

●症 例

抗 EJ 抗体陽性の多発性筋炎に伴う間質性肺炎の 1 例

上野 史香^a 横関 万里^a 石津富久恵^a
池田麻里子^a 上原 剛^b 宮原 隆成^a

要旨：症例は 66 歳，女性。健康診断の胸部 X 線写真で両側下肺野の網状影，容積減少を指摘され当科を受診した。労作時呼吸困難に加え，左膝関節痛，四肢の筋力低下，手指の角質化を認めた。間質性肺炎合併の多発性筋炎と診断した。抗アミノアシル tRNA 合成酵素 (aminoacyl tRNA synthetase : ARS) 抗体のうち，抗 EJ 抗体陽性と判明した。副腎皮質ステロイド，免疫抑制剤への反応は良好であった。抗 ARS 抗体の測定が多発性筋炎/皮膚筋炎の診断に有用であった 1 例を経験したため，文献的考察を加えて報告する。

キーワード：抗 ARS 抗体，抗 EJ 抗体，間質性肺炎，多発性筋炎，皮膚筋炎

Anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies, Anti-EJ antibodies, Interstitial pneumonia, Polymyositis, Dermatomyositis

緒 言

抗アミノアシル tRNA 合成酵素 (aminoacyl tRNA synthetase : ARS) 抗体は多発性筋炎/皮膚筋炎患者に高頻度に検出される筋炎特異的自己抗体であり，現在 8 種類が報告されている¹⁾。同抗体陽性例は筋炎，間質性肺炎，多発関節炎，レイノー現象 (Raynaud phenomenon)，発熱，mechanic's hand などを高頻度に認め，抗 ARS 抗体症候群と呼ばれている¹⁾²⁾。抗 ARS 抗体陽性例のうち，本症例で陽性となった抗 EJ 抗体は 23%³⁾を占めると報告され，その臨床的特徴が報告され始めている。今回我々は，抗 ARS 抗体 (抗 EJ 抗体) 陽性と判明したことが，多発性筋炎の診断の一助となり，全体の臨床像の把握にも役立った 1 例を経験したため，文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：66 歳，女性。

主訴：労作時呼吸困難，筋力低下。

既往歴：特になし。喫煙歴なし。機械飲酒。粉塵曝露歴なし。

現病歴：受診 1 年前より左膝関節痛，階段昇降のしづらさ，ペットボトルの蓋の開けにくさなど四肢の筋力低下を自覚していた。受診 3ヶ月前より，咳嗽，労作時呼吸困難に加え，手指の角質化が出現した。健康診断の胸部 X 線写真で，両側下肺野の網状影，容積減少を指摘され，当科を受診し，精査・加療目的に入院した。

入院時現症：身長 158 cm，体重 51 kg，体温 36.6℃，血圧 110/68 mmHg，経皮的動脈血酸素飽和度 94% (室内気)，呼吸数 18 回/min。両側下肺野で fine crackles を聴取した。左膝関節に自発痛，圧痛を認め熱感・腫脹は伴わなかった。両側股関節屈曲で徒手筋力検査 4 と低下を認めた。蹲踞位からの立ち上がりには上肢の支えを要した。両側手指の先端腹側に亀裂を伴う角質化を認め，爪周囲を中心に落屑を認めた (図 1)。レイノー現象，筋肉の把握痛，ばち指は認めなかった。

入院時血液検査所見 (表 1)：クレアチンキナーゼやアルドラーゼの上昇は認めなかった。KL-6 1,520 U/ml と高値であった。免疫学的検査では抗 ARS 抗体が陽性となり，EUROLINE 法による精査で抗 EJ 抗体陽性と判明した。

胸部 X 線写真所見：両側下肺野に網状影の出現を認め，1 年前と比較し下肺野の容積減少を伴っていた (図 2)。

胸部単純 CT 所見：両側下肺背側胸膜下，気管支血管束沿いに牽引性気管支拡張を伴う網状すりガラス影と両側下葉を主体とした容積減少を認めた。明らかな蜂巢肺の形成は認めなかった (図 2)。

肺機能検査所見：%VC 70.3%，FEV₁/FVC 80.5%と拘束性換気障害を認めた。

気管支鏡検査：右中葉より気管支肺胞洗浄，右 B8, B9

連絡先：上野 史香

〒381-1231 長野県長野市松代町松代 183

^a 長野県厚生連長野松代総合病院内科

^b 信州大学医学部病態解析診断学

(E-mail: rona216@yahoo.co.jp)

(Received 17 Dec 2015/Accepted 27 Apr 2016)



図 1 手指写真. 入院時, 手指には角質化 (mechanic's hand) がみられた.

