

## 診 療

# 妊娠に成功した Sheehan 症候群の 1 例： 症例報告および文献的考察

茅ヶ崎徳洲会病院産婦人科

井上 裕美 福島 安義 林 國倩

## Sheehan's Syndrome with Successful Pregnancy : A Case Report

Hiromi INOUE, Yasuyoshi FUKUSHIMA and Kuo Chien LIN

Department of Obstetrics and Gynecology, Chigasaki Tokushukai Medical Center, Kanagawa

**Key words:** Postpartum hypopituitarism • Pregnancy • Delivery • Sheehan's syndrome

## 緒 言

Sheehan 症候群の患者が妊娠することはまれであるが、今回我々は replacement therapy によって再度妊娠し、第 2 子を得た症例を経験した。1937 年 Sheehan が Sheehan 症候群の患者の妊娠例を初めて発表して以来、いくつかの報告があるが、今回それらの内、Sheehan 症候群の確定診断がされている 23 の症例 (英文文献より) について、主に産科学的側面からその妊娠の予後と分娩方法に注目して、検討を行つたので一緒に報告する。さらに本邦の 14 症例についても若干の検討を行つた。

## 症 例

35 歳の経産婦

既往歴：33 歳虫垂炎の手術。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：患者は第 1 子出産 (1982 年) に至るまで生来健康であつた。その分娩に際し胎児仮死のため帝王切開術を施行され、術中大量の出血を生じているが輸血はされなかつた。分娩後乳汁分泌はなく、剃毛後の恥毛の発育は不完全であつた。その後、易疲労感、食欲低下、耐寒性低下および腋毛の脱毛等の症状が出現した。分娩 10 カ月後に月経になつたが、妊娠前は規則的であつた月経の間隔は分娩後は不規則となつた。1984 年 10 月、当院に意識混濁にて入院となる。

入院時所見：意識状態；昏睡。血圧 90/60，体温 32.3℃。恥毛および腋毛がうすいこと以外、身体所見では異常を認めなかつた。

入院時の諸検査：血算は正常範囲。血糖は 34 mg/dl と著しい低血糖状態であつた。

入院後の内分泌学検査：( ) 内は正常値。甲状腺機能検査は正常範囲。早朝の血中 Cortisol 1.0 μg/dl 以下 (3.7~13.0)，ACTH 20 pg/ml 以下 (10~70)，24 時間蓄尿中 17-OHCS 1.1 mg/24h (1.5~5.8)，PRL 5.1 ng/ml，GH 1.1 ng/ml，LH 18 mIU/ml および FSH 14 mIU/ml であつた。Cortisol，ACTH，PRL および GH の低下を認めたため、さらに視床下部一下垂体系の内分泌学検査を行つた。LH-RH (100 μg i.v.) の負荷試験に LH，FSH は共に正常範囲の反応を示した。TRH (500 μg i.v.) の負荷試験では、TSH は正常範囲の反応を示したが、PRL は反応を示さなかつた。Insulin test (0.05 unit of regular insulin/kg) は著明な低血糖をひきおこしたが、GH も Cortisol も反応しなかつた。ACTH 投与後、血中 Cortisol は 1.0 μg/dl から 10.9 μg/dl に、尿中 17-OHCS も 1.2 ng/day から 2.9 ng/day と上昇した (表 1)。

頭部の CT Scan は empty sella を示した。

以上の結果から、Sheehan's syndrome with partial pituitary insufficiency と診断し、Hydrocortisone (30 mg/day) が投与され、患者は

表1 Results of endocrine tests

| Plasma Levels               | LH-RH           |                | TRH           |                     | Hypoglycemia & others <sup>a,b</sup> |                            |                    |
|-----------------------------|-----------------|----------------|---------------|---------------------|--------------------------------------|----------------------------|--------------------|
|                             | LH              | FSH            | PRL           | TSH                 | GH                                   | Cortisol                   | 17-OHCS            |
| Normal Value                | mIU/ml<br>10~33 | mIU/ml<br>8~19 | ng/ml<br>0~30 | $\mu$ U/ml<br>0~8.0 | ng/ml<br>0~5                         | $\mu$ g/dl<br>3.7~13.0     | ng/day<br>1.5~5.8  |
| Basal Value                 | 18              | 14             | 5.1           | 9.7                 | 1.1<br>(1.6) <sup>a</sup>            | 1.0                        | 1.2                |
| Peak Value<br>after Stimuli | 47              | 20             | 6.2           | 22.1                | 1.9<br>(9.4) <sup>a</sup>            | 1.0<br>(10.9) <sup>b</sup> | (2.9) <sup>b</sup> |

