

## ●症 例

集学的治療により救命しえた clinically amyopathic dermatomyositis に合併した  
急速進行性間質性肺炎の 1 例

横山 聖太<sup>a</sup> 佐藤 賢<sup>b</sup> 楨本 剛<sup>b</sup>  
萱谷 絃枝<sup>c</sup> 藤原 慶一<sup>b</sup> 佐藤 利雄<sup>b</sup>

要旨：症例は 60 代，男性，発熱にて近医受診，低酸素血症が増悪したため国立病院機構岡山医療センター  
転院となった。ヘリオトロープ疹，mechanic's hand，KL-6 の上昇を認めたが筋症状は認めなかった。胸  
部 CT で両側浸潤影とすりガラス影を認め，clinically amyopathic dermatomyositis (CADM) に合併した  
急速進行性間質性肺炎 (rapidly progressive interstitial pneumonia : RPIP) と診断した。副腎皮質ステロイ  
ド (ステロイド) パルス療法を開始したが人工呼吸管理となり，シクロスポリン内服療法，ポリミキシン B  
固定化繊維カラムによる直接血液灌流法 (polymyxin B-immobilized column direct hemoperfusion : PMX-  
DHP) を併用した。第 12 病日に人工呼吸器より離脱し，現在も再増悪なく経過している。早期に集学的治  
療を行うことにより救命しえた CADM に合併した RPIP の 1 例を経験したので報告する。

キーワード：皮膚筋炎，Clinically amyopathic dermatomyositis (CADM)，抗 KS 抗体，  
急速進行性間質性肺炎，ポリミキシン B 固定化繊維カラムによる直接血液灌流法 (PMX-DHP)  
Dermatomyositis, Clinically amyopathic dermatomyositis (CADM), Anti-KS antibody,  
Rapidly progressive interstitial pneumonia (RPIP),  
Polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion (PMX-DHP)

## 緒 言

皮膚筋炎 (dermatomyositis : DM) のなかでも，筋  
症状に乏しく抗 Jo-1 抗体陰性である clinically amy-  
opathic dermatomyositis (CADM) に合併した急速進行  
性間質性肺炎 (rapidly progressive interstitial pneumo-  
nia : RPIP) は治療抵抗性で予後不良であることが知ら  
れており<sup>1)</sup>，確立した治療法はまだ存在しない。近年  
CADM に特異的に認められる抗 CADM-140 抗体が発見  
され早期診断に有用なマーカーとして期待されているが，  
その陽性率は 40~70% とされている<sup>2)</sup>。

一方，多発性筋炎/皮膚筋炎 (polymyositis/dermato-  
myositis : PM/DM) に特異性の高い自己抗体として，  
抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体 (抗 ARS 抗体) が

知られている。これまで 8 種類の抗体が同定されており，  
抗 ARS 抗体陽性の筋炎は筋力低下が比較的軽度で，ス  
テロイド療法に反応性良好なものが多い<sup>3)4)</sup>。

今回，我々は抗 CADM-140 抗体陰性，抗 KS 抗体陽  
性でありステロイド療法に抵抗性の，CADM に合併し  
た RPIP を経験した。CADM に合併した治療抵抗性の  
RPIP において，早期に集学的治療を行うことが有用で  
あると考えられたので報告する。

## 症 例

患者：62 歳，男性。

主訴：呼吸困難。

現病歴：半年ほど前より体幹，頸部を中心に膨疹様皮  
疹の出現と消褪を認めていた。2 週間前より発熱を認め  
近医受診，胸部 X 線写真にて両側下肺野中心に浸潤影  
を認め細菌性肺炎の診断にて入院となった。抗菌薬 [レ  
ボフロキサシン (levofloxacin)] 投与を行うが解熱せず，  
4 日前より低酸素血症が増悪したため精査加療目的にて  
国立病院機構岡山医療センターに転院となった。

既往歴：特記すべき事項なし。

家族歴：特記すべき事項なし。

生活歴：内服薬なし。アレルギーなし。事務職，粉塵

連絡先：佐藤 賢

〒701-1192 岡山市北区田益 1171-1

<sup>a</sup> 独立行政法人国立病院機構岡山医療センター総合診療科

<sup>b</sup> 同 呼吸器科

<sup>c</sup> 岡山大学病院血液・腫瘍・アレルギー内科

(E-mail: kensato@dg7.so-net.ne.jp)

(Received 12 Mar 2013/Accepted 21 Jun 2013)

