

## 症例報告

## 皮膚筋炎に伴う間質性肺炎に対する白血球除去療法の長期効果

西出 敏雄<sup>\*1</sup>・松村竜太郎<sup>\*2</sup>・山口 哲生<sup>\*3</sup>・森脇 邦弘<sup>\*4</sup>・松金 隆夫<sup>\*4</sup>  
山根 伸吾<sup>\*4</sup>・東 仲宣<sup>\*4</sup>・鈴木 満<sup>\*4</sup>

<sup>\*1</sup> にしで内科クリニック, <sup>\*2</sup> 国立病院機構千葉東病院, <sup>\*3</sup> JR 東京総合病院呼吸器内科,  
<sup>\*4</sup> 東葛クリニック病院

### Long Term Efficacy of Leukocytapheresis (LCAP) Therapy in a Case of Interstitial Pneumonia Associated with Dermatomyositis

Toshio Nishide<sup>\*1</sup>, Ryuutarou Matsumura<sup>\*2</sup>, Tetsuo Yamaguchi<sup>\*3</sup>, Kunihiro Moriwaki<sup>\*4</sup>,  
Takao Matsugane<sup>\*4</sup>, Shingo Yamane<sup>\*4</sup>, Nakanobu Azuma<sup>\*4</sup> and Mitsuru Suzuki<sup>\*4</sup>

<sup>\*1</sup> Nishide Internal Medicine, <sup>\*2</sup> National Hospital Organization Chiba-East National Hospital,  
<sup>\*3</sup> JR Tokyo General Hospital, <sup>\*4</sup> Toukatsu Clinic Hospital

**Summary** A 41-year-old male who had been suffering from dyspnea on exertion, cough and weight loss for three months visited our hospital. He was diagnosed as having interstitial pneumonia (IP) according to the findings of chest X-ray and high resolution computed tomography (HRCT). Administration of steroids, including pulse therapy, as well as immunosuppressant was initiated, but IP could not be controlled and multiple arthralgia in his hand with Gottron's sign appeared. At that time, the diagnosis of amyopathic dermatomyositis (ADM) was given. The conventional therapy was continued for 5 years without improvement of IP or ADM. Double filtration plasmapheresis (DFPP) was then initiated. KL-6 decreased but IP did not improve. Finally, leukocytapheresis (LCAP) was introduced. LCAP was performed once a week for 3 years. Steroid and immunosuppressant therapy was also continued. Chest X-ray and HRCT findings did not change, but Ga scintigram was normal and respiratory function improved. Moreover, dyspnea, cough, weight loss and arthralgia disappeared. From these results, we considered that LCAP therapy may have an effect to halt the worsening of IP and ADM. We concluded that LCAP is a safe and effective treatment for IP, especially for drug resistant ADM.

**Key words:** leukocytapheresis (LCAP), interstitial pneumonia (IP), amyopathic dermatomyositis (ADM)

**要旨** 症例は咳嗽, 労作時呼吸困難, 体重減少を主訴とした初診時(1998年1月)41歳の男性。胸部単純X線および高分解能CT(HRCT)所見から当初は間質性肺炎(Interstitial Pneumonia: IP)と診断し, ステロイド(パルス療法を含む)と免疫抑制剤にて治療を行うもIPは悪化。関節痛が出現し, 手指にGottron徴候も現れ, CKの上昇を伴わない皮膚筋炎(Amyopathic Dermatomyositis: ADM)と診断された。IPもADMもコントロールされないため二重膜濾過療法(Double Filtration Plasmapheresis: DFPP)の併用を開始した。しかしIPの改善が評価できなかったので白血球除去療法(Leukocytapheresis: LCAP)に変更した。LCAPは1回/週ごとに3年間連続140回施行した。LCAP施行3年を経過した時点で, 胸部レントゲン, HRCTではhoney combとなっており, 肺胞壁は薄く, 炎症はおちついてきた。またGaシンチでは取り込みがみられず, IPの進展が阻止されているものと考えられた。初発症状である咳と息切れはまったくみられず, 6分間の運動負荷でもSaO<sub>2</sub>の低下は認めず, HJ1度に改善しているものと思われる。また骨髄生検は正常で, 有害事象の出現はなく, 長期間施行した場合でもLCAP療法の安全性が示された。LCAPは安全で特に通常療法に抵抗性のADMに合併したIPの進展阻止に有効な治療法であると思われる。

2007年5月7日受付, 2007年8月30日受理.

