

## ●症 例

## 妊娠経過中に発症した抗 PL-12 抗体陽性の皮膚筋炎に伴う間質性肺炎の 1 例

徳永健太郎 廣岡さゆり 一安 秀範  
 福嶋 一晃 中村 和芳 興梠 博次

要旨：症例は 29 歳，妊婦。妊娠 21 週時に肺炎として抗菌薬投与にて改善なく，筋肉痛と胸部単純 CT で両側肺胸膜直下にすりガラス影や浸潤影を認め転院となった。顔面紅斑やヘリオトロープ疹を認め皮膚筋炎に伴う間質性肺炎と診断した。ステロイドパルス療法にて治療反応は良好で，抗 PL-12 抗体が陽性であった。免疫抑制剤は併用せずに妊娠継続のまま治療を続け，胎児は週数相当の発育を示し，自然分娩に至った。妊娠中に抗 ARS 抗体症候群あるいは皮膚筋炎に伴う間質性肺炎を発症し出産に至った症例報告はなく，貴重な症例と考え報告する。

キーワード：妊娠，間質性肺炎，抗 ARS 抗体症候群，抗 PL-12 抗体

Pregnancy, Interstitial lung disease, Anti-aminoacyl tRNA synthetase syndrome, Anti-PL-12 antibody

## 緒 言

抗アミノアシル tRNA 合成酵素 (anti-aminoacyl tRNA synthetase: ARS) 抗体は，多発性筋炎 (polymyositis: PM) と皮膚筋炎 (dermatomyositis: DM) に高頻度に認められる自己抗体であり，現在 8 種類が報告されている。抗 ARS 抗体陽性例の特徴として間質性肺炎，関節炎，発熱，レイノー症状，機械工の手 (mechanic's hand) を高率に認め，抗 ARS 抗体症候群と称される<sup>1)</sup>。抗 PL-12 抗体は，抗 ARS 抗体の一つであり，抗 ARS 抗体陽性例の 3~11% にみられ，抗 PL-12 抗体陽性症例は筋炎症状に乏しい一方，レイノー症状や間質性肺炎の合併が多く，また間質性肺炎が先行しやすいのが特徴である<sup>2)</sup>。しかし，妊娠・分娩と皮膚筋炎や抗 ARS 抗体症候群，間質性肺炎についての関連はわかっていない。

今回我々は，妊娠中に抗 PL-12 抗体陽性皮膚筋炎に伴う間質性肺炎を発症し，出産に至った症例を経験したので報告する。

## 症 例

患者：29 歳，女性。

主訴：労作時呼吸困難。

現病歴：妊娠 5 ヶ月初産婦。X 年 2 月に咳嗽が出現した。3 月 14 日，肺炎の診断で前医入院となり，抗菌薬点滴にて改善はなかった。3 月 17 日，筋肉痛を自覚し，胸部単純 CT 検査で両側下肺野の胸膜直下優位にすりガラス陰影および浸潤影を認めた。翌日酸素化の悪化や胸部単純 X 線写真にて陰影の増強を認め急速進行性の間質性肺炎が疑われたため，同日よりステロイドパルス療法を開始し，3 月 19 日 (妊娠 21 週 6 日)，精査加療目的に当科入院となった。

既往歴：切迫早産，他特記事項なし。

家族歴：祖母 ANCA 関連血管炎，叔母 関節リウマチ。

喫煙歴：なし，アレルギー歴：特記事項なし。

職業歴：事務職。

妊娠出産歴：1 回経妊，0 回経産 (1 回人工妊娠中絶)。

入院時身体所見：体温 35.8℃，血圧 103/69 mmHg，脈拍数 89 回/min・整，呼吸数 22 回/min，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) 98% (酸素鼻カニューラにて 2 L/min)，眼瞼結膜に貧血・黄疸なし，肺雑音は聴取せず，心雑音は聴取せず，腹部は特記所見なし，皮膚所見で顔面紅斑を認めヘリオトロープ疹あり，ゴットロン徴候あり。四肢の筋力低下なく，筋肉の自発痛は消失し把握痛もなし。機械工の手なし。爪の変形なし。レイノー症状なし。関節の腫脹・変形なし。

血液検査所見 (表 1)：血液検査では，LDH が 378 U/L，CRP が 8.13 mg/dl と上昇し，aldolase が 14.5 U/L，

連絡先：興梠 博次

〒860-0811 熊本県熊本市中央区本荘 1-1-1

熊本大学医学部附属病院呼吸器内科

(E-mail: kohrogi@kumamoto-u.ac.jp)

