

診 療

妊娠初期に発症した急性散在性脳脊髄炎(ADEM)の1例

松下産婦人科医院

*愛知医科大学産婦人科学講座

**愛知医科大学内科学第4講座

松下 真弓 藤田 将* 山田 英史* 野口 昌良*
 福岡 敬晃** 星野 晃** 寺尾 心一**

A Case Report of Acute Disseminated Encephalomyelitis
 in the First Trimester of Pregnancy

Mayumi MATSUSHITA, Masaru FUJITA*, Hidefumi YAMADA*, Masayoshi NOGUCHI*,
 Takaaki FUKUOKA**, Akira HOSHINO** and Shinichi TERAO**

Matsushita Obstetrical and Gynecological Clinic, Aichi

**Department of Obstetrics and Gynecology, Aichi Medical University, Aichi*

***4th Department of Internal Medicine, Aichi Medical University, Aichi*

Abstract A 29-year-old woman was referred at 12 weeks gestation with urinary retention, constipation and paresis in bilateral upper extremities after flu-like symptoms. Ultrasonography revealed an apparently normal and appropriately grown fetus. Laboratory findings revealed an increase in the number of white blood cells (10,200/ μ l), counts and CRP (0.2mg/dl). Analysis of cerebrospinal fluid showed lymphocytosis and was positive for myelin basic protein. T₂-weighted magnetic resonance imaging (MRI) showed a small high spot area involving the medulla and swelling of the cervical spinal cord. Very shortly after admission, she developed progressive difficulty in breathing and had sensory deficit, as well as worsening of her upper and lower extremity weakness. These findings led to the diagnosis of acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). She was treated with high-doses of intravenous corticosteroid, and her respiratory symptoms resolved and her upper extremity weakness was alone improved. One month later, she was able to move her arms and to eat by herself, but was not able to walk. Artificial abortion was performed at 16 weeks of gestation in order to have aggressive treatment and rehabilitation for her disease.

Key words : Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) · Pregnancy ·

High-doses of intravenous corticosteroid therapy

はじめに

急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis; ADEM) は急性に発症する中枢神経系の脱髄性疾患である。ADEM は非常に稀な疾患であり、脳脊髄における散在性多巣性病巣に基づく神経症状を呈し、発熱、髄液中細胞増多などの炎症所見を伴うもので、自己免疫学的機序により発症すると考えられている¹⁾。

我々は、妊娠12週にADEMを発症し、妊娠16

週で妊娠中絶を行った症例を経験した。本症例の経過とADEMの病態を紹介し、妊娠との関連につき検討した。

症 例

患者：29歳，0妊0産。

主訴：尿閉，便秘，全身のしびれ感。

既往歴，家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成10年12月4日より6日間を最終月経として妊娠，近医にて経過観察されていた。

表1 入院時検査成績

<末梢血液検査>		<生化学検査>		<感染症関連>	
WBC	10.2 × 10 ³ /μl	TP	7.0 g/dl	梅毒検査	(-)
RBC	4.88 × 10 ⁶ /μl	Alb	3.8 g/dl	HBS 抗原	(-)
Hb	13.7 g/dl	T-Bil	0.48 mg/dl	HBS 抗体	(-)
Hct	41.4 %	GOT	18 IU/dl	HCV 抗体	(-)
Plt	188 × 10 ³ /μl	GPT	14 IU/dl	HSV	(-)
		ALP	130 IU/L	CMV	(-)
		LDH	438 IU/L	RSV	(-)
<血清検査>		γ-GTP	15 IU/L	マイコプラズマ	(-)
CRP	0.2 mg/dl	AMY	140 IU/L	パラインフルエンザ1	(-)
IgG	1,440 mg/dl	CK	39 IU/L	パラインフルエンザ2	(-)
IgA	266 mg/dl	BUN	15.1 mg/dl	パラインフルエンザ3	3/9 1,024 倍
IgM	267 mg/dl	Cre	0.49 mg/dl		6/21 1,024 倍
C3	87.2 mg/dl	Na	139 mEq/L		
C4	31.5 mg/dl	K	3.6 mEq/L		
<髄液検査>		Cl	100 mEq/L		
無色透明, 総細胞数 127 (単核球 125, 分葉核球 2),					
蛋白 45 (10 ~ 40 ng/dl), 糖 57 (50 ~ 80 ng/dl),					
IgG 8.3, IgA 1.2, IgM 1.1 (mg/dl)					
ミエリン塩基性蛋白: 20.0 ng/ml (< 4 ng/ml)					
オリゴクローナルバンド (-)					

