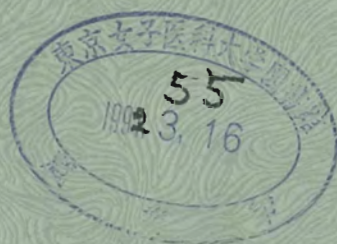


皮膚筋炎の予後に関する研究

(課題番号 01570579)

平成³年度 科学研究費 補助金 (一般研究C)
研究成果報告書

平成4年1月



研究代表者 肥 田 野 信

(東京女子医科大学教授)

皮膚筋炎の予後に関する研究

(課題番号 01570579)

平成2年度 科学研究費 補助金 (一般研究C)
研究成果報告書

平成4年1月

研究代表者 肥 田 野 信

(東京女子医科大学教授)

目 次

はしがき

研究組織

研究経費

- 研究発表
1. 学会誌等
 2. 学会発表

研究の経過

従来の皮膚筋炎予後に関する調査の結果と問題点

- 研究成果
1. バックグラウンド
 2. 死亡例
 3. 悪性腫瘍の合併
 4. 間質性肺炎（IP）の合併
 5. IPの治療と予後
 6. 悪性腫瘍とIPの両者の合併
 7. オーバーラップ症候群
 8. 症状との関係
 9. 検査所見との関係

小児皮膚筋炎の調査結果

エリテマトーデスと悪性腫瘍

間質性肺炎を伴った皮膚筋炎の予後調査

Malignancy and Interstitial Pneumonitis as Fatal Complications
in Dermatomyositis

参考資料：本教室における皮膚筋炎に関する発表

はしがき

膠原病は皮膚科領域で扱う疾患のうち、悪性腫瘍と並んで生命予後の不良な疾患である。コルチコステロイドなど抗炎症作用の強い薬剤の導入によって、かなりの膠原病がうまくコントロールされるようになり、従来ほとんど致命的に考えられていた全身性エリテマトーデスなどは、死亡例がむしろ稀となってきた。しかし、皮膚筋炎の生命予後は依然としてかなり不良といわざるをえない。

皮膚筋炎の予後が何故に不良であるのかの理由の解明は多数例の追跡調査を実施することによって、正確な基礎づけが不可欠である。我々は1986年に皮膚科医を対象にして全国的な調査を行い、死因が主として内臓悪性腫瘍と間質性肺炎の合併によることを明らかにした。しかしどのような場合にそのような合併が疑われるのか等の詳細については明らかにしえなかった。

本研究では、生命予後を左右する合併症を中心に、より詳細な調査を行い、患者が呈する臨床症状、検査所見と合併症との相関関係を統計的に解析して、それらの関係の解析に迫った。

本研究については檜垣祐子助手、上村知子助手、鳥飼抄順助手、石黒直子助手の協力を得た。また、本学衛生学教室助手清水 悟氏には立案の段階から関与して頂き、データの整理、統計的解析に至るまで終始指導、協力を得たことを記し、感謝の意を表したい。

研究組織

研究代表者：肥田野 信 （東京女子医科大学教授）

研究経費

平成2年度	600千円
平成3年度	500千円

1100千円

研究発表

(1) 学会誌等

1. 鳥飼抄順、上村知子、肥田野信、清水 悟：間質性肺炎を伴った皮膚筋炎の予後調査
臨床皮膚科 46(1)：37-40, 1992.
2. Hidano A, Torikai S, Uemura T, Shimizu S: Malignancy and Interstitial Pneumonitis as Fatal Complications in Dermatomyositis.
The Journal of Dermatology 19(3):153-160, 1992.
3. 鳥飼抄順、上村知子、肥田野信：アンケートによる小児皮膚筋炎の調査
日本小児皮膚科学会雑誌 (印刷中)

(2) 学会発表

1. 石黒直子、秋吉栄美子、肥田野信：SLEに合併した内臓悪性腫瘍
第672回日本皮膚科学会東京地方会、1991.
2. 鳥飼抄順、前口瑞恵、石黒直子、上村知子、檜垣祐子、肥田野信、清水 悟：
皮膚筋炎の予後調査
第90回日本皮膚科学会総会、1991.

研究の経過

平成元年度として予備調査を全国の主要皮膚科診療施設264ヶ所に行なった。

まず予備調査カードを送付し、186施設から返答があり、該当する期間中、116施設で487名の患者の診療がなされたと推定された。そこで、これら施設に平成2年1月アンケート用紙を送付した。

また、東京女子医大皮膚科において診療した全身性エリテマトーデス患者44例(1975～1988年)について悪性腫瘍の合併を調査した。

平成2年度として237例のアンケート用紙の各項目をチェックし、コンピューターに入力し、データを東大電算機センター大型コンピューターで解析した。

ことに各種皮膚症状、筋症状、検査所見との関係について統計学的有意性を検討した。

従来の皮膚筋炎予後に関する調査の結果と問題点

我々は1986年に全国的なアンケート調査を行なった。対象は、1973年1月から1983年6月の間に各施設で診断された皮膚筋炎(DM)で、死亡例はすべて、生存例については診断後少なくとも2年間の経過が判明しているものを採用した。126例は多発筋炎(PM)だったり、予後が不確実であったり、診断されて2年以内だったりしたことから除外した。137施設から集まった763例について検討し、Bohanらの診断基準を参考にして検討した。

こうして10年間に日本全国の皮膚科施設で診断され、経過の判明している637例についての予後が判明した。68例は小児だった。死亡例は小児で2.9%、成人男子では47.1%、成人女子では30.0%だった。

悪性腫瘍は成人の30.1%にみられたが、小児にはなかった。このうち112例(成人の19.7%)は腫瘍のため死亡した。手術でDMの症状の軽快したのは22例だった。悪性腫瘍の大部分は癌で、胃癌(57)、肺癌(26)、大腸癌(11)、乳癌(21)、子宮癌(11)が主たるものだった。リンパ腫ないし白血病は6例にすぎなかった。全体で171例に181種類の腫瘍がみつかった。

間質性肺炎(IP)は85例(成人の14.9%)に合併したが、38例(成人の6.7%)は強力な治療にもかかわらず死亡した。85例中の43例がDMの診断から6ヶ月以内にIPが発病したが、生命予後からいうと3型に分けられた。すなわち、IPの発病後2ヶ月以内に死亡したもの(24例 奔馬型)、発症後3ヶ月以降に死亡したもの(14例 遷延型)、死亡しなかったもの(47例 良性型)である。このうちDM診断からIP発症までの期間との関係でみると、奔馬型は大部分がDM診断後6ヶ月以内にIPが発病している。遷延型は6ヶ月以内のものが多いが、6~12ヶ月のものも少なくない。そして良性型は各時期にわたっている。DMの診断以前に発症したIPはすべて良性型だった。

