症例報告 (推薦論文)

推薦者: 日本臨床免疫学会編集委員 湯尾 明

異なる臓器・組織型である乳癌と卵巣癌に関連してそれぞれ皮膚筋炎を合併した一例

橋本美季子^{*1,*2}・吉藤 元^{*2}・三森経世^{*2}

A Case of Dermatomyositis Associated with Different Types of Cancers at Intervals of Six Years

Mikiko HASHIMOTO^{*1,*2}, Hajime YOSHIFUJI^{*2} and Tsuneyo MIMORI^{*2}^{*1}Shizuoka General Hospital^{*2}Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Kyoto University Graduate School of Medicine

(Received October 25, 2004)

summary

The patient is a 56-year-old Japanese woman who suffered from breast cancer and ovarian cancer at intervals of 6 years, and was also complicated by two episodes of dermatomyositis, each of which occurred simultaneously with each of two cancers. When she was 51 years old, she developed dermatomyositis for the first time 6 months after the resection of breast cancer, whose histological type was tubular adenocarcinoma. The dermatomyositis remitted without oral corticosteroids in 2 months, and the remission had continued for 6 years. However, at the age of 56, dermatomyositis abruptly recurred with a pruritic generalized rash, Gottron's papules and elevated serum CK levels. Examination for malignancy revealed an ovarian tumor, which was diagnosed as serous papillary adenocarcinoma, and the surgery was performed. After the resection of the ovarian cancer, skin rash was improved dramatically and CK levels were normalized again without oral corticosteroids. Since there were no evidences of recurrence of the breast cancer, it was considered that each episode of dermatomyositis was associated with each of the cancers, respectively. We report this rare and interesting case to consider the etiology of cancer-associated myositis as a paraneoplastic syndrome, since the two cancers have different histological types.

Key words——Dermatomyositis; Breast cancer; Ovarian cancer

抄 録

56才女性。乳癌と卵巣癌を6年間の間隔を経て発症し、各々に関連して皮膚筋炎を合併した。51才時、乳癌切除の半年後、全身に定型的皮疹が出現し、筋電図上も筋炎の所見が得られたため、皮膚筋炎と診断された。皮疹はステロイド外用薬のみで2ヶ月程度で軽快し、以後再発なく経過していた。しかし6年後再び同様の皮疹、Gottron徴候、筋原性酵素の上昇がみられ、皮疹・皮膚生検所見と合わせて皮膚筋炎と診断した。悪性腫瘍に対する精査を行ったところ卵巣癌が発見され、腫瘍切除が行われた。腫瘍切除後、ステロイドの外用のみで皮膚症状・筋原性酵素ともに軽快し、また乳癌の再発所見もみられなかったため、卵巣癌に伴う皮膚筋炎と考えられた。2回とも悪性腫瘍診断の前後に皮膚筋炎を発症しており、また2回目は腫瘍切除後、皮膚筋炎症状の軽快をみたため、それぞれ腫瘍随伴症候群としての皮膚筋炎発症が強く示唆された。異なる臓器・組織型の悪性腫瘍にそれぞれ皮膚筋炎を合併した症例は検索した限りではみられず、稀な症例であるとともに、悪性腫瘍に伴う皮膚筋炎の発症機序について腫瘍の種類に関わらず起こる腫瘍随伴症候群と捉える上で、示唆に富む一例と考えられた。

序 文

悪性腫瘍と皮膚筋炎の関連を示唆する報告は多数されており、悪性腫瘍合併筋炎は特発性炎症性ミオパチーの病型の一つとして分類される。我々は、6年の間隔を経て発症した乳癌と卵巣癌の各々に関連

して皮膚筋炎を合併したと考えられる1例を経験し、それぞれ腫瘍随伴症候群としての皮膚筋炎発症が強く示唆された。異なる臓器・組織型の悪性腫瘍にそれぞれ皮膚筋炎を合併した症例は過去に報告がなく、極めて稀な症例であると考えられる。悪性腫瘍に伴う皮膚筋炎の発症病態について、腫瘍の種類に関わらず起こる腫瘍随伴症候群と捉える上で示唆に富む一例と考え、若干の考察を加えて報告する。

