

【CPC】

治療抵抗性の急速進行性間質性肺炎を合併したClinically amyopathic dermatomyositis (CADM) の1剖検例 (第720回CPC症例)

清水 健一郎¹ 小島 淳¹ 原 弘道¹ 永 峯 翔 太¹
染 谷 将 太¹ 苑 田 輝一郎¹ 横須賀 真梨子¹ 井 手 華 子¹
栗 田 美 紀¹ 堤 由 希¹ 伊 達 直 人¹ 馬 場 優 里¹
保 坂 悠 介¹ 高 橋 直 子¹ 渡 邊 直 昭¹ 栗 田 裕 輔¹
小 林 賢 司¹ 伊 藤 三 郎¹ 吉 井 悠¹ 和久井 大¹
高 坂 直 樹¹ 皆 川 俊 介¹ 沼 田 尊 功¹ 河 石 真¹
金 子 由 美¹ 荒 屋 潤¹ 中 山 勝 敏¹ 原 田 徹²
池 上 雅 博² 佐 藤 慎 二³ 桑 野 和 善¹

¹ 東京慈恵会医科大学内科学講座呼吸器内科

² 東京慈恵会医科大学病理学講座

³ 東海大学医学部内科学系リウマチ内科学

(受付 平成 25 年 10 月 4 日)

AN AUTOPSY CASE OF CLINICALLY AMYOPATHIC DERMATOMYOSITIS
ACCOMPANIED BY RAPIDLY PROGRESSIVE INTERSTITIAL
PNEUMONIA WHICH WAS REFRACTORY TO CORTICOSTEROIDS AND
IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY (CASE NO. 720 OF CPC)

Kenichiro SHIMIZU¹, Jun KOJIMA¹, Hiromichi HARA¹, Shota NAGAMINE¹
Shota SOMEYA¹, Kiichiro SONODA¹, Mariko YOKOSUKA¹, Hanako IDE¹
Miki KURITA¹, Yuki TSUTSUMI¹, Naoto DATE¹, Yuri BABA¹
Yusuke HOSAKA¹, Naoko TAKAHASHI¹, Naoaki WATANABE¹, Yusuke KURITA¹
Kenji KOBAYASHI¹, Saburo ITO¹, Yutaka YOSHII¹, Hiroshi WAKUI¹
Naoki TAKASAKA¹, Shunsuke MINAGAWA¹, Takanori NUMATA¹, Makoto KAWAISHI¹
Yumi KANEKO¹, Jun ARAYA¹, Katsutoshi NAKAYAMA¹, Toru HARADA²
Masahiro IKEGAMI², Shinji SATO³ and Kazuyoshi KUWANO¹

¹Division of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine

²Department of Pathology, The Jikei University School of Medicine

³Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine Tokai University School of Medicine

A 70-year-old man had complaints of fever, dyspnea, and arthralgia. Computed tomography (CT) of the chest on admission showed multiple consolidations in both lower lung fields which were suspected of being organizing pneumonia. Because myositis was not indicated by electromyography or by magnetic resonance of the upper and lower limbs despite the various clinical findings, including erythema of the inner canthus, arthralgia, and an elevated level of creatine kinase, a specific connective tissue disease, such as dermatomyositis, was not diagnosed. Although corticosteroids and immunosuppressive therapy were administered, the patient's respiratory status rapidly worsened, and chest CT showed diffuse ground-glass opacity throughout the entire lung field. The patient died of respiratory failure on the 43rd hospital day. Pathological examination of the lung at autopsy revealed diffuse alveolar damage and organizing pneumonia. Later, it was revealed anti-CADM-140 antibody which was characterized for clinically amyopathic dermatomyositis (CADM) was positive. Finally, CADM accompanied by rapidly progressive interstitial pneumonia was diagnosed. Only a few reports of autopsy findings in cases of CADM have been published; therefore, we discuss the present case in relation to previously reported cases.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2014;129:11-7)

Key words: clinically amyopathic dermatomyositis, rapidly progressive interstitial pneumonia, diffuse alveolar damage, organizing pneumonia, anti-CADM antibody

