

## 診 療

## 筋緊張性ジストロフィー症合併妊娠症例の臨床的検討

神奈川県立こども医療センター周産期医療部産科

佐治 晴哉 浅見 政俊 青山 美加

平吹 知雄 山中美智子

## A Clinical Study of Five Cases of Myotonic Dystrophy during Pregnancy

Haruya SAJI, Masatoshi ASAMI, Mika AOYAMA, Tomoo HIRABUKI and Michiko YAMANAKA

Department of Prenatal Medicine, Kanagawa Children's Medical Center, Yokohama

**Abstract** Here we report five cases of myotonic dystrophy associated with pregnancy. In none were there any symptoms of myotonic dystrophy before the pregnancy. They were referred to our hospital between 31 weeks and 34 weeks of gestation because of threatened premature delivery or polyhydramnion. The ultrasonographic examinations revealed polyhydramnion in four cases and fetal cerebral ventriculomegaly in two cases. All cases were diagnosed as congenital myotonic dystrophy after delivery, and periventricular leukomalacia was recognized in three cases. When we encounter the cases of unclear polyhydramnion in ultrasonographic examinations, it is important to examine carefully for the existence of a maternal neurological history and myotonic symptoms.

**Key words** : Congenital myotonic dystrophy · Polyhydramnion · Perinatal care · Prenatal diagnosis

## 緒 言

筋緊張性ジストロフィー症(myotonic dystrophy, 以下MD)は筋萎縮, 筋力低下, ミオトニアなどの骨格筋症状を主徴とする常染色体優性遺伝の疾患である。また母体が本症を呈し, 羊水過多症を伴った場合には, 児が先天性筋緊張性ジストロフィー症(congenital myotonic dystrophy, 以下CMD)である確率が高いといわれている<sup>1)</sup>。MD合併妊娠は1958年にDavisが初めて報告して以来, 約60例の報告があるが, 妊娠を契機に初めてMDと診断されることも多い<sup>2)</sup>。

我々は, 当院開設以降8年間でMD合併妊娠症例5例を経験したのでその周産期管理上の留意点を含めて報告する。

## 症 例

[症例1](1996年6月初診)

患者: 33歳, 0妊0産。

既往歴, 家族歴: 特記すべきことなし。

月経歴: 初経12歳, 30日型, 整。

現病歴: 近医にてAIHにて妊娠成立し, 妊婦健診を受けていた。妊娠29週に羊水過多と切迫早産徴候を認め, 羊水過多の精査目的に妊娠31週5日に当院を紹介され, 同日入院となった。

入院後経過: 入院時超音波所見では, 胎児に軽度の脳室拡大があり, AFI 24cmで羊水過多症を認めた。入院後4日目に400mlの羊水を穿刺排液し, 子宮収縮予防のため, 塩酸リトドリンの一次的点滴投与を開始したところ, 筋原性酵素特にCPKの異常高値を示した。しかし, 筋肉痛等の自覚症状の訴えはなく, 数日後には血液検査所見も正常範囲に復した。入院14日目に再度羊水穿刺排液を2,000ml行い, 塩酸リトドリンの予防的点滴を再開した。この際, 強度の筋肉痛や頭痛を訴えたため, 点滴を中止したところ, 自覚症状は改善した。なおこの際にはCPKの上昇は認められなかった。以上の経過中, 母体の斧様顔貌(hatchet face)と, 鼻声(nasal voice)に気がつき, 神経内科専門医による神経学的所見として, 把握ミオトニア(grip myotonia), 叩打ミオトニア(percussion myotonia), 遠位筋萎縮(distal muscle atrophy)といったミオトニア症状を認めた。そして筋電図にてミオトニア放電(myotonic discharge), 急降下爆撃音(dive bomber sound)を認めたため, 以上より臨床的にMDと診断した。羊水過多は胎児嚥下力低下によるものと考えられ, CMDを強く疑った。妊娠34週1日, 高位破水となり陣痛発生した。

