

重篤な網膜症を合併し急性間質性肺炎で死亡した皮膚筋炎の1例

榎 敏生¹⁾, 中神 哲司¹⁾, 村上 晶¹⁾, 沖坂 重邦¹⁾, 中林 巖²⁾, 吉沢 信行²⁾

¹⁾防衛医科大学校眼科学教室, ²⁾防衛医科大学校第二内科学教室

要 約

皮膚筋炎において重篤な視力障害を招いた眼合併症の報告は少ない。我々は、急激な視力障害を伴った52歳女性の皮膚筋炎の1例を経験した。症例は手指の紅斑が初発症状で、その約2か月後に両眼の急激な視力低下が起きたため当院に入院した。両眼眼底に多数の綿花状白斑、黄斑浮腫を認め、血中筋原性酵素の上昇、対称性近位筋筋力低下、筋電図、皮膚症状から皮膚筋炎と診断された。コルチコステロイド剤全身投与後、眼症状は改善しつつあったが、急速に進行する間質性肺炎が併発した。ステロイドパルス療法を行ったが、間質性肺炎の改善は認めら

れず、視力障害発症後47日目に死亡した。近年、急速に進行する間質性肺炎を合併する極めて予後不良な皮膚筋炎が注目されている。本症において重症網膜症の合併は、急速に進行する間質性肺炎のリスクファクターである可能性があり、今後検討すべきと思われた。(日眼会誌 101: 441-445, 1997)

キーワード：皮膚筋炎、急性間質性肺炎、綿花状白斑、網膜出血、ステロイド療法

A Case of Dermatomyositis with Severe Retinopathy in a Patient who Died of Acute Interstitial Pneumonia

Toshio Enoki¹⁾, Tetushi Nakagami¹⁾, Akira Murakami¹⁾,
Sigekuni Okisaka¹⁾, Iwao Nakabayashi²⁾ and Nobuyuki Yoshizawa²⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, National Defense Medical College

²⁾Department of Internal Medicine, National Defense Medical College

Abstract

Sight threatening ocular complications are rare in adult patients with dermatomyositis. We encountered a 52-year-old female with dermatomyositis who had severe visual disturbance and rapidly progressive interstitial pneumonia. She was admitted to our hospital because of skin erythema, general fatigue, mild fever, and severe bilateral visual disturbance. Retinal hemorrhages, cotton wool spots, and macular edema were observed in her fundus at the first ophthalmic examination. A diagnosis of dermatomyositis was made because of the myogenic pattern of her electromyogram, elevation of serum creatine kinase, and skin lesions. Oral prednisolone treatment was started and the

retinopathy was improved, but was complicated by acute interstitial pneumonia. The interstitial pneumonia was not respond to steroid pulse therapy with methylprednisolone, and the patient died of respiratory failure on the 47th day after the onset of visual symptoms. In adult dermatomyositis patients, the complication of severe retinopathy should be considered as a risk factor for rapid progress of interstitial pneumonia. (J Jpn Ophthalmol Soc 101: 441-445, 1997)

Key words: Dermatomyositis, Interstitial pneumonia, Cotton wool spot, Retinal hemorrhage, Corticosteroid

I 緒 言

多発性筋炎および皮膚筋炎は、全身の横紋筋を広範に障害する慢性炎症を特徴とする疾患である。特有の皮膚

病変を伴うものを皮膚筋炎という。発症年齢は小児から老年まで幅広く分布し、好発年齢は5～15歳の小児期と40～60代で、高齢者では悪性腫瘍合併例がみられる。年間発病率が人口100万人当たり2～5人と推測されてい

別刷請求先：359 埼玉県所沢市並木3-2 防衛医科大学校眼科学教室 榎 敏生

(平成8年8月12日受付, 平成8年12月27日改訂受理)

Reprint requests to: Toshio Enoki, M.D. Department of Ophthalmology, National Defense Medical College, 3-2 Namiki Tokorozawa-shi, Saitama-ken 359, Japan

(Received August 12, 1996 and accepted in revised form December 27, 1996)

