

## 全身性強皮症における 抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体陽性例の解析

研究分担者	桑名正隆	日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科学分野	教授
研究分担者	浅野善英	東京大学医学部附属病院皮膚科	准教授
研究分担者	石川 治	群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学	教授
研究分担者	川口鎮司	東京女子医科大学リウマチ科	臨床教授
研究分担者	後藤大輔	筑波大学医学医療系内科	准教授
研究分担者	神人正寿	和歌山県立医科大学医学部皮膚科学	教授
研究分担者	竹原和彦	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚分子病態学	教授
研究分担者	長谷川稔	福井大学医学部感覚運動医学講座皮膚科学	教授
研究分担者	波多野将	東京大学大学院医学系研究科重症心不全治療開発講座	特任准教授
研究分担者	藤本 学	大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学	教授
研究分担者	牧野貴充	熊本大学病院皮膚科・形成再建科	講師
研究分担者	山本俊幸	福島県立医科大学医学部皮膚科	教授
協力者	佐藤伸一	東京大学医学部附属病院皮膚科	教授
協力者	白井悠一郎	日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科学分野	講師
研究代表者	尹 浩信	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学講座	教授

### 研究要旨

当施設における抗 ARS 抗体陽性 SSc の頻度と特徴について検討した。抗 ARS 抗体陽性 96 例のうち SSc は 11%認められ、SSc260 例のうち抗 ARS 抗体は少なくとも 4%に認められた。抗 ARS 抗体陽性は限局皮膚硬化型 SSc に多く、SSc 単独と炎症性筋疾患との重複の両者がみられた。

### A. 研究目的

全身性強皮症 (systemic sclerosis; SSc) は皮膚および諸臓器の線維化と末梢循環障害、自己免疫異常の 3 つを特徴とする結合組織疾患である。SSc では 8 割以上に疾患特異的な自己抗体が陽性となり、これらの自己抗体は診断の補助、病型分類、予後予測に有用である。特に 10 種類の自己抗体については知見が蓄積され、病型や臓器病変との関連が確立して

いる [Kuwana M. J Nippon Med Sch 2071;84:56]。

SSc とともに多彩な自己抗体が陽性になるのが炎症性筋疾患である。その中でも知見が蓄積され、日常診療でもよく遭遇するのが抗アミノアシル tRNA 合成酵素 (Aminoacyl-tRNA Synthetase : ARS) 抗体である。抗 ARS 抗体陽性の患者は、筋炎、間質性肺炎、皮疹、発熱、レイノー現象、関節炎といった共通の症状・病変が見られる。これまでに 8 種類が

報告され、うち抗 Jo-1 抗体、抗 EJ 抗体、抗 PL-7 抗体、抗 PL-12 抗体、抗 OJ 抗体、抗 KS 抗体 の 6 種類は国内の多施設共同研究で各抗体と関連する臨床特徴について詳細な検討がなされている[Hamaguchi Y, et al. PLoS One. 2013;8:e60442]。

抗 ARS 抗体は、典型的には炎症性筋疾患の患者血清で検出されるが、他に間質性肺疾患のみで筋症状や皮膚症状のない患者からの血清でも陽性になることは知られている。一方で、抗 PL-7 抗体陽性 7 例のうち 5 例で多発性筋炎に SSc を重複したとする単施設の報告[Sato S, et al. Clin Exp Rheumatol 2005;23:609]を始め、抗 Jo-1 抗体陽性例の 2%、抗 EJ 抗体陽性例の 3%、抗 PL-12 抗体陽性例の 11%、抗 KS 抗体の 15%、抗 ARS 抗体陽性 165 例全体の 6 例 (3.6%) が SSc であったとする国内多施設共同研究[Hamaguchi Y, et al.前掲]もあり、頻度は低いものの抗 ARS 抗体が陽性となる SSc が存在する。逆に、抗核抗体陰性 SSc128 例のうち 7 例 (5.5%) に抗 ARS 抗体 (抗 PL-12 抗体 3 例、抗 PL-7 抗体 2 例、抗 OJ 抗体 1 例、抗 Zo 抗体 1 例) が陽性になっているという北米の多施設共同研究もあり[Pauling JD, et al. Rheumatology (Oxford) 2018;57:712]、SSc のコホートの中でも抗 ARS 抗体陽性例が一定割合存在する。

以上のように、SSc において頻度は低い抗 ARS 抗体が陽性になるとする少数の報告はあるが、まだ不明な点が多い。そこで、当施設の抗 ARS 抗体陽性 SSc 例の頻度と特徴について検討することを目的とした。