平成11年2月20日頃(妊娠11週)より頭痛と感冒様症状出現し, 2月23日より発熱(38度台)を認めた。2月25日には解熱したが, 排尿困難, 便秘, 手足の感覚異常が出現, 2月26日には尿閉となり, 他院泌尿器科受診し尿道バルーン留置し経過観察されていた。2月28日全身のしびれと疼痛の訴えあり, 3月1日愛知医科大学附属病院産婦人科紹介受診となった。受診時妊娠12週4日, 内診上子宮は超鶯卵大で前傾前屈, 子宮口は閉鎖, 経膈超音波検査で産科的に尿閉の原因は明らかでなかった。愛知医科大学附属病院泌尿器科において神経因性膀胱と診断され精査のため同日神経内科に紹介入院となった。

入院時現症: 意識清明, 血圧110/72mmHg, 脈拍66/min. Kernig 徴候陽性, Lhermitte 徴候陽性, Lasague 徴候陽性, 脳神経には異常所見は認めず, 四肢の筋緊張低下と膀胱直腸障害を認め, 深部腱反射は消失。両上肢と第5~6胸髄レベル以下にしびれを認め, 表在覚, 深部覚の明らかな低下は認めなかった。

入院時検査成績で, 白血球数は10,200/μl, CRPは陰性, 髄液検査では単核球優位の細胞増多を認

めミエリン塩基性蛋白は陽性であった(表1)。これらの所見より多発性硬化症(multiple sclerosis; MS)や脳脊髄炎が疑われた。

入院後経過: 3月3日の夜より両下肢がまったく動かなくなり, 両上肢全体のしびれ, 脱力感が増強, 下肢全体の感覚が消失した。症状は急速に悪化し翌日朝には頸部以下がまったく動かなくなり, さらに患者は複視を訴え, 眼球運動は両側の内転障害, すなわち両側内側縦束症候群を呈した。さらに夕方より呼吸苦を訴え, 努力性の呼吸となった。この段階で脊髄から脳幹レベルの広汎な障害, 急速な麻痺の進展などからADEMの可能性を強く考え, 進行をくい止める目的でステロイドパルス療法(プレドニゾロン; ソルメドロール 1g × 3日間)が開始された。その後症状の進行は停止し, 3月5日には呼吸苦は消失, 両上肢は挙上可能となり改善傾向を認めた。

MRIでは, 延髄にT₂強調画像で高信号域を示す陰影があり, 頸髄の腫脹と延髄から胸髄にかけて内部不均一な高信号域を認めた(図1)。延髄から脊髄に散在する病変と感冒様症状が先行し神経学的異常が急速に進行したこと, また後日判明した

