

## 3剤併用療法に対し抵抗性であったが単純血漿交換の併用により良好な経過を辿った抗MDA-5抗体陽性皮膚筋炎の一例

腎臓・膠原病内科 松本 和也・久保田菜月・高橋 直人・櫻武 敬真  
林 玲加・網島 陽子・柴田 祐介・山中龍太郎  
廣政 敏・香川 英俊

キーワード：皮膚筋炎性間質性肺炎, 抗MDA-5抗体, 単純血漿交換.

### 論文要旨

症例は40歳女性。2020年2月より両手・肘・膝の関節痛及びヘリオトロープ疹, 手背のゴットロン徴候が出現した。徐々にADLが低下し5月には寝たきりとなったため, 6月に近医より当院へ紹介された。皮疹・筋力低下・筋肉痛・炎症反応亢進・筋原性酵素上昇から皮膚筋炎と診断した。胸部CTで間質性肺炎像を認め, メチルプレドニゾロン 500mg/日及びタクロリムス 4mg/日で治療開始した。第8病日に抗MDA-5抗体 3090 unitが判明し急速進行性間質性肺炎への進行が危惧されシクロフォスファミドパルスを追加した。筋原性酵素は早期に低下したが, フェリチン 1282 ng/mL, 抗MDA-5抗体価 1925 unitとともに高値であった。ステロイドの減量が困難となり, 第37病日より単純血漿交換を計7回施行した。その後フェリチン 377 ng/mL, 抗MDA-5抗体価 98 unitまで低下し, ステロイドを漸減しても再燃しなかった。シクロフォスファミドパルス (500~700mg/回) を6回施行し, 第106病日に転院した。抗MDA-5抗体陽性皮膚筋炎では予後不良例が多く3剤併用療法が提案されている。本症例では追加治療として単純血漿交換を行い良好な転機を辿ったため, ここに報告する。

### I. 緒言

皮膚筋炎は特発性炎症性筋疾患の一種であり, わが国には多発性筋炎と合わせ17000例程度が存在し, 日本人の有病率は13.2/10万人と推測される<sup>1)</sup>。発熱や体重減少などの全身症状のほか特徴的な皮膚症状, 筋骨格症状に加え間質性肺炎, 心病変, 消化器症状などの全身多臓器へ障害をもたらす自己免疫疾患である。10種類以上の筋炎特異自己抗体が知られているが, 抗MDA-5 (melanoma differentiation-associated gene 5) 抗体陽性皮膚筋炎は高率に急速進行性間質性肺炎を合併することが知られており, 3剤併用療法などの強力な免疫抑制療法が提案されている。しかしながら難治例も多く含まれ, 血漿交換を含む探索的治療が各施設で行われているのが現状である。今回, 免疫抑制療法に対する反応が乏しく血漿交換を施行し良好な経過を辿った抗MDA-5抗体陽性皮膚筋炎を経験したため報告する。

### II. 症例

症例：40歳, 女性。

主訴：関節痛, 皮疹, 筋力低下。

既往歴：23歳時に胆石症に対し胆嚢摘出術, 子宮筋腫。

飲酒歴：なし。

喫煙歴：20本/日, 20歳~40歳, 2020年に入ってから禁煙。

家族歴：特記すべきことはない。

常用薬：エソメプラゾール, ロキソプロフェン, ヒドロキシジン。

現病歴：2020年2月より両手・肘・膝の関節痛及び手背のゴットロン丘疹，ヘリオトロープ疹が出現した。関節痛や筋力低下のため徐々にADLが低下し5月に寝たきりとなったため6月に近医を受診し，当科へ紹介となった。

入院時現症：体温 36.7℃， 血圧：113/62 mmHg， 脈拍：95 /分， SpO<sub>2</sub>：98%（室内気）。眼瞼結膜に貧血を認めない。眼球結膜に黄染を認めない。顔面から頭皮にかけ不整形の紅斑を認める。両眼瞼にヘリオトロープ疹を認める。舌小帯短縮を認めない。頸部リンパ節を触知しない。甲状腺の腫大を認めない。両側肺野に fine crackle を聴取する。心音は整で，心雑音を聴取しない。腹部は平坦・軟で，圧痛を認めない。下腿に皮下浮腫を認めない。上腕・大腿に強い筋把握痛を認める。手指に爪囲紅斑や指尖潰瘍を認めない。手指に nail fold bleeding， mechanic hands を認めない。両手背にゴットロン丘疹を認める。四肢伸側の皮疹を認めない。明らかな皮膚硬化を認めない。両2~5指のPIP・MCP関節に腫脹を認める。