^{*1}静岡県立総合病院^{*2}京都大学大学院医学研究科臨床免疫学

症 例

患 者：56 歳女性。

主 訴：手指・肘部の皮疹。

既往歴：51 歳 高血圧（内服加療）。

家族歴，生活歴：特記すべき事項なし。

現病歴：51 歳時（1998 年）健診にて左乳房腫瘍を指摘，他院で乳癌と診断され乳房温存手術と腋窩リンパ節郭清を施行された。病期は Stage I で，組織型は tubular adenocarcinoma，術後化学療法（タモキシフェン 20 mg/日を 2 年間内服），放射線療法（計 46 Gy）を施行された。乳癌の再発はみられなかったが，術後半年頃より，手指背側・肘部・腹部に紫紅色丘疹と下腿浮腫が出現したため，某院皮膚科受診。筋痛，筋力低下なく，筋生検で筋炎に合致する所見はみられず，クレアチンキナーゼ（CK）も正常範囲内であったが，筋電図で筋原性変化がみられ，特徴的な皮疹，上腕部の皮膚生検所見（panniculitis and perivascular dermatitis）から，皮膚筋炎と診断された。柴苓湯内服，フランカルボン酸モメタゾン外用により 2 ヶ月で皮疹は消退し，以後無治療で皮疹の出現はみられなかった。2003 年 8 月中旬（56 歳時），手指背側，肘部に紅斑を伴う丘疹が出現し同院再診。芝苓湯とフランカルボン酸モメタゾン外用で経過をみられたが紅斑は胸部，背部にも拡大したため，9 月中旬紹介受診。皮膚筋炎再燃を疑い，精査加療目的で入院。経過中，発熱，関節痛，レイノー現象，呼吸器症状，筋力低下は認めなかった。

入院時現症：身長 153 cm，体重 56 kg，血圧 150/98 mmHg，脈拍整。頸部に異常みられず，左乳房・腋窩に手術痕があるも，その他，胸腹部に聴診・触診上異常は認めなかった。表在リンパ節は触知せず，下肢に浮腫はみられなかった。皮膚所見に関しては，ヘリオトロープ疹は認めなかったが，両手指関節背面・胸腹部・背部・肘・膝伸側面に落屑を伴う紅紫色の紅斑と爪囲紅斑を認めた（図 1）。徒手筋力テストでは左右上下肢の近位筋・遠位筋いずれもグレード 5 点であった。

検査所見（表 1）：軽度の好酸球増多と，筋原性酵素の上昇がみられた。抗核抗体は陽性（homogenous, 160 倍）であったものの，抗 Jo-1 抗体陰性であり，その他，自己免疫疾患の特異的自己抗体である抗 DNA，抗 RNP，抗 Sm，抗 SS-A，抗 SS-B，抗ミトコンドリア抗体などもすべて陰性

図 1 入院時の皮疹。下腿伸側に落屑を伴う紅斑・丘疹を認める。丘疹は大腿・下腿にも及ぶ。

表 1 入院時検査所見

〈血算〉		〈生化学〉	
WBC	4.8×10 ⁹ /l	AST	53 IU/l
(Seg 65.4%, Lymph 17.6%,		ALT	52 IU/l
Eosino 10.5%, Mono 6.3%,		LDH	396 IU/l
Baso 0.2%)		ALP	247 IU/l
RBC	5.13×10 ¹² /l	γ-GTP	31 IU/l
Hb	14.4 g/dl	CK	419 IU/l
Ht	43.7%	ALD	10.7 IU/l
Plt	338×10 ⁹ /l	Cre	0.6 mg/dl
ESR	18 mm/h	BUN	10 mg/dl
〈免疫学的検査〉		Na	141 mmol/l
CRP	0.16 mg/dl	K	4.1 mmol/l
RF	陰性	KL-6	317 U/ml
抗核抗体 160 倍 (homogenous)		〈腫瘍マーカー〉	
抗 DNA 抗体	陰性	CEA	1.9 ng/ml
抗 RNP 抗体	陰性	CA19-9	<2 U/ml
抗 Jo-1 抗体	陰性	CA125	30.2 U/ml
抗 Sm 抗体	陰性	CA15-3	18.1 IU/ml
抗 SS-A 抗体	陰性	〈その他〉	
抗 SS-B 抗体	陰性	便ヘモグロビン	陰性
抗ミトコンドリア抗体	陰性		
抗サイログロブリン抗体	陰性		
抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体	陰性		

