

抗 PL-7 抗体陽性筋炎の 1 例

—anti-synthetase syndrome の臨床像と筋病理像の検討—

松島 理明¹⁾ 清水 裕香^{1,2)} 高橋 育子¹⁾ 佐藤 和則¹⁾
 廣谷 真¹⁾ 加納 崇裕¹⁾ 矢部 一郎¹⁾ 佐々木秀直^{1)*}

要旨：症例は 52 歳女性。7 年前に手指関節痛が出現し、当初は関節リウマチや成人発症 Still 病の診断でステロイド、免疫抑制剤で治療された。4 年前から筋痛と軽度 CK 上昇を認め、3 ヶ月前からさらに CK 上昇し、免疫抑制剤変更も効果なかった。当科入院時、中等度の体幹四肢近位筋筋力低下、肩周囲や大腿内側の筋痛がみられた。血液検査では筋逸脱酵素と炎症反応の上昇があり、抗 PL-7 抗体陽性であった。筋生検では壊死再生線維を認め、壊死性ミオパチーの所見であった。ステロイドを増量しタクロリムスを充分量使用して症状は改善した。抗 PL-7 抗体等の抗 ARS 抗体測定は診断や予後予測に有用であり、今後さらに症例の蓄積が必要である。

(臨床神経 2015;55:810-815)

Key words：筋炎、抗 PL-7 抗体、抗 ARS 抗体症候群、タクロリムス

はじめに

アミノアシル tRNA 合成酵素 (aminoacyl tRNA synthetase; ARS) は蛋白合成のアミノ酸転移において作用し、それぞれのアミノ酸に対応した ARS が存在する。炎症性筋疾患においてたびたび陽性になる抗 Jo-1 抗体は、ヒスチジル tRNA 合成酵素に対応する抗体である¹⁾。同様の自己抗体は総称して抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体 (抗 ARS 抗体) と呼ばれる^{2,3)}。多様な疾患が包含される炎症性筋疾患の中で、近年の研究に基づいて病理学的に厳密に分類するならば、封入体筋炎や多発筋炎 polymyositis (PM)、皮膚筋炎 dermatomyositis (DM) と異なる抗 ARS 抗体陽性筋炎を考慮する必要がある。これまでのところ、抗 Jo-1 抗体以外の抗 ARS 抗体陽性筋炎に関しては筋病理所見や臨床症状は一部の報告で議論されている程度である⁴⁾。今回、抗 ARS 抗体の一つである抗 PL-7 抗体陽性筋炎症例を経験したので、その筋病理所見を含めて報告する。

症 例

症例：52 歳、女性
 主訴：筋力低下、筋痛
 既往歴：25 歳 丹毒、右上肢帯状疱疹、30 歳 急性虫垂炎手術、40 歳 下肢静脈瘤手術、子宮筋腫手術。

家族歴・生活歴：特記すべきことなし。

現病歴：7 年前に手指関節痛が出現し、当初は関節リウマチの診断でメトトレキサート (MTX) が開始された。その後、発熱やサーモンピンク様皮疹、頸部リンパ節腫脹、肝脾腫が出現して成人発症 Still 病の診断となり、ステロイド治療が行われていた。ステロイドはプレドニゾン (PSL) 60 mg/day から開始されたが、減量によって再燃するため 10 mg/day で維持された。4 年前から体幹部や四肢近位部の筋痛が出現し、軽度の CK 上昇 (300 U/l 台) を認めた。このとき一度左上腕三頭筋から筋生検が施行されていたが、炎症所見は見られなかった。MTX に PSL 30 mg/day を併用し、一過性に CK は正常範囲となるも、筋痛は持続し PSL 減量により CK は再び 300 U/l 台に上昇しそのまま経過した。MTX 16 mg/week まで増量して PSL 5 mg/day とするも筋痛の改善はなく、1 年前からはタクロリムス (TAC) 1.5 mg/day が併用されたが効果は不十分であった。3 ヶ月前からはさらに CK 上昇傾向 (600 U/l 台) となり、MTX および TAC を中止し、シクロスポリン (CyA) 200 mg/day に変更したが効果はなく (CK 1,100 U/l 台)、当科紹介入院となった。

