

●症 例

免疫性血小板減少症の合併が考えられた抗MDA5抗体陽性間質性肺炎の1例

川崎 樹里 高崎 俊和 坂東 政司
 間藤 尚子 鈴木 拓児 萩原 弘一

要旨：63歳男性。3ヶ月前より上眼瞼に浮腫を認め、数日前より発熱、咳嗽、呼吸困難が出現したため当科を紹介受診した。胸部CT所見、典型的な皮膚所見より皮膚筋炎に合併した急速進行性間質性肺炎と診断した。直ちに加療を行ったが、第5病日に呼吸不全のため死亡した。抗MDA5抗体は4,650 index値と高値であった。入院時より血小板数 $5 \times 10^3/\mu\text{L}$ と著明な減少を認め、除外診断により免疫性血小板減少症 (immune thrombocytopenia : ITP) の合併が考えられた。抗MDA5抗体陽性ILDでは、稀ではあるがITPを併発する可能性もあり、注意すべき併存疾患であると考えられた。

キーワード：抗MDA5抗体、皮膚筋炎、急速進行性間質性肺炎、免疫性血小板減少症、血球貪食症候群
 Anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) antibody, Dermatomyositis (DM),
 Rapidly progressive interstitial lung disease (RP-ILD), Immune thrombocytopenia (ITP),
 Hemophagocytic syndrome (HPS)

緒 言

多発性筋炎 (polymyositis : PM)/皮膚筋炎 (dermatomyositis : DM) において、血小板減少を伴う症例が存在するが、原因としては血球貪食症候群 (hemophagocytic syndrome : HPS) や免疫性血小板減少症 (immune thrombocytopenia : ITP) の併発例が報告されている¹⁾²⁾。

一方、DMにおける抗MDA5抗体陽性例では急速進行性間質性肺炎 (rapidly progressive interstitial lung disease : RP-ILD) をきたし呼吸不全により死亡する確率が高く、予後不良因子とされる³⁾。抗MDA5抗体陽性DMにおいてもHPSの併発例が報告⁴⁾されているが、検索した限りITPを併発した報告はない。今回、著明な血小板減少を伴い急速な経過を呈した抗MDA5抗体陽性ILDの1例を経験したので、文献の考察を加えて報告する。

症 例

患者：63歳、男性。
 主訴：発熱、咳嗽、呼吸困難。
 既往歴：高血圧症、糖尿病。

内服薬：オルメサルタン (olmesartan)、シタグリプチン (sitagliptin)、アスピリン (aspirin)、プロチゾラム (brotizolam)。

生活歴：喫煙歴 30本/日×40年間。

現病歴：20XX年1月より上眼瞼に浮腫を認めていた。4月下旬より発熱、咳嗽、呼吸困難が出現したため前医を受診し、肺炎と診断され入院した。血小板数は $167 \times 10^3/\mu\text{L}$ と正常範囲であった。数日の経過で呼吸状態の悪化を認めたため、精査加療目的に当院へ搬送された。

入院時現症：体温 38.6°C 、呼吸数36回/分、脈拍数98回/分、血圧142/85mmHg、 SpO_2 92% (リザーバマスク10L/min投与下)。チアノーゼ、ばち指は認めなかった。胸部聴診上は両側下肺野でcoarse cracklesを聴取した。皮膚所見ではヘリオトロープ疹、mechanic's hands、両肘伸側にゴットロン徴候を認めた (Fig. 1) が、明らかな皮膚潰瘍や爪周囲紅斑は認めなかった。また、明らかな出血症状も認めなかった。

入院時検査所見：血液検査では血算でWBC $5,600/\mu\text{L}$ (Neu 85.9%, Lym 4.9%, Eos 0.1%, Bas 0.1%, Mon 9.0%), Hb 14.8g/dL、血小板数 $5 \times 10^3/\mu\text{L}$ と著明な血小板減少を認めたが、明らかな破碎赤血球は認めなかった。生化学ではAST 132U/L、ALT 82U/L、LDH 791U/L、CPK 1,526U/L、CRP 5.16mg/dL、KL-6 1,509U/mL、フェリチン2,799ng/mLとそれぞれ上昇を認めた。TGは149mg/dLと正常範囲であった。また、APTT 45.9sec、PT-INR 1.09、Fib 262mg/dL、FDP 26.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と明らか

連絡先：川崎 樹里
 〒329-0498 栃木県下野市薬師寺3311-1
 自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門
 (E-mail: juri19911027@outlook.jp)
 (Received 3 Oct 2020/ Accepted 2 Feb 2021)



Fig. 1 Cutaneous involvement on admission. (a) Heliotrope rash on the eyelids; (b) mechanic's hands; (c) Gottron's sign on the elbows.

