

症 例

少量のメソトレキセートの併用が有効と考えられた
間質性肺炎を伴う皮膚筋炎の1例

伊東 友好 光岡 茂樹 宇治 正人 松下 晴彦

要旨: 症例は44歳女性。平成9年8月発熱、全身倦怠感で当院受診。初診時血液検査では筋酵素の軽度逸脱と炎症反応を認めた。皮膚症状も考慮して皮膚筋炎と診断。胸部X線にて両側下肺野に網状陰影を認め経気管支肺生検を施行、間質性肺炎と診断した。ステロイドパルス療法後プレドニゾン(PSL)60 mg/dayとシクロスポリン(CsA)200 mg/dayを開始、一時的に皮膚症状、間質性肺炎は改善したもののステロイド減量中に間質性肺炎の増悪と血中LDHの上昇を認めた。2回目のパルス療法後PSL 50 mg/dayへの増量とCsAをメソトレキセート(MTX)7.5 mg/weekへ変更したところ間質性肺炎の増悪は見られなくなった。予後不良群に属する皮膚筋炎に対し少量のMTX併用が有効であった1症例を経験したのでここに報告する。

キーワード: 多発性筋炎/皮膚筋炎, 間質性肺炎, メソトレキセート, シクロスポリン, 免疫抑制剤
Polymyositis/Dermatomyositis, Interstitial pneumonitis, Methotrexate, Cyclosporin, Immunosuppressant

緒 言

多発性筋炎(Polymyositis, 以下PM)/皮膚筋炎(Dermatomyositis, 以下DM)は自己免疫疾患のなかでも間質性肺疾患を合併する率が比較的高く、ステロイドや免疫抑制剤に抵抗性の症例も散見する。今回我々はCsAに対し治療抵抗性で少量MTX併用が有効と考えられた間質性肺炎を伴う皮膚筋炎の1例を経験したので若干の考察を加え報告する。

症 例

症 例: 44歳, 女性。

主 訴: 全身倦怠感。

家族歴: 特記すべき事なし。

既往歴: 30歳に髄膜炎。

喫煙歴: 10本/日, 20年。

現病歴: 平成9年8月上旬より全身倦怠感を感じていた。中旬より発熱, 食欲不振, 体重減少と手掌の紅斑を認めたため近医受診。血液検査でLDH高値を指摘され不明熱として9月4日当科紹介入院となった。

入院時現症: 身長167.5 cm, 体重51.8 kg, 意識清明, 体温37.6℃, 血圧102/60 mmHg, 脈拍は78/分・整。結膜に貧血, 黄疸を認めず。前頭部に軽度脱毛あり。皮

〒594 0071 和泉市府中町4丁目10番10号
和泉市立病院内科

(受付日平成10年11月9日)



Fig. 1 Skin examination of the hands. Typical Gottron's signs were observed on knuckles of interphalangeal joints.

膚所見では手背の各手指関節の丘疹(Gottron徴候)と爪囲紅斑, さらに手掌の各手指関節の丘疹(逆Gottron徴候)を認めた(Fig. 1)。心音異常なし。呼吸音は両下肺野にfine crackleを聴取した。また, 両下肢近位筋にやや筋力低下を認めた。

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Serology	
WBC	4,800 /mm ³	CRP	1.03 mg/dl
RBC	389 × 10 ⁴ /mm ³	C3	84.1 mg/dl
Hb	11.1 g/dl	C4	43.9 mg/dl
Ht	34.0 %	IgG	2,380 mg/dl
PLT	23.2 × 10 ⁴ /mm ³	IgA	306 mg/dl
Biochemistry		IgM	349 mg/dl
TP	6.9 g/dl	RF	< 10.1 IU/ml
AST	53 Ka. U	ANA	(-)
ALT	21 Ka. U	anti DNA Ab	3.8 IU/ml
LDH	583 Wro. U	anti Jo-1 Ab	(-)
CPK	236 IU/L	anti RNP Ab	(-)
aldolase	5.3 IU/L		
BUN	8.8 mg/dl		
Cre	0.5 mg/dl		



Fig. 3 Chest computed tomographic scan on admission revealing interstitial shadows with interlobular septal thickening in both lower lung fields.

