□ 症 例 報 告

BOOP 病変が先行した 抗 Jo-1 抗体陽性多発性筋炎の 1 例

高 橋 裕 樹

松 本 岳 士・阿 部 環・佐 藤 修 司
浜 本 康 夫・見 田 裕 章・松 永 隆 裕
宮 地 敏 樹・牧 口 祐 介・今 井 浩 三
斉 藤 司^{1*}・渡 辺 古 志 郎^{2*}・中 村 宣 生^{3*}

Jpn. J. Clin. Immun., 21 (2) : 87~94, 1998.

A case of polymyositis with anti-Jo-1 antibody preceded by BOOP

Hiroki Takahashi,
Takeshi Matsumoto, Tamaki Abe, Shuji Sato,
Yasuo Hamamoto, Hiroaki Mita, Takahiro Matsunaga,
Toshiki Miyachi, Yusuke Makiguchi, Kohzoh Imai,
Tsukasa Saito^{1*}, Koshiro Watanabe^{2*}, Nobuo Nakamura^{3*}

First Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine

^{1*}*Third Department of Internal Medicine*

^{2*}*Department of Respiratory Medicine, Yokohama Municipal Hospital*

^{3*}*Division of Pathology, Yokohama Municipal Hospital*

【Summary】

A 56-year-old man experienced dyspnea since August 1995 and the chest X-ray film showed abnormal shadow. The diagnosis of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) was established based on the histological findings of transbronchial lung biopsy. The patient was treated with prednisolone and symptoms improved. Myalgia and muscle weakness developed associated with relapse of BOOP after withdrawal of prednisolone. Patient was admitted to our department on December 1995 for further examination. An increased level of serum CPK, histological findings of muscle biopsy consistent with myositis, and positive anti-Jo-1 antibody were identified. Those findings supported a diagnosis of polymyositis

(PM), and BOOP was considered as a pulmonary complication of PM. Myositis and pulmonary lesion improved after second course of steroid therapy and patient was discharged on May 1996. Both chronic pulmonary fibrosis and acute progressive interstitial pneumonia are well known as pulmonary lesion associated with PM. The former is frequently recognized in cases of PM with anti-Jo-1 antibody and the latter is often observed in cases without autoantibodies. The association of PM and BOOP, however, has rarely been reported. The findings that BOOP frequently preceded PM and anti-Jo-1 antibody was positive in half of the cases were observed in the literature.

Key words : Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia,
anti-Jo-1 antibody,
polymyositis,
creatine kinase,
collagen disease

【概 要】

症例は56歳、男性。平成7年8月呼吸困難出現し、胸部レ線に異常陰影を指摘され、経気管支肺生検にて閉塞性細気管支炎・器質化肺炎（BOOP）と診断された。ステロイド剤投与にて改善をみたが、同剤の漸減中止後、肺病変の再燃とともに筋痛、筋力低下の出現を認め、精査加療目的に同年12月当科入院となった。筋症状に加え、筋原性酵素の上昇、筋生検所見、および抗Jo-1抗体陽性から多発性筋炎（PM）と診断、BOOP病変はPMの肺合併症と判断し、ステロイド剤の再投与を開始した。筋炎・肺病変の改善を認め、平成8年5月退院となった。PMにおける肺病変としては、抗Jo-1抗体陽性例に多い慢性肺線維症と、自己抗体陰性例にしばしば観察される急速進行型間質性肺炎のふたつがよく知られているが、BOOP合併例の報告例は稀であり、文献的考察を含め報告した。特にBOOP合併例では、肺病変先行例が多いこと、抗Jo-1抗体が約半数例において認められることなどの特徴が認められた。

