

●症 例

無治療で KL-6 が低下した抗 EJ 抗体陽性の間質性肺炎の 1 例

築家 直樹^a 池田宗一郎^a 玉舎 学^b 後藤 功^a 花房 俊昭^a

要旨：症例は 51 歳，女性。主訴は労作時呼吸困難。胸部 CT でびまん性すりガラス陰影を認めた。築 40 年の木造家屋に在住しており，慢性過敏性肺炎を疑った。酸素投与のみを行い KL-6 は低下したが肺の容量減少は進行した。胸腔鏡下肺生検を施行したところ，組織は器質化肺炎の混在した非特異性間質性肺炎であった。抗 ARS 抗体症候群を疑い，ステロイドとシクロスポリンを投与し臨床所見は改善した。後日，抗 EJ 抗体陽性と判明した。抗 EJ 抗体陽性間質性肺炎は自然経過で KL-6 が低下することがあり，注意が必要である。

キーワード：慢性過敏性肺炎，抗 EJ 抗体，抗 ARS 抗体症候群，KL-6

Chronic hypersensitivity pneumonitis, Anti-EJ antibody,

Anti-aminoacyl tRNA synthetase antibody syndrome, KL-6

緒 言

アミノアシル tRNA 合成酵素 (aminoacyl tRNA synthetase: ARS) は，アミノ酸を ATP 存在下に対応する tRNA に結合し，アミノアシル tRNA を合成する反応を触媒する酵素である。抗 ARS 抗体陽性例は高率に筋炎，間質性肺炎，関節炎を合併し抗 ARS 抗体症候群と呼ばれている^{1)~4)}。抗 ARS 抗体のなかでは抗 Jo-1 抗体が最も検出頻度が高い。抗 EJ 抗体など抗 Jo-1 抗体以外の抗 ARS 抗体の検出頻度は低く，特発性炎症性筋炎のなかで抗 EJ 抗体の検出頻度は 4% である²⁾。

今回我々は，入院時に慢性過敏性肺炎を疑ったが，後に抗 EJ 抗体陽性と判明した間質性肺炎を経験した。無治療で KL-6 が低下したため診断に難渋した。抗 EJ 抗体陽性間質性肺炎は自然経過で KL-6 が低下することがあり，注意が必要である。

症 例

患者：51 歳，女性。

主訴：労作時呼吸困難。

家族歴：次男，アトピー性皮膚炎。



図 1 入院時胸部 X 線写真。両側下肺野優位に肺の容積減少を伴う網状影を認める。

喫煙歴：20 本/日×23 年，飲酒歴：なし。

生活歴：築 40 年の湿気が多い木造住宅に 2 年前に入居，屋上に鳩が飛来する。過去 10 年間，羽毛布団使用歴あり。

現病歴：X 年 6 月上旬より労作時呼吸困難を自覚するようになった。胸部 X 線写真で肺の容積減少を伴う両側下肺野優位の網状影を認めた (図 1)。胸部高分解能 CT (high-resolution computed tomography: HRCT) にて両側下肺野優位で上葉に及ぶ，気管支血管束の肥厚を伴うすりガラス陰影を認めた。すりガラス陰影はモザイク状であった (図 2A)。間質性肺炎が疑われ 7 月初旬入院となった。

入院時現症：身長 160 cm，体重 78 kg，体温 37.8℃，

連絡先：築家 直樹

〒569-8686 大阪府高槻市大学町 2-7

^a大阪医科大学内科学 I

^b近畿中央胸部疾患センター

(E-mail: in1221@poh.osaka-med.ac.jp)

(Received 6 Jul 2014/ Accepted 18 Nov 2014)

