皮膚筋炎・多発性筋炎にみられる 急性びまん性肺疾患の臨床像と予後

高林 克日己・倉 沢 和 宏・杉 山 隆 夫・山 崎 俊 司
市 川 健 司・松村 竜太郎・前 田 敏 郎・住 田 孝 之
小 池 隆 夫・富 岡 玖 夫・吉 田 尚・大 島 仁 士*

Jpn. J. Clin. Immun., 14 (2) : 122~130, 1991.

Prognosis of acute interstitial pneumonia in dermatomyositis and polymyositis

Katsuhiko Takabayashi, Kazuhiro Kurasawa, Takao Sugiyama, Shunji Yamazaki,
Kenji Ichikawa, Ryutaro Matsumura, Toshiro Maeda, Takayuki Sumida,
Takao Koike, Hisao Tomioka, Sho Yoshida and Hitoshi Oshima*

Department of Internal Medicine II, School of Medicine, Chiba University

**Department of Internal Medicine, Matsudo City Hospital*

【Summary】

To clarify the clinical features of acute interstitial pneumonia in dermatomyositis and polymyositis (DM/PM) patients with a poor prognosis, we examined retrospectively 18 patients of the acute interstitial pneumonia out of 71 patients of DM/PM. Ten out of 18 were patients with a poor prognosis, died of acute respiratory failure and the other 8 patients had a good prognosis. One out of 5 autopsied lungs in poor prognosis cases was cytomegalovirus pneumonia while the others were UIP. All the patients of poor prognosis had low CPK and low aldolase level, and showed less inflammatory signs than those with a good prognosis when their interstitial pneumonia occurred. All the male patients, 4 out of 18, were in a poor prognosis group. Typical skin rash such as heliotrope and Gottron's sign was more common in a poor prognosis group. Seven patients with poor prognosis showed interstitial pneumonia after steroid therapy to myositis and resistant to steroid pulse therapy, on the contrary all those who had a good prognosis showed interstitial pneumonia before or when myositis occurred. In addition, change of viral titers for Coxsackie virus were detected in some patients. These facts may provide the possibility that the interstitial pneumonia in poor prognosis patients is not the complication of DM/PM itself but a viral infection. There were no differences in specific autoantibody titers such as Jo-1 between good and poor prognosis

patients. As for the chest X-ray film, in most cases of both groups interstitial pneumonia began from lower lungs and seemed difficult to predict the prognosis from the radiological findings.

Key words : dermatomyositis,
polymyositis,
interstitial pneumonitis,
viral pneumonia

【概 要】

皮膚筋炎・多発性筋炎の患者では他の膠原病に比して急性間質性肺炎がとくに多数みられた。自験例の71例の皮膚筋炎のうち、18例に急性間質性肺炎がみられ、このうち10例が治療に抵抗し予後不良であった。こうした予後不良群は男性に多く、皮膚症状を有し、CPKなどの筋原性酵素の上昇がなく、炎症反応に乏しい症例で、筋炎に対するステロイド剤の投与後に発症することが多かった。予後不良群では剖検5例のうち4例はUIPであったが、1例はサイトメガロウイルス性肺炎であり、また抗ウイルス抗体価の変動がみられた症例もあり、皮膚筋炎・多発性筋炎に伴う急性間質性肺疾患の原因の一つとしてウイルスの関与の可能性が考えられた。胸部X線写真からの予後判定は難しかった。また特定の自己抗体と急性間質性肺炎の予後には相関がなかった。

I. 緒 言

皮膚筋炎・多発性筋炎に間質性肺炎が多くみられることが知られているが、その中には急速に進行し、予後不良な症例もみられ、これは悪性腫瘍の合併とともに皮膚筋炎・多発性筋炎の予後を決める重要な要素になっている。この急性間質性肺疾患の予後決定因子を明確にすべく、自験例に基づいてその臨床像の検討を行った。

II. 対象と方法

昭和50年から平成元年までに千葉大学第2内科・松戸市立病院内科に受診した、厚生省研究班の診断基準を満たす皮膚筋炎・多発性筋炎は71例であった。このうち6ヵ月以内に胸部X線写真を含めて進行のみられた間質性肺炎で、呼吸器症状に対してステロイドの増量などの治療を必要とした18例についてretrospectiveに検討した。これらには他の膠原病、悪性腫瘍の合併例を含んでいる。

このうち治療に反応せず呼吸器症状増悪後から6ヵ月以内に死亡した症例を予後不良群、治療に反応し寛解の得られた症例を予後良好群とした。この両群間における臨床所見、臨床経過、検査値について比較検討した。