IPと癌との両方とも合併したのは8例にすぎず、死因は癌が2例、IPが2例、衰弱が1例で、3例は生存中だった。

心筋症による死亡は3例のみだった。

以上の調査について指摘され、批判された問題点は以下のごとくである。

1. 診断基準はBohanのものを参考にしたが、最終的には各施設の診断を尊重してそれに従った。各例につき個々の症状を我々が厳密に診断基準に照らし合わせたわけではない点。
2. 検査成績を記入してもらったが、各施設の正常値との比較が必ずしも正確ではないため、検査成績との関連は参考程度にとどまった点。

研究成果

1. バックグラウンド

診断基準としては、Bohanらの診断基準および厚生省特定疾患調査研究班の診断基準を用いた(表1)。送られてきたアンケート用紙(表2)をこれらの診断基準と照合すると、Bohanの基準では130例がdefinite、52例がprobable、47例がpossible、その他が8例あった。また厚生省の基準では、181例が確実例、20例が疑い例、その他が37例になった(表3)。

厚生省の基準に従ったその他まで含めたもの237例を対象とすると、内訳は小児19例、成人218例であり、男は83例、女は154例であった(表4-1)。また、Bohanらの基準でdefiniteとprobableに当たる182例を対象とすると、小児は17例、成人は165例となり、男は64例、女は118例である(表4-2)。182例のうち、2年以上生存したのは男45例、女93例、計138例であり、死亡したのは男19例、女25例、計44例であった。死亡者は小児にはなく、従って成人で死亡率は44/165すなわち26.7%である。男子成人の死亡率は32.2%、成人女子の死亡率は23.6%で、男子の方が高率だが、統計的有意差はない。

発病年齢は40才から59才の間が最も高い。発病年齢別の死亡率は年齢の増加とともに上昇するが、50才台ではやや低い。

2. 死亡例

厚生省の診断基準による54例の主要な死因を表5にまとめた。間質性肺炎が20例と最も多く、次いで悪性腫瘍18例となる。心不全3例は心筋障害によるものではないらしく、死因としていわゆる心不全としたものである。

3. 悪性腫瘍の合併

厚生省基準による237例のうち、悪性腫瘍を合併したのは60例(25.3%)である(表6)。このうち18例が悪性腫瘍で死亡、12例は他の原因で死亡、30例は悪性腫瘍の治療後生存中であった。これは発病年齢との関係で見ると60才台で腫瘍死が多い。悪性腫瘍の合併は50才台、60才台、70才台に高く、小児にはみられなかった。Bohanの基準による182例では、47例に悪性腫瘍が合併し、これは成人の25.8%に当たる。男22例、女25例である。16例が腫瘍死し、11例が他の疾患で死亡(間質性肺炎死4例、他の肺炎死2例、脳血管障害死1例、4例は死因不明である)。悪性腫瘍の合併率は男子37.7%で、女子23.6%よりも高いが統計的有意差はない。

悪性腫瘍の種類は表7の通り、胃癌、肺癌、乳癌が上位3位を占める。そして腫瘍死は胃癌と肺癌が比較的多い。ほとんどが癌腫であって白血病はなく、リンパ腫は1例のみであった。

悪性腫瘍の発見された時期は、DMの発病と同時に、6ヶ月以内が最も多い(表8)。DMの発病後、2年以上たってから悪性腫瘍の発見されたものは60例中の4例にすぎない。

悪性腫瘍治療後DMが軽快するか否かも調査したところ、皮膚症状の改善は47例中

の19例(40.4%)にみられたが、筋力の回復は1/3にとどまった。皮膚症状のうち、掻痒は全例で化学療法後に軽快した(表9)。

4. 間質性肺炎(IP)の合併

間質性肺炎(IP)を合併したのは、厚生省基準のうち237例中35例(14.8%)、Bohanら基準による182例中31例(17.0%)である。DM発病年齢別でみると、IP合併例はDMが40~59才で発病しているのが多い(表10)。IPによる死亡は20例で、40~59才に多い。

IP発病から死亡までの期間は図1の通りで、1ヶ月以内が多い。この経過を発症後2ヶ月以内に死亡する奔馬型、3ヶ月以後に死亡する遷延型、死亡しない良性型と分けると、奔馬型12例、遷延型7例、良性型16例であった(表11)。そして奔馬型の大部分がDMの発病後半年未満でIPが発病する。良性型は両者の発病の時間的關係は薄かった。IPとDMとの発症時期の關係を表12に示す。本調査では、IPがDMより先行した例はなかった。IPによる死亡例20例中の15例が、DM診断後6ヶ月以内にIPの発症したものである。

5. IPの治療と予後(表13)

ステロイドはプレドニゾロン1日50mg以上投与されていた例が多く、免疫抑制剤としてはシクロフォスファミド、アザチオプリンなどが用いられていた。パルス療法は11例に用いられて10例は死亡していた。免疫抑制剤を用いた6例のうち4例が死亡した。これからみると、強力な治療が必ずしも奏功していない。その理由は恐らく強力な治療は重症例に用いられ、このような重症例ではどのような治療も力が及ばないことが多いことを示すものだろう。ちなみにプレドニン1日50mg未満の5例中4例が軽快したとなっているので、DMと合併したIPでも軽症なものはさほど強力で治療せずとも治癒しうることを示唆している。

6. 悪性腫瘍とIPの両者の合併

両者を合併したのは6例であり、IP+胃癌2例、IP+肺癌1例、IP+子宮癌1例、IP+上顎洞癌1例、IP+原発巣不明の癌1例であった。いずれも悪性腫瘍がIPに先行していた。生命予後では6例中3例がIPとなり死亡、1例が悪性腫瘍で死亡、1例は他の原因で死亡した。

7. オーバーラップ症候群

14例に皮膚筋炎とのオーバーラップがみられた。強皮症(PSS)のオーバーラップは4例、シェーグレン症候群も4例、SLEのオーバーラップは3例、慢性関節リウマチ(RA)の合併は2例、1例はSLEとRAがオーバーラップしていた。PSSオーバーラップ例のうち、1例は少女で10才で発病した。

