

## サルコイドーシスにおける妊娠 出産の影響について

松井祥子, 山下直宏, 丸山宗治, 菓子井達彦, 多喜博文, 小林 正

### 【要旨】

当院にて、過去20年間に、サルコイドーシスと診断された女性を対象に妊娠 出産を観察しえた症例につき、その前後でのサルコイドーシスの病勢を検討した。3症例9妊娠8分娩1流産が該当した。全症例とも妊娠中の悪化はなかった。5分娩1流産の前後では、病勢に変化はなかったが、3分娩において、分娩2~4ヶ月の時点でサルコイドーシスの増悪をみた。いずれもステロイド治療を要し、寛解に至った。妊娠可能期のサルコイドーシス症例においては、出産が病勢に大きな影響を及ぼすことを認知し、疑い症例も含めて、出産前後の注意深い観察が必要と考えられた。

[日サ会誌 2001;21:25-29]

**キーワード：**サルコイドーシス, 妊娠, 出産

---

## Effects of Pregnancy and Delivery on Sarcoidosis

Shoko Matsui, Naohiro Yamashita, Muneharu Maruyama, Tatsuhiko Kashii, Hirofumi Taki,  
and Masashi Kobayashi

### 【ABSTRACT】

To investigate the effects of pregnancy and delivery on sarcoidosis, we reviewed 43 female sarcoidosis patients who were observed at Toyama Medical and Pharmaceutical University Hospital during the past twenty years. We have observed the course of 9 pregnancies upon 3 cases, 8 led to the birth of healthy babies (one therapeutic abortion). There was no relapse during all pregnancies. In the 8 deliveries, exacerbation of sarcoidosis was noted in 3 deliveries 2 to 4 months after the delivery. These results suggest that patients who have or have had sarcoidosis should be checked carefully during pregnancy and after delivery.

[JJSOG 2001;21:25-29]

**keywords ;** Sarcoidosis, Pregnancy, Delivery

---

著者連絡先：〒930-0194 富山市杉谷2630  
富山医科薬科大学医学部第一内科  
松井祥子  
TEL: 076-434-7287  
FAX: 076-434-5025

First Department of Internal Medicine,  
Toyama Medical and Pharmaceutical University,  
Faculty of Medicine

## はじめに

サルコイドーシス（以下サ症）は、原因不明の全身性肉芽腫性疾患である。若年と中年に好発するため<sup>1)</sup>、女性では、おもに妊娠可能期にあると考えられる。サ症と妊娠について、欧米では、現在までにいくつかの報告があり<sup>2,3,4,5,6)</sup>、我が国においては、1971年に細田らがそれまでの報告をまとめ<sup>7)</sup>、又、1991年に立花、平賀らが中心となって全国調査の結果をまとめた報告が新しい<sup>1,8)</sup>。妊娠、分娩はサ症の経過に影響をおよぼす重要な予後因子と考えられており、サ症の診療にあたる臨床医は、慎重に観察し、対処していく必要がある。しかし、結婚、妊娠、出産、育児という生活歴の変化のなかで、多臓器疾患であるサ症症例では、異なった地域において、複数の専門科がかかわる可能性があり、出産ごとに個々の症例の病勢を把握、検討していくことは、困難なことが多い。今回、我々は、当院において、妊娠 出産を観察しえたサ症症例を調査し、出産前後での病勢を検討したので、その結果を報告する。

## 目的

富山医科薬科大学附属病院にて、妊娠 出産を観察しえたサ症症例を調査し、妊娠 出産がサ症の病勢に与える影響を検討する。

## 対象と方法

1980年1月から2000年12月までの間に富山医科薬科大学附属病院にて、厚生省診断の手引きによりサ症と診断された20歳から45歳まで（診断時の年齢）の女性43例を対象に、当院で妊娠 分娩前後の経過を観察しえた症例を調査し、出産前後で、サ症の病勢を検討した。

