症例報告

抗 PL-7 抗体陽性の多発性筋炎に発症した血栓性微小血管障害症の一例

田村 誠朗^{*1}, 北野 将康^{*1}, 東 幸太^{*1}, 壺井 和幸^{*1}, 安部 武生^{*1},
萩田 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}, 角田 慎一郎^{*1}, 細野 祐司^{*2},
中嶋 蘭^{*2}, 大村 浩一郎^{*2}, 松井 聖^{*1}, 三森 経世^{*2}, 佐野 統^{*1}

A case of anti-PL-7 antibody positive polymyositis with thrombotic microangiopathy

Masao TAMURA^{*1}, Masayasu KITANO^{*1}, Kouta AZUMA^{*1}, 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}, Shinichiro TSUNODA^{*1}, Yuji HOSONO^{*2},
Ran NAKASHIMA^{*2}, Koichiro OHMURA^{*2}, Kiyoshi MATSUI^{*1}, Tsuneyo MIMORI^{*2}, Hajime SANO^{*1}

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

^{*2}Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Graduate School of Medicine, Kyoto University

(Accepted June 27, 2017)

summary

A 65-year-old woman with a 17-year history of polymyositis and 8-year history of rheumatoid arthritis who was treated with a low dose of prednisolone and tacrolimus (Tac) was admitted to our hospital because of general malaise and hypertension. Blood tests showed thrombocytopenia, hemolytic anemia with fragmented erythrocytes, and hypercreatinemia. Based on these clinical features, she was diagnosed with thrombotic micro-angiopathy (TMA). Thrombocytopenia and hemolytic anemia with fragmented erythrocytes improved with the discontinuation of Tac and plasma exchange; however, hypertension and renal dysfunction persisted. TMA due to calcineurin inhibitor (CNI) nephropathy was suspected based on the histopathological findings of renal biopsy. However, the condition was atypical of a CNI nephropathy because the trough level of Tac was lower than that reported previously and renal dysfunction persisted after drug discontinuation. She had mild sclerodactylia and Raynaud's symptoms, although the diagnostic criteria for systemic sclerosis (SSc) were not satisfied. Moreover, the patient tested positive for anti PL-7 antibody. The relationship between anti PL-7 antibody and pathogenesis of SSc has been reported. In this case, it was suspected that CNI nephropathy worsened because of the potential basic factors of SSc. These findings indicate that TMA may occur in patients testing positive for anti PL-7 antibody who are treated with Tac.

Key words——thrombotic micro-angiopathy (TMA); calcineurin inhibitor nephropathy; PL-7 antibody

抄 録

症例は65歳女性。X-17年に間質性肺炎合併多発性筋炎と診断されステロイド薬を開始。X-8年に関節リウマチを合併しタクロリムス (Tac) が併用となっていた。X年2月上旬から全身倦怠感と高血圧が出現、さらに血液検査で、血小板減少、溶血性貧血、破碎赤血球、LDH高値、高クレアチニン血症を認めたことから、血栓性微小血管障害症 (TMA) と診断。TMAの原因として calcineurin inhibitor (CNI) 腎症を疑い、Tacを中止し血漿交換を開始した。以降、破碎赤血球は消失し、血小板減少、溶血性貧血は改善したが、高血圧、腎機能低下が遷延したため腎生検を施行。その結果はTMAの病理組織像であった。ただしCNI腎症としてはTacの血中濃度は既存の報告と比較し低く、また薬剤中止後も腎機能低下が遷延していた点が非典型的であった。後に抗PL-7抗体が陽性であることが判明。本症例は強皮症の診断基準は満たさなかったが、同抗体陽性例では強皮症を合併したとする報告がある。すなわち潜在的な強皮症素因を背景にCNI腎症が重篤化した可能性が示唆された。抗PL-7抗体陽性の患者にTacを投与する際はTMAの発症に十分留意する必要がある。

^{*1} 兵庫医科大学内科学講座リウマチ・膠原病科

^{*2} 京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学

はじめに

血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy: TMA) は血小板減少, 溶血性貧血, 細血管内血小板血栓を特徴とする病態で, 検査診断学的には破碎赤血球, 血小板減少, 血栓による臓器機能障害を特徴とする。この TMA 病態を示す原因として calcineurin Inhibitor (CNI) 腎症はよく知られている。一般的に CNI 腎症とは CNI 投与による血管障害から生じる細動脈や糸球体の形態学的変化であり間質線維化と萎縮尿細管を伴う¹⁾。また, CNI の血中濃度依存的に起こる腎障害であり多くは可逆的な変化である²⁾。TMA の原因となる膠原病としては全身性エリテマトーデス (SLE), 強皮症が多いとされている¹⁾。