が、臍帯下垂を認めたため、緊急腹式帝王切開術を施行した。児は1,446gの女児でApgar scoreは3/8(1分後/5分後、以下同様)であった。筋緊張はなく、約3カ月間の人工換気を要した。児は下顎筋力の低下に伴う特徴的な顔貌と右側横隔膜挙上、胸部レントゲン検査にて明らかに細い肋骨を呈していたため、CMDと診断された。出生後MRIで脳室周囲白質軟化症(periventricular leukemia, 以下PVL)は認められなかった。児は約7カ月後に退院し、外来フォローとなった。

母体は上肢や手指の筋力低下が著しく、階段の昇降が自力可能な状態まで筋力が回復するのを確認し、術後14日目に退院となった。

[症例2](1996年8月初診)

患者：29歳，0妊0産。

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

月経歴：初経11歳，月経周期不整。

現病歴：前医にて妊婦健診を受けていたが、妊娠34週0日に腔内に胎胞が充満しており、切迫早産、骨盤位の診断の下に、当院に母体搬送入院となった。

入院後経過：入院時、既に子宮口は全開大しており、胎胞は腔内充満していた。超音波所見で不全足位、臍帯下垂を認めたため、同日緊急腹式帝王切開術を施行した。

児は2,202gの女児で、Apgar score 3/6であった。筋緊張はなく、約2カ月間の人工換気を要した。児は出生後、右横隔膜挙上や肋骨の狭細化、腱反射低下から臨床的にCMDと診断した。広範囲のPVLを認め、脳波上発作波も出現した。6カ月の入院後、外来フォローとなり、当院新生児科より本人と家族に遺伝子診断の意義を説明し、インフォームドコンセントを得て遺伝子診断を行った。

母体は、詳細な問診から寒冷時の「手のこわばり」を自覚しており、hatchet faceとnasal voiceを認めたため、神経内科専門医による神経学的所見として、grip myotonia, percussion myotoniaといったミオトニア症状を認めた。そして筋電図にてmyotonic discharge, dive bomber soundを認めたため、以上より臨床的にMDと診断した。術後1日目にCPK395IU/lと軽度高値を示したが、術後3日目には正常範囲に復した。術後9日目に創部離開を認め、離開部の再縫合術を施行した。またHolter心電図にて1度房室ブロックを認め、他院神経内科紹介のうえ、術後19日目に退院となった。

[症例3](1996年8月初診)

患者：31歳

妊娠分娩歴：2妊2産。第2子は重症新生児仮死にて日齢2で新生児死亡。

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

月経歴：初経12歳，33日型，整。

現病歴：近医にて妊婦健診を受けており、妊娠34週0日にて羊水過多の精査目的にて当院外来紹介となった。

入院後経過：超音波では、胎児呼吸様運動の有無は同定できなかった。精査入院の翌日に前期破水となり、胎児仮死徴候を認めたため、全身麻酔下にて緊急腹式帝王切開術を施行した。

児は2,062gの男児でApgar scoreは2/6であった。筋緊張なく、右横隔膜挙上や肋骨の狭細化、腱反射の低下から臨床的にCMDと診断された。また出生時より脳室拡大を認め、日齢18にて嚢胞性PVLを呈した。約3カ月間の人工換気を要したが、在宅酸素療法を行ったうえで外来フォローとなった。

母体は、hatchet faceを認めたため、神経内科専門医による診察を受けた。ミオトニア症状を認め、更に筋電図にてmyotonic discharge, dive bomber soundを認めたため、以上より臨床的にMDと診断した。術直後、動脈血ガス測定でPaO<sub>2</sub>65.0mmHgと低下を認め、血中CPKが12,650IU/lまで上昇したが、呼吸苦は認められず、血液検査所見も自然軽快した。筋力低下は認めたが、術後12日目には退院となった。

[症例4](1997年3月初診)

患者：31歳，0妊0産。

既往歴：「手のこわばり」を自覚することがあったが、診断には至らなかった。

家族歴：実弟も「手のこわばり」を自覚。

月経歴：初経11歳，35日型，整。

現病歴：自然妊娠後、前医にて妊娠29週に羊水過多を認めたが経過観察されていた。妊娠33週0日に胎児胸水を指摘され、翌33週1日には前期破水、羊水過多症、胎児腔水症、切迫早産の診断の下に、当院母体搬送入院となった。

