

内臓悪性腫瘍再発に伴い皮疹が増悪した抗TIF1- γ 抗体陽性皮膚筋炎の2例

影治 里穂¹⁾飛田泰斗史¹⁾湯浅 康弘²⁾石倉 久嗣²⁾浦野 芳夫³⁾

1) 徳島赤十字病院 皮膚科

2) 徳島赤十字病院 外科

3) 博愛記念病院 皮膚科

要旨

症例1は77歳，男性．初診2か月前より顔面と手指の紅斑，上下肢の筋力低下が出現した．皮膚筋炎の診断後，悪性腫瘍検索で胸腺腫と左上肺葉肺癌を認めた．ステロイド全身投与開始後に，手術と化学療法を施行した．初診から7年後に顔面の皮疹の増悪があり，CTで悪性腫瘍の再発が見られた．抗TIF1- γ 抗体は陽性であった．症例2は52歳，女性．初診半年前より前額部に皮疹が出現し，抗TIF1- γ 抗体陽性，抗Mi2抗体陽性の皮膚筋炎と診断した．胃体部癌を認め，手術を施行した．術後1か月後よりステロイド全身投与，免疫グロブリン大量投与を行った．初診より約2年後，胃癌の卵巣転移を認め，手術と化学療法を行った．皮疹と筋症状の増悪があり，CTで腹腔内播種巣の増大を認めた．内臓悪性腫瘍再発に伴い，皮疹の増悪を認めた抗TIF1- γ 抗体陽性皮膚筋炎の2例を経験したため報告する．

キーワード：皮膚筋炎，悪性腫瘍，抗TIF1- γ 抗体，抗Mi2抗体

はじめに

皮膚筋炎（Dermatomyositis：以下DM）は，皮膚症状と筋症状を主体とする自己免疫疾患である．DM特異的自己抗体は，内臓悪性腫瘍や間質性肺炎の合併など，予後に関連した臨床的特徴と相関しており，治療方針決定に非常に有用であるとされている．今回，抗TIF1- γ 抗体陽性で，悪性腫瘍合併DMと診断し，皮疹の増悪とともに悪性腫瘍の再燃を認めた2例を経験したため，文献的考察を加え，報告する．

症 例 1

患 者：77歳，男性

主 訴：顔面，手背の皮疹，筋力低下

現病歴：初診2か月前より顔面と手指に紅斑が出現した．近医でステロイド外用剤を処方されるも効果乏しく，次第に上肢や大腿部の筋力低下も出現し，

DMを疑われ紹介となった．

既往歴：高血圧，糖尿病，右肺癌術後

内服歴：カンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロロチアジド，ビルダグリプチン，アムロジピンベシル酸塩，カルベジロール

現 症：顔面は，前額部，両上眼瞼，両頬部に浮腫性紫紅色斑が見られた（図1a）．前胸部にも逆三角形の紅斑が見られた．項部，手背，手指関節背面に鱗屑を伴う紫紅色斑が見られ，爪上皮延長と点状出血も見られた（図1b）．上肢は挙上困難で，嚥下困難も認めた．

血液検査：WBC 10710/ μ l，RBC 470×10^4 / μ l，Hb 15.7g/dl，Plt 19.2×10^4 / μ l，AST 224U/l，ALT 69U/l，LDH 579U/l，BUN 35mg/dl，Cr 1.02mg/dl，CK 4129U/l，アルドラーゼ 25.5U/l（基準値：2.7～7.5U/l），CRP 1.74mg/dl，KL-6 337U/ml（基準値：500未満），CEA-S 8.7ng/ml（基準値：5.0以下），CA19-9 8U/ml（基準値：37.0以下），SCC 0.7ng/ml（基準値：1.5以下），PSA 0.49ng/ml（基準値：4.0/以

下), 抗核抗体 160倍 (斑紋型 160倍)

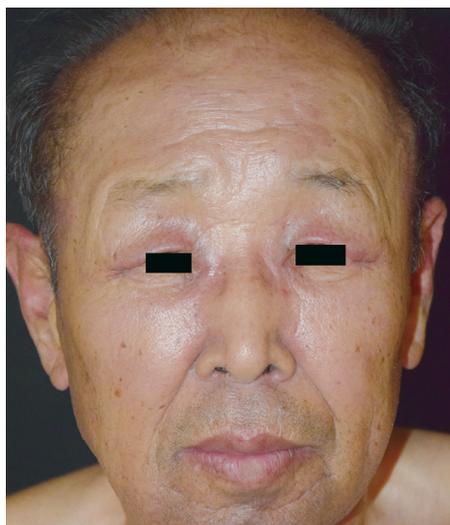
病理組織学的所見: 右手背の紅斑より採取した皮膚生検では, 表皮真皮境界部には空胞変性があり, 真皮浅層に浮腫とムチンの沈着を認めた (図2).