## 1. 緒 言

間質性肺炎 (Interstitial Pneumonia: IP) は肺胞隔壁の炎症・線維化病変を基本的な場とする疾患の総称である<sup>1)</sup>。IP では炎症性免疫性機序が深く関与していると考えられ、治療にこれまでステロイドおよび免疫抑制剤が使用されてきた根拠になっている。今回の症例は IP の治療中に皮膚筋炎と診断され、ステロイド剤と免疫抑制剤を併用したにもかかわらず IP の進展がみられた。本症例に対し、IP の進展阻止を目的に macromolecule を除去ターゲットとした二重膜濾過法 (Double Filtration Plasmapheresis: DFPP) を導入したが、IP の進展を抑制したか否かは不明であった。そのため、白血球除去療法 (Leukocytapheresis: LCAP) に変更し、タクロリムスと併用にて、3 年間、LCAP を連続 140 回施行し有効と考えら

れたので、その臨床経過および効果について報告する。

## 2. 症例および経過

症例は 41 歳男性で、1998 年 1 月頃から咳嗽と走った時などに息切れを感じるようになり (Hugh-Jones 分類 2 度, HJ 2 度), 4 月には 74 kg あった体重が 66 kg に減少したため当院を受診した。両下背側部に軽度の捻髪音を聴取した。レントゲンと胸部 HRCT では両下肺野にわずかな網状結節状陰影を認めたが明らかな蜂巣影は認めず、IP が疑われた (図 1)。

各種自己抗体は陰性であったが、LDH は高値であった (表 1)。動脈血ガス分析は正常であったが、呼吸機能では %DLCO の低下を認めた。気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage: BAL) 所見と気管支肺生検 (transbronchial lung biopsy: TBLB) では非特異的線維化所見のみが認められ、膠原病関連の

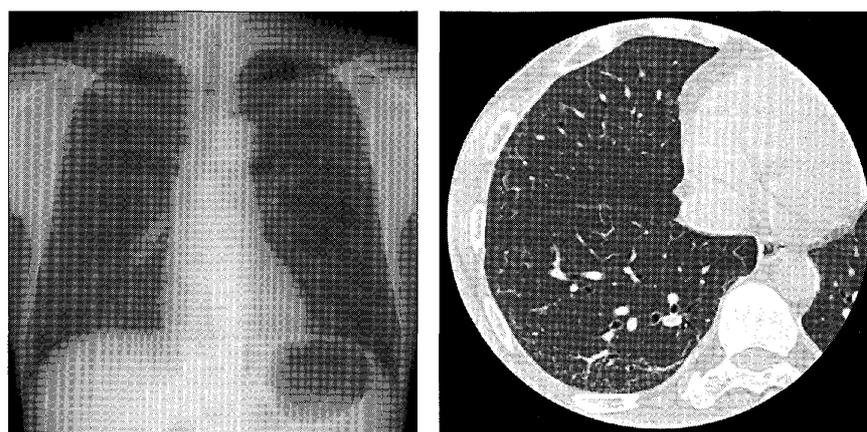


図 1 初診時の胸部レントゲンと HRCT 所見

表 1 初診時の検査データ

項目	項目	項目
末梢血検査	尿検査	血液ガス分析
WBC 6,000/ $\mu$ l	異常なし	pH 7.42
Hb 14.4 g/dl	BALF 所見	PaO <sub>2</sub> 92.5
Plat 26.9 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	TCC 171/ $\mu$ l	PaCO <sub>2</sub> 41.6
生化学検査	M $\phi$ 78%	SaO <sub>2</sub> 98%
TP 7.5 g/dl	Ly 16%	呼吸機能
BUN 10.1 mg/dl	Neu 2%	VC 4.03 L
Cr 0.7 mg/dl	CD 4/CD 8 0.33	%VC 98.3%
LDH 492 U/L	TBLB UIP like	1 秒率 84.9%
自己抗体		DLCO 16.4
RF (-)		%DLCO 59.9%
抗核抗体 (-)		
抗 DNA 抗体 (-)		

