

●症 例

肺癌を合併した抗PL-7抗体陽性の間質性肺炎合併皮膚筋炎の1例

岩崎 剛平^{a,b} 伊東 友好^b 篠木 聖徳^b
 田村佳菜子^b 稲田 祐也^b 柳原 一広^{c,d}

要旨：症例は68歳男性。1ヶ月前からの労作時呼吸困難、乾性咳嗽で紹介受診した。皮疹、呼吸不全、血清フェリチン上昇、KL-6上昇、抗PL-7抗体陽性、CTで両下肺野に気管支血管束に沿う間質陰影、容積減少および右下葉腫瘤影を認め、抗PL-7抗体陽性の間質性肺炎合併皮膚筋炎および肺癌と臨床診断した。急速進行性間質性肺炎であったため、直ちに非侵襲的陽圧換気、ステロイドパルス療法、免疫抑制薬投与を行い、臨床所見および間質陰影は改善した。後日、経気管支肺生検で、Stage IIIA肺扁平上皮癌と診断し、抗癌薬治療を行い、腫瘍縮小とともに間質陰影、呼吸機能はさらに改善した。抗PL-7抗体などの抗ARS抗体陽性の間質性肺炎合併皮膚筋炎に合併した悪性腫瘍に対する治療は、間質性肺疾患の病勢コントロールにも寄与する可能性があると考えられた。

キーワード：抗PL-7抗体、抗アミノアシルtRNA合成酵素（ARS）抗体症候群、間質性肺炎、肺癌
 Anti-PL-7 antibody, Anti-aminoacyl-tRNA synthetase syndrome (ASS),
 Interstitial pneumonia, Lung cancer

緒 言

抗アミノアシルtRNA合成酵素（aminoacyl-tRNA synthetase：ARS）抗体陽性例の約90%に間質性肺疾患（interstitial lung disease：ILD）が併発するが、その予後は特発性肺線維症や同抗体陰性の多発性筋炎（polymyositis：PM）/皮膚筋炎（dermatomyositis：DM）-ILDと比較して良好であり、長期的な予後も安定している。一方で、抗ARS抗体陽性ILDには、予後不良群や急速進行性間質性肺疾患（rapidly progressive ILD：RP-ILD）例が存在し、また、悪性腫瘍は約9%に合併するとされ、治療方針や予後に影響を与える¹⁾²⁾。

今回我々は、肺癌を合併し急速に進行した抗PL-7抗体陽性の間質性肺炎合併皮膚筋炎の1例を経験した。本症例はRP-ILDに対し早期の集学的治療を行うことで救命し、呼吸状態安定後に、肺扁平上皮癌に対し抗癌薬治療を行うことで、ILDの病勢がさらに安定した貴重な症例

であり、文献的考察を交え報告する。

症 例

患者：68歳、男性。

主訴：労作時呼吸困難。

既往歴：大腸ポリープ。

内服薬：20XX-3年からラクトミン（lactomin）製剤、20XX年5月から酸化マグネシウムを常用していた。20XX年9月12日からアセトアミノフェン（acetaminophen）配合剤、胃粘膜防御因子配合剤、15日からロキソプロフェン（loxoprofen）、レバミピド（rebamipide）、鎮咳配合剤、レボフロキサシン（levofloxacin：LVFX）を近医で処方されていた。

喫煙歴：40本/日×48年。

現病歴：20XX-3年より徐々に両下肢の筋力低下があった。20XX年8月より労作時呼吸困難、全身倦怠感、乾性咳嗽があり近医を受診し、胸部単純X線写真で肺炎と診断された。経口抗菌薬で加療されたが改善がなく、38℃台の発熱と低酸素血症を認めたため、9月20日に精査・加療目的に当科に紹介された。

入院時現症：身長172.2cm、体重90.6kg、脈拍102回/分・整、血圧144/101mmHg、呼吸数20回/分、経皮的動脈血酸素飽和度93%（経鼻酸素2L/分吸入下）、体温36.8℃。ヘリオトロープ疹、両手手指および肘のゴットロン徴候、機械工の手、シヨール徴候を認めた（Fig. 1a）。両

