

## ●症 例

## 治療抵抗性の嚥下障害・筋力低下を呈した抗MDA5抗体陽性皮膚筋炎の1例

田熊 翔 大山 吉幸 中村 匠吾  
森 利枝 池田 政輝 草ヶ谷英樹

要旨：症例は46歳男性。発熱，咳嗽，関節痛を主訴に受診した。典型的な皮疹や画像所見等より，皮膚筋炎関連間質性肺炎と診断した。抗MDA5抗体陽性であったが，間質性肺炎の急速な進行はみられず，ステロイド＋シクロスポリン（ciclosporin A：CsA）による治療を開始した。その後，嚥下障害・筋力低下が亜急性に進行したため，ステロイド増量，シクロホスファミド（cyclophosphamide），免疫グロブリン大量療法追加とともに，積極的なりハビリテーションを行い，改善した。治療抵抗性の筋炎症状を呈する抗MDA5抗体陽性例は稀であり，報告する。

キーワード：皮膚筋炎，抗MDA5抗体，筋力低下，嚥下障害，間質性肺炎

Dermatomyositis (DM), Anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody,  
Muscle weakness, Dysphagia, Interstitial pneumonia

## 緒 言

抗melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5)抗体は筋炎特異的自己抗体で，陽性例の多くは，典型的な皮疹を有する一方で筋炎症状に乏しいclinically amyopathic dermatomyositis (CADM)を呈し，高率に治療抵抗性の急速進行性間質性肺炎（rapidly progressive interstitial lung disease：RP-ILD）を併発し，致命的となることが多い<sup>1)</sup>。今回，抗MDA5抗体陽性で，RP-ILDを呈さず，嚥下障害をはじめとした重症筋炎症状が主体であった皮膚筋炎（dermatomyositis：DM）症例を経験したため報告する。

## 症 例

患者：46歳，男性。

主訴：発熱，咳嗽，関節痛。

既往歴：Helicobacter pylori除菌歴あり（40歳）。内服薬なし。

喫煙歴：Current smoker（0.5pack/day×25years）。

現病歴：20XX-1年12月より咳嗽症状がみられ，20XX年1月上旬より発熱，関節痛などの症状を伴うようになっ

た。近医を受診し，抗菌薬などの処方を受けたが改善せず，胸部異常陰影を認めたため2月1日に当科を紹介受診した。受診時にDMに特徴的な顔面や手背の皮疹，胸部CTで間質性陰影を認め，精査加療目的に入院となった。

現症：身長175cm，体重62kg，意識清明，体温38.3℃，血圧130/79 mmHg，脈拍70回/min・整，SpO<sub>2</sub>95%（室内気），呼吸数12回/min。表在リンパ節は触知せず。両側眼瞼にヘリオトロープ疹を認め，手背にGottron徴候，手指の浮腫性変化を認める（Fig. 1）。嚥下障害・嘔声なし。心音は整で雑音を聴取せず。呼吸音は両側背側でfine cracklesを聴取する。徒手筋力テストでは上肢近位筋/遠位筋4/5，下肢近位筋/遠位筋3～4/5程度の筋力低下を認め，おおむね左右差はみられなかった。

検査所見（Table 1）：CK 1,324 U/L，アルドラーゼ12.7 U/Lと筋原性酵素の上昇を認め，その他フェリチン，肝胆道系酵素，KL-6の上昇を認めた。自己抗体においては抗MDA5抗体が陽性（ELISA法，抗体価>150 index）であった。

画像所見：胸部単純X線写真では，両側下肺野の網状影，すりガラス陰影がみられ，胸部CTでは，両側下葉の気管支血管束周囲を主体に浸潤影，網状影がみられ，収縮性変化を伴っていた（Fig. 2A）。全身造影CT，上部・下部消化管内視鏡検査では悪性腫瘍を疑う所見はみられなかった。

臨床経過：典型的な皮疹に加え，皮膚生検で真皮上層に血管の増生とリンパ球浸潤を認め，また近位筋優位の筋力低下もあったことから，DMと診断した。肺病変に

連絡先：大山 吉幸

〒422-8527 静岡県静岡市駿河区小鹿1-1-1

静岡済生会総合病院呼吸器内科

(E-mail: y169871@siz.saiseikai.or.jp)

(Received 15 Apr 2020/Accepted 28 Aug 2020)

