

症例報告 (推薦論文)

推薦者: 日本臨床免疫学会編集委員 藤本 学

急性間質性肺炎を合併した amyopathic dermatomyositis の一例

加治賢三^{*1}, 五十嵐敦之^{*1}, 濱口儒人^{*2}, 佐藤伸一^{*2}

A case of amyopathic dermatomyositis with acute interstitial pneumonia (DAD pattern)

Kenzo KAJI^{*1}, Atsuyuki IGARASHI^{*1}, Yasuhito HAMAGUCHI^{*2}, Shinichi SATO^{*2}

^{*1}Department of Dermatology, Kanto Medical Center NTT EC

^{*2}Department of Dermatology, Kanazawa University Graduate School of Medical Science

(Received March 22, 2004)

summary

A 61-year-old man was admitted to our hospital because of edematous erythema on his upper eyelids and dry cough. No subjective nor objective findings suggestive of skeletal muscle involvement, such as muscle weakness and elevated levels of aldolase and creatine phosphokinase were noted. Chest high-resolution computed tomography revealed a ground glass opacity and consolidation of his lower lung. Skin biopsy findings were compatible with dermatomyositis. Therefore, he was diagnosed as amyopathic dermatomyositis (ADM) with acute interstitial pneumonia and treatment with steroid pulse therapy was started. Since histological evaluation showed diffuse alveolar damage during the initial treatment, the treatment was changed into the combination therapy of prednisolone and cyclosporine. However, his acute interstitial pneumonia did not respond to this treatment and passed away by aggravation of a breathing state and concurrence of disseminated intravascular coagulation. Japanese patients with ADM have been shown to be more frequently associated with intractable acute interstitial pneumonia than Caucasian patients, suggesting that the racial difference influences the occurrence of acute interstitial pneumonia in ADM. Since autoantibodies specific for ADM have not been detected, we performed immunoprecipitation analysis using ³⁵S methionine-labeled K562 cells to identify them. His sera immunoprecipitated a polypeptide of 140 kDa. The 140 kDa polypeptide might be one of autoantibodies specific for ADM with acute interstitial pneumonia, although future analysis using a larger number of patients with ADM will be required to confirm this result.

Key words—amyopathic dermatomyositis; interstitial pneumonia; 140 kDa polypeptide; immunoprecipitation

抄 録

症例は 61 歳男性。主訴は上眼瞼部の浮腫性紅斑。2002 年 11 月初旬より両上眼瞼部に浮腫性紅斑出現。その後乾性咳嗽も出現したため受診。筋力低下なし。ヘリオトロープ皮疹、両肘頭部に角化性紅斑局面があり、血液検査では CPK, ALD は正常、免疫沈降法上、抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体を含めすべて陰性で、未知の 140 kDa に対する自己抗体が陽性。PO₂ は 69.5 mmHg と低下し、胸部 CT で間質性肺炎を認め、経気管支鏡的肺生検 (TBLB) 上 diffuse alveolar damage pattern であった。皮膚筋炎に特徴的な皮疹を有するが筋炎症状なく、間質性肺炎を合併した amyopathic dermatomyositis (ADM) と診断。メチルプレドニゾロン 1500 mg パルス 2 クール、プレドニン、シクロスポリン併用内服したが、呼吸状態が悪化し、DIC を併発し永眠。本邦における ADM は欧米と比べ治療抵抗性の急性間質性肺炎を合併する率が高い。ADM に特異的な自己抗体はいまだに見つかっていないが、本症例は 140 kDa の未知の蛋白に対する自己抗体が陽性であり、ADM に特異的な自己抗体である可能性が示唆された。

I. はじめに

1979 年、Pearson ら¹⁾が皮膚筋炎に特徴的な皮疹を有するが、筋炎症状に乏しい症例を amyopathic

dermatomyositis (ADM) と名付けて以来、本邦でも多数報告されている。本邦における ADM は欧米と異なり治療抵抗性で予後不良な急性間質性肺炎の合併が多く注意を要するとされている。

皮膚筋炎/多発性筋炎における自己抗体は抗アミノアシル tRNA 合成酵素 (aminoacyl tRNA syn-

^{*1}NTT 東日本関東病院, ^{*2}金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学

thetase; ARS) 抗体など多数見つかったが, ADM に特異的な自己抗体はいまだ検出されていない. 今回, 免疫沈降法で 140 kDa の蛋白を沈降し, 急性間質性肺炎の合併により死の転帰をたどった症例を経験したため報告する.

I. 症 例

患者: 61 歳, 男性.