オーバーラップ例のうち悪性腫瘍は2例にのみみられ、1例はシェーグレン症候群を合併した男性、胃癌のため死亡したものの。1例はSLEのオーバーラップで、乳癌の合併した女子だが死因は心不全で、腫瘍死ではなかった。IPの合併は2例であり、1例はSLEをオーバーラップした女子で、肺疾患のため死亡。もう1例はPSSをオーバーラップした女子で、軽快した。

8. 症状との関係

悪性腫瘍と合併した例と、非合併例とをDMの症状別に比較すると、表14のごとく

で、えん下障害と爪囲紅斑は悪性腫瘍合併例で、有意に高率を示した ($P < 0.01$)。また、ポイキロデルマと掻痒も高率にみられ、有意差がみられた ($P < 0.05$)。IP 合併例と非合併例とにおける DM の症状を表 15 にみると、皮膚潰瘍と関節痛は IP 合併例に有意に高率であった ($P < 0.01$)。これに反し掻痒は、IP 合併例で有意に低率を示した ($P < 0.01$)。

以上をまとめると、皮膚の掻痒があれば悪性腫瘍を考えるべきで、IP の可能性は低い。爪囲紅斑とえん下障害とポイキロデルマは悪性腫瘍を示唆する。皮膚の潰瘍と関節痛は IP を示唆する。この所見を参考にして、経過を追うべきである。

9. 検査所見と合併症の関係

悪性腫瘍の合併と、非合併を比較すると、腫瘍群においてアルドラーゼ高値を占める人の率が低かった。IP 合併例と非合併をみると、血液の検査では有意差を示すものがなくわずかに皮膚生検所見で真皮上層の浮腫が IP 合併例で有意に高率を示した。ただし、非合併例でもこの所見はかなり認められた (表 16)。抗 J α -1 抗体を検査してある例は 23 例にすぎず、この陽性率は低く合併症との関係は云々できない。

以上、検査所見から合併する悪性腫瘍や IP を考えることは現時点では困難との結論に達した。

表 1 診断基準

Bohan らの診断基準

1. 数週から数カ月間にわたり進行する軀幹近位筋群の両側性の筋力低下。
2. 筋生検で、筋線維の壊死、喰食像、再生、萎縮、大小不同および炎症細胞浸潤の存在。
3. 血清 CPK の上昇
4. 筋電図で安静時における fibrillation (線維攣縮), 随意収縮時の低電位, short duration および多相電位。
5. ヘルペトローブ疹, ゴットロン徴候, 膝, 肘, 項, 顔面の紅斑。

Definite PM : 5 を除く 4 項目
 Probable PM : 5 を除く 3 項目
 Possible PM : 5 を除く 2 項目
 Definite DM : 5 を含む 4 ~ 5 項目
 Probable DM : 5 を含む 3 項目
 Possible DM : 5 を含む 2 項目

厚生省特定疾患調査研究班

I. 主要症状

1. 筋症状
 - 1) 急性・亜急性または慢性に進行する。
 - 2) とくに筋肉痛を伴う。
 - 3) 四肢筋(とくに近位筋), 顔面筋, 頸筋, 咽頭筋, 喉頭筋などの筋力の低下および筋萎縮を示す。ただし, 他の膠原病に伴う筋症状は除外する。
2. 皮膚症状

顔面, 上胸部, 四肢伸側, ことに関節背面などに対側性にみられる。

 - 1) 紫紅色の浮腫性紅斑(とくに上眼瞼部)
 - 2) 毛細血管拡張, 色素沈着または脱失, 萎縮 (poikiloderma)
 - 3) Raynaud 症状
 - 4) 関節痛

II. 検査所見

1. 筋生検

筋線維の変性と炎症性反応(間質または血管周囲の細胞浸潤), 結合組織の増生の確認。
2. 血清クレアチン・フォスフォキナーゼ (CPK) 活性の上昇。
3. 筋電図検査による筋原性病変の確認。

III. 参考事項(略)

(確実例)

主要症状(I)の筋症状 1. 皮膚症状 2. と, 検査所見(II)の各所見のうち, 1 所見以上を満たすもの。

(疑い例)

主要症状(I)の皮膚症状 2. と, 検査所見(II)の各所見のうち, 1 所見以上を満たすもの。

表 3 診断基準との照合

Bohanらの診断基準		厚生省特定疾患調査研究班	
Definite	130 (54.9%)	確 実 例	181 (76.4%)
Probable	52 (22.9%)	疑 い 例	20 (8.4%)
Possible	47 (19.8%)	そ の 他	36 (15.2%)
そ の 他	8 (3.4%)		

表 4 - 1 患者の内訳 (全数)

	男		女		計
	生	死	生	死	
小 児	5	0	14	0	19
成 人	53	25	111	29	218
総 計	58	25	125	29	237

表 4 - 2 患者の内訳 (Definite + Probable)

	男		女		計
	生	死	生	死	
小 児	5	0	12	0	17
成 人	40	19	81	25	165
総 計	45	19	93	25	182

表 5 皮膚筋炎の主要死因

間質性肺炎	20例
悪性腫瘍	18例
肺炎（感染性）	4例
心不全	3例
消化管出血	1例
脳血管障害	1例
自殺	1例
腎障害	1例
不明、その他	5例

表 6 悪性腫瘍合併例

D M 発症年令	悪性腫瘍 で死亡	他の原因 で死亡	生存	計
～14	0	0	0	0
15～29	1	0	0	1
30～39	0	2	2	4
40～49	1	3	4	8
50～59	4	1	12	17
60～69	7	3	7	17
70～	5	3	5	13
総計	18	12	30	60

表 7 悪性腫瘍の種類

胃		癌	20人
肺		癌	13人
乳		癌	9人
子	宮	癌	4人
卵	巢	癌	2人
結	腸	癌	2人
臍		癌	1人
腎		癌	1人
食	道	癌	1人
膀	胱	癌	1人
喉	頭	癌	1人
上	顎 洞	癌	1人
悪	性 リンパ	腫	1人
不		明	3人

表 8 皮膚筋炎と悪性腫瘍の発病時期の関係

	悪性腫瘍 で死亡	他の原因 で死亡	生存	計
先行	3	2	10	15
同時～6ヶ月	9	4	13	26
6ヶ月～1年	2	1	2	5
1年～2年	3	1	1	5
2年以上	0	2	2	4
不明	1	2	2	5
総計	18	12	30	60

表 9 悪性腫瘍治療後のDMの経過

	改 善	改善せず	不 明
皮 疹	19/47 (40.4%)	10/47 (21.3%)	18/47 (38.3%)
筋 力	16/48 (33.3%)	11/48 (22.9%)	21/48 (43.8%)