\*Stimuli <sup>a</sup> GHRH infusion (1 $\mu$ g/kg i.v.) <sup>b</sup> ACTH infusion (0.25mg/in 8h)

著明な症状の改善をみた。3週間後、24時間投薬を休み、GHRH 負荷試験が行われた。GH は負荷前1.6ng/ml, 負荷後45, 60, 90分値は、各々9.4, 9.1, 5.9ng/mlであつた(表1)。開始後3カ月患者は妊娠し、翌年再び帝王切開にて健康な男児を娩出した。予想されたとおり、産後の乳汁分泌はなかつた。

### 考 察

最近の Sheehan 症候群に関する注目すべき点は、1) その原因について autoimmune polyendocrinopathy (hypophysitisを含む) という概念を用いて説明しようとする試み<sup>11)</sup>と、2) “the classical Sheehan’s syndrome”にみられる典型的な臨床症状を示さない、いわゆる partial 又は atypical hypopituitarism を呈する妊娠症例が数多く報告されてきたことである<sup>13)18)21)27)</sup>。我々の症例も Sheehan’s syndrome with partial hypopituitarism (ACTH および PRL 欠損) のそれと一致した。

Sheehan 症候群患者の妊娠報告例は少なく、その妊娠の risk, 予後および分娩方法について未だ不明な点が多い。Grimes et al.<sup>14)</sup>は、英文文献より記載が充分で病理組織学又は内分泌学的に Sheehan 症候群と診断した妊娠症例19名を検討し、その予後について報告している。今回我々は Grimes et al. の症例18名(詳細不明の1名を除く)に、さらに1980年以降に報告のあつた5例と我々の症例を加え、合計24名の48回の妊娠についてその妊娠の予後および今まで検討されなかつた分娩方法を中心に検討を試みた<sup>9)10)12)~14)16)~32)</sup>。

24名中11名は Replacement therapy (以下 RT

表2 Outcome of 48 pregnancies in Sheehan’s syndrome

|                        | Without Therapy | With Therapy |
|------------------------|-----------------|--------------|
| <b>Pregnancy</b>       | 25              | 23           |
| Live births            | 13(52%)         | 19(83%)      |
| Spontaneous abortions  | 11(44%)         | 3(13%)       |
| Stillbirths            | 1(4%)           | 1(4%)        |
| <b>Delivery</b>        | 14              | 20           |
| Vaginal                | 11(79%)         | 14(70%)      |
| Live births            | (10)            | (13)         |
| Stillbirths            | (1)             | (1)          |
| Cesarean Section       | 2(14%)          | 6(30%)       |
| Unknown                | 1(7%)           | 0            |
| <b>Maternal deaths</b> | 3(27%)          | 0            |

と略す) なしに妊娠を経験していたが、このうち3名は後に治療を受け再び妊娠している<sup>14)20)29)</sup>。また、RT の他に Clomiphene を使用されて妊娠した症例が1例あつた<sup>18)</sup>。

Sheehan 症候群の妊娠経過について検討してみた(表2)。24名48回の妊娠のうち、RT を受けないで妊娠したのは11名25回、治療を受けて妊娠したのは16名23回(この内3名5回の妊娠は途中から RT を受けている)であつた。RT を受けていない妊娠のうち、生産は13例(52%)、流産11例(44%)、死産1例(4%)、分娩後の母体死亡例3例(27%)であつた。一方 RT を受けている妊娠のうち、生産は19例(83%)、流産3例(13%)、死産1例(4%)であつたが、母体死亡例は1例もなかつた。流産は治療されている症例よりも、治療されていない症例に多く、その頻度も治療さ

れていない群では44%と高く、自然の流産率をかなり上回っており、RTの重要性を示していた。

分娩方法については、妊娠48例中、流産の14例を除く34例について検討したが、経腔分娩は25例(74%)、帝王切開は8例(24%)に施行され、残り1例は記載なしであった(表2)。このうち、RTを受けていない症例では、11例(79%)が経腔分娩しており、このうち1例が死産であった。帝王切開術は2例(14%)に施行されていた。RTを受けている症例のうち14例(70%)が経腔分娩で、そのうち1例が死産であった(この症例は骨盤位分娩)。6例(30%)は帝王切開術を施行されていた。帝王切開術の適応については、RTを受けていない症例中1例は中毒症、他の1例は不明、またRTを受けている6例の適応は、1) 双胎、骨盤位、尿崩症合併、2) 前置胎盤、3) 胎盤機能不全、4) 前回帝切、5) 不明2例であった。もし不明の3例がSheehan症候群の適応で帝王切開を施行されていたとしても、それは全体の約9%で、Sheehan症候群を合併した妊婦の分娩方法の多くは経腔分娩がなされていることが示された。なお母体死亡例3例は、すべてRTを受けていない症例で、2例は経腔分娩後、1例は帝王切開術後に生じていた。これは治療を受けていないSheehan症候群の妊婦にとって、分娩というストレスがいかに重要なrisk factorであるかを示唆している。

