

リトドリン塩酸塩経口後の高CK血症を契機に診断された 筋強直性ジストロフィー合併妊娠の2例

川越 万菜¹⁾ 児玉 由紀¹⁾ 後藤 智子¹⁾ 東 真理恵¹⁾
 村井 侑奈¹⁾ 當瀬ちひろ¹⁾ 富森 馨予¹⁾ 中山 徹男¹⁾
 松澤 聡史¹⁾ 藤崎 碧¹⁾ 土井宏太郎¹⁾ 松 敬介²⁾
 西村美帆子²⁾ 古田 賢²⁾ 谷口 秀一³⁾ 金子 政時¹⁾
 桂木 真司¹⁾

要約：筋強直性ジストロフィーは、筋強直現象に加えて心伝導障害や耐糖能異常など多臓器にわたる障害を特徴とする常染色体顕性遺伝の疾患である。重症度はDMPK遺伝子におけるCTGリピート数と相関し、リピート数が少ない場合は軽症であり、発症時期も遅くなる傾向がある。妊婦では羊水過多や切迫早産などの周産期合併症が多く、児は表現促進現象によって母体よりも重症かつ早期に発症し、出生時に呼吸障害を呈することもあるため、高次医療施設での厳重な周産期管理が望ましい。今回、妊娠中のリトドリン塩酸塩経口後に発症した高CK血症を契機として母児ともに本疾患と診断された2症例を報告する。母体の理学所見評価は重要であり、高CK血症や原因不明の羊水過多を認めた際には本疾患を鑑別に挙げるべきである。

[令和7年5月29日入稿，令和7年9月1日受理]

諸 言

筋強直性ジストロフィーは常染色体顕性遺伝で筋強直現象と多彩な多臓器障害を特徴とする遺伝性疾患である。重症度はDMPK遺伝子のCTGリピート数に相関しており、表現促進現象により児は母よりもCTGリピートが伸長するため臨床症状が重症化する。一方で発症時期はCTGリピートが少ないほど遅くなるため、母のリピート数が少ない場合には妊娠時に筋強直性ジストロフィーと診断されていない場合もある。今回、切迫早産に対するリトドリン塩酸塩経口により重篤な高CK血症を発症したことがきっかけとなり母児の筋強直性ジストロフィーの診断に至った症例を報告する。

症 例 1

34歳，3妊1産。29歳時，妊娠39週で2,800gの健康女児を経産分娩し，33歳時に妊娠16週で子宮内胎児死亡児流産がある。今回は自然妊娠後，近医一次施設で妊娠管理が行われていた。妊娠29週4日に子宮収縮が出現し，切迫早産と診断され，リトドリン塩酸塩（以下，リトドリン）経口を開始した。妊娠29週6日，子宮収縮の増強と子宮頸管長の短縮があり，地域周産期母子医療センターへ搬送となった。同院搬送時，3～5分間隔の子宮収縮を認め，超音波断層法では子宮頸管長が29mmと短縮しており，羊水インデックス（amniotic fluid index：AFI）は29cmと羊水過多を認めた。血液検査ではCK 2,375 IU/Lと高値であり，薬剤性高CK血症が疑われリトドリンは中止，硫酸マグネシウム水和物（以下，硫酸マグネシウム）の持続静注に変更された。8.0 g/時での30分間のボラス投与中に喉の灼

