

経過中に心膜炎の増悪を認めた 抗 EJ 抗体陽性抗 ARS 抗体症候群の 69 歳男性例

林 久美子¹⁾ 町田 容子¹⁾ 片山 優希¹⁾ 横手 裕明¹⁾ 齋藤 和幸¹⁾
増村麻由美²⁾ 宮下 彰子³⁾ 小林 正樹³⁾⁴⁾ 融 衆太^{1)*}

要旨：症例は 69 歳男性。近位筋優位の四肢筋力低下と皮疹を認めた。筋生検にて perifascicular necrosis, perimysium における ALP 活性の亢進を認め、抗 EJ 抗体陽性と併せて抗 ARS 抗体症候群と診断した。合併した直腸癌に対して外科的治療を行った後、副腎皮質ステロイドにて治療を開始。筋力は改善したが、心膜炎を合併し心嚢液貯留と促進性心室固有調律が出現した。その後免疫抑制剤を追加し、心膜炎は軽快した。抗 EJ 抗体陽性抗 ARS 抗体症候群においても心膜炎が合併しうること、また早期からの免疫抑制剤の併用にて患者予後を改善する可能性があることが示唆された。

(臨床神経 2019;59:21-26)

Key words：抗 EJ 抗体, 抗 ARS 抗体症候群, 心膜炎, 間質性肺炎, 筋炎

はじめに

筋炎においては近年多数の特異的自己抗体が同定され、筋炎の病型分類や病態把握に寄与している。アミノアシル tRNA 合成酵素に対する自己抗体（抗 ARS 抗体）も筋炎特異的抗体の 1 種であり、同抗体を有する症例は、筋炎、間質性肺炎、皮疹、関節炎、発熱、機械工の手、レイノー現象等の臨床的特徴を示すことが多く、抗 ARS 抗体症候群として認識されている¹⁾。また近年特徴的病理所見を呈することが報告され、病理学的にも疾患概念として確立されつつある²⁾³⁾。現在抗ヒスチジル tRNA 合成酵素 (Jo-1) 抗体、抗グリシル tRNA 合成酵素抗体 (EJ) 抗体等合計 8 種類が知られており、抗体ごとに臨床病型が異なる⁴⁾とされる。しかし、同検査は 2014 年 1 月に保険収載されたばかりのため、未だ各々の症例数は少ない。

現在抗 ARS 抗体症候群における筋炎治療に関して国際的に広く認められている指針はない⁴⁾。また治療に有効な薬剤やその組み合わせ、導入開始時期、また悪性腫瘍の検索やフォローに関して十分なエビデンスがあるわけではない。

今回我々は筋炎、直腸癌、間質性肺炎に加え、過去に報告のない心膜炎を合併した抗 EJ 抗体陽性抗 ARS 抗体症候群の

1 例を経験した。直腸癌摘出後に副腎皮質ステロイド単剤で加療を開始したところ、筋炎は改善したものの間質性肺炎の増悪と心膜炎による心嚢水貯留、不整脈の出現をきたした。そこで免疫抑制剤（シクロスポリン）を追加したところ間質性肺炎と心膜炎は速やかに軽快した。本例の臨床経過と自己抗体からみた臨床的特徴を文献の考察も含め報告する。

症 例

症例：69 歳男性

主訴：両下肢筋力低下、歩行困難

既往歴：2011 年に交通事故で脊髄損傷。

家族歴：特記事項はない。

内服歴：HMG-CoA 還元酵素阻害薬使用歴なし。

現病歴：2016 年 9 月末頃から下肢疲労感が徐々に強くなり 50 m も歩けなくなった。10 月頃から右上肢を肩から上に持ち上げられなくなった。11 月末に一人で立ち上がれなくなり当科を受診し、近位筋筋力低下および CK 8,271 IU/l と異常高値を認めたため筋炎が疑われ入院した。先行感染は明らかでなかった。

入院時現症：痩せ型、血圧 99/64 mmHg、脈拍 104 bpm・整、

*Corresponding author: 新渡戸記念中野総合病院神経内科 [〒 164-8607 東京都中野区中央 4-59-16]

