

診 療

脊髄性筋萎縮症(Ⅱ型)合併妊娠の1例

¹⁾大垣市民病院産婦人科²⁾岡崎市民病院産婦人科

炭竈 誠二¹⁾ 溝上 弥生¹⁾ 古井 俊光¹⁾
 鈴木 明彦¹⁾ 榊原 克己²⁾ 木下 吉登¹⁾

A Successful Pregnancy in the Presence of Spinal Muscular Atrophy Type II

Seiji SUMIGAMA¹⁾, Yayoi MIZOKAMI¹⁾, Toshimitsu FURUI¹⁾, Akihiko SUZUKI¹⁾,
 Katsumi SAKAKIBARA²⁾ and Yoshito KINOSHITA¹⁾

¹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Ogaki Municipal Hospital, Gifu²⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Okazaki Municipal Hospital, Aichi

Abstract We present a case of pregnancy complicated by spinal muscular atrophy type II. The patient was a 40-year-old primigravida. Her muscles were so weak that she could not stand up or walk, and she was wheelchair-bound in her daily life. From the start of pregnancy, she complained of abdominal distension, nausea, dyspnea and insomnia which became progressively worse. She delivered a 2,028 g male baby by cesarian section at 31 weeks and 1 day of gestation. She was admitted to ICU with spontaneous respiratory failure and pulmonary collapse postoperatively. The baby has no obvious abnormalities.

Key words : Spinal muscular atrophy · Type II · Pregnancy

緒 言

脊髄性筋萎縮症(spinal muscular atrophy, 以下SMA)は脊髄前角細胞の変性を起因とし、筋力低下を主訴とする常染色体劣性遺伝の神経筋疾患である。罹患率は欧米の報告では約1:10,000とされ、小児の神経筋疾患としてはDuchenne型筋ジストロフィーに次いで多い¹⁾。経過により大きく次の3型に分類される。Ⅰ型はWerdnig-Hoffmann病ともいわれ生後3カ月頃までに発症し進行は急速でほとんどが1歳までに呼吸困難などで死亡する。Ⅱ型は中間型ともいわれ生後6カ月頃より発症するため坐位まで可能であるが起立・歩行は困難で多くは10代で死亡する。Ⅲ型はKugelberg-Welander病ともいわれ、乳児期の運動発達は正常で生後18カ月以降発症する。起立・歩行とも可能で、生命予後は良好である。今回我々はSMAⅡ型合併妊娠の1例を経験したので報告する。

症例：40歳，0経妊0経産。

家族歴：両親は健常。弟・妹が同様の症状にて小学生で死亡。ほかに健常な妹が1人いた。

既往歴：糖尿病(食事療法)，慢性胃炎(制酸薬内服)。

月経歴：11歳で初潮，20歳以降無月経。34歳よりホルモン治療を受け，39歳から再び月経が再来。平成11年11月3日より5日間を最終月経として妊娠した。

現病歴：1歳時には歩行可能であったが1歳半より筋力低下がみられ5歳時に歩行・起立とも不能となり，以後車椅子生活であった。頸部と上肢は自動可能，体幹・下肢は自動不能。胸腰椎は高度に側彎し，四肢・体幹の筋肉は萎縮。手指は自動可能でスティックを操作でき電動車椅子で移動していた。顔面・球神経支配諸筋群は正常で嚥下・構音障害はなく，知能障害・表在感覚障害も認めなかった。症状，臨床経過よりSMAⅡ型と診

断された。また、37歳時に東京女子医科大学にて遺伝子解析を行いSMN遺伝子のエクソン7・8の欠失が確認された。

外来経過：平成12年1月5日、近医より紹介され大垣市民病院受診し、経膈超音波断層写真より妊娠9週0日と診断した。血液生化学検査にてCr値0.31mg/dl, CPK値31mg/dlと低値を示し残存する筋肉量の少なさを反映していた。血糖コントロールは良好でFBS値72mg/dl, HbA_{1c}値4.6%と正常であった。

