2－a　妊娠の先天性代謝異常および内分泌障害

分担研究者　日本大学医学部小児科
北　川　照　男
研究協力者　東北大学医学部小児科
多　田　啓　也
砂　子　療　育　園
大　浦　敏　明
東京女子医大小児科
村　田　光　範

2－a－イ　(1) 糖尿病を除く内分泌・代謝異常の母親の子の調査成績

日本大学医学部小児科
北　川　照　男
斉　藤　百　子

1. はじめに

糖尿病を除く内分泌・代謝疾患の子について,班員・研究協力者の経験例を中心にして検討してきたが，その症例数が少なく，わが国の実態を明らかにすることは困難と思われたので，大学付属病院の産婦人科，小児科，内科を対象として全国的な調査を行い，如何なる母体の内分泌・代謝疾患が，どの程度の頻度で妊娠異常や新生児の異常を招くかについて，若干の知見を得たので報告する。

2. 研究方法

調査を行った母体の内分泌・代謝疾患は次の通りである。

内分泌疾患は，下垂体疾患として小人症，巨人症・末端肥大症，尿崩症を，甲状腺疾患として機能亢進症，低下症および慢性甲状腺炎を，副甲状腺疾患として機能亢進症，低下症を，副腎疾患として皮質機能低下症，Cushing 症候群，アルドステロン症，先天性副腎過形成症，褐色細胞腫を，またその他の内分泌疾患を一括して調査対象とした。また，これらの内分泌疾患は，原発性のもののみならず，二次性のものも含めて調査対象とした。

先天性代謝異常は，アミノ酸代謝異常としてフェニールケトン尿症，アルカプトン尿症，白皮症，ヒスチジン血症を，糖質代謝異常としてはガラクトース血症，肝型糖尿病を，色素代謝異常としてジルベルト病，ポルフィリアを，無機質代謝異常としてウイルソン病，家族性周期性四肢麻痺を，先天性腎尿細管転送異常としてシスチン尿症，家族性低リン血症性くる病，原発性腎性酸血症を，更にその類縁疾患を含めたアコンドプラジアをおのおの調査対象とした。

これらの母親の妊娠については，流早産の数を，また生産児の異常の数については，外表奇形の異常のみならず，内臓奇形，機能異常，新生児期の異常,成長・発達の異常，知能障害などの数を一括して調査した。

3. 調査成績

1）各内分泌・代謝疾患の疾患別症例数

前に述べたアンケートを529通送付したところ，161通（30.4％）の回答を得た。その529通のうち，糖尿病を除く内分泌・代謝疾患の母親の妊娠例について記載してあったのは101通（62.7％），経験例なしとして記載のないものは60通（37.3％）であった。

症例について記載のあった101通に報告されていた糖尿病を除く内分泌・代謝疾患の母親の妊娠例数は556例で，そのうち内分泌疾患が538例（96.8％）で妊娠数538，代謝異常症は18例（3.2％），妊娠数21と報告されている。

糖尿病を除く内分泌疾患の母親の妊娠例・538例のうちの476例（88.5％）が甲状腺疾患で大多数を占め，副腎疾患が31例（5.8％），下垂体疾患13例（2.4％），副甲状腺疾患10例（1.8％），その他の内分泌疾患8例（1.5％）であった（表1）。

表1　内分泌疾患の母親の子の調査

＊内分泌疾患の母親の総数に対する比率

		全症例数（比率）＊	妊娠症例数	流早産症例数	生産児異常症例数	生産児正常症例数
下垂体	小人症	13例（2.4％）	2	0	1	1
	巨人症・末端肥大症		6	1	1	4
	尿崩症		5	0	0	5
甲状腺	機能亢進症	476例（88.5％）	347	36	32	279
	機能低下症		78	3	9	66
	慢性甲状腺炎		51	1	7	43
副甲状腺	機能低下症	10例	7	0	3	4
	機能亢進症		3	0	1	2
副腎	皮質機能低下症	31例（5.8％）	0	0	0	0
	Cushing症候群		11	2	1	8
	アルドステロン症		8	0	2	6
	先天性副腎過形成		5	0	0	5
	褐色細胞腫		7	2	1	4
	その他の内分泌疾患	8例（1.5％）	8	2	0	6

