

診 療

子宮内胎児発育遅延を示した 弾力線維性仮性黄色腫合併妊娠の1例

熊本大学医学部産科婦人科学教室

(主任：岡村 均教授)

内野貴久子 片瀬 秀隆 坂口 勲
園田 直子 新田 慎 本田 律生
大場 隆 田中 信幸 岡村 均

A Case of Intrauterine Growth Retardation Associated with Maternal Pseudoxanthoma Elasticum

Kikuko UCHINO, Hidetaka KATABUCHI, Isao SAKAGUCHI, Naoko SONODA, Makoto NITTA,

Ritsuo HONDA, Takashi OHBA, Nobuyuki TANAKA and Hitoshi OKAMURA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kumamoto University School of Medicine, Kumamoto

(Director: Prof. Hitoshi Okamura)

Abstract Pseudoxanthoma elasticum (PXE) is a rare disease that causes dermal papule due to degeneration of the elastic fibers. We report here a case of intrauterine growth retardation associated with maternal PXE. A 27-year-old primigravida woman successfully conceived after cryopreserved-embryo transfer with intracytoplasmic sperm injection. She was admitted because of intrauterine growth retardation at 34 weeks of gestation. A female neonate, weighing 1,490g, was delivered by cesarean section at 36 weeks of gestation due to late deceleration of the fetal heart beat. Placental bed biopsy specimens showed destruction of decidual spiral arteries and calcium deposition. In this case, the findings suggest that degeneration of the elastic tissue of the decidual arterial wall may have caused the intrauterine growth retardation.

Key words: Pseudoxanthoma elasticum · Pregnancy · Intrauterine growth retardation · Spiral artery

緒 言

弾力線維性仮性黄色腫 pseudoxanthoma elasticum (PXE) は、弾力線維の変性により皮膚に黄色腫様丘疹をもたらす遺伝性疾患である。本疾患は16万人にひとりの割合で発生し、女性にやや多い傾向がみられ、20～30歳代に診断されることが多いとされている¹⁾²⁾。この疾患の本態は、生体の臓器や組織を構成する弾力線維の形成異常で、その結果弾力線維の変性とカルシウム沈着が皮膚を含めた全身に続発し、さまざまな病態を惹起する³⁾。

1929年に眼底の網膜色素線条 angioid streaks と PXE との関連性が指摘され³⁾⁴⁾、その後動脈壁

を形成する弾力線維の変性によって、消化管出血、虚血性疾患や脳出血が本疾患で出現することが明らかとなった¹⁾²⁾。また、1983年、PXE 合併妊娠で、子宮内胎児発育遅延をきたす症例が Berde et al. によって初めて報告された⁵⁾。今回われわれは、子宮内胎児発育遅延が認められた PXE 合併妊娠の1例を経験したので、特に子宮内胎児発育遅延の発生機序について、われわれが今回得た脱落膜血管の所見から考察を加え報告する。