(Received 13 Jun 2016/Accepted 6 Dec 2016)

表1 血液検査所見

血算		生化学		血清	
WBC	18,200/ $\mu$ l	TP	6.6 g/dl	CRP	8.13 mg/dl
Neut	90.8%	Alb	2.0 g/dl	IgG	2,177 mg/dl
Bas	0.1%	AST	21 U/L	CH50	67 U/ml
Eos	0.1%	ALT	9 U/L	KL-6	743 U/ml
Lym	7.5%	LDH	378 U/L	SP-D	122.1 ng/ml
Mon	1.5%	$\gamma$ -GTP	14 U/L	フェリチン	147.7 ng/ml
RBC	$3.53 \times 10^6$ / $\mu$ l	ALP	214 U/L	抗核抗体	106倍
Hb	10.3 g/dl	Aldolase	14.5 U/L	抗 ss-DNA 抗体	20 AU/ml
Plt	$33.8 \times 10^4$ / $\mu$ l	CK	40 U/L	抗 RNP 抗体	1.1 U/ml
動脈血液ガス分析 (室内気)		Na	133 mEq/L	抗 Sm 抗体	<0.5 U/ml
pH	7.426	K	4.0 mEq/L	抗 SS-A 抗体	$\geq 241.0$ U/ml
PaCO <sub>2</sub>	31.9 Torr	Cl	103 mEq/L	抗 SS-B 抗体	<0.5 U/ml
PaO <sub>2</sub>	79.1 Torr	BUN	12 mg/dl	抗 Scl-70 抗体	<0.5 U/ml
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	20.6 mmol/L	Cr	0.36 mg/dl	抗 ARS 抗体	167倍
BE	- 2.3 mmol/L			抗 Jo-1 抗体	<0.5 U/ml
				抗 PL-12 抗体	(+)



図1 画像所見。(A) 胸部単純X線写真。右下肺野，左中下肺野外側優位にすりガラス陰影ならびに斑状の浸潤陰影を認める。(B) 気管分岐下レベルの胸部単純CT。肺野条件で気管支血管束周囲や両側，左肺優位に胸膜直下に帯状に広がる非区域性のすりガラス陰影，ならびに斑状の浸潤陰影を呈する間質性肺炎を認める。(C) 横隔膜直上レベルの胸部単純CT。間質性肺炎像はさらに広範囲となり強くなっている。

KL-6が743 U/ml，SP-Dが122.1 ng/mlと上昇していた。CPKは経過中も含め高値は認めなかった。自己抗体では，抗核抗体が106倍，抗SS-A抗体が241 U/ml以上，抗ARS抗体が167倍と陽性で，抗PL-12抗体の定性検査が陽性であった。自己抗体では，抗核抗体が106倍，抗SS-A抗体が241 U/ml以上，抗ARS抗体が167倍と陽性で，抗PL-12抗体の定性検査が陽性であった。

画像所見(図1)：胸部単純X線写真では，右下肺野，左中下肺野外側優位にすりガラス陰影，斑状の浸潤影を認めた。胸部単純CTでは，気管支血管束周囲や両側，左肺優位に胸膜直下に帯状に広がる非区域性のすりガラス陰影，浸潤影を認めた。

入院後経過：切迫早産があったことや前医でステロイドパルス療法が始まっていたこともあり，気管支鏡検査や呼吸機能検査は施行しなかった。急速進行性の膠原病関連間質性肺炎と診断しステロイド治療を継続した。妊

娠を継続するか否かの検討においては，転院時すでに妊娠21週6日であり妊娠を継続することとした。手背の角化病変部から行った皮膚生検による病理所見では，角質肥厚は認めなかったが炎症細胞の浸潤を認め，一部基底膜に液状変性を認め，ムチン沈着も乳頭層の一部に認めた。皮疹や筋原性酵素の上昇，自己抗体の検査結果から最終的にDMと診断した。

臨床経過(図2)：ステロイドパルス療法後，プレドニゾロン(prednisolone：PSL)60 mg/日にてA-aDO<sub>2</sub>は45.5 Torrから7 Torrへと酸素化が改善し，画像上も肺野の陰影は軽減，LDHやKL-6も改善した。免疫抑制剤は使用せず，ステロイドの漸減を行った。胎児は週数相当の成長を示し，第109病日の妊娠36週4日に経膈分娩にて出産となった。児は早産であり，頻呼吸・低血糖などがあったが経過観察中心で改善した。出産時のステロイドはPSL 25 mgであったが，分娩当日と翌日にPSL 40 mg

