症例報告

抗 ARS 抗体症候群に血球貪食症候群 (HPS) が合併した 1 例

東 幸太^{*1}, 田村 誠朗^{*1}, 蔵城 雅文^{*2}, 細野 祐司^{*3}, 中嶋 蘭^{*4}, 壺井 和幸^{*1},
安部 武生^{*1}, 荻田 千愛^{*1}, 横山 雄一^{*1}, 古川 哲也^{*1}, 吉川 卓宏^{*1}, 斎藤 篤史^{*1},
西岡 亜紀^{*1}, 関口 昌弘^{*1}, 東 直人^{*1}, 北野 将康^{*1}, 角田 慎一郎^{*1}, 大村 浩一郎^{*3},
小山 英則^{*2}, 松井 聖^{*1}, 三森 経世^{*3}, 佐野 統^{*1}

**A case of anti-aminoacyl tRNA synthetase antibody syndrome complicated
by hemophagocytic syndrome**

Kota AZUMA^{*1}, Masao TAMURA^{*1}, Masafumi KURAJOH^{*2}, Yuji HOSONO^{*3}, Ran NAKAJIMA^{*4}, Kazuyuki TSUBOI^{*1},
Takeo ABE^{*1}, Chie OGITA^{*1}, Yuichi YOKOYAMA^{*1}, Tetsuya FURUKAWA^{*1}, Takahiro YOSHIKAWA^{*1}, Atsushi SAITO^{*1},
Aki NISHIOKA^{*1}, Masahiro SEKIGUCHI^{*1}, Naoto AZUMA^{*1}, Masayasu KITANO^{*1}, Shinichiro TSUNODA^{*1}, Koichiro OMURA^{*3},
Hidenori KOYAMA^{*2}, Kiyoshi MATSUI^{*1}, Tsuneyo MIMORI^{*3} and Hajime SANO^{*1}

^{*1}Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine

^{*2}Division of Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine

^{*3}Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Kyoto University Graduate School of Medicine

^{*4}Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Kyoto University Hospital

(Accepted August 1, 2016)

summary

A 48-year-old woman had suffered from a fever and general fatigue, and visited the other hospital for fever elevation in November 2013, at which time interstitial lung disease was revealed. In January 2014, she experienced an eruption in the hand and developed peripheral blood flow damage. Under a diagnosis of adult Still's disease, the patient was administered 0.5 mg of betamethasone as well as cyclosporin at 75 mg/day. In November 2014, general fatigue, fever, and headache were noted, while MRI revealed an enlarged hypophysis and laboratory findings were positive for the anti-pituitary cell antibody, thus a diagnosis of autoimmune hypophysitis was made. Although disease activity was low, she requested hospitalization and was admitted by the Division of Endocrinology and Metabolism at our hospital in May 2015, though only observed. Fever developed again, along with interstitial lung disease, Raynaud's phenomenon, and pain in the crural area again, and we considered the possibility of another disease. After stopping administration of betamethasone and cyclosporin, we made a diagnosis of anti-aminoacyl tRNA synthetase antibody syndrome, and administered methylprednisolone at 500 mg for 3 days as well as prednisolone at 35 mg/day following steroid pulse therapy. Although her condition soon improved, fever, muscle pain, and pancytopenia returned after 3 days. Bone marrow findings revealed the existence of hemophagocytosis, for which we again gave methylprednisolone at 500 mg for 3 days and cyclosporin at 125 mg/day. Thereafter, the patient recovered and was discharged from the hospital.

Key words—hemophagocytic syndrome; anti-aminoacyl tRNA synthetase antibody syndrome; CYA; PSL

