

●症 例

ミコフェノール酸モフェチルを含む 3 剤併用療法を行った 皮膚筋炎合併間質性肺疾患の 1 例

島 賢治郎^a 坂上 拓郎^a 市川 紘将^a 穂苺 諭^a 朝川 勝明^a
 小屋 俊之^a 各務 博^a 高田 俊範^b 成田 一衛^a

要旨：症例は 29 歳，女性．特徴的な皮疹，乏しい筋症状，抗 CADM-140/MDA5 抗体陽性から，clinically amyopathic dermatomyositis (CADM) と診断した．間質性肺疾患の合併も認めため，プレドニゾロン，シクロスポリンに加え，免疫抑制剤であるミコフェノール酸モフェチル (mycophenolate mofetil : MMF) を用い，良好な転帰を得た．病勢とともに，抗 CADM-140/MDA5 抗体価は低下した．本疾患における MMF を用いた治療例は報告が少なく，貴重な症例と考え報告する．

キーワード：間質性肺疾患，Clinically amyopathic dermatomyositis，抗 CADM-140/MDA5 抗体，ミコフェノール酸モフェチル
 Interstitial lung disease, Clinically amyopathic dermatomyositis,
 Anti-CADM-140/MDA5 antibodies, Mycophenolate mofetil

緒 言

Clinically amyopathic dermatomyositis (CADM) は抗 CADM-140/MDA5 抗体が陽性になることが多く，しばしば急速進行性間質性肺疾患 (rapidly progressive interstitial lung disease : RP-ILD) を合併する．治療は，ステロイドホルモン剤を含む免疫抑制剤の多剤併用療法を行っても予後不良であることが知られている．ミコフェノール酸モフェチル (mycophenolate mofetil : MMF) は活性型の T 細胞・B 細胞をともに抑制する薬剤であり，近年では膠原病合併間質性肺炎に対する有効性が多く報告されている．今回我々は，プレドニゾロン (prednisolone : PSL)，シクロスポリン A (cyclosporin A : CyA)，MMF を用いた 3 剤併用療法を行い，血中抗 CADM-140/MDA5 抗体価が治療効果に伴い低下し，良好な転帰を得た CADM-ILD の 1 例を経験したので報告する．

症 例

患者：29 歳，女性．

主訴：皮疹，関節痛．

既往歴：特記事項なし．

家族歴：特記事項なし．

生活歴：喫煙歴なし，粉塵吸入歴なし．

現病歴：20XX 年 5 月末より，両手指と前胸部に掻痒感を伴う皮疹が出現した．2 週間放置したが改善せず，近医皮膚科を受診した．急性湿疹を疑われ，抗アレルギー薬を処方されたが，皮疹の範囲は拡大傾向であった．8 月下旬ころより両側肩・肘・膝関節痛が出現した．9 月 7 日に A 総合病院皮膚科にて皮膚所見と関節症状から皮膚筋炎を疑われた．胸部 CT 検査で両側下葉に網状影を指摘され，間質性肺炎の合併が認められたため新潟大学医歯学総合病院を紹介され，精査加療目的で 9 月 8 日に入院した．

初診時現症：身長 163 cm，体重 49 kg，BMI 18.4 kg/m²，血圧 108/65 mmHg，脈拍 81/min・整，体温 35.5℃，SpO₂ 97% (大気下)．胸部聴診上，両背側下部に fine crackle を認めた．表在リンパ節は触知せず．腹部触診上は異常所見を認めず．前胸部に V 徴候あり．両手指 PIP 関節に Gottron 徴候あり．爪周囲毛細血管の血管炎症様変化あり (図 1A)．四肢伸側に紅斑あり．徒手筋力検査では，三角筋 5/5，上腕二頭筋 5/5，腸腰筋 5/5，大腿四頭筋 5/5．

連絡先：坂上 拓郎

〒951-8510 新潟県新潟市中央区旭町通 1 番町 757

^a新潟大学医歯学総合研究科内部環境医学講座呼吸器内科分科 (第二内科)

^b新潟大学医歯学総合病院魚沼地域医療教育センター (E-mail: stakuro@med.niigata-u.ac.jp)

(Received 11 Jul 2014/Accepted 8 Sep 2014)

