

●症 例

急性呼吸不全を呈した抗 OJ 抗体陽性間質性肺炎の 1 例

関谷 怜奈^{a,*} 西尾 智尋^b 富岡 洋海^a 山下 修司^a

要旨：症例は 42 歳，女性．特徴的なヘリオトロープ疹を呈し，筋症状に乏しく急性呼吸不全を呈する間質性肺炎を認め，clinically amyopathic dermatomyositis と診断した．MESACUP™ anti-ARS テストでは抗 ARS 抗体陰性であったが，RNA 免疫沈降法にて抗 OJ 抗体陽性と判明した．急性発症の呼吸不全を呈する抗 OJ 抗体陽性間質性肺炎はまれであり，貴重な症例と考え報告する．

キーワード：抗合成酵素抗体症候群，抗 OJ 抗体，間質性肺炎，CADM

Anti-synthetase syndrome, Anti-OJ (anti-isoleucyl-tRNA synthetase) antibody, Interstitial pneumonia, Clinically amyopathic dermatomyositis

緒 言

抗アミノアシル tRNA 合成酵素 (aminoacyl tRNA synthetase: ARS) 抗体は筋炎特異自己抗体の一つであり，本抗体陽性例は共通の臨床的特徴を呈し，抗合成酵素抗体症候群 (anti-synthetase syndrome) と呼ばれる．抗 ARS 抗体としては，8 種類の自己抗体 Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, KS, Ha, Zo, OJ が報告されている¹⁾が，そのなかでも抗 OJ 抗体の頻度は 5%以下と低い²⁾．今回著者らは，急性の経過をたどり，clinically amyopathic dermatomyositis (CADM)³⁾と診断した抗 OJ 抗体陽性間質性肺炎の 1 例を経験した．貴重な症例として，文献的考察を加え報告する．

症 例

患者：42 歳，女性．

主訴：咳嗽，喀痰．

既往歴：特記すべきものなし．アレルギーなし．

家族歴：側頭動脈炎 (母)，糖尿病 (父・母)．

喫煙歴：current-smoker，40 本×20 年．

職業歴：トラック運転手．

現病歴：201X 年 9 月眼瞼腫脹が出現．10 月末より咳

嗽を認め，11 月 3 日近医を受診し，喘息との診断でプレドニゾロン (prednisolone: PSL) 15 mg/日を処方された．症状改善なく，6 日当科初診，胸部単純 CT 上多発浸潤影を認め，呼吸困難が増悪し，17 日緊急入院となった．

入院時現症：意識清明，身長 156 cm，体重 96 kg，血圧 121/83 mmHg，脈拍 114 回/min・整，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 91% (酸素 4L/min マスク)，体温 36.5℃，呼吸数 33 回/min，眼結膜：貧血・黄疸なし，表在リンパ節腫脹なし，肺音：両側 fine crackles 聴取，心音清，腹部異常所見なし，関節痛なし，筋自発痛・把握痛なし，ヘリオトロープ疹あり (図 1)，ゴットロン徴候なし，mechanic's hands なし．

入院時血液検査 (表 1)：白血球，LDH，KL-6，SP-D の上昇を認めた．CK は基準値内であったがアルドラーゼは軽度上昇し，フェリチンは基準値内であった．抗核抗体は陰性であったが，抗細胞質抗体は陽性であった．MESACUP™ anti-ARS テストによる抗 ARS 抗体は陰性であった．酸素 4L 吸入下でも PaO₂ 76.5 Torr，PaCO₂ 29.5 Torr と I 型呼吸不全を呈していた．呼吸機能検査では拘束性換気障害と拡散能の低下を認めた．

入院時胸部画像検査：胸部 X 線写真 (図 2) では両側

連絡先：富岡 洋海

〒653-0013 兵庫県神戸市長田区一番町 2-4

^a神戸市立医療センター西市民病院呼吸器内科

^b同 総合内科

*現 神戸大学大学院医学系研究科内科学呼吸器内科学分野

(E-mail: htomy@kcho.jp)

(Received 20 Jun 2016/Accepted 13 Dec 2016)