表 1 入院時血液検査所見, 気管支肺胞洗浄所見

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	7,000/ μ l	TP	7.6 g/dl	KL-6	1,520 U/ml
Neut	71.2%	Alb	4.1 g/dl	SP-A	56.5 ng/ml
Lym	21.2%	BUN	11.6 mg/dl	SP-D	247 ng/ml
Mon	4.9%	Cr	0.46 mg/dl	CRP	0.16 mg/dl
Eos	2.3%	CK	73 IU/L	ANA	< \times 40
Bas	0.4%	Aldolase	4.4 IU/L	RF	(-)
RBC	477×10^4 / μ l	AST	16 IU/L	AntiDNA	(-)
Hb	13.4 g/dl	ALT	10 IU/L	PR3-ANCA	(-)
Ht	41.2%	LDH	238 IU/L	MPO-ANCA	(-)
Plt	32.5×10^3 / μ l	T-Bil	0.4 mg/dl	Anti-ARS Ab	(+)
		Na	143 mEq/L	Anti-EJ Ab	(+)
		K	3.7 mEq/L	Anti-Jo-1 Ab	<7.0 U/ml
		Cl	105 mEq/L	C3	137 mg/dl
				C4	23 mg/dl
				CH50	48.6 mg/dl

Analysis of bronchoalveolar lavage fluid			
Total cell count	1.3×10^5 /ml	T cell subset	
Cell differentiation		CD4 ⁺	10.4%
Alveolar macrophage	79%	CD8 ⁺	71.0%
Neut	1%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	0.14
Lym	20%		
Eos	0%		

より経気管支肺生検を施行した。気管支肺胞洗浄の所見はマクロファージ79%, リンパ球20%とリンパ球比率の軽度上昇を認めた(表1)。経気管支肺生検では, リンパ球の浸潤を伴う肺胞隔壁と広義間質の肥厚を認め, 非特異性間質性肺炎に矛盾しない組織像であった(図3)。

入院経過: 筋力低下について, 筋電図では明らかな異常を認めなかったが, MRIで信号の変化を認めた左臀部より筋生検を施行した。筋線維間の血管周囲にリンパ球, 形質細胞の浸潤を認め, 少数の筋線維に萎縮を認めた。免疫染色では浸潤細胞の多くはCD3陽性細胞で占められていた(図4)。病理組織学的に筋炎と診断された。この時点では, 多発性筋炎と診断できなかったが, 2015年に改訂された多発性筋炎/皮膚筋炎の診断基準⁴⁾に抗ARS抗体陽性の項目が加わり, のちに多発性筋炎

との診断に至った。

治療は, メチルプレドニゾン(methylprednisolone: mPSL) 1,000 mg/日の3日間のパルス療法ののち, 後療法はプレドニゾン(prednisolone: PSL) 50 mg (1 mg/kg体重)/日を4週間継続し漸減した。免疫抑制剤はシクロスポリン(cyclosporine A: CyA) 150 mg/日を併用した。治療効果は良好で, 労作時呼吸困難, 筋力低下症状, 手指の角質化に改善がみられた。また, 胸部単純CT所見に改善がみられ, 3ヶ月の経過でKL-6は499 U/mlへ, 動脈血酸素飽和度は97%へ改善した。治療開始後10ヶ月現在, 増悪なく経過している。

