

## ●症 例

## 抗 CADM-140 抗体陽性の典型的皮膚筋炎に合併した 急速進行性間質性肺炎の 1 例

酒井 麻夫<sup>a</sup> 北 俊之<sup>a</sup> 市川由加里<sup>a</sup>  
織部 芳隆<sup>a</sup> 三宅 美帆<sup>b</sup> 笠原 寿郎<sup>c</sup>

**要旨：**症例は 60 歳代，男性。微熱，全身倦怠感，皮疹を主訴に金沢医療センター呼吸器内科入院となった。Gottron 徴候を認め，CPK 高値であったことから典型的皮膚筋炎と診断した。胸部 CT では両肺にすりガラス状陰影を認め，急速に呼吸不全状態となった。急速進行性間質性肺炎と診断し，ステロイドパルス療法，エンドキサンパルス療法，血液透析を行うも死亡した。抗 CADM-140 抗体が陽性であった。本症例は典型的皮膚筋炎であったにもかかわらず，同抗体が陽性であった点，治療抵抗性の急速進行性間質性肺炎を合併した点において貴重な症例と考えられた。

**キーワード：**皮膚筋炎，抗 CADM-140 抗体，急速進行性間質性肺炎

Dermatomyositis, Anti-CADM-140 antibody, Rapidly progressive interstitial lung disease

### 緒 言

筋力低下や血清筋原性酵素の上昇などの筋炎症状に乏しい clinical amyopathic dermatomyositis (CADM) は，治療抵抗性の急速進行性間質性肺炎を併発することが特徴とされ，近年，抗 CADM-140 抗体が CADM 患者に特異的な早期診断マーカーとして期待されている。典型的皮膚筋炎（以下，典型的 DM）症例においても間質性肺炎の合併を認めることがあり，予後規定因子と考えられているが，一部の典型的 DM 症例で急速進行性間質性肺炎を合併することも報告されている。我々は，典型的 DM 症例で，抗 CADM-140 抗体が陽性であり治療抵抗性の急速進行性間質性肺炎を合併した症例を経験した。典型的 DM でも同抗体陽性例では予後不良な急速進行性間質性肺炎を合併することがあり，貴重な症例と考えられ報告する。

### 症 例

患者：60 歳代，男性。

主訴：微熱，全身倦怠感，皮疹。

既往歴：肝移植ドナー。

家族歴：母 胃癌。

嗜好歴：喫煙歴なし，機会飲酒程度。

職業歴：製薬会社販売業。

現病歴：201X 年 4 月中旬から 37℃ 台の発熱と咽頭痛が出現した。市販の感冒薬を内服するも改善せず，その後，背部・頭部に皮疹も認めるようになった。近医皮膚科を受診し，ステロイド軟膏と内服薬（詳細不詳）を処方されたが，皮疹は悪化し四肢にも認めるようになった。また，四肢脱力が強く立位が困難な状況でもあった。精査加療目的に 4 月下旬に金沢医療センター呼吸器内科受診となった。

入院時現症：身長 166.5 cm，体重 69.7 kg，血圧 121/81 mmHg，脈拍 103/min・整。体温 37.8℃，酸素飽和度 100%（室内気）。胸部聴診上は正常肺胞呼吸音で副雑音を聴取しなかった。腹部正中には手術痕を認めるも肝脾腎は触知しなかった。皮膚所見では，顔面および被髪部に紅斑を，また手背に角化性丘疹（Gottron 徴候）と爪囲紅斑を認めた。ヘリオトロブ疹は認めなかった。神経学的所見では感覚障害は認めず，四肢近位筋左右対称性に manual muscle testing (MMT) 4- と筋力低下を認めた。

入院時検査所見（表 1）：血清学的所見では，CPK は 1,584 IU/L，アルドラーゼは 10.2 IU/L，LDH は 506 IU/L と筋原性酵素が上昇していた。KL-6 は 361 IU/ml，SP-D は 30.4 ng/ml と正常範囲内であったが，SP-A は