症 例

症例は27歳の未婚妊婦人で、主訴は挙児希望である。月経歴は初経が11歳、周期は30日型整順

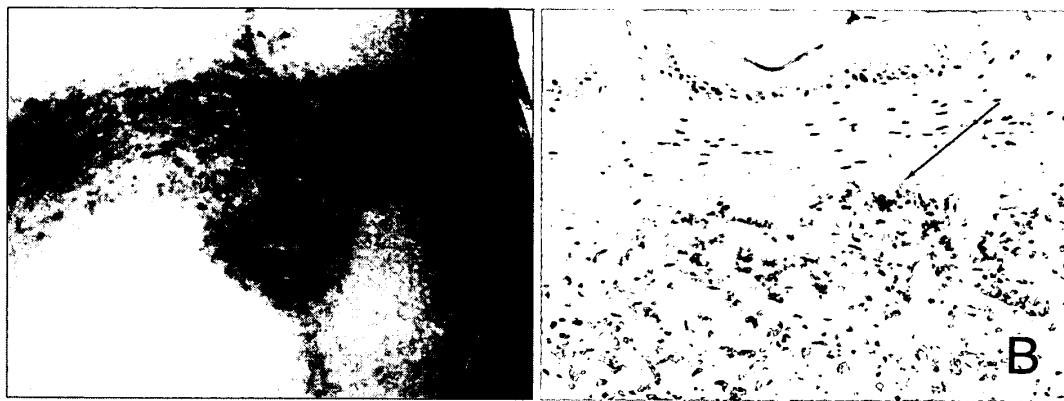


写真1 腹部の皮疹と腋窩皮膚生体検査による病理組織学所見
腹部に帯状の黄色の丘疹が認められ、頸部、腋窩、前胸部、鼠径部にも同様の所見がみられた(A)。皮膚の生体検査標本では、真皮の中層と下層の弾力線維の断裂(←)がみられる。Hematoxylin Eosin 染色, $\times 50$ (B)。

で、期間は7日間である。家族歴では、夫が18歳の時に気管支拡張症の発症を契機に Kartagener 症候群と診断されている。Kartagener 症候群は気管支拡張症、内臓逆位症と慢性副鼻腔炎を三主徴とする症候群で、夫にはいずれも認められている。既往歴では、22歳時に皮膚疾患を指摘され皮膚の生体検査による組織学的検索を受けたが、患者はその詳細について十分に理解していなかった。

患者は23歳時に結婚し、挙児希望があるものの妊娠しないため、4年間の不妊期間を経て、挙児希望を主訴に近医を受診した。Kartagener 症候群では、体内の線毛の先天性の形態異常によって正常の線毛運動が欠落し、この結果、精子の運動障害によって不妊に至る。このことから、男性因子による不妊の可能性を同医で指摘され、1998年3月4日、熊本大学医学部附属病院産科婦人科(当科)へ夫とともに紹介受診となった。

夫の精液検査では、精液量 1.5ml、精液濃度 140万/ml、精子運動率 21.4%と精子無力症が認められた。また、精子の奇形率は 15%で、電子顕微鏡による観察でも、精子尾部横断面の 9本の coarse fiber, 9対の microtubular doublet, 1対の central microtubular の微細構造に異常が認められる精子が多数確認された。配偶者間人工授精を2回施行したが妊娠に至らなかった。しかし、その後行った顕微授精後の凍結胚移植により妊娠が成立し

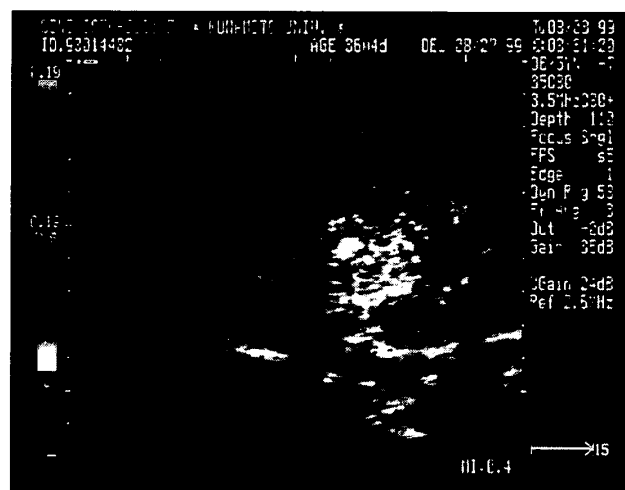


写真2 胎盤の経腹超音波断層法検査所見
胎盤は全体的に粗い高輝度を示している。

た。妊娠28週までの妊娠経過に特に異常は認められなかったが、妊娠34週の時点の経腹超音波断層法検査で、胎児推定体重が 1,625g と約3週間の発育遅延を示していた。臍帯動脈の resistance index は 0.72、イン・ストレス・テストの所見はリアクティブであった。1999年7月20日(妊娠34週5日)、子宮内胎児発育遅延に対する管理目的で当科入院となった。

入院時、身長 165.0cm、体重 56.5kg(非妊時: 50.0kg)、血圧 97/68mmHg、脈拍 64/分整で、浮腫・蛋白尿は認められなかった。血液生化学検査では、ヘモグロビンが 10.3g/dl と貧血が認められ、また、CRP の軽度上昇以外に異常は認められ

