

# 免疫グロブリン大量療法が奏功した ステロイド抵抗性重症皮膚筋炎の1例

高橋 信博 村松 瑞穂 金本 聖広  
久保田 英司 小西 高志<sup>1)</sup>

静岡赤十字病院 内科

1) 同 神経内科

**要旨：**症例は64歳女性。筋肉痛、筋力低下、歩行困難が持続するため当院を受診した。筋生検などの結果から皮膚筋炎と診断した。副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤を用いて治療開始したものの、治療に抵抗性であった。免疫グロブリン大量療法を行ったところ治療に反応し、臨床所見、検査所見ともに改善を認めた。

**Key word：**皮膚筋炎、ステロイド抵抗性、免疫グロブリン大量療法

## I. はじめに

皮膚筋炎の治療は副腎皮質ステロイドホルモンが第一選択剤である。皮膚筋炎のうち約80%の患者ではステロイドの有効性が認められるが、残りの患者では治療反応性が悪くステロイド抵抗性である。ステロイド抵抗性の皮膚筋炎の場合、ステロイドパルス療法や免疫抑制剤を併用して用いるが、それでも効果が不十分な場合もある。そうした難治性皮膚筋炎では免疫グロブリン大量療法 (intravenous immunoglobulin: IVIG) が有効であるとの報告があり、臨床的に用いられるようになってきた。今回我々は筋肉内出血、皮下出血を来した重症皮膚筋炎で、従来の治療法では改善せず IVIG が著効した皮膚筋炎の症例を経験したので報告する。

## II. 症 例

**【症例】**64歳 女性

**【主訴】**筋肉痛、筋力低下、歩行困難

**【現病歴】**入院1ヶ月前より両側大腿部の筋肉痛が出現し、徐々に両肩、両上腕にも筋肉痛が認められるようになった。さらに筋力低下と労作時呼吸困難が出現し、近医受診した。近医での血液検査でCK 2632 IU/Lと高値を指摘された。さらに歩行困難となったため精査加療目的にて当院へ紹介入院となった。

**【既往歴】**左大腿骨骨折

**【家族歴】**娘：シェーグレン症候群

**【入院時身体所見】**

意識清明。身長 152.8 cm, 体重 55 kg, 血圧 98/50 mmHg, 体温 36.6°C, 脈拍数 88 回/分, SpO<sub>2</sub> 98% (室内気)

眼瞼結膜：貧血なし, 眼球結膜：黄疸なし

頸部リンパ節：両側触知せず

胸部：心音整・雑音なし, 呼吸音清・ラ音なし

腹部：平坦・軟, 腸蠕動音正常, 圧痛・反跳痛なし

顔面・四肢に浮腫あり

皮膚：ヘリオトロープ疹認める, V 徴候あり, ショール徴候あり, ゴットロン徴候あり

筋肉：頸部, 大腿, 上腕に把握痛あり

**【検査所見】**

血液検査：WBC 5200 / $\mu$ l (Neutro 68.3 %, Eosino 0.6 %, Baso 0.2 %, Lymph 24.0 %, Mono 6.9 %), RBC 439 万/ $\mu$ l, Hb 13.7 g/dl, PLT 14.7 万/ $\mu$ l, 血沈 33 mm/時, PT 10.4 秒, PT(INR) 0.88, APTT 35 秒, FNG 531 mg/dl, TP 6.9 g/dl, ALB 3.0 g/dl, AST 172 IU/L, ALT 97 IU/L, LDH 487 IU/L,  $\gamma$  GTP 20 IU/L, BUN 18.2 mg/dl, CRN 0.46 mg/dl, CK 3289 IU/L (CK アイソザイム BB 0%, MB 2%, MM 91%, BAND 7%), Na 135.3 mEq/L, K 4.1 mEq/L, CL 103.2 mEq/L, GLU 106 mg/dl, HbA<sub>1c</sub> 5.6 %, TSH

4.60  $\mu$ U/ml, FT 4 1.15 ng/dl, FT 3 2.02 pg/ml, CRP 0.23 以下 mg/dl, KL-6 341 U/ml, 抗核抗体陰性, 抗 Jo-1 抗体陰性, アルドラーゼ 21.6 IU/L

筋生検 (右大腿四頭筋): 筋束の萎縮・変性が集簇. 間質毛細血管には T 細胞の浸潤を認める.

