

学 位 論 文 要 旨

氏 名 和 田 達 彦



論 文 題 目

「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 承 認 印

廣畑 俊成



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)

氏名 和田 達彦

要 旨

背景:多発性筋炎(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(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り、皮膚筋炎(DM)は、これらの所見に加えて、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。日本におけるPM/DMの有病率は10-13/100万人年である。

PM/DMを含めた筋疾患ではCK上昇に伴い、ASTがALTよりも上昇する。一方で、PM/DMではALTが不均衡に上昇している症例がみられ、PM/DMによる肝障害の存在が疑われる。

膠原病患者の肝機能障害は、薬剤関連肝障害、primary biliary cirrhosis(PBC)、脂肪肝、自己免疫性肝炎、そしてウイルス性肝炎を含む様々な原因以外にも、原病の病勢に起因するものが存在することが知られている。PM/DM患者を含む膠原病患者の組織学的検討では、17%の患者に肝臓内血管炎が観察されている。さらに、肝臓と筋組織両方の間質にCD8陽性T細胞の浸潤がみられるPM症例も報告されている。そこで、本研究においては、PM/DMにおける肝障害のうち、二次性肝障害を除外したものの実態について検討した。

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月まで北里大学病院膠原病・感染内科に入院した42名のPMおよびDM患者を調査した。42名のうち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CK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($p < 0.0001$)。PM 患者と DM 患者との間に、どの値に関しても差は認めなかった。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%)で肝細胞障害性障害を呈していた。

考察：今回の我々の研究で注目すべきは、Control 群と PM/DM 群の CK 値に差がないにも関わらず、PM/DM 群の AST, ALT 値は control 群より有意に高値を示したことである。さらに AST/CK 比と ALT/CK 比は PM/DM 群で Control 群より有意に高く、AST/ALT 比は PM/DM 群で有意に低値であった。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、ピーク時の AST/ALT 比は、運動 96 時間後に AST 上昇に遅れて ALT が上昇しても、AST/ALT 比は 3 以上であった。実際に、この研究で control 群の AST/ALT 比は 2 以上であり、これは健常人のデータに匹敵する。しかし、PM/DM は 1.38 と有意に低下していた。これは、PM/DM において AST に比して ALT が不均衡に上昇していることを示している。ALT の筋組織での含有量は AST に比して低く、また ALT は主として肝組織に存在することから、これらの結果は、PM/DM においては肝障害が高頻度におこることを示している。今後生検などによって、その特異的な組織像を明らかにしてゆく必要があろう。

組織学的検討がされた報告によれば、二次性肝障害が除外された PM 症例で、AST と ALT の不均衡な上昇を示し、その肝組織において、CD8 陽性 T 細胞の浸潤がみられている。そして、その発症機序において、CD8 陽性 T 細胞を認識する肝臓と筋組織共に発現する抗原の存在や、筋炎特異的な CD8 陽性 T 細胞の肝臓に対する cross-reactivity、もしくは筋組織と肝臓を障害するオリゴクローナルな CD8 陽性 T 細胞のあるトリガー活性化といった可能性が十分に考えられる。逆に、ウイルス性肝炎患者の中に PM や DM を発症した症例が報告されている。肝炎ウイルス感染により肝細胞表面に MHC class I 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 細胞により筋炎が惹起された可能性が考えられている。このように、今回の我々のデータは、肝組織と筋組織とに発現する共通の抗原が存在する可能性を示唆している。今後、さらなる検討が必要である。

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。