

201023008A

別添1

厚生労働科学研究費補助金

免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

小児期のリウマチ・膠原病の難治性病態の診断と治療

に関する研究

(H20-免疫-一般-008)

平成22年度 総括研究報告書

研究代表者 横田 俊平

平成23(2011)年 5月

別添2

目 次

I. 総括研究報告		
小児期のリウマチ・膠原病の難治性病態の診断と治療に関する研究	-----	3
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	12
III. 研究成果の刊行物・別刷	-----	12

### 別添3

## 厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業） 総括研究報告書

### 小児期のリウマチ・膠原病の難治性病態の診断と治療に関する研究

研究代表者 横田 俊平 横浜市立大学医学研究科発生成育小児医療学 教授

#### 研究要旨

若年性皮膚筋炎は、小児期のリウマチ性疾患の中で若年性特発性関節炎、全身性エリテマトーデスにつぎ、第三位の発生頻度の疾患である。平成12年度の厚生労働省研究班の全国調査では小児人口10万人対1.74人であり、欧米からの報告とほぼ同様の頻度であった。

しかし、平成21年度の小児リウマチ性疾患難治性病態の調査で、予後不良例は若年性皮膚筋炎にもっとも多く、その原因は急速に進行する「間質性肺炎」の併発例に集中している実態が明らかになった。

そこで平成22年度の研究課題として、若年性皮膚筋炎の病態解明については、死亡例が年間5～10例であり、剖検で得られた所見が知識として共有されていない実態に鑑み、また個々の剖検例の共通点と相違点を明らかにし、剖検所見と臨床経過とを突き合わせて考えることを目的として、剖検を担当した病理医と主治医とに参集戴き、CPC形式で剖検例の検討を行った。

研究分担者	武井 修治	鹿児島大学医学部保健学科 教授
	三好 麻里	兵庫県立こども病院アレルギー科 部長
	金城 紀子	琉球大学医学部小児科 助教
	森 雅亮	横浜市立大学附属市民総合医療センター小児科 准教授
	村田 卓士	大阪医科大学小児科 准講師
	永井 和重	滝川市立病院小児科 主任医長
	今川 智之	横浜市立大学医学研究科小児科 准教授
	升永 憲治	久留米大学医学部感染医学講座 講師
	中野 直子	松山市民病院小児科 部長
	小林 法元	信州大学医学部附属病院小児科 助教
	岩田 直美	あいち小児保健医療総合センター感染免疫科 医長
	梅林 宏明	宮城県立こども病院総合診療科

## A. 研究目的（背景）

### 研究題目：小児リウマチ性疾患の難治性病態の研究～若年性皮膚筋炎の致死性病態の検討と対策～

若年性皮膚筋炎は、小児期のリウマチ性疾患の中で若年性特発性関節炎、全身性エリテマトーデスにつぎ、第三位の発生頻度の疾患である。平成 12 年度の厚生労働省研究班の全国調査では小児人口 10 万人対 1.74 人であり、欧米からの報告とほぼ同様の頻度であった。しかし、平成 21 年度の小児リウマチ性疾患難治性病態の調査で、予後不良例は若年性皮膚筋炎にもっとも多く、その原因は急速に進行する「間質性肺炎」の併発例に集中している実態が明らかになった。

そこで本年度の研究課題として、1)若年性皮膚筋炎にみる急速進行性間質性肺炎の病態を明らかにすること、2)病態に沿った治療法を確立すること、3)早期診断・早期治療介入のためのガイドラインを作成すること、の 3 点について検討することとした。

## B. 研究方法

若年性皮膚筋炎の病態解明については、死亡例が年間 5～10 例であり、剖検で得られた所見が知識として共有されていない実態に鑑み、また個々の剖検例の共通点と相違点を明らかにし、剖検所見と臨床経過とを突き合わせて考えることを目的として、剖検を担当した病理医と主治医とに参集戴き、臨床・病理カンファレンス（CPC）形式で剖検例の検討を行うこととした。

