□ 症 例 報 告

皮膚筋炎に合併した血球貪食症候群の1例

杉原 毅彦^{***}・今井 康文^{*}・桜井 徹志^{*}

Jpn. J. Clin. Immun., 25 (4) : 344~350, 2002.

A case of hemophagocytic syndrome associated with active dermatomyositis

Takahiko Sugihara^{***}, Yasuhumi Imai^{*} and Tetsushi Sakurai^{*}

**Department of Internal Medicine, Ohme Municipal General Hospital*

***Department of Bioregulatory Medicine and Rheumatology, Tokyo Medical and Dental University*

【Summary】

We report a case of dermatomyositis (DM) with hemophagocytic syndrome (HPS). The patient is a 60 year-old male admitted to our hospital with muscle weakness, high fever, weight loss and pancytopenia. On physical examination, proximal muscle weakness and skin rash on the back were noted. Laboratory data revealed elevated serum levels of muscle enzymes, lactate dehydrogenase and ferritin. Serum levels of M-CSF, TNF- α , soluble IL-2 receptor were remarkably increased. Bone marrow aspiration showed histiocytosis of 7 to 10% with prominent hemophagocytosis. Gastroendoscopic examination revealed II-a gastric cancer. He was treated with methylprednisolone (m-PSL) pulse therapy (1 g/day $\times$ 3 days) followed by 60 mg/day oral prednisolone. He quickly responded to the treatment and laboratory data returned to normal in 20 days despite the remaining gastric cancer which was removed successfully 3 months later. HPS is a rare complication of DM and only three cases have been documented so far in the literature. Augmented cytokine in his serum is considered to be closely related to HPS in this case.

Key words : hemophagocytic syndrome,
dermatomyositis,
hypercytokinemia

【概 要】

近年、全身性エリテマトーデス (SLE) などの自己免疫性疾患に関連した血球貪食症候群が報告されている。

*青梅市立総合病院内科, **東京医科歯科大学医学部膠原病・リウマチ内科
(2002・6・4)

我々は治療前の皮膚筋炎に合併した血球貪食症候群を経験した。症例は60歳男性。皮膚筋炎の増悪に一致して発熱、汎血球減少と胆汁うっ滞型肝障害が進行した。またLDH、フェリチンの高値を認めた。骨髄像では有核細胞の約7-10%にマクロファージを認め、その大部分が血小板や赤血球や赤芽球、顆粒球を貪食していた。また、血清中のM-CSF、TNF- α 、可溶性IL-2レセプター(sIL-2R)の高値を認めた。パルス療法を含むステロイド療法により皮膚筋炎、血球貪食症候群とも著明に改善した。本症例では高サイトカイン血症が血球貪食症候群合併の誘因と考えられ、血球貪食症候群の原因を考える上で示唆に富んだ症例と思われる。

I. はじめに

血球貪食症候群(hemophagocytic syndrome: HPS)は感染症、悪性腫瘍および自己免疫疾患に関連して起こることが知られている¹⁾。自己免疫性疾患の中では全身性エリテマトーデス(SLE)や成人発症スティル病(AOSD)との合併が多く²⁻⁷⁾、皮膚筋炎(DM)との合併は極めて少ない⁸⁻¹⁰⁾。

今回、我々は早期胃癌を伴ったDMに合併した血球貪食症候群を経験した。本例はDMに対する治療を開始する前に、原病の悪化に一致してHPSの出現・増悪を認めており、HPSの誘因を考える上で貴重な症例と考え報告する。

II. 症 例

症 例: 60歳男性。

主 訴: 全身倦怠感、微熱、体重減少。

現病歴: 平成10年10月頃から肩と膝の関節痛が出現し、非ステロイド系消炎鎮痛薬(NSAID)の内服で経過観察されていた。平成11年8月頃から微熱と食欲低下が出現し、背中 of 皮疹を指摘された(図1)。9月中頃から全身倦怠感が出現し、10kgの体重減少を認めた。10月4日に近医を受診し、肝障害を指摘され、NSAIDは中止された後、当科へ紹介、入院となった。

入院時現症: 体重61kg、血圧108/70mmHg、体温36.7°C、脈拍92/分整、意識清明。眼瞼および眼球結膜に貧血、黄疸なし。胸部聴診上異常なし。腹部平坦軟で肝脾触知せず。腰背部全体に赤紫色の扁平な径2-3cmの丘疹が多発していた(図1)。しかし顔面のヘリオトロープ疹、手指のゴットロン徴候は認めなかった。また、四肢近位筋の把握痛を認め、徒手筋力テスト(MMT)で四肢近位筋は4、頸部屈筋は3と筋力低下を認めた。

