□ 症 例 報 告

急速に進行した難治性間質性肺炎を合併した 皮膚筋炎の 1 剖検例

小 澤 義 典・黒坂 大太郎・橋 本 信 也

Jpn. J. Clin. Immun., 18 (5) : 552~558, 1995.

An autopsy case of dermatomyositis with rapidly progressive interstitial pneumonia

Yoshinori Ozawa, Daitaro Kurosaka and Nobuya Hashimoto

Third Department of Internal Medicine, Jikei University School of Medicine

【Summary】

An autopsy case of dermatomyositis with rapidly progressive interstitial pneumonia is reported.

A 48-year-old woman was admitted because of facial edematous erythema and muscular weakness. A diagnosis of dermatomyositis was made because of typical erythema and myogenic pattern of EMG, although serum creatine kinase was within normal range. The chest X-ray film showed that interstitial pneumonia was complicated. She was treated with prednisolone of 60 mg/day. Although erythema and althralgia was improved remarkably, interstitial pneumonia was progressed unfavorably. Therefore pulse therapy with methylprednisolone was administered twice, but failed to respond. After that interstitial pneumonia was progressed rapidly, she was died of respiratory failure.

The autopsy findings detected that a degeneration and necrosis of striated muscular fibers in whole body, that a mixed findings of usual interstitial pneumonia and diffuse alveolar damage in the lung. Vasculitis and fiblinous pleuritis was also found in the lung. Malignancy was not detected.

Key words : dermatomyositis,
interstitial pneumonia

【概 要】

急速に進行した難治性間質性肺炎を合併した皮膚筋炎の1剖検例を報告する。症例は48歳、女性。顔面の浮腫性紅斑および筋力低下の精査加療目的にて入院となった。入院時血清CK値は正常であったが、GOT、LDH、ミオグロビンの上昇を認めた。筋電図では筋原性変化を示し、典型的な皮膚症状も認め皮膚筋炎と診断した。胸部X線・間質性肺炎の合併も確認された。プレドニゾロン60 mg/日の投与を開始したところ皮膚症状は著明に改善したが、間質性肺炎の増悪を認め、二度にわたりパルス療法を施行した。しかし効果を認めず間質性肺炎は急速に進行し死亡した。CKは末期まで正常範囲で推移した。剖検では全身横紋筋線維の著しい変性壊死と崩壊を認めた。肺病変については、通常間質性肺炎とびまん性肺胞障害の所見の混在を認めた。また血管炎および線維索性胸膜炎も認めた。悪性腫瘍は認められなかった。

I. 緒 言

近年、治療抵抗性で急速に進行する間質性肺炎(interstitial pneumonia: 以下IP)を合併し死亡する皮膚筋炎(dermatomyositis: 以下DM)の報告例が増加しており注目されている^{1,2)}。このような例においてはCKが正常であることが多いとされている^{1,2)}。今回われわれは、CKは正常だがIPの合併を認めるため強力なステロイド治療を施行するも効果を認めず、死亡したDM例を経験したので文献的考察を含めて報告する。

II. 症 例

患 者: 48歳、女性。

主 訴: 顔面の浮腫性紅斑、筋力低下。

家族歴・既往歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 平成4年7月頃より顔面の浮腫性紅斑および筋力低下が出現した。8月中旬より発熱、関節痛、体重減少も認めるため、精査加療目的にて12月8日入院となった。

