

●症 例

シクロスポリンによる副作用のため、タクロリムスによる
代替療法が奏効した皮膚筋炎合併間質性肺炎の1例

塗 香子 小谷 卓矢 武内 徹
庄田 武司 槇野 茂樹 花房 俊昭

要旨：症例は67歳女性。顔面、両手指に紅斑が出現。当院皮膚科を受診し、皮膚筋炎（Dermatomyositis：DM）が疑われ、当科に入院。ヘリオトロープ疹、ゴットロン徴候、軽度の筋力低下を認めた。CKは376U/lと軽度上昇し、抗核抗体以外の自己抗体は全て陰性。胸部CTにて間質性肺炎（Interstitial pneumonia：IP）を認め、DM-IPと診断した。入院後、IPが急速に進行したため、Prednisolone 40mg/日とCyclosporin-A（Cy-A）150mg/日による治療を開始し、著明な改善を得た。しかし、肝障害のためCy-Aを継続できず、Cy-AからTacrolimus（Tac）に徐々に移行したところ、IPおよび肝障害はともに改善した。副作用のためCy-Aが投与できないDM-IPに対して、Cy-AからTacへの変更が有用であると考えられた。

キーワード：タクロリムス、シクロスポリンA、皮膚筋炎、間質性肺炎、副作用

Tacrolimus, Cyclosporin-A, Dermatomyositis, Interstitial Pneumonia, Adverse event

緒 言

皮膚筋炎合併間質性肺炎（Dermatomyositis-Interstitial pneumonia：以下DM-IP）では、急性/亜急性に進行し予後不良のものが多く存在する¹⁾。特に、CK/LDH比が低く筋症状の乏しいDM-IPは、急速に増悪し、更に予後が不良であることが報告されている²⁾。このような症例に対し、ステロイドにCyclosporin-A（以下Cy-A）を併用する治療により良好な成績が得られつつあるが^{3)~5)}、無効例や副作用のためにCy-Aが継続できない症例が問題となる。今回我々は、肝障害のためCy-Aの投与を継続できなくなった進行性のDM-IPに対し、Cy-AからTacrolimus（以下Tac）へ緩徐に移行することにより、軽快した1例を経験したため報告する。

症 例

症例：67歳、女性。

主訴：発熱、両手関節痛、両手指及び顔面の皮疹。

既往歴：特記事項無し。

現病歴：2007年5月より両手指に皮疹が出現し、当院皮膚科を受診した。6月中旬より両手指の関節痛、頸部のだるさ、微熱、全身倦怠感を伴うようになり、皮膚

筋炎が疑われ当科に紹介入院となった。

入院時現症：身長149cm、体重40kg、体温36.7℃、脈拍78/分 整、血圧122/74mmHg、呼吸数20/分、SpO₂ 99%（room air）、心音異常なし、呼吸音 清、ヘリオトロープ疹、ゴットロン徴候に合致する皮疹を認めた。神経学的所見では、両側上下肢近位筋優位にMMT 5の筋力低下を認めた。

入院時検査所見：入院時の検査所見をTable 1に示す。血液一般検査では白血球は正常であったが、核の左方移動を認めた。生化学検査ではAST 369U/l、LDH 505U/l、CK 376U/lと上昇、CK/LDHは0.74であった。KL-6は258U/mlと正常範囲であったが、同時に測定したSP-Dは163ng/mlと上昇していた。抗核抗体は2,560倍（cytoplasmic pattern）と陽性で、抗Jo-1抗体以外の抗ARS抗体は測定出来ていないが、他の疾患特異的自己抗体はすべて陰性であった。動脈血液ガス分析では、room airでPH 7.476、PO₂ 86.9torr、PCO₂ 30.8torrであった。胸部High resolution computed tomography（以下HRCT）では、両側上肺野及び下肺野の外側に、淡いびまん性スリガラス陰影を認めた。筋電図にて筋原性変化を認めた。以上より、厚生省自己免疫疾患調査研究班（1992）の診断基準9項目中6項目を満たし、DMに合併したIPと診断した。

