□ 症 例 報 告

多彩な自己抗体が陽性でシクロフォスファミドが有効であった間質性肺炎合併全身性硬化症の1例

石山 香恵・諏訪 昭・太田 修二^{1*}・森口 正人^{1*}
鈴木 貴博^{1*}・宮地 清光^{2*}・原 まさ子^{1*}・柏崎 禎夫^{1*}

Jpn. J. Clin. Immun., 19 (5) : 512~518, 1996.

A case of systemic sclerosis associated with interstitial pneumonia with various autoantibodies : improvement by intravenous cyclophosphamide therapy

Kae Ishiyama, Akira Suwa, Shyuji Ohta^{1*}, Masato Moriguchi^{1*},
Takahiro Suzuki^{1*}, Kiyomitsu Miyachi^{2*}, Masako Hara^{1*} and Sadao Kashiwazaki^{1*}

Division of Rheumatic diseases, Tokyo Metropolitan Ohtsuka Hospital

^{1*}*Institute of Rheumatology, Tokyo Women's Medical College*

^{2*}*Keigu Clinic*

【Summary】

A 41-year-old woman was admitted to Tokyo Women's Medical College Aoyama Hospital in January 1994. She presented cough and dyspnea in September 1991. The diagnosis of interstitial pneumonia was made based on TBLB. Interstitial pneumonia was responsive to initial prednisolone of 40 mg daily. When dose of prednisolone was reduced to 15 mg daily, she complained of cough and dyspnea again. She was referred to Institute of Rheumatology, Tokyo Women's Medical College in November 1993. She was diagnosed as systemic sclerosis associated with interstitial pneumonia based on proximal scleroderma and digital pitting scar. Double immunodiffusion and immunoprecipitation assay revealed the presence of anti-Ki, anti-Wa, and anti-RNA polymerases antibodies in the serum. On admission in March 1994, she was treated with intravenous cyclophosphamide therapy at 500 mg/day once a mouth. After the third infusion, respiratory symptoms, pulmonary function test values, findings of chest X-ray and CT scan were improved without adverse drug effects.

Intravenous cyclophosphamide therapy seems to be useful in this case. The efficacy of Intravenous cyclophosphamide therapy in the treatment of the interstitial pneumonia associated with systemic sclerosis was discussed.

東京都立大塚病院リウマチ膠原病科 ^{1*}東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター

^{2*}慶宮内科医院 (1996・6・17 受付)

Key words : anti-RNA polymerases antibody,
anti-Wa antibody,
cyclophosphamide,
interstitial pneumonia,
systemic sclerosis

【概 要】

症例は41歳女性。1989年関節痛が出現した。1991年9月咳嗽、呼吸困難が出現した。11月肢端硬化、指尖皮膚陥凹を認めた。1992年1月、経気管支肺生検により間質性肺炎と診断された。ステロイド服用後症状は改善した。1993年11月当センターにて全身性硬化症と診断された。1994年1月、ステロイド減量時に、呼吸器症状が再燃した。3月、cyclophosphamideの大量間欠静注療法を開始された。2カ月後、咳嗽、呼吸困難は著明に軽減し、肺機能検査所見も改善した。

全身性硬化症に合併した間質性肺炎に対するcyclophosphamide療法の有用性は米国において報告があるが、本邦での報告はこれまでなく本例が初例である。また本例は抗Wa抗体、抗RNAポリメラーゼI-III抗体、抗Ki抗体など稀な自己抗体が陽性であった点でも貴重な症例と考えられた。

I. はじめに

全身性硬化症(systemic sclerosis, 以下SSc)は原因不明の自己免疫疾患で、皮膚、消化器、心臓、肺、腎臓などの多臓器の線維化を特徴とする¹⁾。SScに高率に合併する間質性肺炎(interstitial pneumonia, 以下IP)は予後を左右する病変として重要であるが、その治療法は確立されていない^{2,3)}。今回われわれは、呼吸器症状にcyclophosphamide間欠大量静注療法(intravenous-cyclophosphamide療法、以下IV-CYC療法)が有効であったIP合併SScを経験した。また、本例は抗Wa抗体、抗RNAポリメラーゼI-III抗体、抗Ki抗体などの稀な自己抗体が陽性であり、この点でも貴重な症例と考え報告する。

