

## ●症 例

## 体外式膜型人工肺にて救命し得た抗ARS抗体陽性間質性肺炎の1例

常岡 祐希<sup>a,\*</sup> 河野 拓<sup>a</sup> 山下 翔<sup>a</sup>  
 恐田 尚幸<sup>a</sup> 河合 俊輔<sup>b</sup> 河口 知允<sup>a</sup>

要旨：症例は49歳男性。細菌性肺炎として抗菌薬投与を行ったが改善なく人工呼吸管理を開始した。抗アミノアシルtRNA合成酵素抗体（anti aminoacyl-tRNA synthetase antibody：抗ARS抗体）陽性間質性肺炎の診断で、ステロイドパルス療法やシクロホスファミド（cyclophosphamide）パルス療法を行ったが呼吸状態は悪化、体外式膜型人工肺（extracorporeal membrane oxygenation：ECMO）を導入した。その後治療効果があり、ECMOおよび人工呼吸器は離脱した。後に免疫抑制剤減量中にCK上昇や筋症状が出現し、多発性筋炎の診断となった。急速進行した抗ARS抗体陽性間質性肺炎に対しECMOを用いて救命した1例を経験したため、文献的考察を交えて報告する。

キーワード：抗アミノアシルtRNA合成酵素抗体（抗ARS抗体）、抗EJ抗体、抗SS-A/Ro-52抗体、  
 体外式膜型人工肺  
 Anti aminoacyl-tRNA synthetase antibody (anti-ARS antibody), Anti EJ antibody,  
 Anti SS-A/Ro-52 antibody, Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)

## 緒 言

皮膚筋炎・多発性筋炎では皮膚症状や筋炎症状に先行し間質性肺炎が起こる症例があり、しばしば治療抵抗性で予後不良である<sup>1)</sup>。筋炎特異的自己抗体は複数あり、予後との関連が報告されている<sup>2)</sup>。

体外式膜型人工肺（extracorporeal membrane oxygenation：ECMO）は急性呼吸不全の治療選択肢として導入されるが、急速進行性の間質性肺炎に対しての適応については慎重に判断する必要がある<sup>3)4)</sup>。今回、急速に進行した抗アミノアシルtRNA合成酵素抗体（anti aminoacyl-tRNA synthetase antibody：抗ARS抗体）陽性間質性肺炎に対してECMO導入が有効であった症例を経験したので報告する。

## 症 例

患者：49歳，男性。  
 主訴：呼吸困難感，乾性咳嗽。

連絡先：常岡 祐希  
 〒815-8555 福岡県福岡市南区大楠3-1-1

<sup>a</sup>福岡赤十字病院呼吸器内科

<sup>b</sup>同 循環器内科

\*現所属：聖マリア病院呼吸器内科  
 (E-mail: gm928gm@yahoo.co.jp)

(Received 14 Apr 2021/Accepted 13 Dec 2021)

既往歴：20歳時 虫垂炎術。

社会生活歴：喫煙歴なし，機会飲酒，アレルギーなし。  
 家族歴：叔母が膠原病（詳細不明）。

現病歴：20XX年6月上旬より乾性咳嗽が出現し，7月より37℃台の発熱を認めた。入院4日前に近医でアジスロマイシン（azithromycin：AZM）を処方されたが改善なく，当院を紹介受診した。来院時SpO<sub>2</sub> 90%（room air），胸部画像検査で両下肺主体に浸潤影を認め，入院のうえ細菌性肺炎としてセフトリアキソン（ceftriaxone：CTRX）を開始した。第5病日にはSpO<sub>2</sub> 92%（O<sub>2</sub> 5L/min mask）と酸素化低下，肺炎像も増悪あり，同日呼吸器内科に転科となった。

身体所見：身長172cm，体重61kg。Performance status 3，modified Medical Research Council（mMRC）スケール3。意識清明，血圧115/77mmHg，脈拍数96回/分，体温37.2℃。両側肺に捻髪音を聴取する。心雑音なし，表在リンパ節・腹部・四肢・皮膚・関節・神経系に異常なし。

