

【CPC】

難治性気胸を合併した皮膚筋炎の1例

(第694回CPC症例)

高橋英吾 ¹	権田浩也 ¹	西條広起 ¹
島田淳一 ¹	藤原佑樹 ¹	高橋一彰 ¹
田村久美 ¹	平井健一郎 ¹	浮地太郎 ¹
野田健太郎 ¹	古谷和裕 ¹	柳町麻衣美 ¹
吉田健 ¹	金月勇 ¹	黒坂大太郎 ¹
山田昭夫 ¹	羽野寛 ²	中山順今 ²

¹東京慈恵会医科大学内科学講座リウマチ・膠原病内科

²東京慈恵会医科大学病理学講座

A CASE OF DERMATOMYOSITIS WITH REFRACTORY PNEUMOTHORAX

(Case No. 694 of CPC)

Eigo TAKAHASHI¹, Hiroya GONDA¹, Hiroki SAIJO¹,
Junichi SHIMADA¹, Yuki FUJIWARA¹, Kazuaki TAKAHASHI¹,
Kumi TAMURA¹, Kenichiro HIRAI¹, Taro UKICHI¹,
Kentarō NODA¹, Kazuhiro FURUYA¹, Maimi YANAGIMACHI¹,
Ken YOSHIDA¹, Isamu KINGETSU¹, Daitaro KUROSAKA¹,
Akio YAMADA¹, Hiroshi HANO², and Junkon NAKAYAMA²

¹*Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine*

²*Department of Pathology, The Jikei University School of Medicine*

A 40-year-old man complained of cough and myalgia of the extremities. Dermatomyositis and interstitial pneumonia were diagnosed. Systemic steroid therapy was not effective. Pneumothorax then developed, and dyspnea worsened. Despite combination therapy with immunosuppressant therapy, interstitial pneumonia worsened, and the pneumothorax was not resolved. The patient died of rapidly progress intersitital pneumonia.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2009; 124: 159-67)

Key words: dermatomyositis, interstitial pneumonia, refractory pneumothorax

I. 症 例

症例：40歳 男性

主訴：上下肢筋痛

既往歴：39歳 蕁麻疹

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：40歳の冬に扁桃腺炎後に主訴が出現。その1ヵ月後より乾性咳嗽，筋痛の増悪を認めた。東京慈恵会医科大学附属柏病院皮膚科を受診し，皮膚筋炎（dermatomyositis：以下DM）と診断さ

れ、同病院リウマチ・膠原病内科を紹介受診した。クレアチンキナーゼ (以下CK) 200 IU/l から 800 IU/l と上昇傾向認めためたために、精査加療目的で入院となった。

入院時身体所見：身長 179 cm, 体重 63 kg, 体温 37.6°C, 血圧 130/90 mmHg, 脈拍 80 回/分・整, 右下肺野に乾性ラ音を聴取した。頸部・腹部に異常所見を認めず。徒手筋力試験(右, 左)：上腕二頭筋 (4/5, 4/5), 上腕三頭筋 (4/5, 4/5), 大腿四頭筋 (4/5, 4/5), 腓腹筋 (4/5, 4/5) で, その他神経学的所見に異常はなかった。上記筋において筋の運動時痛および把握痛を認めた。両上眼瞼に暗紅色の紅斑, 両近位指節間関節・中手指関節伸側に落屑を伴う紅斑を認めた。肘関節伸側部に落屑を伴う紅斑, 爪周囲出血斑, 殿部に皮膚潰瘍を認めた。

入院時検査所見：

WBC 5,300/ μ l, RBC 4.86×10^4 / μ l, Hb 13.8 g/dl, Ht 42.3%, Plt 20.4×10^4 / μ l, AST 205 IU/l, ALT 211 IU/l, LDH 476 IU/l, CHE 5,013 IU/l, ALP 289 IU/l, γ -GTP 71 IU/l, CK 261 IU/l, T-Bil 0.5 mg/dl, TP 6.7 g/dl, Alb 3.2 g/dl,

UN 11 mg/dl, Cr 0.5 mg/dl, Na 133 mEq/l, K 4.5 mEq/l, Cl 97 mEq/l, PT 100%, APTT 34.9 sec, Fbg 424 mg/dl, CRP 0.14 mg/dl, IgG 1,707 mg/dl, IgA 515 mg/dl, IgM 99 mg/dl, CH50 62.5 U/ml, C3 105 mg/dl, C4 30 mg/dl, 抗 Jo-1 抗体 7.0 U/ml 未満, 抗 SS-A 抗体 7.0 U/ml 未満, 抗 SS-B 抗体 7.0 U/ml 未満, MPO-ANCA 10 未満 E-U, KL-6 594 U/ml, CEA 4.5 ng/ml, CA19-9 9 U/ml

