

●症 例

抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎に合併した急速進行性間質性肺炎の1例

野村 晃生^a 濱井 宏介^b 小林 弘樹^c
 谷本 琢也^b 前田 裕行^d 石川 暢久^b

要旨：症例は72歳女性，抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎に対してステロイド内服加療中に，呼吸困難をきたし救急搬送された．来院時胸部造影CTで両肺にすりガラス影を認め，筋炎に合併した急速進行性間質性肺炎が考えられた．ステロイドパルス療法，抗菌薬投与に加えネーザルハイフローでの呼吸管理を行ったが呼吸状態は悪化し，人工呼吸管理を要した．その後シクロホスファミド（cyclophosphamide）パルス療法を併用したが改善せず，第31病日に死亡した．抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎に急速進行性間質性肺炎を合併した報告はなく，貴重な症例と考えられた．

キーワード：抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎，急速進行性間質性肺炎，ステロイドパルス療法，シクロホスファミドパルス療法
 Antimitochondrial antibody-positive myositis,
 Rapidly progressive interstitial lung disease (RP-ILD), Corticosteroid pulse therapy,
 Cyclophosphamide pulse therapy

緒 言

多発性筋炎・皮膚筋炎（polymyositis/dermatomyositis：PM/DM）は骨格筋の炎症を中心に皮膚，肺，心臓，関節等に障害をきたす疾患群である．

PM/DMには種々の特異抗体・関連抗体があり，抗aminoacyl-tRNA synthetase（ARS）抗体や抗melanoma differentiation-associated gene 5（MDA5）抗体が陽性の筋炎は高率に間質性肺炎を合併する¹⁾．

抗ミトコンドリア抗体が陽性の筋炎に間質性肺炎を合併することは稀であり，なかでも急速進行性間質性肺炎（rapidly progressive interstitial lung disease：RP-ILD）を合併した報告はない．

このたび抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎にRP-ILDを合併し，急激な経過をたどった1例を経験したため報告する．

症 例

患者：72歳，女性．

主訴：労作時呼吸困難．

既往歴：2017年8月に発作性心房細動に対してカテーテルアブレーション．

家族歴：特記事項なし．

喫煙歴：20本/日，30年間（60歳で禁煙）．

現病歴：2017年8月のカテーテルアブレーション後から下肢の筋力が徐々に低下し，2018年春には起立が困難となったため，同年6月に当院脳神経内科を受診した．両下肢近位筋優位の筋力低下，筋把握痛があり，血液検査でもCPKの上昇および炎症反応の上昇を認め，抗ミトコンドリア抗体が陽性であった．筋生検の結果から抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎と診断され，同年7月上旬よりプレドニゾロン（prednisolone）50mg内服を開始された．下肢筋力低下は速やかに改善し，治療開始2週後からプレドニゾロン40mg，さらにその1週後からプレドニゾロン30mgに減量され，外来で継続された．ニューモシスチス肺炎（*Pneumocystis pneumonia*：PCP）予防のためにスルファメトキサゾール/トリメトプリム（sulfamethoxazole/trimethoprim：ST）合剤の投与も受けていたが，同年8月中旬から労作時呼吸困難が増悪し，当科に救急搬送された．

入院時現症：身長150.7cm，体重51.7kg，血圧130/80

連絡先：濱井 宏介
 〒734-8530 広島県広島市南区宇品神田1-5-54^b
^a広島大学呼吸器内科
^b県立広島病院呼吸器内科
^c広島大学リウマチ・膠原病科
^d県立広島病院リウマチ科
 (E-mail: kuhamas0215@gmail.com)
 (Received 25 Jan 2021/Accepted 25 May 2021)