ウイルス性肺炎については臨床上の鑑別が困難なこ

とがあり、ここではDM/PMの経過中にみられた、急速進行性のびまん性間質性陰影を呈した病態を急性間質性肺疾患とした。

III. 結 果

1. 症例の概要

予後良好群は8例、予後不良群は10例であった。性別では、男性4例はすべて予後不良であった。肺症状の発症年齢では平均が予後良好群で47歳、予後不良群で51歳と有意差をみなかった(表1)。予後不良群10名中9名、予後良好群8名中6名と、両群ともほとんどの症例が皮膚症状を有していた。また予後不良群のほとんどでパルス療法が無効であった。

また肺病変の出現時の PaO_2 を比較すると予後良好群のほうが PaO_2 が低かった(図1)。

2. 症 例

臨床経過において、両群の間には明らかな差がみられた。ここで代表的な症例を呈示する。

予後良好であった症例(図2)：51歳の女性で、著明な筋力低下と呼吸困難を主訴として入院した。CPK・アルドラーゼの上昇および肺の間質性陰影を認めたが、ステロイドパルス療法によって筋症状や筋原性酵素の低下とともに肺病変も著明に改善した。

予後不良群の症例(図3)：59歳の女性。ステロイド

表 1 Profiles of cases of acute interstitial pneumonia in DM/PM
poor prognosis group

Case	Sex	Age	Disease	Complication	Therapy	Autopsy
#1 YO	F	61	DM		PSL reduced	n. d.
#2 YY	F	59	DM		pulse	UIP
#3 TS	F	46	DM		pulse	UIP
#4 KN	M	72	DM	lung cancer	pulse	n. d.
#5 HM	M	58	DM	lung cancer	COMP	UIP
#6 AY	F	53	DM		pulse	UIP
#7 KM	F	41	DM		pulse	n. d.
#8 KN	M	11	DM		pulse	n. d.
#9 SN	M	50	DM		pulse	n. d.
#10TK	F	59	PM		pulse	viral

good prognosis group

Case	Sex	Age	Disease	Complication	Therapy
#1 ST	F	41	DM	Hashimoto's	PSL 120mg/d
#2 KK	F	40	DM		pulse
#3 MK	F	54	DM		PSL 120mg/d
#4 EU	F	60	DM	Sjögren	PSL MTX CyA
#5 HI	F	55	PM	Sjögren	PSL CyA
#6 NO	F	52	PM		pulse
#7 HI	F	52	DM	Sjögren	PSL 60mg/d
#8 JK	F	41	DM		pulse

PSL ; prednisolone, pulse ; steroid pulse therapy,
COMP ; combination therapy of cyclophosphamide,
vincristine, methotrexate, and prednisolone.
MTX ; methotrexate, CyA ; cyclosporine A

療法によって当初あった筋力低下や筋原性酵素は正常化した。その後間質性肺病変が出現し、治療に反応せず死亡した。このとき CPK などの筋原性酵素の上昇は伴わなかった。パルス療法も無効であった。このように予後不良の症例では、肺病変が筋病変より遅れてステロイド治療後に出現する例が多かった。

3. 予後良好群と予後不良群の比較

発症時の CPK の値を比較すると、筋症状発症時の CPK 値では不良群、良好群に差はみられないが、肺症状の発症時で比較すると予後不良群では CPK は低値あるいは正常で、予後良好群の多くが高値をとることと対照的であった (図 4)。同様に肺症状発症時のアルド

ラーゼの値も予後良好群では高値を示しているのに対し、予後不良群では軽度上昇あるいは正常がほとんどであった。その他の一般炎症所見を肺症状出現時で比較すると、予後不良群においては白血球数、血清 γ -グロブリン値が予後良好群に比して低い傾向を示した (図 5)。

自己抗体においては、両者間には大きな差を認めなかった。すなわち抗核抗体をはじめとして、皮膚筋炎における間質性肺炎のマーカーであるとされる Jo-1 抗体、また間質性肺炎に多いとされる RA 因子などは両者群とも陽性率が低値であった (表 2)。ただし SS-A 抗体は予後良好群の 4 例中 3 例に認めたのに対し、予後不良群で測定しえた 7 例はいずれも陰性であった。

皮膚所見については、両者とも高率に皮膚病変を認めるが、とくにヘリオトロープ疹や紅皮症といった紅斑性の病変が予後不良群に多い傾向があった。レイノー現象は良好群に多くみられ、予後不良群では2例の

