

●症 例

抗ARS抗体が陽性を示したびまん性肺胞出血の1例

新井 直人 高崎 俊和 坂東 政司
矢尾板 慧 飯島 彰長 萩原 弘一

要旨：70歳男性。発熱と呼吸困難を主訴に近医を受診し、胸部CTでびまん性すりガラス陰影を認めた。気管挿管下に気管支肺胞洗浄を施行し、血性洗浄液およびヘモジデリン貪食マクロファージを認めた。びまん性肺胞出血の診断でステロイドパルス療法を施行し、びまん性すりガラス陰影の改善を認めた。後日、抗ARS抗体（抗EJ抗体）陽性が判明した。びまん性肺胞出血を合併した抗ARS抗体症候群の報告例は稀ではあるが、抗核抗体やANCAとともに、抗ARS抗体も確認すべき自己抗体であると考えられた。

キーワード：びまん性肺胞出血、抗ARS抗体、気管支肺胞洗浄

Diffuse alveolar hemorrhage, Anti-aminoacyl tRNA synthetase antibody,
Bronchoalveolar lavage

緒 言

びまん性肺胞出血は、肺胞毛細血管の破綻により、びまん性に肺胞腔内に出血をきたす疾患であり¹⁾、呼吸状態の急速な悪化をきたすことがある。全身性エリテマトーデスやanti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) 関連血管炎などの自己免疫疾患をはじめ、肺静脈圧上昇、感染症、薬物、凝固異常、外傷などでもみられる。自己免疫疾患のなかで多発性筋炎/皮膚筋炎でのびまん性肺胞出血の報告は少ない²⁾³⁾。今回我々は、抗aminoacyl tRNA synthetase (ARS) 抗体が陽性を示したびまん性肺胞出血の1例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：70歳、男性。

主訴：呼吸困難。

既往歴：26歳 虫垂炎、60歳 高血圧症。

家族歴：間質性肺炎や自己免疫疾患の家族歴はない。

内服薬：ニフェジピン (nifedipine)、ドキサゾシン (doxazosin)。サプリメントや健康食品の摂取はない。

生活歴：喫煙歴10～15本/日 (20歳から50歳まで30年

間)。

現病歴：20XX年10月に咽頭痛、発熱、咳嗽が出現したため、近医を受診した。抗菌薬や気管支拡張薬などの処方を受けたものの、症状の改善に乏しいことから、5日後に再度近医を受診した。胸部単純X線写真で両側肺野にびまん性すりガラス陰影を認め、前医に救急搬送された。同日、リザーバーマスク8L/分の酸素投与が必要な呼吸不全を認め、精査加療目的に当院へ搬送された。なお、血痰や咯血は認めなかった。

入院時現症：身長160cm、体重60kg、体温38.7℃、脈拍104回/分、血圧133/82mmHg、呼吸回数30回/分、SpO₂ 92% (リザーバーマスク6L/分投与下)。聴診では、心音に雑音はなく、両側肺野でlate inspiratory fine cracklesを聴取した。ばち指や機械工の手、ゴットロン徴候、紅斑は認めなかった。下腿に圧痕性浮腫を認めなかった。

入院時検査所見：血液検査では血算でWBC 10,600/ μ L (Neu 82.4%, Lym 7.3%, Eos 0.7%, Bas 0.4%, Mon 9.2%), Hb 11.5g/dL、血小板 24.3×10^4 / μ L、凝固系でPT-INR 1.1、APTT 32.7secと軽度のHb低下を認めたが明らかな血小板減少や凝固異常は認めなかった。生化学ではCRP 7.9mg/dL、LDH 366U/L、KL-6 881U/mL、SP-D 230ng/mLとそれぞれ上昇を認めたが、CPKは72U/Lと上昇を認めなかった。尿検査では明らかな尿潜血は認めなかった (Table 1)。胸部単純X線写真では両側肺野にびまん性すりガラス陰影を認め、胸部CTでは蜂巢肺や牽引性気管支拡張の所見はなく、両側下葉優位に浸潤影やすりガラス陰影を認めた (Fig. 1)。右B¹bよ

連絡先：新井 直人

〒329-0498 栃木県下野市薬師寺3311-1

自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門

(E-mail: r1601an@jichi.ac.jp)

(Received 20 Mar 2023/Accepted 13 Jun 2023)