主 訴: 上眼瞼部の浮腫性紅斑.

家族歴: 特記すべきことなし.

既往歴: 40 歳代より高血圧.

現病歴: 2002 年 11 月初旬より両上眼瞼部に浮腫性紅斑出現. 当院眼科にて治療するも増悪. 2 週間前より乾性咳嗽が出現し, 徐々に増悪するため皮膚筋炎の疑いで 2002 年 11 月 20 日当科受診.

初診時現症: 身長 157.3 cm, 体重 58.2 kg, 体温 37.6°C, 血圧 142/73 mmHg, 脈拍 84/分 (整), 貧血 (-), 黄疸 (-), リンパ節腫脹 (-). 両上眼瞼は暗紫紅色浮腫状で鱗屑を軽度付着 (図 1). 肘頭部には角化性紅斑局面あり (図 2). Gottron 徴候は認めなかった. 両側下肺野に fine crackles を聴



図 1 上眼瞼部のヘリオトロープ疹



図 2 両肘頭部の角化性紅斑局面

取. 腹部に異常所見なし. 関節異常なし.

初診時検査所見 (表 1): Hb が 13.0 g/dl と軽度の低下, CRP は 4.1 mg/dl, 血沈 85 mm/hr であった. 血液生化学検査では CPK, ALD は正常であった. 血液ガス分析では PO₂ が 69.5 mmHg と低下していた. 検尿では尿蛋白, 潜血がみられた. 免疫学的検査において, 抗核抗体は 80 倍, 抗 Jo-1 抗体は陰性であった. 間質性肺炎の血清学的マーカーである KL-6 が 978 U/ml と上昇していたが, SP-D は正常範囲であった.

免疫沈降法 (図 3): non-radiolabeled K562 細胞を抗原として用いた RNA に対する免疫沈降法では, tRNA に対する抗体は検出されなかったが, ³⁵S-methionine 標識 K562 細胞を抗原として用いた蛋白に対する免疫沈降法では 140 kDa 蛋白を沈降した.

胸部 X 線写真 (図 4) では両側下葉を中心に線状網状影があり, 左下肺野にはスリガラス陰影も認

表 1 入院時検査所見

〈血 算〉		〈血液ガス分析 (room air)〉	
WBC	6300/ul	PO ₂	69.5 mmHg
RBC	439 万/ul	PCO ₂	40.3 mmHg
Hb	13.0 g/dl	HCO ₃	25.1 mmol/l
Hct	39.8%	PH	7.412
Plts	31.1 万/ul	Base Excess	0.5 mmol/l
〈生 化〉		〈検 尿〉	
TP	7.6 g/dl	PH	6.5
Alb	3.9 g/dl	比重	1.013
ZTT	4.7 U	糖	(-)
TTT	1.3 U	蛋白	(2+)
GOT	22 IU/l	潜血	(+)
GPT	16 IU/l	尿クレアチン係数	2.1%
LDH	387 IU/l	〈免疫学的検査〉	
γ-GTP	31 IU/l	抗核抗体	80 倍
ChE	207 IU/l	(Homogeneous)	
CPK	96 IU/l	抗 Jo-1 抗体	陰性
ALD	2.8 U/l	抗 DNA 抗体	4.7 IU/ml (6.0 以下)
BUN	18 mg/dl	抗 Sm 抗体	≤5 (15.0 以下)
Cre	1.1 mg/dl	抗 RNP 抗体	5.2 (15.0 以下)
Na	4.4 mmol/l	RF	4 (24 未満)
K	4.4 mmol/l	BFP	(-)
Cl	99 mmol/l	IgG	1599 mg/dl
T-Cho	153 mg/dl	IgA	564 mg/dl
KL-6	978 U/ml	IgM	89 mg/dl
SP-D	17.3 ng/ml	C3	120 mg/dl
		C4	35.9 mg/dl
		CH50	56 U/ml
		血沈	85 mm/hr
		CRP	4.1 mg/dl

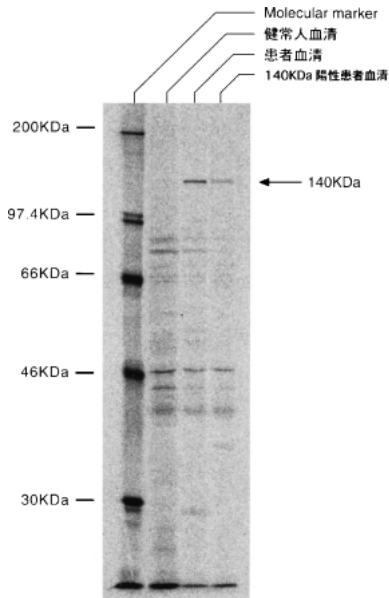


図3 免疫沈降法：³⁵S-methionine 標識 K562 細胞を抗原として用いた。自験例では蛋白免疫沈降法で 140 kDa の蛋白を沈降した（患者血清）。陽性コントロールとして用いた 140 kDa 陽性患者血清は筋炎症状が強く認められた皮膚筋炎で間質性肺炎の合併はなかった。