表 1 入院時検査所見

WBC	3,070/ μ l	TP	6.5 g/dl	Arterial blood gas analysis (room air)	
Neu	81.8%	Alb	4 g/dl	pH	7.444
Lym	14.3%	AST	45 IU/L	PaCO ₂	33.2 Torr
Eos	1.0%	ALT	29 IU/L	PaO ₂	94.0 Torr
Bas	0.3%	LDH	499 IU/L	HCO ₃ ⁻	22.2 mmol/L
Mon	2.6%	ALP	222 IU/L	BE	-1.1 mmol/L
RBC	479 \times 10 ⁴ / μ l	γ GTP	19 IU/L	SP-D	19.8 ng/ml
Hb	13.4 g/dl	T.Bil	0.6 mg/dl	KL-6	465 U/ml
Ht	40.0%	CK	171 U/L	sIL-2R	1,599 U/ml
Plt	19.3 \times 10 ⁴ / μ l	BUN	9 mg/dl	β -D glucan	<5.0 pg/ml
		Cre	0.39 mg/dl	RF	<5.0 IU/ml
CRP	0.3 mg/dl	Na	139 mEq/L	ANA	11.5 index
ESR (1 h)	39 mm	K	3.6 mEq/L	Anti-dsDNA Ab.	1 IU/ml
IgG	986 mg/dl	Cl	107 mEq/L	Anti-Sm Ab.	<5.0 index
IgA	170 mg/dl	Ca	8.6 mg/dl	Anti-RNP Ab.	<5.0 index
IgM	202 mg/dl	iP	3.1 mg/dl	Anti-SS-A Ab.	<5.0 index
CH50	37 U/ml	APTT	30 s	Anti-SS-B Ab.	<5.0 index
C3	95.2 mg/dl	Fib	424 mg/dl	Anti-Scl-70 Ab.	<5.0 index
C4	25.5 mg/dl	FDP	8.3 μ g/ml	Anti-Jo-1 Ab.	<5.0 index
Ferritin	132 ng/ml	D-dimer	3.3 μ g/ml	MPO-ANCA	<10 EU
Aldolase	9.1 IU/L			PR3-ANCA	<3.5 index
Myoglobin	57 ng/ml			Anti-CADM-140 Ab.	91.1 unit

