症例報告

肺胞出血をともなう抗 CADM-140 抗体陽性皮膚筋炎の1 剖検例

佐藤 健太 1 両角 佐織 2 竹内 有子 1 * 落合 2 馬渕 千之 1

要旨:症例は47歳女性である。手足のむくみ,四肢近位優位の全身の痛みで受診した。四肢の皮疹,高度の関節痛・筋痛・咽頭痛,血清 CK の上昇をみとめた。筋生検の所見と合わせ皮膚筋炎と診断した。ステロイド・免疫抑制剤の使用にもかかわらず,急速進行性間質性肺炎にて死亡した。抗 CADM-140 抗体は無筋炎型皮膚筋炎 (amyopathic dermatomyositis; ADM) を中心に報告され,陽性例では重篤な間質性肺炎を合併する。本症例では血清で抗 CADM-140 抗体をみとめたが,CK 上昇,高度の筋痛・咽頭痛を呈し,剖検では,びまん性肺胞障害による肺胞出血をみとめた点が特徴的であった。

(臨床神経 2014;54:408-412)

Key words: 抗 CADM-140 抗体, 皮膚筋炎, 間質性肺炎, 肺胞出血

はじめに

多発筋炎(polymyositis; PM),皮膚筋炎(dermatomyositis; DM)は,ともに自己免疫性筋炎であるが,その臨床像は均一ではない.近年,種々の抗体が同定され,また抗体と臨床像,予後との関連についての知見も増えてきた $^{1)-3}$ 。今回,急速に間質性肺炎が進行し,抗 CADM-140 抗体が陽性の皮膚筋炎の1症例を経験した.臨床像,肺の病理所見に文献的考察を加え報告する.

症 例

症例:47 歳女性

主訴:食思不振,皮疹,全身の疼痛 既往歴・生活歴:特記すべきことなし.

家族歴:膠原病などなし.

現病歴:2012年2月に食思不振と四肢のむくみが出現した. 3月中旬に手指先端の紫斑が出現し、眼瞼周囲の発赤を指摘されるようになった。肩関節の痛みも出現し挙上困難になった。4月上旬に咽頭痛および咽頭痛による嚥下困難が出現、同時に全身の疼痛により起座も困難となった。近医より皮膚筋炎うたがいで当院紹介入院となった。

入院時現症:身長 159 cm, 体重 45 kg, 体温 37.0°C, 血圧 95/77 mmHg, 心拍数 172/分, SpO_2 97%. 身体所見ではヘリオトロープ疹, ゴットロン徴候, 逆ゴットロン徴候があり,

肩・肘・膝関節痛をみとめた. 意識清明で構音障害はなく, 脳神経に異常所見はなかった. 著明な咽頭痛を安静時からみ とめ、食物や唾液の嚥下, 発語により増悪した. 咽頭の発赤 や腫脹はみとめなかった. 四肢の大関節痛が強く, 痛みのた め他動的運動も困難であった. 筋の運動時痛, 把握痛が強く 筋力の詳細な評価は困難であったが, 四肢近位優位に中等度 の筋力低下をみとめた. 上肢挙上, 下肢膝立は可能だが, 関 節痛・筋力低下のため立位・歩行は困難であった. 感覚障害 はみとめなかった. 腱反射は正常であった.

入院時検査所見:一般血液検査では、白血球数 7,800/ μ l, Hb 12.8 g/dl, 血小板数 21.1 \times 10 4 / μ l, 血沈 1 時間値 17 mm であった。生化学的検査では、総蛋白 6.4 g/dl, CRP 0.47 mg/dl, BUN 16.0 mg/dl, クレアチニン 0.44 mg/dl, Na 140 mmol/ll, K 4.0 mmol/ll, C1 104 mmol/ll, 総コレステロール 142 mg/dl, ALP 180 U/ll, γ GTP 25 U/ll, AST 83 U/ll, ALT 52 U/ll, LD 479 U/ll, CK 253 U/ll, グルコース 94 mg/dl, KL-6 568 U/ml と軽度の炎症反応、筋逸脱酵素、KL-6 の上昇をみとめた。

抗核抗体 40 倍の他は、抗 dsDNA 抗体、抗 RNP 抗体、抗 Sm 抗体、抗 SS-A/Ro 抗体、抗 SS-A/La 抗体、抗 Scl-70 抗体、抗 Jo-1 抗体、抗セントロメア抗体、MPO-ANCA、PR3-ANCA はいずれも陰性であった。

来院時の胸部レントゲンでは両下肺野に軽度すりガラス影をみとめ、また胸部 CT では下葉の背側優位に胸膜に沿って一部収縮傾向をともなう濃厚なすりガラス影をみとめた.

