

●症 例

皮膚筋炎関連間質性肺炎に肺リンパ脈管筋腫症が併存した 1 例

奥田 良^a 松島 秀和^a 大場 智広^a
川辺 梨恵^a 天野 雅子^a 武村 民子^b

要旨：症例は 46 歳，女性。多関節痛を主訴にさいたま赤十字病院を受診し皮膚筋炎の診断となった。肺間質性陰影，多発嚢胞，多発結節影を認め，すべての陰影が皮膚筋炎関連肺疾患として説明できず胸腔鏡下肺生検を行った。病理組織所見から皮膚筋炎関連間質性肺炎，肺リンパ脈管筋腫症，肺内リンパ節の併存と診断した。皮膚筋炎関連間質性肺炎と肺リンパ脈管筋腫症の合併例の報告はなく偶発的と考えられ，肺内リンパ節は皮膚筋炎における免疫状態亢進の関与が示唆された。膠原病肺で説明困難な画像所見がある場合，胸腔鏡下肺生検を検討すべきと考えられた。

キーワード：間質性肺炎，肺内リンパ節，非特異性間質性肺炎，皮膚筋炎，肺リンパ脈管筋腫症
Interstitial pneumonia, Intrapulmonary lymph node, Nonspecific interstitial pneumonia, Dermatomyositis, Lung lymphangiomyomatosis

緒 言

皮膚筋炎 (dermatomyositis: DM) は原因不明の全身性炎症性疾患で，間質性肺炎を併発することが少なくない¹⁾。皮膚筋炎に伴う間質性肺炎の high resolution computed tomography (HRCT) 画像所見はすりガラス様陰影，網状影，牽引性気管支拡張や蜂巣肺などである²⁾。本症例では間質性肺炎を示唆する陰影だけではなく多発嚢胞と多発結節影を認め，胸腔鏡下肺生検による病理学的検索を行ったので報告する。

症 例

患者：46 歳，女性。
主訴：多関節痛。
既往歴：特記事項なし。
喫煙歴：なし。
月経：あり。
家族歴：特記すべきものなし。
粉塵曝露歴：なし。
エストロゲン代替療法の既往：なし。

現病歴：2011 年 8 月に多関節痛が出現し，症状が持続するため翌年 6 月にさいたま赤十字病院膠原病科を受診した。筋生検にて筋炎の所見，筋原性酵素の上昇やゴットロン徴候があり皮膚筋炎の診断となった。その際に呼吸器症状はみられなかったが胸部 X 線検査で異常影があり，呼吸器内科紹介となった。

入院時現症：身長 159 cm，体重 48.5 kg，体温 37.2℃，脈拍 79 回/min，血圧 103/54 mmHg，呼吸回数 12 回/min，SpO₂ 98% (室内気下)。正常肺胞呼吸音。手指関節背側に紅斑と表皮剥離，腸腰筋と大腿四頭筋の筋力低下を認めた。

検査所見 (表 1)：筋原性酵素と抗 Jo-1 抗体の上昇を認めた。

入院時胸部 X 線検査で，両側下肺野に網状影を認めた。胸部 HRCT (図 1) では上葉から下葉に多発嚢胞，下葉に線状網状影，胸膜直下に多発小結節影を認めた。

臨床経過：両側下葉の線状網状影は間質性肺炎に矛盾しないが多発嚢胞と多発小結節影が皮膚筋炎関連肺疾患では説明つかず，胸腔鏡下肺生検 (右 S4, S9) を行った。病理組織所見は均質な病変分布を示す間質性肺炎像と併存して 4 mm 大までの薄壁嚢胞が認められた (図 2a)。嚢胞壁には平滑筋様細胞 (lymphangiomyomatosis cells: LAM 細胞) が結節性に増生していた。これらの細胞は紡錘形～類上皮様形態を示し，核は紡錘形で細胞質は軽度好酸性を示し，時に空胞がみられる (図 2b)。免疫染色では，抗 HMB45 抗体は少数の LAM 細胞に核周囲の細胞質で顆粒状陽性所見がみられた (図 2c)。α-smooth