Table 1 Laboratory data on admission

Blood tests		Na	140 mmol/L	Blood gas analysis (8L/min)	
WBC	10,600 / μ L	K	3.5 mmol/L	pH	7.472
Neu	82.4%	Cl	142 mmol/L	PaCO ₂	37.2 Torr
Lym	7.3%	KL-6	881 U/mL	PaO ₂	69.3 Torr
Eos	0.7%	SP-D	230 ng/mL	HCO ₃ ⁻	26.8 mmol/L
Bas	0.4%	Ferritin	211 ng/mL	SARS-CoV-2 PCR	negative
Mon	9.2%	BNP	7.3 pg/mL	Urinalysis	
RBC	378 × 10 ⁴ / μ L	C ₃	127 mg/dL	Protein	negative
Hb	11.5 g/dL	C ₄	26 mg/dL	Sugar	negative
MCV	91.3 fL	CH ₅₀	39.3 U/mL	Occult blood	±
Plt	24.3 × 10 ⁴ / μ L	PT-INR	1.1		
CRP	7.9 mg/dL	APTT	32.7 sec		
Alb	3.0 g/dL	D-dimer	3.6 μ g/mL		
BUN	9 mg/dL	Anti-nuclear Ab	cytoplasm positive		
Cr	0.63 mg/dL	Anti-ARS Ab	73.5 index		
T-bil	0.52 mg/dL	Anti-EJ Ab	3+		
AST	27 U/L	Anti-MDA5 Ab	negative		
ALT	9 U/L	Anti-ds-DNA Ab	3.3 IU/mL		
LDH	366 U/L	Anti-GBM Ab	negative		
CPK	72 U/L	Anti-SS-A/B Ab	negative		
Aldolase	6.8 U/L	PR3-ANCA	negative		
		MPO-ANCA	negative		

Ab: antibody, ARS: aminoacyl tRNA synthetase, MDA5: melanoma differentiation-associated gene 5, ds-DNA: double stranded DNA, GBM: glomerular basement membrane, PR3: proteinase 3, ANCA: anti-neutrophil cytoplasmic antibody, MPO: myeloperoxidase, SARS-CoV-2 PCR: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 polymerase chain reaction.

り生理食塩水50mL×3回の気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage: BAL) を行い、徐々に濃くなる血性洗浄液を合計82mL回収した。細胞分画はマクロファージ44.4%, リンパ球24.3%, 好中球27.1%, 好酸球4.2%であった。細胞診ではヘモジデリン貪食マクロファージを認め、細菌培養は陰性であった (Fig. 2)。

臨床経過: 気管挿管後、集中治療室に入室し、人工呼吸器管理を開始した。BAL液の細胞分画で好中球比率の上昇があり、細菌性肺炎の可能性を考慮し、セフトリアキソン (ceftriaxone: CTRX) とレボフロキサシン (levofloxacin: LVFX) の投与を開始した。また、BAL液所見よりびまん性肺胞出血と診断し、全身性エリテマトーデスやANCA関連血管炎の合併を疑い、第2病日よりメチルプレドニゾン (methylprednisolone) 1,000mg/日を3日間投与した。治療反応は良好であり、水溶性プレドニゾン (prednisolone: PSL) 60mg/日で投与を継続した。第4病日には呼吸状態の改善があり、抜管のうえ、人工呼吸器を離脱した。第7病日には酸素投与を終了し、第22病日に退院した。

後日結果が得られた抗ARS抗体は73.5 index値と上昇しており、EUROLINEイムノプロット法による精査では抗EJ抗体が3+と陽性であった。抗核抗体、抗double stranded DNA (ds-DNA) 抗体、myeloperoxidase (MPO)-

ANCA, proteinase 3 (PR3)-ANCA, 抗糸球体基底膜抗体はともに陰性であった。第17病日に施行した胸部単純X線写真およびCTでは、入院時に認めていたびまん性すりガラス陰影は消退した (Fig. 3)。

PSL 30mg/日で内服継続とし、退院となった。退院2週間後の外来で血痰の出現や呼吸状態の悪化、皮疹や筋炎症状の出現はなかったが、胸部単純X線写真で左下肺野にすりガラス陰影が出現し、KL-6 2,000U/mLと上昇した。そのため、PSL 35mg/日への増量とタクロリムス (tacrolimus) 併用を開始した。タクロリムスの血中トラフ濃度が目標値の5~10ng/mLに達した後よりPSLは4週間ごとに2.5mg減量した。以降は血痰の出現や皮疹、筋炎の症状の出現なく経過し、胸部CTで肺野のすりガラス陰影は消退した。

考 察

多発性筋炎/皮膚筋炎に合併した肺胞出血の報告例としては、抗MDA5抗体陽性皮膚筋炎の剖検例⁴⁾、強皮症⁵⁾や筋炎関連自己抗体陽性の混合性結合組織病⁶⁾など他の膠原病の併存例がある。

