

症 例

抗 Jo-1 抗体陽性で筋症状を伴わない間質性肺炎の 2 例

杵渕 進一¹⁾ 水野 研一¹⁾ 森山 寛史¹⁾ 大井 秀美¹⁾
 長谷川隆志¹⁾ 吉澤 弘久¹⁾ 鈴木 栄一²⁾ 下条 文武¹⁾

要旨：抗 Jo-1 抗体陽性で筋症状を伴わない間質性肺炎の 2 例を経験したので報告する。症例 1 は 38 歳女性，症例 2 は 59 歳女性。両症例とも咳嗽と労作時呼吸困難を主訴に入院した。胸部 X 線，胸部 CT 及び外科的肺生検で間質性肺炎と診断された。両症例とも多発性筋炎/皮膚筋炎に特異的な抗 Jo-1 抗体が陽性にも関わらず，CK 値や筋電図所見は正常で，臨床的にも筋・皮膚・関節症状を全く認めなかった。症例 1 ではプレドニゾン 20 mg/日内服で間質性肺炎は軽快し，現在ステロイド漸減中である。症例 2 ではプレドニゾン 40 mg/日内服で間質性肺炎は軽快し，以後 5 mg/日まで減量した。症例 2 は治療開始後 10 年以上経過しているが，筋炎症状は認められていない。多発性筋炎/皮膚筋炎に伴う間質性肺炎に対する抗 Jo-1 抗体の臨床的影響はいまだ不明であり，その解明のためにも更なる症例の検討を要する。

キーワード：間質性肺炎，筋炎，抗 Jo-1 抗体

Interstitial pneumonia, Myositis, Anti-Jo-1 antibodies

はじめに

抗 Jo-1 抗体は，SLE や強皮症など他の膠原病，筋ジストロフィーや重症筋無力症など他の筋疾患では検出されず，多発性筋炎/皮膚筋炎 (PM/DM) の疾患標識抗体で¹⁾，PM/DM の約 15～30% で陽性を示し²⁾，特に間質性肺病変をもつ症例では陽性率は 68% と非常に高いと報告されている³⁾。抗 Jo-1 抗体の他にも 5 種類のアミノアシル tRNA 合成酵素 (以下 ARS) に対する抗体が存在し⁴⁾，抗 Jo-1 抗体同様 PM/DM に特異的で PM/DM の約 25～40% で陽性を示す²⁾。抗 ARS 抗体陽性例の多くが，筋炎に加えて間質性肺炎や多発関節炎など類似した臨床像を呈するため，一つの疾患群として anti-synthetase syndrome と呼称されており⁵⁾，レイノー現象や発熱，mechanic's hand (機械工の手) と呼ばれる特徴的な皮疹も比較的多く認められると報告されている⁴⁾。

今回我々は，PM/DM に特異的な抗 Jo-1 抗体が陽性にも関わらず，筋・皮膚・関節症状を全く認めなかった間質性肺炎の 2 例を経験したので，文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例 1：38 歳，女性。

主訴：咳嗽，労作時呼吸困難。

既往歴：10 歳虫垂炎手術。38 歳手根管症候群手術。

家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：なし。

現病歴：平成 14 年 4 月頃から咳嗽が出現して近医を受診した。胸部 CT 検査で間質性肺炎が疑われ，5 月 7 日当科を紹介受診した。労作時呼吸困難が出現し，精査加療のため 6 月 10 日に入院した。

入院時現症：身長 142 cm，体重 37 kg，体温 36.7℃，
 血圧 108/72 mmHg，脈拍 68 回/分整。貧血，黄疸なし。
 表在リンパ節触知せず。心音正常。明らかな fine crackles 聴取せず。腹部に異常所見なし。浮腫なし。皮膚，
 関節に異常なし。四肢筋力低下なく，神経学的異常所見なし。

