

●症 例

OP/NSIP overlap を認めた抗EJ, Ro-52抗体陽性間質性肺炎の1例

井上 薫 室橋 光太 原 悠
湯本健太郎 寺西 周平 金子 猛

要旨：症例は60歳女性。数ヶ月前より持続する労作時呼吸困難にて受診した。胸部HRCTにて間質性肺炎を認めた。筋炎症状を含めた明らかな膠原病関連症状は認めなかったものの、血清抗EJ抗体および抗Ro-52抗体が陽性であった。外科的肺生検では、非特異性間質性肺炎と器質化肺炎が混在する所見を認めた。両抗体が陽性の症例は、筋炎やrapidly progressive-interstitial lung diseaseの合併を考慮すべき予後不良病態であることが予想され、嚴重な経過観察が必要と考えられた。

キーワード：抗アミノアシルtRNA合成酵素抗体, 非特異性間質性肺炎, 器質化肺炎, 抗EJ抗体, 抗Ro-52抗体

Anti-aminoacyl tRNA synthetase antibody, Non-specific interstitial pneumonia (NSIP), Organizing pneumonia (OP), Anti-EJ antibody, Anti-Ro-52 antibody

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/皮膚筋炎に関連する自己抗体として知られており、抗ARS抗体陽性例は筋炎、間質性肺炎、Raynaud現象、指の角化と色素沈着、関節炎、発熱を合併することが多く、抗ARS抗体症候群と総称されている¹⁾²⁾。現在、抗ARS抗体は、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種類が同定されており、抗ARS抗体の種類によって、臨床像が異なることが指摘されている。一方、抗SS-A/Ro抗体は、分子量52kDaの抗Ro-52抗体と分子量60kDaの抗Ro-60抗体に分類され、抗Ro-52抗体は、筋炎患者において、比較的高率に検出され、抗Jo-1抗体と強い相関を示すことが報告されている³⁾。

今回我々は、明らかな筋炎症状を認めないものの、抗EJ抗体および抗Ro-52抗体が陽性であった間質性肺炎で、外科的肺生検 (surgical lung biopsy: SLB) にて非特異性間質性肺炎 (non-specific interstitial pneumonia: NSIP) と器質化肺炎 (organizing pneumonia: OP) が混在する

組織所見を認めた希少例を経験したため、その臨床経過を含めて報告する。

症 例

患者：60歳、女性。

主訴：労作時呼吸困難。

既往歴：骨粗鬆症。

家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：なし。

内服歴：エルデカルシトール (eldecalcitol)。健康食品の摂取なし。

ペット飼育歴：なし。

居住歴：鉄筋コンクリート (築5年)。

現病歴：20XX-2年11月より労作時呼吸困難を自覚した。近医にて胸部単純X線検査で両下肺野網状すりガラス陰影を指摘され、精査加療目的で当院に紹介受診、入院となった。

入院時現症：身長151cm、体重49.2kg、血圧109/73mmHg、心拍数75回/min、呼吸数16回/min、体温36.4℃、経皮的動脈血酸素飽和度99% (室内気)、体表リンパ節触知せず。呼吸音両背側胸下部fine crackles聴取、心音純。皮疹、関節腫脹、機械工の手、ヘリオトローブ疹、Gottron徴候、Raynaud現象、ばち指は認めなかった。両上下肢徒手筋力検査5と低下を認めなかった。

入院時検査所見 (表1)：血清LDH、CRPは正常であったものの、血清KL-6 1,794 U/mLおよびSP-D 366 ng/mLは上昇していた。抗核抗体は160倍 (speckled pattern)

連絡先：室橋 光太

〒236-0004 神奈川県横浜市金沢区福浦3-9

横浜市立大学大学院医学研究科呼吸器病学

(E-mail: murohashi36@hotmail.com)

(Received 24 May 2019/Accepted 17 Jul 2019)