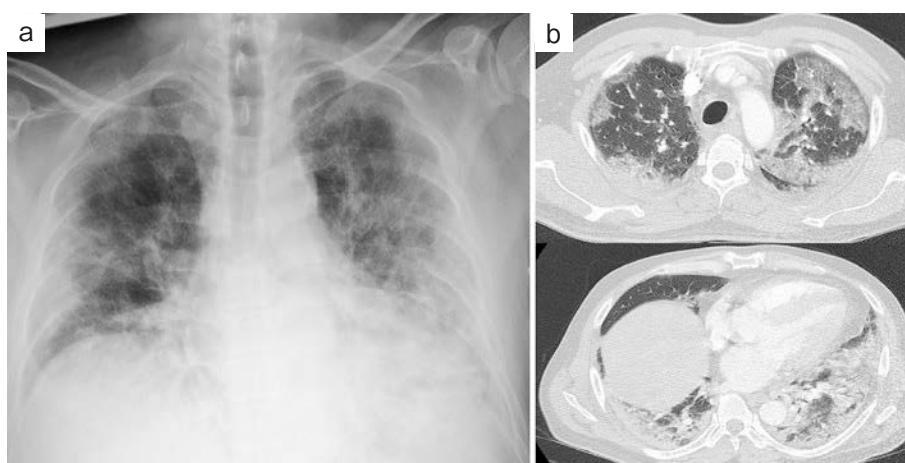


Fig. 2 Imaging findings on admission. (a) Chest radiograph showing diffuse consolidation and ground glass attenuation of bilateral lungs with elevation of the diaphragm; (b) chest computed tomography (CT) scan showing subpleural ground glass attenuation of bilateral lungs and consolidation with volume loss of the lower lobes.

な凝固異常は認めなかった。胸部単純X線写真ではびまん性すりガラス影、浸潤影および横隔膜の挙上を認めた。胸部単純CTでは両側胸膜下優位にすりガラス影、両側下葉に収縮傾向を伴う浸潤影を認めた (Fig. 2)。

臨床経過：皮膚所見や画像所見からDMに合併したRP-ILDと診断し、気管挿管のうネメチルプレドニゾン (methylprednisolone) 1g/日を3日間投与した後、プレドニゾン (prednisolone) 70mg/日を継続投与した。また、第1病日よりタクロリムス (tacrolimus) 6mg/日を併用した。シクロホスファミド静注療法 (intravenous cyclophosphamide : IVCY) の併用も検討したが、血小板数がさらに低下することによる出血のリスクを考慮し、第1病日からの投与は見送った。血小板輸血 (20単位投与) のうえ、診断目的に皮膚生検を施行し、さらに同日に10単位追加した。その後も連日血小板輸血を行い、第2病日に20単位、第3病日に20単位、第4病日に10単位投与したが反応に乏しく、血小板の破壊されている病態

が考えられた。治療開始後も呼吸状態の改善に乏しいため、第3病日の時点で血小板数 $5 \times 10^3/\mu\text{L}$ と低値が持続していたが、重症例であると判断しIVCY 1,500mgを追加した。血小板減少の精査として第4病日に骨髓穿刺を施行したが、その後も呼吸状態は悪化し、第5病日に呼吸不全のため死亡した。