¹⁾ 新渡戸記念中野総合病院神経内科

²⁾ 新渡戸記念中野総合病院内科

³⁾ 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学分野

⁴⁾ 社会福祉法人浴風会病院神経内科

(Received February 4, 2018; Accepted November 28, 2018; Published online in J-STAGE on December 29, 2018)

doi: 10.5692/clinicalneurolog.cn-001140

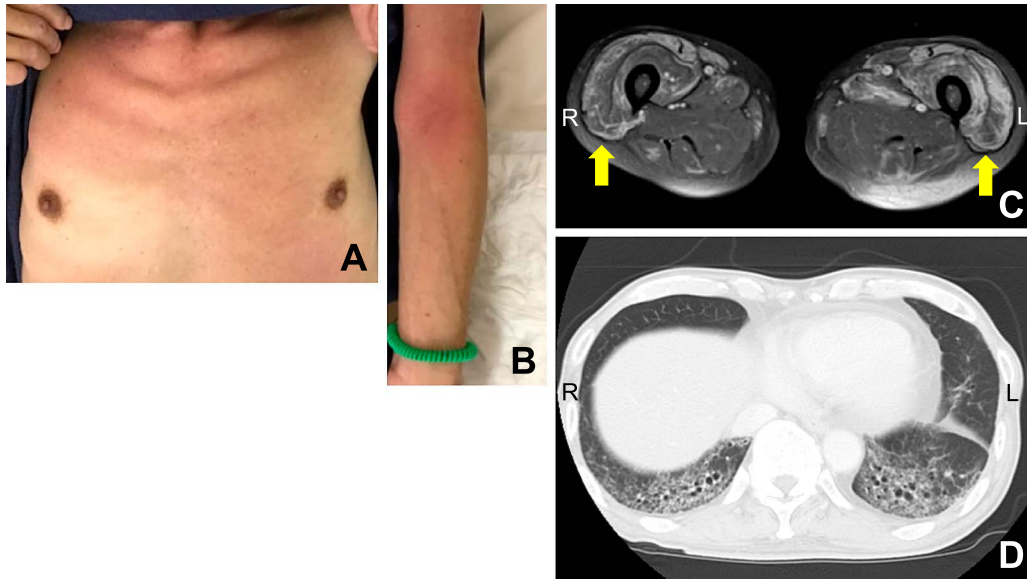


Fig. 1 Skin rash and radiological findings in this case.

(A) V-neck sign, and (B) Edematous erythemas were observed. (C) The short TI inversion recovery images of MRI in the case (axial, TR 5,127; TE 60.0; TI 130; FA 90) showed high intensity areas in the bilateral quadriceps femoris muscles and their fascias. (D) CT of the lung revealed nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) pattern interstitial lung disease. Fibrosis with traction bronchiectasis was seen in both lung fields.

体温 37.5°C。身体所見ではヘリオドロープ疹およびVネックサイン (Fig. 1A) を認め、後頸部、体幹、四肢に浮腫性紅斑が散在していた (Fig. 1B)。関節炎、レイノー現象、機械工の手、Hiker's feet、Gottron 徴候は見られなかった。胸部聴診で明らかな心雑音、肺雑音は聴取しなかった。

神経学的には脳神経所見として軽度の嚥下機能低下を認めた。運動系では両側上腕に軽度筋萎縮があり、両側大腿部、腓腹筋には把握痛もみられた。徒手筋力検査 (MMT) では頸部屈筋 4、三角筋 2/4+、腸腰筋 2-/2+、ハムストリングス 2/4、大腿内転筋群 3/4+、大腿外転筋群 3/4、前脛骨筋 1/5 と、頸筋および近位筋優位の四肢筋力低下を認めた。自律神経系では膀胱直腸障害を認めたが、脊髄損傷に起因する障害と考えられた。