抄 録

48 歳, 女性, 主訴は発熱, 全身倦怠感. 2013 年 12 月から 38℃ の発熱が出現し近医受診. 間質性肺炎を指摘されるも経過観察となっていた. 2014 年 1 月に手指の皮疹, 末梢血流障害が出現. 成人 Still 病疑いと診断され, ベタメタゾン (0.5mg/day) とシクロスポリン (75mg/day) でコントロールされていた. 2014 年 11 月に全身倦怠感, 発熱, 頭痛などの症状出現. 頭部 MRI で下垂体腫大認め, 採血でも抗下垂体抗体陽性のため自己免疫性下垂体炎と診断. 当院での治療を希望されたため 2015 年 5 月当院内分泌科入院となったが, 活動性は乏しく, 無治療経過観察となった. 発熱・間質性肺炎・レイノー症状・両側大腿内側部の筋痛などの症状あることから膠原病が疑われ, 精査加療目的に当科転科となった. 成人 Still 病は診断基準を満たすものではなく, 現在の病態を正確に把握するため, ベタメタゾンとシクロスポリンは中止とした. 入院時血液検査は抗 ARS 抗体陽性, 筋原性酵素上昇を認めた. 間質性肺炎を伴う抗 ARS 症候群と診断し, mPSL 500mg × 3 日間投与し, 後療法はプレドニゾロン (PSL) 35mg/

^{*1} 兵庫医科大学内科学リウマチ・膠原病科

^{*2} 兵庫医科大学内科学糖尿病・内分泌・代謝科

^{*3} 京都大学臨床免疫学

^{*4} 京都大学医学部付属病院免疫・膠原病科

dayで開始とした。その後症状は治まっていたが、3日後に再度発熱・筋痛が出現し汎血球減少も伴った。骨髓穿刺で貪食像を認めたため、血球貪食症候群（HPS）と考え、増悪に起因すると考え125mg/dayで再開。その後は発熱・筋痛は消失し再燃を認めていない。また汎血球減少に関しても治療後は3系統とも血球の改善を認めた。

はじめに

多発性筋炎（Polymyositis; PM）は四肢近位筋や頸部筋の対称性筋力低下を特徴とする全身性炎症性筋疾患である。筋炎に加え、上眼瞼の浮腫を伴う青紫色の皮疹（ヘリオトロープ疹）、膨隆した紫色の落屑性の皮疹を伴う手指関節伸側の紅斑（Gottron徴候）など特徴的な皮膚症状を伴った場合を皮膚筋炎（Dermatomyositis; DM）と呼ぶ。PM/DMで検出される自己抗体は、筋炎特異的自己抗体（myositis-specific autoantibodies; MSA）と筋炎関連自己抗体（myositis-associated autoantibodies; MAA）の2つに分類される¹⁾。このうちアミノアシル tRNA 合成酵素（aminoacyl tRNA synthetase; ARS）に対する自己抗体（抗ARS抗体）はPM/DMで最も高頻度（25-40%）に検出されるMSAである。歴史的には1980年にNishikaiらがPM患者血清に抗Jo-1抗体を発見²⁾、Mathewsらがその対応抗原がヒスチジル tRNA 合成酵素であることを報告した³⁾。以後、抗PL-7（スレオニル tRNA 合成酵素）抗体⁴⁾、抗PL-12（アラニル tRNA 合成酵素）抗体⁵⁾、抗EJ（グリシル tRNA 合成酵素）抗体⁶⁾、抗OJ（イソロイシル tRNA 合成酵素）抗体⁷⁾、抗KS（アスパラギニル tRNA 合成酵素）抗体⁸⁾が同定された。さらに最近になり1例報告ではあるが抗Zo（フェニルアラニン tRNA 合成酵素）抗体⁹⁾、抗Ha（チロシル tRNA 合成酵素）抗体¹⁰⁾がそれぞれ発見され、これまで計8種類の抗ARS抗体が報告されている。抗ARS抗体陽性患者は筋炎に加え間質性肺炎が高頻度に見られるなど共通した臨床的特徴を有する。抗Jo-1抗体は、多発性筋炎・皮膚筋炎患者の約20%で陽性となり、抗ARS抗体の中で最も頻度が高く、よく知られているが抗Jo-1抗体以外の検出頻度は低く、測定可能な施設も限られている。

自己免疫関連血球貪食症候群（autoimmune associated-hemophagocytic syndrome）は自己免疫疾患の9.3%に認めている。基礎疾患としては全身性エリテマトーデス（systemic lupus erythematosus: SLE）・成人Still病（Adult Still's disease: ASD）が代表的であるが、関節リウマチ、若年性特発性関節炎、混合性結合組織病、強皮症などでも報告されて

いる¹¹⁾。今回経験した抗ARS抗体症候群のhemophagocytic syndrome（HPS）合併例は十数例しか報告がない。筋炎に合併したHPSは非常に珍しく、本症例に文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：48歳、女性

