

## ●症 例

## リツキシマブを含む集学的治療で救命した clinically amyopathic dermatomyositis 合併間質性肺炎の1例

原 哲<sup>a</sup> 島田 裕之<sup>a</sup> 山内 秀太<sup>a</sup>  
神 靖人<sup>a</sup> 馬嶋 秀考<sup>b</sup> 今瀬 玲菜<sup>c</sup>

**要旨：**症例は61歳女性。ヘリオトロープ疹，ゴットロン徴候，CTで胸膜直下に斑状の浸潤影を認め，筋炎症状を認めず，抗MDA5抗体陽性であり，clinically amyopathic dermatomyositis (CADM) 合併間質性肺炎と診断した。ステロイドパルス療法，シクロスポリン，intravenous cyclophosphamide療法を施行したが改善なく，第5病日，第9病日にpolymyxin B direct hemoperfusionを施行したが再増悪した。第14病日よりリツキシマブを導入し病勢をコントロールできた。CADM 合併間質性肺炎は予後不良であることが知られているが，集学的治療で救命した。

**キーワード：**間質性肺炎，Clinically amyopathic dermatomyositis (CADM)，抗MDA5抗体，

Polymyxin B direct hemoperfusion (PMX-DHP)，リツキシマブ

Interstitial pneumonia, Anti-MDA5 antibody, Rituximab

### 緒 言

皮膚筋炎に典型的な皮膚所見を認め，筋症状に乏しい clinically amyopathic dermatomyositis (CADM) に合併する間質性肺炎は治療抵抗性であることが知られている。副腎皮質ステロイド，シクロスポリン (cyclosporin A : CyA)，シクロホスファミド (cyclophosphamide : CY) の併用療法が試みられているが，死亡率36~45%<sup>1)2)</sup> である。1ヶ月以内に急速に進行する症例では71%<sup>3)</sup> と報告されており，予後不良である。

従来の治療法に抵抗性であり，polymyxin B direct hemoperfusion (PMX-DHP)，リツキシマブ (rituximab) を併用し救命したCADM 合併間質性肺炎の1例を報告する。

### 症 例

患者：61歳，女性。

主訴：労作時呼吸困難。

既往歴：高血圧症，脂質異常症，慢性副鼻腔炎。

内服歴：オルメサルタン (olmesartan) 10mg，アトルバスタチン (atorvastatin) 10mg。

生活歴：喫煙歴なし，飲酒歴なし，アレルギー歴なし。

家族歴：家族に膠原病の発症なし。

現病歴：20XX年3月上旬より咳嗽を認め，3月13日より眼瞼に発赤が出現した。その後，労作時呼吸困難を生じ近医を受診した。室内気でSpO<sub>2</sub> 88%であり，胸部単純X線写真で両側肺野に浸潤影を認め，3月25日に当院当科紹介となった。

入院時現症：体温37.2℃，血圧124/107mmHg，脈拍数98回/min，呼吸数24回/min，SpO<sub>2</sub> 97% (5L/min, nasal canula)，胸部聴診で両側肺野にfine cracklesを聴取した。皮膚所見では上眼瞼にヘリオトロープ疹，前胸部にV sign，手指関節伸側にゴットロン徴候，指側部にmechanic's handを認めた。徒手筋力検査 (manual muscle testing : MMT) は正常であった。

入院時検査所見 (Table 1) : AST 83U/L，ALT 56U/Lと肝逸脱酵素の上昇，LDH 363U/Lの高値，CRP 5.73mg/dLと炎症反応の上昇を認めた。CKは74U/Lと正常であった。Ferritinは1,840ng/mLと著明高値だが，KL-6，SP-Dは正常であった。抗MDA5抗体はELISA法では陰性だが，免疫沈降法で陽性であった。喀痰培養検査では常在菌のみであり，血液培養も2セット陰性であった。

胸部単純X線写真では両側胸膜直下優位に浸潤影を認めた (Fig. 1a)。

胸部CT画像では両側に斑状の浸潤影，気管支血管束周囲の浸潤影，非区域性のground-glass opacity (GGO) を認めた。また，subpleural curvilinear shadowや牽引性気管支拡張を認めた (Fig. 1b)。

