し，抗生剤加療をうけたが症状改善は乏しく，38度台の発熱も認めるようになったため同医を再診したところ，胸部単純 X 線検査にて間質性肺炎が疑われ当院紹介受診となった。その際に手指の腫脹や顔面・四肢の紅斑を認めたため皮膚筋炎を始めとした膠原病の可能性が疑われ，精査加療目的に7月末当科に紹介，入院となった。

入院時現症：血圧 140/74mmHg，脈拍数 78 回/分，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 97% (room air)，体温：37.4℃，胸部：聴診で両下肺野に fine crackles 聴取，皮膚所見 (図 1) では両側手指は腫脹し，mechanic's hand，爪囲紅斑，爪床出血，左

¹⁾ 高知赤十字病院 初期臨床研修医

²⁾ 〃 糖尿病腎臓内科

手背には暗赤色紅斑を認めた。さらに両肘伸側にはゴットロン徴候も認め、前胸部、上背部にはVネックサイン、ショールサインを思わせる紅斑を認めた。徒手筋力検査は正常であった。

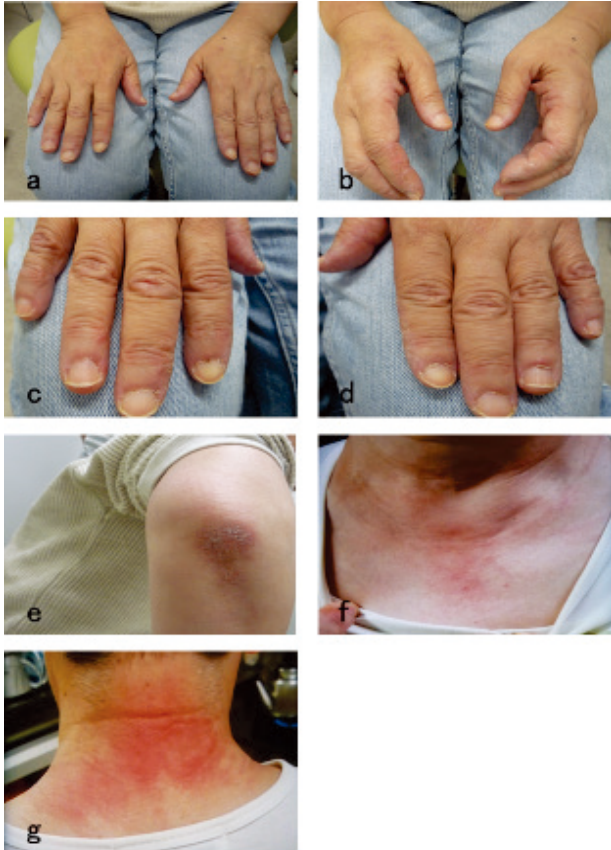


図1

- (a) (b) 両側手指の腫脹および mechanic's hand
 (c) (d) 両側手指の爪囲紅斑および爪床出血
 (e) 両肘関節伸側のゴットロン徴候
 (f) 前胸部のVネックサイン
 (g) 上背部のショールサイン

入院時検査所見 (表1)：血液生化学検査では AST 34U/L と肝逸脱酵素軽度上昇, LDH 310U/L, CRP 0.16mg/dL はそれぞれ軽度上昇していた。CPK 73U/L, アルドラーゼ 4.9U/L と筋逸脱酵素上昇は認めず, また血清フェリチン値は 250.9ng/ml と基準値範囲内であった。KL-6 は 1704U/ml と高値, 抗 MDA-5 抗体は陽性 (530U/ml) であった。血液ガス検査では A-aDO₂ は 30mmHg と開大しているものの酸素化は保たれており, P/F 比も 360 程度であった。胸部単純 X 線検査では両側下肺野の間質性陰影は前医のものとは比べやや増悪, 胸部 CT 検査では両側肺下葉に索状影を伴うすりガラス影を認めた。呼吸機能検査では %VC 79%, FEV₁% 69% と

軽度の混合性障害を認めた。mechanic's hand を呈した右手指の皮膚生検では, 表皮に過角化, 錯角化および表皮突起の延長を認め, 真皮表層の血管周囲には軽度のリンパ球浸潤を認めた。

