原　著

九州リウマチ　第34巻(2)　123～127,　2014.

Tacrolimus 併用が有効であった家族性高コレステロール血症と糖尿病を合併した多発性筋炎の一例

九州大学病院別府病院内科
合田英明　渡邉秀之　平瀬伸尚　本村誠一
有田好之　西村純二　堀内孝彦　生山祥一郎

湯布院厚生年金病院
宮崎吉孝

玖珠記念病院
塩川左斗志

要　旨　症例は62歳女性．1999年（51歳時），多発性筋炎を発症．プレドニゾロン（PSL）55 mg／日の内服を開始し寛解導入となった．以後，PSLの減量が試みられ，10～25 mg／日にて約10年間の寛解を維持していた．2009年5月に筋炎が再燃し，2010年5月にはCK842U／mlまで上昇した．PSLの再増量（20 mg／日）では寛解に至らず，合併疾患である家族性高コレステロール血症および糖尿病も増悪した．そこでPSL減量効果も期待して，2010年9月よりタクロリムスの併用を開始したところ，5ヶ月目にはCKが正常化し筋炎の再寛解を得た．PSLの減量が可能となり，家族性高コレステロール血症および糖尿病も改善した．

はじめに

皮膚筋炎・多発性筋炎の治療の第一選択はステロイド療法であるが，効果が不十分な症例，もしくは有効であっても減量が困難な症例では，ステロイドの長期使用による有害事象が高頻度に起こりえる．このような難治症例では他の免疫抑制療法を追加して，できるだけ早く寛解を達成することが患者の長期予後の改善に重要である[1)-3)]．

今回，我々はタクロリムスの追加併用が再寛解導入とステロイド減量に有効であった多発性筋炎の一例を経験したので報告する．

症　例

症例：62歳女性．

主訴：筋力低下・嚥下困難

既往歴：19歳時；急性虫垂炎にて虫垂切除術

25歳時；家族性高コレステロール血症と診断される

50歳時；2型糖尿病を発症し，強化インスリン療法を開始

51歳時；急性心筋梗塞（前壁中隔梗塞）にカテーテルインターベンション＋冠動脈ステント留置術を受ける

57歳時；不安定狭心症に対してカテーテルインター

Key Words：polymyositis, dermatomyositis, creatine-kinase, steroid, tacrolimus
リプリント請求先：〒874－0838 大分県 別府市鶴見原4546　九州大学病院別府病院内科　合田英明

ベンション＋冠動脈ステント留置術を受ける

59 歳時；多発性筋炎に対し，MTX を投与開始されるも肝障害にて中止

家族歴：父に肝硬変，母と弟に家族性高コレステロール血症と虚血性心疾患

現病歴：1999 年（51 歳時）に筋力低下・嚥下障害に対して精査が行われ，筋原性酵素上昇と筋生検組織診により多発性筋炎と診断された．プレドニゾロン（PSL）55 mg／日の内服にて寛解導入となったため，以後 PSL の漸減が試みられたが，MTX 併用による肝障害の出現などもあり，前医に於ける最終的な維持投与量は PSL 25 mg／日であった．

2008 年 10 月，転居に伴い当科紹介受診となる．合併疾患である高コレステロール血症による虚血性心疾患の再発が危ぶまれたことや患者本人の希望もあり，ステロイドの漸減を試みると同時にエゼチミブとプラバスタチンの内服を開始したところ，LDL-C は 150 mg／dl まで低下した．2009 年 5 月，PSL を 7 mg／日まで減量した頃より CK が緩やかな上昇傾向を示したが，四肢近位筋の筋力は上肢が MMT4，下肢が MMT3＋であり，その後の経過観察に於いても増悪所見は認めなかった．2010 年 5 月，上下肢筋力の急速な低下が出現し CK が 842 IU／L にまで上昇したため，筋炎の再燃と診断し加療目的にて入院となった．

入院時現症：身長 157. 0 cm，体重 57. 4 kg．体温 35. 8℃，血圧 109／67 mmHg，脈拍 90 回／分・整．結膜に貧血・黄疸なし．心音・呼吸音に異常なし．腹部は平坦・軟，虫垂切除の術痕あり．上下肢ともに近位筋優位に筋力低下を認め，肩・肘・股・膝関節の屈曲・伸展はいずれも MMT1 から 2 まで低下．Gowers 徴候は陽性．筋痛および皮疹なし．眼瞼黄色腫およびアキレス腱黄色腫を認める．

