

## 総説

# 膠原病とアフェリシス—皮膚筋炎 (DFPP) : 皮膚筋炎に対する血漿交換療法 (DFPP) の試み

須賀 康

順天堂大学医学部皮膚科

## Successful Treatment of Dermatomyositis with Double Filtration Plasmapheresis (DFPP)

Yasushi Suga

Department of Dermatology, School of Medicine, Juntendo University

**Summary** We report three cases of "steroid-resistant" dermatomyositis successfully treated with double-filtration plasmapheresis. The patients were admitted to our university hospital complaining chiefly of skin eruptions and muscle weakness and pain. The prescribed drugs proved to be slightly effective initially. Because no further improvements were noted in the three cases, however, they were considered to be unresponsive to treatment and instead, double-filtration plasmapheresis (DFPP) therapy was applied, a kind of treatment using the DFPP system (Kuraray, Osaka, Japan). After 9 to 20 treatments, the patients' conditions showed dramatic improvement. The skin eruptions, muscle weakness, and pain were alleviated, and serum levels of muscle-derived enzymes (CPK, GOT, GPT, and ALD) and the titers of ANA and anti-DNA gradually decreased as a result of this treatment. The steroid dosage was successfully decreased during and after DFPP therapy. Remission has continued to the present. These results suggest that DFPP therapy is effective even for steroid-resistant dermatomyositis.

**Key words** : dermatomyositis, plasmapheresis, double filtration

### 1. 皮膚筋炎と血漿交換療法

近年、自己免疫疾患をはじめとする種々の疾患に対して血漿交換 (plasma exchange; PE) 療法が施行され、その有効性が報告されている。我々は、これまでに天疱瘡や類天疱瘡といった皮膚の自己免疫性疾患を中心に bag 法<sup>1,2)</sup>、二重濾過血漿分離法<sup>3,4)</sup>、combination method<sup>5,6)</sup> などを用いて PE 療法を施行し、極めて良好な結果を得て報告してきた。今回、中等量のステロイド剤と免疫抑制剤の併用療法に抵抗性を示した皮膚筋炎の患者 1 例、及び中等量のステロイド療法に抵抗性を示した 2 症例に対して、二重濾過血漿分離法による血漿交換療法を併用したところ、良好な結果が得られたので報告する。病態生理がいまだ十分に解明されていない皮膚筋炎に対しては、血漿交換療法が如何なる意義を有するのかわかりませんが、PE 療法は既知の治療薬に抵抗性を示した皮膚筋炎に対して一つのよい選択肢であると思われる。

### 2. 緒言

皮膚筋炎は「特有の皮膚症状」と「横紋筋の広範囲にわたる非化膿性炎症」という 2 つの病態を主体とする系統的、全身的な疾患である。患者の血清中には多様な自己抗体が認められることから、膠原病の一つに分類されている。また、これらのうちで筋症状のみで皮膚病変を欠く場合を多発性筋炎と呼んでいるが、皮膚筋炎と多発性筋炎はともに筋力低下を主体とする筋障害が認められ、皮膚症状以外は臨床所見、病理組織学的所見、病態のいずれに関しても同一疾患という考え方が一般的である。さらに、近年では、筋症状を欠き皮膚症状のみが認められる皮膚筋炎 (amyopathic dermatomyositis) の報告<sup>7)</sup> も散見されるようになり、皮膚筋炎が多彩な臨床像を呈する疾患であることが明らかにされた。このように皮膚筋炎の中でも皮膚症状を主症状とする症例では皮膚科医が中心となった加療が行われている。

本題では、皮膚症状を主訴として当院皮膚科を受診

し、加療開始後は治療に抵抗性を示したため、二重濾過膜法 (double filtration plasma pheresis; DFPP) による血漿交換を適応した皮膚筋炎の3症例について述べる。

### 3. 患者症例 (表1)

#### 3.1 症例 1

23歳, 男性.

