

— 症例報告 —

横紋筋融解症を契機に診断された筋緊張性ジストロフィー合併妊娠の一例

高松赤十字病院産婦人科

岩見州一郎, 後藤真樹, 佐藤美樹, 丸山俊輔,
森 陽子, 神余泰宏, 松本美奈子, 野々垣多加史

概 要

筋緊張性ジストロフィーは、進行性の筋萎縮と筋力低下を主症状とする常染色体優性遺伝の疾患である。妊娠中に筋症状の悪化をみることも多く、流早産・胎児死亡・新生児死亡が高率に発生するため、母児の管理に注意を要する。また、塩酸リトドリン等のβ刺激剤を投与すると健常人に比べ高率に横紋筋融解症が発生するため、切迫流早産の管理には注意を要する。今回、我々は横紋筋融解症を契機に診断された筋緊張性ジストロフィー合併妊娠の一例を経験したので報告する。症例は30歳、4回経妊2回経産(2回早産、2回流産)の経産婦。2回の早産既往があるため、妊娠13週に予防的頸管縫縮術を施行した。術後、妊娠15週までは塩酸イソクスプリン、妊娠16週からは塩酸リトドリンを投与していた。腹部緊満感を認めたため、妊娠20週より安静加療目的で入院となった。入院後の血液検査結果で筋酵素(AST・ALT・LDH・CPK)の上昇を認め、塩酸リトドリンによる横紋筋融解症と考えられた。塩酸リトドリン投与を中止し硫酸テルブタリンに変更したところ、筋酵素の上昇は更に悪化し、著明な筋痛も認めた。そこで、塩酸イソクスプリン・硫酸マグネシウムで治療を行った。神経内科で神経学的検査を施行し、筋緊張性ジストロフィーと診断された。妊娠28週5日子宮収縮抑制不良となり、骨盤位のために緊急帝王切開術を施行した。出生児は1098gの女児でApgar scoreは1/2(1分/5分)であり、floppy infantであった。児は19番染色体長腕19q13.3に位置するミオトニンキナーゼ遺伝子の第15エキソン3'非翻訳領域にCTG反復配列の異常増幅が認められたため、先天性筋緊張性ジストロフィーと診断された。産婦は検査を拒否されたため施行していない。塩酸リトドリン等のβ刺激剤の投与で横紋筋融解症が出現した場合には、筋緊張性ジストロフィーを念頭に置き、注意深い妊娠・分娩管理を行う必要があると思われた。

緒言

筋緊張性ジストロフィーは、進行性の筋萎縮と筋力低下を主症状とする常染色体優性遺伝の疾患である。妊娠中に筋症状の悪化をみることも多く、流早産・胎児死亡・新生児死亡が高率に発生するため、母児の管理に注意を要する。また、塩酸リトドリン等のβ刺激剤を投与すると健常人に比べ高率に横紋筋融解症が発生するため、切迫流早産の管理には注意を要する。本疾患では19番染色体長腕19q13.3に位置するミオトニンキナーゼ遺伝子の第15エキソン3'非翻訳領域に遺伝子異常が存在することが明らかになっている。この領域のCTGの3塩基対配列(CTG repeat)が、正常人では5～35回のところ、筋緊張性ジストロフィーの患者では1対ある遺伝子のうち1つで50～4000回に増加していると報告されている。今回、我々は横紋筋融解症を契機に診断された筋緊張性ジストロフィー合併妊娠の一例を経験したので報告する。

症例

患者：30歳、4回経妊2回経産婦

1回目妊娠；妊娠中期に自然流産

2回目妊娠；妊娠初期に自然流産

3回目妊娠；妊娠27週に破水し妊娠29週で早産(帝王切開術)

4回目妊娠；妊娠13週に頸管縫縮術、妊娠35週で破水し早産(経膈分娩)

既往歴：20歳に不整脈に対しカテーテルアブレーション治療

家族歴：特記事項なし(家族に筋緊張性ジストロフィー患者はなし)