みであった(表3)。

ステロイド療法と肺症状発症時期については、予後良好群では肺症状が筋症状と同時に先行して起こる例が多く(8例中5例)、したがってステロイド剤の投与が始まっていない時期に肺症状が発症した例が多くみられた。これに対し予後不良群の肺症状の発症は全例が筋症状の出現後であり、10例中7例がステロイド剤投与後で、とくに治療開始後5~12週に多くみられた。肺症状発症時のステロイド剤の投与量は予後不良群で30 mg/日、良好群で20 mg/日と予後不良群のほうが多い傾向があった(図6)。胸部X線写真上は両群とも下肺野からはじまる間質性陰影を特徴とし、両群間に明らかな差はなかった。

ウイルス抗体価について検索しえた9例のうち5例が予後不良群、4例が予後良好群であった。このなかで明らかな変動を示した例はなかったが、抗体価の高いものや、サイトメガロウイルスのIgM抗体の陽性例がみられた(表4)。

予後不良群5例の剖検肺では1例のみにふくろうの目細胞を有する、いわゆるサイトメガロウイルス肺炎を認めた(症例10)。他の剖検肺(症例2, 3, 5,

図1 PaO₂ at the onset of respiratory symptoms

PaO₂ of good prognosis group is lower than that of poor prognosis group.

CASE N.O. 51 y.o. female

図2 A case of the good prognosis group

Respiratory symptoms began with muscle symptoms simultaneously.

図 5 Comparison in other laboratory findings

White blood cell (WBC) count is elevated in good prognosis group (good) while WBC is within normal limits in poor prognosis group (poor). LDH and γ -globulin are also lower in poor prognosis group.

表 2 Autoantibodies and prognosis

poor prognosis group

	ANF	Jo 1	SS-A	SS-B	α DNA	RNP	Sm	RA
Y. O.	-	-	-	-	-	-	-	-
Y. Y.	-	-	-	-	+	-	-	-
T. S.	-	?	-	-	-	-	-	+
K. N.	?	?	?	?	-	-	-	-
H. M.	-	?	?	?	-	-	-	-
A. Y.	-	-	-	-	-	-	-	-
K. M.	-	?	?	?	-	?	?	+
K. N.	-	-	-	-	-	-	-	-
S. N.	+	-	-	-	-	-	?	-
T. K.	+	-	-	-	-	-	-	-
	2/9	0/6	0/7	0/7	1/10	0/9	0/8	2/10

good prognosis group

	ANF	Jo 1	SS-A	SS-B	α DNA	RNP	Sm	RA
K. K.	-	+	+	-	-	-	-	-
M. K.	-	-	?	?	-	-	-	-
E. U.	-	-	+	-	-	-	-	-
H. I.	-	-	+	-	-	-	-	+
N. O.	-	-	?	?	-	?	?	+
H. I.	+	-	?	?	-	?	?	+
J. K.	+	-	-	-	-	-	-	-
	3/7	1/7	3/4	0/4	0/7	0/5	0/5	3/7

No specific relations between Jo 1 antibody or RA factor and interstitial pneumonia.

表 3 Dermatological findings and prognosis

poor prognosis group

	Heliotrope	Gotttron	Erythrodermia	Raynaud
Y. O.	—	+	+	+
Y. Y.	+	?	—	—
T. S.	+	+	—	—
K. N.	—	—	+	—
H. M.	+	+	+	—
A. Y.	+	+	—	+
K. M.	+	+	—	—
K. N.	—	+	—	—
S. N.	+	+	—	?
T. K.	—	—	—	—
	6/10	7/9	3/10	2/10

good prognosis group

	Heliotrope	Gotttron	Erythrodermia	Raynaud
S. T.	+	?	—	+
K. K.	—	+	—	+
M. K.	—	+	—	+
E. U.	+	+	—	+
H. I.	—	—	—	—
N. O.	—	—	—	+
H. I.	—	+	—	—
J. K.	+	+	—	—
	3/8	5/7	0/8	5/8

Heliotrope and erythrodermia are observed more common in poor prognosis group.