動脈血液ガス分析 (大気下)

PH 7.431, pCO₂ 37.0Torr, pO₂ 93.3Torr, HCO₃ 24.2 mEq/l, BE 0.6 mEq/l, 血中酸素飽和度 (以下 SpO₂) 97%

胸部単純 X 線写真および胸部コンピュータ断層撮影 (Computed Tomography: 以下 CT) 検査 (Fig. 1)：肺野において両側下葉の浸潤影, すりガラス様陰影を認め, 右下葉では胸膜直下の浸潤影, 左下葉では肺区域の気管支周囲に強い浸潤影を認めた。

両側大腿核磁気共鳴画像法 (magnetic resonance imaging: MRI) 検査：両側大腿部は広範囲に拡散強調画像で高信号を示し, やや左側に優

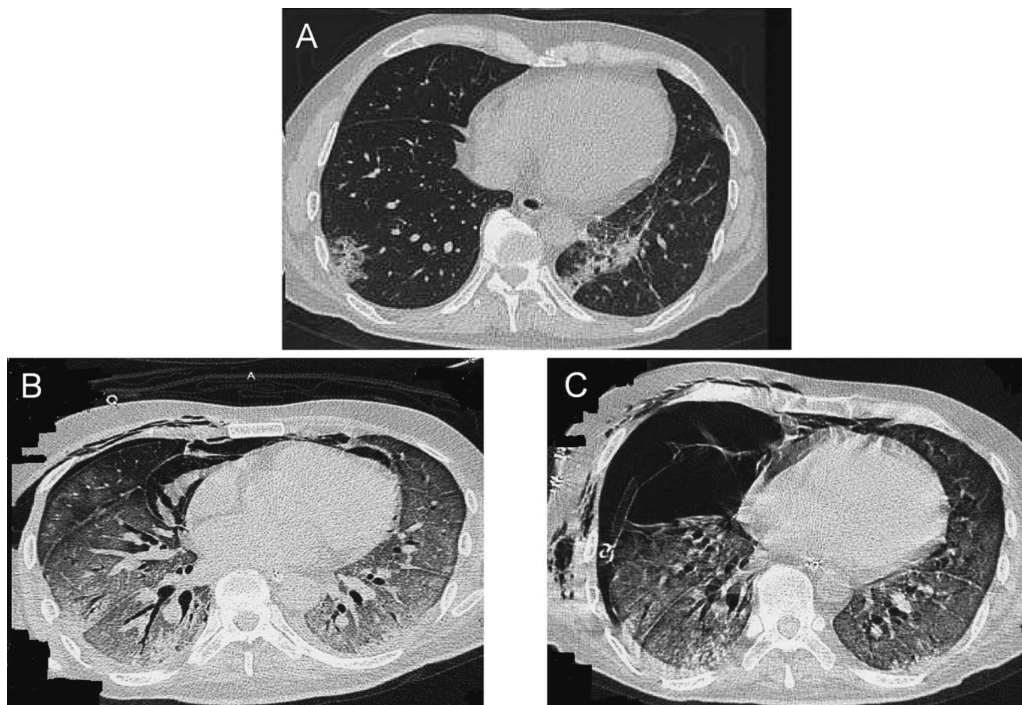


Fig. 1. Images of chest on computed tomography scan A: day 1. B: day 49. C: day 58.

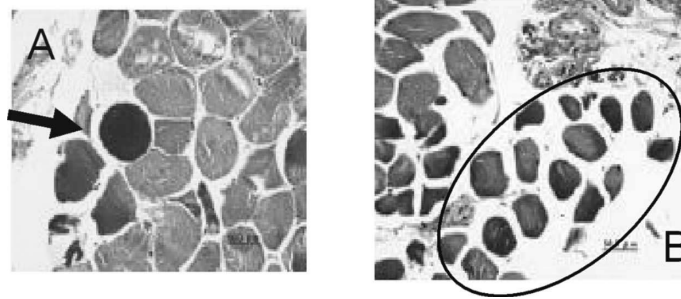


Fig. 2. Muscle biopsy findings (Masson's trichrome stain)
Muscle fibers show necrosis (A) and atrophy (B).