表 1 入院時検査所見

Hematology		Myoglobin	56 ng/ml	MPO-ANCA	<10 EU
WBC	12,500/ $\mu$ l	Na	134 mEq/L	PR3-ANCA	<10 EU
Neut	89.3%	K	4.1 mEq/L	<i>C. psittaci</i> Ab (CF)	(-)
Eos	0.6%	Cl	102 mEq/L	<i>C. pneumoniae</i> IgA	(-)
Baso	0.1%			<i>C. pneumoniae</i> IgG	(-)
Mono	5.4%	Serology		<i>M. pneumoniae</i> Ab (PA)	(-)
Lymph	4.6%	CRP	22.7 mg/dl	$\beta$ -D-Glucan	9.2 pg/ml
RBC	458 $\times 10^3$ / $\mu$ l	ESR	101 mm/h		
Hb	13.6 g/dl	PCT	<0.5 ng/ml	Urine	
Hct	38.9%	KL-6	1,514 U/ml	Gravity	1.035
Plt	27.9 $\times 10^3$ / $\mu$ l	SP-A	137 ng/ml	Pro	(2+)
		SP-D	183 ng/ml	Glu	(-)
Biochemistry		IgG	1,475 mg/dl	O.B.	(2+)
TP	7 g/dl	IgA	689 mg/dl	<i>S. pneumoniae</i> Ag	(-)
Alb	2.5 g/dl	IgM	213 mg/dl	Legionella Ag	(-)
T-Bil	0.9 mg/dl	IgE	1,471 IU/ml		
AST	33 IU/L	RF	38 IU/ml	Blood gas analysis (nasal O <sub>2</sub> 4 L/min)	
ALT	24 IU/L	ANA	<40	pH	7.43
LDH	433 IU/L	Anti-Jo-1 Ab	(-)	PCO <sub>2</sub>	37 Torr
$\gamma$ -GTP	37 IU/L	Anticentromere Ab	(-)	PO <sub>2</sub>	67 Torr
Cre	0.72 mg/dl	Anti-RNP Ab	(-)	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	24.1 mmol/L
UA	4.1 mg/dl	Anti-SS-A Ab	(-)	A-aDO <sub>2</sub>	172 Torr
BUN	27 mg/dl	Anti-SS-B Ab	(-)		
CK	27 IU/L	Anti-CADM Ab	(-)		
Aldolase	6.6 IU/L	Anti-KS Ab	(+)		



図 1 入院時胸部 X 線写真. 両肺中下肺野末梢側優位にすりガラス影, 浸潤影を認め, 両側の横隔膜の挙上を認める. 蜂巣肺を思わせるような線状網状影は認めないが, 両肺で軽度の肺容積の減少を認める.

曝露歴なし. 喫煙 20 本/日 (18~50 歳). 飲酒なし.

入院時現症: 意識清明, 体温 37.6°C, 血圧 103/69 mmHg, 脈拍数 89/min・整, SpO<sub>2</sub> 96% (経鼻酸素 4 L/min 吸入下), 呼吸数 20 回/min.

両眼瞼のヘリオトロープ疹, 手指の mechanic's hand, 体幹の膨疹様皮疹を認めた. 胸部聴診上両側に fine crackles を聴取した. 心雑音はなく, 腹部も異常所見を認めなかった. 筋力低下はなく, 筋の自発痛や把握痛,

関節の腫脹や変形, 関節痛も認めなかった.

検査所見 (表 1): 血液検査では炎症反応の上昇を認めたが, プロカルシトニンや各種病原体の抗原・抗体価は陰性であり, 感染症を疑う所見は認めなかった. LDH, KL-6 の間質性肺炎のマーカーも高値を示した. また抗 Jo-1 抗体, 抗 CADM-140 抗体は陰性であったが, 抗 KS 抗体が陽性であったことが後日判明した. 尿所見として尿蛋白, 尿潜血が陽性であったが, どちらも治療開始後は陰性化したことから, 入院時は軽度の腎障害が合併していたことが推測された.

入院時画像所見: 胸部 X 線写真 (図 1) では両中下肺野末梢側優位にすりガラス影, 浸潤影を認め, 両側の横隔膜の挙上を認めた. 胸部 HRCT 検査 (図 2) では両肺野やや末梢優位に胸膜直下まで広がるすりガラス影, 浸潤影を認めた. 気管支血管束に沿う濃い浸潤影, 両下肺野の肺容積減少, 軽度の牽引性気管支拡張も認め, 画像からは diffuse alveolar damage (DAD) pattern と考えられた. 蜂巣肺は認めなかった. 気管支鏡検査は施行しなかった.

