

皮膚筋炎にてステロイド治療中に発症した 皮膚結核の1例

¹藤田 匡邦 ¹荒川健一郎 ¹水野 史朗 ¹若林 聖伸
¹戸谷 嘉孝 ¹出村 芳樹 ¹飴島 慎吾 ¹宮森 勇
²石崎 武志 ³澤井 孝宏

要旨：1998年11月、44歳男性が発熱、下腿浮腫を主訴に当科入院した。血液検査所見、筋電図、筋生検により多発筋炎と診断され、ステロイド、および免疫抑制剤が投与され諸症状は改善し、外来にて通院加療を行っていた。しかし発熱、下腿浮腫に加え、顔面および両前腕に紅斑が出現し、2000年1月再入院となった。

症状、皮膚症状、血液検査所見より、皮膚筋炎としての原病の再燃と考え、ステロイドパルスを施行したが症状は改善しなかった。皮疹の生検結果は一般的な炎症所見を認めるのみであった。各種抗生剤、免疫抑制剤も投与されたがやはり効果は認められず、2月12日永眠された。剖検結果は、皮膚、皮下組織、筋肉の結核症と診断された。また、肺には活動性結核は認められなかった。

膠原病患者において特に副腎皮質ステロイド投与中は特に易感染宿主と考えられており、結核の発症リスクも内包している。われわれはそのような患者において結核発症の可能性を常に念頭におき、早期発見につとめ、抗結核療法に備えるべきである。また、よりリスクの高い症例では化学予防も必要と思われる。

キーワード：膠原病、皮膚筋炎、皮膚結核、ステロイド、免疫抑制剤

はじめに

われわれは、皮膚筋炎にてステロイドおよび免疫抑制剤長期投与中に発症した皮膚結核の症例を経験した。剖検において、肺内には明らかな活動性結核病巣は認められなかったが、ほぼ全身の皮膚および皮下組織に結核菌が証明された。膠原病、ステロイド、免疫抑制剤といった、易感染状態と結核の発症との関係、その予防法などについて、本症例に若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症 例：44歳、男性、会社員。

主 訴：発熱、下腿浮腫、皮疹。

既往歴：28歳、胃潰瘍。29歳、慢性関節リウマチ。35歳、慢性C型肝炎。

現病歴：平成10年9月乾性咳嗽を主訴に当科外来受診し、胸部レントゲン、CT、気管支鏡など精査をすすめていったが明らかな異常を認めなかった。平成10年11月には発熱、下腿浮腫も認め、精査加療のため入院となった。血清CRPの上昇、赤沈の亢進、CPKの上昇、筋電図所見、筋生検などより多発性筋炎と診断された。Prednisolone (以下PSL) 60 mg/日、およびmethotrexate (以下MTX) 7.5 mg/週の内服を開始し症状、検査所見の改善を認め、PSL 30 mg/日、およびMTX 7.5 mg/週まで減量し、平成11年4月退院以後外来通院加療を行っていた。

平成11年12月より再び発熱、下腿浮腫が出現し、血清CPKが上昇、さらにはヘリオトロープ疹や両上腕にも皮疹が出現したため、多発筋炎先行の皮膚筋炎を発症し、再燃したことが疑われ、平成12年1月5日入院と

¹福井医科大学附属病院第三内科、²福井医科大学看護学科、³皮膚科

連絡先：藤田匡邦、福井医科大学附属病院第三内科、〒910-1193 福井県吉田郡松岡町下合月23 (E-mail: masakuni@fmsrsa.fukui-med.ac.jp)

(Received 15 Nov. 2001/Accepted 6 Mar. 2002)

なった。

現 症：身長176.0 cm, 体重71.0 kg, 体温36.8℃, 血圧134/70 mmHg, 脈100/分・整, 眼球結膜に黄疸なし, 眼瞼結膜貧血なし, 表在リンパ節触知せず, 心音正常・雑音なし, 呼吸音正常, 腹部平坦・軟, 肝・脾臓触知せず, 顔面ヘリオトロープ疹あり, 両上腕から前腕内側にかけて自発痛を伴う板状硬結あり (Fig. 1), 両下腿浮腫あり, 神経学的異常所見なし, 全身の関節に変形・腫脹