代謝性疾患の母親の妊娠例として報告された18例のうちアミノ酸代謝異常症は4例で，そのすべてがヒスチジン血症であり，糖代謝異常症の妊娠例は1例で，これは糖原病であった。色素代謝異常症の2例は，何れもポルフィリアの妊娠例で，そのほかWilson病，家族性周期性四肢麻痺の妊娠例が各1例報告された。腎尿細管転送障害症の妊娠例は7例で，そのうち家族性低リン血症性くる病が4例，シスチン尿症が2例，原発性腎性酸血症が1例で，そのほか先天性骨軟骨疾患のアコンドロプラジアおよびその類縁疾患の妊娠例が2例報告された（表2）。

表2　代謝性疾患の母親の子の調査

	代謝疾患の母親総数	妊娠症例数	流早産症例数	生産児異常症例数	生産児正常症例数
フェニールケトン尿症	18 例	0	0	0	0
アルカプトン尿症		0	0	0	0
白皮症		0	0	0	0
ヒスチジン血症		4	0	1	3
ガラクトース血症		0	0	0	0
糖原病（肝型）		1	0	0	1
Gilbert 病		0	0	0	0
ポルフィリア		2	0	0	2
Wilson 病		1	0	1	0
家族性周期性四肢麻痺		1	0	1	0
シスチン尿症		2	0	3	0
家族性低リン血症性クル病		4	0	5	0
原発性腎性酸血症		1	0	0	1
アコンドロプラジア（胎児性骨軟骨異栄養症）		2	0	3	0

2）各疾患別流早産および生産児の異常の頻度

(1) 内分泌疾患の母親の妊娠について（表1参照）

甲状腺疾患の妊娠例476例のうち機能亢進症は347例（72.9％）で最も多く，機能低下症78例（16.4％），慢性甲状腺炎51例（10.7％）であったが，機能亢進症347例の妊娠例のうち生産児が正常であったものは279例（80.4％）で，流早産の症例数は36例（10.4％），生産児に異常を認めたのは32例（9.2％）で，比較的高い頻度で胎児に異常をきたすのが認められた。

甲状腺機能低下症の妊娠例78例のうち生産児が正常であったものは66例（84.6％）で，流早産の症例数は3例（3.9％），生産児に異常を認めたのは9例（11.5％）で，機能亢進症の妊娠例よりも流早産の頻度は少かったが，生産児の異常はほゞ同じ頻度で認められた。慢性甲状腺炎の妊娠例51例の妊娠結果も機能低下症のそれとほゞ同様であって，生産児が正常であったものは43例（84.3％），流早産1例（2.0％），生産児に異常を認めたものは7例（13.7％）であった。

副腎疾患の妊娠例31例のうちで最も多いのがCushing症候群で11例（35.5％），次いでアルドステロン症8例（25.8％），褐色細胞腫7例（22.6％），先天性副腎皮質過形成症5例（16.1％）であったと報告され，皮質機能低下症の妊娠例についての報告はみられなかった。

Cushing 症候群11例のうち正常児の分娩をみたのは8例（72.7％），流早産は2例（18.2％），生産児の異常は1例（9.1％）であったといわれ，高アルドステロン症の妊娠例8例のうち6例（75.0％）は正常児を分娩し，2例（25.0％）は分娩した生産児に異常を認めたといわれている。また褐色細胞腫の妊娠例7例のうち4例（57.1％）は正常児を分娩し，2例（28.6％）は流早産し，1例（14.3％）は生産児に異常を認めたと報告されているが，先天性副腎皮質過形成症5例の妊娠例は，その全例が正常児を分娩したという。

下垂体疾患の妊娠例13例のうち6例（46.1％）が巨人症または末端肥大症，5例（38.5％）が尿崩症，2例（15.4％）が下垂体性小人症であったといわれ，巨人症または末端肥大症の妊娠例6例のうち生産児に異常を認めなかったのは4例（66.7％），流早産1例（16.7％），生産児に異常を認めたもの1例（16.7％）であったという。しかし尿崩症の妊娠例5例のすべてにおいて正常児が分娩され，下垂体性小人症2例の妊娠においては，1例に生産児に異常をみたが，他の1例は正常であったといわれている。