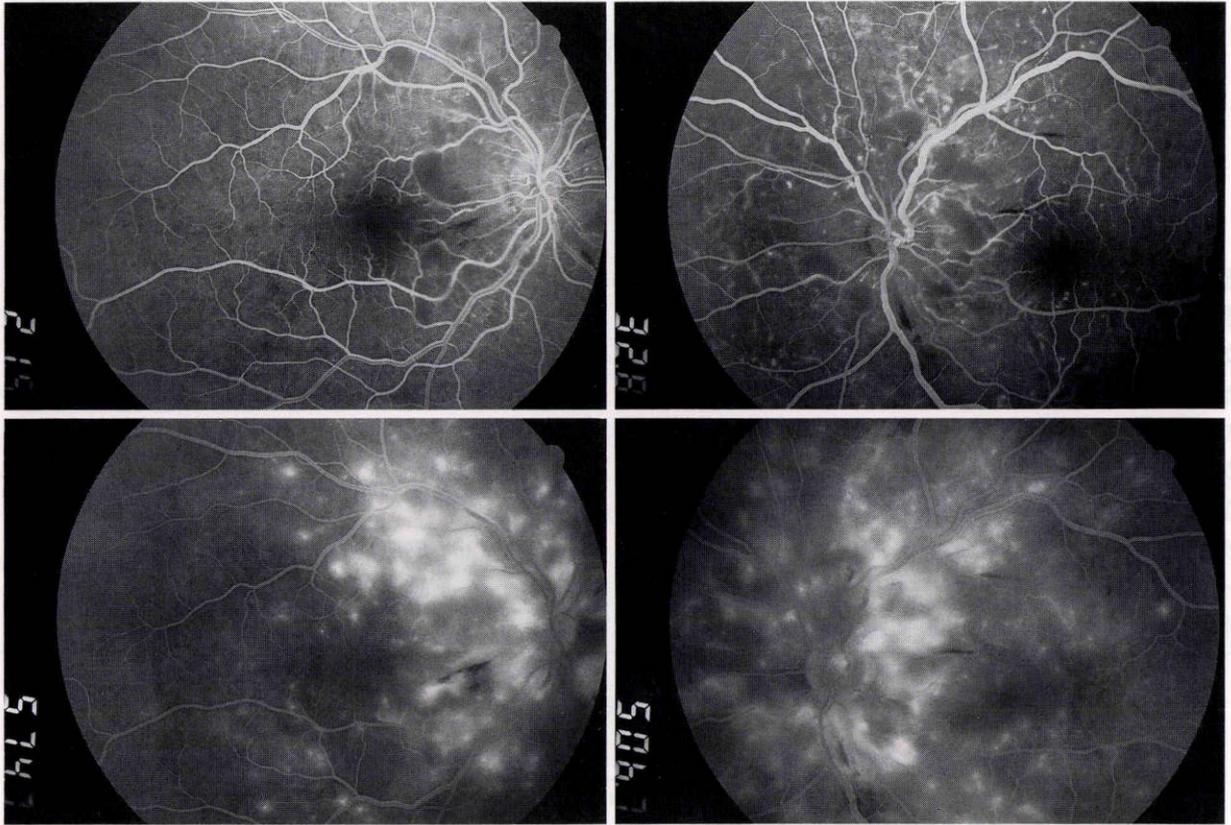


図1 蛍光眼底撮影写真(8月23日).

造影早期に綿花状白斑に相当する部分に充盈欠損が認められ、その周囲に細かい点状の蛍光漏出を認める。晩期では漏出はさらに拡大し、黄斑部にフルオレセインの貯留を認める。

る¹⁾。免疫学的異常による発症機序が推測されているが、病因は不明である。間質性肺炎は多発性筋炎・皮膚筋炎の生命予後を左右する合併症である。近年、皮膚筋炎において急速に進行する間質性肺炎を合併する極めて予後の悪い病型が存在することが指摘されている²⁾³⁾。皮膚筋炎の眼合併症には特徴的な眼瞼のヘリオトロープ様紫紅色斑の他に軟性白斑、網膜出血などを伴う網膜症がみられることがある^{4)~8)}。しかし、成人において重篤な視力障害を来した網膜症の報告⁹⁾は少ない。今回我々は、著しい視力障害を来す網膜症を合併し、コルチコステロイド投与中に間質性肺炎が急激に進行し、呼吸不全により死亡した皮膚筋炎の1例を経験したので報告する。

