

●症 例

Cellular NSIP を合併した抗 OJ 抗体陽性の抗 ARS 抗体症候群の 1 例

清水健一郎¹⁾ 田井 久量¹⁾ 桑野 和善²⁾

要旨：症例は 54 歳女性。平成 16 年 12 月初旬より乾性咳嗽が出現し増悪したため、平成 17 年 1 月当院を受診した。胸部 X 線写真にて間質性肺炎が疑われ、精査した。胸腔鏡下肺生検にて cellular nonspecific interstitial pneumonia (以下 NSIP) と診断した。身体所見では、mechanic's hand を認め、抗アミノアシル tRNA 合成酵素 (aminoacyl tRNA synthetase 以下 ARS) 抗体症候群が疑われた。抗 Jo-1 抗体は陰性であったが、抗 OJ 抗体は陽性であった。以上より、cellular NSIP を合併した抗 OJ 抗体陽性の抗 ARS 抗体症候群と診断した。治療に関して、ステロイドに良好な反応を示した。抗 OJ 抗体陽性例は間質性肺炎を高率に合併するとされているが、報告が少なく病型や治療に関する十分な知見が得られておらず、貴重な症例と考え報告した。

キーワード：間質性肺炎, Mechanic's hand, 抗 OJ 抗体, 抗 ARS 抗体症候群

Interstitial pneumonia, Mechanic's hand,

Anti-OJ (anti-isoleucyl-tRNA synthetase) antibody, Antisynthetase syndrome

緒 言

Nonspecific interstitial pneumonia (以下 NSIP) の鑑別診断として、膠原病関連間質性肺炎、特に多発性筋炎/皮膚筋炎 (以下 PM/DM) の肺病変が重要であるとされている¹⁾。本例は、抗 Jo-1 抗体陰性で、筋力低下や関節痛、ゴットロン徴候やヘリオトロープ疹といった PM/DM に特徴的とされる身体所見を認めなかったため、手指の mechanic's hand を手がかりに抗 ARS 抗体を測定した。抗 OJ 抗体陽性と判明し、cellular NSIP を合併した抗 ARS 抗体症候群と診断した。本症は、欧米では 9 例^{2,3)}、本邦では 7 例⁴⁾と報告が少なく、貴重な症例と考えられたので、文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：54 歳、女性。

主訴：乾性咳嗽、呼吸困難。

既往歴：42 歳 頸部壊死性リンパ節炎。

喫煙歴：なし。

ペット飼育歴：猫。

職業：元商社勤務。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：平成 16 年 12 月初旬より乾性咳嗽が出現し、その後徐々に労作時の呼吸困難も伴うようになり、近医を受診した。胸部 X 線異常を指摘され、平成 17 年 1 月に当科を紹介受診、精査加療目的で当科入院となった。

入院時現症：身長 148cm, 体重 53.6kg, 血圧 132/72 mmHg, 脈拍 78 回/分・整, 体温 37.0℃, 呼吸数 12 回/分, 眼瞼結膜：貧血なし, 眼球結膜：黄疸なし, 呼吸音：両側背側に fine crackles を聴取する, 心音：異常なし, 腹部：異常所見なし, 関節痛・腫脹なし, ばち指なし, 筋痛・筋力低下なし, 手指の落屑と亀裂を伴う角質化病変 (= mechanic's hand) (Fig. 1) を認める。

入院時検査所見 (Table 1)：血液検査では、CK やアルドラーゼの筋原性酵素の上昇はなく、KL-6, SPD の上昇を認めた。血液ガスでは、A-aDO₂ の開大を認めた。また、呼吸機能検査では、拡散能障害を認めた。

入院時画像所見：胸部 X 線写真 (Fig. 2) では、両側に下肺野の volume loss を伴う consolidation を認め、HRCT (Fig. 3A) では、両側下葉を優位に気管支血管束に沿って consolidation を認め、陰影は上葉にまで認めた。

気管支鏡所見 (Table 1)：気管支肺胞洗浄のみ施行し、総細胞数増加とリンパ球分画の増加を認めた。

病理組織学所見：右 S¹⁰ より胸腔鏡下肺生検を施行した。弱拡大像 (Fig. 4A) では、炎症に伴い虚脱した肺胞とリンパ球の集簇が見られ、病変はびまん性で均一な分布が認められた。強拡大像 (Fig. 4B) では、胞隔のリンパ球の浸潤に伴う炎症性肥厚と II 型肺胞上皮の過