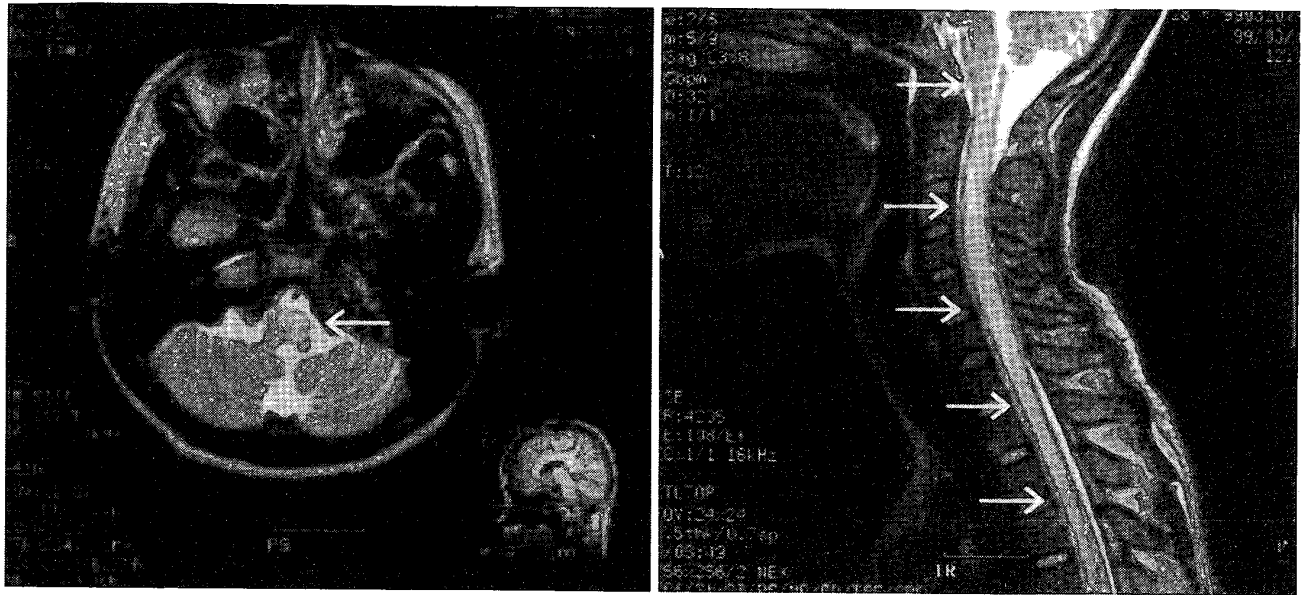


図1 MRI(T₂強調像), 延髄に高信号域を示す円形陰影あり(左), 頸髄の腫脹と延髄から胸髄にかけて内部不均一な高信号域を認める(右).

パラインフルエンザウイルス抗体価が上昇していたことよりウイルス感染後のADEMと診断した。引き続きステロイドパルス療法を計3回行い、その後3月21日よりプレドニン(30mg/day)の経口投与を開始し以後漸減した。徐々に症状は改善し、治療開始より3週間後には、上肢の運動は可能となったが、両下肢は足背の背屈のみわずかに可能であり、高度な下肢の運動麻痺を呈した。なお触覚は徐々にもどりつつあったが、膀胱直腸障害は改善せず、間欠的導尿と浣腸で対処していた。治療中、経腹超音波検査により妊娠経過を観察したが胎児発育は正常で、流産徴候は認めなかった。妊娠継続に関しては、長期的な全身管理とリハビリテーションを要すると判断し、母体治療に専念するため人工妊娠中絶を行うこととなった。

3月30日妊娠16週4日産婦人科へ転棟。BPDは3.6cm(妊娠16週相当)で、子宮口は閉鎖の為、ラミナリア桿による頸管拡張後プレグランディン腔坐剤を使用した。頸管拡張時には痛みの感覚はなく、分娩監視装置では子宮収縮波を認めたが陣痛自覚はなかった。4月1日に120gの児を死産したが、娩出時には持続的な下腹部の鈍痛を訴えた。児に外表奇形は認めず、産褥期の子宮復古は良好であった。

4月7日のMRIでは延髄から脊髄に認めた異常所見は改善し(図2)、5月にはプレドニンの経口投与を中止し、下肢の感覚もほぼ正常にもどり歩行訓練を行うまでに回復した。その後もリハビリテーションを続け、杖介助で自力歩行がなんとか可能となったが、膀胱直腸障害は残存し、自己導尿と浣腸で対処し7月11日退院となった。

なお、本症例はその後第7胸髄レベル以下の感覚障害、両下肢の深部腱反射の亢進、発汗障害、膀胱直腸障害を残したが、平成12年7月13日より7日間を最終月経として妊娠し当院にて妊娠分娩管理された。妊娠経過中は神経症状の悪化を認めることなく経過し、母体合併症もなく胎児発育は順調であった。しかし、前回の妊娠中絶時と同様に陣痛自覚がないことが予想されたため平成13年4月1日(妊娠37週3日)に分娩待機入院とした。4月5日(妊娠38週0日)分娩監視装置にて陣痛を認めたが、子宮口全開大後もいきみ感はなく吸引分娩により2,730gの男児をアプガールスコア10点で経膈分娩した。産褥経過は良好であった。

