

●症 例

気管支肺胞洗浄液中の好酸球増多を伴った抗ARS抗体陽性間質性肺炎の1例

尾下 豪人 高橋 達紀 妹尾 美里
船石 邦彦 三玉 康幸 奥崎 健

要旨：症例は66歳の女性。労作時呼吸困難を自覚し、胸部CTで両側肺底部にすりガラス影を指摘された。画像パターンは非特異的間質性肺炎であり、メカニクスハンドを認め、血液検査では抗ARS抗体が陽性だった。気管支肺胞洗浄液中の好酸球増多（30%）を認め、好酸球性肺炎との鑑別を要した。プレドニゾロン（prednisolone）を開始したところ、陰影は消退した。抗ARS抗体陽性間質性肺炎では気管支肺胞洗浄液中の好酸球増多を示すことがあるため、画像所見や身体所見などを加味して慎重に鑑別する必要がある。

キーワード：抗アミノアシルtRNA合成酵素抗体、気管支肺胞洗浄液、好酸球性肺炎

Anti-aminoacyl tRNA synthetase (ARS) antibody, Bronchoalveolar lavage fluid (BALF), Eosinophilic pneumonia

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（polymyositis/dermatomyositis：PM/DM）の25～30%に検出される自己抗体である¹。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²。肺病変のみが先行する症例や、診断基準を満たさずに特発性間質性肺炎（idiopathic interstitial pneumonia：IIP）として扱われる症例も多い。

我々は気管支肺胞洗浄液（bronchoalveolar lavage fluid：BALF）中の好酸球増多を示し、好酸球性肺炎との鑑別を要した抗ARS抗体陽性間質性肺炎を経験したため、報告する。

症 例

患者：66歳，女性。

主訴：労作時呼吸困難。

現病歴：20XX-1年10月から乾性咳嗽と労作時呼吸困難（修正MRCグレード2）を自覚し、改善しないため、同年12月にA病院を受診。胸部CTで両側下葉にすりガラス影を指摘され、20XX年1月に当院を紹介受診した。

間質性肺炎に対する気管支鏡検査目的で2月に入院した。併存症：骨粗しょう症にて他院通院中。

薬剤歴：ラロキシフェン（raloxifene、約2年前から）。家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙はなし。飲酒は機会飲酒。職業は事務職。

入院時身体所見：身長149cm、体重46kg、体温36.8℃、血圧122/88mmHg、呼吸数18回/分、脈拍83回/分・整、SpO₂96%（室内気）。両背側でfine cracklesを聴取した。四肢の関節や筋に腫脹・圧痛はなく、筋力低下も認めなかった。皮膚科専門医の診察にてメカニクスハンドを指摘された。他にレイノー現象、ゴットロン徴候、ヘリオトロープ疹など、膠原病を示唆する皮膚所見はなかった。

入院時検査所見（Table 1）：KL-6、抗ARS抗体（ME-SACUP™ anti-ARSテスト）の高値を認めた。抗ARS抗体については、EUROLINE Myositis profile 3にて、抗PL-7/12抗体、抗EJ抗体、抗OJ抗体を検索したが、いずれも陰性だった。筋原性酵素の上昇は認めなかった。肺機能検査では拘束性障害を認めた。

入院時画像所見：胸部単純X線写真では両下肺野に網状影を認めた（Fig. 1）。胸部CTでは両下葉肺底部の気管支血管束優位に牽引性気管支拡張を伴うすりガラス影を認めた（Fig. 2）。蜂巣肺は認めなかった。IIPのパターン分類ではcellular/fibrotic non-specific interstitial pneumonia（NSIP）と判断した。

気管支鏡検査：CTで陰影が目立ち、楔入も容易であった左B¹⁰より気管支肺胞洗浄（bronchoalveolar lavage：BAL）を施行した。検査前の出血時間が5分と延長していたこと、BAL後に低酸素血症がみられたことから、出

連絡先：尾下 豪人

〒723-0051 広島県三原市宮浦1-15-1

三原市医師会病院内科

(E-mail: oshita1978@gmail.com)

(Received 2 Sep 2020/Accepted 9 Oct 2020)