一方, 抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体 (抗ARS 抗体) は多発性筋炎, 皮膚筋炎で最も高頻度 (25-40%) に検出される筋炎特異的自己抗体であり, 抗 Jo-1 抗体をはじめこれまでに計 8 種類の抗ARS 抗体が報告されている³⁻¹⁰⁾。抗ARS 抗体陽性症例は筋炎, 間質性肺病変, Mechanic's hands, レイノー現象を高頻度に認め, 抗ARS 抗体症候群と称されており疾患概念としては比較的近年のものである。ステロイド反応性が良いが再燃しやすいといった共通した臨床的特徴が認められる。本症例は後に抗ARS 抗体 (抗 PL-7 抗体) 陽性と判明した症例であり, 同抗体陽性例では強皮症症状を認めることが多いとされ¹¹⁾。本症例も経過中に強皮症様症状の出現を認めた。しかし, 抗 PL-7 抗体と TMA の関与について明らかにした報告は著者らが調べた限りはなく, 本邦初の報告であり示唆に富む症例と考え文献的考察を含め報告する。

症例: 65 歳, 女性。

主訴: 全身倦怠感

現病歴: X-17 年に労作時呼吸苦が出現し間質性肺炎と診断, 筋痛症状, 筋原酵素上昇を伴っており多発性筋炎と診断されステロイド加療が開始された。以降病状は改善し安定していた。治療経過中の X-8 年に両側手指の多関節炎が出現, リウマトイド因子, 抗 CCP 抗体は陰性であったが, ACR/EULAR による関節リウマチ分類基準を満たしたため血清反応陰性の関節リウマチと診断されサラゾスルファピリジン (SASP) とタクロリムス (Tac) が開始され, その後はプレドニゾロン (PSL) 7.5 mg/日 + SASP 1000 mg/日 + Tac 3.0 mg/日で寛解維持中であった。

X 年 2 月上旬に特に誘因なく全身倦怠感, 食思不振, 高血圧が出現, さらに血液検査で破碎赤血球, 血小板減少, 溶血性貧血, 腎機能低下を認めたことから, TMA が疑われ入院となった。

既往歴: 慢性甲状腺炎 (56 歳時)

家族歴: 特記事項なし

内服薬: プレドニゾロン 7.5 mg/日, サラゾスルファピリジン 1000 mg/日, タクロリムス 3 mg/日, アレンドロン酸ナトリウム 35 mg/週, ファモチジン 40 mg/日, レボチロキシシン 50 µg/日

入院時現症: 意識レベル 清明 身長 158 cm, 体重 43 kg, 血圧 160/76 mmHg, 脈拍 62 回/分, 整, 体温 38.5℃, 呼吸数 18 回/分, SpO2 99% (安静室内気), 胸部:呼吸音では両側肺野に fine crackles 聴取, 心雑音なし, 腹部:平坦, 軟で圧痛なし, 肝脾腫なし, 四肢:下腿浮腫なし, 腫脹関節, 圧痛関節なし, 皮膚:両側手指に皮膚硬化あり total skin score (TSS): 4 点, Mechanic's hands なし, 神経学的所見:異常所見なし。

入院時検査所見 (表 1, 表 2): 血算では軽度の白血球増加, ヘモグロビン減少, 血小板減少に加えて破碎赤血球を認め, 生化学では LDH の著明な増加 (1678 IU/l), KL-6 高値 (1580 U/ml), 腎機能障害 (Cre 2.85 mg/dl) を認めた。ハプトグロビンは検出感度以下であった。尿検査所見では尿蛋白 3+, 尿潜血 3+, 顆粒円柱を認めた。免疫学的検査では抗核抗体 80 倍 (homogeneous), 抗ARS 抗体陽性であったが, 強皮症に特異的な抗体はすべて陰性であり, ANCA も陰性であった。ADAMTS13 活性は 50% (70-120%) と軽度低下を認めたが, ADAMTS 13-inhibitor は認めなかった。

入院時画像所見: 胸部 X 線:両側下肺野にすりガラス影あり。胸部 CT:両側下葉背側に網状影あり, 牽引性気管支拡張を伴う。

臨床経過 (図 1): 入院時, 血小板減少, LDH の著明な増加があり, さらに破碎赤血球を伴う貧血を認めたことから TMA と診断した。その原因として, Tac を長期間内服していたこと, 高血圧を伴う腎障害を認めたことから CNI 腎症を第一に疑った。そこで, まずは被疑薬であった Tac を中止し, TMA に対して血漿交換療法 (PE) を開始した。また, 同時期より Ca 拮抗薬, ACE 阻害薬の併用を開始した。その結果, 破碎赤血球は消失し, 血小板減少, 溶血性貧血も改善を認めたため一旦 PE は中止とした。ただし, 腎機能障害が遷延しており, 原因精査のた