入院後経過:入院後手指の浮腫と紫斑, 肩, 肘, 膝などの 大関節を中心とする関節痛, 筋痛が徐々に悪化し, わずかな

(受付日:2013年5月8日)

^{*}Corresponding author: 名古屋掖済会病院神経内科〔〒 454-8502 名古屋市中川区松年町 4-66〕

¹⁾ 名古屋掖済会病院神経内科

²⁾ 名古屋第二赤十字病院神経内科

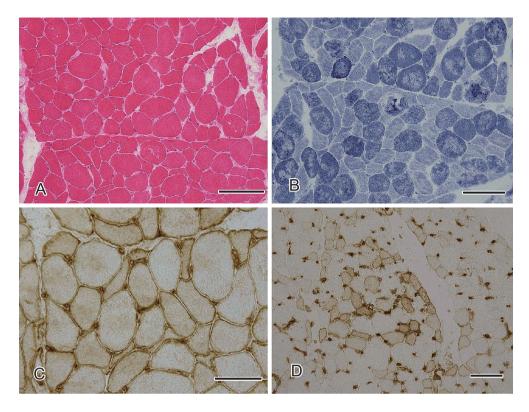


Fig. 1 Biopsied specimen from the left biceps brachii muscle.

(A) Remarkable variation in fiber size and degeneration of muscle fibers (Hematoxylin and eosin stain). Bar = $100 \,\mu m$. (B) Muscle fibers have disorganized intermyofibrillar network. Type 2 fiber atrophy is remarkable. (NADH-tetrazolium reductase) Bar = $100 \,\mu m$. (C) All muscle fibers show sarcolemmal reactivity for major histocompatibility complex (MHC) class I. Bar = $50 \,\mu m$. (D) Some of muscle fibers show sarcolemmal reactivity for MHC class II. Bar = $100 \,\mu m$.

他動運動も痛みのためできず、臥床状態となった. 発語でも 咽頭痛が増悪し、長時間の会話は困難であった. 咽頭痛のため、嚥下が困難であったが、その後水分での、嚥下障害もみ とめるようになった.

針筋電図では, 安静時で線維自発電位はなく, 陽性鋭波を みとめ、弱収縮時の運動単位電位は低振幅短持続時間であっ た. 入院第3病日には呼吸状態が悪化したため. 臨床的に皮 膚筋炎と診断し第4病日にステロイドパルス療法(メチルプ レドニゾロン 1,000 mg を 3 日間) を施行した. その後, プ レドニゾロン1 mg/kg の経口投与を継続した. 第7病日に左 上腕二頭筋から施行した筋生検では、HE 染色で筋細胞の著 明な大小不同と円形化をみとめたが、ステロイド治療の影響 もあり、筋束内には明らかな細胞浸潤や壊死再生像はみとめ なかった. 間質結合織の軽度の開大があり, 軽度の浮腫が示 唆された. NADH 染色では筋原線維間網の乱れをみとめ, 筋細胞の変性が示唆された. NADH 染色では type II atrophy を主原因とする筋線維の大小不同がめだち、perifascicular atrophy は明瞭ではなかった. Major histocompatibility complex (MHC) class I 染色では、すべての筋細胞膜が染色され、MHC class II 染色では筋束辺縁部の一部の筋細胞膜が染色された (Fig. 1). 筋力低下や皮膚筋炎に典型的な皮疹の出現などの臨 床症状と CK 上昇, 筋生検所見, 針筋電図などの検査所見もあわせ, 皮膚筋炎と診断した. 同日気管支鏡検査施行, 気管支肺胞洗浄では, 好中球 1%, リンパ球 56%, 組織球 43%, CD4/CD8 0.6 という結果であった. ヘモジデリン貪食組織球はみとめなかった.

顕著な咽頭痛と,嚥下障害のため第8病日から,経管栄養 を施行した.