入院時検査所見（表 1）：血液生化学所見では CK 842 IU／ml，LDH 285 IU／ml，AST 40 IU／ml と筋原性酵素の上昇を認めた．抗 Jo-1 抗体は陰性であり，KL-6 も正常値であった．HbA1c は 6. 7%，LDL コレステロール（LDL-C）は 173 mg／dl と上昇していた．肝胆道系酵素の軽度上昇については薬剤の関与を疑った．

臨床経過（図 1）：薬剤性の横紋筋融解症の可能性も否定できなかったため[4]，エゼチニブおよびプラバスタチンの内服を中止としコレスチミドへの切り替えを行った．筋力低下は急速進行性のものであり，速やかな再寛解導入が必要と考えられた．PSL を 20 mg／日に再増量したところ CK は 423 U／ml まで低下したが，ステロイドの増量とエゼチニブおよびプラバスタチンの中止に伴い HbA1c が 8.2%，LDL-C が 230 mg／dl まで上昇した．本症例は虚血性心疾患の高リスク症例であり，更なるステロイド増量は困難と判断し免疫抑制剤の追加を考慮した．2010 年 9／24 よりタクロリムスを 1 mg／日より開始し 2 mg／日まで増量したところ，投与開始 5 ヵ月目には CK などの筋原性酵素の正常化を認めた．以後，ステロイドの漸減を開始し HbA1 および LDL-C の改善を得た．

表 1　入院時検査所見

〈血液一般〉		〈生化学〉			
WBC	8530 ／μl	TP	5.6 g／dl	Na	146 mEq／l
Stab	2 %	Alb	4.1 g／dl	K	4.1 mEq／l
Seg	58 %	T.Bil	0.54 mg／dl	Cl	106 mEq／l
Mono	4 %	LDH	285 IU／l		
Lym	36 %	AST	40 IU／l		
RBC	481×10^4 ／μl	ALT	81 IU／l	〈免疫血清学〉	
Hb	14.8 g／dl	γ-GTP	79 IU／l	CRP	0.10 mg／d
Ht	45.2 %	ALP	172 IU／l	KL-6	174 U／ml
Plt	24.3×10^4 ／μl	CK	842 IU／l	抗 Jo-1 抗体	陰性
		T-cho	238 mg／dl		
赤沈	11 mm／hr	LDL-C	173 mg／dl		
		TG	130 mg／dl		
		HbA1c	6.7 %		
		Glucose	127 mg／dl		
		BUN	7.9 mg／dl		
		Cre	0.23 mg／dl		

