

●症 例

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

永田 一真¹⁾ 富井 啓介¹⁾ 南條 成輝¹⁾
久保田未央¹⁾ 立川 良¹⁾ 西尾 真理²⁾

要旨：筋炎症状（筋力低下や血清筋原性酵素の上昇）の乏しい clinically amyopathic dermatomyositis（以下 CADM）は、治療抵抗性の急速進行性間質性肺炎を併発するのが特徴とされており、抗 CADM-140 抗体がその特異抗体として期待されているが、今回我々はその 4 症例を経験した。皮膚筋炎に特徴的な皮疹および呼吸困難で発症し、胸部レントゲンおよび CT では両側肺に下肺野優位にすりガラス陰影や浸潤影を呈していた。全例において、ステロイドパルス療法、シクロホスファミドパルス療法およびシクロスポリン内服を中心とした加療を行ったが、3 例は急速進行性間質性肺炎による呼吸不全で死亡し、1 例は改善した。同抗体陽性例は非常に予後が悪く、発見次第速やかに強力な治療を行う必要があると考えられたため報告する。

キーワード：抗 CADM-140 抗体, Amyopathic dermatomyositis, 間質性肺炎

Anti-CADM antibody, Amyopathic dermatomyositis, Interstitial pneumonia

緒 言

筋炎症状（筋力低下や血清筋原性酵素の上昇）の乏しい CADM は、抗 ARS 抗体などの筋炎特異自己抗体が検出されず、治療抵抗性の急速進行性間質性肺炎を併発するのが特徴とされている。近年 CADM 患者に特異的に認められる抗 CADM-140 抗体が発見され、CADM の早期診断に有用なマーカーとして期待されている。しかし同抗体陽性患者の具体的な臨床像は報告が少なく、今回我々はその 4 症例を経験したため、若干の文献の考察を踏まえて報告する。

症 例

症例 1：63 歳，男性。

主訴：皮疹，呼吸困難。

既往歴：高脂血症。

喫煙歴：5 本/日×40 年。

職業歴：寮の管理人。

現病歴：平成 20 年 7 月頃，日光にあたった後から顔面に紅斑が出現した。またこの頃から両手首，膝の関節

痛が始まり，また肘に発疹が出現した。9 月頃からは呼吸困難感も自覚するようになり，徐々に増悪してきたため，9 月 7 日当院を紹介受診した。

入院時現症：体温 38.2℃，血圧 145/82mmHg，脈拍 115/分，呼吸回数 28/分，酸素飽和度 93%（10L/分リザーバマスク）。胸部聴診上，下胸部背側に fine crackles を聴取した。肘に落屑を伴う紅斑を認め，手指に逆 Gottron 徴候と考えられる紅色隆起と爪囲紅斑を認めた。

入院時検査所見（Table 1）：WBC 7,300/μl と上昇を認めなかったが，CRP 4.5mg/dl と上昇を認めた。LDH 395IU/L，KL-6 2,084U/ml，SP-D 145ng/ml と高値であった。CPK 69IU/L と上昇を認めなかったが，アルドラーゼ 18.0IU/L と軽度の上昇を認めた。気管支肺胞洗浄液（BALF）の解析では，総細胞数は正常であったが，リンパ球比率，好酸球比率の増加が見られた。