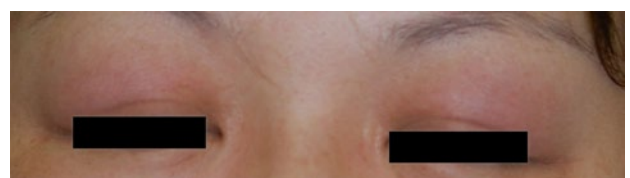


図 1 両側眼瞼に認めたヘリオトロープ疹．

表1 入院時検査所見

Peripheral blood		Immunoserology	
WBC	11.4 × 10 ³ /μl	RF	0 IU/ml
RBC	4.72 × 10 ⁶ /μl	ANA	(-)
Hb	13.2 g/dl	Anti-Jo-1 Ab	(-)
Ht	38.6%	Anti-ARS Ab	(-)
Plt	38.2/μl	Anti-ARS Ab (MESACUP™)	(-)
Blood chemistry		Anti-MDA5 Ab	(-)
AST	20 IU/L	Anti-SSA Ab	<1.0
ALT	17 IU/L	Anti-SSB Ab	<1.0
LDH	244 IU/L	PR3-ANCA	<1.0
BUN	13 mg/dl	MPO-ANCA	<1.0
Cr	0.61 mg/dl	Blood gas (4L O ₂)	
Na	138 mmol/L	pH	7.478
K	4.1 mmol/L	PaCO ₂	29.5 Torr
Cl	101 mmol/L	PaO ₂	76.5 Torr
CK	107 IU/L	HCO ₃ ⁻	21.4 mmol/L
Aldolase	7.8 IU/L	BALF	
CRP	1.1 mg/dl	Total cell count	11.1 × 10 ³ /μl
Ferritin	80 mg/ml	Cell differentials	
KL-6	1,292 IU/ml	Mφ	55%
SP-D	751.8 ng/ml	Lym	30%
Pulmonary function test		Eos	10%
VC	1.45 L	CD4/CD8 ratio	0.17
%VC	48.4%	BALF culture	
FEV ₁	1.03 L	negative	
FEV ₁ /FVC	71%		
DL _{co}	7.18 ml/min/mmHg		
%DL _{co}	27.6%		
DL _{co} /VA	3.251 ml/min/mmHg		

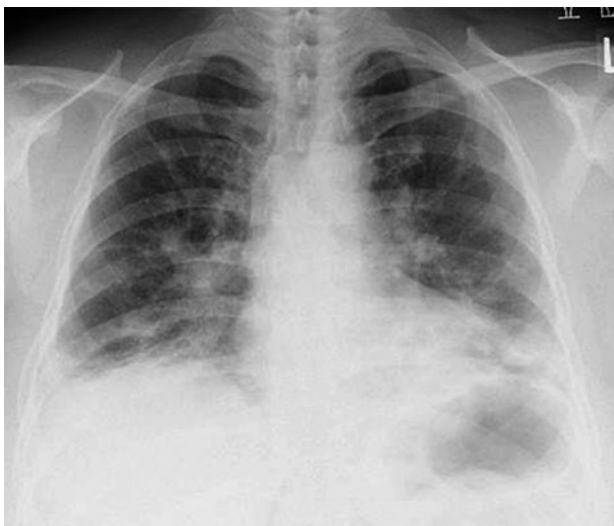


図2 胸部X線写真. 両側下肺野優位の浸潤影, volume lossを認めた.

下肺野優位の浸潤影, volume lossを認めた. 胸部高分解

能CT (HRCT, 図3A)では, 両側下葉胸膜直下と bronchovascular bundleに散在する, すりガラス様陰影を伴った air-space consolidationを認めた.

気管支鏡検査: 気管支肺胞洗浄では, 総細胞数, リンパ球, 好酸球の増多を認めた. 経気管支肺生検では胞隔の軽度の浮腫状肥厚, 肺胞上皮の軽度腫大を認めた.