妊娠初期より呼吸苦、腰痛、嘔気、胃部不快感の訴えあり、コルセット使用・制酸薬投与など対症療法にて経過観察していた。胸部レントゲン写真上横隔膜が挙上さみであったが肺野に異常を認めず、妊娠15週での肺機能検査では%VC値は76.6%(軽度低下), FEV_{1.0}%値は89.1%(正常)と軽度の拘束性障害を認めた。妊娠19週時、動脈血ガス分析はroom airにてpCO₂値33.7mmHg, pO₂値97.5mmHgと良好であった。また腹部緊満感を訴えたため初診時より塩酸ピペリドレート、妊娠16週より塩酸リトドリンを内服した。

27週より呼吸苦の訴えが増強し睡眠が十分とれない状態が続いた。また毎日嘔吐を繰り返すなど消化器症状も増悪、経口摂取不良の状態であった。これらは脊椎の変形のため腹腔内のCapacityが極端に少なく、妊娠による子宮の増大により肺や消化管への圧迫が強くなり現れた症状と考えた。29週6日にて尿中ケトン体(3+)と嘔吐によるケトアシドーシス・栄養状態不良を認め、それ以上の妊娠継続困難と判断し分娩目的にて妊娠30週6日に入院とした。分娩様式は筋力低下・腰椎側彎・呼吸困難・開脚困難のため、帝王切開とした。

入院時所見：身長150cm, 体重53kg, 血圧124/80mmHg, 脈拍76/分。尿糖・尿蛋白を認めず。四肢に軽度の浮腫があった。残存していた筋力の低下は認めず、胸郭の運動も妊娠初期と大きな差は認めなかった。超音波断層法にて胎児・胎盤に異常を認めず、胎児発育は順調でAFD児であった。

入院後経過：30週6日より2日間、胎児肺成熟を促すためベタメサゾンを計24mg使用。31週1日にて帝王切開とした。麻酔は脊椎側彎のため脊髄麻酔・硬膜外麻酔は禁忌と考え全身麻酔とした。手術台にエアーマット、クッションを敷いて

体位をとった。

平成12年6月8日、サイアミラール250mgとベクロニウム5.0mgにて導入。気管内挿管を試みたが喉頭展開困難のためラリngeアルマスク(以下LM)を挿入しGOSにて維持した。児娩出後にフェンタニール0.05mgを静注。ベクロニウムの追加投与は行わなかった。児は2,028gの男児でApgar Score1分値7点・5分値9点であり、低出生体重児のためNICU管理となった。

手術終了時に硫酸アトロピン1.0mg, メチル硫酸ネオスチグミン2.0mgにて筋弛緩薬を拮抗。自発呼吸はあったが換気量不足にてETCO₂値が54mmHgと高炭素ガス血症を示したため、LM挿入したままICUへ収容した。プレッシャーサポート10cmH₂Oにて経過観察していたところ換気量の改善を認め、動脈血ガス分析上pCO₂値38.3mmHgと高炭酸ガス血症が消失しICU入室後約1時間でLMを抜去した。術後2日目に左下葉の軽度の無気肺を認めた。筋力低下のための喀痰排出困難が原因と考えられた。加湿、酸素投与、去痰剤・気管支拡張剤の吸入にて術後4日目には改善し、ICU退室した。術後子宮収縮を促すためメチルエルゴメトリン0.2mg/dayを点滴静注にて使用し、術後3日目に子宮底は臍下3横指と収縮良好であった。

本症例では経過中、目立った筋力低下の進行は認めなかった。また分娩後の2カ月間は上肢の筋力が向上し重力に抗して動くほどになり、スプーンを使用して自分で食事をとることができるようになった。しかしこの症状改善は一過性で、まもなく元の筋力に戻った。

児はRDSⅡ度を発症し挿管・人工呼吸管理となったが生後2日目に抜管した。ほか、血糖低値を示したが経口摂取増加とともに改善した。神経・筋疾患を疑う所見は認めなかった。生後63日(修正40週1日), 3,846gにて退院。1年を経過し明らかな異常を認めない。