連絡先：奥田 良
〒338-8553 埼玉県さいたま市中央区上落合 8-3-33

^aさいたま赤十字病院呼吸器内科

^b日本赤十字社医療センター病理部

(E-mail: b980013@yahoo.co.jp)

(Received 16 Dec 2013/Accepted 20 Mar 2014)

表1 入院時検査所見

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	8,750/ μ l	TP	6.4 g/dl	CRP	0 mg/dl
Neu	78.5%	Alb	3.8 g/dl	ANA	40 titers (nucleolar)
Lymph	12.7%	T-Bil	0.3 mg/dl	Anti SS-A Ab	<7.0 U/ml
Mono	5.1%	AST	74 IU/L	Anti Scl-70 Ab	<7.0 U/ml
Eos	3.5%	ALT	83 IU/L	Anti Jo-1 Ab	444 U/ml
RBC	4.19×10^6 / μ l	LDH	482 IU/L	Anti CCP Ab	<0.6 U/ml
Hb	13 g/dl	ALP	214 IU/L	Pulmonary function test	
Ht	38.6%	CPK	1,932 U/ml	VC	2.83 L
Plt	24.5×10^4 / μ l	ALD	52.3 IU/L	%VC	104%
Blood gas analysis (room air)		BUN	14 mg/dl	FEV _{1.0}	2.53 L
pH	7.416	Cr	0.6 mg/dl	FEV _{1.0%}	88.2%
PaCO ₂	41.6 Torr	Na	140 mEq/L	DLco	18.7 ml/min/mmHg
PaO ₂	72.9 Torr	Cl	107 mEq/L	%DLco	105%
HCO ₃ ⁻	25.7 mmol/L	K	4.3 mEq/L		
		KL-6	1,425 U/ml		
		SP-D	75 ng/ml		
		SP-A	29.3 ng/ml		

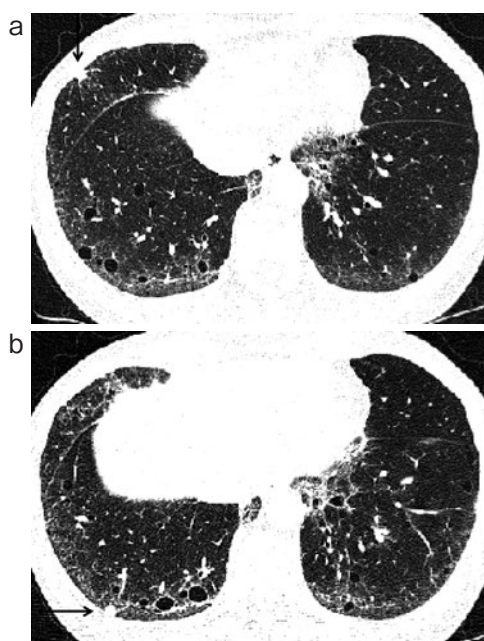


図1 胸部 HRCT 所見. (a) 薄壁嚢胞が散在し, 胸膜側優位に線状網状影を認めた. また胸膜下に小結節影(矢印)を認めた. 矢印の部位にて生検を施行した. (b) 線状網状影がさらに目立つ. 矢印の部位にて生検を行った.

muscle actin 抗体では陽性, エストロゲン受容体は陰性, プロゲステロン受容体は陽性, D2-40 陰性であった. 以上より, 嚢胞病変は LAM と診断した³⁾. 下葉は汎小葉性に時相の均質な肺胞隔壁の線維化とリンパ球, 形質細胞浸潤がみられ, リンパ濾胞の軽度過形成を伴う線維性非特異性間質性肺炎 (fibrosing nonspecific interstitial

pneumonia : f-NSIP) に相当する所見であった (図 2a, 3a). 画像でみられた小結節影は肺内リンパ節であり, 軽度の炭粉沈着がみられたが, その中には LAM 細胞は認められなかった. 周囲間質にも軽度のリンパ濾胞過形成が認められた (図 3b). 検索された肺組織内の炭粉沈着はきわめて軽度であった.