連絡先：酒井 麻夫

〒920-8650 石川県金沢市下石引町 1-1

<sup>a</sup> 国立病院機構金沢医療センター呼吸器内科

<sup>b</sup> 同 皮膚科

<sup>c</sup> 金沢大学附属病院呼吸器内科

(E-mail: sakaiasao@gmail.com)

(Received 28 Feb 2013/Accepted 28 Jun 2013)

表 1 入院時検査所見

Hematology		$\gamma$ -GTP	178 IU/L	KL-6	361 IU/ml
WBC	2,900/ $\mu$ l	LDH	506 IU/L	SP-A	106 ng/ml
Neu	70.9%	HbA1c (NGSP)	6.6%	SP-D	30.4 ng/ml
Lym	18.7%	Glu	114 mg/dl	Tumor marker	
Mon	8.8%	Serology		CEA	4.4 ng/ml
Eos	1.6%	CRP	6.8 mg/dl	SCC	1.7 ng/ml
RBC	484 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	IgG	1,251 mg/dl	CA19-9	10 IU/ml
Hb	15.4%	IgE	202 IU/dl	Urine	
Ht	45.1%	IgM	190 mg/dl	<i>S. pneumoniae</i> Ag	negative
Plt	12.1 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	C3	143 mg/dl	Legionella Ag	negative
Biochemistry		C4	47 mg/dl	Sputum examination and culture	
TP	6.6 g/dl	CH50	57.1 mg/dl	Smear	
BUN	21.8 mg/dl	ANA	<40	Gaffky	negative
Cr	0.65 mg/dl	Anti-Jo-1 Ab	(-)	Culture	
CPK	1,584 IU/L	Anti-CADM-140 Ab	(+)	Normal flora	
Aldorase	10.2 U/ml	MPO-ANCA	<10 EU	Acid fast bacillus	negative
Na	136 mEq/L	PR3-ANCA	<10 EU	PCR	
K	3.6 mEq/L	Anti-ARS Ab	(-)	Tuberculosis	negative
Cl	101 mEq/L	Lupus anticoagulant	( $\pm$ )	MAC	negative
T.Bil	0.7 mg/dl	Anti-cardiolipin Ab	<1.2 U/ml	Blood gas analysis (room air)	
AST	138 IU/L	Mycoplasma IgM	(-)	PH	7.43
ALT	72 IU/L	$\beta$ -D-Glucan	4.4 pg/ml	PCO <sub>2</sub>	45.1 mmHg
ALP	422 IU/L	CMV antigen (pp65)	(-)	PO <sub>2</sub>	69.0 mmHg
				HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	22.1 mmol/L

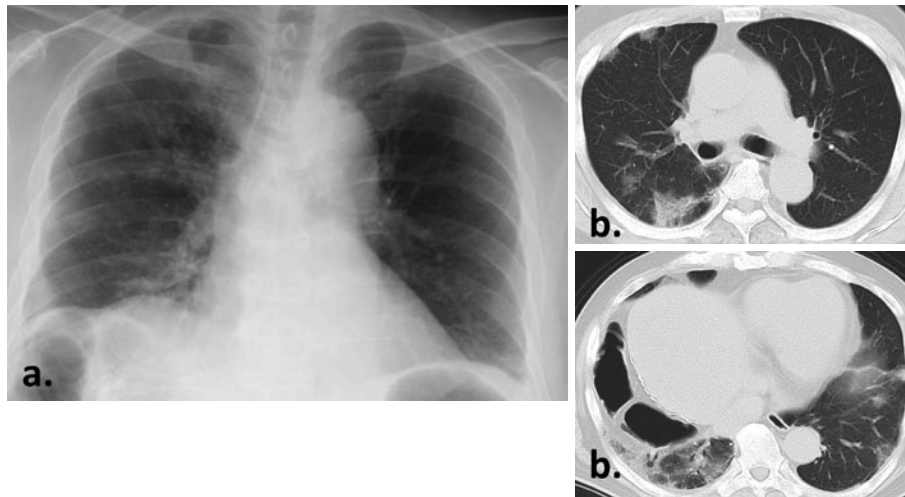


図 1 (a) 入院時胸部単純 X 線写真，右中下肺野に網状影を認めた。(b) 胸部単純 CT 写真。両側肺底部にすりガラス状陰影を認め，右下葉には一部浸潤影を認めた。