入院時一般身体所見：手指関節の腫脹はあったが、ゴットロン徴候やヘリオトロープ疹のような皮膚症状は認めず、機械工の手も認めなかった。両下肺野に捻髪音を聴取した。
 神経学的陽性所見：徒手筋力検査で、頸部屈筋 4、三角筋 3、

*Corresponding author: 北海道大学大学院医学研究科神経内科学 [〒 060-8638 北海道札幌市北区北 15 条西 7 丁目]

¹⁾ 北海道大学大学院医学研究科神経内科学

²⁾ 北海道大学大学院医学研究科内科 II (免疫・代謝内科学)

(Received January 9, 2015; Accepted July 13, 2015; Published online in J-STAGE on October 10, 2015)

doi: 10.5692/clinicalneurology.000701

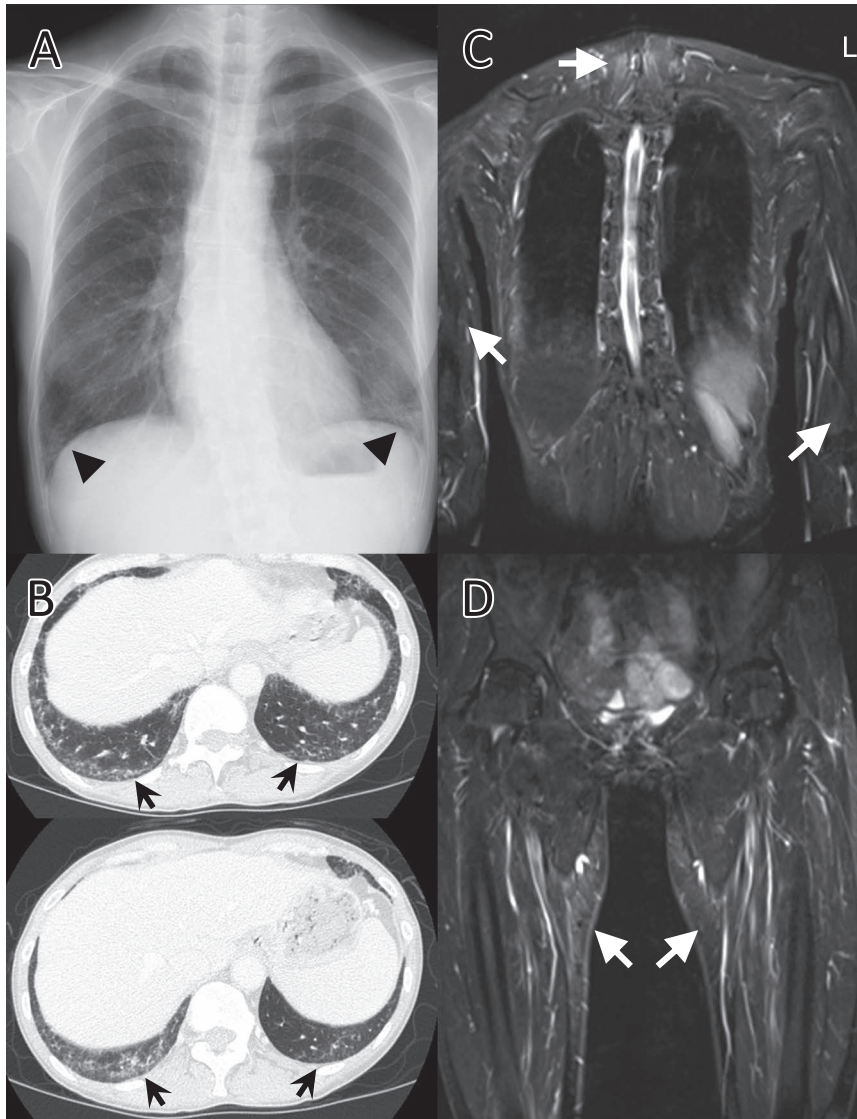


Fig. 1 Radiological findings of this case.