表10 間質性肺炎合併例の年齢分布

DM 発症年齢	IPで死亡	他で死亡	生 存	計
～14	0	0	0	0
15～29	0	0	0	0
30～39	3	0	2	5
40～49	8	1	2	11
50～59	6	1	4	11
60～69	3	1	5	9
70～	0	2	1	3
不 明	0	1	2	3
計	20	6	16	42

表11 間質性肺炎発病時期と経過

経過	DMと同時 ～半年未満	半年 ～1年未満	1年以上	計
奔馬型	11	1	0	12
遷延型	6	1	0	7
良性型	9	3	4	16
総計	26	5	4	35

図1 間質性肺炎発病から死亡までの期間

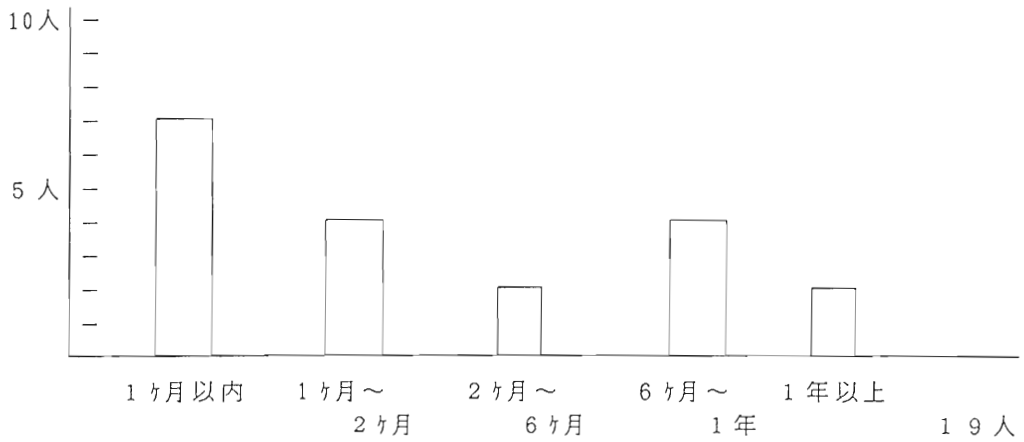


表12 IPとDMとの発症時期

	IPで死亡	他で死亡	生存	計
先行	0	0	0	0
同時～6ヶ月	15	5	7	27
6ヶ月～1年	1	0	6	7
1年～2年	2	0	2	4
2年以上	0	1	1	2
不明	2	0	0	2
計	20	6	16	42

表13 間質性肺炎合併例の治療法と予後

治療法	死亡	軽快・治癒	計
① ステロイド、免疫抑制剤 未使用	0	1	1
② プレドニゾン 50mg/日 未満	1	4	5
③ プレドニゾン 50mg/日 以上	7	10	17
④ ③+パルス療法	7	0	7
⑤ ③+免疫抑制剤	1	1	2
⑥ ③+パルス療法+免疫抑制剤	3	1	4
合計	19	16	35

表14 症状と悪性腫瘍との関係

n s 有意差なし

	悪性腫瘍 合併例 (%)	悪性腫瘍 非合併例 (%)	
筋力低下	85.0	81.9	n s
えん下障害	46.6	21.4	P < 0.01
筋肉痛	56.9	61.9	n s
ヘリオトロープ	71.7	65.2	n s
ポイキロデルマ	63.8	42.9	P < 0.05
ゴットロン	71.7	61.1	n s
爪囲紅斑	85.0	53.2	P < 0.01
皮膚潰瘍	6.7	13.5	n s
石灰沈着	0	3.82	n s
掻痒	75.0	57.6	P < 0.05
レイノー現象	6.67	14.6	n s
関節痛	38.3	53.1	n s

表15 症状とIPとの関係

n s 有意差なし

	IP合併例 (%)	IP非合併例 (%)	
筋力低下	89.19	82.65	n s
えん下障害	30.56	27.83	n s
筋肉痛	70.73	58.73	n s
ヘリオトロープ	69.05	68.04	n s
ポイキロデルマ	40.54	46.11	n s
ゴットロン	66.67	64.10	n s
爪囲紅斑	64.29	61.34	n s
皮膚潰瘍	37.84	6.09	P < 0.01
石灰沈着	0.00	3.03	n s
掻痒	45.24	62.37	P < 0.01
レイノー現象	16.67	10.88	n s
関節痛	71.43	43.81	P < 0.01

表16 検査所見とIPとの関係

		IP合併例	IP非合併例	
検査	C P K 1 5 0 $\mu\text{u}/\text{ml}$ <	4 8 . 1 5	5 6 . 1 3	n s
	G O T 5 0 K U <	5 0 . 0 0	4 9 . 3 5	n s
	G P T 5 0 K U <	4 2 . 3 5	3 5 . 0 6	n s
	アルドラーゼ15 IU/L <	3 4 . 7 8	1 7 . 5 6	n s
	L D H 4 0 0 $\mu\text{u}/\text{ml}$ <	4 0 . 7 4	4 1 . 8 3	n s
	抗核抗体陽性	4 3 . 2 4	4 3 . 0 8	n s
	抗J o - 1抗体陽性	0 . 0 0	1 . 0 4	n s
組織	a. 皮膚			
	表皮萎縮	6 8 . 5 7	5 5 . 1 1	n s
	液状変性	5 5 . 5 6	5 8 . 8 6	n s
	真皮上層浮腫	9 1 . 6 7	7 3 . 1 4	P < 0.05
	細胞浸潤	1 0 0 . 0 0	9 0 . 8 6	n s
	b. 筋線維 壊死その他	7 4 . 0 7	7 0 . 4 4	n s

n s 有意差なし

小児皮膚筋炎の調査結果

要 旨

1983年から1987年の5年間に各皮膚科診療施設を受診した皮膚筋炎患者237例の内、小児皮膚筋炎患者19例について統計的観察をおこなった。

平均年齢は7.7歳で、男女比は1:2.8で女児優位であった。初発症状では、皮疹が全例に見られ筋症状は少なかつた。全経過を通じては筋症状も高率に出現するが、成人例に比へ嚙下障害などの重篤な症状は少なかつた。検査ではアルドラーゼ、LDHが異常所見を示す場合が多かつた。筋生検、筋電図も陽性所見を示す率が高く有用な検査法と思われた。15例にステロイドの全身投与が行なわれ、治癒率は47%であつた。また、悪性腫瘍、間質性肺炎などの予後を左右するような合併症が小児では認められず、死亡例もなかつた。後遺症などに関し今後、も経過を追う必要があると思われ、小児皮膚筋炎は成人例に比べ予後良好な疾患である事が確認できた。

