

## Facing uncertainty

57歳の女性が、1年に渡る掻痒を伴う顔面発疹で皮膚科クリニックに紹介された。前医は当初、ツタ毒によるアレルギー性接触皮膚炎と診断した。発疹が持続したために、顔面発疹の分布と真皮表皮接合部皮膚炎を示す皮膚生検に基づいて全身性エリテマトーデス（SLE）と診断した。皮膚科クリニックへの受診の前に、彼女はプレドニゾン（40～60 mg/日）とヒドロキシクロロキンで3か月間治療を受けたが、臨床的改善はなかった。発赤が顔から頭皮と首に広がってきた。彼女は先の2週間で湿性咳嗽と進行性呼吸困難があったと言った。胸痛、関節痛、筋力低下、また脚の腫れは訴えなかった。

顔面発赤の鑑別診断は広範囲にわたり、原発性皮膚疾患（酒さ、にきび、脂漏性皮膚炎など）、外部誘因反応（アレルギー性接触皮膚炎、刺激性接触皮膚炎、光アレルギー反応）、感染症（丹毒、ウイルス性発疹）、および全身性疾患（エリテマトーデスおよび皮膚筋炎）。病変の形態学的特徴は、しばしば特定の診断を示唆する。たとえば、脂ぎった黄色の鱗屑を伴う紅斑は脂漏性皮膚炎を示唆し、幾何学形態、紅斑、浮腫、うろこ状の斑はアレルギー性接触皮膚炎を示唆します。肺症状との関連では、SLEや皮膚筋炎など全身疾患を考慮する必要がある。しかし、咳と呼吸困難は発疹の原因とは関係のない病態（肺炎など）の症状である可能性もある。

患者の病歴には、アルコール使用障害、不安、抑うつ、甲状腺機能低下症、脂肪肝が含まれていた。薬物歴には、クロナゼパム、ヒドロキシクロロキン、レボチロキシン、パロキセチン、およびプレドニゾンが含まれていました。彼女は以前パラリーガルとして働いたが、現在は失業。42pack-yearの喫煙者で、毎晩10本のビールを飲んだ。家族歴は、母親と父親の関節リウマチと母方のおばがSLEであった。

自己免疫疾患の家族歴は、特に患者の顔面皮疹という点で注目すべきである。一般に、ヒドロキシクロロキンとプレドニゾンの投与で、軽度から中程度の急性皮膚エリテマトーデスは改善するはずである。にもかかわらず発疹が進行したというのは、非定型的である。顔の発赤は酒さでも起こる。特に顔面中央で、アルコール、辛い食べ物、または熱で発赤を呈する。しかし、酒さは通常掻痒性でない。さらに、皮膚筋炎も考慮する必要がある。これは、顔、頭皮、首に掻痒と紅斑を引き起こす可能性がある。

患者の体温は37.5°C（99.5°F）、心拍数は124/分、血圧は150/86 mm Hg、呼吸数は18/分、酸素飽和度は94%（室内気）。彼女は疲労していたが、明らかな苦悶様ではなかった。心臓の検査では頰脈以外は正常だった。呼吸音は清。腹部は軟で、肝脾腫はなし。関節の圧痛、腫れ、紅斑はなかった。末梢浮腫はなし。頭皮の紅斑、眼窩周囲の紅斑およ

び浮腫、鼻唇溝を含む顔面中央部の紅斑、胸上部および背中の中紅斑、両側大腿外側の多型皮膚萎縮症(皮膚の色素脱失と色素沈着、および皮膚の萎縮と毛細血管拡張)、手指背側のピンクから赤色の斑状紅斑、指節間関節の平坦な丘疹、乾癬状鱗屑を伴うピンク色の紅斑、爪周囲の紅斑、拡張した爪周囲の毛細血管ループ、および爪上皮の萎縮があった(図 1)。神経学的検査では、腕と脚は遠位および近位で full strength だった。