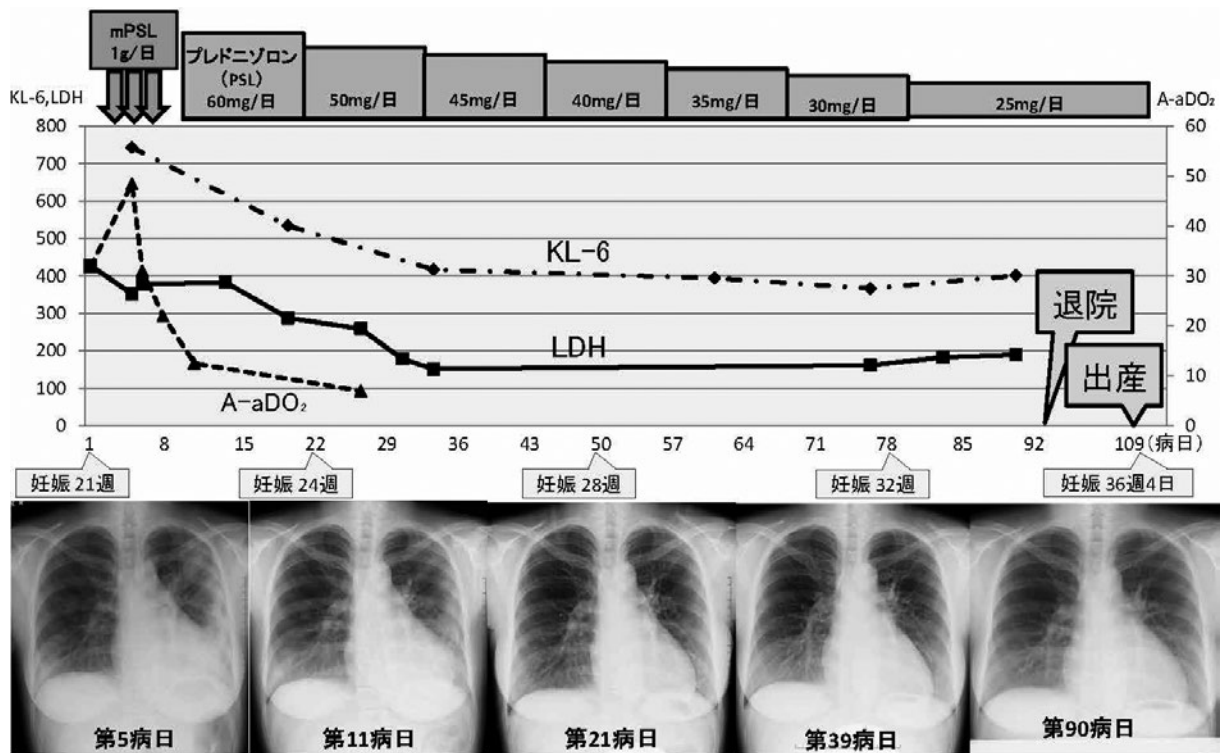


図2 入院後経過. ステロイドパルス療法, プレドニゾロン (PSL) にて, A-aDO<sub>2</sub>, LDH, KL-6 ならびに胸部単純 X 線写真が改善し, 出産となった.

点滴静注のステロイドカバーを施行した. 出産を契機とした病勢の悪化は認めなかった. 出産から約1年3カ月後に皮膚・筋症状が悪化し, 皮膚筋炎の病勢悪化と判断してシクロスポリン (cyclosporine) 導入となったが, 肺病変の悪化はなく経過した. 経過中の全身検索で悪性腫瘍は認めなかった.

### 考 察

抗ARS抗体はPM/DMに高頻度に認められる自己抗体であり, 現在8種類が報告されている. 抗ARS抗体陽性例は, 間質性肺炎, 関節炎, 発熱, レイノー症状, 機械工の手を高率に認め臨床症状が似ており, 抗ARS抗体症候群と称される<sup>1)</sup>. 抗PL-12抗体は抗ARS抗体の一つで, 抗ARS抗体陽性例の3~11%にみられ筋炎症状に乏しい一方, レイノー症状や間質性肺炎の合併が多く, また間質性肺炎が先行しやすいのが特徴である<sup>2)3)</sup>. 抗ARS抗体陽性の間質性肺炎は, 亜急性から慢性の経過をたどるものが多く, ステロイドによる治療反応性が比較的良いとされている<sup>4)</sup>. 一方で, 抗ARS抗体陽性の急速進行性間質性肺炎も報告され, 我が国でも抗PL-7抗体陽性例<sup>5)</sup>, 抗KS抗体陽性例<sup>6)</sup>, 抗PL-12抗体陽性例<sup>7)</sup>で報告されている.