1) 宮崎大学医学部附属病院産婦人科

2) 国立病院機構都城医療センター産婦人科

3) 宮崎県立宮崎病院産婦人科

熱感、全身倦怠感などの副作用が強く出現したためボラス投与は中止され、1.0 g/時の維持量で継続された。妊娠30週0日、両下肢の著明な脱力と呼吸困難感が出現した。同日の血中Mg濃度は4.6 mg/dLであった。CK値は妊娠30週0日に1,665 IU/L、妊娠30週1日には1,012 IU/Lと低下した。高CK血症から神経筋疾患の可能性を考えられ、神経内科の受診となり、身体所見より筋強直性ジストロフィーが疑われた。羊水過多もあることから、胎児の同疾患の罹患も疑われ、妊娠30週3日に周産期管理目的で当院へ搬送となった。搬送時の母体の身体所見では眼瞼下垂、咬筋萎縮、把握・叩打ミオトニアを認めた。超音波断層法ではAFI 33.1cm、子宮頸管長30mmであった。血液検査ではCK 383 IU/L、Mg 4.6 mg/dLであった。胎児心拍数陣痛図では2～3分間隔の有痛性の子宮収縮がみられたが、胎児心音異常は認めなかった。内診では子宮口開大3cm、展退30%と前医から所見の進行はなく、著明な脱力を認めたため、硫酸マグネシウムによる子宮収縮抑制は中止した。搬送翌日の妊娠30週4日に陣痛発来し、前期破水に続いて臍帯脱出を認め、緊急帝王切開術を施行した(図1)。児は1,476gのAFD(Appropriate for date: AFD)男児で、Apgarスコアは1分1点、5分1点であった。臍帯動脈血液ガス分析はpH 7.299、pCO₂ 32.9 mmHg、pO₂ 32.9 mmHg、HCO₃⁻ 24.4 mmol/L、BE -2.7 mmol/Lであった。

<児の経過>

出生直後に気管挿管・人工肺サーファクタント補充後、高頻度振動換気療法(high frequency oscillation: HFO)を開始した。新生児遷延性肺高血圧症に対しては一酸化窒素吸入療法を施行した。気胸、乳糜胸水を併発し、日齢77に呼吸不全で死亡した。

日齢32に児のDMPK遺伝子のCTGリピート数が約2,100回と判明し、先天性筋強直性ジストロフィーの診断となった。母親も同遺伝子検査で約600回のCTGリピートを認め、本疾患の確定診断に至った。

症 例 2

20歳、1妊0産。近医一次施設で妊娠管理中、妊娠22週頃から子宮収縮が増加し、子宮頸管長は25mmと短縮を認めたため、リトドリンの経口を開始された。妊娠28週4日、子宮頸管長は10mmまで短縮し、羊水過多(AFI 40cm)も認め、地域周産期母子医療センターへ緊急入院となった。血液検査ではCK 1,981 IU/L、AST 63 U/L、ALT 29 U/Lであった。同日からリトドリンの持続静注による子宮収縮抑制を開始されたが、妊娠28週5日に薬剤性横紋筋融解症と判断され硫酸マグネシウムに変更となり、妊娠29週0日以降にCK値は低下した。硫酸マグネシウムの持続静注開始後から呼吸困難感を自覚し、増量に伴い脱力感、座位保持困難が出現したため、妊娠29週3日に投与中止となった。また羊

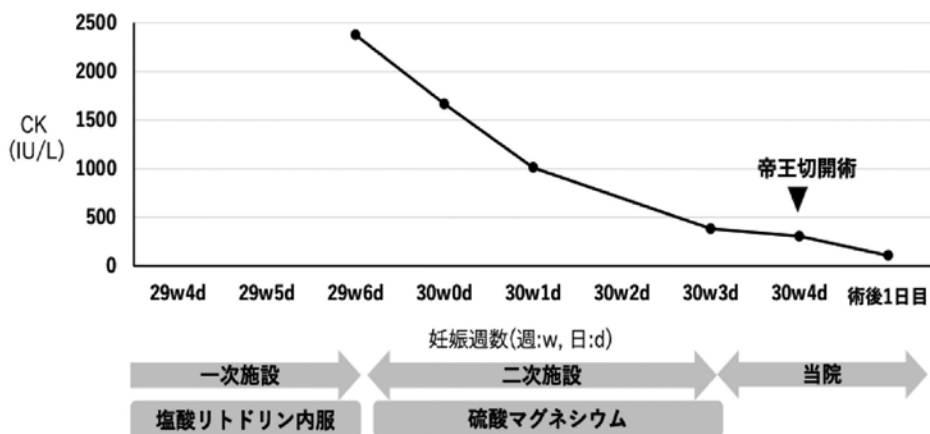


図1. CK値の推移(症例1)。

水過多に対して施行した羊水除去（2,000mL）により、子宮収縮は減弱した。本症例も横紋筋融解症、脱力感、羊水過多から筋強直性ジストロフィーを疑われた。

妊娠33週0日、胎児の本疾患罹患の可能性があり高次施設での管理が必要と判断され、当院へ母体搬送となった。搬送時、母体に斧様顔貌（図2）、胸鎖乳突筋や遠位筋の萎縮、叩打ミオトニアを認めたが、把握ミオトニアは明らかでなかった。超音波断層法では子宮頸管長は13mm、AFI 21cm、胎児呼吸様運動を認め、biophysical profile scoring（BPS）は10点で胎児の筋緊張は保たれていた。血



図2. レジェンド.