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	15,200/ μ L	TP	6.4 g/dL	Na	132 mmol/L
Ne	78.4 %	Alb	3.2 g/dL	K	4.4 mmol/L
Ly	17.7 %	T-bil	0.9 mg/dL	Cl	96 mmol/L
Eo	0.1 %	BUN	15.3 mg/dL	KL-6	894 U/mL
Mo	3.7 %	Cre	0.61 mg/dL	Soluble IL-2 receptor	451 U/mL
Ba	0.1 %	AST	53 U/L	CMV pp65 antigen	2/50,000 WBC
Hb	15.9 g/dL	ALT	34 U/L	β -D-glucan	16.2 pg/mL
Plt	24.0×10^4 / μ L	LDH	723 U/L	NT-proBNP	798 pg/mL
		CPK	191 U/L	Anti-nuclear antibody	negative
		CRP	10.75 mg/dL	Anti-ARS antibody	negative
		PCT	0.11 ng/mL	Anti-MDA5 antibody	negative

PCT: procalcitonin, IL-2: interleukin-2, CMV: cytomegalovirus, ARS: aminoacyl-tRNA synthetase, MDA5: melanoma differentiation-associated gene 5.

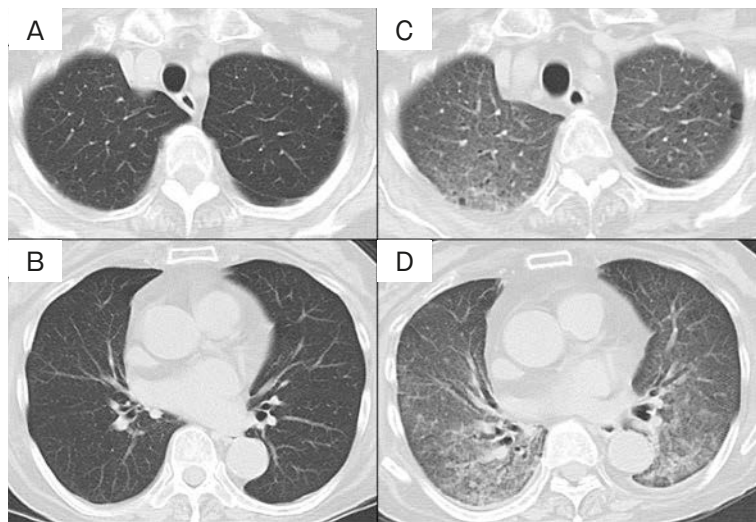


Fig. 1 Contrast-enhanced chest computed tomography findings. (A, B) Two months before admission, no abnormal shadows were detected in either upper or lower lobes. (C, D) On admission, diffuse ground-glass shadows and infiltrative shadows appeared in all lung fields.

mmHg, 脈拍90回/分, 体温36.5°C, SpO₂ 95% (リザーバーマスク10L/分). 両側肺で捻髪音を聴取した. 皮疹や機械工の手は認めず, ゴットロン徴候も認められなかった.

入院時血液検査成績: 白血球増多とCRPの上昇, LDHおよびKL-6の著明な上昇を認めた. また β -D-グルカンの上昇を認め, サイトメガロウイルス (cytomegalovirus: CMV) pp65抗原も陽性であった (Table 1).

臨床経過: 入院時の血液検査でLDHおよびKL-6の上昇を認め, 胸部造影CTで両肺に6月の受診時 (Fig. 1A, B) にはみられなかったすりガラス影, 浸潤影を認めた (Fig. 1C, D) ことから, 急性発症の間質性肺炎が考えられた. また白血球増多とCRPの上昇を認め, かつ β -D-グルカンの上昇とCMV pp65抗原陽性細胞も認めたことか

ら, 細菌性肺炎およびCMV肺炎が鑑別に挙げられ, ST合剤の予防投与は受けていたがPCPの可能性も否定できないと考えた. 入院後すぐに, リザーバーマスク10L/分でも十分な酸素濃度が維持できなくなったため, ネーザルハイフローを装着し, 入院当日よりメチルプレドニゾン (methylprednisolone) 1,000mg/日の投与を3日間施行した. 呼吸状態が不良であったため, ステロイド投与前の気管支鏡検査は施行できなかった. メロペネム (meropenem: MEPM) 3g/日, レボフロキサシン (levofloxacin: LVFX) 500mg/日, ST合剤9g/日, ガンシクロビル (ganciclovir: GCV) 500mg/日を併用し, メチルプレドニゾン1,000mg/日のパルス療法後はプレドニゾン50mg/日を点滴投与した. 第3病日には β -D-グルカンが正常化した, 呼吸状態はさらに悪化した. PCP

