

症 例

サイクロホスファミドのパルス療法が有効であった間質性肺炎を
合併した amyopathic dermatomyositis の 1 例

高師 修治 大久保喜雄 山崎 善隆 小泉 知展 関口 守衛

要旨：症例は 42 歳男性．労作時呼吸困難，顔面および四肢の皮疹と胸部単純 X 線上両側下肺野中心に間質陰影を認めた．筋症状に乏しく，CPK の上昇なく，皮膚所見や皮膚生検の結果より amyopathic dermatomyositis (ADM) と診断した．胸腔鏡下肺生検により肺病変は BOOP type の間質性肺炎と診断され，プレドニゾン(PSL)を 60 mg 服用し，暫時減量中に臨床症状および検査所見の悪化のため cyclophosphamide (CPA) の pulse 療法を計 5 回施行した．その結果呼吸困難，動脈血液ガスおよび肺機能が改善した．以後 CPA の内服と PSL を併用して退院し，CPA は 18 カ月後に中止し，現在 PSL 5 mg 服用にて 3 年間経過するも良好な経過である．ADM に合併した間質性肺炎は急速に進行することが多く予後不良といわれているが，CPA のパルス療法により BOOP type の間質性肺炎が軽快した本例は貴重な症例と思われる．

キーワード：皮膚筋炎，間質性肺炎，サイクロホスファミド，パルス療法

Dermatomyositis, Interstitial pneumonia, Cyclophosphamide, Pulse therapy

緒 言

膠原病のひとつである多発性筋炎/皮膚筋炎 (PM/DM) は間質性肺炎の合併が多いことが知られている．特に軽度の筋症状あるいは筋症状を認めない DM は amyopathic DM (ADM) と呼ばれ，この ADM は急速に進行する間質性肺炎を伴い，予後不良であるという報告があり最近注目されている．しかし今回われわれは，間質性肺炎を合併した ADM の患者に cyclophosphamide のパルス療法後にステロイドおよび cyclophosphamide の併用療法により緩解し，経過が長期に良好である症例を経験したので報告する．

症例：42 歳，男性，重機の運転手．

主訴：呼吸困難．

既往歴：虫垂切除術 (17 歳)，腎結石手術 (17, 23, 28 歳)．

家族歴：特記すべきこと無し．

喫煙歴：20 本/日 × 23 年間．

現病歴：毎年検診を受けていたが，1993 年まで胸部 X 線写真上の異常は指摘されなかった．1994 年 12 月頃より早足での歩行時の息切れと顔面全体の皮疹に気付いた．その後，皮疹は両肘関節伸側，手関節，膝関節に出現した．1995 年 4 月に通常での速さの歩行でも息切れが出現するため，5 月に近医を受診．胸部 X 線写真にて

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Blood gas analysis(room air)	
WBC	7,650 /mm ³	pH	7.407
RBC	566 × 10 ⁴ /mm ³	PaCO ₂	38.6 mmHg
Hb	16.8 g/dl	PaO ₂	87.0 mmHg
Ht	48.5 %	Pulmonary function	
Plt	21.5 × 10 ⁴ /mm ³	VC	3.23 L
ESR	5 mm/hr	%VC	81.7 %
Chemistry		FEV ₁	2.52 L
TP	6.8 g/dl	FEV ₁ %	83.7 %
Alb	3.8 g/dl	%TLC	65.5 %
GOT	29 U/l	%RV	72.8 %
GPT	18 U/l	%DLco	38.2 %
LDH	275 U/l	BALF	
ALP	289 U/l	R.R	59 %
-GTP	35 U/l	T.CC	1.46 × 10 ⁵ /ml
CPK	167 U/l	M	12 %
BUN	19 mg/dl	Neu.	28 %
Cr	0.8 mg/dl	Ly.	60 %
UA	8.1 mg/dl	Eo.	0 %
Serology		CD4	26 %
CRP	0.29 mg/dl	CD8	53 %
ANA	× 320	CD4/CD8	0.5
anti-DNA	10.3 IU/ml		
anti-Jo-1	(-)		

異常が認められ，精査加療目的で 6 月 1 日当科に転院した．経過中，咳嗽，喀痰，筋肉痛および四肢の脱力は認めなかった．

入院時現症：身長 173 cm，体重 67 kg，体温 36.5 ，
血圧 135/90 mmHg，脈拍 84/分，呼吸数 16/分，右頸

部で大豆大の表在リンパ節1個触知, 両肺野に fine crackle を聴取し, 腹部に手術痕を認めた. ヘリオトロープ疹を認め, 顔面, 頸部に色素沈着と色素脱失を伴った多形皮膚萎縮があり, 肘頭, 膝蓋, 手指関節背は角化性紅斑 (Gottron 徴候) を認めた. 神経学的には異常を認めなかった.