I. はじめに

近年多発性筋炎・皮膚筋炎（以下PM・DM）において比較的高率に肺病変が合併することが認識され、特に予後を左右する重要な因子のひとつとして注目されている¹⁾。PM・DMの肺病変としては、抗Jo-1抗体陽性のPMにおいて高率に観察される慢性の肺線維症と、典型的な皮疹を有するものの筋症状に乏しく、自己抗体陰性のいわゆる amyopathic DM にしばしばみられる急速進行型の間質性肺炎の両者があげられる²⁾。一方、PM・DMにおいては、臨床経過は急性、ないし亜急性であるが、ステロイド剤に対する反応が良好で、予後が比較的良好とされる閉塞性細気管支炎・器質化肺炎（以下BOOP）³⁾の合併例の報告は少ない。今回我々はBOOP病変が先行し、ステロイド剤の減量中止により、肺病変の再燃を伴って発症した抗Jo-1抗体陽性のPMの1例を経験した。肺病変と

筋炎の関連や、慢性肺疾患との相関が強いとされている抗Jo-1抗体とBOOPとの関係を考察するのに際して、興味深い症例と考えられたのでここに報告する。

II. 症 例

症 例：56歳、男性、タクシー運転手。

主 訴：筋力低下、呼吸困難。

既往症：特記すべき事なし。

家族歴：特記すべき事なし。

現病歴：平成7年8月上旬より労作時の呼吸困難を自覚し、横浜市立市民病院呼吸器内科を受診した。胸部レ線に、異常陰影を指摘され精査目的に同年8月下旬同院に入院となった。経気管支肺生検により右肺のS₉・S₁₀から得られた組織には、細気管支から肺泡道・肺泡腔内にかけて気道を閉塞するように器質化滲出物が存在し、また一部にはマッソン体の形成もみられた。蜂窩状変化はなく、胞隔に単核細胞浸潤も認めら

図 1 横浜市立病院での胸部レ線・肺生検組織

(a) 胸部レ線（平成 7 年 8 月）。右中下葉・左下葉に索状影を伴う透過性の低下を認める。

(b) 経気管支肺生検組織像（HE 染色， $\times 40$ ）

細気管支から肺胞腔にかけて器質化滲出物が存在する。また胞隔に単核細胞浸潤を認める。

れ、BOOP と診断された（図 1）。入院当初、CPK 565 IU/L と軽度上昇もみられたが、理学所見上、筋の把握痛や筋力低下は認められなかった。同年 9 月上旬からプレドニゾロン（以下 PSL）40 mg/日の投与が開始となり、肺病変の速やかな改善を認めた。9 月下旬から週 5 mg づつ PSL を減量し、10 月中旬同院を退院、以後も PSL を漸減しつつ中止したところ、同年 11 月中旬から上腕・大腿部の筋痛、および上下肢の筋力低下が出現した。筋原性酵素の再上昇も指摘され、同院外来にて施行された左三角筋の筋生検において筋線維内に単核球浸潤がみられ、筋炎の存在が確認された（図 2）。入院の上、精査加療が必要と判断され、患者の自宅に近い当院を紹介され同年 12 月入院となった。

入院時現症：身長 160.4 cm、体重 57.2 kg、血圧 120/70 mmHg、脈拍 72/分、整。眼球結膜に黄疸なく、眼瞼結膜に貧血なし。紅斑・皮膚潰瘍などの皮膚変化を認めず。甲状腺・頸部リンパ節を触知せず。胸部聴診上、両側肺底部に Velcro ラ音を聴取する。心雑音を認めず。腹部に異常所見なし。筋に圧痛はないが、近位筋主体に筋力低下を認め、大腿四頭筋・大腿屈筋とも徒手筋力テストで 4/5、しゃがみ立ちは不可能であった。

入院時検査成績（表 1）：総蛋白・アルブミンの低

下、軽度の炎症反応を認めた。CPK 11700 IU/L、AST 566 IU/L、LDH 2133 IU/L、Aldolase 197.5 IU/L と筋原性酵素の著明な上昇をみた。血清反応では抗核抗体は陰性であるが、抗 Jo-1 抗体は 2 倍と陽性を呈した。呼吸機能検査では %DLCO のみが 60.9% と低下し、動脈血ガス分析では room air にて PaO_2 が 78.6 Torr であった。各種腫瘍マーカーは全て基準値内であった。