入院時画像所見（Fig. 1）：胸部 X 線では両側下肺野の末梢側優位に浸潤影を認めた。HRCT では下葉優位に気管支血管束周囲や肺野末梢の浸潤影を認めた。

症例 2：67 歳，女性。

主訴：関節痛，呼吸困難。

既往歴：変形性膝関節症。

喫煙歴：なし。

現病歴：2008 年 1 月から両手指 DIP，PIP 関節痛および手指の紅斑が見られた。1 月末からは咳と発熱が始

〒650-0046 神戸市中央区港島中町 4-6

¹⁾神戸市立医療センター中央市民病院呼吸器内科

²⁾同 臨床病理科

（受付日平成 22 年 6 月 23 日）

Table 1 Clinical findings

	Normal value	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
WBC (/ μ l)	3,900–9,800	7,300	9,700	6,300	6,100
CRP (mg/dL)	0–0.5	4.5	0.2	5.8	4.7
LDH (IU/L)	120–250	395	427	480	388
KL-6 (U/mL)	0–499	2,084	1,270	680	917
SP-D (ng/mL)	0–110	145	74.5	124	55.6
CPK (IU/L)	60–250	69	82	206	184
Aldolase (IU/L)	2.7–5.9	18.0	6.3	7.1	7.9
Antinuclear Antibody		Negative	Negative	Negative	Negative
Anti-ARS Antibodies		Negative	Negative	Negative	Negative
BAL					
Total Cell Count (/ml)		2.5×10^5	—	—	9.0×10^4
Lymphocyte (%)		18	—	—	10
Neutrophil (%)		2	—	—	6
Eosinophil (%)		25	—	—	1
CD4/CD8		1.2	—	—	1.8

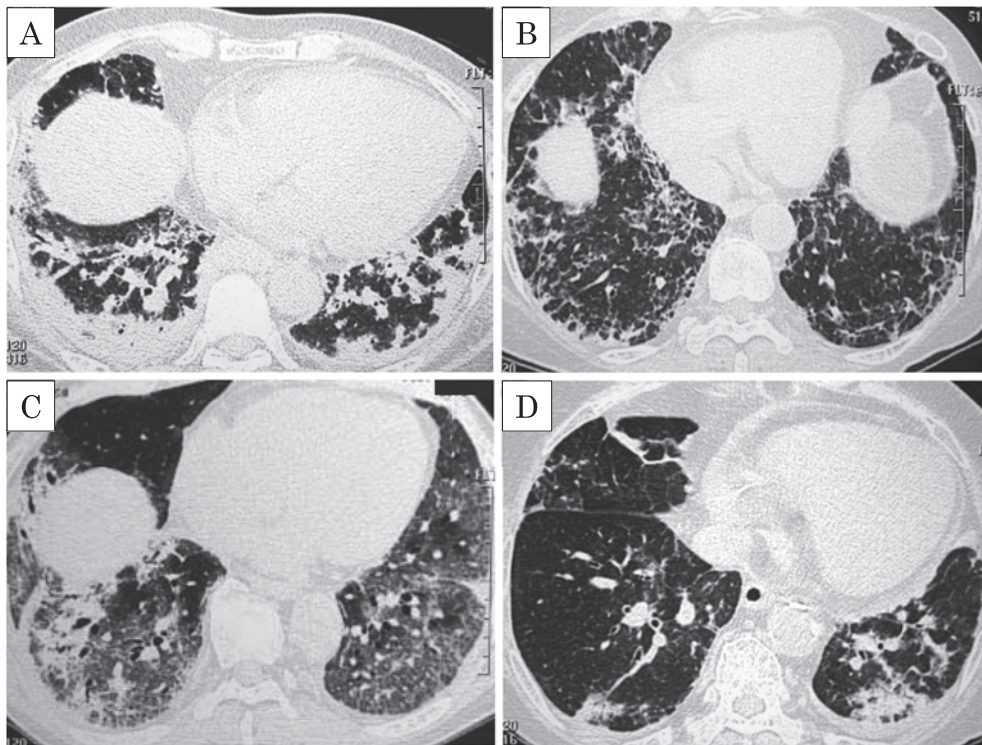


Fig. 1 CT scans: A) case 1, B) case 2, C) case 3, and D) case 4. GGOs and/or consolidation were found mainly in the lower lobes in all cases.

まり、近医を受診し肺炎の診断にて入院となった。しかし抗菌薬の投与にて軽快は見られず、2月15日からは間質性肺炎としてステロイド（プレドニゾロン 60mg）の投与が開始された。しかしその後も改善は見られなかったため3月18日当院へ紹介された。

入院時現症：体温 37.1℃、血圧 132/68mmHg、脈拍 84/分、呼吸回数 24/分、酸素飽和度 97% (2L/分鼻カメラ)。胸部聴診上下胸部背側に fine crackles を聴取した。手

指伸側および爪周囲に紅斑を認めた。

入院時検査所見 (Table 1)：WBC 9,700/ μ l、CRP 0.2 mg/dl と炎症反応の上昇は認めなかった。LDH 427IU/L、KL-6 1,270U/ml と高値であった。CPK 82IU/L と上昇を認めなかったが、アルドラーゼ 6.3IU/L と軽度の上昇を認めた。