II 症 例

症 例：52歳、女性。

主 訴：手指の紅斑、視力低下。

初 診：1994年8月23日。

既往歴：38歳で子宮筋腫の手術。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：1994年6月に手指の紅斑が出現し、近医皮膚科を受診した。多形性紅斑・肝機能障害が疑われていたが、紅斑が拡大してきたため、7月12日当院皮膚科に紹介受診し、自己免疫疾患による急性湿疹と診断された。7

月下旬から全身倦怠感、口内炎、口角炎、微熱が続き、皮膚症状も改善しないため、8月4日近医内科に入院し加療を受けていた。8月18日から急激な視力低下を自覚し、8月22日確定診断がつかないまま当院内科に転院となり、翌日当院眼科受診となった。

眼科初診時所見：視力は右眼0.06(0.07×cyl-0.50 DA×90°)、左眼0.03(0.04×+0.75○cyl-0.50 DA×35°)、眼圧は右眼16 mmHg、左眼16 mmHg。眼位眼球運動に異常を認めなかった。両上眼瞼に浮腫状紅斑を認めた。前眼部・中間透光体は異常を認めなかった。

眼底所見：両眼にしみ状出血、火焰状出血と多数の綿花状白斑が乳頭周囲から後極部にかけて認められた。黄斑部は混濁し、網膜浮腫の存在が疑われた。網膜静脈は拡張・蛇行していた。視神経乳頭に異常は認められなかった。

蛍光眼底所見(図1)：造影初期に綿花状白斑に相当する部分に充盈欠損が認められ、その周囲に細かい点状の蛍光色素の漏出が認められた。後期相で蛍光色素の漏出はさらに拡大し、黄斑部に色素貯留を認めた。網膜動静脈壁からの漏出はほとんど認められなかった。明らかな脈絡膜循環の異常は認められなかった。

入院時内科所見：身長149cm、体重43kg、体温37.1°C、血圧128/88 mmHg、多発性口内炎がみられた。両手指、

表1 一般検査所見

血液一般		免疫血清	
WBC	7,500 /ml	CRP	0.6 mg/l
RBC	4.3×10 ⁶ /ml	IgG	1,438 mg/dl
Hb	12.8 g/dl	IgA	271 mg/dl
Ht	34.8 %	IgM	205 mg/dl
Plt	19.9×10 ⁴ /ml	CH ₅₀	45.6 U/ml
ESR	230 mm/1 h	LE細胞	(-)
生化学		抗DNA抗体	(-)
GOT	280 U/l	抗ANA抗体	(-)
GPT	634 U/l	J _o -1抗体	(-)
LDH	856 U/l	抗Sm抗体	(-)
CK	1,029 U/l	抗ミトコンドリア抗体	
BB	0 %		(-)
MB	1 %	抗血小板抗体	(-)
MM	99 %	感染症抗体	
ALD	16.5 mU/ml	CMV IgG	(+)
ALP	594 U/l	CMV IgM	(-)
TP	5.3 g/dl	EBV IgG	×40
Alb	3.0 g/dl	EBV IgM	×10
血清ミオグロビン		EBEBNA	×10
	280 ng/ml	Mycoplasma抗体	(-)
%クレアチニン尿		STS	(-)
	45~57 %		

両上肢・上半身・頭部に境界不明瞭な小指頭大の多発性浮腫状多形性紅斑が認められ、肘・近位指節(PIP)背屈側に浮腫状硬結がみられた。肺音・心音に異常がなかった。四肢の対称性近位筋の筋力低下を認めたが、他に神経学的異常は認められなかった。