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry and serology			Respiratory function test		
WBC	4,940/ μ L	TP	6.9 g/dL	IgG	1,008 mg/dL	VC	1.54L
Neu	55%	Alb	3.9 g/dL	IgG4	8.6 mg/dL	%VC	62.3%
Lym	34.2%	T-bil	0.3 mg/dL	Rheumatoid factor	2 IU/mL	FEV ₁ /FVC	78.6%
Eos	4.3%	AST	20 U/L	ANA	< \times 40	%FEV ₁	67.9%
Mono	5.9%	ALT	10 U/L	PR3-ANCA	<1.0 U/mL		
RBC	440 \times 10 ⁴ / μ L	LDH	229 U/L	MPO-ANCA	<1.0 U/mL	BALF (Left-sided B ¹⁰)	
Hb	13.0 g/dL	CPK	48 U/L	Anti-RNP ab	<2.0 U/mL	Recovery rate	33%(50/150mL)
Plt	24.4 \times 10 ⁴ / μ L	Aldolase	3.3 U/L	Anti-CCP ab	<0.6 U/mL	Total cell count	4.8 \times 10 ⁵ /mL
		Na	142 mmol/L	Anti-SS-A ab	<1.0 U/mL	Lym	56%
		K	4.7 mmol/L	Anti-SS-B ab	<1.0 U/mL	Eos	30%
		Cl	110 mmol/L	Anti-ds-DNA ab	<10 IU/mL	Neu	4%
		BUN	16.9 mg/dL	Anti-Scl-70 ab	<1.0 U/mL	Macrophage	10%
		Cre	0.7 mg/dL	Anti-Sm ab	<1.0 U/mL	CD4/CD8	0.42
		Glucose	95 mg/dL	Anti-ARS ab	113	Culture	(-)
		CRP	0.14 mg/dL	Anti-Jo-1 ab	<1.0 U/mL	Cytology	(-)
		KL-6	1,790 U/mL	Anti- <i>Trichosporon asahii</i> ab	(-)		
		β -D-glucan	<5.0 pg/mL				

BALF: bronchoalveolar lavage fluid.



Fig. 1 Chest radiograph on admission demonstrated bilateral reticular shadows of the lower lung fields.

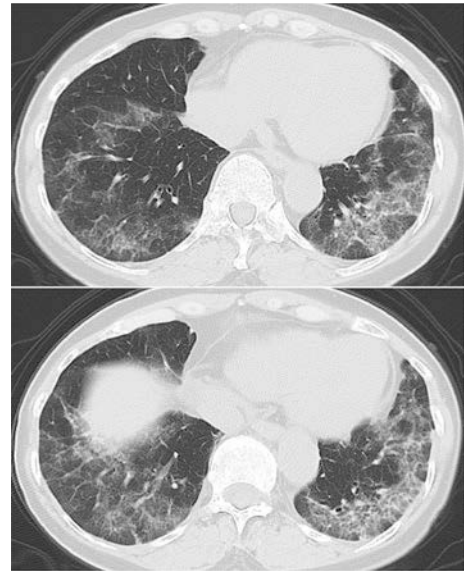


Fig. 2 Chest CT showed ground-glass opacities with traction bronchiectasis on bilateral lower lobes. CT findings were interpreted as having a cellular and fibrotic non-specific interstitial pneumonia pattern.

血や気胸のリスクを危惧し、生検は行わなかった。

臨床経過：気管支鏡検査後に合併症はみられず、翌日退院した。BALFの培養検査では有意な菌は検出されず、細胞診も陰性だった。筋電図や筋生検は未施行だが、筋所見や筋原性酵素上昇を認めないことから筋炎はなしと判断した。間質性肺炎、抗ARS抗体陽性、メカニクスハンドを認めたが、Solomonらの提唱する抗ARS抗体症候群の診断基準³⁾は満たさず、PM/DMの診断基準も満たさなかった。BALFの細胞分画ではリンパ球増多とともに好酸球増多(30%)を認めたため、慢性好酸球性肺炎が鑑別に挙げられたが、画像パターンと皮膚所見を重視して抗ARS抗体陽性IIP (cellular/fibrotic NSIPパターン)と診断した。肺病変の詳細な評価のために胸腔鏡下肺生検も提案したが希望されなかった。治療としてステロイ

ドと免疫抑制剤の併用を検討したが、患者の薬物療法に対する不安が強かったため、まずはステロイド単独投与の反応をみる方針とし、20XX年4月からプレドニゾロン(prednisolone) 30mg/dayを開始した。すりガラス影は消退傾向となり、拘束性障害も改善、KL-6も低下した(Fig. 3)。20XX+2年8月時点でプレドニゾロンを2mg/dayまで漸減しており、KL-6は800U/mL前後で推移しているものの、陰影や症状の再燃を認めていない。