図4 胸部 X 線写真：両側下肺野に線状網状影があり。

め、左心左縁は境界が不明瞭であった。胸部 CT（図 5）では両側下葉にスリガラス陰影、硬化像がみられ、nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) と考えた。腹部 CT（図 6）では左腎臓下極部に径 29 mm 大の充実性腫瘍があり、尿細胞診は陰性であったが、腎細胞癌と考えた。

病理組織学的所見（図 7）：左肘頭部の角化性紅斑局面より生検した。表皮はやや肥厚し、過角化を呈する。真皮乳頭層には強い浮腫があり、主に血管周囲性の細胞浸潤をみる。蛍光抗体直接法ではフィブリノーゲンが真皮の一部のみに陽性で、IgG, IgA, IgM, C3 は陰性であった。

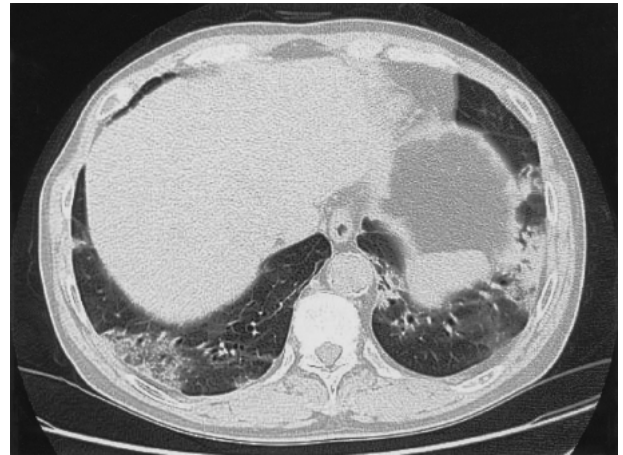


図5 胸部 CT：両側下肺野にスリガラス陰影、硬化像が認められた。

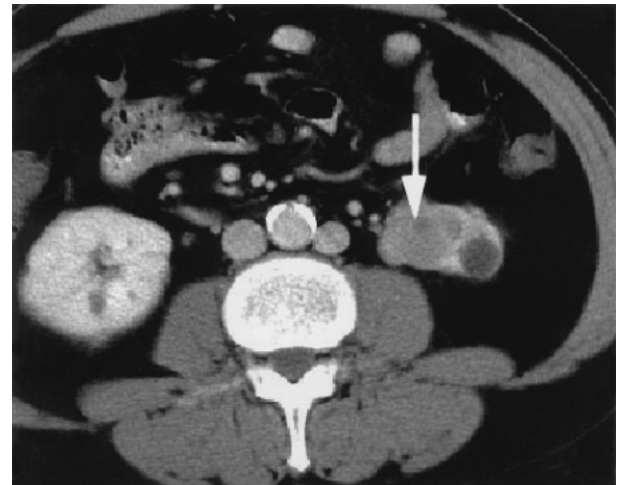


図6 腹部 CT：左腎下極部に径 29 mm 大の充実性腫瘍あり。

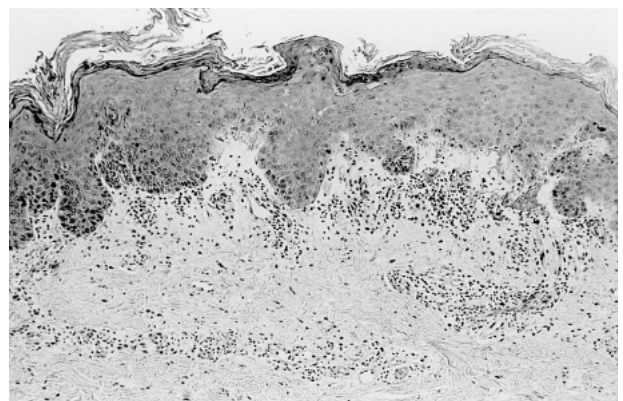


図7 皮膚生検組織像（左肘頭部角化性紅斑局面）：真皮乳頭層には強い浮腫があり、真皮血管周囲性に細胞浸潤を認めた（HE 染色）。

経気管支鏡的肺生検（TBLB）：左肺下葉より生検した。末梢肺組織では、びまん性に胞隔の炎症、障害を認め、小血管周囲を中心とした胞隔は浮腫、myxoid change、軽度のリンパ球浸潤があり、II 型