徒手筋力検査：頸部屈筋 4， 三角筋 2/2， 上腕三頭筋 3/3， 上腕二頭筋 3/3， 腸腰筋 2+/2+， 腓腹筋 4/4， 前脛骨筋 4+/4+。

入院時血液検査：WBC 6200/μL， Hb 12.2 g/dL， Plt 23.9万 /μL， Alb 3.1 g/dL， AST 216 U/L， ALT 122 U/L， ALP 314 U/L， LDH 818 U/L， BUN 8.2 mg/dL， Cr 0.41 mg/dL， eGFR 131.9 mL/min/1.73m<sup>2</sup>， Na 141 mmol/L， Cl 103 mmol/L， K 3.2 mmol/L， CRP 0.15 mg/dL， ESR 51 mm/hr， 中性脂肪 184 mg/dL， LDL-コレステロール 99 mg/dl， HDL-コレステロール 42 mg/dL， CK 213 mg/dL， アルドラーゼ 15.2 U/L， IgG 2761 mg/dL， C 3 93 mg/dL， フェリチン 825 ng/mL， TSH 2.85 μIU/mL， FT 4 1.07 ng/mL， KL-6 1760 U/mL， リウマトイド因子 9 U/mL， 抗CCP抗体 4.4 U/mL， 抗核抗体 < 40倍， 抗dsDNA抗体 陰性， 抗Sm抗体 陰性， 抗SS-A抗体 陰性， 抗SS-B抗体 陰性， 抗ARS抗体 陰性， MPO-ANCA 陰性。

胸部単純CT：両肺に背側優位のNSIP patternの

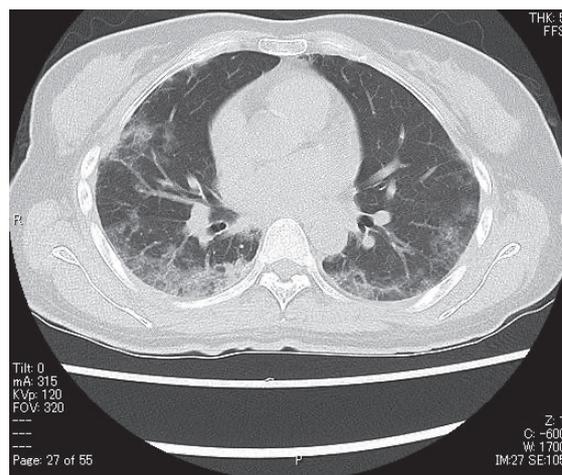


図1. 入院時に撮影した胸部単純CT画像。両側肺に末梢優位のすりガラス影を認める。

間質性肺炎を疑う像を認める（図1）。

腹部超音波：悪性疾患を示唆する所見を認めない。心臓超音波：LVEF 51%， 壁運動異常なし， 有意な弁膜症なし， TRPG 16 mmHg。

#### 臨床経過

当院入院時点でゴットロン徴候，筋力低下，筋痛，筋原性酵素上昇，関節炎，炎症反応亢進を認め，厚生労働省の診断基準に沿って皮膚筋炎と診断した。間質性肺炎を伴う重症皮膚筋炎と思われ，ステロイドパルス及びタクロリムス 4 mg/日にて治療を開始した。第8病日に抗MDA-5抗体 3090 unitと高値陽性であることが判明し，急速進行性間質性肺炎へ進展する可能性があったためにシクロフォスファミドパルス療法を追加した。以後も倦怠感や筋力低下は改善に乏しく，フェリチン，KL-6，抗MDA-5抗体価は高値のまま推移しており疾患活動性が高いままであった。第27病日より再度ステロイドパルスを行うも治療抵抗性であり，高フェリチン血症は持続し抗MDA-5抗体価についても低下が認められなかった。酸素化は保たれていたが，胸部CTでも間質性肺炎像の改善に乏しかった。ステロイドの減量が困難となったために第33病日より単純血漿交換（1.2 volume /回）を開始した。第42病日までに計7回の血漿交換を完遂し，その後よりフェリチン及び抗MDA-5抗