A: Ground-glass opacity was seen in the lower lung area by the chest X-ray (black arrows). B: Computed tomography images of the chest revealed interstitial pneumonia (black arrows). C, D: The short TI inversion-recovery image of magnetic resonance imaging in this case (coronal, 1.5 T; TR 9,410 ms, TE 80 ms, TI 170 ms). The high intensity areas in the neck, bilateral upper arm (C) and medial thigh (D) were detected (white arrows).

棘上筋 3, 棘下筋 3, 上腕二頭筋 5, 上腕三頭筋 4, 回外筋 4, 腸腰筋 4, 大腿四頭筋 4, 大腿屈筋群 4 の筋力低下, 肩周囲や大腿内側を中心とした筋痛がみられた。その他には明らかな神経学的異常所見を認めなかった。

検査所見: 血液検査では CK 1,347 U/l, アルドラーゼ 63.3 U/l, AST 48 U/l, ALT 51 U/l, LDH 502 U/l, CRP 2.75 mg/dl と筋逸脱酵素および炎症反応の上昇を認めたが, 抗核抗体は 40 倍, 抗 Jo-1 抗体・抗 RNP 抗体・抗 SS-A 抗体・抗 SS-B 抗体・MPO-ANCA・PR3-ANCA はいずれも ELISA 法で陰性であった。間質性肺炎のマーカーとして KL-6 は 269 U/ml (基準値 < 400 U/ml) と正常範囲であったが, SP-A 56.9 ng/ml (基準値 < 43.7 U/ml), SP-D 132.0 ng/ml (基準値 < 109.9 ng/ml) と上昇していた。呼

吸機能検査では, %肺活量 81.9%, 一秒率 73.9% と正常範囲であった。胸部レントゲンおよび CT では, 両下肺野にすりガラス陰影を認めた (Fig. 1A, B)。CT や消化管内視鏡などの全身検索では, 悪性腫瘍を認めなかった。針筋電図では, 右上腕二頭筋と右大腿直筋で安静時の線維自発放電や陽性鋭波があり, 強収縮での干渉は良好で早期動員を認め, 活動性の筋疾患をして矛盾しない所見であった。筋 MRI では short TI inversion-recovery (STIR) 画像にて後頸部や上腕, 大腿内側に軽度高信号を認め (Fig. 1C, D), 左上腕二頭筋から筋生検を施行した。生検筋の病理像は, 筋線維の大小不同を認め, 炎症細胞浸潤は周鞘に単核球が少数みられるのみであり, 壊死再生線維が多数散在していた (Fig. 2A)。周鞘の浮腫や結合

