

●症 例

ニューモシスチス肺炎治療後に診断された臨床的無筋症性皮膚筋炎の1例

三ツ井美穂^a 安齋 正樹^a 園田 智明^a
 島田 昭和^a 長谷川 稔^b 石塚 全^a

要旨：症例は47歳，女性．前医にて成人スチル病と診断され，ST合剤の予防投与なく，高用量経口プレドニゾロン（prednisolone：PSL）が4週間投与された．ニューモシスチス肺炎（PCP）を発症し，呼吸不全のため当科へ救急搬送された．入院後ST合剤投与によりPCPは改善したが，皮膚所見が顕性化した．抗MDA5抗体が陽性で，成人スチル病ではなく間質性肺炎を合併した臨床的無筋症性皮膚筋炎（CADM）と診断した．診断前のステロイド投与によって，CADMの経過が修飾されたが，ステロイドの早期投与とタクロリムス（tacrolimus）の追加投与によって，CADMの病勢は良好にコントロールされた．

キーワード：臨床的無筋症性皮膚筋炎，間質性肺炎，抗MDA5抗体，ニューモシスチス肺炎，タクロリムス
 Clinically amyopathic dermatomyositis (CADM), Interstitial pneumonia, Anti-MDA5 antibody, *Pneumocystis pneumonia* (PCP), Tacrolimus

緒 言

皮膚筋炎のなかで，筋炎症状（筋力低下や血清筋原性酵素の上昇）が乏しい臨床的無筋症性皮膚筋炎（clinically amyopathic dermatomyositis：CADM）は，治療抵抗性の急速進行性間質性肺炎を合併することが多い¹⁾．その40～70％に抗melanoma differentiation-associated gene 5（MDA5）抗体を認めるとされており²⁾，同抗体陽性例では早期治療介入の有無によって予後が大きく左右される．今回私たちは，成人スチル病として，ステロイド治療を開始された後にニューモシスチス肺炎（*Pneumocystis pneumonia*：PCP）を合併し，当初，典型的な皮疹がみられず診断に苦慮したが，ステロイドの早期投与とタクロリムス（tacrolimus）の併用により，病勢が良好にコントロールされたCADMの1例を経験したので，文献的考察を加えて報告する．

症 例

患者：47歳，女性．
 主訴：呼吸困難．

既往歴・家族歴：特記すべきことなし．

喫煙歴：10本/日×20年（発病時まで）．

現病歴：20XX年8月初旬から37～38℃台の発熱と顔面・体幹の紅斑が出現し，9月3日に前医を受診した．成人スチル病と臨床診断され，9月9日より，前医外来でプレドニゾロン（prednisolone：PSL）70mg/日の治療が開始されたが，スルファメトキサゾール/トリメトプリム（sulfamethoxazole/trimethoprim：ST）合剤の予防投与はされなかった．9月24日からPSL45mg/日，10月1日にはPSL40mg/日へ減量された．10月1日より呼吸苦を自覚するようになり，10月6日に前医再診．胸部CTにて両側肺びまん性すりガラス陰影が認められ呼吸不全状態（PaO₂47.3mmHg）となったため，当科へ救急搬送された．

入院時現症：身長166.5cm，体重68.3kg，体温37.0℃，血圧146/100mmHg，脈拍数109/分，呼吸数24/分，経皮的動脈血酸素飽和度（SpO₂）93％（酸素5L/分，鼻カニューラ投与下）．胸部聴診上，両側背部でfine cracklesを聴取し，前胸部に紅斑を認めた．

入院時検査所見（表1）：好中球優位の白血球増加とC反応性蛋白（CRP）の軽度増加を認めた．AST，ALT，LDH，フェリチンが増加しており，KL-6は前医でのPSL投与前（1,400U/mL）よりも増加していたが，CKの増加はみられなかった．入院時検査し得た自己抗体はいずれも陰性であった．

入院時画像所見：胸部単純X線では両側肺野にびまん性すりガラス陰影と左右横隔膜の拳上を認め，肺容積の

連絡先：石塚 全

〒910-1193 福井県吉田郡永平寺町松岡下合月23-3

^a 福井大学医学部附属病院呼吸器内科

^b 同 皮膚科

(E-mail: tamotsui@u-fukui.ac.jp)

(Received 13 Mar 2018/Accepted 12 Jul 2018)