入院時検査所見(表1): 末梢血では血小板 $12.9 \times 10^4/\mu\text{l}$ と軽度減少していた以外は正常であった。血清、生化学検査ではCK、アルドラーゼ、ミオグロビ

図1 入院時皮膚所見

腰背部全体に無痛性の赤紫色の径2-3cmの扁平な丘疹が多発していた。

ンの上昇を認めた。またLDH、GOT、GPT、ALP、フェリチンの異常高値を認めた。赤沈は20mm/hr、CRPは正常。ウイルス抗体価はEBウイルス、サイトメガロウイルスとも既感染パターン。サイトメガロウイルスアンチゲネミア陰性。またコクサッキーウイルス、アデノウイルス、パルボウイルスB19、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルスも陰性で、ウイルス感染症を示唆する所見は認めなかった。抗核抗体は640倍(homogenous)であったが、抗Jo-1抗体は陰性であった。また直接クームステスト陰性、間接クームステスト陰性、PAIgGは正常であ

表 1 検査所見

ESR	20 mm/hr	Ca	8.1 mg/dl	ANA ×640 (homogeneous)	
Peripheral Blood		LDH	1120 U/l	抗 DNA 抗体	5.4 IU/ml
WBC	4080/ μ l	GOT	348 U/l	抗 Sm 抗体	(-)
St	11%	GPT	173 U/l	抗 SS-A 抗体	3.7 U/ml
Seg	71%	γ -GTP	142 U/l	抗 SS-B 抗体	0.4 U/ml
Ly	16%	ALP	239 U/l	抗 Jo-1 抗体	(-)
Mo	2%	T-Bil	1.1 mg/dl	抗 CL β 2 GP 1 抗体	(-)
RBC	514×10 ⁴ / μ l	D-Bil	0.6 mg/dl	PA-IgG	12.5 ng/10 ⁷ cells
Hb	15.0 g/dl	CK	1527 U/l	IC (C 1 q)	1.8 μ g/ml
Ht	44.7%	Aldolase	5.1 U/l	MPO-ANCA	<10 EU
Plt	12.9×10 ⁴ / μ l	Myoglobin	2406 ng/dl	Coombs test	(-)
PT	10.3 sec	Fe	44 μ g/dl	sIL-2 R	1805 U/ml
APTT	37.2 sec	UIBC	142 μ g/dl	TNF- α	132 pg/ml
Fbg	434 mg/dl	Ferritin	3831 ng/dl	IFN- γ	<0.4 IU/ml
Blood Chemistry		Serological Examination		M-CSF	3567 pg/ml
TP	6.0 g/dl	CRP	0.7 mg/dl	Epstein-Barr virus antibodies	
Alb	3.0 g/dl	IgG	1594 mg/dl	VCA-IgG	×640
BUN	28.5 mg/dl	IgA	265 mg/dl	VCA-IgM	(-)
Cr	1.2 mg/dl	IgM	68 mg/dl	EA-IgG	(-)
Na	138 mEq/l	CH 50	24 U/ml	EA-IgM	(-)
K	4.9 mEq/l	C 3	57 mg/dl	EBNA	×20
Cl	102 mEq/l	C 4	18.9 mg/dl	CMV antigenemia	(-)

ANA : antinuclear antibody, CL β 2 GP 1 : cardiolipin β 2 glycoprotein 1, PA-IgG : platelet-associated IgG, IC : immune complex, MPO-ANCA : anti-myeloperoxidase neutrophil cytoplasmic antibody, sIL-2 R : soluble interleukin-2 receptor, TNF- α : tumor necrosis factor- α , IFN- γ : interferon- γ , M-CSF : macrophage colony-stimulating factor, VCA : viral capsid antigen, EA : early antigen, EBNA : Epstein-Barr virus nuclear antigen, CMV : cytomegalovirus

った。M-CSF, TNF- α , sIL-2 R は各々高値を示した。IFN- γ は正常であった。筋電図では上下肢近位筋に筋原性変化と安静時 fibrillation を認めたが、大腿四頭筋から施行した筋生検は、明らかな異常所見を認めなかった。また腹部 CT で軽度の肝脾腫を認めた。上部消化管内視鏡では体下部小弯後壁に直径 20-30 mm の凹凸病変を認め、生検では高分化型の管状腺癌の所見を得たことから、IIa の早期胃癌と診断された。

入院後経過 (図 2) : 入院後、近位筋優位の筋力低下が進行し、第 10 病日には MMT で頸部屈筋 2、上肢近位筋 2、下肢近位筋 3 となり、CK は 2600 U/l まで上昇した。さらに第 5 病日頃から 38°C 前後の弛張熱が出現した。また入院時より認めた血小板減少に加え、白血球 2000/ μ l、Hb 10.0 g/dl と汎血球減少を認めた為、骨髓穿刺を施行した。骨髓は低形成で有核細胞の約 7-10% にマクロファージを認め、その多くが血小板や赤血球や赤芽球、顆粒球を貪食していた (図