本例は進行性であったことからステロイドパルス療法

で治療開始となった. ステロイドは漸減可能となり, 出産時にはPSL 25 mg/日を投与していた. 膠原病患者の出産時においては, 中等度のストレスドーズでのステロイドカバーを検討するような報告もある<sup>8)</sup>. 本例においては, 出産のための緊急入院や内服困難などを想定し, 分娩開始日から分娩翌日までPSL 40 mg 静脈投与を行った.

PSLは胎盤に存在する11β hydroxysteroid dehydrogenaseによって不活化されやすく, 児に対する影響は少ないとされる<sup>8)</sup>.

PSLは妊娠初期に使用すると新生児の口蓋裂をきたす危険性が3~4倍に増加するという報告もある<sup>9)</sup>. また, 妊娠後期に使用すると, 児の子宮内胎児発育遅延, 早産や副腎機能障害, 母親に妊娠高血圧や妊娠糖尿病をきたす危険性が増加する<sup>10)</sup>. 母体疾患の治療目的で投与されたステロイドの胎児への影響についての報告では, PSL 30 mg以下であれば, 胎児形態異常, 発育不全, 副腎機能障害を認めることはなかったとある<sup>11)</sup>. また, 口唇・口蓋裂以外の奇形ではステロイドとの因果関係は認められないとも報告している<sup>11)</sup>.

産婦人科診療ガイドラインでは, アザチオプリン (azathioprine), シクロスポリン, タクロリムス (tacrolimus) は, ステロイド単独で治療効果が不十分な膠原病では投

与してよいことになっている<sup>12)</sup>。添付文書上妊婦に対して使用禁忌と読み取れる薬の多くは、ヒトに対して明らかな有害性が証明されたものではない。妊婦自身の健康維持のために必須である薬や、胎児への有害作用の可能性はあるもののそれを上回る母体への利益が考えられる薬のなかに、添付文書上妊婦禁忌と読み取れる薬が含まれてしまっている。アザチオプリンとシクロスポリンについては、ヒトでのデータはまだ限られているものの、臓器移植後妊娠においては、我が国の添付文書とは正反対にこれらが維持量で投与されていることが、欧米の妊娠許可基準とされている。タクロリムスについては、胎児への有害作用は証明されておらず、維持量投与が欧米の妊娠許可の基準である<sup>12)</sup>。

ステロイドは妊娠中の治療については、前述の報告など<sup>8)~12)</sup>でも PSL 7.5~30 mg 以下が望ましいとされ、PSL 30 mg 以上が必要な状態では疾患そのものの状態が妊娠維持に困難な状態である。そういった際は免疫抑制剤を使用して疾患をコントロールすることが望まれるであろう。本症例は妊娠中の発症であり、疾患コントロールをつけながら PSL を漸減した。妊娠中に病勢の悪化はなく、妊娠糖尿病や妊娠高血圧の発症もなかった。免疫抑制剤を併用してさらに PSL の減量を速く進めるべきだったかどうかは、事後も判断は困難である。抗 ARS 抗体陽性の間質性肺炎は初期のステロイド反応性が良いと考えられるため、本例で用いたよりも少量のステロイドで治療できた可能性もある。当初、抗 PL-12 抗体陽性は不明で抗 Jo-1 抗体陰性ということしかわかっておらず、呼吸不全も進行性であったのでステロイドパルス療法が前医で開始となった。また後療法についても、免疫抑制剤治療の実施については、医療者と患者側ともに抵抗があったため、今回量のステロイド投与となった。

本症例では、妊娠・授乳中は免疫抑制剤を使用せずにコントロールした。添付文書では多くの薬に対して、母乳への移行が報告されているので授乳は控えることが望ましい、と記載されている。ほとんどの薬は、程度の差はあるものの添付文書を遵守すると、授乳中に投与できるものが非常に限られる。授乳においても産婦人科診療ガイドラインでは、例外を除き授乳婦が服用している薬が児に大きな影響を及ぼすことを示したエビデンスはないとされており、ステロイドや免疫抑制剤はその例外に含まれていない<sup>12)</sup>。