側頭筋や咬筋の萎縮による斧様顔貌が見られた。

川越 万葉 他：筋強直性ジストロフィー合併妊娠

液検査ではCKは47 IU/Lであった。当院入院後は子宮収縮を認めず、妊娠37週以降は羊水量も正常範囲内で推移した。

本人の希望により、夫と共に遺伝カウンセリングを受診した。臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー、公認心理士による遺伝カウンセリングが行われ、母親と児の遺伝子検査を行うこととなった。その結果、母親のDMPK遺伝子のCTGリピート数が600回であることが判明し、筋強直性ジストロフィーの確定診断となった。

妊娠38週1日、前期破水し、骨盤位のため帝王切開術を施行した（図3）。児は2,661gのAFD男児、Apgar スコアは1分1点、5分4点、臍帯血ガスはpH 7.381、pCO₂ 48.3 mmHg、pO₂ 9.2 mmHg、HCO₃⁻ 28.6 mmol/L、BE -2.7 mmol/Lであった。

<児の経過>

出生後すぐに気管挿管、HFOによる人工呼吸管理を行った。新生児遷延性肺高血圧に対して一酸化窒素吸入療法を実施した。DMPK遺伝子のCTGリピート数が1,200回であり、先天性筋強直性ジストロフィーと診断された。日齢21に人工呼吸器を離脱し、日齢69に自宅退院となった。退院後は当院小児科で外来受診を継続し、1歳半で座位獲得、2歳で伝い歩きが可能となった。

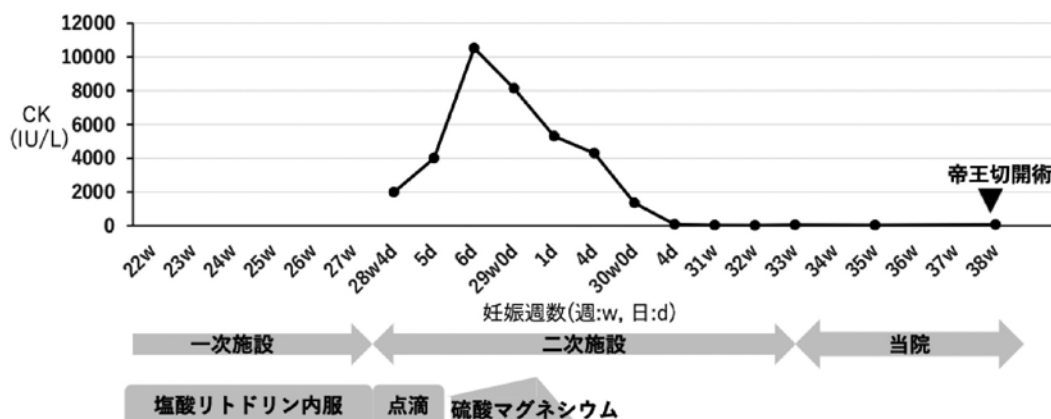


図3. CK値の推移（症例2）.

考 察

筋強直性ジストロフィーは、筋強直に加え、眼・心臓・内分泌・中枢神経系など多臓器に障害を及ぼす遺伝性疾患であり、ジストロフィンタンパクの異常に起因するとされる¹⁾。原因はDMPK遺伝子の非翻訳領域におけるCTGリピート配列の異常伸長であり、リピート数により軽症型、古典型、先天型に分類される。一般にリピート数が多いほど重症化し、1,000回以上の伸長を認める先天型が最重症である。常染色体顕性遺伝形式をとり、世代を経るごとにリピート数が増加し症状が重篤化する“表現促進現象”が知られている。また、発症時期もリピート数と関連し、軽症型では成人期に、先天型では胎児期～新生児期に発症する¹⁾。このため、児は母親よりも早期かつ重篤に発症する傾向がある。軽症型の母では症状が軽微あるいは未発症であることも多く、妊娠を契機に初めて疾患が明らかとなる例も少なくない。実際、先天型患者の母親の約4割は児の診断を契機に自身の診断に至ったとの報告がある²⁾。今回の2症例も、切迫早産やリトドリン経口後の高CK血症を契機に母体の診断へと至った。