位であった。

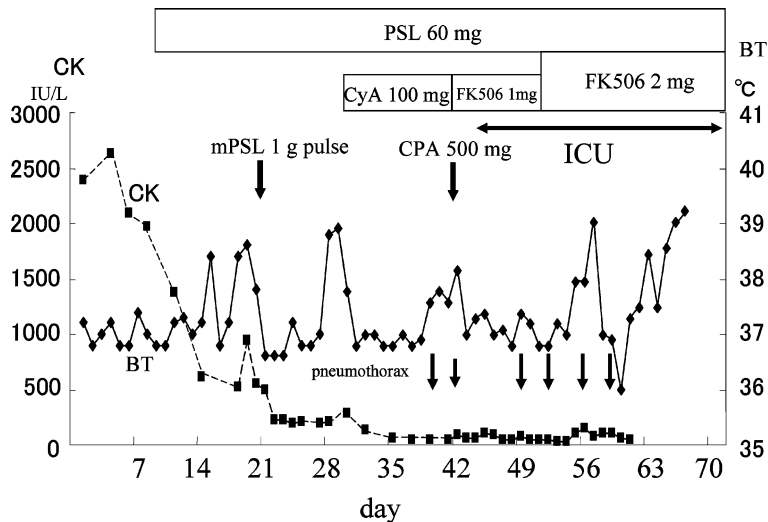
筋生検病理組織像(左大腿四頭筋)(Fig. 2): 筋組織に若干の壊死筋線維と筋束辺縁の筋線維の萎縮を認めたが、炎症細胞浸潤をほとんど認めず、確定診断は難しかった。

心電図: 心拍数 85 回/分, 洞調律で整, 正常範囲内

上部内視鏡検査: 明らかな異常所見はなかった。

入院後経過: (Fig. 3) 筋生検病理組織像では DM に典型的な筋炎の所見は得られなかったが、入院時, DM に特徴的な皮膚症状, 上下肢筋痛, CK 高値, 関節痛, 炎症所見を認め, 厚生省自己免疫疾患調査研究班による診断基準の 9 項目中 5 項目

を満たしたことから DM と診断した。また, 胸部 CT 検査にて間質性肺炎 (Interstitial pneumonia: 以下 IP) を認めた。第 11 病日よりプレドニゾロン 60 mg の投与を開始した。治療後 CK は 515 IU/l まで低下したものの, それ以後改善を認めず, 筋痛や筋力低下は増悪した。第 13 病日より 3 日間ステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン 1 g) を施行した。しかしパルス後も筋痛および筋力低下の増悪を認め, 38°C 台の発熱, 呼吸困難を認めた。第 28 病日の胸部 CT では間質陰影が拡大していた。また, 喀痰中のニューモシスチス・イロベシーのポリメラーゼ連鎖反応 (Polymerase chain reaction: 以下 PCR) が陽性であったため, IP の増悪, ニューモシスチス肺炎 (Pneumocystis



PSL: prednisolone; mPSL: methylprednisolone; CyA: cyclosporin; FK506: tacrolimus; CPA: cyclophosphamide
ICU: intensive care unit; CK: creatine kinase; BT: body temperature

Fig. 3. Clinical course

pneumonia: 以下 PCP) の鑑別は困難であった。そのため IP の増悪に対して第 29 病日よりシクロスポリン 100 mg/日の内服を開始した。また、PCP の合併に対して第 31 病日よりスルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤 (以下 ST 合剤) の点滴投与を開始した。第 39 病日に突然の呼吸苦を訴えたため、胸部単純 X 線写真検査を施行した。右肺気胸を認めたためトロッカーを挿入した。その後一旦は軽快するも、第 42 病日突然呼吸苦を訴え、15 l/分の酸素投与を行うも SpO₂ が 70% を保てず、気管内挿管を施行し、ICU 管理となった。胸部 CT 上、間質陰影の拡大を認め IP の急性増悪と考えられた。そのため同日より免疫抑制剤をシクロスポリンからタクロリムス 1 mg/日へ変更、およびシクロホスファミドパルス療法を施行した。しかしながら、第 49 病日の胸部 CT では全肺野の網状線状影の増悪を認めた (Fig. 1)。人工呼吸器管理中、気胸を合併した。そのため胸腔鏡下肺漏修復術を 2 回 (第 55, 58 病日) 施行したが再発を繰り返した。第 69 病日呼吸不全のため永眠となった。

