

## ●症 例

## 無治療で軽快した抗EJ抗体陽性間質性肺炎の1例

稲垣 雄士<sup>a</sup> 杉本 親寿<sup>a,b</sup> 新井 徹<sup>a,b</sup>  
 笠井 孝彦<sup>b,c</sup> 安部 祐子<sup>a</sup> 井上 義一<sup>a,b</sup>

要旨：症例は62歳女性。胸部単純X線写真で間質性肺炎が疑われ、当科紹介となった。筋症状、皮膚症状を認めず、抗EJ抗体が陽性で、胸部HRCTで両側下葉に浸潤影、すりガラス陰影を認めた。外科的肺生検を行い、organizing pneumonia成分を伴うfibrotic nonspecific interstitial pneumoniaの所見を認めた。症状が軽微なため無治療経過観察を行い、胸部陰影と血液検査値は改善した。抗EJ抗体陽性の間質性肺炎では慎重な無治療経過観察も選択肢の一つと考えられた。

キーワード：抗ARS抗体症候群, 抗EJ抗体

Anti-aminoacyl tRNA synthetase antibody syndrome, Anti-EJ antibody

## 緒 言

アミノアシルtRNA合成酵素 (aminoacyl tRNA synthetase: ARS) はアミノ酸を対応するtRNAと結合させ、アミノアシルtRNAを合成する反応を触媒する酵素である。ARSに対する抗体 (抗ARS抗体) が陽性の患者は高率に筋炎、関節炎、間質性肺炎を合併し、抗ARS抗体症候群と呼ばれる<sup>1)2)</sup>。抗ARS抗体は現在Jo-1, PL-7, PL-12, OJ, EJ, KS, Zo, YRSの8種類が同定されており、抗体が陽性の間質性肺炎はステロイドや免疫抑制剤による治療中に再燃や増悪を繰り返すことも多い<sup>3)</sup>。抗ARS抗体それぞれの間質性肺炎の臨床的特徴や治療に関しては不明な点が多く、今回我々は筋症状、皮膚症状を伴わず、無治療で軽快したきわめて稀な抗EJ抗体陽性の間質性肺炎を経験した。

## 症 例

患者：62歳，女性。

主訴：労作時呼吸困難（修正MRC Grade 2）、乾性咳嗽、眼乾燥感。

既往歴：52歳 急性膵炎。

家族歴：特記事項なし。

職業歴：主婦。

薬剤歴：症状発症時には内服薬はなし。

生活歴：喫煙・飲酒なし。木造住宅に入居している。羽毛布団使用歴なし。ペット飼育なし。

現病歴：20XX-5年より歩行時の呼吸困難を自覚していた。症状に変化はなく、20XX年Y月、乾性咳嗽の増悪と眼乾燥感があり、胸部X線写真で異常陰影を指摘された。間質性肺炎が疑われたため精査入院となった。

入院時現症：身長151.0cm、体重59.5kg、体温36.1℃、呼吸数12回/min、脈拍78回/min・整、血圧123/76mmHg、経皮的動脈血酸素飽和度95%（室内気）、心音異常なし。呼吸音両背側でfine cracklesを聴取、筋力低下、皮疹を認めない。

入院時検査所見（表1）：末梢血液像に異常はなく、抗核抗体は40倍であり（homogeneous, speckledパターン）、特異的自己抗体は陰性であり、シェーグレン症候群を含めた膠原病の診断基準を満たさなかった。KL-6 2,242U/mLと高値で、抗ARS抗体が陽性（ARSインデックス値81.9）であった。EUROLINE Myositis Profile® 3（EUROIMMUN）による追加検査で抗EJ抗体陽性と判明した。胸部単純X線写真では両側下肺野に網状影を認め（図1）、胸部high-resolution computed tomography（HRCT）では両側下葉の気管支血管束優位に浸潤影、すりガラス陰影を認めた（図2A）。呼吸機能検査ではFVC 1.96L、%FVC 83.8%、FEV<sub>1</sub>/FVC 85.71%と拘束性障害、閉塞性障害を認めず、%DL<sub>co</sub> 48.8%と拡散能障害を認めた。気管支肺泡洗浄液（左B<sup>4</sup>）ではリンパ球39.7%とリンパ球比率の上昇を認めた（表1）。経気管支肺生検（transbronchial lung