入院時画像所見 (Fig. 1)：胸部 X 線では両側肺に下肺野優位にすりガラス陰影を認めた。HRCT では下葉

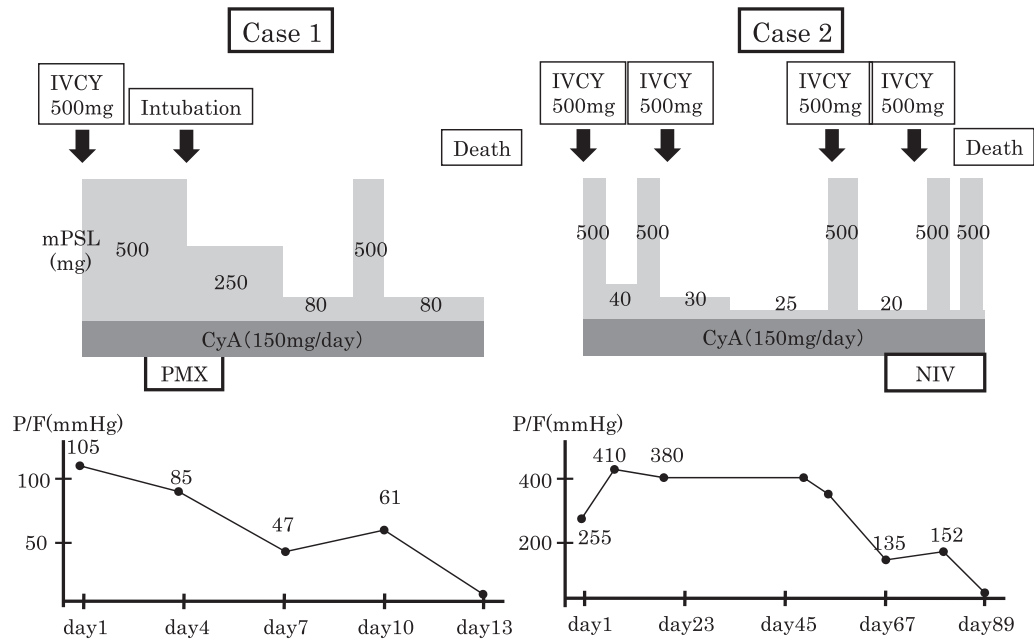


Fig. 2 Clinical courses of cases 1 and 2

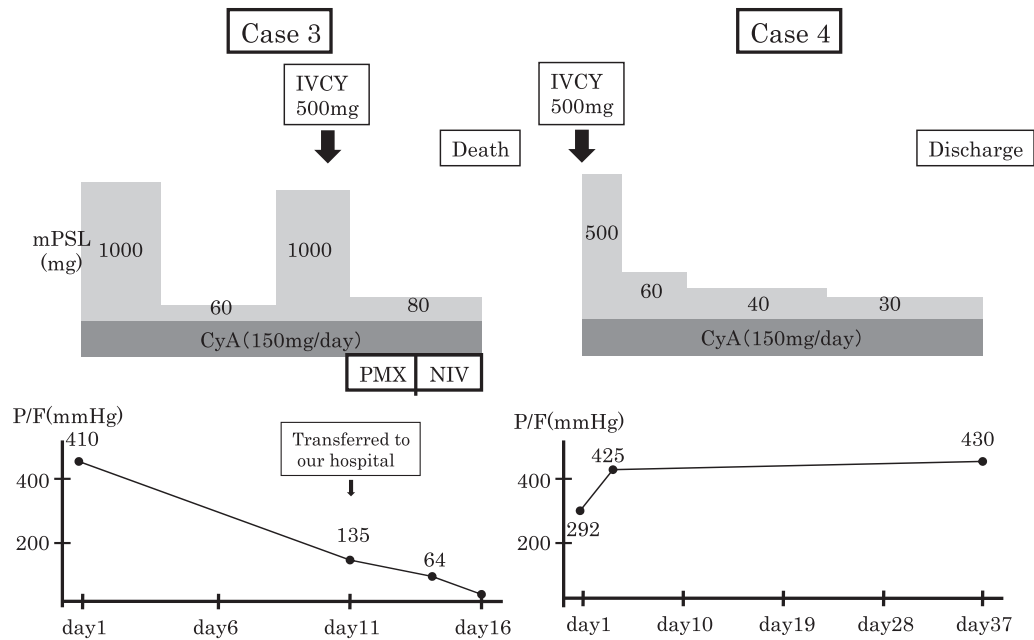


Fig. 3 Clinical courses of cases 3 and 4

優位に網状影，線状影を認めた。

症例3：69歳，男性。

主訴：呼吸困難，脱力。

既往歴：高血圧。

喫煙歴：なし。

現病歴：2010年2月頃より下肢の軽度の脱力感を自覚するようになった。2月末からは38℃台の発熱が始

まり，呼吸苦も自覚するようになったため近医を受診した。胸部レントゲンにて両下肺野の浸潤影を認めたため，抗生剤の投与が開始されたが無効であったため3月2日近医に入院となった。間質性肺炎の診断にてステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン1,000mg），シクロホスファミドパルス療法（500mg）を行ったが，改善が見られないため，3月12日当院へ搬送となった。

入院時現症：体温 37.1℃，血圧 184/62mmHg，脈拍 72/分，呼吸回数 30/分，酸素飽和度 90% (8L/分マスク)．胸部聴診上，下胸部背側に fine crackles を聴取した．肘，膝には落屑を伴う紅斑を認め，また手指には Gottron 徴候と考えられる紅色隆起と爪囲紅斑を認めた．

近医での検査所見 (3月2日) (Table 1)：WBC 6,300/ μ l と上昇を認めなかったが，CRP 5.8mg/dl と上昇を認めた．LDH 480IU/L，KL-6 480U/ml，SP-D 124ng/ml と高値であった．CPK 206IU/L，アルドラーゼ 7.1IU/L と軽度上昇していた．

入院時画像所見 (Fig. 1)：胸部 X 線では両側肺に下肺野優位にすりガラス陰影を認めた．HRCT では下葉優位にすりガラス陰影および浸潤影を認めた．

症例 4：80 歳，女性．