入院後経過: 急速進行性の間質性肺炎であり, ヘリオトローブ疹を認め, アルドラーゼの軽度上昇はあるがCKの上昇は認めず, 筋症状に乏しいことからCADMと診断した. ステロイドパルス療法, シクロホスファミド間欠大量静注投与 (intravenous cyclophosphamide: IVCY), タクロリムス (tacrolimus) の3剤で治療を開始した. ステロイドはメチルプレドニゾロン (methylprednisolone: mPSL) 500 mg × 3日間を2クール投与し, 以後 PSL 0.5 mg/kgとした. IVCYは500 mgを2週間ごと, 計3クール行ったが, 血尿を認めたため終了とした. タクロリムスはトラフ値10~15 ng/mlにコントロールされるよう投与量を調整した.

のちに保存血清のRNA免疫沈降法にて抗OJ抗体陽性

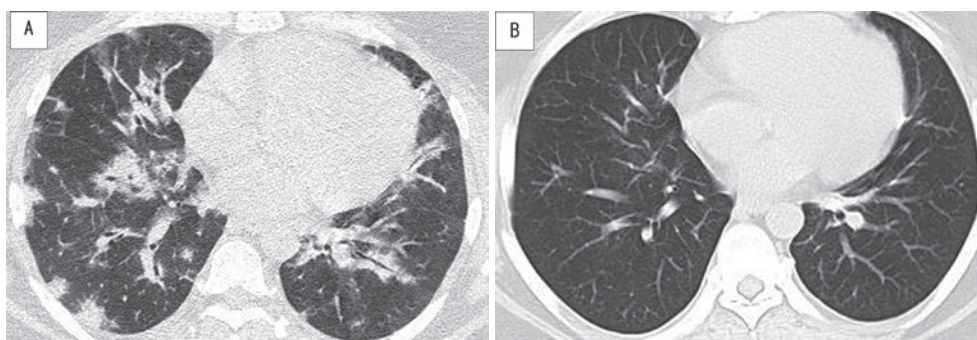


図3 胸部HRCT。(A) 初診時. 両側下肺野胸膜直下と bronchovascular bundle に散在するすりガラス様陰影を伴った air-space consolidation を認めた。(B) 治療開始 50 日後. 陰影の改善を認めた。

と判明した. 抗 melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA-5) 抗体は陰性であった.

治療開始2ヶ月後の胸部HRCT (図3B) では陰影の改善を認めたが, 労作時の低酸素血症が残存したため在宅酸素療法を導入して退院とし, 外来でPSLを漸減した. 治療開始1年後, PSL 8mg/日, タクロリムス2mg/日で, 皮膚症状・画像所見の再燃をきたした. 胸部単純CT上両側下肺野を中心にわずかなすりガラス陰影の増加を認めたが, 発熱や咳嗽・息切れなどの症状は伴わず, 血液ガス分析での酸素分圧の低下も認めなかった. 皮膚症状としては, 手指の第1関節に遠の発赤を認め, 橈側でより強かった. PSLを0.5mg/kg/日に増量したところ, 軽快した.

考 察

抗ARS抗体陽性例は, 抗合成酵素抗体症候群として, 筋炎, 多発関節炎, mechanic's handをはじめとする皮膚症状を臨床的な特徴とし, 75~86%と高率に間質性肺炎を合併する¹⁾.

2014年1月に保険適用となった抗ARS抗体検出試薬であるMESACUP™ anti-ARSテストを用いると, 8種類の抗ARS抗体のうち抗Jo-1抗体, 抗PL-7抗体, 抗PL-12抗体, 抗EJ抗体, 抗KS抗体の5種類は測定可能であるが, 抗OJ抗体は測定できない. 本症例でも, 初診時に抗ARS抗体を同試薬で測定すると陰性であったが, RNA免疫沈降法を用いることで抗OJ抗体陽性を確認できた. MESACUP™ anti-ARSテストで陰性であっても抗合成酵素抗体症候群の可能性が残る点に, 留意する必要がある.