連絡先：井上 義一

〒591-8555 大阪府堺市北区長曾根町1180

<sup>a</sup> 国立病院機構近畿中央呼吸器センター内科

<sup>b</sup> 同 臨床研究センター

<sup>c</sup> 同 臨床検査科

(E-mail: giichiya@me.com)

(Received 8 Dec 2018/Accepted 11 Mar 2019)

表1 入院時検査所見

血算		生化学		血清	
WBC	4,910/ $\mu$ L	TP	7.0 g/dL	CRP	0.20 mg/dL
Neu	60.2 %	Alb	3.9 g/dL	KL-6	2,242 U/mL
Bas	0.4 %	T-bil	0.88 mg/dL	SP-D	232.7 ng/mL
Eos	4.3 %	AST	22 U/L	RAPA	80 倍
Lym	30.2 %	ALT	16 U/L	ANA	40 倍
Mon	4.9 %	LDH	268 U/L	抗Jo-1抗体	(-)
RBC	$428 \times 10^4$ / $\mu$ L	CK	190 U/L	抗Scl-70抗体	(-)
Hb	12.6 g/dL	Aldolase	4.9 U/L	抗RNP抗体	(-)
Plt	$26.3 \times 10^4$ / $\mu$ L	BUN	12.6 mg/dL	抗SS-A抗体	(-)
		Cr	0.47 mg/dL	抗SS-B抗体	(-)
		Na	142 mmol/L	抗CCP抗体	(-)
		K	3.9 mmol/L	PR3-ANCA	(-)
		Cl	107 mmol/L	MPO-ANCA	(-)
		Glu	107 mg/dL	抗ARS抗体	(+)
				ARSインデックス値	81.9
				EUROLINE Myositis Profile <sup>®</sup> 3	
				抗EJ抗体	(1+)
				動脈血ガス分析 (room air)	
				pH	7.391
				PaCO <sub>2</sub>	44.2 Torr
				PaO <sub>2</sub>	82.4 Torr
				HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	26.2 mmol/L



図1 入院時胸部単純X線写真。両側下肺野に容量減少を伴った網状影を認めた。

biopsy : TBLB) (左B<sup>8</sup>a, 左B<sup>9</sup>a) では気腔内の器質化を認めた。

臨床経過：初診から3ヶ月間、症状・画像・肺機能検査に変化を認めず、胸腔鏡下肺生検(左S<sup>1+2</sup>, 左S<sup>8</sup>)を施行した。Organizing pneumoniaを伴うfibrotic nonspecific interstitial pneumonia (f-NSIP)の所見を認め、小

葉中心性の炎症線維性病変と、呼吸細気管支周囲の線維化病変、気腔内の器質化を認めた(図3)。病理診断は分類不能型間質性肺炎であり、臨床所見と病理組織学的所見から抗EJ抗体陽性の分類不能型特発性間質性肺炎と診断した。症状が軽微であったため無治療で観察したところ、12ヶ月後に呼吸困難、咳嗽症状とHRCTの両側下葉のすりガラス陰影は改善し(図2B)、KL-6は733U/mLに、ARSインデックス値は61.1と低下を認め、FVCは2.58L、%FVCは109.8%、%DL<sub>co</sub>は62.2%に改善を認めた。

## 考 察

本報告では1年の観察ではあるが、筋症状、皮膚症状を伴わない抗EJ抗体陽性間質性肺炎は悪化せず無治療で改善する場合があることが示された。

抗EJ抗体陽性の間質性肺炎は何らかの症状を有することが多く、ステロイドや免疫抑制剤による治療が開始されることが多い<sup>3)~5)</sup>。本症例は眼乾燥感を認めたものの抗EJ抗体陽性以外に各膠原病の診断基準は満たしていなかったが、いわゆる「interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF)」の診断基準を満たしていた<sup>6)</sup>。何らかの膠原病症状を認め、抗ARS抗体が陽性であった165人を観察した研究では、抗EJ抗体は抗ARS抗体陽性患者全体の23%を占め、抗Jo-1抗体に次ぐ頻度を示した<sup>3)</sup>。抗EJ抗体陽性患者は筋症状や、皮膚症状を伴うことが多