106 ng/ml と上昇していた。免疫学的検査では，後に抗 CADM-140 抗体が陽性と判明したが，抗 Jo-1 抗体および抗 ARS 抗体は陰性であった。

胸部単純 X 線写真 (図 1a)：右肺優位に両側多発斑状影を認めた。

胸部単純 CT 検査 (図 1b)：両側胸膜直下を中心に網状影と斑状影を認め，一部は内側にも認めた。

入院後経過：第 1 病日より非定型肺炎を想定し，レボ

フロキサシン (levofloxacin) を開始した。咽頭痛は改善したが，呼吸不全を呈したため酸素投与も開始した。第 2 病日に気管支鏡検査を施行した。右 B<sup>5</sup> より施行した気管支肺胞洗浄液の分析では，回収率は 66%，総細胞数は 3.1  $\times$  10<sup>5</sup> 個/ml と増加し，リンパ球比率は 59% と増加を認め，CD4/CD8 比は 0.93 と低下していた。また，経気管支肺生検では，肺胞隔壁は浮腫状でリンパ球主体の炎症細胞浸潤により隔壁の軽度～中等度肥厚を認

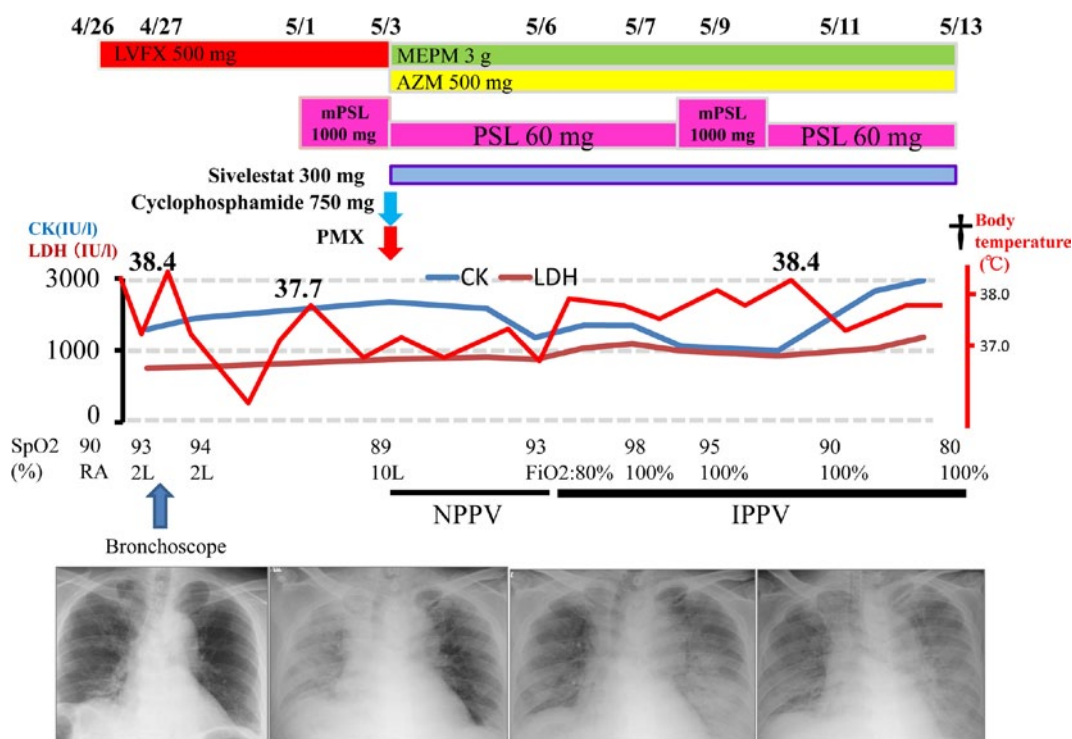


図2 臨床経過.

