

学位論文

「Liver damage in patients with polymyositis and
dermatomyositis」

(多発性筋炎・皮膚筋炎患者での肝障害について)

指導教授名 廣畑 俊成

申請者氏名 和田 達彦

著者の宣言

本学位論文は、著者の責任において実験を遂行し、得られた真実の結果に基づいて正確に作成したものに相違ないことをここに宣言する。

要旨

【目的】

多発性筋炎および皮膚筋炎自体による肝障害を明らかにする。

【方法】

2006年1月から2011年10月まで当院に入院した42名の多発性筋炎・皮膚筋炎患者を調査した。うち6名は薬剤性肝機能障害、脂肪肝、転移性肝腫瘍、原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性肝炎であった。対照として、運動によるクレアチニンキナーゼ上昇を示した8名の患者を調査した。疾患群と対照群でのAST、ALT、CKとAST/CK比、ALT/CK比、AST/ALT比の調査解析を行った。

【結果】

疾患群は、対照群と比較して、ALT値、AST/CK比、ALT/CK比の有意な上昇を示したが、AST、CK値については差がなかった。そして、疾患群のAST/ALT比(1.37 ± 0.46 , mean \pm SD)は、対照群(2.41 ± 0.99)と比較して有意に低下していた($p < 0.0001$)。多発性筋炎と皮膚筋炎との間では、どの値に関しても差を認めなかった。さらに、疾患群36名中26名(72.2%)で、対照群の最小AST/ALT値を下回り不均衡なALT上昇を認め、26名中10名(38.5%)で肝細胞障害性肝障害を呈していた。

【結語】

多発性筋炎・皮膚筋炎患者では、CK上昇とは不均衡なALT上昇がみられた。このことから、多発性筋炎・皮膚筋炎自体による肝障害の存在が示唆された。

目次

	頁
1. 序論 -----	1
2. 方法	
2-1. 対象患者 -----	2
2-2. データの記録および肝障害の定義 -----	2
2-3. 統計解析 -----	3
3. 結果	
3-1. 対象患者統計データ -----	3
3-2. PM/DM 患者での肝酵素と CK -----	3
4. 考察 -----	7
5. 総括 -----	6
6. 今後の課題 -----	6
7. 謝辞 -----	6
8. 引用文献 -----	11
9. 業績目録 -----	15
10. 図表 -----	19

1. 序論

多発性筋炎 (polymyositis: PM) は、四肢の近位筋の筋力低下を主症状とし、クレアチンキナーゼ (Creatine Kinase: CK) を含む筋原性酵素の上昇、筋組織へのリンパ球浸潤を呈する原因不明の炎症性筋疾患である。¹ 皮膚筋炎 (dermatomyositis: DM) は、これらの所見に加えて、しばしばゴットロン徴候やヘリオトロープ疹など特徴的な皮疹を伴った疾患である。^{1,2} 本邦における PM/DM の有病率および発生率は、それぞれ 10 万人あたり 10-13、10-13 人年である。³ それゆえ、ある程度よくみられる疾患である。

PM / DM を含む様々な筋疾患において、CK の上昇とともに肝酵素であるアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) の上昇がみられる。アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) は、AST と比較し、筋骨格筋に含まれる量が少ないため、筋炎による上昇はわずかである。⁴ 一方で、PM / DM 患者において、ALT の不均等な上昇が報告されている。⁵ このことから、PM / DM 自体による肝障害が存在する可能性が示唆されている。

特記すべきこととして、膠原病患者の肝機能障害は、薬剤関連肝障害、原発性胆汁性胆管炎 (PBC)、脂肪肝、自己免疫性肝炎 (AIH)、そしてウイルス性肝炎を含む様々な原因以外にも、原病に起因するものが存在することが知られている。^{6,7} 18 名の PM / DM 患者を含む、肝機能障害を呈した膠原病患者 160 名の組織学的検討では、Hepatic arteritis が 27 名の患者でみられ、結節性多発動脈炎患者では全て、それ以外の膠原病患者では 8.3-25% でみられることが報告されている。⁸ さらに、PM の肝および筋組織の間質に、CD8 陽性 T 細胞の浸潤がみられることが報告され、肝障害での CD8 陽性 T 細胞の潜在的な病原的役割が示唆された。⁵ そこで、本研究においては、PM / DM における肝障害のうち、薬剤関連肝障害、PBC、脂肪肝、AIH、ウイルス性肝炎、そして悪性腫瘍などによる二次性肝障害を除外したものの実態について検討した。