月経歴：初経11歳、月経周期32日、整。

現病歴：

自然妊娠成立し、妊娠初期より当科にて妊婦健診を行っていた。2回の早産既往があるため、妊娠13週2日に子宮頸管縫縮術を施行した。術後、妊娠15週までは塩

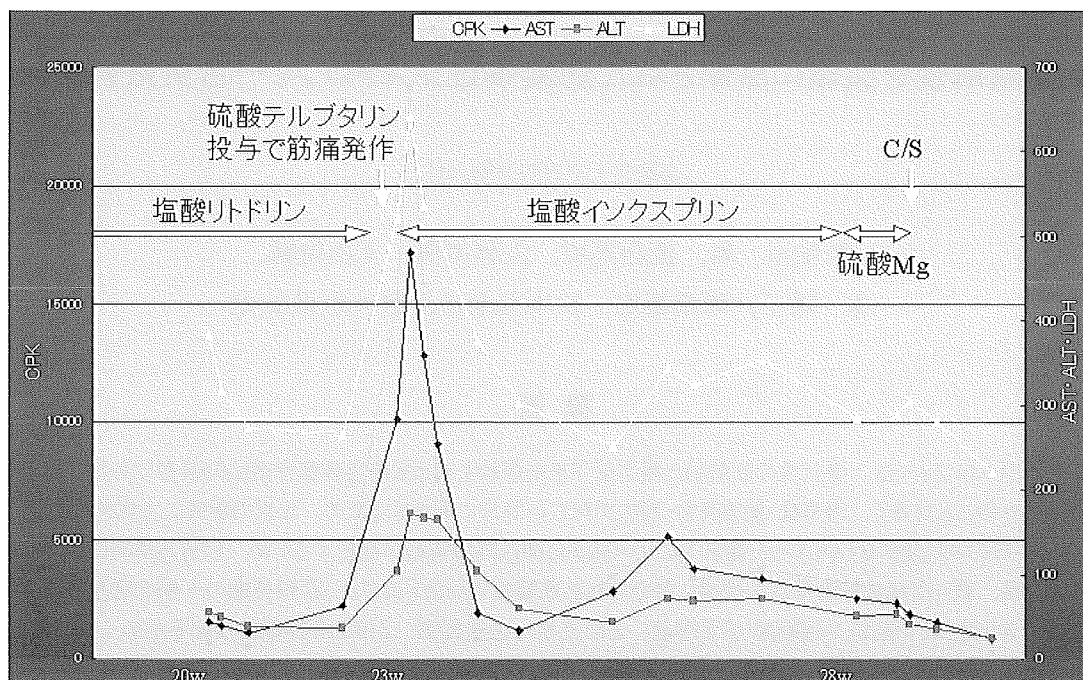


図1 筋酵素値の推移

酸イソクスポリン，妊娠16週からは塩酸リトドリンを内服投与していた。腹部緊満感を認めたため，妊娠20週1日より安静加療目的で入院となった。

入院時身体所見：

身長：162cm，体重：53.5kg（非妊時体重52kg），血圧：98/58mmHg，脈拍数：66回/分，体温：36.4℃，斧様顔貌なし

入院9日目の検査所見：

血算) WBC：5600/ μ l，RBC：371 $\times 10^4$ / μ l，Hb：9.8g/dl，Ht：30.3%，Plt：24.9 $\times 10^4$ / μ l
 生化学) TP：5.8g/dl，Alb：3.3g/dl，T-Bil：0.3mg/dl，AST：44IU/L，ALT：55IU/L，LDH：383IU/L，ALP：108IU/L，CPK：701IU/L，BUN：8mg/dl，Cre：0.4mg/dl，UA：4.3mg/dl，Na：140mEq/L，K：3.9mEq/L，Cl：107mEq/L，Ca：8.8mEq/L