## C. 結果

### [症例検討]

1. 症例 1（札幌医科大学小児科）：9 歳、男児。

【主訴】発熱、皮疹、顔面紅斑。

【臨床経過】5 月から 37℃台の発熱が続き、8 月に入り 38℃台の高熱が時持続するようになった。発熱とほぼ同時期に始まった膿痂疹様皮疹も体幹部、肘、膝、手背へと広がっていった。9 月両頬部に紅斑が出現し受診となった。入院時には跛行を認め、皮疹として蝶形紅斑、Gottron 徴候を認めた。肺野には水泡ラ音を聴取した。入院時血液検査では、白血球数は 1,800/ul と減少し、ヘモグロビン 9.3 g/dl と貧血があり、血小板数 11.5 万/ul と減少していた。しかし、CK 47 IU/L、AST 207 IU/L、LDH 564 IU/L、アルドラーゼ 16.7 IU/L と筋原性酵素の上昇は奇異なパターンを示した。特異的所見として尿 β<sub>2</sub>-ミクログロブリン 6,689 ug/L、KL-6 1,275 U/ml と著増していた。凝固線溶系検査では、PT-INR 0.95、APTT 34.5 sec. と正常であったが、FDP 9 ug/ml、D-dimer 5.7 ug/ml とフィブリン分解を認めた。抗核抗体 80 倍、抗 Jo-1 抗体 <7.0 U/ml であった。皮膚生検にて膠原病が疑われた。筋電図では short duration/low amplitude と筋炎の所見を呈し、MRI では外閉鎖筋、内転筋、恥骨筋に T2 high の筋炎像を認めた。胸部 CT scan では胸水を認め（図 1, 2）、Ga シン

チグラフィでは間質性肺炎を疑う所見を得た。若年性皮膚筋および間質性肺炎の診断を得て、メチルプレドニゾロン・パルス療法後に経口プレドニゾロン 20 mg/日を開始し、一次 4,000 U/ml まで上昇した KL-6 は約 500 U/ml まで減少したが、その後徐々に再上昇し、経静脈的シクロフォスファミド・パルス療法に踏み切ったものの間質性肺炎像は悪化の一途を辿り、シクロスポリン、FK506、リツキサンの投与を行ったが、約 4 カ月の経過で死亡した。その後の血清検査で、本症例は抗 CADM-140 抗体で陽性であり、成人で報告のある「amyopathic dermatomyositis および急速進行性間質性肺炎」と相同の症例であったと考えられた。

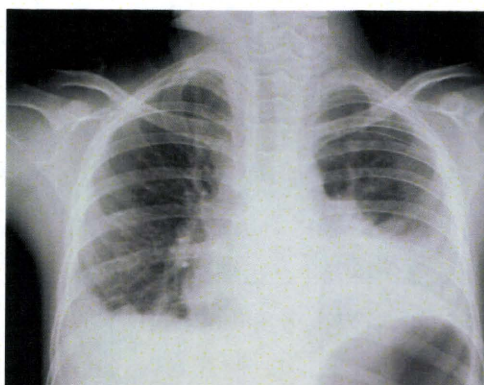


図 1 : 胸部 X 線像

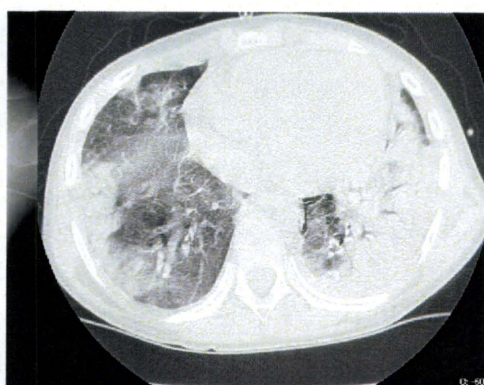


図 2 : 胸部 CT scan

【剖検所見】肺の外見はきわめて硬く、重量も通常の約 2 倍であった。感染巣や honey comb 様変化はなく、病的には acute respiratory distress (ARDS) と類似した様相であった。ミクロの所見は多量のフィブリン析出があり、気管支内には出血も多く、間質には線維化がすすみ、動脈内には血液の鬱滞が認められ、血管壁の肥厚が著しく肺高血圧の所見であった。肺泡周囲の毛細血管、細小血管の破壊が著しく、diffuse alveolar damage (DAD) と類似した所見であった。肺泡では II 型肺泡上皮細胞の増加が目立った。筋の病理学的検索では、細胞浸潤、筋組織の破壊像など、筋炎を思わせる所見に欠けていた (図 3, 4)。