考 察

SMAⅡ型を合併した妊娠分娩の1例を提示した。International SMA ConsortiumによりSMAの診断基準が示されているが²⁾典型的な症例は家族歴、臨床像および筋生検などから診断は比較的容易である。また近年SMAの原因遺伝子としてsur-

vival motor neuron (SMN) 遺伝子と neuronal apoptosis inhibitory protein (NAIP) 遺伝子が同定され注目されている。これらは第 5 染色体長腕 q11-13 に位置する遺伝子で、Zerres et al.³⁾によると 191 例の SMA 患者のうち I 型で 96%、II 型で 94%、III 型で 82% に SMN 遺伝子の欠失がみられ、Roy et al.⁴⁾によると NAIP 遺伝子のエクソン 5 と 6 について I 型で 38 例中 17 例 (45%)、II 型で 72 例中 13 例 (18%) でホモ結合性に欠失していたと報告された。これら遺伝子と病型との関係は複雑で未解決な部分が多いが、SMA の発症に深く関連しその欠失の程度が重症度を左右する可能性が示唆されている⁵⁾⁶⁾。

SMA 合併妊娠は自験例を含め、24 症例による 32 妊娠例の報告があった (表 1)^{7)~16)}。SMA のタイプが明記してあったのは II 型が 5 例、III 型が 5 例であった。その他の症例については文献中の記述より推定されるタイプを () 内に示した。28 妊娠例中 18 妊娠例は経膈分娩、10 妊娠例は帝王切開にて生児を得ていた。23 妊娠例が満期産となっていた。自験例は妊娠 31 週の早産という結果に終わったが、II 型は SMA の重症型であり、元来の筋力・脊椎や骨盤の変形・呼吸機能等の厳しい身体条件、妊娠中の母体の呼吸苦・不眠・消化器症状等を考慮すれば満足のいく結果であったと思われる。以下に SMA と妊娠・分娩に関して考察を加える。

①妊娠・分娩が SMA に及ぼす影響

壽圓らは妊娠後期に腕力の低下がみられた SMA III 型の 1 例¹¹⁾を、後山らは妊娠 10 週で悪阻のため入院臥床したことをきっかけに筋力低下が進行した SMA III 型の 1 例¹⁴⁾を報告したが、いずれも分娩後に筋力は回復していた。Rudnik-Schoneborn et al. の 12 症例による 17 妊娠例の報告では¹⁵⁾、すべての例で妊娠時には歩行可能で、自験例のように車椅子を使用していた例はなかった。うち 2 人は体重増加のため妊娠末期に筋力低下がみられたが産褥期に速やかに改善した。また 3 人は妊娠中に生じた筋力低下が遷延し、分娩後、筋力が回復するまでに数カ月から数年を要し、さらに 5 人は分娩後 7 年から 35 年を経ても筋力低下が回復していないと報告されていた。筋力低下の程度はほとんどの例で長い距離を歩けなくなった

とか階段が登れなくなったなどの変化であり、全く動けなくなってしまうという重度のものではなかった。

以上のように妊娠を契機に筋力低下を示す症例は多い。その原因は妊娠による活動性の低下や体重の増加などが考えられるため、可能であれば適度な運動を勧めたり栄養管理を厳重に行うなど、患者の自己管理を促しながら妊娠管理することが重要である。自験例では妊娠中に筋力の変化を認めず、分娩後に一時筋力向上したという所見が得られた。また他の SMA II 型の 4 症例ではいずれも妊娠中に明らかな筋力低下は認めていなかった。これら重症例では妊娠前の残存筋力が元来乏しかったため、さらなる筋力低下が顕在化しにくかったと考えられる。