アンダーラインは異常値を示す。

IPとは診断されず、通常型間質性肺炎（Usual Interstitial Pneumonia, 以下UIP）と診断された。コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム 1,000 mg/日のパルス療法を1クール3日間施行した。その後プレドニゾロン 60 mg/日から漸減した。咳嗽と息切れは改善し、その後プレドニゾロン 10 mg で治療を継続した（図2）。2000年3月に感冒を契機に咳と呼吸困難が出現し、肺陰影がわずかに悪化し、KL-6の上昇がみられ、RFも陽性となった。コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム 500 mg/日のミニパルスを2日間施行し、シクロホスファミド 500 mg を1回加えた。症状はやや改善したものの、レントゲン所見はやや改善を認めたが1998年よりは悪化した状態がつづいた。プレドニゾロンを漸減し、10 mg で治療を継続した。

2001年1月から左足趾に血管炎を伴う動脈血栓塞栓症が発症した。コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム 1,000 mg のパルス療法を1クール3日間施行し、アルプロスタジル 10 μg 静注7日間にて改善をみた。呼吸困難は少しずつ悪化し、労作時にSaO<sub>2</sub>は95%から85%に低下し、HJ 3度となった。2002年2月から関節痛、息切れはさらに悪化し、肺野ラ音も増加した。胸部陰影は増強し、KL-6も3,010 U/mlまで上昇したためシクロスポリン（CyA）を開始した。しかしCyAの濃度がコントロールされず、8月に中止し、シクロスポリン-MEPC（Cyclosporine-microemulsion preconcentrate, 以下CyA-MEPC）30 mg に変更して漸増したが、両大腿の軽い筋力低下も自覚するようになった。10月には肩、指などの関節痛は改善せず、皮膚に異常角化が認められた。

CyA-MEPCの副作用の可能性も考えられた。CKの上昇は一貫して認められなかったがアルドラーゼは8.1 U/Lと上昇し、右手第2~5 PIP伸側にGottron徴候を認めたことから amyopathic dermatomyositis (ADM) と診断された。Jo-1抗体は陰性で予後が悪いものと示唆された。皮膚症状はCyA-MEPCの副作用ではなく、ADMによる症状と診断され、CyA-MEPCを増量した。2003年1月にはKL-6は1,200 U/mlに低下し、CRPは陰性化し、血液検査上は改善をみたが、関節痛と呼吸機能には改善を認めなかった。

ステロイドと免疫抑制剤ではIPの進展とADMのコントロールがつかないと判断しシャントを作成し、macromoleculeを除去ターゲットとして2月からDFPPを導入した。血漿分離器（旭化成メディカルPE-05）と血漿成分分画器（クラレメディカルEvaflux 4 A）を使用し、血漿処理量3LでDFPPを1回/週施行した。CyA-MEPC 120 mg とプレドニゾロン 10 mg/日は継続した。関節痛は非ステロイド抗炎症薬（NSAIDs）だけでコントロールできるようになり、皮膚症状は消失し、咳嗽、痰、息切れも改善し体調は良好となった。労作時のSaO<sub>2</sub>は98%から89%に低下するも以前よりは改善しており、自覚症状の改善も認められた。KL-6は1,200から432 U/mlに低下し正常化した。DFPPの濾過作用によるものと考えられた。サーファクタントプロテイン-A（SP-A）も同様に正常化した。サーファクタントプロテイン-D（SP-D）、腫瘍化増殖因子-β（TGF-β）、単球走化活性プロテイン-1（MCP-1）はいずれも漸