病理解剖所見: 死後 11 時間 30 分で解剖が開始された。身長 184 cm, 体重 53 kg。外表所見では気管切開術創、右側胸部トロッカー挿入術創、胸

腔鏡下肺切除術 (video assisted thoracoscopic surgery: 以下 VATS) 術創 (8 個)、仙骨部褥創が認められた。左胸水 180 ml, 右胸水 80 ml, 腹水 0 ml であった。剖検診断 (抄) を示す。ここでは筋病変、本症例の死因と考えられた呼吸不全を引き起こした肺病変など 2, 3 の臓器組織に的を絞って以下に記載する。

骨格筋病変: 僧帽筋, 三角筋, 上腕筋, 大腿筋, 下腿筋など広範囲に高度の筋炎性変化を認めた。部位によって病変の程度に差はあるが、筋線維の変性, 壊死, 脱落, 萎縮に伴って線維化が加わっていた (Fig. 4)。Nuclear chain などの異常像や再生像も見られる。ステロイド治療がなされているため、炎症細胞浸潤は目立たないが、DM の筋病変として差し支えない像であった。

肺病変: 重量は左 732 g, 右 704 g と重量が増し、虚脱不良であった。とくに上葉では間質性病変を示唆する、目の粗いスポンジ様の変化を示していた (Fig. 5)。また右肺上葉, 中葉および左上葉に最大 60 mm 大までのブラが形成されており (Fig. 6)、陽圧換気により破裂した可能性が示唆された。間質病変部の組織像は瀰漫性肺胞傷害 (diffuse alveolar damage: 以下 DAD) の像で、硝子膜形成および 2 型上皮の増生を示す滲出期、

剖検診断 (抄)

- 1) 皮膚筋炎ステロイド, 免疫抑制剤治療後
 - A) 皮膚: 真皮表皮境界部の液状変性を伴う高度萎縮表皮および乏しい炎症細胞浸潤
 - B) 治療の影響を受けた著しい変化を示す骨格筋
(病変の程度 下腿筋肉 > 僧帽筋 > 大腿直筋 > 三角筋 > 上腕筋 >> 胸部筋肉, 腹部筋肉)
 - a) 多発性変性壊死筋, 筋線維の萎縮脱落および線維化の加わり。乏しい炎症細胞浸潤。
 - b) ステロイド筋障害
- 2) びまん性肺胞傷害 (DAD), bulla 形成および関連所見
 - A) びまん性肺胞傷害: 急性期—器質化器—線維化器の混在
 - B)
 - a) 右肺上, 中葉の最大径 60 mm の複数の bulla 形成, その中の 1 個は破裂状態
 - b) 左肺上葉の径約 30×20 mm 大の bulla 形成
- 3) Nonbacterial thrombotic endocarditis (marantic endocarditis)
 - A) 大動脈 3 弁尖に見られる最大 10×7 mm 大までの多発血栓
 - B) 上記に由来すると考えられる心筋, 脾臓, 腎臓, 四肢末端の塞栓性梗塞
- 4) 末期の循環障害による臓器傷害
 - A) 肝臓の小葉中心性の高度肝細胞変性・脱落
 - B) “osmotic nephrosis” を伴う腎臓の軽度急性腫大
- 5) リンパ球の枯渇せる白脾髄およびリンパ節
- 6) 褥瘡: 仙骨部 90×70 mm 大
- 7) 剖検時には認められなかった血管内凝固症候群

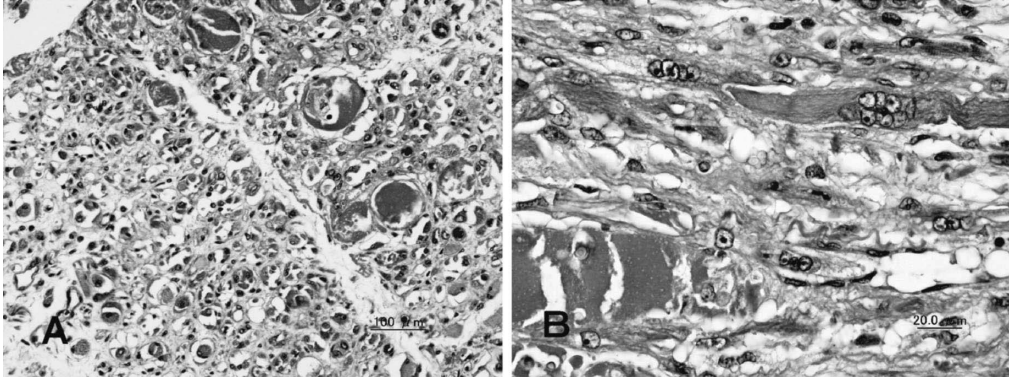


Fig. 4. Histologic findings of gastrocnemius muscle (A and B). A. Lower magnification. Note the loss of muscle fibers and fibrosis. (Masson's trichrome) B. Higher magnification. Muscle fibers show coagulative necrosis, regeneration, and atrophy. Inflammatory cell infiltration is rarely seen. (Masson's trichrome)