近年, 抗合成酵素抗体症候群においても, そのARS抗体ごとの臨床像の違いが明らかになりつつある¹⁾. 抗OJ抗体の検出率は, 最も高頻度に検出される抗Jo-1抗体(20~30%)に比べると5%以下と低い¹⁾. そのため, 抗OJ抗体陽性例についての報告は少なく, 著者らの検索で

は, 我が国で15例^{5)~11)}のみである(表2). 抗OJ抗体陽性例の特徴として, 間質性肺炎を93.8%と高率に合併し⁷⁾, レイノー症状・皮膚硬化の頻度が低く⁹⁾, また, 日本人における筋炎合併の頻度は欧米人に比べ少ないとされ, 57%との報告がある⁵⁾. 本症例でもこれらの特徴を有していた. その一方で, 本症例の特異な点としては, 急性経過の呼吸不全を呈したことである. 抗OJ抗体陽性間質性肺炎例では呼吸器症状出現から医療機関受診までが約1~2ヶ月で, 予後は良好とされている⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾. 本症例は約20日間の経過で呼吸不全に至っており, これまでに報告された症例に比べ急速な発症様式を呈していた.

Sontheimerらは, 筋炎症状が軽微か全くない皮膚筋炎をCADMと定義している³⁾. CADMでは急速進行性間質性肺炎を合併する 경우가多く, その予後はきわめて不良である¹¹⁾. 著者らが検索したかぎり, CADMと診断されるような急性経過をとった抗OJ抗体陽性例は報告されていない. しかし, 本症例はCADMにもかかわらず, 治療に反応し, 在宅酸素療法の導入には至ったものの救命が可能であった. 最近, CADMの予後因子に関する知見が集積されつつあり, 抗MDA-5抗体陽性¹²⁾, フェリチン高値¹³⁾などが予後不良因子とされている.

本症例では, ①抗ARS抗体陽性, 抗MDA-5抗体陰性であったこと, ②フェリチン高値を認めなかったことがポイントとして挙げられる.

抗ARS抗体症候群は高率に再燃するとされる¹⁴⁾. 検索したかぎり, 抗OJ抗体陽性例の再燃の報告はなかった. 本症例では約1年後に再燃をきたし, PSLの再増量を要した. 抗OJ抗体陽性例でも再燃の可能性を念頭に置き, 注意深い経過観察が必要である.

以上, 急性呼吸不全を呈しCADMと診断した抗OJ抗体陽性間質性肺炎の1例を報告した.

謝辞: 本症例の診断, 診療にご協力をいただきました当院病理診断部 勝山栄治先生, リウマチ・膠原病内科 森本麻衣先生, 皮膚科 中村維文先生, また筋炎関連自己抗体の検

表2 Literature review

Author	Age/Sex	DM rush	Raynauds	Arthritis	MW	CK (IU/L)	Treatment	Effect	Pattern
Sato 1 ⁵⁾	51/F	-	-	+	+	3,294	PSL 50 mg/day	+	NA
Sato 2 ⁵⁾	62/M	-	-	+	+	648	mPSL-pulse, PSL60 mg/day, AZA100 mg	+	NA
Sato 3 ⁵⁾	75/F	-	-	+	+	672	PSL 20 mg/day	+	NA
Sato 4 ⁵⁾	53/M	-	-	+	+	1,682	-	-	NA
Sato 5 ⁵⁾	69/F	-	-	-	-	125	PSL 20 mg/day	+	COP (VATS)
Sato 6 ⁵⁾	27/M	-	-	-	-	113	PSL 60 mg/day	-	UIP (VATS)
Sato 7 ⁵⁾	32/F	-	-	-	-	33	PSL 50 mg/day	+	NSIP (VATS)
佐藤 1 ⁶⁾	51/F	-	-	+	+	3,297	PSL 50 mg/day	+	NA
佐藤 2 ⁶⁾	62/F	-	-	+	+	648	mPSL-pulse	+	NA
清水 ⁷⁾	42/F	-	NA	-	-	50	mPSL-pulse, PSL 1 mg/kg/day	+	Cellur NSIP (VATS)
Suwa ⁸⁾	75/F	NA	+	+	+	672	PSL 20 mg/day	+	NA
Kunimasa 1 ⁹⁾	64/F	+	-	-	+	874	mPSL-pulse + CyA	+	NA
Kunimasa 2 ⁹⁾	74/M	-	-	-	+	413	PSL 1 mg/kg/day	+	NA
Koreeda ¹⁰⁾	50/F	-	+	+	-	ND	PSL 0.5 mg/day	+	OP>NSIP (VATS)
Noda ¹¹⁾	49/F	+	NA	NA	+	149	PSL 60 mg/day	+	NA
本症例	42/F	+	-	-	-	107	mPSL-pulse, PSL 1 mg/kg/day + CyA	+	NA