## 結果

3症例における9妊娠8分娩（1流産）が該当した。Table 1にそのプロフィールを示す。

症例1は、1983年18歳時に眼症状にて発症したサ症である。眼所見では、前部ブドウ膜炎、小テント状虹彩前癒着、雪玉状硝子体混濁、網脈絡膜浸出物などがみられたが、両側肺門部リンパ節腫大（bilateral hilar lymphadenopathy : BHL）や、他の臓器症状は認められなかった。検査所見では、ツ反は陰性、血清angiotensin converting enzyme (ACE)、リゾチーム値は正常であった。眼サルコイドーシス及び続発性緑内障と診断され（臨床診断群）、18歳から約7年間、ステロイド内服治療を行い、以後ステロイド点眼薬にて、定期的に観察されていた。5妊娠4分娩1流産（稽留流産にて人工妊娠中絶施行）であったが、眼症状は、5回の妊娠を通じて病勢の悪化はみられなかった。

症例2は、第1子を出産した1年10ヶ月後に眼症状から発症したサ症の症例である。Figure 1に臨床経過を示す。1983年1月に、ブドウ膜炎と診断され、サ症を強く疑われ、当科を受診した。全身検索の結果、血清リゾチームが若干高値であったものの（10.2 g/ml: 正常値5.0-10.0 g/ml）、ACEは正常値であり、ツ反陽性、胸部X線検査でもBHLは明らかではなかった。しかし、眼病変が強かったため、眼科にてステロイド内服治療が開始された。ステロイド投与後、眼症状は軽快し、また妊娠が判明したため同年9月ステロイド内服を漸減後中止され、ステロイド点眼薬にて治療されていた。1984年1月、27歳にて第2子を35週の早産で出産。出産3ヶ月後の同年4月、眼症状の悪化がみられ、点眼薬の増量で治療されたが、その1ヶ月後の同年5月、嚥下障害、左顔面のしびれ感が出現し、多発性脳神経麻痺（左V, VIII, IX, X脳神経）と診断され、6月9日から7月7日まで精査加療目的で入院となった。髄液所見、頭部CT所見などにて、中枢神経系病変の存在は否定され、また、血液検査所見では、凝固系に異常なく、各種自己抗体も陰性であり、膠原病を示唆する所見も見られなかった。一方、入院時の胸部X線所見では、BHLが認められ、血清ACEも高値（51.9 IU/L : 正常値18.0-43.0 IU/L）であり、同時期に下腿に出現した環状紅斑の皮膚生検より、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を

Table 1 Patient profiles

Patient No.	First visit/symptom	Diagnosis	Delivery	Disease progression	Involvements
1	1983(18y.o)/eye	(clinical)	1992.9 (26y.o)	No	eye
			1994.7 (30y.o) : abortion	No	
			1994.8 (30y.o)	No	
			1996.9 (32y.o)	No	
			1999.4 (35y.o)	No	
2	1983(26y.o)/eye	skin biopsy:1984	[1981.2 (24y.o)]		eye,nerve,skin,BHL
			1984.1 (27y.o)	Yes	
3	1993(26y.o)/eye	lung biopsy:1997	1994.10 (27y.o)	No	eye lung lung,spleen
			1997.3 (30y.o)	Yes	
			2000.3 (33y.o)	Yes	

確認し、サ症と確定診断された。これらの結果より、多発性脳神経麻痺は、サ症の神経病変によるものと診断し、ステロイド内服治療が開始され退院となった。脳神経症状は改善したが、ステロイド漸減に伴い、1987年に再び脳神経症状（左V神経領域）が出現し、また1989年ころより眼サ症の再発に伴う続発性緑内障が発症し、いずれも一時的に、ステロイドの増量を必要とした。その後、ステロイドの漸減を行い、安定状態を保ったまま1990年4月、仕事の都合のため転院となった。

症例3は、1993年26歳時に眼症状にて発症したサ症である (Figure 2)。同時期に胸部X線検査にてBHLが認められ、血清ACEの上昇 (36.2 U/L : 正常値7.0-24.0 U/L)、リゾチーム値の上昇 (10.7 g/ml : 正常値5.0-10.2 g/ml) などより臨床診断群として、サ症 (stage I) と診断された。第1子出産後は、BHLが消失し、眼症状もみられなかった (stage 0)。数ヶ月毎の定期観察をされており、1996年9月の検査では、ACE 15.0 U/L であった。1997年3月、第2子出産。同年6月