連絡先：岩崎 剛平

〒545-8585 大阪府大阪市阿倍野区旭町1-4-3

^a 大阪市立大学大学院医学研究科呼吸器内科学

^b 関西電力病院呼吸器内科

^c 同 腫瘍内科

^d 関西電力医学研究所臨床腫瘍研究所

(E-mail: k.iwasaki@med.osaka-cu.ac.jp)

(Received 19 Aug 2020/Accepted 6 Jan 2021)

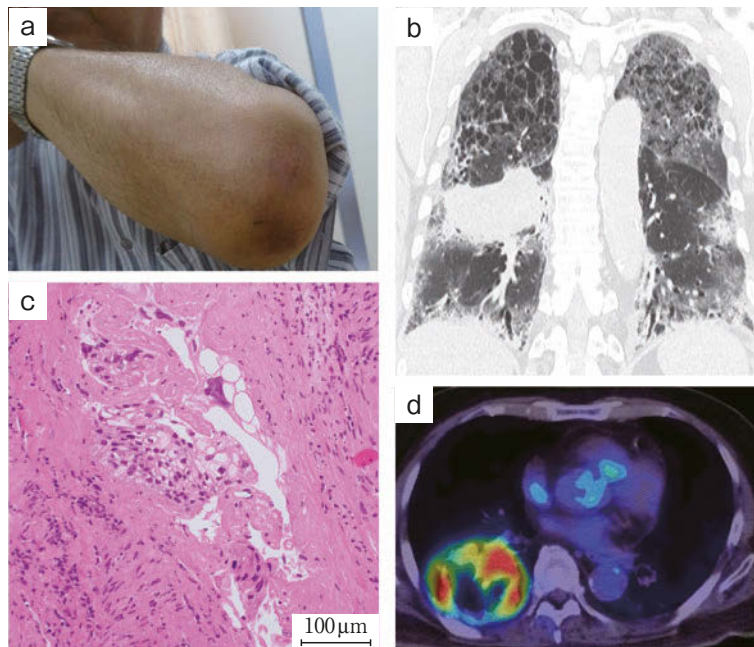


Fig. 1 Imaging findings. (a) A photograph of the left elbow showing erythema. (b) CT scan showing bilateral consolidation with ground-glass opacities, traction bronchiectasis, and volume loss in both lower lobes. These findings were accompanied by bronchovascular bundles. No honeycomb formation was observed. A large mass (8.5×4 cm) was observed in the right S⁶. (c) Histological examination of transbronchial lung biopsy showing squamous cell carcinoma (hematoxylin-eosin stain, ×200). (d) Positron emission tomography-CT (PET-CT) showing increased ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) avidity in the mass.

肺底部に fine crackles を聴取した。徒手筋力検査は正常で、筋力低下を認めず、関節所見に異常を認めなかった。

血液検査では、CRP 10.6 mg/dL, IgG 2,149 mg/dL, フェリチン 704.8 ng/mL と炎症反応高値, LDH 400 U/L, KL-6 1,980 U/mL, SP-D 904 ng/mL と上昇を認め、筋原性酵素は CK 198 U/L, アルドラーゼ 8.4 U/L とアルドラーゼの上昇を認めた。抗核抗体 40 倍で、酵素免疫測定法で抗ARS抗体が、免疫プロット法 [EUROLINE Myositis Profile[®] 3 (IgG)] で抗PL-7抗体と抗Ro-52抗体が陽性であった。CEA 23.0 ng/mL, ProGRP 83.2 pg/mL, CYFRA 30 ng/mL, SCC 19.1 U/mL と腫瘍マーカーの上昇を認めた。経鼻酸素 2L/分吸入下で PaO₂ 62.9 Torr と低酸素血症を認めた。