2. 方法

2-1. 対象患者

2006 年 1 月から 2011 年 10 月までの間に、北里大学病院 膠原病・感染内科において、初めて PM/DM と診断された入院患者 42 例を対象とした。PM および DM の診断には、1975 年の Bohan と Peter による診断基準⁹を使用し、amyopathic DM の診断には Sontheimer の診断基準¹⁰を使用した。42 名のうち 6 名の患者に関しては、その肝障害の原因がわかっている。内訳は、薬剤性肝障害 1 例、脂肪肝 1 例、転移性肝腫瘍 1 例、原発性胆汁性胆管炎 (PBC) 1 例、自己免疫性肝炎 (AIH) 2 例である。脂肪肝の診断は腹部超音波検査および CT 検査で、転移性肝腫瘍は腹部超音波検査、CT 検査および病理学的所見によって行われた。PBC および AIH の診断はそれぞれ、Sasaki らの診断基準¹¹および International Autoimmune Hepatitis Group による診断基準¹²に基づいて行われた。これら 6 症例は解析から除外した。その他 36 症例の中で、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体および HCV 抗体が陽性であった症例はなかった。コントロール群として、過度の運動により CK 上昇を示した 8 症例を調査した (HIV 感染症 2 例、線維筋痛症 1 例、リウマチ性多発筋痛症 2 例、関節リウマチ 1 例、全身性強皮症 1 例、ベーチェット病 1 例)。

2-2. データの記録および肝障害の定義

血清 AST、ALT、アルカリフォスファターゼ (ALP)、そして CK 値が治療前に測定された。血清 AST、ALT、ALP そして CK の基準値は、それぞれ 10-35 unit(U) / L, 5-40 U / L, 115-359 U / L そして 60-247 U / L である。本研究では、PM / DM およびコントロール患者で肝生検を行ったものはいなかった。そのため、肝障害は ALT 正常値の 2 倍以上の上昇と定義された。我々は PM / DM 患者群とコントロール群における AST / ALT 比を比較し、コントロール群の AST / ALT 比の最低値を下回る AST / ALT 比を示す PM/DM 患者を肝障害ありと定義した。さらにこれらの患者に

おける肝細胞障害の有病率を精査した。本研究はヘルシンキ宣言¹³および、厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針」¹⁴を遵守して施行された。

2-3. 統計解析

PM / DM 群とコントロール群との比較、PM と DM との比較は Mann-Whitney U-test に行われ、PM / DM 患者における治療前と治療後の ALT / AST 比の比較には、Wilcoxon 符号順位検定により行われた。なお、解析ソフトとして GraphPad Prism 6 for Microsoft Windows, GraphPad Software, San Diego, USA を使用した。

3. 結果

3-1. 対象患者統計データ

PM / DM 患者 36 例とコントロール 8 例の臨床特性を Table 1 に示す。コントロール群の CK 上昇は過度のエクササイズによるもので、あらゆる免疫抑制剤投与もなく自然に低下した。PM 患者 10 例と DM 患者 26 例の臨床的特性における差異はないが、DM 患者の多くがシクロスポリン A, シクロホスファミド点滴パルス療法、タクロリムス投与を受けていた。

3-2. PM / DM 患者での肝酵素と CK

まず、PM / DM 群とコントロール群間の血清 AST, ALT,そして CK 値を比較した。AST および CK 値は両群に有意な差を認めなかったが、PM / DM 群の ALT はコントロール群の ALT と比較し有意な上昇を認めた($P=0.0132$)(Figure 1)。

Figure 2 では、AST / CK、ALT / CK、および AST / ALT 比を、コントロール群と PM / DM 群間で比較した。その中で、PM / DM 群の AST / CK、ALT / CK 比は、コントロール群のそれと比較して有意に上昇しており、このことは PM / DM 群において、CK により予

想される AST 値や ALT 値よりも不均衡に高いことを示唆している。さらに、PM / DM 群の AST / ALT 比はコントロール群と比較して有意に低値を示しており、PM / DM 群では ALT が不均等に上昇していることが示唆される。そして、筋組織において ALT は AST よりも含有量が低いことから¹⁵、PM / DM において肝組織での障害が起きていることが示唆される。

PM / DM 患者 36 名のうち 26 名(72.2%)で、コントロール患者の AST / ALT 最小値を下回る AST / ALT 値が示されている。加えて、この 26 名のうち 10 名(38.5%)が肝細胞障害を示し、コントロール群では 1 名(12.5%)で肝障害を示していた。

次に、いくつかの研究で PM と DM の発症機序に違いがあることが示唆されていることから^{1, 16}、PM と DM との間に肝障害における違いがあるかどうかを調査した。PM と DM 患者の間において、AST, ALT, CK, AST / CK, ALT / CK, AST / ALT 値に有意な差を認めなかった (Figures 3, 4)。しかし、AST / CK と ALT / CK においては、PM と比較し DM で高い傾向があった。これらのことから、DM 同様 PM においても ALT の不均衡な上昇があることが示唆される。

最後に、肝障害を示した PM / DM 患者 26 名の治療前と治療後 4 週間後の AST / ALT 比を Figure5 に示した。免疫抑制療法による治療後 4 週間で AST / ALT は著明に改善していた。

4. 考察

本研究では PM および DM の肝障害について検討した。注目すべきは、研究対象となった 42 名の中に、PBC 1 名、AIH 2 名が含まれていることである。本研究における PBC、AIH 発症頻度は、以前の研究と同様であった。⁷ さらに重要な点として、本研究で PM / DM 患者の約 72.2%に肝機能を認め、これらは AST / ALT 比の減少および ALT の不均衡な上昇により証明されたことである。日本人健常若年者を対象とした運動時の AST, ALT, CK 値の

