

〈症例報告〉

皮膚筋炎に伴う急速進行性間質性肺炎で死亡した一例

小佐井 創¹⁾, 坂東 弘基²⁾, 森住 俊^{2,3)}, 藤岡 愛⁴⁾,
森田 優²⁾, 岡本 悠里²⁾, 豊田 優子²⁾, 竹内 栄治^{2,5)}

要旨：症例は68歳男性。全身倦怠感、下肢脱力、皮疹が順次出現し、約1ヶ月後には階段の昇降もできなくなったため近医を受診した。血液検査でCKと肝酵素上昇、胸部CTにて両側性の間質性陰影を認めたため当院紹介入院となった。筋炎症状と皮膚筋炎に特徴的な皮膚所見を認め、皮膚筋炎と診断した。呼吸状態の悪化を認めたため入院後直ちに高用量ステロイド療法、シクロホスファミド点滴静注療法、タクロリムス内服療法を開始したが、病勢のコントロールがつかず死亡した。後に抗MDA5抗体陽性が判明し、皮膚筋炎合併の急速進行性間質性肺炎と診断した。抗MDA5抗体陽性の急速進行性間質性肺炎は非常に予後不良であることが知られている。診断後1週間で死亡した症例を経験したので報告する。

キーワード：皮膚筋炎、急速進行性間質性肺炎、抗MDA5抗体

緒言

皮膚筋炎 (dermatomyositis: DM) は20-70%で間質性肺炎を合併するが¹⁾、特に抗MDA5抗体陽性の急速進行性間質性肺炎を合併する症例は予後不良であることが報告されている。抗MDA5抗体陽性の急速進行性間質性肺炎の治療は高用量ステロイド、シクロホスファミド、シクロスポリン (CyA) またはタクロリムス (TAC) 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になることが知られている²⁾。本症例では多剤併用療法を施行したが、病勢を抑制できず死亡に至り、早期診断・早期治療が必要であったと考えられた。

症例：68歳男性

主訴：発熱、下肢脱力、咳嗽、皮疹、食欲不振

既往歴：前立腺癌 (65歳時に全摘出術実施)

家族歴：両親 肺癌

現病歴：XX年7月下旬から全身倦怠感、下肢脱力が出現した。8月からは手指、眼瞼、体幹部に皮疹

が出現し、咳、食欲不振も認めた。夜間に38℃台の熱が出るようになり、階段を昇ることも苦勞するようになった。9月初旬に近医を受診したところ血液検査にて肝酵素とCKの上昇を認め、胸部CTにて両側性の間質性陰影を認めたため精査加療目的に、当院紹介入院となった。

入院時現症：体温：36.9℃ (ロキソプロフェン内服中)、血圧 92/63mmHg、脈拍数 107回/分、経皮動脈血酸素飽和度 (SpO₂)：室内気で87%、鼻カニューレ 2L/分投与下で94%、胸部：両側肺野に捻髪音を聴取した。皮膚：両眼瞼浮腫性紅斑 (ヘリオトロープ疹)、両側手指浮腫、指関節伸側に角化性紅斑 (Gottron 徴候)、両示指辺縁に角化 (mechanic's hand) (図1A)、頸部から前胸部に紅斑 (Vネックサイン) (図1B) を認めた。徒手筋力テストでは正常範囲内であったものの近位筋ではやや筋力低下を認めた。

入院時検査所見 (表)：血液生化学検査ではAST 311U/L、ALT 182 U/L、LDH 856U/L、CPK 2102U/Lと筋逸脱酵素は著明に上昇しており、血清フェリチン値も2603 ng/mLと著明に上昇していた。KL-6は804U/mLと軽度上昇していた。動脈血液ガス検査ではA-aDO₂は42mmHgと開大していた。胸部単純X線写真では両側で外側優位にすりガラス影を認めており (図2A)、胸部CT検査で

¹⁾ 高知赤十字病院 初期臨床研修医

²⁾ 〃 呼吸器内科

³⁾ JA 高知病院 内科

⁴⁾ 高知赤十字病院 皮膚科

⁵⁾ 国立病院機構高知病院 臨床研究部

は両側肺末梢優位にすりガラス影を認めた(図 2B, C)。V ネットサインを認めた前胸部の皮膚生検を第2病日に実施したところ、表皮の壊死像と炎症細胞浸潤している所見を認めた。大腿部のMRI では筋炎の所見は認めなかった。第2病日に右大腿部前面の筋生検を実施したが、筋組織の間にはリンパ球を認めるのみであった。

臨床経過(図3): 初診時の症状、所見を2015年の厚生労働省の皮膚筋炎診断基準に照合したところ、皮膚所見に加えて、近位筋の筋力低下、CK上昇、全身性炎症所見の3項目が陽性で、4項目は満たしていなかったが、筋炎症状の乏しい無筋症性の皮膚