②SMA が妊娠・分娩に及ぼす影響

表 1 の症例 2 では妊娠 35 週時の全肺換気量が 2.53L (予測値の 47%) であり夜間人工呼吸器を使用し⁷⁾、症例 4 では妊娠 31 週時の努力性換気量が予測値の 24% であった⁸⁾。また、症例 2、3 では妊娠中期より尿路感染を発症し、症例 24 では度々尿路感染を繰り返し分娩後に膿腎症のため腎摘出まで行われた¹⁶⁾。このように過去の報告では妊娠中の合併症として、換気障害、尿路感染が多くみられ、特に II 型の重症例に高頻度であった。換気障害の原因は脊椎側彎による胸郭の異常と子宮増大による横隔膜の挙上と考えられた。また重症の SMA では長期臥床が余儀なくされ、子宮増大による尿管圧迫が加わり尿路感染を発症しやすいものと考えられる。これらは母体の全身状態を著しく害す危険があり、termination の指標となる。自験例でも妊娠週数が進み子宮が増大するにつれ、症状の訴え (圧迫感、呼吸苦、食欲不振、不眠) はかなり強いものとなった。我々は分娩前後の呼吸管理が問題になると予想していたため、肺炎等を含め母体の呼吸器系の異常が起こる以前に娩出すべきと考え、妊娠 31 週にて帝王切開を施行した。

その他合併症として 32 妊娠例中 6 例に切迫早産がみられたがいずれも満期産となっており、また 1 例に前期破水がみられた。

分娩様式は、32 妊娠例中 14 妊娠例 (43.8%) が帝王切開であった。SMA では脊椎側彎や骨盤の変形を伴うことがあり、分娩体位をとることが困難な

表1 SMA 合併妊娠報告例

報告者	症例	SMA type	妊娠前の神経筋症状	分娩週数	分娩様式 (備考, 適応)	妊娠経過中の問題点	妊娠中の神経筋 症状変化
自験例	1	Ⅱ	5歳より車椅子 脊椎側彎	31w1d	C/S (側彎, 開脚困難)	換気障害 嘔吐症状 腹部緊満感	分娩後一時的に腕力 の向上あり
Carter et al. ⁷⁾	2	Ⅱ	4歳より車椅子 補助人工換気 脊椎側彎, 固定術	39w4d	VD(誘発, 吸引)	尿路感染 肋軟骨炎 換気障害の悪化	—
	3	Ⅱ	4歳より車椅子 脊椎側彎, 固定術	39w3d	C/S(骨盤変形)	尿路感染 腰痛	—
Pugh et al. ⁸⁾	4	Ⅱ	7歳より車椅子 脊椎側彎, 固定術	33w	C/S(狭骨盤)	換気障害	—
Dahl et al. ⁹⁾	5	Ⅱ	?	37w	C/S	換気障害	—
Wilson et al. ¹⁰⁾	6	Ⅲ	自力歩行可能 14歳より車椅子併用	?	C/S(CPD)	—	—
	7	Ⅲ	つえ歩行	37w	VD(誘発, 吸引)	切迫早産	—
壽圓ら ¹¹⁾	8	Ⅲ	?	38w6d	VD	—	腕力低下
谷口ら ¹²⁾	9	Ⅲ	歩行不自由 脊椎側彎	37w2d	C/S (骨盤変形)	急性気管支炎	—
河野ら ¹³⁾	10	(Ⅲ)	歩行不自由 握力2kg	38w6d	C/S	—	—
後山ら ¹⁴⁾	11	Ⅲ	日常生活に支障なし	38w	VD(吸引)	重症悪阻・嚥下困難 のため26wより経管 栄養	20wより嚥下困難, 26wより歩行不能 分娩後速やかに回復
	12	(Ⅱ)	歩行不自由	36w	VD	切迫早産	—
	13	(Ⅱ or Ⅲ)	歩行不自由	term	VD	—	体重増加のためと思 われる筋力低下あり
				term	VD	—	分娩後速やかに回復
	14	(Ⅲ)	歩行不自由	term	C/S(骨盤位)	—	—
				term	VD	—	妊娠末期に歩行困難, 階段昇降困難 1年後に回復
	15	(Ⅲ)	歩行不自由	term	VD(鉗子)	分娩遅延	分娩後に上肢の筋力 低下あり
	16	(Ⅲ)	歩行不自由	38w	C/S(骨盤位)	切迫早産	20wより歩行困難と なり車椅子使用した 分娩後1~2年で回復
	17	(Ⅲ)	歩行不自由	39w	C/S	—	体重の増加につれて 筋力低下した 産褥期に回復
	18	(Ⅲ)	歩行不自由	term	VD	—	—
				term	VD	分娩遅延	—
	19	(Ⅲ)	歩行不自由	term	VD	分娩遅延	—
				36w	VD	PROM	分娩後症状悪化(走れ ない, ジャンプでき ないなど)
	20	(Ⅲ)	歩行不自由	term	VD	—	—
	21	(Ⅲ)	歩行不自由	term	VD	—	分娩3年後に階段昇 降困難にて発症
	22	(Ⅲ)	妊娠前無症状 →妊娠成立後に発症	term	VD	切迫早産	妊娠4カ月時に階段 昇降困難にて発症
			歩行に介助を要す	term	VD	切迫早産	2回目妊娠中に悪化
	23	(Ⅲ)	妊娠前無症状 →分娩後に発症	term	VD	切迫早産	左大腿の萎縮, 分娩 後歩行困難 2年後に回復
Dietz et al. ¹⁶⁾	24	(Ⅲ)	下肢まったく動かず 車椅子使用 脊椎側彎あり	37w	C/S(呼吸障害・ 骨盤位)	尿路感染 呼吸困難 無気肺	—
				38w	re-C/S	尿路感染 産褥熱	—
				38w	re-C/S	尿路感染, 妊娠中毒症 産褥熱, 肺塞栓	→分娩6カ月後, 尿路 感染から膿腎症とな り腎摘出
				38w	re-C/S	—	—

