

●症 例

急性発症した抗 PL-12 抗体陽性の間質性肺炎の 1 例

矢幅 美鈴 須田 明 庄司 涼子 重城 喬行 篠崎 俊秀

要旨：症例は 51 歳，男性．Raynaud 現象，微熱が出現したため近医で抗菌薬等による治療をされた．しかし約 1 カ月後に高熱，呼吸困難が出現して急性呼吸不全の状態でご当院に救急搬送された．著明な低酸素血症を呈していたため人工呼吸器管理を要した．急性間質性肺炎と判断してメチルプレドニゾロンパルスおよびシクロホスファミド療法を行い奏効して救命し得た．のちに抗 ARS 抗体を測定したところ，抗 PL-12 抗体が陽性であったため抗 ARS 抗体症候群の診断に至った．本症例では経過中明らかな筋炎の発症は認めない．現在，間質性肺炎の再発なく外来観察中である．

キーワード：抗 ARS 抗体症候群，抗 PL-12 抗体，間質性肺炎

Anti-aminoacyl tRNA synthetase syndrome, anti-PL-12 antibodies, Interstitial pneumonia

緒 言

抗 ARS 抗体陽性症例は一般に高率に筋炎，間質性肺炎，Raynaud 現象などを呈するとされ，抗 Jo-1 抗体に関しては広く知られている．しかし，その他の抗体に関してはいまだ報告は少なく急性に発症する間質性肺炎を呈した症例は稀である．重篤な呼吸不全で発症し人工呼吸器管理となったが，メチルプレドニゾロンパルス及びシクロホスファミド療法が奏効し，後に抗 ARS 抗体陽性と判明した 1 例を経験したので報告する．

症 例

症例：51 歳，男性．

主訴：発熱，呼吸困難．

既往歴・家族歴：特記事項なし．

喫煙歴：15 本/日×30 年．

職業歴：運送業．

現病歴：生来健康であった．平成 14 年 10 月 3 日の職場健診では，血液検査に異常はなく，胸部 X 線写真では気腫性変化を認めるのみであった．平成 14 年 12 月頃より顔面・下腿の浮腫が出現．右臀部痛，手指の冷感・Raynaud 現象，微熱も出現したため 12 月 28 日に近医を受診した．その時の血液検査では白血球数 10,500/ μ l，CRP 3mg/dl，LDH 474IU/l，CK 374IU/l と炎症反応などの軽度の上昇を認めた．CPDX-PR，オセルタミビル，ロキソプロフェンナトリウム，ケトプロフェン外用薬を

処方されて発熱や臀部痛は改善した．しかし，手指の冷感・Raynaud 現象が継続したため，平成 15 年 1 月 6 日に同院を再診してリマプロストアルファデクスを処方された．1 月 20 日より呼吸困難が出現．1 月 29 日より 39.9℃ の発熱も出現したため，1 月 30 日に他院を受診して血液検査を行ったところ白血球数 16,100/ μ l，CRP 13.9mg/dl，LDH 676IU/l と悪化が認められた．CFPN-PI を処方されたが発熱が継続し，呼吸困難が増悪したため 2 月 2 日救急車で同院へ搬送された．8L/分酸素マスク投与にて PaO₂ 34.0Torr と著明な低酸素血症を認めたため当院へ転送された．

入院時現症：意識清明 (E4V5M6)，体温 37.8℃，血圧 121/70mmHg，脈拍 145/分・整，呼吸数 40/分，SpO₂ 69% (8L/分酸素マスク投与)，両側肺野に crackles を聴取した．両手指は冷たく，先端にはささくれ状の潰瘍，チアノーゼを認めた．腹部に異常所見はなく，四肢に浮腫は認めなかった．顔面には浮腫を認めず，ヘリオトロープ疹も認めなかった．

入院時検査所見 (Table 1)：白血球数 24,500/ μ l，CRP >15mg/dl と炎症反応が上昇し動脈血液ガス分析では 8L/分酸素マスク吸入下で PaO₂ 42.1Torr と著明な低酸素血症を認めた．KL-6 2,500U/ml，LDH 1,564IU/l と著明に上昇し活動性の間質性肺炎の存在が示唆された．CK は 605IU/l と上昇していた．血清学的にリウマチ因子は陽性であったが，抗核抗体は陰性，抗 Jo-1 抗体を含めた各種自己抗体は全て陰性であった．クラミジア・ニューモニエ抗体は IgG，IgA ともに軽度の上昇を認めた．胸部 X 線写真 (Fig. 1) では両側肺野全体に網状線状影を認め，胸部 CT (Fig. 2) では両側びまん性に網状線状影，すりガラス陰影を認めた．また，心肥大，奇