入院時検査所見: 入院時検査所見は Table 1 に示す. 血沈は 5 mm/hr, CRP は 0.29 mg/dl であった. LDH は 275 U/l とやや高値を示し, 抗核抗体は 320 倍と上昇していたが, 抗 Jo-1 抗体は陰性で CPK の上昇はみられなかった. 入院 1 カ月後に測定したアルドラーゼは 6.7 U/l と上昇していた. 動脈血液ガス所見は正常であった. 肺機能検査においては肺活量は正常, 全肺気量および残気量は減少, DLco は低下していた. BALF 所見はリンパ球および好中球の増加が認められた.



Fig. 1 Chest roentgenogram on admission, showing reticulofunicular shadows predominantly in the lower fields of both lungs.

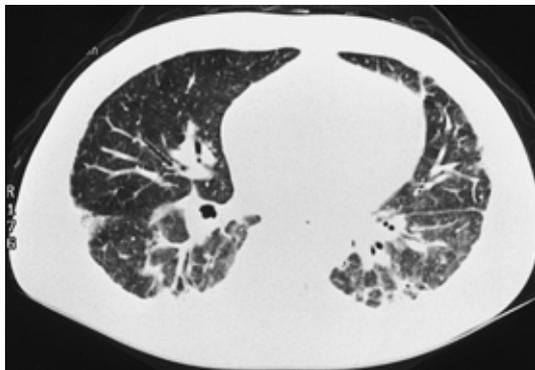


Fig. 2 Chest CT scan on admission, showing subpleural funicular shadows, bronchiectasia, and thickened bronchovascular bundles in the lower fields of both lungs.

画像所見: 胸部 X 線写真は両側下肺野有意に網状索状陰影を認めた (Fig. 1). 胸部 CT 所見は両側下肺野に気管支拡張像および bronchovascular bundle の肥厚と胸膜直下の索状陰影を認め (Fig. 2), 縦隔リンパ節は腫大していた.

病理組織所見: 6 月 23 日に胸腔鏡下肺生検を右 Seg 9 より施行した (Fig. 3). その結果, 肺胞道を中心とした器質化, 肺胞腔内にマクロファージの集簇と肺胞隔壁の中等度のリンパ球浸潤, 静脈あるいはリンパ管周囲のリンパ濾胞を認めた. 今回の検体からは細気管支内の閉塞所見は明らかではなかったが, BOOP type の間質性肺炎として矛盾しない所見であった. 皮膚生検所見は, 表皮基底層の著明な液状変性と真皮の血管周囲に中等度のリンパ球浸潤を認め, これは collagen disease の組織所

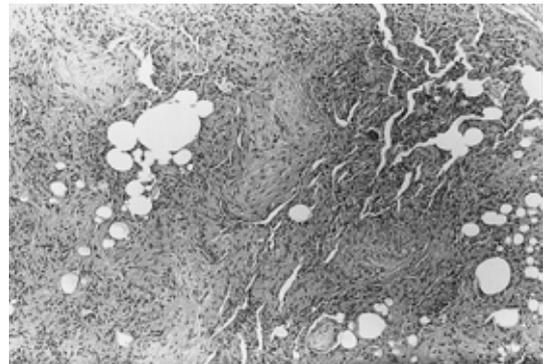


Fig. 3 Photomicrograph of a specimen obtained by thoracoscopic lung biopsy, showing organization of alveolar ducts, confluence of macrophages in alveolar spaces, and lymphocytic infiltration into alveolar septa (HE stain)

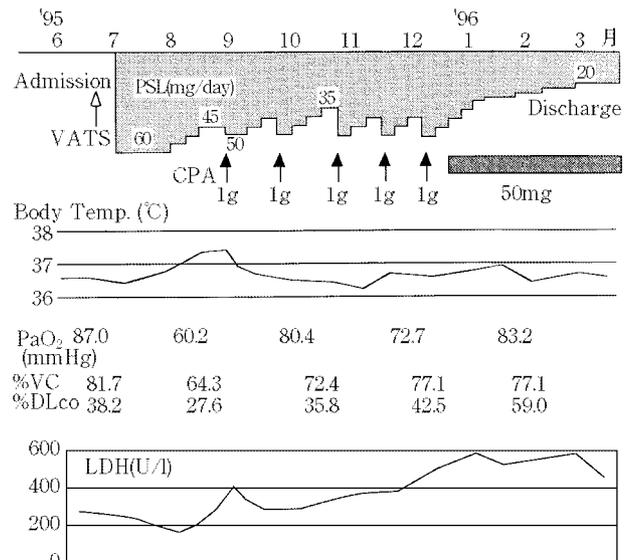


Fig. 4 Clinical course



Fig. 5 Chest roentgenogram (August 24, 1995) showing exacerbated interstitial shadows in the lower fields of both lungs.