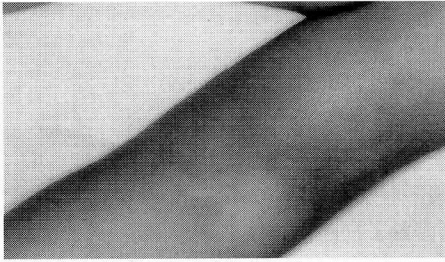


Fig. 1 Erythema on the forearm (left)

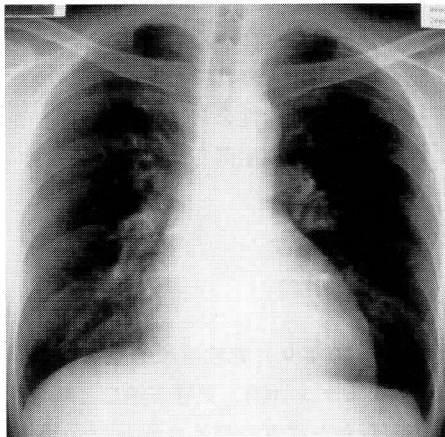


Fig. 2 Chest X-P on admission

なし, チアノーゼなし。

検査所見 (Table)：好中球優位の白血球の増加, 血清CRPの上昇, 赤沈の亢進, GOT, LDH, およびCPKの上昇を認めた。CPK分画はMMが99%であった。各種自己抗体は陰性であった。血清補体価は上昇していた。

胸部単純X線写真 (Fig. 2)：肺野に明らかな異常なし。

胸部CT (Fig. 3)：両下肺野肺底部背側にごくわずかの網状影を認め, 間質性陰影の増強と思われるが, 平成11年1月のものと比較して著変なく, 原病との関連が疑われるものではあるが, 活動性はないと判断した。浸潤影なし。縦隔リンパ節腫脹なし。胸水・心嚢水なし。

臨床経過 (Fig. 4)：以上の所見より, 皮膚筋炎としての再燃を疑い, methylprednisolone (以下MPSL)によるパルス療法を施行したところ, 血清CPK, CRPの改善を認めた。しかしながら, 発熱, 皮疹は増悪緩解を繰り返した。発熱および両腕の皮疹について, 感染症も疑い, 抗生剤および抗真菌剤の投与を開始したが軽快しなかった。1月24日には当院皮膚科を受診し皮膚生検も施行した (Fig. 5)。病理所見は, 基底層では著明な空胞変性があり, 真皮上層で血管周囲性に形質細胞主体の細胞浸潤があり, 皮下脂肪織では組織球主体の細胞浸潤があった

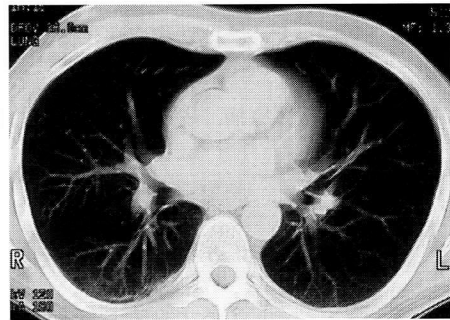


Fig. 3 Chest CT on admission

Table Laboratory data on admission

WBC	10,600 /m ^l	Na	141 mEq/l	RA	<5.0
Band	11.0 %	K	4.1 mEq/l	ANA	<40
Seg	73.0 %	Cl	99 mEq/l	anti dsDNA ab	(-)
Eo	1.0 %	TP	5.7 g/dl	anti SM ab	(-)
Baso	0.0 %	Alb	2.8 g/dl	anti RNP ab	(-)
Lym	9.0 %	BUN	12.0 mg/dl	anti scl-70 ab	(-)
Mono	1.0 %	Cr	0.7 mg/dl	anti Jo-1 ab	(-)
RBC	4.75 × 10 ⁶ /m ^l	GOT	67 IU/l	CH50	52.0 u/ml
Hb	13.1 g/dl	GPT	41 IU/l	C3	87 mg/dl
Ht	39.8 %	γ-GTP	12 IU/l	C4	27 mg/dl
Plt	38.9 × 10 ³ /m ^l	LDH	602 IU/l	C1q-CIC	0.2 mIU/ml
		CPK	2614 IU/l	C3q-CIC	1.3 mIU/ml
CRP	6.43 mg/dl	ALP	92 IU/l	IgG	1080 mg/dl
ESR	96 mm/hr	T-Bil	0.5 mg/dl	IgA	118 mg/dl
		Glu	67 mg/dl	IgM	692 mg/dl