主訴：発熱、全身倦怠感

既往歴：卵巣嚢腫：17歳、経過観察

結核性リンパ節炎：30歳、抗結核療法

生活歴：喫煙なし、飲酒なし

家族歴：姉：白血病で骨髄移植

現病歴：2013年12月から38℃の発熱が出現したため近医を受診。そこで間質性肺炎を指摘されるも経過観察となっていた。2014年1月に手指の皮疹、末梢血流障害が出現したため、再度近医受診したところ、臨床経過や採血データからASDが疑われた（診断の詳細は不明）。ASDに対してベタメタゾン（0.5mg/day）とシクロスポリン（75mg/day）で開始され、同量で経過をみていた。2014年11月に全身倦怠感、発熱、頭痛などの症状が出現したため近医を受診。頭痛に対して頭部MRI施行したところ下垂体腫大認め、採血でも抗下垂体抗体陽性を認めたため自己免疫性下垂体炎と診断された。当院での自己免疫性下垂体炎の精査・治療を希望されたため2015年5月に当院糖尿病・内分泌・代謝内科に入院となった。入院後に精査を行うも下垂体炎の活動性は乏しく、無治療経過観察となった。入院中にも発熱・間質性肺炎・レイノー症状・両側大腿内側部の筋痛などの症状があることから膠原病の可能性が疑われ、精査加療目的に当科転科となった。

入院時現症：身長：157cm、体重：42.8kg、血圧：122/89mmHg、脈拍：109回/分・整、体温：37.4℃、経皮酸素飽和度SpO₂:99%（room air）、意識清明、頭頸部：眼球結膜の黄染なし、眼瞼結膜の蒼白なし、リンパ節を触知せず、胸部：心音整、呼吸音は両側下肺野に捻髪音聴取、腹部：平坦・軟・圧痛なし、肝脾は触知せず、四肢：両側大腿近位筋に把握痛あり、浮腫なし、関節腫脹・圧痛なし、MMTは上下肢共に5/5、皮膚：レイノー症状（手指蒼白・冷感）あり、皮疹なし、mechanic's handなし。

入院時検査所見：血液検査では WBC 4650/ μ l と基準値内だが、CRP 2.5mg/dl と軽度上昇を認めた（表 1）。その他に Hb 11.4g/dl, MCV 79.7fl と軽度小球性貧血であった。AST 40U/l, CK 166U/l, アルドラーゼ 6.5U/l と筋原酵素の上昇を認めた。間質性肺炎のマーカーである KL-6 802U/l, SP-D 245ng/ml と高値であった。抗核抗体や MPO-ANCA, PR3-ANCA, 抗 Jo-1 抗体は陰性であり、抗 ARS 抗体 160 倍で陽性であった。後日京都大学で抗 ARS 抗体の詳細を測定していただいた結果、抗 PL-12 抗体陽性であった。

生理学的検査に関して、呼吸機能検査では FEV₁ : 78, %VC : 88.7 と正常範囲内であるが、DLco: 66.2 と拡散能の低下を認めた。また胸部 CT 画像で

両側下肺野にすりガラス陰影認めており（図 1）、両側進行性の間質性肺炎が考えられた。両側大腿 MRI では明らかな筋炎の所見は認めなかった（図 2）。また筋電図も正常範囲内の所見であり、画像上明らかな筋炎を示唆する部位がなかったため筋生検は施行しなかった。頭部 MRI では前医での指摘通り、下垂体腫大を認め、リンパ球性下垂体炎と考えた（図 3）。

入院後経過：入院時の血液検査では抗 ARS 抗体陽性（PL-12）、AST・CK・アルドラーゼなどの筋原性酵素の上昇、間質性肺炎のマーカーである KL-6・SP-D の上昇を認めており、臨床症状と併せて間質性肺炎を伴う抗 ARS 抗体症候群と診断した。筋原性酵素の上昇や筋痛・把握痛を認めるものの、大腿