入院後経過 (図 3): 入院時にみられた皮膚所見や急激な低酸素血症, 画像所見の増悪, 各種検査所見より CADM に合併した RPIP と診断し酸素投与, 副腎皮質ステロイド (ステロイド) パルス療法を開始するとともにシクロスポリン A (cyclosporin A: CyA), シベレス

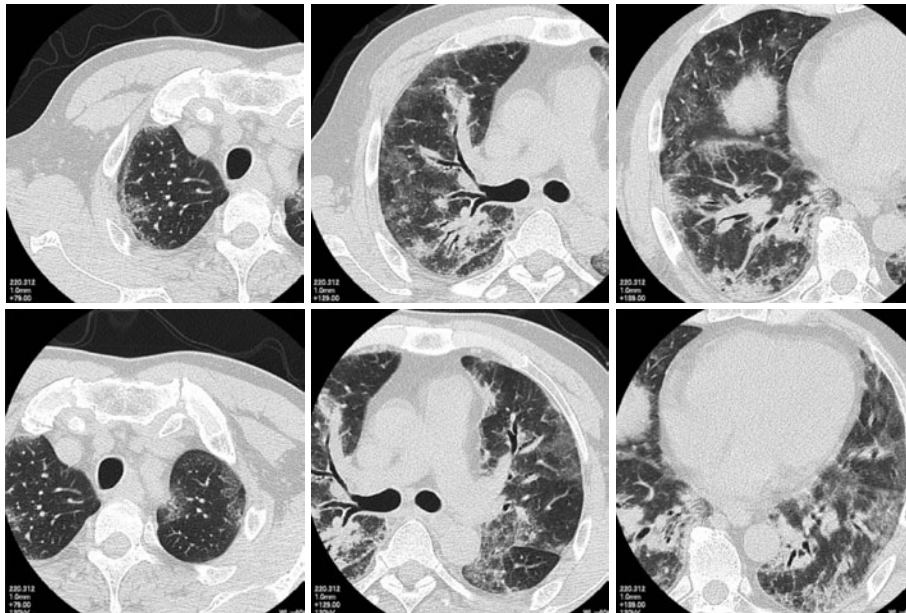


図2 入院時胸部HRCT画像。右の肺尖部にsubpleural curvilinear shadowを認め、両肺野末梢優位に胸膜直下まで広がるすりガラス影、浸潤影を認める。気管支血管束に沿う濃い浸潤影、両下肺野の肺容積減少、軽度の牽引性気管支拡張も確認できる。画像からはDAD patternと考えられる。