検査所見(表1)：クレアチニンキナーゼ(以下、CK)、アルドラーゼ(ALD)の上昇、血沈(ESR)の亢進、C反応性蛋白(CRP)の上昇を認めたが、各種自己抗体は検査したものはすべて陰性であった。

経過：手指の多形性紅斑、眼瞼の浮腫状紅斑、筋原性酵素の上昇から皮膚筋炎を強く疑い、筋電図、筋生検、腎生検検査を8月24日に行った。

筋電図検査では、右上腕二頭筋・右大腿四頭筋・右腓腹筋で、motor unit potentialの持続時間が短く、低電圧多相性の筋原性パターンを認めた。筋生検では筋線維の大小不同がみられたが、明らかな筋線維の変性壊死・リンパ球浸潤は認められなかった。腎生検によりminor glomerular abnormality(WHO分類)に相当する変化を認めた。

8月25日からプレドニゾロン50mg内服を開始し

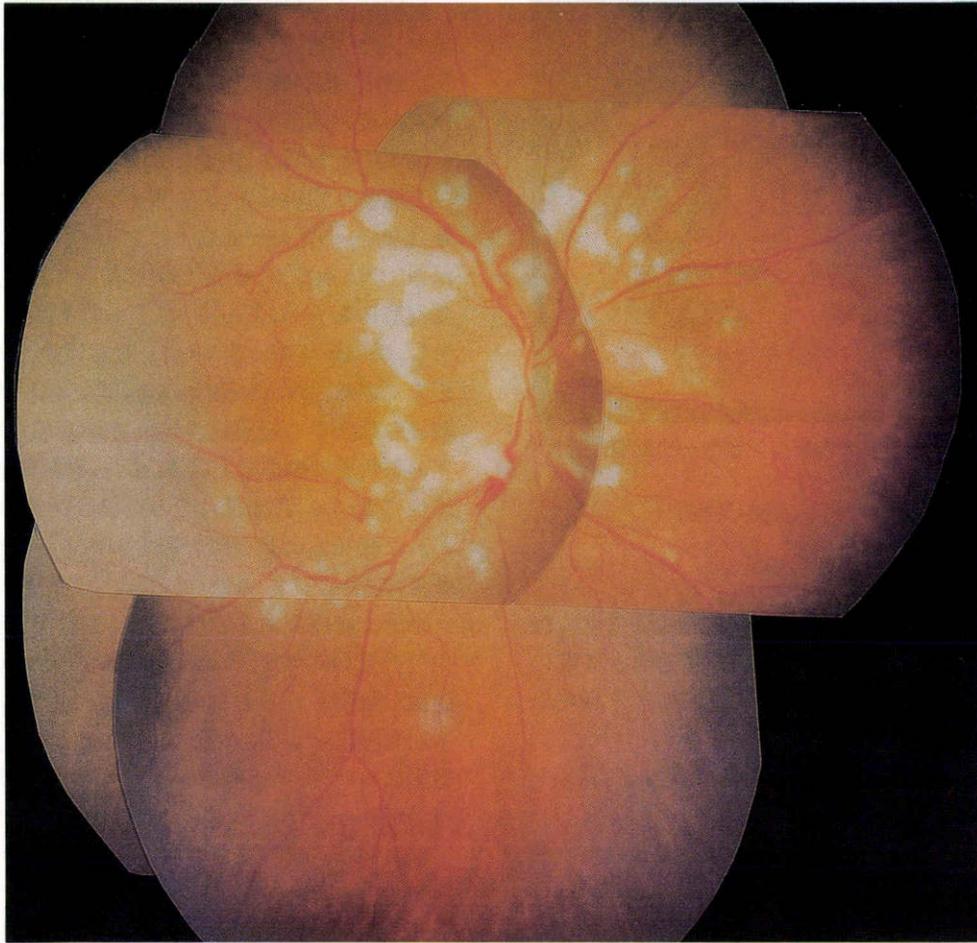


図2 コルチコステロイド内服開始後13日目の右眼底写真(9月6日)。

視神経乳頭を中心とし散在性で大小不同の綿花状白斑、少数の表在性の出血を認める。黄斑浮腫は軽減し、中心窩を囲んだ星芒状白斑が出現している。網膜静脈は著明な拡張・蛇行・口径不同を認める。