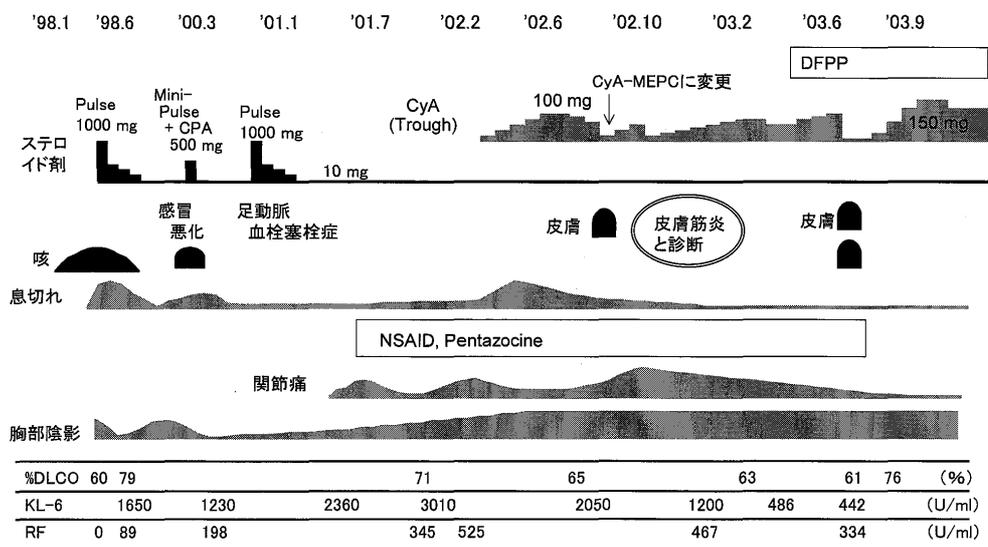


図2 LCAP 導入以前の臨床経過

減傾向を示しているも依然高値であった。レントゲンでは横隔膜の若干の挙上を認め、横隔膜上にスリガラス影と網状影の悪化を認めた(図3)。またHRCTでは中葉にも陰影が出現しており、壁の肥厚を認め、炎症が強く、IPの進展が疑われた。DFPPではKL-6は取り除かれ、IPの治療の効果判定には使えないものと考え、悪化は認められなかったが改善も著明でなかったため10月からLCAPを導入した(図4)。血球成分除去用浄化器(旭化成メディカルセルソーバEX<sup>2)</sup>)、抗凝固剤ナファモスタットメシレートを用い、血漿処理量3Lにて1回/週、LCAPを施行開始した。CyA-MEPCを腎機能障害が少ないとされるタクロリムスに2004年2月に変更した。この頃には関節痛は完全に消失した。6月に皮膚の異常角化は出現したが咳嗽はみられなかった。その後皮膚症状は改善し、KL-6も安定していたため2005年1月からLCAPを1回/10日に減らした。呼吸機能に変化は認められな

かったが皮膚症状が悪化し、3月にはKL-6は994 U/mlから1,691 U/mlまで上昇したため、LCAPを再度1回/週施行とした。その後KL-6は徐々に低下し、8月には1,022 U/mlとなり、皮膚症状も消失した。2006年3月に腎機能悪化し、1週間ほどタクロリムスを中止した。その後再開し現在も腎機能をみながらタクロリムスの量を調節している。咳嗽、息切れ、関節痛もなく症状は安定している。LCAPを長期間連続的に施行しているため、頻繁に検査を行っているが、軽度の貧血を認め、鉄剤投与によりHbは12 g/dl以上を保っている。骨髓生検を行ったが骨髓像は正常範囲内であった。巨核球数は正常で、形態にも異常は認めなかった。赤芽球系、骨髓球系も正常分化をしており、異型芽球系の増生は認めず、正常な骨髓所見であった。肝機能に異常は認めず、LDHも安定している。LCAP施行期間を通し、KL-6とSP-Aは平行に推移する傾向を示し、TGF- $\beta$ は正常値より高めであ

