

## 抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体陽性患者における全身性強皮症 の診断に関する検討

- 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 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 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 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 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  
研究協力者 冲山奈緒子 筑波大学医学医療系皮膚科 講師  
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 壽 順久 大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学 助教  
協力者 外村香子 大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学 助教  
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

全身性強皮症は、血中に疾患特異的な自己抗体が高頻度に出現することが大きな特徴の一つであり、診断基準にも含まれている。一方で、抗アミノアシル tRNA 合成酵素 (aminoacyl tRNA synthetase: ARS) 抗体は、一般に炎症性筋疾患や間質性肺疾患に検出される自己抗体であると考えられているが、手指の硬化など強皮症にみられる所見を呈することがある。そこで、抗 ARS 抗体陽性例のコホート研究の文献的検討を行い、5 編の論文を抽出した。これらの論文の検討により、抗 ARS 抗体陽性例のうち一定の患者は重複症候群あるいは全身性強皮症と診断されることが明らかになったが、全身性強皮症単独であることは比較的稀であり、大半は重複症候群であると考えられた。今後、疾患レジストリなどの積極的な活用により、本邦患者の特徴をさらに明らかにしていく必要がある。

## A. 研究目的

全身性強皮症は、自己免疫異常を背景として、皮膚硬化をはじめとする種々の線維性硬化性変化や血管障害を呈する疾患である。本症では、血清学的に疾患特異的な自己抗体が高頻度に出現することが大きな特徴の一つであり、そのような抗体に抗トポイソメラーゼ I 抗体、抗セントロメア抗体、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体、抗 Th/To 抗体、抗 U3RNP 抗体などがある。全身性強皮症は膠原病の一つに分類され、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、多発性筋炎・皮膚筋炎などの他の膠原病と併存し、いわゆる重複症候群の病像を呈することもある。特に、筋炎との合併はしばしば認められ、全身性強皮症と筋炎の合併例では、抗 U1RNP 抗体、抗 Ku 抗体、抗 PM-Scl 抗体、抗 RuvBL 抗体などが検出されることが多い。

抗アミノアシル tRNA 合成酵素 (aminoacyl tRNA synthetase: ARS) 抗体は、抗 Jo-1 抗体をはじめとして、抗 PL-7 抗体、抗 PL-12 抗体、抗 EJ 抗体、抗 KS 抗体、抗 OJ 抗体など 9 種類の自己抗体の総称であり、臨床的には、間質性肺疾患、筋炎、レイノー現象、発熱、メカニクスハンドなどの症状を呈することが多く、一般には炎症性筋疾患や間質性肺疾患の血清学的マーカーになると考えられており、「抗 ARS 抗体症候群 (抗合成酵素症候群)」という疾患名も提唱されているが、従来からの診断名を用いると多発性筋炎、皮膚筋炎、間質性肺炎などの診断となることが多い。しかしながら、一部の患者は手指などをはじめとして皮膚硬化を呈する場合があり、その際に全身性強皮症の診断になることがある。

そこで、抗 ARS 抗体陽性患者において、どのような頻度で全身性強皮症と診断されるのかについて文献的な検討を行った。

## B. 研究方法

PubMed を用いて、2000 年以降に英文で出版された抗 ARS 抗体陽性患者のコホート研究を探索した。その中で強皮症の診断について記載のある論文を抽出して、集計を行った。

## C. 研究結果

抗 ARS 抗体陽性患者における臨床診断あるいは症状が記載されている論文として 5 編が抽出された。

Vansca らは、ハンガリーの 169 例の筋炎 (130 例は筋炎単独、39 例が筋炎と他の重複症候群) において、抗 Jo-1 抗体陽性例は 24 例が筋炎単独、7 例が重複症候群で、そのうち 2 例が全身性強皮症であったが、3 例の抗 PL-7 抗体陽性例には全身性強皮症の重複はいなかったことを報告している。しかしながら、この研究には、筋炎をもっていない例はもともと含まれていない (Vansca et al. Joint Bone Spine 2010)。

Dugar らは、オーストラリアのレジストリにおいて、抗 ARS 抗体 (抗 Jo-1 抗体、抗 PL-7 抗体、または抗 PL-12 抗体) 陽性と判定された 42 例 (Jo-1: 37 例、PL-7: 4 例、PL-12: 1 例) のうち、10 例が重複症候群の診断であり、そのうち 3 例が強皮症との重複であったと報告している (Dugar et al. Intern Med J. 2011)