表 1 入院時検査所見

血球検査		生化学			
WBC	4650/ μ l	TP	7.2g/dl	KL-6	802U/ml
Seg	81.8%	Alb	3.2g/dl	SP-D	245ng/ml
Lym	11.8%	T-bil	0.6mg/dl	ferritin	85.7ng/ml
Mono	5.6%	AST	40U/l	アルドラーゼ	6.5U/L
Eos	0.6%	ALT	21U/l	凝固系検査	
Bas	0.2%	LDH	342U/l		
RBC	434 万/ μ l	ALP	194U/l		
Hb	11.4g/dl	γ -GTP	17U/l	PT-INR	1.62
Ht	34.6%	CK	166U/l	APTT	35.3sec
MCV	79.7fl	BUN	12mg/dl	D-dimer	1.01 μ g/ml
MCH	26.3pg	Cre	0.72mg/dl	腫瘍マーカー	
MCHC	32.9%	UA	4.0mg/dl		
PLT	27.8 万/ μ l	eGFR	68ml/分/1.73m ²		
赤沈 1H	55mm	Na	134mEq/l		
		K	3.8Eq/l	血液ガス	
		Cl	98Eq/l		
		Ca	8.5Eq/l		
		CRP	2.5mg/dl		
尿検査		免疫学的検査		感染症	
色調	淡黄褐色	ANA	80 倍	β -D グルカン	11pg/ml 未満
混濁	(-)	抗細胞質抗体	Ho	CMV-C7	陰性
比重	1.007	RF	20.5IU/ml	腫瘍マーカー	
pH	6.5	抗 CCP 抗体	0.6 未満		
糖	(-)	CH50	52.1U/ml		
潜血	(-)	C3	96mg/dl	CEA	1.8ng/ml
ケトン体	(-)	C4	20mg/dl	CA19-9	7.3U/ml
ビリルビン	(-)	IgG	1596mg/dl		
ウロビリノーゲン	normal	IgA	365mg/dl		
亜硝酸塩	(-)	IgM	206mg/dl		
白血球	(-)	抗 ARS 抗体	160 倍 (PL-12)	PaO ₂	104.3mmHg
細菌	(±)	抗 ds-DNA 抗体	10 未満	PaCO ₂	35.7mmHg
1 日尿蛋白量	153mg/日	抗 Sm 抗体	7 未満	PH	7.437
異常円柱	なし	抗 RNP 抗体	7 未満	Aa-DO ₂	1.075Torr
		抗セントロメア抗体	5 未満		
		抗 SS-A 抗体	7 未満		
		抗 SS-B 抗体	7 未満

図1 胸部単純CT (第8病日)

両下肺野に小葉中心性のすりガラス影を伴う浸潤影を認める。

図2 両大腿MRI (第12病日)

筋炎でみられるSTIR像での明らかな高信号は認めず。

図3 頭部MRI (第16病日)

下垂体は球状に腫大し、Gd-DTPAにて下垂体及び下垂体柄は強く濃染している。後葉の信号は保たれている。

部MRI検査で所見がない点に関しては乖離を認める。MRIでは描出されない軽度の筋炎が存在していたと考え、抗ARS抗体陽性と自覚症状から臨床的に多発性筋炎と診断した。また悪性腫瘍の検索も行う予定であったが、積極的な検査は希望されず、胸腹部骨盤造影CTのみを行うに留まった。CTでは明らかな悪性腫瘍の所見は認めなかった。前医ではMCTD、ASDと診断され、免疫抑制療法が開始されていた。しかしその診断過程は不明であり、当院入院時点では抗U-1RNP抗体陰性であり、症状からもMCTD、ASDは診断基準を満たすものではなかった。そのため現在の病態を正確に把握するためにも、ベタメタゾンとシクロスポリンは一旦中止とした。治療は間質性肺炎を合併した多発性筋炎に準じて、mPSL 500mg×3日間投与し、後療法はPSL 35mg/dayとした。その後発熱や炎症反応の改善を認めたが(CRP: 2.5 mg/dl → 0.2 mg/dl)、入院後第

9病日に再度39℃台の発熱(図4)と両側大腿近位筋痛が出現し、それに伴い採血データ上で3系統の汎血球減少も出現した。経過からHPSの可能性を強く疑い、骨髓穿刺を施行したところ、貧血像を認めたため(図5)にHPSと考え、同日より再度mPSL 500mg×3日間を投与した。後療法はPSL 35mgのまま継続とした。今回のHPSの原因として、本症例はHPS発症前にクオンティフェロンの陰性を確認、またHPS発症後にもウイルス関連血球貪食症候群(VAHS)を疑い、検査を行うも、EBVCA-G: 80倍、EBVCA-M: 陰性、EBNA: 測定不可、CMV-C7: 陰性であった。以上より明らかな感染は否定的と考え、HPSの原因としてVAHSは否定的であった。マクロファージ活性化症候群(MAS)様の病態がベースにあり、入院時に一旦シクロスポリンを中止したことによって引き起こされた可能性が考えられた。そのため同日よりシクロスポリンを