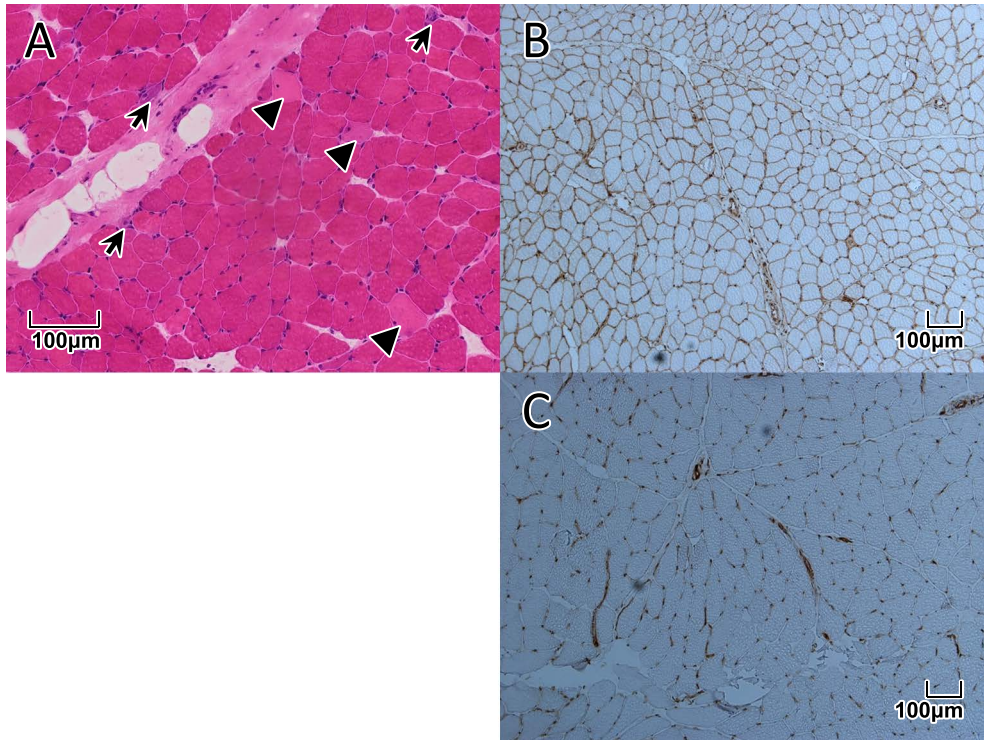


Fig. 2 Muscle biopsy findings of the left biceps brachii muscle.

A: hematoxylin and eosin stain, B: major histocompatibility complex class I stain, C: major histocompatibility complex class I stain of normal muscle. There was a muscle size variation. Numerous necrotic (black arrow heads) and regenerated (black arrows) muscle fibers were seen. Most of muscle fiber surfaces were major histocompatibility complex class I positive.

織断片化, アルカリフォスファターゼ活性は明らかではなかった。免疫染色では, CD4 および CD8 陽性細胞は認めなかったが, 筋線維表面の多くは major histocompatibility complex (MHC) class I 陽性であった (Fig. 2B)。本症例の炎症性変化は比較的軽度で壊死性ミオパチーに合致する所見であったが, これまでの免疫抑制療法による修飾の影響もあると考えられた。

経過: Line blot assay 法による抗体検索で, 抗 QJ 抗体・抗 EJ 抗体・抗 PL-12 抗体・抗 SRP 抗体・抗 Jo-1 抗体・抗 PM-Scl 75 抗体・抗 PL-Scl 100 抗体・抗 Ku 抗体・抗 Mi-2 抗体は陰性であったが, 抗 SS-A/Ro-52 抗体と抗 PL-7 抗体が陽性であることが判明した (EUROLINE myositis profile 3)。比較的軽度の炎症性変化や壊死性変化に合致する筋病理像と抗 PL-7 抗体陽性という点を踏まえて, 本症例を抗 PL-7 抗体陽性筋炎と診断した。PSL 5 mg/day は 40 mg/day に増量し, MTX は中止の上, TAC を 3 mg/day から開始して 4 mg/day に増量する形で併用し治療を行った。TAC 血中濃度 (トラフ) は 7 ng/ml 前後で維持された。その後, 筋痛や筋力低下の症状は速やかに改善し, CK も正常範囲となって退院した (Fig. 3)。TAC は同量のまま PSL はゆっくり漸減し, 退院から 1 年後の時点で PSL 8 mg/day まで減量しているが, 筋炎の再発は認めない。

考 察

抗 PL-7 抗体は, スレオニル tRNA 合成酵素に対する自己抗体であり⁵⁾, その他の抗 ARS 抗体と合わせてその概略を Table 1 に示す^{6)~8)}。これまでに 8 種類の抗 ARS 抗体が同定されているが, 抗体の種類によって筋炎, 間質性肺炎, 多発関節炎, レイノー現象, 機械工の手といった臨床症状の分布に差異があり, これらの臨床症状を伴う抗 ARS 抗体陽性の一群は抗 ARS 抗体症候群/anti-synthetase syndrome (ASS) と呼ばれる³⁾⁹⁾¹⁰⁾。従来 PM と診断されていた群では抗 Jo-1 抗体が最も高頻度に検出されるが, その頻度は 15~30% 程度と高くない¹¹⁾。抗 PL-7 抗体は抗 ARS 抗体の中では 2 ないし 3 番目に頻度が多く, 筋力低下や関節炎, 皮膚症状が比較的多いが, 悪性腫瘍の合併は少ない。筋症状に着目すると, 抗 Jo-1 抗体と抗 EJ 抗体も筋力低下症状との関連が強く認められた⁸⁾。このような抗 ARS 抗体陽性患者について, 筋障害や肺障害に対するステロイド治療の反応性は良いが, その再発も多いとされる⁹⁾。これとは別に, 筋炎の予後比較を行った研究では, 抗 PL-7/PL-12 抗体を伴った筋炎は抗 Jo-1 抗体陽性筋炎と比べて予後不良であると報告された¹²⁾。抗 ARS 抗体の検索は, 筋炎の診断だけでなく患者の治療反応性や予後予測にも有用であると考えられる。ただし, 抗 ARS 抗体測定のために今回用いた測定法は抗 SS-A/Ro-52 抗体を除いて特異度は高いものの, 感度