I. 症 例

症例：70歳，男性

主訴：発熱，呼吸困難

現病歴：脳梗塞後遺症にて東京慈恵会医科大学附属病院神経内科通院中であった。X年Y月15日に発熱と全身倦怠感を認め，Y月22日神経内科外来受診し，肺炎と診断されセフポドキシムプロキセチルの投薬を受けた。その後症状の改善を認めず，徐々に呼吸困難，咳嗽，構音障害を伴うようになり，Y月29日再度受診した。胸部CTにて間質性肺炎が疑われたため呼吸器内科（当科）紹介受診した。精査加療目的でY月30日当科入院した。

既往歴：高血圧症，64歳アテローム血栓性脳梗塞

家族歴：特記事項なし

嗜好品：喫煙歴；50本/日×15年，飲酒歴；機会飲酒。

常用薬：クロピドグレル硫酸塩（75 mg）1T/1x，カンデサルタンシレキセチル（12 mg）1T/1x，シルニジピン（10 mg）2T/1x，テプレノン（50 mg）1C/1x。

入院時身体所見：身長174 cm，体重68 kg，意識清明，体温37.4℃，血圧136/88 mmHg，脈拍100回/分・整，呼吸回数16回/分，SpO₂ 95%（室内気）。

両側内眼角に紅斑を認めた。口腔内乾燥を認めた。胸部聴診上，両側下肺優位にfine cracklesを

聴取した。肘・手・膝・足関節に対称性の関節痛を認めた。手指のソーセージ様腫脹と爪周囲の血管拡張を認めた。Gottron徴候は認められなかった。神経系では，構音・嚥下障害を認めたが，その他脳神経系に異常を認めなかった。

検査所見：検査所見をTable 1に示した。生化学では，AST，LDH，CPK，CRPの軽度上昇を認めた。免疫学検査では抗核抗体，P-ANCAが陽性であったが，その他自己抗体は陰性であった。KL-6の上昇を認めた。呼吸機能検査は，VC 1.73 (L)，%VC50.9%，FEV1.0 1.23 (L)，FEV1.0 % 91.1%であり拘束性障害を認めた。Sjögren症候群を疑い，シルマーテストを施行したところ，右6 mm/左8 mm（正常：5分間10 mm以上）で軽度の異常を認めた。筋電図検査では，異常所見は認めなかった。左手背の皮疹に対して皮膚生検を行ったところ，軽度のinterface dermatitisを認めるのみで，血管炎や線維性変化もみられず，特異的な所見に乏しい所見であった。また，腎生検も行ったが，軽度の糸球体硬化と間質への軽度のリンパ球浸潤および線維性拡大を認めるも，血管炎の所見は認めなかった。

画像所見：胸部エックス線写真真正面像（Fig. 1a）では，両下肺野優位にすりガラス影（Ground Glass Opacity：GGO）および浸潤影を認めた。Minor fissureと横隔膜の間隔は狭小化しており，右下肺野の容積減少が示唆された。入院時胸部CT（Fig. 1b）では，両側下葉背側優位に多発

Table 1. 検査所見

Hematology		Biochemistry		Serology		BGA(room air)	
WBC	3800 / μ l	AST	42 IU/l	IgG	1721 mg/dl	pH	7.44
Neutro	80.4 %	ALT	12 IU/l	IgG4	146 mg/dl	paO ₂	77 Torr
Lympho	10.8 %	LDH	345 IU/l	IgA	225 mg/dl	paCO ₂	32 Torr
Mono	5.7 %	T-Bil	0.4 mg/dl	IgM	59 mg/dl	HCO ₃	23.0 mmol/l
Eosino	2.8 %	ALP	165 IU/l	抗核抗体-IF	80 倍	BE	-1.6 mEq/l
Baso	0.3 %	γ GTP	27 IU/l	斑紋型	40	Urine	
RBC	435 万/ μ l	TP	6.1 g/dl	核小体型	80	比重	1.0
Hb	12.0 g/dl	Alb	2.4 g/dl	KL-6	639 U/ml	pH	6.0
Ht	36.6 %	CK	206 IU/l	SP-D	38.1 ng/ml	Prot	(2+)
Plt	25.7 万/ μ l	ALD	5.5 U/l	CRP	2.50 mg/dl	Sug	(-)
Coagulation		UN	24 mg/dl	C-ANCA	10> E \cdot U	RBC	0-1/HPF
PT	85 %	Cr	0.91 mg/dl	P-ANCA	64 E \cdot U	WBC	1-4/HPF
PT-INR	1.1	Na	139 mmol/l	抗SSA/Ro抗体	(-)	培養検査	
APTT	37.3 sec.	K	4.4 mmol/l	抗SSB/La抗体	(-)	喀痰	
Fbg	468 mg/dl	Cl	108 mmol/l	抗Scl-70抗体	(-)	一般細菌	有意菌 (-)
FDP	5 μ g/ml	Ca	7.3 mg/dl	抗セントロア抗体	(-)	抗酸菌	
D-dimer	1.5 μ g/ml	ferritin	1584 mg/dl	抗Jo-1抗体	(-)	培養・塗抹	(-)
				抗CCP抗体	(-)	PCR-Tb	(-)
				抗RNP抗体	(-)	血液培養	(-)
				抗CADM-140抗体	(+)		