考 察

抗ARS抗体症候群は, 筋炎, 間質性肺炎, 多発関節

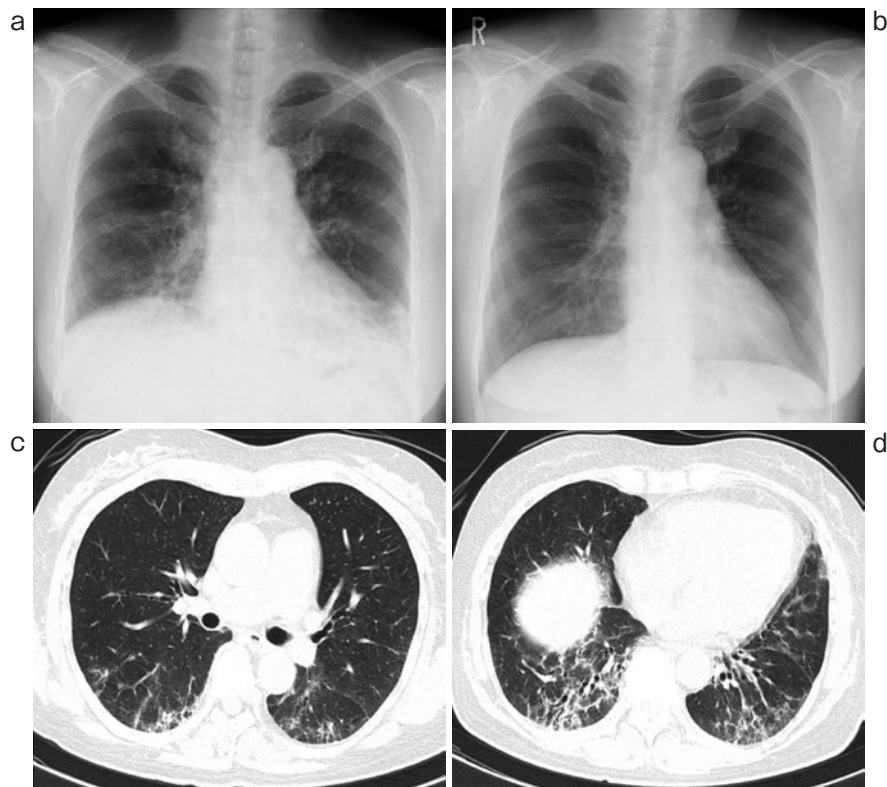


図2 入院時の胸部X線写真(a)では1年前(b)と比較して両側下肺野に網状影, 容積減少を認めた。入院時の胸部単純CT(c, d)では両側下肺背側胸膜下, 気管支血管束沿いに牽引性気管支拡張を伴う網状すりガラス影と両側下葉を主体とした容積減少を認めた。明らかな蜂巣肺の形成は認めなかった。

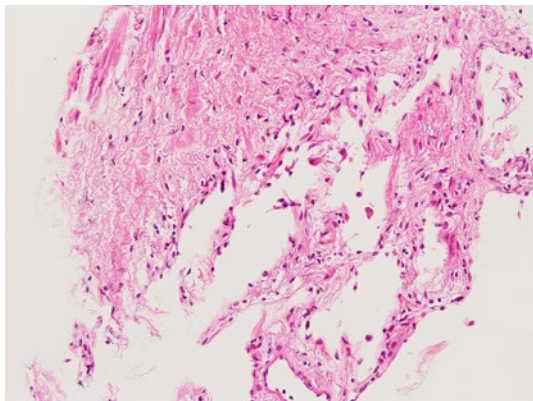


図3 右下葉の経気管支肺生検の組織像。リンパ球の浸潤を伴う肺胞隔壁と広義間質の肥厚を認めた [hematoxylin-eosin (HE) 染色, 20倍].