め、非特異性間質性肺炎パターンとして矛盾しない所見であった。病理所見および典型的な皮膚所見から皮膚筋炎に関連した急速進行性間質性肺炎と考え、第6病日よりステロイドパルス療法を開始した。しかし、その後も陰影は悪化し、急速に呼吸不全が進行したため、第8病日にはメロベネム (meropenem : MEPM) 3g/日とアジスロマイシン (azithromycin : AZM) 500mg/日に抗菌薬を変更し、シクロホスファミド (cyclophosphamide : CPA) 750mgのパルス療法とシベレスタット (sivelestat) 300mg/日の持続点滴、さらに血漿交換療法およびPMX エンドトキシン吸着療法も行った。呼吸不全に対しては、非侵襲的人工呼吸管理を行ったが、さらに呼吸不全が悪化したため、第11病日に気管内挿管・人工呼吸管理となった。その後も呼吸不全は改善せず、播種性血管内凝固症候群を合併し、第18病日に死亡した(図2)。死後、家族の承諾を得て剖検を行った。

肉眼的病理所見では、全体的に肺容量は腫大していた。hematoxylin-eosin (HE) 染色では肺胞内に赤血球が貯留しており肺胞出血を認め、肺胞上皮が消失し、硝子膜の存在、間質は炎症性肉芽組織様の構造を認めており、病理組織学的には器質化期のびまん性肺胞障害と診断した(図3)。

## 考 察

本症例は、典型的な皮膚筋炎に急速進行性間質性肺炎

を合併し、各種治療に抵抗性の予後の不良な症例であった。

多発性筋炎 (polymyositis : PM)/皮膚筋炎 (dermatomyositis : DM) は骨格筋を主体とした原因不明の全身性炎症性疾患で、特に肺合併症として間質性肺炎 (interstitial lung disease : ILD) は比較的高率に合併するといわれており、間質性肺炎の合併は予後因子として報告されている<sup>1)2)</sup>。ILD合併DMは、ILD合併PMよりも予後が悪く<sup>3)</sup>、DM合併ILDの一部で、急速に呼吸不全が進行する予後不良な急速進行性間質性肺炎 (rapidly progressive interstitial lung disease : RP-ILD) を合併することが知られており、早期診断および治療が必要と考えられている。近年、Sontheimerらが、筋炎症状の軽微な hypomyopathic DMあるいは筋炎症状を認めない amyopathic DM からなる clinically amyopathic DM (CADM) を提唱しており<sup>4)</sup>、その報告では、CADM症例にRP-ILDを合併する症例が多いと報告されている<sup>5)</sup>。

皮膚筋炎の診断基準としては、Bohanらによる診断基準<sup>6)7)</sup>がよく用いられている。本症例は、筋電図検査は行っていないが、①身体所見で四肢近位筋の筋力低下を呈していたこと、②筋生検にて筋線維壊死を起こしていたこと、③血清中CK値の上昇、④典型的な皮膚症状 (Gottron 徴候、膝・内踝・顔面の皮疹) の4項目を満たし、典型的DMの症例と考えられた。Mukaeらの症例報告では、典型的DMに合併したRP-ILDは、いずれ