皮膚生検 (右前腕の紅斑): 表皮萎縮. 基底層にメラニン色素沈着. 真皮乳頭領域の膠原線維の変性, 膨化が認められる.

胸部 X 線: 特記すべき所見なし

心電図: 特記すべき所見なし

筋電図: 近位筋に顕著な低振幅の MUP を多数同定. 近位筋優位の筋原性の筋力低下と考えられる所見

#### 【入院後経過】

本症例では抗 Jo-1 抗体陰性であるものの, 皮膚症状, 上下肢の近位筋優位の筋力低下, 筋肉痛, 筋原性酵素上昇, 炎症所見, 皮膚生検, 筋肉生検により皮膚筋炎と診断した. 第 8 病日よりステロイドパルス療法としてメチルプレドニゾロン (methylprednisolone; mPSL) 1 g/日 $\times$ 3 日, 第 11 病日より後療法としてプレドニゾロン (prednisolone; PSL) 1 mg/kg/日を開始した. 一時筋痛など症状改善傾向を認めたが, 再度悪化したため, 第 21 病日より再度ステロイドパルス療法 (mPSL 1 g/日 $\times$ 3 日) を施行した. ステロイドパルス療法の効果は芳しくなく, 徐々に筋力低下の増悪, 嚥下困難を認めた. ステロイド抵抗性と判断し, 第 27 病日よりメトトレキサート (methotrexate; MTX) 6 mg/週を開始した. 第 29 病日には急激な貧血が認められ, 一時ショック状態となり, 画像所見上皮下・筋肉内出血が疑われた. シクロホスファミドパルス療法 (intravenous cyclophosphamide: IVCYC 500 mg $\times$ 1 日) を施行したが, 依然病状は悪化し, 第 38 病日には呼吸停止, ショックに陥った. 人工呼吸器管理を行い, 同日より IVIG 20 g/日 $\times$ 5 日を行った. 以後呼吸循環状態の改善, CK 値の改善が認められ, PSL の漸減, リハビリを進めつつ第 129 病日に退院となった.

### III. 考 察

皮膚筋炎の治療の基本は高用量ステロイドの全身投与である. 成人の皮膚筋炎では 0.5~1.5 mg/kg/日のコルチコステロイド投与を行い, 症状が改善したところでステロイドの漸減を行っていくことが推

奨されている<sup>1)</sup>. 初回治療における高用量ステロイド全身投与単独での有効性はさまざまな報告があり, 文献によって 60%~87%とされている<sup>2)~6)</sup>. ステロイドに抵抗性の皮膚筋炎の場合, 代替療法として一般的に免疫抑制剤をステロイドと併用する治療法が用いられる. 免疫抑制剤としてはメトトレキサート, アザチオプリン, シクロホスファミドなどが用いられるが, 用法については現時点ではステロイド単独療法と免疫抑制剤とステロイドの併用療法を比較したランダム化比較試験は行われておらず, 確立してはいない. ステロイドと免疫抑制剤の併用療法でも改善を認めない難治性の皮膚筋炎に対してはいくつかの治療法の有効性が報告されている. 中でも有効性がランダム化比較試験で確認されているのは IVIG である. IVIG の皮膚筋炎に対する有効性は 1987 年に Roifman らが治療抵抗性の症例に初めて用いて以来<sup>7)</sup>, 有効性の報告が集積している. 1993 年には National Institutes of Health (NIH) において難治性の皮膚筋炎に対しプラセボを対照とした二重盲検試験が実施され, 15 人の難治性皮膚筋炎の患者に 2 g/kg/日の IVIG を行い, 全ての症例で臨床的・病理学的に改善が見られたとしている<sup>8)</sup>. 一方, 我が国では 1996 年厚生省自己免疫疾患調査研究班・IVIG 研究会においてステロイド抵抗性の多発性筋炎・皮膚筋炎に対し IVIG の有効性を検討した<sup>9) 10)</sup>. その報告によると, IVIG 介入群では自覚症状の改善, 徒手筋力テスト (manual muscle test; MMT) による筋力の改善, 血清 CK の改善が認められたとされる. また齊藤ら<sup>11)</sup>は日本人における IVIG の有効性を検討し, MMT, Activities of daily life (ADL), 血漿 CK 値いずれも改善がみられたとしている.