については、経気管支肺生検では特異的な所見は得られなかったものの、気管支肺胞洗浄液でリンパ球優位の細胞数増加を認め、DMに伴う間質性肺炎と考えた。プレドニゾロン (prednisolone) 45mg (0.75mg/kg)+シクロスポリン (cyclosporin A : CsA) 200mgによる治療を開始し、CsAはトラフ値100~150ng/mL, 2時間値1,000~1,500ng/mLを目標に、経過中に分2投与から分1投与に変更した。しかし、四肢の筋力低下の進行と、治療開始時にみられなかった嚥下障害が顕在化した。治療開始2

週間あまりで歩行困難、経口摂取困難となり、さらに発熱とCK, フェリチン上昇を認めた。全身状態の悪化に比して、胸部CT再検では間質性肺炎は大きな変化はなく、気道内の分泌物の増加や両側下葉背側に新規浸潤影が増強しており、嚥下困難や膿性痰の増加といった症状と併せて嚥下障害に伴う誤嚥性肺炎の合併と判断した (Fig. 2B)。DMの筋症状の悪化と判断し、上記治療に加えてステロイドパルス療法、間歇的シクロホスファミド静注療法 (intravenous cyclophosphamide : IVCY, 500mg/m<sup>2</sup>), 免疫グロブリン大量静注療法 (intravenous immunoglobulin : IVIG, 400mg/kg/day×5 days) を順次追加し、嚥下障害に対しては、食道入口部の通過障害改善を期待したバルーン拡張術や、リハビリテーションも積極的に施行した結果、全身状態は改善し、CK, フェリチンは正常化した。一時的に胃瘻を造設し、栄養状態の維持改善に努めつつ、治療を継続し第109病日に自宅退院となった (Fig. 2C, 3)。外来治療移行後には残存していた嚥下障害はさらに改善したため胃瘻孔は閉鎖した。抗MDA5抗体の抗体価は初診時~外来治療移行後も含め>150indexと高値のままで病勢とは一致しなかった。



Fig. 1 Heliotrope rash and Gottron's sign.

## 考 察

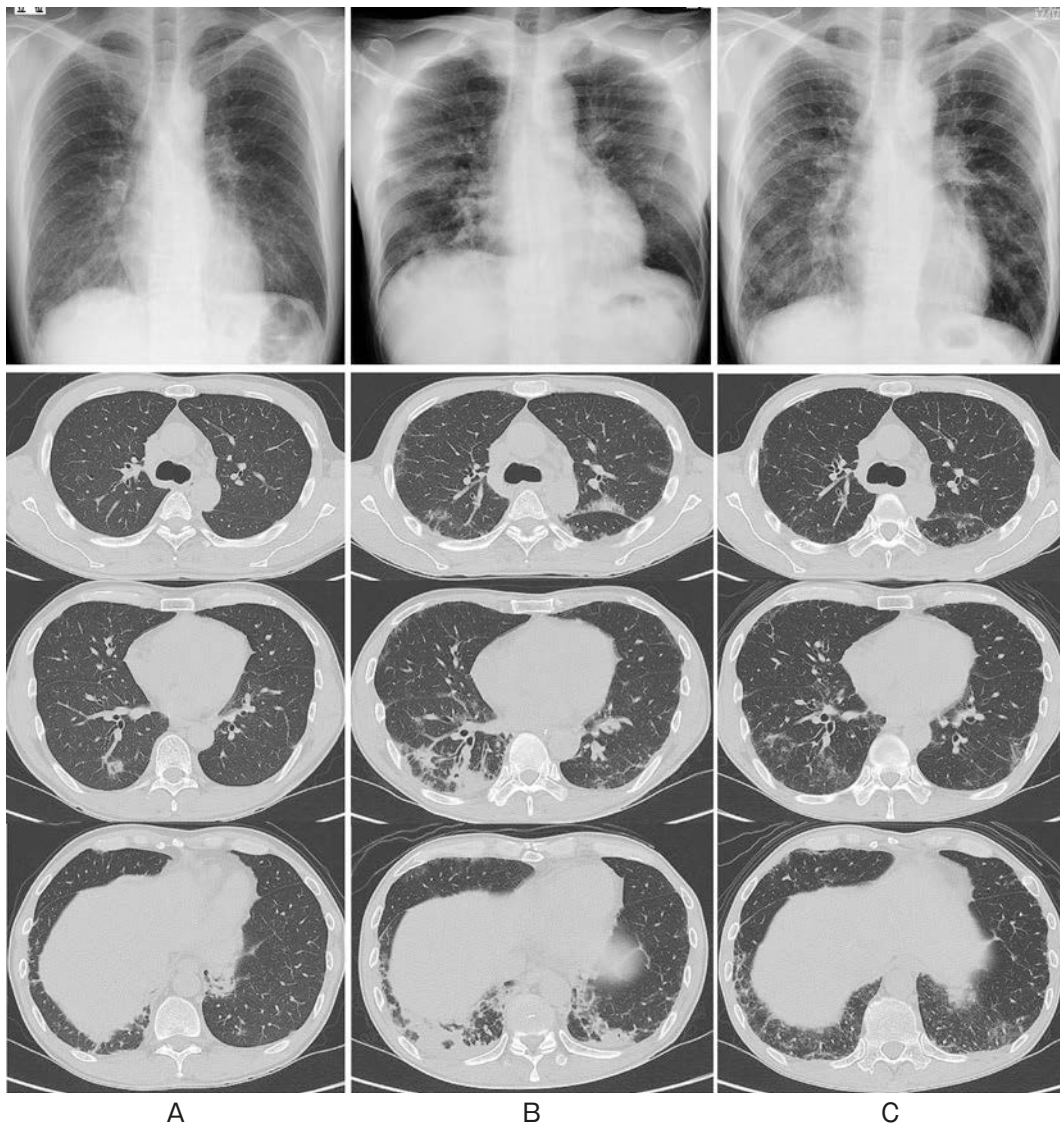
日本人のDM症例の抗MDA5抗体陽性率は10~22%であり、そのうちCADMの割合が77~88%と高い。CADMはほぼ全例間質性肺炎を合併し、その70~74%がRP-ILDで、治療抵抗性で致命的となることが多い<sup>2)~6)</sup>ため、短期的予後はRP-ILDに依存することが多い<sup>2)~6)</sup>。