以上より, 皮膚筋炎関連間質性肺炎と LAM と肺内リンパ節の併存例と診断した. LAM による胸郭外病変はなく, 結節性硬化症を示唆する病変 (脳, 皮膚, 腎臓, 心臓) は認めず単独発症 (sporadic LAM) であった. 生検後からプレドニゾロン (prednisolone : PSL) 40 mg/日で治療開始としたところ, 多発関節痛と皮疹は改善し CPK と KL-6 も徐々に低下した. 画像上は嚢胞の拡大なく下葉の網状影は改善傾向で胸膜直下の多発結節影はいずれも縮小した.

考 察

本例は皮膚筋炎に多発嚢胞や多発小結節影があり当初はシェーグレン症候群に伴うアミロイドーシスやリンパ球性間質性肺炎を疑った. 皮膚筋炎にシェーグレン症候群が重複する症例は 1% 未満との報告があり⁴⁾, シェーグレン症候群の 10~30% に肺嚢胞を認めたと報告されている⁵⁾. 本例では乾燥徴候を認めず抗 SS-A 抗体やガムテストは陰性でシェーグレン症候群の重複は否定的であった. 胸腔鏡下肺生検を行い LAM と肺内リンパ節の併存と診断した.

LAM は異常な平滑筋様細胞 (LAM 細胞) が肺, リンパ節, 腎臓などで増殖する全身性疾患である. 平均発症年齢は 30 歳代でほとんどは妊娠可能な女性に発症する⁶⁾.

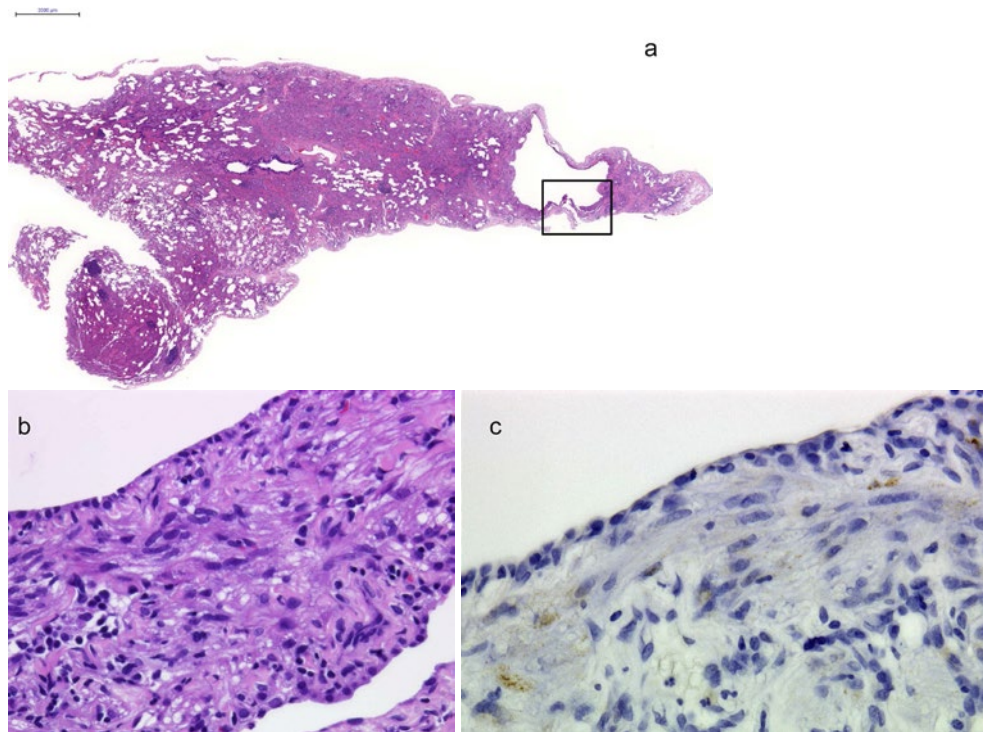


図2 外科的肺生検の病理組織所見. (a) 下葉のびまん性の間質性肺炎と併存して4 mm 大の薄壁嚢胞がみられる [hematoxylin-eosin (HE), $\times 1$]. (b) a に示した四角で囲んだ部分の拡大図. 嚢胞壁に紡錘状細胞 (LAM 細胞) の集簇がみられる (HE, $\times 40$). (c) 紡錘状細胞は抗 HMB45 抗体による免疫染色で核周囲の細胞質に陽性 (HMB45, $\times 40$) (倍率はいずれも original magnification).