入院時検査所見：血液検査では AST 321 IU/l、ALT 211 IU/l、LDH 984 IU/l、CK 8,271 IU/l、アルドラーゼ 83.6 IU/l、ミオグロビン >1,200 ng/ml と筋逸脱酵素の上昇を認めた。血沈 1 時間値は 54 mm と亢進していた。WBC 9,060/μl、CRP 0.7 mg/dl と炎症反応の上昇は軽度であった。腎機能障害は認めず、凝固系も正常であった。電解質異常も認めなかった。IgG 3,052 mg/dl と上昇しており、血清補体価 ≤ 12.0 U/ml と低下を認めた。後に抗 ARS 抗体のうち抗 EJ 抗体が陽性であることが判明した。また抗 Ro-52 抗体も陽性であった。抗 Mi-2 抗体は陰性であった。腫瘍マーカーの上昇は認めず、便潜血検査は陰性であった。KL-6 は 379 U/ml、SP-D は 106 ng/ml と正常範囲内であった。

MRI では short TI inversion-recovery (STIR) 画像で両側大腿四頭筋および右上腕二頭筋に高信号域を認め、同筋膜の一

部により強い高信号域がみられた (Fig. 1C)。また胸部 CT では両側肺下葉背側に牽引性気管支拡張を伴う線維化があり、比較的均一な fibrotic nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) pattern であった (Fig. 1D)。腹部 CT では明らかな腫瘍性病変は認めなかった。

呼吸機能検査では %VC 44%、FEV 1.0% 122% と拘束性換気障害パターンであった。心臓超音波検査では EF 73% であり、明らかな asynergy はなく、心嚢液貯留も生理的範囲内であった。

来院時身体所見および各種検査結果から筋炎を疑い、入院後右上腕二頭筋から筋生検を施行した。筋生検標本では、全体に強い筋の大小不同が見られ、円形化した線維、壊死/再生線維がめだち、perimysium および筋線維周囲に軽度の単核球浸潤が観察された (Fig. 2A)。Perimysium に隣接した筋束辺縁領域に小径化した線維と壊死/再生線維が多く観察され、perifascicular necrosis と考えられた。さらに perimysium の結合組織の断片化および alkaline phosphatase (ALP) 活性の亢進が観察された (Fig. 2A, B)。萎縮線維や壊死線維の周囲を主体に CD3+T リンパ球 (Fig. 2C) と CD68+ マクロファージが観察されたが、非壊死線維への明らかな T リンパ球の侵入像は確認できなかった。Perimysium の一部の小血管と壊死線維に補体 C5b-9 の沈着 (Fig. 2D) がみられ、びまん性に筋膜および細胞質における MHC class I の発現亢進が見られた (Fig. 2E)。

入院後経過：本例は頸筋および近位筋優位の四肢筋力低下と特異的な皮膚症状が見られ、血液検査では筋原性酵素上昇を認めた。筋生検では perifascicular necrosis や perimysium における ALP 活性の亢進を認め、抗 ARS 抗体症候群の特徴的