筋炎と考えられた。呼吸状態は悪化傾向にあり、皮膚筋炎に合併した間質性肺炎の急性増悪が考えられたため、第1病日からステロイドパルス療法(メチルプレドニゾン1000mg/日、3日間)を開始した。また第2病日からタクロリムス(TAC)3mgを併用した。ステロイドパルス療法後もハイフローネーザルカニューラ30L60%の酸素投与が必要な状態となり、改善に乏しかった。第4病日からはプレズニドロン(PSL)50mg(1mg/kg)+TAC3mgを継続したが呼吸状態は更に悪化傾向となったため、第6病日にエンドキサンプルス療法(シクロホスファミド(IVCY)750mg(500mg/m²))を追加



A)

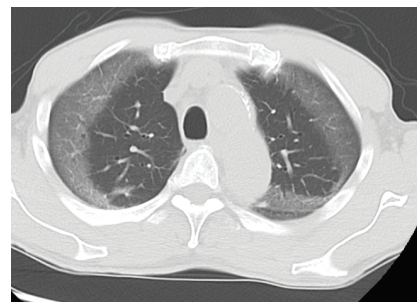


B)

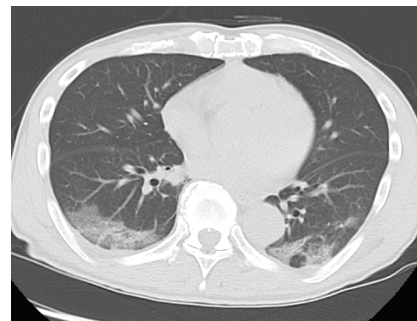
図1 入院時皮膚所見
A) mechanic's hand B) V ネットサイン



A)



B)



C)

図2 入院時胸部画像所見
A) 胸部単純X線写真: 両側肺野外側優位のすりガラス影
B,C) 胸部CT: 両側肺に末梢優位のすりガラス影

表. 入院時検査所見

血液検査

血算	生化学	自己抗体	腫瘍マーカー
WBC 51.6x 10 ² /μL	GOT 311U/L	Na 131mEq/L	C-ANCA (-)
Neut(%) 87.9%	GPT 182U/L	Cl 96mEq/L	P-ANCA(-)
Baso(%) 0.0%	LDH 856U/L	K 4.2mEq/L	抗核抗体(-)
Lymp(%) 7.2%	ALP 211U/L	Fe 44 μg/dL	抗セントロメア抗体 (-)
Mono(%) 4.7%	γ-GTP 151U/L	TIBC 211 μg/dL	抗ds-DNA-G (-)
Eos(%) 0.2%	ChE 251U/L	UIBC 167 μg/dL	抗RNP抗体 (-)
RBC 471x 10 ⁴ /μL	T-Bil 0.8mg/dL	CRP 1.15mg/L	抗ARS抗体(-)
HgB 14.5g/dL	TP 6.3g/dL	7-ヒドロキシコルチコステロイド 2603ng/mL	抗SS-A抗体(-)
PLT 22.7x10 ⁴ /μL	ALB 2.9g/dL	BNP 24.0pg/mL	抗SS-B抗体 (-)
	CPK 2102 U/L		RF 2
	BUN 15.6mg/dL		抗MDA5抗体 (+)
	CRE 0.60mg/dL		抗TIF-1γ抗体 (-)
	eGFR 101mL/min/1.73m ²		
	KL-6 804U/mL		
			動脈血液ガス (Room Air)
			pH 7.474
			pCO ₂ 32.7
			pO ₂ 67.2
			HCO ₃ ⁻ 23.8
			BE 1.2
			Lac 10.0
			CEA 15.9ng/mL
			CA19-9 17U/mL

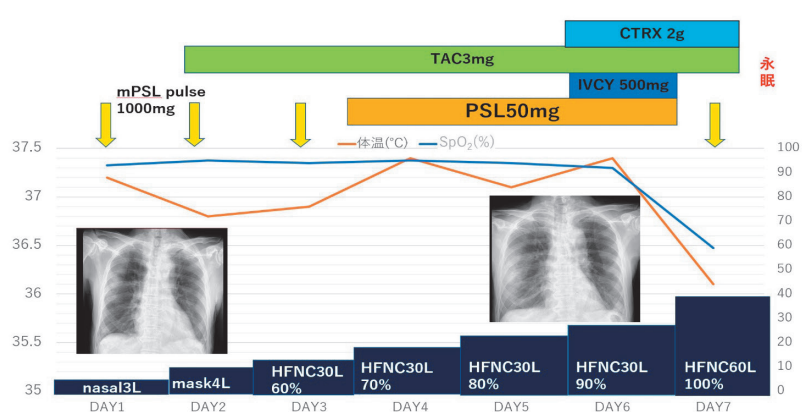


図3 臨床経過

CTR: セフトリアキソン, HFNC: ハイフローネーザルカニューラ, IVCY: シクロホスファミド大量静注療法, mPSL: メチルプレドニゾロン, PSL: プレドニゾロン, TAC: タクロリムス