入院時現症: 身長153 cm、体重40 kg、血圧130/76 mmHg、脈拍80/分・整、体温37.4°C。胸部では両

表 1 入院時検査成績

血液一般:		IgA	318 mg/dl
WBC	2900/ μ l	IgM	212 mg/dl
RBC	366×10^4 / μ l	C ₃	58 mg/dl
Hb	10.3 g/dl	C ₄	30.4 mg/dl
Ht	31.7%	CH ₅₀	43.5 U/ml
Plt	18.0×10^4 / μ l	抗核抗体	20× Diffuse
ESR	70 mm/hr	抗DNA抗体	(-)
生化学:		抗RNP抗体	(-)
GOT	91 mU/ml	抗Sm抗体	(-)
GPT	39 mU/ml	抗Jo-1抗体	(-)
LDH	653 mU/ml	尿検査:	
CK	55 mU/ml	糖(-), 蛋白(-), 沈査正常	
Ald	13.7 Bu/ml	血液ガス:	
血清ミオグロビン	40 ng/ml	PH 7.475 PaO ₂ 60.8 PaCO ₂ 34.5	
尿中クレアチン	250 mg/day	呼吸機能検査:	
尿クレアチン係数	25%	%VC 48.2% FEV _{1.0} % 98.4%	
免疫血清:		胸部CT:	
TP	6.3 g/dl	両側下肺野に網状線状陰影と不規則な斑状影の混在を認める	
Alb	3.2 g/dl	筋電図:	
CRP	1.2 mg/dl	三角筋, 上腕三頭筋, 尺側手根屈筋に筋原性変化を認める	
IgG	1,909 mg/dl	腹部超音波・CT, 胃内視鏡, 注腸造影,	
		Ga シンチ: 悪性腫瘍を認めず	

表 2 臨床経過

側下肺野に fine crackle を聴取した。皮膚ではヘリオトロープ疹および両側肘関節伸側に隆起性の紫紅色斑を認めた。神経学的には頸部前屈筋群、骨盤帯筋群に筋力の低下を認めた。

入院時検査成績 (表 1)：白血球減少と貧血および赤沈の亢進を認めた。CK は正常であったが、GOT, LDH, Ald の上昇を認めた。血清ミオグロビンの増加を認め、尿クレアチン係数は 25% と上昇していた。抗 Jo-1 抗体は陰性であった。血液ガス分析では PaO₂ が低下していた。胸部 X 線および CT では両側下肺野に網状線状陰影と不規則な斑状影の混在を認めた。筋電図では上肢近位筋にて筋原性変化を示したが、上腕二頭筋の筋生検では有意な所見は得られなかった。悪性腫瘍は認められなかった。

臨床経過 (表 2)：筋力低下、皮膚症状、胸部 X 線などより、IP を合併した DM と診断した。平成 4 年 12 月 25 日よりプレドニゾン 60 mg/日の投与を開始したところ皮膚症状、関節痛は著明に改善した。しかし、平成 5 年 1 月初旬より呼吸困難が出現し IP の増悪を認めた。そのため二度にわたりパルス療法を施行したが効果を認めず、IP は急速に進行した。1 月 28

日より人工呼吸管理としたが DIC を併発し 2 月 16 日死亡した。CK は末期まで正常範囲で推移した。

解剖所見：残存した皮膚疹では、表皮の萎縮と真皮膠原線維の増生を、また全身横紋筋線維の著しい変性壊死と崩壊を認めた (図 1)。本例の直接死因となった肺は肉眼的には含気に乏しく充実性で少量の胸水を伴っていた。組織学的には、間質の線維性肥厚を認め正常な肺胞腔は消失しており蜂窩肺の状態を呈していた (図 2)。また一部の肺胞腔へ多量のフィブリン浸出を認め、その浸出物が器質化し破壊された基底膜を通じて間質へ侵入している像が認められた。同部の肺胞壁は II 型肺胞上皮細胞の過形成により被覆されていた (図 3)。さらに肥厚した間質ではフィブリノイド壊死を伴った血管炎を認めた。その他、非細菌性血栓性心内膜炎や腎盂・結腸粘膜出血など DIC を示唆する所見を認めた。悪性腫瘍は認められなかった。

III. 考 察

多発性筋炎/皮膚筋炎 (polymyositis/dermatomyositis：以下 PM/DM) に IP を合併することは決して稀ではない²⁾。また、IP の合併は PM/DM

図1 剖検腸腰筋組織像 (PTAH 染色, $\times 33$)
横紋の消失および筋線維の著明な変性と壊死を認めた。

図2 剖検肺組織像 (Masson 染色, $\times 13.2$)
間質の線維性肥厚と正常な肺胞腔の消失を認め蜂窩肺の状態を呈していた。

患者の生命予後を決定する重要な因子であるといわれている²⁾。IPの発症時期もその予後を左右するとされており、吉井ら³⁾と林ら⁴⁾は、肺病変・呼吸器症状が皮膚・筋病変に先行あるいは同時に発症した症例は、ステロイド治療に反応しやすく予後良好であるのに対し、治療経過中に発症した症例は、治療抵抗性で予後不良であったとしている。本症例はDM診断時にIPの合併も確認されているが、当初呼吸器症状を欠きステロイド大量投与中に急性増悪しており、これらの指摘に一致しているものと思われる。