図4 臨床経過
PSL: prednisolone, CyA: cyclosporin, mPSL: methyl-prednisolone

図5 骨髓像 (第25病日)
血球貪食像が認められる。

125mg/day で再開とした。その後は第11病日より解熱と採血データ上も血球の増加が認められ、筋痛も消失し、全身状態の改善を認めた。このように本症例では抗ARS抗体症候群にHPSを合併していた。

考 察

PM/DMで検出される自己抗体として、1980年にNishikaiらがPM患者血清に抗Jo-1抗体を発見し、Mathewsらがその対応抗原がヒスチジル tRNA 合成酵素であることを報告した。以後、抗PL-7抗体、抗PL-12抗体、抗EJ抗体、抗OJ抗体、抗KS抗体、抗Zo抗体、抗Ha抗体がそれぞれ発見され、これまで計8種類の抗ARS抗体が報告されている。抗ARS抗体陽性患者は筋炎に加え間質性肺炎が高頻度に見られるなど共通した臨床的特徴を有する。本症例は採血結果より、抗Jo-1抗体は陰性、抗ARS

抗体陽性(PL-12)であった。また入院前より間質性肺炎の存在を指摘されており、大腿部の筋把握痛の症状があることから、総合的に抗ARS抗体症候群と診断した。

血球貪食症候群は、hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)とも呼ばれ、侵襲に刺激されて発症した高サイトカイン血症を背景病態とし、過剰産生されたサイトカインによってさらに活性化されたマクロファージ系細胞があらゆる系の血球を貪食し、汎血球減少を惹起する病態である^{12,13)}。特にsecondary HLH (SHLH)は感染症、悪性疾患、膠原病などに引き続いて発症するHPSで、持続する発熱、肝脾腫、汎血球減少、肝障害、高フェリチン血症や骨髓における血球貪食細胞の増加などを特徴とする症候群であり、時として致死的な経過をとる。

HPSに対する治療は、基本的にマクロファージおよびTリンパ球の活性化抑制目的でステロイドパルス療法、免疫抑制薬投与が行われるが、「HLH-2004」で発表された治療に関するプロトコル¹⁴⁾では、エトボシド、デキサメサゾン、およびシクロスポリンAをSHLHに対して投与することを推奨している。

前述の通り、VAHSを疑い検査を行うも、明確な感染は否定的と考え、HPSの原因としてVAHSは否定的であった。また画像などでも悪性腫瘍の所見を認めなかったため、膠原病由来のHPSを合併したものと考えられる。原因としては入院時よりCyAを中止したことが挙げられる。前医でASDの診断にてCyAが投与されていたが、後述の通りASDの診断基準を満たすものではなく、入院時の

状態を正確に把握するために中止とした。CyAを再開後より全身状態の改善を認め、再発することもなく退院することができた。

当院で抗ARS抗体症候群と診断したが、臨床経過からCyAが必要であった自己免疫性の疾患が考えられた。ASDは若年性特発性関節炎(JIA)によく似た症状を示し、大人(通常16歳以上)に発症する疾患である。1971年に初めてその存在が報告された比較的新しい疾患であり、リウマチ因子や抗核抗体などの自己抗体は陰性で、自己炎症性疾患と呼ばれることもある。特徴的な症状は、リウマチ因子陰性の慢性多関節炎、掻痒を伴わない移動性の淡いピンク色の皮疹(発熱とともに出現し解熱すると消失)、40℃に達する高熱である。本症例をASDの分類基準に当てはめると、《大項目》①39℃以上の発熱が1週間以上持続を満たすのみであり、前医でも診断されていたASDは今回の診断に関しては否定的と考えた。