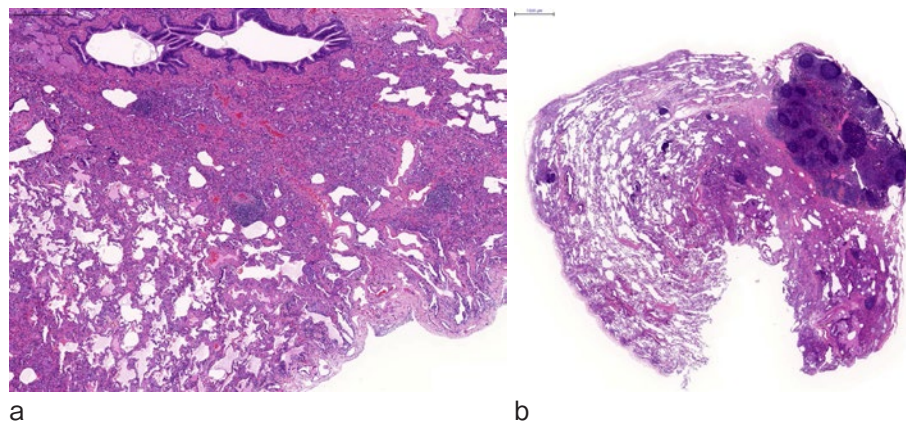


図3 外科的肺生検の病理組織所見. (a) 図2aの中央部で, 肺胞隔壁の軽度の単核細胞浸潤と線維化ならびに牽引性気管支拡張があり線維性非特異性間質性肺炎の像を呈し, リンパ濾胞の軽度過形成がみられる (HE, $\times 5$). (b) 胸膜下に胚中心の肥大したリンパ濾胞をもつ肺内リンパ節を認め, 炭粉沈着は軽度であった (HE, $\times 1.5$) (倍率はいずれも original magnification).

日本でのLAMは有病率が100万人あたり約1.9~4.5人とまれな疾患で⁷⁾, 薄壁を伴う類円形の嚢胞が上葉から下葉に偏りなく散在する⁸⁾. 本例は比較的典型像であったが, 皮膚筋炎関連間質性肺炎が併存しており診断に苦慮した.

皮膚筋炎の好発年齢は5~15歳と40~60歳で, 男女比は1:2.6, 有病率は10万人中に5~8人, うち間質性肺炎は約半数に生じる¹⁾. 我々が調べた範囲内ではLAMと皮膚筋炎関連間質性肺炎が合併する報告はなく, 両疾患が偶発的に併存したと考えた. 両疾患の好発年齢や性

差は近いが有病率が低く両疾患が併存する可能性はきわめてまれと思われる。

肺内リンパ節は中高年の男性喫煙者に多くみられ、喫煙、珪酸吸入やリンパ増殖性疾患が原因といわれている⁹⁾。本例は喫煙歴や粉塵曝露歴がなく、リンパ節内の炭粉沈着は軽微でLAM細胞も認めなかった。強皮症肺に肺内リンパ節を認めた報告¹⁰⁾や、関節リウマチなどの膠原病では持続的な抗原刺激が体内のリンパ節腫脹をきたすとの報告がある¹¹⁾。また本例ではPSL開始後すべての肺内リンパ節が縮小した。以上から、皮膚筋炎における免疫状態の亢進が肺内リンパ節の形成に関与していると考えられた。