画像検査所見: 頸部から骨盤部の単純CTで, 左上肺野に胸膜陥入を伴う異常陰影と, 前胸部に約24mmの腫瘍性病変を認めた.

経過: 臨床症状と検査結果からDMと診断した. CTでは胸腺腫を疑う前縦隔結節影と左上肺葉に肺癌を疑う陰影を認めた. 悪性腫瘍随伴DMと考えた.

入院後, ステロイドパルス療法を施行し, 以降PSL 50mg (1 mg/kg) から漸減した. PSL 35mg/日まで漸減後に, 外科で左上肺葉切除術+胸腺腫切除術を

施行した. 病理結果は肺腺癌, 胸腺癌であり, 同時性重複癌と判断した. 術後経過は良好で, PSLは外来で漸減していた. その後, 抗TIF1- γ 抗体陽性42 (基準値: 32未満) が判明した. 術後化学療法 (カルボプラチン, パクリタキセル) を施行し, 化学療法終了後も腫瘍の再燃は認めなかった. PSL 5 mg/日で維持量としていたが, 初診から7年後に顔面の皮疹の増悪があり (図3), CEAは934ng/ml (基準値: 5.0未満) と上昇していた. CTで肺結節影, 腓体部背側や傍大動脈リンパ節腫大を認め, 悪性腫瘍の再発と考えられた. 緩和治療目的に, 他院へ転医となった.



(a) 図1 a, b 症例1, 初診時臨床像



(b)



図3 症例1, 皮疹増悪時臨床像

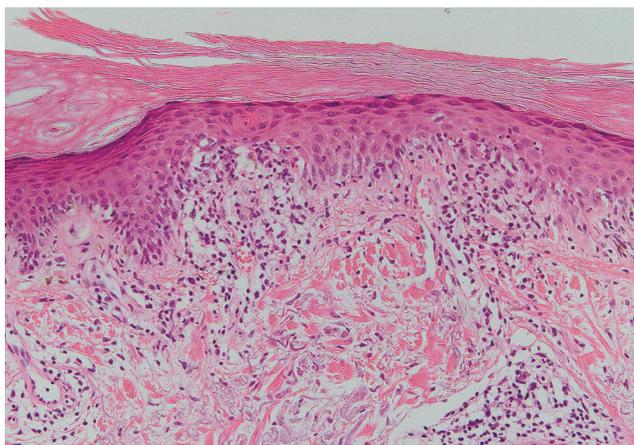


図2 病理組織像

症 例 2

患者: 52歳, 女性

主訴: 顔面, 手指・手背の皮疹

現病歴: 初診半年前より, 前額部に皮疹があり近医皮膚科で治療を受けるも改善乏しく, 当院へ紹介となった.

既往歴, 内服歴: 特になし

現症: 顔面では前額部, 鼻根部から両頬部に紫紅色調の浮腫性紅斑が散在していた (図4 a). 背部に同様の浮腫性紅斑が散在していた. 手背部・手指背側には境界不明瞭な紅斑が, 爪囲には紅斑があり, 爪上皮の延長と点状出血も認めた. 肘関節, 膝関節の

背側には境界不明瞭な角化を伴う紅斑を認めた。

徒手筋力テスト（左，右）：頰屈筋（5，5），三角筋（5，5），上腕二頭筋（5，5），上腕三頭筋（5，5），腸腰筋（4，3），大腿四頭筋（4，4），大腿屈筋群（4，4）

血液検査：WBC 7950/ μ l, RBC 483×10^4 / μ l, Hb 15.2g/dl, Plt 27.5×10^4 / μ l, AST 28U/l, ALT 22U/l, LDH 291U/l, BUN 13mg/dl, Cr 0.60mg/dl, CK 413U/l, アルドラーゼ 10.5U/l（基準値：2.7～7.5U/l），CRP 0.04mg/dl, 抗TIF1- γ 抗体 33（基準値：32未満），抗Mi 2抗体 150以上（基準値：53未満）