入院時検査所見 (Table 1)：末梢血検査正常，血沈正常，CRP 陰性と炎症反応認めず。生化学検査では CK や aldolase などの筋原性酵素は正常範囲内で，KL-6 の軽度上昇と SP-D の著しい上昇を認めた。免疫血清学的検査では抗核抗体が陽性で，抗 Jo-1 抗体が 137.2 index と高値を示した。血液ガス分析は正常だが，呼吸機能検査で拘束性障害と拡散能の低下を認めた。⁶⁷Ga シンチグラフィでは肺野に異常集積を認めなかった。筋電図検査で筋原性変化を認めなかったため，筋生検は未施行とした。

〒951 8510 新潟市旭町通一番町 757

¹⁾新潟大学大学院医歯学総合研究科内部環境医学講座呼吸器内科学分野 (第 2 内科)

²⁾新潟大学医学部附属病院総合診療部

(受付日平成 15 年 4 月 10 日)

Table 1 Laboratory findings on admission (case 1)

<u>Hematology</u>		TP	6.9 g/dl	<u>Blood gas analysis (room air)</u>	
WBC	4,810/mm ³	Alb	69.2%	pH	7.408
Neu	55.0%	α_1	2.3%	PaO ₂	89.1 mmHg
Lym	30.0%	α_2	6.7%	PaCO ₂	40.4 mmHg
Eos	0.0%	β	9.3%	HCO ₃ ⁻	24.9 mmol/L
Bas	3.0%	γ	12.5%	SaO ₂	98.0%
Mon	12.0%	<u>Serology</u>		A-aDO ₂	10.4 mmHg
RBC	451 × 10 ⁴ /mm ³	CRP	< 0.1 mg/dl	<u>Pulmonary function tests</u>	
Hb	13.6 g/dl	IgG	921 mg/dl	VC	1.46 L
Ht	38.5%	IgA	190 mg/dl	%VC	57.7%
Plt	23.6 × 10 ⁴ /mm ³	IgM	91 mg/dl	FEV _{1.0}	1.22 L
ESR	5 mm/hr	CH ₅₀	39 U/ml	FEV _{1.0} %	90.7%
<u>Biochemistry</u>		RF	< 5.0 IU/ml	%DLco	44.5%
GOT	20 IU/L	ANA	72.9 index	<u>BALF (rt. B5a)</u>	
GPT	16 IU/L	Anti Sm	< 1.0 index	Recovery rate	120/200 ml
ALP	178 IU/L	Anti SS-A	2.5 index	Cell count	1.18 × 10 ⁵ /ml
LDH	186 IU/L	Anti SS-B	1.1 index	AM	94.6%
γ -GTP	11 IU/L	Anti Scl-70	2.1 index	Lym	4.4%
CK	104 IU/L	Anti DNA	< 5.0 IU/ml	Neu	1.0%
Aldolase	2.9 IU/L	Anti Jo-1	137.2 index	Eos	0.0%
Na	138 mEq/L	Anti RNP	< 5.0 index	CD4/CD8	0.2
K	3.9 mEq/L	KL-6	512 U/ml		
Cl	103 mEq/L	SP-D	283 ng/ml		
BUN	11 mg/dl	CEA	0.6 ng/ml		
Cr	0.6 mg/dl				
UA	3.9 mg/dl				



Fig. 1 Chest radiograph of patient 1 on admission, showing slight ground-glass opacity in both lower lung fields.

胸部 X 線検査 (Fig. 1): 両側下肺野に軽度の間質性陰影を認めた .

胸部 HRCT 検査 (Fig. 2): 両肺下葉背側に容積減少を伴った索状の濃度上昇を認めたが, 明らかな蜂窩巣は認めなかった .

入院後経過 (Fig. 3): 筋力低下などの筋症状や膠原病

を疑わせる皮膚症状は認められず, 筋原性酵素正常, 筋電図検査で筋原性変化を認めないものの, 抗 Jo-1 抗体陽性のため PM/DM に関連する間質性肺炎の疑いと診断した . 胸腔鏡下肺生検 (Fig. 4) で non-specific interstitial pneumonia (NSIP) group II と診断, prednisolone (PSL) 20 mg/日 (0.5 mg/kg 相当) 内服を開始した . 咳嗽などの自覚症状は改善し, 呼吸機能や胸部 CT 所見でも改善が認められ, KL-6・抗 Jo-1 抗体も低下した . PSL 17.5 mg/日に減量後も自覚症状や検査所見の増悪は認められず, 8月28日に退院した .