主訴：皮疹．

既往歴：高血圧，喘息，糖尿病．

喫煙歴：なし．

現病歴：2009 年 8 月手指，肘，背部などに紅斑が出現した．様子を見ていたが，その後下肢の脱力感，体重減少，呼吸困難も自覚するようになったため，9 月 16 日当院を受診した．

入院時現症：体温 36.8℃，血圧 166/72mmHg，脈拍 90/分，呼吸回数 16/分，酸素飽和度 96% (2L/分鼻カスラ)．胸部聴診上下胸部背側に fine crackles を聴取した．四肢関節伸側，手指伸側，背部に落屑を伴う紅斑を認め，手指には Gottron 徴候と考えられる紅色丘疹を認めた．筋力低下，筋把握痛は認めなかった．

入院時検査所見 (Table 1)：WBC 6,100/ μ l と上昇を認めなかったが，CRP 4.7mg/dl と上昇を認めた．LDH 388IU/L，KL-6 917U/ml と高値であった．CPK 184IU/L，アルドラーゼ 7.9IU/L と軽度上昇していた．気管支肺胞洗浄液 (BALF) の解析では，総細胞数は正常であったが，リンパ球比率の増加が見られた．

入院時画像所見 (Fig. 1)：胸部 X 線では両側肺に下肺野にすりガラス陰影を認めた．HRCT では下葉に気管支血管束周囲の陰影を認めた．ただし陰影の範囲は狭く，Fig. 1 に示したスライスよりも頭側には陰影はほぼ見られなかった．

4 症例の入院後経過 (Fig. 2, 3)：CADM に伴う間質性肺炎の診断にて，ステロイドパルス療法，シクロホスファミドパルス療法 (症例 3 においては前医で施行)，シクロスポリン内服を全例において行った．症例 1, 2, 3 では非侵襲的人工呼吸器 (NIV) による呼吸管理を行い，また症例 1 では挿管下人工呼吸管理も行った．症例 1 および 3 ではエンドトキシン吸着療法 (PMX) を施行した．症例 4 は速やかに治療に反応し改善したが，症例 1 は入院 13 日目に，症例 2 は入院 89 日目に，症例 3

は入院 16 日目に間質性肺炎の進行による呼吸不全で死亡した．4 例の血清で抗体検査を行ったところ，全例で抗 CADM-140 抗体が陽性で，抗 ARS 抗体は全て陰性であった．