3)。持続する発熱、肝脾腫、汎血球減少、LDH 高値、高フェリチン血症から血球貪食症候群 (HPS) と診断した。入院後 ALP が 900 U/l まで上昇、胆汁うっ滞型肝障害が進行した。肝生検では非特異的な肝炎の所見を認めた。以上より DM の経過中、HPS を合併したと診断し、肝障害は HPS による肝炎と考えた¹¹⁾。第 20 病日よりステロイドパルス療法 (methylprednisolone 1 g/day×3 days) を施行し、後療法として prednisolone (PSL) 60 mg/day を開始した。CK は速やかに正常化し、筋力低下は次第に回復、第 40 病日頃には MMT で上肢近位筋 4・頸部屈筋 4・下肢近位筋 5 となった。HPS に関しても、発熱は改善し、LDH も低下し、フェリチン、sIL-2 R は正常化した。また胆汁うっ滞型肝障害も、第 40 病日頃に正常化した。その後 PSL を漸減し、1 月 30 日幽門側胃切除術を施行し、術後も経過良好である。

図2 臨床経過

FGS : Fiber gastroscopy, BMA : Bone marrow aspiration

III. 考 察

自己免疫疾患領域ではHPSの合併は時に認められるが、DMに合併することは極めて稀である。文献上は、国内外において3例の報告がみられるのみである(表2)⁸⁻¹⁰⁾。

本症例の特徴は、HPSが治療前にDMの増悪とともに発症し、DMの経過とともに軽快した点である。全体の経過からDMそのものにHPSが合併したことは明らかであろう。胃癌はその存在下でもHPSが軽快したという臨床経過からHPSとは無関係と考えられた。

自己免疫性疾患関連のHPSは1991年Wongら²⁾がSLE関連HPSを報告してから、次々と報告されている²⁻¹⁰⁾。これらのHPSのメカニズムに対して①高サイトカイン血症により活性化されたマクロファージによる血球貪食、②抗血小板抗体等の自己抗体を介したマクロファージの活性化および血球貪食、③免疫複合体を介したマクロファージの活性化および血球貪食、と3種の機序が提案されている²⁻⁵⁾。主にSLE関連HPSは③の機序が多いが^{2,6)}、①と②の機序による症例も報告されている⁵⁾。AOSDでは①の機序が多いとされる^{4,7)}。また強皮症や混合性結合組織病などで、②の機序でのHPSが報告されてい

る³⁾。

表2に皮膚筋炎関連HPSの症例報告とその中で考察されている発症機序を示す⁸⁻¹⁰⁾。Yasudaらの報告例⁸⁾は上記②による機序と推察しており、Kobayashiら¹⁰⁾の報告例では①と②を挙げている。本例は入院時血小板が軽度減少していたのみであったが、その時から既にM-CSF、TNF- α 、sIL-2Rが異常高値を示した。またクームステスト陰性、PAIgG正常、補体やICC1qが正常であったことから、本症例は上記①の高サイトカイン血症が原因と推測される。自己免疫性疾患に合併するHPSでは、血球に対する自己抗体が検出されることが多く、②の機序の関与が推測されていることが多い。本例では抗顆粒球抗体等の血球に対する自己抗体は測定しておらず、②の機序が関与していた可能性を除外はできない。しかし、②の機序によると推測されているHPS症例と大きく異なるのは、入院当初から、マクロファージを活性化し、血球貪食能を亢進させる作用をもつM-CSFが正常上限の400倍と特に異常高値であったことである。したがって本症例では、血球貪食に伴う組織崩壊の結果が高サイトカイン血症に貢献していた可能性より、サイトカインの異常産生の結果血球貪食が引き起こされている可能性が考えられた。HPSの病態におけるサイトカインの異常産生の背景については、T細胞

図 3 骨髓像 (May-Giemsa 染色×1000)

骨髓は低形成で有核細胞の約 7-10% にマクロファージを認め、その多くが血小板や赤血球や赤芽球・顆粒球を貪食していた。

の異常活性化がさまざまな角度から示唆されている¹²⁻¹⁴⁾。本例の基礎疾患である DM は、発症初期に筋組織内の細小血管レベルの障害が出現し、血管周囲には CD 4 T 細胞と B 細胞を主体とするリンパ球の浸

潤を認める。その免疫異常として、CD 4 T 細胞の活性化を背景とする、血管をターゲットとした液性免疫と細胞性免疫の活性化が示唆されている^{15,16)}。本例では、DM 発症に伴って何らかの原因により活性化され