研究では、AST 値の上昇に遅れて ALT 値が上昇しても、運動後 96 時間の AST / ALT 比は 2・3 を超える。¹⁷ 本研究においてもコントロール群での AST / ALT 比は 2 を上回っており、これは日本人健常若年者のデータに匹敵する。しかし一方で、PM / DM 患者の AST / ALT 比の平均値は 1.38 であり、コントロール群と比較すると著明に低下していた。これらの結果から、PM / DM 患者における ALT 値は、AST 値に対して不均衡に上昇していることが示唆される。さらに特記すべきは、筋肉に含まれる ALT 量は AST と比較して低く、¹⁵ ALT は主に肝臓に多く含まれることである。^{18, 19} それゆえ、AST / ALT 比の低下とともに ALT の不均衡な上昇が、PM / DM 患者の肝障害の結果である可能性が高い。そして、この PM / DM 患者の AST / ALT 比の低下は、免疫抑制療法による治療後に正常範囲に改善しており (Figure 5)、肝障害は PM / DM によると思われる。

Takahashi らの研究では、27 例の PM / DM 患者の中で 9 例が PM / DM により直接的に関連した肝炎であったと報告している。⁷ しかし、本研究では PM / DM による肝障害の頻度はより高い。これは、肝障害の評価の違いによるものと考えている。Takahashi らは、肝障害を少なくとも 2 倍以上の ALT、アルカリフォスファターゼ、 γ GTP 上昇として定義している。そして、注目すべきは、Takahashi らの研究における PM / DM 患者の ALT 値は、本研究における ALT 値に匹敵している。さらに、彼らの研究の中では、様々な膠原病の中で PM / DM 患者の ALP 値が最も低かった。⁷ したがって、彼らの研究では肝障害が低く見積もられている可能性がある。

筋炎患者において、炎症のある筋・筋膜そして筋線維に、主要組織適合性遺伝子複合体 (MHC) Class 1 が過剰発現していることが知られている。²⁰⁻²² そのため、筋組織に浸潤している CD8 陽性 T 細胞がこの MHC Class1 抗原によって提示された何らかの抗原を認識し攻撃することで、筋線維の壊死を引き起こすと考えられているが、この経路をトリガーするものは不明である。特に、Takahashi らは二次性肝炎を除外した肝障害を呈した症例を報告し、その中で肝組織および筋組織の両方に CD8 陽性 T 細胞浸潤がみられている。⁵ そ

のため、このような CD8 陽性 T 細胞が肝臓や筋肉に共通して発現する抗原を認識している可能性がある。このような抗原発見のための更なる研究が期待される。

逆に、A 型肝炎、B 型肝炎、C 型肝炎の患者の中に PM / DM を発症したという報告がいくつもなされている。²³⁻²⁶ これらのことから、これらの肝炎ウイルス感染によって肝細胞表面に MHC class1 抗原とともに発現した何らかの抗原が、同様に筋組織にも発現してそれを標的とした CD8 陽性 T 細胞により筋炎が惹起された可能性が考えられる。

本研究の限界としては、コントロール群および PM / DM 群で肝生検を行っていないことである。肝生検は病理学のおよび免疫学的にも考察を与えてくれる可能性がある。もう一つとして、コントロール集団の少なさが挙げられ、特に女性においてである。

5. 総括

要約すると、これらのデータから、PM / DM 患者において予想以上の頻度で肝障害が出現することが示された。今後、肝臓や筋肉に発現する抗原を調査することが、PM / DM 患者の肝障害メカニズムをより理解するのに重要であると思われる。

6. 今後の課題

今後の課題として、本研究で示した肝障害を病理学的に証明することである。考察でも述べたように、生検により病理学のおよび免疫学的にも検討することが可能となる。さらに、近年発見されている自己抗体との関連を調査することで PM / DM の病態解明に繋がる可能性がある。