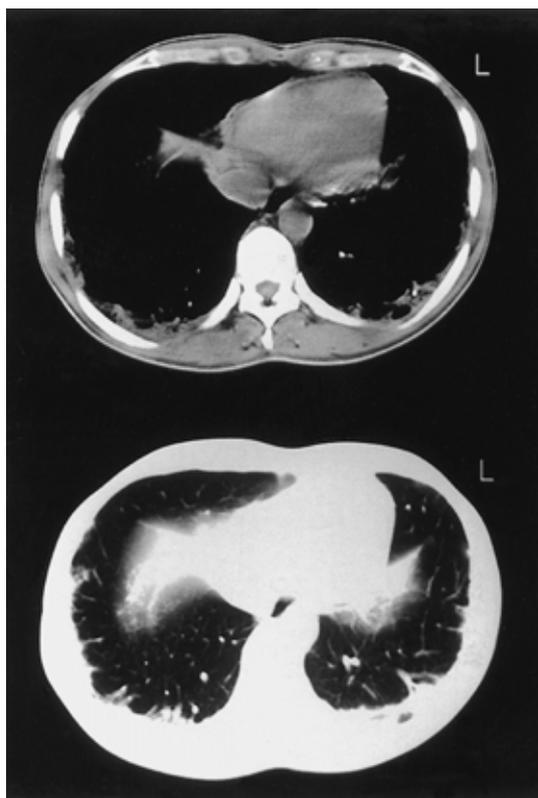


Fig. 2 Chest roentgenogram on admission showing reticulation in both lower lung fields.

Table 2 Bronchoalveolar lavage fluid findings

Recovery	90/150 /ml
Total cell counts	1.0 × 10 ⁵ /ml
Macrophages	83.5 %
Lymphocytes	14.0 %
Neutrophils	2.5 %
Eosinophils	0 %
Surface markers	
CD4	19.6 %
CD8	27.2 %
CD4/CD8	0.72

認め (Fig. 2), 胸部 CT でも両背側部に小葉間隔壁の肥厚を伴う間質性陰影を認めた (Fig. 3) .

入院後経過: 平成 9 年 9 月 9 日右下葉の経気管支肺生検と rt. B⁵ より気管支肺胞洗浄を行った. 気管支肺胞洗浄液所見では (Table 2), 細胞数は 1.0 × 10⁵ /ml と正常範囲であったがリンパ球分画は 14.0% と軽度の増加があり CD 4/CD 8 比は 0.72 と低下していた. 生検所見は (Fig. 4), 肺胞壁への炎症性細胞の浸潤と線維化, それに伴う肺胞壁の肥厚を認めた.

入院後経過 (Fig. 5): 筋原性酵素の上昇・筋力低下・皮膚所見・肺の病理像より間質性肺炎を合併した皮膚筋炎と診断, 9 月 9 日よりステロイドパルス療法を開始した. さらに抗 Jo-1 抗体陰性, 筋症状・筋酵素逸脱が軽度であることから予後不良群の間質性肺炎であると考え, ステロイドパルス療法後のプレドニゾロン (PSL) 維持に免疫抑制剤としてサイクロスポリン (CsA) 200 mg/day を併用 (トラフレベル 55 ng/ml), 以後間質性肺炎の活動性を胸部 X 線, 動脈血液ガスデータ, 血中 LDH および呼吸機能検査 (DLCO) を指標として治療

入院時検査所見 (Table 1): 末梢血血液学的検査では赤血球は 389 × 10⁴ /mm³, Hb は 11.1 g/dl と軽度貧血を, また生化学的検査は AST 53 Ka. U, LDH 583 Wro. U, CPK 236 IU/L と筋原性酵素の軽度増加を認めた. 血清学的検査で CRP は 1.03 mg/dl と軽度上昇, 免疫学的検査は抗 Jo-1 抗体をはじめ, 抗核抗体, 抗 DNA 抗体もすべて陰性であった.