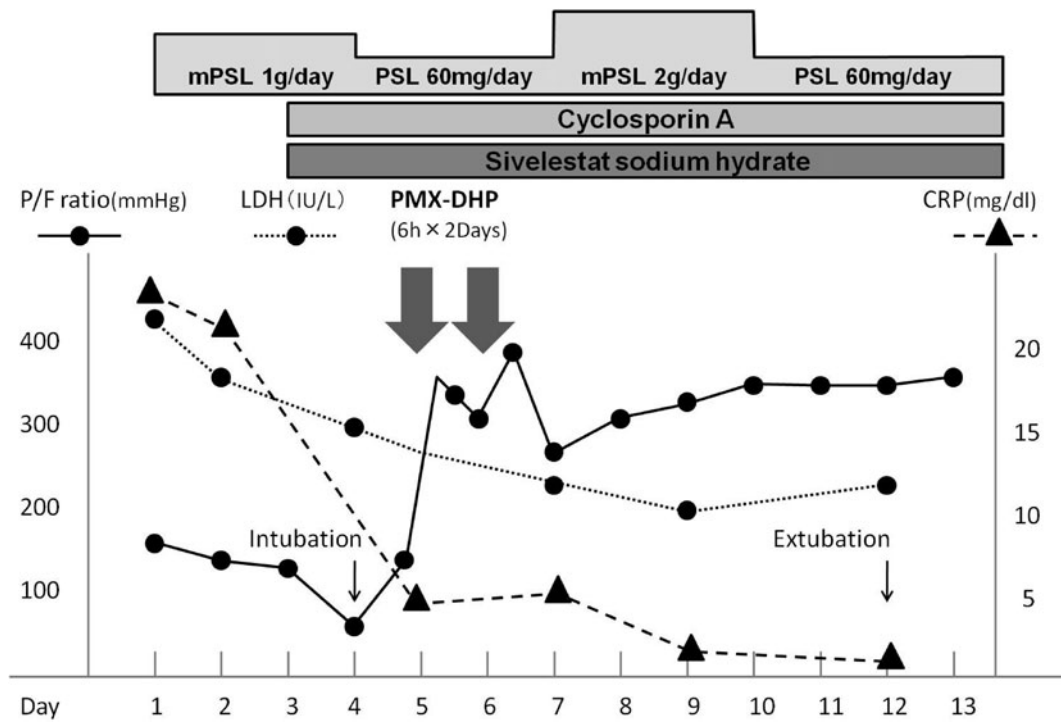


図3 臨床経過。入院後、ステロイドパルス療法を開始するとともにシクロスポリンA、シベレスタットナトリウムの投与を開始。第5、6病日にそれぞれ6時間のポリミキシンB固定化繊維カラムによる直接血液灌流法(PMX-DHP)を施行。PMX-DHP前後でP/F ratioの改善を認める。

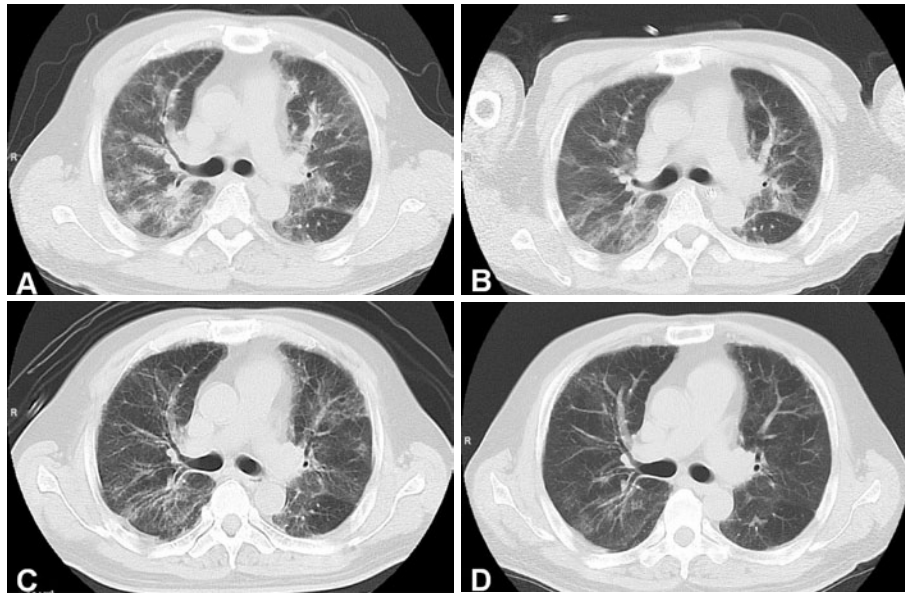


図4 治療開始後の胸部HRCT画像の経過. 両肺のすりガラス影は軽減傾向を認め、肺容積の減少も改善傾向にある. (A) 第1病日, (B) 第12病日, (C) 第21病日, (D) 第33病日.

タットナトリウム (sivelestat sodium hydrate) の投与を開始した. CyA のトラフ値は 100~150 ng/ml を目標とした. 経過中に施行した皮膚生検でも皮膚筋炎として矛盾しない所見であった. 徐々に呼吸状態の悪化を認め第4病日に挿管, 人工呼吸管理とした. また第5, 6病日にそれぞれ6時間のポリミキシンB固定化繊維カラムによる直接血液灌流法 (polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion: PMX-DHP) を行い, PMX-DHP 前後で P/F ratio の改善を認め CRP, LDH の値も正常化していった. 第12病日に抜管に成功し人工呼吸管理から離脱することができた. 画像上も改善を認め(図4), プレドニゾロン (prednisolone: PSL), CyA の内服を継続し退院となったが再増悪なく経過している. なお経過中も筋症状の出現は認めなかった. 退院後に悪性疾患の併発を除外するために全身のCT検査と上部・下部内視鏡検査を施行したが間質性肺炎以外に特記すべき所見は認めなかった.