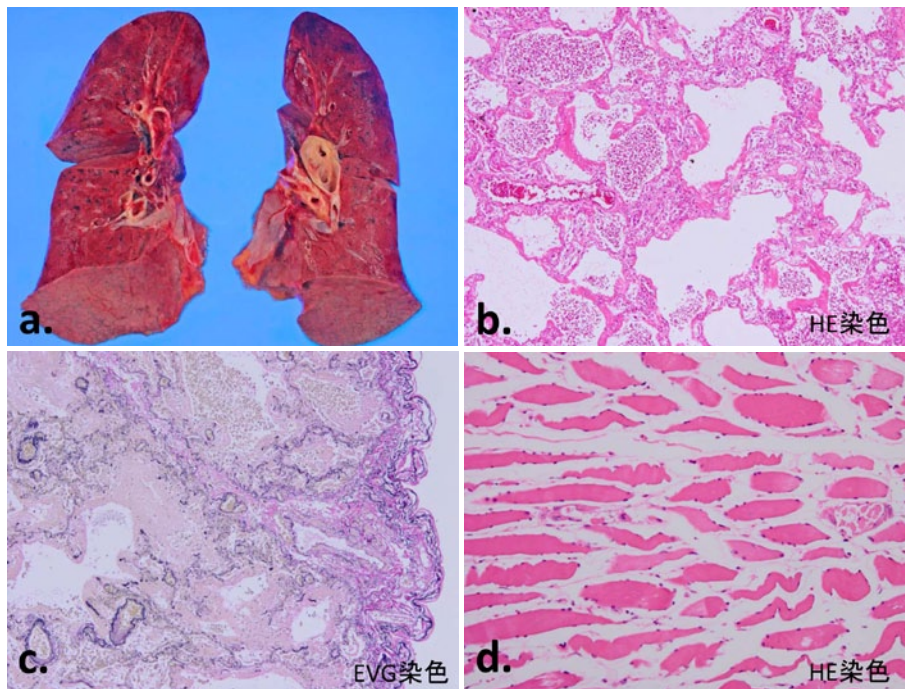


図3 肺および筋組織の剖検所見. (a) 肺の肉眼的所見 (冠状断). (b) HE 染色. びまん性に肺胞硝子膜形成を認めた. また, 肺胞腔内には器質化や炎症細胞浸潤を認めた. (c) Elastica van-Gieson (EVG) 染色. 明らかな線維化は認めなかった. (d) 左大腿四頭筋. 横紋筋融解を認めた.

もステロイド, 免疫抑制薬にて軽快し, 予後良好であったとされているが<sup>8)</sup>, 典型的 DM で RP-IP を合併した 4 例中, 2 例が 7 週間以内に死亡したという予後不良な転帰を示した Gono らの報告もあり<sup>9)</sup>, 予後に関しては一定の見解が得られていない. 本症例においては, 間質性肺炎・呼吸不全を認めた比較的早期から集学的治療を行ったにもかかわらず, 治療抵抗性であり予後不良な経過をたどった.

近年, CADM 患者において, 佐藤らは特異的に約 140 kDa 蛋白を認識する新たな自己抗体を見だし, 抗 CADM-140 抗体と命名した<sup>10)</sup>. 抗 CADM-140 抗体は, ウイルス感染時に I 型インターフェロンを誘導することで, 自然免疫におけるウイルス感染防御に重要な役割を担っている RIG ファミリーに属する蛋白 MDA5 を対応抗原とする抗体である<sup>11)</sup>. この MDA5 はピコルナウイルス感染を認識するが, ピコルナウイルス科であるコクサッキーウイルスの抗体価の上昇が小児 DM 症例で報告されており, このウイルス感染との関係が考えられている<sup>12)</sup>. 本症例も先行する感冒症状があり, 何らかのウイルス感染があった可能性がある. 同抗体は CADM では 40~70% と比較的特異的に認められる一方, 典型的 DM では 0~10% と比較的まれといわれている<sup>10)13)~15)</sup>. また, RP-ILD との関係については, 抗 CADM-140 抗体

陽性例では RP-ILD の併発が同抗体陰性例と比べ有意に高頻度であるといわれている. 本症例においては, 典型的 DM であったにもかかわらず, 後に抗 CADM-140 抗体陽性と判明したまれな症例と考えられた.