表 1 入院時血液検査所見

血算		尿検査		LDH 1678 IU/l	
WBC	9990 / μ l			γ -GTP	13 IU/l
Neut	86.0 %			ALP	184 IU/l
Lym	5.0 %	PH	6.5	T-Bil	1.2 mg/dl
Mon	3.5 %	糖(-)		D-Bil	0.1 mg/dl
Eos	4.5 %	ケトン(-)		BUN	44 mg/dl
Bas	0.5 %	蛋白(3+)		Cre	2.85 mg/dl
RBC	271×10^4 / μ l	潜血(3+)		Na	142 mEq/l
破碎赤血球(+)		RBC	1-4/HPF	K	3.7 mEq/l
Hb	8.5 g/dl	WBC	1-4/HPF	Cl	107 mEq/l
Ht	27.1 %	顆粒円柱(+)		CRP	0.2 mg/dl
Plt	7.3×10^4 / μ l	生化学		NTproBNP	7264pg/ml
ハプトグロビン<10		TP	6.4 g/dl		
凝固系		Alb	4.1 g/dl		
PT-INR	0.94	AST	50 IU/l		
APTT	27.6 sec	ALT	15 IU/l		
フィブリノーゲン	174mg/dl	CPK	293 IU/l		
D-dimer	0.88 μ g/ml				

表 2 入院時血液検査所見

免疫学的検査		RF <5U/ml	
IgG	974 mg/dl	抗核抗体	80倍 (Ho)
IgA	117 mg/dl	抗Scl-70抗体	(-)
IgM	38 mg/dl	抗RNAポリメラーゼIII抗体	(-)
C3	59 mg/dl	抗dsDNA抗体	(-)
C4	24 mg/dl	抗SS-A抗体	(-)
KL-6	1580 U/ml	抗SS-B抗体	(-)
ADAMTS13活性	50%	抗Sm抗体	(-)
(基準値70~120)		抗RNP抗体	(-)
ADAMTS13-インヒビター	(-)	抗ARS抗体	168U/ml
		抗Jo-1抗体	(-)
		抗PL-7抗体	(+)
		抗CCP抗体	<0.6
		抗糸球体基底膜抗体	(-)
		PR3-ANCA	(-)
		MPO-ANCA	(-)

めに第6病日に腎生検を行った。腎生検の結果は間質の広範囲の線維化、尿細管の萎縮と細～中動脈の線維性内膜肥厚を認め、CNI腎症に矛盾しないものであった(図2, 図3)。第8病日から構音障害と軽度の不穏が出現した。頭部CT, MRIを施行したが、器質的な異常はなく動揺性の意識障害と診断した。破碎赤血球を伴う貧血、血小板減少も再度認めたことからTMAの再燃と診断した。PE再開により、意識障害は速やかに改善しTMAに関連した検査異常も改善したため第30病日にPEは離脱可能となった。本症例はCNI腎症として説明可能ではあったが臨床経過からは、Tacの血中濃度は既存の報告と比較し低値であったこと、またTac中止後も腎機能低下が遷延していた点がCNI腎症としては非定型

的であった。一方、入院時検査で抗ARS抗体が陽性であり詳細な解析を行ったところ、後に抗PL-7抗体が陽性であることが判明した。近年、同抗体と強皮症病態の関与が報告されており遷延する腎機能障害については強皮症腎様病態の関与も示唆されたためボセンタンの追加加療を行った¹²⁾。この結果、以降腎機能障害の改善を認めた。

考 察

TMAは病理学的診断名であり、臨床的には血栓性血小板減少性紫斑病(thrombocytopenic purpura: TTP)、溶血性尿毒症症候群(hemolytic uremic syndrome: HUS)などを包括する病態であるが、様々な疾患でTMAの病理像がみられ、膠原病(SSc, 全

図1 臨床経過

PSL: prednisolone, ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitor, ARB: angiotensin II receptor blocker, CCB: calcium channel blocker, PE: plasma exchange, CCr: creatinine clearance

図2 腎組織 PAS 染色

中型動脈から細動脈に硝子化および線維性内膜肥厚を認める。

図3 腎組織 Masson trichrome 染色

広範囲に間質の線維化を認め、尿細管の萎縮を認める。

身性エリテマトーデス：SLE，多発性筋炎／皮膚筋炎など），悪性高血圧症，HELLP 症候群，悪性腫瘍，移植後，感染症，薬剤（経口避妊薬，mitomycin C，cisplatin，cyclosporine，Tac など）が挙げられる^{1,13)}。