II. 症 例

症 例：41歳、女性。

主 訴：咳嗽、労作時呼吸困難。

家族歴：父、肝硬変。

既往歴：19歳、虫垂炎。

現病歴：1989年秋より両手関節痛・腫脹と両肩、手肘、肘関節痛を訴えるようになった。1991年9月より咳嗽、労作時呼吸困難を自覚するようになった。同年11月手指硬化、指尖部の陥凹に気付いた。近医受診し、鎮咳薬を処方されたが、咳嗽は改善しなかった。発熱が続き、1992年1月7日、同院に入院となり抗生剤を投与されたが、解熱はみられなかった。1

月17日、経気管支肺生検によりIPと診断され、1月22日よりprednisolone(PSL)40mg/日の内服を開始した。1カ月後には咳嗽、呼吸困難は軽減し、肺機能検査で%肺活量(%VC)は59.3から60.4へ、動脈血ガス分析で動脈血酸素分圧(PaO₂)は69.4 Torrから94.8 Torrへと改善した。PSL10mg/日まで減量後、咳嗽、呼吸困難は徐々に強くなった。1993年11月、当センターを受診した。1994年1月より咳嗽、呼吸困難を強く訴えるようになった。3月4日当院入院となった。なお経過中レイノー現象、眼・口腔乾燥症状、筋痛、筋力低下はみられなかった。

入院時現症：体格中等、栄養状態良好。体温36.8℃、血圧122/70 mmHg、脈拍86回/分、整。貧血・黄疸はなく、甲状腺腫を認めず。胸部では両背下部に捻髪音を聴取した。心雑音は聴取しなかった。腹部は平坦・軟で、腫瘤、圧痛はなかった。下腿浮腫を認めなかった。口腔粘膜は萎縮し、舌小帯は短縮していた。両前腕より遠位に皮膚硬化があったが、前胸部の皮膚硬化、毛細血管の拡張はみられなかった。両手指に爪床梗塞を認めた。神経学的異常所見を認めなかった。

入院時検査成績(表1)：赤沈は1時間値28 mmと軽度亢進していた。検尿・検便は正常であった。末梢血検査、生化学検査では異常を認めなかった。免疫血清学的検査ではCRP 0.3 mg/dlと正常で、リウマトイド因子は640倍陽性であった。蛍光抗体法による抗核抗体は320倍(斑紋型)陽性で、ラジオイムノアッ

表 1 入院時検査成績

赤 沈：	28	mm/hr	免疫血清：	
検 尿：蛋白(－) 糖(－)			CRP	0.3 mg/dl
検 便：潜血(－) 脂肪(－)			IgG	1,991 mg/dl
末梢血：WBC	5,900/mm ³		IgA	332 mg/dl
Stab	2.0%		IgM	126 mg/dl
Seg	64.0%		CH 50	46.9 U/ml
Lym	26.0%		C 3	70 mg/dl
Mono	7.0%		C 4	26 mg/dl
Eos	1.0%		RAHA	×640
RBC	431×10 ⁴ /mm ³		ANA	×320 speckled
Hb	11.7 g/dl		抗 DNA 抗体	(－)
Ht	37.5%		抗 SS-A/Ro 抗体	(－)
PLT	26.8×10 ⁴ /mm ³		抗 SS-B/La 抗体	(－)
生化学：TP	7.1 g/dl		抗 RNP 抗体	(－)
Alb	58.2%		抗 Sm 抗体	(－)
α ₁ -glob	2.7%		抗 Topoisomerase I 抗体	(－)
α ₂ -glob	8.4%		抗 Wa 抗体	×64
β-glob	8.1%		抗 Ki 抗体	×1
γ-glob	22.6%		腎機能検査：	
T-bil	0.3 mg/dl		24 時間 Ccr	72 ml/min
ALP	207 mU/ml		動脈血ガス分析：	
γ-GTP	31 mU/ml		PaO ₂	56.0 Torr
chE	3,449 mU/ml		PaCO ₂	49.2 Torr
(基準値 3,000~7,000 mU/ml)			HCO ₃	25.6 mmol/L
GOT	17 IU/l		pH	7.325
GPT	12 IU/l		AaDO ₂	36.0 Torr
LDH	346 IU/l		肺機能検査：	
CK	60 mU/ml		%VC	53.3%
ALD	6.6 mU/ml		FEV 1.0%	56.7%
AMY	286 mU/ml		痰一般細菌検査：	塗抹(－)
TC	168 mg/dl			培養(－)
BUN	15 mg/dl		痰抗酸菌検査：	塗抹(－)
Cr	0.6 mg/dl			培養(－)
UA	2.5 mg/dl			
Na	141 mEq/l			
K	3.8 mEq/l			
Cl	103 mEq/l			
BS	77 mg/dl			
Ferritin	10 ng/ml			