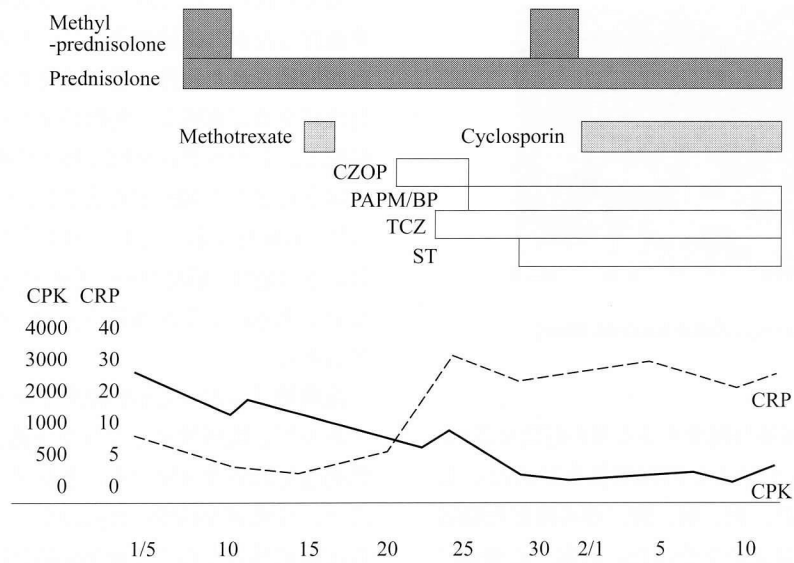


Fig. 4 Clinical course

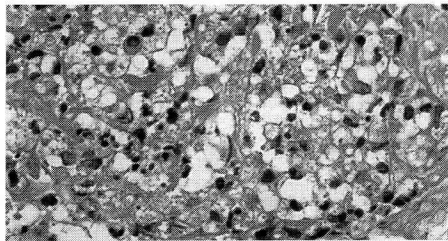


Fig. 5 Skin biopsy (H-E stain)(×400)



Fig. 7 Right forearm MRI (T1 with contrast enhancement)

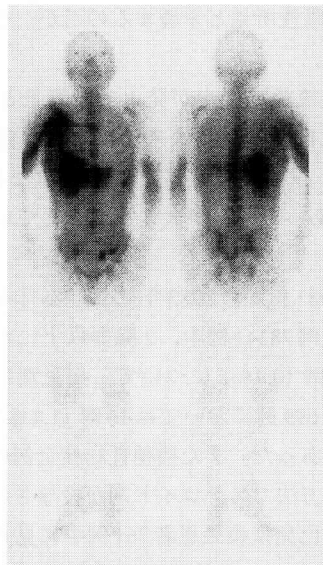


Fig. 6 Ga scintigraphy

が、いずれの部位においても類上皮細胞は認められなかった。各種感染症に特徴的な所見もないため、皮膚筋炎に

伴ういわゆる脂肪織炎と診断された。

同時期に、血清 CPK が 1113 IU/l, CRP が 33.0 mg/dl と再び上昇し、施行した Ga シンチ (Fig. 6) では、右上腕・肩・側胸部、左肘部に異常集積を認めた。両上肢 MRI (Fig. 7) では、両上腕・前腕中心の皮下組織、筋肉 STIR にて高信号を呈し、造影 T1W1 にて造影された。また、膿瘍形成などは明らかでなく、いずれの所見も皮膚筋炎の炎症性変化を反映しているものと考えられた。そこで 1 月 26 日に 2 回目の MPSL パルス療法、およびサイクロスポリン A の投与を開始したところ、血清 CPK は低下していったが、血清 CRP は依然高値であり、発熱、皮疹も軽快しなかった。2 月 3 日になり呼吸状態が悪化、胸部レントゲンおよび CT 上心拡大および心嚢水、両側性の胸水を認めた。気管内挿管し人工呼吸器を装着、ICU 入室し全身状態の管理を行ったが、2 月 12 日死亡した。