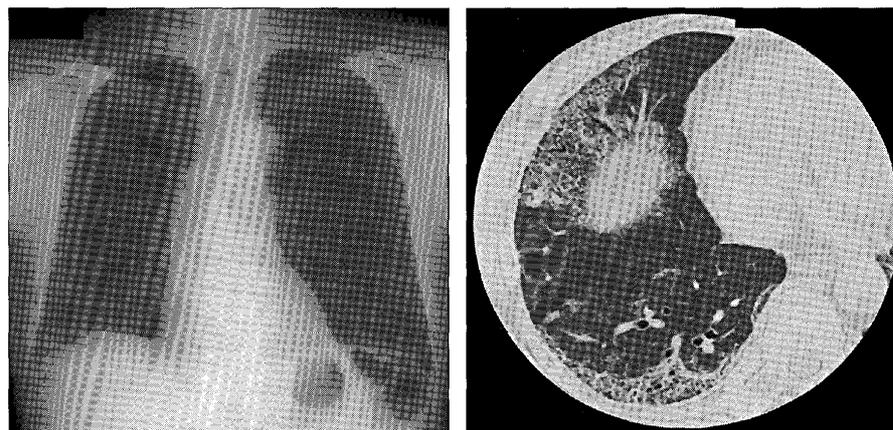


図3 LCAP 導入前の胸部レントゲンとHRCT所見

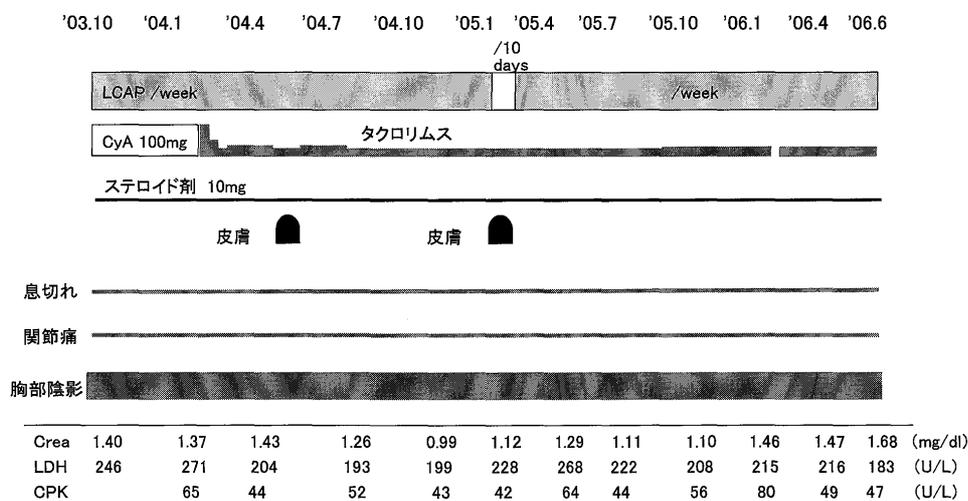


図4 LCAP 導入後の臨床経過

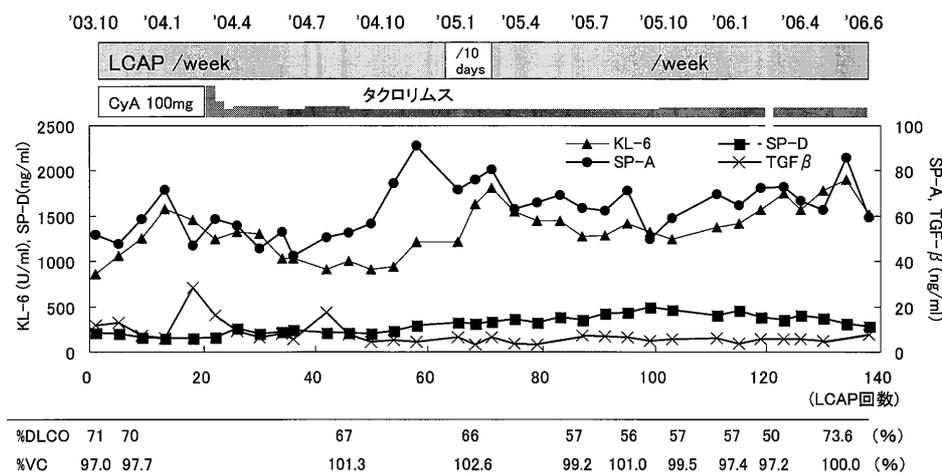


図5 間質性肺炎の血清マーカーの推移

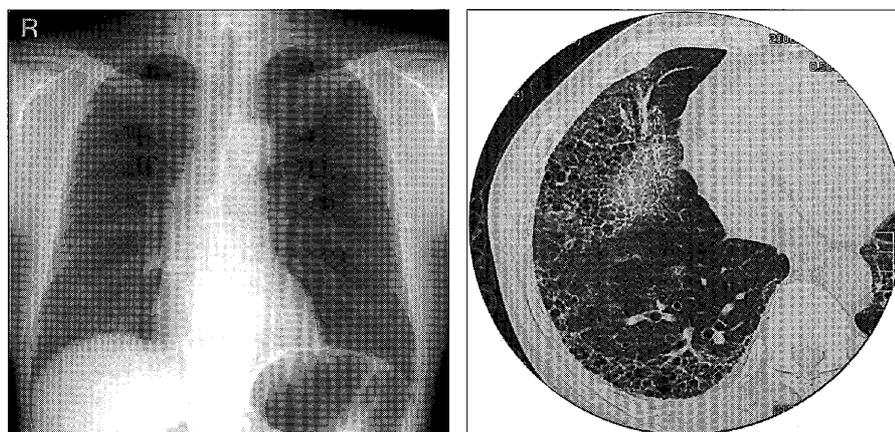


図6 LCAP 導入3年後の胸部レントゲンとHRCT所見

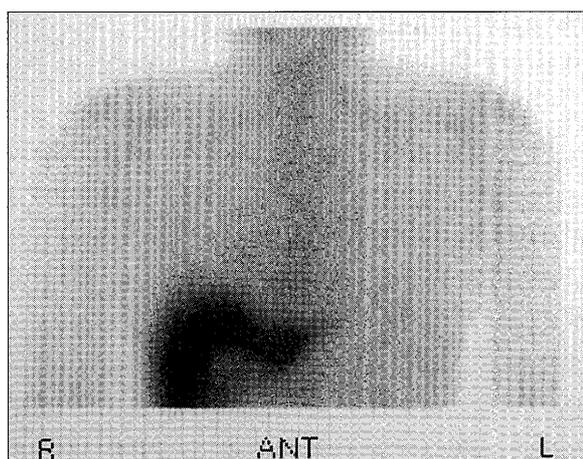


図7 LCAP 導入3年後のガリウムシンチ

みられず、IPの進行は阻止できているものと考えられた(図7)。呼吸機能では%DLCOは低下していたが、DFPP、LCAP施行中は改善し、安定している。%VCは正常値を維持している。初発症状である咳と息切れはまったくみられず、6分間の運動負荷でもSaO<sub>2</sub>の低下は認めず、HJ1度に改善しているものと思われる。また体重も元に戻り安定している。

### 3. 考 察

本症例は当初基礎疾患に膠原病が認められなかったためUIPと考え治療中であったが、その後ADMが顕性化した症例である<sup>3)</sup>。IPは悪性腫瘍と並んで多発性筋炎/皮膚筋炎(PM/DM)の予後を左右する合併症であり、30~70%の例にみられる。日本人にはIPの合併が多いとされ、IPの合併は筋症状、皮膚症状に先行することも後発することもある。PM/DMにおいてはUIPを示すものは非特異的間質性肺炎パターン(NSIP)と比較して予後が悪いとされている<sup>4)</sup>。