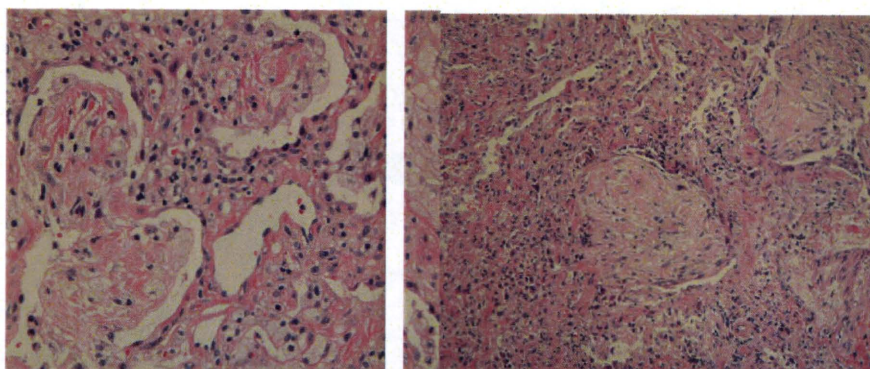


図 3 : 肺組織像 1 : 肺泡中隔に線維化と単

核球の浸潤が、拡張した肺胞嚢に肉芽組織の突出や泡沫細胞の集簇がみられる。

図4：肺組織像2：肺胞嚢に突出した肉芽組織の線維化が進んだ部分。肺胞上皮細胞の腫大もみられる。

2. 症例2（あいち小児保健医療総合センター）：1歳4カ月、男児。

【主訴】発熱、皮疹、呼吸障害。

【臨床経過】5月、発熱、皮疹が出現。皮疹は顔面から四肢へ広がった。皮膚科にて処置したが、改善はなかった。8月、再発熱し、血液検査にてAST/LDHの上昇をみた。9月、プレドニゾロン(PSL)を開始して解熱をみたが、PSL漸減に伴い再発熱するとともに、呼吸困難が出現し転院となった。入院時、両頬部に淡い紅斑、Gotttron 徴候、四肢伸側皮膚に角化を伴う紅斑を認め、呼吸数92回/分と多呼吸、肩呼吸・陥没呼吸、肺野の聴診で捻発音を聴取した。血液検査では、赤沈値62 mm/hと亢進し、PT-INR 1.04、APTT 35.4 secと正常であったが、D-dimer 4.0 ug/mlとフィブリン分解を認めた。血液ガスではpO<sub>2</sub> 66.0 mmHgと低酸素血症を認めた。アルブミン 2.7 g/dlと低下し、AST 68 IU/L、LDH 1182 IU/L、CK 49 IU/L、アルドラーゼ 14 U/L、ミオグロビン 2.9 ng/mlと組織破壊マーカーは上昇しているものの、筋破壊を思わせる所見はなかった。他方、KL-6 3,400 U/mlと著増し、β-D-グルカン 48.9 pg/ml、気管内分泌物よりカリニPCR(+)となり、胸部CT scan上の著しい間質陰影はカリニ肺炎と診断された(図3, 4)。以上より、若年性皮膚筋炎、カリニ肺炎の診断で、メチルプレドニゾロン・パルス療法、ペンタミジン、γ-グロブリン大量療法が開始された。しかし、KL-6は7,000 U/mlまで上昇し、胸部Xp(図5)、CT scan像(図6)の増悪をみた。そこで、体外循環、経静脈的シクロホスファミド治療を加えたが、入院後約1.5カ月の経過で死亡した。