本疾患は妊娠中に初めて顕在化することも多く、周産期医療における早期発見の鍵となる所見について検討する。

周産期合併症としては羊水過多や流早産が知られている。羊水過多は胎児の嚥下機能低下によるもので、先天型筋強直性ジストロフィーではほぼ全例に認められるとの報告がある^{3,4)}。今回の症例でも原因不明の羊水過多が認められており、鑑別診断に本疾患を念頭に置くことの重要性が示唆される。また、筋強直性ジストロフィー胎児のうち出生に至るのは約半数と推定されており¹⁾、症例1の母体に流産歴があったことから、流産歴も他の所見と併せて評価すべき要素と考えられる。さらに、筋強直性ジストロフィー合併妊娠では妊娠34週未満での分娩が19%に上るとの報告もあり³⁾、切迫早産も本疾患に特徴的な所見の一つである。羊水過多により子宮収縮が誘発されやすく、子宮収縮抑制薬の使用が必要となる例も多いが、本疾患では薬剤反応も特徴的である。リトドリン経口により高CK血症を来す例が複数報告されており⁵⁻⁷⁾、また硫酸マグネシウムによっても呼吸障害や筋力低下を生じることがある^{1,8)}。呼吸障害を起こす機序としては本疾患では筋小胞体へのCa²⁺再取り込み障害があり、硫酸マグネシウムを投与することでCa²⁺とMg²⁺が拮抗し、骨格筋の収縮が障害されるため⁹⁾と考えられる。これらは今回の2症例でも認められ、診断の重要な手がかりとなった。2症例の概要を表に

表. 2症例の比較.

	症 例 1	症 例 2
年 齢	34 歳	20 歳
妊 経 歴	3 妊 1 産	1 妊 0 産
流 産 歴	あり	なし
羊 水 過 多	あり	あり
検 査 所 見	高 CK 血症	高 CK 血症
筋 障 害 の 特 徴	脱力感	脱力感 横紋筋融解症
前 期 破 水	あり	あり
分 娩 週 数	30 週	37 週
分 娩 方 法	緊急帝王切開術	緊急帝王切開術
Apgar ス コ ア (1 分 / 5 分)	1 点 / 1 点	1 点 / 4 点
児 の 治 療	人工呼吸管理 NO 吸入療法 サーファクタン ト 補 充	人工呼吸管理 NO 吸入療法
CTG リ ピ ー ト 数		
母	600 回	600 回
児	2,100 回	1,200 回
児 の 予 後	日 齢 77 で 死 亡	軽度発達遅滞
NO, 一 酸 化 窒 素		

示す。

原因不明の羊水過多、母系の流産歴、切迫早産の既往、ならびに子宮収縮抑制薬への異常反応は、本疾患を示唆する重要な臨床所見である。特に羊水過多を伴う切迫早産例においては、筋強直性ジストロフィーの可能性を鑑別に挙げ、CK値や母体の呼吸状態、筋力のモニタリングを行うことが重要である。また、今回の2症例では神経内科医による身体所見から診断に至った。斧様顔貌や叩打ミオトニアなどの特徴的所見があるため、早期発見のためには産婦人科医による全身の理学所見評価も不可欠である。

本疾患合併妊娠では、羊水過多に起因する臍帯脱出や遷延分娩、弛緩出血など、分娩時に重大な合併症を生じる可能性があり、ハイリスク妊娠・分娩に分類される。また、児が先天型である場合、正期産であっても出生時から重篤な呼吸障害を呈することがあるため、NICUを備えた高次医療機関での周産期管理が必要不可欠である。したがって、可能な限り妊娠中に本疾患を診断し、高次施設との連携体制を整えることが極めて重要である。

妊娠中に筋強直性ジストロフィーと診断された場合、胎児の罹患の可能性は母親を含めた家族にとって重大な問題となる。したがって、産婦人科・小児科・神経内科・遺伝カウンセリング部門など多職種との連携による包括的支援体制が求められる。

結 語

筋強直性ジストロフィーは、妊娠中に初めて顕在化することも多く、早期診断には原因不明の羊水過多や母親の身体所見に加え、リトドリン投与による高CK血症や硫酸マグネシウム投与後の重度の脱力感に着目することが重要である。これらの所見を契機に本疾患を鑑別に挙げ、迅速な高次医療機関との連携を図ることが、母児双方の安全な周産期管理につながる。