骨格筋 MRI では、 T_1 強調画像にて高信号域はみとめず、脂肪置換は少ないと思われた。大腿、上腕に脂肪抑制 T_2 強調画像にて不均一な高信号域をみとめ炎症による浮腫性変化と考えられた。

ステロイドパルス療法施行後,一時的に皮膚症状や関節痛,筋痛,咽頭痛は改善した.疼痛・筋力低下の改善にて上肢伸展拳上,下肢膝立保持可能となった.第10病日より発熱や咳嗽などの呼吸器症状が増悪,胸部レントゲン上も両側上下肺野のすりガラス影の悪化をみとめた.抗生剤投与を継続していたが,症状の改善はみられず,感染による悪化より,筋炎に合併した間質性肺炎の増悪がうたがわれた.プレドニゾロン1 mg/kg 内服中の悪化であり,第21病日からステロイドパルス療法,およびシクロフォスファミド500 mg の投与を開始した.FiO₂ 100%の酸素投与にても,SpO₂ 80%台と拡

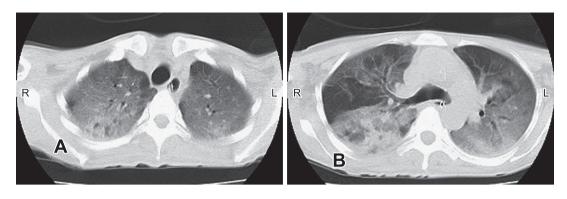


Fig. 2 Computed tomography of the lung. (A. B) Diffuse ground glass opacity throughout both lung fields.

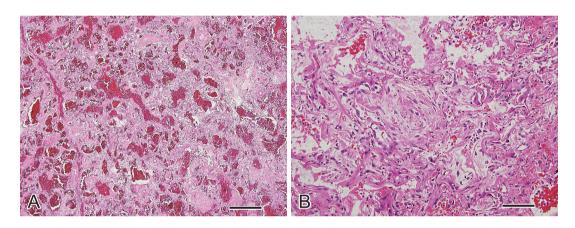


Fig. 3 Autopsied specimen of the lung.

(A) Extensive intra-alveolar hemorrhage in the bilateral lungs. (Hematoxylin and eosin stain). Bar = $200 \mu m$. (B) Hyaline membranes and fibroblast proliferation in the alveolar septal wall. (Hematoxylin and eosin stain). Bar = $20 \mu m$.

散障害をみとめた.

第22 病日の胸部 CT (Fig. 2) では一部気管支牽引像をみとめ、肺野全体に非区域性にすりガラス影が広がっていた。呼吸状態は急激に悪化し、人工呼吸器管理となった。気管支鏡検査では、両側の気管支から出血が確認され間質性肺炎にともなう肺胞出血と診断した。

第24 病日にはビオチン標識をした MDA5 蛋白をもちいた 免疫沈降法による定性的検査にて, 抗 CADM-140 抗体の強 陽性が確認された. 治療後も症状は改善せず, 第25 病日死 亡した.

剖検所見:ご家族に剖検の同意をえて施行した.

解剖時, 両側胸腔内に血清胸水をみとめた. 肺重量は, 右920 g, 左850 mg と増加しており, 割面で両肺各葉で出血をみとめた.

肺の組織所見 (Fig. 3) では、両肺・各葉とも広範囲に肺胞内出血をみとめた。強拡大では肺胞中隔に沿って硝子膜の形成をみとめ、線維芽細胞の増成巣、扁平上皮化生を示す病変が散見された。血管炎の所見はみとめなかった。以上より主

な肺病変はびまん性肺胞障害 (diffuse alveolar damage; DAD) の organizing phase であり、これによる肺胞出血で死亡したと考えられた.

考 察

Sontheimer⁴ は、DM に特徴的な皮疹があり、近位筋の脱力や CK 上昇がみられない amyopathic dermatomyositis (ADM) と、臨床上筋症状はないが、検査上筋炎を示唆する所見がみられる hypomyopathic DM (HDM) をあわせ CADM とした.

佐藤ら 5 は DM の患者から 140-kd polypeptide に対する抗体を検出し、抗体陽性例では筋症状が乏しく CADM であるとし、この抗体を抗 CADM-140 抗体として報告した。この抗体陽性例は、予後不良の急速進行性間質性肺炎を高率に合併する $^{1)\sim3}$).

本症例は、血清で抗 CADM-140 抗体陽性であったが、臨床的には数週間にわたる筋力低下、血清 CK 高値、筋電図での筋原性変化、皮膚筋炎に典型的な皮膚所見をみとめ、

Bohan and Peter の診断基準では「definite DM」にあてはまる. 抗 CADM-140 抗体は CADM 患者を中心にみられる自己抗体 とされていたが,近年筋症状がみられる抗体陽性例が報告されている.抗 CADM-140 抗体陽性例の検討で,Sato ら 6 は 14 例中 2 例,Ikeda ら 2 は 6 例中 5 例,Hamaguchi ら 1 は 43 例中 23 例で筋症状を有しているとした.