尿検査) 蛋白：陰性，糖：陰性，ケトン：陰性，ビリルビン：陰性

入院後経過：

入院後は安静・塩酸リトドリン内服にて管理したが，血液検査にて筋酵素（AST・ALT・LDH・CPK）の軽度上昇を認めた。塩酸リトドリンによる横紋筋融解症を疑い，妊娠23週1日に硫酸テルブタリン内服へ変更したところ，著明な筋痛を認め，筋酵素は更に上昇した。妊娠23週2日より塩酸イソクスポリン内服に変更したところ，筋痛は徐々に軽快した。しかし，筋酵素は正常化することなく高めで推移した（図1）。入院中に神経内科で神経学

的検査を施行し，筋緊張性ジストロフィーと診断された。筋痛が出てから数日間は腎保護目的で補液を行ったが，入院中一貫して腎機能の悪化は認めなかった。妊娠28週1日からは，子宮頸管長の短縮を認めたため硫酸マグネシウム点滴に変更した。妊娠28週5日に子宮収縮抑制不良となり，骨盤位のために緊急帝王切開術を施行した。出生児は1098gの女児でApgar scoreは1/2（1分/5分）であり，floppy infantであった。母体は術後筋酵素値が徐々に改善し，術後8日目に退院となった。児は出生直後よりNICUに入院となり，日齢134日目に退院となった。児はミオトニンキナーゼ遺伝子の第15エキソン3'非翻訳領域に1900回のCTG反復配列を認め（図2），先天性筋緊張性ジストロフィーと診断された。産婦は検査を拒否されたため施行していない。

考察

筋緊張性ジストロフィーは，本邦では人口10万人あたり1人の頻度で，成人の遺伝性筋疾患の中では最も頻度が高い^{1~3)}。性差はないとされているが，一般的に女性の方が軽症になる傾向があり，患者数の統計を取ると女性が少ないとされている^{1~3)}。常染色体優性遺伝で，世代を経るごとに重症化（表現促進）する⁴⁾。50歳以上に発症する晩発型，25歳から50歳の間に発症する古典型，新生児期・乳児期早期に発症する先天型に分類される。症状としては，筋萎縮・遠位筋優位の筋力低下など