はじめに

小児皮膚筋炎は、成人の場合と症状、予後等について異なる点が多いとされる。今回の調査では14歳以下で発症した皮膚筋炎は19例であった。5年前に当教室で行なった調査¹⁾及び今回の調査における成人例と比較しつつ主なデータをまとめた。

結果

1. 発病年齢

図1のごとく10ヶ月から14歳までに認められ、平均年齢は7.7歳であった。2~6歳と10歳~14歳の2峰性を示したが、10~12歳に19人中8人と比較的多かった。前回調査でも2峰性がみられたが、前回は1~8歳のピークの方が多かった。

2. 性別

19人中男児5人、女児14人と性比は1:2.8であった。成人の男女比1:1.8にくらべ、女児優位であった。

3. 初発症状

全例皮疹で初発し、さらに筋症状、発熱、関節痛などを伴う場合が表1のごとく認められた。皮疹の出現は成人より高率だったが、筋症状を含む全身症状は成人におけるよりやや低かった。

4. 臨床症状

表2のごとく、皮膚症状はいずれも高率に認められ、特にゴットロン徴候は100%であった。さらに初発症状では少なかった筋症状も経過中には大部分の症例で現れてくるようで、なかでも筋痛は成人例より高率で9割を越していた。掻痒も成人より高率に訴えた。一方嚥下障害の出現は成人例より低かった。

5. 検査所見

表3のごとくLDHが異常値を占める割合

が89%と高く、また筋原性酵素ではアルトラーゼが72%と高率に異常値を示し、前回調査時と異なる結果がえられた。しかしCPRK異常者は半数に止まった。抗核抗体陽性者は19%で前回と変わらず、Jo-1抗体陽性例はいなかった。

筋生検は14例で施行されており、その内10例に筋変化が認められた。

筋電図も14例で施行され、10例で筋原性変化が認められた。

6. 治療

プレドニゾロンの投与が15例に行なわれ、内7例で皮膚筋炎は治癒していた。シクロホスファミドを併用している症例が1例あったが、免疫抑制剤単独投与例はなかった。

7. 予後

治癒7例、軽快10例、予後不明が2例で、軽快・治癒率は89%であった。死亡例はなく、死亡率が25%に及ぶ成人例に比べ予後ははるかに良好であった。

8. 合併症

成人と異なり悪性腫瘍、間質性肺炎、オーパーラップ症候群、心疾患等の合併症はなく、アトピー性皮膚炎、網膜色素変性症などの記載があったのみだった。アトピー性皮膚炎合併例はアトピー性皮膚炎の症状に関しては詳細は不明であるが、皮膚筋炎に関してはBohannonらの基準のDifiniteにあてはまり典型的な症状と思われた。この症例はプレドニゾン、シクロホスファミドが投与され治癒していた。検査所見では、LDHが725U/mlと比較的高値を呈していた。

9. 後遺症

石灰沈着は2例(10%)に認められ、うち1例は皮下に沈着し、もう1例の沈着部位は不

明だった。これに対して成人における石灰沈着は5例(2%)であった。

考察

発病年齢に関しては今回の集計では10歳から14歳に発病している症例が比較的多く、菊池らの報告に比べ平均年齢も高くなっていった。全年齢を通してみると菊池ら¹⁾、引田ら²⁾とも発病年齢は二峰性を示すとしているが、今回の集計でも15歳以下と50歳台にピークがみられた。男女比は引田ら²⁾の報告で1.3:1と男児がやや多くなっているが、今回の集計では菊池ら(1:2.2)¹⁾、Bowerら(1:2.4)³⁾とほぼ同様で女児優位であった。筋症状では皮疹が全例に認められ、一方筋症状は少なかつた。皮疹が多く筋症状が少ないう傾向は、皮膚科からのこれまでの報告¹⁾²⁾と一致していた。菊池は¹⁾本症の初期には典型的な症状がそろっているとは限らないため診断をくだすにあたり、皮疹の重要性を強調しているが。今回の集計でも初期には皮疹のみしか存在しない場合が14例と多いため、小児皮膚筋炎の診断にあたり皮膚科医の演ずる役割は重要であると思われた。筋症状も全経過を通じての臨床症状では、筋症状も高率に認められるようになり、罹患部位はほぼとんどの四肢近位筋であり、成人例に比べ嘸下障害などの重篤な筋症状は少ないようであった。皮膚症状はいずれも成人例及び前回調査に比べ高率で、特にゴットロン徴候が100%であった。点は今回の集計で特徴的な事と思われた。

検査所見では、筋原性酵素の上昇は比較的小なく、CPKよりアルドラーゼが異常値を示す率の方が多いことは、引田ら²⁾の94.7%という報告と一致していた。また、前回の調

与が第一選択として行なわれ、よくなるようになった。
現在、成人例に比ば後遺症と扱われる。筋炎とは異なる。

文献

- 1) 菊池りかほか：アンケートによる小児皮膚筋炎68例の臨床，特に予後について．日小皮会誌，4：507, 1985.
- 2) 引田岳氏ほか：小児皮膚筋炎．日皮会誌，101：825, 1991.
- 3) Bowyer, S. L. et al. : Childhood dermatomyositis. J. Pediatr, 103:882, 1983.
- 4) 菊池りかほか：小児皮膚筋炎の診断と治療．小児科，26：527, 1985.
- 5) 肥田野 信ほか：皮膚筋炎における皮膚病変の治療．皮膚臨床，31：711, 1989.

図 1

発病年齢

(歳)