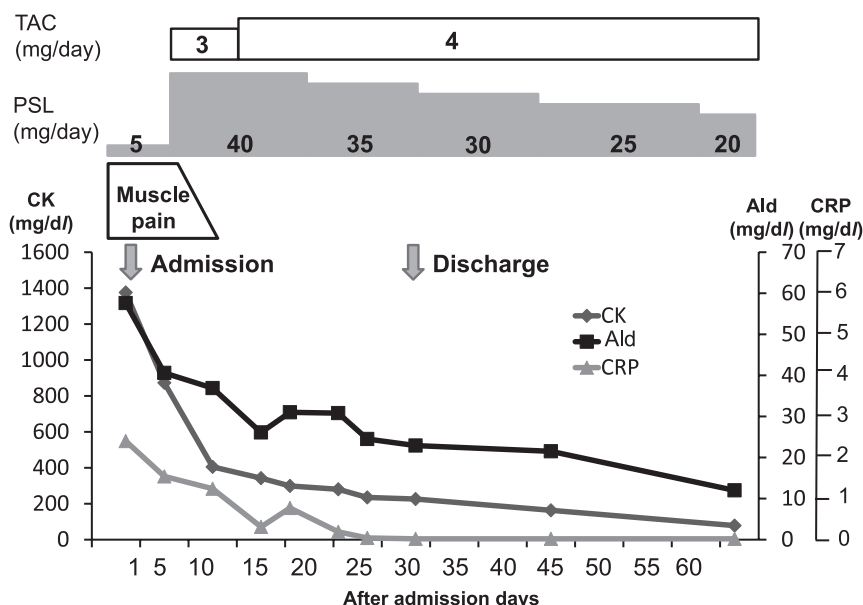


Fig. 3 The clinical course of this case.

A higher dose of prednisolone and an adequate dose of tacrolimus were successful. Muscle pain and weakness improved along with CK decrease, and the patient was discharged. TAC, tacrolimus; PSL, prednisolone; CK, creatine kinase; Ald, aldolase; CRP, C-reactive protein.

Table 1 The clinical features of the anti-aminoacyl tRNA synthetase antibody syndrome.

Autoantibody	Jo-1	PL-7	PL-12	EJ	OJ	KS	Ha	Zo
ARS	histidyl	threonyl	alanyl	glycyl	isoleucyl	asparaginyl	tyrosyl	phenylalanyl
Frequency of anti-ARS antibodies (%)								
in idiopathic inflammatory myopathy ⁶⁾	22	17	6	3	3	n.d.	n.d.	n.d.
in polymyositis ⁷⁾	17	7	3	5	n.d.	0	n.d.	n.d.
in ARS positive group ⁸⁾	36	18	11	23	5	8	n.d.	n.d.
Frequency of clinical manifestations during entire period [8 modified]								
very high (80–100%)	ILD, CK	ILD	ILD	ILD	ILD	ILD	n.d.	n.d.
high (60–79%)	MW	MW, CK		CK			n.d.	n.d.
moderate (40–59%)	PA, MH	SL, MH	RS	MW	CK		n.d.	n.d.
low (20–39%)	SL	RS, PA	PA, SL, MH, CK	PA, SL, MH	MW, Mal, MH	RS, PA, MH	n.d.	n.d.
very low (0–19%)	RS, Mal	Mal	MW, Mal	RS, Mal	RS, PA, SL	MW, Mal, SL, CK	n.d.	n.d.