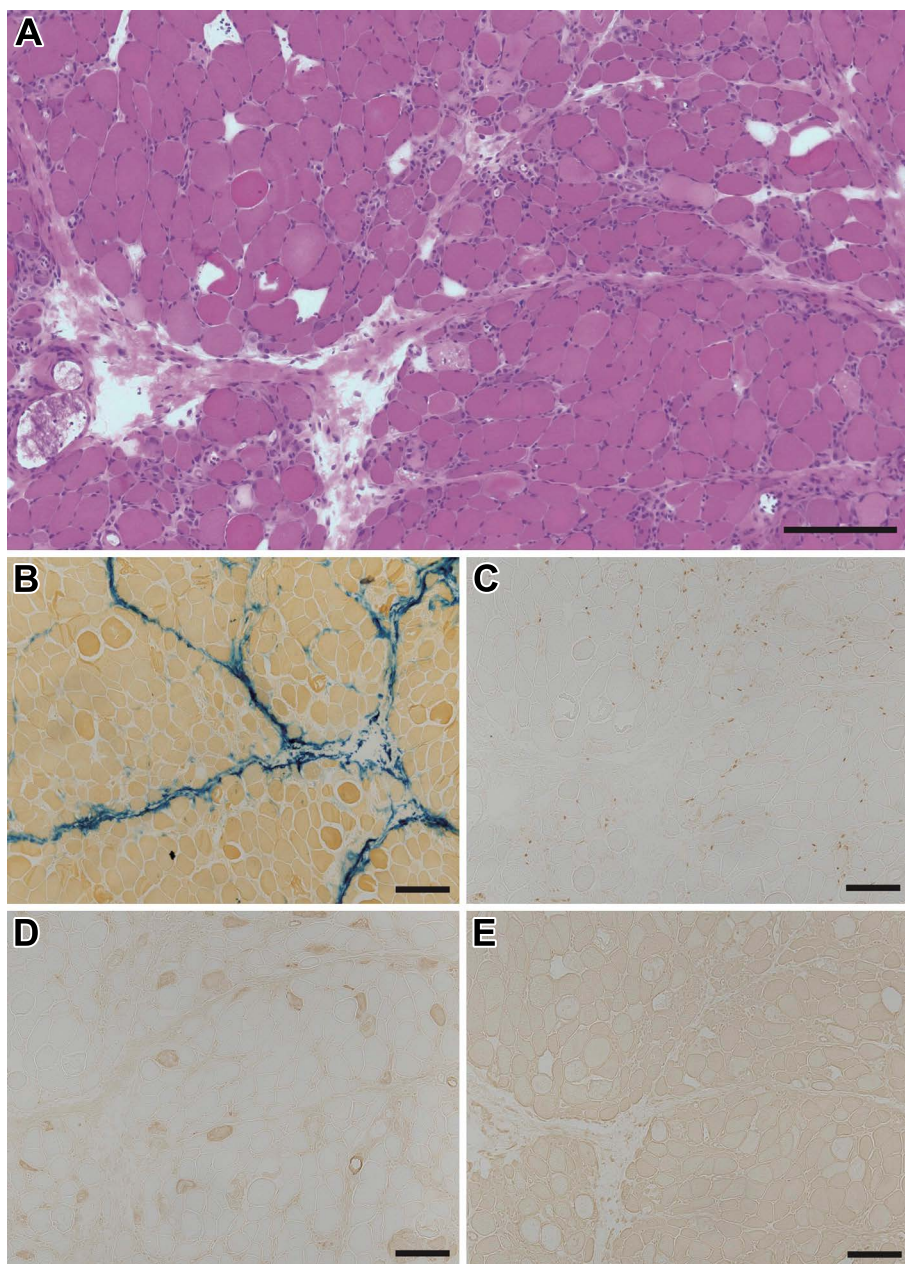


Fig. 2 Muscle pathology of the right biceps brachii muscle.

(A) Necrotic and regenerating fibers were frequently seen at the periphery of the fascicles. Lymphocyte infiltration was minimal. (hematoxylin and eosin staining). (B) The perimysial connective tissue was highlighted by alkaline phosphatase staining. (C) Some CD3-positive T cells were seen around necrotic and regenerating fibers but were not surrounding or infiltrating into non-necrotic fibers. (D) Complement C5b-9 was deposited only on some blood vessels in the perimysium, in addition to necrotic fibers, but not on the capillaries in the endomysium. (E) MHC class I staining was diffusely positive. Bar = 200 μ m.

な病理像として報告されている所見と合致した⁵⁾。抗 EJ 抗体陽性であることとあわせて抗 ARS 抗体症候群と診断した。

悪性腫瘍合併の有無を検索するため測定した腫瘍マーカーは上昇を認めず、胸腹部 CT でも悪性腫瘍を示唆する所見は指摘できなかったが、下部内視鏡検査を施行したところ直腸に 1/3 周性の高分化型腺癌を認めた。TNM 分類は T3N0M0, cStage II であった。直腸癌に対し 11 月中旬に腹腔鏡下低位前