患者の皮膚検査は、眼窩周囲の紅斑および浮腫(ヘリオトロープ疹と一致)および前胸部の紅斑(Vネックサインと一致)を含む、皮膚筋炎を示唆する所見があった。また、上背部の発疹はショールサインと呼ばれる。Vネックサインとショールサインは、時間の経過とともに顕著な多型皮膚萎縮症を発症する可能性がある。大腿外側の多型皮膚萎縮症は、ホルスター徴候と呼ばれる。加えて皮膚筋炎と一致する所見には、非癒痕性脱毛症、頭皮紅斑、および掻痒症が含まれる。本症例に見られるように、ゴットロン丘疹-中手指節関節または指節間関節のピンク色から紫色の苔癬状丘疹は特徴的である。疾患が広範囲に及ぶ場合、これらの病変はしばしば関節間の領域に関係する。ゴットロン徴候、関節伸側のピンク色から紫色の紅斑も、よく見られる。ゴットロン丘疹と徴候は、どちらも乾癬状の鱗屑で覆われる。皮膚筋炎では、爪郭の検査が重要である。爪郭の特徴的な所見は診断に役立ち、疾患活動性と相関する。近位の爪郭は紅斑性および浮腫性である場合があり、爪上皮はぼろぼろで肥大している場合がある。ダーモスコピーでは、毛細血管ループの拡張、毛細血管ループの脱落、および微小出血が見られる。この患者の筋力テストが正常であることは注目し得る。古典的な皮膚筋炎は筋肉と皮膚の両方に関連しているが、皮膚筋炎の一部には筋症状がない(筋無症候性皮膚筋炎)。無症状の筋肉の関与を評価するには、筋逸脱酵素レベルをチェックする必要がある。彼女の肺の検査は正常だが、微熱、頻脈、呼吸困難および咳の既往から肺炎が懸念され、胸部レントゲン写真が必要である。不安やアルコール禁断症状も頻脈の原因になる可能性がある。

皮膚筋炎の疑いがあり、患者の呼吸器症状が悪化していることを考え、救急部門に紹介された。基本的な代謝・肝機能検査は正常だった。白血球数は、好中球 89%、非定型リンパ球 5%、リンパ球 4%、単球 1%、好塩基球 1%で、 $15,240/\text{mm}^3$ だった。ヘマトクリットは 42.3%で、血小板数は  $392,000/\text{mm}^3$  だった。赤沈は 5 mm/hr (基準範囲、0~18)、CRP 1.4 mg/L (基準範囲、0~3)、CK 162 U/L (基準範囲、26~192)、およびアルドラーゼ 5.8 U/L (基準範囲、<7.7)。抗核抗体は陰性。心電図は、心拍数 97/分で洞調律。胸部レントゲンでは、右下葉と中葉に斑状の陰影が認められた。彼女は入院した。

6か月以上にわたる古典的な皮膚所見の存在、臨床的な筋力低下の欠如、および筋逸脱酵素の基準範囲内を考慮すると、この患者は「暫定的な」筋無症候性皮膚筋炎に分類される。この診断は、発疹発症後 2年間、筋症状がなかった場合に「確認された」筋無症候性皮膚筋炎とされる。正式な診断基準によれば、皮膚症状の発症後 6か月以内に 2か月以上連続

して全身性免疫抑制を受けた患者では、併発する筋炎を治療してしまう可能性があるため、筋無症候性皮膚筋炎と特徴づけるべきではないとされる。右下葉と中葉に陰影があるため、皮膚筋炎と 2 つの全身性疾患の関連を考慮する必要がある。間質性肺疾患と癌、とくに後者は彼女の喫煙歴から懸念される。

胸部 CT では、右下葉に 1.3 cm x 1.0 cm の肝門部結節があり、右下葉に気管傍リンパ節腫大とすりガラス状の陰影が認められた (図 2)。PET-CT では、右下葉の結節および肺門周囲、傍気管、および血管前リンパ節に集積が示された (図 3)。頭部 MRI では、左小脳内側下方に直径 6 mm 大の増強効果を示した。

この画像所見の分布からは、閉塞性肺炎を伴う肺癌が懸念され、癌に関連した皮膚筋炎の診断を支持する。癌の疑いがある部位の分布を考えると、気管支鏡検査とリンパ節生検が好ましい診断アプローチであり、病理学的にも病期的にも情報を得ることができる。

下気管支縦隔リンパ節の気管支内超音波検査ガイド下生検を実施し、典型的な免疫組織化学的染色パターンで転移性小細胞肺癌を示した。S35 標識 HeLa 細胞抽出物を用いた免疫沈降研究を含むさらなる *in vitro* 試験により、転写中間因子 1 $\gamma$  (TIF-1 $\gamma$ ) を標的とする抗 p155 / p140 自己抗体の存在が示された。

皮膚筋炎自体はがんのリスク増加と関連しているが、TIF-1 $\gamma$  や核マトリックスタンパク質 2 (NXP-2) を標的とする筋炎特有の自己抗体は、よりがんのリスクを高める。にもかかわらず、皮膚筋炎の成人患者はすべて、これらの抗体の有無にかかわらず、がんのスクリーニングを受ける必要がある。そのため日常診療における抗体検査の役割は不明である。