臨床経過：入院後の臨床経過をFig. 1に示す。入院後より乾性咳嗽が出現し、入院時99%であったSpO₂が96%まで低下したため、第10病日に胸部HRCTを撮

Table 1 Laboratory data on admission

Urine		Biochemistry		IgG	1,307 mg/dl
Glucose	(-)	TP	6.9 g/dl	IgA	346 mg/dl
Protein	(-)	Alb	3.4 g/dl	IgM	84 mg/dl
Blood	(-)	T-Bil	0.4 mg/dl	CH50	40.2 U/ml
Granular casts	(-)	AST	369 U/l	C3	94 mg/dl
		ALT	215 U/l	Rheumatoid factor	(-)
Peripheral blood		LDH	505 U/l	Antinuclear Ab	2,560 titer
WBC	5,260/ μ l	ALP	377 U/l	cytoplasmic pattern	
Neu.	79.8%	CK	376 U/l	Anti ds-DNA Ab	(-)
Mo.	4.6%	AMY	58 U/l	Anti RNP Ab	(-)
Lym.	12.4%	BUN	9 mg/dl	Anti SS-A Ab	(-)
Eo.	1.4%	Cr	0.45 mg/dl	Anti SS-B Ab	(-)
RBC	4.08×10^6 / μ l	Glu	101 mg/dl	Anti Jo-1 Ab	(-)
Hb	12.8 g/dl	T-Cho	147 mg/dl	MPO-ANCA	(-)
Plt	190×10^3 / μ l	TG	113 mg/dl	PR3-ANCA	(-)
		Serology			
		CRP	0.96 mg/dl		
		KL-6	258 U/ml		
		SP-D	163 ng/ml		

Ab, antibody

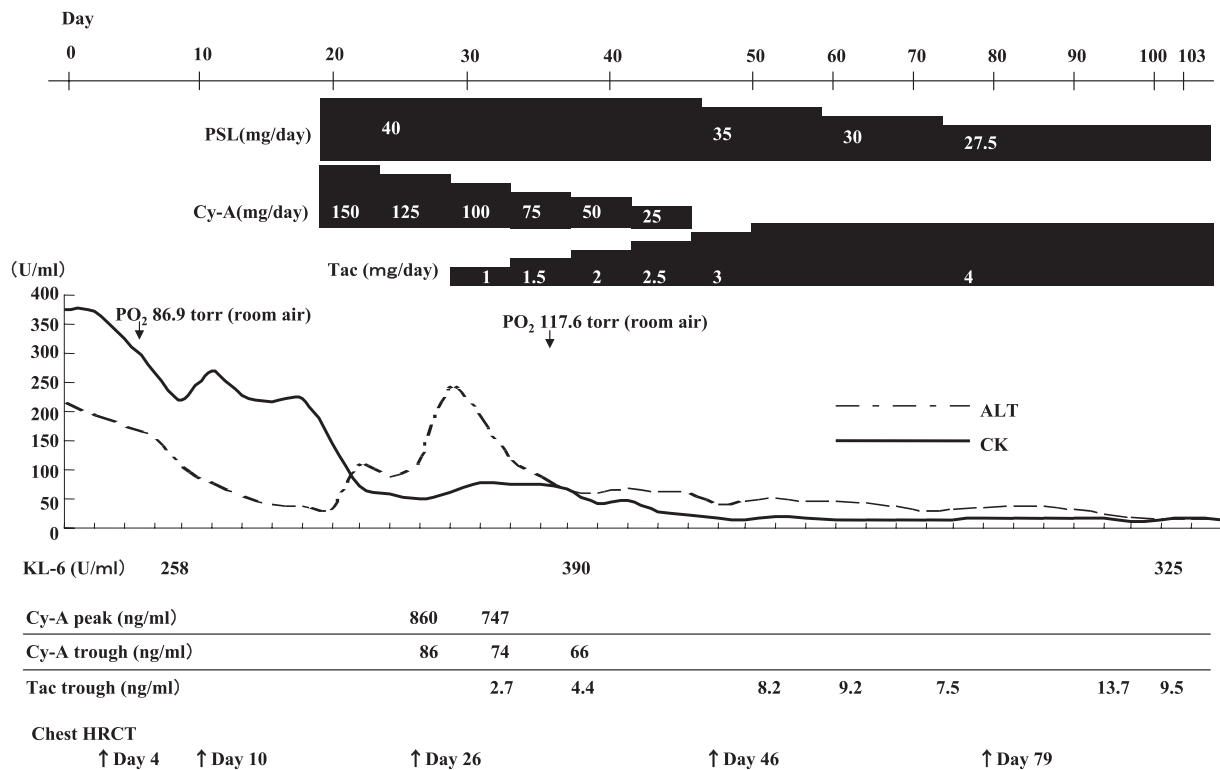


Fig. 1 Clinical course. PSL: prednisolone, Cy-A: cyclosporin-A, Tac: tacrolimus, HRCT: high resolution computed tomography.