入院後経過：入院時羊水流出を認め、超音波検査では、胎児の頭皮下、項部、胸部に浮腫を認め、多量の胎児胸水が認められた。既に完全破水しており、子宮口も3cm開大していたことから、分娩を誘導する方針とした。

翌妊娠33週2日に、2,210gの女児をApgar score 1/3にて分娩し、児はフロッピーインファントで腱反射の低下、肋骨狭細化、右横隔膜挙上を認め臨床的にCMDと診断された。当院NICUに

収容されたが、日齢2において呼吸不全のため新生児死亡となった。剖検にて肺低形成(肺/体重比0.009)であり、横隔膜と肋骨の低形成を認めた。

母体は入院時より全身、特に両下肢の倦怠感を訴えており、血液検査所見でも術直後はCPK 7,870IU/lと筋原性酵素の一過性上昇を認めた。分娩後、輸液療法を行い、腎機能低下を認めることなく、正常範囲に復した。母体は、hatchet faceを認めたため、神経内科専門医による診察を受けた。ミオトニア症状を認め、更に筋電図にてmyotonic discharge, dive bomber soundを認めたため、以上より臨床的にMDと診断した。分娩後の筋力低下が認められたが、産褥7日に軽快退院となった。

[症例5](1999年9月初診)

患者:33歳,0妊0産。

既往歴・家族歴:特記すべきことなし。

月経歴:初経13歳,28日型,整。

現病歴:前医に妊娠28週より羊水過多,切迫早産の診断の下に入院管理されていた。早産管理を行いつつ,羊水穿刺排液を計4回にわたって4,230ml行ったが,羊水過多症は改善せず,妊娠34週3日に当院母体搬送入院となった。

入院後経過:超音波では,胎児の呼吸様運動は認められず,AFI 30cmと羊水過多を認めた。更に,軽度脳室拡大と頭皮下,項部に浮腫を認めたことから,CMDを強く疑った。

一方母体は,hatchet faceを認めており,ただちに神経内科専門医による神経学的精査を行った。ミオトニア症状を認め,更に筋電図にてmyotonic discharge, dive bomber soundを認めたため,以上より臨床的にMDと診断した。内診所見の進行もみられたため,分娩を誘導する方針とした。その後,陣痛発来したが,続発性微弱陣痛,分娩停止となり,胎児仮死徴候も出現したため,翌妊娠34週4日に緊急腹式帝王切開術を施行した。

児は2,382gの女児でApgar scoreは3/6であった。児は出生後より筋緊張なく,右横隔膜挙上や肋骨の狭細化,腱反射の低下等の所見から臨床的にCMDと診断された。出生直後よりPVLを認め,人工換気に約3カ月を要した。現在も経管栄養を開始しつつ当院入院中である。母体は術後もCPK 292IU/lと上昇なく経過し,術後12日目に退院となった。

以上の5症例の経過と転帰を表1に示す。5症例とも当院に緊急搬送入院時まで,母体や胎児が骨格筋疾患である可能性は示唆されていなかったが,全例当院にて臨床的に特徴的な所見が複数認

められたため,母体は容易にMDの診断に至ることができた。妊娠経過中の筋力低下は3例に認められたが,出生後も育児等に難渋する症例もあり現在も児と共に母体の定期的評価を継続している。一方児に関して,脳室拡大や胎児水腫を呈したのは3例であったが,全例出生時はフロッピーインファントであり,長期間の人工換気を要した。また出生後PVLを呈した症例は3例でいずれも他の産科異常所見が認められない妊娠34週での分娩であった。分娩は5例中4例が帝王切開分娩であり,経膈分娩した1例は死亡に至った。