本症例では、抗ARS抗体が陽性を示したびまん性肺胞出血であるが、その報告例は少ない。検索した限りでは抗ARS抗体陽性のびまん性肺胞出血の報告例は4

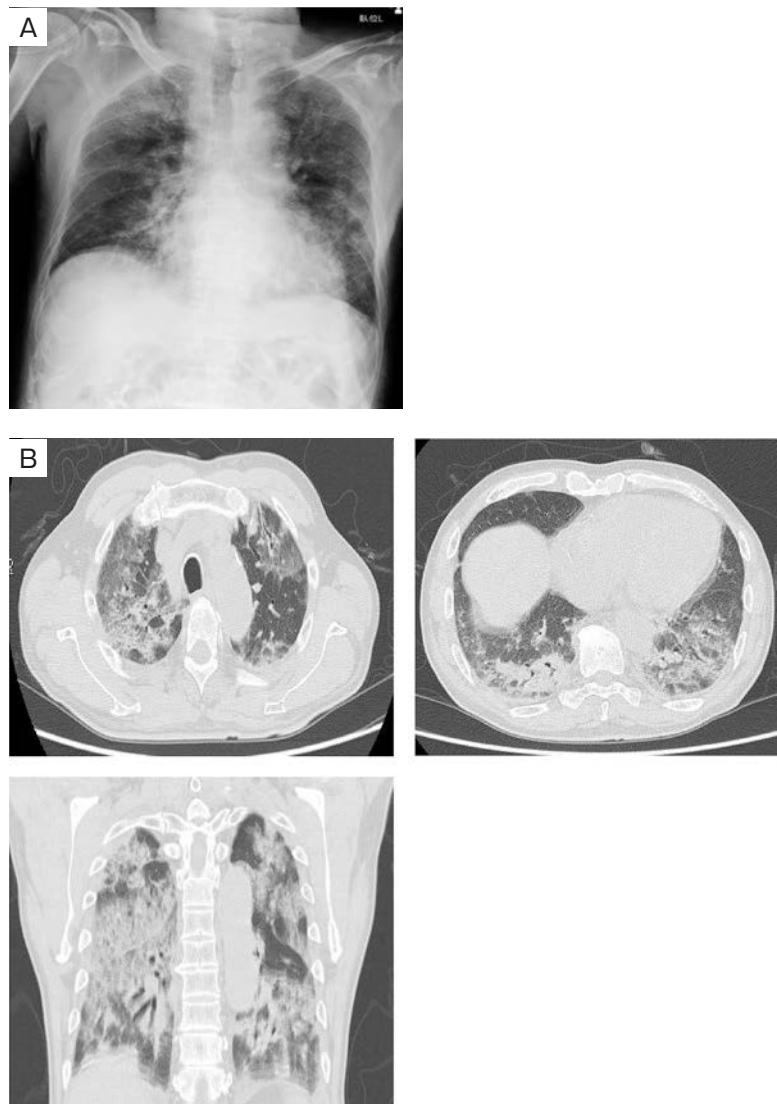


Fig. 1 Imaging findings on admission. (A) Chest radiograph showing diffuse ground-glass opacification in both lungs. (B) Chest computed tomography (CT) scan showing diffuse ground-glass opacification and consolidation in both lungs.

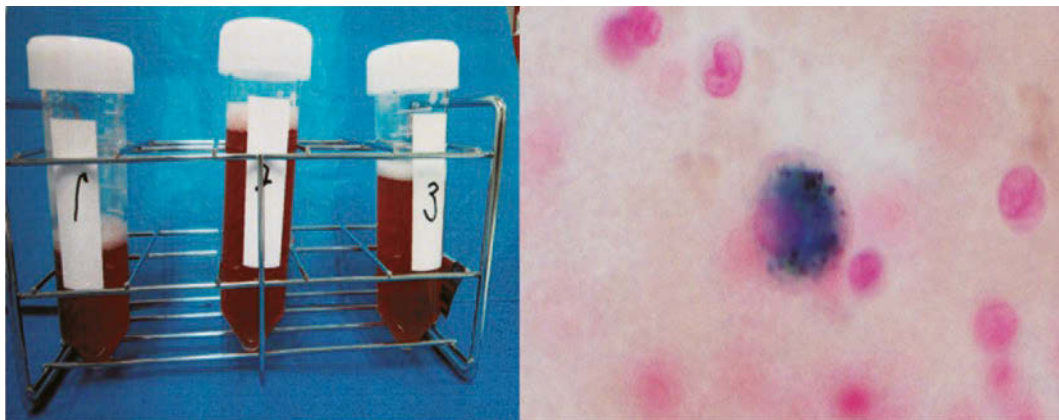


Fig. 2 Bronchoalveolar lavage and collection of progressively thickening bloody washings were performed. Cytologic findings from bronchoalveolar lavage fluid of diffuse alveolar hemorrhage: hemosiderin-laden macrophages stained by Berlin blue staining are shown.

