

症例報告

皮膚筋炎に γ グロブリン製剤が有効であった 胃・大腸重複癌の1手術例

東邦大学第1外科学教室, 同 第1病理学教室*

伊藤 正朗 加瀬 肇 河野 明彦
石井 紀行 斉藤 直康 下山 修
大嶋 陽幸 小林 一雄 秋間 道夫*

症例は64歳の男性で、皮膚筋炎にて入院していたが、胃癌および大腸癌の重複癌と診断され当科転科となった。入院時理学的所見は全身に不定型発赤、眼瞼周囲にヘリオトロープ疹を認めた。四肢筋力低下、嚥下障害も認めた。検査所見はWBC 5,400/ μ l, CRP 2.1mg/dl, CK 5,836 IU/l, 抗Jo-1抗体は陰性であった。術前ステロイドパルス療法を施行するも嚥下障害および皮膚症状が軽快せず、手術を行うことが困難であった。そのため γ グロブリン製剤20g/day \times 5 days 大量投与を行い、改善傾向を認めたため胃全摘術、Hartmann手術を施行した。術後も、プレドニゾロンを10mg/week ずつ減量することができた。ステロイド投与にもかかわらず、改善を認めなかった嚥下障害に対し、術前大量 γ グロブリン製剤を使用し改善が得られ、術後誤嚥性肺炎や縫合不全などの合併症を認めなかったことより、 γ グロブリン製剤は有効であると思われた。

はじめに

皮膚筋炎は消化器癌の合併が多いとされている¹⁾。今回、皮膚筋炎に合併した胃癌および大腸癌の重複癌に、術前大量 γ グロブリン製剤が有効で、術後も順調にステロイドを減量しえた症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：64歳、男性

主訴：全身皮膚発赤、筋力低下、嚥下困難

既往歴および家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：以前より高血圧および糖尿病にて内服治療していた。平成14年6月より全身発疹および脱力感が出現し、さらに嚥下困難も見られ皮膚筋炎と診断され、当院皮膚科入院となった。入院後上部消化管内視鏡検査をルーチンで施行したところ、胃癌と診断され手術目的にて当科転科となった。

入院時現症(皮膚科)：身長170cm、体重67kg、体温37.4 $^{\circ}$ C、血圧144/78mmHg、両側眼瞼下垂あり、顔面・体幹・両側上肢にかけてびまん性に不定型発赤あり。両眼瞼ヘリオトロープ疹あり。眼瞼結膜軽度貧血あり、呼吸音清、副雑音聴取せず。上腹部腫瘤触知、軽度圧痛あり。両側眼瞼周囲および上肢に浮腫あり。

徒手筋力テスト：三角筋2/5、上腕二頭筋4/5、腸腰筋4/5。握力：右20kg左17kg。嚥下障害あり。

入院時検査所見(皮膚科)：WBC 5,400/ μ l, CRP 2.1mg/dl, CK 5,836IU/l, GOT 428IU/l, Alb 3.0g/dl, 抗Jo-1抗体陰性、抗核抗体80倍。腫瘍マーカー：CEA, CA19-9, SCCの上昇を認めなかったが、NSE 25.7ng/mlと軽度上昇を認めた。

上部消化管造影X線検査：全体的に壁の伸展不良で、胃体中部前壁から胃角部にかけて約2.5 \times 3.5cmの隆起性病変を認めた (Fig. 1)。

上部消化管内視鏡検査：体中部大彎側前壁から胃角部小彎側に一部に陥凹をともなう易出血性の

<2004年9月22日受理>別刷請求先：伊藤 正朗
〒143-8541 東京都大田区大森西6-11-1 東邦大学
医学部第1外科

Fig. 1 Radiographic image showed a giant protuberant lesion from middle to lower body.