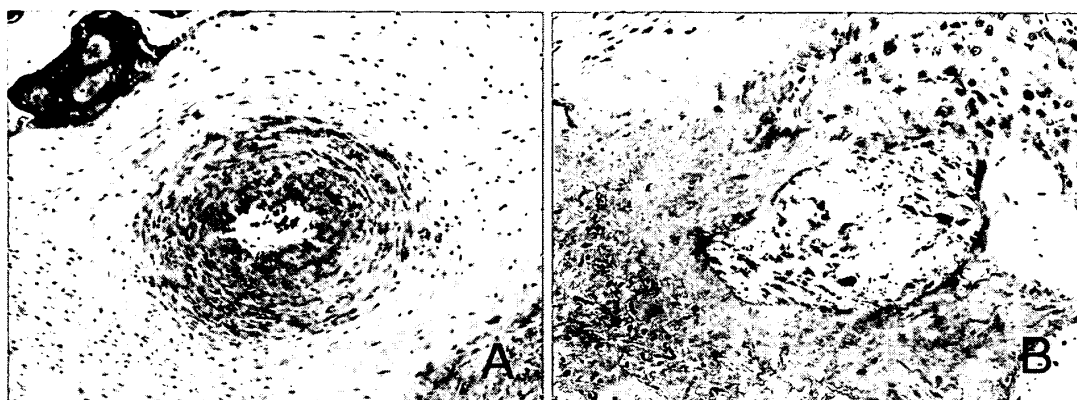


写真3 胎盤の病理組織学所見

絨毛幹の血管壁の構築に異常はみられない(A)。脱落膜では、螺旋動脈の構造が変性と壊死によって不明瞭である(B)。Hematoxylin Eosin 染色, $\times 50$ (A, B)。

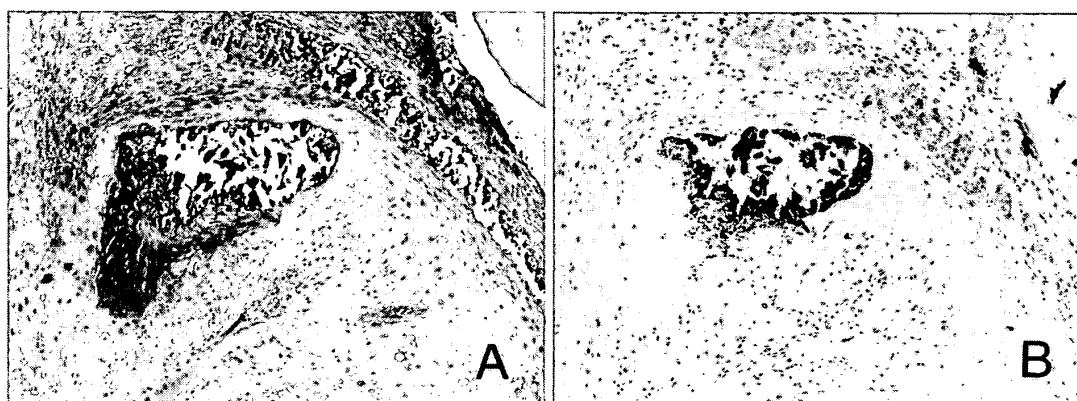


写真4 胎盤脱落膜の病理組織学所見

螺旋動脈壁には弾力線維がほとんど認められず(A)、代わって血管内にカルシウムの沈着が認められる(B)。Elastica van Gieson 染色, $\times 33$ (A)；Kossa 染色, $\times 33$ (B)。

なかった。頸部、腋窩、前胸部、腹部、鼠径部に黄色の地図状あるいは帯状の丘疹が認められたため(写真1A)、当院皮膚科を受診した。22歳時に他院皮膚科で行われた腋窩皮膚の病理組織学的検査で、真皮の中層と下層の弾力線維の断裂が認められていたことから(写真1B)、臨床所見と合わせてPXEと診断された。

入院後、安静加療で胎児の発育の経過を追ったが、入院後2週間経過した時点の胎児推定体重の増加はわずかであり、児頭大横径の増加も認められなかった。また、胎盤の超音波断層法検査では、全体的に粗い高輝度像を示した(写真2)。このことから、8月4日(妊娠36週6日)、胎児の予備能をみるためにオキシトシン・チャレンジ試験を施