本症例の肺の病理像の特徴は次の2つの点があげら

れる。第1は図2に示した蜂巢状構造の所見である。これは通常間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia: 以下 UIP) に相当する所見と考えられた⁵⁾。第2は図3で示したびまん性肺胞障害 (diffuse alveolar damage: 以下 DAD) の器質化期に相当する所見である⁶⁾。このことから本症例の死因は何らかの原因により UIP に DAD の病態が生じたためと示唆された。DAD の誘因としては感染、高濃度酸素暴露、ショック、薬剤、放射線照射などが報告されている⁷⁾。本症例においても経過より感染症の関与が推定されたため、細菌、真菌、サイトメガロウイルス、ニューモ

図 3 剖検肺組織像 (Elastica van Gieson 染色, $\times 25$)

肺腔内へのフィブリン浸出およびその器質化を認める。また、同部の肺胞壁はII型肺胞上皮細胞の過形成により被覆されていた。

チスシス・カリニなど各種感染症の検索を施行したが、それら感染因子は証明されなかった。

次に筋病変についてだが、本症例では入院時の筋生検は正常でかつ末期までCKは正常範囲内で推移した。しかし剖検にて全身横紋筋線維の著しい変性壊死と崩壊が認められた。この理由として第1は皮膚症状が筋症状に先行した可能性が考えられる。Lawrence⁸⁾は皮膚症状が先行し、最長3年の後に典型的な筋炎所見のみられたDMの6例を報告している。本症例も発症時筋症状は軽微であり、筋生検にて明確な所見は得られなかったものの、肺病変と同様急速に進行し末期に顕性化したのではないと思われる。

第2は次のようなことが考えられる。Carpenterら⁹⁾と、Arahataら¹⁰⁾はDMでは炎症細胞浸潤の主体は筋上膜と筋周膜であり、PMでは筋内膜と筋細胞(筋線維)であると述べている。またSaitoら^{11,12)}はDM患者末梢血単核細胞分画は培養ヒト線維芽細胞に対し障害作用を有するが、PM単核細胞分画には障害作用がないことを示している。これらのことはDMの組織障害は間質が中心であるのに対し、PMでは筋細胞が障害の中心である可能性を示している。CKは主に筋細胞に分布していると考えられるので、骨格筋の間質のみを障害するタイプのDMであればCKが上昇しない可能性もある。しかし、本症例がこのようなタイプであるとは病理学的には証明できず詳細は不明である。

近年、CK正常なDM例に急速進行性IPの合併が多いと指摘されている^{1,2)}。表3は本邦における急速進行性IPにより死亡したDM例をまとめたもの^{4,13-28)}であるが、その指摘に一致する症例が多い。しかし、そのような症例でも多くはCKが正常であるにもかかわらず筋生検や剖検にて筋線維の変性を指摘されている(表3。症例2~5, 7, 8, 13, 14, 19)。つまり、急速進行性IP合併例においてはCK上昇は認めぬものの筋崩壊は存在している例が多い。また症例16, 17, 18のようにCK上昇も筋崩壊も認めない、いわゆる amyopathic dermatomyositis にも急速進行性IPが合併するといわれており²⁹⁾、筋崩壊と急速進行性IPの関連については今後の検討を待たねばならない。

本症例では入院時CKの上昇は認められなかったものの、他の筋原性酵素の上昇、ミオグロビンや尿中クレアチン排泄量の高値、筋電図での筋原性変化などが認められた。DMにおいては前述のように筋崩壊が存在するにもかかわらずCKが上昇しない例も報告されており、CKが正常であっても必ず他の筋崩壊の指標を検査することが重要であり、CK以外のこのような検査に異常を認めたならば重篤な間質性肺炎の合併に注意する必要があると思われる。