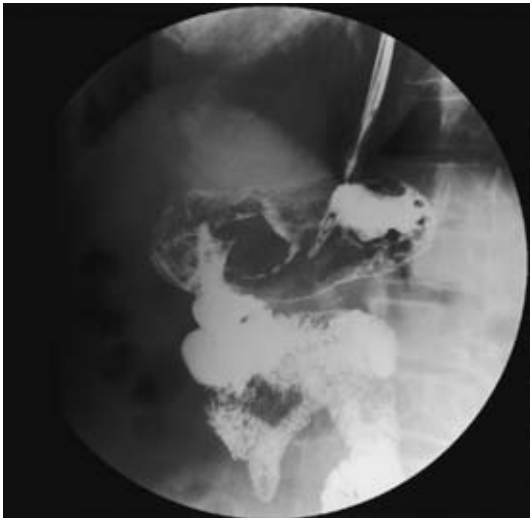
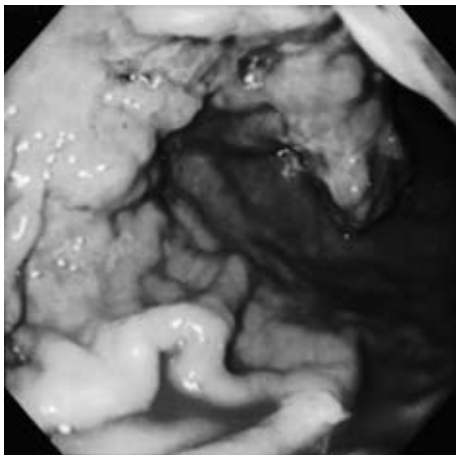


Fig. 2 Endoscopic examination showed a giant tumor with ulceration on the anterior wall of middle to lower body.



隆起性病変を認めた。穹隆部および体部の拡張伸展不良も認め、5型胃癌と考えられた (Fig. 2)。

胃生検：N/C比の高い異型細胞が増殖し、腺腔形成傾向は乏しく、低分化腺癌と診断された。一部で印環細胞が認められた。

下部消化管内視鏡検査：S状結腸に約1/2周を占める隆起性病変を認めた (Fig. 3)。

大腸生検：中型の不整な腺管の増殖を認め、

Fig. 3 Colonoscopic image showed protuberant lesion in the sigmoid colon.

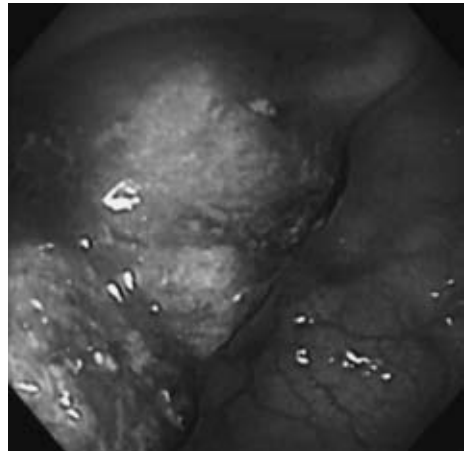


Fig. 4 Abdominal computed tomography examination showed wall thickness of middle to lower body especially in the angle (\downarrow), and showed swelling of lymph node in the right paracardial lymph node.

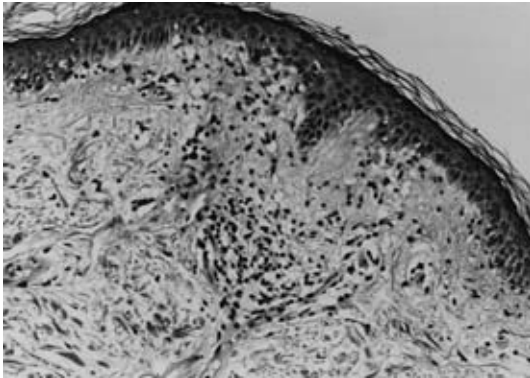


中～高分化腺癌と診断された。

腹部CT：体中部前壁から幽門部にかけて、胃壁の肥厚を認め (Fig. 4)、No. 3リンパ節の腫脹を認めた。腹水を認めず、明らかな肝転移を疑わせる所見も認められなかった。

皮膚生検：組織学的に皮膚表皮は正角化性であり、基底層では部分的に液状変性をともなって、リンパ球浸潤が見られた。真皮上皮では、間質の

Fig. 5 Dermal biopsy showed the lymphocyte infiltration in the stratum basale with liquefaction. Infiltration of small orbicular cell was also observed around the blood vessel with lymphocyte (H.E.×200).



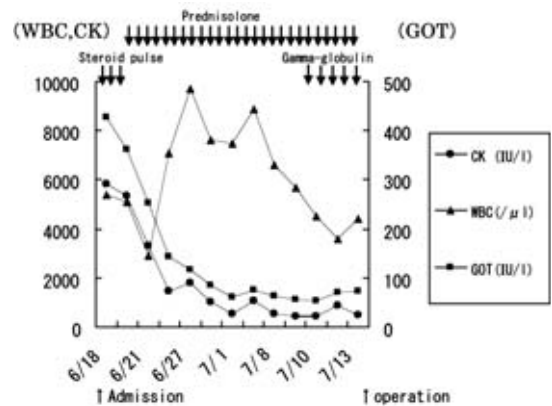
浮腫のため膠原線維束が離開し、血管中心性にリンパ球主体の小円形細胞浸潤を軽度認め皮膚筋炎と考えられた (Fig. 5)。

