

●症 例

婦人科悪性腫瘍を合併した抗ARS抗体陽性間質性肺炎の3例

横井 英人^a 春田 由貴^b 和田裕紀子^b
 伊藤 浩^b 町田 和彦^b 松尾 正樹^b

要旨：症例は、抗アミノアシルtRNA合成酵素（ARS）抗体陽性の間質性肺炎の3例。悪性腫瘍のスクリーニングで、2例は子宮頸癌、1例は子宮体癌の合併が認められた。全例、間質性肺炎の治療経過は良好であったが、1例は悪性腫瘍の進行のため死亡した。これまで、抗ARS抗体は悪性腫瘍の合併が多いとはされていないが、明確な見解は定まっていない。今回、単施設で短期間に婦人科腫瘍を合併した抗ARS抗体陽性の間質性肺炎を3例経験したため報告する。

キーワード：抗アミノアシルtRNA合成酵素（ARS）抗体、間質性肺炎、悪性腫瘍、婦人科腫瘍
 Anti-aminoacyl tRNA synthetase (ARS) antibody, Interstitial pneumonia,
 Malignancy, Gynecological tumor

緒 言

抗アミノアシルtRNA合成酵素（ARS）抗体は多発性筋炎（polymyositis：PM）や皮膚筋炎（dermatomyositis：DM）患者にみられる自己抗体であり、陽性例では間質性肺炎や多関節炎、手指の角質化と色素沈着などを高頻度で認め、抗ARS抗体症候群と呼ばれる1群を形成する¹⁾。一方で近年PM/DM患者の悪性腫瘍の合併は抗transcriptional intermediary factor-1 γ （TIF-1 γ ）抗体陽性群で多いとされており²⁾、現在までに抗ARS抗体陽性と悪性腫瘍との関連を明確に示唆する報告はない。しかし今回中部労災病院で比較的短期間に婦人科悪性腫瘍を合併した抗ARS抗体症候群を3例経験したので報告する。

症 例

【症例1】

患者：75歳，女性。
 主訴：労作時呼吸困難。
 既往歴：高血圧症，骨粗鬆症。
 喫煙歴：なし。
 治療経過：20XX年8月より労作時呼吸困難と乾性咳

嗽が出現し、改善がないため同年10月に中部労災病院を受診した。身体所見では両下肺野背側に捻髪音を聴取した以外に異常はなく、皮疹や筋把握痛を認めなかった。動脈血液ガス分析（室内気）ではpH 7.46, PaO₂ 63.7 Torr, PaCO₂ 33.4 Torr, HCO₃⁻ 23.7 mmol/Lと低酸素血症を認め、同日に入院となった。胸部単純X線写真（図1a-1）では両下肺野に網状影を認め、胸部CT写真（図1a-2）では両側下葉優位に浸潤影、すりガラス影を認め牽引性の気管支拡張も伴った。抗ARS抗体陽性（EIA法：203.0）、抗Jo-1抗体陽性、CPK 814 U/Lと軽度上昇を認め、抗ARS抗体に関連した間質性肺炎と診断した。経験的にメチルプレドニゾロン（methylprednisolone：mPSL）によるステロイドパルス療法（1,000 mg×3日間）を行い、後治療としてmPSL 30 mg/日とシクロスポリン（cyclosporin）150 mg/日を投与した。治療反応性は良好であり、呼吸状態と画像所見ともに改善傾向を認めた。筋症状は初診時より認めなかったが、血清CPK値も正常範囲まで改善を認めた。入院後不正性器出血があり、骨盤部MRI（図2a）で子宮内膜領域にT2強調画像で軽度高信号を呈す不正な腫瘤影を認め、精査の結果子宮体癌stage IVの診断となったが、年齢や患者の希望を考慮して緩和的対応となった。プレドニゾロン（prednisolone：PSL）25 mg/日までステロイドを漸減し、第47病日に自宅退院となったが、子宮体癌進行により、入院より第82病日に永眠された。なお不正性器出血の出現は入院後であるが、診断時点でstage IVであったため子宮体癌は間質性肺炎より先行して発生したことが示唆された。