表1 入院時検査所見

Peripheral blood		IgG4	30 mg/dL	Blood gas analysis	
WBC	5,500/uL	IgG	1,501 mg/dL	FiO ₂	0.21
Neu	61.2 %	IgA	151 mg/dL	pH	7.39
Lym	21.3 %	IgM	167 mg/dL	PaCO ₂	42.3 Torr
Hb	13.0 g/dL	IgE	195 U/mL	PaO ₂	80.0 Torr
Plt	25.5 × 10 ⁴ /uL				
Biochemistry		Biomarker for ILD		Pulmonary function test	
AST	20 U/L	<u>KL-6</u>	<u>1,794 U/mL</u>	<u>%VC</u>	<u>67.0 %</u>
ALT	11 U/L	<u>SP-D</u>	<u>366 ng/mL</u>	<u>%FVC</u>	<u>68.4 %</u>
LDH	183 U/L	Autoimmune		<u>%FEV₁</u>	<u>61.1 %</u>
CK	112 U/L	Anti-CCP Ab	<0.6 U/mL	<u>%DL_{co}</u>	<u>82.8 %</u>
ALP	166 U/L	<u>ANA (speckled)</u>	<u>160 倍</u>	BALF (Right-sided B ⁴)	
T-bil	0.9 mg/dL	Anti-dsDNA Ab	<10 U/mL	Total cell count	6.8 × 10 ⁵ /mL
TP	7.3 g/dL	RF	9.6 U/mL	Cell populations	
Alb	3.9 g/dL	Anti-SS-A/Ro Ab	3.0 U/mL	Macrophage	66.0 %
BUN	14 mg/dL	Anti-SS-B/La Ab	2.1 U/mL	<u>Lym</u>	<u>28.0 %</u>
Cr	0.74 mg/dL	Anti-Scl-70 Ab	1.5 U/mL	<u>Eo</u>	<u>4.0 %</u>
Na	141 mmol/L	Anti-P-ANCA Ab	1.0 U/mL	Seg	2.0 %
K	4.1 mmol/L	<u>Anti-Ro-52 Ab</u>	<u>+</u>	Lymphocytes subsets	
Cl	104 mmol/L	<u>Anti-ARS Ab</u>	<u>+(index 111)</u>	<u>CD4/CD8</u>	<u>0.19</u>
CRP	0.04 mg/dL	Anti-Jo-1 Ab	-		
BNP	50.1 pg/mL	Anti-EJ Ab	<u>+</u>		

ILD : interstitial lung disease, BALF : bronchoalveolar lavage fluid.

と上昇を認め、抗ARS抗体陽性 (index 111) であり、血清CKならびに抗Jo-1抗体は異常を認めなかったが、抗EJ抗体、抗Ro-52抗体 (EUROLINE法) は陽性であった。

気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid : BALF) 所見 (表1) : 右B⁴にて施行し、回収率は55%だった。総細胞数は6.8 × 10⁵/mLと増加、細胞分画はリンパ球比率が28.0%と増加しており、CD4/CD8比が0.19と低下していた。

胸部単純X線写真 : 両側下肺野に網状すりガラス陰影を認めた。

胸部高分解能CT (high-resolution CT : HRCT) (図1) : 両側下葉を主体とする胸膜直下のすりガラス陰影、コンソリデーション、胸膜下線状影を認めた。

呼吸機能検査 : %VC 67.0%, %FVC 68.4%, %FEV₁ 61.1%, FEV₁/FVC 73.3%と混合性換気障害を認めた。

SLB所見 (図1B) : 右肺底部S⁸, S⁹より肺生検を施行した。胸膜直下は保たれ、内側に肺胞壁の浮腫状の肥厚をびまん性に認めた。また、肺胞腔内に突出するポリープ型内腔線維化巣を認め、NSIPパターンとOPパターンの混在する組織像だった。

臨床経過 (図2) : 当院初診時からの臨床経過を示す。胸部HRCT所見は、通常型間質性肺炎としては非典型的であり、抗ARS抗体は陽性であるものの、筋力低下、皮膚所見などの膠原病関連症状はなく、その他の間質性肺

炎の原因は認めなかったため、特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonia : IIP) と考えられた。BALFおよびSLB所見から、multi-disciplinary discussionにて、OP/NSIP overlap pattern (unclassifiable IIP) と確定診断した。自覚症状および画像所見が軽微であったものの、血清KL-6とSP-Dは微増していたため、プレドニゾロン (prednisolone : PSL) 30mg/日で治療開始とした。治療への反応性は良好であり、血清KL-6およびSP-Dはいずれも減少し、治療開始6ヶ月後の胸部HRCTでは、両側肺底部のすりガラス陰影、コンソリデーションは縮小した。PSLは約1年をかけて5mg/日まで漸減し、筋炎症状の出現もなかったが、20XX年1月に肺病変の軽度の再増悪を認め、PSL 7.5mg/日に増量、現在、免疫抑制薬の導入を検討中である。