に出産後の定期検診のため来院。眼所見に異常はなかったが、胸部X線上、両側全肺野に粒状影が認められ、血清ACE値も31.6 U/Lと上昇した。経気管支肺生検 (transbronchial lung biopsy : TBLB) にて、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を確認し、サ症の悪化 (stage III) と診断した。咳嗽が出現したため10月よりステロイド内服治療を開始。胸部X線上の粒状影は、数ヶ月後には消失し (stage 0)、1998年、ステロイドを中止した。妊娠について注意を促したが、1999年妊娠判明。挙児希望が強く、2000年3月、第3子出産。同年5月に再び、両側全肺野に粒状影が出現 (stage III) したため、ステロイド内服治療を開始し、数ヶ月後には粒状影が消失し、現在に至っている。

当院にて観察しえた3症例9妊娠8分娩1流産における出産前後のサ症の病勢についてをまとめると、3症例の9妊娠については、妊娠中の悪化は1例もみられなかった。また、出産後では、2症例における3分娩で、明らかなサ症の病勢の悪化がみられ、ステロイド治療を必要とした。

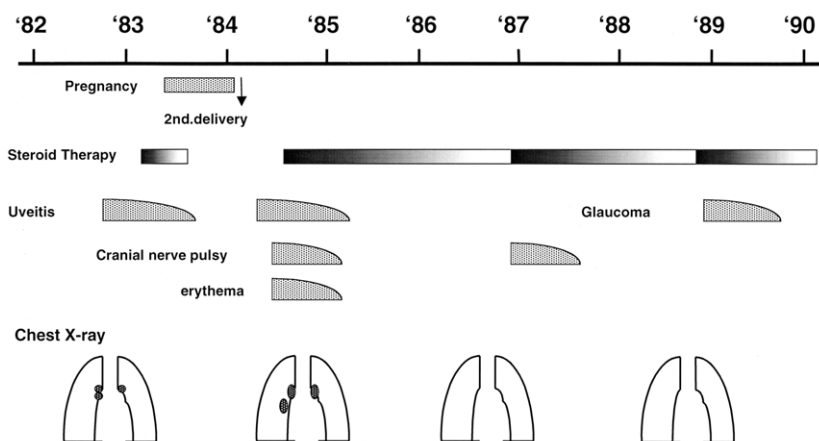


Figure 1 Clinical course of case #2.

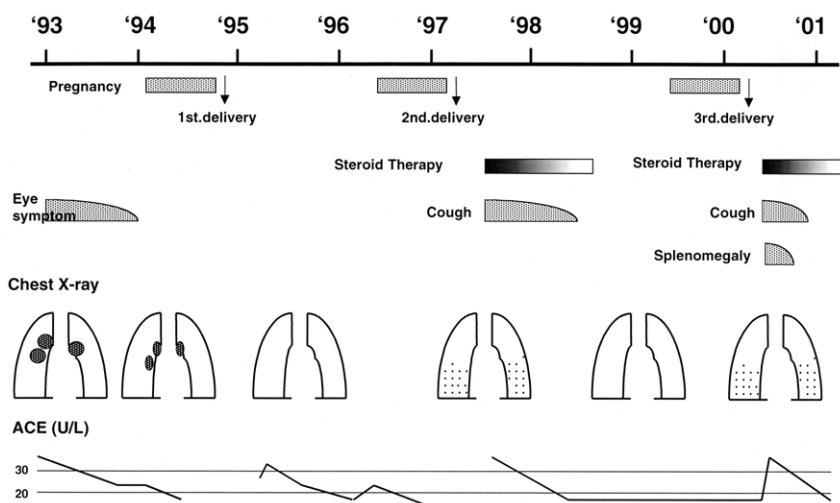


Figure 2 Clinical course of case #3.