本症例は、筋力低下とともに著明な筋痛、関節痛をみとめた。咽頭痛を呈する PM/DM の報告はあるものの、本例のように発語・嚥下が困難になるほどの痛みを呈する報告はまれである。咽頭痛が高度な時期にも咽頭粘膜には炎症所見をみとめなかった。剖検では、下咽頭の筋に筋炎の所見はなかったが、全身の筋痛・関節痛が著明だったことから、咽頭周囲にも筋・関節の炎症が波及していたものと考えるが、病態は不明である。筋 MRI にて、脂肪変性を示す所見がめだたず、炎症から生じた浮腫性変化と思われる所見がめだった点は、臨床的に筋痛が高度であることと一致するものと考えられた。抗 CADM-140 抗体と上記症状との関連は不明であるものの、特徴的な皮疹があり、脱力や CK 上昇などの筋症状に比し、筋痛・咽頭痛が著明なばあいは、抗体の測定を考慮する必要があると思われた。

これまでの報告例と同様に、本例も急速に進行する間質性 肺炎で死亡した.

PM/DM に合併する間質性肺炎の病理像は、非特異的間質性肺炎、通常型間質性肺炎、また急性に発症するが予後の比較的よい器質化肺炎、急性発症で予後不良な DAD に分類される。過去の報告例では、DAD は 10%以下と低頻度であった ^{7)~10)}.

CADM の肺の病理所見の報告は少ないが、豊島¹¹⁾は amyopathic DM 5 例の肺病理のうち 4 例で DAD, 1 例で regional alveolar damage をみとめたとしており、PM/DM で報告されているよりも CADM では DAD の頻度が高いため予後不良な肺炎が高頻度でみられる可能性がある.

一方,肺胞出血は,全身性エリテマトーデス,ANCA 関連血管炎の肺合併症としてしばしばみとめられ予後不良であるが,PM/DM での報告例は少ない.PM/DM で肺胞出血をきたした報告例では,強皮症 $^{12)}$ や混合性結合組織病 $^{13)}$,播種性血管内凝固症候群 $^{14)}$,肺の毛細血管炎 $^{15)}$,癌との合併 $^{16)}$ など他疾患との合併例での報告が散見される.

本症例は抗核抗体は 40 倍だったが、他の自己抗体、臨床症状から、全身性エリテマトーデスの診断基準はみたさなかった.MPO-ANCA、PR3-ANCA はいずれも陰性で、組織所見でも血管炎はみとめなかった.本症例のように、全身性エリテマトーデスや血管炎など他の膠原病の合併をみとめない皮膚筋炎で肺胞出血をきたす例はまれと考える.

抗 CADM-140 抗体陽性例の肺胞出血では、Sakurai ら ¹⁷⁾ が報告した CADM の若年性皮膚筋炎の 1 例のみ検索できた.

本症例は、抗 CADM-140 抗体陽性であったが、臨床的には definite DM、肺病変としては、CADM でみられるような急速進行性の経過をたどり、病理学的には DAD、肺胞出血をみとめた。抗 CADM-140 抗体と筋症状との関連、間質性肺炎の病理像との関連が明らかになるには、症例の集積が必

要だが, 筋炎特異的自己抗体と, 臨床症状・病理像の関連を 考える上で, 貴重な症例と思われ報告した.

本報告の要旨は, 第134回日本神経学会東海·北陸地方会で発表し, 会長推薦演題に選ばれた.

謝辞: 抗 CADM-140 抗体を測定いただいた室慶直先生 (名古屋大学大学院医学系研究科皮膚結合組織病態学分野准教授), 星野慶先生 (名古屋掖済会病院皮膚科) に深謝いたします.

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません.