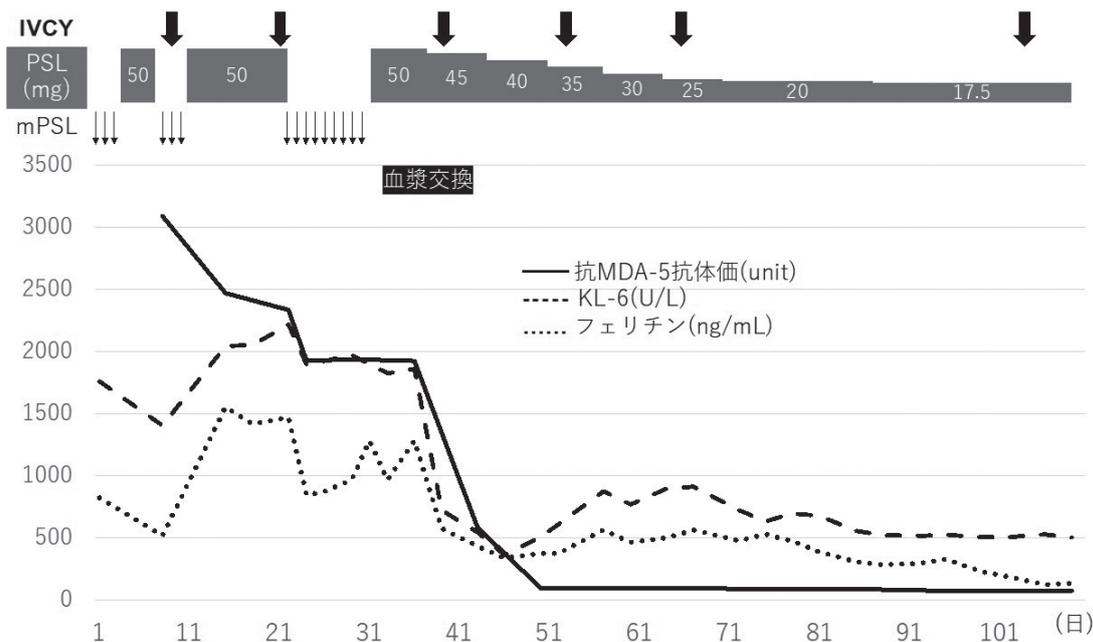


図2. 入院後経過. 上段に治療内容、下段に血清マーカーの推移を示す. 血漿交換による血清マーカーの低下が認められた. IVCY: intravenous cyclophosphamide, PSL: prednisolone, mPSL: methylprednisolone

体価は低下傾向になった(図2). ステロイドを漸減したが再燃せず, 第77病日に撮影した胸部単純CTでは間質性肺炎像の改善を認めた(図3). 倦怠感は改善したが皮疹は残存し手背や肘には皮膚潰瘍を認め治癒せず, 筋力低下についても改善に乏しく自宅での生活は困難と思われ, リハビリテーションの継続のために第106病日に他院へ転院した.

### III. 考察

抗MDA-5抗体陽性の皮膚筋炎では急速進行性間質性肺炎を39~92%で併発する<sup>2)</sup>. 2010年の報告にて5年生存率は62.9%と報告されているが, 死因の多くが呼吸不全で全例が1年以内に死亡していた. 特に血清フェリチンが1600 ng/mL以上であることは有意な死亡の予測因子であった<sup>3)</sup>. その不良な予後からステロイド・カルシニューリン阻害薬・シクロフォスファミドの3剤併用による強力な免疫抑制療法が推奨されている<sup>4)</sup>. 2020年には初期から3剤併用にて治療を開始する症例と以前に入院していた例に対する従来治療(免疫抑制剤を逐次的に追加

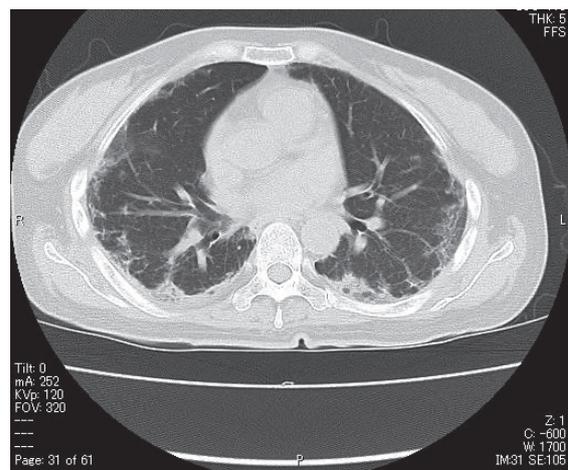


図3. 第77病日に撮影した胸部単純CT画像. 両側肺のすりガラス影は一部残存しているが, 縮小を認める.