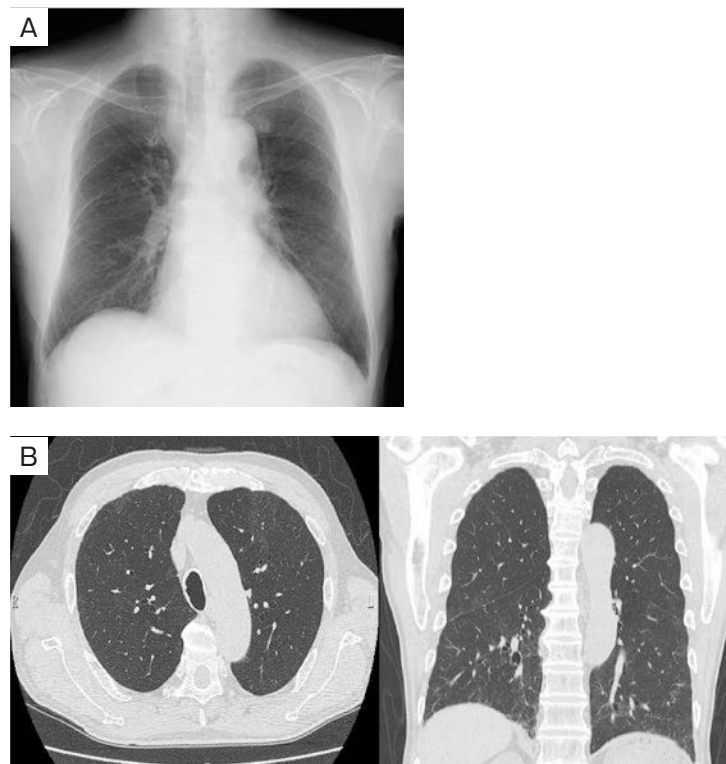


Fig. 3 Imaging findings on day 17. Chest radiograph (A) and CT scan (B) showing almost complete disappearance of diffuse ground-glass opacification.

Table 2 Cases of diffuse alveolar hemorrhage with positivity for anti-aminoacyl tRNA synthetase antibody

Year	Author	Anti-ARS antibody	Other antibody	IP	Physical examination	Comorbidity	Treatment	Outcome
1995	Schwarz MI, et al. ²⁾	AJo-1A	None	No	Myalgia, muscle weakness	BO	PSL, CPA	Improvement
2010	Do-Pham G, et al. ⁷⁾	APL-12A	ANA, AGBMA	Yes	Myalgia, muscle weakness, erythema	Colon cancer	PSL, CPA	Death
2019	Vargas-Gutiérrez DA, et al. ⁸⁾	APL-12A	ANA, ARo-52A	Yes	Hand skin keratinization	PH	PSL, CPA, MTX	Improvement
2020	Samuel S, et al. ⁹⁾	APL-7A	ANA	Yes	None	None	PSL, RIT, AZA	Improvement
2023	Present case	AEJA	None	No	None	None	PSL, TCL	Improvement

ARS: aminoacyl tRNA synthetase, AJo-1A: anti-Jo-1 antibody, APL-12A: anti-PL-12 antibody, APL-7A: anti-PL-7 antibody, AEJA: anti-EJ antibody, ANA: anti-nuclear antibody, AGBMA: anti-glomerular basement membrane antibody, ARo-52A: anti-Ro-52 antibody, IP: interstitial pneumonia, BO: bronchiolitis obliterans, PH: pulmonary hypertension, PSL: prednisolone, CPA: cyclophosphamide, MTX: methotrexate, RIT: rituximab, AZA: azathioprine, TCL: tacrolimus.