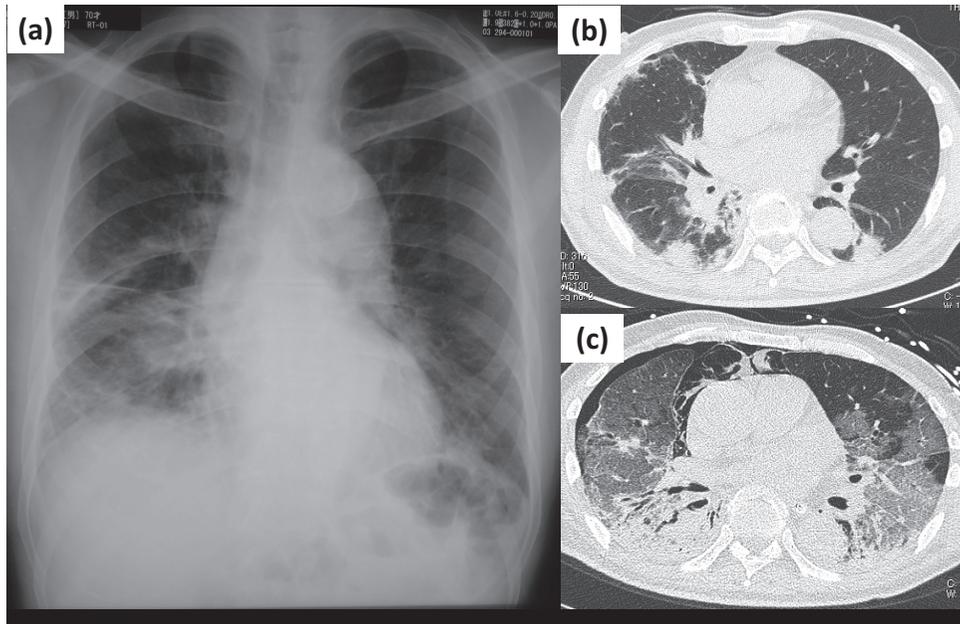


Fig.1.(a) Chest X-ray on admission showing ground-glass opacity and infiltration in predominantly affecting lower lung field. (b) Chest CT scan on admission showing bilateral multiple consolidations in bilateral lower lung field which were suspected with organizing pneumonia. (c) Chest CT scan on 36 hospital day showing diffuse ground-glass opacity.

consolidationと両側下葉の容量低下を認め、器質化肺炎が疑われた。第36病日の胸部CT (Fig. 1c)では、胸膜直下の多発consolidationは淡くGGOを伴って拡がり、入院時と比べてさらに肺容量の低下を認めた。GGOは両肺上葉まで拡がり、他に縦隔気腫と右気胸を認めた。

その他、頸部、上腕、および大腿MRI (STIR/T1強調像)では筋炎を疑う異常信号域は認められなかった。

診断および入院後経過 (Fig. 2) : 入院時は関節痛や皮疹、口腔内乾燥などの多彩な臨床症状を認め、膠原病に関連した間質性肺炎が疑われた。内眼角の紅斑、両側対称性の関節痛、CRPとCK値の軽度上昇から、皮膚筋炎を念頭に精査をしたが、厚生労働省研究班 (1992年)の診断基準を満たさず、確定診断に至らなかった。つぎに口腔内乾燥が著明であったため、Sjögren症候群を疑い精査した。シルマーテストでは軽度低下、また唾液腺シンチグラフィでは集積低下を認めたが、厚生労働省研究班 (1999年)の診断基準を満たさず、確定