・多発性筋炎の予後と大きく関係しており、悪性腫瘍の合併とともに皮膚筋炎・多発性筋炎における最も多い死因になっている。滝沢²⁾は間質性肺炎を呈した皮膚筋炎・多発性筋炎の9例中6例が呼吸不全で死亡していると報告しているが、われわれの症例の中でも、全患者71名のうち、10名(14%)が急性間質性肺疾患で死亡している。われわれが経験した急性間質性肺疾患18例では10例が予後不良であり、8例は治療に反応する予後良好例であった。最近の本邦での報告でも、この疾患での急性間質性肺炎は約半数が予後不良とするものが多い^{6,7)}。

皮膚筋炎・多発性筋炎の予後を判定するうえで病理像が有用とする報告もある⁸⁾が、今回の剖検肺では1例がサイトメガロウイルス性肺炎であり、他の4例はUIPであった。他の経気管支肺生検(TBLB)を行った例では、予後良好・不良群とも間質性肺炎以上の診断はできなかった。急性の病態において診断のために開胸肺生検を行うのは現実には実施困難であり、また TBLB

では組織が微量なため bronchiolitis obliterance organizing pneumonia (BOOP) などの診断は難しく、実際に病理学的に予後を予測することは困難である。また胸部X線写真は両群とも下肺野からはじまるびまん性間質性陰影であり、初期のレントゲン像からだけでは予後の判定は難しいように思われた。

一方この予後良好群と不良群の病像は、筋症状との関係で相違があった。すなわち予後良好群の多くは筋症状と一致してあるいは先行して肺症状が現れている例が多いのに対し、予後不良群では筋症状の推移と一致せずに、筋症状軽快後や筋症状と同時に発症しても筋症状のみが改善するといった例がほとんどで、肺症状が筋症状に先行する例はみられなかった。吉井⁹⁾らも肺病変と筋炎の発症時期を比較して、肺症状遅発例では改善例が一例もなかったと報告している。このことはCPKやアルドラーゼなどの筋原性酵素の比較でより明らかになるとともに、白血球数、CRP、血清γグロブリン値でも差を認めた。これらの事実は症例数が少

図 6 Correlation with prednisolone administration

Interstitial pneumonia was common around 8 weeks after treatment started in poor prognosis group (poor). In more than half of the poor prognosis cases the patients were administered more than 30 mg of prednisolone per day. good ; good prognosis group

なく統計学的に有意差を示すことはできなかったが、各施設ともこの点についてほぼ同様な報告をしている^{6,7)}。すなわち皮膚筋炎・多発性筋炎にみられる予後不良の急性間質性肺炎の多くは、皮膚病変を有し、ステロイド投与後に強い炎症反応を伴わず、筋症状と平行しないで発症する、という臨床的特徴をもっているように考えられた。これに対し従来から皮膚筋炎・多発性筋炎における間質性肺炎と関係があるとされる Jo1 抗体¹⁰⁾などの自己抗体については両者間に差をみなかった。また発症時の PaO₂ は予後良好群のほうが低値であり、両群の予後の差が単に症状の発見時期によるのではないと考えられた。

これらのことから予後不良群の中でもとくにステロイド剤投与により筋症状の消退後に発症する急性間質性肺炎は、皮膚筋炎固有の間質性肺炎というより、外来性因子、たとえばウイルス性肺炎などの日和見感染を考える必要があるように思われた。すなわち予後不良群の急性間質性肺疾患が、皮膚筋炎の一症状として出現したというよりはステロイド投与によって逆に誘起された病像である可能性も考えられる。われわれの症例では可能な限り気管支鏡などを施行して感染症の除外に努めており、一般菌、肺結核、肺真菌症、カ

表 4 Titers of anti-virus antibodies(Coxsackievirus and cytomegalovirus (CMV)

— ; negative

	Coxsackievirus (CF)							CMV	
	A9	B1	B3	B2	B4	B5	B6	IgG	IgM
Y. O.	—	—	—	—	4	—	4	4 ⁺	2 ⁺
	—	—	4	—	4	—	4		
Y. Y.	—	—	—	—	—	—	—	4 ⁺	—
	4	—	4	—	4	4	4		
	—	—	—	—	—	—	—		
A. Y.	16	16	4	—	4	—	16		
	16	8	4	—	4	—	16		
K. M.	—	—	—						
H. I.	—	—	—	—	—	—	—	3 ⁺	1 ⁺
K. K.	—	—	—	—	—	—	—	4 ⁺	—
	8	—	—	—	—	—	—		
E. U.	—	—	—	—	—	—	—	2 ⁺	—
	—	—	—	—	—	—	—		
M. K.	8	4	8	4	4	4	4		