ARS, aminoacyl tRNA synthetase; ILD, interstitial lung disease; MW, muscle weakness; RS, Raynaud's symptom; PA, polyarthritis; Mal, malignancy; SL, skin lesion; MH, mechanic's hand; CK, creatine kinase elevation; n.d., not described.

が十分に高いとは言いきれない¹³⁾ため、慎重な判断が必要である。

一方、ASSの筋病理所見に関する知見は十分とは言えない。PMの病理学的特徴としては、筋内鞘における非壊死性筋線維へのCD8陽性炎症細胞の侵入や非壊死筋線維表面のMHC class I発現亢進があげられる¹⁴⁾。DMでは、perifascicular atrophy、小血管における補体複合体沈着、血管密度の減少、筋内鞘の血管内皮の小管状封入体、血管周囲、筋束周囲の炎症細胞浸潤が特徴的とされる¹⁵⁾。抗ARS抗体に着目した筋病理所見の検討は少ないが、抗Jo-1抗体陽性筋炎では、筋周膜内において血管周囲より結合織に炎症細胞浸潤を認める、炎症細胞は

CD68陽性マクロファージが主体で、非壊死筋線維へのCD8陽性細胞の浸潤像は少なく、perifascicular atrophyや筋内鞘小血管への補体複合体沈着所見も少ないことが報告されている¹⁶⁾。本症例の筋病理像では多数の壊死再生線維と比較的軽度の炎症細胞浸潤を認めたが、CD8陽性細胞は見られず、MHC class I陽性線維を多数認めた。本症例では明らかではなかったが、周鞘での浮腫・結合織断片化やアルカリフォスファターゼ活性出現がASSに特徴的所見という報告⁴⁾やASSに壊死性ミオパチーを認めたとの報告¹⁷⁾もあり、PMやDMとASSを区別して考慮する必要もあると思われる。

また、本症例は関節リウマチから成人発症Still病の診断と

なり、今回 ASS の診断となった。ASS では関節痛も皮疹も認めるため、当初から ASS であったものが後に明らかとなったと考えられる。本症例の治療については、PSL 単剤での病勢コントロールは不十分であったが、TAC 追加調整によって症状は安定化した。既報にある TAC 奏効 PM では、TAC 3 mg/day にて効果が得られているが¹⁸⁾、本症例のように血中濃度を確認しながらさらに増量する方法も有用であると考えられる。

それぞれの抗 ARS 抗体に応じて臨床症状には違いがあり、このことを念頭に診療を行うことは重要であると考えられる。今後、抗 ARS 抗体毎の治療選択肢を検討する上で、多数の ASS 症例を蓄積し、筋病理所見と臨床症状の特徴を明らかにすることが、将来的に炎症性筋疾患の診療に役立つと考えられる。