胸部単純X線写真では、両下肺野優位にすりガラス陰影、浸潤影と両側の横隔膜挙上を認め、右中肺野に腫瘤影を認めた。胸部CT (Fig. 1b) では、両下肺野優位に気管支血管束に沿い末梢まで広がる濃い浸潤影、すりガラス陰影、牽引性気管支拡張、両下肺野の容積減少を認めた。右S⁶に長径8.5cmの腫瘤影および右上葉への浸潤を認めた。

入院後臨床経過 (Fig. 2) : 入院当日に右B⁵aから気管支肺胞洗浄 (回収量 61/150 mL) を施行し、細胞数 4.3×

10⁵/mL, リンパ球 44%, 好中球 13% とリンパ球および好中球優位の細胞増加を認めた。皮膚所見、急激な低酸素血症、画像所見から、抗PL-7抗体陽性のDM-ILDおよび肺癌と臨床診断した。ILDについてはRP-ILDと考え、直ちに非侵襲的陽圧換気での呼吸管理、経静脈的にタゾバクタム/ピペラシリン (tazobactam/piperacillin : TAZ/PIPC), LVFX, メチルプレドニゾロン (methylprednisolone : mPSL, 1g×3日間), シクロスポリン A (cyclosporine A : CyA), シクロホスファミド (intravenous cyclophosphamide : IVCY), シベレスタット (sivelestat) の投与を行い、ステロイド後療法は経静脈的に mPSL 120mg/日を投与した。呼吸状態、皮膚所見、KL-6値の改善を認め、治療開始3ヶ月後の胸部CTですりガラス陰影の改善を認めた。IVCYは計4回施行し、呼吸状態は安定した。12月15日に経気管支肺生検を施行し、右下葉扁平上皮肺癌 (cT4N0M0, Stage IIIA) と診断した (Fig. 1c)。その後、サイトメガロウイルス感染症を合併したがバルガンシクロビル (valganciclovir) により軽快し、20XX+1年3月1日に退院とした。

退院後、胸部CTで右下葉に新規の副結節を認め、positron emission tomography-CT (PET-CT) で臨床病期に変化はなかったものの、腫瘍の進行が考えられた