入院後経過：入院時の胸部レ線像では、両中下肺野に索状影を混じた斑状影を認め、両横隔膜は不明瞭化していた。また胸部 CT 像でも淡い濃度上昇域に重なり、気管支拡張像を伴う索状影が両中下葉に認められ、BOOP の再燃と考えられた（図 3 a・b）。また近位筋優位の筋力低下、筋原性酵素の上昇、炎症所見・抗 Jo-1 抗体陽性、および前医での筋生検の所見（図 2）から厚生省自己免疫調査研究班の筋炎診断基準（1992 年）に従い、PM と診断した。前医にて BOOP に対して PSL を投与される以前に、既に筋原性酵素の上昇が指摘されており、また今回肺病変と筋症状がほぼ同時に出現してきていることから、本例を BOOP 病変が先行発症した PM と判断した。

平成 7 年 12 月下旬から、PSL 60 mg/日の経口投与を開始したところ、筋原性酵素の速やかな低下、筋力の回復を認め、また労作時呼吸困難などの呼吸器症状

表 1 入院時検査成績

Peripheral blood		Blood chemistry		Serological test	
RBC	475x 10 ⁴ /μl	TP	5.4 g/dl	CRP	0.42 mg/dl
Hb	14.6 g/dl	Alb	2.9 g/dl	IgG	1020 mg/dl
Ht	44.1 %	T.bil	0.7 mg/dl	IgA	162 mg/dl
WBC	6650 /μl	AST	566 IU/L	IgM	294 mg/dl
Neu	64.1 %	ALT	160 IU/L	ANF	(-)
Lym	23.9 %	LDH	2133 IU/L	RF	<11 IU/ml
Momo	7.8 %	ALP	120 IU/L	aDNA Ab	(-)
Eos	3.9 %	γ-GTP	13 IU/L	aJo-1 Ab	2x
PLT	28.3 x 10 ⁴ /μl	ChE	177 IU/L		
		CPK	11700 IU/L		
		Aldolase	197.5 IU/L		
Urinalysis		Mb	564 ng/ml	Respiratory function	
protein	(-)	BUN	14 mg/dl	%VC	80.7 %
sugar	(-)	Cr	0.6 mg/dl	FEV1.0%	78.4 %
sediments	np	Na	138 mEq/L	%DLCO	60.9 %
		K	4.0 mEq/L		
Tumor marker		Cl	102 mEq/L	Blood gas analysis	
CEA	1.1 ng/ml			PaO ₂	78.6 Torr
CA19-9	<2.6 U/ml			PaCO ₂	37.8 Torr
SCC	<0.5 ng/ml			pH	7.426

図 2 筋生検組織像 (HE 染色, ×100)
筋線維内に中等度の単核細胞浸潤を認める。

も消失した。PSL 再投与開始後 8 週間にて CPK の正常化をみたが、前医での比較的早い減量後に肺病変が再燃した事を参考にし、PSL を 2 週間に 5 mg ずつ減量した。PSL 15 mg/日まで減量したが再燃傾向はみ

られず、胸部画像所見上も異常陰影の消退を確認し (図 3c・d)、平成 8 年 5 月退院となった。以後外来にて PSL 10 mg/日にて経過観察中であるが、再燃は認められていない。

図 3 当科での胸部レ線・CT 像

	a	b
(a) 入院時胸部レ線像 (平成 7 年 12 月)。	両中下肺野に索状影・斑状影を伴う透過性の低下をみる。	
(b) 入院時胸部 CT 像 (平成 7 年 12 月)。	淡い肺野濃度の上昇域と線状・索状影が認められる。	
(c) 治療後胸部レ線像 (平成 8 年 5 月)。	下葉に軽度の容積減少はみられるが、異常影は消失している。	
(d) 治療後胸部 CT 像 (平成 8 年 5 月)。	軽度の肺野濃度の上昇のみが認められる。	