## B. 研究方法

### 1. 対象

日本医科大学附属病院リウマチ・膠原病内科外来にて 2014 年 8 月から 2019 年 8 月に受診歴のある患者のうち、RNA 免疫沈降法で抗 ARS 抗体陽性が確認された 96 例を対象とした。

### 2. SSc の分類

米国リウマチ学会/欧州リウマチ学会の 2013 年 SSc 分類基準で 9 点以上を満たす症例を SSc と分類した[van den Hoogen F et al. Arthritis Rheum. 2013;65:2737]。

### 3. 臨床評価項目

抗 ARS 抗体陽性例のうち、SSc 分類基準を満たす例において、性、年齢、病型、非レイノー症状発症からの罹病期間、自己抗体、臓器病変、治療プロファイル、転帰を診療録から履歴的に調査した。

### 4. 抗 ARS 抗体および SSc 関連自己抗体

抗 ARS 抗体の検出は RNA 免疫沈降法で検出した。SSc 関連自己抗体のうち、抗セントロメア抗体、抗 topoisomerase I 抗体、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体、抗 U1 RNP 抗体は Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) 法で、抗 U3 RNP 抗体、抗 U11/U12 RNP 抗体、抗 Th/To 抗体、抗 PM-Scl 抗体、抗 Ku 抗体、抗 RuvBL1/2 抗体の検出は RNA 免疫沈降法にて行った[Kuwana M, et al. Arthritis Rheum 1994;37:75]。

(倫理面への配慮)

本研究は学内倫理委員会で承認済みである。患者本人に対して研究内容を説明し、文書による同意を取っている。

## C. 研究結果

### 1) 抗 ARS 抗体陽性 96 例の背景

性別は女性が 68 例 (71%)、臨床診断時年齢は  $61 \pm 12$  歳であった。抗 ARS 抗体頻度の内訳は、抗 EJ 抗体が 25%、抗 Jo-1 抗体が 24%、抗 KS 抗体が 19%、抗 PL-7 抗体が 16%、抗 PL-12 抗体が 11%、抗 OJ 抗体が 5%であった。

### 2) 抗 ARS 抗体陽性 SSc の頻度

抗 ARS 抗体陽性 96 例において、2013 年の SSc 分類基準を満たした症例の頻度は、11 例 (11%) であった (図 1)。一方、2014 年 8 月から 2019 年 8 月までに当科受診歴があり、2013 年 SSc 分類基準を満たした例は 260 例であり、11 例は 4%にあたる (図 1)。

### 3) 抗 ARS 抗体陽性 SSc の臨床特徴

11 例の抗 ARS 抗体例の内訳は、抗 KS 抗体が 4 例、抗 PL-7 抗体が 3 例、抗 PL-12 抗体が 2 例、抗 Jo-1 抗体が 1 例、抗 EJ 抗体が 1 例であった (表 1)。炎症性筋疾患は多発性筋炎、皮膚筋炎、無筋症性皮膚筋炎が 2 例ずつの計 6 例 (55%) 見られ、残り 5 例は SSc 単独の診断であった。一方 SSc に関しては、限局皮膚硬化型 SSc が 10 例 (91%) を占め、レイノー現象が 9 例、手指腫脹が 11 例全例、手指硬化が 6 例、爪郭部毛細血管異常が 10 例、間質性肺疾患が 7 例に見られた。SSc 関連自己抗

体は、抗セントロメア抗体陽性が 2 例、抗 UIRNP 抗体陽性が 1 例、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体が 1 例であり、7 例は SSc 関連自己抗体が検出されなかった。

## D. 考案

日常臨床において、抗 ARS 抗体陽性例の中には、SSc で見られる手指硬化、末梢循環障害、食道蠕動運動低下など炎症性筋疾患では説明つかない・もしくは典型的でない臨床症状を呈する例を経験することがあったが、これまでごく少数の研究報告しかない。

Hamaguchi らは抗 ARS 抗体陽性例における SSc の頻度を 3.6%と報告しており、本研究では 11%とやや多く見られた。また、抗 ARS 抗体陽性 SSc 11 例のうち、SSc 単独が 5 例、炎症性筋疾患と SSc の重複が 6 例であった。

抗 ARS 抗体陽性 SSc では 6 種類いずれの抗 ARS 体が陽性になりえる。抗 KS 抗体、抗 PL-12 抗体、抗 PL-7 抗体は本研究と Hamaguchi ら、Pauling らの報告で共通して検出されているため、SSc を合併しやすいと可能性がある。また、本研究では抗 KS 抗体陽性 4 例全例で SSc 関連自己抗体が共存していた。