## 考 察

CADM は筋症状を欠き, 血液検査上の筋原性酵素の上昇も乏しく抗Jo-1抗体陰性であることを特徴とするが, 致死的な RPIP を合併することがあり特に日本人に多いとされている<sup>5)</sup>. 近年, その対応抗原を自然免疫におけるウイルス感染防御に重要な役割を果たしている MDA5 [melanoma differentiation-associated gene 5, 別名 interferon induced with helicase C domain 1 (FIH1)] とする, 抗CADM-140抗体がCADMに特異的に検出さ

れることが報告された. 抗CADM-140抗体はCADMの40~70%に, 典型的な皮膚筋炎では0~10%に認めるとされており, interstitial pneumonia (IP), 特にRPIPと強い相関があり予後不良とされている<sup>2)6)</sup>. 当症例は筋症状を認めず抗CADM-140抗体陰性, 抗KS抗体陽性であったが, 6ヶ月前よりDMに特徴的な皮膚所見を認めており Sontheimer のADMの定義<sup>7)</sup>に合致することからCADMと診断した. CADMにおける予後予測因子として発病早期から存在する低酸素血症や肺の病理組織像, CT所見などが有用であるとされており, DAD patternが予後不良であると報告されているが<sup>8)</sup>, organizing pneumonia pattern や nonspecific interstitial pneumonia pattern を呈する症例でもRPIPを合併し予後不良となる場合もあり, 注意が必要である. 皮疹に関してはCADMにおいて手指の腫脹, mechanic's hand, 口腔粘膜潰瘍などは典型的なDMより多く, ヘリオトロフ疹やゴッドロン徴候では有意差はないといわれている<sup>9)</sup>.

一方, 抗ARS抗体はPM/DM患者の血清を中心に同定されPM/DM患者の20~30%の症例で検出されるが<sup>10)</sup>, PM/DM以外の自己免疫性疾患ではほとんど検出されない. 抗ARS抗体陽性例の筋炎は, 筋力低下が比較的軽度でステロイド療法に反応良好なものが多いが, 再燃率は同抗体陰性例に比べ高頻度であったり, 部分的には改善しても完全に回復が得られにくい<sup>4)</sup>とも報告されており, 本症例においても今後の注意深い経過観察が必要であると考えられた. また, 近年各抗ARS抗体の

特異性による関連臨床像の相違も示唆されており、本症例で陽性であった抗 KS 抗体は抗 PL-12 抗体とともに筋炎・筋症状より IP と密接に関連するとされる<sup>4)</sup>。

CADM 患者の RPIP において、現段階では確立した治療方法は存在せず治療抵抗性であることが多く、致死率は 50% 以上であり多くは発症から 1~2 ヶ月で死に至る<sup>11)</sup>。近年ステロイド療法と CyA との併用の有用性が報告されているが、CyA は治療効果を発現するまでに 1~2 週間を要するとされており<sup>12)</sup>、効果が発現する前に病勢が進行し死に至る症例が多いものと思われる。

しかし近年、敗血症等に伴う acute lung injury, acute respiratory distress syndrome, あるいは idiopathic pulmonary fibrosis の急性増悪などにおける PMX-DHP の有用性が報告され、PMX-DHP を用いて救命に成功した CADM に伴う RPIP の症例も散見される<sup>11)13)</sup>。本症例においては当院転院後よりすぐにステロイドパルス療法、CyA の投与を開始したが挿管・人工呼吸管理を要した。それでも病勢を抑えられなかったため第 5 病日より PMX-DHP を施行し、施行直後で P/F ratio の改善を認め 2 回の施行後には人工呼吸器より離脱可能となり、早期に PMX-DHP を含めた集学的治療を行うことにより救命できたと考えられた。PMX-DHP の酸素化改善の機序としてはさまざまな機序が推測されているが、正確な機序は現時点では解明されていないものの炎症を惹起する各種サイトカインを吸着したり、その活性化を抑制するといった説が多く報告されている<sup>14)15)</sup>。今回の症例においても入院時より LDH, KL-6 は異常高値でありすでに肺障害は進行していたと考えられるが、抗炎症作用や抗線維化作用のある PMX-DHP を導入することにより、活性化した好中球や単球、サイトカインやアナンダマイドなどの細胞因子や液性因子がいったん除去され、これが一時的に血管透過性肺水腫の進行を助け、P/F ratio を改善したものと思われる<sup>16)17)</sup>。そして PMX-DHP により酸素化の増悪を軽減している間にステロイドや CyA の薬効が出現したものと考えられた。今後 PMX-DHP の有用性や機序、施行回数・時間などに関してはさらなる研究や報告が望まれる。