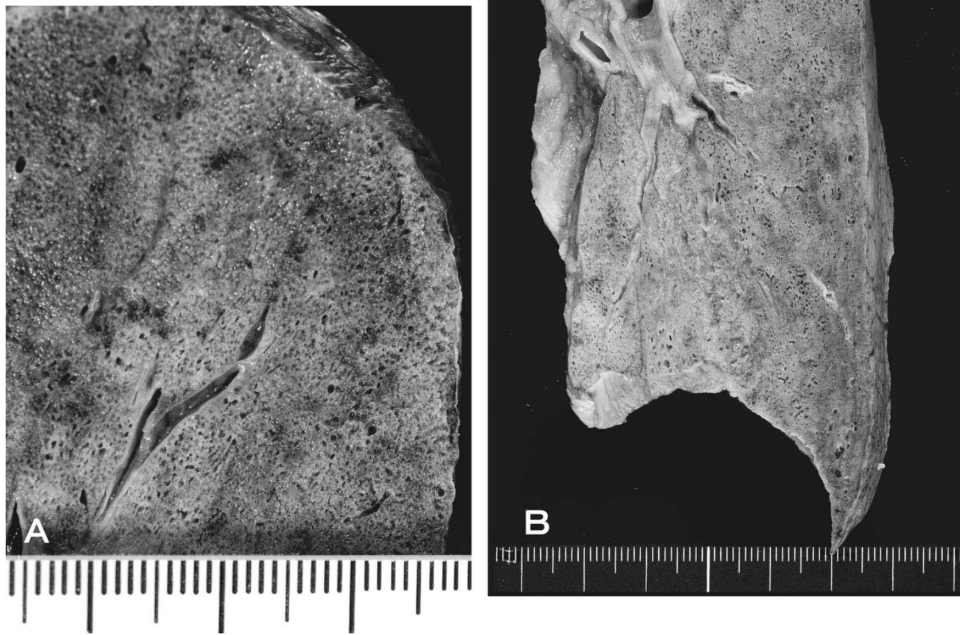


Fig. 5. Macroscopic features of the lung. A. The upper lobe shows diffuse enlarged air spaces indicating interstitial lung disease. B. The lower lobe shows a mixture of patchy consolidation and enlarged air spaces.

硝子膜を取り込む肉芽組織の発達，2型上皮の増生，マクロファージの遊出の見られる器質化期およびさらにステージの進んだ線維化期が混在していた (Fig. 7)。

心臓病変：心臓は325gで，大動脈弁に10×7mm大の疣贅が形成されており，非細菌性血栓性心内膜炎 (malantc thrombus) と診断された

(Fig. 8)。この疣贅は剝離して塞栓となり，心臓，腎臓，脾に小梗塞を形成していた。

剖検小括：IPはDADであり，ステージの違う組織像が混在していることより経過中に何回か繰り返されていたものと考えられ，これによる呼吸不全が死因になったと思われる。DADの原因としてはDMが最も考えられるが，肺には病原微生物