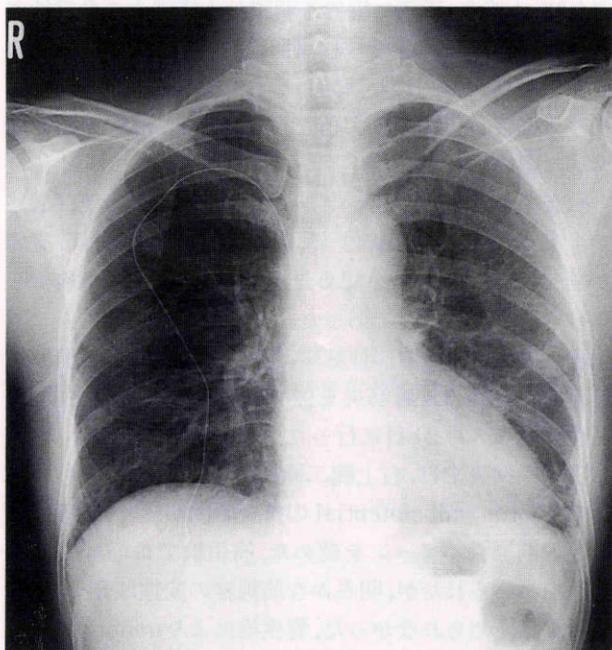


図3 間質性陰影を認めた胸部単純 X 線写真(9月23日).
両側肺中下肺野に優位な網状陰影を認める.

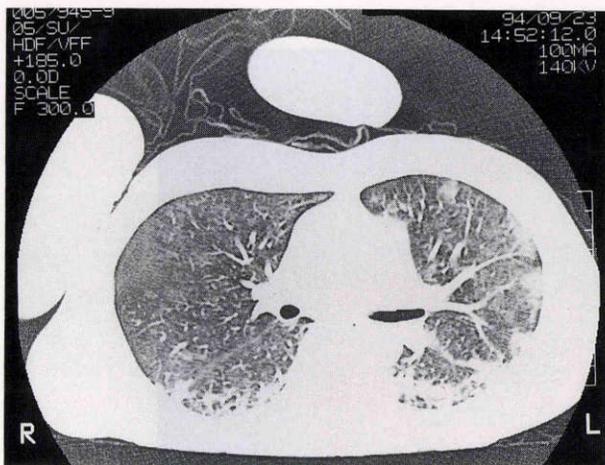


図4 間質性陰影を呈した胸部コンピュータ断層撮影
所見(9月23日).
主に背側胸膜直下に分布する蜂窩状陰影および斑状
陰影が明瞭に認められる.

た. 8月27日に行った上肢病変部皮膚生検により真皮浅層から中層の細小血管の内膜肥厚・狭細化と血管周囲のリンパ球浸潤が確認された. 免疫組織学的検索で真皮血管壁に IgG の沈着が認められた.

プレドニゾロン投与開始後, 筋力低下が徐々に改善, 全身倦怠感も軽快し, 9月3日には一般検査で CK 342 U/l, ALD 12.4 U/l, GOT 181 U/l と, 血中筋原酵素値が正常化し, ESR も 14 mm/h と改善した. プレドニゾロン内服開始後 13 日目(9月6日)には右眼矯正視力 0.4, 左眼矯正視力 0.3 と眼症状の改善が認められた. 両眼底とも視神経乳頭を中心とした散在性の綿花状白斑は依然認められたが, 黄斑浮腫が軽快し中心窩を囲むように星芒

状白斑が出現してきた(図2). 同日からプレドニゾロン漸減を開始し, 45 mg/日で維持した. この間, 全身の悪性腫瘍の検索を行ったが, 異常は検出されなかった. しかし, 9月22日から呼吸困難が出現. 胸部単純 X 線写真・胸部コンピュータ断層撮影所見で間質性陰影の増強が認められた(図3, 4). 間質性肺炎の診断のもとにステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン 1,000 mg/日, 3日間)を施行したが, 治療に反応せず呼吸不全により10月3日死亡した. 剖検は行われなかった.