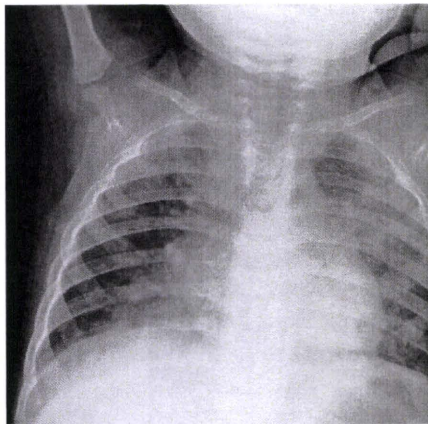


図5：胸部X線像

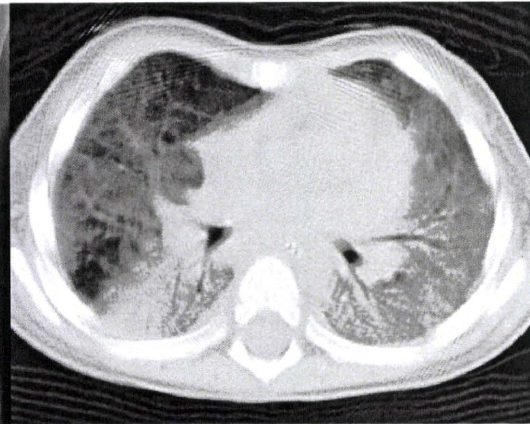


図6：胸部CT scan

【剖検所見(図7, 8)】マクロでは、肺は腫大し重量は通常の約2倍であった。ミクロの所見は、肺内細小血管の多くは血栓を形成し梗塞像であり、肺胞内の出血が著しく、diffuse alveolar damage 末期像の所見であった。間質の線維化が著しく、II型肺胞上皮細胞の顕著な増生を認め、肺胞腔内にはヘモジデリンを貪食したマクロファージを多数

認め、フィブリンの沈着が目立った。筋組織には筋炎と考えられる著しい所見は認められなかった。また、カリニ肺炎は、PAS 染色、グルコット染色のいずれでも菌体を確認できなかった。死亡時点でカリニ肺炎を疑う所見はなく、剖検組織からはカリニ感染を同定するのは困難であった。まとめると、全身の変化は少なく、肺のみ炎症が進行している印象であった。

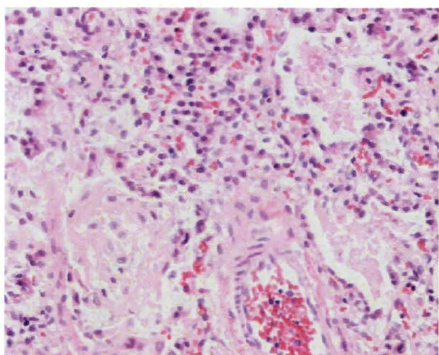


図 7：肺胞の組織所見

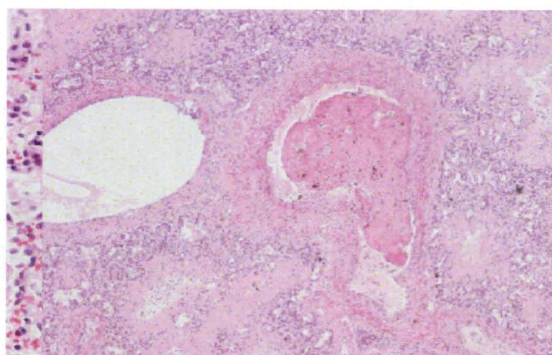


図 8：細小血管内の血栓像

## 【総括】

若年性皮膚筋炎に間質性肺炎を併発した症例 1 および症例 2 は多くの点で共通点を認め、さらに追加報告された 3 症例もこの共通点を有していた。そこでこの 5 症例の共通点をまとめ、若年性皮膚筋炎に併発する間質性肺炎の特徴を明らかにして、今後の治療法の樹立に生かしていきたいと考える。