病理組織学的所見：真皮血管周囲にリンパ球を主体とした炎症細胞浸潤を認めた。真皮全層にムチンの沈着が見られた。

画像検査所見：頸部から骨盤部の単純CTでは明らかな悪性腫瘍は認めなかった。

MRIでは大殿筋，内・外閉鎖筋，梨状筋，外側広筋などにT2強調像，STIRで高信号が見られた。

経過：臨床症状と検査結果からDMと診断した。上部消化管内視鏡検査にて胃体部癌が見つかった。腹腔鏡下幽門側胃切除を施行した（pT3（SS）

N2 M0 Stage III B）。術後1か月後よりPSL 60mg/日（1mg/kg）を開始した。筋症状が強かったため，免疫グロブリン大量投与も併用した。以降，皮膚症状，筋症状いずれも軽快し，PSL 6mg/日まで減量した。初診から約2年後，性器出血があり，胃癌卵巣転移が判明した。子宮全摘及び両側付属器切除術を施行し，その後，化学療法（テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム，オキサリプラチン）を行った。しかし，初診より2年6か月後に皮疹の増悪と筋症状の増悪があり（図4b），CTでは転移播種巣の増大を認めた。次第に全身状態は悪化し，初診から約3年後，永眠された。

考 察

約8割のDMで特異抗体が陽性となり，経過の予測や治療方針の決定に極めて有用である。2016年には保険承認され，一般的な診療施設からの提出も可能になった。抗TIF1抗体は155kDのtranscriptional intermediary factor-1（TIF1） γ と140kDのTIF1 α を抗原とし，蛍光抗体間接法では低力価の抗核抗体



図4a 症例2，初診時臨床像



図4b 症例2，皮疹増悪時臨床像

として検出される¹⁾。抗TIF1抗体は、小児DMの約25%、成人DMの約15%~25%に陽性となり、成人例の最大の特徴は悪性腫瘍合併が高率にみられることである²⁾。逆に間質性肺炎の合併は低率であり、特に重症化することはほとんどない。

Trallero-Araguas らによるsystematic reviewによれば、抗TIF1抗体による悪性腫瘍関連DM診断の感度は78%、特異度は89%であった³⁾。また、藤本らによる我が国での他施設例の検討でも、40歳以上の抗TIF抗体陽性例の72%、60歳以上では85%に悪性腫瘍が合併しており、40歳以上で著明に悪性腫瘍の合併率が高くなっていった²⁾。

悪性腫瘍の合併はDM発症と同時期に発見されることが多く、大多数の症例では前後3年以内に発見される。また、悪性腫瘍の治療によりDMが改善することや、腫瘍病巣の拡大、再発、転移によってDMが急速に増悪する例があることが知られている⁴⁾。乳がん術後13年目に、抗TIF1- γ 抗体陽性のDMが発症し、乳がん再発の診断に至った症例報告もある⁵⁾。

抗Mi 2抗体は、高力価の抗核抗体で、血清CK値が高い典型的な皮膚筋炎の臨床像をとることが多く、治療反応性がよいという特徴がある⁶⁾。複数の自己抗体が陽性となることは非常に稀であると言われているが、本症例2と同様に抗TIF1- γ 抗体と抗Mi 2抗体が陽性となった症例報告もある⁷⁾。Mi-2とTIF1- γ はPHDドメインと呼ばれる共通の分子構造を持ち、抗TIF1抗体と抗Mi 2抗体では交差反応を示すことがあるといわれている¹⁾。

症例2では抗Mi 2抗体が高値で抗TIF1- γ 抗体は比較的low力価であることから、責任抗体は抗Mi 2抗体であった可能性も考えられる。抗Mi 2抗体は間質性肺炎や悪性腫瘍の合併は低頻度と考えられているが、本邦の報告で悪性腫瘍の合併例が約20%にみられており⁸⁾、本症例も悪性腫瘍を合併していた。頻度が低くとも、悪性腫瘍の検索は必要と考える。

自己抗体の特定は臨床的に非常に有意義である。悪性腫瘍合併DMにおいて、皮疹が増悪した際には、悪性腫瘍の増悪を考える必要があり、皮疹はその指標となることを覚えておくべきである。また、抗TIF1- γ 抗体と抗Mi 2抗体は交差反応を示すことがあるため、両抗体とも測定しておくことが望まし