例^{2)7)~9)} (Table 2) で、抗PL-12抗体陽性が2例、抗Jo-1抗体、抗PL-7抗体陽性が各1例であった。また、合併症として間質性肺炎が3例、閉塞性細気管支炎・悪性腫瘍・肺高血圧症が各1例認められた。治療としては全例でステロイドが投与され、シクロホスファミド (cyclophosphamide) やタクロリムスなどの免疫抑制剤が併用され、悪性腫瘍合併例は死亡したがそれ以外は症状改善が得られていた。

肺胞出血のメカニズムとしては、これまでの報告では悪性腫瘍や血栓性微小血管障害、血栓性血小板減少性紫斑病などを合併しており、凝固異常や血小板減少による出血傾向が考えられている。また、間質性肺炎の急性増悪によるびまん性肺胞障害で引き起こされることが報告されている¹⁰⁾。しかし、本症例では悪性腫瘍や間質性肺炎、その他の膠原病の合併はなかった。皮膚筋炎では補体の活性化と沈着により皮膚や筋肉の内膜毛細血管の溶

解と筋の虚血が起こることが報告されており¹¹⁾、今回びまん性肺胞出血を示した詳細なメカニズムは不明であるが、同様な機序で肺血管に特異的に血管障害が起きた可能性も推定される。

びまん性肺胞出血の原因疾患の頻度に関する de Prostらの97例のびまん性肺胞出血の後ろ向きの検討では36%が免疫学的異常、64%が非免疫学的異常により発症したと報告している¹²⁾。血管炎や膠原病の免疫学的異常検索目的にANCAや各種自己抗体の測定が行われるが、抗ARS抗体は積極的に検索する自己抗体ではなく、また、以前は測定できなかった抗体であり、原因不明とされているなかには抗ARS抗体陽性の症例も存在する可能性があると考えられる。

今回、間質性肺炎や筋炎を伴わない抗ARS抗体陽性のびまん性肺胞出血の1例を経験した。症例数は少ないが、びまん性肺胞出血の際には抗ARS抗体が陽性を示した例が散見され、びまん性肺胞出血を認めた際には、抗ARS抗体も確認すべき自己抗体であると考えられた。

謝辞：本症例報告にあたりご協力いただきました自治医科大学病理学講座 仲矢丈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申告なし。

引用文献

- 1) Lara AR, et al. Diffuse alveolar hemorrhage. *Chest* 2010; 137: 1164-71.
- 2) Schwarz MI, et al. Pulmonary capillaritis and diffuse alveolar hemorrhage. A primary manifestation of polymyositis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 2037-40.
- 3) Mirouse A, et al. Severe diffuse alveolar hemorrhage related to autoimmune disease: a multicenter study. *Crit Care* 2020; 24: 231.
- 4) 佐藤健太, 他. 肺胞出血をともなう抗CADM-140抗体陽性皮膚筋炎の1剖検例. *臨神経* 2014; 54: 408-12.
- 5) 庄田武司, 他. 血栓性微小血管症と肺胞出血を合併し急激な経過をとった皮膚筋炎・強皮症の1例. *日呼吸会誌* 2009; 47: 227-31.
- 6) 和田達彦, 他. 肺胞出血を起こしたMCTD-SLEオーバーラップ症候群の1例. *日臨免疫会誌* 2006; 29: 283.
- 7) Do-Pham G, et al. A first case report of a patient with paraneoplastic dermatomyositis developing diffuse alveolar haemorrhage. *Br J Dermatol* 2010; 163: 227-8.
- 8) Vargas-Gutiérrez DA, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in a patient with antisynthetase syndrome. *Case Rep Rheumatol* 2019; 2019: 5453717.
- 9) Samuel S, et al. Diffuse alveolar hemorrhage, a rare presentation of polymyositis. *Respir Med Case Rep* 2020; 31: 101261.
- 10) 桑野和善, 他. 急性増悪に伴いびまん性肺胞出血をきたした特発性間質性肺炎の1剖検例. *日呼吸会誌* 2001; 39: 787-91.
- 11) Dalakas MC, et al. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003; 362: 971-82.
- 12) de Prost N, et al. Diffuse alveolar haemorrhage: factors associated with in-hospital and long-term mortality. *Eur Respir J* 2010; 35: 1303-11.

Abstract

A case of diffuse alveolar hemorrhage with positivity for anti-ARS antibody

Naoto Arai, Toshikazu Takasaki, Masashi Bando, Kei Yaoita,
Akinaga Iijima and Koichi Hagiwara

Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Jichi Medical University

A 70-year-old male presented with fever and dyspnea. Chest computed tomography revealed the presence of ground-glass opacification. He underwent bronchoalveolar lavage with tracheal intubation and mechanical ventilation. Hemosiderin phagocytic macrophages were observed in the bronchoalveolar lavage fluid. Based on the diagnosis of diffuse alveolar hemorrhage, steroid pulse therapy was commenced, resulting in decreased ground-glass opacification. Further analysis revealed positivity for the anti-aminoacyl tRNA synthetase (anti-ARS: anti-EJ) antibody. Cases of anti-ARS antibody syndrome complicated by diffuse alveolar hemorrhage are rare. Nevertheless, the presence of autoantibodies (anti-ARS antibody, and anti-nuclear and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies) should be confirmed.