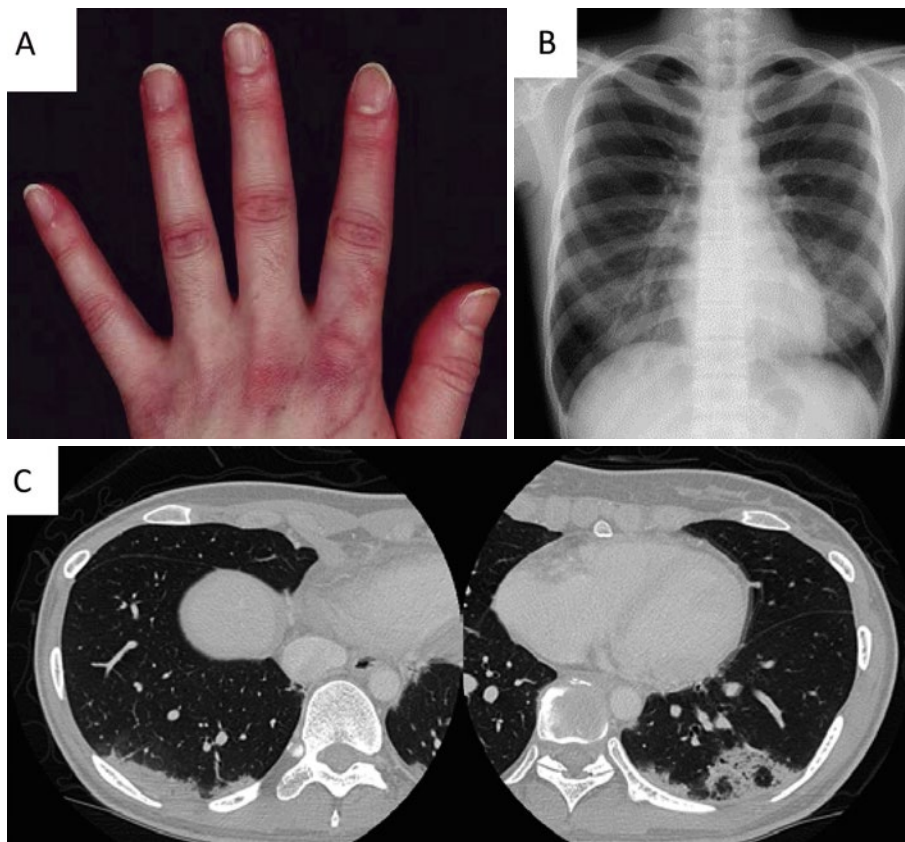


図 1 入院時画像所見。(A) 初診時手指所見。両手指 PIP 関節に Gottron 徴候、爪周囲毛細血管の血管炎症様変化を認めた。(B) 初診時胸部 X 線所見。正面像でははっきりした陰影を認めない。(C) 両側下肺背側に、周囲にすりガラス影を軽度伴う区域性のない浸潤影を認める。

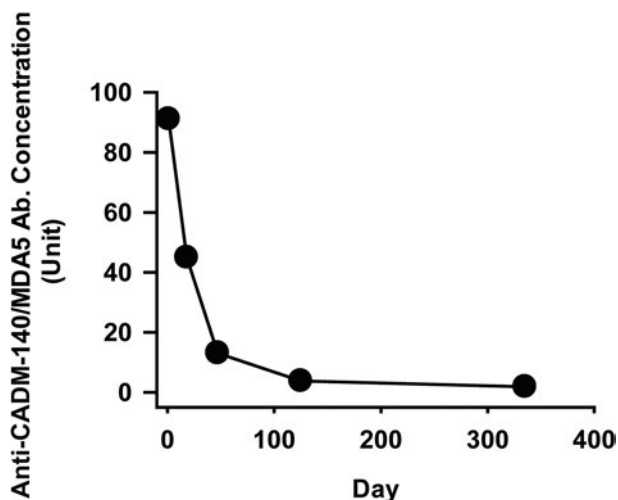


図2 抗CADM-140/MDA5抗体価の治療経過による変動。入院時高値であった抗体価は治療と病勢に伴い改善し、1年後には正常化した。

初診時検査所見（表1）：LDHの上昇，CK，アルドラーゼの軽度上昇を認めた。

胸部X線撮影：明らかな異常は指摘できず（図1B）。

胸部CT：両側下葉背側胸膜直下に，周囲に軽度のすりガラス影を伴う区域性のない浸潤影を認めた（図1C）。

経過：特徴的な皮疹，関節痛，赤沈亢進，軽度の筋原性酵素の上昇から，CADMおよびこれに伴う間質性肺疾患（CADM-ILD）と診断した。9月8日よりステロイドパルス療法を開始し漸減した。同時にCyAの内服も開始し，内服2時間後の目標血中濃度（ピーク値）を800 ng/ml以上として増減した。CADMにはRP-ILDの合併がしばしば認められ予後不良であることから，新潟大学医歯学総合病院倫理委員会の承認と本人の同意を得た後に，9月14日よりMMF 1,500 mg/dayの内服を開始した。特記すべき有害事象は認めず，治療開始3ヶ月後の胸部CTでは両肺野陰影は改善を認めた。その後，約1年半の経過でCyA，PSLを漸減，MMFを漸減中止したが再燃は認めていない。また入院時の血清抗CADM-140/MDA5抗体価は91.1 unitと上昇しており，治療経過に伴い減少し約1年で正常化した（図2）。

考 察

筋炎症状の軽微な，もしくは筋炎症状を認めない皮膚筋炎は，CADMとして定義される。CADM症例ではRP-ILDを合併する頻度が高く，現行のステロイド剤を中心とし免疫抑制剤を組み合わせた集学的治療を行っても予後不良であるとする報告が多い^{1)~5)}。実临床上では，一過性の改善が得られたのちに短期間に再増悪し，救命が困難となる症例も存在するために，有効な新規治療法の