表1 入院時検査所見

血液		生化学		血清			
WBC	9,800/μL	Na	137 mmol	CRP	3.60 mg/dL	抗核抗体	<40 倍
Neutro	85.1 %	K	3.4 mmol	β-D-グルカン	143.1 pg/mL	抗RNP抗体	<2.0 U/mL
Eosino	0.3 %	Cl	99 mmol	カンジダ抗原	陰性	抗Sm抗体	<1.0 U/mL
Baso	0.2 %	Ca	8.9 mg/dL	アスペルギルス抗原	陰性	抗SS-A/Ro抗体	陰性
Lymph	7.2 %	TP	6.6 g/dL	KL-6	1,887 U/mL	抗SS-B/La抗体	陰性
Mono	7.2 %	Alb	2.7 g/dL	SP-D	≤17.2 ng/mL	MPO-ANCA	<0.1 U/mL
RBC	410×10 ⁴ /μL	AST	48 U/L	SP-A	136.0 ng/mL	PR3-ANCA	0.2 U/mL
Hb	12.4 g/dL	ALT	97 U/L	sIL-2R	667 U/mL	抗ds-DNA抗体	1.0 IU/mL
Ht	37.5 %	LDH	372 U/L	IgG	1,536 mg/dL	抗ss-DNA抗体	12.2 AU/mL
Plt	15.7×10 ⁴ /μL	ALP	232 U/L	IgA	376 mg/dL	ループスアンチコアグラント	陰性
		γ-GTP	256 U/L	IgM	130 mg/dL	抗Jo-1抗体	<1.0 U/mL
BALF		T-bil	0.3 mg/dL	C ₃	125 mg/dL	抗CCP抗体	<0.6 U/mL
有核細胞数	60×10 ⁴ /mL	BUN	12 mg/dL	C ₄	30.5 mg/dL	IgG型リウマチ因子	陰性
Macro	61.3 %	Cre	0.63 mg/dL			抗ミトコンドリアM ₂ 抗体	陰性
Lymph	34.7 %	UA	4.0 mg/dL				
Neutro	4.0 %	CK	16 U/L				
CD4/CD8比	0.7	Procalcitonin	0.10 ng/mL				
		フェリチン	321 ng/mL				
白血球中CMV抗原	陰性	血糖	182 mg/dL				
		HbA1c	7.3 %				

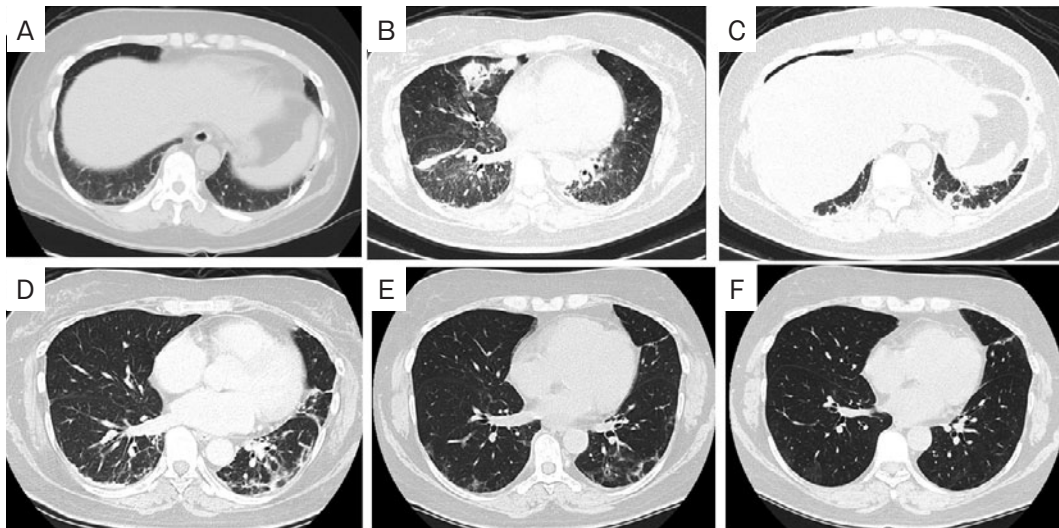


図1 胸部CT所見. (A) 前医初診時のCTでは両側肺底部に線状陰影がみられ、間質性肺炎が示唆された。(B, C) 入院時胸部CTでは両側びまん性のすりガラス陰影を背景に、一部consolidation、軽度気管支拡張所見、胸膜直下から連続する索状陰影、肺底部では索状陰影、線状陰影が認められた。(D) 第63病日では両側びまん性のすりガラス陰影、consolidationは軽快したが、subpleural curvilinear lineや索状陰影が認められた。(E) 14ヶ月後、索状陰影は軽快し、(F) 28ヶ月後には、両肺胸膜下のすりガラス陰影、網状陰影はほとんど消失した。