7. 謝辞

本研究を行うにあたり、ご指導、ご助言を賜りました多くの方々に深く感謝申し上げます。

げます。特に本論文作成に至るまで、多岐に渡りご指導賜りました廣畑俊成教授に深く感謝申し上げます。

8. 引用文献

1. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003; 362: 971-82.
2. Callen JP. Dermatomyositis. *Lancet* 2000; 355: 53-7.
3. Ohta A, Nagai M, Nishina M, Tomimitsu H, Kohsaka H. Prevalence and incidence of polymyositis and dermatomyositis in Japan. *Mod Rheumatol* 2014; 24: 477-80.
4. Mathur T, Manadan AM, Thiagarajan S, Hota B, Block JA. Serum transaminases are frequently elevated at time of diagnosis of idiopathic inflammatory myopathy and normalize with creatine kinase. *J Clin Rheumatol* 2014; 20: 130-2.
5. Takahashi A, Takeda I, Kanno T, Nakahara T, Odajima H, Kasukawa R. CD8-positive T cell-induced liver damage was found in a patient with polymyositis. *Intern Med* 2006; 45: 1059-63.
6. Kojima H, Uemura M, Sakura S, Ann T, Ishii Y, Imazu H, et al. Clinical features of liver disturbance in rheumatoid diseases: clinicopathological study with special reference to the cause of liver disturbance. *J Gastroenterol* 2002; 37: 617-25.
7. Takahashi A, Abe K, Yokokawa J, Iwadata H, Kobayashi H, Watanabe H, et al. Clinical features of liver dysfunction in collagen diseases. *Hepatol Res* 2010; 40: 1092-7.
8. Matsumoto T, Kobayashi S, Shimizu H, Nakajima M, Watanabe S, Kitami N, et al. The liver in collagen diseases: pathologic study of 160 cases with particular reference to hepatic arteritis, primary biliary cirrhosis,

- autoimmune hepatitis and nodular regenerative hyperplasia of the liver.
Liver 2000; 20: 366-73.
9. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292: 344-7.
 10. Sontheimer RD. Would a new name hasten the acceptance of amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis) as a distinctive subset within the idiopathic inflammatory dermatomyopathies spectrum of clinical illness? *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 626-36.
 11. Sasaki H, Inoue K, Higuchi K, Yasuyama T, Koyata H, Kuroki T, et al. Primary biliary cirrhosis in Japan: national survey by the Subcommittee on Autoimmune hepatitis. *Gastroenterol Jpn* 1985; 20: 476-85.
 12. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929-38.
 13. World Medical Association. World Medical Association declaration of Helsinki Ethical principles for medical research involving human subjects. URL: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/> Accessed July 31, 2015.
 14. Ethical guidelines for epidemiological research. Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, *Ministry of Health, Labour and Welfare*. June 17, 2002.
 15. Lott JA, Wolf PL. Alanine and aspartate aminotransferase (ALT and AST). In: Lott JA, Wolf PL, editors. *Clinical Enzymology*. New York: Field Rich and Associates; 1986; p. 111-38.

16. Grundtman C, Malmström V, Lundberg IE. Immune mechanisms in the pathogenesis of idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Res Ther* 2007; 9: 208.
17. Kanda K, Sugama K, Sakuma J, Kawakami Y, Suzuki K, et al. Evaluation of serum leaking enzymes and investigation into new biomarkers for exercise-induced muscle damage. *Exerc Immunol Rev* 2014; 20: 39-54.
18. Pratt DS, Kaplan MM: Laboratory tests, *Schiff's Diseases of the Liver*, 10th edition, Schiff ER, Sorrell MF, Maddrew WC, et al. editors, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 19-60.
19. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 1266-71.
20. Appleyard ST, Dunn MJ, Dubowitz V, Rose ML. Increased expression of HLA ABC class I antigens by muscle fibres in Duchenne muscular dystrophy, inflammatory myopathy, and other neuromuscular disorders. *Lancet* 1985; 1: 361-3.
21. Mastaglia FL, Garlepp MJ, Phillips BA, Zilko PJ. Inflammatory myopathies: clinical, diagnostic and therapeutic aspects. *Muscle Nerve* 2003; 27: 407-25.
22. Salaroli R, Baldin E, Papa V, Rinaldi R, Tarantino L, De Giorgi LB, et al. Validity of internal expression of the major histocompatibility complex class I in the diagnosis of inflammatory myopathies. *J Clin Pathol* 2012; 65: 14-9.
23. Mason A, Theal J, Bain V, Adams E, Perrillo R. Hepatitis B virus replication in damaged endothelial tissues of patients with extrahepatic disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 972-6.
24. Aisa Y, Yokomori H, Kashiwagi K, Nagata S, Yanagisawa R, Takahashi M, et

- al. Polymyositis, pulmonary fibrosis and malignant lymphoma associated with hepatitis C virus infection. *Intern Med* 2001; 40: 1109-12.
25. Kee KM, Wang JH, Lee CM, Changchien CS, Eng HL. Chronic hepatitis C virus infection associated with dermatomyositis and hepatocellular carcinoma. *Chang Gung Med J* 2004; 27: 834-9.
26. Spillane K, Chesner IM. Recurrent myositis with infection. *Postgrad Med J* 1990; 66: 1087.