後日結果が得られた抗MDA5抗体は4,650index値と著増していた。第1病日に施行した皮膚生検 (Fig. 3a) において、真皮浅層の毛細血管周囲および表皮真皮境界部に単核球浸潤を認め、表皮真皮境界部には空胞形成が散見された。表皮内には単核球浸潤および個細胞壊死を認めた。筋症状のエピソードがないこと、典型的な皮膚所見やDMに矛盾しない病理所見から臨床的無筋症性皮膚筋炎 (clinically amyopathic dermatomyositis : CADM) と診断した。また同様に、platelet-associated IgG (PA IgG) が $1,380 \text{ ng}/10^7 \text{ cells}$ と著増していた。第4病日に施行した骨髓穿刺 (Fig. 3b) では正形成性骨髓を示し、造

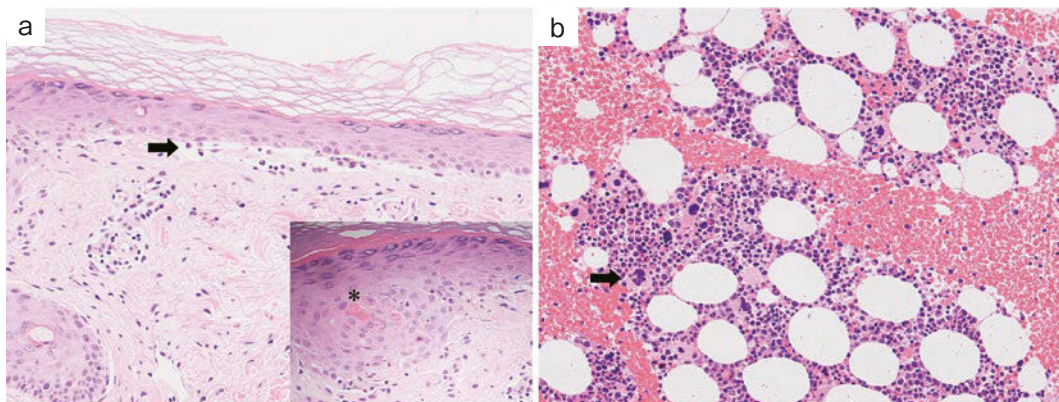


Fig. 3 Pathological findings. (a) Skin biopsy from the left elbow. Perivascular mononuclear cellular infiltration was noted at the superficial intradermal and dermo-epidermal junction. Vacuolar changes (➡) were observed in various locations in the dermo-epidermal junction [hematoxylin-eosin (HE) stain, $\times 20$]. Mononuclear cellular infiltration and individual cell necrosis (*) were noted in the epidermis (HE stain, $\times 40$). (b) Iliac bone marrow aspiration. The bone marrow was normoplastic. Hematopoiesis was normal in three blood cell lines, and megakaryocyte (➡) counts were normal. There was no hemophagocytosis observed (HE stain, $\times 20$).

血については3系統ともに正常であり、明らかな血球貪食像は認めなかった。

考 察

本症例は抗MDA5抗体陽性DMに、RP-ILDおよびITPを発症し、予後不良な臨床経過を示した症例と考えられる。調べた限り、抗MDA5抗体陽性DMにITPを合併した報告はこれまでになかった。本症例では、入院時の血小板減少の原因として、白血球数および分画の明らかな異常を認めなかったこと、破碎赤血球を認めなかったこと、旧厚生省播種性血管内凝固症候群（disseminated intravascular coagulation : DIC）診断基準を満たさなかったことから骨髄増殖性疾患やDICの可能性は低く、血小板減少の原因としてHPSまたはITPが考えられた。また、薬剤歴からは薬剤性血小板減少である可能性は低いと考えられた。さらに1系統のみの減少であることや、TG上昇やFib低下を認めないこと、ITPに対する特異性は高くないもののPA IgGが著明高値であること、3系統ともに正常で明らかな血球貪食像を認めない骨髄所見からはHPSよりもITPの可能性が高いと考えられた。2014年8月から2019年10月までに当院における抗MDA5抗体が陽性であった21例のDM症例において、4例（19%）で診断時に血小板減少（ $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ 未満）を認め、その原因としてはHPSが2例、ITP疑いが1例（本例）、原因不明が1例であった。また、診断時に血小板減少を伴った4例中3例が死亡していた。一方、21例中15例でIVCYが投与され、8例で経過中に血小板減少を認め、薬剤性の血小板減少と判断されていた。現時点において、抗MDA5抗体陽性ILDの治療戦略としては多剤併用強力

