

## Vogt-小柳-原田病を発症した妊婦に対する 副腎皮質ステロイド薬治療中の胎児死亡例

太田 浩一<sup>1)</sup>, 後藤 謙元<sup>1)2)</sup>, 米澤 博文<sup>1)3)</sup>, 岡 賢二<sup>4)</sup>, 芦田 敬<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>信州大学医学部眼科学教室, <sup>2)</sup>京都大学大学院医学研究科感覚運動系外科学(眼科学)教室

<sup>3)</sup>久留米大学眼科学教室, <sup>4)</sup>信州大学医学部産婦人科学教室

### 要 約

**背景:** Vogt-小柳-原田病(原田病)に対しては一般的に副腎皮質ステロイド薬(以下, ステロイド)の全身投与が広く用いられている。しかし, 妊娠女性に原田病が発症した場合, 治療法の決定は難しい。過去の報告例では妊娠中期・後期の原田病患者がすべて, ステロイド大量療法で重篤な合併症なく, 治癒されている。我々は原田病の全身ステロイド治療時に胎児死亡を来した症例を経験したので報告する。

**症例:** 妊娠 30 週の 28 歳女性が原田病と診断された。ステロイド点眼に反応せず, 丈の高い胞状網膜剝離に至ったため, プレドニゾロン(PSL)200 mg/日からの

大量点滴治療を開始した。PSL 55 mg/日の治療 18 日目に, 突然の胎児死亡を来した。母体の状況に異常はなく, 臍帯, 胎盤, (剖検は得られなかったが肉眼的には)胎児にも明らかな異常はなかった。PSL の漸減後, 再発はなく視力は良好に維持された。

**結論:** 妊婦原田病に対する大量ステロイド治療中に, 胎児死亡が生じた。因果関係は不明であるが, 有害事象として報告する。(日眼会誌 111: 959-964, 2007)

**キーワード:** 妊娠, Vogt-小柳-原田病, 副腎皮質ステロイド薬, 胎児死亡

## Fetal Death Following High-dose Systemic Steroid Therapy in a Pregnant Patient with Vogt-Koyanagi-Harada Disease

Kouichi Ohta<sup>1)</sup>, Norimoto Gotoh<sup>1)2)</sup>, Hirofumi Yonezawa<sup>1)3)</sup>, Kenji Oka<sup>4)</sup> and Takeshi Ashida<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Ophthalmology, Shinshu University School of Medicine

<sup>2)</sup>Department of Ophthalmology and Visual Science, Kyoto University Graduate School of Medicine

<sup>3)</sup>Department of Ophthalmology, Kurume University School of Medicine

<sup>4)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Shinshu University School of Medicine

### Abstract

**Background:** In previous reports, all pregnant women with VKH were successfully treated in the second or third trimester with high-dose systemic corticosteroids without any severe complications. We present a case of fetal death during systemic steroid treatment of a VKH disease patient.

**Results:** A 28-year-old woman in the 30<sup>th</sup> week of pregnancy was diagnosed with VKH disease. Because of the progression to high bullous retinal detachment in spite of topical corticosteroid therapy, systemic intravenous prednisolone (PSL, 200 mg/day) was begun. On day 18 (PSL, 55 mg/day), sudden intrauterine fetal death occurred. Maternal conditions were normal and there was no apparent

abnormality in the umbilical cord, placenta, or fetus; no autopsy was allowed. With gradual tapering of the PSL, the patient's vision was preserved, without recurrence of the VKH disease.

**Conclusions:** We present a case of fetal death in a 28-year-old pregnant woman being treated with intravenous prednisolone for VKH disease. The cause of the fetal death was not clear. It was reported as an adverse event.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 111: 959-964, 2007)

**Key words:** Pregnancy, Vogt-Koyanagi-Harada Disease, Steroid, Fetal Death

別刷請求先: 390-8621 松本市旭 3-1-1 信州大学医学部眼科学教室 太田 浩一

(平成 19 年 4 月 9 日受付, 平成 19 年 6 月 18 日改訂受理) E-mail: kohta@hsp.md.shinshu-u.ac.jp

Reprint requests to: Kouichi Ohta, M. D. Department of Ophthalmology, Shinshu University School of Medicine, 3-1-1 Asahi, Matsumoto 390-8621, Japan