血液検査所見（第5病日）（Table 1）：白血球数は9,200/μLと上昇あり。動脈血液ガス分析ではPaO<sub>2</sub> 58.4Torr（O<sub>2</sub> 7L/min mask）と酸素化の低下あり。ALP 738U/L，AST 53U/L，ALT 88U/L，LDH 270U/L，CRP 33.5mg/dL，KL-6 1,288U/mLと高値であった。CK 90U/Lと正常であった。肝機能障害は元々指摘されたことはなく，当院入院前に近医で処方された解熱鎮痛薬，抗菌薬に起因し

Table 1 Laboratory data on admission (day 5)

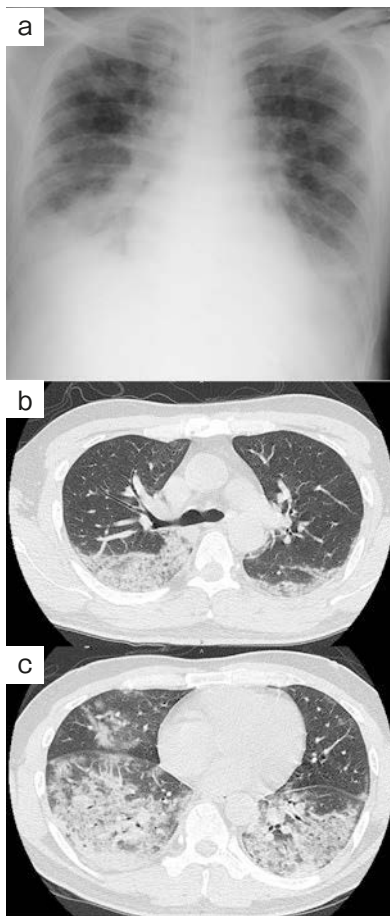
Hematology		Serology	
WBC	9,200 / $\mu$ L	CRP	33.5 mg/dL
Seg	83%	ANA	640 $\times$
Lym	10%	Speckle	640 $\times$
Mon	5%	KL-6	1,288 U/mL
Eo	1%	Mycoplasma IgM	(-)
Hb	12.8 g/dL	HIV ag/ab	(-)
Plt	$41.0 \times 10^4$ / $\mu$ L	CMV IgM	(-)
Arterial blood gas analysis (O <sub>2</sub> 7L/min mask)		$\beta$ -D-glucan	(-)
pH	7.490	IgG	1,921 mg/dL
PaCO <sub>2</sub>	32.6 Torr	IgA	330 mg/dL
PaO <sub>2</sub>	58.4 Torr	IgM	192 mg/dL
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	24.6 mmol/L	MPO-ANCA	(-)
SaO <sub>2</sub>	93%	PR3-ANCA	(-)
Biochemistry		Ferritin	680 ng/mL
TP	6.5 g/dL	Myositis-specific autoantibody	
Alb	1.8 g/dL	Anti-ARS ab	(+)
ALP	738 U/L	Anti-Jo-1 ab	(-)
AST	53 U/L	Anti-PL-7 ab	(-)
ALT	88 U/L	Anti-PL-12 ab	(-)
LDH	270 U/L	Anti-OJ ab	(-)
CK	90 U/L	Anti-EJ ab	(+)
Cre	0.80 mg/dL	Anti-MDA5 ab	(-)
Urinalysis		Anti-Mi-2 ab	(+)
Protein	(1+)	Anti-SS-A/Ro-52 ab	(+)
Occult blood	(-)	Culture test	
Sediment	1/HPF	Sputum	(-)
Urinary <i>Pneumococcus</i> ag	(-)	Blood	(-)
Urinary <i>Legionella</i> ag	(-)		

たものと考えた。

画像所見：胸部単純X線写真 (Fig. 1a) および胸部CT (Fig. 1b, c) ではびまん性に胸膜直下優位の非区域性すりガラス影, consolidationがあった。特に両側肺底部に強く間質性変化を疑う肺の収縮性変化や末梢の牽引性気管支拡張像がみられた。蜂巣肺はみられなかった。