14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0

男児
女児

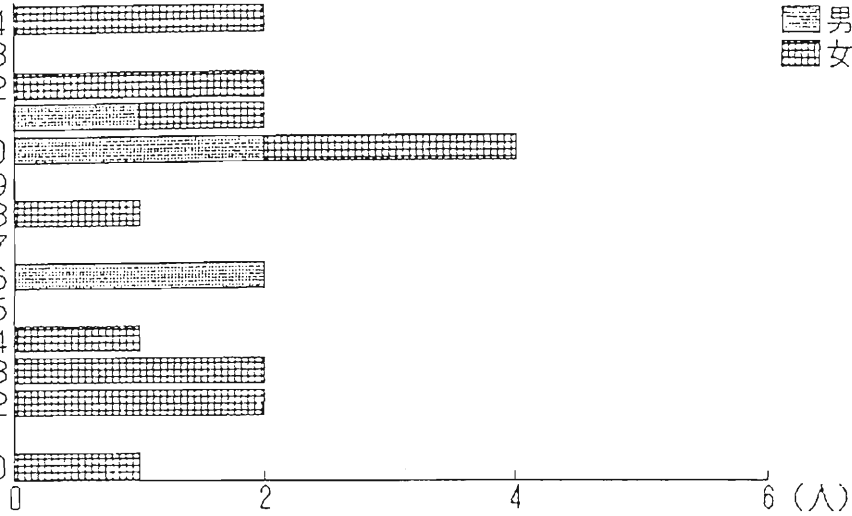


表1 初発症状

	小児例 (%)	成人例 (%)
1. 発熱	2人 (10.5)	30人 (13.7)
2. 筋力低下	3 (15.8)	48 (22.0)
3. 筋痛	2 (10.5)	27 (12.4)
4. 皮疹	19 (100.0)	182 (83.5)
5. 関節痛	1 (5.2)	35 (16.0)
6. 呼吸器症状	1 (5.2)	5 (2.3)
4のみ	14人	
4 + 2 + 3	1	
4 + 2 + 3 + 6	1	
4 + 1	1	
4 + 1 + 2 + 5	1	
4 + 脱力感	1	

表 2. 臨床症状

	小児 (%)	成人 (%)	前回調査 (%) ¹⁾ *
ヘリオトロージ	84.2	69.5	79
Goltion's sign	100.0	64.9	60
爪囲紅斑	78.6	68.7	68
レイノー一症状	12.5	13.7	10
掻痒感	80.0	62.9	41
筋力低下	94.7	86.5	—
脱力感	72.2	87.0	80
嚥下障害	6.2	33.1	—
筋肉痛	91.7	64.4	64
関節痛	58.8	52.2	59

*文献1) 表1より引用

表 3 . 検査所見

	本調査			前回調査 ¹⁾ *
	異常 (%)	正常	未検	異常
血清				
C P K	10 (53)	9	0	4.9%
G O T	11 (58)	8	0	5.8%
G F T	7 (37)	12	0	3.5%
L D H	17 (89)	2	0	4.5%
アルドラーゼ	13 (72)	5	1	3.7%
尿中				
クレアチン	7 (64)	4	8	7.7%
抗体	3 (19)	13	3	1.8%
抗 J0-1 抗体	0	4	15	—

* 文献 1) 表 2 より引用

L u p u s e r y t h e m a t o d e s (L E) と 悪 性 腫 瘍

要 旨

1975年から1988年の14年間に当科を初診し経過観察したSLE患者44例について悪性腫瘍の合併を調べたところ、3例に合併を認めた。また、他のLupus erythematoses (LE) 患者についても1983年から1987年の5年間で調べたところ、DLE患者1例のみに合併を認めた。

緒 言

膠原病と悪性腫瘍との関連については、以前より皮膚筋炎と高い関連性のあることが知られている。一方、SLEと悪性腫瘍の合併はあまり問題になっていない。

今回我々は1975年から1988年の14年間に当科を初診し経過観察したSLE 44例と、1983年から1987年の5年間に当科を初診し経過観察した他のLE 45例について悪性腫瘍の合併を調査し、若干の考察を加えたので報告する。

対象と方法

I. SLEと悪性腫瘍

1975年から1988年の14年間に当科を初診したSLEで、ARAの診断基準の4項目以上を満たし、最低6ヵ月以上経過観察したSLE 44例（男7例、女39例）を対象とし、悪性腫瘍の合併を調査した。平均発症年齢は30歳（5歳 - 55歳）、平均観察期間は5年1ヵ月（6ヵ月 - 13年8ヵ月）であった。

II. LEと悪性腫瘍

さらに、1983年から1987年の5年間に当科を初診し経過観察したSLE以外のLE患者33例を対象とし、悪性腫瘍の合併を調査した。内訳はSubacute cutaneous lupus erythematoses (SCLE) 2例、LE profundus 2例、Wide spread DLE 3例、DLE 25例、Chilblain lupus 1例で、臨床像、組織学的・免疫学的検査により診断した。

結 果

I. S L E と悪性腫瘍

悪性腫瘍の合併は3例に認められた。3例のまとめを第1表に示す。症例3ではS L E発症の5年前に子宮癌にかかっており、症例1では、S L Eの発症6年後に乳癌、症例2ではS L E発症の5年後に甲状腺癌に罹患している。いずれもS L E発症は平均発症年齢より高齢で、悪性腫瘍は手術後再発なく現在に至っている。

この3例のうちS L E発症後の合併例2例と、1983年から1987年の5年間に当科を初診し経過観察したS L E患者で悪性腫瘍を合併していない9例について、診断基準などにつき検討を加えてみた。その結果を第2表に示す。合併例が2例しかないので厳密なことはいえないが、非合併例では比較的低率のM E D（最小紅斑量）の短縮が合併例2例ともに認められたのは興味深い、その他大きな差はないものと思われた。

II. L E と悪性腫瘍

D L E 1例のみに悪性腫瘍の合併を認めた。本例は51歳男で、発症5ヵ月前に食道癌の手術を施行されているが詳細は不明である。

考 案

S L E と悪性腫瘍の合併については、S L E のモデル動物であるN Z B マウスで悪性リンパ腫が多発することが知られており、その発生率は26%ともいわれている¹⁾。また、ヒトS L Eでも特に免疫抑制剤治療中にリンパ腫を合併した報告は国内外ともに散見されている²⁾⁻⁴⁾。しかし、過去の統計では⁵⁾⁻⁸⁾、第3表に示すように、Lewisら⁵⁾、Canosoら⁶⁾で子宮癌、石ヶ坪ら⁸⁾では甲状腺癌が多い。自験例でもリンパ腫の合併はなく、むしろ3例とも内分泌系悪性腫瘍であったことは興味深い。また、Wesselら⁹⁾はAzathioprineを平均226g、49ヵ月投与された36例のS L E患者では1例も悪性腫瘍の合併は認められなかったとしその関係については否定的である。免疫抑制剤使用に伴うリンパ腫の合併については今

後さらに注意深い検討が必要と思われる。

また、SLEと悪性腫瘍との合併率については、第4表に示すように、Lewisら⁵⁾は484例中3.72%、Canosoら⁶⁾は70例中11.43%と報告し、Lewisらはこれを良性家族性高血圧症での悪性腫瘍合併1.36%よりは高率と報告している。その他、Dubois⁷⁾はSLEの死亡249例中悪性腫瘍が原因の者は4%、石ヶ坪ら⁸⁾はSLE剖検例1097例中0.82%に悪性腫瘍が認められたと報告している。多くの報告はいずれもSLE発症後の合併例だが、今回の我々の調査では、SLE発症後の合併例は44例中2例4.55%と過去の報告と大差はなかった。以上、当科で同期間(1975-1988)の皮膚筋炎における悪性腫瘍合併率は21例中5例で23.8%であったが、それに反してSLEでは4.55%と低率であり、皮膚筋炎ほどの高い関連性があるとは思われなかった。