9. 業績目録

I. 原著

1. Wada T, Abe G, Kudou T, Ogawa E, Nagai T, Tanaka S, Hirohata S : Liver damage in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Kitasato Medical Journal*, 46(1): 40-46, 2015.
2. Tanaka H, Inano H, Wada T, Satoh M, Atsuda K, Yoshio T. Potential for drug interactions between raltegravir and metal-containing formulations. *Pharmacometrics* 2015; 88(1/2): 15-21.
3. 和田達彦、莊信博、小川英佑、有沼良幸、永井立夫、田中住明、岡田純、近藤啓文、廣畑俊成：混合性結合組織病（MCTD）患者の長期経過に関する検討. *北里医学*, 44: 103-108, 2014.
4. 和田達彦、莊信博、小川英佑、有沼良幸、永井立夫、田中住明、廣畑俊成：膠原病とその類縁疾患患者のステロイド大量療法中におけるニューモシスチス肺炎発症予防に対する ST 合剤の効果と副作用の検討. *北里医学*, 44: 97-102, 2014.
5. Arinuma Y, Kikuchi H, Wada T, Nagai T, Tanaka S, Oba H, Hirohata S. Brain MRI in patients with diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes in systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2014 Nov 3; 1(1): e000050.
6. Tanaka H, Wada T, Takayama Y, Matsumoto K, Atsuda K, Satoh M. Evaluation of the efficacy and safety of changes in antiretroviral regimens for HIV-infected patients. *J Pharm Pharm Sci* 17: 316-23, 2014.
7. 田中知樹, 和田達彦, 莊信博, 安部学朗, 佐久間裕子, 天野雄一郎, 小川英佑, 有沼良幸, 永井立夫, 田中住明, 廣畑俊成. 難治性の関節炎に対してトシリ

- ズマブが奏功したベーチェット病の一例. 関東リウマチ, 47: 136-142, 2014.
8. 星山隆行, 工藤雄大, 山口裕子, 小川英佑, 和田達彦, 田中淳一, 永井立夫, 田中住明, 廣畑俊成. 肺高血圧症治療経過中に脳幹・小脳・大脳の多発性病変とマクロファージ活性化症候群をきたした抗リボソーム P 抗体陽性の全身性エリテマトーデスの一例. 関東リウマチ, 46: 128-35, 2013.
9. Tanaka H, Arai M, Tomoda Y, Wada T, Yago K, Satoh M. Evaluation of renal adverse effects of combination anti-retroviral therapy including tenofovir in HIV-infected patients. J Pharm Pharm Sci. 16: 405-13, 2013.
10. 東野俊洋, 田中住明, 安部学朗, 星山隆行, 手嶋智子, 東野紀子, 和田達彦, 田中淳一, 星健太, 永井立夫, 松井俊通, 石川章, 岡田純, 廣畑俊成. 横断性脊髄炎に引き続き劇症型の散在性脳炎をきたした抗 NR2 抗体強陽性の全身性エリテマトーデスの一例. 関東リウマチ 44: 80-8, 2011.
11. 安部 学朗、星山 隆行、桐生 麻衣子、手嶋 智子、東野 紀子、東野 俊洋、田中 淳一、和田 達彦、松井 俊通、永井 立夫、田中 住明、石川 章、廣畑 俊成、岡田 純：亜急性肺胞出血をきたした Fluoro P-ANCA 陽性の強皮症の一例. 関東リウマチ, 43 : 111-118, 2010.
12. 小川 英佑、橋本 篤、手嶋 智子、東野 俊洋、西 和男、和田 達彦、松井 俊通、田中 住明、石川 章、遠藤 平仁、岡田 純、廣畑 俊成：心筋障害と肺胞出血をきたした SLE の一例. 関東リウマチ, 42 : 165-70, 2009.
13. 竹本毅, 和田達彦, 赤星透:尿酸塩結晶誘発性炎症における Liver X receptor (LXR)の発現とその役割. 北里医学, 39: 7-13, 2009.
14. 石川聖子, 鈴木貴博, 林哲範, 倉崎康太郎, 和田達彦, 鈴木厚, 小井戸則彦, 杉浦仁, 大曾根康夫, 秋月哲史. インフリキシマブ投与中にびまん性大細胞性 B 細胞性リンパ腫を発症した関節リウマチの一部検例. 関東リウマチ,

41 : 181-7, 2008.

15. 西和男、松下礼子、星健太、田中淳一、飯塚進子、西正大、木村美保、田中住明、石川章、遠藤平仁、和田達彦、吉田秀、岡田純、近藤啓文：虹彩炎、*oligoarthritis* と無症候性仙腸関節炎を呈した HLA-B27 陽性のラオス人女性。関東リウマチ, 40 : 222-228, 2007.
16. 和田達彦：薬用人参の服用後発症し、急激な経過を辿った MPO-ANCA 関連血管炎の一剖検例。関東リウマチ, 40:148-55, 2007.
17. 星健太, 吉田秀, 和田達彦, 西正大, 飯塚進子, 坂井美保, 田中住明, 石川章, 遠藤平仁, 岡田純, 近藤啓文：炎症性腸疾患に合併した Spodyloarthropathy の症例。関東リウマチ, 39: 130-137, 2006.

II. 著書

1. 和田達彦, 岡田純：間質性肺疾患診療マニュアル改訂第 2 版, 南江堂, 2014, 296-298 頁.
2. 岡田純, 和田達彦：間質性肺疾患診療マニュアル, 南江堂, 2010.
3. 和田達彦, 大曾根康夫. 血管炎症候群. 図説・臨床看護医学 デジタル版
4. 和田達彦：知りたいことがすぐわかる 病態生理・疾患編, へるす出版, 東京, 2007, 202-211 頁.