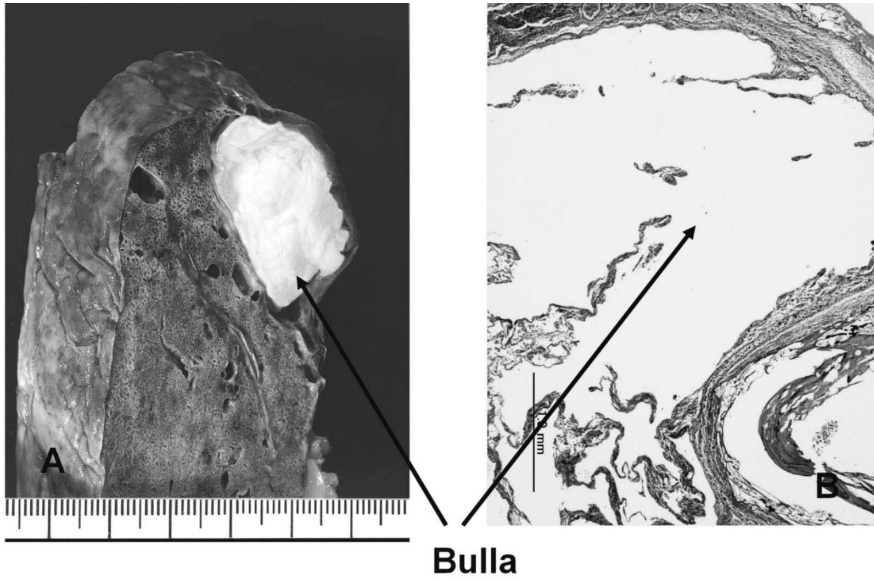


Fig. 6. A large bulla of the upper lobe. A. A bullous cyst has a thin wall (Bulla is packed with gauze). B. Histology reveals marked dilatation of the subpleural air spaces. (Masson's trichrome)

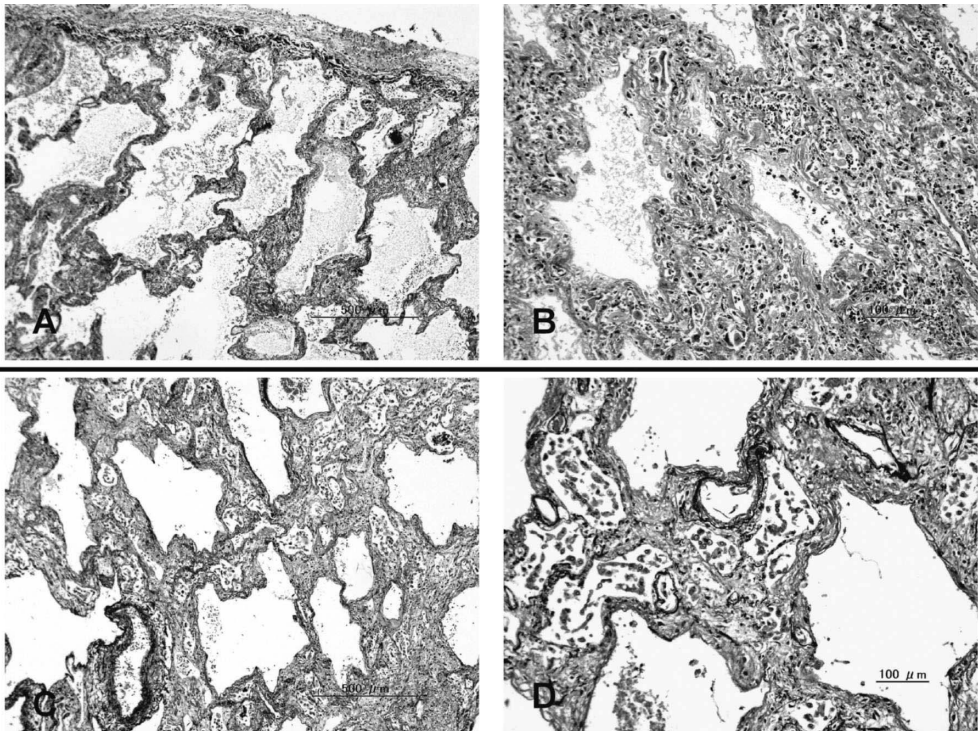


Fig. 7. Diffuse alveolar damage. A (lower magnification) and B (higher magnification) show extensive hyaline membrane formation in the acute phase. C (lower magnification) and D (higher magnification) show extensive fibrosis along the alveolar duct and alveolar spaces in the organizing phase. (A, B, and C: Masson's trichrome, D: Elastica van Gieson staining)