リニ肺炎などは本症例の中には含まれていない。しかしながら、ウイルス性肺炎は臨床的に鑑別が困難で除外できなかった。今回検索した症例のうち明らかなサイトメガロウイルス肺炎は1例のみであったが、Coxsackie ウイルス抗体価の変動は多くの症例に認めている。大田¹¹⁾らは特発性間質性肺炎の症例 98 例をまとめて EBV-VCAIgG が有意に高かったとしている。また今回の検討では明らかな相関はみられなかったが、皮膚筋炎・多発性筋炎の間質性肺炎ではとくに Coxsackie B3 の抗体価の上昇が注目されている。一方で皮膚筋炎の筋病変中に見いだされる封入体や、ウイルス感染で実験動物にみられる筋炎¹²⁾などから、皮膚筋炎・多発性筋炎の原因としてウイルス感染が考えられている¹³⁾。これらの事実を合わせるとウイルス性筋炎を惹起したウイルスが、ステロイド剤による免疫抑制状態で顕在化して肺に日和見感染としての急性間質性肺疾患をきたす可能性も検討されるべきであろう。またもし急性間質性肺疾患が単にステロイド剤の使用による日和見感染であるのならば、皮膚筋炎・多発性筋炎と治療法はほぼ同じで症例数ははるかに多い SLE などにより多くの急性間質性肺疾患がみられるはずである。しかし SLE での急性間質性肺疾患の報告は肺泡出血を除きまれであり、当教室に受診した SLE 患者 310 名の中ではわずかに1例にみたのみである。こうしたことから皮膚筋炎・多発性筋炎の急性間質性肺疾患の原因として特

定の日和見感染あるいは外来因子、とくにウイルスの関与の検討が必要であると考えられた。ウイルスは従来の病理学的あるいは微生物学的・血清学的な検討では本症例を含めてほとんど検出されていない。しかし Polymerase chain reaction などの普及により微量のウイルスの検出が可能になりつつあることから、この点についての今後の新たな展開が期待される。

V. 結 語

皮膚筋炎・多発性筋炎にみられる急性間質性肺疾患の予後を決定する因子について検討し、間質性肺疾患発症時の筋原性酵素の上昇がないもの、炎症所見の軽度のもの、皮膚症状のあるもので予後が不良であることを示し、その病因につき検討した。

本文の要旨は第17回日本臨床免疫学会総会において報告した。

文 献

- 1) Frazier, A.R., Miller, R.D. : Interstitial pneumonitis in association with polymyositis and dermatomyositis. *Chest*, 65 : 403~407, 1974.
- 2) Salmeron, G., Greenberg, D., Lidsky, M. D. et al. : Polymyositis and diffuse interstitial lung disease. *Arch. Intern. Med.*, 141 : 1005~1010, 1981.
- 3) Songcharoen, S., Raju, S. F., Pennebaker, J. B. : Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *J. Rheumatol.*, 7 : 353~360, 1980.
- 4) Takizawa, H., Shiga, J., Moroi, et al. : Interstitial lung disease in dermatomyositis : Clinicopathological study. *J. Rheumatol.*, 14 : 102~107, 1987.
- 5) 青木隆幸・福田安嗣・安藤正幸・他 : 多発性筋炎の肺病変に関する臨床的検討。特に胸部X線像の経時的変化。日胸疾会誌, 18 : 639~647, 1980.
- 6) 五十嵐敢・渋谷知加子・升谷仁丸・他 : 皮膚筋炎における急速進行性線維化性肺胞炎の検討。第29回日本胸部疾患学会総会抄録集, 337, 1989.
- 7) 斉藤栄造・村林京子・岡田 聡・他 : 急性間質性肺臓炎を伴う皮膚筋炎, 第34回日本リウマチ学会総会抄録集, 245, 1990.
- 8) Tazelaar, H. D., Viggiano, R. W., Pickersgill, J. et al. : Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. Clinical features and prognosis as correlated with histologic findings. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 141 : 727~733, 1990.
- 9) 吉井昭夫・北村磨知子・古明地智・他 : 多発性筋炎の間質性肺病変に関する臨床的並びに免疫学的研究。日内会誌, 70 : 1380~1387, 1981.
- 10) Yoshida, S., Akizuki, M., Mimori, T. et al. : The precipitating antibody to an acidic nuclear protein antigen, the Jo-1, in connective tissue diseases. *Arthritis Rheum.*, 26 (5) : 604~611, 1983.
- 11) 大田 健・小林信之・石井 彰・他 : 特発性間質性肺炎における血清中抗ウイルス抗体の検討。日胸疾会誌, 27 : 604~608, 1989.
- 12) Strongwater, S. L., Dorovini-Zis, K., Ball, R. D. et al. : A murine model of polymyositis induced by coxsackievirus B1 (Tucson Strain). *Arthritis Rheum.*, 27 : 433~442, 1984.
- 13) Plotz, P. H., Dalakas, M., Leff, R. L. et al. : Current concepts in the idiopathic inflammatory myopathies : polymyositis, dermatomyositis, and related disorders. *Ann. Internal Med.*, 111 : 143~157, 1989.