本症例はステロイド抵抗性の難治性の皮膚筋炎であり, 経過中さらにステロイドパルス療法, シクロホスファミドのパルス療法を行なった. 治療反応性が乏しかったが, 免疫グロブリン大量療法 (IVIG 20 g/日 $\times$ 5 日) を導入し, 症状や血清 CK の値に改善を認めた. 本症例では経過中皮下出血・筋肉内出血を認めたが, 皮下出血・筋肉内出血をきたす皮膚筋炎の症例は稀であり, 重篤な病態であったと考えられる. こうした IVIG の皮膚筋炎での有効性は確認されているものの, その作用機序は未解明の部分も多く, 用法・用量については確立してはいない. 作用機序の説としては免疫グロブリンの Fc 領域が作用する説, 可変領域が作用する説, T リンパ

球への作用, 炎症性サイトカインの放出に関わるといった説などが提唱されている. 用法用量においては Dalakas らの報告<sup>8)</sup> における用法は 2 g/kg/日の IVIG を 1 ヶ月に 1 回の 3 ヶ月投与, また原らの報告<sup>10)</sup>, 斉藤らの報告<sup>11)</sup> では 0.4 g/kg/日の IVIG の 5 日間投与を用いている. 現在のところ 0.4 g/kg/日×5 日間, 1 g/kg/日×2 日間, 2 g/kg/日×1 日の報告があり, 我が国では主に 0.4 g/kg/日×5 日間を用いられているが, その用法の妥当性や有効性の違いについては検討されていない. 本症例でも IVIg 20 g/日 (≒0.4 g/kg/日) 5 日間投与を踏襲したが, 今後 IVIG の作用機序, 用法用量についてのさらなる検討が期待される.

#### IV. 結 語

免疫グロブリン大量療法が奏功したステロイド抵抗性重症皮膚筋炎の症例を経験した. 免疫グロブリン大量療法は薬品が高価であり用いづらいという側面もあるが, 有効性の報告が多いため, 難治性の皮膚筋炎では使用する価値はあるのではないかと思われる.

#### 参 考 文 献

- 1) Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, et al. Guidelines of care for dermatomyositis: American Academy of Dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 34 : 824-9.
- 2) Joffe MM, Love LA, Leff RL, et al. Drug therapy of the idiopathic inflammatory myopathies: Predictors of response to prednisone, azathioprine, and methotrexate and a comparison of their efficacy. *Am J Med* 1993 ; 94 : 379-87.
- 3) Chwalinska-Sadowska H, Maldykowa H. Polymyositis-dermatomyositis: 25 years of

follow-up of 50 patients disease course, treatment, prognostic factors. *Mater Med Pol* 1990 ; 22 : 213-8.

- 4) Marie I, Hachulla E, Hatron PY, et al. Polymyositis and dermatomyositis: short term and long term outcome, and predictive factors of prognosis. *J Rheumatol* 2001 ; 28 : 2230-7.
- 5) Panyi A, Constantin T, Balogh Z, et al. Disease course, frequency of relapses and survival of 73 patients with juvenile or adult dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol* 2005 ; 23 : 50-6.
- 6) Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay JL, et al. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. *Medicine (Baltimore)* 2005 ; 84 : 231-49.
- 7) Roifman CM, et al: Reversal of chronic polymyositis following intravenous immune serum globulin therapy. *JAMA* 1987 ; 258 : 513-515.
- 8) Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 1993-2000.
- 9) 柏崎禎夫ほか. ステロイド抵抗性多発性筋炎/皮膚筋炎に対するガンマグロブリン大量静注療法の検討. 厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班 平成 8 年度研究報告書 ; 1997. p 201.
- 10) Hara M, Kinoshita M, Saito E, et al: Prospective study of high-dose intravenous immunoglobulin for the treatment of steroid-resistant polymyositis and dermatomyositis. *Mod Rheumatol* 2003 ; 13 : 319-325.