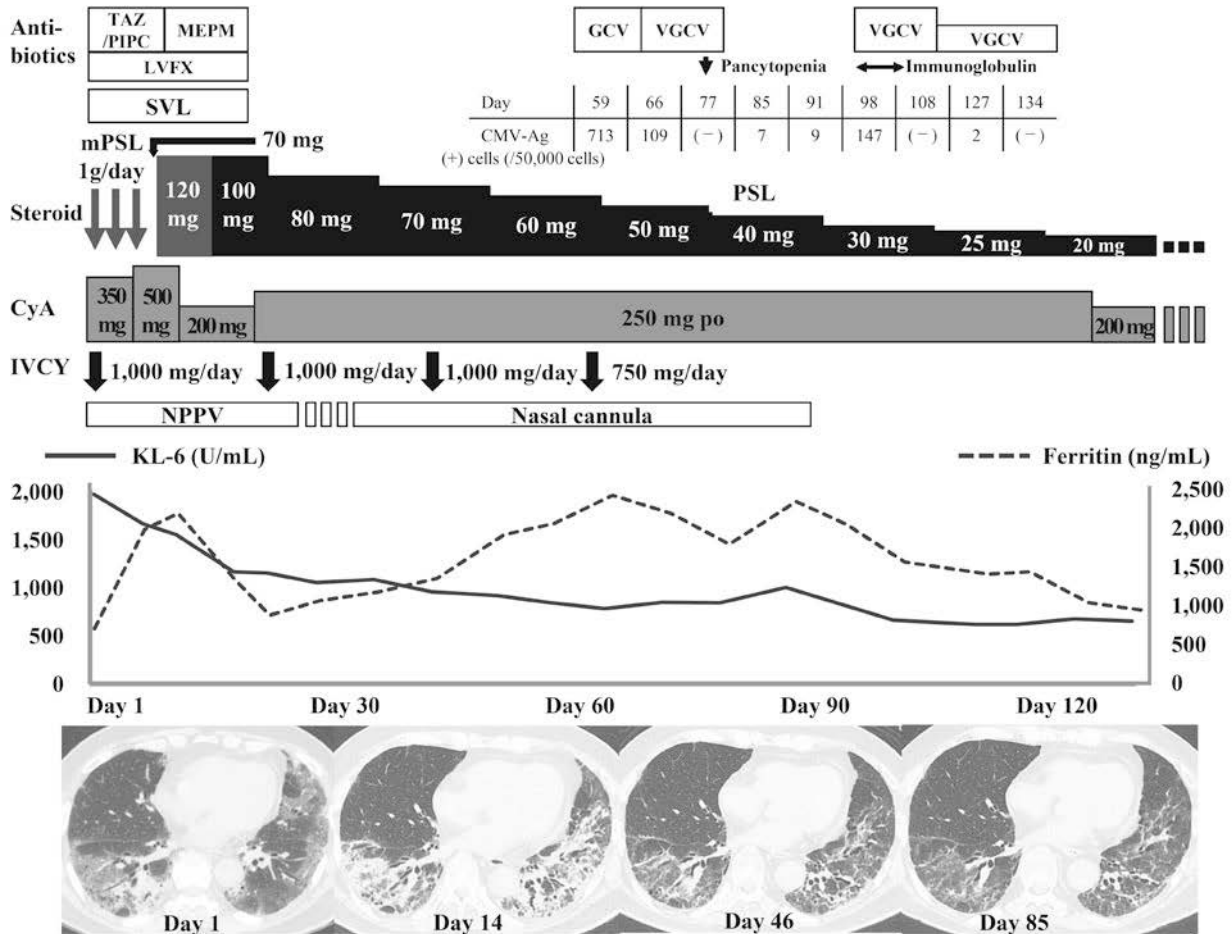


Fig. 2 Clinical course of this patient (acute period). TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, LVFX: levofloxacin, MEPM: meropenem, SVL: sivelestat, mPSL: methylprednisolone, PSL: prednisolone, CyA: cyclosporine A, IVCY: intravenous cyclophosphamide, NPPV: noninvasive positive pressure ventilation, CMV-Ag: cytomegalovirus antigenemia, GCV: ganciclovir, VGCV: valganciclovir, po: per os.

(Fig. 1d). 画像所見から根治的切除を行うには、右肺中下葉切除術および右肺上葉部分切除術が必要と考えたが、心肺運動負荷試験で最大酸素摂取量は14.2 mL/min/kg、予測値の60%と運動耐容能の低下を認めた。ステロイドおよび免疫抑制薬の内服、ILD急性増悪歴、KL-6値、予定術式からは、術後ILD急性増悪のリスクも高く、肺癌に対する手術適応はないと考えた。プレドニゾロン (prednisolone) 10mg/日、CyA 150mg/日まで漸減した後、5月より肺癌に対しカルボプラチン (carboplatin)、nabパクリタキセル (nab-paclitaxel: nab-PTX) 併用療法を10月まで6サイクル行い、効果判定は部分奏効であった。胸部CTですりガラス陰影はさらに改善し、血清フェリチンの減少、呼吸機能の改善を認めた (Fig. 3)。その後、腫瘍増大を認めたため20XX+2年2月より nab-PTX単剤、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 (tegafur/gimeracil/oteracil potassium) 単剤、ドセタキセル (docetaxel) 単剤、ビノレルビン (vinorel-

bine) 単剤と、11月まで治療変更したが、原発巣が増大および空洞化し、感染を合併したため化学療法の継続が困難となり、当科初診より34ヶ月後に永眠された。なお、肺癌の治療経過中にILD増悪は認めなかった。