考 察

ADEMは、大脳、脳幹、小脳、脊髄に比較的小さな脱髄病巣が散在し、それに応じて多彩な神経

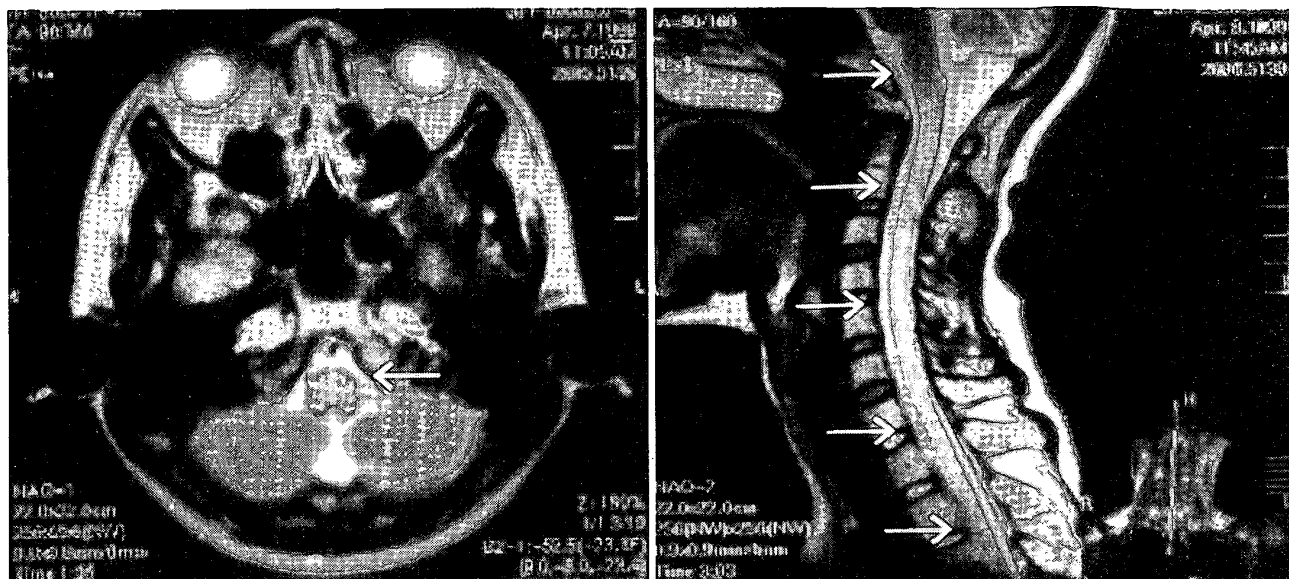


図2 MRI(T₂強調像), 延髄の高信号域(左)および頸髄の腫脹と延髄から胸髄にかけての高信号域は消失した(右).

表2 多発性硬化症 (MS) と急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) の臨床所見の比較

	MS	ADEM
先行感染	無	有
好発年齢	成人	小児
発症経過	多相性	单相性
症状	<ul style="list-style-type: none"> ・複視 ・眼振 ・片側性の視力低下 ・多幸感 ・振動覚低下が主 	<ul style="list-style-type: none"> ・発熱 ・意識障害, 痙攣, 髄膜刺激症状 ・腱反射の消失と弛緩性麻痺 ・感覚障害 (温痛覚低下が主)
MRI 所見		
脱髄斑	境界鮮明	境界不鮮明
深部灰白質病変	稀	多い

障害の症状を示す。本例は脊髄から脳幹レベルの広汎な障害による症状(尿閉, 便秘, 四肢のしびれと疼痛を伴う知覚異常と麻痺, 深部腱反射の消失, 複視, 眼球運動障害, 呼吸障害)が急速に進展し, 頭部および脊髄のMRIではT₂強調像で延髄から胸髄にかけて散在する多巣性の高信号域が描出された。髄液検査では, 細胞数が増加し, ミエリン塩基性蛋白が陽性であった。これらによりADEMと診断した。病因はウイルス感染後, 予防接種後, 特発性に分類され, 自己免疫異常の関与も考えられている。本例は発症前に感冒様症状があり, パラインフルエンザウイルス抗体価の上昇を認めた

ことからウイルス感染後の発症と思われた。病理学的には, 血管周囲の細胞浸潤と白質の静脈周囲性脱髄を特徴とする。現在最も行われているのは副腎皮質ステロイド投与で, 重症例には水溶性ステロイドパルス療法を第一選択としている。一部のステロイド抵抗性の症例では血漿交換または免疫吸着療法やガンマグロブリン療法も行われている^{2)~4)}。本例はステロイドパルス療法を施行し症状は軽快した。妊娠中のステロイドパルス療法に関しては, プレドニゾロンを投与する場合には, 胎盤で非活性化されるため胎児に対する影響は低いとされている⁵⁾。胎児・新生児の副腎機能が抑

制されるかどうかの一つの問題であるがはっきりしたことはわかっていない。しかし、これまでに行われている自己免疫疾患等に対する治療報告からは少なくとも高頻度に起こることはないようである。ADEMの症例の中には発症早期にきわめて重篤で死亡する例や後遺症を残す例もある⁶⁾。一般に予後は良好な場合が多いとされるが、これは、少なくとも病変の広がりや進展速度が重篤度によって異なることによると考えられる。