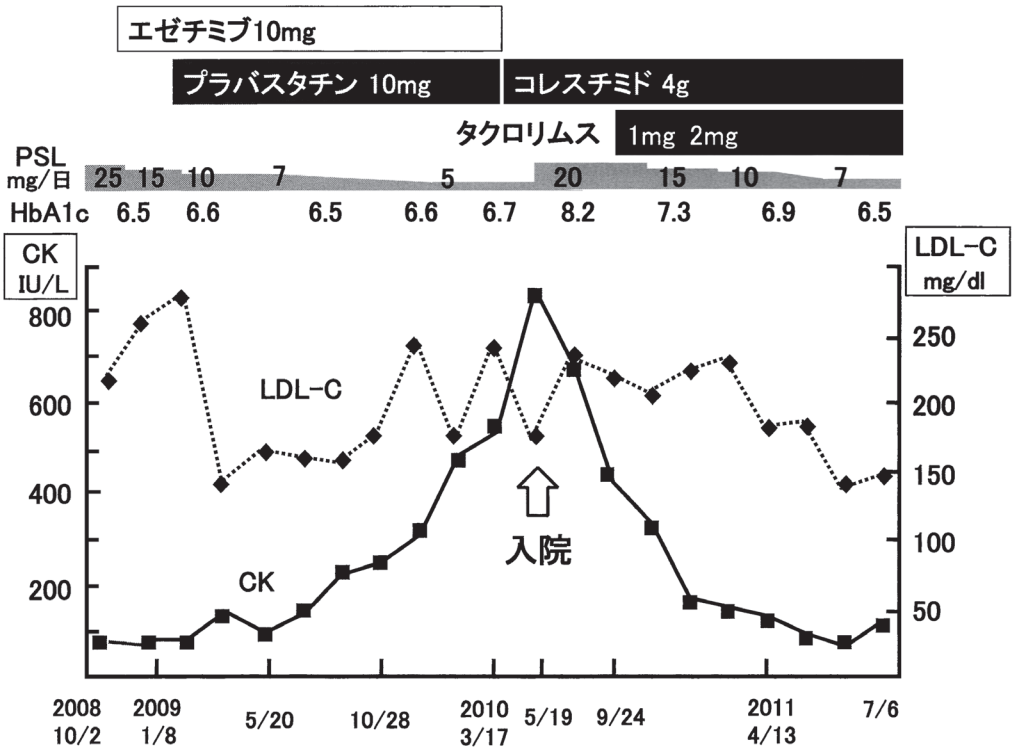

図1　臨床経過

考　　察

タクロリムスは細胞内に入るとFK-506結合蛋白と複合体を形成し，カルシニューリンの酵素活性を抑制する．この結果，T細胞の活性およびIL-2，インターフェロンなどのサイトカイン産生が阻害され免疫抑制作用を示す[5)6)]．タクロリムスは関節リウマチ，ループス腎炎に於いて保険適応となっている他，種々の自己免疫疾患に対する効果が期待されている薬剤である．

従来，皮膚筋炎・多発性筋炎に対する治療の第一選択はステロイド剤であり，半数以上の症例に於いて有効とされているが[1)-3)]，ステロイド単独では効果が不十分な症例やステロイド減量が困難な症例なども日常診療ではしばしば経験される．このような症例に対しては免疫抑制剤の追加投与が行われることがあり，methotrexateやcyclosporineが代表的な選択薬となっている．なお本症例はmethotrexateによる肝障害の既往があるため同薬は選択肢から外さざるを得なかった．また家族性高コレステロール合併例であり，虚血性心疾患の二次予防にエゼチミブもしくはHMG-CoA還元酵素阻害剤の再開がいずれ必要と予想されたため，これらの薬剤との併用で血中濃度上昇や横紋筋融解のリスクが報告されているcyclosporineも選択しづらいものであった．

近年，ステロイド抵抗性の皮膚筋炎・多発性筋炎に対してタクロリムスの追加投与が有効であったとの報告[7)-11)]が増えており，これら観察研究の概要を表2にまとめた．このうち①②③は前向き研究であり，④⑤は後ろ向き研究であるが，いずれもタクロリムスの併用により血清CKの改善を認めステロイド投与量を減量することが可能であったことが示されている．既報の結果を踏まえ，本症例に於いてタクロリムスの導入を検討したところ，同剤による高血糖の発現が合併疾患である糖尿病の増悪に繋がることが危惧された．しかし本症例はステロイド増量により糖尿病のみならず高コレステロール血症も増悪しており，タクロリムス導入によりステロイド減量が達成できれば，これら両病態を同時に改善し得ると考え，投与に踏み切ったところ，タクロリムスの併用開始から5ヵ月目にはCKの正常化を認めたためステロイドの減量を行うこ

表 2　PM／DM に対して Tacrolimus 追加投与が効果的だった報告

発表者	文献／発表年	診断	症例数	Tac 投与量 (day)	観察期間 (month)	平均 CK（IU／ml）		平均 PSL（mg／day）	
						Tac 投与前	Tac 投与後	Tac 投与前	Tac 投与後
①Oddis CV	⑦／1999	PM	6	0.075 mg／kg	平均 46.0 (17-74)	3114	87.0	25.0	5.0
②Mitui T	⑧／2011	PM	16	3.0 mg	4	263.4±41.7	191.8±30.6	7.1±1.4	同量を維持
		DM	15	3.0 mg	4	416.3±44.1	297.6±67.7	8.0±0.9	同量を維持
③Matubara S	⑨／2012	PM	4	3.0 mg	6	385	114	21.0	13.8
		DM	5	3.0 mg	6	1402	212	44.0	27.0
④Margaret R	⑩／2005	PM	6	0.075 mg／kg	36	1537	84.7	41.7	9.0
		DM	6	0.075 mg／kg	平均 22.3 (6-36)	1940	76.0	30.4	8.0
⑤Shimojima Y	⑪／2012	PM	9	2.0～3.0mg	12	954	正常化	19.6	＜20
		DM	5	2.0～3.0 mg	12	2108	正常化	62.5	＜20

PM : polymyositis, DM : dermatomyositis, Tac : tacrolimus, CK : creatine-kinase, PSL : prednisolone

とが可能となり，その結果，当初の狙いどおり高コレステロール血症と糖尿病の改善が得られている．なお，タクロリムスの目標血中トラフ濃度はいずれの報告[7)-11)]に於いても 5～20 ng／ml に設定されているが，10 ng／ml を超えると腎障害や高血糖，血圧上昇といった有害事象が増えるため，一般的には 10 ng／ml 以下が推奨されており，本症例も 4～5 ng／ml を目標にコントロールを行った．