筋生検：炎症細胞浸潤や筋線維の変性も見られず、結合組織増生などの皮膚筋炎に特徴的な所見を認めなかった。

入院後経過：平成14年6月20日当院皮膚科入院直後より、メチルプレドニゾン1,000mg/day×3daysによるパルス療法を開始し、CK、GOT値の低下が認められた。その後、胃癌およびS状結腸癌を認め当科転科となった。プレドニゾン70mg/day投与を続けるも、CK値は正常範囲内まで低下せず、筋力低下、皮膚発赤および嚥下障害などの症状も明らかな改善を認めず経口摂取不能であった。術後嚥下障害による合併症を来す可能性を検討し、可能な限り術前の全身状態の改善を期待して平成14年7月9日よりγグロブリン製剤20g/day×5daysを併用した (Fig. 6)。大量γグロブリン療法直前の検査所見はWBC 6,600/μl、GOT 63IU/l、CK 551IU/lであった。

大量γグロブリン製剤投与後、嚥下機能・皮膚症状が改善し、握力も右20kg→25kg、左17kg→20kgと軽度改善傾向を認めた。また、γグロブリン製剤投与直前・直後の血液生化学検査では、CK

Fig. 6 Clinical course indicated the changes in laboratory examination and the dose of Methylprednisolone, Prednisolone and gamma globulin.

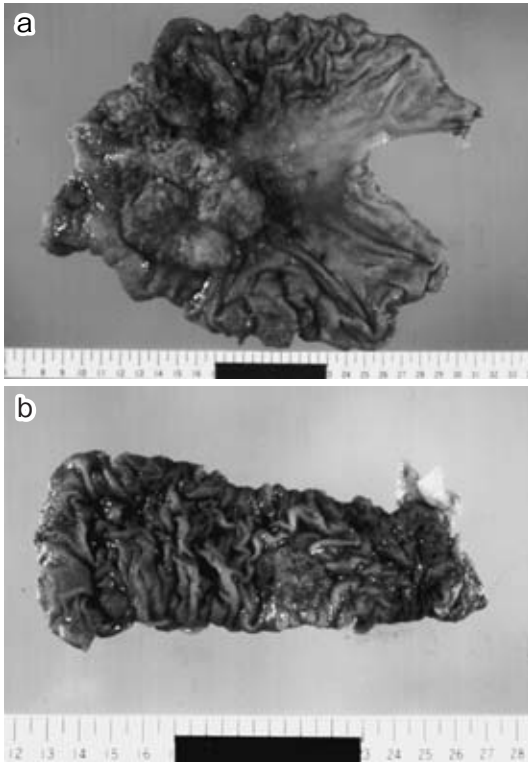


551IU/l→248IU/lと改善し、経口摂取も可能となったため、7月15日胃全摘出術、Hartmann手術を施行した。大腸癌の術式に関しては、手術時間を可能な限り短縮することや、術前大量ステロイドを投与していたことから術後縫合不全などの合併症を来しうると判断しHartmann手術を選択した。

手術所見および病理所見：胃病変を体中部小彎側に認めるも、腹水や、明らかな肝転移および腹膜播種は認めなかった。大動脈周囲リンパ節などの腫大を認めなかったが、右噴門リンパ節の腫大を認めた。胃全摘術を施行し、再建法はRoux-en-Yとした。郭清はD1+βとした。総合所見は12.0×8.5cm、MLU、Less、5型、pT2(ss)、pN1、sH0、sP0、pCY0、sM0、Stage IIで、病理学的組織診断はpor 1、int、INFβ、ly 3、v 1、No. 1:0/5 No. 3:0/3 No. 4d:3/10 No. 6:0/6であった (Fig. 7 a)。

S状結腸の病変部より、口側約8cm、肛側約5cmの距離をおきS状結腸切除を施行し、Hartmann手術を行った。大腸癌取扱い規約による手術所見はS、2型、(20mm×23mm)、SE、P₀、H₀、M(-)、N(-)、D₂、OW(-)、AW(-)、EW(-)、CurA、clinical stage IIであった。病理学的組織診断はmoderately differentiated adenocarci-

Fig. 7 Macroscopic findings of the resected specimen showed tumor of stomach and sigmoid colon.



noma, se, ly₂, v₁, ow (-), aw (-), ew (-)であった (Fig. 7b).