ADAMTS13 は病態の確認のために有用であり活性が低下する例が多いが，非典型例もあり早期の診断治療方針決定に必須ではない。

TMA の診断においては，他の疾患で説明ができない血小板減少，微小血管障害性溶血性貧血を認めることが必須である。参考所見としては①LDH 上昇，②動揺性精神神経障害，③腎障害，④

ADAMTS13 活性低下，⑤腎生検で TMA に合致する所見ありが挙げられる。鑑別診断が必須であり，腎障害については，薬剤性，ANCA 関連血管炎の併発，腎前性，腎後性腎障害の除外，血小板減少については DIC，薬剤性，SLE などの膠原病の併発，HELLP 症候群などの除外が前提である。TMA はその原因にもよるが一般的には血漿交換療法が選択されるが，有効な治療法は確立されておらず，ADAMTS13 活性が著減し，抗 ADAMTS13 抗体が陽性の場合には血漿交換療法に加えて，ステロイド大量療法を選択する。治療抵抗例にはさらに免疫抑

制剤を追加することが多い¹⁾。本症例は基礎疾患に多発性筋炎、関節リウマチがあり、PSL 7.5 mg/日と Tac 3.0 mg/日の治療経過中に TMA を発症した。TMA の原因は様々であるが、本症例においては薬剤や膠原病の可能性が考えられた。

まず、薬剤が原因の TMA の可能性については、既存の報告は少数ではあるが PSL および Tac と強皮症腎クリーゼの関連が指摘されている^{14, 15)}。強皮症腎クリーゼと TMA は病理学的に共通病態が示唆されている¹⁶⁻¹⁸⁾。腎生検の結果は間質の広範囲の線維化、尿細管の萎縮と細～中動脈の線維性内膜肥厚が目立つことから血管の強度な内皮細胞傷害が生じていることがわかった。CNI 腎症による病理像として矛盾はしないが、強皮症腎クリーゼ、TMA でも強い血管障害が生じるため腎病理像による鑑別は困難である。また、一般的に Tac による腎症は可逆的であり Tac 血中トラフ値は 20 ng/ml 以上であることが多いとされる¹⁹⁾。本症例は Tac 内服による CNI 腎症¹⁴⁾としては Tac の血中濃度が低くトラフ値は 1.2～1.6 ng/ml を推移していた。また薬剤中止後も腎障害が遷延していた点が非典型的であった。次に膠原病の可能性については、TMA は強皮症や SLE に多いとされており、抗 ARS 抗体症候群のような多発性筋炎／皮膚筋炎での報告は少ない¹⁵⁾。本症例は抗 PL-7 抗体陽性であり同抗体陽性例は強皮症症状を認めることが多く¹¹⁾、佐藤らの報告では抗 PL-7 抗体陽性症例 7 例中 5 例は強皮症とも診断されている。しかし、病因関与の機序については明らかにされていない。他の抗体においては、白人の強皮症患者と抗 PM-Scl 抗体が関連していることは知られているが日本人の強皮症患者は関連していない。これについては自己抗体の頻度に特定の人種差があると考えられている。抗 PL-7 抗体症例の報告数は限られており今後の集積が待たれる。薬剤性 TMA としては血中濃度が低く非典型的であったこと。また抗 PL-7 抗体陽性であったことから強皮症病態の関与すなわち強皮症腎の可能性についても考えられたが、一般的な強皮症腎クリーゼとして、皮膚硬化が軽度である点が非典型的であり、臨床経過からも SSc の診断基準を満たすものではなかった。また、抗 PL-7 抗体陽性症例に合併した TMA 強皮症腎の既存報告はない。被疑薬である Tac を中断しても腎障害は遷延し、かつ後に抗 PL-7 抗体陽性が判明したことより、本症例での TMA を起因とした腎障害には CNI 腎症病態と強皮症腎様病態が混在していた可能

性が考えられる。抗 PL-7 抗体陽性の抗 ARS 抗体症候群の病態、または同疾患に対する PSL や Tac の内服加療が TMA の危険因子である可能性を念頭に置く必要がある。本症例は経過中に ACR 新分類基準を満たしたため関節リウマチと診断したが、血清反応は陰性であり、骨びらんも認めず関節リウマチとしては非典型的であった。抗 PL-7 抗体陽性を含めた抗 ARS 抗体症候群では、関節痛症状がしばしばみられるためこのような症例は多い可能性がある。