そのため、本症例は抗ARS抗体症候群に合併したHPSと診断した。通常膠原病由来のHPSの原因としては、ASD、SLEが挙げられるが、抗ARS抗体症候群にHPSを合併した点が本症例の特徴である。一般的に筋炎にHPSが合併した症例は十数例の報告のみだが、原因不明の38.5℃以上の発熱、血球減少、Ferritin>500μg/L、TG>265mg/dlなどがあれば筋炎に合併したHPSを強く疑うことが必要である¹⁵⁾。Ferritin>10000μg/Lであれば感度90%、特異度96%でHPSと診断できるともいわれている¹⁶⁾。

本症例以外に筋炎にHPSが合併した症例を表2に提示した。年齢にばらつきはあるものの、比較的男性に多い印象がある。また合併したHPSの治療においては、ステロイド単剤での治療は難しく、免

疫抑制剤や免疫ガンマグロブリン大量静注療法、シクロホスファミドなどの併用が行われていた²⁵⁾。本症例に照らし合わせて考えると、抗ARS抗体症候群に対して、ステロイド単剤で一時的には著効したが、数日後に再度発熱、炎症反応の上昇を伴った全身状態不良となり、HPSが合併したが、CyA併用により改善を認めた。このことから抗ARS抗体症候群に合併したHPSは、通常のHPSと同様に、ステロイド単剤ではなく、免疫抑制剤併用が重要であると考えた。

ま と め

今回、抗ARS抗体症候群にHPSが合併した一症例を経験した。文献を検索した範囲では、筋炎に合併したHPSの症例としては12症例目となる。本症例の病態としては、入院時にCyAを中止したことにより、それまで抑えられていた自己免疫疾患の病勢が強くなった可能性が考えられた。HPSをきたす自己免疫疾患としてはSLE・ASDを第一に考えるが、SLE・ASD以外にもHPSを合併しうる他の自己免疫性疾患があることを念頭に置き、早期発見・適切な治療を行えるようにすべきである。

本症例は第43回、日本臨床免疫学会総会にて発表した。

謝 辞

この場を借りて骨髄像所見に御協力頂いた兵庫医科大学病院臨床検査技術部 吉川理恵様に深謝します。

表2 報告された筋炎にHPSを合併した症例

No	Patient	CK (IU/L)	Ferritin (ng/ml)	Treatment	Outcome
1 ¹⁷⁾	60 M	1527 (IU/L)	3831 (ng/ml)	mPSL pulse	Recovery
2 ¹⁸⁾	83 M	3208 (IU/L)	Normal	PSL 1.5mg/kg, MTX 15mg/w, IVIG	Death
3 ¹⁹⁾	48 F	142 (IU/L)	Normal	mPSL pulse, PSL 60mg/day, IVCY	Recovery
4 ²⁰⁾	14 M	26 (IU/L)	765 (ng/ml)	mPSL pulse, PSL 60mg/day, CyA 4 mg/kg	Recovery
5 ²¹⁾	16 M	122 (IU/L)	2796 (ng/ml)	mPSL pulse, IVIG, Immunosuppressants	Death
6 ²¹⁾	36 M	11338 (IU/L)	2854 (ng/ml)	mPSL pulse, Immunosuppressants	Recovery
7 ²¹⁾	50 M	5604 (IU/L)	585 (ng/ml)	mPSL pulse, IVIG, Immunosuppressants	Recovery
8 ²¹⁾	86 M	3877 (IU/L)	5329 (ng/ml)	mPSL pulse, IVIG, Immunosuppressants	Recovery
9 ²²⁾	17 F	1094 (IU/L)	2046 (ng/ml)	mPSL pulse, PSL 50mg/day, CyA 100mg/day, IVCY 1000mg	Death
10 ²³⁾	61 M	411 (IU/L)	> 8500 (ng/ml)	Etoposide, mPSL pulse	Recovery
11 ²⁴⁾	57 M	1672 (IU/L)	1153 (ng/ml)	mPSL pulse, PSL 50mg/day	Recovery
12	48 F	166 (IU/L)	85.7 (ng/ml)	mPSL pulse, PSL 35mg/day, CyA 125mg/day	Recovery

mPSL: methyl-prednisolone, IVIG: Intravenous immunoglobulin, CyA: cyclosporin, IVCY: intermittent pulse intravenous cyclophosphamide therapy