セイで抗 DNA 抗体は陰性であった。二重免疫拡散法では抗 SS-A/Ro 抗体、抗 SS-B/La 抗体、抗 RNP 抗体、抗 Sm 抗体、抗トポイソメラーゼ I 抗体は陰性で、抗 Wa 抗体、抗 Ki 抗体が陽性であった。³⁵S 標識 HeLa 細胞を用いた免疫沈降法で抗 RNA ポリメラーゼ I-III 抗体、抗 Ki 抗体が陽性であった(図 1)。痰一般細菌、抗酸菌検査は塗抹・培養とも陰性であった。動脈血ガス分析で、PaO₂ 56.0

Torr、動脈血炭酸ガス分圧(PaCO₂) 49.2 Torr、肺胞気-動脈血 O₂ 分圧較差(AaDO₂) 36.0 mmHg であった。肺機能検査において %VC 53.3、1 秒率(FEV 1.0%) 56.7 と混合性肺機能障害がみられた。胸部レントゲン検査では両側全肺野に微細粒状陰影を認めた(図 2 A)。胸部 CT 検査では両下肺野に粒状影、輪状影、拡張した細気管支透亮像を伴う高濃度陰影と軽度の嚢胞性変化、間質に少量の胸水を認めた

図1 免疫沈降法による患者血清中の自己抗体の分析

^{35}S -Methionine 標識 HeLa 細胞抽出物を被験血清中のプロテイン A-セファロース結合 IgG により免疫沈降させ、0.1% SDS-10% PAGE で分画し、オートラジオグラフィで検出した。本患者血清は 240, 220, 190, 155, 145, 138, 126, 80, 62, 35, 25, 21, 14 kDa 蛋白を免疫沈降した (レーン 1)。これは抗 RNA ポリメラーゼ I・II・III 抗体陽性標準血清の免疫沈降する RNA ポリメラーゼ I, II および III の構成成分である 14 の蛋白の多くのものと一致した (レーン 2)。また、本患者血清中の抗 Ki 抗体は対応抗原である 32 kDa 蛋白も免疫沈降した (レーン 1)。健常人血清 (レーン 3)。

(図 3 A)。

入院後経過 (図 4) : IP を合併した SSc と診断し、3 月 22 日より IV-CYC 療法 500 mg/月 (月 1 回点滴静注, 計 3 回) を施行した。咳嗽は軽減し、呼吸困難は消失した。動脈血ガス分析において, PaO_2 56.0 Torr から 72.6 Torr, AaDO_2 は 36.0 mmHg から 17.1 mmHg へと改善した。肺機能検査において %VC は 53.3 から 58.2 まで改善し、胸部レントゲン検査、胸部 CT 検査所見上も改善がみられた。(図 2 B, 図 3 B)。退院後 IV-CYC 療法は施行していないが、1996 年 2 月現在、動脈血ガス分析で PaO_2 は 72 ~ 85 Torr 前後で、呼吸不全の進行はみられない。

III. 考 察

本例は IV-CYC 療法が呼吸器症状に有効であった IP 合併 SSc の 1 例である。これまで IP 合併 SSc に対する IV-CYC 療法の本邦での報告はなく、本例が初例である。