るが、LCAP開始時に比較し、低値安定傾向にある(図5)。LCAP施行3年を経過した時点で、胸部レントゲン、HRCTではhoney combとなっており、肺胞壁は薄くなっており、炎症がおちつき、IPの進行はみられなかった(図6)。Gaシンチでは取り込みが

田中らはPMとDMに合併するIPは別の病態であると考えており、DMに合併するIPにはより強力な治療が必要であるとしている<sup>6)</sup>。DMの典型的皮疹がみられ筋所見に乏しいCKの上昇を伴わないADMに合併するIPは、急速進行性であるとされる。斉藤らは①男性、②ADM、③CK/LDH比低値、④抗Jo-1抗体陰性は予後不良の指標としている<sup>6)</sup>。このように本症例は予後不良が予測され、パルス療法を含むステロイドと免疫抑制剤を用いて積極的治療を行った<sup>7-9)</sup>。しかし、レントゲン所見もHRCT所見も悪化し、%DLCOも低下したため今まで施行してきた積極的治療の限界と考えられた。DFPPでは各種自己抗体やサイトカイン、ケモカインの一部が取り除かれるため本症例でもIPの改善の可能性があるものと考えDFPPを導入した。

IPの病勢のマーカーにはKL-6、SP-D、SP-A、LDHが有用なマーカーであることが報告されている<sup>10)</sup>。SP-AとSP-Dは間質への炎症細胞浸潤が主体で線維化がない病態を反映し、線維化を伴う病態ではKL-6が上昇することが推測されている。DFPP施行により、関節痛、息切れは改善を認めたが、KL-6はDFPPによって除去されたため、KL-6の低下からは本当にIPが改善したかどうか判定が困難である。