副甲状腺疾患の妊娠例10例のうちの7例（70％）は機能低下症で，3例（30.0％）は機能亢進症と報告されている。機能低下症の妊娠例7例のうち正常児が分娩されたのは4例（57.1％）で，3例（42.9％）は生産児を得たが異常を認めたといわれ，機能亢進症の妊娠例3例のうちの2例の児は正常であったが，1例の児は異常であったといわれている。

その他の内分泌疾患の妊娠例は8例で，その6例において正常児が分娩され，2例において流早産をみたと報告されている。

(2) 先天性代謝異常の母親の妊娠について（表2参照）

ヒスチジン血症4例の母親から正常児が3例，異常を有する児が1例生れたと報告されている。そのほか1例の肝型糖原病と2例のポルフィリアの母親から，何れも正常児が分娩されたという。またWilson症の母親1例と家族性周期性四肢麻痺の母親1例からは，おのおの異常を有する生産児が生れたと報告されている。シスチン尿症の2例の母親から生れた3例の子と家族性低リン血症性くる病の4例の母親から生れた5例の子のすべてが，異常を有する子であったといわれ，アコンドロプラジアおよびその類縁疾患の母親2例から生れた3例の子においても，そのすべてに異常がみられたという。しかし，原発性腎性酸血症の母親1例から生れた子の1例は，正常であったと報告されている。

3）調査成績のまとめ

糖尿病を除く内分泌疾患の母親の子の調査成績をまとめると，538例の538回の妊娠において，8～9％の比率で流早産が，10～11％の比率で生れた子に異常がみられ，正常な児が生れる頻度は約80％に過ぎない

表3　内分泌疾患及び代謝疾患の報告総数および流早産，生産児の異常の頻度

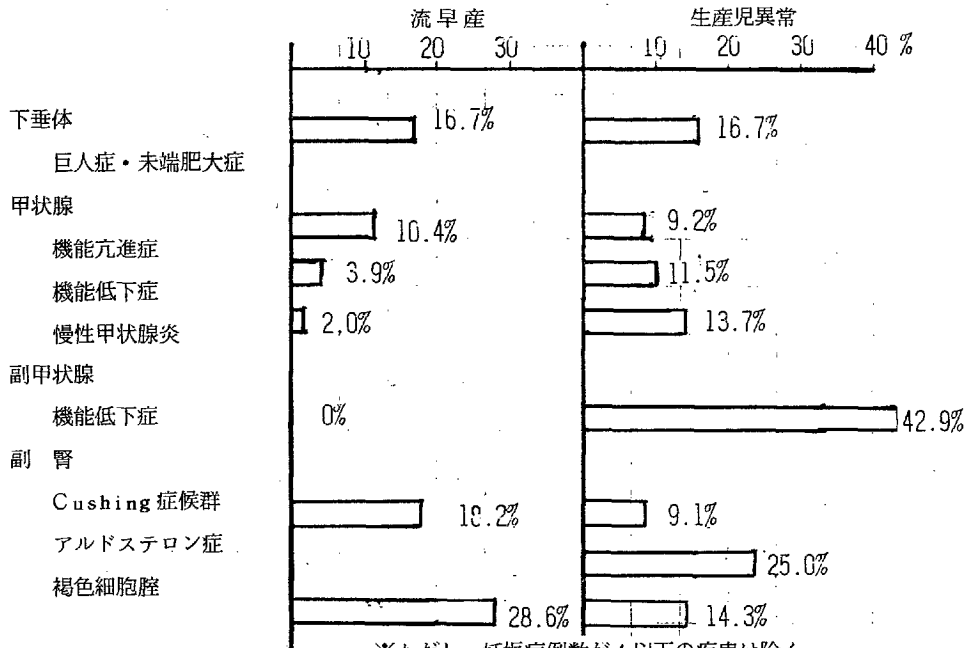
	内分泌疾患	代謝疾患
妊娠症例総数	538例	18例（妊娠21回）
流早産　〃	47　例	0　例
生産児異常　〃	58　例	14　例
生産児正常　〃	433　例	7　例
妊娠症例数に対する流早産症例数の％	8.7	0
妊娠症例数に対する生産児異常症例数の％	10.8	66.7
妊娠症例数に対する生産児正常症例数の％	80.5	33.3