考 察

本症例では、多発性筋炎/皮膚筋炎に特異的に見いだされる自己抗体 (myositis-specific autoantibodies : MSA) である抗ARS抗体のうち、抗EJ抗体が陽性であった。Hamaguchiらの166例の抗ARS抗体陽性患者の検討では、抗EJ抗体陽性例は38例 (23%) 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抗体のなかで、抗Jo-1抗体 [59例 (36%)] に次ぐ2番目の頻度であった⁴⁾。また、筋炎症状を認めず、間質

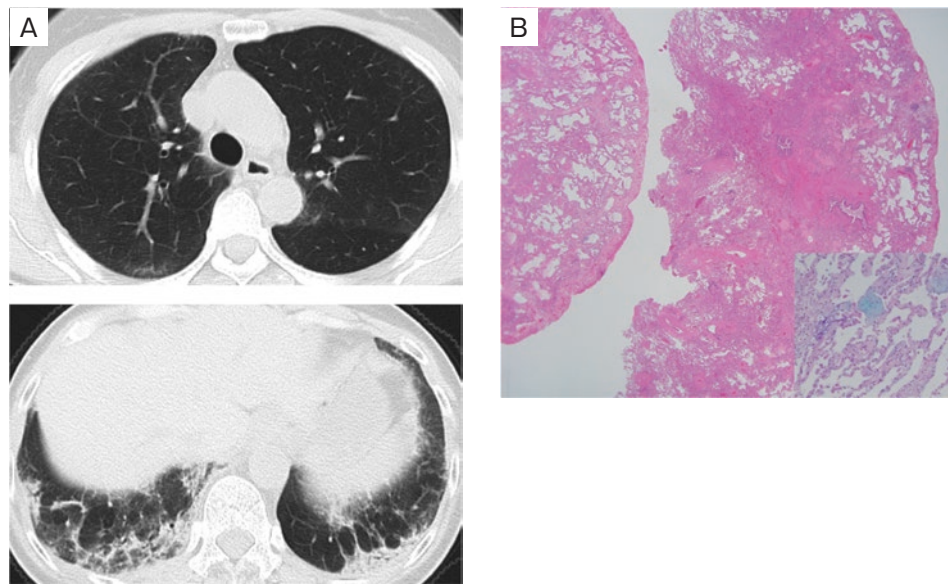


図1 治療前の胸部HRCTと外科的肺生検所見(右下葉)。(A) 両側下葉を主体とする胸膜直下のすりガラス陰影、コンソリデーション、胸膜下線状影を認めた。(B) 胸膜直下は保たれ、内側に肺胞壁の浮腫状の肥厚をびまん性に認めた[hematoxylin-eosin (HE) 染色, ×12.5]。肺胞腔内にポリープ型内腔線維化巣を認め[alcian blue PAS染色, ×100 (図の右下)], NSIPとOPの混在する病理所見だった。