〒201-8601 東京都狛江市和泉本町 4-11-1

¹⁾東京慈恵会医科大学附属第三病院呼吸器内科

²⁾東京慈恵会医科大学附属病院呼吸器内科

(受付日平成 21 年 5 月 12 日)

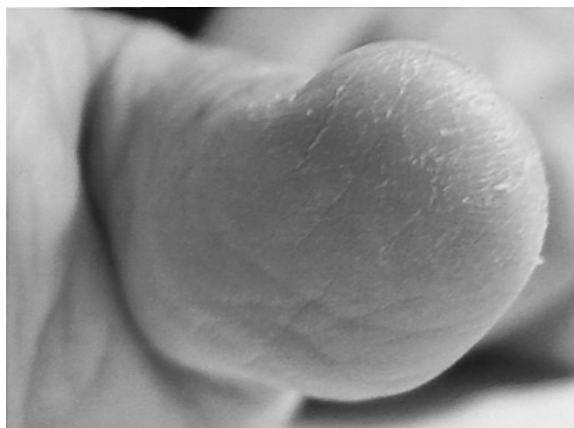


Fig. 1 Skin lesion on the right thumb, which is so-called "mechanic's hand".



Fig. 2 Chest X-ray film on admission, showing bilateral consolidations with volume loss in the lower field.

Table 1 Laboratory data on admission

Peripheral Blood		Serum	
WBC	$8.3 \times 10^3/\mu\text{l}$	CRP	0.7 mg/dl
RBC	$4.77 \times 10^6/\mu\text{l}$	RF	< 3.0
Hb	15.3 g/dl	ANA	< 40
Ht	43.8%	Anti-Jo-1 Ab	(-)
Plt	$39.8 \times 10^4/\mu\text{l}$	Anti-SSA Ab	(-)
Biochemistry		Anti-SSB Ab	(-)
AST	24 IU/L	PR3-ANCA	< 10 E · U
ALT	35 IU/L	MPO-ANCA	< 10 U/ml
LDH	221 IU/L	KL-6	2,200 U/ml
BUN	14 mg/dl	SP-D	248 ng/ml
Cr	0.7 mg/dl	Blood gas (room air)	
Na	143 mmol/L	pH	7.417
K	4.5 mmol/L	PaCO ₂	40.8 mmHg
Cl	108 mmol/L	PaO ₂	71.4 mmHg
CK	50 IU/L	HCO ₃	24.6 mmol/l
ALD	4.7 IU/L	SaO ₂	97%
Pulmonary function test		A-aDO ₂	27.6
VC	1.32 L	Bronchoalveolar lavage fluid (rt.B ⁵)	
%VC	54.5%	TCC	$2.1 \times 10^5/\text{ml}$
FEV1.0	1.21 L	Cell differentials (%)	
FEV1.0%	90.98%	Mφ	36
DLco	11.8 ml/min/mmHg	Ly	61
%DLco	68.2%	Eo	3
DLco/VA	7.15 ml/min/mmHg/l	CD4/CD8 ratio	0.27

形成を認めた。その他、マッソン体 (Fig. 4C)、コレステリン・クレフト (Fig. 4D) も認められた。以上の所見から病理組織学的に cellular NSIP パターンと診断した。

臨床経過：上記診断の後、メチルプレドニゾン 1g/day によるステロイドパルス療法を行い、引き続き PSL 1mg/kg/day による後療法を開始した。治療開始 1 カ月後には乾性咳嗽は消失し、治療開始 2 カ月後の呼吸機能検査では %VC は 71% に改善し、胸部 CT 所見 (Fig. 3

B) も陰影の改善を認めた。このため約 3 週間間隔で PSL を 2.5~5mg ずつ漸減した。

考 案

病理組織学的に NSIP パターンを呈する間質性肺炎は、膠原病でよく見られ、本邦では特に PM/DM に多い¹⁾。本例では、胸腔鏡下肺生検にて、病理組織学的に Cellular NSIP パターンの診断を得た。筋力低下や関節痛、ゴットロン徴候やヘリオトロープ疹といった PM/