特徴的な皮疹を伴い、急激な酸素化の増悪を呈する間質性肺炎を診断した場合、常に CADM に伴う RPIP を念頭に置き、抗 CADM-140 抗体や抗 ARS 抗体の測定結果を待たずして早期に集学的治療を開始することが必要と考えられた。

謝辞：抗 CADM-140 抗体、抗 ARS 抗体を測定していただいた慶應義塾大学リウマチ内科 金子祐子先生に深謝いたします。

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) Sontheimer RD. Cutaneous features of classic dermatomyositis and amyopathic dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11: 475-82.
- 2) 日比野真, 他. 非典型的な皮疹と急速進行性間質性肺炎で発症した抗 CADM-140 抗体陽性の皮膚筋炎の 1 例. *日呼吸会誌* 2012; 1: 27-34.
- 3) 佐藤慎二. 多発性筋炎・皮膚筋炎に見いだされる特異自己抗体 (抗 CADM-140 抗体を中心に). *日臨免疫会誌* 2006; 29: 85-93.
- 4) 平形道人. 多発性筋炎・皮膚筋炎における自己抗体とその臨床的意義. *日臨免疫会誌* 2007; 30: 444-54.
- 5) Nawata Y, et al. Corticosteroid resistant interstitial pneumonitis in dermatomyositis/polymyositis: prediction and treatment with cyclosporine. *J Rheumatol* 1999; 26: 1527-33.
- 6) Nakashima R, et al. The RIG-I-like receptor IFIH1/MDA5 is a dermatomyositis-specific autoantigen identified by the anti-CADM-140 antibody. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 433-40.
- 7) 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.
- 8) Mukae H, et al. Clinical difference between interstitial lung disease associated with clinically amyopathic dermatomyositis and classic dermatomyositis. *Chest* 2009; 136: 1341-7.
- 9) 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.
- 10) Targoff IN, et al. Antibodies to glycyl-transfer RNA synthetase in patients with myositis and interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 2004-9.
- 11) 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.
- 12) Suda T, et al. Interstitial lung diseases associated with amyopathic dermatomyositis. *Eur Respir J* 2006; 28: 1005-12.
- 13) Ichiyasu H, et al. Favorable outcome with hemoperfusion of polymyxin B-immobilized fiber column for rapidly progressive interstitial pneumonia associat-

- ed with clinically amyopathic dermatomyositis: report of three cases. *Mod Rheumatol* 2012 [Epub ahead of print]
- 14) Abe S, et al. Neutrophil adsorption by polymyxin B-immobilized fiber column for acute exacerbation in patients with interstitial pneumonia: a pilot study. *Blood Purif* 2010; 29: 321-6.
- 15) Hara S, et al. Direct hemoperfusion using immobilized polymyxin B in patients with rapidly progressive interstitial pneumonias: a retrospective study. *Respiration* 2011; 81: 107-17.
- 16) 小谷 透. 間質性肺炎の人工呼吸管理と吸着療法—急性増悪への対応. *LUNG* 2007; 15: 466-9.
- 17) 山下千鶴, 他. PMX-DHP 長時間施行の臨床効果に関する検討. *ICU と CCU* 2005; 29: 557-66.

### Abstract

#### A case of rapidly progressive interstitial pneumonia (RPIP) combined with clinically amyopathic dermatomyositis (CADM) successfully treated with intensive therapy

Shota Yokoyama<sup>a</sup>, Ken Sato<sup>b</sup>, Go Makimoto<sup>b</sup>, Hiroe Kayatani<sup>c</sup>, Keiichi Fujiwara<sup>b</sup> and Toshio Sato<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of General Medicine, National Hospital Organization Okayama Medical Center

<sup>b</sup>Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Okayama Medical Center

<sup>c</sup>Department of Allergy and Respiratory Medicine, Okayama University Hospital

Clinically amyopathic dermatomyositis (CADM) is a subtype of dermatomyositis characterized by normal muscle enzyme levels and an absence of motor weakness, and it is frequently associated with interstitial pneumonia and a poor prognosis. We encountered a 62-year-old man with CADM who presented with dyspnea and rapidly progressive interstitial pneumonia. He was successfully treated with intensive therapy consisting of corticosteroid, cyclosporine A, and polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion. CADM has a poor prognosis and should be treated promptly.