III. 考 察

BOOP は 1985 年, Epler らにより提唱されたびまん性間質性疾患のひとつで, 終末細気管支から肺胞道・肺胞腔にかけての器質化滲出物の形成による閉塞性細気管支炎および器質化肺炎像と, 胞隔炎を特徴とする病理組織学的所見により規定された疾患概念である³⁾。但し, これら BOOP にみられる組織学的な所見は必ずしも特異的なものではなく, 従って原因不明のものを特発性 BOOP, 膠原病や感染症, 薬剤など

が原因と考えられるものを続発性 BOOP, あるいは BOOP 病変として扱うのが一般的である⁴⁾。その独立性に関しては現在も種々の議論があるが⁵⁾, ステロイド剤に対する反応性が良好で予後が良いことから, 日常診療上, 独立疾患として分類することは有用であると考えられる。

BOOP のうち, 約 10% は膠原病に合併する続発性のものとされており⁶⁾, 原因疾患としては慢性関節リウマチの報告例が最も多い。PM・DM との合併例については, Epler が“BOOP”を提唱した 1985 年以

表 2 BOOP 合併多発性筋炎・皮膚筋炎の文献的まとめ

報告者・年	年齢・性	合併疾患	筋炎とBOOPの発症時期	抗Jo-1抗体	治療	予後
Tazelaar-HD 2) 1990	47歳 女	PM	同時	不明	PSL	良好
	53歳 女	PM	同時	不明	PSL	良好
	19歳 女	DM	BOOPが1か月先行	不明	PSL	開胸肺生検後に死亡
	31歳 男	PM	同時	不明	PSL	良好
	32歳 女	DM	DMが2か月先行	不明	PSL	開胸肺生検後に死亡
岩田 政敏 7) 1991	42歳 女	DM	不明	不明	PSL	良好
妹川 史朗 8) 1992	58歳 女	PM	BOOP後2か月でCK上昇, 4か月でPM確定	陽性	mPSL pulse→ PSL	良好
Mahler-DA 9) 1992	65歳 女	PM	同時	不明	PSL	良好
毛利 雅美 10) 1993	60歳 女	PM	BOOP後2か月でCK上昇	陰性	mPSL pulse→ PSL+CPA	良好
Hsue-YT 11) 1993	36歳 女	PM	不明	不明	PSL→AZP	良好
生田順也 12) 1996	61歳 女	PM	BOOP後2週間でCK上昇	入院時陰性 →陽性化	mPSL pulse→ CPA	良好
Imasaki-T 13) 1996	53歳 女	PM+SS	BOOP後にCK上昇	陰性	PSL	良好
Fata-F 14) 1997	51歳 男	PM	BOOP後2か月でステロイド 剤中止後CK上昇	陰性	PSL	良好
本例	1997	56歳 男	PM BOOP後1か月でCK上昇, ステロイド剤中止後PM確定	陽性	PSL	良好

* SS: シェーグレン症候群, mPSL: methyl prednisolone, CPA: cyclophosphamide, AZP: azathioprine

降に区切って検索した限りでは、組織学的に BOOP 病変が確認されている症例報告は本症例を含めてわずか 14 例にすぎない^{2,7-14)} (表 2)。しかしながら、1985 年以前に報告された PM・DM の肺病変を retrospective に検討した Tazelaar らの報告²⁾によると、PM・DM に伴う間質性肺病変は usual interstitial pneumonia (UIP) 型、BOOP 型、diffuse alveolar damage (DAD) 型の 3 型に分類され、このうち BOOP 型は 42 例中 12 例、26.8% に認められたとされており、必ずしも稀な病態とは考えにくい。これまでステロイド剤反応性の PM・DM 合併間質性肺病変と一括されていた症例の中に、BOOP が含まれていたことが推測される。また、肺病変の活動性が高い時期の肺生検はリスクが高く、このため適当な時期に生検が行えず、BOOP の典型的な変化がつかまっていないことも考慮されるが、より安全な胸腔鏡下肺生検術の普及などにより、今後は PM・DM において BOOP 病変合併例の増加が予想される。