連絡先：横井 英人
 〒466-8560 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65
^a名古屋大学医学部附属病院呼吸器内科
^b労働者健康安全機構中部労災病院呼吸器内科
 (E-mail: eito_y88-chutoen@yahoo.co.jp)
 (Received 6 Nov 2017/Accepted 28 Mar 2018)

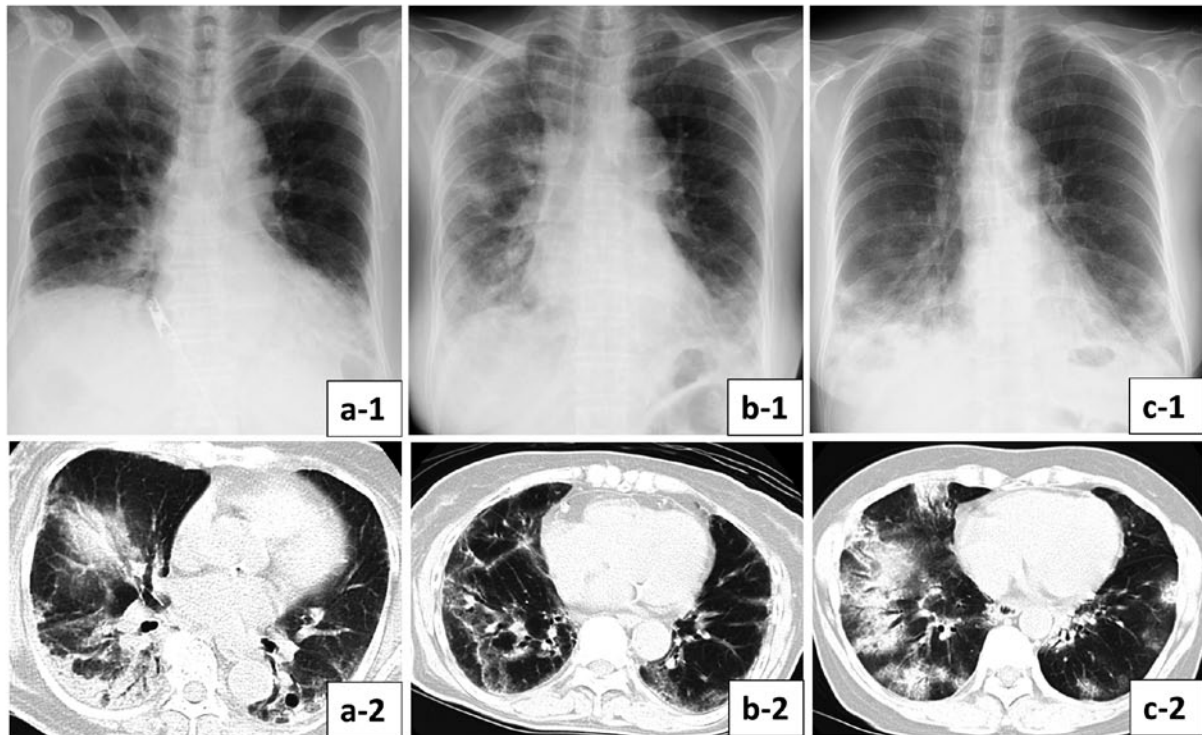


図1 入院時の胸部単純X線写真と胸部CT写真。(a-1, 2) 症例1, (b-1, 2) 症例2, (c-1, 2) 症例3. いずれの画像も両肺にすりガラス影を認めており, 一部で牽引性気管支拡張像を認める.



図2 骨盤部MRIのT2強調画像。(a) 症例1. 子宮内膜領域に軽度高信号を示す腫瘤影を認める。(b) 症例2, (c) 症例3. b・cでは子宮頸部の腫大を認め, 不均一な高信号を呈している. いずれの症例も生検にて悪性細胞が証明され, 子宮体癌または子宮頸癌の診断に至った.