診断には至らなかった。このように膠原病が疑われるも、特定の膠原病と診断出来なかった。このため、肺野病変先行型の膠原病などを想定し加療した。

第3病日、入院後急速に呼吸状態が悪化し、血液ガス所見 (室内気)は、 PaCO_2 33.4 Torr, PaO_2 55.6 TorrとI型呼吸不全を認めた。経鼻酸素カヌー2 L/minの酸素投与を開始した。誤嚥のエピソードがあったことから、誤嚥性肺炎の合併を考え、meropenem (MEPM) 2 g/dayを開始した。第8病日、抗菌薬加療は無効と判断、間質性肺炎の急性増悪と診断し、メチルプレドニゾロン (mPSL) パルス療法1 g/day (3日間)を開始した。第10病日、mPSLパルス療法の効果が乏しいと考え、cyclophosphamide (CPA) パルス療法500 mg (div)を行った。第11病日、mPSLの後療法として、プレドニゾロン (PSL) 80 mg/dayを2週間投与した。しかしながら、胸部画像所見において間質陰影の増強と酸素化の悪化を認めた。第17病日より、PSLによる効果は乏しいと判断し、Tacrolimus 2

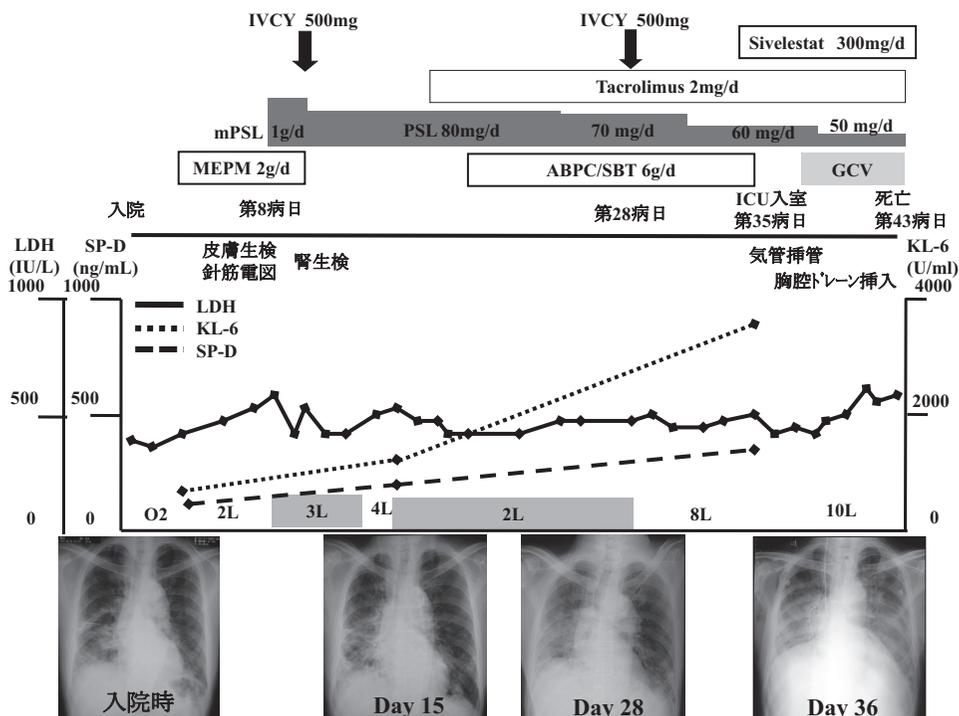


Fig. 2. Clinical course of this case IVCY, intravenous cyclophosphamide. mPSL, methyl-prednisolone. PSL, prednisolone. CPA, cyclophosphamide. MEPM, meropenem. SBT/ABPC, Sulbactam/Ampicillin. GCV, ganciclovir.