治療に関しては, RP-ILD を合併した皮膚筋炎では, 致死的となる可能性が高いため, ステロイドパルス療法や免疫抑制剤の積極的な早期投与が望ましいと考えられているが<sup>16)</sup>, これらは CADM 症例での報告がほとんどである. ステロイドパルス療法に加え, 免疫抑制剤が有効であるとの報告や, CPA のパルス療法が有効であった報告<sup>17)</sup>, 血液透析が有効であるとの報告もある<sup>18)</sup>. 本症例では, シクロスポリン A (cyclosporin A : CsA) の有効性について検討された報告<sup>19)</sup>で早期に CsA を投与した場合は有効であるが, 無効例の多くは呼吸不全が進行した時点での投与であることから, より強力な免疫抑制効果を期待し, CPA のパルス療法を選択した. 典型的 DM の症例であったが, 呼吸不全の急速な悪化がみられたため, 抗 CADM-140 抗体陽性が判明する前に早期に治療を開始し, 血漿交換療法および PMX エンドトキシン吸着療法も行ったが改善しなかった.

Gono らの報告<sup>9)</sup>では, 抗 CADM-140 抗体陽性の DM 症例における RP-ILD 合併例の生存率は 54% であり, 典型的 DM においても同様に予後不良であると考えら

れる。また、Fiorentinoらは、CADM症例に限らずDM全体でRP-ILD併発頻度を検討しており、抗CADM-140抗体陽性例では22.2%、陰性例では4.5%との結果から抗CADM-140抗体陽性とRP-ILD併発との関係を示している<sup>13)</sup>。典型的DM症例に関しても、抗CADM-140抗体は致死的なRP-ILDと関連する予後因子である可能性が示唆される。また、これまでの報告にも典型的皮膚筋炎と考えられる予後不良の急速進行性間質性肺炎を伴った報告はあるが、抗CADM-140抗体が測定される以前であり、本症例と同様にこれらの症例は抗CADM-140抗体が陽性であった可能性がある。

Tanizawaらは、PM/DM-ILDに対して高感度CT(HRCT)所見が抗CADM-140抗体と同様に予後を予測できると報告している<sup>20)</sup>。下葉の浸潤影あるいはすりガラス状陰影(ground-glass attenuation:GGA)パターンが器質化肺炎やびまん性肺胞障害(diffuse alveolar damage:DAD)を反映して、90日以内の死亡率と関係していることを示している。本症例においても、初診時のHRCTでは陰影の範囲は比較的限局はしていたものの両下葉の浸潤影とGGAパターンを呈しており、また、剖検肺でも器質化肺炎およびびまん性肺胞障害を認めていたことを考えると、初診時のHRCT所見が予後不良を示唆していたのではないかと考えられる。

本症例のように抗CADM-140抗体が陽性である場合は、予後が不良であることが示唆され、同抗体陽性は強い予後不良因子で致死的なRP-ILDと関連している可能性が示唆された。

謝辞：診断にあたりご教示賜りました国立病院機構金沢医療センター臨床検査科の川島篤弘先生、神経内科の新田永俊先生、皮膚科の稲沖 真先生、抗ARS抗体および抗CADM-140抗体の測定をしていただきました金沢大学附属病院皮膚科准教授の藤本 学先生、講師の濱口儒人先生に感謝いたします。

著者のCOI(conflicts of interest)開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

### 引用文献

- 1) 滝沢 始, 他. 多発性筋炎, 皮膚筋炎に伴う間質性肺炎肺線維症に関する臨床. 病理学的検討. 日胸疾患会誌 1985; 23: 528-36.
- 2) Bronner IM, et al. Long-term outcome in polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1456-61.
- 3) Fujisawa T, et al. Differences in clinical features and prognosis of interstitial lung diseases between polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol*