く、抗Mi 2抗体陽性DMを認めた場合にも悪性腫瘍の検索はしておくべきである。

おわりに

DM特異的自己抗体は、予後や合併症の予測に極めて重要であり、悪性腫瘍合併のDMで、皮疹の増悪をみた際には、悪性腫瘍の再発を念頭におき診療することが大切である。

利益相反

本論文に関して、開示すべき利益相反なし。

引用文献

- 1) 吉岡華子, 藤本学: 抗MDA5抗体, 抗TIF1- γ 抗体, 抗Mi-2抗体: 皮膚筋炎/多発性筋炎の診断における有用性. Mod Media2017; 63 : 9-12
- 2) 藤本学: 皮膚筋炎の新しい自己抗体とその臨床的意義. 医のあゆみ2012; 243 : 889-94
- 3) Trallero-Araguas E, Rodrigo-Pendas J A, Selva-O'Callaghan A, et al: Usefulness of Anti-p155 Autoantibody for diagnosing cancer-associated dermatomyositis: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Rheum 2012; 64 : 523-32
- 4) 中尾将治, 藤本学, 竹原和彦: 紅皮症を呈した抗TIF1抗体陽性皮膚筋炎. Visual Dermatology 2012; 11 : 826-8
- 5) 村山梓, 築場広一, 伊藤宗成, 他: 乳癌再発発見の契機になった抗TIF-1 γ 抗体陽性皮膚筋炎の1例. 臨床皮膚2016; 70 : 301-5
- 6) 藤本学: 筋炎の病態研究の最近の進歩皮膚筋炎特異抗体の最近の知見. 臨神経 2014; 54 : 1110-2
- 7) 越後岳士, 入川みか, 池田智行, 他: TIF1- γ 抗原に対し交叉反応を生じたと考えられた抗Mi-2抗体陽性皮膚筋炎の1例. 石川中病医誌2020; 42 : 5-7
- 8) Fujimoto M, Murakami A, Kurei S, et al: Enzyme-linked immunosorbent assays for detection of anti-transcriptional intermediary factor-1 gamma and anti-Mi-2 autoantibodies in dermatomyositis. J Dermatol Sci 2016; 84 : 272-81

Two cases of anti-transcription intermediary factor 1- γ antibody-positive dermatomyositis with exacerbation of eruption owing to recurrence of a visceral malignant tumor

Riho KAGEJI¹⁾, Yasutoshi HIDA¹⁾, Yasuhiro YUASA²⁾, Hisashi ISHIKURA²⁾, Yoshio URANO³⁾

- 1) Division of Dermatology, Tokushima Red Cross Hospital
- 2) Division of Surgery, Tokushima Red Cross Hospital
- 3) Division of Dermatology, Hakuai Memorial Hospital

Case 1 involved a 77-year-old man. Two months before the first visit, erythema on the face and fingers and weakness of the upper and lower limbs were noted. After diagnosis of dermatomyositis, thymoma and left upper lobe lung cancer were detected. Systemic steroid therapy was initiated, and surgery and chemotherapy were performed. Seven years after the initial diagnosis, exacerbation of the facial eruption was observed, and computed tomography showed recurrence of the malignant tumor. Anti-transcription intermediary factor (TIF)1- γ antibody test result was positive. Case 2 involved a 52-year-old woman. Six months before her first visit, an eruption appeared on her forehead, and she was diagnosed with anti-TIF1- γ antibody-positive and anti-Mi2 antibody-positive dermatomyositis. Cancer of the body of the stomach was detected, and surgery was performed. One month after the surgery, systemic steroid administration and high-dose immunoglobulin administration were initiated. Approximately 2 years after the initial diagnosis, ovarian metastasis of gastric cancer was observed, and surgery and chemotherapy were performed. Furthermore, exacerbation of the eruption and muscle symptoms were detected, and computed tomography showed an increase in intraabdominal dissemination of the lesion. These two cases are examples of anti-TIF1- γ antibody-positive dermatomyositis with exacerbation of eruption associated with recurrence of a malignant tumor.

Key words: dermatomyositis, malignant tumor, anti-transcription intermediary factor 1- γ antibody, anti-Mi2 antibody

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 27 : 15-19, 2022