術後経過：手術当日にプレドニゾロン 90mg/day を投与し、その後 10mg/week ずつプレドニゾロンを減量した。術後経過は良好で、縫合不全などの合併症を認めず、第 5 病日より経口摂取を開始したが、嚥下障害も再発せず常食まで摂取可能となった。第 71 病日にプレドニゾロンの投与を中止し、第 96 病日に退院となった。術後 8 か月は、皮膚筋炎の増悪を認めず経過良好であったが、術後第 260 病日に両側胸水を認め、両側肺転移および骨転移にて第 277 病日に死亡した。

考 察

皮膚筋炎は多発性筋炎に加え特徴的な皮膚病変を示す疾患である。皮膚症状はヘリオトロープ疹と関節伸側の紅斑を特徴とし、筋炎は横紋筋の炎症と変性、筋力低下、血清筋原性酵素増加を来す

全身性炎症性疾患である。成人皮膚筋炎患者の 15~30% に悪性腫瘍が合併するといわれ^{2,3)}、悪性腫瘍を合併した皮膚筋炎の予後は不良である^{1,4)}。本邦では特に胃癌との合併が多い⁵⁾が、術後皮膚筋炎の症状が軽快したという報告も散見される⁶⁾。

治療は一般的に経口ステロイドホルモン剤を使用する。初期投与量としては、プレドニゾロン換算にて 0.5-1.0mg/kg を 4 週間用いる⁷⁾。従来、多発性筋炎/皮膚筋炎はこの治療法にて反応する比較的前予後良好な疾患と考えられてきたが、近年、潜在癌が存在しないにもかかわらずステロイド治療にて反応しない症例が 20% 程度は存在することが知られるようになった⁸⁾。一般的に CK 値は治療効果判定の目安となり、ステロイド療法にて CK 値は正常範囲内まで改善するが⁹⁾、自験例ではステロイドパルス療法後も正常範囲内まで低下せず、また症状の改善も認めなかったため γ グロブリン製剤を使用した。

ステロイド抵抗性多発性筋炎/皮膚筋炎に対して免疫抑制剤 (Methotrexate, Azathioprine, Cyclophosphamide, Cyclosporine, Tacrolimus, etc) や γ グロブリン製剤を用いた治療法が有効とされ^{7,10)}、本邦でも施行されるようになった。また、血漿交換療法および白血球除去療法、骨髄移植、さらに症状が安定していれば運動療法なども有効とされている⁷⁾。自験例もステロイドを大量投与したが、嚥下困難、CK 値および全身の皮膚発赤所見の改善が認められず、可能なかぎり術前の全身状態を改善し手術のリスクを軽減するため γ グロブリン製剤を併用することとした。

平成 6 年度自己免疫疾患調査研究班によると大量 γ グロブリン療法の適応は、①ステロイド薬治療に対して抵抗性を示す症例、②ステロイド薬の減量が困難な症例、③副作用のために大量ステロイド薬投与の継続が困難な症例、④糖尿病や重症感染症などのために大量ステロイド薬の導入が困難な症例とされ¹¹⁾、自験例でも①②が該当していた。 γ グロブリン製剤の副作用として頭痛、嘔気、発熱、頻脈、溶血、血圧低下、無菌性髄膜炎、血栓塞栓症、尿細管壊死、などといわれているが、副作用の報告例は少なく、発生頻度も比較的低

い¹²⁾。今回も明らかな副作用を認めず、手術を行うことができた。

γグロブリン大量療法 (intravenous high-dose immunoglobulin therapy ; IVIG) の投与方法としてγグロブリン 1g/kg/day を2日間点滴静注する方法と 0.4g/kg/day を5日間点滴静注する方法があり、これを1クールとして1~3か月ごとに数回施行する⁷⁾。自験例では後者を選択し、γグロブリン製剤 20g/day を5日間投与した。

免疫疾患調査研究班¹³⁾によれば、1クールに持続する有効効果の持続期間は3~6か月とされ、今回はγグロブリン製剤の有効期間内に手術を施行した。術後経過も良好で、明らかな合併症を認めなかったことから、術後のγグロブリン製剤の有効性も示唆された。

一般にγグロブリン製剤投与後5~6か月後に多発性筋炎/皮膚筋炎が再燃し再投与が必要である症例も報告されている¹³⁾。自験例ではγグロブリン製剤投与後6か月以上経過し、プレドニゾン投与を終了後も、皮膚筋炎の増悪は認められなかったが、その後277病日に両側肺転移および骨転移を来し死亡した。この際γグロブリン製剤は使用しなかった。