## 考察

今回、我々が検討したのは、当院でサ症と臨床診断された、20歳から45歳までの43症例のうち、当院において、妊娠および出産の経過を観察しえた、3症例9妊娠8分娩1流産における出産前後のサ症の病勢である。

症例1は、18歳時に発症した眼サルコイドーシスである。約7年間のステロイド内服治療後は、ステロイド点眼のみで経過を観察していた。4回の出産及び1回の流産後、いずれも、眼症状の増悪は認めず、他の臓器症状も出現しないまま、現在は無治療で経過観察中である。

症例2は、一度目の妊娠はサ症の発症前であり今回の検討から除外している。26歳時、眼症状より発症し、ステロイド内服治療を行ったが、第2子妊娠が判明したため、漸減中止となった。出産4ヶ月後に、突然の発語障害、嚥下障害が出現し、BHLが認められ、血清ACEが高値であり、下腿に出現した環状紅斑の生検結果より、サ症とそれによる多発性脳神経麻痺と診断した。眼症状も、出産3ヶ月後から悪化しており、出産を機に多臓器にわたって症状が出現していると考えられた。

症例3は、第1子出産後に血清ACE値が一過性に上昇したものの、その後正常化し、BHLも認められなくなったため、サ症が自然寛解に向かいつつあると判断していた。しかし、第2子出産3ヶ月後の検診で、胸部X線写真で全肺野に粒状影がみられ、TBLBの結果より、サ症悪化と判断した。ステロイド内服を開始し、漸減中止後1年して、再び妊娠。出産2ヶ月後には、2度目の再増悪を確認した。

ここで注目すべき点は、症例2、症例3とも出産2~4ヶ月後に、サ症悪化の症状が出現していることである。

サ症と妊娠については、いくつかの報告がある。1951年にDonaldsonが3例のサ症の妊娠、出産後の経過を報告し<sup>9)</sup>、1症例に産後一時的に胸部X線所見に悪化をみるも、他の2例では妊娠はサ症の経過に影響を与えなかった。Mayokらは10例16妊娠を報告し、妊娠期はサ症の病勢は軽快し、分娩後に悪化すると注意を喚起している<sup>10)</sup>。しかし、Reisfield<sup>2)</sup>はサ症10例17妊娠について、妊娠中サ症は3例で改善を示したが、全体として妊娠はサ症に影響なしと報告し、O'Leary<sup>3)</sup>は、サ症23例28妊娠について妊娠中サ症改善は17%、分娩後悪化は16%あったが、全体として妊娠はサ症に影響なしと報告した。その後、de Regt<sup>4)</sup>も、分娩後悪化例はあるが、おおむね、妊娠は病勢に影響しないと結論した。しかし、Aghaらは<sup>5)</sup>、18例35妊娠を検討し、3症例が出産後に病勢が悪化し続けていることを報告した。Selroos<sup>6)</sup>もde Regt, Aghaらの報告した悪化症例に自験の結果を併せて、サ症に罹患歴のある患者はすべて、出産後6ヶ月の間にチェックしたほうがいと結論した。

今回の我々の検討でも、致死的な症例はなかったものの、症例2は、出産3ヶ月後に突然発症した嚥下障害で、窒息しそうになったエピソードがあった。また、出産前にはみられなかった全身症状が出現するなど、明らかなサ症の病勢の悪化をみた。症例3においても、第1子出産後は、胸部X線所見もstage 0となり、サ症が完全寛解になったと判断できたが、第2子出産後3ヶ月後、第3子出産2ヶ月後とも、胸部X線所見がstage 0からstage IIIになり、血液ガス、呼吸機能なども悪化していた。日本における立花らの全国集計では、妊娠前の胸部X線所見にて、stage 0であった69例中、分娩後肺外病変の悪化がみられたものは12例(17.4%)あり、stage 0からstage IIIへのサ症病変の悪化がみられたものは、69例中5例(7.2%)あったと報告されている<sup>1,8)</sup>。

これらの結果から、出産2~4ヶ月後の産褥期には、産婦人科のみではなく、内科、皮膚科、眼科などで、多臓器にわたって注意深く全身検索を行う必要があると考えられた。

このような出産前後の急激な病勢の変化は、妊娠期および分娩後の内因性ステロイドホルモン量の変化によって生じるとされている。妊娠中、徐々に上昇していた副腎皮質ホルモン量は、出産後6週間で妊娠前値にもどるとの報告もあり<sup>11)</sup>、こうしたホルモンの体内動態の変化が、出産後の悪化につながると推測される。また最近では、妊娠期、出産後の健常母体のリンパ球のサイトカイン産生能の検討から、妊娠中は、Th1/Th2バランスに変化はないが、出産後2~4ヶ月後にTh1サイトカインが上昇するという報告がある<sup>12)</sup>。このような変化が出産後のサ症の病勢に影響を及ぼしている可能性もある。