両上眼瞼部, 及び頬部の浸潤性紫紅色斑を主訴に来院した. 現症に全身倦怠感があり, 検査所見でCPK, GOT, GPT, ALD等の筋逸脱酵素の上昇が認められたため皮膚筋炎を疑った. 入院後の筋生検で筋変性を認め, 筋電図ではmyogenic patternを認めた. 皮膚筋炎と診断され, 中等量のステロイド剤 (betamethasone 5 mg/day) と免疫抑制剤 (azathioprine 50 mg/day) の内服を併用した. 入院加療後, 臨床症状, 検査所見は一時的に改善傾向を示したものの, その後は治療に対して抵抗性を示し (図1), かつ, 胃びらんの合併のためステロイドパルス療法が施行不可能だった. このため, 難治性の皮膚筋炎と診断し, DFPPを計2クール, 計9回施行した.

#### 3.2 症例 2

45歳, 女性.

4ヶ月前より顔面にHeliotrope様紅斑が出現した. その後, 軀幹, 四肢にも紅斑が出現. 来院時, 四肢近位筋には強い筋痛が認められたが, 筋逸脱酵素の著しい上昇は認められなかった. 軽度の全身倦怠, 関節痛, 筋力の低下をとまっていた. 入院後の筋生検で著明な筋変性, 筋電図では明らかなmyogenic patternを認めた. 中等量のステロイド剤の内服 (betamethasone 3 mg/day) を開始したが, 臨床症状, 検査デ

ータの改善は明らかでなかった. このため, ステロイド剤内服に対して抵抗性を示す皮膚筋炎と診断し, DFPPを計4クール, 計16回施行した.

#### 3.3 症例 3

53歳, 男性.

数ヶ月前より日光過敏症状とともに, 顔面, 軀幹, 四肢に強い搔痒感と浮腫を伴う紅斑が出現した. 寝返り, かがみ込み不能など四肢近位筋の筋力低下, 関節痛も認めるようになったため来院. 初診時より皮膚には落屑性紫紅色斑が認められ, いわゆる多形皮膚萎縮症 (poikiloderma) も呈していた. 顔面にはHeliotrope紅斑が, 関節背面にはGottron微候が認められ

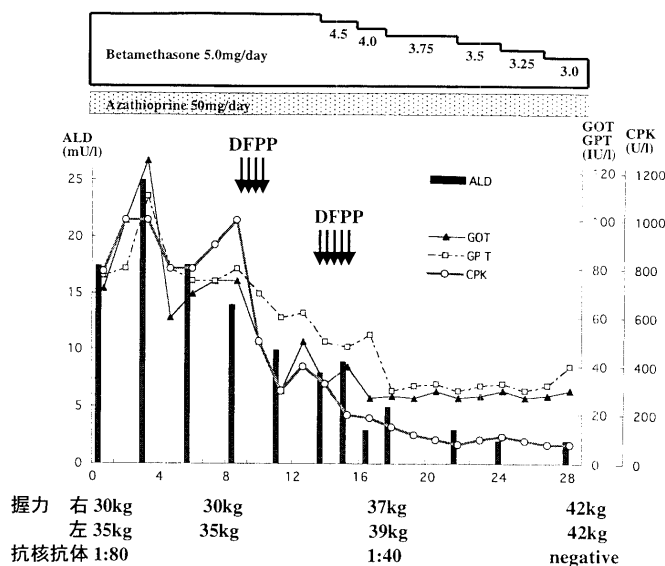


図1 DFPP療法にて加療前後の血清CPK, GOT, GPT, ALD値, 抗核抗体の変動と臨床経過 (症例1)

矢印の部で血漿交換療法 (DFPP) を施行. 1回につき約3,000 mlの血漿処理を行なった. DFPP療法の開始後, 血清検査所見の改善にあわせて握力の改善も認められた.

表1 DFPP療法を適応した皮膚筋炎症例のまとめ

| 症例  | 年齢/性別 | 入院前罹患期間 | 入院時臨床症状                                     | 入院時検査所見  | 合併症  | DFPP療法前の加療                                   | DFPP療法前の加療に対する評価 |
|-----|-------|---------|---|--|------|--|------------------|
| 症例1 | 23歳/男 | 13ヶ月    | Heliotrope紅斑<br>筋力低下                        | CPK 790 (U/L)<br>GOT 72 (IU/L)<br>GPT 77 (IU/L)<br>ALD 17.4 (mU/L) | 胃びらん | betamethasone 5 mg/日<br>azathioprine 50 mg/日 | unresponsive     |
| 症例2 | 45歳/女 | 7ヶ月     | Heliotrope紅斑<br>Gottron微候<br>筋痛, 筋力低下       | CPK 52 (U/L)<br>GOT 39 (IU/L)<br>GPT 21 (IU/L)<br>ALD 6.1 (mU/L)   | なし   | betamethasone 3 mg/日                         | unsatisfactory   |
| 症例3 | 53歳/男 | 7ヶ月     | Heliotrope紅斑<br>Gottron微候<br>多形皮膚萎縮<br>筋力低下 | CPK 168 (U/L)<br>GOT 50 (IU/L)<br>GPT 39 (IU/L)<br>ALD 8.2 (mU/L)  | なし   | betamethasone 3 mg/日                         | unsatisfactory   |

た、中等量のステロイド剤の内服 (betamethasone 3 mg/day) を開始し、皮疹には strongest クラスのステロイド剤を外用した。外用、内服治療で改善が認められないため、DFPP を計5クール、計20回施行した。

#### 4. 方 法

血漿交換療法 (PE) は二重濾過血漿分離法 (DFPP) により行ない、1日に1回、約3,000 ml の血漿処理を4~5回の操作をもって1クールとし、計2~5クール行なった。なお、一次膜として polyvinyl alcohol; PVA 膜 (クラレ製)、二次膜としては ethylene vinylalcohol; EVAL 膜 (2A or 4A クラレ製) を使用し、操作はクラレ製フィルトレーションモニター KM-8500 を使用して自動制御で行なった。また、低アルブミン血症に対してはアルブミン加乳酸リンゲル液で補正を行った。

#### 5. 結 果 (表2, 図1)

上記の症例1~3は、いずれも入院後の治療に対して抵抗性を示した皮膚筋炎であるが、DFPPの施行後は、表2の如く、抗核抗体の値は減少し、筋逸脱酵素であるCPK、ALD、GOT、GPTなどの血中の値も著明に改善した。筋力低下、易疲労感などの臨床症状は消失し、さらに興味あることに、遠位筋力のマーカ

ーである握力の改善も全症例で認められた。また、DFPP施行後は全症例でリバウンド現象をとまわずにステロイド剤内服の減量が可能であった。

DFPP施行直後は、一過性の副作用として、軽度の発熱および両肩甲部、大腿部の関節痛、筋肉痛がいずれの症例においても出現したが、これらの症状は、数日後には自然消失した。上記以外に特にDFPPの副作用と考えられる症状や、日和見感染などは認められなかった。また、入院中、各種検査にもかかわらず全症例で内臓悪性腫瘍の合併は認められなかった。(ただし、症例3に関しては、退院2年後に上咽頭癌(初期)が発見され、耳鼻咽喉科でその手術を行っている。症例3の皮膚筋炎と上咽頭癌との関連性を疑ったが、臨床上の相関関係は明らかにされなかった。)

#### 6. 考 察

皮膚筋炎の治療はステロイド剤投与が第一選択とされ、各種の免疫抑制剤がこれに併用されることが多いが、症例の中にはステロイド剤、免疫抑制剤に反応しにくいものや減量すると再燃してくる難治性のものもかなり存在する。特に治療開始が遅れた例や、内臓悪性腫瘍の合併した例においては、ステロイド剤の治療効果が得られるまでに4~6ヵ月を要するともいわれている<sup>8)</sup>。これらの症例に対して、1980年 Brewer<sup>9)</sup> は初めてPE療法を施行。さらに1981年 Ander-