入院後経過 (Fig. 2)：第5病日より非定型肺炎や重症感染症を想定して、メロペネム (meropenem：MEPM) とレボフロキサシン (levofloxacin：LVFX) を開始した。広域抗生剤を投与したが両側肺の浸潤影は増悪、酸素化も増悪し PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio (P/F比) 100となった。抗菌薬への反応性が不良であり、またCT所見は非区域性の一部収縮性変化を伴う浸潤影で非感染性の病態も考えられたため、同日よりステロイドパルス療法 [メチルプレドニゾロン (methylprednisolone：mPSL) 1,000mg/day, 3日間] を行った。第6病日に気管挿管のうえ人工呼吸管理を開始した。第8病日に抗ARS抗体陽性 (MESACUP-

ELISA法) が判明し、後日追加で行った皮膚筋炎関連抗体 [EUROLINE Myositis Antigens Profile 3 (IgG)：イムノプロット法] では抗ARS抗体のうち抗EJ抗体が陽性であり、残りは陰性であった。抗MDA5抗体 (MESACUP-ELISA法) は陰性であり、抗Mi-2抗体と抗SS-A/Ro-52抗体 (EUROLINEイムノプロット法) は陽性であった。同日より膠原病関連の間質性肺炎としてシクロホスファミド (cyclophosphamide) パルス療法 (900mg/day, 1日間)、タクロリムス (tacrolimus) 内服 (2.5mg/day) も開始し、ステロイドパルス療法終了後はmPSL 60mg/dayも開始した。第10病日にはP/F比50と著明に酸素化が増悪し、シクロホスファミド、タクロリムスの治療効果発現までには数日必要と考えられ、人工呼吸器管理だけでは酸素化が維持できないと判断しECMOを導入した。第12病日より2回目のステロイドパルス療法を施行した。同日より急性腎性腎不全に対して除水目的に持続的血液濾過透析 (continuous hemodiafiltration：CHDF)



**Fig. 1** Chest radiograph and chest computed tomography (CT) before treatment. Chest radiograph (a) and CT (b, c) demonstrate diffuse ground glass opacities with traction bronchiectasis in bilateral, peripheral lung fields especially, with basal predominance. Honeycombing was not observed.

を開始した。第16病日には肺野の陰影が改善しP/F比は100まで改善があり、ECMOを離脱した。その後もP/F比は200前後まで改善した。第24病日に気管切開術を施行し第26病日にCHDFを離脱。その後mPSLは30mg/dayまで漸減、シクロホスファミドについてはパルスは1回で終了した。第112病日に人工呼吸器は完全離脱した。第123病日には酸素投与は不要となり、気管切開についても自然閉鎖した。経過中タクロリムスの血中濃度は定期的にモニタリングを行い、有効血中濃度内でコントロールできていた。最終的に経口プレドニゾロン(prednisolone)は15mg/dayまで減量し、タクロリムスは3mg/dayとして第133病日にリハビリ目的に転院後、自宅退院となった。

その後外来通院で加療継続した。採血ではLDHやKL-6は正常化した。血清フェリチンは1,800ng/mL前後で高値のまま経過した。18ヶ月目に経口プレドニゾロン

7.5mg/day、タクロリムス2mg/dayに減量した際に血中CK上昇と両側四肢筋力低下、筋把握痛の出現を認め、非特異的な皮膚の発赤も出現した。しかし免疫抑制剤内服の影響のためか典型的な皮膚所見は認められず皮膚筋炎の診断基準は満たさなかったが、臨床経過から本症例は、抗ARS抗体陽性で急速進行性の間質性肺炎が先行して出現した多発性筋炎であった可能性が示唆された。