【症例2】

患者: 67歳, 女性.

主訴: 労作時呼吸困難.

既往歴: 高血圧症, 脳梗塞 (20XX-6年).

喫煙歴: なし.

治療経過: 限局皮膚硬化型全身性強皮症の診断で20XX-2年より中部労災病院リウマチ科に通院し, 手指の疼痛に対して非ステロイド性抗炎症剤 (non-steroidal anti-

inflammatory drugs : NSAIDs) の頓服で経過観察となっていた. 来院1ヶ月前より労作時呼吸困難を自覚し, 改善がないため20XX年3月に同院を予約外受診した. 両下肺野背側に捻髪音を聴取し, 両手指の屈曲拘縮は認められたが, 皮疹や筋把握痛は認めなかった. 動脈血液ガス分析 (室内気) ではpH 7.48, PaO₂ 71.5 Torr, PaCO₂ 33.0 Torr, HCO₃⁻ 24.1 mmol/Lと低酸素血症を認め, 同日に入院となった. 胸部単純X線写真 (図1b-1) で両側肺野にすり

ガラス影を認め、胸部CT写真(図1b-2)でも両肺のすりガラス影と牽引性の気管支拡張を認めた。気管支鏡検査を行い、細菌検査は陰性で、感染の関与は否定的と考え、ステロイドパルス療法(mPSL 1,000mg×3日間)を行い、後治療としてmPSL 40mg/日とシクロスポリン 100mg/日を投与した。治療反応性は良好であり呼吸状態や陰影の著明な改善が得られ、抗ARS抗体陽性(EIA法:136.0)であることより、抗ARS抗体に関連した間質性肺炎と診断した。また不正性器出血の病歴が呼吸困難発症と同時期にあり、骨盤部MRI(図2b)で子宮頸部にT2強調画像で不均一に高信号を呈する腫瘤影を認め、精査の結果子宮頸癌stage IIIbの診断に至った。間質性肺炎が安定後、子宮頸癌に対し放射線単独治療を施行し画像上で腫瘍の消失を認め、細胞診も陰性化した。現在治療終了から1年6ヶ月経ているが再発はない。腫瘍治療により間質性肺炎は著変なかったが、問題なくステロイドは漸減でき、PSL 6mg/日とシクロスポリン 100mg/日の内服で経過は安定している。

【症例3】

患者:58歳,女性。

主訴:労作時呼吸困難。

既往歴:特記すべきものなし。

喫煙歴:なし。

治療経過:20XX年2月中旬より両手指のこわばりを感じていた。その後乾性咳嗽と階段昇降での呼吸困難が出現し、近医で酸素化不良と両側肺炎像を指摘され、20XX年2月末に中部労災病院を受診し入院となった。両下肺野背側に捻髪音を聴取し、両側上眼瞼に発赤を認めた。両手指関節背側皮膚の軽度角化は認めたが発赤や腫脹はなく、筋把握痛は認めなかった。動脈血液ガス分析(室内気)ではpH 7.44, PaO₂ 70.6 Torr, PaCO₂ 33.7 Torr, HCO₃⁻ 24.0 mmol/Lと低酸素血症を認めた。胸部単純X線写真(図1c-1)と胸部CT写真(図1c-2)で両肺にすりガラス影を認め、抗生剤治療を行ったが改善に乏しく、肺野のすりガラス影が亜急性に増悪した。血清のCPKも上昇傾向を認め、筋炎関連の間質性肺炎が想定された。呼吸状態が不安定であり気管支鏡検査は実施せず、経験的にステロイドパルス(mPSL 1,000mg×3日間)とmPSL 60mg/日による後治療を行った。治療反応性は良好で、後に抗ARS抗体陽性(EIA法:80.6)が判明し、抗ARS抗体症候群による間質性肺炎と診断した。入院日の夜間に不正性器出血があり、骨盤部MRI(図2c)で子宮頸部の腫大を認め、精査の結果子宮頸癌の診断に至った。現在ステロイド治療を継続しながら子宮頸癌の精査中である。なお入院1年前から不正性器出血の病歴があり、子宮頸癌発症が間質性肺炎に先行していたことが示唆される。