III. 症例報告

1. Ikeda Y, Inomata T, Nishinarita R, Oikawa J, Kishihara J, Koitabashi T, Wada T, Takeuchi I, Ako J. Giant cell myocarditis associated with multiple autoimmune disorders following highly active antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus type 1 infection. *Int J Cardiol.* 2016 Mar 1; 206: 79-81.
2. Nihonyanagi S, Sunakawa K, Longzhu Cui, Masaki T, Wada T,

- Hoshiyama T, Nakamura M, Takayama Y, Kanoh Y, Ogawa A, Shichiri M, Hanaki H. A very rare case of primary meningococcal arthritis in an adult male. *Clinical Case Reports* 2015; 3(2): 76-80.
3. Tono T, Nagai T, Hoshiyama T, Sakuma Y, Wada T, Tanaka S, Hirohata S. Transverse myelitis extended to disseminated encephalitis in systemic lupus erythematosus: Histological evidence for vasculitis. *Mod Rheumatol*. 2014 Aug 13:1-5.
4. 東野 俊洋, 高山 陽子, 小川 英佑, 星山 隆行, 東野 紀子, 相原 智子, 和田 達彦, 永井 立夫, 廣畑 俊成. 心外膜炎と糸球体腎炎を合併したと考えられるパルボウイルス B19 感染症成人発症の 1 例. *感染症学雑誌* 87 巻 6 号 Page752-755(2013.11)
5. Niiyama S, Amoh Y, Suzuki K, Wada T, Katsuoka K. Efficacy of tacrolimus against Churg-Strauss syndrome in a patient with myasthenia gravis. *Rheumatol Int*. 30: 847-8, 2010.

10. 図表

Table 1. 患者特性

	コントロール n=8	多発性筋炎 n=10	皮膚筋炎* n=26
年齢 (歳)	55.6 ± 21.8	51.8 ± 10.7	52.9 ± 12.8
女性 : 男性	1:7	7:3	21:5
間質性肺炎	0	7 (70.0%)	19 (73.0%)
肝性脳症	0	0	0
腹水を伴う肝硬変	0	0	0
検査所見			
総ビリルビン (mg/dL)		0.4 ± 0.1	0.4 ± 0.2
アルブミン (g/dL)		3.4 ± 0.6	3.4 ± 0.5
プロトロンビン時間 (sec)		12.0 ± 0.9	11.4 ± 0.8
活性型部分トロンボプラスチン時間 (sec)		34.7 ± 5.9	38.5 ± 9.9
治療			
初回プレドニゾロン量 (mg/day)	-	47.7 ± 9.0	52.1 ± 14.3
メチルプレドニンパルス療法(case)	-	4 (40.0%)	9 (34.6%)
その他の免疫抑制剤			
シクロスポリン A	-	3 (30.0%)	12 (46.2%)
メトトレキサート	-	3 (30.0%)	5 (19.2%)
IVCY	-	0	6 (23.1%)
IVIG	-	1 (10.0%)	0
タクロリムス	-	0	3 (11.5%)

*皮膚筋炎患者 26 名中、3 例が clinically amyopathic dermatomyositis

IVCY: intravenous cyclophosphamide pulse therapy, IVIG: intravenous immunoglobulin therapy.

Figure legends

Figure 1. PM/DM 患者での血清 AST, ALT, CK 値

各々の点は単一症例を表し、網掛け部分はそれぞれ AST, ALT, CK の正常範囲を示す。

中央の水平線は平均を示し、エラーバーは標準誤差(SEM)を示している。統計解析は

Mann-Whitney *U* test を行った。8 例のコントロール群における AST, ALT, および CK の

平均値±SD は、 85 ± 81.2 , 40.5 ± 42.3 , そして 4396.4 ± 5387.5 であった。また、PM/DM

患者 36 名での AST, ALT および CK 値は 146.1 ± 173.6 , 108.4 ± 105 , 2425.2 ± 3155.4 であ

った。ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, CK: creatine kinase.

Figure 2. PM / DM 患者での AST / CK, ALT / CK ,AST / ALT 比

コントロール群の AST / CK, ALT / CK, and AST / ALT 比は、 0.029 ± 0.016 , 0.012 ± 0.006 ,

2.41 ± 0.99 であり、PM / DM 患者 36 例では 0.33 ± 0.64 , 0.23 ± 0.4 , 1.37 ± 0.46 であった。

各々の点は単一症例を示し、中央の水平線は平均値、エラーバーは標準誤差 (SEM)を

示す。統計は Mann-Whitney *U* test にて行った。

Figure 3. 血清 AST,ALT, CK 値の PM 患者および DM 患者での比較

PM 患者 10 名の血清 AST, ALT, CK 値の平均値±SD は、 147.7 ± 136.8 , 125.4 ± 89.1 ,

3608.9 ± 3450.4 であった。DM 患者 26 名では、各々 145.5 ± 188.3 , 101.9 ± 111.4 , $1970 \pm$

2979.5 であった。網掛けされている範囲は、血清 AST, ALT, CK 値の正常範囲であり、中央の水平線は平均値を示しエラーバーは標準誤差(SEM)を示す。解析は Mann-Whitney *U* test にて行った。