Suzuki ら[6)] は，炎症巣のリンパ球に発現しステロイドの効果減弱に関与する P 糖蛋白をタクロリムスが阻害することで，ステロイドの効果を増強させると報告している．このようにタクロリムスは単独の免疫抑制作用に加え，ステロイドの治療効果を高めることが示されており，ステロイドとタクロリムスの併用療法は筋炎のみならず，他のステロイド抵抗性自己免疫疾患に対する有望な治療選択肢として期待されるものである．

結　　語

家族性高コレステロールおよび糖尿病合併の多発性筋炎に対してステロイドとタクロリムス併用が有効であった 1 例を経験した．ステロイド単独療法では効果が不十分な症例や副作用を含めステロイド長期使用が問題となりうる症例では，治療初期からのタクロリムス併用がステロイド減量や寛解到達までの期間短縮に有益であると考えられた．

参 考 文 献

1）金子祐子，平形道人．多発性筋炎に対するタクロリムスの効果．リウマチ科　2007；38 (6)：556－560.

2）伊達政道，中嶋秀人，宇野田喜一，他．Tacrolimus の追加投与が寛解導入とステロイド減量に有用であった高齢者皮膚筋炎の 1 例．内科　2008；101 (3)：596－598.

3）田中敏秀，宮本俊明．難治性若年性皮膚炎に Steroid／tacrolimus 併用が著効した 1 例．臨床ウマチ　2009；21：273－278.

4）笠井祥子．薬剤誘発性横紋筋融解症の疫学・診断と治療．リウマチ科　2013；49 (4)：457－462.

5）三村俊英，神田浩子，久保かなえ，他．難治性多発筋炎・皮膚筋炎の治療法の進歩．日本臨床　2001；59 (10)：2062－2070.

6）Suzuki K, Saito K, Tsujimura S, et al. Tacrolimus, a calcineurin inhibitor, overcomes treatment unresponsiveness mediated by P-glycoprotein on lymphocytes in refractory rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2010；37：512－520.

7）Oddis CV, Ciurba FC, Elmagd KA, et al. Tacrolimus in refractory polymyositis with

interstitial lung disease. Lancet 1999；353：1762－1763.

8）Mitsui T, Kuroda Y, Ueno S, et al. The effects of FK506 on refractory inflammatory myopathies. Acta Neurol Belg 2011；111：188－194.

9）Matsubara S, Kondo K, Sugaya K, et al. Effects of tacrolimus on dermatomyositis and polymyositis. Clin Rheumatol 2012；31：1493－1498.

10) Wilkes M, Sereika SM, Oddis CV, et al. Treatment of Antisynthetase-Associated Interstitial Lung Disease With Tacrolimus. Arthritis Rheum 2005；52：2439－2446.

11) Shimojima Y, Ishii W, Matusda M, et al. Coadministration of tacrolimus with Corticosteroid accelerates recovery in refractory patients with polymyositis／dermatomyositis. BMC musculoskeletal dis 2012；13：228.

《*Abstract*》

Cardiovascular Events in a Patient with Polymyositis and Comorbid Familial Hypercholesterolemia and Diabetes Mellitus：The Effective Prednisolone-Sparing Action of Tacrolimus

GODA, H.[1], *WATANABE, H.*[1], *HIRASE, N.*[1], *MOTOMURA, S.*[1], *ARITA, Y.*[1], *MIYAZAKI, Y.*[2], *SHIOKAWA, S.*[3], *NISHIMURA, J.*[1], *HORIUCHI, T.*[1] *& IKUYAMA, S.*[1]

Division of Internal Medicine, Kyushu University Hospital at Beppu[1]
Yufuin Kosei Nenkin Hospital[2]
Kusu Kinen Hospital[3]

A 62-year-old female, diagnosed with polymyositis (PM) when she was 51 years old, had been treated with 10 mg／day prednisolone (PSL) for 10 years. She had comorbid familial hypercholesterolemia and diabetes mellitus, and had experienced cardiovascular events twice. A recent follow-up examination revealed elevated serum CK, LDH, and AST levels, strongly suggesting recurrence of PM, and PSL dosage was increased to 20 mg／day. However, this treatment was only marginally effective with regard to her PM, and caused elevation of LDL cholesterol and glucose levels. To both reduce PM disease activity and improve metabolic risk factors, we added tacrolimus to the ongoing PSL therapy. Thereafter, CK levels normalized within 5 months, PSL was tapered, and the patient's metabolic derangements ameliorated. Supplementation with tacrolimus has previously been reported to be effective in steroid-resistant patients or those with steroid-induced metabolic derangement, such as in the present case.

原　　著