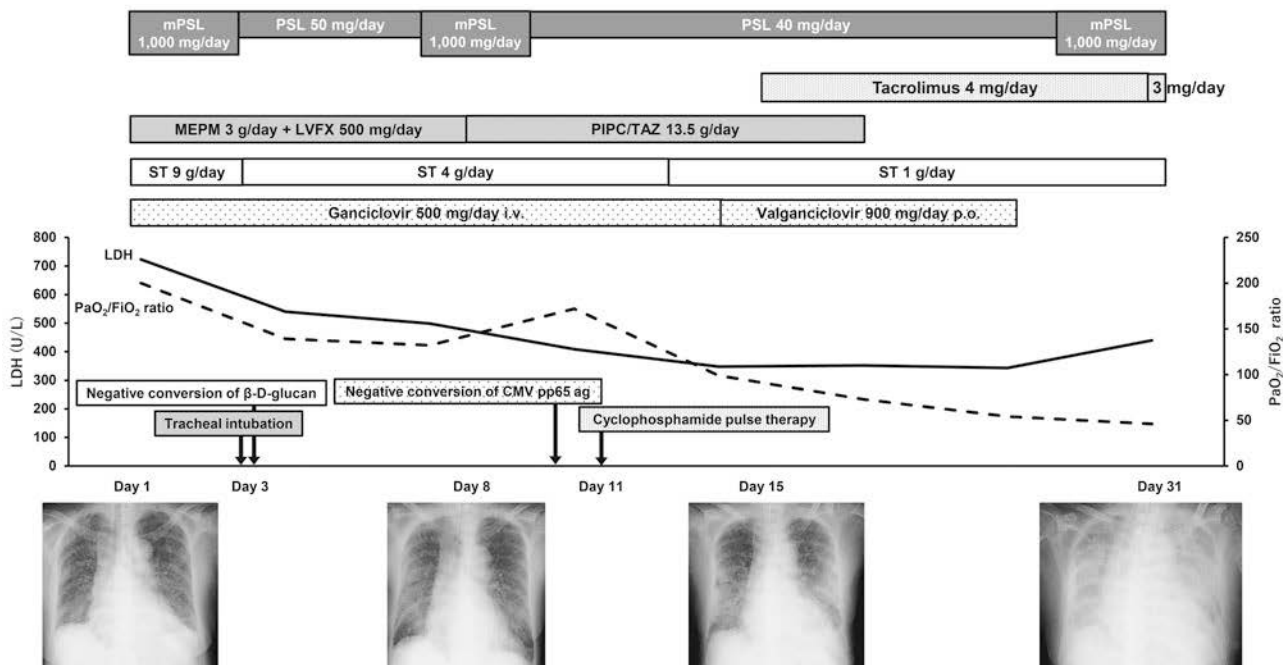


Fig. 2 Clinical course. The patient received corticosteroid pulse therapy, cyclophosphamide pulse therapy, and antibacterial drug administration. However, interstitial shadows rapidly worsened, although serum levels of LDH diminished. She died 31 days after admission. mPSL: methylprednisolone, PSL: prednisolone, MEPM: meropenem, LVFX: levofloxacin, PIPC/TAZ: piperacillin/tazobactam, ST: sulfamethoxazole/trimethoprim, LDH: lactate dehydrogenase, PaO₂: partial pressure of arterial oxygen, FiO₂: fraction of inspired oxygen, i.v.: intravenous infusion, p.o.: per os.