(Received April 9, 2007 and accepted in revised form June 18, 2007)

## I 緒 言

ぶどう膜炎の代表疾患である Vogt-小柳-原田病(原田病)の治療として、副腎皮質ステロイド薬(ステロイド)の全身投与が一般的である。しかし、まれであるが、原田病が妊婦に発症することがあり、その場合はステロイドの副作用を考えなければならない。妊娠初期では白内障、口蓋裂などの胎児奇形、妊娠中後期では胎児発育不全、出産後は新生児の副腎皮質抑制の可能性があり、安易に使用しがたい。一般的に妊娠時には自己免疫性疾患は軽快する傾向があるとされ<sup>1)</sup>、原田病においても妊娠の初期であれば自然軽快例<sup>2)</sup>やステロイドの局所投与のみで軽快する例<sup>3)~5)</sup>の報告がある。一方、妊娠中後期に原田病を発症した場合の多くはステロイドの全身投与が行われている<sup>6)~9)</sup>。その視力予後はいずれも良好で、出生児も正常である。

今回、我々は妊娠後期に原田病を発症した女性へのステロイドの全身投与中に胎児死亡を来した症例を経験した。文献的考察を加え、報告する。

## II 症 例

症 例：28 歳女性。

初 診：2004 年 6 月 28 日。

主 訴：両眼視力低下。

現病歴：2004 年 6 月 10 日頃より両眼の視力低下を、12 日より頭痛と耳鳴りを自覚し、近医を受診した。両眼のぶどう膜炎を指摘され、ステロイド点眼を処方されたが、さらに悪化傾向があるため、6 月 28 日に信州大学医学部附属病院眼科(当科)を紹介された。当科初診時、妊娠 30 週であった。

既往歴・家族歴：特記すべきことはない。

初診時所見：視力は右眼 0.15(0.5×+2.0 D)、左眼 0.15(0.5×-1.75 D⊂Cyl-0.75 D 170°)。眼圧は左右とも 8 mmHg。両眼に軽度の角膜後面沈着物と両眼の前房には中等度のフレアと細胞がみられた。中間透光体には異常がなかった。両眼の眼底は視神経乳頭が軽度発赤し、黄斑部を含め、全象限に至る広範囲の網膜剥離がみられた(図 1)。下方には胞状網膜剥離を伴っていた。妊娠中であることから、蛍光眼底造影は同意が得られず、行わなかった。

全身検査所見：末梢血血液像、血液生化学的検査は異常なし。尿蛋白なし。高血圧なし。HLA：A 26, A 31, B 61, B 62, DR 4, DR 15。脳脊髄液検査はその必要性和合併症を説明したところ、同意が得られず、行わなかった。聴力障害はみられなかった。妊娠経過は順調とされた。