・SMA type の()は文献中の記述より推定される type を示す

症例や換気障害が高度な症例などは帝王切開を考慮すべきである。帝王切開を選択した場合、麻酔方法が問題となる。脊椎麻酔あるいは硬膜外麻酔では筋弛緩薬を使用せずにすむという利点があるが、脊椎側彎を合併する症例ではこれらは禁忌と考えられ全身麻酔を選択することになろう。一般に、神経筋疾患患者では、非脱分極性筋弛緩薬への感受性が亢進し作用が遷延したり、脱分極性筋弛緩薬により高カリウム血症が引き起こされ心停止に至るなど、筋弛緩薬使用に当たっては注意が必要である。そのため筋弛緩モニターを使用したり、セボフルレンを高濃度で使用したりして筋弛緩薬を必要最小限に抑える工夫がされている¹⁷⁾¹⁸⁾。自験例では、ベクロニウムを導入時に使用したのみで手術を終了している。術直後に自発呼吸はみられたものの、換気量不足で挿管のまま手術室を退室しており、ベクロニウムの作用の遷延が示唆された。

一方経膈分娩も18例(56.2%)で成功していた。2例は陣痛誘発を行っていたが16例は自然に陣痛発来しており、母体の全身状態が良好で産科的合併症のない症例では陣痛発来を待って経膈分娩が可能が期待できる。ただし3例に分娩遷延が報告されそのうち1例で鉗子分娩となったが、これらは体幹筋力による娩出力不足が考えられる。子宮復古の異常は特に報告されておらず、SMAにおいて子宮平滑筋の収縮能は正常と考えられる。

32分娩例中3児で出生時に筋緊張低下を認めたがいずれも回復した。症例19・症例22の2例の児はそれぞれ38歳時・10歳時に筋力低下を発症しSMAが児に遺伝したことを窺わせた。IUGRや奇形の合併など他の異常は特に報告されていない。4例(14%)が早産であり、うちⅡ型に合併した例では2/5例と高頻度であるが、この2例は予備能の乏しい母体の安全を優先した人工早産であった。このような場合に備え妊娠中より小児科医との連絡を緊密にし協力体制を整えることが重要である。