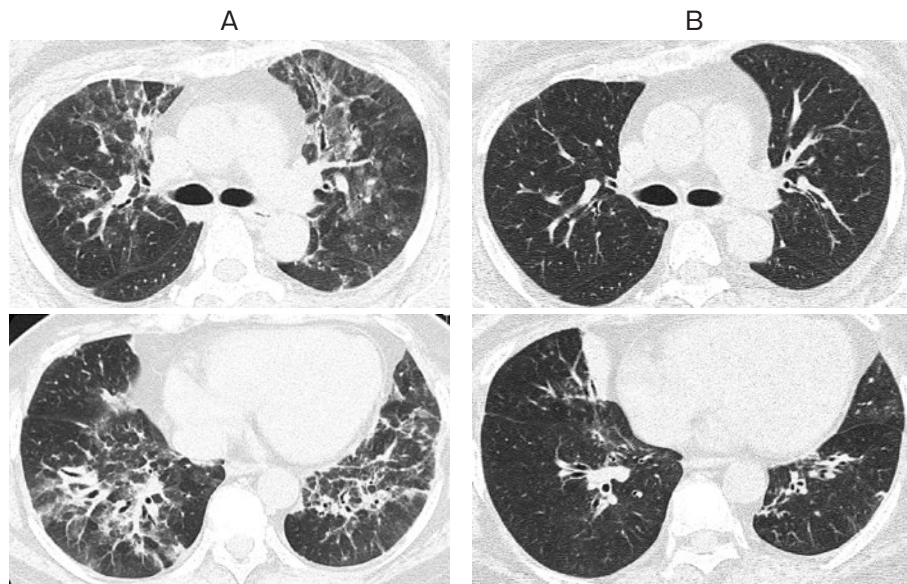


図2 胸部HRCT。(A) 両側下肺野優位で上葉に及ぶ、気管支血管束の肥厚を伴うすりガラス陰影を認める。すりガラス陰影はモザイク状である。(B) 両肺におけるすりガラス陰影の著明な改善を認める。

表1 入院時血液検査所見

血算		生化学		血清	
WBC	9,500/ μ l	TP	7.3 g/dl	CRP	0.57 mg/dl
Neu	69.7%	Alb	3.9 g/dl	KL-6	7,104 U/ml
Bas	0.4%	T-Bil	0.4 mg/dl	SP-D	360 ng/ml
Eo	4.9%	GOT	21 U/L	RF	<3 μ g/ml
Ly	16.9%	GPT	16 U/L	ANA	\times 160
Mon	6.1%	LDH	292 U/L	Anti-Jo-1-Ab	(-)
RBC	4.95×10^6 / μ l	CK	70 U/L	Anti-Scl-70-Ab	(-)
Hb	14.3 g/dl	ALD	7.5 U/L	Anti-RNP-Ab	(-)
PLT	42.5×10^3 / μ l	BUN	9 mg/dl	Anti-SS-A-Ab	(-)
		Cr	0.56 mg/dl	Anti-SS-B-Ab	(-)
止血機能		Na	140 mEq/L	Anti-CCP-Ab	(-)
PT	96%	K	3.9 mEq/L	PR3-ANCA	\times 10 U
APTT	33.6 s	Cl	102 mEq/L	MPO-ANCA	< \times 10 U
呼吸機能		Glu	95 mg/dl	Anti- <i>Trichosporon</i> -Ab	(-)
VC	1.39 L	気管支肺胞洗浄		Anti- <i>Cryptococcus</i> -Ab	(-)
%VC	52.3%	回収率	56%	<i>C. pneumoniae</i> IgG	0.14
FEV ₁	1.15 L	TCC	2.7×10^3 /ml	<i>C. pneumoniae</i> IgM	0.97
FEV ₁ /FVC	88.5%	AM	42.7%	β -D-glucan	<3.71 ng/ml
%DLco	26.2%	Ly	44.0%	CMV C7HRP	(-)
		Eo	4.0%	動脈血ガス分析 (room air)	
		Neu	3.8%	pH	7.47
		CD4/8	0.24	PaCO ₂	32.0 Torr
				PaO ₂	69.0 Torr
				HCO ₃ ⁻	23.8 mmol/L

脈拍 61/min・整、血圧 118/60 mmHg、経皮的酸素飽和度 95% (room air)、心音異常なし、呼吸音：両背側で fine crackles を聴取。鼻周囲に薄い紅斑を認めるが、