### 1. 共通の臨床像

- 1) 発症時の症状が本症特有の皮疹（顔面紅斑～蝶形紅斑、Gottron 徴候、膝・肘の伸側面の皮疹、爪周囲炎とささくれ）、筋症状はわずかな筋力低下所見のみ、発熱の 3 点が共通の臨床像であった。とくに発熱は間質性肺炎を併発している場合の特徴的所見であった。
- 2) 若年性皮膚筋炎の男女比は 1:3 であるが、今回の 5 症例のうち 4 症例は男児であった。少数例ではあるが、間質性肺炎の併発例は男児に多い傾向にあった。また年齢は 1 歳 4 カ月から 10 歳まで分布しており、年齢的特徴は認められなかった。
- 3) 発症は、皮疹、発熱が先行し、若年性皮膚筋炎の診断時には間質性肺炎もすでに併発していた。特徴的な皮疹から若年性皮膚筋炎を疑うことができなかったために、間質性肺炎の診断が遅れた可能性がある。
- 4) 特徴的な皮疹と比較して、筋炎を疑う筋痛、筋力低下を示唆する所見がきわめて乏しいという特徴があった。しかし、筋 MRI にて T2 強調画像では全例で筋炎の所見が得られていた。臨床症状と画像検査との乖離がみられた。また MRI 検査の有用性が確認された。

- 5) 治療上、若年性皮膚筋炎の進行の過程で、いつの時点で間質性肺炎を併発したかが問題になる。早期に間質性肺炎を発見し、経静脈的シクロホスファミド療法を積極的に実施することで間質性肺炎の予後も改善する可能性が高い。筋炎症状が乏しいことから特徴的な皮疹から診断を行うが、皮疹が本症に特徴的であるにも拘わらず診断が遅れており、今後特徴的な皮疹について啓蒙をすすめる必要がある。

## 2. 共通の検査所見

- 1) 白血球数は正常か、むしろ低下している例が多かった。ヘモグロビンは軽度低下し、血小板数はもっとも減少する傾向にあった。
- 2) 筋原性酵素は、CK 値は 1 例で 405 IU/L と高値であった他は、4 例とも低値であった(40~100 IU/L 程度)。しかし、アルドラーゼは 5 例とも 12~18 U/L と高値であった。その他、AST は ALT の 2~3 倍で肝機能障害ではなく組織障害を示唆していた。しかし、この組織障害が筋由来であるのか肺由来であるのかの判断は困難であった。なお、LDH は 300~700 IU/L と高値であった。これは組織障害を裏付ける結果であった。筋原性酵素として、CK 同等以上にアルドラーゼの有用性の検討を今後行うべきである。なお、どの症例においても肝障害は認めていなかった。
- 3) 炎症性サイトカイン誘導蛋白であるフェリチンと尿  $\beta$ 2-ミクログロブリン(MG)については、測定された例ではフェリチンは数百~2,000 mg/dl と軽度上昇、尿  $\beta$ 2-MG は数百~数千 pg/ml と軽度上昇していた。したがって、全身的な意味では、軽度の TNF $\alpha$  および IFN $\gamma$  血症が疑われた。
- 4) 末期を除き凝固線溶系は保たれており、PT、APTT ともに生理的範囲内の値であった。しかし、FDP-E または D-dimer は高値を示しており、血管内皮細胞の活性化と破綻に引き続いて凝固線溶系の活性化は進展している様子が読み取れた。とくに von Willbrand 因子、アンチトロンビンを計測した例では高値を示しており、内皮細胞傷害により内膜のコラーゲンが露出して von Willbrand 因子を結合し、あるいは凝固調節系が活発に機能していると考えられた。剖検所見から肺内の diffuse alveolar damage が進行しており、今後肺内の細小血管内皮細胞が障害された場合の凝固線溶系の動向を検討すべきであると思われた。
- 5) 胸部 X 線検査、胸部 CT scan により肺野の間質性肺炎と判読できる変化は、血清中の KL-6 値の動きとよく相関していた。KL-6 は II 型肺胞上皮細胞の破壊と再生時に上昇することが知られており、剖検所見で肺胞の破壊と II 型肺胞上皮細胞の増生が認められたことから、若年性皮膚筋の併発症である間質性肺炎においては、KL-6 を疾患の進行の指標として用いることができると考えられた。
- 6) 検査のできた 2 症例では、抗 CADM-140 抗体が陽性であった。成人で amyopathic dermyomyositis と診断され間質性肺炎を伴った例において抗 CADM-140 抗体が陽性であること、今回の 5 症例中 4 例では CK 値の上昇が認められず amyopathic