影したところ、スリガラス陰影の濃度上昇と胸膜直下に浸潤影の出現を認めた。以後も SpO₂ 95% と低下傾向を示したため、IP が急速に進行しつつあると判断し、第 18

病日より Prednisolone (以下 PSL) 40mg/日、Cy-A 150 mg/日の投与を開始したところ AST, ALT, CK は速やかに低下し、胸部 HRCT でスリガラス陰影の改善を

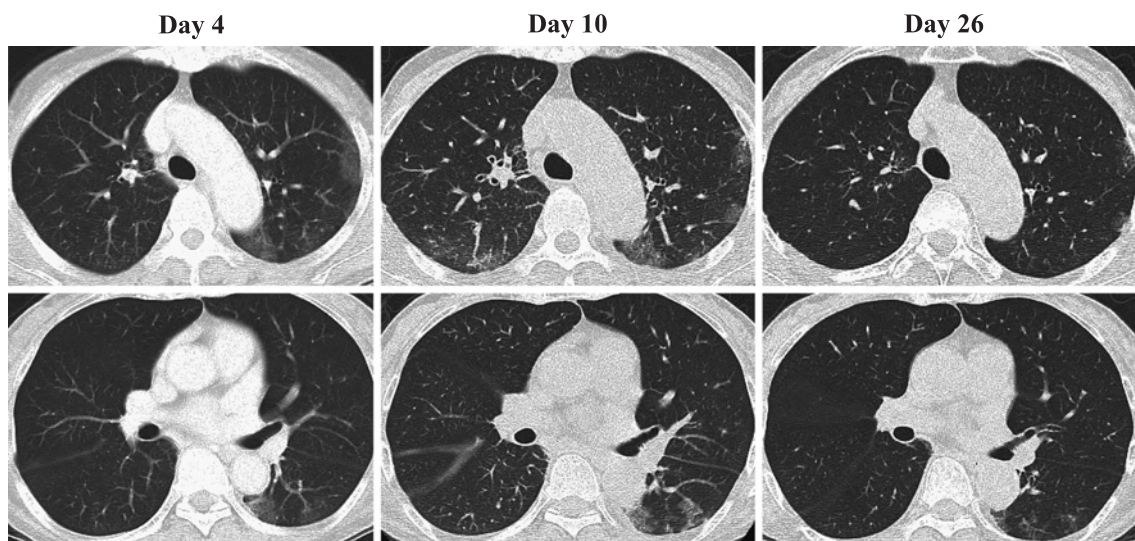


Fig. 2 Chest HRCT, showing ground-glass opacities (GGO) on the 4th hospital day. The area of GGO spreaded and increased in intensity on the 10th hospital day. Combination therapy of prednisolone (40 mg/day) and cyclosporin-A (150 mg/day) was initiated, and the GGO decreased on the 26th hospital day.

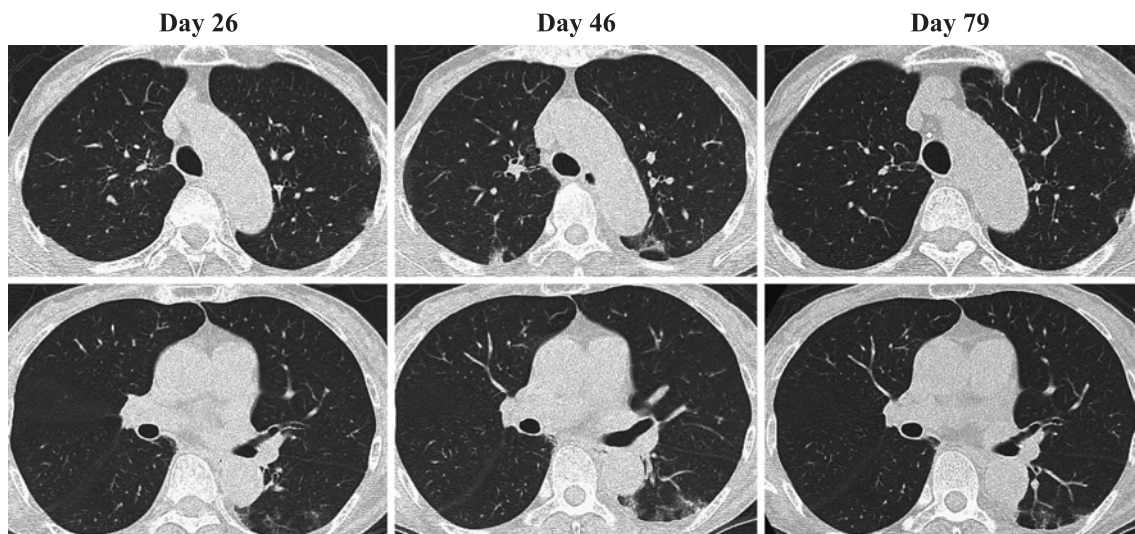


Fig. 3 Because Cy-A caused liver damage, Cy-A was tapered off, and tacrolimus was simultaneously started. On chest HRCT, his GGO worsened on the 46th hospital day, when the dose of tacrolimus was increased from 3 mg/day to 4 mg/day, and his GGO decreased on the 79th hospital day.