見と矛盾せず，臨床所見と併せて皮膚筋炎と診断した．

臨床経過 (Fig. 4) : 6 月 29 日より prednisolone (PSL) 60 mg 内服を開始した．6 週間経過して 45 mg まで減量したところ，8 月中旬より発熱と右上肢の筋肉痛および軽度の握力低下が出現し，さらに胸部 X 線写真にて肺野の間質陰影の増悪を認めた (Fig. 5) . PaO₂ は 60.2 mmHg ， %DLco は 27.6% と両者とも低下した．これらの結果より間質性肺炎の増悪と判断し，厚生省特定疾患び慢性肺疾患および自己免疫疾患調査研究班のプロトコールに従い，PSL 50 mg 内服に加えて cyclophosphamide (CPA) 1,000 mg の点滴静注を開始した．CPA は 3 週間隔で計 5 回投与した．その結果，自覚症状，動脈血ガス所見，肺機能および胸部 X 線写真上の間質性陰影の改善を認めた．12 月 7 日より PSL 40 mg と CPA 50 mg の内服を併用し，徐々に PSL を減量した．しかし，間質性肺炎の増悪はなく，PSL 20 mg/day で 1996 年 3 月 4 日に退院．CPK は，胸腔鏡下肺生検直後に一過性の上昇を認めた以外は，入院中常に正常であった．LDH は退院前に一時的な上昇があったが，退院後には正常化した．CPA は 1997 年 9 月に中止し，PSL は徐々に減量し，1998 年 10 月現在 5 mg で維持しており，経過は順調である．

考 察

多発性筋炎/皮膚筋炎 (PM/DM) はさまざまな臓器に病変を惹起することが知られており，特に間質性肺炎 (IP) は PM/DM の予後因子のひとつとして注目されている．平形ら¹⁾は PM/DM 75 例中 35 例 (46%) に IP を認めたと報告している．PM/DM の病型分類では，Bohan 分類²⁾の II 型に相当する DM に IP を合併した症例

は予後が悪いとする報告³⁾と，病型分類では予後に差はみられなかったとの報告⁴⁾がある．しかし，DM の症例のなかには特徴的な皮疹を呈していながら，当初は筋炎所見が軽微か全くみられなかった症例があることを Krain⁵⁾が初めて報告している．このなかで彼は，ステロイド治療に抵抗性の皮膚病変を有する症例は予後不良であると述べている．Pearson⁶⁾はこうした症例を Amyopathic DM (ADM) と命名し，Euwer ら⁷⁾はこのような ADM を従来の臨床分類に加えることを提唱している．さらに Fudman ら⁸⁾は DM で CPK の上昇しない症例は予後不良と報告し，その後 ADM 症例に合併する多くの IP は急速に進行し，予後不良であると報告されている．滝沢ら⁹⁾は PM/DM に伴う IP 51 例についての予後決定因子を検討し，IP で死亡した 9 例は全例が DM であり，筋症状が軽度で CPK 値が低く，抗 Jo-1 抗体が陰性であったと報告している．佐伯ら⁴⁾も DM に合併した IP の中に CPK が正常でも急速に死亡する独立した一群がある可能性を述べている．本症例もこうした予後不良群に相当すると思われたが，cyclophosphamide の pulse 療法により軽快し，現在通常の日常生活を送っている．

Tazelaar ら¹⁰⁾は PM/DM に伴う IP 15 例の病理組織像 (開胸肺生検 14 例，剖検 1 例) を BOOP，UIP，DAD に分類し，BOOP 例は UIP 例より予後良好であり，DAD 3 例は全例 6 週以内に死亡したと報告しており，予後を予測するために IP の組織分類が有用であると述べている．ADM に間質性肺炎を合併した症例の開胸肺生検や剖検肺組織の多くは diffuse alveolar damage または UIP であり⁹⁾¹¹⁾¹²⁾，検索した範囲では BOOP type の報告例はみられなかった．予後の悪いタイプの DM とされるわれわれの症例で緩解し得たのは，他の多くの予後不良の報告例とは pathology が異なっていると考えられる．しかしながら，一般には治療に対する反応が良好といわれている BOOP のなかにも予後不良の症例が報告されており¹³⁾，BOOP であっても慎重に対処すべきである．DM における IP の組織型を決定する要因，さらに ADM において BOOP type の IP が少ない原因は現在のところ不明であり，今後の検討が期待される．

急性の経過の IP を合併する DM に，ステロイドに加えて CPA や azathioprine cyclosporin A などの免疫抑制剤を併用して緩解したとの報告¹⁴⁾があるが，これら薬剤の有効性を客観的に評価した報告は希有である．CPA の pulse 療法の有効性は Austin ら¹⁵⁾が lupus nephritis の治療で初めて証明しているが，DM に合併した IP に CPA の pulse 療法を施行して有効であった症例は非常に少なく，Al-Janadi ら¹⁶⁾および Shinohara ら¹⁷⁾が 1 例ずつ報告しているだけである．しかし，こうした有効例が

あることを考慮すれば, CPA の pulse 療法を初めとする免疫抑制剤の併用投与は考慮されてもよいものと考えらる.