生化学検査		血算	
AST	34 U/L	WBC	6830/μl
ALT	20 U/L	Neut	76.5%
LDH	310 U/L	Lymph	16.5%
T-Bil	0.6mg/dl	Fa	1.8%
TP	6.6g/dl	RBC	410 × 10 ⁴ /μl
Alb	3.8g/dl	Hb	12.3g/dL
CPK	73 U/L	MCV	91fL
アルドラーゼ	4.9 U/L	Pft	24.5 × 10 ⁴ /μl
BUN	11.9mg/dl	免疫学的検査	
Cre	0.7mg/dl	抗核抗体	陰性
CRP	0.16mg/dl	抗DNA抗体	陰性
フェリチン	250.9ng/ml	抗SS-A抗体	陰性
Na	144meq/l	抗SS-B抗体	陰性
K	3.8meq/l	抗RNP抗体	陰性
Cl	103meq/l	抗ARS抗体	陰性
経路血液ガス分析		抗JM-2抗体	陰性
pH	7.46	抗TIF1抗体	陰性
PaO ₂	72.2mmHg	PR3-ANCA	0.5IU/ml
PaCO ₂	37.5mmHg	MPO-ANCA	<0.5IU/ml
HCO ₃ ⁻	24.6mmol/ml	ACE	10.7IU/l/37°C
		抗MDA5抗体	530U/ml
		KL-6	1704U/ml

表1 入院時血液検査結果

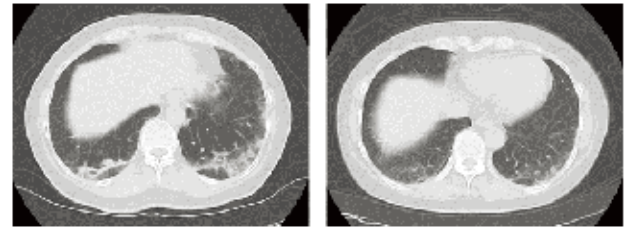


図2a

図2b

図2 胸部単純 CT 写真

- (a) 第1病日 両下肺野にすりガラス影
 (b) 第106病日 スリガラス影は改善

臨床経過 (図3)：皮膚筋炎に特徴的なゴットロン徴候や mechanic's hand などの皮膚所見を認めるものの明らかな筋炎症状はなく, 抗 MDA5 抗体が陽性であり, さらには両肺下葉に間質性陰影を認めたことから CADM に合併した間質性肺炎と診断した。入院後, 胸部 CT 検査で間質性陰影の増悪を認めるとともに血清フェリチン値が 454 ng/ml と上昇, さらに SpO₂ の低下 (92%) を認めたことから入院第4病日よりメチルプレドニゾン (mPSL) 1000mg によるステロイドパルス療法後, 経口プレドニゾン (PSL) 60 mg で維持し, ほぼ同時に CyA 内服療法, CPA 点滴静注療法 (IVCY) の多剤併用療法を開始した。しかし, 第16病日には血清フェリチン値 2579ng/ml とさらに上昇していたことから第17病日に PMX-DHP を1回施行した。そ

の後は、臨床症状の改善と血清フェリチン値など血清マーカーの低下を認め第38病日に退院となった。退院後はステロイドを漸減しながらCyA内服およびIVCYによる免疫抑制療法を継続、治療開始後5ヵ月目に抗MDA5抗体は陰性化した。胸部CT検査でも間質性陰影の改善を認めた(図3)。

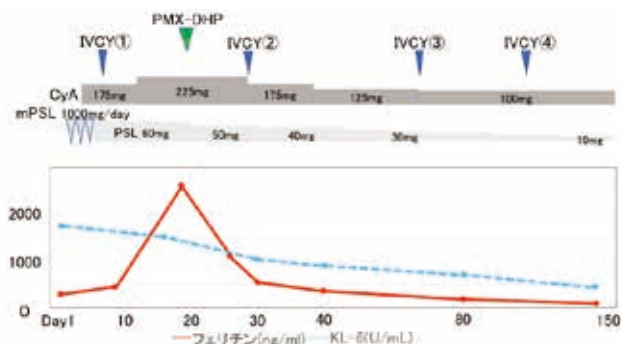


図3 臨床経過

考察

典型的な皮膚筋炎の皮疹を認めるが、筋炎所見を認めない症例はCADMと総称されており、抗MDA5抗体が50-70%程度の症例で認められるとの報告²⁾がある。また、抗MDA5抗体陽性例では、急性もしくは亜急性の経過で進行する間質性肺疾患(RPIP)を高率に合併することが知られており、呼吸不全で死亡する頻度も高く、非常に予後不良な疾患群のひとつと考えられている。