であった。各種腫瘍マーカーは基準範囲内であった。上腕部皮疹の皮膚生検では，真皮の乳頭層に強い浮腫を伴い，真皮浅層の血管周囲に小単核細胞浸潤が目立った。また表皮基底細胞の空胞変性が散見され，表皮直下にメラニンの滴落を認めた（図 2）。いずれも皮膚筋炎の皮膚病理所見に合致した。

患者の同意が得られず，筋生検と筋電図は施行できなかったが，皮膚生検において皮膚筋炎の所見に合致したため，筋原性酵素上昇とあわせて皮膚筋炎の再燃と判断した。改めて悪性腫瘍の全身検索を行ったところ，腹部エコーおよび CT で骨盤内子宮背側に長径約 7 cm の一部充実性成分を含む多房性の

図2 上腕部皮疹の病理所見．真皮浅層への炎症細胞浸潤と，表皮基底細胞の空胞変性を認める．(HE 染色)

図3 卵巣腫瘍の病理所見．N/C比の大きい異型性の強い腫瘍細胞の乳頭状増殖がみられ，一部間質への浸潤を認める．(HE 染色)

腫瘍を認め，右卵巣癌と診断した．当院婦人科に転科後，右卵巣腫瘍摘出術を施行した．腫瘍の病理診断は serous papillary adenocarcinoma (図3)，病期は Ia 期であり，術後化学療法は要さなかった．ステロイドの経口投与は行わず，術後1週間で CK は正常化し，皮疹はステロイド外用のみで消退し，3ヶ月後には色素沈着を認めるのみとなった．

考 察

1916年¹⁾以来，悪性腫瘍に関連する皮膚筋炎の報告は多数なされている．しかし，皮膚筋炎に2重癌^{2,3)}，3重癌³⁾が存在した例や，大腸ポリープと大腸癌それぞれに皮膚筋炎を合併したとする報告⁴⁾はされているものの，長期間において異なる2つの癌にそれぞれ皮膚筋炎を合併した症例は，我々が検索

した限り報告はみられなかった．皮膚筋炎自体の発症率が低く，また悪性腫瘍に伴う皮膚筋炎は悪性腫瘍から死亡する例が多いため^{2,5)}，異なる悪性腫瘍に伴って皮膚筋炎を2回発症することはきわめて稀と思われる．

悪性腫瘍に関連する皮膚筋炎では，皮膚筋炎診断の前後1～2年以内に悪性腫瘍が診断される頻度が高く^{5～7)}，本例において乳癌発症の約6ヶ月後に皮膚筋炎が発症し，また卵巣癌と皮膚筋炎がほぼ同時に発症したことは上記に合致する．皮膚筋炎に伴う悪性腫瘍は一般人口における癌の発症率を反映して，肺癌^{6,8,9)}，胃癌^{6,8,9)}，乳癌^{5,6,9)}が多いとされるが，特に卵巣癌^{5～9)}の頻度は例外的に高いとされる．本例に合併した乳癌と卵巣癌は，皮膚筋炎で合併頻度の高い腫瘍として矛盾しない．

腫瘍切除により皮膚筋炎症状は改善することが多いとされる^{2,6,7,8)}が，本例においても，初回の乳癌のエピソードでは，2ヶ月間のステロイド外用のみで皮膚症状が軽快しており，腫瘍切除後であったため，腫瘍免疫の関与が疑われる自己免疫反応が長期間に及ばなかったものと考えられた．

腫瘍の切除・治癒とともに軽快した皮膚筋炎が，腫瘍の再発とともに再燃する^{5,7,8)}という報告もみられ，皮膚筋炎が腫瘍随伴症候群であることを示唆する．本例の皮膚筋炎の再燃に関して，初発の乳癌の再発が問題となるが，乳癌は毎年定期的にフォローされ，再発兆候はなく，また卵巣癌の切除後すみやかに皮膚筋炎が軽快したという経過より，2回目の皮膚筋炎は乳癌再発に伴うものではなく，新たに生じた卵巣癌に伴うものと考えられた．