考 察

抗ARS抗体はPM/DMで最も高頻度に検出される自己抗体で、同抗体陽性例は臨床的に、筋症状、慢性に経過するILD、レイノー現象、多発関節炎、38℃以上の発熱、機械工の手といった共通の特徴を有し、抗ARS抗体症候群 (anti-aminoacyl-tRNA synthetase syndrome: ASS) と称される³⁾⁴⁾。各ARS抗体間で差があることが報告され、将来の筋炎発症の予測やILDの分類において重要な意義をもつと考えられている¹⁾。抗PL-7抗体は threonyl-tRNA 合成酵素に対する抗体で、PM/DMにおける検出頻度は5%程度である⁵⁾。他の抗ARS抗体と比較し、レイノー現象、ゴットロン徴候、ヘリオトロープ疹の頻度は

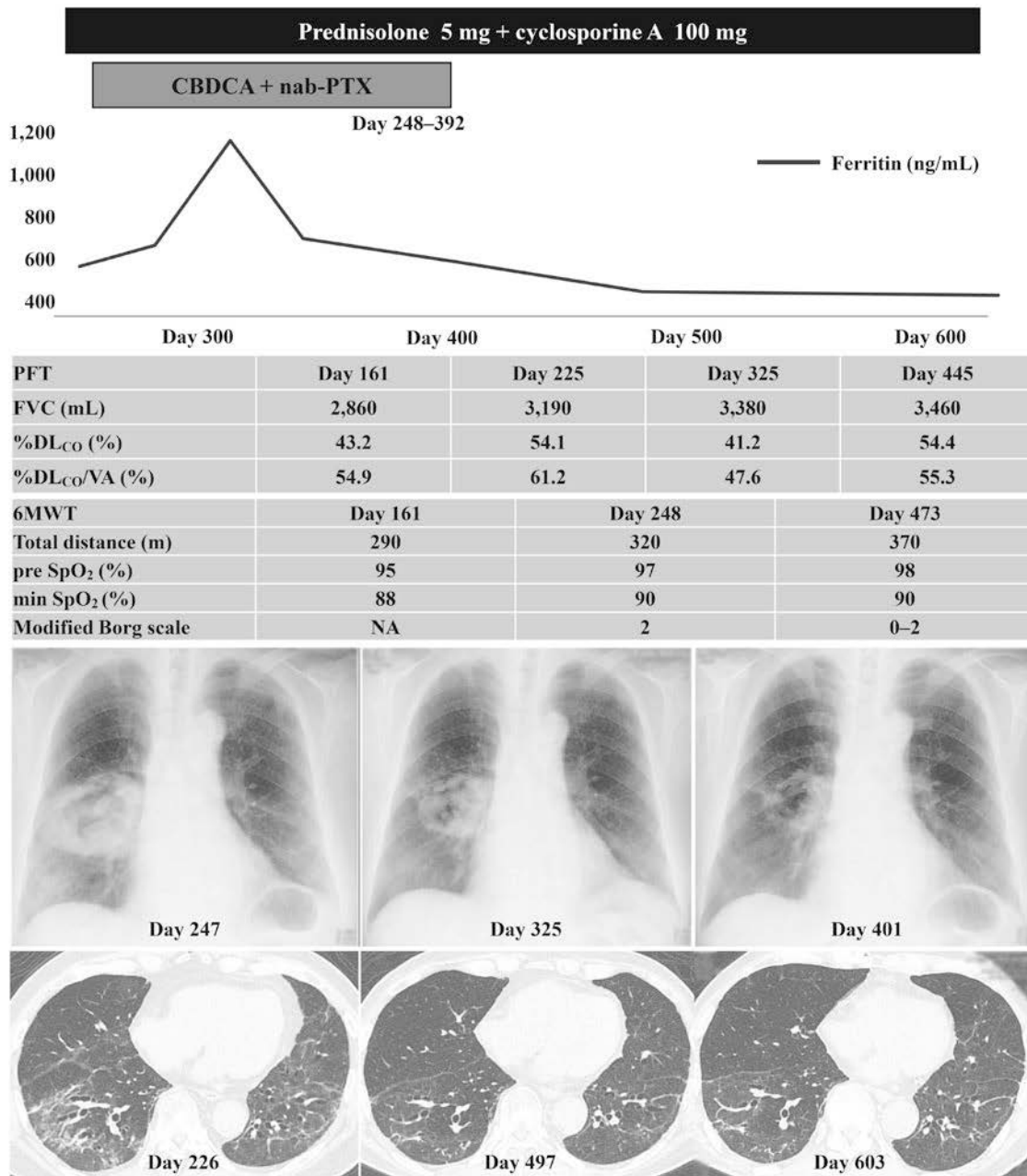


Fig. 3 Clinical course of this patient (chronic stage). CBDCA: carboplatin, nab-PTX: nab-paclitaxel, PFT: pulmonary function test, 6MWT: six-minute walk test, NA: not available.

高く、ILDは90～95%に合併し、多くは慢性経過でRP-ILDは稀とされている⁶⁾⁷⁾。本症例は筋炎症状を認めなかったものの、特徴的な皮疹、急速に進行するILDを認め、初診時はclinically amyopathic dermatomyositis (CADM)と考えられた。急性発症、血清フェリチン高値、低酸素血症から予後不良の可能性を考慮し、早期に非侵襲的陽圧換気およびステロイドパルス療法、免疫抑制薬での集学的治療を行うことで救命できたと考えている。

DMにおいて悪性腫瘍を合併する頻度は24%、CADMで20%前後、ASS群で約9%、抗Jo-1抗体陽性例で

13.3%、抗PL-7抗体陽性例で5%と報告されている⁸⁾⁹⁾。PMでは肺癌、腎癌、乳癌、膀胱癌など、DMでは肺癌、卵巣癌、乳癌、大腸癌などの合併が報告されている¹⁰⁾。PM/DMに合併した悪性腫瘍において確立したガイドラインはなく、その治療についても一定の見解はない。