### 考 察

MDは成人の筋ジストロフィー症としては頻度が最も高く,20~30歳代をピークに発症する。筋強直や筋力低下および筋萎縮等の骨格筋症状や,中枢神経症状,眼症状,消化器症状等,全身にわたる多彩な症候を呈する常染色体優性の遺伝性疾患である。本症は加齢と共に進行するため,成人期以降に症状が出現し,緩徐に進行して,次第に歩行困難となり,呼吸器感染症や心不全によって50歳代に死亡することが多い。妊娠可能年齢において症状の出現頻度が少ないことに加えて,女性患者は一般的に軽症傾向があることから,非妊娠時には日常生活に支障を来さない程度のごく軽度の症状のみで経過している例が多い。また,血液検査所見でもCPKは軽度上昇にとどまり,妊娠を契機にして初めて診断される例も散見されるが,神経疾患専門医による診察で,特徴的な顔貌とミオトニア症状,筋電図所見から臨床的に診断することは容易である。

しかしながら,MD合併妊娠は種々の合併症に留意しながら周産期管理を行う必要がある。報告されているMD合併妊娠症例の約半数は,妊娠経過中に筋力低下症状の出現がみられているが,我々の症例でも3例に筋力低下がみられた。その理由としてHopkinsは,妊娠によって,母体の血中プロゲステロンが増加し,細胞膜のイオンチャンネルにおける電位の変化が筋症状の出現をもたらし,MDの筋症状の顕在化を引き起こすと指摘している<sup>3)</sup>。またSholl et al.は,塩酸リトドリン等の $\beta_2$ 作動薬により引き起こされる低カリウム血症が膜構造を更に不安定にし,筋症状の悪化や急性横紋筋融解症の発症につながる危険性が高いと指摘している<sup>4)</sup>。症例1と2では塩酸リトドリン投与と関連して筋融解症状を呈しており,MD合併妊婦への塩酸リトドリンの投与は慎重であるべきであると考えられた。また,Harperによれば,病変は子宮などの平滑筋にも及び,微弱陣痛や分

表1 当院におけるMD合併妊娠5症例の内訳

症例	年齢	妊/産	母胎紹介週数/ 紹介理由	胎児超音波 所見	分娩後 合併症	CPK 最高値 (IU/l)	分娩週数/ 方法	児体重/転帰	PVL	遺伝子 診断
1	33	0/0	31週/羊水過多 切迫早産	脳室拡大	筋力低下	3,043	34週/帝切	1,446g/生存	-	無
2	29	0/0	34週/切迫早産 骨盤位	—	不整脈	3,395	34週/帝切	2,202g/生存	+	有
3	31	2/2	34週/羊水過多	—	筋力低下	12,650	34週/帝切	2,062g/生存	+	無
4	31	0/0	33週/羊水過多 胎児腔水腫 前期破水 切迫早産	胎児胸水 胎児水腫	筋力低下	7,870	33週/経膈	2,210g/死亡	-	有
5	33	0/0	34週/羊水過多	脳室拡大 胎児水腫	—	7,292	34週/帝切	2,382g/生存	+	無

PVL: 脳室周囲白質軟化症

娩停止, 弛緩出血等といった分娩時合併症を来しやすくと報告している<sup>5)</sup>。本症例では2例に微弱陣痛がみられ, 産科適応にて5例中4例は帝王切開分娩となっているが, 全例出生時にフロッピーインファントであったことから高頻度に帝王切開分娩の適応となり得る可能性が示唆される。

MD合併妊娠では, これまでの報告例でも半数以上が帝王切開分娩であるが, 帝王切開術を施行する際, 尾方は, 全身麻酔は吸入麻酔薬や筋弛緩薬等を用いることで筋融解を引き起こす可能性が高いので, 可能な限り避けることを主張している<sup>6)</sup>。我々の症例では症例1を除く4例が搬送時より24時間以内の高い緊急性の下での分娩であり, 症例3と5においては胎児仮死徴候も認めたため, 全身麻酔下にて帝王切開分娩を施行した。症例3の術後経過は, 呼吸筋の低下と筋融解を示唆しており, 術前にMDを鑑別診断のひとつとして認識し, 全身麻酔を行った場合, 呼吸器合併症や横紋筋融解症に伴う腎機能障害の予防等, 周術期の母体管理には細心の注意を払う必要があると考えられた。