ゴットロン徴候、ヘリオトロープ疹は認めない。筋痛、筋力低下、関節痛、mechanic's hands は認めない。

入院時検査所見 (表1)：WBCは軽度増加を認めたが、

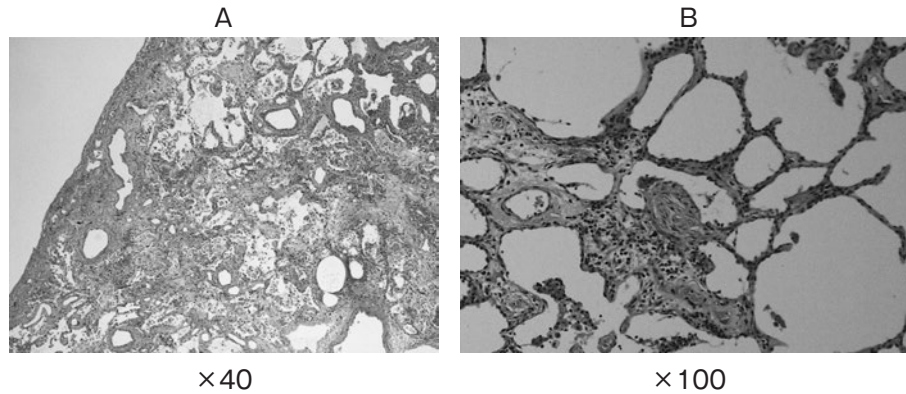


図3 胸腔鏡下肺生検所見 [hematoxylin-eosin 染色：(A) ×40, (B) ×100]. びまん性に時相のそろった胞隔炎を認め、壁在性線維化や腔内のポリープ状線維化を散見する。また一部で肺胞構造が破綻し虚脱に陥っており、リンパ球や形質細胞の浸潤を伴う。

分画に異常は認めなかった。CKは正常だがアルドラーゼは軽度上昇していた。抗核抗体は160倍であり、homogenousパターンであった。各種疾患特異的の自己抗体、PR3-ANCA、MPO-ANCAはいずれも陰性であった。またKL-6 7,104 U/ml、SP-D 360 ng/mlと高値であった。動脈血液ガス分析はroom airでPaO₂ 69.3 Torrと低酸素血症を認めた。呼吸機能検査で拘束性障害と拡散能低下を認めた。

入院後経過：入院時、鼻周囲に薄い紅斑を認める以外に膠原病を示唆する所見は認めなかった。居住環境を考慮し、胸部CTが非特異性間質性肺炎(NSIP)パターンであるため慢性過敏性肺炎を疑った。抗原隔離目的で酸素投与のみの経過観察を行った。第15病日、気管支内視鏡検査を施行した。気管支肺胞洗浄液で総細胞数とリンパ球の増加を認め、CD4/8は0.24と低値であった。経気管支肺生検の組織で線維化を認めたが、肉芽腫は伴っておらず特異的な所見ではなかった。第26病日、抗トリコスポロン抗体、抗クリプトコッカス抗体とも陰性と判明した。第40病日、KL-6は2,946 U/mlまで低下したが、SP-D 352 ng/mlと著変を認めなかった。酸素投与のみの経過観察でKL-6が低下した点は慢性過敏性肺炎を支持すると考えられた。しかし肺の容量減少は進行し、帰宅試験は危険を伴うと考え第50病日に胸腔鏡下肺生検(左S1+2, S9, S10)を施行した。びまん性に時相のそろった胞隔炎を認め、壁在性線維化や腔内のポリープ状線維化を散見した。また一部で肺胞構造が破綻し虚脱に陥っており、リンパ球や形質細胞の浸潤を伴っていた(図3)。以上より器質化肺炎(OP)の混在したNSIPと診断した。抗ARS抗体症候群を疑い各種抗ARS抗体を測定したうえで、第62病日からプレドニゾロン(prednisolone) 55 mg/dayとシクロスポリン(cyclosporine) 250 mg/dayを開始した。胸部CT所見、低酸素血症とも