Table 1

Hematology		ALP	373 IU/l	CHA	×128
WBC	24,500/μl	BUN	13.0 mg/dl	MycoplasmaAb (PA)	< ×40
RBC	413×10 ⁴ /μl	Cr	0.67 mg/dl	C. pneumonieIgG	3.7
Hb	12.9 g/dl	Na	135 mEq/l	C. pneumonieIgA	1.11
Ht	38.3%	K	4.6 mEq/l		
Plt	18.7×10 ⁴ /μl	Cl	104 mEq/l	Blood Gas Analysis	
Biochemistry		UA	3.4 mg/dl	(8L mask O ₂)	
TP	6.4 g/dl	CK	605 IU/l	pH	7.426
Alb	2.5 g/dl	CK-MB	31 IU/l	PaCO ₂	24.6 Torr
GOT	54 IU/l	Serology		PaO ₂	42.1 Torr
GPT	25 IU/l	CRP	> 15.1 mg/dl	Sputum bacteria:	(-)
TTT	17.6 KU	KL-6	2,500 U/ml		
ZTT	18.3 KU	RF	162 IU/min		
LDH	1,564 IU/l	ANA	(-)		
LDH1	15%	Anti DNA Ab	(-)		
LDH2	36%	Anti SS-A Ab	(-)		
LDH3	32%	Anti SS-B Ab	(-)		
LDH4	13%	Anti RNP Ab	(-)		
LDH5	4%	Anti Sm Ab	(-)		
		Anti Jo-1 Ab	(-)		
		Anti Scl-70 Ab	(-)		



Fig. 1 Chest radiograph on admission, showing diffuse reticular shadows throughout both lung fields.

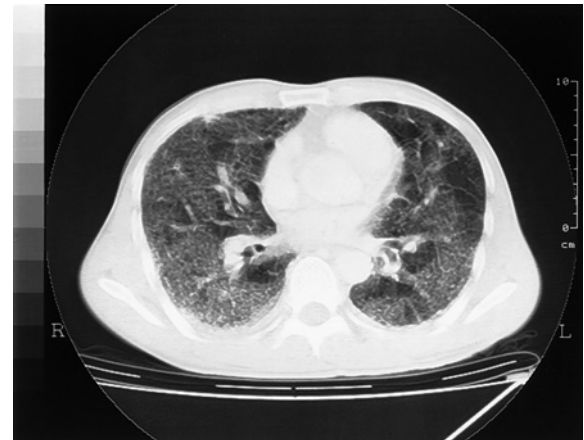


Fig. 2 Chest CT scans on admission, showing diffuse ground-glass opacities and reticular shadows throughout both lung fields.

静脈の拡張，肺動脈の拡張が認められ，急性呼吸不全に伴う肺性心の合併が示唆された。

入院後経過 (Fig. 3)：来院後直ちに気管内挿管を行い，人工呼吸器管理とした。原因として急性間質性肺炎，重症肺炎等を考えてメチルプレドニゾロンパルス療法 1g/日 3日間，MINO，LVFX，IPM/CSの投与を開始した。メチルプレドニゾロンパルス療法後も画像所見，呼吸状態とも改善せず，2月6日 (第5病日)にはLDHが2,402 IU/lまで上昇したため，同日よりメチルプレドニゾロンパルス療法 2コース目 1g/日 3日間とシクロホスファ

ミド 500mgの投与を行った。その結果，画像所見，酸素化ともに改善を得て2月13日 (第13病日)に気管内挿管を抜管した。しかし10L/分酸素マスク投与酸素でPaO₂ 90~100Torrと呼吸状態は不安定な状態が持続し，抜管同日夜間より38°C台の発熱が見られた。2月14日 (第14病日)の血液検査でもCRPが1.9mg/dl (第10病日)から23.8mg/dl，LDHも897IU/l (第13病日)から1,123IU/lへと再上昇した。画像および臨床所見で明らかな感染徴候が見られなかったために同日よりメチルプレドニゾロンパルス療法 3コース目 3g/日 3日間を施