今後、同様症例の集積を行い更に検討していく必要があると思われる。

著者らは Tac 内服中の抗 ARS 抗体症候群（抗 PL-7 抗体陽性）患者に発症した血栓性微小血管障害症（TMA）の一例を経験した。TMA は進行性病態であり死亡率は高く、早期発見、早期治療開始が望ましい。Tac などの CNI の投与中または抗 ARS 抗体、なかでも抗 PL-7 抗体陽性患者は強皮症様症状を認めることが多く TMA 病態を発症する危険因子と考え、破碎赤血球の出現、血小板数、LDH、血圧の推移には注意し、TMA 発症の可能性を念頭におき対応する必要があると考える。

筋炎関連自己抗体の測定に御協力下さった京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学教室の皆様へ感謝致します。

文 献

- 1) Fujimura, Y., Matsumoto, M.: Registry of 919 patients with thrombotic microangiopathies across Japan: database of Nara Medical University during 1998–2008. *Internal Medicine (Tokyo, Japan)*. **49**: 7–15, 2010.
- 2) Chapman, J.R.: Chronic calcineurin inhibitor use is nephrotoxic. *Pharmacol Ther*. **90**: 207–209, 2011.
- 3) Nishikai, M., Reichlin, M.: Heterogeneity of precipitating antibodies in polymyositis and dermatomyositis. Characterization of the Jo-1 antibody system. *Arthritis Rheumatism*. **23**: 881–888, 1980.
- 4) Mathews, M.B., Bernstein, R.M.: Myositis autoantibody inhibits histidyl-tRNA synthetase: a model for autoimmunity. *Nature*. **304**: 177–179, 1983.
- 5) Mathews, M.B., et al.: Anti-threonyl-tRNA synthetase, a second myositis-related autoantibody. *J Exp Med*. **160**: 420–434, 1984.
- 6) Bunn, C.C., et al.: Autoantibodies against alanyl-tRNA synthetase and tRNAAla coexist and are associated with myositis. *J Exp Med*. **163**: 1281–

- 1291, 1986.
- 7) Targoff, I.N., et al.: Antibodies to glycyl-transfer RNA synthetase in patients with myositis and interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatism*. **35**: 821–830, 1992.
- 8) Targoff, I.N., et al.: Reaction of anti-OJ autoantibodies with components of the multi-enzyme complex of aminoacyl-tRNA synthetases in addition to isoleucyl-tRNA synthetase. *J Clin Invest*. **91**: 2556–2564, 1993.
- 9) Hirakata, M., et al.: Anti-KS: identification of autoantibodies to asparaginyl-transfer RNA synthetase associated with interstitial lung disease. *J Immunol (Baltimore, Md: 1950)*. **162**: 2315–2320, 1999.
- 10) Betteridge, Z., et al.: Anti-synthetase syndrome: a new autoantibody to phenylalanyl transfer RNA synthetase (anti-Zo) associated with polymyositis and interstitial pneumonia. *Rheumatology (Oxford, England)*. **46**: 1005–1008, 2007.
- 11) Sato, S., et al.: Clinical characteristics of Japanese patients with anti-PL-7 (anti-threonyl-tRNA synthetase) autoantibodies. *Clin exp Rheum*. **23**: 609–615, 2005.
- 12) Penn, H., et al.: Targeting the endothelin axis in scleroderma renal crisis: rationale and feasibility. *Q J Med*. **106**: 839–848, 2013.
- 13) Barbour, T., et al.: Thrombotic microangiopathy and associated renal disorder. *Nephrol Dial Transplant*. **27**: 2673–2685, 2012.
- 14) Nwaba, A., et al.: Tacrolimus-induced thrombotic microangiopathy in orthotopic liver transplant patients: case series of four patients. *Intern Med J*. 328–333, 2013.
- 15) Hernan, M., et al.: FK506-associated thrombotic microangiopathy. *Clin Transplant*. **67**: 539–544, 1999.
- 16) Guillevin, L., et al.: Scleroderma renal crisis: a retrospective multicentre study on 91 patients and 427 controls. *Rheumatology (Oxford, England)*. **51**: 460–467, 2012.
- 17) Steen, V.D.: Scleroderma renal crisis. *Rheumatic diseases clinics of North America*. **29**: 315–333, 2003.
- 18) Ponticelli, C.: De novo thrombotic microangiopathy. An underrated complication of renal transplantation. *J Nephrol*. **67**: 335–340, 2007.
- 19) Takahara, S.: Efficacy of FK506 in Renal Transplantation. *ANNALS NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES*. **696**: 235–244, 1993.