症例 2 : 59 歳, 女性 .

主訴 : 咳嗽, 労作時呼吸困難 .

既往歴 : 25 歳慢性副鼻腔炎手術 . 27 歳甲状腺機能亢進症 . 41 歳高血圧症 .

家族歴 : 特記事項なし .

喫煙歴 : なし .

現病歴 : 平成 2 年 9 月頃から咳嗽や労作時呼吸困難が出現して近医を受診した . 胸部 X 線検査で間質性肺炎が疑われ, 10 月 11 日に当科を紹介受診し, 精査加療のため 10 月 15 日に入院した .

入院時現症 : 身長 158 cm, 体重 73 kg, 体温 36.5 , 血圧 120/76 mmHg, 脈拍 66 回/分整 . 胸部両側中下肺野で fine crackles を聴取 . 四肢筋力低下なく, 皮膚,

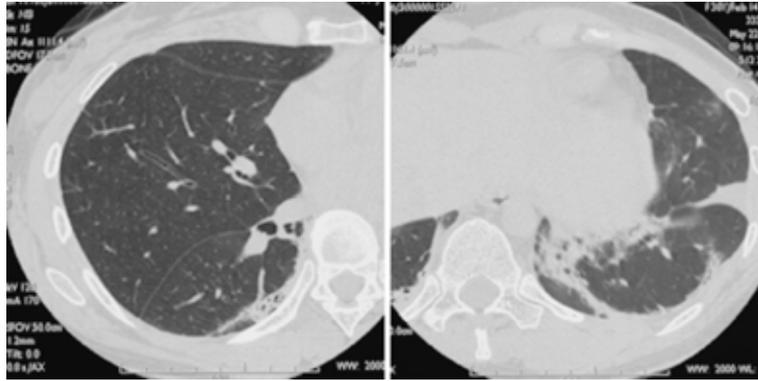


Fig. 2 High-resolution CT (slice thickness 1.2 mm) of patient 1 on admission, showing funicular shadows and volume loss in both lower lobes.

2002/6		7		8	
Admission		PSL		Discharge	
				20 mg	17.5 mg
Jo-1	137.2				83.2
CK	104	80		19	19
KL-6	512	468		346	
PaO ₂	89.1	85.3		85.8	98.9
%VC	57.7	58.5		67.6	76.5
%DLCO	44.5	50.3		53.7	57.9

Fig. 3 Clinical course (case 1)

関節異常なし。

入院時検査所見 (Table 2): 生化学検査では筋原性酵素は正常範囲内で, 免疫血清学的検査では抗核抗体・抗 ENP 抗体・抗 Jo-1 抗体が陽性を示した。筋電図検査では筋原性変化は認められず, 筋生検は施行していない。

胸部 X 線検査 (Fig. 5): 両側下肺野に線状網状影を認めた。

胸部 CT 検査 (Fig. 6): 右上葉に牽引性気管支拡張像を伴う肺野濃度の上昇, 両肺下葉に濃淡のある肺野濃度上昇を認めたが, 明らかな蜂窩巣は認めなかった。

入院後経過 (Fig. 7): 筋・皮膚・関節症状なく, 筋原性酵素正常, 筋電図検査で筋原性変化を認めないものの, 抗 Jo-1 抗体が陽性のため PM/DM に関連する間質性肺炎の疑いと診断した。開胸肺生検で NSIP group II と診断, PSL 40 mg/日内服を開始した。咳嗽などの自覚症状, 呼吸機能や胸部 CT 所見の改善が認められ, PSL 30 mg/日まで漸減して退院した。以後, 外来にて経過観察中で, 現在 PSL 5 mg/日内服しているが, 自覚症状および検査所見の増悪や筋炎の出現は認められていない。