行し、遅発一過性徐脈が出現した。この時点で十分な頸管の熟化を認めておらず、安全な時間内での経陰分娩は困難であると判断し、胎児ジストレスの診断にて腹式帝王切開術を施行し、1,490gの女児を娩出した。アプガースコアは1分後9点、5分後10点であった。早産児、small for gestational ageの診断で保育器収容となった。胎盤は235g、 $16.0 \times 14.0 \times 1.8$ cmと小さく、肉眼的に白色梗塞が著明であった。胎盤の組織学的観察では、胎盤絨毛は細枝化し、合胞細胞結節やフィブリン沈着が瀰漫性にみられ、線維化を伴っていた。また、絨毛間質の毛細血管には拡張と鬱血が観察されたが、血管壁の構築に異常はみられなかった(写真3A)。患者とその家族の同意のもとに帝王切開



写真5 胎盤脱落膜螺旋動脈の電子顕微鏡所見
螺旋動脈壁周囲の弾力線維が減少し、走行の不規則化
や断裂が観察される。E：血管内皮細胞，BM：基底膜。
クエン酸鉛+酢酸ウラン染色，×3,500。

術時に行った placental bed biopsy⁹⁾で得られた胎盤付着部の脱落膜の組織学的観察では、螺旋動脈壁の構築が破壊され、それを中心に変性・壊死が認められた(写真3B)。Elastica van Gieson 染色では動脈壁の弾力線維がほとんど認められず(写真4A)，Kossa 染色で血管内にカルシウムの沈着がみられた(写真4B)。超微形態学的には、脱落膜の動脈壁周囲の弾力線維が減少し、走行の不規則化や断裂が観察された(写真5)。

患者の産褥期の経過は良好で、その後も PXE に伴った他の疾患の発症は認められていない。一方、児は出生後49日間の入院加療を必要としたが、その後1年11カ月を経過して発育は順調で、現在まで異常は認められていない。

考 察

1896年、Darier-Paris⁷⁾は全身の皮膚に出現する黄色腫様病変を組織学的に観察し、弾力線維の変

性に由来するものであることを明らかにし、PXE と命名した。その後、Grönblad⁹⁾と Strandberg⁴⁾がそれぞれ、本疾患の眼底所見である網膜色素線条と皮膚病変の合併をひとつの症候群として発表し、後に Grönblad-Strandberg 症候群とも呼ばれるようになった¹⁾。現在では、皮膚、眼底、心血管系など全身の弾力線維の形成異常をきたす常染色体性の遺伝疾患と考えられている²⁾。Pope⁸⁾は、PXE を遺伝形式と臨床像により4つのタイプに分類した。しかし、症状、遺伝形式ともに多様性があり、その分類では不十分という判断から、1992年に行われた本疾患の consensus conference で5つのタイプに分類された⁹⁾。本症を引き起こす責任遺伝子はまだ決定されていないが、エラスチン、フィブリン、リジロキシダーゼなどがその候補としてあがっている¹⁰⁾。

PXE の発症は20～30歳代の若年者に多く、女性がやや多いとされている。これは、若い女性が美容上の訴えから皮膚科を受診し、診断されることが多いことによる可能性が考えられているが、皮疹に対する有効な治療は現在のところない。消化管出血、冠動脈疾患や脳出血などの重篤な合併症が PXE に多いことを考えると、皮疹のみを訴える症例でも全身の検索と把握を怠ってはならない代表的な疾患のひとつが PXE である。今回の症例では、母体に重篤な合併症は認められなかったが、全身にみられた黄色腫様の皮疹の診断を契機として、適切な周産期管理が行われ、母子ともに良好な結果を辿っている。

PXE 合併妊娠の報告は、本疾患が稀であることから非常に少ない。われわれが渉猟し得た限りでは欧米で7つの報告がみられ、34症例の100の妊娠、70の分娩が記載されている^{5)11)～16)}。しかし、これまで本邦での報告はみられていない。先の一連の報告の中では自然流産率が15.0%(100妊娠例中15妊娠)と高く、母体合併症としては消化管出血が26.5%(34症例中9症例)と高頻度にみられ、1例は胃切除術を必要とし、また心疾患の合併による周産期死亡が1例に認められている。しかし、子宮内胎児発育遅延は4.3%(70分娩中3分娩)で、これらの報告の中では必ずしも多い合併症で