本邦でのSheehan症候群発症後の妊娠に関して、我々が調べた限りでは、19名33回の妊娠報告例がある。その内人工中絶例(4名6回の妊娠)および発症後分娩方法不明例(6名13回の妊娠)を除く10名14回の妊娠(1名は人工中絶と自然流産を経験)について検討を行ってみると<sup>1)~8)15)</sup>、14回の妊娠症例中RTを受けて妊娠したものはわずか2例(2例はともに生産)で、RTなしの12例中3例(25%)が流産で、残り9例が生産だった。死産および母体死亡例は1例も認められなかった。分娩方法については、帝王切開術を受けたものはRTなしの症例の1例(適応は予定日超過)で、他の症例はすべて経腔分娩が行われていた。以上本邦症例においても、RTを受けていない場合に流産が多い傾向が示唆された。

今回我々は、Partial hypopituitarism 患者の妊娠を経験した。さらに今まで報告されたSheehan症候群患者の妊娠症例について、特にその妊娠のrisk、予後および分娩方法について検討した結果、無治療症例に流産率および母体死亡率が高いことが判明した。また分娩方法については、他に帝王切開の適応がない限り、経腔分娩を行っている症例が殆どで、特に治療されているSheehan症候群患者の経腔分娩は可能であると考えられた。

本論文の要旨はXII World Congress on Fertility & Sterility (Singapore)に於て発表した。稿を終えるに当たりご協力下さった当院内科の福山次郎先生に深謝致します。

#### 文 献

1. 加藤督介, 川戸正文, 吉田幸一郎, 佐藤昭夫: 長年貧血といわれたSheehan症候群の1例. 日内会誌, 64: 74, 1975.
2. 前田芳夫, 五反田満幸, 松岡 樹, 神崎健至, 有山尊郎, 堤枝文雄, 松崎育郎, 野添新一, 田中弘充, 川 明: Sheehan症候群発症後に妊娠した1症例. 最新医学, 40: 409, 1985.
3. 中村 晋, 数井忠一, 室久敏三郎, 中村 茂, 高井健一: Sheehan氏症候群の1例. 治療, 50: 1167, 1968.
4. 中山 章, 宮本正治, 齊藤善蔵, 波佐谷兼綱: 精神症状を呈したSheehan症候群の1例. 日内会誌, 65: 293, 1976.
5. 新実光郎, 戸谷有二, 南川 豊, 松井信夫: 妊娠中の低血糖性昏睡により診断されたSheehan症候群の1例. 日内会誌, 68: 1169, 1979.
6. 野島直樹, 内藤泰雄, 野間興二, 伊藤千賀子, 川手亮三: 非定型的並びに定型的Sheehan症候群の6例. 広島医学, 23: 628, 1970.
7. 高田宗之, 長田清明, 山崎 洋, 船木悦郎, 野村岳而: 低血糖昏睡で入院したSheehan症候群の1例. 日内会誌, 67: 1440, 1978.
8. 堤 博久, 青野敏博, 山本美代子, 田坂憲一, 倉智敬一, 福本泰明, 岡田義昭: 不全型Sheehan症候群の2例における妊娠, 分娩. ホと臨, 28: 51, 1980.
9. Barbieri, R.L., Randall, R.W. and Saltzman, D.H.: Diabetes insipidus occurring in a patient with Sheehan's syndrome during a gonadotropin-induced pregnancy. Fertil. Steril., 44: 529, 1985.
10. Bowers, J.H. and Jubiz, W.: Pregnancy in a patient with hormone deficiency. Arch. Intern. Med., 133: 312, 1974.
11. CPC: Primary hypothyroidism and