- 2005; 32: 58-64.
- 4) Sontheimer RD. Would a new name hasten the acceptance of amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis) as a distinctive subset within the idiopathic inflammatory dermatomyopathies spectrum of clinical illness? *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 626-36.
- 5) 豊嶋幹生, 他. Amyopathic Dermatomyositisに伴う間質性肺炎の臨床病理学的検討. 日胸疾患会誌 1997; 35: 281-7.
- 6) Bohan A, et al. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292: 403-7.
- 7) Bohan A, et al. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292: 344-7.
- 8) Mukae H, et al. Clinical differences between interstitial lung disease associated with clinically amyopathic dermatomyositis and classic dermatomyositis. *Chest* 2009; 136: 1341-7.
- 9) 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* 2012; 51: 1563-70.
- 10) Sato S, et al. Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1571-6.
- 11) Yoneyama M, et al. Shared and unique functions of the DExD/H-box helicases RIG-I, MDA5, and LGP2 in antiviral innate immunity. *J Immunol* 2005; 175: 2851-8.
- 12) Christensen ML, et al. Prevalence of Coxsackie B virus antibodies in patients with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 1365-70.
- 13) Fiorentino D, et al. The mucocutaneous and systemic phenotype of dermatomyositis patients with antibodies to MDA5 (CADM-140): a retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 25-34.
- 14) Hoshino K, et al. Anti-MDA5 and anti-TIF1-gamma antibodies have clinical significance for patients with dermatomyositis. *Rheumatology* 2010; 49: 1726-33.
- 15) Nakashima R, et al. The RIG-I-like receptor IFIH1/MDA5 is a dermatomyositis-specific autoantigen identified by the anti-CADM-140 antibody. *Rheumatology* 2010; 49: 433-40.
- 16) 時山国大, 他. 急速に進行した間質性肺炎により死亡したAmyopathic dermatomyositisの2例. *リウマチ* 1990; 30: 204-9.

- 17) 高師修治, 他. サイクロホスファミドのパルス療法が有効であった間質性肺炎を合併した amyopathic dermatomyositis の 1 例. 日呼吸会誌 1999; 37: 647-51.
- 18) Kakugawa T, et al. Rapidly progressive interstitial pneumonia associated with clinically amyopathic dermatomyositis successfully treated with polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion. Intern Med 2008; 47: 785-90.
- 19) 小澤義典, 他. 急速進行性間質性肺炎を合併した Amyopathic Dermatomyositis に対するシクロスポリン A の有効性についての検討. リウマチ 2000; 40: 798-809.
- 20) Tanizawa K, et al. The prognostic value of HRCT in myositis-associated interstitial lung disease. Respir Med 2013; 107: 745-52.

### Abstract

#### A case of rapidly progressive interstitial pneumonia with classic dermatomyositis with anti-CADM-140 antibody positive

Asao Sakai<sup>a</sup>, Toshiyuki Kita<sup>a</sup>, Yukari Ichikawa<sup>a</sup>, Yoshitaka Oribe<sup>a</sup>,  
Miho Miyake<sup>b</sup> and Kazuo Kasahara<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Kanazawa Medical Center

<sup>b</sup>Department of Dermatology, National Hospital Organization Kanazawa Medical Center

<sup>c</sup>Department of Respiratory Medicine, Kanazawa University Hospital

A 60-year-old man was admitted to our hospital for fever, loss of appetite, malaise, and skin eruptions on his face and extremities. Chest computed tomography revealed interstitial pneumonia. A diagnosis of anti-CADM-140 antibody-positive classic dermatomyositis (DM) was made based on characteristic skin lesions, muscle symptoms, and elevated CPK levels. This patient was also diagnosed with rapidly progressive interstitial lung disease (RP-ILD). The chest HRCT scan showed a nonspecific interstitial pneumonia pattern on his admission. We initiated steroid pulse therapy, cyclophosphamide pulse therapy, meropenem, and sivelestat at 300 mg/day and direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber (PMX). However, the patient required mechanical ventilation and died of respiratory failure 18 days after admission. On autopsy, lung tissues revealed organizing phases of diffuse alveolar damage. It is known that rapidly progressive interstitial pneumonia with poor prognoses can occur in patients with clinically amyopathic dermatomyositis (CADM). Even classic DM patients have RPIP. Thus we believe that a patient with anti-CADM-140 antibody positive is quite likely to have a poor prognosis, and anti-CADM-140 antibody positive is a poor prognostic factor for classic DM.