病理解剖を施行したところ、両前腕から前胸部を中心

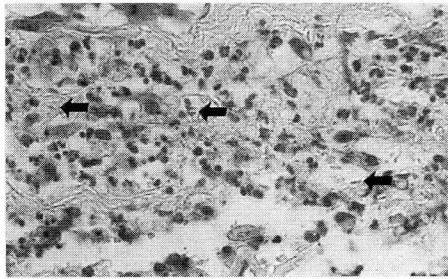


Fig. 8 Skin biopsy (Ziehl-Neelsen stain)
(×400)

に発赤、腫脹があり、皮膚切開をすると膿の貯留を認め、膿から鏡検にて Gaffky 5 号以上の抗酸菌を認めた。上気道、心臓や、腸管、肝、腎、脾、膵、等の腹腔内臓器のいずれにも結核病巣は認めなかった。胸水、心嚢水に結核菌は証明されなかった。一方、皮膚、骨格筋への結核菌の浸潤は頸部から、両上肢、胸部、外陰部、両下腿を中心にほぼ全身に認められた。これら組織の結核菌 PCR 法は陽性であった。そこで、生前の皮膚生検標本をチール・ネールゼン染色したところ皮下脂肪織内においてやはり多数の抗酸菌が認められた (Fig. 8)。しかし、乾酪壊死を伴う肉芽やラングハンス巨細胞、類上皮細胞などは認められなかった。また、肺内には右中葉にサイトメガロウイルス肺炎を、右下葉の一部に間質性肺炎による蜂窩肺の形成を認めたが、明らかな活動性結核病巣は認められなかった。しかしながら、入院時より数回施行した喀痰の抗酸菌塗抹、培養検査では、2月3日、8日、10日において、塗抹は陰性であったが、培養 (3週～5週) がいずれも陽性であった。2月10日のものは結核菌 PCR 法も陽性であった。

考 察

本症例はステロイド治療中に膠原病の増悪を示唆する症状所見を呈しステロイドパルス療法を行ったが、発熱、皮疹は改善しなかった。そこで、前回入院以来1年間におよぶステロイドおよび免疫抑制剤の長期投与中であることに加え、さらにステロイドを大量投与したことから、易感染状態における日和見感染症を考慮した。そして、抗生剤、抗真菌剤、ST 合剤を投与したが、抗結核剤は投与されなかった。結核の既往歴がなかったこと、胸部単純 X 線写真および CT にて明らかな肺炎像は認めなかったこと、生存期間内において各種培養検査 (血液、尿、喀痰) にて結核菌が証明されず、結核菌 PCR 法も陰性であったこと、皮膚生検においても組織球、多核球優位の細胞浸潤はあるが、類上皮細胞の浸潤はなく、典型的な結核の病理組織像を呈さなかったこと、などが抗結核剤が投与されなかった理由として挙げられる。

発見の遅れという点では、本症例は経過中に皮膚生検を施行したが、結核の診断にいたらなかった。著しく免疫が抑制された個体に結核感染がおこると、しばしば血行性に全身に進展し、無数のマクロファージ内で増殖し壊死し、しかもそれを囲む類上皮細胞やリンパ球の反応をほとんど欠く病巣が形成され、無反応性病変と呼ばれる¹⁾。本症例においてもそのような状態であったがために、その他の一般的な炎症所見との鑑別は、チール・ネールゼン染色による結核菌の証明の他には困難であったと思われる。

皮膚筋炎において脂肪織炎を伴う症例は時折報告されており²⁾³⁾、臨床像としては皮下結節、硬結性紅斑、萎縮性褐色局面の像を呈する。本症例は結核菌が証明されたこと、特徴的な結核疹は認めなかったことなどから、真性皮膚結核のうちの皮膚粟粒結核に分類される。皮膚生検の時点ではまだ、ステロイド投与中の膠原病患者に於ける結核菌感染症のリスクの高さをこれほどに認識していなかったため、皮膚生検標本についてチール・ネールゼン染色を依頼する、もしくは自ら染色する、といったところにまで配慮できなかった点は反省すべきと思われる。

胸水、心嚢水が出現し、死亡に至ったその直接原因としては、剖検所見にて、敗血症性ショックから DIC を引き起こし、ARDS の状態となっていたことが示唆された。粟粒結核では本症例のように肺に結核病巣を形成せずとも ARDS 様の経過を呈するという報告もある⁴⁾。

また、肺内に明らかな結核病巣の存在を示さなかった点は喀痰培養陽性所見と矛盾するのだが、その説明には困難を覚える。

本症例に結核菌感染症が発生した背景として、膠原病という疾患自体さらにはステロイド、免疫抑制剤の長期投与にともなった易感染状態、すなわち compromised host であったことが大きく関与していると考えられる^{5)~7)}。