- hypopituitarism in a young woman. *Am. J. Med.*, 77 : 319, 1984.
12. *Farquharson, R.E., Belt, T.H. and Duff, G.L.* : Simmond's disease: Clinical and pathological observations on four cases. *Trans. Am. Clin. Climatol.*, 54 : 106, 1938.
  13. *Giustina, G., Zuccato, F., Salvi, A. and Candrina, R.* : Pregnancy in Sheehan's syndrome corrected by adrenal replacement therapy. Case report. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 92 : 1061, 1985.
  14. *Grimes, J.E. and Brooks, M.H.* : Pregnancy in Sheehan's syndrome: Report of a case and review. *Obstet. Gynecol. Surv.*, 35 : 481, 1981.
  15. *Imura, H., Yoshimi, H., Seino, Y., Koyama, O., Hattori, M., Sakamoto, N., Kato, Y. and Matsu-kura, S.* : Sheehan's syndrome with subsequently developed diabetes mellitus: Endocrinological studies. *Jap. J. Med.*, 15 : 333, 1976.
  16. *Israel, S.I.* : Unrecognized pituitary necrosis (Sheehan's syndrome): A cause of sudden death. *J.A.M.A.*, 148 : 189, 1952.
  17. *Jackson, I.M.D., Whyte, W.G. and Garrey, M.M.* : Pituitary function following uncomplicated pregnancy in Sheehan's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 29 : 135, 1969.
  18. *Jialal, I., Moodly, J. and Joubert, S.* : Successful pregnancy following clomiphene citrate therapy in Sheehan's syndrome. *Fertil. Steril.*, 42 : 796, 1984.
  19. *Koplin, R.S., Rosen, R., Brener, J.L. and Gordon, G.G.* : Pregnancy with Sheehan's syndrome after replacement therapy. *N.Y. State. J. Med.*, 72 : 1157, 1972.
  20. *Martin, J.E., MacDonald, P.C. and Kaplan, N.N.* : Successful pregnancy in a patient with Sheehan's syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 282 : 425, 1970.
  21. *Moreira, A.C., Maciel, L.M.Z., Foss, M.C., Verissimo, J.M.T. and Iazigi, N.* : Gonadotropin secretory capacity in a patient with Sheehan's syndrome with successful pregnancy. *Fertil. Steril.*, 42 : 303, 1984.
  22. *Moszkowski, E.F.* : Postpartum pituitary insufficiency: Report of five unusual cases with long-term follow-up. *South. Med. J.*, 66 : 878, 1973.
  23. *Murdoch, R. and Govan, A.D.T.* : Therapeutic effect of subsequent pregnancy in Simmond's disease. *J. Obstet. Gynecol.*, 58 : 18, 1951.
  24. *Polishuk, W.Z., Palti, Z., Rabau, E., Lunenfeld, B. and David, A.* : Pregnancy in a case of Sheehan's syndrome following treatment with human gonadotropins. *J. Obstet. Gynecol. Br. Commonw.*, 72 : 778, 1965.
  25. *Rizek, J.E. and deAndino, A.M.* : Pregnancy in Sheehan's syndrome. *Biol. Assoc. Med. P. R.*, 58 : 73, 1966.
  26. *Schneeberg, N.G., Perloff, W.H. and Israel, S.L.* : Incidence of unsuspected Sheehan's syndrome. Hypopituitarism after postpartum hemorrhage and/or shock-Clinical & Lab. study. *J.A.M.A.*, 172 : 20, 1960.
  27. *Shahmanesh, M., Aliz, Pourmand, M. and Nourmand, I.* : Pituitary function test in Sheehan's syndrome. *Clin. Endocrinol.*, 12 : 303, 1980.
  28. *Sheehan, H.L.* : Post-partum necrosis of the anterior pituitary. *J. Pathol. Bact.*, 45 : 189, 1937.
  29. *Sheehan, H.L. and Murdoch, R.* : Postpartum necrosis of the anterior pituitary, effect of subsequent pregnancy. *Lancet*, 2 : 132, 1938.
  30. *Sheehan, H.L. and Murdoch, R.* : Postpartum necrosis of the anterior pituitary, production of subsequent pregnancy. *Lancet*, 1 : 818, 1939.
  31. *Turksoy, R.N., Rogers, J., Kennison, R.D. and Finlayson, W.J.* : Spontaneous ovulation and conception after cessation of human gonadotropin therapy in a patient with Sheehan's syndrome. *J. Reprod. Med.*, 8 : 299, 1972.
  32. *Wright, A.D.* : Pregnancy and hypopituitarism. *Proc. R. Soc. Med.*, 59 : 1280, 1966.

(No. 6356 昭63・4・19受付)