以上、我々はSMAⅡ型患者の周産期管理を行い生児を得ることができた症例を経験したので若干の文献的考察を加え報告した。

本論文の要旨は第107回東海産婦人科学会において発

表した。

文 献

1. Wang CH, Xu J, Carter TA, Ross BM, Dominski MK, Bellcross CA, Penchaszadeh GK, Munsat TL, Gilliam TC. Characterization of survival motor neuron (SMNT) gene deletions in asymptomatic carriers of spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 359—365
2. Munsat TL, Davies KE. International SMA consortium meeting. *Neuromuscul Disord* 1992; 2: 423—428
3. Zerres K, Wirth B, Rudnik-Schoneborn S. Spinal muscular atrophy-clinical and genetic correlations. *Neuromuscul Disord* 1997; 7: 202—207
4. Roy N, Mahadevan MS, McLean M, et al. The gene for neuronal apoptosis inhibitory protein is partially deleted in individuals with spinal muscular atrophy. *Cell* 1995; 80: 155—165
5. 藤井達也, 宮嶋智子, 伊藤正利, 奥野武彦, 光吉出. 脊髄性筋萎縮症の遺伝子診断の有用性と問題点. *脳と発達* 1999; 31: 505—510
6. 石川幸辰, 石川悠加, 南 良二. 小児期発症脊髄性筋萎縮症における survival motor neuron および neuronal apoptosis inhibitory protein gene の遺伝子変異. *脳と発達* 1996; 28: 450—453
7. Carter GT, Bonekat HW, Milio L. Successful pregnancies in the presence of supinal muscular atrophy: Two case reports. *Arch Phys Med Rehabil* 1994; 75: 229—231
8. Pugh CP, Healey SK, Crane JM, Young D. Successful pregnancy and spinal muscular atrophy. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 1034
9. Dahl B, Norregaard FO, Juhl B. Pregnancy and delivery in a woman with neuromuscular disease. Supinal muscular atrophy and severely reduced pulmonary function. *Ugeskr Laeger* 1995; 157: 750—751
10. Wilson RD, Williams KP. Spinal muscular atrophy and pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 516—517
11. 壽圓裕康, 古谷健一, 永田一郎, 加藤宏一. Kugelberg-Welander syndrome 合併妊娠の1例. *日産婦関東連会報* 1988; 48: 160
12. 谷口義実, 光山 聡, 松尾みどり, 梅木英紀, 桑江千鶴子, 北田博大, 大塚晴久, 八木皓一, 小森哲夫. Kugelberg-Welander 病合併妊娠の1例. *日産婦東京地方部会誌* 1994; 43: 409—412
13. 河野通久, 永井公洋, 坂田師隣, 春山康久, 宮川勇生, 森 憲正, 栗原照幸, 山村義教. 脊髄性筋萎縮症 (SPMA) 合併妊娠の1例. *宮崎医師会誌* 1985; 9: 118
14. 後山尚久, 藤本 昭, 杉本 修. 妊娠に合併した Kugelberg-Welander 病と思われる Advanced Myopathy の1例. *産婦進歩* 1982; 34: 223—227
15. Rudnik-Schoneborn S, Zerres K, Ignatius J, Riet-schel M. Pregnancy and spinal muscular atrophy. *J Neurol* 1992; 239: 26—30
16. Dietz U, Gigon U. Pregnancy and birth in cases with chronic anterior horn lesions. *Z Geburtsh u Perinat* 1989; 193: 155—158
17. 富田 研, 片山顕徳, 岡本由美, 宮尾秀樹, 川崎潤, 川添太郎. セボフルラン麻酔による脊髄性進行性筋萎縮症の麻酔経験. *臨床麻酔* 1997; 21: 505—506
18. 浜田富美男, 渋谷伸子, 佐藤根敏彦, 松本欣久, 宮本裕子, 久世照五. Kugelberg-Welander 病患者の麻酔経験. *北陸麻酔誌* 1991; 25: 85—88 (No. 8233 平13・9・25受付, 平14・6・10採用)