PM/DMは腫瘍随伴症候群の一つとして認識されることがある。悪性腫瘍の治療後、上昇していた筋原性酵素が1ヶ月で改善したという報告や、ステロイドを投与せず悪性腫瘍の治療のみで筋炎が改善したという報告がある一方、DMに合併した進行癌に対する治療は症状を改

善しなかったとする報告もある^{11)~13)}。特発性肺線維症に合併した悪性腫瘍においては、悪性腫瘍治療関連の急性増悪発症率は13.3~29.4%、致死率は60.0%に及ぶとされ、一般的にILDに合併した悪性腫瘍は、治療方針や予後に影響を与える¹⁴⁾。本症例は肺癌を合併した抗PL-7抗体陽性ILDという稀少な症例であった。ILD急性増悪の頻度が少ない抗癌薬治療を行うことで、肺癌の縮小とともにILDの改善を認めており、抗PL-7抗体陽性のDM-ILDが腫瘍随伴症候群であった可能性が考えられた。

抗PL-7抗体などの抗ARS抗体陽性ILDに合併した悪性腫瘍において、RP-ILDと診断した場合、本症例のように悪性腫瘍の治療に先行し速やかにステロイド薬、免疫抑制薬などの集学的治療を考慮すべきである。抗ARS抗体陽性のDM-ILDに合併した悪性腫瘍の治療は個々の症例で慎重に検討する必要があるが、抗ARS抗体陽性のDM-ILDに合併した悪性腫瘍に対する治療はILDの病勢コントロールにも寄与する可能性があると考えられた。

本論文の要旨は、第92回日本呼吸器学会近畿地方会（2018年12月、奈良）において発表した。

謝辞：本症例についてご指導いただきました関西電力病院病理診断科 河合 潤先生、桜井孝規先生に深謝申し上げます。

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) 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.
- 2) Lega JC, et al. The clinical phenotype associated with myositis-specific and associated autoantibodies: a meta-analysis revisiting the so-called antisynthetase syndrome. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 883-91.
- 3) 山崎宜興, 他. 新たに保険収載された多発性筋炎・皮膚筋炎の検査法：抗アミノアシル tRNA 合成酵素