また、多発性筋炎/皮膚筋炎 (polymyositis/dermato-

Table 1 Laboratory and BALF findings

Hematology		Biochemistry		Serology		BALF findings (right-sided B <sup>4</sup> )	
WBC	3,020/μL	TP	5.7 g/dL	CRP	1.1 mg/dL	Recovery	98/150mL
Neut	72.9 %	Alb	2.8 g/dL	RF	3.0IU/mL	Total cell count	1.1×10 <sup>5</sup> /mL
Lym	15.2 %	T-bil	1.11 mg/dL	MPO-ANCA	0.1 U/mL	Macrophages	74.7 %
Eos	1.0 %	AST	183 U/L	PR3-ANCA	0.1 U/mL	Lymphocytes	21.8 %
RBC	487×10 <sup>4</sup> /μL	ALT	90 U/L	Anti-nuclear antibody	<40 ×	Neutrophils	3.5 %
Hb	15.4 g/dL	LDH	476 U/L	Anti-CCP antibody	<0.6 U/mL	Eosinophils	0.0 %
Ht	44.8 %	ALP	262 U/L	Anti-SS-A/Ro antibody	<1.0 U/mL	CD4/CD8 ratio	1.77
Plt	12.7×10 <sup>4</sup> /μL	CK	1,324 U/L	Anti-SS-B/La antibody	<1.0 U/mL		
		BUN	14 mg/dL	Anti-RNP antibody	<2.0 U/mL		
		Cr	0.6 mg/dL	Anti-Scl-70 antibody	<1.0 U/mL		
		Na	138 mmol/L	Anti-ARS antibody	(-)		
		K	4.1 mmol/L	Anti-MDA5 antibody	>150 index		
		Cl	102 mmol/L	Anti-TIF1-γ antibody	(-)		
		KL-6	740 U/mL	Anti-Mi-2 antibody	(-)		
		SP-D	84.6 ng/mL				
		Ferritin	625 ng/mL				
		Aldolase	12.7 U/L				

BALF: bronchoalveolar lavage fluid.



**Fig. 2** Chest X-ray and chest computed tomography findings. (A) On the first visit. (B) Two weeks after the start of treatment. (C) Three point six months after the start of treatment.

myositis : PM/DM) を含む炎症性筋疾患で、嚥下障害を有する割合は10~73%と報告され、治療抵抗性の症例においては日常生活動作 (activities of daily living : ADL) の低下や誤嚥性肺炎をはじめとした感染症の併発などにより致命的となることがある<sup>7)</sup>。PM/DMにおける嚥下障害のリスク因子について、Mugiiら<sup>8)</sup>はDM症例92例を検討し、嚥下障害を有する13例中11例(85%)が抗transcriptional intermediary factor 1- $\gamma$  (TIF1- $\gamma$ )抗体陽性で、癌の合併、胸鎖乳突筋の重度筋力低下も独立した嚥下障害のリスク因子であると報告している。

