

CPC

平成15年第3回埼玉医科大学臨床病理検討会(CPC)

平成15年6月17日(火) 於 埼玉医科大学第三講堂

皮膚筋炎の経過中に皮下気腫・縦隔気腫を発症した49歳女性例

出題 症例呈示担当：須谷 顕尚(呼吸器内科)

病 理 担 当：三橋 智子(病理学教室)

指 定 発 言：秋山 雄次(リウマチ・膠原病科)

司 会：西 裕一(呼吸器内科)

症例呈示

患者：48歳，女性

主訴：発熱・皮疹

現病歴：両手指関節背面・顔面・背中の紅斑と掻痒感および乾性咳嗽・微熱を主訴に近医を受診。両下肺野に間質性陰影を認め、呼吸器内科紹介入院となった。皮膚生検を施行し皮膚筋炎と皮膚筋炎に伴う間質性肺炎と診断された。膠原病科転科となりプレドニゾロン60 mg/日にて治療を開始され皮疹・発熱等の症状は改善した。しかし治療開始4週後再び発熱・乾性咳嗽が出現。β-Dグルカン上昇を認めST合剤・フルコナゾール投与するも、呼吸不全が急激に進行し、ステロイドパルス療法が開始された。胸部CTにて両下肺野の間質影に加え両上中肺野にもスリガラス様陰影が散在性に広がっており呼吸器内科転科となった。

既往歴・生活歴：10歳で虫垂炎，喫煙歴なし

家族歴：父がくも膜下出血

入院時現症：体温36.1℃，脈拍73回/分・整，呼吸数18回/分，両下背部にfine crackleを聴取。

入院時血液検査所見：WBC 7600/ul，CRP 7.09 mg/dl，ESR 81 mm，CK 16 IU/l，RA因子 10 IU/ml以下，ANA 40倍未満，抗Jo-1抗体 7.0 U/ml以下，KL-6 1180 U/ml，β-Dグルカン 98.4 pg/ml，pH 7.464，PaCO₂ 37.7 mmHg，PaO₂ 78.9 mmHg，HCO₃ 26.9 mmol/l (BiPAP I:E = 8:6 cmH₂O FiO₂ 0.5：)。

胸部レントゲン写真：両側下肺野に線状網状陰影を認め、上中肺野へのびまん性の淡いすりガラス陰影を認めた。

胸部CT：両肺下葉背側に一部蜂窩肺を伴った網状線状影認め、全肺野に散在性にスリガラス様陰影を認めた。

入院後経過：ステロイドの大量長期投与による免疫抑制状態にありβ-Dグルカン上昇，急激な呼吸不全の進行，胸部CT所見よりカリニ肺炎を疑い治療を開始した。KL-6の上昇はみられなかったため，ステロイドはプレドニゾロン60 mg/日内服とし，非侵襲的陽圧換気にて呼吸管理を行った。第8病日には人工呼吸は離脱できたが胸部レントゲン写真にて皮下・縦隔気腫が出現しており，第18病日には右気胸を合併，chest tubeを挿入した。第27病日，再び38℃台の発熱が出現し肝機能障害も認めた。血中サイトメガロウイルス白血球抗原が陽性であり，サイトメガロウイルス肝炎と診断した。ガンシクロビルを投与し速やかな改善を認めた。右気胸は難治性であり改善が得られなかった。間質性肺炎についてはKL-6の上昇もなく，画像上も増悪がないためプレドニゾロンは漸減できた。第47病日，左気胸も合併し低酸素血症進行，人工呼吸器管理となった。38℃の発熱，胸部CTにて空洞病変を認め，真菌感染の合併も疑い第52病日よりアンホテリシンBの投与も開始したが感染症のコントロールがつかず第63病日に永眠された。

病 理

身長157 cm，体重37.1 kgと栄養状態が不良な49歳女性で，解剖時，眼瞼浮腫を認めたが，明らかなヘリオトロプ疹，ゴットロン徴候は認められなかった。左側胸部にトロッカー痕を認めた。両側の胸水(黄白