考 察

本報告 2 症例では, 病初期より膠原病を疑わせるような筋・皮膚・関節症状等は全く認められなかったが, 検査所見で抗 Jo-1 抗体陽性を示した。筋原性酵素の上昇なく, 筋電図検査でも筋原性変化を認めなかったため, 侵襲性を考慮して筋生検は施行しなかったが, 臨床的には筋炎の存在はないと判断した。PM/DM に伴う間質性肺炎は, PM/DM 発症と同時期に発症, もしくは PM/DM にやや遅れて発症することが多いが, 間質性肺炎が先行して後に PM/DM が明らかになる, いわゆる肺病変先行例もけって稀ではなく⁴⁾, 本報告 2 症例も間質性肺炎先行型 PM/DM である可能性は否定できない。本報告 2 症例のように筋症状を伴わない抗 Jo-1 抗体陽性の間質性肺炎は欧米でも比較的報告例は少なく^{2,3,5,7)}, 本邦の報告例も数例である (Table 3)。Friedman らは, 筋炎を伴わない抗核抗体陽性の間質性肺炎 26 症例中 10 例で抗 ARS 抗体が陽性 (抗 PL-12 抗体が 6 例, 抗 Jo-1 抗体と抗 OJ 抗体が 2 例ずつ) であったと報告している²⁾。また Bernstein らは, 筋炎を伴わない特発性肺線

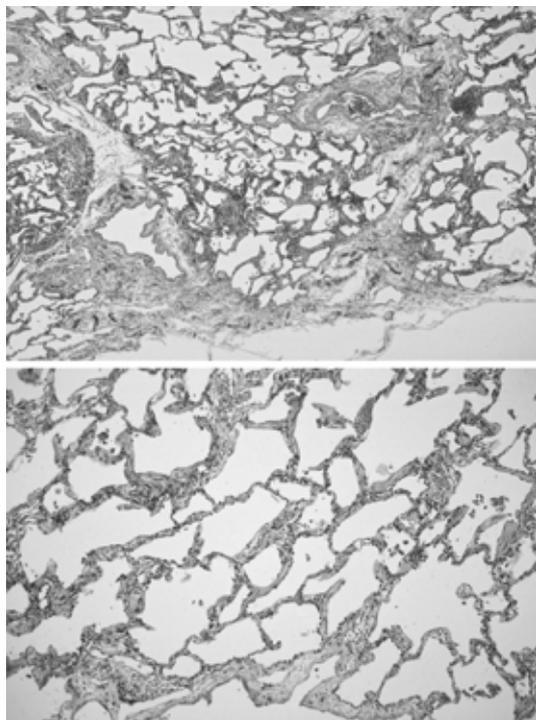


Fig. 4 Histological findings in case 1 of a left lower lobe lung biopsy specimen, showing thickened alveolar septa with fibrosis and infiltration of lymphocytes.

維症患者 62 例中 2 例 (3%) で抗 Jo-1 抗体が陽性であったと報告している³⁾。治療経過中に筋炎が出現した症例もあるが⁸⁾、治療後 10 年以上経過しても筋症状を示さない症例も報告されており²⁾、筋炎を伴わない間質性肺炎で抗 Jo-1 抗体を含む抗 ARS 抗体が陽性的の場合、後に必ず PM/DM が発症するのは定かではない。本症例 2 も治療後約 12 年間経過しているが、筋炎の出現を認めていない。しかし本症例 1 は観察期間がまだ短いため、今後も筋炎が出現する可能性は十分にあり、PSL 減量



Fig. 5 Chest radiograph of patient 2 on admission, showing infiltrate opacities with volume loss and pleural effusions in both lower lung fields.

Table 2 Laboratory findings on admission (case 2)