患者は、筋障害性皮膚筋炎のために、2 日間にわたって 2 g/kg の静脈内免疫グロブリン (IVIG) で治療された。1 週間後退院し、シスプラチン、エトポシド、および胸部への放射線療法を開始した。

皮膚筋炎の治療アルゴリズムは、患者に筋肉あるいは臓器に関与しているかによって異なる。筋炎または臓器障害が存在する場合、高用量の糖質コルチコイドおよび糖質コルチコイドが治療の大筋である。がん関連皮膚筋炎は、一部の患者では基礎となるがんの治療で改善する可能性があるが、ほとんどの場合、免疫抑制を最小限に抑えるように調整された補助療法が必要となる。この場合、IVIG は全身性免疫抑制剤として作用することなく、皮膚筋炎の効果的な治療法となる。

4 サイクルの化学療法と放射線療法の後、頭部・胸部 CT・MRI 再検し、疾患の完全な消褪がみられた。患者は、その時点で補助療法としての全脳放射線療法を拒否した。彼女は IVIG を受け続け、皮膚筋炎の大幅な軽快が見られた。しかし、2 ヶ月ごとにフォローの頭部 MRI を行くと、脳実質全体に複数の新しい点状の低拡散性の病巣がみられ、転移性疾患と一致する所見であった。その後、彼女は全脳放射線照射を受けた。フォローアップ画像では、転移性脳病変のサイズと数の減少が示されたが、進行性転移性疾患と一致する新たな肝低吸収域と左副腎腫瘍も示された。彼女は毎週イリノテカン療法を開始したが、2 週間後（皮膚筋炎の診断を受けてから 9 か月後）、ホスピスケアへの移行を選択し、その後すぐに死亡した。

## 解説

患者はかゆみを伴う顔の発疹と新たな呼吸困難と咳を示した。筋障害性皮膚筋炎の診断は、彼女の皮膚検査、通常の筋肉検査、および通常の筋逸脱酵素検査で行われた。ただし、この診断はしばしば遅れる。確かに、彼女の皮膚症状は、この診断を考慮する前に何ヶ月も存在していた。患者に皮膚筋炎が認められたので、関連する間質性肺疾患または癌を評価するために画像診断を実施した。最終的に、彼女は、抗 TIF-1 $\gamma$  筋障害性皮膚筋炎に関連した転移性小細胞肺癌を有することが判明した。

皮膚筋炎は、近位の筋力低下と皮膚所見を特徴とする自己免疫疾患である。女性は男性の 2 倍の頻度で発生し、小児期と 40 代から 60 代の二峰性のピークがある。古典的な皮膚筋炎の患者には、対称的な近位筋力低下がある。これにより、座位からの立ち上がり、階段昇降などが制限された。皮膚所見にはヘリオトロープ発疹とゴットロン丘疹が含まれるが、これらは皮膚筋炎のすべての患者に存在するわけではない。特徴的な皮膚所見には、頭皮の紅斑、鼻唇溝を含めた中顔面の紅斑（口唇の発疹が鼻唇溝を避ける傾向がある急性皮膚エリテマトーデスとは異なる）、V ネットサイン、ショールサイン、ホルスター徴候、ゴットロン徴候、石灰沈着症が含まれる。毛細血管ループの拡張と脱落、肥厚および不規則なキューティクルを含む近位の爪の変化も含まれる。これらの所見の数は、患者によって大きく異なる。

筋無症候性皮膚筋炎は、筋肉の関与がなく特徴的な皮膚所見が存在する皮膚筋炎のサブタイプである。「暫定的な」筋無症候性皮膚筋炎は、筋肉が関与していない状態で 6 か月後に診断され、筋症状が発症してから 2 年経っても筋肉の関与が見られない場合は「確認された」筋無症候性皮膚筋炎が診断される。この皮膚筋炎は限られているが、皮膚筋炎の症例全体の約 20%に相当すると考えられている。

CK とアルドラーゼのレベルは、筋症状がある人や症状のない人を含め、皮膚筋炎と一致する皮膚所見を持つすべての患者で測定する必要がある。筋逸脱酵素レベルは正常であるが、臨床症状または臨床的衰弱から筋肉の関与が疑われる患者では、MRI または筋電図による追加の精査が必要である。皮膚筋炎、臨床的衰弱、および筋逸脱酵素異常のある患者では、筋の追加検査なしで皮膚筋炎の臨床診断を行うことができる。