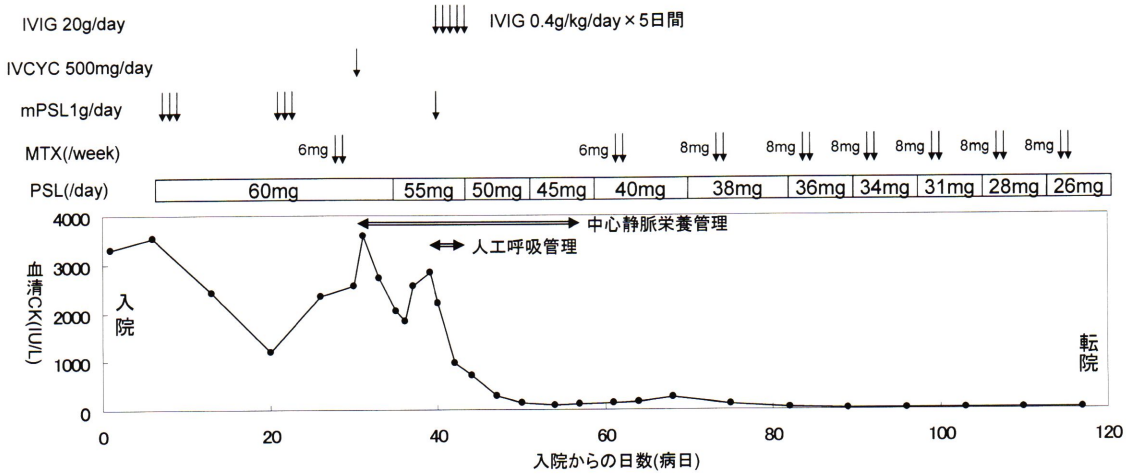


図1 経過中の主な治療と血清CK値の推移  
 IVIGを開始後よりCKの改善が認められる。

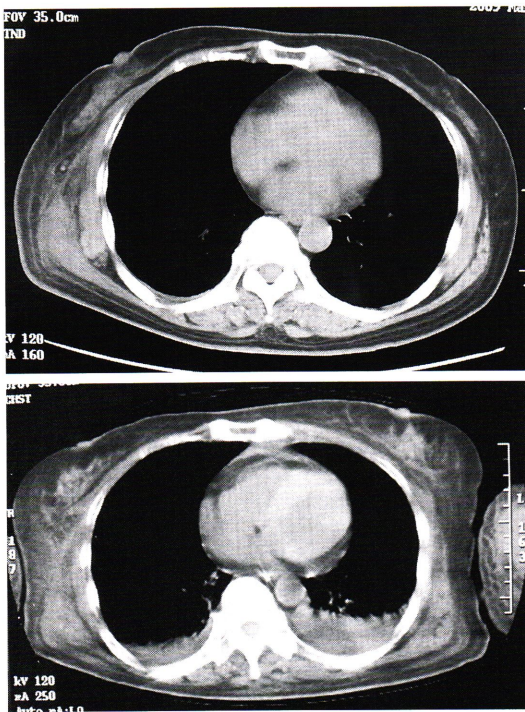


図2 胸部単純CT(上段:入院時, 下段:第29病日)  
 入院時は明らかな異常所見は認めないが、  
 第29病日では両側胸水に加え著明な筋萎縮  
 と筋肉内出血を認める。

# A Case of Steroid-Resistant Dermatomyositis Effectively Controlled by Intravenous Immunoglobulin Therapy.

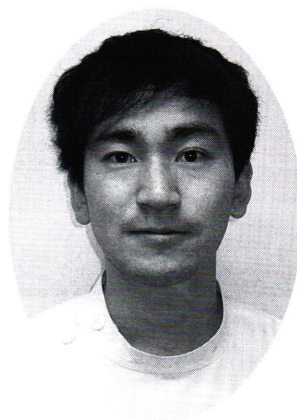
Nobuhiro Takahashi, Mizuho Muramatsu, Kiyohiro Kanamoto,  
Eiji Kubota, Takashi Konishi<sup>1)</sup>

Department of Internal Medicine, Japanese Red Cross Shizuoka Hospital

1) Department of Neurology, Japanese Red Cross Shizuoka Hospital

**Abstract :** A 64-year-old female, diagnosed as dermatomyositis, complained of myalgia, muscle weakness and gait disturbance. In spite of the patient was treated with glucocorticoids and immunosuppressive drugs, the disease did not respond to these initial therapy. Then the patient was treated with intravenous immunoglobulin therapy. After this therapy, she had significant improvement in clinical symptoms and laboratory data such as serum creatine kinase level.

**Key word :** Dermatomyositis, Steroid Resistance, Intravenous immunoglobulin



---

連絡先：高橋信博；静岡赤十字病院 内科

〒420-0853 静岡市葵区追手町 8-2 TEL (054) 254-4311