<u>Hematology</u>		TP	7.6 g/dl	<u>Blood gas analysis (room air)</u>	
WBC	8,500/mm ³	Alb	61.3%	pH	7.430
Neu	69.5%	α ₁	3.1%	PaO ₂	70.4 mmHg
Lym	23.5%	α ₂	6.6%	PaCO ₂	39.4 mmHg
Eos	1.5%	β	12.3%	HCO ₃ ⁻	26.1 mmol/L
Bas	0.0%	γ	16.7%	SaO ₂	94.3%
Mon	5.5%	<u>Serology</u>		A-aDO ₂	30.4 mmHg
RBC	511 × 10 ⁴ /mm ³	CRP	0.3 mg/dl	<u>Pulmonary function tests</u>	
Hb	15.9 g/dl	IgG	1,594.7 mg/dl	VC	1.51 L
Ht	46.4%	IgA	669.8 mg/dl	%VC	60.4%
Plt	31.5 × 10 ⁴ /mm ³	IgM	218.9 mg/dl	FEV _{1.0}	1.35 L
ESR	10 mm/hr	CH ₅₀	52 U/ml	FEV _{1.0} %	90.9%
<u>Biochemistry</u>		RF	< 5.0 IU/ml	%DLCO	70.7%
GOT	38 IU/L	ANA	× 80	<u>BALF (rt. B5a)</u>	
GPT	67 IU/L	Anti ENA	(+)	Recovery rate	110/200 ml
LDH	460 IU/L	Anti Sm	(-)	Cell count	4.98 × 10 ⁵ /ml
γ-GTP	36 IU/L	Anti SS-A	(-)	AM	46.6%
CK	45 IU/L	Anti SS-B	(-)	Lym	44.4%
Aldolase	3.2 IU/L	Anti Scl-70	(-)	Neu	2.4%
Na	145 mEq/L	Anti Jo-1	× 4	Eos	5.8%
K	3.6 mEq/L	Anti RNP	(-)	Bas	0.8%
Cl	106 mEq/L	CEA	1.9 ng/ml	CD4/CD8	0.1
BUN	13 mg/dl				
Cr	0.5 mg/dl				
UA	5.3 mg/dl				

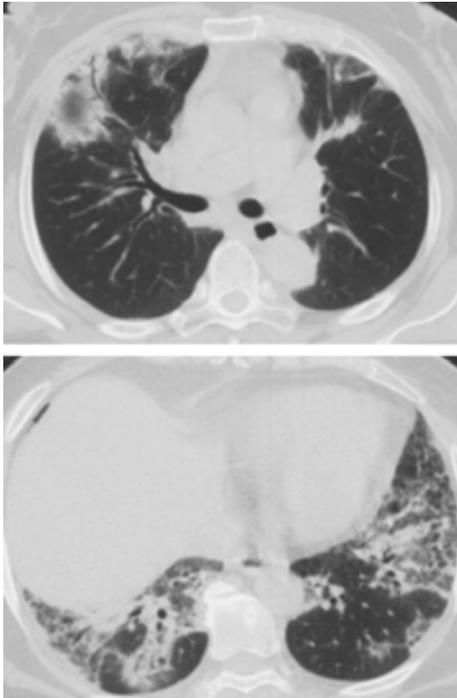


Fig. 6 Chest CT (slice thickness 5.0 mm) of patient 2 on admission, showing a consolidation with traction bronchiectasis in the S³ lung field, and diffuse ground-glass opacity with consolidation in both lower lobes.

の際には注意を要すると思われる。

間質性肺炎は PM/DM の予後因子として重要であるが、一般に抗 Jo-1 抗体陽性の間質性肺炎は慢性型で治療に反応する例が多いとされており⁴⁾、また急性に進行して呼吸不全をきたすような症例では抗 Jo-1 抗体は陰性であると言われている。通常の PM/DM に伴う間質性肺炎では、自己抗体陰性、筋症状が無いか軽微、筋原性酵素が正常といった症例で予後が悪いと報告されている¹¹⁾¹²⁾。本症例のような抗 Jo-1 抗体陽性で筋症状を伴わない間質性肺炎の場合、筋症状が無く筋原性酵素が正常であることは予後不良を示唆するが、実際の報告例では PSL 療法で一旦軽快した後に間質性肺炎が再燃した症例があるものの、本報告 2 症例も含めて PSL や免疫抑制剤による治療が奏効した予後良好な症例が多かった^{8)~10)}。また PM/DM に伴う抗 Jo-1 抗体陽性の間質性肺炎の病理組織学的所見は、一般に NSIP や usual interstitial pneumonia (UIP) が多く⁴⁾、同様に筋症状を伴わない抗 Jo-1 抗体陽性の間質性肺炎でも NSIP 例が報告されており¹⁰⁾、予後不良な diffuse alveolar damage (DAD) の報告例は認められていない (Table 3)。