は否定的と考えられ、気管挿管を行い人工呼吸管理を開始した。第4病日に挿管下に気管支肺胞洗浄を施行したところ、回収率38.6%、総細胞数 $0.26 \times 10^5/\text{mL}$ であり、細胞分画はステロイド投与下にもかかわらずリンパ球比率32.0%、好中球比率64.0%であった。第7病日より再びステロイドパルス療法を3日間施行し、その後プレドニゾロン40mg/日の投与を開始した。第10病日にはCMV pp65抗原が陰性化した。呼吸状態は改善せずCMV肺炎も否定的と考えられた。以上の経過から抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎に合併したRP-ILDと診断し、第11病日にシクロホスファミド (cyclophosphamide) パルス療法を行い、さらに第15病日よりタクロリムス (tacrolimus) 4mg/日を併用開始した。第17病日に測定したタクロリムスのトラフ値は15.01ng/mLと高値だったが、呼吸状態の改善が得られなかったためタクロリムス4mg/日とプレドニゾロン40mg/日を継続する方針とした。それでも効果は乏しく、第30病日にはタクロリムスのトラフ値が32.15ng/mLに上昇していたため3mg/日に減量し、第31病日に死亡した (Fig. 2)。

考 察

抗ミトコンドリア抗体は、原発性胆汁性胆管炎 (primary biliary cholangitis: PBC) に特徴的な自己抗体で

あり²⁾、わが国においてはPBCの約83.5~87.0%で認められる³⁾。抗ミトコンドリア抗体が陽性の患者においてPBCの診断基準を満たさず満たさないにもかかわらず、慢性経過で心筋・呼吸筋障害が目立つ等、通常とは異なる臨床像を呈する筋炎が報告されている⁴⁾。1974年にPBC合併筋炎の報告がなされて⁵⁾以後、PBCの診断基準を満たさないが抗ミトコンドリア抗体が陽性の筋炎が報告され、抗ミトコンドリア抗体そのものが筋炎を合併すると思われるようになった⁶⁾。

PM/DM全体の11%で抗ミトコンドリア抗体が認められるとされている⁷⁾。清水は75例の抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎を検索し、合併症として無症候性原発性胆汁性胆管炎を68%、不整脈を23%、呼吸筋障害による換気不全を15%に認めたと報告したが、間質性肺炎の合併に関しては記載されていない⁴⁾。PM/DMのなかで間質性肺炎を合併するものとして抗ARS抗体や抗MDA5抗体が陽性の筋炎が知られている⁸⁾。なかでも抗MDA5抗体が陽性の筋炎はRP-ILDをきたすことがあるが、抗MDA5抗体はDMのみで陽性となる点が本症例と異なる¹⁾。また抗MDA5抗体は筋症状のない皮膚筋炎 (amyopathic DM) や筋症状の軽度な皮膚筋炎 (hypomyopathic DM) との関連が重要であるとされているが、本症例においては先行する進行性の筋力低下があり、この点が抗MDA5

抗体陽性筋炎のRP-ILDの臨床像と異なっていた⁹⁾。

一方でPBCに間質性肺炎を合併することも報告されている。抗ミトコンドリア抗体陽性のPBC 178例のうち、28例(15.7%)に間質性肺炎を合併していたという報告があるが、同報告において間質性肺炎と筋炎を同時に合併した症例はなく、なかでもRP-ILDの合併は認められなかった¹⁰⁾。またLiuらは109例のPBCのうち11例に間質性肺疾患を合併し、そのうち10例にシェーグレン症候群が併存していたと報告した¹¹⁾。このことからPBC単独に間質性肺炎を合併するよりも、PBCに併存する他の膠原病に間質性肺炎を合併する可能性の方が高いのではないかと推察される。本症例において無症候性PBCが併存していた可能性は否定できないが、シェーグレン症候群等の間質性肺炎を合併しやすい他の膠原病を疑わせる症状はなく、筋炎自体に間質性肺炎を合併した可能性が高いと考えた。