連絡先：原 哲

〒254-8502 神奈川県平塚市追分9-11

<sup>a</sup>平塚共済病院呼吸器内科

<sup>b</sup>東京医科歯科大学呼吸器内科

<sup>c</sup>横浜市立みなと赤十字病院呼吸器内科

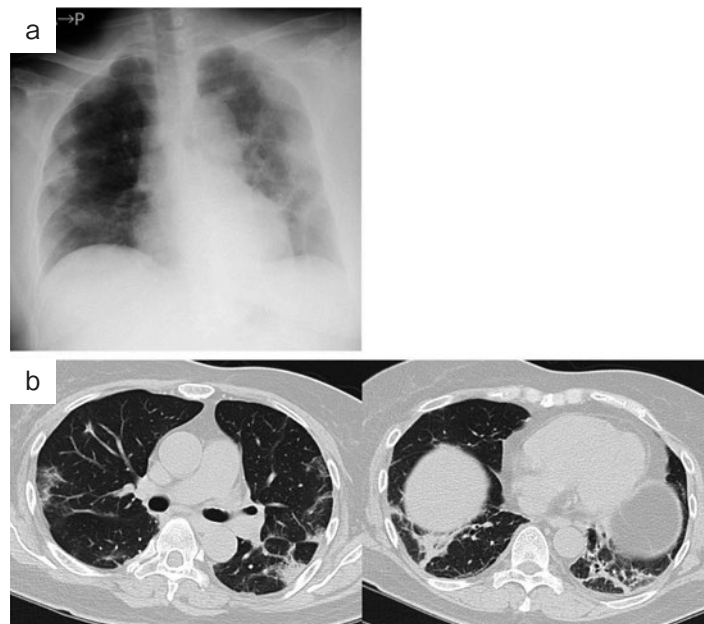
(E-mail: hara-t@kkr.hiratsuka.kanagawa.jp)

(Received 20 Dec 2018/Accepted 15 Apr 2019)

**Table 1** Laboratory findings on admission

Hematology		Serology	
WBC	4,600 / $\mu$ L	CRP	<u>5.73 mg/dL</u>
Neu	75.5 %	BNP	< 5.8 pg/mL
Lym	16.5 %	KL-6	442 U/mL
Eos	1.0 %	SP-D	37.1 ng/mL
RBC	$463 \times 10^4$ / $\mu$ L	ANA	< $\times 40$
Hb	13.7 g/dL	anti-SS-A antibody	negative
Ht	40.5 %	anti-SS-B antibody	negative
MCV	87.5 fL	anti-RNP antibody	negative
Plt	$28.2 \times 10^4$ / $\mu$ L	anti-Scl-70 antibody	negative
Biochemistry		anti-ss DNA IgG antibody	< 10 AU/mL
TP	6.4 g/dL	anti-ds DNA IgG antibody	< 10 IU/mL
Alb	<u>3.1 g/dL</u>	PR3-ANCA	< 1.0 IU/mL
BUN	16.4 mg/dL	MPO-ANCA	< 1.0 IU/mL
Cre	0.63 mg/dL	anti-ARS antibody*	negative
Na	139 mmol/L	anti-MDA5 antibody* (ELISA)	negative
K	3.1 mmol/L	anti-MDA5 antibody* (immunoprecipitation)	<u>positive</u>
Cl	105 mmol/L	Arterial blood gas analysis	
AST	<u>83 U/L</u>	pH	<u>7.469</u>
ALT	<u>56 U/L</u>	PaO <sub>2</sub>	76.0 Torr
LDH	<u>363 U/L</u>	PaCO <sub>2</sub>	<u>32.8 Torr</u>
ALP	208 U/L	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	23.3 mmol/L
$\gamma$ -GTP	40 U/L		
T-bil	0.6 mg/dL		
CK	74 U/L		
Glu	<u>148 mg/dL</u>		
HbA1c	<u>6.8 % (NGSP)</u>		
Ferritin	<u>1,840 ng/mL</u>		

Abnormal values are underlined. \*Serum anti-ARS and anti-MDA5 antibodies were tested on day 5 of hospitalization.



**Fig. 1** Imaging findings. (a) Chest radiograph on admission shows subpleural infiltration in both lungs. (b) Chest computed tomographic (CT) scans shows patchy consolidation and subpleural curvilinear shadow.