III 考 按

Bohan ら¹⁰⁾は皮膚筋炎の診断基準として, ①近位筋の対称性筋力低下, ②血中筋原性酵素の上昇(特に CK 上昇), ③筋電図での筋原性異常所見, ④皮膚筋炎の特徴的皮膚所見, ⑤筋肉の生検での異常所見のうち, 少なくとも4項目以上を満たすものを確定症例としている. 本症例は⑤を除く①~④の4項目を満たしている. オーバーラップ症候群あるいは他の結合組織疾患, 自己免疫疾患との鑑別を行ったが, 各種自己抗体が陰性であり, 臨床所見からも他の疾患の診断基準を満たすものではなかった.

皮膚筋炎の眼症状としては, 眼瞼部の紫紅色浮腫性紅斑が初発症状で唯一の症状であることが多く, 眼底に綿花状白斑, 網膜小出血斑などを認めることは時にあるが, 重篤な視力低下を招くことは稀である⁴⁾. 湯浅ら⁵⁾は皮膚筋炎 10 例(2例は 20 歳未満)中 3 例の眼底に異常を認めたと報告しているが, 重い視機能障害を呈した症例の記載はない. 小児の皮膚筋炎において小数の重症網膜症の報告^{6)~8)}があるが, 成人では網膜症による視力障害の詳細な臨床報告は, Yeo ら⁹⁾による網膜症と視神経症を合併し, 視神経萎縮に至った 19 歳女性の 1 例の報告をみるのみである. 我々の症例の眼底所見およびステロイド内服後の眼所見の経過は, Munro⁶⁾が記載している 10 歳男児の眼所見と酷似している. また, 類縁疾患である多発性筋炎においては, 滝浦ら¹²⁾の脈絡膜循環障害の関連が疑われた続発性網膜剝離の報告があるが, 重症な網膜症の報告はない.

小児皮膚筋炎および成人の一部の皮膚筋炎において, 免疫複合体の沈着による血管障害(vasculopathy)が筋組織で観察されており¹¹⁾, 網膜症の発生も同じ機序による血管障害によるものと推定される. 本症例の蛍光眼底造影において, 最小動脈レベルでの血管障害を示唆する所見がみられたことは, この点で矛盾しないと思われる.

定型的な皮膚筋炎に対しては, コルチコステロイドの経口投与が行われ, プレドニゾロン換算で 1 日 40~60 mg を初期投与量として用いることが勧められている¹⁾. 眼合併症の多くは, この投与量で筋症状や皮膚症状とともに改善すると思われるが, 上述した Yeo ら⁹⁾の症例はステロイドパルス療法, 免疫抑制剤, 免疫グロブリンの投

与にもかわならず、不可逆性の著しい視力障害を残している。

皮膚筋炎あるいは多発性筋炎に間質性肺炎が伴うことは比較的多く、その頻度は施設により差があるが、我が国では30%前後と考えられている¹³⁾。癌合併死を除く直接死因の40%が呼吸不全とされており、生命予後に重要な要素となっている³⁾。間質性肺炎のうち、急激に進行し治療に抵抗するものが10~20%あり¹³⁾¹⁴⁾、この型の間質性肺炎を合併するものを、斎藤ら³⁾は急速進行間質性肺炎合併皮膚筋炎として独立した病型として扱うことを提唱している。その臨床的特徴として、①多発性筋炎にはなく皮膚筋炎にのみ認められる、②典型的な皮疹をみる筋症状がないか、軽微である、③自己抗体が陰性であることなどがあげられている。また、初診時には間質性肺炎の所見が必ずしも強くなく³⁾、皮膚症状や筋症状から肺合併症が遅れて発症する点も指摘されている¹³⁾¹⁵⁾。急速に進行する間質性肺炎は、病理組織学的検討から、通常間質性肺炎(usual interstitial pneumonia)にびまん性肺胞障害(diffuse alveolar damage, DAD)が加わった病態と考えられ、皮膚筋炎に特異な変化ではないとされている¹⁶⁾。多くの症例がステロイド全身投与中に発症もしくは急性増悪がみられるため、免疫異常に伴うウイルスの日和見感染、あるいは未知の病原体の潜伏感染の活性化がDADを誘発している疑いも持たれている²⁾¹⁵⁾。しかし、ウイルス感染が証明されることは少なく、全身性エリテマトーシスなどの他の膠原病においては同程度のステロイドを使用してもこのような間質性肺炎の合併が稀であることから、現時点でステロイド投与を躊躇する根拠にはならないと思われる。