考 察

細胞質抗原であるアミノアシル tRNA 合成酵素(ARS)は、特定のアミノ酸を対応する tRNA と結合させてアミノアシル tRNA を合成する酵素である。その ARS に対する抗体が抗 ARS 抗体であり、多発性筋炎や皮膚筋炎患者に特異的な自己抗体とされている¹⁾。抗 Jo-1 抗体をはじめ抗 PL-7 抗体や抗 PL-12 抗体など現在 8 種類が同定されており³⁾⁴⁾、対応抗原により差はあるが間質性肺炎や多関節炎、手指の角質化と色素沈着などを高頻度に認め、抗 ARS 抗体症候群と呼ばれる 1 病型を形成する¹⁾。本症例では 3 例のうち 2 例で軽度の CPK 上昇、1 例で手指の皮膚の角化と眼瞼のヘリオトロープ疹を認める以外、筋炎症状などの肺外症状の存在は乏しかった。抗 ARS 抗体陽性例では間質性肺炎が筋炎に先行する症例や筋炎を伴わない症例も存在するとされる⁵⁾。さらに、間質性肺炎に対するステロイドと免疫抑制薬による治療介入は、筋炎症状等の抗 ARS 抗体の肺外症状を出現しがたくさせ得ると考えられる。

今回、当院で経験した抗 ARS 抗体陽性の間質性肺炎の 3 例に婦人科悪性腫瘍を合併していた。元来多発性筋炎・皮膚筋炎の一部は悪性腫瘍を合併することが報告されており、2011 年の Zahr らの報告では皮膚筋炎患者の 23.5% (574 人/2,439 人)、多発性筋炎患者の 10.2% (97 人/947 人)が悪性腫瘍を合併していたとされる⁶⁾。悪性腫瘍の種類は、皮膚筋炎では卵巣癌、肺癌、膵臓癌、胃癌が多く、多発性筋炎では非ホジキンリンパ腫、肺癌、膀胱癌が多いとされる⁷⁾。日本では Azuma らが clinically amyopathic dermatomyositis (CADM) を含めて皮膚筋炎、多発性筋炎患者の悪性腫瘍を解析し、皮膚筋炎患者 70 例中 17 例、CADM 患者 15 例中 3 例、多発性筋炎患者 51 例中 3 例で合併し、悪性腫瘍の種類は胃癌が最多であったと報告している⁸⁾。いずれの報告も子宮頸癌や子宮体癌の合併率の上昇については指摘がなかった。

近年悪性腫瘍関連筋炎に特異的な自己抗体として抗 p155 抗体が報告されている。抗 p155 抗体はヒト transcriptional intermediary factor-1 (TIF-1) γ に対する抗体である⁹⁾。TIF-1 γ は発癌や線維化などの病態に関連する分子である transforming growth factor (TGF)- β のシグナル伝達分子と結合し、シグナル調整をしていると考えられている¹⁰⁾。抗 TIF-1 γ 抗体によってその調整が乱れ悪性腫瘍が発生しやすくなることが示唆されているが、今後の病態の解明が待たれる。なお今回提示した症例に対しては抗 TIF-1 γ 抗体測定は実施していない。

また、多発性筋炎と皮膚筋炎の報告をメタ解析した結果で抗 Jo-1 抗体や間質性肺炎の存在は悪性腫瘍を合併しない因子との報告があり¹¹⁾、本症例のような抗 ARS 抗体