本報告の要旨は、第 94 回日本神経学会北海道地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

謝辞：本症例の筋病理検討をご指導いただいた島 功二先生、筋病理技術補助員の木村麻利さんに深謝申し上げます。

※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

- Mathews MB, Bernstein RM. Myositis autoantibody inhibits histidyl-tRNA synthetase: a model for autoimmunity. *Nature* 1983;304:177-179.
- 吉藤 元. 抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体. *医のあゆみ* 2011;239:71-76.
- Mahler M, Miller FW, Fritzler MJ. Idiopathic inflammatory myopathies and the anti-synthetase syndrome: a comprehensive review. *Autoimmun Rev* 2014;13:367-371.
- De Bleeker JL, De Paepe B, Aronica E, et al. 205th ENMC International Workshop: Pathology diagnosis of idiopathic inflammatory myopathies Part II 28-30 March 2014, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2015;25:268-272.
- Mathews MB, Reichlin M, Hughes GR, et al. Anti-threonyl-tRNA synthetase, a second myositis-related autoantibody. *J Exp Med* 1984;160:420-434.
- Yamasaki M, Ogura K, Moriwaki S, et al. Unusually high frequency of autoantibodies to PL-7 associated with milder muscle disease in Japanese patients with polymyositis/dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2006;54:2004-2009.
- Nakashima R, Imura Y, Hosono Y, et al. The multicenter study of a new assay for simultaneous detection of multiple anti-aminoacyl-tRNA synthetases in myositis and interstitial pneumonia. *PLoS One* 2014;9:e85062.
- Hamaguchi Y, Fujimoto M, Matsushita T, 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.
- Yoshifuji H, Fujii T, Kobayashi S, et al. Anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies in clinical course prediction of interstitial lung disease complicated with idiopathic inflammatory myopathies. *Autoimmunity* 2006;39:233-241.
- Love LA, Leff RL, Fraser DD, et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine (Baltimore)* 1991;70:360-374.
- Mahler M, Fritzler MJ. Epitope specificity and significance in systemic autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1183:267-287.
- Hervier B, Devilliers H, Stanciu R, et al. Hierarchical cluster and survival analyses of antisynthetase syndrome: phenotype and outcome are correlated with anti-tRNA synthetase antibody specificity. *Autoimmun Rev* 2012;12:210-217.
- Rönnelid J, Barbasso Helmers S, Storfors H, et al. Use of a commercial line blot assay as a screening test for autoantibodies in inflammatory myopathies. *Autoimmun Rev* 2009;9:58-61.
- Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003;362:971-982.
- Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, et al. 119th ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10-12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2004;14:337-345.
- Mozaffar T, Pestronk A. Myopathy with anti-Jo-1 antibodies: pathology in perimysium and neighbouring muscle fibres. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:472-478.
- Suzuki S, Yonekawa T, Kuwana M, et al. Clinical and histological findings associated with autoantibodies detected by RNA immunoprecipitation in inflammatory myopathies. *J Neuroimmunol* 2014;274:202-208.
- 上木英人, 山口滋紀, 瀬川文徳ら. タクロリムスが有効であった多発筋炎の 1 例. *臨床神経* 2005;45:121-124.

Abstract**A case of anti-PL7 antibody positive myositis and a clinical and pathological review of the anti-synthetase syndrome**

Masaaki Matsushima, M.D., Ph.D.¹⁾, Yuka Shimizu, M.D.¹⁾²⁾, Ikuko Takahashi, M.D.¹⁾,
Kazunori Sato, M.D., Ph.D.¹⁾, Makoto Hirotsu, M.D., Ph.D.¹⁾, Takahiro Kano, M.D., Ph.D.¹⁾,
Ichiro Yabe, M.D., Ph.D.¹⁾ and Hidenao Sasaki, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Hokkaido University Graduate School of Medicine

²⁾Department of Medicine II, Hokkaido University Graduate School of Medicine

A 52-year-old woman was admitted to our hospital with muscle pain and an elevated creatine kinase level. She had experienced wrist pain at onset seven years ago. The initial possible diagnoses were rheumatoid arthritis and adult-onset Still disease. The patient received corticosteroid and immunosuppressant therapy but experienced deterioration of symptoms. The symptoms of muscle pain and mild creatine kinase elevation emerged four years prior to her visit. Further elevation of creatine kinase was observed for three months before her visit despite adjusting the immunosuppressant dose. On admission, she presented with muscle moderate weakness of the trunk and extremities and pain of the shoulder and medial thigh muscles. Elevation of muscle enzymes and inflammatory response were also detected, and the anti-PL7 antibody was positive. Muscle biopsy from biceps brachii revealed necrotizing myopathy with necrotic and regenerated muscle fibers. The final diagnosis was anti-PL7 antibody positive myositis. The patient was treated with a higher dose of prednisolone and an adequate dose of tacrolimus. Following this treatment, the symptoms were improved. Anti-ARS (aminoacyl t-RNA synthetase) antibodies such as anti-PL7 antibody are useful in diagnosis and for prognostic prediction. Further investigation of patients with anti-ARS antibodies positive myositis is required.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2015;55:810-815)

Key words: myositis, anti-PL-7 antibody, anti-synthetase syndrome, tacrolimus