病型分類については、Pauling らの報告で 7 例中 5 例 (71%) が、本研究では 11 例中 10 例 (91%) が限局皮膚硬化型であり、同様の傾向が見られた。本研究では、筋炎は 4 例、間質性肺疾患は 7 例に認めた。

## E. 結論

少数ながらも SSc の中に抗 ARS 抗体陽性例が存在する。抗 ARS 抗体陽性 SSc では限局

皮膚硬化型 SSc が多く、SSc 単独と炎症性筋疾患との重複がありえる。

2. 学会発表  
なし

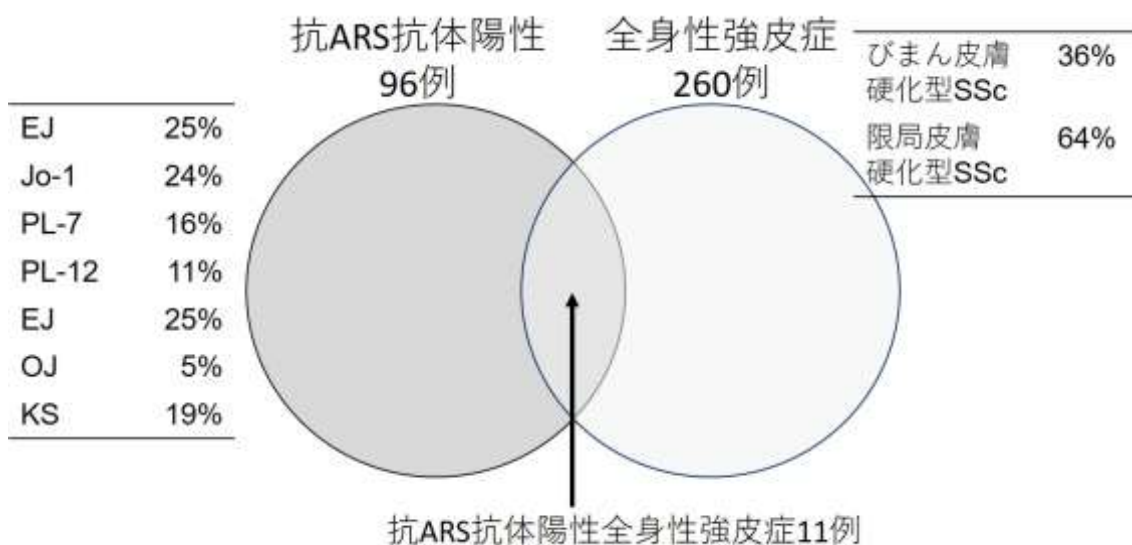
## G. 研究発表

1. 論文発表  
なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)  
なし

図1 抗ARS抗体陽性例と全身性強皮症症例における、両方を満たす症例の頻度



抗ARS抗体陽性96例と全身性強皮症260例をそれぞれ円で表し、その重なり部分が抗ARS抗体陽性全身性強皮症11例を表す。

表 1 抗 ARS 抗体陽性強皮症 11 例の臨床特徴

抗 ARS 抗体	女性	SSc 病型	IIM 病型	ILD	ILD pattern	Raynaud	Puffy fingers	Sclerodactyly	爪郭毛 細血管 異常	SSc 関連自己 抗体
KS	1	lcSSc	-	0	-	1	1	1	1	セントロメア
KS	1	lcSSc	-	1	NSIP	0	1	0	1	セントロメア
KS	0	lcSSc	-	1	UIP	1	1	1	0	U1RNP
KS	0	dcSSc	-	1	NSIP	1	1	1	1	RNAPIII
PL-7	0	lcSSc	CADM	1	NSIP	0	1	1	1	-
PL-7	1	lcSSc	PM	1	NSIP	1	1	0	1	-
PL-7	1	lcSSc	-	0	-	1	1	0	1	-
PL-12	1	lcSSc	CADM	1	NSIP	1	1	0	1	-
PL-12	1	lcSSc	DM	1	NSIP	1	1	1	1	-
EJ	0	lcSSc	PM	0	-	1	1	1	1	-
Jo-1	1	lcSSc	DM	0	-	1	1	0	1	-

lcSSc : 限局皮膚硬化型 SSc、dcSSc : びまん皮膚硬化型 SSc、PM : 多発性筋炎、DM : 皮膚筋炎、CADM : 臨床的無筋症性皮膚筋炎、NSIP : 非特異性間質性肺炎、UIP : 通常型間質性肺炎、IIM : 特発性炎症性筋疾患、ILD : 間質性肺疾患、RNAPIII : RNA ポリメラーゼ III