入院時胸部 X 線では両側下肺野を中心に網状陰影を

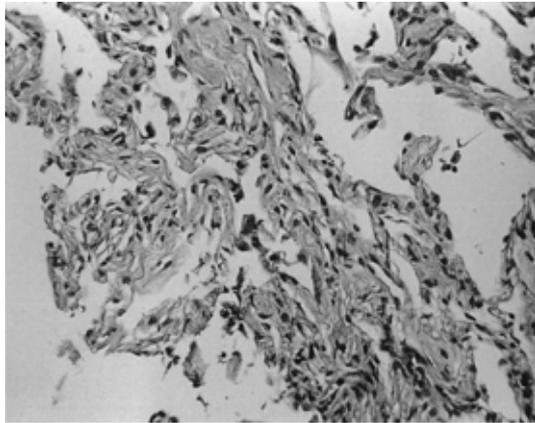


Fig. 4 Transbronchial lung biopsy specimens showing thickened alveolar septal walls with lymphocytic infiltrates and fibrosis.

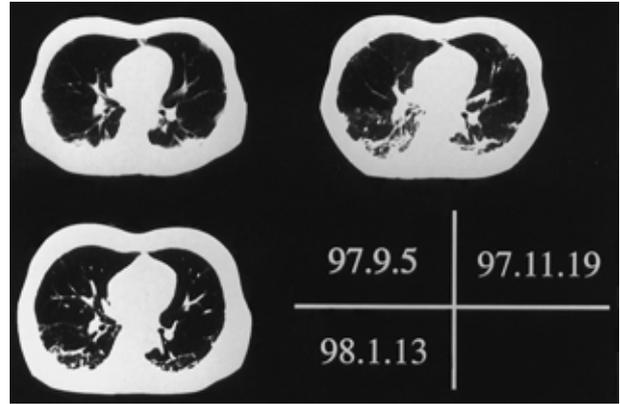


Fig. 6 Chest CT films obtained in November 1997, revealing an increase in interstitial shadows. After methotrexate was introduced, chest CT scan obtained in January 1998 showed remarkable remission.

していった。入院後25日目頃までは薬に反応し経過も良好でありステロイド減量可能であったが40日目より胸部X線やデータの悪化を認めたためCsAを300mg/day(トラフレベル140ng/ml)に増量した。しかし、増悪傾向は変わらずCsAは無効であると判断、入院60日目に二度目のステロイドパルス療法を施行後PSL50mg/dayへ増量し併用免疫抑制剤をメソトレキセート(MTX)7.5mg/week経口投与に変更したところ徐々に胸部X線、各種データとも改善していった。入院130日目頃より胸部X線や動脈血液ガスデータの増悪を認めないにもかかわらずLDHが増加、この頃はAST42Ka.U, ALT76Ka.U, γ -GTP99IU/l, LAP317G-R.U

と肝・胆道系酵素の逸脱も認めていたためMTXによる肝障害と考え入院155日目より2.5mg/weekに減量して対処、その後は胸部X線や動脈血液ガスデータの増悪を認めず肝・胆道系酵素の改善とともにLDHも改善していった。胸部CTでも(Fig.6)、入院時(平成9年9月5日)と間質性肺炎増悪時(入院67日目、平成9年11月9日)を比べると両背側肺野の間質影が増加しており、免疫抑制剤をCsAからMTXに変更してから同薬を減量する前頃(入院132日目、平成10年1月13日)では明らかに改善していることが確認されている。患者は平成10年3月3日退院、その後も外来でPSL減量中であるが発症1年3カ月後の現在も順調に経過して