PM/DM において、抗 ARS 抗体の出現時期と間質性肺炎の出現時期との関係は様々であると言われており、

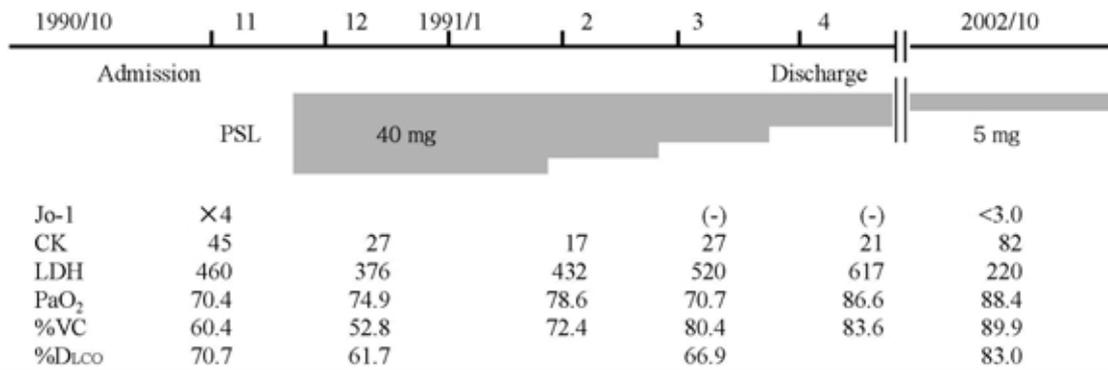


Fig. 7 Clinical course (case 2)

Table 3 Literature data on clinical features in patients with anti-Jo-1 antibodies and interstitial pneumonia in the absence of clinically apparent myositis

Age/Sex	Muscle weakness	Elevated CK	Abnormal EMG	Muscle biopsy	Arthritis	Rash	Fever	Lung biopsy	Response to steroid	Ref.
30F	(-)	(-)	(-)	NA	(-)	(-)	(+)	BOOP	improved	2)
29M	(-)	(-)	(-)	NA	(-)	(-)	(-)	UIP	improved	2)
58F	(-)	(-)	NA	normal	(+)	(-)	(+)	NA	improved	7)
64M	(-) (+)	(+)	(-) (+)	normal	NA	NA	NA	NA	improved	8)
58F	(-)	(-)	(-)	NA	(-)	(-)	(-)	NA	improved	9)
51M	(-)	(-)	(-)	NA	(+)	(-)	(-)	NSIP	improved	10)
38F	(-)	(-)	(-)	NA	(-)	(-)	(-)	NSIP	improved	(case 1)
59F	(-)	(-)	(-)	NA	(-)	(-)	(-)	NSIP	improved	(case 2)

NA: information not available BOOP: bronchiolitis obliterans organizing pneumonia UIP: usual interstitial pneumonia NSIP: non-specific interstitial pneumonia

特発性間質性肺炎と診断された後に抗 Jo-1 抗体が陽性となった症例もある⁴⁾。抗 Jo-1 抗体陽性の間質性肺炎では、筋症状の有無に関わらず、PSL 治療に対する反応性が期待できると思われるため、間質性肺炎の診断加療の際には、臨床上筋炎を疑わせる所見が認められなくとも、抗 Jo-1 抗体を含む抗 ARS 抗体を測定する臨床的な意義は十分にあると考えられる。

抗 Jo-1 抗体が陽性にも関わらず、筋・皮膚・関節症状を全く認めなかった間質性肺炎の 2 症例を報告した。抗 Jo-1 抗体がどのような機序で PM/DM に伴う間質性肺炎の発症や予後に影響を与えているのかは今だ不明であり、その解明のためにも今後の更なる症例の蓄積と検討が望まれる。