経 過：眼所見、頭痛、耳鳴り、HLA-DR 4 陽性などから原田病と診断し<sup>10)</sup>、治療を検討した。妊娠経過が

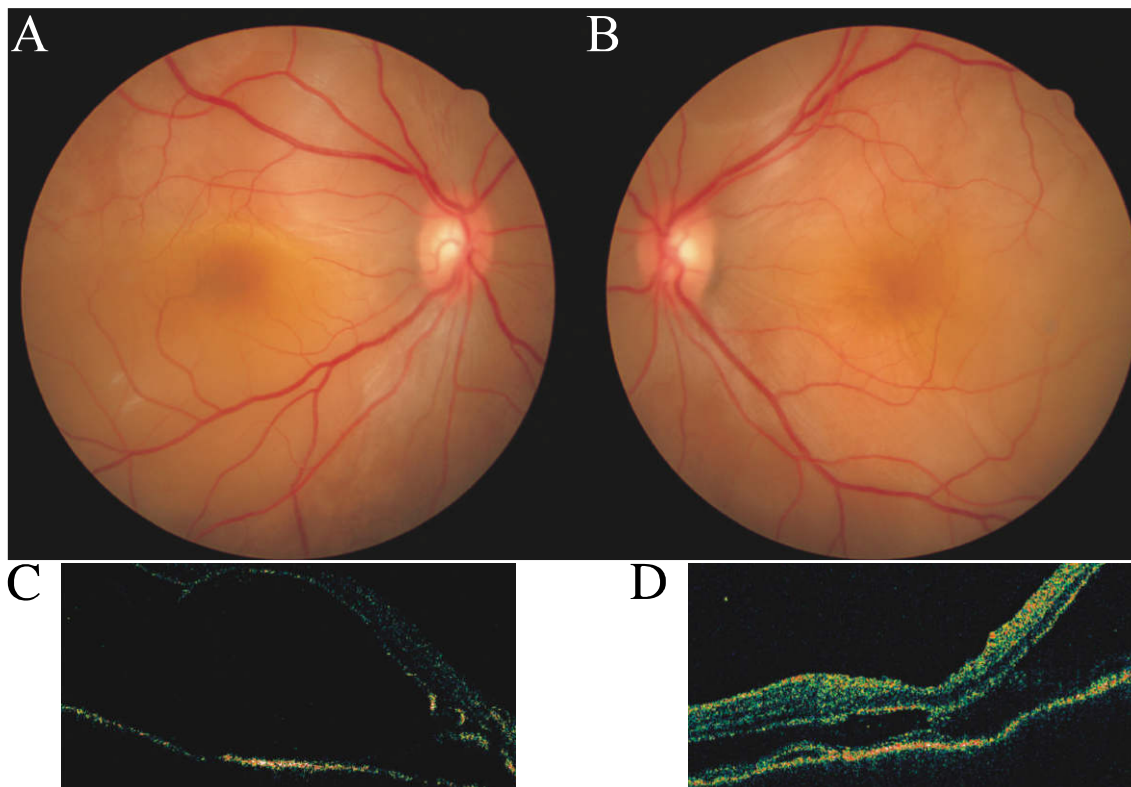


図 1 眼底所見。

A(右眼)、B(左眼)：カラー眼底写真。漿液性網膜剥離を認める。

C(右眼)、D(左眼)：光干渉断層所見(水平断)黄斑部の胞状網膜剥離を認める。

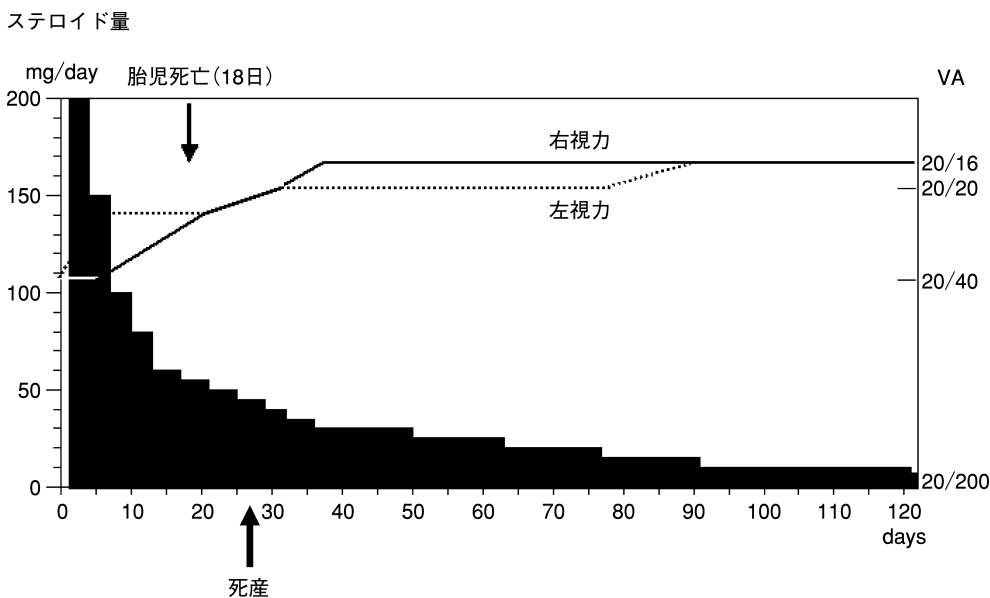


図 2 副腎皮質ステロイド薬の投与量と視力経過.