IV. 結 語

急速進行性間質性肺炎にて死亡した皮膚筋炎の1剖検例を、特にその肺・筋病変について若干の文献的考

表 3 本邦における急速進行性間質性肺炎により死亡した皮膚筋炎例

	年齢・性別	CK (mU/ml)	尿中クレアチン 排泄量 (g/日)	筋力低下	生前筋生検 での筋変性	剖検所見	
						筋変性	肺所見
1 ¹³⁾	43・M	209	N.D	(+)	(+)	(+)	DAD
2 ¹⁴⁾	44・M	11	N.D	(+)	?	(+)	DAD
3 ¹⁵⁾	44・F	72	N.D	(+)	?	(+)	肺線維症
4 ¹⁶⁾	59・F	15.8	0.66	(+)	?	(+)	UIP
5 ¹⁷⁾	58・M	6	0.24~0.74	(+)	(+)	(+)	DAD
6 ¹⁸⁾	59・F	110	N.D	(+)	(+)	(+)	肺線維症
7 ¹⁾	62・F	61	0.77	(+)	(-)	?	DAD
8 ¹⁹⁾	46・F	17	0.22~0.56	(+)	(+)	?	DAD
9 ²⁰⁾	33・F	110	0.012	(+)	(-)	N.D	
10 ²⁰⁾	53・F	153	0.663	(+)	(-)	N.D	
11 ²¹⁾	37・F	165	N.D	(+)	(+)	N.D	
12 ²²⁾	40・F	342	0.396	(+)	(-)	?	DAD
13 ²³⁾	49・F	51	N.D	(+)	(+)	(+)	DAD
14 ²⁴⁾	49・M	W.N.L	N.D	(+)	(+)	?	肺線維症
15 ²⁴⁾	39・F	378	N.D	(+)	(+)	?	肺線維症
16 ²⁵⁾	55・F	70	N.D	(-)	(-)	(-)	DAD
17 ²⁵⁾	46・F	49	N.D	(-)	(-)	(-)	DAD
18 ²⁶⁾	59・M	W.N.L	N.D	(-)	(-)	N.D	
19 ²⁷⁾	31・M	45	N.D	(+)	(-)	N.D	
20 ²⁸⁾	50・F	85	0.34	(+)	(+)	N.D	
本例	48・F	55	0.25	(+)	(-)	(+)	UIP+DAD

W.N.L : Within Normal Limit

N.D : Not Done

察を加えて報告した。

最後に病理組織学的所見に関して種々の御教示を頂

いた本学第1病理学教室の宮沢善郎、牛込新一郎両先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Fudman, E.J., Schnitzer, T.J. : Dermatomyositis without creatine kinase elevation. A poor prognostic sign. Am. J. Med., 80 : 329~332, 1986.
- 2) 戸叶嘉明・橋本博史・廣瀬俊一 : 膠原病血管炎にみられる間質性肺疾患. 日本臨床, 48 : 530~534, 1990.
- 3) 吉井昭夫・北村磨知子・古明地智・他2名 : 多発性筋炎の間質性肺炎に関する臨床的並びに免疫学的研究. 日内会誌, 70(10) : 18~25, 1981.
- 4) 林 至・古川 徹・長島正治 : 間質性肺炎を併発, 死亡した皮膚筋炎の1例. 皮膚臨床, 26(8) : 927~930, 1984.
- 5) Carrington, C.B., Gaensler, E.A., Coutu, R.E. et al. : Natural history and treated course of usual desquamative interstitial pneumonia. N. Engl. J. Med., 298 : 801~809, 1978.
- 6) Katzenstein, A.A., Myers, J.L., Mazur, M.