した。また感染合併も否定できないためセフトリアキソン 2g の投与を追加したが、奏功せず、第7病日に死亡した。第7病日に入院時に提出していた抗MDA5抗体が5070と著明に高値であったことが判明し、抗MDA5抗体陽性の急速進行性間質性肺炎と診断した。

考察

皮膚筋炎または多発性筋炎における間質性肺炎の合併率は20~70%である。自己抗体により画像所見や治療反応性が異なり、なかでも、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を高率に合併し、生存率が低いことが報告されている^{3,4)}。また抗MDA5抗体は、本症例のように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無筋症性皮膚筋炎 (clinically amyopathic dermatomyositis: CADM) で多くみられる。

皮膚筋炎に合併した間質性肺炎の予後不良因子として、抗MDA5抗体陽性³⁾のほかに、血清IL-18が高値⁵⁾、高分解能CT (high-resolution computed tomography: HRCT) で線状パターンかつすりガラス影が肺野の5%を超えていること⁶⁾、血清フェリチン値が高値 (1500ng/ml以上) であること、A-aDO₂が高値 (≥30mmHg) であることが報告されている^{5,7)}。本症例でも血清IL-18 (未検査) 高値以外の予後不良因子を認めていた。

抗MDA5抗体陽性例の治療は、特に初期治療が

重要とされている⁸⁾。早期の高用量ステロイド療法に加えてCyAまたはTAC, IVCYの3剤が併用されることが多い。しかしそれでも治療に難渋することも多く、その場合にはエンドトキシン吸着療法 (polymyxin-B direct hemoperfusion: PMX-DHP)⁹⁾やミコフェノールモフェチル (MMF) やリツキシマブ (RTX)、大量ガンマグロブリン静注療法 (IVIg) が有効であったとの報告もある¹⁰⁻¹²⁾。本症例では入院後速やかに3剤併用療法を開始したが病勢を抑制できなかった。その原因として予後不良因子を認めたことと、皮膚筋炎を疑う症状の発症から1か月以上経過しており、早期の診断・治療導入に至らなかったことが考えられた。

結語

皮膚筋炎に伴う急速進行性間質性肺炎で、診断から速やかにステロイド、免疫抑制剤で治療を開始したが死亡した1例を経験した。後に抗MDA5抗体が陽性と判明したが、皮膚症状など皮膚筋炎が疑われる所見がみられる間質性肺炎の症例はできる限り早期に診断し、治療を導入することが重要と考えられた。

文献

- 1) Connors GR, et al.: Interstitial Lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies: what progress has been made in the past

- 35 years? *Chest journal*;138:1464-1474,2010.
- 2) 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 Research* :64:1602-1610,2012.
 - 3) Gono T, et al.: Clinical manifestation and prognostic factor in anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-associated interstitial lung disease as a complication of dermatomyositis. *Rheumatology*;49:1713-1719,2010.
 - 4) 膠原病に伴う間質性肺疾患診断・治療指針 2020. 日本呼吸器学会・日本リウマチ学会合同膠原病に伴う間質性肺疾患診断・治療指針作成委員会編, 株式会社メディカルレビュー社, 東京, 2020.
 - 5) 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*;51:1563-1570,2012.
 - 6) Kotani T, et al.: Initial limited three-level thin-section computed tomography scorings predict the prognosis of acute/subacute interstitial pneumonia in patients with dermatomyositis. *Mod Rheumatol*;26:738-743,2016.
 - 7) Fujiki T, et al.: Evaluation of clinical prognostic factors for interstitial pneumonia in anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis patients. *Mod Rheumatol*;28:133-140,2018.
 - 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*;144,1934-1936,2013.
 - 9) 鍵谷 真希ほか：抗 MDA5 抗体陽性皮膚筋炎に合併した急速進行性間質性肺炎 3 症例に対する PMX-DHP の経験. エンドトキシン血症救命治療研究会誌：22：164-169,2018.
 - 10) Koyama RVL, et al.: Hypomyopathic dermatomyositis associated with interstitial lung disease and good response to mycophenolate mofetil: case-based review. *Clin Rheumatol*: 36:1919-1926,2017.
 - 11) Yamaguchi K, et al.: A case of antiMDA5-positive rapidly progressive interstitial lung disease in a patient with clinically amyopathic dermatomyositis ameliorated by rituximab, in addition to standard immunosuppressive treatment. *Mod Rheumatol*;27:536-540,2017.
 - 12) Hamada-Ode K, et al.: High-dose intravenous immunoglobulin therapy for rapidly progressive interstitial pneumonitis accompanied by anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-positive amyopathic dermatomyositis. *Eur J Rheumatol*;2:83-85,2015.