文 献

- 1) 白井俊一：モデルマウス系を通してみた全身性エリテマトーデス (S L E)、順天堂医学、27：412-425、1981.
- 2) 松浦知和ほか：Systemic lupus erythematosusの免疫療法中に合併した脳原発悪性リンパ腫の1剖検例、日内会誌、76：730-735、1987.
- 3) Woolf A.S. and Conway G. :Systemic lupus erythematosus and primary cerebral lymphoma, Postgraduate Medical Journal, 63：569-571,1987.
- 4) Cras P., Franckx C. and Martin J.-J. :Primary intracerebral lymphoma in systemic lupus erythematosus treated with immunosuppressives, Clinical neuropathology, 8：200-205, 1989.
- 5) Lewis R.B., Castor C.W., Knisley R.E., and Bole G.G. :Frequency of neoplasia in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis, 19：1256-1260, 1976.
- 6) Caoso J.J. and Cohen A.S. :Malignancy in a series of 70 patients with systemic lupus erythematosus, 17：383-390, 1974.
- 7) Dubois E.L. :Causes of death in systemic lupus erythematosus, Dubois E.L.(eds):Lupus erythematosus, 2nd ED, university of southern california, Los Angels, calfolnia, 1974, 636-640.
- 8) 石ヶ坪良明ほか：S L Eと悪性腫瘍、臨床免疫、15：106-110、1983.
- 9) Wessel G., Abendroth K. and Wisheit M. : Malignant transformation during immunosuppreive therapy (Azathioprine) of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. A retrospective study, Scand J Rheumatology, Suppl. 67：73-75, 1988.

第1表 悪性腫瘍の合併を認めたSLE3例のまとめ

性	SLE 発症年齢	SLE治療 開始年齢	悪性腫瘍 診断年齢	合併悪性 腫瘍	悪性腫瘍診断 前の治療内容	悪性腫瘍手術後の 経過
1 F	49	51	55	乳癌	フルトニ20mg/d 3年9ヵ月	再発なし
2 F	39	44	44	甲状腺癌	なし	再発なし
3 F	39	45	34	子宮癌		再発なし

第2表 悪性腫瘍合併例と非合併例との臨床、検査上比較

	悪性腫瘍合併例	非合併例
頬部発疹	2 / 2 (100%)	7 / 9 (77.8%)
円板状発疹	1 / 2 (50)	5 / 9 (55.6)
光線過敏 MED 60秒以下	2 / 2 (100) 2 / 2 (100)	2 / 9 (22.2) 2 / 9 (22.2)
口腔潰瘍	0 / 2 (0)	0 / 9 (0)
関節炎	1 / 2 (50)	4 / 9 (44.4)
漿膜炎	0 / 2 (0)	0 / 9 (0)
腎障害	0 / 2 (0)	1 / 9 (11.1)
神経学的障害	0 / 2 (0)	0 / 9 (0)
白血球減少 血小板減少	1 / 2 (50) 0 / 2 (0)	6 / 9 (66.1) 1 / 9 (11.1)
LE細胞 (+) 抗DNA抗体 (+) 抗Sm抗体 (+) BFP	1 / 2 (50) 1 / 2 (50) 1 / 2 (50) 0 / 2 (0)	1 / 8 (12.5) 7 / 9 (77.7) 0 / 9 (0) 1 / 9 (11.1)
抗核抗体 (+)	2 / 2 (100)	9 / 9 (100)
CH ₅₀ 低下 C ₃ 低下 C ₄ 低下	1 / 2 (50) 1 / 2 (50) 1 / 2 (50)	3 / 9 (33.3) 5 / 9 (55.5) 2 / 9 (22.2)
サイロイドテスト (+) マイクロゾームテスト (+)	1 / 2 (50) 1 / 2 (50)	2 / 8 (25) 4 / 8 (50)
γ-glob上昇	2 / 2 (100)	7 / 9 (77.7)

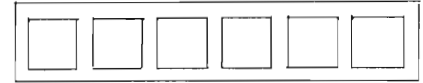
第3表 合併した悪性腫瘍の内訳

	Lewisら	Canosoら	Dubois	石ヶ坪ら	当科
甲状腺癌	1			3	1
乳癌	2		2		1
肺癌	3			1	
子宮癌	6	5	1		
胃癌	1		2	2	
結腸癌	1				
総胆管癌				1	
前立腺癌			1		
細網肉腫	2	1	1	1	
リンパ肉腫				1	
Hodgkin病	1				
多発性骨髄腫		1			
後腹膜腔脂肪肉腫			1		
皮膚癌	1	1			
不明			1		
	18	8	9	9	2

第4表 SLEと悪性腫瘍の合併率

	SLEと悪性腫瘍の合併率 (SLE発症後の合併率)
Lewisら (1955-1974)	3.72% (484例)
Canosoら (1961-1970)	11.43% (70例)
Dubois (1950-1973)	4% (249例)
石ヶ坪ら (1958-1976)	0.82% (1097例)
当科 (1975-1988)	4.55% (44例)

表 2



皮膚筋炎予後調査

記入方法

1. _____ または () には適当な文句や数字を黒ボールペンまたは黒インキで記入して下さい。
2. 番号 1, 2, 3, 程度を示す記号 (++ + ±) などが並んでいる場合は該当するものを○で囲んで下さい。

施設名 _____ 記載者名 _____
 主治医名 皮膚科 _____ 科 _____

フリガナ
 患者名 _____ (男・女) 外来カルテNo. _____

生年月日：明・大・昭 _____ 年 _____ 月 _____ 日

初診日：昭 _____ 年 _____ 月 _____ 日 (_____ 歳)

既往歴：

発病：昭 _____ 年 _____ 月 _____ 歳頃

初発症状：

1. 発熱	2. 筋力低下	3. 筋痛	4. 皮疹
5. 関節痛	6. 呼吸器症状		
7. その他 (_____)			

I. 臨床症状 (現在なくとも、これまでにみられたものはありとして下さい。)

1. 筋症状

a. 筋力低下	1. あり	2. なし	3. 不明
罹患部位	1. 四肢近位筋	2. 頸部屈筋	3. その他 (_____)
嚥下障害	1. あり	2. なし	3. 不明
b. 脱力感	1. あり	2. なし	3. 不明
c. 筋肉痛	1. あり	2. なし	3. 不明
d. その他、筋の萎縮・拘縮など (_____)			