炎, レイノー現象, 発熱, mechanic's hand (手指の角質化)などを高頻度に認める均一な臨床像としてとらえられてきたが, 近年, 抗ARS抗体の種類によって, これら臨床像の分布が異なることが指摘されている。抗EJ抗体は, 筋炎特異的の自己抗体として発見され, 多発性筋炎/皮膚筋炎のなかでは2~6%⁵⁾と報告されてきたが, 近

年, Hamaguchiら³⁾が抗EJ抗体は抗ARS抗体陽性例の23%³⁾を占めると報告しており, 抗ARS抗体のなかでは, 抗Jo-1抗体に次いで多くみられる。同報告では抗EJ抗体陽性例は, 抗Jo-1抗体, 抗PL-7抗体陽性例と並んで筋症状の出現率が高く, 初診時に39%, 経過観察中55%に筋力低下を認めたと報告している。抗PL-12, 抗KS, 抗OJ抗体陽性例では経過観察中も筋力低下を認めたのは7~25%と比較的少なく, 抗体間で差がみられたと報告している。

本症例では, 初診時に近位筋優位の筋力低下, 蹲踞位からの立ち上がりにくさ, ペットボトルの蓋の開けにくさといった筋症状が有意にとらえられ, 筋生検を行ったところ炎症性筋炎と考えられ, さらに抗ARS抗体を測定することで多発性筋炎の確定診断に至った。クレアチニンキナーゼが正常値内であっても, 筋炎症状を呈する症例においては抗ARS抗体の測定や筋生検による積極的な診断を行うことで多発性筋炎/皮膚筋炎の診断に至り, 結果として難病申請など患者利益につながる可能性があると考えられる。

また, ヘリオトロープ疹などの皮膚筋炎様の皮疹の合併率について, 抗Jo-1抗体陽性例では10%未満であるの

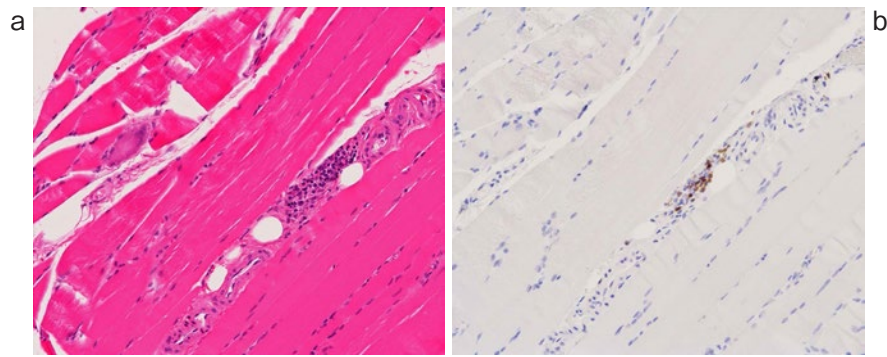


図4 (a) 左臀部の筋生検組織像。筋線維間の血管周囲にリンパ球、形質細胞の浸潤を認め、少数の筋線維に萎縮を認めた (HE 染色, 40 倍)。 (b) 免疫染色。浸潤細胞の多くを CD3 陽性細胞が占めていた (CD3 免疫染色, 40 倍)。

に対し、抗 EJ 抗体陽性例では 20~30%との報告がある³⁾。本症例は同皮疹を認めなかったが、手指先端の角質化 (mechanic's hand) がみられた。本所見は抗 ARS 抗体症候群において 71%⁶⁾と高率に認めるとされ、間質性肺炎症例の診療を行ううえで重要な所見と考えられる。

また、抗 ARS 抗体陽性例では経過中 90%以上に間質性肺炎を合併すると報告されており、抗 EJ 抗体陽性例においても経過観察中 97%と高率に間質性肺炎を認めるとされる³⁾。抗 ARS 抗体陽性例の高分解能 CT (HRCT) 所見としては、両側下葉の容積減少、網状影 (胸膜不整、小葉間隔壁の肥厚、気管支血管束の肥厚など)、すりガラス陰影、牽引性気管支拡張などがみられ、蜂巣肺はほとんどみられないとされ⁵⁾⁷⁾。本症例の CT 所見はこれら報告に一致する。病理組織学的所見においては、非特異性間質性肺炎が多いとされるが、器質性肺炎の特徴も含み、分類不能型とされる症例も多いとの報告がある^{7)~9)}。