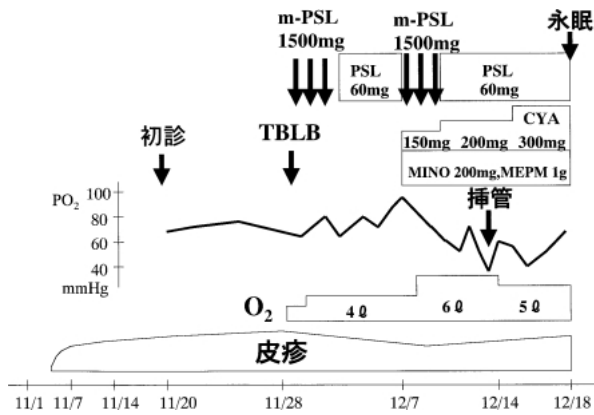


図8 経過図

細胞は泡沫状に腫大，剥離していた。硝子膜形成はなかった。

診断：両上眼瞼部の浮腫性紅斑，肘頭部の角化性紅斑局面など皮膚筋炎に特徴的な皮疹を認め，また間質性肺炎があり，筋電図，筋生検において筋炎症状がないことから本症例を ADM と診断し，間質性肺炎の治療が優先と考え，2002年11月26日に呼吸器科に転科治療となった。

経過（図8）：左腎腫瘍は間質性肺炎が安定した後には摘出する予定であった。間質性肺炎に関しては，11月28日に TBLB を施行するも結果が不明であったため，胸部 CT 所見より NSIP と考え，メチルプレドニゾロン 1500 mg パルス療法を3日間施行。その後プレドニン 60 mg 内服を行ない低酸素血症は改善してきた。

しかしながら，初診時は下葉にとどまっていた間質影，硬化像は中葉にまで拡大し，二次性に気管支拡張をきたし，急性間質性肺炎と診断。同時期に TBLB の結果が判明し，diffuse alveolar damage (DAD) pattern と診断した。

低酸素血症は改善されていたが，組織学的，画像学的に DAD pattern であったため，再度メチルプレドニゾロン 1500 mg パルスを3日間施行し，シクロスポリンの内服も追加したが，呼吸状態は悪化し，2002年12月13日に PO₂ が 40 mmHg 台と低下したため挿管。その後低酸素血症は改善傾向にあったが，DIC を併発し，DIC に伴う急性腎不全，呼吸不全で 2002年12月18日に永眠された。

III. 考 案

膠原病に伴う間質性肺炎の疾患概念や病型分類はいまだに意見の一致がみられていないが，組織学的所見によりステロイドの反応性や予後が異なること

から，膠原病全般において特発性間質性肺炎に使われている組織学的分類がなされている（表2）²⁾。なかでも急性間質性肺炎は組織学的に DAD をとることが多く，ステロイドに反応しない予後不良のタイプであり，本邦では ADM に伴う症例が相次いで報告されている^{3~5)}。

他方欧米においては Rokea ら⁶⁾の報告によると ADM 患者 37 人中，急性間質性肺炎の合併例がなく，また間質性肺炎の合併自体まれのようなのである。このように本邦における ADM と欧米のそれとは間質性肺炎の合併という観点から考えると異なる性質を有するものである可能性がある。急性間質性肺炎の発症機序における人種差の存在は，その発症機序を考える上で興味深いものと思われる。

皮膚筋炎/多発性筋炎には様々な自己抗体が見いだされている⁷⁾。これらの自己抗体は疾患特異性抗体であり，抗体の種類により症状や予後が異なり，予後を推定したり治療法を選択したりする上で必要不可欠な検査である。ただし現在のところ通常検査できる抗体は抗 Jo-1 抗体と抗 U1RNP 抗体のみで，その他の自己抗体については免疫沈降法を始めとする特殊な検査法が必要となる。