改善しプレドニゾロンを漸減した。後日、抗EJ抗体のみが陽性と判明し、抗EJ抗体陽性の間質性肺炎と診断した。第209病日の胸部HRCTでは入院時と比べ陰影は明らかに改善していた(図2B)。第223病日プレドニゾロン17.5 mg/dayとシクロスポリン250 mg/dayで退院した。

考 察

間質性肺炎の診断では、原因の明らかな間質性肺炎の除外が重要となる。特に胸部HRCTでNSIPパターンを示す症例では、膠原病に合併する間質性肺炎や抗ARS抗体症候群、慢性過敏性肺炎⁵⁾、薬剤性肺炎などの除外が必要である。本症例は胸部HRCTでNSIPパターンを認めた。抗核抗体は160倍であったが、疾患特異的の自己抗体は認めなかった。また、鼻周囲に薄い紅斑を認める以外に膠原病を示唆する所見は認めなかった。

本症例は居住環境から入院当初は慢性過敏性肺炎を疑った。入院時にKL-6は7,104 U/mlと高値であったが、無治療の経過観察のみで第40病日には2,946 U/mlまで低下した。経過観察のみでKL-6が低下した原因は不明だが、このことから入院当初は慢性過敏性肺炎を疑った。慢性過敏性肺炎は経過から再燃症状軽減型と潜在性発症型とに分類される⁶⁾。本症例は入院時の呼吸困難出現以前に急性症状を認めておらず、潜在性発症型の慢性過敏性肺炎を疑った。

Silvaらは、特発性NSIPと慢性過敏性肺炎の胸部HRCT所見の比較検討を行っている⁷⁾。特発性NSIPではすりガラス陰影や濃い浸潤影が比較的肺野末梢に存在し、胸膜側をスベアした形で認められた。これに対して慢性過敏性肺炎では、上中肺野にも分布するモザイクパターンのすりガラス陰影と小粒状影が認められた。筋炎症状を伴わない抗ARS抗体陽性13例の胸部HRCTの報

告⁸⁾では、下肺野優位の胸膜かつ/もしくは小葉間隔壁の不整や網状陰影、すりガラス陰影、牽引性気管支拡張が認められた。また Takato らの抗 ARS 抗体陽性 36 例の胸部 HRCT の報告⁹⁾においても、両側下葉の容量減少、線状影、すりガラス陰影、牽引性気管支拡張が認められた。本症例の胸部 HRCT では、両側下肺野優位に気管支血管束の肥厚を伴うすりガラス陰影を認め、一部に軽度の牽引性気管支拡張を伴っていた。すりガラス陰影は比較的肺野末梢に存在したが、胸膜側はスベアしていなかった。すりガラス陰影は上中肺野にも分布し、モザイクパターンを呈していた。本症例の胸部 HRCT 所見からは診断確定は困難と考えられた。

抗 ARS 抗体陽性 4 例に共通する病理所見は肺胞腔内の器質化と虚脱および、リンパ球主体の胞隔炎であると報告されている³⁾。また NSIP と OP のパターンが混在している症例では、抗 ARS 抗体が高頻度で陽性との報告もある¹⁰⁾。一方、外科的肺生検による慢性過敏性肺炎の組織では、細気管支周囲の線維化が特徴的で、コレステリン貪食巨細胞やリンパ球の集簇を高頻度に認める¹¹⁾。本症例では抗 ARS 抗体症候群に特徴的な肺胞腔内の器質化と虚脱、リンパ球主体の胞隔炎を認めた。さらにアルドラーゼの軽度上昇を認めており、組織所見とあわせて抗 ARS 抗体症候群を第一に考えた。

抗 ARS 抗体のなかで抗 EJ 抗体陽性例は、高率にヘリオトロープ疹やゴットロン徴候を認めるとの報告がある¹²⁾。本症例ではヘリオトロープ疹やゴットロン徴候は認めず、上記の報告とは異なっていた。また、抗 ARS 抗体症候群に高率に認められる mechanic's hands も認めなかった¹²⁾。

抗 ARS 抗体症候群の治療法は未確立で、初期のステロイドに対する反応性は良いが漸減時に高率に再燃し¹³⁾、シクロスポリンなどの免疫抑制剤の併用が必要と考えられている。本症例でもステロイドとシクロスポリンの併用療法を行い、間質性肺炎は著明に改善した。