方切除術および D3 郭清を行った。

手術後メチルプレドニゾロン 1 g の点滴静注を 3 日間行い (IVMP)、後療法としてプレドニゾロン 50 mg/日 (1 mg/kg/日) を開始した。2 週ごとに 5 mg ずつ漸減し、12.5 mg/日で内服継続とした。副腎皮質ステロイド治療に伴い血清 CK は順調に低下し、筋力も入院当初と比較し改善傾向であった。

1 月下旬から収縮期血圧 70 mmHg 程度の無症候性低血圧

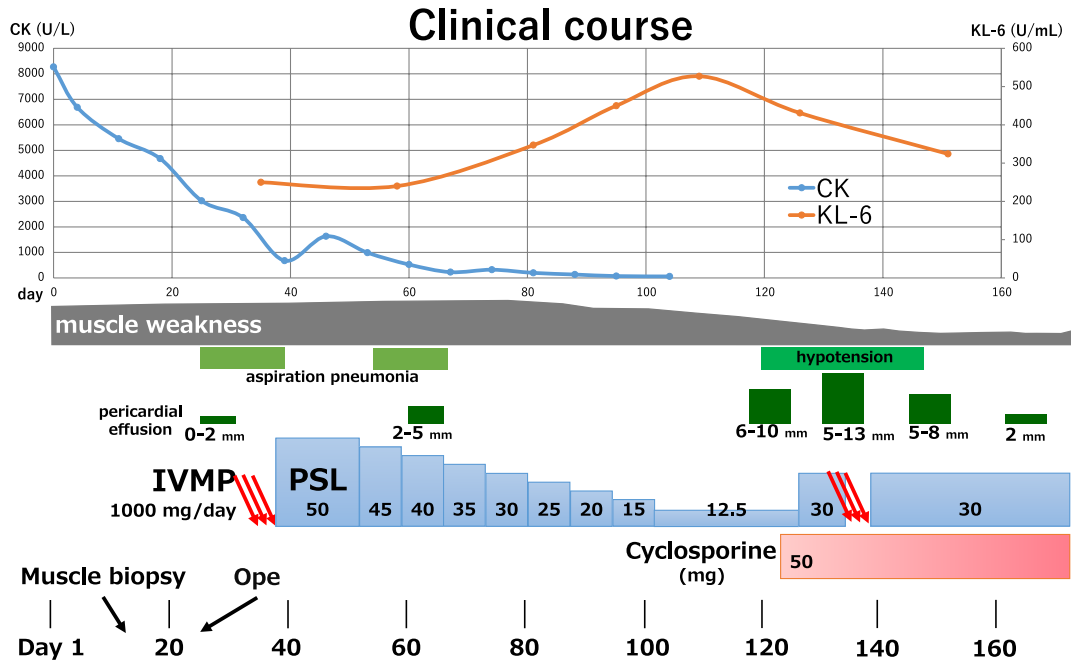


Fig. 3 Clinical course of this case.

Although corticosteroid monotherapy improved muscle weakness and gradually normalized serum creatine kinase levels, KL-6 remained elevated. From the day 140 after admission, pericardial effusion, possibly co-related with asymptomatic hypotension and arrhythmia occurred. After an increase in the corticosteroid dose and added cyclosporine therapy, pericardial effusion subsided and serum KL-6 levels decreased.

が出現した (Fig. 3). 低血圧の原因検索目的に2月下旬に再度心臓超音波検査を施行したところ、心嚢液の増加および右心系虚脱を認めた (Fig. 3). 同所見から慢性経過で心嚢液が貯留し無症候性低血圧をきたしたと考えられた。また心電図上も全誘導でST変化を生じ、ベッドサイドモニター上促進性心室固有調律 (accelerated idioventricular rhythm; AIVR) が頻発した。

心嚢液貯留の原因としてPSLの減量により抗ARS症候群の病勢が増悪し心膜炎が出現した可能性を考えた。治療中に新たに心臓病が出現したことから副腎皮質ステロイド単剤での病勢コントロールは困難と判断した。3月上旬に再度IVMPを行い、シクロスポリン50mg/日を開始した。IVMP終了後はプレドニゾロンを30mg/日 (1mg/kg/日) に増量し、シクロスポリンも血中濃度をモニターしながら随時調整した。その後4月上旬には心嚢液は減少し (Fig. 3), AIVRも消失した。