免疫抑制療法が重要であると考えられており、ステロイド、カルシニューリン阻害薬に加えてIVCYが投与されることが多い⁵⁾⁶⁾。そのため経過中に血小板減少を認める頻度が高く、抗MDA5抗体陽性ILDにおいて血小板減少に対する評価が不十分となっている可能性がある。診断時に血小板減少を認める症例や、治療開始後であっても血小板減少の原因が薬剤性であるとの判断が難しい症例では骨髄穿刺を含めた精査を検討し、特に1系統のみの減少例ではHPSとともにITPも念頭に置いて対応することが重要であると考えられた。

本症例では、RP-ILDと血小板減少が同時期に出現した経過を踏まえると、両者の発症に共通したメカニズムの存在が推測される。抗MDA5抗体の標的であるMDA5は、細胞質内でウイルスRNAを認識し、1型interferon (IFN) やtumor necrosis factor- α (TNF- α) 産生を誘導する蛋白分子で、自然免疫において重要な役割を担う⁷⁾⁸⁾。Gonoらの報告では、ILDを伴うPM/DM患者では、IL-6、IL-8、IP-10、TNF- α が高値を示し、なかでもTNF- α が最大高値であった⁹⁾。また、同抗体陽性ILDでは、陰性例と比較して、IL-8、IFN- α が高値であり、IL-4/IFN- γ は低値を示すことから、Th1細胞が優位な病態であると推測されている⁹⁾¹⁰⁾。以上より、抗MDA5抗体陽性例においては、MDA5を介してTh1細胞やマクロファージを刺激し、サイトカインストームを形成している可能性が考えられている⁹⁾。一方、ITPは産生された血小板膜蛋白に対する自己抗体が血小板に結合し、その結果脾臓を中心とした網内系細胞での血小板破壊が亢進し、血小板減少へといたる自己免疫疾患で、以前は特発性血小板減少性紫斑病と呼ばれていた。現時点ではITPに対する疾患特異

的な検査は確立されていないため、除外診断が基本となるが、血小板減少を認めるものの、赤血球系および白血球系は正常であり、かつ血小板減少をきたすその他の疾患を除外できる場合にITPと診断する。本疾患では、網内系でマクロファージに捕捉・貪食されることにより生じるが、T細胞の異常や血小板産生の低下も指摘されており、多彩な免疫異常が関係した症候群であると考えられる¹¹⁾¹²⁾。また、遺伝的因子や自己免疫疾患、ウイルス・細菌感染などの因子が誘因として考えられるが、ウイルス関連のITPにおいてマクロファージの活性化が疾患活動性に関わるとの報告がある^{12)~14)}。本症例では、皮膚症状は3ヶ月以上先行して出現したが、呼吸状態の悪化および血小板減少が同時期に出現しており、何らかの共通した誘因によりマクロファージの異常活性化を伴う過剰な免疫反応が惹起され、RP-ILDおよびITPの発症に関与した可能性があると考えられた。また、本症例は入院時に抗MDA5抗体陽性ILDにおける予後不良因子（60歳以上、SpO₂ < 95%、CRP ≥ 1mg/dL、フェリチン ≥ 500ng/mL、KL-6 ≥ 1,000U/mL）をすべて満たし、治療抵抗性が予測された⁵⁾。本症例では血小板減少のため第1病日からのIVCY投与を見送ったが、入院時に血小板減少の原因としてHPSまたはITPが疑われたこと、難治性のHPSおよびITPに対してIVCY投与が治療法の一つであることを踏まえると、ILDおよび血小板減少に対する治療として第1病日からIVCY投与も選択肢であったと考えられる²⁾¹⁵⁾。今後、抗MDA5抗体と血小板減少の関連については、さらなる症例の蓄積を行い、発症要因の解明および最適な治療法の構築が必要である。

今回著明な血小板減少を伴い急速な経過を呈した抗MDA5抗体陽性ILDの1例を経験した。抗MDA5抗体陽性ILDでは、稀ではあるがHPSやITPを合併し血小板減少を示す可能性があり、併存疾患の一つとして留意すべきである。