減少が示唆された。CTでは、両側びまん性すりガラス陰影を背景として、一部consolidationと軽度気管支拡張所見がみられ、前医初診時と同様に肺底部では間質性肺炎の合併が示唆された(図1A~C)。

入院後経過(図2):前医外来にて高用量の経口PSLが4週間投与されていたが、ニューモシスチス肺炎(*Pneumocystis pneumonia*: PCP)に対するST合剤の予防投与

がされていなかったことと、両側肺びまん性すりガラス陰影の出現、比較的急速に低酸素血症に至ったことから、本症例ではPCPを発症したものと考えて入院日より、ST合剤(sulfamethoxazole 6,000mg/日+trimethoprim 1,200mg/日)の点滴静注とPSL(70mg/日)の投与を開始した。第4病日に気管支肺胞洗浄(bronchoalveolar lavage: BAL)を行い、BAL液から*Pneumocystis jirovecii*

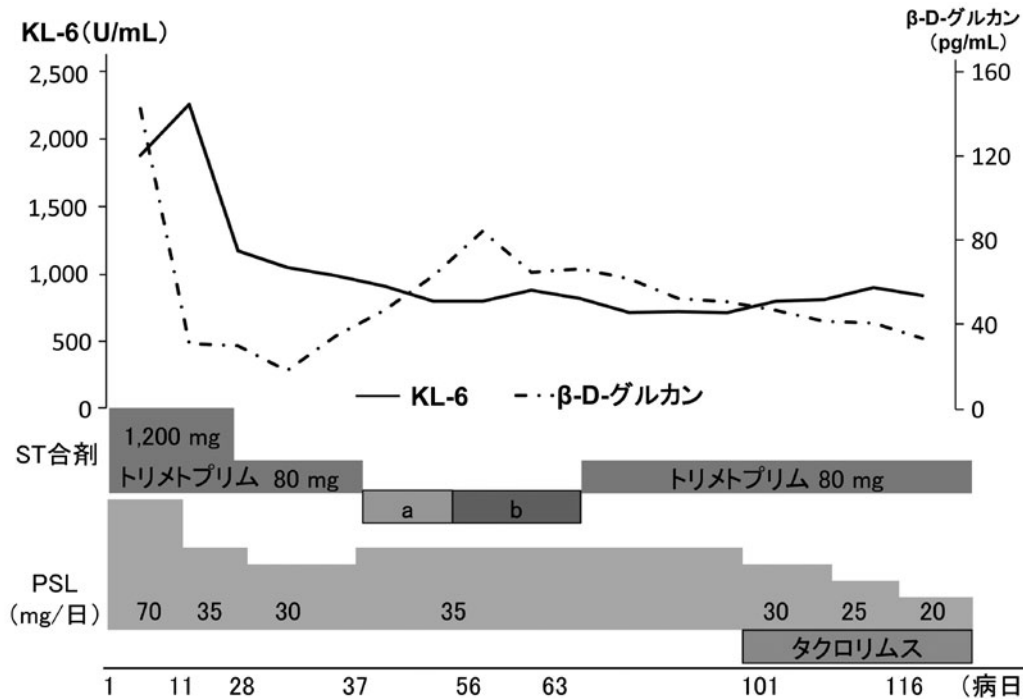


図2 入院後経過。(a) ペンタミジン300mg/日、(b) アトバコン1,500mg/日。ST合剤によるPCPの治療とPSLの投与により、症状、胸部画像所見は軽快したが、β-D-グルカン値の増加を認めた。PCPの再燃を否定したうえで、CADMに対してタクロリムスを追加投与した。PSLを20mg/日まで漸減し、外来治療へ移行した。

がリアルタイムPCR法で検出された (1.0×10^4 コピー/ μg DNA, 基準値は 1.0×10^1 未満) ため、PCPと確定診断した。

PSL (70mg/日) を10日間投与した後、第11病日より35mg/日へ減量した。入院当初よりリザーバ式酸素供給カニューラ (オキシマイザー[®]) による酸素投与 (4L/分) を開始し、気管支鏡検査後に一時的に非侵襲的陽圧換気 (noninvasive positive pressure ventilation : NPPV) を要したが、その後呼吸状態は徐々に改善し、第25病日には酸素投与を終了できた。

第17病日より全身の皮疹が増悪し、ヘリオトロープ疹、ゴットロン徴候、逆ゴットロン徴候、ゴットロン徴候部の潰瘍、爪囲紅斑、爪上皮出血点、シオールサインがみられ、その後、抗MDA5抗体が陽性であることが判明したため、本疾患は成人スチル病ではなく、間質性肺炎を合併したCADMと診断とした。PSL (35mg/日) の投与により、第30病日には体幹、肘の紅斑は退色傾向となり、第64病日には爪囲にわずかに紅斑が残るのみとなった。CADMの予後予測因子とされるフェリチン³⁾ も第18病日に1,590ng/mLまで増加したが、6日後には465ng/mLとなり、退院時には70ng/mLまで低下した。KL-6はPCPの改善に伴い低下したが、間質性肺炎を反映して退院時には849U/mLまでの低下に留まった。