ことになる（表3）。この内分泌疾患を有する母親のうちで最も多いのが甲状腺疾患でその大部分を占めているが，この場合9～14%の頻度で生れた児に異常が認められ，2～10%の頻度で流早産をきたすようであり，流早産は機能低下症や甲状腺炎よりも機能亢進症で，その頻度がやや高い。

副腎疾患の母親の子も異常をきたす頻度が高く，9～25%に異常が認められていたが，その合併頻度は高アルドステロン症で最も高いようであった。これに反して流早産の頻度は，高アルドステロン症で最も低くて，その症例の報告がみられなかったが，Cushing症候群と褐色細胞腫では18～29%の頻度で流早産が認められた。また，下垂体における成長ホルモンの分泌過剰に基く，巨人症と末端肥大症の母親から生れた子においては，16～17%の頻度で流早産および生産児異常がみられると報告されていた。

副甲状腺機能低下症の母親の妊娠においては流早産は認められないが，約43%の高頻度に生産児の異常がみられた。以上のように，内分泌疾患を有する母親の妊娠においては当然のことながら，その疾患の種類によって流早産および生産児の異常の合併頻度がかなり異っていた（図1）。

図1　妊娠回数に対する流早産症例数及び生産児異常症例数の%



※ただし，妊娠症例数が4以下の疾患は除く

これに対して，先天性代謝異常症の母親が妊娠した場合は，流早産をきたすことは稀であり，むしろ生産児に異常を認める場合が多く，その66.7%に異常を認めたといわれている。これらの異常の詳細は不明であるが，先天性代謝異常症は遺伝性疾患で，調査対象とした疾患の中には優性遺伝性疾患も含まれているので，生産児の異常の中には，母親と同じ異常の児が含まれているものと思われる。そして，そのために児の異常の頻度が高いのではないかと思われる。

4. 考　　按

甲状腺機能亢進症の妊娠においては，流産や新生児死亡の頻度が高いことが報告されている。1959年と1960年にBeckerらおよびBellらはおのおの独立して，治療が不適当な場合は24～41%の流産または周産期死亡がみられるが，良好なコントロールが得られたものではそれが5～12%に低下すると報告している。分娩時まで母体が機能亢進状態にある時は，児に一過性の機能亢進症状を認め，不安，頻脈，眼球突出，甲状腺腫などが高頻度に認められるといわれている。これらの症状は母体のLATSが経胎盤性に胎児に移行するた

めと考えられている。一方，機能亢進症の治療の目的で母体に投与される薬剤も経胎盤性に胎児に移行するので，その過剰投与によって胎児の TSH の分泌亢進をきたし,甲状腺腫を合併することが少なくなく，時には母体に投与した薬物による新生児甲状腺機能低下症を合併することがある。1954年Piperらは，抗甲状腺剤で治療した83例の機能亢進症の母親から生れた77例の児の18％にその過剰投与による甲状腺腫を認めたと報告している。しかし，母体の血中T_4やTSHを測定しながら治療することが可能な現在は，このような合併症は極めて少いと考えられる。本調査の機能亢進症の妊娠における流早産や生産児異常の合併頻度はこれまでの報告と比較してそれほど高いとは思わないが，どのような異常が多く合併しているかに興味があり，その結果は次年度の二次調査成績に待ちたい。

先天性甲状腺機能低下症の女性で知能の低い場合は，結婚の対象となることは少ない。また，結婚しても妊娠率が低いのでその妊娠が問題となることは極めて少いと思われる。しかし，これまでに幾つかの報告があり，正しい治療によって正常児が生れるが，不適当な治療を行ったものに周産期死亡が多いという。後天性の甲状腺機能低下症の妊娠で，流産の頻度が著しく高いとということは少なく,適切な治療を行えば正常児が生れる頻度が高いが，それが不十分の場合は，低出生体重児が生れる頻度が高く，精神運動発達の遅れを合併するものが多いといわれている。後天性機能低下症の一部は慢性甲状腺炎によるものであるが，母体血中の抗甲状腺抗体が経胎盤性に胎児に移行し，児の甲状腺機能を直接的または間接的に低下させるという考えがある。したがって，本調査で慢性甲状腺炎の母親において，甲状腺機能低下症の母親と同じ程度に流早産と正産児の異常がみられたことは，これを裏付けるものかも知れない。