表 2 HPS 合併皮膚筋炎の報告例

報告者	報告年	発症時期	高サイトカイン血症	血球に対する自己抗体	免疫複合体
Yasuda ⁹⁾	1998	治療前	記載なし	PAIgG 156.4 ng/10 ⁷ cells Coombs (—)	検出されず
Kobayashi ¹⁰⁾	2000	治療前	IFN- γ 2.8 U/ml sIL-2 R 1120 U/ml	PAIgG 345 ng/10 ⁷ cells	検出されず
Madaule ⁹⁾	2000	治療開始後	記載なし	記載なし	検出されず
本例	2001	治療前	M-CSF 3567 pg/ml TNF- α 132 pg/ml sIL-2 R 1805 U/ml IFN- γ <0.8 IU/ml	PAIgG 陰性 Coombs (—)	検出されず

HPS : hemophagocytic syndrome, IFN- γ : interferon- γ , sIL-2 R : soluble interleukin-2 receptor,
M-CSF : macrophage colony-stimulating factor, TNF- α : tumor necrosis factor- α ,
PA-IgG : platelet-associated IgG
免疫複合体 : C1q 法で測定

た免疫担当細胞から M-CSF などの炎症サイトカインが分泌され、それにより活性化されたマクロファージによって HPS が出現した可能性が考えられる。

今後 HPS を伴った DM 例の報告が増え、機序の解明や治療方法が益々進むことが望まれる。

IV. ま と め

活動期の DM に HPS を合併した1例を経験し、ステロイド療法により両者とも著明に改善した。入院時

から血清中の M-CSF, TNF- α および sIL 2 R が高く、高サイトカイン血症が本例の病態に強く関与していると推察された。DM にも稀ながら HPS を合併していることを示した貴重な1例と考え報告した。

謝 辞 : 本稿を終えるにあたって、御指導頂きました東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科宮坂信之教授に深謝いたします。

文 献

- 1) Tsuda, H. : Hemophagocytic syndrome (HPS) in children and adults. *Int. J. Hematol.* 65 : 215~226, 1997.
- 2) Wong, K.F., et al. : The acute lupus hemophagocytic syndrome. *Ann. Intern. Med.* 114 : 387~390, 1991.
- 3) Kumakura, S., et al. : Autoimmune-associated hemophagocytic syndrome *Am. J. Med.* 102 : 113~115, 1997.
- 4) Kumakura, S., et al. : Adult onset Still's disease associated hemophagocytosis. *J. Rheumatol.* 24 : 1645~1648, 1997.
- 5) Takahashi, K., et al. : Reactive Hemophagocytosis in systemic lupus erythematosus. *Int. Medicine* 37 : 550~553, 1998.
- 6) Papo, T., et al. : The spectrum of reactive hemophagocytic syndrome in systemic lupus erythematosus : *J. Rheumatol.* 26 : 927~930, 1999.
- 7) 久野千津子, ほか : 成人スチル病として経過観察中に、急性肝炎を発症した hemophagocytic syndrome の1例. *日臨免誌* 18 : 256~264, 1995.
- 8) Yasuda, S., et al. : Hemophagocytic syndrome in a patient with dermatomyositis. *Br. J. Rheumatol.* 37 : 1357~1358, 1998.
- 9) Madaule, S., et al. : Fatal haemophagocytic syndrome in the course of dermatomyositis with anti-Mi 2 antibodies. *Rheumatology* 39 : 1157~1158, 2000.
- 10) Kobayashi, I., et al. : Platelet-specific hemophagocytosis in a patient with juvenile dermatomyositis. *Acta Paediatr.* 89 : 617~619, 2000.

- 11) Tsui, W.M., et al. : Liver changes in reactive hemophagocytic syndrome. *Liver* 12 : 363~367, 1992.
 - 12) Kereveur, A., et al. : Up-regulation of adhesion and MHC molecules on splenic monocyte/macrophages in adult haemophagocytic syndrome. *Br. J. Haematol.* 104 : 871~877, 1999.
 - 13) Osugi, Y., et al. : Cytokine production regulating Th 1 and Th 2 cytokines in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 89 : 4100~4103, 1997.
 - 14) Kawaguchi, H., et al. : Epstein-Barr virus-infected T lymphocytes in Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome. *J. Clin. Invest.* 92 : 1444~1450, 1993.
 - 15) Engel, A.G., et al. : Immune effector mechanisms in inflammatory myopathies. *Res. Publ. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis.* Waksman B.H., ed. Raven Press, New York, pp 141~157. 1990.
 - 16) Lindberg, C., et al. : Restricted use of T cell receptor V genes in endomysial infiltrates of patients with inflammatory myopathies. *Eur. J. Immunol.* 24 : 2659~2663, 1994.
-