SSc に合併した IP は慢性型に属し、徐々に進行する^{1,2)}。IP の治療として、D-penicillamine が進行を予防するという報告^{4,5)}や一部の症例でステロイドの有効性を論じた報告があるがその成績は一定しない⁶⁾。Steen らは、努力性肺活量 (FVC) 70% 以下の IP 合併 SSc 患者における IV-CYC 療法または cyclophosphamide 内服療法の効果を検討している⁷⁾。これによれば cyclophosphamide 療法施行例が、D-penicillamine やステロイド投与例と比較して、高い FVC の改善率を示した⁷⁾。特に SSc の羅病期間が短く、肺病変出現後の期間が短い (4 年以内) ほど FVC の改善率は高く、早期の cyclophosphamide 療法が有用と考えられた⁷⁾。本例では、SSc 発症後 2 年で肺病変が出現し、その後画像所見、肺機能検査所見は 2 年 4 カ月で急激に悪化している。こうした早期で急激に進行する例は IV-CYC 療法の良い適応と考えられる。さらに、本例は早期のステロイドに対する治療反応性は良好であったが、ステロイド減量時の再燃例やステロイドが相対的禁忌となるような例も積極的な IV-CYC 療法の適応と考える。

本症例は稀な自己抗体である抗 Wa 抗体、抗 RNA ポリメラーゼ I-III 抗体、抗 Ki 抗体など多彩な自己抗体が陽性となった点が特徴である。

抗 Wa 抗体は現在までに膠原病患者で 7 例の報告があるが、シェーグレン症候群の 1 例を除き全例が SSc であり疾患特異抗体と考えられる⁸⁻¹⁰⁾。抗 Wa 抗

図 2 入院時および IV - CYC 療法後の胸部レントゲン所見

- A. 入院時 (1994 年 3 月 4 日) ; 全肺野におよぶ微細粒状陰影, 胸水貯留, 横隔膜の挙上を認める。
 B. IV - CYC 療法後 (同年 4 月 11 日) ; 上肺野の陰影, 胸水の消失を認める。

図 3 入院時および IV - CYC 療法後の胸部 CT 所見

- A. 入院時 (1994 年 3 月 14 日) ; 下肺野に粒状影, 輪状影, 拡張した細気管支透亮像を伴う高濃度陰影と軽度嚢胞性変化, 間質に胸水を認める。
 B. IV - CYC 療法後 (同年 4 月 4 日) ; 高濃度陰影を示す領域の減少, 胸水の減少を認める。

体陽性 SSc の臨床像は, 1) 四肢に局限した皮膚硬化, 2) 女性患者, 3) レイノー現象, 心・肺病変の高率の合併, 4) 抗核抗体の力価は低くリウマトイド因子以外の自己抗体は陰性などを特徴とする^{9,10}。本例は女性で, レイノー現象を欠き, 皮膚硬化が四肢に局限し, 肺病変を合併した阿部らの報告例¹¹の特徴と一致したが, 抗 RNA ポリメラーゼ I - III 抗体が陽性であった点は異なっていた。一方, 抗 RNA ポリメラーゼ I - III 抗体は, SSc に特異的な自己抗体である¹²⁻¹⁴。同抗体陽性例は, diffuse scleroderma で男性に多く, 初診時年齢が高く, 心・腎病変を多く合併し予後不良である点が特徴である¹³⁻¹⁵。本例は 41 歳の女性であり, 年齢・性別は過去の報告例と異なるが, 今後心・腎病変の出現に注意することが必要である。

抗 Ki 抗体は本邦で SLE 患者血清中に見出された自己抗体であり¹⁶。遅れて米国で抗 SL 抗体として報告された^{17,18}。その後, 頻度は低い, シェーグレン症候群, SSc, 多発性筋炎/皮膚筋炎でも検出されることも明らかとされた¹⁹。このように, これらの自己抗体の疾患特異性は SSc に一致するが, これまで同一患者で共に陽性であったとの報告はない。これが偶然の併存か何らかの病因的異議を持つものかは不明である。さらに, これらの自己抗体と肺病変の程度や治療反応性などの臨床的特徴との関連は知られていない。今後, 陽性症例の増加によってこうした点も明らかにされることが期待される。