認めた (Fig. 2). しかし、第23病日より肝障害が出現し、第28病日にはAST 207U/l、ALT 239U/l、ALP 390 U/lまで上昇したため、Cy-Aによる薬剤性肝障害を疑いCy-AをTacに変更した。過去にCy-Aの急速な減量によるDM-IPの増悪例を経験していたため、先ずTac 1mg/日を併用し、以後Tacは4日間隔で0.5mgずつ漸増し、Cy-Aは25mgずつ漸減するようにした。Cy-AからTacへの移行の間、それぞれの血液中濃度を1~2回/週の間隔で測定し、両薬剤の併用に伴う副作用の発

現に注意を払った。Cy-Aの減量に伴い肝酵素は正常化した。第46病日の胸部HRCTでスリガラス陰影の僅かな増悪を認めたが、Tacを4mg/日に増量し消失した (Fig. 3)。以後、IPの増悪を認めず、第103病日にPSL 27.5mg/日、Tac 4mg/日で退院となった。

考 察

DM-IPでは、ステロイドに抵抗性で急性/亜急性に進行する予後不良な例が多数存在する¹⁾²⁾。DM-IPに対し

て確立された治療ガイドラインは存在しないが、近年ステロイドと Cy-A^{3)~5)}や Cyclophosphamide⁶⁾の併用療法が行われ、良好な成績が報告されている。さらに、近年ステロイドと Tac の併用療法も試みられ、有用であるとの報告がある⁷⁾⁸⁾。DM-IP 診断後、より早期にステロイドと Cy-A の併用療法を開始する治療が、DM-IP の予後を改善する可能性が示唆されており³⁾、当施設においても同様の経験を得ていた⁵⁾。今回我々は、急速に進行する DM-IP に対して、診断後より早期にステロイドと Cy-A の併用療法を行い、IP は改善したが Cy-A による肝障害をきたした症例を経験した。これに対して、Cy-A を Tac に変更することで肝障害と IP は共に改善した。

DM-IP に対する、ステロイドと Cy-A の併用療法の有害事象は、感染症が最も多く、血清 Cr の上昇、高血圧、糖尿病、肝障害の報告がある。Nagasaka らは、32 例の PM/DM-IP のうち 19 例に有害事象を認め、呼吸器感染症 8 例 (59%)、帯状疱疹 2 例 (6%) と感染症の頻度が最も多く、次いで肝障害 3 例 (9%)、糖尿病 2 例 (6%) の順であったと報告している³⁾。小澤らは、4 例の Amyopathic DM-IP に対するステロイドと Cy-A の併用療法において、1 例で肝障害 (25%)、1 例で血小板減少 (25%) を認めたと報告している⁴⁾。我々の施設でも、進行性 DM-IP 16 例において、感染症を 12 例 (75%)、Cr の上昇を 11 例 (69%)、高血圧を 1 例 (6%) に認めた⁵⁾。

Cy-A による薬剤性肝障害は、ALT が優位であり、Cy-A の血中濃度が高いほど出現しやすい⁹⁾。移植領域では、Cy-A は 12~14mg/kg/day で開始され、4~6mg/kg/day で維持療法として使用されることが多く、肝障害の出現頻度は 6~43% と報告されている¹⁰⁾。膠原病領域においては、肝障害の頻度は不明であるが、Cy-A は 3~5mg/kg/day で使用されることが多く、頻度は少ないと考えられる。Cy-A 使用中に生じる肝障害の原因としては、Cy-A による薬剤性肝障害、ウイルス感染症、基礎疾患による二次的非特異的肝障害が考えられる¹⁰⁾。本症例では、明らかなウイルス感染症を疑う症状は無く、HBs 抗原陰性、HCV 抗体陰性、白血球中サイトメガロウイルス pp65 抗原は陰性であり、Cy-A の減量と並行して肝障害が改善したため、Cy-A による肝障害と考えられた。Cy-A と同時に PSL を併用していたが、PSL は継続したにもかかわらず肝障害は改善しており、PSL による薬剤性肝障害である可能性は否定的であった。

DM-IP において Cy-A、Tac 共に有効であるが、Cy-A 無効例や副作用例において、Cy-A から Tac にどのように切り替えるかは明らかではない。Cy-A により IP が改善していても、Cy-A の減量により IP が再増悪した例が報告されている⁴⁾¹¹⁾。このため、我々は Cy-A を