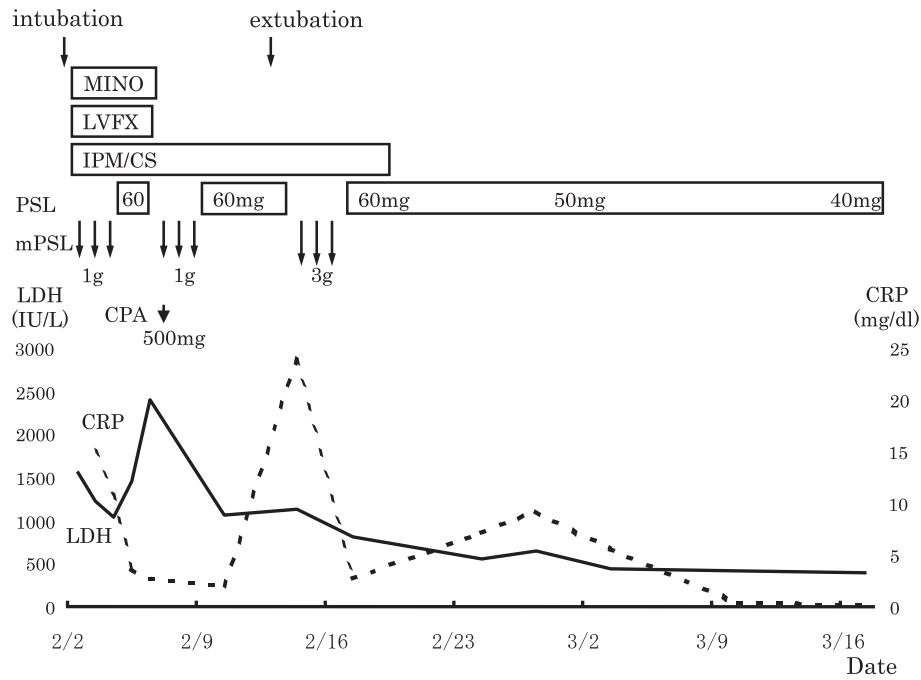


Fig. 3 Clinical course

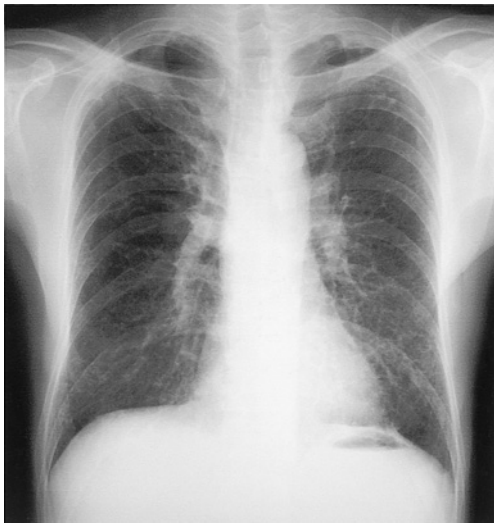


Fig. 4 Chest radiograph taken 2 days before discharge showing, decreased reticular shadows.



Fig. 5 Chest CT scans taken after methylprednisolone pulse and cyclophosphamide therapy, showed slight consolidation and left pneumothorax.

行した。呼吸状態はその後明らかに改善し、プロドニゾロンの投与を 60mg より開始した。その後、プレドニゾン減量を行ったが増悪が見られず安定していたため 4 月 5 日 (第 63 病日) にプロドニゾロン 30mg まで減量したところで退院となった。退院時に撮影した胸部 X 線 (Fig. 4), および退院後、左気胸発症時 (4 月 18 日) に撮影した胸部 CT (Fig. 5) では両側肺野に軽度の浸潤影を認めるのみまでに改善した。入院時より認められた Raynaud 現象は、メチルプレドニゾンパルス療法後には一旦改善したものの、しばらくすると増悪した状