PCPの治療としてST合剤を19日間投与し、入院時143.1pg/mLであった血清β-D-グルカン値は18.7pg/mL

まで低下し、胸部画像所見も軽快した。しかし、第38病日にβ-D-グルカン値が再上昇した。ペンタミジン (pentamidine, 300mg/日) の静脈内投与を開始したが、高度の悪心、食欲不振のため、アトバコン (atovaquone, 750mg/回, 1日2回) 内服へ変更して11日間内服投与したが、β-D-グルカン値は60pg/mL前後を推移した。自覚症状、胸部CT所見の悪化はなく (図1D)、PCPの再燃は否定的と考えられたため、第66病日にはアトバコンの投与を終了した。第78病日に再度、気管支鏡検査を施行し、BAL液中に *Pneumocystis jirovecii* がPCR法で検出されないことを確認した。その後ST合剤の予防投与 (sulfamethoxazole 400mg/日 + trimethoprim 80mg/日) を継続し、第92病日からタクロリムスの投与を開始した。タクロリムスの血清トラフ値が5~10ng/mLとなるように投与量を調整した。第117病日にはPSLを20mg/日まで漸減し、第121病日に退院となった。退院後はPSLをさらに漸減し、PSL (5mg/日) とタクロリムス (7mg/日) の併用で胸部画像所見 (図1E, F)、皮疹は軽快している、フェリチン、KL-6は正常値で、抗MDA5抗体も陰性化しており、2年以上病勢はコントロールされている。

考 察

抗MDA5抗体は皮膚筋炎に特異的な自己抗体であり、筋症状が乏しいCADMに高率に発現する⁴⁾。CADMは治

療抵抗性で予後不良の急速進行性間質性肺炎を高率に合併する²⁾ため、診断された時点でステロイドにシクロスポリン (cyclosporin A)⁵⁾、シクロホスファミド (cyclophosphamide)⁵⁾⁶⁾、タクロリムス⁷⁾などを併用した強力な免疫抑制治療が必要である。本症例でもCADMの診断がなされた時点で早急にステロイドに加えて免疫抑制薬を追加したかったが、PCPの悪化を危惧して、PCPの治癒後にタクロリムスを投与した。しかしながら、間質性肺炎合併CADMの重篤性を考慮すれば、PCP治癒を確認前にタクロリムスをより早急に投与すべきであったかもしれない。

β -D-グルカン値は侵襲性の深在性真菌感染症やPCPで上昇し、これらの疾患のスクリーニングや診断に有用とされている。適切なカットオフ値を設定すればPCP診断における β -D-グルカン値の感度、特異度はそれぞれ96~98%と86.1~94%とされる^{8)~12)}。本症例においてもPCPの診断には有用であったが、 β -D-グルカン値はPCPの重症度や進行度を反映せず、短期的な治療反応のモニタリングには適さないという報告もある¹¹⁾。実際、本症例ではPCP治療終了後に β -D-グルカン値の再上昇がみられ、実際の病勢と相関しなかった。血清 β -D-グルカン値は真菌感染症以外にもセルロース系透析膜による血液透析、アルブミン製剤や免疫グロブリン製剤投与、高度溶血などで増加する¹²⁾¹³⁾。本症例では、免疫グロブリン製剤を5日間投与したが、その前から β -D-グルカン値が再上昇に転じており、免疫グロブリン製剤投与が原因とは考えにくく、再上昇した理由は不明であるが、18ヶ月後に β -D-グルカン値は20pg/mL以下にまで低下した。

本症例では前医で高用量のステロイド治療が導入されていたため、入院時にはCADMを疑う典型的な皮膚所見がなく、CADMの診断に苦慮した。ステロイド投与前に画像上、間質性肺炎を示唆する所見があり、KL-6も高値であったことより、前医受診時には間質性肺炎を合併していたと思われる。結果的には発症直後から高用量ステロイドが投与されたためCADMに合併した間質性肺炎の急激な進行が抑制できた可能性も否定できない。非HIV患者におけるPCP発症は時に致死的であり、CADM診断後、本症例においてPCPが免疫抑制薬の併用を開始する妨げになったのは事実であり、経口ステロイドを高用量で長期間投与する場合にはPCPに対するST合剤の予防投与を行うべきであったと思われる¹³⁾¹⁴⁾。