LCAPは関節リウマチ<sup>11)</sup>、潰瘍性大腸炎に保険適応になっており<sup>12,13)</sup>、その他にもSLE、PM、クローン病など自己抗体が出現する膠原病で試験的に施行されている<sup>14)</sup>。IPにおける肺胞マクロファージ(AM)の増加機序として扁平化生した上皮細胞ならびに活性化AMが産生するMCP-1が重要な役割を果たしていることが明らかにされてきた。線維化のメカニズムとしてTGF- $\beta$ 、血小板由来成長因子(PDGF)、フィブロネクチンなどの炎症性サイトカインおよび線維化関連物質の関与があることが報告されている(図8)<sup>15)</sup>。本症例はADMにIPを合併したものであるため、炎症部位から白血球を除去しTGF- $\beta$ を低下させることが線維化をおさえる上で重要と考え<sup>16)</sup>、DFPPからLCAPに変更した。

そこでわれわれはLDH、KL-6のみならずSP-A、SP-D、MCP-1とTGF- $\beta$ をLCAP治療のIP進展退縮マーカーとして用いた。治療としてはステロイドと免疫抑制剤はそのまま続行した。IPにおいては肺胞マクロファージより種々のサイトカイン(腫瘍壊死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、インターロイキン-1(IL-1))、ケモカイン(インターロイキン-8(IL-8)、MCP-1)など

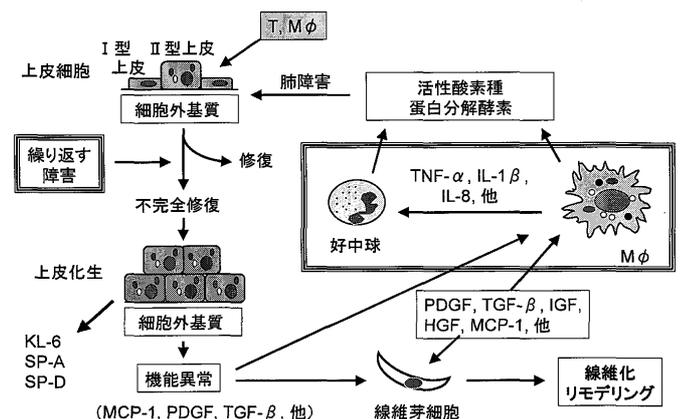


図8 線維化機序(文献15より一部改変引用)

が誘導、産生され、全身循環から肺への好中球の集積を促進する(図8)。間質へ進入した好中球は肺間質や上皮基底膜を構成する細胞外マトリックスを分解しながら肺腔へ浸潤し、好中球性胞隔炎を形成する。単球・マクロファージはサイトカインの誘導を行い、炎症をさらに増幅、持続させる。リンパ球も線維化組織内に浸潤している。IPの傷害された肺組織にはマクロファージ、リンパ球といった白血球が多数浸潤している。LCAP施行により炎症の場所である肺組織から炎症の主体である活性化白血球が末梢血中に移行(逆ホーミング)し、また炎症状態に偏っていた末梢血のサイトカインバランスを抑制する方向に進めると考えた。KL-6とSP-Aは平行に推移する傾向を示し、TGF- $\beta$ は正常値より高めであるが、LCAP開始時に比較し、低値安定傾向にある。

JR東京総合病院における過去のIP症例のなかで特に予後の悪いとされるJo-1抗体陰性のDMの予後を示す(表2)。いずれもステロイド(パルス療法を含む)と免疫抑制剤を使用し、急性憎悪時にはステロイド大量+CsA+CYパルス静注の3併用療法も実施されているが予後は不良である。本症例はIPと診断されステロイドと免疫抑制剤で治療されてきたがIP所見は確実に進行してきた。すでにDMに対してDFPPが有効であったとする報告はある<sup>17)</sup>。本症例ではDFPPの導入がIPの進展の阻止に有効であったか否かは明らかではなかったが、LCAP療法を導入することによりレントゲンおよびHRCT所見は安定し、Gaシンチでは取り込み像が認められず、IPの進行は阻止されているものと考えられた。LCAP療法を1回/週から1回/10日に減らすことにより病勢は悪化し、1回/週に戻すことにより改善していたことからLCAP療法の有用性が示唆された。LCAP療法導入