表2 DFPP療法前後での臨床、検査所見の比較

| 症例  | DFPP施行数(回)/<br>総血漿処理量(L) | CPK<br>(U/L) | GOT<br>(IU/L) | GPT<br>(IU/L) | LDH<br>(IU/L) | ALD<br>(mU/L) | 総タンパク量(g/dl)<br>アルブミン(mg/dl)<br>IgG(mg/dl) | 握力(kg)             |    | 抗核<br>抗体 | ベタメサゾン<br>投与量<br>(mg/日) |       |
|-----|--------------------------|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--|--------------------|----|----------|-------------------------|-------|
|     |                          |              |               |               |               |               |  | 右                  | 左  |          |                         |       |
| 症例1 | 9回/<br>(27L)             | DFPP施行前      | 790           | 72            | 77            | 735           | 17.4                                       | 8.0<br>4.6<br>2269 | 30 | 35       | 1:80                    | 5mg/日 |
|     |                          | DFPP施行後      | 83            | 30            | 40            | 173           | 2.0  | 6.9<br>4.9<br>575  | 42 | 42       | 陰性                      | 3mg/日 |
| 症例2 | 16回/<br>(48L)            | DFPP施行前      | 52            | 39            | 21            | 439           | 6.1  | 7.7<br>4.6<br>1800 | 18 | 16       | 1:640                   | 3mg/日 |
|     |                          | DFPP施行後      | 9             | 16            | 9             | 221           | 3.1  | 8.0<br>4.7<br>882  | 39 | 26       | 1:80                    | 1mg/日 |
| 症例3 | 20回/<br>(60L)            | DFPP施行前      | 168           | 50            | 39            | 640           | 8.2  | 6.1<br>3.3<br>1584 | 25 | 25       | 1:320                   | 3mg/日 |
|     |                          | DFPP施行後      | 18            | 11            | 12            | 207           | 2.4  | 6.6<br>4.8<br>537  | 42 | 43       | 1:40                    | 1mg/日 |

sonら<sup>10)</sup>は1例に, Dau<sup>11)</sup>は11例にPE療法を施行してその有用性を報告している. 本邦でも1983年以降, 皮膚筋炎に対してPE療法が有効であったという報告が散見される<sup>12-17)</sup>.

皮膚筋炎はPE療法の適応疾患の一つであるとされているが<sup>18,19)</sup>, 自己抗体の病体形成に対する関与が未だ十分に明らかにされていない. 皮膚筋炎の液性免疫の異常としては, 臓器特異性自己抗体である抗ミオグロビン抗体<sup>20)</sup>, 抗ミオシン抗体<sup>21)</sup>, 臓器非特異的自己抗体であるMi-1抗体<sup>22)</sup>, Mi-2抗体<sup>23)</sup>, Ku抗体<sup>24)</sup>などの抗核抗体と抗細胞質抗体の存在が報告されている. 特に抗Mi-2抗体は皮膚筋炎に対する特有の抗体として注目をあびている. 一方, 抗PM-1抗体, 抗Jo-1抗体<sup>25)</sup>は多発性筋炎で特徴的と言われている. しかしながら, これら抗体と本症発症との関係は現在のところ不明である. また, 小児の皮膚筋炎では, 上記の各種自己抗体と自己抗原により形成される免疫複合体により惹起される筋肉血管の血管炎が, 筋障害の原因であろうという説がある<sup>26)</sup>. 細胞性免疫の異常としては, 筋抗原によって感作されたリンパ球からリンホカインが放出され, これにより筋線維が崩壊するという説が従来よりあるが, 最近ではこのリンパ球が細胞障害性T細胞であるか否かが問題となってきている<sup>27)</sup>.

以上のような点を踏まえると, DFPPをはじめとしたPE療法が皮膚筋炎に有効である理由について2~3の推測がなされ得る. まず, 上記の自己抗体が発症に直接あるいは間接的に関与しているとするならば, PE療法によってこれら自己抗体が除去されたことが症状改善上重要であったのかもしれない. あるいは自験例でみられたPE療法施行後のステロイドに対する反応性の回復は, PE療法による増悪因子の除去とは別に, 網内系の賦活化<sup>28)</sup>が惹起されたのかも知れない.