DMの嚥下障害に対する治療のランダム化比較試験や比較対照試験はなく、治療法は確立していないが、ステロイド抵抗性の嚥下障害をきたしたPM/DMに対してIVIGの有効性が報告されている<sup>9)10)</sup>。薬物治療以外では

バルーン拡張法<sup>11)</sup>や、輪状咽頭筋切断術<sup>12)</sup>が有効であったという症例報告がある。バルーン拡張法は内視鏡的もしくはバルーンカテーテルを用いて線維化をきたした筋線維を機械的に広げて食道入口部の通過障害の改善を図る方法で、DM以外でも嚥下障害をきたす疾患で広く行われており、本症例でも実施した。

CsAはDMに対する保険適用はないものの、間質性肺炎合併DMにおいてステロイド併用下で間質性肺炎の予後を改善することが報告されている<sup>13)</sup>。わが国の「膠原病に伴う間質性肺疾患 診断・治療指針2020」<sup>14)</sup>にも有効性が記載されていることから、当院においては倫理委員会の承認を得て、タクロリムス (tacrolimus) と並んで間質性肺炎合併DMの治療薬として使用している (承認番号 : 28-2-2)。また同指針では急性/亜急性経過で進行

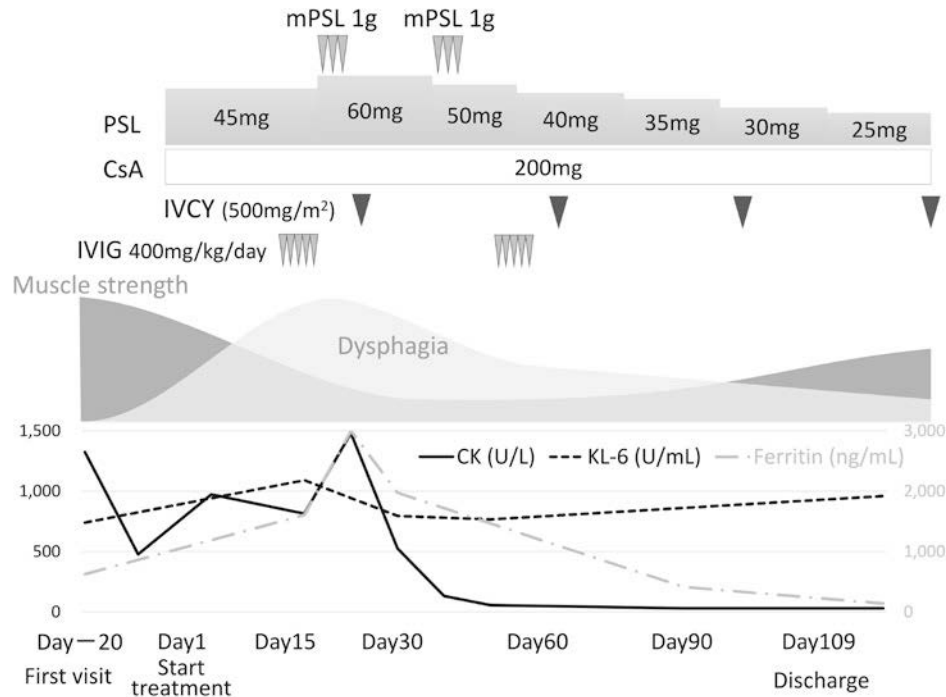


Fig. 3 Clinical course. mPSL: methylprednisolone, PSL: prednisolone, CsA: ciclosporin A, IVCY: intravenous cyclophosphamide, IVIG: intravenous immunoglobulin.

する症例については初期より3剤併用療法（高用量ステロイド+カルシニューリン阻害薬+IVCY）を考慮する一方で、慢性進行型においてはステロイド+免疫抑制剤による治療が提唱されている<sup>14)</sup>。本症例における間質性肺炎は症状出現から治療開始までの少なくとも2ヶ月以上進行がみられず、抗MDA5抗体陽性例ではあったものの慢性進行型と判断し、ステロイド+CsAによる治療を選択した。同治療開始後も、間質性肺炎の悪化はなかったが、治療抵抗性の筋力低下・嚥下障害は進行し、著明なADLの低下をきたしたため、増悪する筋症状に対してIVCYやIVIGの追加による薬物療法の強化、さらにはバルーン拡張法や積極的なリハビリテーションなど、集学的治療を実施した末に筋症状についてもコントロールすることができた。