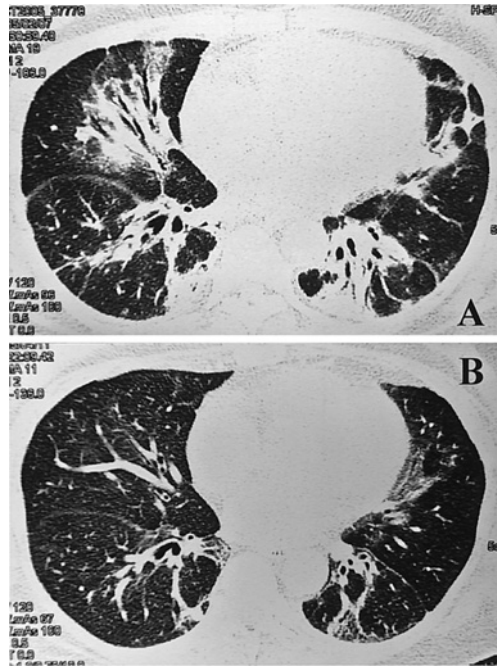


Fig. 3 A: Chest CT scan showing bilateral consolidations marked in the area along the broncho-vascular bundle. B: Chest CT scan taken two months after the initiation of corticosteroid therapy.

DM に特徴的とされる身体所見を認めなかったが、いわゆる mechanic's hand と呼ばれる手指の落屑と亀裂を伴う角質化病変を認めた。mechanic's hand は筋炎に関連する皮疹として 1979 年に報告されているが⁵⁾、十分には注目されていない。一見湿疹様であるため、見逃されていることも多いと考えられるが、特に抗 ARS 抗体症候群では 71% と高率にみられたとする報告⁶⁾もあり、診断の手がかりとして重要と考えられた。本例では、抗 Jo-1 抗体が陰性であったため、他の抗 ARS 抗体を測定したところ、抗 OJ 抗体陽性と判明し、Cellular NSIP を合併した抗 ARS 抗体症候群と考えられた。

抗 OJ 抗体は、抗 ARS 抗体の 1 つで、最も高頻度に検出される抗 Jo-1 抗体 (20~30%) に比し、2% 未満と少なく⁷⁾、その臨床像はよく知られていない。佐藤ら⁴⁾の本邦 7 例と Targoff ら²⁾の米国の 9 例の報告によると、抗 OJ 抗体陽性例は間質性肺炎を高率に合併するとされている (93.8%, 15/16 例)。このうち病理組織所見が得られているものは、佐藤ら⁴⁾の 7 例のうち 3 例のみであり、本例を含む 4 例で検討すると、NISP パターン 2 例、UIP パターン 1 例、COP パターン 1 例であった。抗 OJ 抗体陽性例は間質性肺炎を高率に合併するとされているにもかかわらず、報告が少ないため十分な知見が得られているとは言い難く、今後の症例の蓄積が重要と考えら