住吉らが1981年から1983年における日本病理剖検輯記載の全部検例78341例中、2臓器以上にわたる播種性結核症例347例 (0.4%) について、疾患別に解析したところ、膠原病699例においては10例 (1.4%) と他の疾患より高頻度であった。また播種性結核全例のうち21.6% になんらかの方法でステロイド剤が投与されていた⁴⁾。

高林らは自己免疫疾患患者761例中に見られた肺日和見感染症28例について検討しているが、そのうち抗酸菌感染症 (非定型抗酸菌を含む) が12例と最も多く、以下カリニ肺炎9例、肺アスペルギルス症6例、カンジダ症1例であった。また日和見感染症を起こした28例全例に prednisolone 換算で1日30mg 以上のステロイドが少なくとも3週間以上投与されていた⁸⁾。

小橋らは1カ月以上の長期間にわたり、prednisoloneで1日20 mg以上が投与された162例(うち膠原病は16例)において5例(3.1%)と高率に肺結核が発症した、と報告している⁹⁾。

ステロイドの投与量、期間との関連については、投与量はprednisoloneで1日10 mg以上、投与期間は1年以上とする報告が多く見られる。また、膠原病においてはステロイドパルス療法が施行されることもしばしばと思われるが、初回ステロイドパルス時よりもむしろ、ステロイド漸減時(prednisolone 30 mg/日以下まで)、または原疾患再燃時に結核症の合併が多いという報告があり⁸⁾¹⁰⁾これは本症例の状況と一致する。

またステロイド投与剤では粟粒結核として全身的に発症することも多く(36%)、重症化することも多いようである⁴⁾。その理由は、高齢者に多く症状が顕在化しないこと、典型的な画像所見を示さない例も多いこと、喀痰塗抹検査の陽性例が少ないこと、ツベルクリン反応の陽性化を示す例が少ないこと、などにより、発見、診断、加療が後れをとることが考えられる^{4)9)~11)}。

その他結核発症の頻度をあげるものとしては、加齢、既往歴があること、などが知られている^{9)~11)}。

こうして見てくると、膠原病で相当量のステロイドを投与しなくてはならない症例において、結核の化学予防の必要性が問われる。現在のところ、本邦では厚生省が平成11年度の結核対策特別促進事業としてINHの投与事業を行うこととしたが、対象は65歳以上の高齢者で、胸部X線陳旧性肺結核所見があり、かつ過去に化学療法を受けたことがないこと、あるいは、結核感染の証拠があり、過去に結核の化学療法を受けたことがなくかつ発病リスク要因をもっていること、とされている。その発病リスクの内には、副腎皮質ホルモンの治療を1カ月以上受けていること、も挙げられている。

副作用の危険性や、予防効果が確実でないこと(耐性菌、コンプライアンスの問題など)から化学予防よりも早期発見、早期治療を行えばよいとする意見もあるようだが⁸⁾、膠原病患者においては、65歳以下の症例でもprednisolone 1日10 mg以上の投与を長期間行うもの、結核の既往歴を有するもの、原疾患再燃時ステロイドを増量するもの、において化学予防を検討すべきと思われる^{9)11)~16)}。

結 語

膠原病患者において結核発症のリスクはステロイド剤

投与中により高い。しかも、感染しても自他覚症状、所見に乏しいことも多い。しかし、何らかの感染症状を認めただけには常に結核菌感染症も念頭におき、染色、培養、生検といった直接的な証明はもちろん、PCR法や画像所見などから、早期発見・早期治療に十分に努めるべきである。また化学予防についてもよりリスクの高い症例においては考慮すべきであると思われる。