本症例を含めてこれまでの BOOP 病変合併 PM・DM 症例を検討した場合、1) BOOP 病変先行発症例が多い傾向にあること、2) 抗 Jo-1 抗体陽性例がしばしばみられること、の 2 点が注目され、以下この点につき考察する。

もともと PM・DM においては、肺病変にて発症する症例が多いとの報告もあり、間質性肺疾患を合併した PM・DM の場合、約 20~30% に肺病変の先行が認められている^{15,16)}。BOOP 合併例では特にその傾向が強いとの指摘もあり¹³⁾、確かに Tazelaar の自験例 15 例中にみられた肺病変先行 2 例はいずれも BOOP 合併例である²⁾。これまでの BOOP 合併報告例でも 13 例中 6 例において肺病変、ないしは呼吸器症状が PM・DM に先行して臨床的に認められており、BOOP と PM・DM 合併例の特徴のひとつと言えるかもしれない。但し、厳密には筋炎の発症時期を同定するのは困難であり、肺病変先行と考えられる症例においても、明らかな筋力低下などの症状は認められないものの、筋原性酵素の上昇が肺病変指摘時に観察されることが多く⁸⁾、むしろ肺・筋病変の同時発症と捉える方が適当とも考えられる。本症例においても BOOP 発症時に軽度の筋原性酵素の上昇が指摘されており、subclinical ながら筋炎が生じていた可能性がある。特発性 BOOP と考えられる場合において、原因不明の筋原性酵素の上昇をみた場合は、潜在的な PM・DM の存在を念頭においた対応が必要である。

抗 Jo-1 抗体は PM・DM の疾患標識抗体として広く利用されている自己抗体であり、確定診断上有意義で

あるばかりでなく、筋炎の臨床像との関連性がこれまでに指摘されている。抗 Jo-1 抗体陽性例の特徴としては、PM・DM のうち PM に多いこと、発熱・関節炎などの炎症症状やレイノー現象を認めることに加え、慢性型の間質性肺炎、すなわちいわゆる肺線維症型を呈することがあげられていた¹⁷⁾。三森らの報告¹⁸⁾でも抗 Jo-1 抗体陽性 PM・DM では 96% に肺線維症の合併がみられるが、陰性例では 38% にすぎなかったとされており、抗 Jo-1 抗体は慢性に経過し、ステロイド剤による治療適応になりにくい肺線維症を合併する PM の標識抗体として位置づけられている。しかしながら、本症例は抗 Jo-1 抗体陽性 PM であるが、急性進行性の発症パターンを呈し、ステロイド剤に反応性の BOOP 病変を伴っていた。これまでの BOOP 合併 PM・DM の報告例をみても、抗 Jo-1 抗体が検索されている 5 例中 2 例に抗 Jo-1 抗体が検出されている。PM/DM の中には抗 Jo-1 抗体陽性でありながら、慢

性の肺線維症ではなく、急性、または亜急性に経過する BOOP 病変を伴う一群が存在する可能性が示唆された。

抗 Jo-1 抗体の対応抗原はヒスチジル tRNA 合成酵素であり¹⁹⁾、ヒスチジル tRNA 合成酵素のアミノ酸配列によると、EB ウイルスの EC-RF 4 蛋白、あるいは骨格筋蛋白であるミオシン軽鎖との間に相同性が指摘されている²⁰⁾。ウイルス感染を契機とした molecular mimicry により産生された自己抗体が、筋炎の病態形成に関与する可能性が想定されているが、抗 Jo-1 抗体との強い関連が指摘されている肺炎患における病因的機序は未だ不明である。同じ抗 Jo-1 抗体陽性例において、急性発症、ないしは亜急性の BOOP を呈する症例と慢性型の UIP の経過をたどる症例が存在するわけであり、これらの相違を規定している因子の解析について今後の検討が待たれるところである。