これまでに、本症例にみられたように治療抵抗性の間質性肺炎と網膜症の関連性について検討を行った報告はない。Yeoら⁹⁾の成人網膜症症例では、間質性肺炎の記載はない。重症網膜症の発症は皮膚筋炎の原因となっている免疫異常の重症度を反映したものと考えられ、予後不良な間質性肺炎が引き続き発生してくる危険性を示していると思われる。急速進行性の間質性肺炎合併例の早期治療法は未だ確立されていないが、ステロイドパルス療法、免疫抑制剤を用いた強力な治療を病初期に行う試みが検討されており³⁾、網膜症合併例の治療についても、その適応を考慮すべきであると思われる。

文 献

- 1) 宮坂信之：皮膚筋炎・多発性筋炎の診断の手引き。宮坂信之編，厚生省特定疾患自己免疫疾患調査研究班，平成7年度研究報告書，18—21，1996。
- 2) 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，他：皮膚筋炎・多発性筋炎に見られる急性びまん性肺疾患の臨床像と予後。日本臨床免疫学会誌 14：122—130，1991。
- 3) 斎藤栄造，小川武彦：多発性筋炎／皮膚筋炎(PM/DM)の間質性肺炎。医学のあゆみ 173：4—5，1995。
- 4) Oprmacak EM：Collagen Disorders：Retinal Manifestations of Collagen Vascular Diseases。In：Albert DM, et al (Eds)：Principals and Practice of Ophthalmology：Clinical Practice。Vol 2 WB Saunders, Philadelphia, 989—990, 1994。
- 5) Bruce GM：Retinitis in dermatomyositis。Tr Am Ophthalmol Soc 36：282—297, 1938。
- 6) Munro S：Fundus appeareances in a case of acute dermatomyositis。Br J Ophthalmol 43：548—558, 1959。
- 7) De Vries S：Retinopathy in dermatomyositis。Arch Ophthalmol 46：432—435, 1951。
- 8) 湯浅武之助：SLE，皮膚筋炎および汎発性鞏皮症における眼科的所見。眼紀 26：895—901, 1975。
- 9) Yeo L, Swaby D, Situnayake R, Murray P：Irreversible visual loss in dermatomyositis。Br J Rheumatol 34：1179—1181, 1995。
- 10) Bohan A, Peter JB, Bowman RL, Pearson CM：A computer-assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis。Medicine 56：255—286, 1977。
- 11) Kissel JT, Mendell JR, Rammohan KW：Microvascular deposition of complement membrane attack complex in dermatomyositis。N Engl J Med 314：329—334, 1986。
- 12) 滝浦和子，石原傳幸：両眼性網膜剥離を合併した多発性筋炎の1例。眼科 33：925—928, 1991。
- 13) 佐伯敬子，鈴木栄一，渡邊 剛，斎藤泰晴，伊藤 聡，本間智子，他：多発性筋炎／皮膚筋炎に伴った間質性肺炎の予後に関する検討。リウマチ 34：16—21, 1994。
- 14) 斎藤栄造：急性間質性肺炎をともなう多発性筋炎／皮膚筋炎—間質性肺炎合併例の予後と予後に関連する因子について—。リウマチ 34：288—289, 1994。
- 15) 吉井昭夫，北村磨知子，古明地智，近藤啓文，柏崎禎夫：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 70：18—25, 1981。
- 16) 小澤義典，黒坂大太郎，橋本信也：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。日本臨床免疫学会誌 18：552—558, 1995。