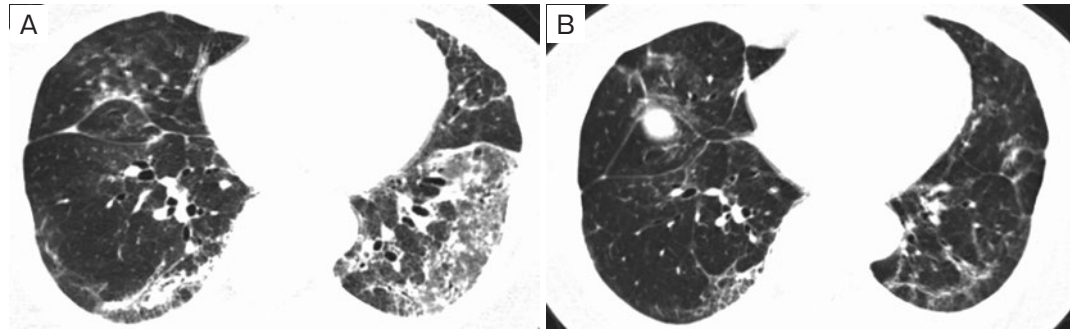


図2 胸部HRCT. (A) 入院時の胸部HRCTでは両側下葉の気管支血管束優位に浸潤影，すりガラス陰影の広がりをも認めた．明らかな蜂巣肺の形成は認めない．(B) 12ヶ月後の胸部HRCTでは両側下葉のすりガラス陰影の改善を認めた．気管支血管束優位の浸潤影は一部残存している．

い<sup>7)</sup>．Hamaguchiらは抗EJ抗体陽性患者の55%が初期に筋症状を認めなかったものの，このうち29%が経過観察中に筋症状を発症したと報告している<sup>3)</sup>．また，全経過中に皮膚筋炎やシェーグレン症候群を発症する抗EJ抗体陽性患者は74%に上るとの報告<sup>3)</sup>や，間質性肺炎治療中であつた抗EJ抗体陽性患者が治療開始8年後に重症筋無力症を発症した報告もされている<sup>8)</sup>．そのため多くの患者では経過中にステロイドや免疫抑制剤による治療が導入されている<sup>4)</sup>．本症例のように筋症状，皮膚症状をもたない抗EJ抗体陽性間質性肺炎の患者に対して，無治療で経過を観察し改善を認めた症例の報告は少ない．

無治療にてHRCTの画像所見の改善を認めた報告は，文献を検索した範囲では1例のみであつた．その報告では本症例と同様に筋症状，皮膚症状を認めず，外科的肺生検でNSIPの病理所見を認めた<sup>9)</sup>．その報告には血清のKL-6，SP-A，SP-D，ARSインデックス値は記載されていなかったが，本症例ではこれらのバイオマーカーも低下を確認した．抗ARS抗体陽性間質性肺炎36症例の観察研究において，皮膚筋炎，多発性筋炎を合併した群と合併しない群では呼吸機能検査結果に有意差を認めず，胸部HRCT所見や，ステロイドを含めた免疫抑制剤の治療効果に差を認めなかったと報告されている<sup>10)</sup>．外科的肺生検を行った抗EJ抗体陽性間質性肺炎の12症例の観察研究では，病理組織学的に4例がcellular NSIP (c-NSIP)，5例がf-NSIP，3例がunclassifiable interstitial pneumoniaと診断されていた<sup>4)</sup>．いずれの群にも筋症状を有する症例と有さない症例が存在し，12例すべてでステロイドや免疫抑制剤による治療が導入されているが，そのうち5例では治療後の再発を認めている<sup>4)</sup>．臨床症状の有無や病理所見と治療の必要性の関連を考察した研究の報告は少なく，本症例のように臨床症状が軽微な患者への治療の導入には一定の見解がない．