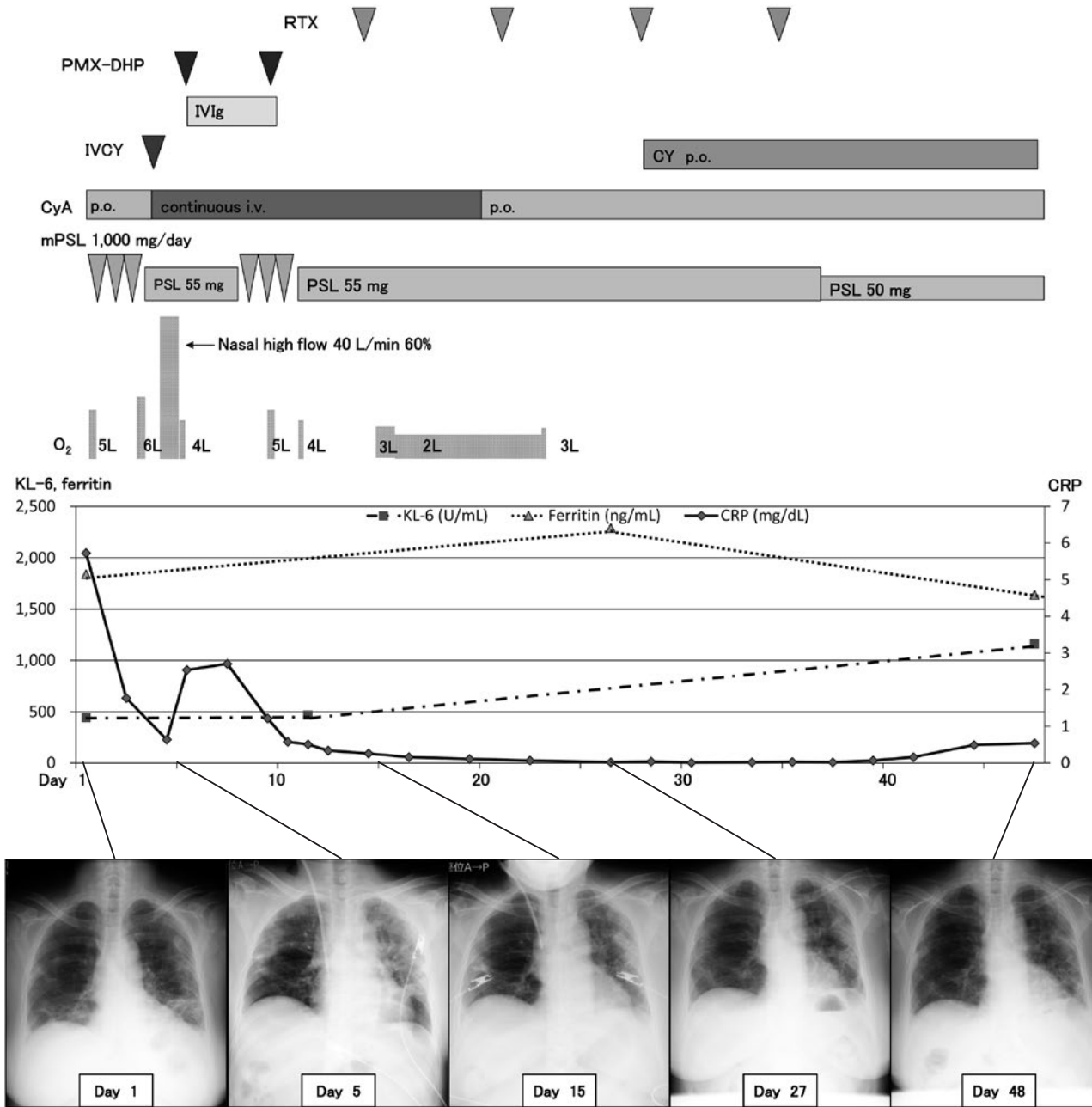


Fig. 2 Clinical course. IVCY: intravenous cyclophosphamide, PMX-DHP: polymyxin B direct hemoperfusion, IVIg: intravenous immunoglobulin, RTX: rituximab, CY: cyclophosphamide, p.o.: per os, CyA: cyclosporin A, i.v.: intravenous infusion, mPSL: methylprednisolone, PSL: prednisolone.

臨床経過 (Fig. 2) : 皮膚筋炎に特徴的な皮膚所見を有し、筋炎症状を認めず、抗MDA5抗体陽性であり、CADM合併間質性肺炎と診断した。第1病日よりステロイドパルス療法 [後療法はプレドニゾン (prednisolone : PSL) 1 mg/kg] およびCyA内服 (trough 150~200 ng/mL) で治療を開始した。第3病日までに呼吸状態および画像所見の悪化を認め、intravenous cyclophosphamide (IVCY) 療法を追加するとともに、CyAは早期に治療効果を安定させるために持続療法 (血中濃度380~500 ng/mL) へ変

更した。第5病日には呼吸状態が悪化しhigh flow therapyを必要としたためPMX-DHPを施行し、著明な改善を得た。同日より免疫グロブリン大量療法 (IVIg 0.5 g/kg) を追加し、第8病日より再度ステロイドパルス療法を施行した。しかし、呼吸状態が悪化したため第9病日より2回目のPMX-DHPを施行し、一時的な改善を得たが、その後に再増悪した。