さらに注目すべき点は、症例2、症例3ともに、悪化部位が初発部位と異なり、かつ重篤になっている点である。症例2においては、眼症状が主であったが、増悪時は、眼症状に加え、神経、皮膚、肺門リンパ節と多岐にわたっている。症例3では2回目の妊娠後は、悪化は胸部のみではあったが、stage 0からstage IIIへ移行しており、3回目の分娩後は、胸部所見に加えて脾腫も指摘された。

サ症の原因は今日に至るまで不明ではあるが、その病理組織像は、過敏性肉芽腫を呈している。*Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) や抗酸菌などの感染因子に対する遅延型アレルギー反応が、サ症の病因に関与しているとの考えがあるが、症例3にみられたような過敏性肺炎類似の胸部X線所見は、確かに何らかの吸入抗原によるIV型アレルギー反応が関与する印象を与える。また3度目の出産後の悪化所見として、胸部所見に脾腫も加わったことは、このようなアレルギー反応のブースター効果のようにも受け取れる。妊娠・出産という体内動態の変化が、何らかの因子に対するアレルギー免疫反応に影響を及ぼすことにより、サ症の病勢

に影響しているのかもしれない。

### 結論

当院で妊娠 出産後を観察しえた、サ症の3症例9妊娠8分娩につき、その前後でのサ症の病勢を検討した。1症例における5妊娠4分娩前後では、病勢に変化はなかった。2症例の4妊娠4分娩において、妊娠中の悪化はなかったが、3分娩にて2~4ヶ月後の時点でサ症の増悪をみた。いずれもステロイド治療を要し、寛解に至った。

妊娠可能期のサ症症例においては、疑い症例も含めて、出産が病勢に大きな影響を及ぼすことを認知し、特に出産2~4ヶ月後の産褥期には、産婦人科のみならず、内科、皮膚科、眼科などで、多臓器にわたって注意深く観察する必要があると考えられた。

### 謝辞

本調査にあたりご協力頂きました、富山医科薬科大学産婦人科学教室、眼科学教室、皮膚科学教室、第二内科学教室の諸先生方に深謝いたします。

### 引用文献

- 1) 立花暉夫. サルコイドーシスの全国臨床統計. 日本臨床 1994; 52: 1508-1515.
- 2) Reisfield DR. Boeck's sarcoid and pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1958; 75: 795-801.
- 3) O'Leary JA. Ten-year study of sarcoidosis and pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1962; 84: 462-466.
- 4) de Regt RH. Sarcoidosis and pregnancy. Obstet Gynecol 1987; 70: 369-372.
- 5) Agha FP, Vade A, Amerndola MA et al. Effects of pregnancy on sarcoidosis. Surg Gynecol Obstet 1982; 155: 817-822.
- 6) Selroos O. Sarcoidosis and pregnancy: a review with results of a retrospective survey. J Intern Med 1990; 227: 221-224.
- 7) 細田 裕, 泉 孝英, 小高 稔 他: Sarcoidosisと妊娠. 日胸: 1971: 305-313.
- 8) 立花暉夫, 平賀洋明, 岩井和郎 他: 妊娠, 分娩とサルコイドーシスの予後. 厚生省びまん性肺疾患調査研究班平成3年度研究報告書. 1991: 190-191.
- 9) Donaldson SW, Tompesett AC, Grekin RH et al. Sarcoidosis. V. The effect of pregnancy on the course of the disease. Ann Intern Med 1951; 34: 1213-1218.
- 10) Mayok RL, Sullivan RD, Greening RR et al. Sarcoidosis and pregnancy. J A M A 1957; 164: 158-163.
- 11) Brien TG. A longitudinal study of the free cortisol index in pregnancy. Br J Obst Gynecol 1976; 83: 361-367.
- 12) Shimaoka Y, Hidaka Y, Tada H et al. Changes in cytokine production during and after pregnancy. Am J Reprod Immunol 2000; 44: 143-147.