MDは臨床的に発症年齢と重症度によって, 成人型, 軽微型に大別されるが, 軽微な症状の発現を小児期に遡れる小児発症型のものをearly-onset typeと定義されることもある。一方出生時から重症の呼吸障害等の著明な骨格筋障害を呈する新生児期発症のMDを特にCMDと呼ぶ。欧米の疫学的調査では出生3,500~16,000人に対し1人, 本邦の発生率調査では30歳以下で10万人に1.5人と報告されている。CMDはMD合併妊婦の出産児の1/6を占めるが, CMDの半数近くが流死産となることを考えると, MD合併妊婦の流死産児の中にCMDが含まれている頻度は高い。田辺らはMD合併妊婦が羊水過多症を伴った場合, 約20

%に新生児死亡がみられ, 呼吸障害と肥大型心筋症が主な原因であると指摘している<sup>4)</sup>が, CMDは胎児期において, 胎動の低下や羊水嚥下障害による羊水過多を認めることが多いため, 原因不明の羊水過多を認めた場合には, CMDを含めた骨格筋疾患を疑う必要がある。また同疾患はほとんどが母親由来であるので, 母体のMDを疑って母体の詳細な診察を行うことが重要である。

CMDの出生直後の臨床所見では, 顔面筋の筋力低下からくる特徴的顔貌, 全身性筋緊張低下が高頻度に認められることから母体を臨床的に診断できれば, 児を臨床的にCMDと診断することは十分可能である。本症例全例に認められた右横隔膜挙上と肋骨の狭細化といったレントゲン写真上の所見は, 横隔膜と呼吸筋の低形成や肺組織の未熟性に起因した呼吸障害を反映しており, 出生後すぐに直面する最も深刻な問題といえる。よって出生後は人工換気を要することとなり, 自発呼吸や哺乳が障害される時期を超えると生命予後は比較的良好であるが, 神経学的には精神遅滞や歩行障害を残すことが多い。

我々の3症例には胎児脳室拡大や胎児水腫所見がみられたが, 3例に認められたPVLと脳室拡大の関連性は現在のところ未解明である。しかし, CMDが在胎週数にかかわらず高頻度にPVLを呈する可能性を検討し, 周産期の虚血性脳障害が原因として推測する<sup>4)</sup>文献もあることから, 今後症例を重ねて因果関係を考慮していくことができるだろう。また, 症例4のようにCMDに高度の胎児水腫を認めた場合は, 予後不良と考えられ, 原因不明の胎児水腫の中にCMDが見逃されている可能性もあると考えられる<sup>9)</sup>。したがって, 原因不明の羊水過多と, 胎動減少, そして超音波検査における胎児脳室拡大や胎児水腫という所見の組み合わ