- T.: Acute interstitial pneumonia. A clinico pathologic, ultrastructural and cell kinetic study. *Am. J. Surg. Pathol.*, 10: 256~267, 1986.
- 7) Katzenstein, A.A., Bloor, C., Liebow, A.: Diffuse alveolar damage. The role of oxygen shock and related factors. *Am. J. Pathol.*, 85: 210~228, 1976.
- 8) Lawrence, S.K.: Dermatomyositis in six patients without initial muscle involvement. *Arch. Dermatol.*, 111: 241~245, 1975.
- 9) Carpenter, S., Karpati, G.: The major inflammatory myopathies of unknown cause. *Pathol. Annu.*, 16: 205, 1981.
- 10) Arahata, K., Engel, A.G.: Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies. I: Quantification of subsets according to diagnosis and counts of muscle fibers invaded by T cells. *Ann. Neurol.*, 16: 193, 1984.
- 11) Saito, E., Kinoshita, M. et al.: Damaging effect of peripheral mononuclear cells of dermatomyositis on cultured human skin fibroblasts. *J. Rheumatol.*, 14: 936, 1987.
- 12) Saito, E., Kuroda, K. et al.: Mechanism of damaging effect of dermatomyositis mononuclear cells on cultured human skin fibroblasts. *J. Rheumatol.*, 16: 1055, 1989.
- 13) 永井明彦・三間孝雄・山本 保・他: 間質性肺炎を伴い, 急性経過を示した皮膚筋炎の1剖検例. *日内会誌*, 66: 724, 1977.
- 14) 伊藤國明・浅井隆善・田中 真・他: Dermatomyositis に合併した間質性肺線維症の1例. *日内会誌*, 66: 1511, 1977.
- 15) 加藤正一・宝角 衛・山根至二: 急速な転帰をとった皮膚筋炎の1剖検例. *日内会誌*, 70(3): 482, 1981.
- 16) 渡辺洋望: 皮膚筋炎・多発性筋炎. *臨床免疫*, 14(7): 428~432, 1982.
- 17) 村上直巳・飯高 誠・西戸孝昭・他1名: 治療経過中に, 急速進行性のびまん性間質性肺炎の併発をみた皮膚筋炎の剖検症例. *臨床免疫*, 14(7): 633~640, 1982.
- 18) 荒木由紀夫・杉浦 丹・栗原誠一・他1名: 肺線維症により死亡した皮膚筋炎の1例. *日皮会誌*, 93: 251, 1983.
- 19) 服部智子・北出勘治・志田祐子・他2名: 難治性皮膚潰瘍を伴い急性びまん性間質性肺炎にて死亡した皮膚筋炎の剖検例. *臨床皮膚*, 38(6): 533~538, 1984.
- 20) 染田幸子・細井祥子・北 孝子・他1名: 間質性肺炎を伴った皮膚筋炎の2例. *皮膚*, 28(5): 765~771, 1986.
- 21) 山岡國士・宮坂信之・佐藤和人・他5名: 縦隔気腫の再発を繰り返した皮膚筋炎の1例. *日臨床免疫会誌*, 9(6): 502~506, 1986.
- 22) 澤岬安教・戸田隆義・本間周淳・他2名: 皮膚筋炎の治療中に致死の間質性肺炎を併発した1剖検例. *長崎医学会誌*, 63(3): 286~290, 1988.
- 23) 小林信之・滝沢 始・杉山温人・他9名: 難治性の縦隔気腫を合併し, 急速に呼吸不全に至った皮膚筋炎の1例. *日胸疾会誌*, 27(7): 848~853, 1989.
- 24) 寺西好治・坂元孝栄・水谷智子・他3名: 間質性肺炎治療中, 縦隔気腫, 皮下気腫を合併した皮膚筋炎の2例. *臨床皮膚*, 44(5): 413~418, 1990.
- 25) 時山国大・田川博幸・横田栄介・他4名: 急速に進行した間質性肺炎により死亡した Amyopathic Dermatomyositis の2例. *リウマチ*, 30(3): 204~211, 1990.
- 26) 馬場嘉美・酒井 勲・種市幸二・他4名: 急性間質性肺炎を呈した Amyopathic Dermatomyositis の1例. *リウマチ*, 30: 642, 1990.
- 27) 小田裕次郎・田尻明彦・緒方克己・他1名: 間質性肺炎および縦隔気腫を合併し死の転帰をとった皮膚筋炎. *西日皮膚*, 54(4): 722~726, 1992.
- 28) 丸尾圭志・前川嘉洋・野上玲子: 急速に進行する間質性肺炎を併発し死亡した皮膚筋炎. *西日皮膚*, 55(2): 253~255, 1993.
- 29) 戸叶嘉明: Amyopathic DM とはどんなものか. *リウマチ科*, 9(2): 77~80, 1993.