検査項目： DM キナーゼ DNA サザン
 結果： 反復配列の増幅を認めました。
 サイズマーカーの位置から計算したところ約 1900 回の増幅です。

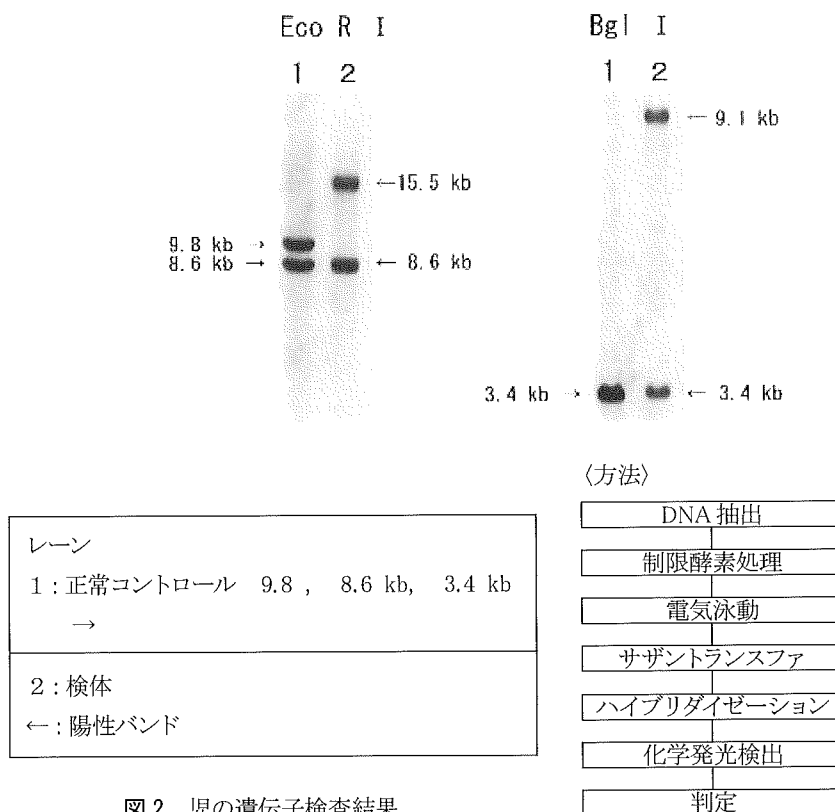


図2 児の遺伝子検査結果

の筋症状、斧様顔貌、心筋伝導障害、知能低下、精神症状、白内障、若禿、糖尿病、性腺機能低下、骨異常、免疫異常などと多彩である。診断には遺伝子検査、筋生検、筋電図、筋収縮後の弛緩遅延 (grip myotonia・percussion myotonia) などがある。遺伝子検査ではミオトニンキナーゼ遺伝子の非翻訳領域に異常な CTG 反復配列を認める。健常人では反復が 35 回未満であるのに対し、本症では 50 ~ 4000 回に増加している⁵⁾。産科的合併症として、流産・早産、羊水過多、遷延分娩、弛緩出血、胎児死亡などがある。本症例は頻回の流産・早産の既往があり、不整脈の治療歴があった。頻回の流産・早産既往がある場合は、筋症状の有無・心筋伝導障害などがないかを問診し、筋緊張性ジストロフィーを疑う場合は各種検査を行う必要があると思われる。

妊娠中に急激な筋力低下が出現したり、β刺激剤の投与で横紋筋融解症が出現したりすることがあり注意が必要である。妊娠 20 週以降に症状の増悪が見られることが多いとされており、これは母体血中のプロゲステロン上昇と結びつきがあるのではないかと考えられている³⁾。本症例も妊娠 20 週以降に筋症状が発現し、β刺激剤の

投与中であった。β刺激剤にはカリウムを細胞外から細胞内へ移行させる作用がある。Sholl らは、筋緊張性ジストロフィー患者では不安定な細胞膜構造がβ刺激剤投与で更に不安定になり横紋筋融解症が発症する危険性があると指摘している⁶⁾。佐治らは、塩酸リトドリン投与で誘発された横紋筋融解症 19 例中 12 例が筋緊張性ジストロフィー合併妊娠であったと報告している⁷⁾。本症例では入院中を通してカリウム値は概ね正常範囲内であった。ただ、筋痛発作後に著明な筋細胞崩壊が起こっているにもかかわらず血清カリウム値は 4.1 であったことから考えると、発作前に低カリウム血症があったのかもしれない。妊娠中に起こる横紋筋融解症の多くは塩酸リトドリン投与にて誘発される。本邦でも塩酸リトドリン投与例は多く報告されている⁷⁻⁹⁾が、硫酸テルブタリン投与例は殆ど報告がない。本症例では硫酸テルブタリン投与で著明な筋痛発作が起きた。その前に塩酸リトドリンが投与されているため、硫酸テルブタリン投与にて誘発されたかどうかは不明であるが、塩酸リトドリン以外のβ刺激剤も投与には注意が必要であると思われる。