## 考 察

皮膚筋炎・多発性筋炎では皮膚症状や筋炎症状に先行し間質性肺炎が出現する症例が知られている。画像所見では両側肺背側の網状・線状陰影、胸膜に接した非区域性的の収縮を伴う浸潤影が特徴である<sup>2)</sup>。本症例は炎症反応や筋炎特異的の自己抗体の上昇はあったが、皮膚や筋症状は乏しかった。治療として全身ステロイド加療を行い、治療効果不十分な場合はシクロホスファミドやタクロリムスなどの免疫抑制剤追加が有効であると考えられている<sup>5)6)</sup>。また筋炎特異的の自己抗体は抗ARS抗体、抗MDA5抗体、抗Mi-2抗体、抗TIF1- $\gamma$ 抗体など複数の抗体が知られており、それぞれの抗体で皮膚・筋・呼吸器症状の出現頻度は異なることが知られている。その測定方法としては免疫沈降抗体法がgolden standardではあるが、今回は抗ARS抗体と抗MDA5抗体についてはMESACUP-ELISA法、他の自己抗体についてはBML社のEUROLINE Myositis Antigens Profile 3 (IgG)を用いた。MESACUP-ELISA法は免疫沈降抗体法と比べ陽性一致率98~100%、陰性一致率99~100%と感度・特異度ともに遜色はないが、イムノプロット法は、感度4~21%、特異度97~100%とされている。抗ARS抗体は皮膚筋炎・多発性筋炎で最も高頻度に陽性となる自己抗体であり、抗Jo-1抗体、抗PL-7抗体、抗PL-12抗体、抗EJ抗体、抗OJ抗体、抗KS抗体、抗Ha抗体、抗Zo抗体の8種類が同定され、各抗体間で間質性肺炎や皮膚症状、筋炎症状の出現時期に差異があると示唆されている。抗EJ抗体陽性症例は初期症状として40%の頻度で間質性肺炎のみで出現し、うち30%でその経過中に筋炎症状が出現すると報告されており、本症例の経過と合致する<sup>7)</sup>。

抗ARS抗体陽性例は治療反応性が良く予後も比較的良好とされている<sup>8)</sup>が、本症例では予後不良因子の抗MDA5抗体が陰性であるにもかかわらず急速に進行し、ステロイドパルス療法やシクロホスファミドパルス療法などへの治療反応は悪く、ECMO導入を必要とした。本症例のような急速に悪化する抗ARS抗体陽性間質性肺炎の報告は確認できなかったが、抗SS-A/Ro-52抗体陽性例では陰性例に比較して急性進行性間質性肺炎の合併率が高いという報告がある<sup>9)10)</sup>こと、また男性、CRP高値、KL-6高値、フェリチン高値が皮膚筋炎・多発性筋炎合併