するstep-up治療)を比較した初の前向き臨床試験が報告された. 3剤併用療法群では呼吸状態の悪化した症例に対し血漿交換を行うことが許可されていた. 6ヶ月の生存率は従来治療群33%に対し3剤併用療法群で89%と著明な改善が認められた<sup>5)</sup>. 一方で3剤併用療法による治療に反応しない難治例も数多く存在し, そのような症例に対する治療は確立されてい

い. 抗MDA-5抗体陽性皮膚筋炎ではI型インターフェロン, IL-6, IL-18などのサイトカインの上昇が報告されており<sup>6, 7)</sup>, また血清フェリチン, IL-8, IL-10, IL-18, TNF- $\alpha$ の値は疾患活動性と有意に相関していたと報告されている<sup>8)</sup>. 一方で抗MDA-5抗体力価についても疾患活動性との関連が報告されている<sup>9)</sup>. 血漿交換では抗体やサイトカインを除去することができるため<sup>10)</sup>, 皮膚筋炎に対する治療として考慮されることがある. Shirakashiらは間質性肺炎を伴う抗MDA-5抗体陽性皮膚筋炎のうち酸素吸入を要した13例について, 血漿交換を施行した8例中5例が生存したが施行しなかった5例では全例が死亡し, 生存率に有意差が認められたと報告している<sup>11)</sup>. 抗MDA-5抗体陽性皮膚筋炎に対する血漿交換の前向き臨床試験は未だに施行されていないものの, 上記の報告から追加治療としての血漿交換が有効である可能性がある.

#### IV. 結語

3剤併用療法に対して治療抵抗性であり血漿交換にて良好な経過を辿った抗MDA-5抗体陽性皮膚筋炎の一例を経験した. 抗MDA-5抗体陽性皮膚筋炎に対する血漿交換のエビデンスは確立されておらず今後の検討が必要であるが, 治療抵抗例に対しては血漿交換について考慮すべきであると考えられる.

#### 参考文献

- 1) Tomimitsu H, Ohta A, Nagai M, et al, Epidemiologic analysis of the clinical features of Japanese patients with polymyositis and dermatomyositis, *Mod Rheumatol*. 2016; 26(3): 398-402.
- 2) Drew J B Kurtzman, Ruth Ann Vleugels, Anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) dermatomyositis: A concise review with an emphasis on distinctive clinical features, *J Am Acad Dermatol*. 2018 Apr; 78

(4) :776-785.

- 3) Takahisa Gono, Yasushi Kawaguchi, Takashi Satoh, Clinical manifestation and prognostic factor in anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-associated interstitial lung disease as a complication of dermatomyositis, *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Sep; 49(9): 1713-9.
- 4) F. Romero-Bueno, P. Diaz del Campo, E. Trallero-Araguás et al, Recommendations for the treatment of anti-melanoma differentiation-associated gene 5-positive dermatomyositis-associated rapidly progressive interstitial lung disease, *Semin Arthritis Rheum*, 2020 Aug; 50(4): 776-790.
- 5) Hideaki Tsuji, Ran Nakashima, Yuji Hosono 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. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Mar; 72(3): 488-498.
- 6) Yoshiro Horai, Tomohiro Koga, Keita Fujikawa, Serum interferon- $\alpha$  is a useful biomarker in patients with anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) antibody-positive dermatomyositis, *Mod Rheumatol*. 2015 Jan; 25(1): 85-9.
- 7) Mizuho Nara, Atsushi Komatsuda, Ayumi Omokawa et al, Serum interleukin 6 levels as a useful prognostic predictor of clinically amyopathic dermatomyositis with rapidly progressive interstitial lung disease, *Mod*

Rheumatol. 2014 Jul; 24(4): 633- 6 .

- 8 ) Hidenaga Kawasumi, Takahisa Gono, Yasushi Kawaguchi et al, IL- 6 , IL- 8 , and IL-10 are associated with hyperferritinemia in rapidly progressive interstitial lung disease with polymyositis/dermatomyositis, Biomed Res Int. 2014; 2014: 815245.
- 9 ) Shinji Sato, Masataka Kuwana, Takashi Fujita et al, Anti-CADM-140/MDA 5 autoantibody titer correlates with disease activity and predicts disease outcome in patients with dermatomyositis and rapidly progressive interstitial lung disease, Mod Rheumatol. 2013 May; 23(3): 496-502.
- 10) Hollie M Reeves, Jeffrey L Winters, The mechanisms of action of plasma exchange, Br J Haematol (IF: 5.518; Q 1 ). 2014 Feb; 164 (3): 342-51.
- 11) Mirei Shirakashi, Ran Nakashima, Hideaki Tsuji, Efficacy of plasma exchange in anti-MDA 5 -positive dermatomyositis with interstitial lung disease under combined immunosuppressive treatment, Rheumatology (Oxford). 2020 Nov 1; 59(11): 3284-3292.