表2 Jo-1抗体陰性のDMの予後

症例	性別	診断	初診年齢	皮膚筋炎+間質性肺炎診断後予後	病変部位
1	男	DM	41	48ヶ月生存(初診から8年生存)	皮膚, 肺
2	女	DM	72	16ヶ月生存	皮膚, 肺
3	女	DM	63	4ヶ月死亡	皮膚, 肺
4	女	DM	70	1ヶ月死亡	皮膚, 筋肉, 肺(AFIP), 関節
5	男	PM/DM	68	1ヶ月死亡	皮膚, 筋肉, 肺(AFIP), 関節
6	女	PM/DM	67	9ヶ月生存	皮膚, 筋肉, 肺
7	男	PM/DM	68	20ヶ月死亡	皮膚, 筋肉, 肺(+肺癌)

後は3年間以上にわたって病態は悪化なく安定しておりLCAPを1回/週ごとに3年間連続140回施行したが、有害事象の出現はなく、骨髓生検でも異常を認めず、長期間LCAP療法の安全性が示された。本症例では発病後5年間はステロイドと免疫抑制剤による通常療法で治療され病勢は進行したが、LCAP療法を導入することによりIPの進展が阻止でき、ADMもコントロールできたものと考えられた。今後はさらに早期からLCAP療法を導入するという適応も考えられる。LCAPは安全で特に通常療法に抵抗性のADMに合併したIPの治療に有用であると思われた。

#### 文 献

- 1) 桑名正隆: 肺線維症の発症機序. 医学のあゆみ **211**(11): 1063-1067, 2004
- 2) 吉田 一: 治療用白血球除去器セルソーバ. 日アフレスシス会誌 **22**: 11-17, 2003
- 3) 針谷正祥: 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎とその対策. 内科 **89**(2): 221-225, 2002
- 4) 長井苑子: 特発性間質性肺炎—特発性肺線維症を中心に. 内科 **84**(5): 858-863, 1999
- 5) 田中良明, 猪熊茂子, 瀬戸口京吾, 他: 間質性肺炎. 日本内科学会雑誌 **94**(10): 2112-2118, 2005
- 6) 齊藤栄造: 多発性筋炎/皮膚筋炎における間質性肺炎に関する研究. 厚生省特定疾患自己免疫疾患調査研究班 平成5年度研究報告書: 125, 1994
- 7) 多田芳史, 長澤浩平: 多発性筋炎・皮膚筋炎の治療. 内科 **89**(2): 269-273, 2002
- 8) 菅 守隆: 特発性間質性肺炎の治療. 呼と循 **47**(9): 933-937, 1999
- 9) 宮坂信之, 高田和生: 膠原病に合併する難治性間質性肺炎に対するタクロリムスの有用性に関する検討. 厚生省特定疾患研 自己免疫疾患に関する調査研究 平成16年度: 64-69, 2005
- 10) 高橋弘毅, 白鳥正典: びまん性肺炎患者と血清マーカー. 日本内科学会雑誌 **95**(6): 986-992, 2006
- 11) 日高利彦, 鈴木王洋: 薬剤治療抵抗性関節リウマチ患者に対する白血球除去療法. 日アフレスシス会誌 **24**: 167-172, 2005
- 12) 宮田充樹, 加藤栄史, 高木 茂: 潰瘍性大腸炎に対する遠心分離単核球除去療法の効果. 日アフレスシス会誌 **24**: 142-145, 2005
- 13) 飯塚秀子, 桜庭 篤, 日比紀文: 潰瘍性大腸炎に対する白血球除去療法(LCAP)の有効性. 日アフレスシス会誌 **24**: 153-156, 2005
- 14) 須賀 康: 膠原病とアフレスシス—皮膚筋炎(DFPP): 皮膚筋炎に対する血漿交換療法(DFPP)の試み. 日アフレスシス会誌 **19**: 199-203, 2000
- 15) 菅 守隆: 肺線維症とサイトカイン. 臨床免疫 **35**(6): 702-709, 2001
- 16) 上野 光: 線維症に対する抗TGF- $\beta$ 療法の有用性と展望. 医学のあゆみ **211**(11): 1039-1043, 2004
- 17) 若林知江, 沢田泰之: 血漿交換療法が有効であった皮膚筋炎に合併した急性間質性肺炎. 皮膚病診療 **25**(5): 529-532, 2003

連絡先: 〒276-0049 八千代市緑が丘1-1106-5 にしで内科クリニック 西出敏雄 Tel: 047-450-5505 Fax: 047-450-0211