態で退院後も継続した。4 月 14 日 (第 72 病日) よりシクロスポリンの併用を開始した。その後、2 回にわたる気胸で入院し、プレドニゾロンは平成 17 年 1 月 27 日より中止している。その後、抗核抗体が軽度上昇し (40~80 倍 FA 法), 継続したために平成 19 年 6 月に抗 ARS 抗体を測定したところ抗 PL-12 抗体陽性が判明した。平成 19 年 12 月現在、間質性肺炎の再発なく外来観察中である。

考 察

抗ARS抗体は、アミノ酸をtRNAの3末端に結合しアミノアシルtRNAの3末端を合成する反応を触媒するARS (aminoacyl tRNA synthetase) に対する自己抗体の総称で、多発性筋炎/皮膚筋炎に特異的であり、抗Jo-1抗体、抗PL-7抗体、抗PL-12抗体、抗EJ抗体、抗OJ抗体、抗KS抗体などが報告されている¹⁾。陽性例では、筋炎の他に間質性肺炎(50~80%)、多発関節炎(50~90%)、Raynaud現象(60%)、発熱(80%)、手指の角化と色素沈着(mechanic's hand)(71%)を認め、抗ARS抗体症候群と呼ばれる一病型を呈する^{2)~5)}。多発性筋炎/皮膚筋炎の患者において各抗体は、抗Jo-1抗体:20~30%、抗PL-7抗体、抗PL-12抗体:3~4%、抗OJ抗体、抗EJ抗体:2%以下、に見いだされるとされるが⁶⁾、他の自己免疫疾患では検出されず、極めて疾患特異性の高い自己抗体と考えられている⁷⁾。

本症例に関しては多発性筋炎/皮膚筋炎を発症していたかに関する判定は難しい。初発時に右臀部痛が認められたが、左右非対称性で筋炎に特徴的でなく、経過中にCKの上昇を認めたものの初期段階での上昇は軽度であり、必ずしも筋炎発症に伴い上昇したとは言い難い。ステロイド治療前に筋電図、筋生検など詳細な検索は施行し得ず、BohanとPeterの多発性筋炎/皮膚筋炎の診断基準⁸⁾に照らし合わせての評価は困難である。そのため、本症例は特発性間質性肺炎の一亜型である急性間質性肺炎(AIP)との厳密な鑑別が困難であった。しかし、前述のように、抗ARS抗体が筋炎に特異性の高い抗体であることや、本症例で見られた抗PL-12抗体は、抗ARS抗体の中でも筋炎症状に乏しく、また筋炎よりも間質性肺炎に関連のある症例が多いことが報告されている⁹⁾ことから、最終的に抗ARS抗体症候群に伴う間質性肺炎と診断した。同様に抗KS抗体でも筋炎よりも間質性肺炎に関連のある症例が多いとの報告があり¹⁰⁾¹¹⁾、Yoshihujiraはこのような抗ARS抗体陽性の間質性肺炎で発症し筋症状に乏しい患者をSAILD (seropositive amyopathic interstitial lung disease)と命名している¹²⁾。一方で抗ARS抗体陽性例では間質性肺疾患が先行し後に筋炎を発症する症例も多いことが報告されている。本症例でも今後の多発性筋炎/皮膚筋炎を発症する可能性に注意が必要である⁹⁾¹²⁾。

本邦での抗ARS抗体症候群の間質性肺炎に関する報告では、大多数が慢性型で徐々に悪化する例が多いとされており¹⁾、本症例のように急激な発症例は極めて稀と考えられる。しかし、近年になって経過中急速に肺病変が進行した抗PL-7抗体陽性例が報告されている¹³⁾。欧米では急性発症例の報告も何例も見られ⁹⁾¹⁴⁾、急速な進

行例は本邦よりも頻度が高い可能性もあるが、それらに関して比較した報告はでない。

CT所見に関する抗ARS症候群でのまとまった報告はない。多発性筋炎/皮膚筋炎の肺病変CTを比較検討した報告では、胸膜直下の浸潤影が最も多く見られ、急速進行例ではびまん性にすりガラス状陰影と浸潤影の広がりを認めるとされ¹⁵⁾、今回の症例も同様であった。