皮膚筋炎の病因として，遺伝的要因やウイルス感染・薬剤などの環境因子とともに，細胞性免疫・液性免疫異常の関与が指摘されている^{10～13)}．多発性筋炎・皮膚筋炎患者では種々の疾患特異的および非特異的自己抗体が検出されるが，現在のところ既知の筋炎特異的自己抗体と悪性腫瘍との関連は報告されておらず⁸⁾，むしろ悪性腫瘍合併筋炎はこれらの自己抗体が陰性であることが特徴とされる．悪性腫瘍に合併する筋炎の発症機序として，腫瘍に感作された免疫担当細胞が，何らかの機序で自己寛容のメカニズムから逸脱し，自己の骨格筋への傷害を誘導していると想定される．悪性腫瘍を合併した皮膚筋炎患者では，自身の腫瘍成分あるいは骨格筋成分への即時型過敏反応^{10,11)}あるいは遅延型過敏反応¹²⁾が亢進しているという報告があり，液性免疫・細胞性

免疫の異常の存在が示唆される。一方、筋炎を引き起こす細胞性免疫の異常は、患者における腫瘍細胞を排除する免疫機能の低下を反映しており、筋炎発症はその結果として起こるという説もある¹³⁾。

しかし、上記の病態が、腫瘍抗原の特異的性質に関連して起こるのか、あるいは、抗原特異性は重要でなく、白血球間接着機構やサイトカインネットワークを介する免疫担当細胞の非特異的な過剰の活性化によるものなのかは明らかでない。本例においては、2種類の腫瘍細胞はそれぞれ異なる組織特異抗原を有すると考えられるにもかかわらず、組織型の違う腫瘍で2回とも皮膚筋炎を発症した。したがって、本例の筋炎は、腫瘍の種類に関わらず起こった腫瘍随伴症候群と理解することができる。病態としては、非特異的な免疫活性化経路を介して、すなわち、腫瘍により活性化された免疫担当細胞によるか、あるいは、間接的にサイトカインなどの液性因子を介して、皮膚および筋への障害作用が促進された可能性が示唆される。悪性腫瘍に伴う皮膚筋炎は paraneoplastic syndrome の一種と考えられているが、本例はその発症病態を考える上で興味深い症例と考えられる。

謝 辞：この症例報告の執筆について、古川富紀子先生（静岡県立総合病院皮膚科）、國方美里先生（静岡県立総合病院皮膚科）、藤本篤嗣先生（静岡市立清水病院皮膚科）、小谷泰一先生（京都大学大学院腫瘍生物医学）には多大なご協力と貴重な助言をいただきました。この場をお借りして深謝申し上げます。

文 献

- 1) Stertz G : Polymyositis. *Berl Klin Wochenschr.* **53** : 488-489, 1916.
- 2) Hidano A., et al. : Survey of the prognosis for dermatomyositis with special reference to its association with malignancy and pulmonary fibrosis. *Journal of Dermatology.* **13** : 233-241, 1986.
- 3) Buchbinder. B., et al. : Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. A population-based study. *Annals of Internal Medicine.* **134** : 1087-1095, 2001.
- 4) Cox N. H., et al. : Dermatomyositis : disease associations and an evaluation of screening investigations for malignancy. *Arch Dermatol.* **126** : 61-65, 1990.
- 5) Sigurgeirsson B., et al. : Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. *New England Journal of Medicine.* **326** : 363-367, 1992.
- 6) Hill C. L., et al. : Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis : a population-based study. *Lancet.* **357** : 96-100, 2001.
- 7) Barnes B. E. : Dermatomyositis and malignancy. A review of the literature. *Annals of Internal Medicine.* **84** : 68-76, 1976.
- 8) Philippe Bernard., et al. : Dermatomyositis and malignancy. *The Journal of Investigative Dermatology.* **100** : 128S-132S, 1993.
- 9) Marinos C Dalakas., et al. : Polymyositis and dermatomyositis, *The Lancet* **362** : 971-982, 2003.
- 10) James T. Grace., et al. : Dermatomyositis in cancer, a possible etiological mechanism. *Cancer.* **12** : 648-650, 1959.
- 11) Crutis A. C., et al. : Study of autoimmune reaction in dermatomyositis. *JAMA.* **178** : 571-573, 1961.
- 12) Smith P. D. : Current progress in the study of allergic polymyositis in guinea pig and man. In : Rose F.C. eds. *Clinical Neuroimmunology.* Blackwell Scientific, Oxford, pp 146-158, 1979.
- 13) Richardson J. B., et al. : Dermatomyositis and malignancy. *Med Clin North Am.* **73** : 1221-1220, 1989.