症例 1 の病理解剖所見 (Fig. 4, 5)：剖検肺の固定後断面では，主に背側に広範な線維化を認めたが，蜂巣肺は目立たなかった (Fig. 4A)．また右肺の腹側の線維化が目立たない部分に，出血と肺胞壁肥厚を認めた (Fig. 4B, C)．ミクロ所見では，肺の線維化がびまん性に見られた．また肺胞道が線維化し嚢胞状となった部分はあるが蜂巣肺ではなく，またリンパ球浸潤は軽度びまん性に見られるもリンパ濾胞は目立たず，NSIP の組織像と考えられた (Fig. 5A)．また主に右上葉の一部で，線維化が目立たない部分に硝子膜形成を認め，びまん性肺胞障害 (Diffuse alveolar damage) の所見であった (Fig. 5B)．なお，明らかな感染症や悪性腫瘍の所見は認められなかった．

考 察

多発性筋炎/皮膚筋炎 (polymyositis/dermatomyositis：PM/DM) は皮膚および近位筋を侵す自己免疫疾患で，体幹や四肢近位筋優位に筋炎をおこし，慢性に進行して筋力低下を起こす¹⁾．DM では筋症状に加え，ヘリオトロープ疹やゴットロン徴候などの特徴的な皮膚症状を呈する．内臓悪性腫瘍や間質性肺炎を合併することがあり，それらが予後に関わることが多いことが報告されているが²⁾，中でも筋症状の乏しい Amyopathic DM (以下 ADM) は治療抵抗性の急速進行性間質性肺炎を併発し，非常に予後が不良な病態として注目されている．Euler らは DM に特徴的な皮疹を有するが，2 年以上筋症状を認めないものを confirmed ADM，6 カ月以上 2 年まで認めないものを provisional ADM と定義した³⁾．Sontheimer は，発症後 2 年以上臨床的に筋症状はないが，血液検査や筋電図所見などで，筋炎所見が少しでも認められる症例を hypomyopathic DM (以下 HDM) と定義し，ADM と HDM をあわせたものを臨床的には筋炎の所見がないことから，clinically ADM (CADM) と定義することを提唱した⁴⁾．

CADM はこれまで抗 ARS 抗体などの筋炎特異自己抗体が検出されないのが特徴とされてきたが，Sato らは CADM 患者 15 例中 8 例 (53%) が特異的に 140kDa 蛋白を認識することを見出し，抗 CADM-140 抗体と命名した⁵⁾．本抗体は急速進行性間質性肺炎を合併する CADM と関連し，その早期診断に有用なマーカーとして期待されている．