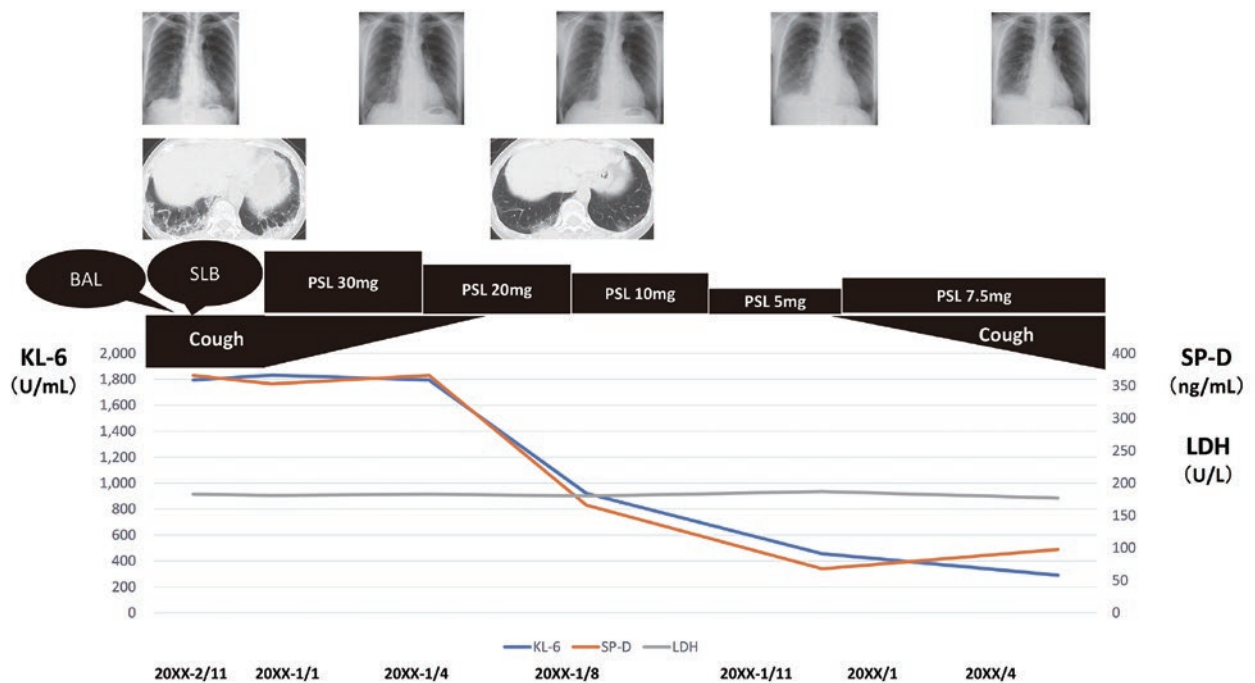


図2 臨床経過。BAL : bronchoalveolar lavage, SLB : surgical lung biopsy, PSL : prednisolone.

性肺炎を有する抗ARS抗体陽性患者のうち、経過観察中に筋炎症状を発症した症例頻度の検討では、抗EJ抗体陽性例は28例中8例(29%)に認められ、抗PL-7抗体陽性例(64%)、抗Jo-1抗体陽性例(39%)に次ぐ高頻度であり、本症例の場合も経過中に筋炎症状の出現に十分注意する必要があると考えられた。

本症例では、抗EJ抗体に加えて、抗Ro-52抗体も陽性であった。Ro-52蛋白は炎症の調節に関与する細胞質内蛋白であり、E3ユビキチンリガーゼの活性を調節するN末端RINGドメイン、オリゴマー化に関与するB-boxドメイン、coiled-coilドメイン、ウイルス除去に関わるPRY-SPRYドメインの4つのドメイン構造からなり、tripartite

motif (TRIM) ファミリー内に属するためTRIM21とも呼ばれている³⁾⁵⁾。抗Ro-52抗体は、筋炎、シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス患者の血清中に認められ、これらの疾患の発症と関連するといわれているとともに、抗ARS抗体症候群において抗Ro-52抗体が陽性の間質性肺炎は予後不良といわれている^{3)6)~10)}。Shiらの124例の抗ARS抗体症候群の検討では、36例(29%)で抗Ro-52抗体は陽性で、そのうち10例が抗EJ抗体陽性であった。さらに、rapidly progressive-interstitial lung disease (RP-ILD)は、抗ARS抗体症候群の重要な予後規定因子であり、RP-ILDを発症した11例(9%)のうち、8例(6%)で抗Ro-52抗体が陽性、そのうち1例(1%)は抗EJ抗体も陽性であった。以上から、抗ARS抗体症候群において、抗Ro-52抗体の有無の評価は、予後を予測するうえできわめて重要であることが示唆された。