mg/dayを併用した。第19病日、嚥下障害も高度となり、誤嚥性肺炎の合併を考え、SBT/ABPC 6 g/dayを併用した。第28病日、さらに画像所見および酸素化の悪化を認めたため、再度CPAパルス療法を行った。第35病日、呼吸状態増悪を認め、ICU入室、人工呼吸器管理となった。第36病日、胸部CTにて広範なGGOの出現と拡大、縦隔気腫の悪化、右気胸を認めた。第37病日、右胸腔にドレーンを挿入し、気胸の改善を認めた。また、同日よりAcute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)の診断のもと、Sivelestat sodium 4.8 mg/kgを開始、またCytomegalovirus C7-HRP陽性であったため、Ganciclovir 5 mg/kgを開始した。第43病日、呼吸不全の為、永眠された。

病理解剖所見：肺重量は左934 g、右817 gと増加し、胸膜癒着は無いものの、胸膜表面が凹凸を示す敷石状化を部分的に呈し、全体に硬度を増していた。断面は全般に気腔の密度が低下し粗造化を

呈した間質性肺傷害像を示し、褐色の出血域と黄色の目詰まり域が混在していた (Fig. 3a)。組織学的には、肺胞壁の線維性肥厚が散見され、肺胞の虚脱および萎縮と肺胞管の拡張が広く認められた。同域には水腫やフィブリン析出を伴って、硝子膜の形成が広汎に見られ、間質性肺炎のびまん性肺胞傷害 (DAD) パターンに相応の所見であった。また、滲出期から比較的時間の経過した線維化および器質化を伴う増殖期の所見および器質化期の所見が混在していた (Fig. 3b, c)。肺胞内に結節状の線維化巣 (Masson体) や泡沫細胞の集簇域も部分的に見られ、器質化肺炎 (OP) パターンも散見された (Fig. 3d)。さらに肺底部のCT画像で見られたconsolidationに相当する部位では、肺胞構築を保ったまま膠原線維で埋め尽くされた状態の線維化巣が観察され、間質性肺傷害による器質化肺炎と肺胞性肺炎由来の器質化肺炎の鑑別が困難であった (Fig. 3e)。蜂窩肺の所見は見ら