検索し得る範囲内において、抗MDA5抗体陽性DMで本症例ほどの重度の筋力低下・嚥下障害を症状の主体とした報告例はない。近年PM/DMにおける抗体ごとの疾患の特性が明らかにされつつあり、抗MDA5抗体陽性DM内でもさらにphenotypeに分けられ、本症例のように致命的なRP-ILDは呈さず、皮膚症状や筋力低下が主体の患者群があるという報告もあり<sup>15)</sup>、臨床像を把握しつつ、治療方針を検討していく必要がある。本症例において、始めから3剤併用療法を行うことで筋炎の進行を防げた可能性は否定できないが、3剤併用療法がステロイド+CsAと比較し、DMの筋炎症状の進行抑制に有用

という報告はなく、今後症例の蓄積が望まれる。

本論文の要旨は、第114回日本呼吸器学会東海地方学会（2018年11月、静岡）で発表した。

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

## 引用文献

- 1) 中嶋 蘭, 他. 抗MDA5 (melanoma differentiation-associated gene 5) 抗体と皮膚筋炎・急速進行性間質性肺炎. 日臨免疫会誌 2013; 36: 71-6.
- 2) 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 (Oxford)* 2012; 51: 1563-70.
- 3) Hamaguchi Y, et al. Clinical correlations with dermatomyositis-specific autoantibodies in adult Japanese patients with dermatomyositis: a multicenter cross-sectional study. *Arch Dermatol* 2011; 147: 391-8.
- 4) Chen Z, et al. Distinct profiles of myositis-specific autoantibodies in Chinese and Japanese patients with polymyositis/dermatomyositis. *Clin Rheumatol* 2015; 34: 1627-31.
- 5) 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.
- 6) Koga T, et al. The diagnostic utility of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody testing for predicting the prognosis of Japanese patients with DM. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 1278-84.
  - 7) Oh TH, et al. Dysphagia in inflammatory myopathy: clinical characteristics, treatment strategies, and outcome in 62 patients. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 441-7.
  - 8) Mugii N, et al. Oropharyngeal dysphagia in dermatomyositis: associations with clinical and laboratory features including autoantibodies. *PLoS One* 2016; 11: e0154746.
  - 9) Marie I, et al. Polymyositis and dermatomyositis: short term and longterm outcome, and predictive factors of prognosis. *J Rheumatol* 2001; 28: 2230-7.
  - 10) Dalakas MC, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1993-2000.
  - 11) 三谷琴絵, 他. 難治性嚥下障害に対し, 免疫グロブリン大量静注療法とバルーン拡張法の組み合わせ治療が奏効した皮膚筋炎の1例. *神経治療* 2017; 34: 315-9.
  - 12) Vencovský J, et al. Acute cricopharyngeal obstruction in dermatomyositis. *J Rheumatol* 1988; 15: 1016-8.
  - 13) Kotani T, et al. Combination with corticosteroids and cyclosporin-A improves pulmonary function test results and chest HRCT findings in dermatomyositis patients with acute/subacute interstitial pneumonia. *Clin Rheumatol* 2011; 30: 1021-8.
  - 14) 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 2020作成委員会. 膠原病に伴う間質性肺疾患 診断・治療指針 2020. 2020; 71-81.
  - 15) Allenbach Y, et al. Different phenotypes in dermatomyositis associated with anti-MDA5 antibody: study of 121 cases. *Neurology* 2020; 95: e70-8.

### Abstract

#### A case of treatment-resistant dysphagia and muscle weakness in anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-positive dermatomyositis

Sho Takuma, Yoshiyuki Oyama, Shogo Nakamura,  
Rie Mori, Masaki Ikeda and Hideki Kusagaya

Department of Respiratory Medicine, Shizuoka Saiseikai General Hospital

A 46-year-old man complained of fever, cough and arthralgia. Based on a typical skin lesion and chest computed tomography (CT) findings, he was diagnosed with dermatomyositis complicated by interstitial pneumonia. Although he was positive for anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (anti-MDA5) antibody, the interstitial pneumonia did not progress rapidly, and we started treatment with corticosteroids and ciclosporin A. Dysphagia and muscle weakness, however, progressed during the subacute course. Subsequently, we controlled them by intensifying treatment with high-dose corticosteroids, intravenous cyclophosphamide, intravenous immunoglobulin, and aggressive rehabilitation. This is a very rare case of anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis with treatment-resistant myositis.