本症例では、SLBにてNSIPとOPが混在する所見であった。前述したShiらの報告における抗EJ抗体および抗Ro-52抗体が陽性の1例は、CT所見はNSIPパターンであるが、組織学的裏づけがなされていなかった¹⁰⁾。一方で、わが国にて、抗EJ抗体および抗Ro-52抗体陽性であり、SLBによる組織学的検討がなされている間質性肺炎を、田村らが報告している¹¹⁾。本報告例では、シェーグレン症候群の合併を認めたが、両側下葉優位のすりガラス陰影、コンソリデーションを認め、筋炎症状、皮膚所見が乏しい点や、OP/NSIP overlapパターンを認めた点は、本症例と類似していた。ToddらのSLBを施行した16例のOPあるいは22例のOP/NSIP overlapの検討では、後者の22例のうち19例(86%)において予後不良の経過を認めたと報告している¹²⁾。実際、本症例においても、PSL単独療法で治療開始したが、PSL 5mg/日まで減量した段階で肺病変の悪化を認めており、PSL 7.5mg/日に増量し、免疫抑制薬の導入を検討中である。また、OP/NSIP overlapパターンを認めた22例のうち6例(27%)は、膠原病が背景に存在する症例であったが、自己抗体を含めた詳細情報はなく、OP/NSIP overlapパターンの組織所見を示す症例における自己抗体の臨床的意義については、さらなる検証が必要である。

以上、SLBにてNSIPとOPの混在する所見を認め、抗EJ抗体および抗Ro-52抗体が陽性であった間質性肺炎を報告した。両抗体が陽性の症例は、筋炎やRP-ILDの合併を考慮すべき予後不良病態であることが予想され、嚴重な経過観察が必要と考えられた。

本論文の要旨は、第230回日本呼吸器学会関東地方会(2018年7月、東京)にて発表した。

謝辞：本症例の診断、診療にご協力をいただきました当院病理診断部 松村舞依先生に深謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に關して申告なし。

引用文献

- 1) Mahler M, et al. Idiopathic inflammatory myopathies and the anti-synthetase syndrome: a comprehensive review. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 367-71.
- 2) Mathews MB, et al. Myositis autoantibody inhibits histidyl-tRNA synthetase: a model for autoimmunity. *Nature* 1983; 304: 177-9.
- 3) Schulte-Pelkum J, et al. Latest update on the Ro/SS-A autoantibody system. *Autoimmun Rev* 2009; 8: 632-7.
- 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) Mallery DL, et al. Antibodies mediate intracellular immunity through tripartite motif-containing 21 (TRIM21). *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 19985-90.
- 6) Chan EK, et al. Molecular definition and sequence motifs of the 52-kD component of human SS-A/Ro autoantigen. *J Clin Invest* 1991; 87: 68-76.
- 7) Espinosa A, et al. The Sjögren's syndrome-associated autoantigen Ro52 is an E3 ligase that regulates proliferation and cell death. *J Immunol* 2006; 176: 6277-85.
- 8) Hudson M, et al. Clinical significance of antibodies to Ro52/TRIM21 in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2012; 14: R50.
- 9) Ghillani P, et al. Clinical significance of anti-Ro52 (TRIM21) antibodies non-associated with anti-SSA 60kDa antibodies: results of a multicentric study. *Autoimmun Rev* 2011; 10: 509-13.
- 10) Shi J, et al. Clinical profiles and prognosis of patients with distinct antisynthetase autoantibodies. *J Rheumatol* 2017; 44: 1051-7.
- 11) 田村健太郎, 他. 外科的肺生検で急性肺障害を伴う間質性肺炎を認め、抗ARS抗体陽性であったシェーグレン症候群の1例. *日胸臨* 2015; 74: 893-9.
- 12) Todd NW, et al. Organizing pneumonia/non-specific interstitial pneumonia overlap is associated with unfavorable lung disease progression. *Respir Med* 2015; 109: 1460-8.

Abstract**A case of non-specific interstitial pneumonia and organizing pneumonia overlap pattern with anti-EJ antibody and anti-Ro-52 antibody**

Kaoru Inoue, Kota Murohashi, Yu Hara, Kentaro Yumoto,
Shuhei Teranishi and Takeshi Kaneko

Department of Pulmonology, Yokohama City University Graduate School of Medicine

A 60-year-old woman visited our hospital because of dyspnea several months ago. She did not present symptoms associated with myositis; however, high-resolution computed tomography (CT) chest scan revealed interstitial pneumonia with serum anti-EJ and anti-Ro-52 antibody. Surgical lung biopsy (SLB) specimens showed a non-specific interstitial pneumonia and organizing pneumonia overlap pattern. Anti-EJ antibody- and anti-Ro-52 antibody-positive interstitial pneumonia is usually associated with myositis and rapidly progressive-interstitial lung disease and needs to be closely monitored.