2. 皮膚症状

顔面	上眼瞼 紫紅色腫脹 (heliotrope)	1. あり	2. なし	3. 不明
	浮腫性紅斑	1. あり	2. なし	3. 不明
	蝶形紅斑 (butterfly rash)	1. あり	2. なし	3. 不明
軀幹～四肢	poikiloderma	1. あり	2. なし	3. 不明
	poikiloderma以外 皮疹の種類 (_____)			
四肢	肘頭、膝蓋部の角化性皮疹	1. あり	2. なし	3. 不明
	手指関節背 Gottron徴候	1. あり	2. なし	3. 不明
	手掌側 逆Gottron徴候	1. あり	2. なし	3. 不明
	爪囲紅斑	1. あり	2. なし	3. 不明
光線過敏		1. あり	2. なし	3. 不明
壊死、潰瘍	部位： _____	1. あり	2. なし	3. 不明
石灰沈着 (XP又は手術で確認したもの)		1. あり (皮下・筋肉内・不明)	2. なし	3. 不明
掻痒		1. あり (++ + ±)	2. なし	3. 不明

3. Raynaud 現象 1. あり 2. なし 3. 不明
 4. 関節痛 1. あり 2. なし 3. 不明
 5. その他の症状 ()

II. 検査所見

1. 臨床検査

a. 血清

	皮膚筋炎確診時(単位)	貴施設正常範囲
GOT	_____	_____
GPT	_____	_____
CPK	_____	_____
Aldolase	_____	_____
LDH	_____	_____
ミオグロビン	_____	_____
ESR(1hr値)	_____	_____

b. 尿中クレアチン(mg/日) _____

c. 自己抗体

- ANA 1. 陽性(homogeneous・speckled・peripheral・nucleolar) 2. 陰性
 2. 未施行
 抗Jo-1 1. 陽性 2. 陰性 3. 未施行
 抗PM-1 1. 陽性 2. 陰性 3. 未施行
 抗Ku 1. 陽性 2. 陰性 3. 未施行
 その他 ()

2. 生検

a. 皮膚

1. 施行 部位: _____ 2. 未施行
 表皮の萎縮 1. あり 2. なし 3. 不明
 液状変性 1. あり 2. なし 3. 不明
 真皮上層の浮腫 1. あり 2. なし 3. 不明
 細胞浸潤 1. あり 2. なし 3. 不明
 その他 ()

b. 筋

1. 施行 部位: _____ 2. 未施行
 皮膚筋炎としての筋変化(筋線維の壊死、細胞浸潤、貪食像、
 中心核、筋束辺縁筋線維萎縮など)のいずれか 1. あり 2. なし 3. 不明

3. 筋電図

1. 施行 部位: _____ 2. 未施行
 筋原性変化 1. あり 2. なし 3. 不明
 その他 ()

Ⅲ. 合併症

1. 悪性腫瘍 1. あり（重複癌の場合はそれぞれにつき記載して下さい。） 2. なし 3. 不明
種類：1. 癌 2. 肉腫 3. その他（ ）
臓器名： _____

a. 発見年月日

昭 ___年___月___日（皮膚筋炎診断時に検索して見つかったものは、同時の所に入れて下さい。）

皮膚筋炎に対し 1. ___年___ヶ月先行 2. 同時 3. ___年___ヶ月後続 4. 不明

b. 治療（複数回答可）

1. 手術 手術日：昭 ___年___月___日 2. 化学療法 3. 免疫療法 4. 放射線
5. その他（ ）

c. 悪性腫瘍治療後に次の症状の改善がありましたか。

- 皮膚 1. あり 2. なし 3. 不明
掻痒 1. あり 2. なし 3. 不明
筋症状 1. あり 2. なし 3. 不明

2. 間質性肺炎（肺線維症）

a. 発見年月日 昭 ___年___月___日

皮膚筋炎に対し 1. ___年___ヶ月___週先行 2. 同時 3. ___年___ヶ月___週後続 4. 不明

b. 間質性肺炎に対する治療

1. ステロイド内服（増量も含む）
2. パルス療法
3. 抗生物質
4. 免疫抑制剤 薬剤名： _____
5. その他（ ）

3. その他の肺疾患

- a. 嚥下性肺炎 1. あり 2. なし 3. 不明
b. 感染性肺炎 1. あり 2. なし 3. 不明
その原因 1. 細菌 2. ウイルス 3. 真菌 4. P. carinii 5. その他
c. その他（ ）

4. 心疾患

- a. 心筋障害 1. あり 2. なし 3. 不明
b. その他（ ）

5. 膠原病のoverlap（ある場合は根拠を詳しく示して下さい。）

1. あり 2. なし 3. 不明
a. RA（ ）
b. SLE（ ）
c. PSS（ ）
d. Sjögren syndrome（ ）
e. MCTD（ ）
f. その他（ ）

6. その他経過中における合併症 1. あり 2. なし 3. 不明
合併症名()

IV. 治療（皮膚症状及び筋症状に対して）

1. 全身療法（複数回答可）
- a. ステロイド内服 1. 施行 2. 未施行 3. 不明
薬 剤 名： _____
1日最大量： _____ mg / 日
- b. パルス療法 1. あり 2. なし 3. 不明
- c. 免疫抑制剤 1. 使用 2. 未使用 3. 不明
薬 剤 名： _____
- d. その他 主な薬 剤 名： _____
2. その他の治療()

V. 妊娠と分娩

	妊娠	正常	異常	分娩	流産	人工	自然
発病前	_____回	_____回	_____回	_____回	_____回	_____回	_____回
発病後	_____回	_____回	_____回	_____回	_____回	_____回	_____回

その他の特記事項()

VI. 経過・転帰（平成元年12月末現在）

1. 治癒又は寛解（ステロイド離脱）
2. 軽快（ステロイド減量）
3. 不変
4. 悪化・再発
5. 転医 転医先施設名 _____
6. 死亡 昭__年__月__日 死亡時施設名 _____ 剖検（あり・なし）
死因 1. 悪性腫瘍 2. 間質性肺炎・肺線維症 3. その他()
7. 不明（昭__年__月頃から）

VII. その他・連絡事項

- VIII. 発表の有無
1. 発表
- a. 論文 筆頭著者()
誌名、巻、頁、年()
- b. 学会 演 者()
学会名、年()
2. 未発表