考 察

本例は筋炎と特異的な皮疹を認め、悪性腫瘍、間質性肺炎を合併した抗EJ抗体陽性の抗ARS抗体症候群である。腫瘍摘出後PSLで加療を開始し筋炎は改善傾向であったが、経過中に心膜炎を合併し、心嚢液貯留に伴う無症候性低血圧とAIVRも出現した。PSL単剤では病勢コントロール困難と考えシクロスポリンを併用したところ、心嚢液、AIVRは消失した。

心嚢液貯留およびAIVRの出現に関しては、トロポニンIの上昇を伴わなかった為筋障害ではなく心膜炎が原因である可能性が高いと判断した。本症例では心膜炎をきたすような他の自己免疫疾患の合併を認めなかった。加えて免疫治療の強化によって心嚢液が減少した経過から、副腎皮質ステロイドの減量に伴い抗ARS抗体症候群の病勢が増悪し心膜炎を発症したものと考えられる。以前より皮膚筋炎・多発筋炎にまれに心膜炎が合併することが知られている⁶⁾。その多くは無症候性である⁷⁾が、心タンポナーデを発症し心膜開窓術が施行された症例の報告も見られる⁸⁾。抗Jo-1抗体の測定が可能となった後、抗Jo-1抗体陽性の抗ARS抗体症候群においては心膜炎を18%ほど認めると報告された⁹⁾。抗ARS抗体のうち、抗Jo-1抗体の他に抗PL-7抗体においても心膜炎の合併が報告されている¹⁰⁾が、抗EJ抗体陽性例における心膜炎合併の報告はない。心膜炎は抗Jo-1抗体、抗PL7抗体のみならず、抗EJ抗体陽性例においても合併しうることを念頭に診療を行う必要がある。

現在抗ARS抗体症候群における筋炎治療に関して国際的な指針はないため⁴⁾、本邦においては皮膚筋炎・多発筋炎の治療ガイドラインを参考に治療することが多い。同ガイドラインでは副腎皮質ステロイドで治療を開始し、治療抵抗性である症例においては免疫抑制剤を併用すべきであるとされている¹¹⁾。しかし初期治療としての高容量副腎皮質ステロイド投与には多くの症例が反応するが、その減量に伴い再燃が認められる症例は少なくない。そのため副腎皮質ステロイドの

副作用軽減および筋炎再発の回避のために、治療開始当初より他の免疫抑制剤の併用を推奨する論文もある¹²⁾。後方視的には、本症例においてもその副作用に十分注意しつつ早期からの免疫抑制剤の併用が考慮されるべきであったと推測され、抗 ARS 抗体症候群の治療に一石を投じる症例であったと考える。

抗 ARS 抗体症候群において心膜炎が合併することはまれではあるが、時に心タンポナーデをきたし患者予後を左右することになるため、治療の重要性は高い。抗 ARS 抗体症候群の治療は未だ確立されていないが、副腎皮質ステロイド投与に加え、早期からの免疫抑制剤の併用は患者予後を改善する可能性が高いと考える。抗 ARS 抗体症候群の臨床的特徴、予後を把握し、また適切な治療介入ができるよう今後のさらなる症例蓄積が待たれる。

本報告の要旨は、第 220 回日本神経学会関東・甲信越地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