文 献

- 1) 岩井和郎：結核の病理学的研究とその展望。結核。1982; 57: 507-512.
- 2) 石川高康, 中田良子, 井上奈津彦, 他：脂肪織炎を伴った皮膚筋炎の一例。臨床皮膚科。1999; 53: 209-212.
- 3) 土田哲也, 玉置邦彦, 安藤巖夫, 他：皮膚筋炎における脂肪織炎と間質性肺炎の関連について。日皮会誌。1987; 97: 1521-1530.
- 4) 住吉昭信：“compromised host”における結核の種々の状態。結核。1987; 62: 41-50.
- 5) 川合眞一, 水島 裕：合成グルココルチコイド療法の副作用とその対策。日本臨床。1994; 52: 213-218.
- 6) 螺良英郎, 福山興一, 岡森仁昭：Compromised hostでの感染症。日本臨床。1986; 44: 14-18.
- 7) 志摩 清, 福田安嗣, 安藤正幸, 他：ステロイドの結核感染防御機構に関する基礎的ならびに臨床的研修。結核。1975; 50: 9-16.
- 8) 高林克日己, 倉沢和宏, 山崎俊司, 他：自己免疫疾患患者にみられる肺日和見感染症の検討。日内会誌。1989; 78: 1293-1298.
- 9) 小橋吉博, 米山浩英, 沖本二郎, 他：ステロイド剤投与中に発症した肺結核に関する検討。結核。1999; 74: 789-795.
- 10) 佐々木結花, 山岸文雄, 八木毅典, 他：肺結核を発病した副腎皮質ステロイド剤投与中の膠原病症例についての検討。結核。2000; 75: 569-573.
- 11) 武藤 真, 桜井信男, 山本孝吉, 他：副腎皮質ステロイド薬治療に伴い発症した肺結核症の臨床的検証。結核。1985; 60: 421-428.
- 12) 飯沼由嗣, 下方 薫：結核疾患とステロイド。化学療法の領域。1998; 14: 50-53.
- 13) 山岸文雄：免疫抑制宿主における結核発病防止の検討。結核。2001; 76: 77-81.
- 14) Sahn SA, Lankshminarayan S: Tuberculosis After Corticosteroid Therapy. Chest. 1976; 70: 195-205.
- 15) Millar JW, Horne NW: Tuberculosis in Immunosuppressed Patients. Lancet. 1979; 2: 1176-1178.
- 16) American Thoracic Society: Treatment of Tuberculosis and Tuberculosis Infection in Adults and Children. Am J Respir Crit Care Med. 1994; 149: 1359-1374.

Case Report

A CASE OF CUTANEOUS TUBERCULOSIS UNDER STEROID & IMMUNOSUPPRESSANT THERAPY FOR DERMATOMYOSITIS

¹Masakuni FUJITA, ¹Kenichiro ARAKAWA, ¹Shiro MIZUNO, ¹Masanobu WAKABAYASHI,
¹Yoshitaka TOTANI, ¹Yoshiki DEMURA, ¹Shingo AMESHIMA, ¹Isamu MIYAMORI,
²Takeshi ISHIZAKI, and ³Takahiro SAWAI

Abstract A 44-year-old man had been admitted for high fever and leg edema on November 1998. By the laboratory data, electromyography, and muscle biopsy, he was diagnosed as having polymyositis. Steroid (prednisolone 60 mg/day) and immunosuppressant (methotrexate 7.5 mg/week) therapy was administered and the symptoms were improved, so he had been followed up in out-patient clinic. After half a year, high fever and leg edema relapsed and erythema on the bilateral forearms appeared, so he was admitted again on January 2000.

The symptoms, skin involvement and laboratory data suggested the disease of dermatomyositis. Steroid pulse therapy was administered again. But the symptoms were not improved. Skin biopsy was performed but it showed only inflammatory changes. Several antibiotics and cyclosporin A were undertaken but they were not effective. On February 12th he passed away because of respiratory failure. The autopsy was undertaken and it revealed tuberculosis in the skin, subcutaneous tissues and muscles, however, pulmonary

tuberculosis was not found.

The patient with collagen disease is considered to be "compromised host", especially during corticosteroid therapy. We must keep in mind potential incidence of tuberculosis and do careful clinical observation for early diagnosis and be prepared for antituberculous chemotherapy. Chemoprophylaxis for tuberculosis seems to be desirable for higher risk patients.

Key words: Collagen disease, Dermatomyositis, Cutaneous tuberculosis, Steroids, Immunosuppressant

¹Third Department of Internal Medicine, ²Department of Fundamental Nursing, ³Dermatology, Fukui Medical University

Correspondence to: Masakuni Fujita, Third Department of Internal Medicine, Fukui Medical University, 23 Shimoaizuki, Matsuoka-cho, Yoshida-gun, Fukui 910-1193 Japan. (E-mail: masakuni@fmsrsa.fukui-med.ac.jp)