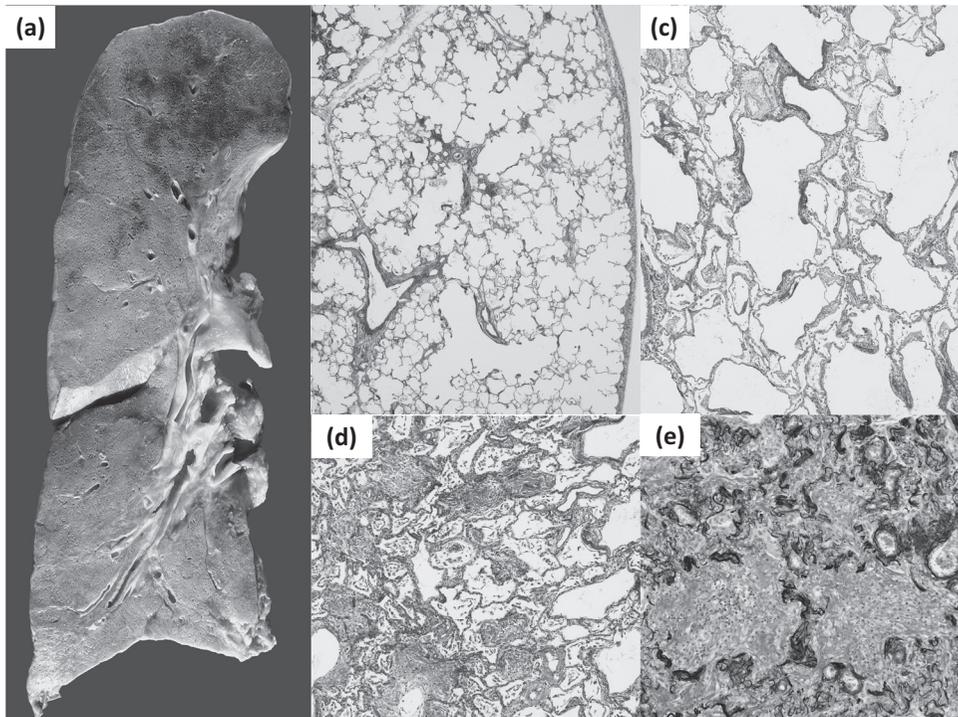


Fig.3 Lung specimens obtained at autopsy. (a) Gross appearance showing that the lung was firm with decreased volume, and rough on pleural surface. (b) Histological specimen showing diffuse hyaline membrane formation is characteristics of diffuse alveolar damage (DAD). (c) Exudative phase of DAD. (d) Organizing phase of DAD. (e) Organizing and fibrosis phase of DAD, which caused severe collapse of air space but preserved structure of the lung.

れなかった。DADおよび器質化肺炎を基盤に、うっ血性水腫および出血など複合的な要因が重なり、最終的に呼吸不全に至ったと判断された。自己免疫疾患関連病変：皮膚では軽度のinterface dermatitisを認めるのみで、特異的な所見には乏しかった。大腿四頭筋では、筋線維の萎縮変性を僅かに認めるものの、筋炎および血管炎所見は確認されなかった。唾液腺や気管混合腺の慢性炎症および萎縮所見を認めることから、Sjögren症候群の病変の可能性があった。腎臓では、高血圧に基づく良性の腎硬化症と判断され、血管炎は見られなかった。

II. 考 察

本例は、口腔内乾燥、関節症状、皮疹などの臨床徴候を認め、また検査所見で核抗体陽性を認め、膠原病を背景とした間質性肺炎が疑われた。Sjögren症候群については、乾燥症状を認めたが、抗SSA抗体、抗SSB抗体などを認めず、確定診断はできなかった。P-ANCAが高値であり、血管炎の存在も疑ったが、証明できなかった。

皮膚筋炎は骨格筋の炎症による近位筋優位の筋力低下、筋肉痛と、特徴的な皮膚症状を呈する。しかし、実際の臨床では皮膚筋炎を疑わせる皮膚症状があるにもかかわらず、明らかな筋症状はないか、ほとんど認められない症例も存在する。2002年にSontheimerらは、このような症例をClinically amyopathic dermatomyositis (CADM)と呼ぶことを提唱した²⁾⁻⁴⁾。本例は、内眼角の紅斑など皮膚筋炎を疑わせる皮膚所見を認めるも、明らかな筋症状がなくまた検査においても軽度のCK上昇のみで、筋電図や四肢MRIでは筋炎所見に乏しく、CADMと考えられた。

CADMは、予後不良の間質性肺炎を高率に合併することが知られている。また、最近、CADMに比較的特異性の高い自己抗体である抗CADM-140抗体が報告され、注目されるようになった⁵⁾。今回のCPCでの検討にあたり、本例の保存血清を用いて抗CADM-140抗体を測定したところ、陽性であった。本抗体は、本症の疾患マーカーとしての意義だけでなく、ステロイド抵抗性の急速進行性間質性肺炎 (rapidly progressive interstitial

pneumonia : RPIP) を合併する予後不良因子としても最近知られるようになり、さらに注目が高まっている。半田らは、CADMに併発する間質性肺炎25症例の検討を行い、抗CADM-140抗体陽性例は、陰性例に比し有意に予後不良であることを報告している⁶⁾⁻⁸⁾。またTanizawaらは、本抗体陽性のCADMに合併する間質性肺炎のHRCT所見について、下葉のconsolidationやground-grass attenuation (GGA) /ランダム分布GGAを呈する群は、下葉に網状影を有する群に比し予後不良であったと報告している⁶⁾。最近、ferritin高値例は有意に予後不良であったとする報告があり⁸⁾、本例においても1584 mg/dlと高値であった。このようなことから本例の間質性肺炎は、CADMに合併した予後不良の急速進行性間質性肺炎 (RPIP) と考えられた。

病理所見に関する詳細な報告はあまりないが、今までの報告では、DADおよび器質化肺炎像がみられたとの報告があり^{9) 10)}、本症例も同様の所見であった。一般に、気道上皮障害に引き続いて硝子膜形成が起き、硝子膜の多くは吸収されるが、吸収されずに残ると器質化病変を形成するとされている。病理像からは広範かつ様々な時相のDADと散見される過度な線維化が本症の特徴的所見と考えられる。また、筋病理所見も注目されたが、特異的な所見は認めなかった。これは、ステロイドをはじめとした強力な治療による影響もあるかもしれない。