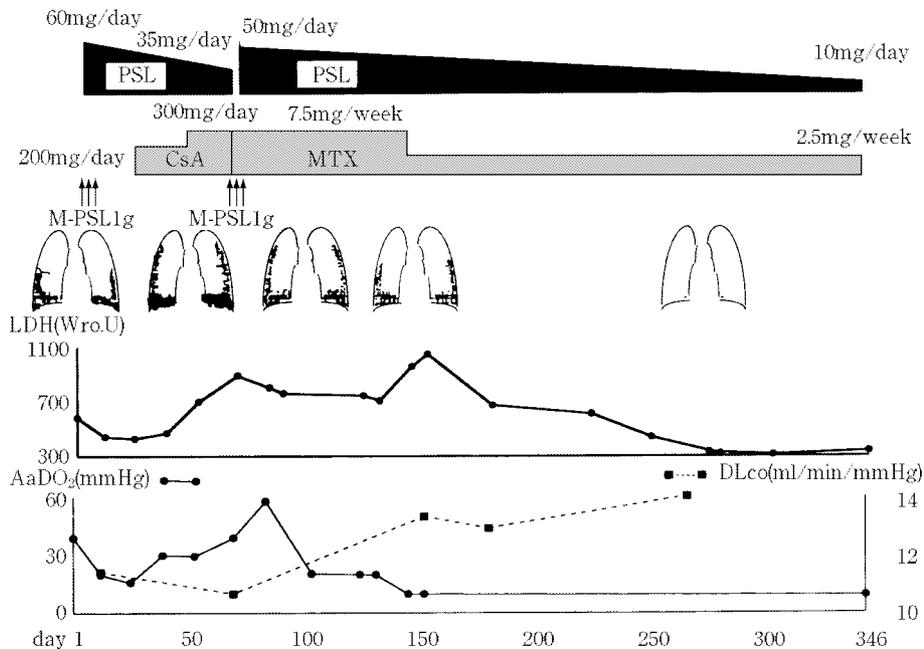


Fig. 5 Clinical course

いる。

考 察

PM/DM に伴う間質性肺炎 (IP) は Mills & Mathews らの最初の報告¹⁾以来数多く認められ、生命予後を左右する難治性病変としてその臨床像・予後について多くの検討が行われている^{2)~6)}。そのなかでも① 定型的 DM 症状② 筋症状はないか、軽微③ 初発症状が皮疹・関節痛・咳嗽などの筋外症状④ 抗 Jo-1 抗体などの自己抗体が乏しい⑤ 血清 CK/LDH 比が低い症例⑥ diffuse alveolar damage の組織像などが予後不良因子とされている^{2)~5)}。本例では①~⑤に該当しており予後不良群の IP と考えステロイドパルス療法および早期の CsA 併用を開始した。しかし、効果を認めず中止し MTX 7.5 mg/week 経口投与に変更したところ有意に改善、ステロイド減量可能となり発症1年3カ月の現在も増悪なく経過している。

近年、筋炎のない皮膚筋炎 (Amyopathic Dermatomyositis, 以下 ADM) の概念が認識され⁷⁾、これらに合併する IP は極めて予後不良でありステロイドパルス療法や免疫抑制剤の積極的な早期投与が必要とされている^{6)~10)}。また、免疫抑制剤のなかでも CsA 併用が有効であった報告が散見され、今日では本疾患に対してステロイドに併用する免疫抑制剤では第一選択薬と考えられつつある^{6)~10)}。

豊嶋らは ADM に伴う IP 5 例の臨床病理学的検討を行い alveolar damage が典型的所見であると推測、そのうち regional alveolar damage を認めた分類不能型間質性肺炎のみ CsA 併用療法が有効であったと報告している⁶⁾。本例の TBLB では alveolar damage は認められず、その病理組織学的背景が免疫抑制剤の反応と何らかの関わりがあるとの想定もできるが、TBLB で得られる限られた組織で上記を論じるには無理がある。