ADM 関連の抗体については現在のところ見つからない。今回免疫沈降法を施行し，抗 ARS 抗体を含めた既知の抗体は陰性であったが，未知の 140 kDa 蛋白に対する抗体が陽性であった。Sato ら⁸⁾によると，ADM 患者 14 人において 140 kDa 蛋白に対する抗体の検索がされており，14 人中 7 人が陽性所見を示し，陽性患者 7 人中 6 人に間質性肺炎を伴い，内 3 人は急性間質性肺炎を合併していた。自験例と佐藤らの自己抗体が同一であるかは不明であるが，140 kDa 蛋白に対する自己抗体が ADM，特に急性間質性肺炎を合併する ADM に対する特異的自己抗体である可能性も考えられるため，今回報告した。

文 献

- 1) Pearson CM: Polymyositis and dermatomyositis, In McCarty DJ (ed). Arthritis, 9th ed. Lea and Febiger, 1979.
- 2) 竹原和彦, 桑名正隆, 宮地良樹, ほか: カラーでみる新・膠原病, 診断と治療の最新ポイント. 診断と治療社, pp194-201, 2002.
- 3) 上平晶一ほか: 抜歯にて顕著化し発症後 1 ヶ月で脂肪した急性間質性肺炎合併の amyopathic dermatomyositis の一例. 内科専門医会誌 24

表2 膠原病に伴う間質性肺炎の病理組織分類と臨床像・自己抗体

	UIP	BOOP	DAD	LIP	NSIP
病理所見	肺胞壁の細胞浸潤, 線維性肥厚, 蜂窩肺	終末細気管支-肺胞内, 肉芽形成と肺胞壁細胞浸潤, 器質化滲出物	肺胞壁の著明浮腫 肺胞内硝子膜形成	肺胞壁間質-細気管支へのリンパ球を主体とした浸潤	UIP, BOOP, DADのいずれにも分類されない 病期がほぼ均一
膠原病	DM/PM, SSc, RA, SLE, MCTD	DM/PM, RA, SLE, SjS	DM, RA, SLE	SjS	DM/PM, RA, MCTD
臨床経過	慢性	亜急性	急性～亜急性, 慢性型の急性増悪	慢性	亜急性～慢性
画像所見 (胸部X線, CT所見)	下肺野, 胸膜直下優位の輪状・網状陰影, 蜂窩肺 (UIP 像)	多形性斑状陰影, 時に移動性, 蜂窩肺はまれ (non-UIP 像)	スリガラス状・小粒状陰影	粒状網状陰影	(non-UIP 像)
気管支肺胞洗浄液 (BALF)	総細胞数↑ リンパ球%→ 好中球%→～↑ CD4/CD8 不定 (UIP-pattern)	総細胞数↑ リンパ球%↑↑ 好中球%→～↑ CD4/CD8 (<1.0) (BOOP-pattern)			総細胞数↑ リンパ球%↑↑ 好中球%→～↑ CD4/CD8 (<1.0) (BOOP-pattern)
関連する自己抗体	抗ARS抗体, 抗トポイソメラーゼI抗体 抗U1-RNP抗体	抗ARS抗体, 抗U1-RNP抗体	自己抗体陰性		抗ARS抗体, 抗U1-RNP抗体
ステロイドへの反応性	一般的に適応なし 使用しても反応性不良	良好, 時にパルス療法・免疫抑制薬を要する	不良, パルス療法無効例が多い	比較的良好	良好
予後	慢性進行型, まれにDADへの移行あり	良好	不良, 時に生存あり	比較的良好, まれに悪性リンパ腫への移行	良好, まれに不良

UIP: usual interstitial pneumonia, BOOP: bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, DAD: diffuse alveolar damage, LIP: lymphoid interstitial pneumonia, NSIP: nonspecific interstitial pneumonia, ARS: aminoacyl tRNA synthetase

- (1): 35-38, 2002.
- 4) 神野義之ほか: 急速進行性の間質性肺炎を合併し死亡した Amyopathic dermatomyositis の1例. 皮膚臨床, **38**: 2019-2022, 1996.
 - 5) 藤田弘ほか: 致死的な間質性肺炎を合併した Amyopathic dermatomyositis の1例. 皮膚臨床, **37**: 463-466, 1995.
 - 6) Rokea A. el-Azhary and Soheil Y. Pakzad: Amyopathic dermatomyositis: Retrospective review of 37 cases. J AM ACAD DERMATOL, **46**(4): 560-565, 2002.
 - 7) 三森経世: 膠原病における自己抗体研究の進歩. 日本臨床免疫学会会誌, **25**(1): 23-27, 2002.
 - 8) Shinji Sato: clinical and Immunological Features of Autoantibodies to 140 kDa polypeptide in Patients with Amyopathic dermatomyositis, *Arthritis & Rheumatism* **46**(9), S398, 2002.