我々が経験した抗 CADM-140 抗体陽性の CADM の 4 症例のうち，3 例 (75%) が致死的な間質性肺炎を合併

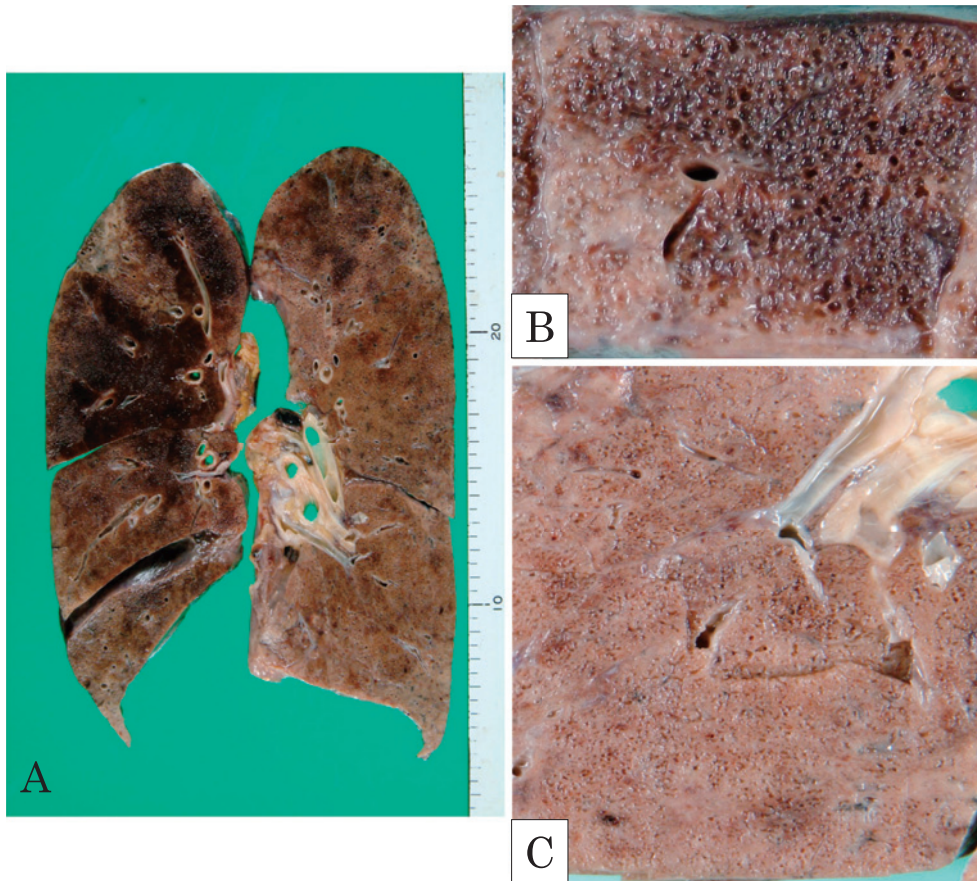


Fig. 4 Gross appearance of the lungs on autopsy. (A) Coronal slices of lungs. (B, C) Diffuse fibrosis and fibrous thickening of the alveolar wall were observed.

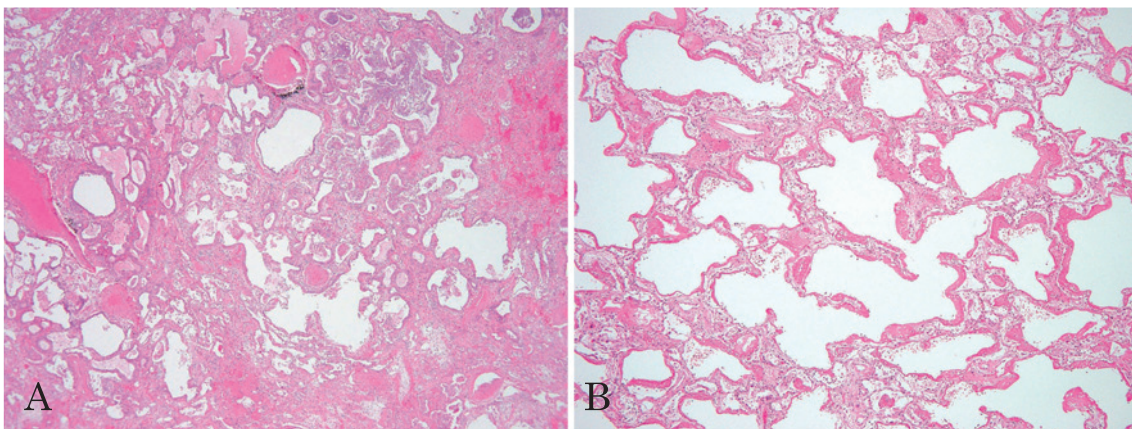


Fig. 5 Photomicrographs (low magnification). (A) Alveolar septa were thickened with fibrosis and mild lymphocytic infiltration. (B) Prominent hyaline membrane formation with mild fibrous alveolar thickening was observed.

しており、1例(25%)は間質性肺炎を合併していたものの致死的ではなかった。Nakashimaらは、抗CADM-140抗体陽性患者13人のうち、11人(85%)がCADM、2人(15%)が典型的なDMであり、また12人(92%)

が間質性肺炎を合併しており、そのうち7人(54%)は急速進行性の間質性肺炎で、6人(46%)が呼吸不全で死亡したと報告している⁶⁾。同報告によると、抗CADM-140抗体陽性患者は同抗体陰性患者と比較して、筋力低

下や血清 CPK の上昇が少なく、急速進行性の間質性肺炎の合併が多く、予後も不良であった。また Sato らは、抗 CADM-140 抗体陽性患者 8 人のうち、全員が CADM であり、4 人 (50%) が急速進行性の間質性肺炎を合併したと報告している⁵⁾。これらの報告と比べ、症例数は少ないものの我々の報告の方が致死率が高いが、これは呼吸器科に受診する時点である程度の呼吸器症状を伴っており、そのような進行した症例では致死率が高い可能性がある。また症例 3 および 4 については軽度の筋力低下を自覚していたものの、他覚的には筋力低下はなく、また血清 CPK およびアルドラーゼの上昇は非常に軽度であり、CADM の範疇に含めてよいものと考えたが、定義からは DM の軽症例とも考えられる。しかし、症例 3 のように致死的な急速進行性の間質性肺炎を合併する例も存在することは、抗 CADM-140 抗体が DM の症状に関わらず、致死的な急速進行性の間質性肺炎と関連することを示唆している可能性がある。