MTX の副作用としては IP や肝障害などがある。前者は時には重篤な経過をとる場合もあること¹¹⁾から PM/DM に合併する IP に対する MTX 使用検討は少ない。しかし、本例のように MTX 併用が有効であった IP の症例も報告はされている^{12)~14)}。投与量が確立されていないため、我々は筋炎に対する初期投与量とされる 7.5 mg/week の MTX の経口投与¹⁵⁾をステロイドに併用したところ有用な結果を得た。肝障害は通常、MTX を減量または中止によってコントロールできることが多く、本例でも 2.5 mg/week に減量したところ肝障害は改善、IP の再燃も認めなかった。

MTX は葉酸代謝拮抗物質でありジヒドロ葉酸レダクターゼを阻害しチミジル酸の合成を抑制することにより S 期の細胞障害を發揮する。一方、近年慢性関節リウマ

チ (RA) に対する低用量間欠療法 (MTX 5~10 mg/week の経口投与) の有効性が確立され^{16)~17)}、他の免疫抑制剤にもある T 細胞や B 細胞の増殖抑制作用よりもその直接的な抗炎症作用が注目されている^{18)~20)}。抗炎症作用機序としては、① MTX が直接的あるいは間接的にマクロファージ活性化の抑制や好中球遊走の抑制をする^{18)~19)}② MTX により内部に 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide が蓄積した細胞が抗炎症作用のあるアデノシンを分泌する²⁰⁾などの仮説がたてられている。本例でも肺組織レベルで同様の機序が何らかの形で関与した可能性も考えられるが推測の域を越えない。しかし、ステロイドに CsA 併用が無効であった予後不良 IP に対して少量 MTX 併用を考慮してもよいかと考える。

稿を終えるにあたり本症例の病理所見についてご教授いただいた和泉市立病院病理科田中勲先生に感謝いたします。

本論文の要旨は、第 50 回日本内科学会近畿地方会 (平成 10 年 6 月 13 日、神戸市) において発表した。

文 献

- 1) Mills ES, Mathews WH: Interstitial pneumonitis in dermatomyositis. JAMA 1956; 160: 1467-1470.
- 2) 青木隆幸, 福田安嗣, 安藤正幸, 他: 多発性筋炎の肺病変に関する臨床的検討. 日胸会誌 1980; 18: 639-647.
- 3) 鳥飼抄順, 上村知子, 肥田野信, 他: 間質性肺炎を伴った皮膚筋炎の予後調査. 臨皮 1992; 46: 37-40.
- 4) 佐伯敬子, 鈴木栄一, 渡邊 武, 他: 多発性筋炎/皮膚筋炎に伴った間質性肺炎の予後に関する検討. リウマチ 1994; 34: 16-21.
- 5) 滝沢 始, 鈴木直仁, 柳川 崇, 他: 多発性筋炎, 皮膚筋炎に伴う間質性肺病変の予後に関する検討. 日胸会誌 1996; 34: 1093-1097.
- 6) 豊嶋幹生, 佐藤篤彦, 千田金吾, 他: Amyopathic Dermatomyositis に伴う間質性肺炎の臨床病理学的検討. 日胸会誌 1997; 35: 281-287.
- 7) Pearson CM: Polymyositis and dermatomyositis. In: McCarty DJ, eds, Arthritis and Allied Conditions, 9th ed, Philadelphia, Lea & Febiger, 1979: 742-761.
- 8) 時山国大, 田川博章, 横田英介, 他: 急速に進行した間質性肺炎により死亡した Amyopathic Dermatomyositis の 2 例. リウマチ 1990; 30: 204-211.
- 9) Gruhn WB, Diaz-Buxo JA: Cyclosporin treatment of steroid resistant interstitial pneumonitis associated with dermatomyositis/polymyositis. J Rheumatol 1987; 14: 1045-1047.
- 10) 安藤聡一郎, 小林茂人, 山中健次郎, 他: シクロスポリンの併用が有効と考えられた多発性筋炎に合併