文 献

- 1) 滝沢 始・鈴木直仁・柳川 崇・他 6 名：膠原病における間質性肺炎の重要性—生命予後の解析から—。日胸疾会誌, 34 : 1177~1181, 1996.
- 2) Tazelaar, H.D., Viggiano, R.W., Pickersgill, J. et al. : Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. Am. Rev. Respir. Dis., 141 : 727~733, 1990.
- 3) Epler, G.R., Colby, T.V., McLound, T.C. et al. : Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. N. Engl. J. Med., 312 : 152~158, 1985.
- 4) 深山正久：特発性器質化肺炎/BOOP. 病理と臨床, 11 : 249~256, 1993.
- 5) 北川正信：BOOP はひとつの疾患単位として成立するか—反対の立場から—。日胸, 52 : 289~294, 1993.
- 6) 松崎裕子・猪熊茂子：膠原病における BOOP. 医学のあゆみ, 173 : 7~10, 1995.
- 7) 岩田政敏・佐藤篤彦・千田金吾・他 6 名：開胸肺生検にて BOOP 所見を呈した各種肺疾患の臨床的病理学的検討。日胸疾会誌, 29 : 1582~1590, 1991.
- 8) 妹川史朗・佐藤篤彦・岩田政敏・他 7 名：筋症状出現前より抗 Jo-1 抗体陽性を示し BOOP にて発症した多発筋炎の 1 例。日胸疾会誌, 30 : 914~919, 1992.
- 9) Mahler, D.A. : Dyspnea and muscle weakness in a 65-year-old woman. Chest, 102 : 1875~1876, 1992.
- 10) 毛利雅美・南部静洋・松井みづほ・他 6 名：多彩な病理組織所見を呈した多発性筋炎-皮膚筋炎に伴う間質性肺炎の 1 例。日胸疾会誌, 31 : 629~635, 1993.
- 11) Hsue, Y.T., Paulus, H.E. and Coulson, W.F. : Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in polymyositis. A case report with long term survival. J. Rheumatol., 20 : 877~879, 1993.
- 12) 生田順也・近藤康博・谷口博之・他 6 名：急速に呼吸不全を呈しパルス療法と免疫抑制剤の併用が有効であった抗 Jo-1 抗体陽性の BOOP の 1 例。日胸疾会誌, 34 : 1156~1162, 1993.
- 13) Imasaki, T., Yoshii, A., Tanaka, S. et al. : Polymyositis and Sjogren's syndrome associated with bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Internal Med., 35 : 231~235, 1996.
- 14) Fata, F., Rathore, R., Schiff, C., et al. : Bron-

- chiolitis obliterans organizing pneumonia as the first manifestation of polymyositis. *South. Med. J.*, 90 : 227~230, 1997.
- 15) 塙 充弘・馬淵友良・大條 浩・他3名：間質性肺炎で発症し，筋症状発現前より経時的に筋生検を施行しえた多発性筋炎の1例. *日胸疾会誌*, 19 : 575~579, 1981.
- 16) 平形道人・中村邦夫・鎗木淳一・他4名：膠原病における間質性肺炎の臨床・免疫学的研究—自己抗体の臨床意義—. *日胸疾会誌*, 33, 増 : 268~275, 1995.
- 17) Yoshida, S., Akizuki, M., Mimori, T. et al. : The precipitating antibody to an acidic nuclear protein antigen, the Jo-1, in connective tissue diseases. *Arthritis Rheum.*, 26 : 604~611, 1983.
- 18) 三森経世・浜 信昭・諏訪 昭・他1名：抗Ku抗体と抗Jo-1抗体—筋炎における自己抗体の意義—. *臨床免疫*, 22 : 1812~1820, 1990.
- 19) Mathews, M.B., Bernstein, R.M. : Myositis autoantibody inhibits histidyl-tRNA synthetase : a model for autoimmunity. *Nature*, 304 : 177~179, 1983.
- 20) Walker, E.J., Jeffrel, P.D. : Polymyositis and molecular mimicry, a mechanism of autoimmunity. *Lancet*, 2 : 605~607, 1986.
-