色混濁, 左300 ml, 右100 ml) を認めた. 肺(重量; 左600 g, 右530 g) は含気不良で, 特に左下葉に強い硬化性病変を認めた. 全体的に胸膜は肥厚し, 黄白色を呈していた. 胸膜下を主体とする嚢胞状変化, 線維化を伴っていた. 一部に出血を伴う, うっ血・水腫がみられた. 左上下葉, 右上葉に2 cm大の厚い壁を有する空洞性病変を認めた. 組織学的には高度の間質性肺炎(図1), 気管支拡張, 肺胞上皮の気管支上皮化生, 硝子膜形成(びまん性肺胞傷害), 間質の浮腫, うっ血・水腫, 肺胞内出血, 気管支肺炎(好中球浸潤, 微小膿瘍), 線維性胸膜炎(フィブリン析出, 線維化, 好中球浸潤)を認めた. 空洞内にはアスペルギルスの菌体をグロコット染色で確認した(図2). 肝(重量; 1080 g) はうっ血, 胆汁うっ滞を認め, 組織学的には門脈域に好中球・リンパ球浸潤, 類洞内に好中球浸潤を認め, 局所的に巣状壊死を伴っていた. 回腸終末部から上行結腸近位部には, 円形ないしは卵円形の微細な隆起性病変を多数認め, 組織学的にフィブリン, 好中球からなる偽膜を確認し, 偽膜性腸炎の所見であった.

本症例は, 皮膚筋炎(筋炎所見が乏しいタイプ)に関連したと考えられる間質性肺炎(肺線維症)に対するステロイド治療により, 免疫力低下, 易感染状態となり, カリニ肺炎(臨床), サイトメガロウイルス肝炎(臨床)を来したと考えられる. なお, 剖検時にはこれらの感染は認められなかった. 経過中, 肺アスペル

ギルス症, びまん性肺胞傷害, 気管支肺炎, うっ血・水腫を併発, 呼吸不全により死亡したと考えられた.

臨床の問題点として挙げられていた, β -Dグルカン上昇の原因は肺アスペルギルス症によるものと考えられた. また, 肺の病変は多彩で高度であり, 器質的な障害(びまん性肺胞傷害, 肺胞の破壊, 間質の線維化など)と感染(気管支肺炎, アスペルギルス症)の双方が呼吸不全に関与したと考えられた. また, 難治性再発性気胸の原因であるが, カリニ肺炎に関連してできたと推測される嚢胞性病変(ブラ)の破裂によるものか, あるいは, 気管支壁の脆弱性(弾性線維の断裂等)により生じたものかは断定できなかった.

剖検診断

主病変: 肺線維症(間質性肺炎)+皮膚筋炎(臨床)

副病変: 1. 気管支肺炎 2. 肺アスペルギルス症 3. びまん性肺胞障害 4. 肺うっ血・水腫(重量: 左600 g, 右530 g) 5. 急性脾炎(重量130 g) 6. 線維性胸膜炎 7. 胸水(左300 ml, 右100 ml) 8. 偽膜性腸炎(回腸末端～上行結腸近位部) 9. 両側肺ブラ 10. サイトメガロウイルス肝炎治療後(臨床)(重量: 1030 g) 11. 子宮平滑筋腫 12. 副腎萎縮(重量: 両側とも3 g)

指定発言

今回の症例である皮膚筋炎(dermatomyositis, DM)および多発性筋炎(polymyositis, PM)について概説する. 通常PMの中で特有の皮膚症状を伴う一病型をDMと呼んでいる. しかし, まれには皮膚病変のみで発症する例もある. ここではPM/DMとして一般的な事項を述べたい. まず, その頻度であるが, 有病率は10万人に約2人で二峰性(5-15歳と40-60歳)の分布を示す. 成人男女比は約1:2で女性に多い. 原因は不明であるが自己免疫が関与する. PMは細胞性免疫による筋細胞障害が主で, DMは免疫複合体による筋肉と皮膚の微小血管炎が主体とされる. 症状としては, 近位筋優位の対称性の筋力低下が基本症状である. 筋萎縮は軽度であることが多く, 仮性肥大は認めない. 後咽頭筋や構語筋が障害されると嚥下障害や嚔声が生ずる. 肋間筋や横隔膜筋が侵されると呼吸不全を併発し呼吸管理が必要となる. 筋痛を呈することもある. 筋外症状ではDMの場合皮疹が認められヘリオトロープ疹, Gottron徴候などが特異的徴候として知られている. Raynaud現象, 関節痛を認めることもある. 心筋炎は頻度が少ないが注意すべき病変である. 間質性肺炎は頻度も高く, 予後に影響する症状である. 特に筋炎症状の軽いamyopathic DMに伴う間質性肺炎は予後が不良である. また間質性肺炎, 特に肺線維症には縦隔気腫や皮下気腫を併発することがあり, 予後不良である. 特にDMでは悪性腫瘍を合併しやすいので全身の検索が必要である. Bohanおよび