疾患活動性の指標としては、血清フェリチン値と抗MDA5抗体の抗体価が有用であると考えられている³⁾⁴⁾。血清フェリチン値は予後と相関するとされ、特に血清フェリチン値が1500ng/ml以上となる症例では6ヵ月生存率は28.6%と極めて予後不良である⁵⁾。抗MDA5抗体については、抗体価そのものが疾患活動性や予後と直接関連する事が報告されている。他に、DMに特異的な皮疹の出現から間質性肺炎の診断までの期間が短いこと、初診時のP/F比が低いこと、A-aDO₂が高いことなども予後不良因子として報告⁶⁾されている。一方、CADMに伴う間質性肺炎における治療として、特に初期治療が重要とされている⁷⁾⁸⁾。早期の高用量ステロイド、CyA内服、IVCYの3剤併用療法の有用性が報告されており、6ヵ月生存率が75%と良好な成績

を残している⁹⁾。本症例においても、治療開始時にこれら予後不良因子の増悪がみられたにもかかわらずRPIPの経過が良好となった要因のひとつとして、多剤併用治療が比較的早期に開始できたことが挙げられる。

しかしながら、これらの多剤併用療法においても治療抵抗性を示す症例は存在し、このような症例での死亡率は高いと考えられる。治療抵抗性症例に対しての治療方針は、現在一定の見解は出ていないが、PMX-DHP¹⁰⁾ やリツキサン(RTX)¹¹⁾などの追加治療が行われた症例の報告はこれまでも散見されている。本症例では、CADM合併のRPIPに対し一過性にはあるもののPMX-DHPが有効であるとの過去の報告⁹⁾に倣い、第17病日PMX-DHPを追加施行した。PMX-DHP施行後は、上昇していた血清フェリチン値が速やかに低下傾向となり、以後の免疫抑制治療を安定した全身状態で継続することが可能となった。PMX-DHPの効果は即効性があるため、本症例のように初期治療に抵抗性を示す症例や免疫抑制治療の効果が出るまでの間の追加治療として有用である可能性が考えられた。

結語

多剤免疫抑制療法にPMX-DHP療法を併用した集学的治療によって良好な経過をたどったCADM合併の急速進行性間質性肺炎の1症例を経験した。CADM合併の間質性肺炎に対する確立した治療法は現在のところまだなく、PMX-DHP療法の有効性についても症例報告レベルにとどまっている。今後の症例のさらなる集積が望まれる。

引用文献

- 1) Cao H, et al. Clinical manifestations of dermatomyositis and clinically amyopathic dermatomyositis patients with positive expression of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1602-10
- 2) Sato S, et al. Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 52: 1571- 1576, 2005.
- 3) Pilkington C, et al. A47: progress report on the development of new classification criteria for adult

- and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheumatol* 66 Suppl 11: S70-S71, 2014.
- 4) Sato S, et al.: Anti-CADM-140MDA5 autoantibody titer correlates with disease activity and predicts disease outcome in patients with dermatomyositis and rapidly progressive interstitial lung disease. *Mod Rheumatol* 23: 496-502, 2013.
 - 5) Gono T, et al.: Increased ferritin predicts development and severity of acute interstitial lung disease as a complication of dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 51: 1534-1560, 2010
 - 6) Gono T, et al.: Anti MDA5 antibody, ferritin and IL-18 are useful for the evaluation of response to treatment in interstitial lung disease with anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 51: 1563-1570, 2012
 - 7) Nagasaka K, et al.: Efficacy of combination treatment with cyclosporin A and corticosteroids for acute interstitial pneumonitis associated with dermatomyositis. *Modern Rheumatology* 13: 231-238, 2003.
 - 8) Aoi Teruya, et al.: Successful Polymyxin B Hemoperfusion Treatment Associated With Serial Reduction of Serum Anti-CADM-140/MDA5 Antibody Levels in Rapidly Progressive Interstitial Lung Disease With Amyopathic Dermatomyositis. *Chest journal*: volume 144, issue 6, 1934-1936. 2013.
 - 9) Nakashima R, et al.: Anti-MDA5 antibody and dermatomyositis with rapidly progressive interstitial pneumonia. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 36: 71-76, 2013.
 - 10) Ichiyasu H, et al.: Efficacy of direct hemoperfusion using polymyxin B-immobilized fiber column (PMX-DHP) in rapidly progressive interstitial pneumonias. *Ther Adv Respir Dis*. 2017;11:261-275
 - 11) 原哲ほか：リツキシマブを含む集学的治療で救命した clinically amyopathic dermatomyositis 合併間質性肺炎の1例. *日呼吸誌* 8 : 259-263, 2019