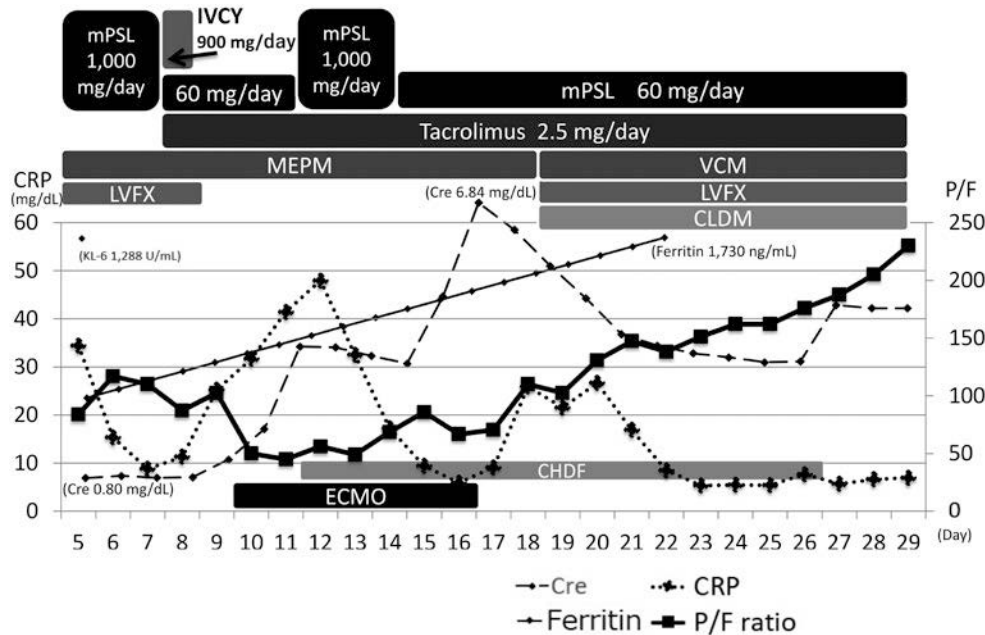


Fig. 2 Clinical course. mPSL: methylprednisolone, IVCY: intravenous cyclophosphamide, MEPM: meropenem, LVFX: levofloxacin, VCM: vancomycin, CLDM: clindamycin, P/F: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, CHDF: continuous hemodiafiltration, ECMO: extracorporeal membrane oxygenation.

間質性肺炎の予後不良因子とする報告を認める<sup>11)</sup>ことから、これらの要因が本症例の経過の臨床的背景として推察された。

本症例では経過中に急性腎性腎不全を起こしており、薬剤性や全身炎症性に伴うものと考えた。呼吸不全の一因として肺野のうっ血もあり、除水目的にCHDFを行ったが、透析ダイアライザとしてsepXirisを用いた。sepXirisは重症敗血症および敗血症性ショック患者を対象として、サイトカインを吸着除去することで臓器障害の改善、生存率の向上に寄与するとされており<sup>12)13)</sup>、今回の臨床経過でCHDFが病態改善に寄与した可能性が考えられる。

ECMOの適応については2017年にELSO (Extracorporeal Life Support Organization) のガイドラインが改訂され、①FiO<sub>2</sub>>0.9でP/F比<150またはMurrayスコアが2~3点、②プラトー圧>30cmH<sub>2</sub>Oの高圧管理にもかかわらず、高二酸化炭素血症となっている症例、③重症エアリーク患者(気胸、縦隔気腫、肺気腫)、④肺移植の待機例、⑤肺塞栓症や気道閉塞など急性循環呼吸障害がECMOの導入基準とされている<sup>14)</sup>。本症例は急速に呼吸不全が進行し、挿管下人工呼吸管理を行ってもP/F比<150であったため、適応であると考えられたが、間質性肺炎のような不可逆的に進行する可能性がある疾患に対してECMOを導入することは慎重に検討する必要がある。皮膚筋炎関連間質性肺炎に対してECMOを導入した報告は抗MDA5抗体陽性間質性肺炎の症例で認められる

が、救命できない症例も多い<sup>15)16)</sup>。本症例の場合は若年かつ抗ARS抗体陽性の間質性肺炎であることが判明し、免疫抑制剤の効果が期待でき得ると考えたためECMOの導入に至った。

今回、ECMOにて救命し得た急速進行性の抗ARS抗体陽性間質性肺炎を経験した。はじめは間質性肺炎のみで発症したがのちに筋炎症状が出現したことは、抗ARS抗体の一つである抗EJ抗体が陽性であることと関連があると考えられる。抗ARS抗体のサブタイプを検査することは初期症状出現後に間質性肺炎、皮膚症状、筋炎症状が出現する予測因子となり得るが、予後規定因子にはなり得ないと考えた。また抗MDA5抗体が陰性であったが、血清KL-6高値、フェリチン高値であったことや抗SS-A/Ro-52抗体が陽性であったことは間質性肺炎の急性な経過と関連があるのかもしれない。間質性肺炎の病勢や治療反応性を評価できる意味で、抗ARS抗体のみならず種々の筋炎特異的自身抗体や筋炎関連抗体の評価は有用と考えられる。

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) Kaenmuang P, et al. Clinical characteristics of anti-MDA5 antibody-positive interstitial lung disease.