未治療のCushing 症候群14例の19の妊娠において，流産が16％，死産が21％，新生児死亡が11％であったと報告されている。そして，生れた児には副腎不全の症状がみられ，副腎皮質ステロイドによる治療によく反応するといわれている。治療を受けているCushing症候群23例の26妊娠では，流産は２例（7.7％），低出生体重児は３例（11.5％）でそのうちの１例が新生児期に死亡し，21例（80.8％）は正常児を分娩したという。本調査で報告されたCushing 症候群がどのような治療をうけているかは明らかでないが，Stevensonの集計とほぼ同様の成績と考えてよいように思われる。

先天性副腎皮質過形成症に適切な治療を行えば妊娠は可能であり，正常児が生れることはすでに報告されている。そして，本調査でもこれを裏付ける成績が得られた。

高アルドステロン症の妊娠では高血圧のために合併症が高いといわれているが，本調査では流早産はなく，むしろ生産児の合併症が高率であった。また，褐色細胞腫の妊娠においては，高血圧のために母体の死亡率や周産期死亡率が高いといわれ，1958年Deanらは，流死産，新生児死亡を含めると約40％であったと述べている。現在，高血圧の治療は容易となり，外科的治療も進歩したが，本調査でも流早産や生産児の異常が比較的高い頻度で認められた。

副甲状腺機能亢進症の妊娠においては，流死産がやや多く，出生した児においては，低カルシウム血症を高頻度に生ずることが知られている。また，高出生体重児の頻度が高いといわれている。また，機能低下症の妊娠では流死産の頻度は高くないといわれている。しかし，治療が適切でなければ，低出生体重児の頻度が高く，新生児期に一過性の副甲状腺機能亢進症がみられ，時に骨異常や筋緊張低下を合併するといわれている。

本調査成績では，機能低下症の妊娠で流早産の報告はなく，高い頻度で生産児に異常がみられ，機能低下症の妊娠では２例中１例に児の異常がみられたといわれている。しかし,その詳細は明らかでなく，二次調査に対する回答を待って改めて文献的考察を行いたい。

下垂体性小人症や巨人症，および末端肥大症の妊娠に関する報告は乏しく，本調査にみられた報告は貴重な症例と考える。これに関しても，二次調査に対する回答を待って改めて考察を行う予定である。

先天性代謝異常症の母親の子に関する研究は，フェニールケトン尿症についてはすでに詳細に行われており，本研究班でも，わが国のフェニールケトン尿症とヒスチジン血症の妊娠の現状について，大浦，多田が詳細に報告している。その他の代謝異常症の妊娠についての報告は乏しいが，シスチン尿症，糖原病では，妊娠に異常なく正常児が生れたと報告されている。また，Wilson病の妊娠では，治療のために投与したD－ペニシラミンが胎児障害を生じたと報告されているが，治療されているWilson病のそのものは，妊娠に影響を与えないようである。前にも述べたように，本調査では，先天代謝異常症の妊娠で比較的高い頻度で児に異常を認めたと報告されているが，それに対する

考察は二次調査の結果を待って行う予定である。

むすび

糖尿病を除く内分泌・代謝異常の母親の子の一次調査を大学附属病院小児科，婦人科，内科を対象として行い，その成績を報告すると共に，文献的考察を行った。

参考文献

Stevenson R.E. : The fetus and newly born infant, The C.V. Mosby Co. Saint Louis 1973

検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります

1.はじめに

糖尿病を除く内分泌・代謝疾患の子について,班員・研究協力者の経験例を中心にして検討してきたが,その症例数が少なく,わが国の実態を明らかにすることは困難と思われたので,大学付属病院の産婦人科,小児科,内科を対象として全国的な調査を行い,如何なる母体の内分泌・代謝疾患が,どの程度の頻度で妊娠異常や新生児の異常を招くかについて,若干の知見を得たので報告する。