DM : dermatomyositis, MW : muscle weakness, PSL : prednisolone, AZA : azathioprine, CyA : cyclosporin A, NA : not available, COP : cryptogenic organizing pneumonia, UIP : usual interstitial pneumonia, NSIP : nonspecific interstitial pneumonia, OP : organizing pneumonia.

査をしていただきました京都大学医学部医学研究科臨床免疫学講座、現和歌山県立医科大学リウマチ・膠原病内科 藤井隆雄先生に深謝いたします。

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) 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.
- 2) 平形道人, 他. 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.
- 3) Sontheimer RD. Would a new name hasten the acceptance of amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis) as a distinctive subset within the idiopathic inflammatory dermatomyopathies spectrum of clinical illness? *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 626-36.
- 4) Johnson C, et al. Clinical and pathologic differences in interstitial lung disease based on antisynthetase antibody type. *Respir Med* 2014; 108: 1542-8.
- 5) Sato S, et al. Clinical characteristics of Japanese patients with anti-OJ (anti-isoleucyl-tRNA synthetase) autoantibodies. *Rheumatology* 2007; 46: 842-5.
- 6) 佐藤慎二, 他. 間質性肺炎を併発した抗OJ (イソロイシルtRNA合成酵素)抗体陽性多発性筋炎の2例. *リウマチ* 1998; 38: 534-41.
- 7) 清水健一郎, 他. Cellular NSIPを併発した抗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.
- 8) Suwa A, et al. A case of polymyositis with anti-OJ (isoleucyl-transfer RNA synthetase) antibodies. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 755-6.
- 9) Kunimasa K, et al. The clinical characteristics of two anti-OJ (anti-isoleucyl tRNA synthetase) autoantibody-positive interstitial lung disease patients with polymyositis/dermatomyositis. *Intern Med* 2012; 51: 3405-10.
- 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) Noda S, et al. Dermatomyositis with anti-OJ antibody. *Rheumatol Int* 2011; 31: 1673-5.
- 12) Nakashima R, et al. The RIG-I-like receptor IFIH1/MDA5 is a dermatomyositis-specific autoantigen identified by the anti-CADM-140 antibody. *Rheumatology* 2014; 53: 1005-10.

- matology (Oxford) 2010; 49: 433-40.
- 13) Xu Y, et al. Predictive factors of rapidly progressive-interstitial lung disease in patients with clinically amyopathic dermatomyositis. Clin Rheumatol 2016; 35: 113-6.
- 14) 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

A case of anti-OJ antibody positive ILD presenting with acute respiratory failure

Reina Sekiya^{a,*}, Chihiro Nishio^b, Hiromi Tomioka^a and Shuji Yamashita^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Kobe City Medical Center West Hospital

^bDepartment of General Medicine, Kobe City Medical Center West Hospital

*Present address: Division of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine

A 42-year-old woman was admitted to our hospital because of cough and sputum. She had no muscle weakness, but she did have heliotrope rash. A chest high-resolution plain CT showed patchy air-space consolidation with ground-glass opacity indicating interstitial pneumonia. The diagnosis of clinically amyopathic dermatomyositis was made. She had a favorable response to the treatments of pulsed methylprednisolone, pulsed cyclophosphamide, and tacrolimus therapy. However, areas of ground-glass opacity increased during a gradual taper of prednisone. Although a MESACUPTM anti-ARS test was negative for anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies, the patient was found to be positive for anti-OJ-antibody by RNA immunoprecipitation assay.