治療に関して、間質性肺疾患に関しては抗ARS抗体症候群ではステロイドに対する反応性が良好であるという報告⁹⁾¹²⁾や、ステロイド単独ではなく他の免疫抑制剤を高頻度に必要とするとの報告が見られる⁷⁾。本症例では現在シクロスポリン単独で良好なコントロールが得られているが、再発が多いとする報告もあり¹²⁾、今後の注意深い経過観察が必要と考えられる。

結 語

間質性肺炎を急性に発症し、メチルプレドニゾロンパルス及びシクロホスファミド療法が奏効し、後に抗ARS抗体陽性が判明した1例を経験した。

謝辞: 抗ARS抗体を測定していただいた京都大学大学院医学研究科 内科学講座 臨床免疫学 小林志緒先生、三森経世先生に深謝いたします。

引用文献

- 1) 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.
- 2) Targoff IN. Immune manifestations of inflammatory muscle disease. Rheum Dis Clin North Am 1994;20:857—880.
- 3) Hirakata M, Mimori T, Akizuki M, et al. Autoantibodies to small nuclear and cytoplasmic ribonucleoproteins in Japanese patients with inflammatory muscle disease. Arthritis Rheum 1992;35:449—456.
- 4) Love LA, Leff RL, Fraser DD, et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogenous patient groups. Medicine 1991;70:360—374.
- 5) Marguerie C, Bunn CC, Beynon HLC, et al. Polymyositis, pulmonary fibrosis and autoantibodies to aminoacyl-tRNA synthetase enzymes. Q J Med 1990;77:1019—1038.
- 6) 原 弘道, 井上 寧, 佐藤哲夫. 抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体陽性肺病変の臨床病理学的検討. 日呼吸会誌 2005;43:652—663.
- 7) 松下貴史, 竹原和彦. 抗アミノアシル tRNA 合成酵

- 素抗体症候群. 臨皮 2006; 60: 44—48.
- 8) Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (parts 1 and 2). *N Engl J Med* 1975; 292: 344—347, 403—407.
 - 9) 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.
 - 10) Hirakata M, Suwa A, Nagai S, et al. Anti-KS: identification of autoantibodies to asparaginyl-transfer RNA synthetase associated with interstitial lung disease. *J Immunol* 1999; 162: 2315—2320.
 - 11) Hirakata M, Suwa A, Takada T, et al. Clinical and immunogenetic features of patients with autoantibodies to asparaginyl-transfer RNA synthetase. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1295—1303.
 - 12) Yoshifuji H, Fujii T, Kobayashi S, et al. Anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies in clinical course prediction of interstitial lung disease complicated with idiopathic inflammatory myopathies. *J Autoimmu* 2006; 39: 233—241.
 - 13) 神宮亜希子, 阿部信二, 瀬尾宣嗣, 他. 肺病変が先行し, diffuse alveolar damage (DAD) と筋炎が同時発症した多発性筋炎の 1 剖検例. *日呼吸会誌* 2006; 44: 938—943.
 - 14) Clawson K, Oddis CV. Adult respiratory distress syndrome (ARDS) in myositis patients with anti-Jo-1 antibody. *Arthritis Rheum* 1993; 36: S256.
 - 15) Akira M, Hara H, Sakatani M. Interstitial lung disease in association with polymyositis-dermatomyositis: long-term follow up CT evaluation in seven patients. *Radiology* 1999; 210: 333—338.

Abstract

A case of rapidly progressive interstitial pneumonia with anti-PL-12-antibodies successfully treated by pulse methylprednisolone and cyclophosphamide

Misuzu Yahaba, Akira Suda, Ryoko Syoji, Takayuki Jujo and Toshihide Shinozaki
Department of Respiratory Medicine, Kimitsu Chuo Hospital

A 51-year old man with severe acute respiratory failure was referred to our hospital. He presented with cyanotic digits, high fever and dyspnea. The chest radiograph and chest CT scan showed diffuse ground-glass opacities and reticular shadows in both lung fields. We diagnosed acute interstitial pneumonia. The pulmonary infiltration seen on chest radiograph diminished gradually after pulse methylprednisolone and cyclophosphamide therapy. Later, we screened his sera for antibodies to anti-aminoacyl tRNA synthetase to diagnose anti-aminoacyl tRNA synthetase syndrome because anti-PL-12 antibodies were positive. This case has been followed but no myositis or recurrence of interstitial pneumonia has been recognized.