皮膚筋炎関連間質性肺炎は経験的に、PSLと免疫抑制薬が使用されているが、本例ではLAMへの影響を考えPSL単剤で治療開始した。LAMにシロリムス(sirolimus)が有効との報告があるが¹²⁾、その他の免疫抑制薬のLAMへの影響は不明であり免疫抑制薬の併用を行わなかった。PSL単剤にて経過良好であり、今後慎重に免疫抑制薬を追加する予定である。

今回、皮膚筋炎関連間質性肺炎にLAMが併存した1例を報告した。膠原病関連肺疾患に矛盾する陰影がある場合は、肺生検を検討すべきと考えられた。

本論文の要旨は、第203回日本呼吸器学会関東地方会(2013年2月、東京)で発表した。

謝辞：本症例の病理所見をご指導いただいた、さいたま赤十字病院病理部の安達章子先生に深謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) 平形道人. 多発性筋炎・皮膚筋炎における間質性肺炎. 日胸臨 2013; 72: S229-37.
- 2) Ikezoe J, et al. High-resolution CT findings of lung

disease in patients with polymyositis and dermatomyositis. J Thorac Imaging 1996; 11: 250-9.

- 3) 林田美江, 他. リンパ脈管筋腫症 lymphangioleiomyomatosis (LAM) 診断基準. 日呼吸会誌 2008; 46: 425-7.
- 4) 黒田広生, 他. 膠原病の重複例および主な合併疾患の検討. 臨床リウマチ 2004; 16: 126-33.
- 5) Ito I, et al. Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 632-8.
- 6) Hayashida M, et al. The epidemiology of lymphangioleiomyomatosis in Japan: a nationwide cross-sectional study of presenting features and prognostic factors. Respirology 2007; 12: 523-30.
- 7) 林田美江, 他. 肺リンパ脈管筋腫症に関する全国疫学調査, 追跡調査および第2回目全国横断調査. 厚生労働省難治性疾患呼吸不全に関する調査研究平成20年度総括・分担研究報告書 2008: 37-41.
- 8) Tobino K, et al. Differentiation between Birt-Hogg-Dubé syndrome and lymphangioleiomyomatosis: quantitative analysis of pulmonary cysts on computed tomography of the chest in 66 females. Eur J Radiol 2011; 81: 1340-6.
- 9) Kradin RL, et al. Intrapulmonary lymph nodes clinical, radiologic, and pathologic features. Chest 1985; 87: 662-7.
- 10) 吉富 淳, 他. 間質性肺炎に合併した肺内リンパ節の2例. 日胸疾患会誌 1995; 33: 1003-8.
- 11) Nosanchuk JS, et al. Follicular hyperplasia in lymph nodes from patients with rheumatoid arthritis. Cancer 1969; 24: 343-54.
- 12) McCormack FX, et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. N Engl J Med 2011, 364: 1595-606.

Abstract**A case of dermatomyositis-associated interstitial pneumonia coexisting with lung lymphangiomyomatosis**

Ryo Okuda^a, Hidekazu Matsushima^a, Tomohiro Ohba^a, Rie Kawabe^a,
Masako Amano^a and Tamiko Takemura^b

^aDepartment of Respiratory Medicine, Saitama Red Cross Hospital

^bDepartment of Pathology, Japanese Red Cross Medical Center

The subject was a 46-year-old woman who visited our hospital complaining mainly of polyarthralgia and was diagnosed as having dermatomyositis. High-resolution computed tomography of the lungs revealed evidence of interstitial lung disease with coexistence of multiple nodular and cystic opacities. Because none of these patterns are characteristic of dermatomyositis-associated pulmonary involvement, a surgical lung biopsy was performed. Based on the histopathological findings, the subject was diagnosed as having coexisting dermatomyositis-associated interstitial pneumonia, lung lymphangiomyomatosis, and intrapulmonary lymph node. Since there is no report yet of cases with coexistent dermatomyositis associated with interstitial pneumonia and lung lymphangiomyomatosis, the coexistence was considered an event of chance. Dermatomyositis was believed to be the cause of intrapulmonary lymph node. It is thought that surgical lung biopsy should be considered in all patients with collagen vascular diseases who have a CT shadow that cannot be explained by the pulmonary collagenosis.