本症例は各種治療に抵抗性で、予後不良であった。抗MDA5抗体陽性筋炎に合併したRP-ILDに対しては、ステロイド、シクロホスファミド、カルシニューリン阻害薬の併用が行われなかった症例は予後不良であると報告されている¹²⁾。わが国のガイドラインにおいても抗MDA5抗体陽性が疑われた場合は自己抗体検査の結果を待たずに強力な免疫抑制治療の実施を考慮するべきと提案されている⁸⁾。抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎に合併したRP-ILDの病態は十分に解明されていないが、本症例においても抗MDA5抗体陽性の場合と同様に、シクロホスファミドをより早期に開始していれば予後を改善し得た可能性はあるかもしれない。

本症例は抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎にRP-ILDを合併した非常に稀な症例であると考えられる。しかし前述のように無症候性PBCが併存し、それに合併したRP-ILDであった可能性、また一方で偶然に特発性急性間質性肺炎を合併した可能性を完全に否定するのは困難である。抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎に合併した間質性肺炎の病態と治療に関しては今後さらなる症例の蓄積が必要である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：石川 暢久；講演料(日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、アストラゼネカ株式会社)。他は本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) 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: 626-36.
- 2) Jiang XH, et al. Development of an enzyme immune assay for detecting M2 autoantibodies specific for primary biliary cirrhosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2003; 2: 290-4.
- 3) Sakauchi F, et al. Comparison of the clinical features of Japanese patients with primary biliary cirrhosis in 1999 and 2004: utilization of clinical data when patients applied to receive public financial aid. *J Epidemiol* 2007; 17: 210-4.
- 4) 清水 潤. 抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎. *臨神経* 2013; 53: 1114-6.
- 5) Uhl GS, et al. Primary biliary cirrhosis in systemic sclerosis (scleroderma) and polymyositis. *Johns Hopkins Med J* 1974; 135: 191-8.
- 6) Mader R, et al. Polymyositis associated with primary biliary cirrhosis. *J Rheumatol* 1991; 18: 1767-8.
- 7) Maeda MH, et al. Inflammatory myopathies associated with anti-mitochondrial antibodies. *Brain* 2012; 135: 1767-7.
- 8) 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. 2020; 66-89.
- 9) Sakamoto N, et al. Clinical features of anti-MDA5 antibody-positive rapidly progressive interstitial lung disease without signs of dermatomyositis. *Intern Med* 2019; 58: 837-41.
- 10) Shen M, et al. Primary biliary cirrhosis complicated with interstitial lung disease: a prospective study in 178 patients. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 676-9.
- 11) Liu B, et al. Interstitial lung disease and Sjögren's syndrome in primary biliary cirrhosis: a causal or casual association? *Clin Rheumatol* 2008; 27: 1299-306.
- 12) Motegi SI, et al. Clinical features and poor prognostic factors of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-positive dermatomyositis with rapid progressive interstitial lung disease. *Eur J Dermatol* 2019; 29: 511-7.

Abstract**Rapidly progressive interstitial lung disease with
antimitochondrial antibody-positive myositis: a case study**

Akio Nomura^a, Kosuke Hamai^b, Hiroki Kobayashi^c, Takuya Tanimoto^b,
Hiroyuki Maeda^d and Nobuhisa Ishikawa^b

^aDepartment of Respiratory Medicine, Hiroshima University

^bDepartment of Respiratory Medicine, Hiroshima Prefectural Hospital

^cDepartment of Rheumatology, Hiroshima University

^dDepartment of Rheumatology, Hiroshima Prefectural Hospital

A 72-year-old woman receiving corticosteroid therapy for antimitochondrial antibody-positive myositis was admitted with dyspnea. Contrast-enhanced chest computed tomography showed ground-glass shadows and infiltrative shadows in all lung fields at the time of admission, suggesting rapidly progressive interstitial lung disease (RP-ILD) associated with myositis. In addition to corticosteroid pulse therapy and antibacterial drug administration, respiratory management with high-flow nasal cannula was performed; however, artificial respiration management was required because of progressive respiratory failure. Subsequently, cyclophosphamide pulse therapy was used in combination, but there was no improvement, and she died 31 days after admission. This is considered to be a valuable case as there are no reports of antimitochondrial antibody-positive myositis combined with RP-ILD.