このように皮膚筋炎では, その発症病理として自己免疫異常が推定されてはいるものの未だ明らかでない. 従って我々としては, 少なくとも現時点においては, 皮膚筋炎に対するPE療法の適応は慎重を要し, 筆者らがこれまで自己免疫性水疱性疾患において用いてきた基準をとりあえず適応しておくのが妥当であると考えている<sup>29-32)</sup>. すなわち, 1) 副腎皮質ホルモン剤(ステロイド剤), 免疫抑制剤(azathioprine, cyclosporinなど)の使用を避けたい症例. これら薬剤の副作用が出現している, これら薬剤の使用禁忌となる合併症が存在する, もしくはこれら薬剤に対して

のアレルギーが存在する場合. また, 2) 臨床症状が重篤で副腎皮質ホルモン剤, 免疫抑制剤を投与したにもかかわらず臨床症状の改善が芳しくない症例などである. これら症例に対してPE療法を試行集積し, その効果を慎重に判定していく必要がある. 症例1~3は上記適応基準2)を満たしていると考えた.

いずれにしても, ステロイド, 免疫抑制剤など既知の治療に抵抗する難治性皮膚筋炎ではDFPPをはじめとしたPE療法の併用効果が期待され, 今後とも治療の選択肢の一つとしてよいと思われる. もちろん, PE療法の皮膚筋炎に対する保険適応は現在のところなく, 治療に際しては患者の経済的な問題も考慮すべきであり, かつ精神的, 肉体的な負担も常に念頭におくべきである. しかし, PE療法の早期適応により, 患者の難治化阻止, 社会復帰の早期化などが期待され, ステロイドも比較的短期間に減量できる<sup>30-32)</sup>. このため, GCP (good clinical practice) や社会的なトータルコストの軽減化などの点からも, この適応が望まれている<sup>31,32)</sup>.

## 文 献

- 1) 小川秀興, 森岡真治, 榛沢信子: 天疱瘡の血漿交換療法. 順天堂医学 25: 421-425, 1980
- 2) Takamori K, Yoshiike T, Watanabe S, et al: Plasma exchange in the treatment of pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid. Therapeutic Plasmapheresis (II), Schattauer, Stuttgart, New York, 534-548, 1982
- 3) 山田裕道, 中島澄乃, 矢口 均, 他: 二重濾過分離法による血漿交換療法が有効であった自己免疫水疱症の3例. 11皮会誌 98: 361-366, 1988.
- 4) Yamada H, Kimura T, Kiyohara A, et al: Double filtration plasmapheresis in the treatment of pemphigus vulgaris. Therapeutic Plasmapheresis (IV), Schattauer, Stuttgart, New York, 433-436, 1984
- 5) Yamada H, Kimura T, Kiyohara A, et al: Improved method for plasma exchange in the treatment of pemphigus vulgaris. Therapeutic Plasmapheresis (VI), ISAO Press, Cleveland, 396-401, 1987
- 6) 山田裕道, 三浦淳子, 沼田和代, 他: Combination Methodによる血漿交換療法が著効を示した水疱性類天疱瘡の1例. 臨皮 42: 609-614, 1988
- 7) Euwer RL, Sontheimer RD: Amyopathic dermatomyositis. J Invest Dermatol 100(1): 124 S-127 S, 1993
- 8) 木下牧子, 横張龍一: 皮膚筋炎, 多発性筋炎. 治療 69: 1407-1412, 1987
- 9) Brewer EJ Jr, Giannini EH, Rossen RD, et al: Plasma exchange therapy of a childhood onset dermatomyositis patient. Arthritis Rheum 23: 509-513, 1980
- 10) Anderson L, Ziter FA: Plasmapheresis via central catheter in dermatomyositis: A new method for selected pediatric patient. J Pediatrics 98: 200-241, 1981
- 11) Dau PC: Plasmapheresis in idiopathic inflammatory