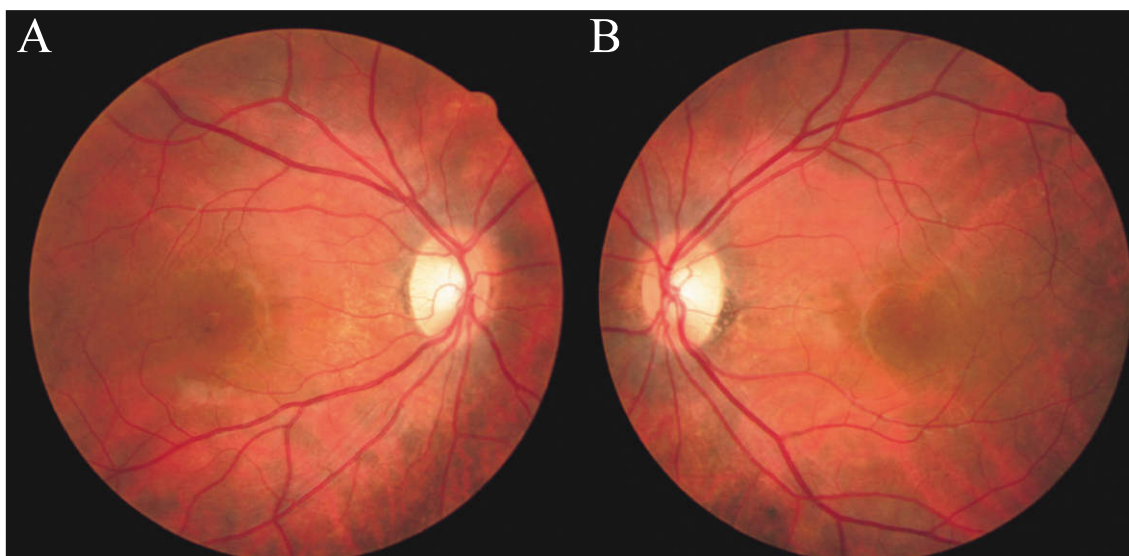


図 3 1 年 6 か月後のカラー眼底写真.  
軽度の夕焼け状眼底。矯正視力：右眼(2.0), 左眼(1.5).

順調とはいえ、妊娠後期の患者にステロイドの全身投与を行った場合の副作用が懸念された。しかし、産婦人科の主治医とともに、①プレドニゾロン(PSL)はアメリカ食品医薬品局による薬剤の胎児への危険度分類基準 5 段階で 2 番めに危険の少ない分類 B の薬剤であり、少なくとも禁忌薬ではないこと、②数例の過去の報告では妊娠後期に生じた原田病において全例、ステロイドの全身投与で母子ともに問題なく、視力予後も良かったこと、③反対に、妊娠後期の原田病に対しステロイドの全身投与を行わなかったという報告はないこと、④ただし、全身性エリテマトーデスなどではステロイド投与中の胎児死亡や流産があり、その可能性はゼロではないことを十分に説明し、治療の同意を得た。過去の報告例

に準じ、パルス治療は行わず、水溶性プレドニン®200 mg/日からの大量点滴療法を 7 月 2 日から開始した。3 日ごとに 150, 100 mg と漸減し、以降 PSL 80 mg/日から経口投与した(図 2)。網膜剥離は軽快し、視力も回復傾向にあった。産婦人科でも週一回の定期検査を行い、母子ともに経過順調であった。しかし、7 月 19 日(治療 18 日, PSL 55 mg/日)に患者が突然の胎動の減弱を自覚し、産婦人科で精査したところ、子宮内胎児死亡が確認された。7 月 27 日死産(在胎 35 週 1 日)に至った。この時期も母体には妊娠中毒症や感染症などの異常はみられなかった。胎児には外見上の異常・奇形は認められなかったが、剖検の同意は得られなかった。胎盤および臍帯は病理学的検査が行え、胎児死亡の原因になりうる梗

表 1 中期および後期妊娠の Vogt-小柳-原田病と治療・経過

報告者	妊娠週数	ステロイド投与量(初回)	転帰	出生児
Friedman ら <sup>6)</sup>	7 か月	全身(量不明)	治癒	正常
Friedman ら <sup>6)</sup>	5 か月	全身(量不明)	治癒	正常
山上ら <sup>7)</sup>	7 か月	全身(PSL 150 mg/日)	治癒	正常
渡瀬ら <sup>8)</sup>	26 週	全身(PSL 80 mg/日)	治癒	正常
Miyata ら <sup>9)</sup>	19 週	全身(PSL 200 mg/日)	治癒	正常
Miyata ら <sup>9)</sup>	28 週	全身(PSL 200 mg/日)	治癒	正常
Miyata ら <sup>9)</sup>	17 週	点眼(視力低下なし)	治癒	正常
Doi ら <sup>11)</sup>	16 週	全身(PSL 120 mg/日)	治癒	低体重・小奇形