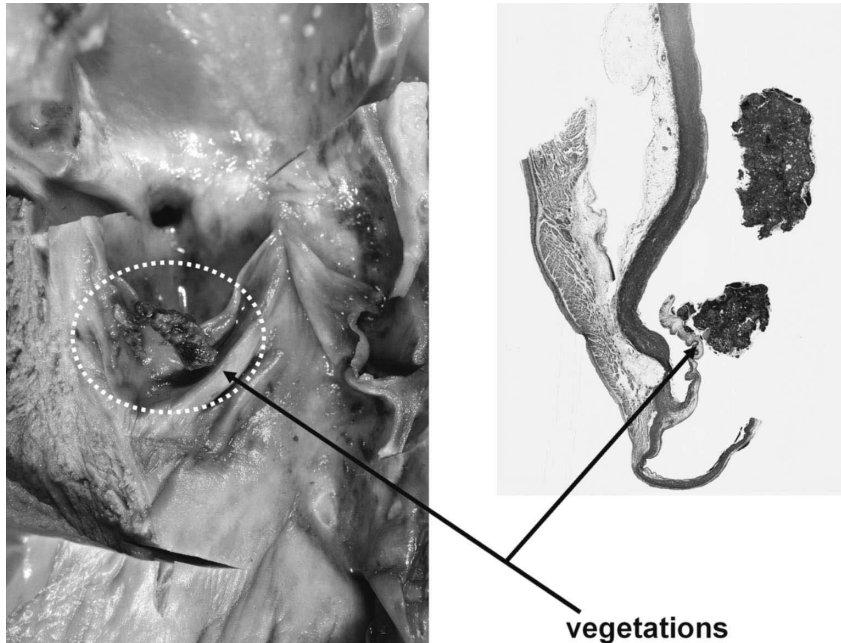


Fig. 8. Nonbacterial thrombotic endocarditis. Large friable vegetations are indicated by arrows on the aortic cusp. A. Macroscopic view. B. Microscopic appearance at low magnification. (Masson's trichrome)

物は証明できなかったものの、経過途中で併発したニューモシスチス・イロベシーをはじめとする真菌感染症の可能性も完全には否定できない。しかし組織学的に決定することは難しい。なおDICの像は見出さなかった。

II. 考 察

本症例は、DMにIPを合併し、IPの急性増悪の経過中に難治性の気胸を認めた。これまでにDMの患者でIPおよび気胸を合併した国内の症例報告は、我々が検索し得た範囲では自験例を含めて7例あった^{1)~5)}。それらをまとめTable 1に示す。これまでにIPに気胸が合併するメカニズムを明確に証明した報告はないが、①胸膜直下の肺胞間の炎症による肺組織の脆弱性に伴う肺胞破裂、②ステロイド投与による組織の脆弱性、③挿管管理時の陽圧換気、④血管炎に引き続く胸膜下の梗塞などがメカニズムの要因として推定されている^{5)~7)}。

一般に、気胸とは胸腔内に空気(異所性ガス)が貯留した状態を言う。異所性ガスの原因として最

も頻度が高いのは、肺胞の破裂である。肺胞が破裂し、肺胞内空気が胸腔内へ直接進入して気胸となる。また肺胞が破裂し、肺胞内空気が肺間質に漏出すると間質性肺気腫となる。その間質性肺気腫が肺静脈に沿って末梢に進み胸膜下嚢胞(プレブ)となり、それが胸腔内に破れて気胸となることがある。以上より肺胞の破裂が気胸の発症に重要な役割をしていると考えられている⁷⁾。

今回我々は前述の7症例の経過を検索し得た範囲で気胸の成因についての傾向を調べた。まず、ステロイドの投与期間についてであるが、各症例について気胸出現時までのステロイドの投与期間をみると、7例全例が6ヵ月以内であったが一定の傾向は認めなかった。また7例全例がステロイド投与後に気胸を認めていた。次に、人工呼吸管理による陽圧換気についてであるが、7例中2例において人工呼吸管理が施行されていた。しかし、いずれも人工呼吸管理される以前に気胸を認めており、人工呼吸管理の影響は否定的であった。また、7例中皮膚血管炎の所見を認める症例の割合が86%を占めていた。これまでにKonoら、およびYoshidaらの報告では、爪囲梗塞、指尖潰瘍瘢痕、

Table 1. Review of 6 previously described patients and the present patient with dermatomyositis complicated by pneumothorax

Case	Age(years), Sex	Progression of IP	Cutaneous vasculopathy	Period from start of steroid therapy to developing pneumothorax	History of intubation earlier pneumothorax	Outcome	Reference
1	57・F	Unknown	Yes	6 months	Unknown	Died	1)
2	55・F	Acute	Yes	3 months	No	Died	2)
3	20・F	Unknown	Unknown	1 month	No	Alive	3)
4	49・F	Acute	Yes	6 months	Unknown	Died	4)
5	55・M	Acute	Yes	3 months	Unknown	Died	5)
6	55・F	Subacute	Yes	6 months	No	Alive	5)
7	40・M	Acute	Yes	1 month	No	Died	Present study

びらんまたは潰瘍性皮膚病変のいずれかを認めるものを皮膚血管炎と定義した上で、縦隔気腫を合併したDMの症例の中で皮膚血管炎所見を認めた症例の占める割合が38~47%であり、さらに気管支鏡検査で気管支に血管炎の所見があった症例があったと報告し、縦隔気腫を合併するDMでは血管炎の病態の関与が示唆されると報告している⁸⁾⁹⁾。血管炎合併頻度を単純に比較することだけで血管炎の病態が気胸に関与していると断定はできないが、DMにおいて縦隔気腫だけでなく気胸を合併する症例では皮膚血管炎の所見を認める症例が多かった。