陽性例, 特に抗Jo-1抗体陽性例は悪性腫瘍の合併率が低いとされている。一方で, 筋炎特異的または筋炎関連自己抗体陽性患者についてメタ解析を行ったLegaらの報告では, 悪性腫瘍関連筋炎患者の13%で抗ARS抗体が陽性であったと報告されている¹²⁾。これらから, 抗ARS抗体陽性例の悪性腫瘍合併率については, 未だ議論のあるところと考えられる。さらに抗ARS抗体のなかでも抗Jo-1抗体陽性患者は抗PL-7抗体や抗PL-12抗体陽性患者と比較して悪性腫瘍を合併しやすいことが示唆され, 特に消化器悪性腫瘍や婦人科悪性腫瘍の合併が多いという報告もあり¹³⁾。今後抗ARS抗体の種類ごとの解析も待たれる。間質性肺炎に悪性腫瘍が合併した場合, 治療方針や予後に影響を与え得る。皮膚筋炎における報告だが悪性腫瘍治療により症状が改善する報告もあれば, 特に進行癌の場合は改善しない報告もあり⁷⁾。悪性腫瘍治療を積極的に行うかは症例ごとに検討すべきと考える。また本症例では間質性肺炎より悪性腫瘍発生が先行したことが示唆され, 抗ARS抗体陽性の間質性肺炎を診断した時点で悪性腫瘍のスクリーニングを考慮しても良いと思われる。抗ARS抗体の発生機序は不明だが, 悪性腫瘍に対する免疫反応が抗体発生の一因となった可能性は検討の余地がある。

今回婦人科悪性腫瘍を合併した抗ARS抗体陽性間質性肺炎の3例を報告した。現時点で抗ARS抗体と悪性腫瘍の関連については議論のあるところであり, 今後さらなる症例の蓄積と解明が望まれる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) 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.
- 2) Hamaguchi Y, et al. Clinical correlations with dermatomyositis-specific autoantibodies in adult Japanese patients with dermatomyositis: a multicenter cross-sectional study. *Arch Dermatol* 2011; 147: 391-8.
- 3) 佐藤慎二. 多発性筋炎・皮膚筋炎に見いだされる特異自己抗体 (抗CADM-140抗体を中心に). *日臨免疫会誌* 2006; 29: 85-93.
- 4) 平形道人. 多発性筋炎・皮膚筋炎における自己抗体とその臨床免疫学的意義. *日臨免疫会誌* 2007; 30: 444-54.
- 5) 佐藤慎二. 炎症性筋炎—筋炎でみられる自己抗体について—. *リウマチ科* 2015; 53: 244-51.
- 6) Zahr ZA, et al. Malignancy in myositis. *Curr Rheumatol Rep* 2011; 13: 208-15.
- 7) 後藤大輔, 他. 皮膚筋炎と悪性腫瘍. *リウマチ科* 2013; 49: 403-9.
- 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.
- 9) Fujimoto M, et al. Myositis-specific anti-155/140 autoantibodies target transcription intermediary factor 1 family proteins. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 513-22.
- 10) Gordon KJ, et al. Role of transforming growth factor-beta superfamily signaling pathways in human disease. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1782: 197.
- 11) Lu X, et al. Factors predicting malignancy in patients with polymyositis and dermatomyositis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e94128.
- 12) 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.
- 13) 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.

Abstract**Three cases of interstitial pneumonia with anti-aminoacyl tRNA synthetase antibodies complicated by gynecological cancer**

Eito Yokoi^a, Yuki Haruta^b, Yukiko Wada^b, Hiroshi Ito^b,
Kazuhiko Machida^b and Masaki Matsuo^b

^aDepartment of Respiratory Medicine, Nagoya University Hospital

^bDepartment of Respiratory Medicine, Chubu Rosai Hospital

We report three cases of patients with interstitial pneumonia who were positive for anti-aminoacyl tRNA synthetase (ARS) antibodies. Screening for cancer revealed cervical cancer in two cases and endometrial cancer in the third case. In all the cases, interstitial pneumonia responded well to treatment; however, one patient died due to progression of the cancer. Until now, an association between anti-ARS antibodies and cancer has not been reported; however, there is no clear opinion on such an association. Here we report three cases of interstitial pneumonia carrying anti-ARS antibodies complicated by the presence of gynecological cancer in a single establishment and over a short period of time.