文 献

- Hamaguchi Y, Kuwana M, Hoshino K, et al. Clinical correlations with dermatomyositis-specific autoantibodies in adult Japanese patients with dermatomyositis:a multicenter cross-sectional study. Arch Dermatol 2011;147:391-398.
- Ikeda N, Takahashi K, Yamaguchi Y, et al. Analysis of dermatomyositis-specific autoantibodies and clinical characteristics in Japanese patients. J Dermatol 2011;38:973-979.
- Gunawardena H, Betteridge Z, McHugh NJ. Myositis-specific autoantibodies: their clinical and pathogenic significance in disease expression. Rheumatology (Oxford) 2009;48:607-612.
- 4) Sontheimer RD. Would a new name hasten the acceptance of amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis siné myositis) as a distinctive subset within the idiopathic inflammatory dermatomyopathies spectrum of clinical illness? J Am Acad Dermatol 2002;46:626-636.
- Sato S, Hirakata M, Kuwana M, et al. Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. Arthritis Rheum 2005; 52:1571-1576.
- 6) Sato S, Kuwana M, Fujita T, et al. Anti-CADM-140/MDA5 autoantibody titer correlates with disease activity and predicts disease outcome in patients with dermatomyositis and rapidly progressive interstitial lung disease. Mod Rheumatol 2013; 23:496-502.
- Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, et al. Polymyositisdermatomyositis-associated interstitial lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:1182-1185.
- 8) Connors GR, Christpher-Stine L, Oddis CV, et al. Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies. What progress has been made in the past 35 years? Chest 2010;138:1464-1474.
- Cottin V, Thiovolet-Béjui F, Reynaud-Gaubert M, et al. Interstitial lung disease in amyopathic dermatomyositis, dermatomyositis and polymyositis. Eur Respir J 2003;22:245-250.
- 10) Mrie I, Hachulla E, Chérin P, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. Arthritis Rheum 2002;47: 614-622
- 11) 豊嶋幹生, 佐藤篤彦, 千田金吾ら. Amyopathic dermatomyositis に伴う間質性肺炎の臨床病理学的検討. 日胸疾患会誌 1997; 35:281-287.
- 12) 庄司武司, 小谷卓矢, 武内 徹ら. 血栓性微小血管症と肺 胞出血を合併し急激な経過をとった皮膚筋炎・強皮症の1

- 例. 日呼吸会誌 2009;47:227-231.
- 13) Horiki T, Fuyuno G, Ishii M, et al. Fatal alveolar hemorrhage in a patient with mixed connective tissue disease presenting polymyositis features. Internal Medicine 1998;37:554-560.
- 14) 鳥越義博,藤井博昭,田村直人ら.間質性肺炎増悪に播種性血管内凝固を伴い死亡した皮膚筋炎の一例. Modern Physician 2004;24:1811-1813.
- 15) Schwarz MI, Sutarik JM, Nick JA, et al. Pulmonary capillaritis and diffuse alveolar hemorrhage. Am J Respir Crit Care Med

- 1995:151:2037-2040.
- 16) Do-Pham G, Pagès C, Picard C, et al. A first case report of a patient with paraneoplastic dermatomyositis developing diffuse alveolar haemorrhage. Br J Dermatol 2010;163:227-228.
- 17) Sakurai N, Nagai K, Tsutsumi H, et al. Anti-CADM-140 antibody-positive juvenile dermatomyositis with rapidly progressive interstitial lung disease and cardiac involvement. J Rheumatol 2011;38:963-965.

Abstract

A case of dermatomyositis with anti-CADM-140 antibody and alveolar hemorrhage

Kenta Sato, M.D.¹⁾, Saori Morozumi, M.D.²⁾, Yuko Takeuchi, M.D.¹⁾, Jun Ochiai, M.D.¹⁾ and Chiyuki Mabuchi, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Nagoya Ekisaikai Hospital ²⁾Department of Neurology, Nagoya Daini Red Cross Hospital

A-47-year-old woman was admitted to our hospital because of eruption, severe arthritis, myalgia, pharyngalgia and the elevation of serum creatine kinase. She was diagnosed with dermatomyositis based on a biopsied specimen and clinical symptoms. Serum anti CADM-140 antibody was detected by immunoprecipitation. Pulse therapy with methylprednisolone and cyclophophamide could transiently improve myalgia and so on, but she died of rapidly progressive interstitial lung disease. Autopsy findings demonstrated diffuse alveolar damage and alveolar hemorrhage. It is said that patients with anti CADM-140 antibody show poor muscle symptoms and alveolar hemorrhage has been described very rarely. This patient is the rare case of dermatomyositis with anti CADM-140 antibody developing severe muscle symptoms, pharyngalgia and aleveolar hemorrhage in autopsy findings.

(Clin Neurol 2014;54:408-412)

Key words: anti CADM-140 antibody, dermatomyositis, interstitial pneumonia, alveolar hemorrhage