著者のCOI開示：本論文の発表内容に関連して特に申告なし。

参 考 文 献

- 1) 児玉美穂, 筋強直性ジストロフィー, 佐村 修, 宗田 聡, 周産期マニュアル, 南山堂, 東京, 2023 : 691-3.
- 2) 石垣景子, 先天性筋強直性ジストロフィーの先天型と遺伝, Jpn J Rehabil Med 2022 ; 59(2) : 144-50.
- 3) Zaki M, Boyd PA, Impey L, et al. Congenital myotonic dystrophy : prenatal ultrasound findings and pregnancy outcome. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007 ; 29(3) : 284-8.
- 4) Rudnik-Schöneborn S, Zerres K. Outcome in pregnancies complicated by myotonic dystrophy: a study of 31 patients and review of the literature. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004 ; 114(1) : 44-53.
- 5) 佐藤元哉, 宇田智浩, 佐野友字子, 他, リトドリン塩酸塩による横紋筋融解症を契機に筋強直性ジストロフィー合併妊娠と診断された1例, 日本産婦人科学会雑誌 2022 ; 74 : 403.
- 6) 向井健人, 新田絵美子, 喜多美里, 他, 妊娠を契機に診断された筋強直性ジストロフィー (dystrophia myotonica : DM) の2例, 現代産婦人科 2023 ; 72 : 49-50.
- 7) 岩見州一郎, 後藤真樹, 佐藤美樹, 他, 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, 日本産婦人科学会香川地方部会雑誌 2009 ; 11 : 25-8.
- 8) Catanzarite V, Gambling D, Bird LM, et al. Respiratory compromise after MgSO₄ therapy for preterm labor in a woman with myotonic dystrophy: a case report. J Reprod Med 2008 ; 53(3) : 220-2.
- 9) 小野哲夫, 久保卓郎, 四方寛子, 他, 呼吸不全を来した筋強直性ジストロフィー合併妊娠の1例, 産婦人科の進歩 2010 ; 62(2) : 79-80.

Myotonic dystrophy in pregnancy diagnosed after ritodrine-induced hyperCKemia: Report of two cases

Mana Kawagoe¹⁾, Yuki Kodama¹⁾, Tomoko Goto¹⁾, Marie Higashi¹⁾, Yukina Murai¹⁾, Chihiro Tose¹⁾,
Kayo Tomimori¹⁾, Tetsuo Nakayama¹⁾, Satoshi Matsuzawa¹⁾, Midori Fujisaki¹⁾, Kotaro Doi¹⁾, Keisuke Matsu²⁾,
Mihoko Nishimura²⁾, Ken Furuta²⁾, Shuichi Taniguchi³⁾, Masatoki Kaneko¹⁾, Shinji Katsuragi¹⁾

¹⁾Department of Obstetrics & Gynecology, Faculty of Medicine, University of Miyazaki

²⁾Department of Obstetrics and Gynecology, NHO Miyakonojo Medical Center

³⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Miyazaki Prefectural Miyazaki Hospital

Abstract

Myotonic dystrophy is an autosomal dominant disorder characterized by myotonia and multisystem involvement, including cardiac conduction defects, cataracts, and endocrine abnormalities. During pregnancy, it may lead to complications such as polyhydramnios and threatened preterm labor. Affected infants often present with more severe symptoms than their mothers, including neonatal respiratory failure. We report two pregnant women who developed hyperCKemia following oral ritodrine hydrochloride, leading to a diagnosis of myotonic dystrophy in both mothers and their neonates. One patient also showed significant muscle weakness after magnesium sulfate administration. These patients emphasize that unexplained polyhydramnios, ritodrine-induced hyperCKemia, or magnesium sulfate-related weakness should prompt evaluation for myotonic dystrophy. Careful physical examination of the mother, including neuromuscular assessment, is essential for early detection. Early diagnosis facilitates appropriate perinatal management in a tertiary care center and preparation for potential neonatal complications. Multidisciplinary collaboration among obstetricians, pediatricians, neurologists, and genetic counselors is crucial to provide optimal care and support for both the mother and child.

Key words : pregnancy, myotonic dystrophy, hyperCKemia, polyhydramnios