- した間質性肺炎の2症例 . リウマチ 1995 ; 35 : 95-99.
- 11) Philips CA, Jones DH, Baker H : Pulmonary complications following methotrexate therapy. *J Am Acad Dermatol* 1987 ; 16 : 373-375.
- 12) Sott DGI, Bacon PA : Response to methotrexate in fibrosing alveolitis associated with connective tissue disease. *Thorax* 1980 ; 35 : 725-732.
- 13) Fischer E, Thiele A, Stielrle HE, et al : Anti-Jo-1-Antikörper : Spezifische Autoantikörper für Polymyositis mit interstitieller Lungenfibrose. *Z Rheumatol* 1995 ; 54 : 171-177.
- 14) Tubéry M, Lauque D, Murriss M, et al : Évolution des pneumopathies interstitielles associées aux myopathies inflammatoires. *Z Rheumatol* 1995 ; 54 : 171-177.
- 15) Villalba L and Adams EM : Update on therapy for refractory dermatomyositis and polymyositis. *Curr Opin Rheumatol* 1996 ; 8 : 544-551.
- 16) Pincus T, Marcum SB, Callahan LF : Longterm drug therapy for rheumatoid arthritis in seven rheumatology private practices-II second line drugs and prednisolone . *Ann Med Interne* 1997 ; 148 : 2-10.
- 17) Weinblatt ME, Polisson R, Blotner SD, et al : The effects of drug therapy on radiographic progression of rheumatoid arthritis results of a 36-week randomized trial comparing methotrexate and auranofin . *Arthritis Rheumatol* 1993 ; 36 : 613-619.
- 18) Suarez CR, Pickett WC, Bell DH, et. al : Effect of low dose methotrexate on neutrophil chemotaxis induced by leukotriene B₄ and complement C_{5a}. *J Rheumatol* 1987 ; 14 : 9.
- 19) Kerwar SS, Oronsky AL : Methotrexate in rheumatoid arthritis. Studies with animal models. *Adv Enzyme Regul* 1989 ; 29 : 247.
- 20) Cronstein BN, Naime D, Ostad E : The antiinflammatory mechanism of methotrexate. *J Clin Invest* 1993 ; 92 : 2675-2682.

Abstract

Successful Combination Chemotherapy with Low-dose Methotrexate and Steroids for Dermatomyositis Complicated by Interstitial Pneumonitis

Tomoyoshi Itoh, Shigeki Mitsuoka, Masato Uji and Haruhiko Matsushita

Department of Internal Medicine, Izumi Municipal Hospital,
4-10-10 Fuchu-cho, Izumi City, Osaka 594-0071, Japan

A 44-year-old woman visited our hospital in August 1997 with complaints of general fatigue and low-grade fever. Initial examination disclosed slightly elevated muscle enzymes and inflammatory reactions. A diagnosis of dermatomyositis was made on the basis of findings of skin symptoms consistent with Gottron's signs and a slight decrease in muscular strength. Reticular shadows were observed in both lower lung fields on chest X-ray films, and examination of transbronchial lung biopsy specimens revealed interstitial pneumonitis. After 1 course of steroid pulse therapy, the patient was placed on a regimen of prednisolone (PSL) at 60 mg/day and cyclosporin (CsA) at 200 mg/day. Although her skin symptoms and interstitial pneumonitis temporarily subsided, aggravated interstitial pneumonitis and elevated blood LDH levels were observed as the steroid dose (PSL) was being tapered. After a second course of steroid pulse therapy, the PSL dose was increased to 50 mg/day and CsA was replaced by methotrexate (MTX) at 7.5 mg/week. This brought the patient's interstitial pneumonitis under control. Although our patient had dermatomyositis complicated by interstitial pneumonitis which belongs to the group of poor prognosis, she responded favorably to combination chemotherapy with low-dose MTX.