治療に関して、Miyazaki らは、早期のステロイド、シクロホスファミドパルス療法、シクロスポリンの使用により治療に成功した CADM に伴う急速進行性の間質性肺炎の症例を報告している。また Kakugawa らは、エンドトキシン吸着療法 (PMX) の使用により治療に成功した症例を報告している⁷⁾。我々は全例において、ステロイドパルス療法、シクロホスファミドパルス療法およびシクロスポリン内服を中心として、必要に応じて非侵襲的人工呼吸器 (NIV) や挿管下の人工呼吸管理を行った。また症例 1 および症例 3 ではエンドトキシン吸着療法 (PMX) を併用した。しかし症例 4 を除いて全例致死的な経過をたどっており、CADM に伴う急速進行性の間質性肺炎に対しては十分な治療とは言い難い。しかし、現時点ではそれ以外の確立した治療は存在しないのが現状であり、より有効な治療の開発が望まれるところである。また症例 4 のように速やかに改善が得られた症例も存在することは注目すべきことである。症例 4 においては間質性肺炎の広がり軽度であり、非常に早期に治療が開始されたことが改善に寄与した可能性があ

る。現時点では非常に難治性の病態ではあるが、抗 CADM-140 抗体陽性の急速進行性間質性肺炎は発見次第速やかに強力な治療を行う必要があると考えられる。

謝辞：本症例の免疫学的診断をして頂きました京都大学医学部附属病院免疫・膠原病内科の三森経世先生、中嶋蘭先生、また病理所見に関して貴重な資料の提供、助言を頂きました国立病院機構岡山医療センターの山鳥一郎先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Bohan A, et al. Computer-assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis. *Medicine (Baltimore)* 1977; 56: 255—286.
- 2) Bronner IM, et al. Long-term outcome in polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1456—1461.
- 3) Euwer RL, Sontheimer RD. Amyopathic dermatomyositis: a review. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 124S—127S.
- 4) Sontheimer RD. Would a new name hasten the acceptance of amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis) as a distinctive subset within the idiopathic inflammatory dermatomyopathies spectrum of clinical illness? *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 626—636.
- 5) Sato S, et al. Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1571—1576.
- 6) Nakashima R, et al. The RIG-I-like receptor IFIH1/MDA5 is a dermatomyositis-specific autoantigen identified by the anti-CADM-140 antibody. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 433—440.
- 7) Kakugawa T, et al. Rapidly progressive interstitial pneumonia associated with clinically amyopathic dermatomyositis successfully treated with polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion. *Intern Med* 2008; 47: 785—790.

Abstract**Four cases of interstitial pneumonia associated with amyopathic dermatomyositis characterized by the anti-CADM-140 antibody**

Kazuma Nagata¹⁾, Keisuke Tomii¹⁾, Shigeki Nanjo¹⁾, Mio Kubota¹⁾,
Ryo Tachikawa¹⁾ and Mari Nishio²⁾

¹⁾Department of Pulmonary Medicine, Kobe City Medical Center General Hospital

²⁾Department of Pathology, Kobe City Medical Center General Hospital

Clinically amyopathic dermatomyositis (CADM) is a subgroup of dermatomyositis that manifests with characteristic cutaneous lesions and mild or no muscle involvement. It is known that rapidly progressive interstitial pneumonia with a poor prognosis can occur in patients with CADM. The anti-CADM-140 antibody is thought to be useful as a specific serological marker for CADM. We encountered 4 patients with the anti-CADM-140 antibody. All patients complained of cutaneous lesions and dyspnea. Chest X-ray films and CT scans showed ground-glass opacities (GGO) and consolidation in the lower lobes. All cases were treated with pulse methylprednisolone, cyclophosphamide therapy and cyclosporine. Three patients died of respiratory failure and 1 improved. Anti-CADM-140 antibody-positive cases are likely to have poor prognoses and should be treated by intensive therapy as soon as possible.