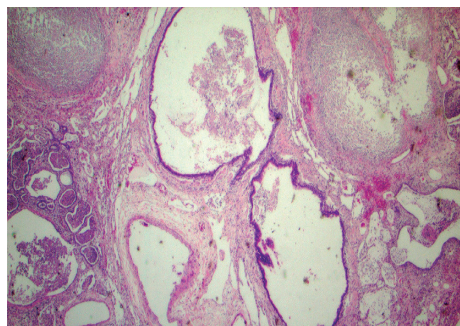


図1

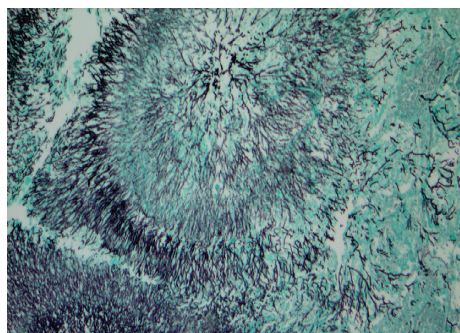


図2

PeterによるPM/DMの診断基準を表1に示すので参考にされたい。

検査所見としては、尿検査ではミオグロビン尿、尿クレアチン比上昇がみられる。血算では活動期に白血球上昇がみられることがある。赤沈は軽度亢進することが多く、CRPは時に陽性となる。生化学検査ではCK、アルドラーゼ、LDH、GOT、GPT、ミオグロビンの高値がみられる。なお、CK、アルドラーゼが測定されていない場合、肝機能障害と誤診されることがあるので要注意である。血清学的検査では抗核抗体が50%以上で陽性になる。speckled patternが多い。特異的自己抗体としては抗Jo1抗体が知られており、PMの

約30%、DMの約5%に陽性となる。陽性者の7割に間質性肺炎を生じる。抗Jo-1抗体陽性の間質性肺炎は陰性の間質性肺炎に比較し、一般に予後良好のことが多い。抗RNP抗体が陽性(10%)のことがあるが、混合性結合組織病の部分症状の可能性があるので鑑別が必要である。筋電図検査では筋原性変化を示す。筋生検では筋線維の変性、炎症細胞浸潤が認められ、PMではCD8 T細胞が優位であり、DMではCD4 T細胞が優位である。

治療としては、筋炎に対しては副腎皮質ステロイド薬(PSL 0.5-1.5 mg/Kg)で開始し、効果不十分の場合やステロイドの副作用で減量が必要の際には免疫抑制薬を併用する。免疫抑制薬としてはメソトレキサート(4-15 mg/週)、アザチオプリン(1.5-3 mg/Kg)、サイクロフォスファミド(CY 50-100 mg/日)、サイクロスポリンA(CyA、トラフ値100-150)、タクロリムス(0.075 mg/Kg)などが使用される。免疫グロブリン大量療法(0.4 g/Kg/日、5日間)も有効だが非常に高価で、現在のところ保険適応外である。間質性肺炎に対しては、副腎皮質ステロイド薬(PSL 0.8-1.5 mg/Kg)が使用されるが、ステロイドパルス療法(500-1000 mg/日)を使用されることが多い。改善がみられない場合、免疫抑制薬が併用される。CYパルス療法(500 mg/mm²)やCyA(トラフ値は筋炎のみの場合よりやや高めに維持することが多い、100-200)、タクロリムス(0.075 mg/Kg)が使用される。

表1. 多発性筋炎、皮膚筋炎の診断基準

1. 上下肢の近位筋群の対称性の筋力低下
2. 血清中の筋原性酵素(特にCK)の上昇
3. 筋電図で筋原性変化陽性
4. 筋生検で陽性所見
5. 皮膚筋炎に特有な皮疹(ヘリオトロープ疹, ゴットロン徴候など)

判定
確実なPM(definite例):5を含めずに1-4全て陽性
確実なDM(definite例):5を含め1-4の3項目以上陽性
PMと考えられるもの(probable例):皮疹を含めずに3項目陽性
DMと考えられるもの(probable例):皮疹を含め3項目陽性
PMを除外しえぬもの(possible例):皮疹を含めずに2項目陽性
DMを除外しえぬもの(possible例):皮疹を含め2項目陽性

(Bohan A, Peter JB: N Engl J Med 1975;292:344-347より)