- myopathy. *Arch Neurol* **38**: 544-552, 1981
- 12) 福島克彦, 山方勇次, 古賀伸彦, 古賀俊彦: 発症時抗体値上昇を示し, 伝染性単核球症状を呈し, プラズマフェレーシスが有効であった皮膚筋炎の1例. *日内会誌* **72**: 134, 1983
  - 13) 寺井泰彦, 高野長邦, 船津龍之輔, 他: 血漿交換療法を施行した小児皮膚筋炎の経験. *小児臨床* **37**: 1816-1822, 1984
  - 14) 須賀 康, 矢口 均, 山田裕道, 他: ステロイド抵抗性皮膚筋炎に対する血漿交換療法の試み. *日皮会誌* **99**(14): 1467-1472, 1989
  - 15) Suga Y, Ikeda S, Yamada H, Ogawa H: Double filtration plasmapheresis for the treatment of dermatomyositis. *Eur J Dermatol* **3**: 438-441, 1993
  - 16) 小池朋子, 服部益治, 前 寛, 他: 血漿交換が有効と思われた皮膚筋炎の1例. *日小腎不全会誌* **17**: 181-183, 1997
  - 17) 渡辺浩良, 伊勢正夫, 坂東伸泰: 血漿交換療法が有効であった難治性小児皮膚筋炎の1男児例. *小児臨床* **50**(2): 255-258, 1997
  - 18) Roujeau JC: Echanges plasmatiques en therapeutique dermatologique. *Am Dermatol Venereol* **109**: 695-702, 1982
  - 19) 佐藤 猛: 神経疾患のプラズマフェレーシス. *最新医学* **39**: 895-899, 1984
  - 20) Nishikai M, Homma M: Anti-myoglobin antibody in polymyositis. *Lancet* **2**: 1205-1206, 1972
  - 21) Caspary EA, Gubbay SS, Stern GM: Circulating antibodies in polymyositis and other muscle-wasting disorders. *Lancet* **2**: 941, 1964
  - 22) Nishikai M, Reichlin M: Purification and characterization of a nuclear non-histone basic protein (Mi-1) which reacts with anti-immunoglobulin sera and the sera of patients with dermatomyositis. *Mol Immunol* **17**: 1129-1141, 1980
  - 23) Targoff IN, Reichlin M: The association between Mi-2 antibodies and dermatomyositis. *Arthritis Rheum* **28**: 796-803, 1985
  - 24) Mimori T, Akizu M, Yamagata H, et al: Characterization of high molecular weight acidic nuclear protein recognized by autoantibodies in sera from patients with polymyositis-scleroderma overlap. *J Clin Invest* **68**: 611-620, 1981
  - 25) Nishikai M, Reichlin M: Heterogeneity of precipitating antibodies in polymyositis and dermatomyositis. Characterization of the Jo-1 antibody system. *Arthritis Rheum* **23**: 881-888, 1980
  - 26) Whitaker JN, Engel WK: Vascular deposits of immunoglobulin and complement in idiopathic inflammatory myopathy. *N Engl J Med* **286**: 333-338, 1972
  - 27) 高柳哲也: 多発性筋炎(皮膚筋炎). *医学と薬学* **16**(4): 981-986, 1986
  - 28) 橋本博史: 膠原病の免疫療法. *臨床免疫* **17**: 530-534, 1985
  - 29) 小川秀興, 山田裕道, 清原 明, 高森建二: 血漿交換療法の実際. 自己免疫水疱性疾患. *治療* **66**: 2401-2406, 1984
  - 30) Takamori K, Yamada H, Morioka S, Ogawa H: Long term remission successfully achieved in severe types of pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid by the use of plasmapheresis. *Eur J Dermatol* **3**: 433-437, 1993
  - 31) 黛 暢恭, 矢口 均, 小川秀興: 実用血液浄化療法—チーム医療として—, 阿岸鉄三編集, クリニカルエンジニアリング, 秀潤社, pp. 192-194, 1999
  - 32) 黛 暢恭, 矢口 均, 小川秀興, 高森建二: アフェレーシスマニュアル—血漿浄化による難治疾患の治療—, 日本アフェレーシス学会編集, クリニカルエンジニアリング, 秀潤社, pp. 254-259, 1999