- Respirol Case Rep 2021; 9: e00701.
- 2) Hozumi H, et al. Comprehensive assessment of myositis-specific autoantibodies in polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Respir Med* 2016; 121: 91–9.
  - 3) Uhlig S. Ventilation-induced lung injury and mechanotransduction: stretching it too far? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 282: L892–6.
  - 4) Lewandowski K. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure. *Crit Care* 2000; 4: 156–68.
  - 5) 中嶋 蘭, 他. 抗MDA5 (melanoma differentiation-associated gene 5) 抗体と皮膚筋炎・急速進行性間質性肺炎. *日臨免疫会誌* 2013 ; 36 : 71–6.
  - 6) Hozumi H, et al. Efficacy of glucocorticoids and calcineurin inhibitors for anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibody—positive polymyositis/dermatomyositis — associated interstitial lung disease: a propensity score—matched analysis. *J Rheumatol* 2019; 46: 509–17.
  - 7) 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.
  - 8) Hozumi H, et al. Prognostic significance of anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies in polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung disease: a retrospective case control study. *PLoS One* 2015; 10: e0120313.
  - 9) Shi J, et al. Clinical profiles and prognosis of patients with distinct antisynthetase autoantibodies. *J Rheumatol* 2017; 44: 1051–7.
  - 10) Liu Y, et al. Clinical characteristics of patients with anti-EJ antisynthetase syndrome associated interstitial lung disease and literature review. *Respir Med* 2020; 165: 105920.
  - 11) Sato S, et al. Initial predictors of poor survival in myositis-associated interstitial lung disease: a multicentre cohort of 497 patients. *Rheumatology* 2018; 57: 1212–21.
  - 12) Hirasawa H, et al. Continuous hemodiafiltration with a cytokine-adsorbing hemofilter for sepsis. *Blood Purif* 2012; 34: 164–70.
  - 13) 平澤博之. 敗血症の病態生理と診療の最近の話題. *日腹部救急医会誌* 2014 ; 34 : 815–22.
  - 14) Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) guidelines for adult respiratory failure. 2017. [https://www.else.org/Portals/0/ELSO%20Guidelines%20For%20Adult%20Respiratory%20Failure%201\\_4.pdf](https://www.else.org/Portals/0/ELSO%20Guidelines%20For%20Adult%20Respiratory%20Failure%201_4.pdf) (accessed on December 17, 2021)
  - 15) Aoyama J, et al. Anti-MDA5 antibody-positive rapidly progressive interstitial pneumonia without cutaneous manifestations. *Respir Med Case Rep* 2019; 26: 193–6.
  - 16) Alqatari S, et al. MDA-5 associated rapidly progressive interstitial lung disease with recurrent pneumothoraces: a case report. *BMC Pulm Med* 2018; 18: 59.

### Abstract

#### A case of anti-ARS antibody-positive interstitial pneumonia managed with extracorporeal membrane oxygenation

Yuki Tsuneoka<sup>a,\*</sup>, Hiromu Kawano<sup>a</sup>, Sho Yamashita<sup>a</sup>, Hisayuki Osoreda<sup>a</sup>, Shunsuke Kawai<sup>b</sup> and Tomonobu Kawaguchi<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiriology, Japanese Red Cross Fukuoka Hospital

<sup>b</sup>Department of Cardiology, Japanese Red Cross Fukuoka Hospital

\* Present address: Department of Respiratory Medicine, St. Mary's Hospital

A 49-year-old man was hospitalized with a diagnosis of pneumonia and treated with antibiotics. His respiratory condition worsened after admission and he was intubated and put on a ventilator. He was diagnosed with anti-ARS antibody-positive interstitial pneumonia so he received steroid pulse therapy and cyclophosphamide pulse therapy. The hypoxemia worsened; he was then placed on extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). Eventually, the pneumonia symptoms improved and ECMO and ventilator were withdrawn. Later, serum creatine kinase levels increased and muscle symptoms appeared during immunosuppressant dose reduction. This case indicates that ECMO is an effective way to support patients diagnosed with polymyositis-related interstitial pneumonia with acute respiratory failure.