図4 本例の臨床経過

IV. 結 語

多彩な自己抗体が陽性で、IV-CYC療法が有効であったIP合併SScを経験した。本邦では、IP合併

SScに対するIV-CYC療法の報告はなく、今後多施設でのIV-CYC療法の有用性を検討すべきと考える。

文 献

- 1) Medsger, T.A.Jr. : Systemic sclerosis (scleroderma), localized forms of scleroderma, and calcinosis. In Arthritis and Allied Conditions. Edited by McCarty D. J., Koopman W. J., Lea and Febiger, Philadelphia, 1993. pp. 1253~1292.
- 2) Steen, V.D. : Pulmonary involvement in systemic sclerosis. In the Lung in Rheumatic Disease. Edited by Cannon G.W., Zimmerman G.A. Marcel Dekker, New York, 1990, pp. 279~302.
- 3) Steen, V.D. : Epidemiology of rheumatic disease : systemic sclerosis. Rheum. Dis. Clin. North. Am., 16 : 641~654, 1990.
- 4) De Clerck, L.S., Dequeker, J., Francx, L. et al. : D-penicillamine therapy and interstitial lung disease in scleroderma : a long-term followup study. Arthritis Rheum., 30 : 643~650, 1987.
- 5) Steen, V.D., Owens, G.R., Redmond C. et al. : The effect of D-penicillamine on pulmonary findings in systemic sclerosis. Arthritis Rheum., 28 : 882~888, 1985.
- 6) Kallenberg, C.G.M., Jansen, H.M., Elema, J.D. et al. : Steroid-responsive interstitial pulmonary disease in systemic sclerosis : monitoring by bronchoalveolar lavage. Chest, 86 : 489~492, 1984.
- 7) Steen, V.D. : Severe Restrictive lung disease in systemic sclerosis. Arthritis Rheum., 37 : 1283~1289, 1994.
- 8) 山懸 元 : 強皮症において新たに検出されたtRNAに関連する蛋白に対する抗体について。厚生省特定疾患自己免疫疾患調査研究班昭和60年度研究業績, pp. 39~41, 1986.
- 9) Miyachi, K., Takano, S., Mimori, T. et al. : A novel autoantibody reactive with a 48 kDa tRNA associated protein in patients with

- scleroderma. J. Rheumatol., 18 : 373~378, 1991.
- 10) 上田 章・樋口茂輝・菊池郁夫・他：抗 Wa 抗体を認めたシェーグレン症候群の 1 例. 臨床免疫会誌, 18 : 215~220, 1995.
- 11) 阿部 敬・谷内 昭・石井禎郎・他：急激な経過で死の転帰をとった抗 Wa 抗体陽性の強皮症の 1 剖検例. リウマチ, 32 : 488~494, 1992.
- 12) Reimer, G., Rose, K.M., Scheer, U. et al. : Autoantibody to RNA polymerase I in scleroderma sera. J. Clin. Invest., 79 : 65~72, 1987.
- 13) Kuwana, M., Kaburaki, J., Mimori, T. et al. : Autoantibody reactive with three classes of RNA polymerases in sera from patients with systemic sclerosis. J. Clin. Invest., 91 : 1399~1404, 1993.
- 14) Hirakata, M., Okano, Y., Pati U. et al. : Identification of autoantibodies to RNA polymerase II : occurrence in systemic sclerosis and association with autoantibodies to RNA polymerases I and III. J. Clin. Invest., 91 : 2665~2672, 1993.
- 15) Okano, Y., Steen, V.D., Medsger, T.A.Jr. : Autoantibody reactive with RNA polymerase III. Ann. Intern. Med., 119 : 1005~1013, 1993.
- 16) Tojo, T., Kaburaki, J., Hayakawa, M. et al. : Precipitating antibody to soluble unclear antigen "Ki" with specificity for systemic lupus erythematosus. The Ryumachi, 21 : 1~29, 1981.
- 17) Bernstein, R., Mogan, S.H., Bunn, C.C. et al. : The SL autoantibody-antigen system : clinical and biochemical studies. Ann. Rheum. Dis., 45 : 353~358, 1986.
- 18) Miyachi, K., Naito, M., Maeno, Y. et al. : Sialographic study in patients with and without antibodies to Sjogren's syndrome A (Ro). J. Rheumatol., 10 : 387~394, 1983.
- 19) Yamanaka, K., Takasaki, Y., Nishida, Y. et al. : Detection and quantification of anti-Ki antibodies by Enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant Ki antigen. Arthritis Rheum., 35 : 667~671, 1992.
-