抗 ARS 抗体症候群の治療に関しては、副腎皮質ステロイド、CyA を中心とした免疫抑制剤の有用性が報告されており、予後も良いとされる⁵⁾⁷⁾。抗 EJ 抗体陽性例についても、Schneider ら¹⁰⁾が治療への反応の良いことを報告している。本症例も治療への反応は良好であり、治療開始後 10ヶ月現在再燃なく経過している。一方、抗 PL-7 抗体、抗 PL-12 抗体では治療抵抗性の間質性肺炎を合併しやすく、生命予後も有意に不良であったとの報告¹¹⁾がある。また、後に蜂巣肺に進展したとの報告¹²⁾もあり、抗 ARS 抗体陽性例においても予後不良例が存在することも念頭に慎重な経過観察が必要である。

今回我々は、多発性筋炎と間質性肺炎、mechanic's hand を呈した抗 EJ 抗体陽性の 1 例を経験した。本症例のように、筋力低下はあるものの筋原性酵素の上昇がなく、今まで多発性筋炎/皮膚筋炎の確定診断に至らなかった症例に対し、抗 ARS 抗体を詳しく測定すること

で診断につながる可能性があると考えられる。

本論文の要旨は第 136 回日本内科学会信越地方会 (2015 年 6 月、長野) にて発表した。

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) 平形道人. 多発性筋炎・皮膚筋炎における自己抗体とその臨床免疫学的意義. 日臨免疫会誌 2007; 30: 444-54.
- 2) Targoff IN. Laboratory testing in the diagnosis and management of idiopathic inflammatory myopathies. Rheum Dis Clin North Am 2002; 28: 859-90.
- 3) 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.
- 4) 上阪 等, 他. 多発性筋炎/皮膚筋炎に関する研究, 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 自己免疫疾患に関する調査研究. 平成 26 年度総括・分担研究報告書. 2015; 26-69.
- 5) Hirakata M, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. Curr Opin Rheumatol 2000; 12: 501-8.
- 6) Love LA, et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy. Myositis specific autoantibodies define useful homogeneous patient group. Medicine 1991; 70: 360-74.
- 7) 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.
- 8) Hara Y, et al. Anti-glycyl tRNA synthetase antibody associated interstitial lung disease without

- symptoms of polymyositis/dermatomyositis. *Pathol Int* 2014; 64: 148-50.
- 9) 築家直樹, 他. 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. *日呼吸誌* 2015; 4: 171-5.
- 10) Schneider F, et al. Pulmonary pathologic manifestations of anti-glycyl-tRNA synthetase (anti-EJ) - related inflammatory myopathy. *J Clin Pathol* 2014; 67: 678-83.
- 11) Aggarwal R, et al. Patients with non-Jo-1 anti-tRNA-synthetase autoantibodies have worse survival than Jo-1 positive patients. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 227-32.
- 12) Debray MP, et al. Interstitial lung disease in anti-synthetase syndrome: initial and follow-up CT findings. *Eur J Radiol* 2015; 84: 516-23.

Abstract

Anti-EJ antibody positive polymyositis-associated interstitial pneumonia: A case report

Fumika Ueno^a, Mari Yokozeaki^a, Fukue Ishizu^a,
Mariko Ikeda^a, Takeshi Uehara^b and Takashige Miyahara^a
^aDepartment of Respiratory Medicine, Nagano Matsushiro General Hospital
^bDepartment of Laboratory Medicine, Shinshu University School of Medicine

A 66-year-old woman visited our hospital because of abnormal chest radiograph on a health checkup, which shows bilateral consolidation, reticular shadow, and volume loss. On physical examination, she had exertional dyspnea, pain in the left knee joint, muscle weakness of limbs, and keratinization of fingers and thumbs. She was pathologically diagnosed with myositis accompanied by interstitial pneumonia. Her serological examination revealed she has anti-EJ antibody, among anti-aminoacyl tRNA synthetase (ARS) antibodies. Her symptoms and lung lesions have improved by combination therapy of corticosteroid and immunosuppressant. We suggest that anti-ARS antibody is very useful to make a diagnosis and perhaps to predict a prognosis.