- (ARS) 抗体について. *Mod Media* 2014 ; 60 : 200-5.
- 4) Love LA, et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70: 360-74.
 - 5) Hirakata M, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 501-8.
 - 6) Sato S, et al. Clinical characteristics of Japanese patients with anti-PL-7 (anti-threonyl-tRNA synthetase) autoantibodies. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 609-15.
 - 7) Connors GR, et al. Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies: what progress has been made in the past 35 years? *Chest* 2010; 138: 1464-74.
 - 8) Azuma K, et al. Incidence and predictive factors for malignancies in 136 Japanese patients with dermatomyositis, polymyositis and clinically amyopathic dermatomyositis. *Mod Rheumatol* 2011; 21: 178-83.
 - 9) Marie I, et al. Comparison of long-term outcome between anti-Jo1- and anti-PL7/PL12 positive patients with antisynthetase syndrome. *Autoimmun Rev* 2012; 11: 739-45.
 - 10) Chen YJ, et al. Cancer risks of dermatomyositis and polymyositis: a nationwide cohort study in Taiwan. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R70.
 - 11) Andrés C, et al. Dermatomyositis and polymyositis associated with malignancy: a 21-year retrospective study. *J Rheumatol* 2008; 35: 438-44.
 - 12) Takahashi F, et al. Successful resection of dermatomyositis associated with thymic carcinoma: report of a case. *Surg Today* 2008; 38: 245-8.
 - 13) 後藤大輔, 他. 皮膚筋炎と悪性腫瘍. *リウマチ科* 2013 ; 49 : 403-9.
 - 14) Minegishi Y, et al. Exacerbation of idiopathic interstitial pneumonias associated with lung cancer therapy. *Intern Med* 2009; 48: 665-72.

Abstract**A case of anti-PL-7 antibody-positive dermatomyositis–interstitial pneumonia with lung cancer**

Kohei Iwasaki^{a,b}, Tomoyoshi Itoh^b, Masato Shinoki^b, Kanako Tamura^b,
Yuya Inada^b and Kazuhiro Yanagihara^{c,d}

^aDepartment of Respiratory Medicine, Graduate School of Medicine, Osaka City University

^bDepartment of Respiratory Medicine, Kansai Electric Power Hospital

^cDepartment of Medical Oncology, Kansai Electric Power Hospital

^dDepartment of Clinical Oncology, Kansai Electric Power Medical Research Institute

A 68-year-old Japanese man was admitted to our hospital complaining of a one-month history of dyspnea and dry cough. He had eruptions on his face and extremities and severe acute respiratory failure. On laboratory tests, ferritin and KL-6 levels were high, and antibodies to anti-aminoacyl-tRNA synthetase (anti-PL-7 antibody) were present. Chest computed tomography showed ground-glass opacities in both lower lobes with volume loss and traction bronchiectasis, and a mass in the right lower lobe. Anti-PL-7 antibody-positive dermatomyositis–rapidly progressive interstitial pneumonia and lung cancer were diagnosed. The pulmonary infiltration seen on chest X-ray improved gradually after intensive therapy consisting of noninvasive positive pressure ventilation, pulse methylprednisolone, pulse cyclophosphamide, and cyclosporine A. After confirming that his respiratory status was stable, transbronchial biopsy was performed, and squamous cell lung cancer cT4N0M0 Stage III A was diagnosed. Anti-cancer drug treatment resulted not only in tumor shrinkage, but also in improvement of ground-glass opacities, the serum ferritin level, and pulmonary function. This case suggests that treatment of lung cancer with anti-aminoacyl-tRNA synthetase (anti-PL-7 antibody)-positive dermatomyositis–interstitial pneumonia is effective for control of interstitial pneumonia.