検討が必要である。

本例に強固な3剤併用の免疫抑制療法が必要であったかに関しては，検討が必要な点と考えられる。CADM-ILDの予後予測因子に関しては複数の報告があるが，確立されたものは現時点ではない。TanizawaらはPM/DM-ILD症例に対してHRCT所見と予後との相関を検討し，下葉の浸潤影とすりガラス影の混在が90日以内の死亡率と関連することを報告している⁶⁾。この観点からは，本例では周囲に軽度のすりガラス影を伴う器質化様の浸潤影を下肺に呈していることから，予後不良の可能性も考えられる。しかし，器質化肺炎様の陰影は予後が悪くないとする報告もあり，断定はできない。また治療開始後に得られた抗CADM-140/MDA5抗体価からは予後は悪くない群に入る⁴⁾。しかし，CyAの無効例の多くは呼吸不全が進行した時点での使用であるとの報告や⁷⁾，ILDの診断からCyA導入までの期間と画像所見の改善が相関するとされる報告⁸⁾，さらに早期治療導入が予後規定因子の一つである可能性⁹⁾は従来いわれており，本症例では予後不良であることを前提に早期に3剤併用の治療導入を行った。

細胞内の核酸合成には，*de novo*（新生）経路とsalvage（再利用）経路の2つのプリン合成経路があることが知られている。その依存度は細胞により異なっており，リンパ球は*de novo*経路に，神経細胞などはsalvage経路に依存している。免疫抑制剤であるMMFはプロドラッグであり，体内で活性体であるミコフェノール酸に完全に変換された後に細胞内核酸合成の*de novo*経路における律速酵素であるinosine monophosphate dehydrogenaseを選択的，不競合的，可逆的に阻害することによってDNA合成を抑制し，*de novo*系への依存度が高いリンパ球選択的にその増殖を阻害する¹⁰⁾。臓器移植において他の免疫抑制薬との併用薬として広く臨床で使用されているが，近年では膠原病合併間質性肺炎においても治療効果を有する可能性が報告されている。Swigrisらは28例の膠原病合併ILD症例に対しMMFを使用したところ，肺活量と拡散能の改善を認めたと報告しており¹¹⁾，GerbinoらやKoutroumpasらは全身性硬化症合併ILDに対しMMFを使用したところ12ヶ月後の呼吸機能の改善を認めたと報告している¹²⁾¹³⁾。どちらの報告でも忍容性には大きな問題はなく，安全に使用可能な薬剤とされている。CADM-ILDに対しては我が国よりTsuchiyaらがMMFを併用し良好な経過が得られたことを報告している¹⁴⁾。従来用いられる多剤併用法では良好な治療成績とはいいがたく，代替の新規薬剤の一つとして重要な候補といえる。本症例は若年女性であり，不可逆的な妊孕性の障害を避けるために，従来報告されている多剤併用法の一薬剤であるシクロホスファミド（cyclophospha-

mide : CY) の併用を行わなかった。代替薬として MMF を選択した結果として有害事象を認めず良好な転帰を得ることができた。今後の症例の蓄積は必要であるが、CADM-ILD の効果的な治療薬としての可能性を示唆するものと考えた。

また 2005 年に Sato らは、CADM 症例の血清中に 140 kDa の蛋白を認識する特異的な自己抗体を発見し、抗 CADM-140/MDA5 抗体と命名した¹⁵⁾。その診断的意義はカットオフ値を 8.0 unit とした場合に、感度 69%、特異度 99.6% と報告されている¹⁶⁾。CADM-ILD 症例 10 例に PSL + CyA + CY 併用療法を行い、死亡群 6 例と生存群 4 例を比較したところ初期の抗 CADM-140/MDA5 抗体価は、死亡群 356.9 unit に対し生存群 110.3 unit と有意差を認め、その値は両群で治療により低下することも報告されている⁴⁾。本症例における初期の抗 CADM-140/MDA5 抗体価は 91.1 unit であり、その後の経過で低下が続き陰性化した。臨床状況も寛解が維持されたことから、抗 CADM-140/MDA5 抗体価は今までの報告のように治療効果判定や病勢のマーカーとして有用であることが示唆された。