CADMに併発する間質性肺炎の治療について、これまで経験的に、ステロイドや免疫抑制剤の併用療法が試みられているが^{7) 9) 10) 12)}、治療反応性に乏しい。本症に対して早期治療導入により救命し得たとする症例報告もあり^{7) 12)}、CADMに関する臨床的特徴がより明らかとなった現在、早期診断と早期治療開始が望まれる。また、最近抗CADM-140抗体の対応抗原がウイルスRNAの細胞質内受容体であるIFIH1/MDA5であることが明らかになり、ウイルス感染がその引き金となっているのではないかとされており¹¹⁾、今後の更なる病態の解明が期待される。

以上、治療抵抗性の急速進行性間質性肺炎の一剖検例を報告した。

CPC開催にあたり、ご指導いただきましたCPC委員会の先生方、医師研修センターの皆様
に深謝いたします。また、抗CADM-140抗体を
測定いただきました東海大学医学部内科学系リ
ウマチ内科学 中川美弥子先生、岩田 悦子先生
に深謝いたします。

著者の利益相反 (conflict of interest:COI) 開示:

本論文の研究内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Kinder BW, Collard HR, Koth L, Daikh DI, Wolters PJ, Elicker B, et al. Idiopathic Nonspecific Interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176: 691-7.
- 2) Sontheimer RD, Miyagawa S. Potentially fatal interstitial lung disease can occur in clinically amyopathic dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 48: 797-8.
- 3) Gerami P, Shoope JM, McDonald L, Walling HW, Sontheimer RD. A systematic review of adult-onset clinically amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis): A missing link within the spectrum of the idiopathic inflammatory myositis. *J Am Dermatol.* 2006; 54: 597-613.
- 4) Ghazi E, Sontheimer RD, Werth VP. The importance of including amyopathic dermatomyositis in the idiopathic inflammatory myositis spectrum. *Clin Exp Rheumatol.* 2013; 31: 128-34.
- 5) Sato S, Hoshino K, Satoh T, Fujita T, Kawakami Y, Fujita T, et al. RNA Helicase Encoded by Melanoma Differentiation-Associated Gene 5 Is a Major Autoantigen in Patients With Clinically amyopathic dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2009 ; 60: 2193-200.
- 6) Tanizawa K, Handa T, Nakashima R, Kubo T, Hosono Y, Watanabe K, et al. HRCT features of interstitial lung disease in dermatomyositis with anti-CADM-140 antibody. *Respir Med.* 2011; 105: 1380-7
- 7) 半田知宏, 谷澤公伸, 渡辺創, 相原顕作, 三嶋理晃, 中嶋蘭ほか. 抗CADM-140抗体陽性皮膚筋炎関連間質性肺疾患の臨床, 画像所見. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業びまん性肺疾患に関する調査研究. 平成22年度研究報告書. 下野: びまん性肺疾患に関する調査研究班; 2010. p. 163-74.
- 8) Tanizawa K, Handa T, Nakashima R, Kubo T, Hosono Y, Aihara K, et al. The prognostic value of HRCT in myositis-associated interstitial lung disease. *Respir Med* 2013; 107: 745-52.
- 9) Tsuda T, Asanuma Y, Koyama S, Kawabata Y, Moriguchi M. A case of hypomyopathic dermatomyositis associated with rapid progressive interstitial pneumonia resistant to multi-immunosuppressive therapy. *Am J Med Sci.* 2007; 333: 185-90.
- 10) 日比野真, 西口翔, 赤澤賢一郎, 引野幸司, 大江元樹. 非典型的の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.
- 11) Nakashima R, Imura Y, Kobayashi S, Yukawa N, Yoshifuji H, Nojima T, et al. The RIG-I-like receptor IFIH/MDA5 is a dermatomyositis-specific autoantigen identified by the anti-CADM antibody. *Rheumatology.* 2010; 49: 433-40.
- 12) 永田一真, 富井啓介, 南條成輝, 久保田未央, 立川良, 西尾真理. 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.