塞・感染や捻転などの異常はなかった。以降は徐々に内服を漸減し、およそ6か月で終了とした。軽度の夕焼け状眼底所見となったが、1年6か月後まで、再燃や遷延化はなく、矯正視力は右(2.0)、左(1.5)であった(図3)。

### III 考 按

今回、我々が経験した症例は、蛍光眼底造影検査および髄液検査を行っていないが、外傷・手術の既往がなく、妊娠中毒症を含めた全身異常がなく、両眼性の胞状網膜剝離、頭痛および耳鳴りを認め、incomplete VKH と診断した<sup>10)</sup>。HLA-DR 4 陽性、および後期の夕焼け状眼底所見からも原田病の診断で問題ない。治療としては全象限に及ぶ網膜剝離であり、点眼治療が無効であったので、ステロイド大量点滴療法への適応と考えた。しかし、妊娠30週であり、その投与に関して既報を吟味し、産婦人科医と検討した。妊娠後期に発症した原田病に対するステロイド治療は10例に満たないものの、全例に全身投与が行われ、視力予後も良く、母子ともに問題はなかった(表1)。妊娠中期の症例では低体重での出産と小奇形がみられたが、ステロイドとは無関係であろうと考えられている<sup>11)</sup>。一方、妊娠前期での原田病の発症報告も散見される<sup>2)~5)</sup>。それらはいずれもぶどう膜炎の程度が軽く、自然経過<sup>2)</sup>もしくはステロイドの局所投与のみで治癒している<sup>3)~5)</sup>。もちろん、妊娠前期にステロイドの全身投与を行う場合は催奇形性の問題があり、投与にはより慎重にならざるを得なかったと推測される。なお、妊娠前期の原田病発症には低体重児の出産<sup>12)13)</sup>傾向もあり、胎児発育への影響は否定できない。逆に、妊娠後期の胞状網膜剝離に至った原田病に対し、ステロイドの全身投与なしに治癒したという報告はない。これらを考慮して、ステロイド大量点滴に踏み切った。その内容についてもベタメタゾンは胎盤通過性が高い<sup>14)</sup>とのことで、既報に準じて胎盤通過性が低いプレドニン<sup>®</sup>とした。

ステロイドの大量点滴療法および漸減投与が奏効し、原田病は消失し、遷延化せず、良好な視力を保ち得た。一方で、第18治療日に突然、子宮内胎児死亡が生じた。

剖検ができていないため、胎児に生じた異常の有無を証明できないが、肉眼的には明らかな胎児異常はみられなかった。妊娠時の投与においては分類B(動物生殖試験では胎仔への危険性は否定されているが、人妊婦での対照試験は実施されていないもの。あるいは、動物生殖試験で有害な作用(または出生数の低下)が証明されているが、人での妊娠3か月の対照試験では実証されていない、またその後の妊娠期間でも危険であるという証拠はないこと)<sup>15)16)</sup>というPSLであるが、動物実験では口蓋裂などの先天奇形があるとされる<sup>16)</sup>。ヒトにおいては正確なデータや対照研究がないものの、奇形、発育遅延、新生児白内障、副腎抑制との関連があるとされる<sup>16)</sup>。本症例のように妊娠後期の胎児への影響として最も関係が疑われるのが副腎皮質機能抑制である<sup>14)</sup>。胎盤を通過したステロイドにより、胎児の下垂体副腎系のフィードバック機構が働き、副腎皮質刺激ホルモンの分泌低下から副腎萎縮を来すものである。しかし、問題は出産後の新生児のショックであり、分娩前の本症例では考えにくい。