現在、多発性筋炎/皮膚筋炎に対しγグロブリン製剤は保険適応となっていないが、今後、本症例のような疾患の集積がなされ、できるかぎり早期に保険適応の承認が望まれる。

本論文の要旨は第75回日本胃癌学会総会(平成15年2月東京)において発表した。

文 献

1) 伊藤由佳, 三浦宏之, 田邊 昇ほか: 皮膚症状よ

り内臓悪性腫瘍を発見した2例. 皮膚 40 : 185—189, 1998

- 2) Sigurgeirsson B, Lindelof B, Edhag O et al : Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. N Engl J Med 326 : 363—367, 1992
- 3) 金子佳世子, 菊池りか, 新井洋子ほか: 皮膚筋炎と悪性腫瘍. 皮の臨 27 : 499—505, 1985
- 4) 池田 純, 李 哲柱, 武藤文隆ほか: 乳腺・胃の重複癌, および上行結腸癌を合併した皮膚筋炎の2例. 日臨外会誌 60 : 1688—1692, 1999
- 5) 篠島 弘, 野波英一郎, 池上文詔ほか: 悪性腫瘍を合併した皮膚筋炎—本症の2例と本邦報告例の統計的観察—. 皮の臨 19 : 743—752, 1977
- 6) 天野博雄, 石川 剛, 田村敦志ほか: 卵管癌を合併した皮膚筋炎の1例. 皮の臨 37 : 1371—1373, 1995
- 7) 三村俊英, 神田浩子, 久保かなえ: 難治性多発性筋炎・皮膚筋炎の治療法の進歩. 日臨 59 : 2062—2070, 2001
- 8) Joffe MM, Love LA, Leff RL et al : Drug therapy of the idiopathic inflammatory myopathies : predictors of response to prednisone, azathioprine, and methotrexate and a comparison of their efficacy. Am J Med 94 : 379—387, 1993
- 9) 原まさ子: 診断のポイントとベストの治療ガイドライン 多発性筋炎/皮膚筋炎. 内科 93 : 259—263, 2004
- 10) Lang BA, Laxer RM, Murphy G et al : Treatment of dermatomyositis with intravenous gammaglobulin. Am J Med 91 : 169—172, 1991
- 11) 柏崎禎夫, 立石睦人, 森 正人ほか: 多発性筋炎/皮膚筋炎に対する大量γグロブリン静注療法の有用性. 自己免疫疾患調査研究班 平成6年度研究報告書. 1995, p48—50
- 12) 針谷正祥: 難治性筋炎に対するガンマグロブリン大量静注療法. リウマチ科 26 : 454—460, 2001
- 13) 柏崎禎夫, 針谷正祥, 木下真男ほか: ステロイド抵抗性多発性筋炎/皮膚筋炎に対するガンマグロブリン大量静注療法の検討. 免疫疾患調査研究班 平成8年度研究報告書. 1997, p201—213

An Operated Case of Dermatomyositis with Gastric and Colon Cancer Improved by High Dose Gamma-globulin

Masaaki Ito, Hajime Kase, Akihiko Kouno,
Noriyuki Ishii, Naoyasu Saito, Osamu Shimoyama,
Yoko Oshima, Kazuo Kobayashi and Michio Akima*

First Department of Surgery and First Department of Pathology*, Toho University School of Medicine

A 64-year-old man admitted to the department of dermatology for dermatomyositis was transferred to our department for gastric and colon cancer. Physical examination showed generalized varied redness and helio-trope eruption in the peripalpebral regions. He had impaired muscular strength of the extremities, and dysphagia. Laboratory examination showed that WBC was 5,400/ μ l, CRP 2.1mg/dl, and CK 5,836IU/l, and a test for anti-Jo-1 antibody was negative. Preoperative pulsed steroid therapy did not improve dysphagia and skin symptoms, and this prevented surgery. We therefore used high-dose gamma globulin pharmaceutical preparations of 20 g per day for 5 days, and this improved his condition to where total gastrectomy and Hartmann's operation could be done. Prednisolone was reduced after the day of surgery by 10mg per week. Nevertheless for using of Prednisolone, he could not improve the dysphagia. But by using of preoperatively administered high-dose gamma globulin, we could accomplish operation safely without any complication. It is effective to use high-dose gamma globulin pharmaceutical preparations in order to avoid the post operative complication.

Key words : dermatomyositis, gastric cancer, gamma globulin

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 38 : 157—162, 2005]

Reprint requests : Masaaki Ito First Department of Surgery, Toho University School of Medicine
6-11-1 Oomorinishi, Oota-ku, Tokyo, 143-8541 JAPAN

Accepted : September 22, 2004