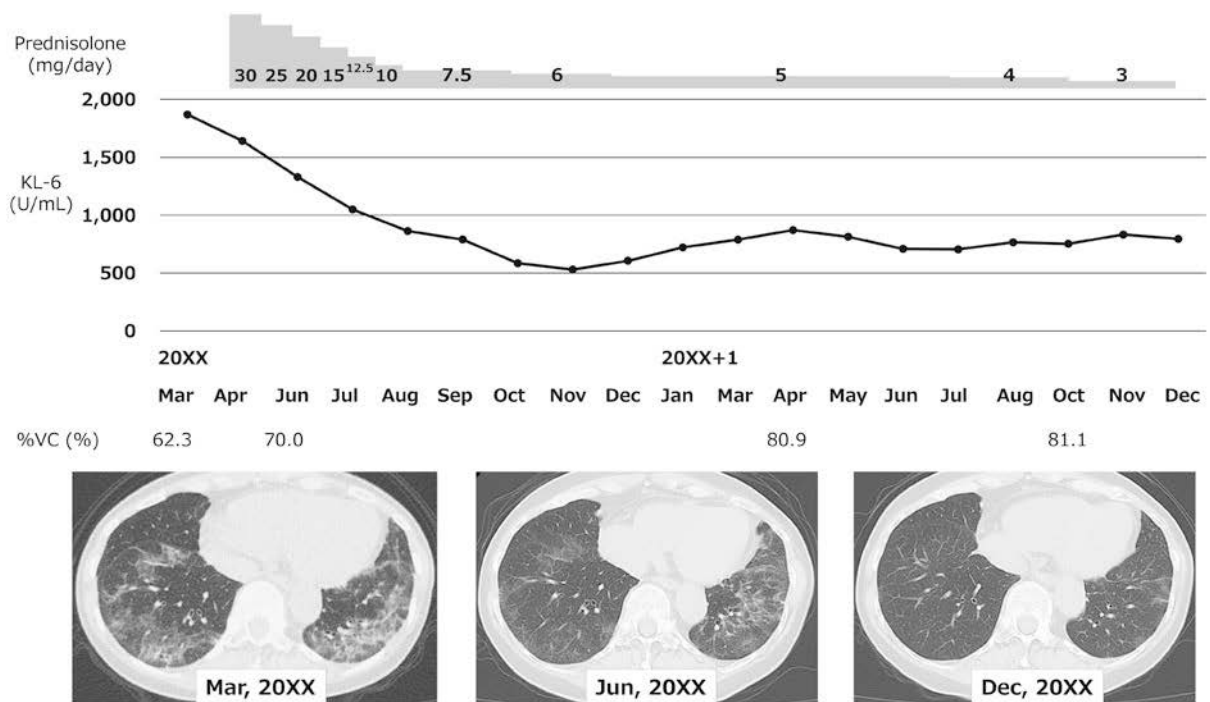


Fig. 3 Clinical course of corticosteroid therapy.

考 察

抗ARS抗体は現在までに8種類が同定されており、原因抗体の種類によって肺病変、筋症状、皮膚症状などの頻度に差異がある³⁾⁴⁾。本症例では、8種類の抗体のうち、抗Jo-1抗体、抗EJ抗体、抗PL-7/12抗体、抗KS抗体を検出するMESACUP™ anti-ARSテストが陽性であり、EUROLINE Myositis profile 3で抗Jo-1抗体、抗PL-7/12抗体、抗EJ抗体が陰性だった結果から、抗KS抗体の存在が疑われた。抗KS抗体陽性例では皮疹や筋炎を合併せず、間質性肺炎のみを呈し、予後は比較的良好とされており⁴⁾⁵⁾、本症例の特徴・経過はそれに類似していた。

BALF中の好酸球分画が25%以上では好酸球性肺炎が疑われる⁶⁾。本症例では30%と著明な上昇を認め、薬剤歴、病歴、臨床経過などから薬剤性肺障害や過敏性肺臓炎、寄生虫疾患は否定的だった。慢性好酸球性肺炎の鑑別を要したが、画像パターンや末梢血好酸球正常、メカニクスハンドから、抗ARS抗体陽性IIPと診断した。なお、BALの平均的回収率は50~70%であり、30%未満では信頼性が低下する⁷⁾⁸⁾。本症例は病変の局在から下葉で施行せざるをえず、回収率が33%と低めだったが、下葉では回収率が20%程度少なくなる⁸⁾を考慮し、信頼に値すると判断した。

抗ARS抗体陽性間質性肺炎のBALF所見については報告が散見され⁹⁾¹⁰⁾、リンパ球増多やCD4/CD8低値を呈する症例が多い。好酸球分画については、Shioyaらによる

抗ARS抗体陽性NSIP (34例)と抗ARS抗体陰性NSIP (34例)を比較した報告があり、陽性例の好酸球分画は中央値5.1% (範囲0.2~25.0%)と、陰性例の3.1% (0~15.6%)に比べて有意に高値であった ($p=0.047$)¹⁰⁾。また、Jensenらの報告では、BALを施行した抗ARS抗体陽性間質性肺炎患者9例中4例で7%以上の好酸球増多を認め、うち2例は20%を超える増多であった¹¹⁾。抗ARS抗体陽性間質性肺炎ではBALFの好酸球増多を示すことがあり、好酸球性肺炎との鑑別を要する症例が存在すると考えられた。