今回我々は、入院時に慢性過敏性肺炎を疑ったが後に抗 EJ 抗体陽性と判明した間質性肺炎を経験した。無治療で KL-6 が低下したため診断に難渋した。抗 EJ 抗体陽性間質性肺炎は自然経過で KL-6 が低下することがあり、注意が必要である。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) 山下友子, 他. 抗 EJ 抗体の測定が診断, 治療に有用であった間質性肺炎の 1 例. 日胸臨 2000; 59: 121-5.
- 2) Nakashima R, et al. The multicenter study of a new assay for simultaneous detection of multiple anti-aminoacyl-tRNA synthetases in myositis and interstitial pneumonia. PLoS One 2014; 9: e85062.
- 3) 原 弘道, 他. 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: 652-63.
- 4) 清水健一郎, 他. Cellular NSIP を合併した抗 OJ 抗体陽性の抗 ARS 抗体症候群の 1 例. 日呼吸会誌 2010; 48: 45-8.
- 5) 坂下博之, 他. BOOP パターンおよび fibrotic NSIP パターンの画像, 病理像を呈した慢性鳥飼病の 1 例. 日胸臨 2002; 61: 1015-21.
- 6) Okamoto T, et al. A nationwide epidemiological survey of chronic hypersensitivity pneumonia in Japan. Respir Invest 2013; 51: 191-9.
- 7) Silva IS, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: differentiation from idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia by using thin-section CT. Radiology 2008; 246: 288-97.
- 8) Watanabe K, et al. Detection of antisynthetase syndrome in patients with idiopathic interstitial pneumonias. Respir Med 2011; 105: 1238-47.
- 9) Takato H, et al. Pulmonary manifestations of anti-ARS antibody positive interstitial pneumonia— with or without PM/DM. Respir Med 2013; 107: 128-33.
- 10) Koreeda Y, et al. Clinical and pathological findings of interstitial lung disease patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase autoantibodies. Intern Med 2010; 49: 361-9.
- 11) Akashi T, et al. Histopathological analysis of sixteen autopsy cases of chronic hypersensitivity pneumonitis and comparison with idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia. Am J Clin Pathol 2009; 131: 405-15.
- 12) Hamaguchi Y, et al. Common and distinct clinical features in adult patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies: heterogeneity within the syndrome. PLoS One 2013; 8: e60442.
- 13) Yoshifuji H, et al. Anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies in clinical course prediction of interstitial lung disease complicated with idiopathic inflammatory myopathies. Autoimmunity 2006; 39: 233-41.

Abstract**Interstitial pneumonia with anti-EJ antibody presenting a decrease of serum KL-6 during follow-up period without treatment**Naoki Chikuie^a, Soichiro Ikeda^a, Manabu Tamaya^b, Isao Goto^a and Toshiaki Hanafusa^a^aDepartment of Internal Medicine (I) , Osaka Medical College^bNational Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center

A 51-year-old woman was admitted to our hospital complaining of dyspnea on exertion. Chest high-resolution computed tomography (HRCT) showed diffuse ground-glass opacities with mild traction-bronchiectasis predominantly in the bilateral lower lung fields. On admission, she was suspected of chronic hypersensitivity pneumonitis because she lived in a wet wooden house built 40 years ago. Although her serum KL-6 decreased, her symptoms and X-ray findings worsened during the follow-up period without treatment. We performed a video-associated thoracic surgical lung biopsy. The pathological diagnosis of the biopsy specimens was nonspecific interstitial pneumonia with organizing pneumonia. We suspected her of antisynthetase syndrome, and administered corticosteroids in combination with cyclosporine. After these therapies, her symptoms and HRCT findings improved. An anti-EJ antibody later proved positive. She was diagnosed as having anti-EJ-antibody positive interstitial pneumonia. We should consider the decrease of serum KL-6 during the follow-up period without treatment in interstitial pneumonia with anti-EJ antibody.