Figure 4. AST / CK, ALT / CK, AST / ALT 比の PM と DM との比較

PM 患者 10 名の AST / CK, ALT / CK, AST / ALT 比の平均±SD はそれぞれ 0.075 ± 0.06 , 0.06 ± 0.037 , 1.31 ± 0.73 であった。DM 患者 26 名では、各々 0.43 ± 0.73 , 0.3 ± 0.45 , 1.39 ± 0.32 であった。中央の水平線は平均値を示しエラーバーは標準誤差(SEM)を示す。解析は Mann-Whitney *U* test にて行った。

Figure 5. PM / DM 患者 36 名の AST / ALT 比の治療前と治療後 4 週後の比較

AST/ALT 比の平均±SD は治療前で 1.56 ± 0.70 、治療後 4 週で 0.79 ± 0.39 であった。中央の水平線は平均値を示しエラーバーは標準偏差を示す。統計解析では Wilcoxon matched-pairs signed rank test を行った。

Figure 1

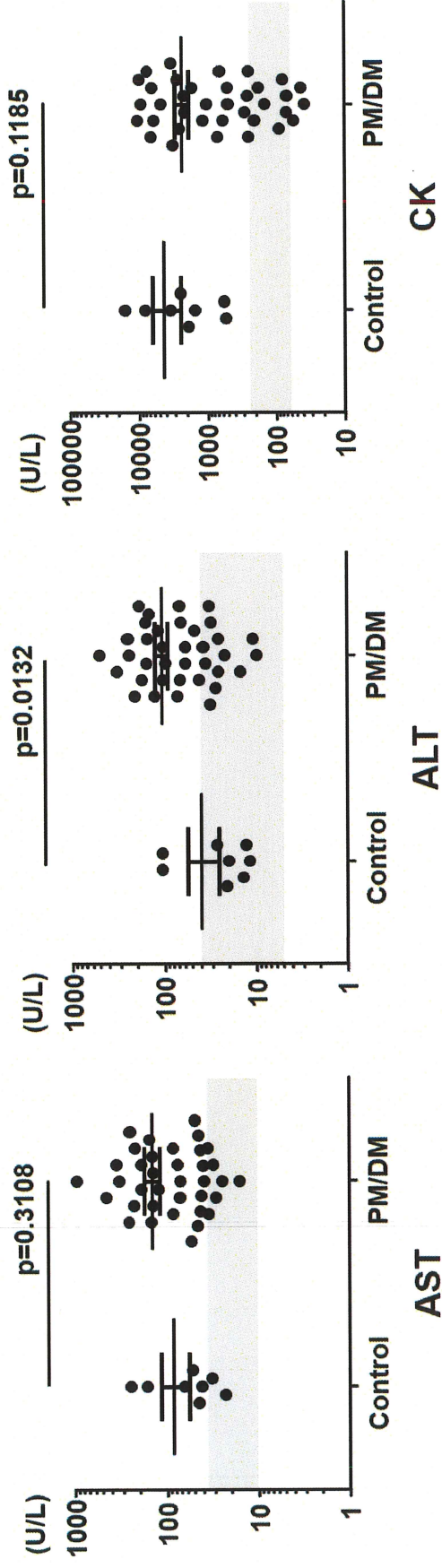


Figure 2

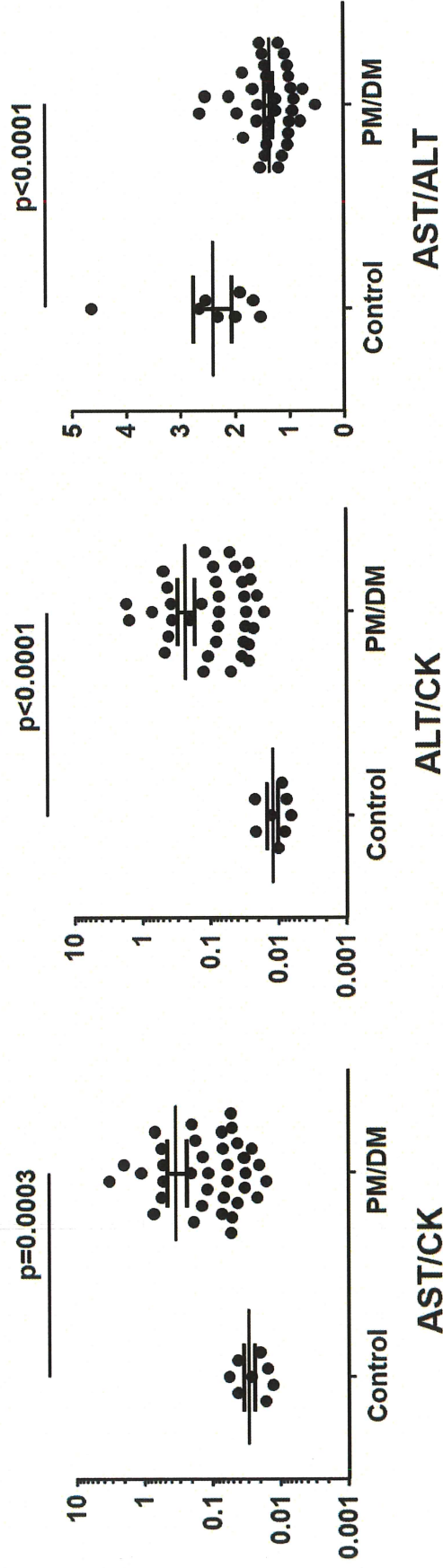


Figure 3

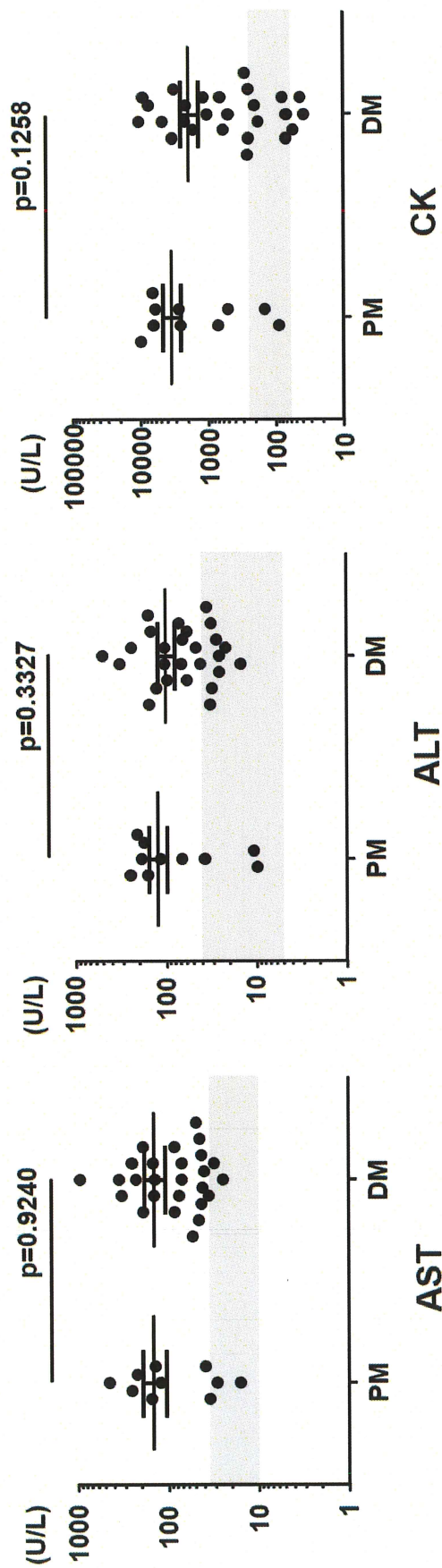


Figure 4

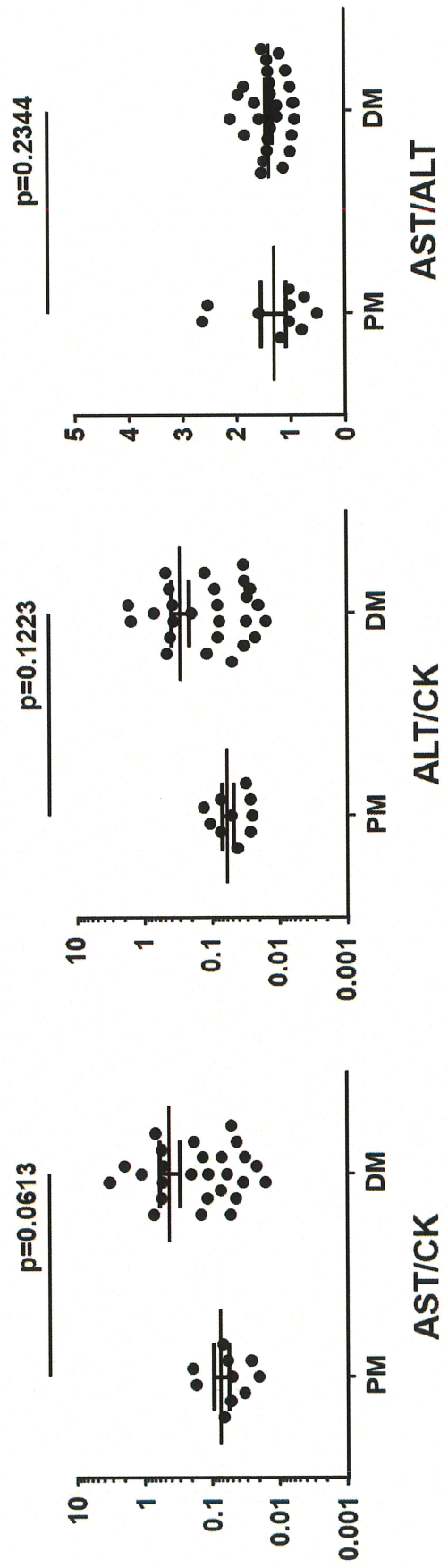


Figure 5