dermatomyositis と考えられることなどから、小児においても間質性肺炎を併発した若年性皮膚筋炎では成人と同様に抗 CADM-140 抗体陽性の amyopathic dermatomyositis が存在することが示唆された。今後この分野での検討が必須であると考えられた。

### 3. 共通の剖検所見

- 1) 肺臓は、重量がいずれの症例でも増量しており、病理医によると外見からは Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) でみる剖検肺のようであった。水に漬けると自重も重く水に沈む肺であった。
- 2) 顕微鏡による組織所見では、肺には感染巣は認めず、honey comb 様の変化も認めなかった。肺の胸膜面にはフィブリンの析出を認め、肺循環の悪化が疑われた。気管支内の出血、血管壁の肥厚を認め、肺実質内の線維化が疑われた。
- 3) 肺胞腔は減少し、肺胞内には出血、肉芽組織の突出や、沫細胞の集簇などがみられた。肺胞嚢に突出した肉芽組織では線維化がさらに進んだ像も認めた。肺胞壁も線維性肥厚がすすんでいた。
- 4) 肺胞中隔に線維化と単核球の浸潤がみられ、肺胞上皮細胞の腫大もみられた。
- 5) 全体に線維化が進み、炎症細胞浸潤がほとんどみられない部分もみられた。細気管支周囲に単核球の浸潤がみられる部分もあった。
- 6) 肺細小血管内は血栓に満たされ、肺胞では II 型上皮細胞の増生がみられた。
- 7) 肺胞内にはヒモジデリンを貪食した肺胞マクロファージ(CD68+)が多くみられた。
- 8) 病理学的には、全体として肺胞の diffuse alveolar damage の概念に相当する病態像で、さまざまな時相の所見が混在している状態であった。

### D. 考察

若年性皮膚筋炎は、ステロイドと azathioprine、methotrexate などの併用療法により一般的な予後は改善されてきた。とくに Blustering 型は比較的ステロイドの反応性は高く、予後良好とされる。しかし、本症の一部は依然として予後不良であり、他の膠原病と比較しても予後不良例の頻度はきわめて高い。このことは、今回の厚労省研究班の調査で明らかになった。

予後不良例の内訳は、劇症型、腹部血管炎型、合併症併発型などがある。劇症型は急速進行性筋炎で CK 値が数万に達する。高ミオグロビン血症による急性腎不全を伴いやすい。腹部血管炎型は、消化管の粘膜下にびまん性血管炎や腸間膜動脈の梗塞を生じるもので、消化管の穿孔により予後不良となる。また、重大な併発症に間質性肺炎と全身性石灰化が挙げられるが、前者の場合数ヶ月のうちに間質性肺炎が進行し予後不良となることが知られている。後者は、脂肪織炎を基盤にした皮下石灰化で、生活障害が著しい。

若年性皮膚筋炎に合併する間質性肺炎は、本症の死亡原因としてもっとも多い。しかし、

その病態についてはこれまで十分な検討が行われてきたとは言い難い。そこで今回 5 症例の剖検例について、剖検を行った病理医と主治医であった小児科医にともに集まって戴き、検討会を催した。