謝辞：本症例に際し、抗 CADM-140/MDA5 抗体を測定していただきました東海大学医学部リウマチ内科学の佐藤慎二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) Kameda H, et al. Combination therapy with corticosteroids, cyclosporin A, and intravenous pulse cyclophosphamide for acute/subacute interstitial pneumonia in patients with dermatomyositis. *J Rheumatol* 2005; 32: 1719-26.
- 2) Gerami P, et al. A systematic review of adult-onset clinically amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis): a missing link within the spectrum of the idiopathic inflammatory myopathies. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 597-613.
- 3) 永田一真, 他. 抗 CADM-140 抗体が陽性であった amyopathic dermatomyositis に伴う間質性肺炎の 4 例. *日呼吸会誌* 2011; 49: 30-6.
- 4) Sato S, et al. Anti-CADM-140/MDA5 autoantibody titer correlates with disease activity and predicts disease outcome in patients with dermatomyositis and rapidly progressive interstitial lung disease. *Mod Rheumatol* 2013; 23: 496-502.
- 5) Sun Y, et al. Interstitial lung disease in clinically amyopathic dermatomyositis (CADM) patients: a retrospective study of 41 Chinese Han patients. *Rheumatol Int* 2013; 33: 1295-302.
- 6) Tanizawa K. The prognostic value of HRCT in myositis-associated interstitial lung disease. *Respir Med* 2013; 107: 745-52.
- 7) 小澤義則, 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.
- 8) Kotani T, et al. Early intervention with corticosteroids and cyclosporin A and 2-hour postdose blood concentration monitoring improves the prognosis of acute/subacute interstitial pneumonia in dermatomyositis. *J Rheumatol* 2008; 35: 254-9.
- 9) 宮坂信之. 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併した間質性肺炎に対するシクロスポリン療法に関する全国調査. 厚生省特定疾患自己免疫疾患調査研究班平成 11 年度研究業績報告書 2000: 88-97.
- 10) 高橋将文. MMF の新たな疾患への応用. *移植* 2003; 38: 379-85.
- 11) Swigris JJ, et al. Mycophenolate mofetil is safe, well tolerated, and preserves lung function in patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease. *Chest* 2006; 130: 30-6.
- 12) Gerbino AJ, et al. Effect of mycophenolate mofetil on pulmonary function in scleroderma-associated interstitial lung disease. *Chest* 2008; 133: 455-60.
- 13) Koutroumpas A, et al. Mycophenolate mofetil in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 1167-8.
- 14) Tsuchiya H, et al. Mycophenolate mofetil therapy for rapidly progressive interstitial lung disease in a patient with clinically amyopathic dermatomyositis. *Mod Rheumatol* 2014; 24: 694-6.
- 15) 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.
- 16) Sato S, et al. RNA helicase encoded by melanoma differentiation-associated gene 5 is a major autoantigen in patients with clinically amyopathic dermatomyositis: Association with rapidly progressive interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 2193-200.

Abstract**Successful treatment in a case of interstitial lung disease with clinically amyopathic dermatomyositis with positive anti-CADM-140/MDA5 antibodies by the administration of prednisolone, cyclosporin A, and mycophenolate mofetil**

Kenjiro Shima^a, Takuro Sakagami^a, Kosuke Ichikawa^a, Satoshi Hokari^a,
Katsuaki Asakawa^a, Toshiyuki Koya^a, Hiroshi Kagamu^a,
Toshinori Takada^b and Ichiei Narita^a

^aDivision of Respiratory Medicine, Department of Homeostatic Regulation and Development,
Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata University

^bUonuma Institute of Community Medicine, Niigata University Medical and Dental Hospital

A 29-year-old woman was admitted to Niigata University Medical and Dental Hospital. She was diagnosed as clinically amyopathic dermatomyositis (CADM), showing Gottron sign on fingers, telangiectasia around nails, less myogenic symptom, and positive anti-CADM-140/MDA5 antibodies. Also, a chest CT scan showed interstitial lung disease (ILD) as one of the comorbidities. She was treated with oral prednisolone, cyclosporin A, and mycophenolate mofetil (MMF). The treatment was well tolerated and induced improvement of the disease. A concentration of anti-CADM-140/MDA5 antibodies in serum was decreased. Although treatment for CADM-ILD has not been established, MMF might be one of the effective drugs for this disease.