これまでに好酸球性肺炎との鑑別に焦点を当てた抗ARS抗体陽性間質性肺炎の症例報告はない。好酸球性肺炎の画像所見は、急性では主に中肺野優位のすりガラス影や浸潤影、慢性では上中肺野の末梢側に優位な浸潤影が典型像であり、病変の局在は鑑別に重要である。また、抗ARS抗体陽性例では皮膚・筋所見を伴うことも多く、鑑別の一助となる。しかし、それらの評価が不十分であった場合、本症例のようにBALFの好酸球増多を示す症例が正しく診断されないこともありうると思われた。

最後に本症例の治療について考察する。特発性肺線維症やfibrotic NSIPではステロイドへの反応性が不良なため免疫抑制薬と併用され、cellular NSIPや特発性器質化肺炎ではステロイドへの反応性が良好なため、単独治療が行われることが多い¹²⁾。本症例のCT所見では線維化所見を伴っていたことから、ステロイド抵抗性も予想された。また、抗ARS抗体陽性、メカニクスハンドからは

膠原病の関与が示唆されることから、免疫抑制剤併用が推奨される症例であったが、患者の薬物療法への不安を考慮して、まずはステロイド単独で治療したところ、良好にコントロールされた。抗ARS抗体陽性間質性肺炎は治療反応性が良好であり、ステロイド単独でコントロール可能な症例も少なくない¹⁰⁾。ただし、本症例の経過観察においては、将来的にPM/DMに進展する可能性も考えておく必要があり、臨床所見を慎重に観察するとともに、PM/DMへの進展時には免疫抑制剤の追加を検討すべきであろう。

謝辞：本症例の皮膚所見についてご指導をいただいた、うへだ皮膚科の上田武滋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申告なし。

引用文献

- 1) 平形道人. 抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体は筋炎に関係しているか—抗ARS抗体の臨床的・病因的意義について. 分子リウマチ治療 2010 ; 3 : 1-6.
- 2) 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.
- 3) Solomon J, et al. Myositis-related interstitial lung disease and antisynthetase syndrome. J Bras Pneumol 2011; 37: 100-9.
- 4) 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.
- 5) Aiko N, et al. Clinical, radiological, and pathological features of anti-asparaginyl tRNA synthetase antibody-related interstitial lung disease. Respir Investig 2020; 58: 196-203.
- 6) 宮本 篤. 慢性経過の間質性肺炎に対するMDD診断 臨床医の立場から. 臨画像 2018 ; 34 : 195-203.
- 7) 日本呼吸器学会びまん性肺疾患学術部会・厚生労働省難治性疾患政策研究事業びまん性肺疾患に関する調査研究班編. 気管支肺胞洗浄 (BAL) 法の手引き改訂第3版. 2017.
- 8) 笹田真滋. 生検や気管支肺胞洗浄などの手技と適応 (気管支鏡セミナーより). 気管支学 2009 ; 31 : 251-6.
- 9) Yura H, et al. Clinical characteristics of patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibody positive idiopathic interstitial pneumonia. Respir Med 2017; 132: 189-94.
- 10) Shioya S, et al. Comparison of anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibody-related and idiopathic non-specific interstitial pneumonia. Respir Med 2019; 152: 44-50.
- 11) Jensen ML, et al. Clinical characteristics and outcome in patients with antisynthetase syndrome associated interstitial lung disease: a retrospective cohort study. Eur Clin Respir J 2019; 6: 1583516.
- 12) 日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会編. 厚生労働科学研究難治性疾患対策研究事業びまん性肺疾患に関する調査研究班. 特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き (改訂第3版). 2016.

Abstract

A case of anti-ARS antibody-positive interstitial pneumonia with eosinophilia in bronchoalveolar lavage fluid

Hideto Oshita, Tatsuki Takahashi, Misato Senoo, Kunihiro Funaiishi, Yasuyuki Mitama and Ken Okusaki

Department of Internal Medicine, Mihara Medical Association Hospital

A 66-year-old woman complained of dyspnea on exertion. Her chest CT showed ground-glass opacities on bilateral lower lobes, suggesting nonspecific interstitial pneumonia. She showed mechanic's hand and was positive for serum anti-aminoacyl tRNA synthetase (anti-ARS) antibody. Bronchoscopy revealed eosinophilia (30%) in the bronchoalveolar lavage fluid; thus, eosinophilic pneumonia needed to be ruled out. The bilateral lung shadows disappeared when prednisolone was commenced. Since anti-ARS antibody-positive interstitial pneumonia may show eosinophilia in bronchoalveolar lavage fluid, it is necessary to carefully distinguish it from eosinophilic pneumonia via image findings and physical examination.