せは、CMDを胎児期に診断する有力な手がかりになるものと考えられる。

今回我々の経験した5症例はいずれも神経学的に典型的なMDの所見を呈しており、CMDを臨床的に診断することができたが、遺伝子診断は症例2と症例4の2例施行した。原因遺伝子は第19染色体長腕上にあるMD kinase geneの異常であることが判明して以来、原因遺伝子を標的にした直接診断が可能になったが、厚生省精神・神経疾患研究のガイドブックの中で三木と山縣は、MD罹患症例における遺伝子診断の適応として、典型的な症状を呈さず他の筋肉疾患と鑑別診断が必要な場合や、本人や家族の希望を前提とした発症前診断、また第2児以後に対する出生前診断を挙げ、臨床的に典型的な神経学的所見を呈する症例に対しては確定診断するための遺伝子診断を行う有用性はないとしている<sup>10)</sup>。しかし一方、大半のCMDは母児間の遺伝によるもので、母親がMDの時のCMD発生頻度は10~15%とされているが、田辺らは第一子が罹患している時の第二子以降のCMD再発危険率は20~37%に増大し、リピート数300以上の母体では59%の児がCMDとなると指摘している<sup>4)</sup>ことから、次回妊娠時の遺伝カウンセリングを行う意味では遺伝子診断の意義は大きい。Ashizawa et al.<sup>7)</sup>はMD母児間のCTGリピートの大きさは発症児において明らかに増幅するものの一定の比例関係は認めず、母体が軽症のMDである場合も重症のCMD出産の可能性は否定できないと報告している。一方、福田らは、羊水細胞を用いた出生前診断として、遺伝子解析を行うことにより、児の重症度のある程度予測することが可能であると報告している<sup>9)</sup>。いずれにしても遺伝子診断はその可能性と限界を提示し、患者や家族にどのようなベネフィットを与えるのかを考えたうえで、患者にインフォームド・チョイスさせることを前提に実施すべきであろう。そして妊娠を契機に初めてMDと診断された場合、遺伝子診断の有無にかかわらず、その告知に際しては慎重な対応が求められる。MDは常染色体優性の遺伝形式をとるため、同胞やMD患者の父親の発症に留意する必要性のあること、そして次回妊娠時もCMDとなる可能性のあること等を適切な遺伝カウンセリングの下での情報提供が必要である。また、母体の筋力低下症状は加齢に伴って増悪するため、児の養育には家族の理解とサポート

が不可欠であることを強調することが望まれる。

## 結 語

今回我々は筋緊張性ジストロフィー症(MD)合併妊娠5症例を経験し、その臨床的検討を行った。MD合併妊娠は妊娠を契機に診断されることが多い。超音波検査で原因不明の羊水過多を認めた場合、CMDを含めた胎児筋疾患を念頭において、詳細な母体精査を行うことが肝要である。臨床的にMDと診断できれば、産科的な分娩時異常やCMDに必発する出生直後の呼吸障害に留意して、嚴重な周産期管理を行う必要があると考えられた。

稿を終えるにあたり、これら5症例の診断と治療にご尽力いただいた当院新生児科の松平潔先生、母性内科の宮田朋子先生、萩原聡子先生に深謝致します。

## 文 献

1. 信永敏克. 先天性筋緊張性ジストロフィー症の出生前診断. 産婦人科治療 2000; 80: 63-67
  2. 飯田智博. 分娩後遺伝子診断を実施した筋緊張性ジストロフィー症合併妊娠の1例. 日産婦関東連会報 1996; 33: 21-25
  3. Hopkins A, Wray S. The effect of pregnancy on dystrophia myotonia. Neurology 1967; 17: 166-168
  4. 田辺雄三. 先天性筋緊張性ジストロフィー. "新筋肉病学" 杉田秀夫他編. 東京: 南江堂: 1995; 577-580
  5. Harper PS. "Myotonic Dystrophy" 2nd ed. Philadelphia, London, Tronto: WB Saunders 1989; 187-225
  6. 尾方克久. 筋緊張性ジストロフィー, 先天性筋緊張性ジストロフィー. Clinical Neuroscience 1999; 17: 29-39
  7. Ashizawa T, Anvert M, Baiget M. Characteristics of intergenerational contractions of the CTG repeat in myotonic dystrophy. Am J Hum Genet 1994; 54: 414-423
  8. 山崎恭一, 廣田正志, 岸田憲二, 岡部貴裕, 秋田彰一, 山下裕幸. 奇異な胎児水腫で発症した重症型先天性筋緊張性ジストロフィー(CMD)の一例. 日本新生児学会誌抄録 1999; 35: 478
  9. 福田 豊, 氏家二郎, 有賀裕道, 森田浩之, 石橋直尚, 藤森敬也, 佐藤 章. 先天性筋緊張性ジストロフィー3例の遺伝子解析と臨床像について. 日本新生児学会誌 1999; 35: 78-82
  10. 三木哲郎, 山縣英久. 筋ジストロフィーの臨床・疫学及び遺伝相談に関する研究(筋ジス第3班). 筋緊張性ジストロフィー. 筋ジストロフィーにおける遺伝子診断・遺伝相談ガイドブック 1995; 74-79
- (No. 8225 平 13・11・21 受付, 平 14・2・7 採用)