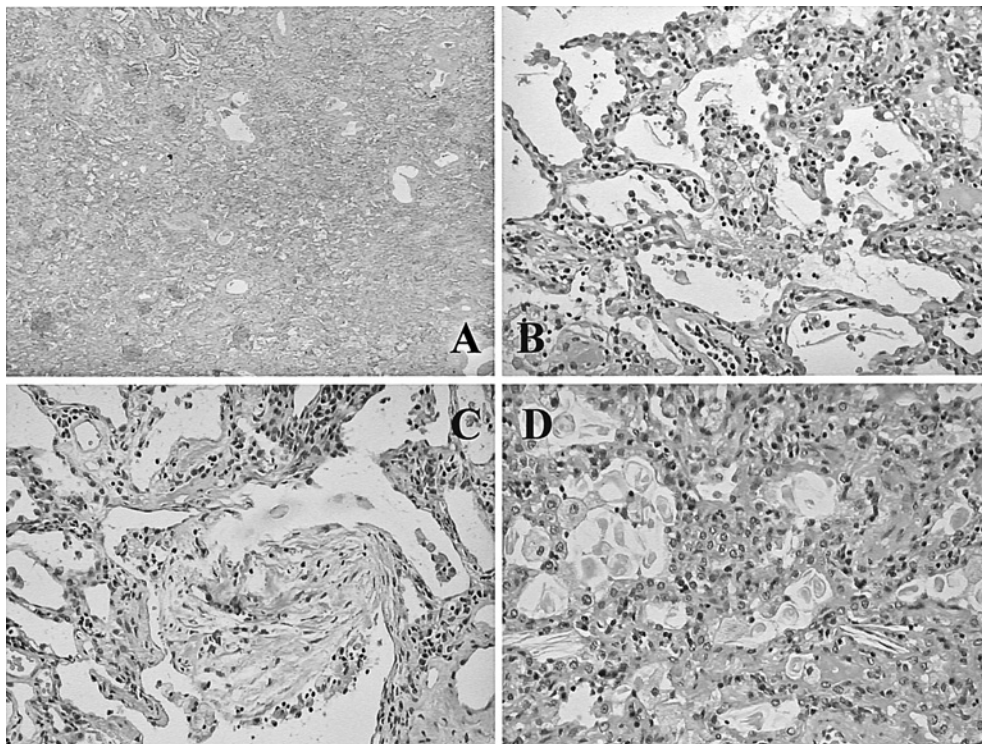


Fig. 4 Histological specimen obtained from right. S¹⁰ revealed collapsed alveoli, lymphoid aggregates, and the diffuse distribution of these lesions (A). Alveolitis (B), Masson body (C), Cholesterol cleft (D).

れた。

治療に関して、抗 OJ 抗体陽性例 7 例の報告⁴⁾では、UIP パターンを呈した 1 例を除き、ステロイドに良好な反応を認めたとしているが、症例数が少なく更なる検討が必要と考えられた。他の抗 ARS 抗体症候群においても、ステロイドや免疫抑制剤に比較的良好な反応が見られたと報告されている⁸⁾。また、PM/DM に合併する間質性肺炎の治療に関して、ステロイド単独投与に比し、サイクロスポリン A (以下 CyA) の併用療法が有効であったとする報告⁹⁾もあり、類縁疾患である抗 ARS 抗体症候群の治療においても、試みられるべき治療と考えられた。本例においては、PSL 単独で治療開始したが、長期投与に伴う副作用が出現したため、CyA を併用し、現在まで病状は安定している。

以上、Cellular NSIP を合併した抗 OJ 抗体陽性の抗 ARS 抗体症候群の 1 例を経験し、稀な症例と考え、文献的考察を加え報告した。

謝辞：本例の抗 ARS 抗体の測定の際にご協力頂いた、慶応大学リウマチ内科平形道人先生に深謝いたします。

引用文献

- 1) 千田金吾. NSIP は独立した疾患か? 日呼吸会誌 2004; 42: 17—22.
- 2) Targoff IN, Trieu EP, Miller FW. Reaction of Anti-OJ Autoantibodies with Components of the Multi-enzyme Complex of Aminoacyl-tRNA Synthetases in Addition to Isoleucyl-tRNA Synthetase. J Clin In-

vest 1993; 91: 2556—2564.

- 3) 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.
- 4) Sato S, Kuwana M, Hirakata M. Clinical characteristics of Japanese patients with anti-OJ (anti-isoleucyl-tRNA synthetase) autoantibodies. Rheumatology 2007; 46: 842—845.
- 5) Stall NI, Klippel JH, Decker JL. A cutaneous lesion associated with myositis. Ann Intern Med 1979; 91: 577—579.
- 6) Love LA, Leff RL, Fraiser DD, et al. A new approach to classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. Medicine 1991; 70: 360—374.
- 7) Hirakata M, Nagai S. Interstitial lung disease in polymyositis dermatomyositis. Curr Opin Rheumatol 2000; 12: 501—508.
- 8) 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.
- 9) 佐藤篤彦, 千田金吾, 早川啓史, 他. 多発性筋炎/皮膚筋炎に伴う肺病変について全国調査. 厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班平成 11 年度報告書. 1995; 61—64.

Abstract

A case of cellular NSIP with anti-OJ (anti-isoleucyl tRNA synthetase) antibodies

Kenichiro Shimizu¹⁾, Hisakazu Tai¹⁾ and Kazuyoshi Kuwano²⁾

¹⁾The Jikei University Daisan Hospital

²⁾Division of Respiratory Diseases, Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine

A 54-year-old woman, complaining of a dry cough in the beginning of December 2004, was admitted to our hospital because of its exacerbation in January 2005. Interstitial pneumonia was suspected according to a chest X-ray and chest CT. The pathological diagnosis of cellular nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) was made after video assisted thoracic surgery. She did not have muscle weakness or arthralgia but she had a skin lesion (“mechanic’s hand”) which is often seen in patients with antisynthetase syndrome. Anti-Jo-1 antibody was negative but anti-OJ antibody was positive. Therefore, anti-aminoacyl tRNA synthetase syndrome with cellular NSIP was diagnosed. She had a favorable response to the initial treatment of methylprednisolone pulse therapy followed by prednisolone 1mg/kg/day. Her symptoms, pulmonary function test and chest imaging findings have showed improvement after therapy.