抗 ARS 抗体は抗 SS-A 抗体と同時に発現することが知られており<sup>3)</sup>、本症例でも抗 SS-A 抗体が陽性であった。抗 SS-A 抗体は胎盤を通過する。抗 SS-A 抗体陽性の母から出生する児にみられる新生児ループスにおいて、先天性心ブロックは頻度が低いものの重篤である<sup>13)</sup>。本症例では母体ならびに新生児に対するリスク情報を産科医と

ともに提供しながら治療にあたり、結果的に母体も出生児にも合併症はなかった。

妊娠中に発症した PM に伴う間質性肺炎症例に対してステロイド、タクロリムス、シクロホスファミドを使用した報告では妊娠継続は行わず、21 週 5 日で人工妊娠中絶が施行されていた<sup>14)</sup>。本症例のように、妊娠経過中に抗 ARS 抗体陽性の間質性肺炎を発症しながら無事出産に至ったという症例報告は、我々が検索しえたかぎりでは認められなかった。

妊娠と PM/DM の関連は明らかではないが、妊娠中に発症・悪化したり<sup>14)</sup>、分娩後に発症・悪化したりする例の報告はある<sup>15)</sup>。Yassae らの報告例では、中絶後 4 日目に皮疹出現で DM を発症して全身ステロイドで改善し、次の妊娠期間は落ち着いていたものの出産 5 ヶ月後に皮膚症状が再燃し、さらに 3 ヶ月後には筋症状・筋原性酵素上昇も出現している<sup>15)</sup>。一方で、別の報告の症例では、何の問題なく第 1 子を出産したものの、第 2 子妊娠 3 ヶ月に皮膚症状のみで DM を発症し、全身ステロイドは使用せずに出産後 2 週間で症状改善している<sup>16)</sup>。ステロイド治療抵抗性の妊娠後発症 DM が、子宮内胎児死亡では症状の改善がなかったものの掻爬術後に症状が改善した例<sup>17)</sup>も報告されている。しかし、妊娠が筋炎のトリガーとなるエビデンスはなかったというコホート研究もある<sup>18)</sup>。そのコホート報告のなかでは、筋炎というまれな疾患の発症自体と、その発症年齢とたまたま重なったのが妊娠や出産といったタイミングでもあり、単純にそれらのイベントを結びつけてはいけなくしている<sup>18)</sup>。一方、前述の症例報告<sup>14)~17)</sup>では、疾患発症のトリガーの例として、胎児性抗体、ホルモン状態の変化、ある種のウイルスの再活性化、T 細胞の病態への関与、マイクロキメリズムを考察として挙げている。本症例で施行したウイルス検査は HBV, HCV, HTVL-1 のみでありいずれも陰性であった。妊娠中は Th1/Th2 バランスが変化し、Th2 優位な状態となる。関節リウマチは Th1 優位な状態で病態が悪化し、全身性エリテマトーデス (SLE) では Th2 優位な状態で病状が悪化しやすく、妊娠中において関節リウマチは改善し、SLE は悪化しやすいともいわれている<sup>19)</sup>が、SLE も症例によって Th1/Th2 バランスのばらつきがあり、それほど単純な話にもならないと考えられており<sup>20)</sup>、妊娠と膠原病を単純に関連付けることはできない。本症例における疾患の発症と妊娠との関連を明確に考察することは困難である。

本症例では、出産の 1 年 3 カ月後に皮膚・筋症状の再燃を認めた。抗 ARS 抗体症候群は、初期のステロイドに対する反応性は良いが減量時に再燃も多い<sup>1)</sup>。本症例は免疫抑制剤 (シクロスポリン) 導入となり、症状改善した。

今回我々は、妊娠経過中に抗 PL-12 抗体陽性の DM に合併した間質性肺炎を経験した。妊娠と本発症の関連は不明だが、疾患の特徴・母体への影響、児への影響など個別にかつ総合的に考えながらの対応が肝要であると思われる。

本論文の要旨は第 73 回日本呼吸器学会・日本結核病学会・日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会九州支部秋季学術講演会（2014 年 10 月、鹿児島）にて発表した。

著者の COI（conflict of interest）開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