はない。

PXE 合併妊娠における子宮内胎児発育遅延のこれまでの報告では、脱落膜の螺旋動脈に着目したものはみられない。本症例では placental bed biopsy によって得られた脱落膜組織において、extra villous trophoblast invasion は正常であったが、螺旋動脈の弾力線維の欠落と石灰沈着が認められた。続く電子顕微鏡による観察でも、弾力線維の減少、走行の不規則化や断裂が確認され、螺旋動脈の変化が子宮内胎児発育遅延をもたらしている可能性が初めて示された。しかし、先述したように、PXE における子宮内胎児発育遅延の頻度は高いものではなく、子宮内胎児発育遅延に至る因子の決定のためにはさらなる症例の蓄積による解析が必要である。

PXE は比較的稀な疾患であるが、生殖年齢の女性に多く発症し、重篤な合併症を伴うこともある。妊娠中にみられる皮膚病変においても注意深く観察を行い、基礎疾患を見逃さぬよう努めることが重要である。

本論文の要旨は、第54回日本産科婦人科学会九州連合地方部会(1999年11月14日、長崎市)で発表した。

文 献

1. Braverman IM. Pseudoxanthoma elasticum. In : Skin Signs of Systemic Disease. Philadelphia : W. B. Saunders Company, 1981 ; 710—714
2. Burton JL, Lovell CR. Pseudoxanthoma elasticum. In : Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, eds. ROOK / WILKINSON / EBLING Textbook of Dermatology. Oxford : Blackwell Scientific Publications, 1998 ; 2022—2026
3. Grönblad E. Angioid streaks-pseudoxanthoma elasticum. Acta Ophthalmol 1929 ; 7 : 329
4. Strandberg J. Pseudoxanthoma elasticum. Zbl Haut Geschlechtskr 1929 ; 31 : 689
5. Berde C, Willis DC, Standberg EC. Pregnancy in woman with pseudoxanthoma elasticum. Obstet Gynecol Serv 1983 ; 38 : 339—344
6. 片渕秀隆, 村松小百合, 岡村 均. 妊娠中毒症における脱落膜螺旋動脈病変へのマクロファージの関与. 産婦の世界 1999 ; 51 : 883—889
7. Darier-Paris J. Pseudoxanthoma elasticum. Monatsschr Prakt Dermatol 1896 ; 23 : 609—617
8. Pope FM. Two types of autosomal recessive pseudoxanthoma elasticum. Arch Dermatol 1974 ; 110 : 209—212
9. Lebwohl M, Neldner K, Pope FM, DePaepe A, Christiano AM, Boyd CD, Uitto J, McKusick VA. Classification of pseudoxanthoma elasticum : Report of a consensus conference. J Am Acad Dermatol 1994 ; 30 : 103—107
10. Christiano AM, Uitto J. Molecular pathology of the elastic fibers. J Invest Dermatol 1994 ; 103 : 53S—57S
11. Broekhuizen FF, Hamilton PR. Pseudoxanthoma elasticum and intrauterine growth retardation. Am J Obstet Gynecol 1984 ; 148 : 112—114
12. Elejalde BR, de Elejalde MM, Samter T, Burgess J, Lombardi J, Gilbert EF. Manifestations of pseudoxanthoma elasticum during pregnancy : A case report and review of the literature. Am J Med Genet 1984 ; 18 : 755—762
13. Lao TT, Walters BNJ, DeSwiet M. Pseudoxanthoma elasticum and pregnancy. Two case reports. Br J Obstet Gynaecol 1984 ; 91 : 1049—1050
14. Viljoen DL, Beatty S, Beighton P. The obstetric and gynaecological implications of pseudoxanthoma elasticum. Br J Obstet Gynaecol 1987 ; 94 : 884—888
15. Yoles A, Phelps R, Lebwohl M. Pseudoxanthoma elasticum and pregnancy. Cutis 1996 ; 58 : 161—164
16. Valenzano M, Corticelli A, Podesta M, Nicoletti S, Saffioti S, Derchi L. Pseudoxanthoma elasticum and pregnancy : a case report. Clin Exp Obstet Gynecol 2000 ; 27 : 215—217
(No. 8215 平13・7・30受付, 平13・11・5採用)