妊娠時にステロイド治療を必要とする代表疾患は膠原病である。なかでも、全身性エリテマトーデス(SLE)は有病率が高く、好発年齢が20~30代であり、本症例の経過を考察するうえで参考となる。22週以降の胎児死亡(含む死産)率は海外で0.5%、本邦で0.67%であるのに対し、SLE患者では4.7%にのぼる<sup>17)18)</sup>。ステロイドなどの治療および周産期医療の進歩により50年前の10%からは低下している。また生産率も無治療では7.9%でしかないが、40~60 mg/日のPSL治療により、72.3%に上昇した<sup>19)</sup>。以上より、膠原病に対するステロイド治療は死産の減少に貢献しており、原田病においても禁忌とは結論づけられない。なお、死産・子宮内胎児死亡の原因として、胎児側因子(奇形、染色体異常、多胎)、胎児付着物因子(臍帯捻転、胎盤異常)、母胎側因子(妊娠中毒症)が主で、原因不明は十数%である<sup>20)</sup>。本症例では、剖検により胎児側因子を完全否定はできないものの、高頻度の奇形や多胎がなかった。SLEにおける胎児死亡の原因となる胎盤異常はなかつ

た。母胎因子にも異常がなく、原因不明である。剖検をしても 25~35% は原因不明とされる<sup>21)</sup>。妊娠後期の原田病の報告が 10 例に満たないわけで、原田病自体が他の自己免疫性疾患同様に妊娠に影響を及ぼす可能性も否定できない。したがって、本症例における胎児死亡とステロイド投与との関連について判断はできないと考えた。

原田病の治療に関して再考をすると、山本、江連らのようにステロイド薬の全身投与を行わず治る症例が報告されている<sup>22)23)</sup>。ステロイドの大量点滴療法やパルス療法を眼科医が安易に行うことを警鐘する報告もある<sup>24)</sup>。近年は原田病に対するステロイドの局所投与の有用性が報告されている<sup>25)~27)</sup>。妊娠初期症例の原田病ではあるが、トリアムシロンのテノン嚢下注射で治癒した報告がある<sup>5)</sup>。妊娠後期症例での有効性は不明であるものの、本症例のような有害事象に比し、ステロイドの局所注射に伴う合併症の白内障や緑内障は対処可能である。妊娠 9 週に原田病を発症し、人工中絶後にステロイドの全身投与が行われた症例さえある<sup>28)</sup>。妊婦に生じた原田病に対する治療方針は確立しておらず、今後、症例の蓄積が必要と思われる。

妊娠に原田病を合併した場合には、発症週数による胎児へのステロイドの影響を考慮すべきであろう。妊娠初期であれば自然軽快も期待でき、ステロイドの胎児への影響を考え、全身投与は待てばよい。妊娠中後期であれば今後はトリアムシロンのテノン嚢下注射を試み、改善傾向がなければステロイドの全身投与を検討していくしかないと思われた。もちろん、産婦人科医と協議し、十分な説明を行うことはいうまでもない。幸い、本症例においては、これまでの治療経過および胎児死亡という有害事象を患者本人および家人に受け入れられている。

本内容は 5th international workshop on Vogt-Koyanagi-Harada disease and sympathetic ophthalmia (SO) (2007 年 3 月 23・24 日、東京)にて発表した。また、薬剤との関連は証明できない有害事象として厚生労働省に報告した。

妊娠とステロイド治療に関してご助言をいただいた信州大学医学部附属病院膠原病リウマチ科科長 松田正之准教授に感謝いたします。

## 文 献

- 1) 川畑仁人, 三崎義堅, 山本一彦: 女性と膠原病-慢性関節リュウマチ. *Medicina* 33: 1737-1739, 1996.
- 2) Nohara M, Norose K, Segawa K: Vogt-Koyanagi-Harada disease during pregnancy. *Br J Ophthalmol* 79: 94-95, 1995.
- 3) 佐藤章子, 江部 瑛, 田村博子: 妊娠早期に発症し、ステロイド局所治療で軽快した原田病不全型の