### 引用文献

- 1) Yoshifuji H, et al. Anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies in clinical course prediction of interstitial lung disease complicated with idiopathic inflammatory myopathies. *Autoimmunity* 2006; 39: 233-41.
- 2) Kalluri M, et al. Clinical profile of anti-PL-12 autoantibody. Cohort study and review of the literature. *Chest* 2009; 135: 1550-6.
- 3) Hamaguchi Y, 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.
- 4) 原 弘道, 他. 抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体陽性肺病変の臨床病理学的検討. *日呼吸会誌* 2005; 43: 652-63.
- 5) 神宮亜希子, 他. 肺病変が先行し, diffuse alveolar damage (DAD) と筋炎が同時発症した多発性筋炎の 1 割検例. *日呼吸会誌* 2006; 44: 938-43.
- 6) 横山聖太, 他. 集学的治療により救命しえた clinically amyopathic dermatomyositis に合併した急速進行性間質性肺炎の 1 例. *日呼吸誌* 2013; 2: 767-71.
- 7) 矢幅美鈴, 他. 急性発症した抗 PL-12 抗体陽性の間質性肺炎の 1 例. *日呼吸会誌* 2008; 46: 547-51.
- 8) Katherine K, et al. Antirheumatic Drugs in Pregnancy and Lactation. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35: 112-21.
- 9) Park-Wyllie L, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000; 62: 385-92.
- 10) Braunstein I, et al. Treatment of dermatologic connective tissue disease and autoimmune blistering disorders in pregnancy. *Dermatol Ther* 2013; 26: 354-63.
- 11) 中村 靖. 母体疾患へのステロイド投与の適用と胎児への影響. *日周産期・新生児会誌* 2004; 40: 682-6.
- 12) 日本産婦人科学会. 産婦人科診療ガイドライン産科編 2014. 2014; 66-77.
- 13) 「自己抗体陽性女性の妊娠管理指針の作成及び新生児ループスの発症リスクの軽減に関する研究」研究班. 抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠に関する診療の手引き. 2013; 3-8.
- 14) 岡田里佳, 他. 妊娠中に発症し, タクロリムス, シクロホスファミド追加併用療法が有用であった, 縦隔気腫を合併した多発性筋炎に伴う間質性肺炎の 1 例. *日臨免疫会誌* 2010; 33: 142-8.
- 15) Yassae M, et al. Pregnancy-associated dermatomyositis. *Arch Dermatol* 2009; 145: 953-93.
- 16) Morihara K, et al. Amyopathic dermatomyositis presenting during pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 838-40.
- 17) 東城加奈, 他. 妊娠を契機に発症し, 流産後良好に経過した皮膚筋炎の 1 例. *臨床神経* 2001; 41: 635-8.
- 18) Pinal-Fernandez I, et al. "Pregnancy in adult-onset idiopathic inflammatory myopathy": Report from a cohort of myositis patients from a single center. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 44: 234-40.
- 19) Ostensen M, et al. Pregnancy and reproduction in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology* 2011; 50: 657-64.
- 20) 吉田幸洋. 拳児を希望/妊娠した膠原病患者に対するアプローチ. *薬局* 2015; 66: 1773-7.

**Abstract****A case of dermatomyositis-associated interstitial lung disease  
with anti-PL-12 antibody during pregnancy**

Kentaro Tokunaga, Sayuri Hirooka, Hidenori Ichiyasu,  
Kazuaki Fukushima, Kazuyoshi Nakamura and Hirotsugu Kohrogi  
Department of Respiratory Medicine, Kumamoto University Hospital

A 29-year-old pregnant woman was referred to our hospital because of pneumonia that did not improve with antibiotic therapy. Chest X-P and CT scan showed ground-glass opacities and patchy consolidations in subpleural areas with nonsegmental distribution. She had facial erythema, heliotrope rash, and episodes of myalgia. From these findings, we diagnosed her with dermatomyositis-associated interstitial lung disease. Steroid pulse therapy following prednisolone 60 mg/day improved the interstitial lung disease and skin lesions. Anti-aminoacyl tRNA synthetase (anti-ARS) antibody was identified, and anti-PL-12 antibody was then also identified. Thus she was diagnosed with anti-ARS syndrome with anti-PL-12 antibody. She delivered a healthy baby. Fifteen months after delivery, her skin and muscle lesions recurred. Therefore cyclosporine was added to prednisolone, and the disease was then in control. We first report a case of interstitial lung disease with anti-ARS syndrome and anti-PL-12 antibody in a pregnant woman who was successfully treated and delivered a healthy child.