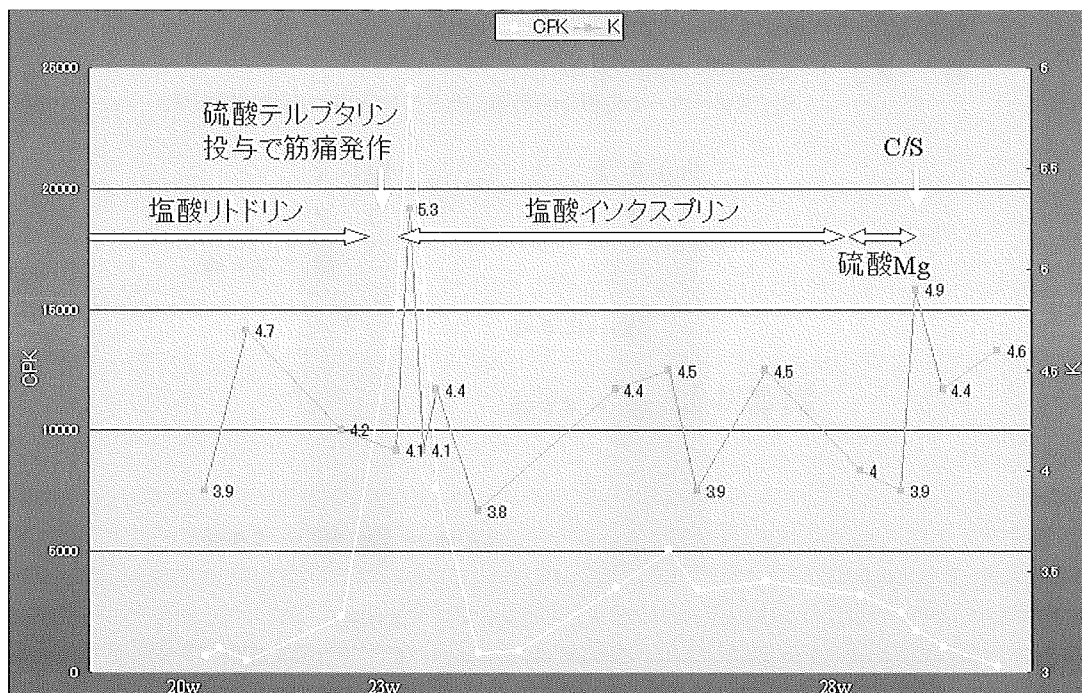


図3 カリウム値の推移

まとめ

子宮収縮抑制目的で β 刺激剤を投与し、横紋筋融解症を発症し、筋緊張性ジストロフィーと診断された一例を経験した。児は先天型筋緊張性ジストロフィーであった。本症例では塩酸リトドリン以外の β 刺激剤で横紋筋融解症が起こった可能性がある。 β 刺激剤の投与で横紋筋融解症が出現した場合には、筋緊張性ジストロフィーを念頭に置き、子宮収縮抑制剤の種類を選択し、注意深い妊娠・分娩管理を行う必要があると思われる。

文献

- 1) Dufour P, Berard J, Vinatier D, Savary JB, Dubreucq S, Monnier JC, Puech F. Myotonic dystrophy and pregnancy: A report of two cases and review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 72:159-164.
- 2) 川井充. 筋強直性ジストロフィー. 領域別症候群シリーズ No.35, 骨格筋症候群(上). 日本臨床社; 2001; pp.114-119.
- 3) 正岡直樹. 筋緊張性ジストロフィー. 臨床エビデンス産科学(佐藤和雄, 藤本誠一郎編). メジカルビュー社; 1999; pp.373-375.
- 4) Harper PS, Harley HG, Reardon W, Harper PS,

Harley HG, Reardon W, Shaw DJ. Anticipation in myotonic dystrophy: new light on an old problem. *Am J Hum Genet* 1992; 51: 942.

- 5) Tsilfidis C, MacKenzie AE, Mettler G, Barceló J, Korneluk RG. Correlation between CTG trinucleotide repeat length and frequency of severe congenital myotonic dystrophy. *Nature Genet* 1992; 1:192-195.
- 6) Sholl JS, Hughey MJ, Richard A, Hirschmann RA. Myotonic muscular dystrophy associated with ritodrine tocolysis. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 83-86.
- 7) 佐治晴哉, 浅見政俊, 中山美智子, 青山美加, 平吹知雄. 塩酸リトドリン併用と関連して筋融解症を呈した症例の臨床的検討. *日産婦誌* 2001; 53: 1740-1744.
- 8) 吉田朱美, 前田洋一, 佐原雅代, 村林奈緒, 吉田純, 日下秀人, 杉山隆. 筋緊張性ジストロフィー合併妊娠を経験して. *産婦の実際* 2005; 54: 659-664.
- 9) 興石太郎, 長田久夫, 幡亮人, 村岡友美子, 秦奈峰子, 幡優子, 古堅善亮, 三橋直樹. 妊娠中に診断された筋強直性ジストロフィーの2例. *日産婦関東連会報* 2007; 44: 27-30.