謝辞：本症例報告にあたりご協力をいただきました自治医科大学病理診断部の丹波美織先生、廣田由佳先生に深謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：萩原 弘一；特許権使用料 (LSIメディエンス)、講演料 (アストラゼネカ、中外製薬)、研究費・助成金 (小野薬品工業、大腸薬品工業)。他は本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) Tudorancea AD, et al. Severe thrombocytopenia in patient with dermatomyositis. *Curr Health Sci J* 2018; 44: 192-6.
- 2) Kumakura S, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of autoimmune-associated hemophagocytic syndrome in adults. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 2297-307.
- 3) Gono T, et al. Inflammatory myopathies: choosing the right biomarkers to predict ILD in myositis. *Nat Rev Rheumatol* 2016; 12: 504-6.
- 4) Fujita Y, et al. Anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis complicated by autoimmune-associated hemophagocytic syndrome that was successfully treated with immunosuppressive therapy and plasmapheresis. *Intern Med* 2018; 57: 3473-8.
- 5) 日本呼吸器学会・日本リウマチ学会合同 膠原病に伴う間質性肺疾患 診断・治療指針2020作成委員会. 膠原病に伴う間質性肺疾患 診断・治療指針2020 ; 79-81.
- 6) Tsuji H, et al. Multicenter prospective study of the efficacy and safety of combined immunosuppressive therapy with high-dose glucocorticoid, tacrolimus, and cyclophosphamide in interstitial lung diseases accompanied by anti-melanoma differentiation-associated gene 5-positive dermatomyositis. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72: 488-98.
- 7) Kato H, et al. Differential roles of MDA5 and RIG-I helicases in the recognition of RNA viruses. *Nature* 2006; 441: 101-5.
- 8) Takeuchi O, et al. MDA5/RIG-I and virus recognition. *Curr Opin Immunol* 2008; 20: 17-22.
- 9) Gono T, et al. Cytokine profiles in polymyositis and dermatomyositis complicated by rapidly progressive or chronic interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 2196-203.
- 10) Horai Y, et al. Serum interferon- α is a useful biomarker in patients with anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) antibody-positive dermatomyositis. *Mod Rheumatol* 2015; 25: 85-9.
- 11) 桑名正隆. ITPの診断と治療. *日血栓止血会誌* 2008 ; 19 : 199-201.
- 12) Cooper N, et al. The pathogenesis of immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2006; 133: 364-74.
- 13) Zufferey A, et al. Pathogenesis and therapeutic mechanisms in immune thrombocytopenia (ITP). *J Clin Med* 2017; 6: 16.
- 14) Abboud MR, et al. Serum levels of GM-CSF are elevated in patients with thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1996; 92: 486-8.
- 15) 柏木浩和, 他. 成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド2019改訂版. *臨血* 2019 ; 60 : 877-96.

Abstract**A case of anti-MDA5 antibody-positive interstitial lung disease complicated by immune thrombocytopenia that followed an aggressive course**

Juri Kawasaki, Toshikazu Takasaki, Masashi Bando,
Naoko Mato, Takuji Suzuki and Koichi Hagiwara

Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Jichi Medical University

A 63-year-old man was transferred to our hospital with fever, cough, and dyspnea. Three months prior to admission, he had developed edema of both upper eyelids. On admission, in addition to typical cutaneous lesions, chest computed tomography showed diffuse ground glass attenuation and consolidation of bilateral lungs. He was diagnosed with rapidly progressive interstitial lung disease complicated by dermatomyositis. Despite immediate immunosuppressive therapy, he died on day 5 due to respiratory failure. The anti-MDA5 antibody had increased to 4,650 index. He was diagnosed with immune thrombocytopenia (ITP) because of severe thrombocytopenia $5 \times 10^3/\mu\text{L}$ on admission, bone marrow aspiration, and elevated platelet-associated immunoglobulin G. Anti-MDA5 antibody-positive interstitial lung disease may be accompanied by ITP. We should consider ITP as a comorbidity when we encounter cases with anti-MDA5 antibody-positive interstitial lung disease accompanied by thrombocytopenia.