漸減しながら Tac を漸増し、徐々に切り替える方法をとった。Cy-A 減量の過程で一時的に IP の軽い再燃を認めたが、Tac の増量により鎮静させることができた。また、Cy-A と Tac の併用は、作用点及び代謝経路が類似しており、相互作用からそれぞれの血中濃度が上昇することによる副作用が生じる可能性がある。本症例では、定期的に Cy-A と Tac のトラフ濃度を測定し、安全域にあることを確認することにより、明らかな副作用は出現せず、Tac への変更が可能であった。

DM-IP に対してステロイドと Cy-A の併用療法は有効である。しかし、その副作用のため Cy-A を中止する場合には、IP 再燃の可能性がある。今回我々は、Cy-A を漸減中止し、Tac に代替することが可能であることを報告した。しかし、Cy-A の漸減及び Tac の併用方法についての検討はこれまでに無く、今後の症例の積み重ねが必要である。

なお、本症例の要旨は第 52 回日本リウマチ学会総会 (2008 年 4 月、札幌) において発表した。

引用文献

- 1) Hirakata M, Nagai S. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 501—508.
- 2) Sontheimer RD. Dermatomyositis: an overview of recent progress with emphasis on dermatologic aspects. *Dermatol Clin* 2002; 20: 387—408.
- 3) Nagasaka K, et al. Efficacy of combination treatment with cyclosporin A and corticosteroids for acute interstitial pneumonitis associated with dermatomyositis. *Mod Rheumatol* 2003; 13: 231—238.
- 4) 小澤義典, 他. 急速進行性間質性肺炎を合併した Amyopathic Dermatomyositis に対するシクロスポリン A の有効性についての検討. *リウマチ* 2000; 5: 798—809.
- 5) Kotani T, et al. Early Intervention with Corticosteroids and Cyclosporin A and 2-hour Postdose Blood Concentration Monitoring Improves the Prognosis of Acute/Subacute Interstitial Pneumonia in Dermatomyositis. *J Rheumatol* 2008; 35: 254—259.
- 6) Yamasaki Y, et al. Intravenous cyclophosphamide therapy for progressive interstitial pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatology* 2007; 46: 124—130.
- 7) Oddis CV, et al. Tacrolimus in refractory polymyositis with interstitial lung disease. *Lancet* 1999; 353: 1762—1763.
- 8) Takada K, Nagasaka K, Miyasaka N. Polymyositis/dermatomyositis and interstitial lung disease: a new therapeutic approach with T-cell-specific im-

- munosuppressants. *Autoimmunity* 2005;38:383—392.
- 9) 小角幸人, 他. Cyclosporin を使用した腎移植症例における肝障害について. *腎と透析* 1987;22:59—62.
- 10) 小角幸人, 他. Cyclosporin を使用した腎移植症例における肝障害について. *移植* 1986;21:181—189.
- 11) 小谷卓矢, 他. Cyclosporin-A にて一旦軽快し, 減量にて再燃死亡した皮膚筋炎に伴う間質性肺炎の一例. *日本臨床免疫学会会誌* 2007;30:139—143.

Abstract

Effective treatment of interstitial pneumonia with tacrolimus in a patient with dermatomyositis who was intolerant to cyclosporin-A

Koko Nuri, Takuya Kotani, Tohru Takeuchi, Takeshi Shoda,
Shigeki Makino and Toshiaki Hanafusa

Division of Clinical Immunology and Rheumatology, First Department of Internal Medicine,
Osaka Medical College

A 67-year-old woman was admitted to our hospital because of erythema in the eyelids and fingers of both hands. Slight muscle weakness in the proximal limbs, a heliotrope rash, Gottron's sign, and mechanic's hand were observed. Creatine kinase serum levels were slightly elevated (376U/l), and the patient tested negative for all autoantibodies except for the antinuclear antibody. Chest computed tomography showed interstitial pneumonia (IP). Based on these findings, the patient was given a diagnosis of dermatomyositis (DM) associated with IP. Combined prednisolone (1mg/kg/day) and cyclosporin-A (Cy-A 4mg/kg/day) therapy was initiated; the patient showed marked improvement, but the Cy-A caused liver damage. Therefore, Cy-A was tapered off, and tacrolimus was simultaneously started, initially at a dose of 1mg/day, building up to a sustained dose of 4mg/day. The patient's IP and liver condition improved. Tacrolimus is a useful drug for the treatment of DM-IP in cases where Cy-A causes intolerable adverse reactions.