謝辞：筋生検の結果をまとめていただきました東京医科歯科大学大学院脳神経病態学 石橋哲先生、石川欽也先生、横田隆徳教授に深謝いたします。また直腸癌の治療をしていただきました新渡戸記念中野総合病院 高橋英徳先生、大野玲先生、他外科スタッフの皆様に深謝いたします。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Targoff IN. Autoantibodies in polymyositis. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18:455-482.
- 2) Mascam-Mancini L, Allenbach Y, Hervier B, et al. Anti-Jo-1 antibody-positive patients show a characteristic necrotizing perifascicular myositis. *Brain* 2015;138:2485-2492.
- 3) Uruha A, Suzuki S, Suzuki N, et al. Perifascicular necrosis in anti-synthetase syndrome beyond anti-Jo-1. *Brain* 2016;139:e50.
- 4) Noguchi E, Uruha A, Suzuki S, et al. Skeletal muscle involvement in antisynthetase syndrome. *JAMA Neurol* 2017;74:992-999.
- 5) Suzuki S, Uruha A, Suzuki N, et al. Integrated diagnosis project for inflammatory myopathies: An association between autoantibodies and muscle pathology. *Autoimmun Rev* 2017;16:693-700.
- 6) 塚本 浩. 一般内科医のためのリウマチ膠原病の診断基準 (分類基準)・治療ガイドラインの使い方と注意点 III. 皮膚筋炎・多発筋炎. *日内科誌* 2015;104:2125-2131.
- 7) Kamath S, Roostom CA. Hyperdense pericardial effusion in dermatomyositis and contrast induced nephropathy. *Emerg Radiol* 2005;11:177-179.
- 8) Shah A, Petel SR. Acute onset anti-synthetase syndrome with pericardial effusion and non-specific interstitial pneumonia. *J Clin Med Res* 2016;8:683-687.
- 9) Schmidt WA, Wetzel W, Friedlander R, et al. Clinical and serological aspects of patients with anti-Jo-1 antibodies an evolving spectrum of disease manifestations. *Clin Rheumatol* 2000;19:371-377.
- 10) Labiura-Iturburu A, Selva-O'Callaghan A, Vincze M, et al. Anti-PL-7 (anti-threonyl-tRNA synthetase) antisynthetase syndrome. *Medicine* 2012;91:206-211.
- 11) 自己免疫疾患に関する調査研究班 多発筋炎・皮膚筋炎文代会編. 多発筋炎・皮膚筋炎治療ガイドライン. 東京: 診断と治療社; 2015. p. 8-9, 16.
- 12) Oddis CV, Aggarwal R. Treatment in myositis. *Nat Rev Rheumatol* 2018;14:279-289.

Abstract**A case of antisynthetase syndrome with anti-EJ antibody complicated by pericarditis**

Kumiko Hayashi, M.D.¹⁾, Yoko Machida, M.D.¹⁾, Yuki Katayama, M.D.¹⁾,
Hiroaki Yokote, M.D., Ph.D.¹⁾, Kazuyuki Saito, M.D., Ph.D.¹⁾, Mayumi Masumura, M.D.²⁾,
Akiko Miyashita, M.D.³⁾, Masaki Kobayashi, M.D., Ph.D.³⁾⁴⁾ and Shuta Toru, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Nitobe Memorial Nakano General Hospital

²⁾Department of Internal Medicine, Nitobe Memorial Nakano General Hospital

³⁾Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University

⁴⁾Department of Neurology, Yokufukai Hospital

A 69-year-old man was admitted with neck muscle weakness, symmetric proximal muscle weakness, skin rash and elevated serum creatine kinase levels. Muscle biopsy showed perifascicular necrosis and perimysial alkaline phosphatase activity. Chest CT revealed interstitial lung disease and colorectal cancer was diagnosed on colonoscopy. He was serologically positive for anti-EJ antibody, leading to the diagnosis of antisynthetase syndrome (ASS). After laparoscopic low anterior resection of the rectum, he received intravenous methylprednisolone (1,000 mg/d for 3 days) followed by oral prednisolone (50 mg/d). Although his muscle weakness improved after corticosteroid therapy, he developed pericardial effusion with resultant asymptomatic hypotension and arrhythmia possibly due to pericarditis. Corticosteroid monotherapy was insufficient to control the disease, and, we decided to use oral cyclosporin concurrently. After this combined therapy started, pericardial effusion and arrhythmia were improved. We should keep in mind that pericarditis can occur in patients with anti-EJ antibody-positive ASS, and early combined therapy with corticosteroid and immunosuppressive drugs for ASS may improve the patient's prognosis.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2019;59:21-26)

Key words: anti-EJ antibody, antisynthetase syndrome, pericarditis, interstitial pneumonia, myositis