一方で、続発性気胸が生じる肺基礎疾患について約70%が慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease: 以下COPD)との報告があり、COPD以外にはPCP、結核、IPが言われている¹⁰⁾¹¹⁾。本症例では、COPDや結核は認めなかった。PCPに関しては、ニューモシスチス・イロベシーPCRが陽性であったが、PCR陽性時の β -Dグルカン値が9.5 pg/mlと正常範囲であることや、診断的治療としてST合剤を投与するも肺異常陰影が増悪したことからPCPは臨床経過から否定的であった。Table 1の7症例を検討したところ、7例中5例(71.4%)においてIPが急性もしくは亜急性に増悪を認めた。IPはそれ自身が続発性気胸の基礎疾患であることは知られている¹¹⁾が、IPが急性もしくは亜急性に増悪している症例で気胸を認める症例が多かった。また吉村らは、急性増悪した特発性IP症例41例において、経過中に気胸を合併したのはわずかに1例(2.4%)であったと報告している¹²⁾。このことか

ら、気胸の出現はIP症例全般に必ずしもあてはまる訳ではないと考えられた。

以上より、DMでIPを合併している症例において、IPが急性もしくは亜急性に増悪した症例や皮膚血管炎所見を認める症例の場合、経過中に気胸が出現する可能性を念頭において診療にあたる必要があると考えられた。

文 献

- 1) 嶋元佳子, 尾崎吉郎, 安室秀樹, 孫 瑛洙, 今村麻衣子, 谷尻 力 ほか. 縦隔気腫を合併した多発性筋炎・皮膚筋炎の3症例. 日臨床免疫会誌 2008; 31: 56-61.
- 2) 福村 敦, 小川法良, 下山久美子, 唐澤博美, 岡田 順, 金 昌基 ほか. シェーグレン症候群の経過中に皮膚筋炎を合併し急速進行性間質性肺炎にて死亡した1症例. リウマチ 2001; 41: 37-43.
- 3) 浜本康夫, 高橋裕樹, 松永隆弘, 村上理絵子, 川人由美子, 得能徹也 ほか. 無症候性縦隔気腫の合併を認めた皮膚筋炎の1例. 日臨免疫会誌 1998; 21: 213-9.
- 4) 小林信之, 滝沢 始, 杉山温人, 土肥 真, 石川 彰, 大田 健 ほか. 難治性の縦隔気腫を合併し, 急速に呼吸不全に至った皮膚筋炎の1例. 日胸疾患会誌 1989; 27: 848-54.
- 5) 石淵裕久, 長谷川道子, 片田桐子, 永井弥生, 田村敦志, 石川 治. 難治な間質性肺炎に対して γ グロブリン大量療法を行った皮膚筋炎の2例. 皮膚臨床 2005; 47: 847-51.
- 6) 石塚隆雄, 一字字功, 飯島宣浩, 岩崎靖樹, 梅枝愛郎, 佐藤尚文 ほか. 急速にプラを形成した特発性間質性肺炎の1例. 日胸臨 2002; 61: 251-5.
- 7) 樋口昌孝. 気胸, 縦隔気腫. 小児内科 2002; 34 増

- 刊号：137-41.
- 8) Kono H, Inokuma S, Nakayama H, Suzuki M. Pneumomedeastinum in dermatomyositis: association with cutaneous vasculopathy. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 372-6.
 - 9) Yoshida K, Kurosaka D, Kingetsu I, Hirai K, Yamada A. Pneumomedeastinum in dermatomyositis itself is not a poor prognostic factor: report of a case and review of the literature. *Rheumatol Int* 2008; 28: 913-7.
 - 10) Guo Y, Xie C, Rodriguez RM, Light RW. Factors related to recurrence of spontaneous pneumothorax. *Respirology* 2005; 10: 378-84.
 - 11) 田中英明, 越智規夫, 塚田裕子, 松浦悦子, 吉川厚子, 大畑一郎 ほか. 気胸を契機に急性増悪した特発性間質性肺炎の1症例. *日胸臨* 1993; 52: 342-7.
 - 12) 吉村邦彦, 中谷龍王, 中森祥隆, 蝶名林直彦, 立花昭生, 中田紘一郎 ほか. 特発性間質性肺炎の急性増悪に関する臨床的検討ならびに考察. *日胸疾患会誌* 1984; 22: 1012-20.