謝辞：本症例の抗MDA5抗体を測定していただいた名古屋大学医学部皮膚科 室 慶直先生に深謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：石塚 全；奨学 (奨励) 寄付 (アステラス製薬。他は本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) 塚本 浩. 皮膚筋炎・多発性筋炎. 日内会誌 2015; 104: 2125-31.
- 2) 日比野 真, 他. 非典型的な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.
- 3) 五野貴久, 他. 多発性筋炎・皮膚筋炎の診療における最近のとらえ方. 日内会誌 2016; 105: 2251-8.
- 4) 中嶋 蘭, 他. 抗MDA5 (melanoma differentiation-associated gene 5) 抗体と皮膚筋炎・急速進行性間質性肺炎. 日臨免疫会誌 2013; 36: 71-6.
- 5) Nagasaka K, et al. Efficacy of combination treatment with cyclosporin A and corticosteroids for acute interstitial pneumonitis associated with dermatomyositis. *Mod Rheumatol* 2003; 13: 231-8.
- 6) Suda T, et al. Interstitial lung diseases associated with amyopathic dermatomyositis. *Eur Respir J* 2006; 28: 1005-12.
- 7) Takada K, et al. Polymyositis/dermatomyositis and interstitial lung disease: a new therapeutic approach with T-cell-specific immunosuppressants. *Autoimmunity* 2005; 38: 383-92.
- 8) Watanabe T, et al. Serum (1 \rightarrow 3) β -D-glucan as a noninvasive adjunct marker for the diagnosis of *Pneumocystis* pneumonia in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1128-31.
- 9) Tasaka S, et al. Serum indicators for the diagnosis of *Pneumocystis* pneumonia. *Chest* 2007; 131: 1173-80.
- 10) de Boer MG, et al. β -D-glucan and S-adenosylmethionine serum levels for the diagnosis of *Pneumocystis* pneumonia in HIV-negative patients: a prospective study. *J Infect* 2011; 62: 93-100.
- 11) Onishi A, et al. Diagnostic accuracy of serum 1,3- β -D-glucan for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, invasive candidiasis, and invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 7-15.
- 12) Koga M, et al. Kinetics of serum β -D-glucan after *Pneumocystis* pneumonia treatment in patients with AIDS. *Intern Med* 2011; 50: 1397-401.
- 13) 吉田耕一郎, 他. 深在性真菌症の臨床診断における血中 (1 \rightarrow 3)- β -D-グルカン測定—問題点とこれまでの進歩—. 川崎医会誌 2005; 31: 193-9.
- 14) 榎本達治, 他. ステロイド療法中の間質性肺炎患者に発症したニューモシスチス肺炎の臨床的検討. 日呼吸会誌 2005; 43: 725-30.
- 15) 山口牧子, 他. ニューモシスチス肺炎予防のためのスルファメトキサゾール・トリメトプリム投与量の検討. 日呼吸会誌 2017; 6: 53-7.

Abstract

A case of clinically amyopathic dermatomyositis diagnosed after the treatment of *Pneumocystis pneumonia*

Miho Mitsui^a, Masaki Anzai^a, Tomoaki Sonoda^a, Akikazu Shimada^a,
Minoru Hasegawa^b and Tamotsu Ishizuka^a

^aDivision of Respiratory Medicine, University of Fukui Hospital

^bDivision of Dermatology, University of Fukui Hospital

A 47-year-old woman with respiratory failure was transferred to our hospital. She had been treated with high-dose prednisolone for suspected adult-onset Still's disease, but had not been given prophylactic sulfamethoxazole/trimethoprim. Therapy for *Pneumocystis pneumonia* (PCP) was initiated immediately on arrival at our hospital. *Pneumocystis jirovecii* was detected in her bronchoalveolar lavage fluid (BALF) by polymerase chain reaction. Although she recovered from respiratory failure, her systemic exanthem worsened. She was then diagnosed with clinically amyopathic dermatomyositis (CADM) rather than adult-onset Still's disease, because the skin findings were characteristic of the former and anti-MDA5 antibodies were detected. Computed tomography revealed that the CADM was accompanied by interstitial pneumonia. Although there was clinical improvement in the PCP and a transient decrease in serum β -D-glucan levels with sufficient administration of sulfamethoxazole/trimethoprim, β -D-glucan levels increased again. After a possible recurrence of PCP was ruled out because *Pneumocystis jirovecii* was not detected in the BALF, tacrolimus was administered in addition to prednisolone, and the disease progression of CADM with interstitial pneumonia was successfully controlled.