皮膚筋炎の成人患者は、関連する間質性肺疾患とがんについてスクリーニングする必要がある。それらはともに疾患関連死に寄与するためである。間質性肺疾患は、皮膚筋炎の患者の最大 40% に存在する。リスクは、アミノアシル転移 RNA (tRNA) シンセターゼ酵素 (ARS) およびメラノーマ分化関連タンパク質 5 (MDA5) に対する自己抗体を有する患者で高く、そのうち 80% が間質性肺疾患を有する。診断は、拡散機能の低下を伴う拘束性肺疾患を示す肺機能検査によって裏付けられる。間質性肺疾患プロトコールを使用した HR-CT では診断を確認できるが、一部の患者は胸部 CT に関連する所見なしに拡散能力の孤立した減少があるため、皮膚筋炎のすべての患者を肺機能検査でスクリーニングする必要がある。

皮膚筋炎の患者の 15-27% ががんが報告されており、皮膚筋炎の診断の前、同時、または後に続く可能性がある。がんのリスクが最も高くなるのは、症状の発症後 1 年であるが、3 から 5 年まで上昇したままである。特定のがんの発生率は、統計的特徴によって異なる。関連する癌には、肺、乳房、卵巣、膵臓、結腸直腸などがある。筋無症候性疾患の患者の癌の確率は、古典的な皮膚筋炎の患者の癌の確率と同程度である。身体診察と年齢に応じたがんのスクリーニングを実施する必要がある。一部の専門家は、胸部、腹部、骨盤の CT およびすべての患者での CA19-9 の測定、ならびに CA125、マンモグラフィ、経膈超音波検査、および女性のパピニコロー塗抹標本の測定、および男性はベースラインの PSA 検査を推奨している。また、発症後 3 年間は、そのようなスクリーニングで改善された結果を示すデータが不足しているがこの集団の鼻咽頭癌のリスクが高いことを考えると、東南アジアの祖先の患者には耳鼻科的評価を考慮すべきである。

皮膚筋炎の患者の約 25% が筋炎特異的抗体を持っている。筋障害性皮膚筋炎の最も一般的な自己抗体には、抗 MDA5、抗 TIF-1 $\gamma$ 、抗小ユビキチン様修飾因子 1 活性化酵素、および抗 ARS 抗体が含まれる。抗 TIF-1 $\gamma$  抗体は、筋無症候性疾患、若年性皮膚筋炎、成人のがんリスクの高さ、広範な皮膚疾患、皮膚筋炎の皮膚病変である乾癬様の鱗屑、角化性丘疹、色素脱失および毛細血管拡張を含む独特の皮膚表現型に関連している。一部の施設では自己抗体検査が予後診断のために使用されているが、日常的な検査の有用性は不明である。さらに、検査で陰性だからといって皮膚筋炎の診断を除外せず、癌または肺疾患のスクリーニングの必要性を排除しない。

皮膚筋炎の治療は、主に臨床経験、後ろ向き研究、症例集積研究、および非盲検研究に基づいている。皮膚疾患を最小限に抑えるには、光防護、局所グルココルチコイド、および抗マラリア薬による初期治療が推奨される。ただし、皮膚筋炎の患者では、ヒドロキシクロキンは薬疹を誘発するリスクが 30%ある。患者の皮膚筋炎の発赤は、薬疹に続く可能性がある。免疫調節薬と免疫抑制薬は、中等度から重度の皮膚疾患、筋疾患、および関連する間質性肺疾患の治療の中心である。筋障害性および古典的な皮膚筋炎の両方に一般的に使用される薬剤には、全身性グルココルチコイド（特に筋肉疾患）、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリン、カルシニューリン阻害剤、およびリツキシマブが含まれる。間質性肺疾患は、重症度に応じて、全身性グルココルチコイド、ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリン、カルシニューリン阻害剤、リツキシマブ、またはシクロホスファミドで治療できる。

がん患者では、根底にあるがんの治療により、皮膚筋炎の症状が軽減される場合がある。皮膚筋炎を対象とした治療はほとんど常に適切である。がん患者では免疫抑制を避ける必要がある場合があるため、IVIg は有用な治療選択肢である。

この症例は、筋原性または古典的な皮膚筋炎と間質性肺疾患および癌との関連を強調している。ここでレビューしたように、特徴的な皮膚筋炎の特徴の認識は、疾患だけでなく、潜在的に関連する全身所見と癌の迅速な診断・治療を可能にするために重要である。