その結果、剖検例 5 例は臨床的にも、検査値・画像診断の上でも、病理組織所見の上でもきわめて類似した所見が得られ、今後の対策に生かせる可能性がでてきた。

臨床的には間質性肺炎合併例では、発症当初、発熱を伴うことが明らかになった。また、筋炎による筋痛や筋力低下も家族には気付かれずに経過し、血液検査にてもこの 5 例中 4 例では CK 値は正常値内に留まった。成人においては“amyopathic dermatomyositis (ADM)”という概念があり、このような例に間質性肺炎を合併しやすく、予後不良例が多いことが報告されている。今回の 5 剖検例もこの概念に一致する病態であると考えられた。成人では ADM の間質性肺炎合併例では、抗 CADM-140 抗体（炎症の細胞内センサーである MDA5 が抗原である）の陽性率が有意に高いことが明らかにされているが、今回の 5 剖検例においても検索した 2 例で抗 CADM-140 抗体が陽性であった。

筋炎については、CK 値は正常範囲に留まっていたもの、アルドラーゼは全例で高値であった。また MRI 所見では T2 強調画像で炎症所見が得られてはいるものの、剖検の組織学的検索では筋炎所見はごく軽度であり、臨床と組織所見の乖離が認められた。この乖離に関しては現時点では説明ができず、今後の検討が必要である。

肺の病理学的所見は、マクロでは容積が 2~3 倍に膨化し“水に沈む肺”であり、acute respiratory distress syndrome (ARDS) に一致する所見であった。また、病理組織所見は diffuse alveolar damage (DAD) に一致するものであった。DAD とは肺組織障害の一型であり、ARDS を呈した患者に関連した病理組織学的な所見である。DAD 早期は急性滲出相に相当し、間質の浮腫、上皮細胞の壊死と壊死組織の脱落、肺胞内にフィブリン様析出物の蓄積などを認め、ヒアリン（硝子質）膜が形成される。肺胞内の活性化マクロファージの多くはヘモジデリンを細胞内に認める。すなわち、DAD の急性相で認められる所見は、<肺胞・毛細血管ユニット>における重篤な傷害と考えられる。肺内の細小血管では微少血栓と出血性梗塞が、多少大きな血管でも血栓・塞栓が広範にみられる。後期の器質化相では、肺胞内の滲出物とヒアリン膜は吸収され、肺胞壁に沿ってⅡ型肺胞上皮細胞の増殖が起こり、肺胞内とともに間質では myofibroblast が増殖し、ついで線維化が進行する。若年性皮膚筋に併発した間質性肺炎の剖検例では、この早期から後期にかけての病理学的な変化がさまざまな程度で混在している状態が観察された。このような間質性肺炎はこれまでの報告では感染症、骨髄移植や臓器移植後の肺合併症、膠原病、特発性肺線維症の急性増悪、薬剤、放射線照射などが原因として挙げられる。また、剖検例にみる DAD は敗血症ショック、播種性血管内凝固症候群(DIC)、酸素中毒などが原因であることがもっとも多い。

#### E. 結論

今回の剖検例の調査により、若年性皮膚筋炎に併発する間質性肺炎は、特発性間質性肺炎の急性増悪期の DAD、あるいは敗血症ショックや播種性血管内凝固症候群に認められる DAD にきわめて類似した所見を呈していた。このような DAD ではステロイドの効果については否定的な報告も多く、肺内微小循環における広範な微小血栓、血栓・塞栓による<肺胞・毛細血管ユニット>の構造的崩壊が病態の中核である可能性が高いことを念頭に置き、細小血管内皮細胞における凝固線溶系の変化についての検討と、同時に凝固系を制御するトロンボモジュリン製剤やアンチトロンビンなどを用いた新たな治療体系の確立が望まれる。

#### F. 健康危険情報

特記すべきなし。

#### G. 研究発表

本年度はなし。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当せず。

別添 4

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社 名	出版地	出版 年	ページ
該当せず							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
該当せず					

別添 5

研究成果の刊行物・別刷

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社 名	出版地	出版 年	ページ
該当せず							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
該当せず					