ADEMはMSとの鑑別が必要であるが(表2)、ADEMはMSに比べて小児や若年成人に多く、ウイルス感染やワクチン接種後2~3週の間発症することが多いとされている。ウイルスはインフルエンザ、風疹、水痘、ヘルペスなど非特異的であり、白血球増多、発熱など炎症所見を示すことが多いとされている⁴⁾。発症後の経過に関してMSは再発と寛解を繰り返す多相性であるのに対し、ADEMは単相性で通常再発がみられない^{7,8)}。MRIのプロトン強調画像、T₂強調画像において急性期の病変部位は高信号域として認められ、神経症状の改善と共に消失することが知られている。この脱髄斑を示唆する病変がADEMはMSに比べ深部灰白質に多く、辺縁が不鮮明であることが鑑別点としてあげられる^{9,10)}。しかしMRI所見のみでは鑑別困難なことが多く、最も重要なのは臨床症状および時間経過に伴う症状の急速な変化のようである。

妊娠中に発症したADEMの報告例は、橋本ら¹¹⁾が1998年に報告した1例のみで、海外よりの報告例はなかった。橋本らの症例は妊娠32週に感冒様症状と視野欠損を認め、MRIにて左視索に異常病変を認めた。他の全身症状や神経学的異常は認めず、ステロイドパルス療法を2クール終了したところで3,600gの女児を経膈分娩したと報告している。一般に免疫能の低下した妊娠中は脱髄性疾患は発症しにくく、妊娠末期あるいは分娩後は生じやすいとされている¹¹⁾が、また報告例は少ないものの、妊娠が発症に関与した可能性は低いと考えられた。

本例は、急速に全身に及ぶ多彩な神経症状を示した重症例であり、報告例が1例しかなく、また

ADEMが妊娠分娩経過や胎児に与える影響についても詳細は不明であるため妊娠継続が可能かどうかの判断は非常に困難であった。症状の進行が停止し回復の兆しがみられたステロイドパルス療法後も、当面は膀胱直腸障害を含めた全身管理と日常生活および社会復帰に向けた長期間のリハビリテーションの必要性があると考え、本例は妊娠中絶にふみきった。

今回非常に稀な妊娠初期に発症したADEMの妊娠中絶例を経験した。神経学的異常を認める場合、このような脱髄性疾患に注意しなければならず、妊娠時期と症状の重症度により妊娠継続か否か判断する必要があると思われた。

文 献

1. 平野幸子. 急性散在性脳脊髄炎. 日臨 1997; 55: 934—939
2. 榮樂信隆, 納 光弘. 急性散在性脳脊髄炎. 諏訪庸夫編 別冊 日臨 大阪: 日本臨床社, 1999; 442—446
3. 細矢光亮, 富樫 薫, 石山 進. 小児神経疾患のプライマリーケアについての検討—第3編: 急性散在性脳脊髄炎の早期診断について. 小児臨 1986; 39: 1452—1456
4. 宮沢麗子, 引間昭夫, 岡田恭子, 高野洋子, 森川昭廣. 血漿交換が著効を示した重症の急性散在性脳脊髄炎の1例. 小児臨 2000; 53: 109—113
5. 佐藤孝道. 母体薬物投与の新生児管理. 臨婦産 1996; 50: 826—831
6. 宮本雅之, 片山宗一, 宮本智之, 平田幸一, 市丸雄平. インフルエンザワクチン接種後に発症した急性散在性脳脊髄炎. 神経内科 1996; 44: 179—182
7. 榊原洋一. 多発性硬化症(MS)と急性散在性脳脊髄炎(ADEM). 小児診療 1992; 55: 223—228
8. MacAlpine D. Acute disseminated encephalomyelitis: Its sequelae and its relationship to disseminated sclerosis. Lancet 1931; 1: 846—852
9. Baum PA, Barkovich AJ, Koch TK, Bergo BO. Deep gray matter involvement in children with acute disseminated encephalomyelitis. Am J Neuroradiol 1994; 15: 1275—1283
10. Kesselbring J, Miller DH, Robb SA, Kendall BE, Moseley IF, Kingsley D, du Boulay EP, McDonald WI. Acute disseminated encephalomyelitis. MRI findings and the distinction from multiple sclerosis. Brain 1990; 113: 291—302
11. 橋本雅人, 大塚賢二, 中村 靖, 勝田 聡, 中川 喬. 妊娠末期に発症した急性散在性脳脊髄炎の1例. 臨眼 1998; 52: 41—44
(No. 8226 平 13・9・25 受付, 平 14・3・11 採用)