病勢のコントロールが困難と考え、第14病日よりrituximab (375 mg/m<sup>2</sup> weekly, 4 weeks) を投与した。そ

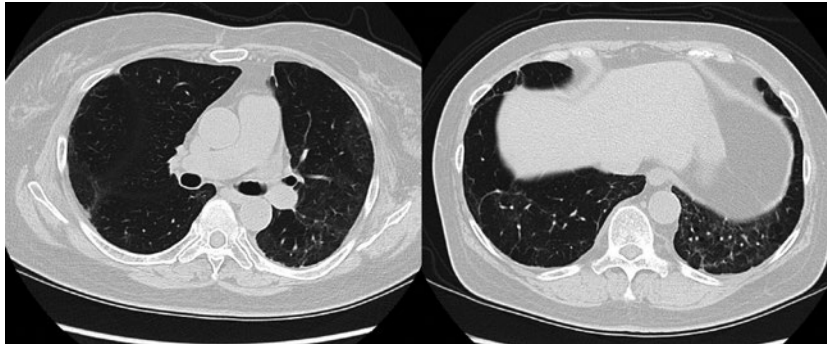


Fig. 3 Chest CT on day 296 shows faint ground-glass opacity (GGO).

の後も緩徐に呼吸状態、画像所見の悪化を認めた。CyAは持続静注を14日間以上継続したため、第20病日に内服へ変更した。肝障害を認めたために、2回目のIVCY療法は行わず、第28病日よりCY内服に切り替えた。その後は増悪を認めず、以降はステロイドを漸減した。

病勢コントロール後もKL-6、SP-Dは上昇したが、呼吸状態や画像所見の悪化はなく、CYは半年間で投与終了とした。以降はPSLおよびCyAの2剤で加療を行い、呼吸状態、画像所見ともに緩徐に改善した (Fig. 3)。

Ferritinは第27病日までに2,290 ng/mLまで上昇し、その後低下した。KL-6、SP-Dは治療開始後5ヶ月目までにそれぞれ2,380 U/mL、189 ng/mLに上昇し、その後は低下した。

## 考 察

間質性肺炎は皮膚筋炎の予後を規定する合併症の一つである。皮膚筋炎合併間質性肺炎の予後不良因子として、60歳以上、CRP $\geq$ 1 mg/dL、SpO<sub>2</sub><95%、抗MDA5抗体陽性などが報告されている<sup>3)</sup>。本例はすべてに該当するが、抗MDA5抗体は免疫沈降法のみ陽性であった。ELISA法は免疫沈降法を基準として感度98.2%、特異度100%とともに良好である<sup>4)</sup>。抗MDA5抗体の抗体価は治療により低下することが知られている<sup>5)</sup>。本例では入院時の残血清が不足し、第5病日に測定したため、ELISA法の測定感度以下になっていた可能性がある。

Ferritinも予後不良因子の一つとされており、特に1,500 ng/mL以上の症例は6ヶ月生存率28.6%と報告されている<sup>6)</sup>。重症呼吸不全を呈した本例では入院時にKL-6、SP-Dは正常であったものの、ferritinは著明高値であった。また、ferritinはKL-6よりも鋭敏に治療効果を反映すると報告<sup>5)</sup>されており、本例でも早期に低下した。

PMX-DHPは間質性肺炎の急性増悪に対して有効であるものの予後は改善しないとされる<sup>7)</sup>。CADM合併間質性肺炎に対しては有効であった症例が複数報告されている<sup>8)~11)</sup>。本例でも2回施行し著明に改善したが再増悪し

た。Sasakiらの報告<sup>9)</sup>でも再増悪しており、効果は一時的であった。

Rituximabは難治性皮膚筋炎に対して有効と報告されている<sup>12)</sup>。CADM合併間質性肺炎に対しては、抗MDA5抗体陽性例で有効だった2例<sup>13)14)</sup>と無効だった1例<sup>15)</sup>の報告がある。本例では従来の治療に加えてrituximabの併用が有効であった。

CADM合併間質性肺炎の治療としてPMX-DHPの効果は一時的であるが、速効性があり他剤の効果が出るまでの治療として有効であると考えられる。Rituximabに関しては抗MDA5抗体陽性例に有効な可能性があるが、報告も少なく症例を蓄積し検討する必要がある。