今回我々は筋症状，皮膚症状を伴わず無治療で軽快した抗EJ抗体陽性間質性肺炎を経験した．臨床症状，病理

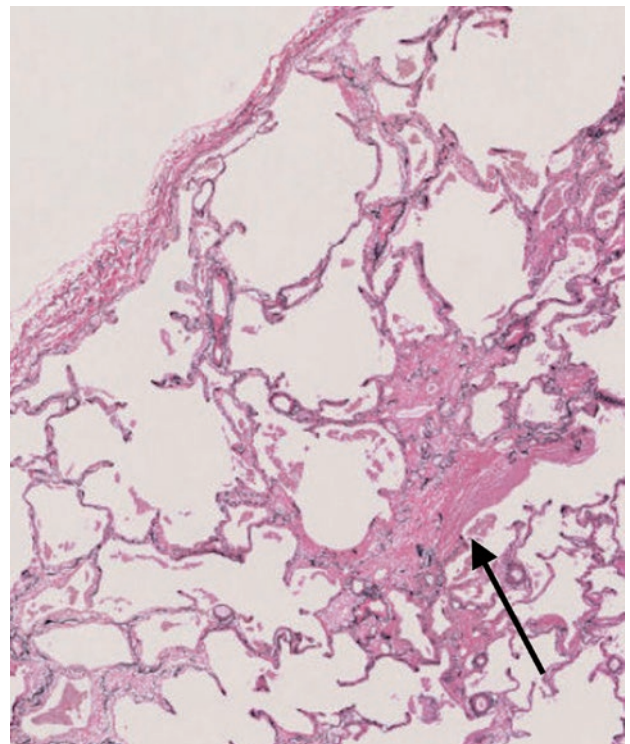


図3 胸腔鏡下肺生検所見 [Elastica van Gieson (EVG) 染色, 5倍]．小葉中心性に炎症線維性病変を認め，呼吸細気管支周囲の肺胞壁には膠原線維の増生を有する線維性の肥厚と気腔の虚脱，壁在性の器質化 (矢印) を認める．

組織所見を踏まえた治療介入の必要性に関してさらなる検討が期待される．

本論文の要旨は第91回日本呼吸器学会近畿地方会 (2018年7月，誌上開催) にて発表した．

謝辞：本症例の病理学的診断にご協力いただきました，当院臨床検査科 寺本友昭先生に深謝いたします．

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：井上 義一：講演



料 (日本ベーリンガーインゲルハイム)。他は本論文発表内容に関して申告なし。

### 引用文献

- 1) 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.
- 2) Targoff IN. Autoantibodies in polymyositis. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18: 455-82.
- 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) Sasano H, et al. Long-term clinical course of anti-glycyl tRNA synthetase (anti-EJ) antibody-related interstitial lung disease pathologically proven by surgical lung biopsy. *BMC Pulm Med* 2016; 16: 168.
- 5) 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. 日呼吸会誌 2015; 4: 171-5.
- 6) Fischer A, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *ERS/ATS task force interstitial lung disease. Eur Respir J* 2015; 46: 976-87.
- 7) Giannini M, et al. Heterogeneous clinical spectrum of interstitial lung disease in patients with anti-EJ anti-synthetase syndrome: a case series. *Clin Rheumatol* 2016; 35: 2363-7.
- 8) Ishiguro T, et al. Development of myasthenia gravis 8 years after interstitial lung disease associated with antisynthetase (anti-EJ antibody) syndrome. *Clin Case Rep* 2017; 5: 61-5.
- 9) Oda K, et al. Spontaneous improvement of interstitial pneumonia with autoimmune features. *Intern Med* 2017; 56: 1607-8.
- 10) Takato H, et al. Pulmonary manifestations of anti-ARS antibody positive interstitial pneumonia—with or without PM/DM. *Respir Med* 2013; 107: 128-33.

### Abstract

#### Spontaneous improvement of anti-EJ antibody-positive interstitial pneumonia

Yuji Inagaki<sup>a</sup>, Chikatoshi Sugimoto<sup>a,b</sup>, Toru Arai<sup>a,b</sup>,  
Takahiko Kasai<sup>b,c</sup>, Yuko Abe<sup>a</sup> and Yoshikazu Inoue<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Department of Internal Medicine, National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center

<sup>b</sup>Clinical Research Center, National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center

<sup>c</sup>Department of Pathology, National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center

A 62-year-old woman presented at our hospital complaining of dyspnea on exertion, dry cough, and dry eye. On physical examination, she had no muscle weakness or skin symptoms. Chest high-resolution computed tomography (HRCT) showed consolidation and ground-glass opacities, predominantly in the lower lung zones. Serological examination revealed the presence of anti-EJ antibody. We performed a video-assisted thoracic surgical lung biopsy and the pathological diagnosis was fibrotic nonspecific interstitial pneumonia with organizing pneumonia. Her symptoms, laboratory findings, pulmonary function tests, and lung lesions improved spontaneously. Careful observation without immunosuppressive therapy could be an option for the management of patients with interstitial pneumonia with positive anti-EJ antibody.