ADM に合併した間質性肺炎は急速に進行することが多く予後不良といわれているが, 本症例は BOOP type の間質性肺炎が CPA の pulse 療法により軽快した貴重な症例と思われる.

謝辞: 病理写真の作製に貴重なご助言を頂きました信州大学中央検査部の本田孝行先生に深謝申し上げます.

文 献

- 1) 平形道人, 中村邦夫, 鍋木淳一, 他: 膠原病における間質性肺炎の臨床・免疫学的研究 自己抗体の臨床意義. 日胸疾会誌 1995; 33: 268 275.
- 2) Bohan A, Peter JB: Polymyositis and dermatomyositis. N Engl J Med 1975; 292: 344 347.
- 3) 村林京子, 斉藤栄造, 岡田 聡, 他: 多発性筋炎, 皮膚筋炎の生命予後に関する研究. リウマチ 1991; 31: 391 397.
- 4) 佐伯敬子, 鈴木栄一, 荒川正昭, 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) Krain LS: Dermatomyositis in six patients without initial muscle involvement. Arch Dermatol 1975; 3: 241 245.
- 6) Pearson CM: Polymyositis and dermatomyositis: McCarty DJ, eds, Arthritis and Allied conditions. 9th ed, Lea & Febiger, Philadelphia, 1979; 742 761.
- 7) Euwer RL, Sontheimer RD: Amyopathic dermatomyositis(dermatomyositis sine myositis): presentation of six new cases and review of the literature. J Am Acad Dermatol 1991; 24: 959 966.
- 8) Fudman EJ, Schnitzer TJ: Dermatomyositis without Creatine Kinase Elevation: A Poor Prognostic Sign. Am J Med 1986; 80: 329 332.
- 9) 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炎の予後に関する検討 特に予後不良群について. 日胸疾会誌 1996; 34: 1093 1096.
- 10) Tazelaar HD, Viggiano RW, Pickersgill J, et al: Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. Clinical features and prognosis as correlated with histologic findings. Am Rev Respir Dis 1990; 141: 727 733.
- 11) 時山国大, 田川博幸, 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.
- 12) 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. 日胸疾会誌 1997; 35: 281 287.
- 13) Cohen AJ, King TE Jr, Downey GP, et al: Rapidly progressive bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 1670 1675.
- 14) 諏訪 昭: 多発性筋炎・皮膚筋炎の病態別治療の進めかた. Medical Practice 1998; 15: 673 676.
- 15) Austin HA III, Klippel JH, Balow JE, et al: Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. N Engl J Med 1986; 314: 614 619.
- 16) Al-Janadi M, Smith CD, Karash J: Cyclophosphamide treatment of interstitial pulmonary fibrosis in polymyositis/dermatomyositis. J Rheumatol 1989; 16: 1592 1596.
- 17) Shinohara T, Hidaka T, Matsuki Y, et al: Rapidly progressive interstitial lung disease associated with dermatomyositis responding to intravenous cyclophosphamide pulse therapy. Intern Med 1997; 36: 519 523.

Abstract

Amyopathic Dermatomyositis with Interstitial Pneumonia : Effective Treatment with Cyclophosphamide Pulse Therapy

Shuji Takashi, Yoshio Okubo, Yoshitaka Yamazaki,
Tomonobu Koizumi and Morie Sekiguchi

First Department of Internal Medicine, Shinshu University,
3 1 1 Asahi, Matsumoto, Nagano, 390 8621, Japan

A 42-year-old man was admitted to our hospital because of dyspnea on exertion, skin eruptions on the face and extremities, and interstitial shadows mainly in the lower fields of both lungs. Characteristic skin lesions and skin biopsy findings without muscle symptoms or elevated CPK resulted in a diagnosis of amyopathic dermatomyositis (ADM) Thoracoscopic lung biopsy specimens disclosed BOOP-type interstitial pneumonia. Oral prednisolone (PSL) was initiated at 60 mg/day and gradually tapered. However, because his respiratory symptoms and laboratory findings deteriorated, the patient underwent 5 courses of cyclophosphamide (CPA) pulse therapy. Following improvement of his subjective symptoms, arterial blood gas data, and respiratory functions, the patient was discharged and placed on oral PSL and CPA. CPA was discontinued 18 months later. The patient has continued to receive PSL (5 mg/day) and has been in good condition for 3 years. Though the prognosis for interstitial pneumonia associated with ADM is reported to be poor, our patient represented a rare case of BOOP-type interstitial pneumonia brought into remission by CPA pulse therapy.