Hervier らは、フランスの 8 大学において、233 例の抗 ARS 抗体（抗 Jo-1 抗体 160 例、抗 PL-7 抗体 25 例、抗 PL-12 抗体 48 例）陽性患者を検討し、強皮症を示唆する臨床所見は、全体の 28%（65 例）に認められたことを報告している。抗体別には、抗 Jo-1 抗体の 24%、抗 PL-12 抗体の 38%、抗 PL-7 抗体の 32%であった。なお、抗トポイソメラーゼ I 抗体あるいは抗セントロメア抗体は全体の 5%に陽性であった。（Hervier et al. *Autoimmun Rev.* 2012）

Hamaguchi らの日本人における報告では、166 例の抗 ARS 抗体陽性患者（抗 Jo-1 抗体 59 例、抗 PL-7 抗体 30 例、抗 PL-12 抗体 19 例、抗 EJ 抗体 38 例、抗 KS 抗体 13 例、抗 OJ 抗体 8 例）の中で、強皮症単独の診断は抗 Jo-1 抗体の 2%、抗 PL-12 抗体の 11%、抗 EJ 抗体の 3%、抗 KS 抗体の 15%にあり（抗 PL-7 抗体の 0%抗 OJ 抗体の 0%）、それ以外に重複症候群と診断された例も存在する。（Hamaguchi et al. *PLOS One.* 2013）

米国の Aggarwal らの報告では、202 例の抗 ARS 抗体陽性患者（抗 Jo-1 抗体 122 例、抗 PL-7 抗体 25 例、抗 PL-12 抗体 35 例、抗 EJ 抗体 9 例、抗 KS 抗体 6 例、抗 OJ 抗体 5 例）の中で、初診時に重複症候群あるいは未分化膠原病と診断された例は、抗 Jo-1 抗体の 17%と抗 Jo-1 抗体以外の 47.5%に認められたが、全身性強皮症と診断された例はどちらの群にもいなかった。（Aggarwal et al. *Ann Rheum Dis.* 2014）

一方、全身性強皮症患者における抗 ARS 抗体の陽性率としては、Nakashima らが、酵素抗体法による抗 ARS 抗体検出の多施設試験を行い、日本人患者において 70 例の全身性強皮症患者の 2 例（2.8%）に陽性であったことを報告している。（Nakashima et al. *PLOS One.* 2014）

## D. 考 察

抗 ARS 抗体陽性例のコホート研究の文献的検討により、抗 ARS 抗体陽性例のうち一定の患者は重複症候群あるいは全身性強皮症と診断されることが明らかになった。しかしながら、これらの研究は、人種の違いはもちろんのこと、患者の選択バイアス、抗 ARS 抗体の検出方法の違いやその信頼性、抗 Jo-1 抗体、抗 PL-7 抗体、抗 PL-12 抗体以外の抗 ARS 抗体を検討していない報告もある上、それぞれの疾患の診断基準なども異なっているため、一概に比較あるいは合計することはできないと考えられる。今後、特に本邦において疾患レジストリを整備して、さらなる症例の集積による検討が必要であると考えられる。

## E. 結 論

抗 ARS 抗体陽性例のうち、一定の患者は重複症候群あるいは全身性強皮症と診断されることが明らかになったが、全身性強皮症単独であることは比較的稀であり、大半は重複症候群であると考えられた。今後、疾患レジストリなどの積極的な活用により、本邦患者の特徴をさらに明らかにしていく必要があると考えられる。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Okiyama N, Fujimoto M. Cutaneous manifestations of dermatomyositis characterized by myositis-specific autoantibodies. *F1000Res*. 2019;8:1951.
2. Ogawa T, Okiyama N, Takamuki R, Inoue S, Saito A, Nakamura Y, Ishitsuka Y, Watanabe R, Fujisawa Y, Fujimoto M. Juvenile case of multiple morphea profunda resulting in joint contracture that was successfully treated with cyclosporin A: A case report and review of the published works. *J Dermatol*. 2019;46:354-357
3. Oya K, Inoue S, Saito A, Nakamura Y, Ishitsuka Y, Fujisawa Y, Watanabe R, Taguchi S, Fujimoto M, Okiyama N. Pregnancy triggers the onset of anti-transcriptional intermediary factor 1 $\gamma$  antibody-positive dermatomyositis: a case series. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Oct 26. pii: kez527.

2. 学会発表  
なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし