

分娩後に診断された混合性結合組織病の1例

著者	藤井 肇, 高橋 慎二, 鈴木 崇公, 勝又 佳菜, 川合 健太, 仲谷 美沙子, 徳永 直樹
雑誌名	静岡産科婦人科学会雑誌
巻	5
号	1
ページ	12-15
発行年	2016-05
URL	http://hdl.handle.net/10271/3023

分娩後に診断された混合性結合組織病の 1 例

A case of mixed connective tissue disease diagnosed after delivery

磐田市立総合病院 産婦人科

藤井肇、高橋慎二、鈴木崇公、勝又佳菜、川合健太、仲谷美沙子、徳永直樹

Department of Obstetrics and Gynecology, Iwata City Hospital

Hajime FUJII, Shinji TAKAHASHI, Takahiro SUZUKI,

Kana KATSUMATA, Kenta KAWAI, Misako NAKAYA,

Naoki TOKUNAGA

キーワード : Mixed connective tissue disease, Anti-RNP antibody, Chorioamnionitis, Pregnancy

〈概要〉

混合性結合組織病 (mixed connective tissue disease 以下 MCTD) 合併妊娠の報告は少なく、妊娠中の本疾患の病態変化や周産期管理については不明な点も多い。当科において分娩後に MCTD と診断された 1 例を経験したので報告する。症例は 39 歳、1 経妊 1 経産。前医にて妊婦健診中、発熱、性器出血を認めたため妊娠 31 週 2 日で当科紹介となった。切迫早産として治療したが、妊娠 32 週 2 日子宮収縮抑制不能となり、経膈分娩にて 1570g の女児を Apgar score 8/9 で分娩した。胎盤病理所見は絨毛膜羊膜炎 stage III であった。母体は Raynaud 現象陽性、抗 U1-RNP 抗体陽性、心膜炎および白血球減少、肺線維症および肺拡散能低下を認め分娩後に MCTD と診断された。

〈緒言〉

混合性結合組織病 (mixed connective tissue disease 以下 MCTD) は、全身性エリテマトーデス、強皮症、多発筋炎の臨床症状が部分的に重複し、抗 U1-RNA 抗体陽性を示す膠原病である。MCTD は、女性に多いが、発症年

齢は 30~40 歳と比較的高齢である。妊娠合併例の報告は少なく、妊娠中の本疾患の病態変化や周産期管理については不明な点も多く、合併妊娠の管理方法も確立されていない。MCTD 合併妊娠はその病態や症状が症例によって異なるが、時として流産、肺高血圧症を合併し周産期管理には注意を要する。^{1) 2) 3)} 今回分娩後に診断された MCTD 合併妊娠症例を経験したので報告する。

〈症例〉

39 歳、1 経妊 1 経産、既往歴 : 気管支喘息、家族歴 : 特記事項なし。自然妊娠、妊娠初期より近医にて妊婦健診、特記すべき自覚症状なく経過していた。妊娠 31 週 2 日近医にて妊婦健診時、全身倦怠感を認めていた。同日夜間より悪寒、戦慄を認め 39 度の発熱が持続するため救急外来受診。インフルエンザウイルス迅速検査は陰性であり上気道炎と診断され、セフカペンピボキシルや他の処方を受け経過観察となった。妊娠 32 週 1 日以後も発熱持続し近医受診。性器出血を認めたため当院へ母体搬送となった。受診時、体温 39.2℃、血圧 120/68mmHg、心

拍 127 回/分、SpO₂96% (室内気) CRP 9.88 mg/dl、プロカルシトニン 1.9 ng/ml と高値を認め、WBC5100/μl であった (表 1)。自覚症状は咳嗽のみ、身体学的所見として両肺野背側に coarse crackles を聴取したが、他に明らかな感染の focus を認めなかった。子宮頸部にポリープは認められず、腹部エコーにて胎盤壁肥厚認めなかった。胸部 CT (図 1) にて両側背側に蜂窩肺を認めたため肺炎を考慮し、入院の上、セフトリアキソンを開始した。切迫早産に対しては塩酸リトドリン投与とした。

WBC	5100 /μl	抗核抗体	640 倍	尿蛋白	(±)
Hb	10.4 g/dl	C3	146 mg/dl	尿糖	(-)
Ht	30.8 %	C4	33 mg/dl	尿潜血	(-)
Plt	13.2 × 10 ⁴ /μl	CH50	53.8 CH50/m	尿RBC	2.0/HPF
TP	7.0 g/dl			尿WBC	1.5/HPF
AST	12 IU/L	抗RNP抗体	411 U/ml	呼吸機能検査	
ALT	8 IU/L	抗SS-A抗体	500 U/ml	VC	2.72 L
yGTP	30 IU/L	抗SS-B抗体	<7.0 U/ml	%VC	97.1%
LDH	170 IU/L	抗ssDNA抗体	669 AU/ml	FEV _{1.0}	2.08 L
CPK	14 IU/L			FEV _{1.0%}	76.8%
BUN	11 mg/dl	抗カルシオリン抗体	<8 U/ml	%DLco	67.5%
Cre	0.48 mg/dl	ループスアンチコアグラント	1.47		
CRP	9.88 mg/dl	抗CL-B2GPI1抗体	<1.2 U/m		
プロカルシトニン	1.9 ng/ml				

表1 当科検査所見

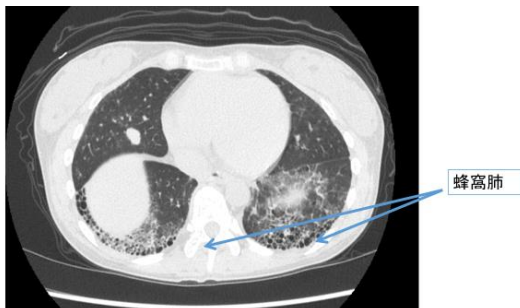


図1 胸部CT

妊娠 32 週 2 日塩酸リトドリンを 200 μg/min まで増量したが頻回の子宮収縮を認めた。臨床的絨毛膜羊膜炎を考慮し、子宮収縮抑制不能として塩酸リトドリン中止、経膣分娩となった。児は 1572g の女児、Apgar score1 分值 8 点、5 分值 7 点、児は NICU 入院となった。母体の咽頭、膣および血液培養から MSSA を検出、胎盤病理所見は絨毛膜羊膜炎 stageIII であった。絨毛膜羊膜炎に起因する MSSA 敗血症と考え、抗生物質はセファメジン点滴に変更した。母体

は分娩後速やかに解熱し、産褥 6 日 CRP0.8 mg/dl、WBC2300/μl と低下した (図 2)。分娩前に熱源精査で施行した母体の血液検査にて自己抗体陽性を認め、分娩後膠原病を念頭において詳細な身体診察、呼吸機能検査を施行した。母体は Raynaud 現象陽性、抗 U1-RNP 抗体陽性、白血球減少、肺拡散能低下 (表 1) を認め MCTD (表 2) と診断された。ほかに抗 SS-A 抗体、ループスアンチコアグラント陽性であったが、シェーグレン症候群や抗リン脂質抗体症候群を示唆する臨床症状は認められず、それらの自己免疫疾患は否定的であった。児は未熟児貧血を認めたが体重増加は良好で、日齢 45、体重 2342 g で退院となった。

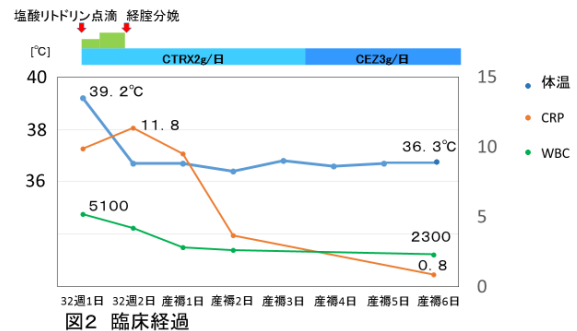


図2 臨床経過

- I 共通所見 1.Raynaud現象 2.指ないし手背の主張 3.肺高血圧症
- II 免疫学的所見 抗U1-RNP抗体陽性
- III 混合所見 →A,B,C項のうち2項目以上につき、それぞれ1所見以上が陽性
 - A.全身性エリトマトーデス様所見
 - 1.多発関節炎 2.リンパ節腫脹 3.顔面紅斑 4.心膜炎or胸膜炎
 - 5.白血球減少(4000/μL以下)または血小板減少(100000/μL以下)
 - B.強皮症様所見
 - 1.手指に限局した皮膚硬化 2.食道蠕動低下or拡張
 - 3.肺線維症、肺拘束性換気障害(%VC=80%以下)or肺拡散能低下(%DLco=70%以下)
 - C.多発性筋炎様所見
 - 1.筋力低下 2.筋原性酵素(CK)上昇 3.筋電図における筋原性異常所見
- 診断 1) I の 1所見以上が陽性
- 2) II が 陽性
- 3) III の A,B,Cのうち 2項以上につき それぞれ1所見以上陽性
- 以上の3項を満たす場合を混合性結合組織病と診断する。

表2 混合性結合組織病の診断基準

〈考察〉

MCTD は全身エリトマトーデス、強皮症、皮膚筋炎を思わせる所見が、同一患者に混合して認められ、血清中の抗 U1-RNA 抗体が陽性になるという特徴をもつ疾患である。本症例では分娩前には母体の発熱原因が明らかにならず CT 所見から肺炎を考慮しつつ精査を行った。

自己抗体陽性を契機に分娩後に MCTD の診断に至ったが、症状としては分娩後に詳細な診察で確認された Raynaud 現象陽性を認めたのみで自覚症状に乏しく、MCTD の病勢は安定していたものと考えられた。母体は分娩後速やかに解熱し、炎症反応値も低下、産褥 6 日に WBC2300/ μ l となった。また、母体が MCTD と診断されたことから両側の蜂窩肺所見については感染に起因する所見ではなく、MCTD に依る二次的な所見の可能性が高いと考えられた。血液培養で検出された MSSA については、脛培養からも MSSA が検出されたことおよび胎盤病理所見にて絨毛膜羊膜炎が指摘されたことから、絨毛膜羊膜炎に起因した逆行性感染であると考えられた。MCTD 合併妊娠における胎盤病理検査で、過剰な絨毛管腔のフィブリン沈着や梗塞を認めたと報告されているが⁴⁾、本症例においては絨毛膜羊膜炎の所見を認めるのみであった。MCTD による WBC 減少が基礎にあったため分娩前の診断に苦慮したが、胎盤所見と経過から早産の主因は絨毛膜羊膜炎と考えられた。

MCTD 合併妊婦の合併症に関しては流早産率が高いと報告されている^{5) 6) 7)}。また、MCTD では肺高血圧症の発症頻度が膠原病の中でも高く 5~10%とされるが、それ以外は MCTD 合併妊娠において問題となることは少ないとされ^{1) 8)}、本症例においても経過から MCTD が妊娠に及ぼした影響は軽微であったと考えられた。

MCTD における肺高血圧症は、末梢肺動脈内膜の増殖と中膜の肥厚が主たる病変とされ、肺高血圧症発症例の予後は不良である^{9) 10) 11) 12) 13)}。胸部 Xp 上の左第 II 弓の突出や、心電図上で右心負荷所見が明らかになる以前であれ

ば可逆的に改善することもあり、早期診断、早期治療が重要であるが、早期診断法は確立されていない。妊娠による循環血漿量の増加は、肺動脈圧をさらに上昇させることになり、肺高血圧症を発症した場合の妊娠・出産のリスクは高く原則妊娠は禁忌とされている^{14) 15) 16)}。Raynaud 現象陽性、抗 U1-RNP 抗体陽性例に肺高血圧症の発症が多いとされ¹⁾、本症例でも今後の発症については十分に注意を要すると考えられた。

また、本症例では抗 SS-A 抗体、ループスアンチコアグラント陽性が指摘されている。母体の抗 SS-A 抗体などの自己抗体が経胎盤的に胎児に移行することにより先天性心ブロック、血小板減少、溶血性貧血などを呈する新生児ループス¹⁷⁾や、抗リン脂質抗体の存在により血栓症を生じ習慣性流産や死産、子宮内胎児発育遅延、妊娠高血圧症を高率に発症する抗リン脂質抗体症候群の発症についても注意が必要であると考えられた。

〈結論〉

分娩後に診断された MCTD の一例を経験した。本症例での MCTD が妊娠に及ぼした影響は軽微であると考えられ、早産に至った主因は絨毛膜羊膜炎であると考えられた。MCTD 合併妊娠では、妊娠中の MCTD の経過は安定していることが多いが、肺高血圧症の発症に加えて子宮内胎児発育遅延や妊娠高血圧症といった周産期合併症に留意をして慎重な周産期管理が必要であると考えられた。

〈参考文献〉

- 1.住江正大,中村康彦,中田雅,他. 膠原病合併妊娠における周産期管理について. 産婦人科の実際 2004;53:1103-1108
- 2.村島温子. 膠原病患者と妊娠. リウマチ科

- 2002 ; 28 : 582-587
3. Kidridou RC. Pregnancy in Mixed Connective Tissue Disease. *Rheum Dis Clin N Am* 2005; 31 :497-508
4. Ackerman J, Gonzalez EF, Gilbert-Barness E. Immunological studies of the placenta in maternal connective tissue disease. *Pediatr Dev Pathol* 1999; 2: 19-24
5. 多賀茂樹, 戎谷昌家泰, 徳毛敬三, 他. 混合性結合組織病合併妊娠の 2 症例. *産婦中四会誌* 2003 ; 52 : 10-13
6. 田中利隆, 伊藤茂, 木下勝之, 他. MCTD の妊娠中増悪と鑑別を要した PIH の 2 例. *日本妊娠高血圧学会雑誌* 2005 ; 13 : 81-82
7. 八神喜昭, 青木耕治, 梶浦詳二, 他. 不育症と免疫. *産婦人科の実際* 1993 ; 42 : 1965-1968
8. Kaufman RL, Kitridou RC Pregnancy in Mixed Connective Tissue Disease: Comparison with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatology* 1982; 9 : 549-555
9. 粉川禮司 膠原病の肺高血圧症. *リウマチ* 1991 ; 31 : 430-439
10. 東條 毅 混合性結合組織病の疫学. *リウマチ科* 1992 ; 8 : 10-15
11. Hosoda Y. Suzuki Y. Takano, M, et al. Mixed Connective Tissue Disease with Pulmonary hypertension: A clinical and pathological study. *J Rheumatology* 1987; 14 : 826-830
12. Dawkins KD, Burke CK, Billingham ME, et al. Primary pulmonary hypertension and pregnancy. *Chest* 1986; 89 : 383-388
13. Macaffy R.M. Dunn L.J. Primary pulmonary hypertension in pregnancy. *Obstet. Gynecol. Surv* 1964; 19: 567-591
14. 西間木友衛 混合性結合組織病. *日本内科学会雑誌* 1999 ; 88 : 1890-1095
15. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. *肺高血圧症治療ガイドライン* 2006 年改訂版 2006
16. 渡辺励子, 巽浩一郎, 内山隆司, 他 *日胸疾会誌* 1995; 33 : 883-887
17. 川浪佳代子, 佐藤和夫, 久保鋭治, 他 膠原病合併妊娠 54 例の臨床的検討. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 2008; 44 : 711-716
18. 混合性結合組織病診断の手引きと治療方針 厚生省特定疾患結合性組織病調査研究, 昭和 62 年度研究報告書, 198