文 献

- 1) Nishikai M, Reichlin M: Heterogeneity of precipitating antibodies in polymyositis and dermatomyositis. Characterization of the Jo-1 antibody system. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 881-888.
- 2) Friedman AW, Targoff IN, Arnett FC: Interstitial lung disease with autoantibodies against aminoacyl-tRNA synthetases in the absence of clinically apparent myositis. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 26: 459-467.
- 3) Bernstein RM, Morgan SH, Chapman J, et al: Anti-Jo-1 antibody: a marker for myositis with interstitial lung disease. *Br Med J* 1984; 289: 151-152.
- 4) 平形道人: 抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体症候群 抗 ARS 抗体症候群. *臨床免疫* 2002; 37: 472-478.
- 5) Targoff IN: Immune manifestations of inflammatory muscle disease. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 857-880.
- 6) Marguerie C, Bunn CC, Beynon HL, et al: Polymyositis, pulmonary fibrosis and autoantibodies to aminoacyl-tRNA synthetase enzymes. *Q J Med* 1990; 77: 1019-1038.
- 7) Queiro-Silva R, Banegil I, de Dios-Jimenez de Aberasturi JR, et al: Periarticular calcinosis associated with anti-Jo-1 antibodies sine myositis. Expanding the clinical spectrum of the antisynthetase syndrome. *J Rheumatol* 2001; 28: 1401-1404.
- 8) 桑名正隆, 平形道人, 秋月正史, 他: 間質性肺炎を主症状とした抗 Jo-1 抗体陽性多発性筋炎の 1 例. *日内会誌* 1989; 78: 1519.
- 9) 山縣 元, 坂本賢右, 中山昇二: 抗 Jo-1 抗体陽性間質性肺炎の 1 例. *リウマチ* 1995; 35: 450.
- 10) 西海正彦, 尾仲章男, 門松 賢, 他: 間質性肺炎と関節炎のみで筋炎を欠く抗 Jo-1 抗体症候群の 1 症例. *医療* 2002; 56: 109-113.
- 11) 滝沢 始, 鈴木直仁, 柳川 崇, 他: 多発性筋炎, 皮膚筋炎に伴う間質性肺炎の予後に関する検討 とくに予後不良群について. *日胸疾会誌* 1996; 34: 1093-1097.
- 12) Takada T, Suzuki E, Nakano M, et al: Clinical features of polymyositis/dermatomyositis with steroid-resistant interstitial lung disease. *Intern Med* 1998; 37: 669-673.

Abstract

Two Cases of Interstitial Pneumonia with Anti-Jo-1 Antibodies in the Absence of Myositis

Shin-ichi Kinebuchi¹⁾, Ken-ichi Mizuno¹⁾, Hiroshi Moriyama¹⁾, Hidemi Ooi¹⁾, Takashi Hasegawa¹⁾, Hirohisa Yoshizawa¹⁾, Eiichi Suzuki²⁾ and Fumitake Gejyo¹⁾

¹⁾Division of Respiratory Medicine, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

²⁾Department of General Medicine, Niigata University Medical Hospital 1 757 Asahimachi-dori, Niigata, Japan

We present two cases of interstitial pneumonia with anti-Jo-1 antibodies in the absence of myositis. The first patient was a 38-year-old woman and the second, a 59-year-old woman. Both patients were admitted to our hospital complaining of dry cough and dyspnea on effort. The diagnosis of interstitial pneumonia was made from chest radiography, computed tomography and surgical lung biopsy. Anti-Jo-1 antibodies, which were highly specific for polymyositis and dermatomyositis (PM/DM) were detected in both patients. However, the serum creatine kinase concentrations and electromyographic findings in both patients were normal, and no clinical signs (including muscle weakness, rash and arthralgia) were found. In the first patient, oral prednisolone (PSL) treatment (20 mg/day) improved the interstitial pneumonia, but PSL has now been tapered to 17.5 mg/day. In the second patient, oral PSL treatment (40 mg/day) improved interstitial pneumonia, and the dose was tapered to 5 mg/day. The second patient was followed for more than 10 years after treatment, but she has never shown any signs of clinical myositis. Further investigation will be required, because no pathophysiological relation between anti-Jo-1 antibodies and interstitial pneumonia with PM/DM has yet been established.