謝辞：診断にあたり、抗MDA5抗体（免疫沈降法、ELISA法）を測定していただいた東海大学医学部内科学系リウマチ内科 佐藤慎二先生に感謝いたします。

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

## 引用文献

- 1) Cao H, et al. Clinical manifestations of dermatomyositis and clinically amyopathic dermatomyositis patients with positive expression of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 1602-10.
- 2) Sun Y, et al. Interstitial lung disease in clinically amyopathic dermatomyositis (CADM) patients: a retrospective study of 41 Chinese Han patients. *Rheumatol Int* 2013; 33: 1295-302.
- 3) Sato S, et al. Initial predictors of poor survival in myositis-associated interstitial lung disease: a multi-centre cohort of 497 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57: 1212-21.
- 4) Sato S, et al. Clinical utility of an enzyme-linked immunosorbent assay for detecting anti-melanoma



- differentiation-associated gene 5 autoantibodies. *PLoS One* 2016; 11: e0154285.
- 5) Gono T, et al. Anti-MDA5 antibody, ferritin and IL-18 are useful for the evaluation of response to treatment in interstitial lung disease with anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 1563–70.
  - 6) Gono T, et al. Increased ferritin predicts development and severity of acute interstitial lung disease as a complication of dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 1354–60.
  - 7) 宮本京介, 他. 間質性肺炎の急性増悪に対するPMX-DHPの効果と施行前後での各種臨床指標の推移. *日呼吸会誌* 2009; 47: 978–84.
  - 8) Teruya A, et al. Successful polymyxin B hemoperfusion treatment associated with serial reduction of serum anti-CADM-140/MDA5 antibody levels in rapidly progressive interstitial lung disease with amyopathic dermatomyositis. *Chest* 2013; 144: 1934–36.
  - 9) Sasaki O, et al. A case of polymyxin B-immobilized fiber column treatment for rapidly progressive interstitial pneumonia associated with clinically amyopathic dermatomyositis. *Case Rep Med* 2013; 2013: 750275.
  - 10) Ichiyasu H, et al. Favorable outcome with hemoperfusion of polymyxin B-immobilized fiber column for rapidly progressive interstitial pneumonia associated with clinically amyopathic dermatomyositis: report of three cases. *Mod Rheumatol* 2014; 24: 361–5.
  - 11) Takai M, et al. Rapidly progressive interstitial lung disease associated with dermatomyositis treated with combination of immunosuppressive therapy, direct hemoperfusion with a polymyxin B immobilized fiber column and intravenous immunoglobulin. *Intern Med* 2015; 54: 2225–9.
  - 12) Oddis CV, et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 314–24.
  - 13) Yamaguchi K, et al. A case of anti-MDA5-positive rapidly progressive interstitial lung disease in a patient with clinically amyopathic dermatomyositis ameliorated by rituximab, in addition to standard immunosuppressive treatment. *Mod Rheumatol* 2017; 27: 536–40.
  - 14) Watanabe R, et al. Successful multi-target therapy using corticosteroid, tacrolimus, cyclophosphamide, and rituximab for rapidly progressive interstitial lung disease in a patient with clinically amyopathic dermatomyositis. *Mod Rheumatol* 2016; 26: 465–6.
  - 15) Tokunaga K, et al. Dermatomyositis with rapidly progressive interstitial lung disease treated with rituximab: a report of 3 cases in Japan. *Intern Med* 2017; 56: 1399–403.

### Abstract

#### A case of interstitial pneumonia associated with clinically amyopathic dermatomyositis successfully treated with multi-target therapy including rituximab

Tetsu Hara<sup>a</sup>, Hiroyuki Shimada<sup>a</sup>, Shuta Yamauchi<sup>a</sup>,  
Yasuto Jin<sup>a</sup>, Hidetaka Majima<sup>b</sup> and Reina Imase<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiratory Medicine, Hiratsuka Kyosai Hospital

<sup>b</sup>Department of Respiratory Medicine, Tokyo Medical and Dental University

<sup>c</sup>Department of Respiratory Medicine, Yokohama City Minato Red Cross Hospital

A 61-year-old woman was admitted to our hospital with dyspnea, heliotropic rash, and Gottron's sign. There was no muscle weakness. The chest computed tomographic scans showed subpleural patchy consolidation. The anti-MDA5 antibody test was positive. We diagnosed the patient with interstitial pneumonia associated with clinically amyopathic dermatomyositis (CADM) and treated with steroid pulse therapy, cyclosporin A (CyA), and intravenous cyclophosphamide (IVCY). However, the interstitial pneumonia worsened. We conducted polymyxin B direct hemoperfusion (PMX-DHP) on days 5 and 9. The respiratory failure improved temporarily. Rituximab (RTX) was added on day 14. After these treatments, the oxygenation of the blood and radiologic findings gradually improved.