- 1 例. *眼紀* 37: 46-50, 1986.
- 4) 田口千香子, 池口秀子, 疋田直文, 望月 學: 妊娠がぶどう膜炎に好影響を与えたと考えられた 2 症例. *日眼会誌* 103: 66-71, 1999.
- 5) 松本美保, 中西秀雄, 喜多美穂里: トリアムシロンアセットニドのテノン嚢下注射で治癒した妊婦の原田病の 1 例. *眼紀* 57: 614-617, 2006.
- 6) Friedman Z, Granat M, Neumann E: The syndrome of Vogt-Koyanagi-Harada and pregnancy. *Metab Pediatr Syst Ophthalmol* 4: 147-149, 1980.
- 7) 山上 聡, 望月 学, 安藤一彦: 妊娠中に発症した Vogt-小柳-原田病-ステロイド投与法を中心として. *臨眼* 85: 52-55, 1991.
- 8) 渡瀬誠良, 川村佳世子, 長野斗志克, 矢田清身, 井関紀一: 妊婦に発症しステロイド剤の全身投与を行った原田病の 1 例. *眼紀* 46: 1192-1195, 1995.
- 9) Miyata N, Sugita M, Nakamura S, Isobe K, Matoba H, Tsuda K, et al: Treatment of Vogt-Koyanagi-Harada's disease during pregnancy. *Jpn J Ophthalmol* 45: 177-180, 2001.
- 10) Read RW, Holland GN, Rao NA, Tabbara KF, Ohno S, Arellanes-Garcia L, et al: Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease: Report of an international committee on nomenclature. *Am J Ophthalmol* 131: 647-652, 2001.
- 11) Doi M, Matsubara H, Uji Y: Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in a pregnant patient treated with high-dose systemic corticosteroids. *Acta Ophthalmol Scand* 78: 93-96, 2000.
- 12) Lance PS: Vogt-Koyanagi-Harada syndrome and pregnancy. *Ann Ophthalmol* 22: 59-62, 1990.
- 13) 河野照子, 深田幸仁, 伊東敬之, 星 和彦: 妊娠 11 週に原田病を発症し子宮内胎児発育不全を伴った一症例. *日産婦関東連会報* 42: 421-425, 2005.
- 14) 蜷川映己: 副腎皮質ステロイド剤の使い方 婦人科領域-適応と副作用. *治療* 60: 321-325, 1978.
- 15) 清水優子: 多発性硬化症の治療の進め方 妊娠したとき・出産を希望するときの治療の進め方. *Modern Physician* 24: 1906-1910, 2004.
- 16) Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: A reference guide to fetal and neonatal risk Drugs in pregnancy and lactation. Fourth edition. Williams and Willins, Maryland, 713-715, 1994.
- 17) 明城光三: 国立病院 21 病院による周産期統計(2004 年). *IRYO* 60: 407-410, 2006.
- 18) Kitridou RC, Goodwin TM: The fetus in systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH (Eds): *Dubois' Lupus Erythematosus*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1039-1057, 2007.
- 19) Karpouzas GA, Kitridou RC: The mother in systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH (Eds): *Dubois' Lupus Erythematosus*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 992-1038, 2007.
- 20) 三谷龍史, 小玉美智子, 橋本洋之, 濱谷拓郎, 大

- 谷裕己, 中川美紀, 他: 当センターで経験した子宮内胎児死亡の要因分析に関する研究. 産婦の進歩 57: 47-49, 2005.
- 21) **Cuningham FG, Hollier LM**: Fetal death. Williams Obstetrics, 20th ed(Supple 4). Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1997.
- 22) 山本偵司, 佐々木隆敏, 齊藤春和, 磯部 裕, 新納昭子: 原田病の経過と予後 副腎皮質ホルモン剤の全身投与を行わなかった症例について. 臨眼 39: 139-144, 1985.
- 23) 江連 司, 若倉雅登, 井上治郎: ステロイド薬の全身投与を行わなかった原田病. 臨眼 57: 985-988, 2003.
- 24) 岩瀬 光: 原田病ステロイド治療中の成人水痘による死亡事例. 臨眼 55: 1323-1325, 2001.
- 25) 吉川浩二, 大野重昭, 小竹 聡, 笹本洋一: ステロイド剤の局所治療を行った原田病の 2 症例. 眼臨 83: 2493-2496, 1989.
- 26) 岡田アナベルあやめ: シンポジウム II: 嚢胞様黄斑浮腫(CME)の治療戦略トリアムシノロンアセトニドの経テノン嚢球後注入. 眼紀 55: 442-444, 2004.
- 27) **Andrade RE, Muccioli C, Farah ME, Nussenblatt RB, Belfort Jr RB**: Intravitreal triamcinolone in the treatment of serous retinal detachment in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Am J Ophthalmol 137: 572-574, 2004.
- 28) 稲川智子, 三浦 敦, 五十嵐美和, 瀬戸真理子, 林 瑞成, 鈴木俊治, 他: 妊娠 9 週に Vogt-小柳-原田病を発症した一例. 日産婦関東連会報 38: 241, 2001.