文 献

- 1) Targoff, I.N.: Update on myositis-specific and myositis-associated autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol.* **12**: 475–481, 2000.
- 2) Nishikai, M., et al.: Heterogeneity of precipitating antibodies in polymyositis and dermatomyositis: characterization of the Jo-1 antibody system. *Arthritis Rheum.* **23**: 881–888, 1980.
- 3) Mathews, M.B., Bernstein, R.M.: Myositis autoantibody inhibits histidyl-tRNA synthetase: a model for autoimmunity. *Nature.* **304**: 177–179, 1983.
- 4) Mathews, M.B., et al.: Antithreonyl-tRNA synthetase, a second myositis-related autoantibody. *J Exp Med.* **160**: 420–434, 1984.
- 5) Bunn, C.C., et al.: Autoantibodies against alanyl-tRNA synthetase and tRNA^{Ala} coexist and are associated with myositis. *J Exp Med.* **163**: 1281–1291, 1986.
- 6) Targoff, I.N., et al.: Antibodies to glycyltransfer RNA synthetase in patients with myositis and interstitial lung disease. *Arthritis Rheum.* **35**: 821–830, 1992.
- 7) Targoff, I.N., et al.: Reaction of anti-OJ autoantibodies with components of the multienzyme complex of aminoacyl-tRNA synthetase in addition to isoleucyl-tRNA synthetase. *J Clin Invest.* **91**: 2556–2564, 1993.
- 8) Hirakata, M., et al.: Anti-KS: identification of autoantibodies to asparaginyl-transfer RNA synthetase associated with interstitial lung disease. *J Immunol.* **162**: 2315–2320, 1999.
- 9) Betteridge, Z., et al.: Antisynthetase syndrome: a new autoantibody to phenylalanyl transfer RNA synthetase (anti-Zo) associated with polymyositis and interstitial pneumonia. *Rheumatology.* **46**: 1005–1008, 2007.
- 10) Hashish, L., et al.: Identification of autoantibodies to tyrosyl-tRNA synthetase in dermatomyositis with features consistent with antisynthetase syndrome. *Arthritis Rheum.* **52**: S312, 2005.
- 11) 今村 豊, 岡村 孝: 血球貧食症候群. *医学と薬学.* **63**: 151–162, 2010.
- 12) Verbsky, J.W., Grossman, W.J.: Hemophagocytic lymphohistiocytosis: diagnosis, pathophysiology, treatment, and future perspectives. *Ann Med.* **38**: 20–31, 2006.
- 13) Roupheal, N.G., et al.: Infections associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis.* **7**: 814–822, 2007.
- 14) Henter, J.I., et al.: HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* **48**: 124–131, 2007.
- 15) Henter, J.I., et al.: HLH-94: a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. HLH study Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol.* **28**: 342–347, 1997.
- 16) Allen, C.E., et al.: Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* **50**: 1227–1235, 2008.
- 17) 杉原毅彦, 他: 皮膚筋炎に合併した血球貧食症候群の1例. *Jpn J Clin Immun.* **25**: 344–350, 2002.
- 18) Madaule, S., et al.: Fatal haemophagocytic syndrome in the course of dermatomyositis with anti-Mi2 antibodies. *Rheumatology (Oxford).* **39**: 1157–1158, 2000.
- 19) Picillo, U., et al.: Digital gangrene and anti-centromere antibodies without scleroderma. *Br J Rheumatol.* **37**: 1352–1363, 1998.
- 20) Kobayashi, I., et al.: Platelet-specific hemophagocytosis in a patient with juvenile dermatomyositis. *Acta Paediatr.* **89**: 617–619, 2000.
- 21) Yajima, N., et al.: Clinical features of hemophagocytic syndrome in patients with dermatomyositis. *J Rheumatol.* **35**: 1838–1841, 2008.
- 22) Yamashita, H., et al.: Hemophagocytic lymphohistiocytosis complicated by central nervous system lesions in a patient with dermatomyositis: a case presentation and literature review. *Mod Rheumatol.* **23**: 386–392, 2013.
- 23) Thomas, A., et al.: Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with dermatomyositis: a case report. *Conn Med.* **77**: 481–485, 2013.
- 24) Kaieda, S., et al.: Successful treatment of macrophage activation syndrome in a patient with dermatomyositis by combination with immunosuppressive therapy and plasmapheresis. *Mod Rheumatol.* **25**: 962–966, 2015.
- 25) Jordan, M.B., et al.: How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Med Blood.* **118**: 4041–4052, 2011.